

大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および
臨床診断基準の妥当性検証～多施設共同研究～
Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal
degeneration ~multicenter study~ (J-VAC study)

研究代表者 饗場郁子¹⁾

研究分担者 池内 健²⁾、小野寺 理³⁾、豊島靖子⁴⁾、柿田明美⁴⁾、高橋 均⁴⁾、下畑享良⁵⁾、
吉田真理⁶⁾、村山繁雄⁷⁾、徳丸阿耶⁸⁾、長谷川成人⁹⁾、矢部一郎¹⁰⁾、小森隆司¹¹⁾、若林孝一¹²⁾、
齋藤祐子¹³⁾、櫻井圭太¹⁴⁾、足立正¹⁵⁾、瀧川洋史¹⁵⁾、花島律子¹⁵⁾、中島健二¹⁶⁾、J-VAC study group

所属¹⁾国立病院機構東名古屋病院神経内科、²⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学、³⁾同 神経内科、
⁴⁾同 病理学、⁵⁾岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野、⁶⁾愛知医大加齢医科学研究所、
⁷⁾東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理(高齢者ブレインバンク)、
⁸⁾同 バイオリソースセンター、⁹⁾同 放射線診断科、⁹⁾東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分
野、¹⁰⁾北海道大学神経内科、¹¹⁾東京都立神経病院検査科、¹²⁾弘前大学脳神経血管病態研究施設脳神経病
理学講座、¹³⁾国立精神・神経医療研究センター臨床検査部、¹⁴⁾帝京大学放射線科学講座、¹⁵⁾鳥取大学脳
神経医科学講座脳神経医科学講座脳神経内科学分野 ¹⁶⁾国立病院機構松江医療センター神経内科

研究要旨

病理学的に大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)と診断された症例において遺伝子・生化学・臨床像の中間解析を行った。わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。わが国における CBD の最終臨床診断は CBD/CBS が 44%、進行性核上性麻痺 28%、アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症が各々 8%であった。臨床症候の出現頻度は、認知機能障害、遂行機能障害、歩行障害、パーキンソニズムが多く、失行をはじめとする CBS の特徴は少なかった。Armstrong 基準の感度は、診察時 43%、全経過 63%であった。今後中央病理診断、遺伝子、生化学解析の結果を合わせ、最終的な検討対象例を絞り込み、解析を行う予定である。

A.研究目的

大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) の臨床症候は多彩で、大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)は一部に過ぎず、さまざまな臨床像をとることが明らかにされた。そのため CBD の生前診断率はきわめて低い。2013 年に Armstrong らにより CBD の新しい臨床診断基準(Armstrong 基準)が提案されたが、その後の validation study によれば、感度・特異度は高くないことが示されている。わが国の CBD 患者の臨床像を多施設共同で明らかにするとともに、CBD と臨床診断した例の背景病理を検討することにより Armstrong 基準の感度および特異度を検討し、CBD に陽性的中率の高い臨床所見を抽出し、より精度の高

い臨床診断基準を作成することを目標とする。本年度は、病理学的に CBD と診断された症例の臨床像を明らかにすることを目的とする。

B.研究方法 (倫理面への配慮を含む)

対象は病理診断にて CBD と診断され、遺伝子および生化学的解析にて CBD であることが確認された症例。中央病理診断を行う研究機関(弘前大学、都立神経病院、国立精神・神経医療研究センター)では、独立して年齢・性別のみの情報を基に、病理学的に CBD の診断基準(Dickson et al. 2002)を満たすかどうかを確認する。新潟大学にて MAPT 変異の有無を、東京都医学総合研究所にてウエスタンブロット(WT)法を用いて蓄積タウのバンドパターン

が CBD に合致するかを検討する。また診療録から性別、発症年齢、死亡時年齢、初期の診断名、最終臨床診断名、発症時の症候、診療科、CBD Armstrong 診断基準の項目、CBS 改訂ケンブリッジ基準の項目、NINDS-SPSP の項目などを後方視的に調査するとともに、保管されている MRI を東京都健康長寿医療センター、名古屋市立大学へ送付し、神経放射線科医が萎縮の有無・部位、異常信号の有無などについて、性別・年齢のみの情報をもとに、客観的評価を行う。Armstrong 基準における各臨床病型の割合を調べ、感度を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。個人を特定できる個人情報収集しない。対応表は各研究機関に保管し、他の研究機関へは提供しない。本研究のデータは施設可能な部屋（東名古屋病院神経内科医局）の中に保管される。

