

大脳皮質基底核症候群と大脳皮質基底核変性症の診断

下畑 享良^{1)*} 饗場 郁子²⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) という名称は病理診断名として使用され、代わって大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS) という名称が臨床診断名として使用されるようになった。従来の CBD の臨床診断基準は CBS のみを対象としているが、国際コンソーシアムは 2013 年に CBS 以外の病型も含む CBD の臨床診断基準を作成した (Armstrong 基準)。しかし二つの検証試験の結果、この診断基準の感度、特異度は高くないことが明らかになった。異常リン酸化タウを標的とした治療介入が進行中であり、発症早期からの正確な診断が望まれるが、今後、前方視的研究によるバイオマーカーの発見を通して、診断基準を改訂する必要がある。

(臨床神経 2016;56:149-157)

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, Armstrong 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) は、大脳皮質と皮質下神経核 (とくに黒質と淡蒼球) の神経細胞が脱落し、神経細胞およびグリア細胞に異常リン酸化タウが蓄積する 4 リピート・タウオパチーである。近年、CBD の臨床診断は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¹⁾ に合致する症例の背景病理由多彩であり、臨床診断基準の再考を要する状況となったためである。混乱を避けるため、CBD という名称は病理診断名として使用し、代わって大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS)²⁾ という名称を臨床診断名として使用するようになった (Fig. 1)。一方、治療に関しては、タウ蛋白の異常リン酸化をもたらす glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) などのリン酸化酵素を標的とする病態抑止療法が現実のものとなりつつあることから^{3)~6)}、CBD の生前診断を発症早期から、かつ正確に行うことが求められている。

臨床診断基準に関しては、まず CBS に対する診断基準が複数作成され、現在では、Mayo 基準⁷⁾ や改訂 Cambridge 基準⁸⁾ が使用されることが多い。さらに 2013 年、国際コンソーシアムは、病理学的に診断が確定した CBD 症例の臨床像を解析し、CBD の臨床診断基準 (Armstrong 基準) を作成した⁹⁾。本稿では、CBS および CBD の臨床診断基準とそれらの問題点・使い分けを示し、さらに今後の展望を提示したい。

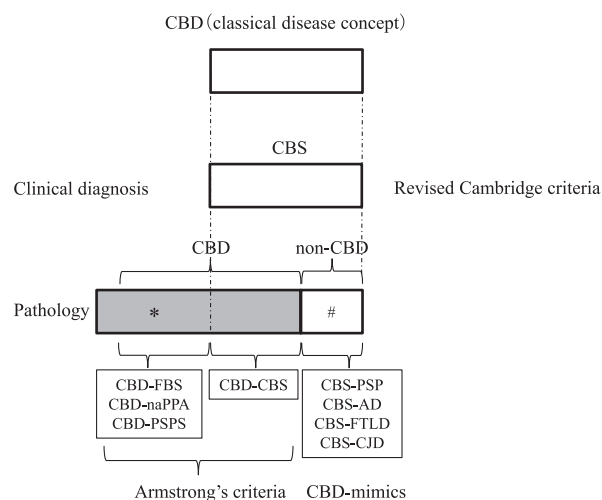


Fig. 1 Change of disease concept of corticobasal degeneration (CBD). Modified from reference 15. The term corticobasal syndrome (CBS) is used for clinical diagnosis of CBD. Patients with CBS include patients with pathologically-confirmed CBD and those with non-CBD (#). The latter patients are called CBD-mimics. Patients with pathologically-confirmed CBD develop symptoms other than CBS (*). CBD; corticobasal degeneration, CBS; corticobasal syndrome, FBS, behavioural-spatial syndrome; naPPA, non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia; PSPS, progressive supranuclear palsy syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy; AD, Alzheimer disease; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; CJD; Creutzfeldt-Jakob disease.

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒 951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757]

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科

²⁾ 国立病院機構東名古屋病院神経内科

(Received November 6, 2015; Accepted November 17, 2015; Published online in J-STAGE on February 13, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000841

CBD の原著

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, alien limb sign, ミオクロオスス, ジストニアを認める 3 症例を報告した¹⁾. 病理学的には大脳皮質, 黒質, 小脳歯状核の変性と, 胞体が大きく膨らみ, 染色性の悪い ballooned neuron を認め, corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia と名付けられた. その後 CBD は, (1) 左右非対称, (2) 大脳皮質徴候 (失行, 皮質性感覚障害, alien limb sign 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, ミオクロオスス) 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タウ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¹⁰⁾.

CBS の疾患概念の成立

1992 年頃から CBD と臨床診断された症例の背景病理が議論されるようになり¹¹⁾, 1995 年以降, CBD と臨床診断された症例の背景病理の多様性に関する報告が相次いだ. 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 CBD 7 例, アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) 2 例, PSP (progressive supranuclear palsy) 1 例, Pick 病 1 例, クロイツフェルトヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) 1 例, 非特異的神経変性 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¹²⁾. 背景病理に関わらず, 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. その後 2001 年に, Cordato らが臨床診断名として初めて corticobasal syndrome (CBS) という名称を使用した²⁾. そして 2003 年, Boeve らが CBS を臨床診断名, CBD を病理診断名として区別して使用することを提唱した¹³⁾.

CBS における背景病理についての既報をまとめると, CBD は半数未満で, PSP と AD が 20% 程度であり, その他に frontotemporal lobar degeneration (FTLD)-TAR DNA binding protein of 43 kD (TDP), FTLD-fused in sarcoma (FUS), Pick 病, レビー小体型認知症も背景病理として認められ, 急速進行性に CBS を呈する CJD 症例も報告された (総説 14, 15 を参照). 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と言える. その他の稀な原因を Table 1 にまとめた.

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¹⁶⁾, Mayo 基準¹³⁾, Cambridge 基準¹⁷⁾ の三つがある. これらに共通する特徴としては, ① CBS を進行性, 非対称性で, 失行を伴う akinetic rigid syndrome と考えていること, ②それぞれの診断項目がどの時期に出現するかについては言及していないこと, ③診断項目は, 前向き自然歴研究に基づくものでなく, 専門家の経験に基づくものであることが挙げられる. 一方, 相違点としては, 認知機能障害に対する重み付けが各基準で異なることが挙げられる. 認知機能障害は Toronto 基準では除外項目として, Mayo 基準では診断の補助的項目として, Cambridge 基準では運動症状と同等の項目として扱われている. これは, 原著や初期の報告では認知機能は進行期まで比較的保たれると記載されたためと考えられる^{11,18)}. その後, Mathew らは Cambridge 基準における発語・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オススや視空間認知障害と, CBD 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改訂版を作成した¹⁹⁾. 現在, CBS の診断基準としては, 改訂 Cambridge 基準 (Table 2) を使用することが望ましいと考えられる.

Table 1 Diagnoses of patients with corticobasal syndrome (CBS).

1) Sporadic neurodegenerative disease
CBD ¹²⁾ , AD ¹²⁾ , PSP ¹²⁾ , PD ²⁰⁾ , FTLD-TDP ³¹⁾ , FTLD-FUS ³²⁾ , Atypical 4 repeat tauopathy ³³⁾ , neurofilament inclusion body disease ³⁴⁾
2) Genetic disorder
MAPT gene mutation ³⁵⁾ , PGRN gene mutation ³⁶⁾ , LRRK2 gene mutation ³⁷⁾ , CSF1R gene mutation ³⁸⁾ , C9orf72 gene mutation ³⁹⁾ , ataxin-8 gene mutation ⁴⁰⁾
3) Others
CJD ¹²⁾ , Carotid artery occlusion ⁴¹⁾ , Fahr disease ⁴²⁾ , Neurosyphilis ⁴³⁾ , CPM ⁴⁴⁾ , Anti-phospholipid antibody syndrome ⁴⁵⁾ , Thalamic tuberculoma ⁴⁶⁾ , CTX ⁴⁷⁾

CBD; corticobasal degeneration, AD; Alzheimer disease, PSP; progressive supranuclear palsy, PD; Parkinson's disease, FTLD; frontotemporal lobar degeneration, TDP; transactive response DNA binding protein of 43 kD, FUS; fused in sarcoma, MAPT; microtubule-associated protein tau, PGRN; progranulin, LRRK2; Leucine-rich repeat kinase 2, CSF1R; Colony stimulating factor 1 receptor, SCA8; Spinocerebellar ataxia type 8, CJD; Creutzfeldt-Jakob disease, CPM; Central pontine myelinolysis, CTX; Cerebrotendinous xanthomatosis.

Table 2 Revised Cambridge criteria (Reference 19).

▶ Mandatory criteria
1. Insidious onset and gradual progression
2. No sustained response to levodopa treatment†
▶ Major and minor criteria*
1. Motor features
<i>Akinetic rigid syndrome</i>
Focal or segmental myoclonus
Asymmetrical dystonia
2. Cortical motor sensory features
<i>Limb apraxia</i>
Alien limb phenomenon
Cortical sensory loss or dyscalculia
3. Cognitive features
<i>Speech and language impairment‡</i>
Frontal executive dysfunction§
Visuospatial deficits

For a diagnosis of CBS (corticobasal syndrome), the patient should satisfy all mandatory criteria, two major criteria (in italics) and two minor criteria. †The response of the parkinsonism to levodopa therapy should be tested with at least 25/250 mg of carbidopa/levodopa administered three times a day for at least 2 months. The response to levodopa is considered poor when the extrapyramidal features fail to show marked improvement, or the therapeutic effect is transient (ie, lasts less than a year). *Criteria in italics are major criteria, and the rest are minor criteria. ‡Includes aphasia, dysarthria and dysgraphia. §Includes frontal release signs reduced verbal fluency and other abnormal tests of frontal functions.

CBD の真の臨床像と臨床診断

① CBD の真の臨床像

一方、病理学的に診断された CBD は多様な臨床像を呈することも明らかになった。Ling らは病理診断された CBD 19 例の臨床像を検討し、生前 CBD と診断された症例 (CBD-CBS) は 5 例 (26.3%) のみで、8 例 (42%) が PSP 様の臨床像を呈していた²⁰⁾。姿勢保持の不安定性、病初期からの易転倒性、核上性眼筋麻痺、対称性の運動障害を主徴とする典型的な PSP 症例は Richardson syndrome (RS) と呼ばれるが²¹⁾、RS を呈する CBD 症例を CBD-RS と呼ぶことを提唱した。

また Lee らは、病理診断された CBD 18 例の臨床像は、運動・遂行機能障害型 7 例、前頭側頭型認知症の行動異常型 (behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD) 5 例、進行性非流暢性失語症 (progressive nonfluent aphasia; PNFA) 5 例、後部大脳皮質萎縮症 (posterior cortical atrophy; PCA) 1 例であり、18 例のうち 15 例では、初期症状として行動障害や認知機能障害が見られ、早期から運動症状を呈した患者は半数未満であると報告した²²⁾。つまり、CBD は CBS, RS, bvFTD, PNFA, PCA など多様な臨床像を呈し、臨床症状から CBD と診断することは難しいと考えられるようになった。

さらに 2009 年 10 月、運動障害疾患、神経心理学、行動神経学の専門家からなる国際コンソーシアムが、病理学的に診断が確定した CBD 症例を用いて、新しい CBD の臨床診断基準の作成に着手し、まず CBD の臨床像を検討した⁹⁾。得られた 808 論文のうち、少なくとも剖検例を 5 例含み、かつ臨床情報が入手できた 37 論文からの 103 例に、五つのブレインバンク由来の 106 症例を追加し、合計 209 例の検討を行った。臨床情報は、運動徴候、大脳皮質徴候、その他の徴候に分け、初診時 (平均 3.0 ± 1.9 年) および全経過における出現率を検討した (Table 3)。この結果、CBD の真の臨床像は、従来、考えられてきたものと大きく異なることが明らかになった。

運動徴候に関しては、症状の非対称性は全経過で 73% (72/99) と、1/4 の症例では認められなかった。高頻度に認められた徴候は、四肢の筋強剛 (85%) と無動 (76%) であったが (Table 3A)、姿勢保持障害、転倒、体軸性筋強剛といった PSP を疑う徴候が、全経過では 78%、75%、69% と高頻度に認められた。異常歩行は 73% に認められ、姿勢保持障害と転倒も 78%、75% に認められた。四肢ジストニアやミオクロウズスは、全経過でも 38%、27% と頻度は高くなかった。ミオクロウズスは上肢に多いが、顔面にも認められた。

大脳皮質徴候に関しても、四肢失行や皮質性感覚障害、他人の手徴候といった CBS を疑う徴候の頻度は、全経過で 57%、27%、30% と高くはなかった (Table 3B)。他人の手徴候は定義がさまざま、今後、その統一が必要である上、CBD に特異的な徴候ではなかった。一方、失語は CBD でしばしば認められる主要徴候と考えられ、全経過では 52% に認められた。失語の種類は、primary progressive aphasia (PPA)、progressive aphasia, PNFA と記載されており、無言症に進行することがある²³⁾²⁴⁾。失語以外に、発語失行²⁵⁾²⁶⁾や構音障害²⁷⁾の記載もあり、これら発話の変化は全経過で 53% にのぼった。また全般性認知機能障害は、従来、過小評価されてきたが、全経過では 70% に認められた。行動変化は、全経過で 55% に認められ、アパシーや性格変化、易怒性、無抑制、性欲亢進が含まれていた。うつ病は 51% で認められた。

その他の徴候としては、PSP を疑う徴候である眼球運動異常が 60% に認められた (Table 3C)。以上より、CBD の臨床像は、従来の CBS の概念とは大きく異なることが明らかになった。

② CBD の臨床診断

国際コンソーシアムは、最終診断が得られた 210 例、および初期診断が得られた 129 例の検討を行った (Fig. 2A)。最終診断が得られた 210 例では、発症年齢は 63.7 ± 7.0 歳 (45~77.2 歳) で、50 歳以上が 98% を占めた。罹病期間は平均 6.6 年 ± 2.4 年 (2.0~12.5 年) であった。1 家系のみ家族内発症例がみられた²⁴⁾。上位五つの表現型で 87.1% (183/210) を占めていた。その内訳は、CBS が最多であるものの 37.1% (78/210) に過ぎず、次いで progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS、もしくは Richardson 症候群) が 23.3% (49/210)、FTD が 13.8% (29/210)、AD-like dementia が 8.1% (17/210)、失語

Table 3 Frequencies of clinical features in patients with pathologically-confirmed corticobasal degeneration (CBD) (Reference 9).

(A) Frequency of motor features	At presentation	During entire course
Limb rigidity	(65/114) 57%	(153/180) 85%
Bradykinesia or clumsy limb	(53/111) 48%	(126/165) 76%
Postural instability	(20/49) 41%	(73/94) 78%
Falls	(27/76) 36%	(83/111) 75%
Abnormal gait	(30/92) 33%	(102/140) 73%
Axial rigidity	(18/67) 27%	(68/98) 69%
Tremor	(17/83) 20%	(50/127) 39%
Limb dystonia	(18/91) 20%	(47/123) 38%
Myoclonus	(14/94) 15%	(34/128) 27%
(B) Frequency of higher cortical features		
Cognitive impairment (general)	(50/114) 52%	(123/175) 70%
Behavioral changes	(52/113) 46%	(82/150) 55%
Limb apraxia	(46/102) 45%	(81/142) 57%
Aphasia	(40/101) 40%	(80/155) 52%
Depression	(21/80) 26%	(42/82) 51%
Cortical sensory loss	(20/81) 25%	(29/107) 27%
Alien limb	(20/90) 22%	(24/81) 30%
(C) Frequency of other features		
Abnormal eye movements	(29/88) 33%	(90/150) 60%
Hyperreflexia	(17/57) 30%	(58/116) 50%
Speech changes	(18/77) 23%	(59/112) 53%

Modified from reference 9. Frequencies of (A) motor features, (B) higher cortical features, and (C) other features in patients with pathologically-confirmed CBD are described.

