

＜シンポジウム (1)-5-4＞ Corticobasal Syndrome

CBS のバイオマーカーと鑑別診断

徳田 隆彦¹⁾

要旨：Corticobasal syndrome (CBS) の原因疾患を病歴と神経学的所見のみで正しく生前診断することは困難であり、バイオマーカーの開発が求められているが、未だ確立されたものはない。生化学的バイオマーカーでは、大脳皮質基底核変性症 (CBD) と PSP はともに 4R タウオパチーであるので、髄液中の総タウ蛋白 (t-タウ) がこれまでに多く検討されている。しかし、ほとんどが剖検例ではない臨床例の検討であり、対照群あるいは PSP 群と比較して、増加していた報告と差がなかった報告とがあって確定的な結論がえられていない。個々のタウオパチーに特異的なタウ蛋白断片を髄液中に同定しようという試みがおこなわれている。

(臨床神経 2013;53:1033-1035)

Key words：大脳皮質基底核変性症, 大脳皮質基底核症候群, タウオパチー, バイオマーカー

Corticobasal syndrome (CBS) の原因疾患とその鑑別診断：原因疾患の多様性と臨床的な鑑別のポイント

CBS の原因疾患は多岐にわたり、多様な疾患および遺伝子変異が報告されている。CBS の臨床像を呈した患者の病理診断をおこなってその背景病理が確認された報告をまとめると (Table 1), 原因疾患としては大脳皮質基底核変性症 (CBD), アルツハイマー病 (AD), 進行性核上性麻痺 (PSP) などのタウオパチーが上位を占めるが、病理学的な背景は様々である。このことは、CBS の症状が、蓄積する異常蛋白質のような病変の性質によって規定されるのではなく、障害される脳の領域、すなわち前頭頭頂葉皮質とその求心・遠心線維という病変部位によって規定されていることを示して

いる。Table 1 に示したように、CBS の約半数は CBD を背景病理としているが、Kouri らはその他の原因による CBS を “CBD mimickers” と呼称して、臨床症状だけで診断することは難しいとしながらも、これらの疾患を CBD と臨床的に鑑別する上でのポイントを挙げている (Table 2)¹⁾。臨床的にえられるその他の情報で CBS の鑑別診断に有用なものとしては、親族に少なくとも 1 人の認知症、原発性進行性失語症あるいは CBS 患者がいれば *GRN* (progranulin 遺伝子) 変異の可能性があると報告されている²⁾。CBS の臨床診断基準としては改訂ケンブリッジ基準がもちいられることが多い³⁾。また、2013 年には Armstrong らによって、臨床所見から CBD を診断するために、より特異性の高い probable CBD と、そしてそれよりも特異性は低い背景病理としてタウ病理を

Table 1 病理診断された Corticobasal syndrome の原因疾患とその頻度。

原因疾患	報告 (筆頭著者) と病理診断										合計	
	Boeve	Hodges	Josephs	McMonagle	Alladi	Shelley	Ling	Lee	Snowden	Rohrer	(例)	(%)
CBD	18	7	10	11	6	6	5	14	6	1	84	46.7
AD	3			1	6	6	5	9			30	16.7
PSP	6		10	1			6	5		1	29	16.1
FTLD-TDP		1		2			2	5	1	1	12	6.7
ピック病	2		1	3				1			7	3.9
CJD	3			1							4	2.2
<i>MAPT</i> 変異										2	2	1.1
PD							2				2	1.1
MTA								1			1	0.6
混合型								5			5	2.8
DLDH	2	1					1				4	2.2
症例数の合計	34	9	21	19	12	12	21	40	7	5	180	100.0

CBD: corticobasal degeneration, AD: Alzheimer's disease, PSP: progressive supranuclear palsy, FTLD-TDP: frontotemporal lobar degeneration characterized by TDP-43 immunoreactive inclusions, TDP-43: transactive response DNA-binding protein of 43 kDa, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, *MAPT*: microtubule-associated protein tau, PD: Parkinson's disease, MTA: multisystem tauopathy without argyrophilia, DLDH: demential lacking distinctive histology.

