

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

大脳皮質基底核症候群の背景病理を示唆する臨床所見の同定

研究分担者： 下畑享良

国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科

研究要旨

大脳皮質基底核症候群(CBS)は、大脳皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、アルツハイマー病(AD)など多数の背景病理をもつ疾患群である。本邦における既存の臨床診断基準の感度および特異度を明らかにするとともに、CBS の背景病理を予測する臨床症候を明らかにするために実施した。J-VAC study group で集積した CBD 32 例および CBD mimics 32 例のうち、CBD-CBS 16 例、PSP-CBS 14 例、AD-CBS 6 例の初発時、診察時、全経過の臨床症候の出現頻度、主要症候出現までの期間(中央値)と出現順について比較した。初発時の歩行障害と早期の易転倒性は、3 者に共通した臨床症候であったが、初発時のすくみ足、振戦は、CBD-CBS を、構音障害の存在は PSP-CBS を、ミオクローヌス、錐体路徴候は、AD-CBS を示唆する所見と考えられた。これらは、CBS の背景病理を予測する上で重要な臨床症候として同定した。研究結果をもとに、本邦初の大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準(案)を班会議で提案した。

A. 研究目的

大脳皮質基底核症候群(CBS)は、大脳皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)、アルツハイマー病(AD)など多数の背景病理をもつ疾患群である。CBS の背景病理を予測する臨床症候を明らかにし、より精度の高い診断基準(案)を作成することを目的に本研究を実施した。

B. 研究方法

J-VAC study group で集積した CBD 32 例および CBD mimics 32 例の臨床情報をもとに、大脳皮質基底核症候群の背景病理の同定、および現在用いられている臨床診断基準の妥当性検証を行った。2 年目は、4R-tauopathy の診断基準の妥当性を検討した。最終年度は、大脳皮質基底核症候群の背景病理を示唆する臨床症候について検証するため、CBD-CBS 16 例、PSP-CBS 14 例、AD-CBS

6 例の初発時、診察時、全経過の臨床症候の出現頻度、主要症候出現までの期間(中央値)と出現順について比較した。

(倫理面への配慮)

研究倫理審査委員会の承認のもと実施した。

C. 研究結果

本邦の大脳皮質基底核症候群の背景病理の内訳は、CBD(33.3%)、PSP(29.2%)、AD(12.5%)の順で多く、FTLD-TDP、DLB、GGT など多様なプロテインパチーが含まれていた。現在の Armstrong 基準の感度は、possible 68%、probable 46%、特異度は、possible 47%、probable 75%であった。

4R-tauopathy の診断基準を検証したところ、感度は、診察時 83%、全経過で 100% 特異度は、診察時 50%、全経過では 25%で

あった。

CBD-CBS 16 例, PSP-CBS 14 例, AD-CBS 6 例の初発時, 診察時, 全経過の臨床症候の出現頻度, 主要症候出現までの期間 (中央値) と出現順について比較した。

CBD-CBS の症例では, 初発時のすくみ足 (CBD-CBS 64% 対 PSP-CBS 0%, $P = 0.034$), および振戦 (CBD-CBS 40% 対 PSP-CBS 0%, $P = 0.017$) の出現頻度が PSP-CBS に比べて高く, 初発時の構音障害の頻度は CBD-CBS に比べて PSP-CBS の方が高かった (PSP-CBS 86% 対 CBD-CBS 30%, $P = 0.0498$)。診察時の構音障害の頻度は, AD-CBS に比べ PSP-CBS の方が高かった (PSP-CBS 82% 対 AD-CBS 0%, $P = 0.019$)。錐体路徴候陽性の頻度は, 診察時 (AD-CBS 100% 対 PSP-CBS 31%, $P = 0.011$), 全経過 (AD-CBS 100% 対 PSP-CBS 46%, $P = 0.044$) とともに PSP-CBS に比べ AD-CBS の方が高かった。ミオクローヌス (AD-CBS 83% 対 PSP-CBS 17%, $P = 0.013$) と性格変化 (AD-CBS 80% 対 PSP-CBS 9%, $P = 0.013$) の頻度は, 全経過で PSP-CBS に比べ, AD-CBS の方が高かった。主要症候出現までの期間, 出現順については, CBD-CBS では, 歩行障害 (中央値 0.0 年), 転倒 (1.5 年), 行動変化 (2.5 年), 認知機能低下 (3.0 年) の順に出現していた。一方, PSP-CBS では, 歩行障害 (0.0 年), 言語障害 (1.0 年), 転倒 (1.0 年) が出現し, 核上性眼球運動障害 (6.0 年) は遅れて出現した。AD-CBS は, 歩行障害 (0.0 年), 認知機能低下 (1.0 年), 転倒 (2.0 年), 言語障害 (2.0 年) の順であった。

D. 考察

現在用いられている Armstrong 基準の特異度, 感度は低く, 4R-tauopathy の診断基準でも感度は高いが, 特異度が低い結果であっ

た。そのため, 新たな診断基準の作成が必要である。特に, CBS は多様な背景病理を含むため, 背景病理を示唆する臨床所見の同定が必要と考えた。結果からは,

初発時の歩行障害と早期の易転倒性は, 3 者に共通した臨床症候であったが, 初発時のすくみ足, 振戦は, CBD-CBS を, 構音障害の存在は PSP-CBS を, ミオクローヌス, 錐体路徴候は, AD-CBS を示唆する所見と考えられた。これらは, CBS の背景病理を予測する上で重要な臨床症候と考えた。

これらの結果をもとに, CBD の新たな臨床診断基準 (案) を提案した。

E. 結論

初発時のすくみ足, 振戦は, CBD-CBS を, 構音障害の存在は PSP-CBS を, ミオクローヌス, 錐体路徴候は, AD-CBS を示唆する所見である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 林 祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齊藤祐子, 小森隆司, 内原俊記, 林 健太郎, 佐野輝典, 齋藤由扶子, 池内 健, 饗場郁子, J-VAC-study group. 本邦における CBD mimics の臨床的特徴 (J-VAC study)

日本神経学会学術集会 2021 年 5 月, 京都.

2) 饗場郁子, 林 祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 若林孝一, 小森隆司, 齊藤祐子, 池内健, 長谷川成人, 中島健二, J-VAC 研究グループ. わが国における大脳皮質基底核症

候群の臨床と病理. 日本神経学会学術集会
2021年5月, 京都.

3) 林 祐一, 下畑享良. 非定型パーキンソン
ズムの臨床; update 2021 大脳皮質基底核変
性症: 臨床診断をめぐる問題点. 第39回日
本神経治療学会学術集会[シンポジウム].
津, 2021.

4) 林 祐一, 饗場郁子, 下畑享良, 吉田眞
理, 齊藤祐子, 若林孝一, 小森隆司, 長谷川
成人, 池内 健, 中島健二, J-VAC study
group. 大脳皮質基底核症候群における 4R-
tauopathy を示唆する所見および診断基準
の検証. 日本神経学会学術集会 2022年5月,
東京.

5) 饗場郁子, 林 祐一, 下畑享良, 吉田眞理,
齊藤祐子, 若林孝一, 小森隆司, 長谷川成人,
池内 健, 中島健二, J-VAC 研究グループ. 大
脳皮質基底核症候群における CBD pathology
を示唆する所見および診断基準の検証. 日
本神経学会学術集会 2022年5月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし