

＜シンポジウム (1)-5-1＞ Corticobasal Syndrome

CBS の臨床および背景疾患

下畑 享良¹⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：大脳皮質基底核変性症 (CBD) は神経細胞やグリア細胞における異常タウ蛋白の蓄積を特徴とする神経変性疾患である。典型的な臨床症候として、進行性、非対称性の失行をともなう akineti-rigid syndrome を呈するが、同様の臨床像を呈する症例の背景病理として、タウオパチーのほか、アミロイドパチー、TDP オパチー、 α -シヌクレイノパチー、プリオノパチーが報告されている。このため CBD の典型的な臨床像を呈する症例の臨床病名として大脳皮質基底核症候群 (CBS) を使用し、CBD は病理診断名として使用されるようになった。本稿では CBS の臨床像、診断基準、背景病理を予測する症候について概説する。

(臨床神経 2013;53:1023-1025)

Key words：大脳皮質基底核症候群, 大脳皮質基底核変性症, 診断基準, タウオパチー

はじめに

大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) の臨床診断は近年、難しいものになっている。その理由は、原著以来定着した疾患概念が、病理学的に診断が確定した症例の臨床像の見直しにより、再考を要する状況となったためである。本稿では、大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS) の疾患概念の成立について概説した後、CBS の診断基準を提示し、最後に CBS の背景病理をどのように予見すべきか議論したい。

CBD と CBS の疾患概念の変遷

CBD の疾患概念の確立

1968 年、Rebeiz らは、進行性の左右非対称な筋強剛と失行に加え、皮質性感覚障害、ミオクローヌス、alien limb sign、ジストニアをみとめる 3 症例を報告した¹⁾。その後、CBD は (1) 左右非対称、(2) 大脳皮質症状 (失行、皮質性感覚障害、alien limb sign、ミオクローヌスなど)、(3) 錐体外路徴候 (L-dopa 不応性の筋強剛、無動、ジストニア) を臨床的特徴とし、(1) 大脳皮質、線条体、黒質の神経細胞脱落とグリオーシス、(2) 大脳皮質における ballooned neuron、(3) 神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドログリアにおける異常タウ蛋白の蓄積を病理学的特徴とするという疾患概念が定着した。

CBS の提唱と背景病理の多様性

1999 年、Boeve らは CBD と臨床診断された 13 例を検討し、背景病理は CBD7 例、アルツハイマー病 (AD) 2 例、PSP1 例、Pick 病 1 例、クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) 1 例、非特

異の神経変性 1 例と多様であり、CBD を正しく診断するためには病理診断を要すると報告した²⁾。背景病理にかかわらず、CBD に特徴的な臨床像を生じた機序は、病変部位の共通性により説明できると考えた。2003 年、Boeve らは CBS を臨床診断名、CBD を病理診断名として区別して使用し³⁾、現在にいたっている。

CBD の臨床像の多様性

一方、見方を変えると、CBD も多様な臨床像を呈しうることが明らかになった。2013 年、Armstrong らは病理学的に診断された CBD 267 例の臨床像を検討し、大脳皮質基底核症候群 (CBS)、前頭葉性行動空間症候群 (frontal behavioral-spatial syndrome; FBS)、原発性進行性失語、非流暢性/失文法異型 (nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia; naPPA)、進行性核上性麻痺症候群 (progressive supranuclear syndrome; PSPS) の 4 つの臨床病型に分類した⁴⁾。さらに CBD の診断基準として、CBD 以外の背景病理をふくまないことを目的とする clinical research criteria for probable sporadic CBD と、背景病理がタウ病理である症例を拾い上げることを目的とする clinical criteria for possible CBD を設けた。

CBS の診断基準

これまでに複数の CBS の診断基準が報告されている。代表的なものとしては、Toronto 基準⁵⁾、Mayo 基準³⁾、Cambridge 基準⁶⁾ の 3 つがある。Mathew らは進行期において上記の 3 つの診断基準を満たした CBS 30 例の病初期における診断率が順に 47%、37%、73% と低く、かつ基準間の差が大きいことを示した。Mathew らはこの差が生じた理由として、認

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科 [〒 951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 757]

(受付日：2013 年 5 月 29 日)

Table 1 改訂 Cambridge 基準.

▶必須項目
1. 徐々に発症し、緩徐進行
2. L-dopa 治療の持続的効果がない
▶大項目 (最初の一つ) および小項目
1. 運動障害
Akinetic rigid syndrome (無動と筋強剛の両者をもとめる)
局所性のあるいは分節性のミオクローヌス
非対称性ジストニア
2. 皮質運動感覚障害
四肢の失行
alien limb phenomenon
皮質性感覚障害あるいは失算
3. 認知機能障害
発語および言語障害 (失語、構音障害、失書をふくむ)
前頭葉性の遂行機能障害 (前頭葉徴候、語彙の流暢性低下、そのほかの前頭葉機能テストの異常をふくむ)
視空間障害

CBS の診断のためには、必須項目すべてに加えて、大項目 (最初の一つ;太字) 2つと小項目 2つを満たす必要がある。括弧内は著者による補足説明。

知機能障害への重み付けの差が影響した可能性を考えた。このため発語・言語障害を診断の大項目に格上げし、さらに AD を示唆するミオクローヌスや視空間障害と、CBS を示唆する遂行機能障害と言語流暢性の低下を小項目に加えた Cambridge 基準の改訂版⁷⁾を作成した (Table 1)。

著者らは CBS の診断基準として、改訂 Cambridge 基準 (Table 1) を使用し、併せて Mayo 基準についても確認するのがよいのではないかと考えている。さらに前述の CBS の診断基準も併せておこなう必要がある⁴⁾。

CBS の背景病理の診断

CBS における背景病理については複数の報告があるが、総合すると CBS は半数未満で、PSP と AD が 20% 程度、パーキンソン病や CJD も原因となりうる。分子病態に着目すると、タウ、アミロイド、TDP-43、 α -シヌクレイン、プリオンの蓄積が原因となる。

CBS の背景病理の鑑別の進め方を Fig. 1 に示した⁸⁾。CBS と PSP の鑑別は難しいが、速い脳萎縮の進行⁹⁾や、脳梁前部の萎縮¹⁰⁾が CBS を示唆する可能性がある。一方、発症早期からの垂直方向サッケードの遅延、転倒、核上性眼筋麻痺が PSP を示唆する可能性がある。発症早期からのエピソード記憶障害、ミオクローヌス、口腔の失行、視力空間障害、頭頂葉血流低下

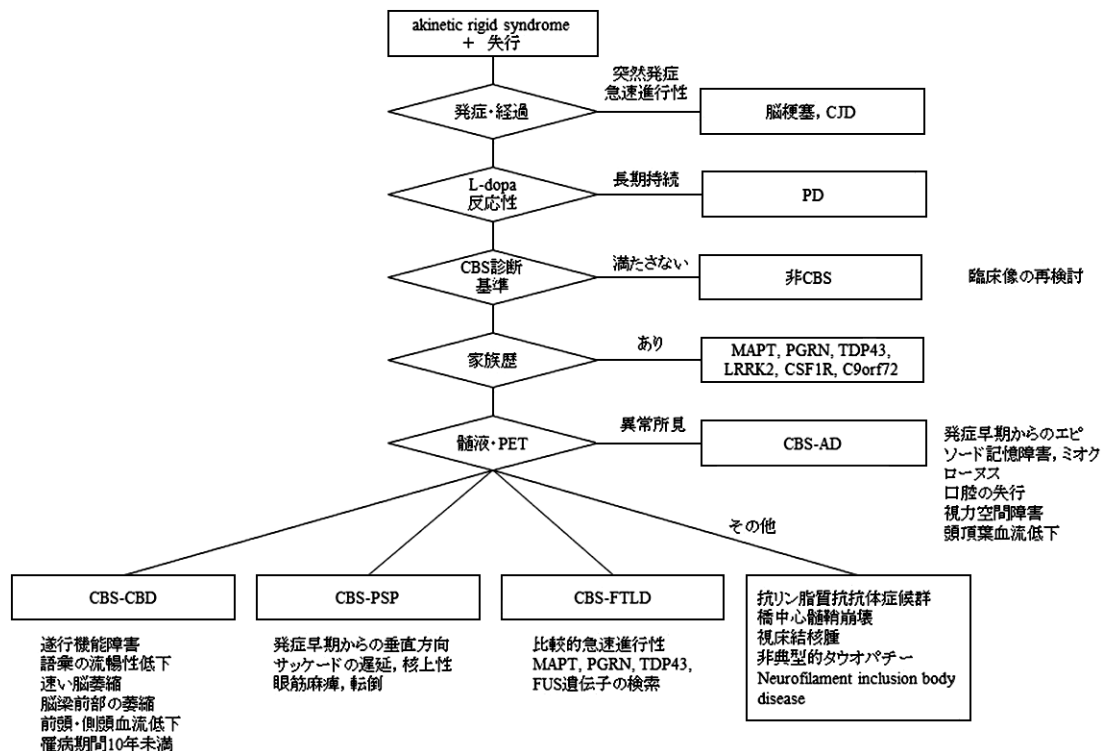


Fig. 1 CBS 背景病理の鑑別の進め方.

AD; Alzheimer disease, CBD; corticobasal degeneration, CBS; corticobasal syndrome, CJD; Creutzfeldt-Jakob disease, CSF1R; colony-stimulating-factor 1 receptor, FTL D; frontotemporal lobar degeneration, LRRK2; leucine-rich repeat kinase 2, MAPT; microtubule associated protein tau, PD; Parkinson disease, PET; positron emission tomography, PGRN; progranulin, PSP; progressive supranuclear palsy, TDP43; TAR DNA binding protein-43 kDa.

ド記憶の障害やミオクローヌスはADを示唆する可能性があり、さらに髄液タウないしリン酸化タウとA β 42の比や、 β アミロイドPETも鑑別に有用である。FTLDは急速進行性で、罹病期間が3年程度と短い。CJDは罹病期間1年未満とさらに短く、ミオクローヌスや髄液総タウの増加、MRI拡散強調画像が診断に有用である。

終わりに

将来の病態抑止治療の開発に向けて、CBDの臨床診断の精度を向上することは重要な課題である。このためには、病理学的に診断が確定した症例の臨床像、画像所見、髄液所見の経時変化を背景病理ごとに丹念に比較し、病初期から鑑別診断を可能とするバイオマーカーを同定する必要がある。今後、症例の一層の蓄積が必要であり、そのためには前方視的に症例を集積する研究計画と、ブレインバンク事業の推進などによる剖検率の向上が必要と考えられる。前者として、生体試料収集・バイオマーカー開発研究 (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD; JALPAC) が計画されている。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP, Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol 1968; 18:20-33.
- 2) Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. Neurology 1999;53:795-800.
- 3) Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. Ann Neurol 2003;54(Suppl 5):S15-19.
- 4) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80: 496-503.
- 5) Lang AE, Riley DE, Bergeron C. Cortico-basal ganglionic degeneration. Neurodegenerative diseases. Philadelphia: WB Saunders;1994. p. 877-894.
- 6) Shelley BP, Hodges JR, Kipps CM, et al. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? Mov Disord 2009; 24:1593-1599.
- 7) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:405-410.
- 8) 下畑享良, 西澤正豊. CBSの臨床. Brain Nerve 2013;65:31-40.
- 9) Whitwell JL, Jack CR, Jr, Parisi JE, et al. Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. Brain 2007; 130:1148-1158.
- 10) Kouri N, Murray ME, Hassan A, et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. Brain 2011;134:3264-3275.
- 1) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP, Jr. Corticodentatonigral

Abstract

Clinical aspects of corticobasal syndrome

Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Corticobasal degeneration (CBD) is a distinct neurodegenerative disorder characterized by neuronal and glial accumulation of abnormal tau protein. The core characteristic clinical features of the disorder include progressive asymmetric akinetic-rigid syndrome with apraxia. Pathological examinations of patients presenting such clinical presentations have indicated that several proteinopathies, including tauopathies, amyloidopathies, TDP-opathies, α -synucleinopathies, and prionopathies may underlie the same clinical phenotype. Because of this considerable clinicopathologic heterogeneity, experts use the term corticobasal syndrome (CBS) for patients with a clinical diagnosis of CBD, and reserve CBD for those whose conditions have been diagnosed on the basis of neuropathological analyses. In this review, we have focused on the clinical aspects of CBS, including its clinical presentation, diagnostic criteria, and pathological backgrounds.

(Clin Neurol 2013;53:1023–1025)

Key words: corticobasal syndrome, corticobasal degeneration, diagnostic criteria, tauopathy