¹⁾ 京都府立医科大学分子脳病態解析学講座 [〒 602-8566 京都府京都市上京区梶井町 465]
(受付日：2013 年 5 月 29 日)

Table 2 CBSをきたすそれぞれの疾患をCBDと鑑別するポイント.
進行性核上性麻痺

- 1) 発症後1年以内に出現する転倒をともなう姿勢保持障害
- 2) 垂直性(とくに下方視)核上性注視麻痺
- 3) 通常は対称性のパーキンソニズムを呈する(非対称性の報告もある)
- 4) 大脳皮質症状(ミオクローヌス, 失行など)を欠く

パーキンソン病

- 1) 顕著で持続するドパミン治療
- 2) 安静時振戦

レヴィ小体型認知症

- 1) (薬剤に関連しない) 幻視
- 2) レム睡眠行動異常症
- 3) 変動する認知機能

多系統萎縮症

- 1) 顕著な自立神経障害
- 2) 小脳失調症
- 3) レム睡眠関連異常行動が経過中に消失

アルツハイマー病

- 1) 初期にめだつ短期記憶障害

クロイツフェルト・ヤコブ病

- 1) 疾患の急速な進行(経過は1年未満)

推定させる possible CBD の 2 段階の診断を設定した診断基準が提唱されている⁴⁾.

CBS の生化学的バイオマーカー : CBD と PSP

CBD と PSP は, 一方の病理を有しながら他方の臨床像を取る症例がお互いに報告されており, また, ともに 4R タウが沈着するタウオパチーで病変部位の分布も類似している⁵⁾. 両者の病理学的・生化学的な違いとして, グリア細胞内封入体の形態の特異性 (CBD: astrocytic plaque, PSP: tufted astrocyte)⁶⁾ および脳抽出物のサルコシル不溶性画分に存在するタウ C 末断片が CBD では 37 kDa, PSP では 33 kDa であること⁷⁾ が明らかになっている.

CBD/PSP のバイオマーカーの報告は臨床例(病理診断されていない)での検討がほとんどで, 以下に紹介する報告もとくに注釈がないばあいは臨床例(すなわち CBS)での検討である. CBD/PSP がタウオパチーであるので, 髄液中の総タウ蛋白(t-タウ)はこれまでに多く検討されているが, CBS 群では, 対照群との比較あるいは PSP 群および対照群と比較して, 髄液中の t-タウが増加していたとする報告と, 健常群および PSP 群と差がなかったとする報告があり, 確定的な結論がえられていない. このように研究ごとに矛盾した結果がえられる理由は, タウ蛋白, とくに t-タウの髄液中濃度は原因疾患に関係なく神経細胞の障害によって上昇するので, 必ずしも CBD/PSP に特異的なバイオマーカーではないためであると考えられる. したがって, t-タウではなく, 個々のタウオパチーに特異的なタウ蛋白断片を髄液中に同定

しようという試みがおこなわれている. Borroni らは, 抗タウ抗体 (HY7) で免疫沈降した髄液中のタウ蛋白とその断片ペプチドを western blotting (抗タウ抗体: AT8 で blotting) によって解析し, 検出した 33 kDa と 55 kDa のタウ蛋白由来の band を光学的に定量して, 両者の比 (Tau ratio: 33 kDa/55 kDa) を検討した⁸⁾. その結果, ELISA 法で測定した髄液中の t-タウ濃度は PSP 群と対照群とで差はなかったが, Tau ratio は, 対照群・AD 群・FTD 群・CBS 群および他のパーキンソン症候群患者群 (PD 群と DLB 群) のすべてと比較して, PSP 群で特異的に減少していた. この結果は, CBD と PSP で脳に沈着しているタウ蛋白 C 末断片に違いがあること⁷⁾, すなわち個々のタウオパチーに特異的なタウ蛋白 processing が存在することと一致する結果で興味深い. また, 髄液中に存在するタウ蛋白はそのほとんどが全長蛋白ではなく N 末側断片で, C 末側に存在する微小管結合部位 (3R あるいは 4R) のくりかえし配列はふくまない. したがって, これまでは髄液タウではタウオパチーで重要な 3R タウと 4R タウの比率は検討できなかったが, 最近, 非常に微量な抗原蛋白を検出できる Immuno-PCR 法によって, 髄液中の 3R タウと 4R タウを検出して比較した報告がなされた. それでは, PSP 群と AD 群では対照群と比較して, 髄液中の 4R タウが有意に減少しており, この結果は PSP と AD における 4R タウの凝集あるいは脳実質への沈着を反映していると考えられた⁹⁾.