平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し、承認された。本研究で扱う既存試料・情報の使用について、ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため、再同意の手続きは行わない。そのため、ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために、平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

C. 研究結果

現時点で把握している CBD 病理診断例 78 名のうち、凍結あり症例は 39 例で、発症時平均年齢 65.0 歳、死亡時平均年齢 72.8 歳、平均罹病期間 7.6 年であった。この中から情報が得られた症例について中間解析を行った。

(1) 遺伝子(MAPT)解析 (n=32)

解析を行った 32 検体の中で Benign polymorphism が 8 家系で見いだされた。FTDP-17 の 1 家系でベルギーから報告のある pathogenic mutation が 1 例で認められた。

(2) 生化学解析 (n=36)

36 名中 32 名は生化学的に CBD として矛盾なしと判断された。CBD の特徴(37kD)を有するが、アルツハイマー病に類似した特徴もあり判断が難しい例が 1 例、PSP パターンを示す例が 1 例、バンドが検出されなかった症例を 2 例認めた。

(3) 病理中央診断

3 症例中央病理診断が完了し、残りの症例について確認作業中。全症例の検討が終了した時点で、問題症例を審議する予定である。

(4) 臨床像 (n=35)

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 44%、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy:PSP) 28%、アルツハイマー型認知症 8%、前頭側頭型認知症 (FTD)8%、レヴィー小体病 6%であった。CBD の初期診断で最も多いのは CBD/CBS、PSP で各々 19%、ついでレヴィー小体病 (PD14%、Dementia with Lewy body3%)が 17%であったが、その他アルツハイマー型認知症 8%、FTD6%、認知症 6%など多岐にわたっていた。

Armstrong 基準における臨床病型の割合（診察時/全経過）は、probable CBS 3%/4%、possible CBS 33%/44%、Frontal behavioral-spatial syndrome(FBS) 50%/68%、non-fluent /agrammatic variant of primary progressive aphasia(naPPA) 7%/21%、progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) 45%/86%であった。また probable sporadic CBD の感度は 43%/63%、possible CBD の感度は 67%/67%であった。

D. 考察

わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。また CBD の臨床病型は CBD、PSP は欧米よりやや多く、FTD が少なく、失語が主となるタイプはなかった。Armstrong 基準で臨床病型に加えられなかった AD-like dementia はわが国でも 8%存在していた。初期診断名は欧米に比べ CBD が少なく、PSP、レヴィー小体病と初期診断されている割合が多かった。これは、今回の参加施設は神経内科が多いことに起因すると考えられた。症候の出現時期は、PSP の経過と似ているが、CBD では異常行動が早期に出現していた。

Armstrong 基準の感度は欧米の報告と同等であり、臨床病型は欧米に比べ PSPS が多く、FBS は同等で、CBS、naPPA が少なかった。

E. 結論

わが国における CBD 病理診断例の臨床症候 35 例、遺伝子 34 例、生化学 36 例の解析結果の中間解析結果を報告した。CBD 病理診断例の生前診断率は 44%で、全般性認知機能障害、歩行障害、パーキンソニズムを高頻度に認め、失行を初めとする CBS の特徴や左右差は少なかった。Armstrong 基準の感度は、診察時 43%、全経過 63%で欧米と同等であった。中央病理診断

評価、遺伝子、生化学解析の結果より、コンセンサスメETINGで最終的な対象症例を抽出予定である。

F.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

・I. Aiba, T. Shimohata, S. Murayama, K. Hasegawa, Y. Iwasaki, O. Yokota, H. Fujimura, M. Sakai, T. Yokota, I. Yabe, H. Takigawa, K. Sugaya, K. Mori, M. Ito, C. Ishida, M. Kobayashi, Y. Hashizume, T. Ikeuchi, M. Hasegawa, M. Yoshida, T. Komori, K. Wakabayashi, Y. Saito, A. Tokumaru, K. Sakurai,

K. Nakashima. Clinical features and natural history of pathologically-confirmed corticobasal degeneration:A Japanese validation study of CBD (J-VAC study). International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong) 2018.10.7

G.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