CBD と CBD mimicker との鑑別に関しては, Borroni らは, CBS 患者のうち髄液中の t-タウ/Aβ42 比が 1 より大きい "AD-like pattern" を取る患者は, 早期の記憶障害と AD でみとめられる脳機能画像上の異常をみとめ, "AD-like pattern" を検出することは CBS-AD の診断に有用であるとしている¹⁰⁾. パーキンソン症候群の鑑別に関しては, CBS (n = 12) では PD (n = 28) および PSP (n = 21) と比較して, 髄液中の t-タウ・リン酸化タウ蛋白 (p-タウ) が有意に高値で, CBS と PD の鑑別には t-タウ (カットオフ値 >197 ng/L; 感度 75.0%; 特異度 90.9%) 次いで p-タウ (カットオフ値 >52.5 ng/L; 感度 87.5%; 特異度 75.0%) が有用であったが, CBS と PSP の鑑別にはこれらおよびその比 (p-タウ/t-タウ比) では不十分 (AUV < 0.8) であったとする報告がある.

※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) Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, et al. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:263-272.
- 2) Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, et al. French research network on FTD/FTD-MND. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;131:732-746.
- 3) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry. 2012;83:405-410.
- 4) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
 - 5) Sergeant N, Watzek A, Delacourte A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively “exon 10” isoforms. *J Neurochem* 1999;72:1243-1249.
 - 6) Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:935-946.
 - 7) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al. Identification of aminoterminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2004;55:72-79.
 - 8) Borroni B, Gardoni F, Parnetti L, et al. Pattern of Tau forms in CSF is altered in progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 2009;30:34-40.
 - 9) Luk C, Compta Y, Magdalinou N, et al. Development and assessment of sensitive immuno-PCR assays for the quantification of cerebrospinal fluid three- and four-repeat tau isoforms in tauopathies. *J Neurochem* 2012;123:396-405.
 - 10) Borroni B, Premi E, Agosti C, et al. CSF Alzheimer’s disease-like pattern in corticobasal syndrome: evidence for a distinct disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:834-838.

Abstract

Differential diagnosis of corticobasal syndrome (CBS) and its biomarkers

Takahiko Tokuda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

Corticobasal degeneration (CBD) was initially thought to represent a clinicopathological entity, but recent studies have shown its considerable clinicopathological heterogeneity. Thus, the constellation of the findings initially considered characteristic of CBD is now named “corticobasal syndrome” (CBS), while the term “CBD” is used for the histopathological disorder. Multiple phenotypes associated with CBD pathology and multiple diseases associated with CBS, the latter of which are called “CBD mimickers,” make the correct diagnosis of these conditions on the basis of only clinical symptoms and signs difficult. Therefore, the development of specific biomarkers for diagnosing each causative disease of CBS is extremely important. Abnormal accumulations of the microtubule-associated tau protein are found in both neurons and glia, and CBD is thus considered one of the tauopathies. Although some studies have measured total and phosphorylated tau in the CSF of patients with CBS, their results are inconclusive. Disease-specific truncation and/or phosphorylation of tau protein and its fragments in the CSF would be a promising biomarker candidate; however, its effectiveness still needs to be confirmed by further studies. Progress in biomarker development to differentiate CBD from CBD mimickers has been slow, but it is essential to improve diagnostic accuracy and to develop disease-modifying therapies.

(*Clin Neurol* 2013;53:1033–1035)

Key words: corticobasal degeneration (CBD), corticobasal syndrome (CBS), tauopathy, biomarker