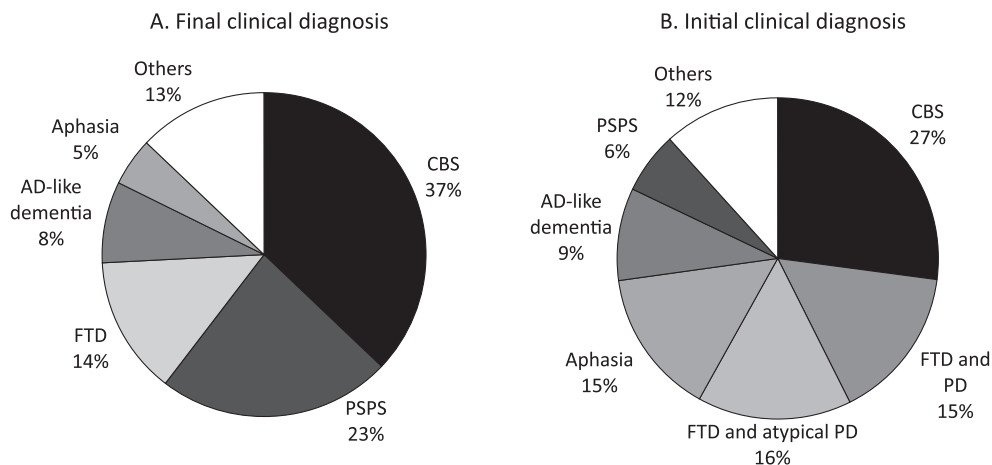


Fig. 2 Final and initial clinical diagnosis of patients with pathologically-confirmed corticobasal degeneration (CBD). Modified from reference 9. CBS, corticobasal syndrome; PSPS, progressive supranuclear palsy syndrome; FTD, frontotemporal dementia; AD, Alzheimer disease; PD, Parkinson disease. Five phenotypes including CBS, PSPS, FTD, AD-like dementia, and aphasia capture 87.1% of cases.

が4.8% (10/210)であった。残りは、5.7% (12/210) が上記診断の組み合わせで、その他、パーキンソン病やレビー小体病等であった。初期診断については、さらに多彩な結果であった (Fig. 2B)。CBD を他の疾患から完全に鑑別できる臨床症候や画像所見の報告はなく、そもそも病理学的に CBD と診断された症例に対する検討自体がほとんどなかった。

CBD の診断基準 (Armstrong 基準)

診断基準の作成は表現型が多彩であったことから難しいものとなったが、まず CBD の臨床表現型のサブタイプが作成された。CBS, FTD, aphasia, AD-like dementia, PSPS と五つに分類することができたが、AD-like dementia は除外した。この理由は、このサブタイプを認めると、AD との鑑別が難しくなり、疑陽性が増加すると考えたためである。結果として、CBS, 前頭葉性行動・空間症候群 (frontal behavioral-spatial syndrome; FBS), 非流暢/失文法型 原発性進行性失語 (nonfluent/agrammatic variant of PPA; naPPA), 進行性核上性麻痺症候群 (PSP syndrome; PSPS) の四つのサブタイプに分類し、CBS は診断の確からし

さにより、さらに probable と possible に分類した (Table 4A)。

またこれら四つのサブタイプは、他の背景病理 (FTLD や PSP) でも認められることから、clinical research criteria for probable CBD (cr-CBD) と clinical criteria for possible CBD (p-CBD) という二つの診断基準に当てはめることを提唱した (Table 4B)。前者は典型的な CBD を、他の背景病理を含まないようにして見出す診断基準であり、後者は背景病理がタウ病理である症例、すなわち PSP や遺伝性タウオパチーを含めて拾い上げる診断基準である。つまり p-CBD は、タウ病理を標的とするような治療研究の inclusion criteria として使用することを念頭に置いたものである。

診断基準における項目 (Table 4B) に関しては、cr-CBD, p-CBD とも潜在性発病で、緩徐進行性の経過とした。また CJD のような急速進行性の疾患を除外するため、症状の持続期間は1年以上とした。また発症年齢は、cr-CBD では50歳以上としたが、これにより FTLD のような若年発症の疾患を除外できる。一方、p-CBD では年齢制限を設けなかったが、これはタウ遺伝子変異を有するような若年発症の家族例を除外しないためである。同様に2名以上の家族内発症は、

Table 4 Armstrong's criteria (Reference 9).

(A) Syndrome	Feature	
Probable CBS	Asymmetric presentation of two of: (a) limb rigidity or akinesia, (b) limb dystonia, (c) limb myoclonus plus two of: (d) orobuccal or limb apraxia, (e) cortical sensory deficit, (f) alien limb phenomena (more than simple levitation)	
Possible CBS	May be symmetric: one of: (a) limb rigidity or akinesia, (b) limb dystonia, (c) limb myoclonus plus one of: (d) orobuccal or limb apraxia, (e) cortical sensory deficit, (f) alien limb phenomena (more than simple levitation)	
FBS	Two of: (a) executive dysfunction, (b) behavioral or personality changes, (c) visuospatial deficits	
naPPA	Effortful, agrammatic speech plus at least one of: (a) impaired grammar/sentence comprehension with relatively preserved single word comprehension or (b) groping, distorted speech production (apraxia of speech)	
PSPS	Three of: (a) axial or symmetric limb rigidity or akinesia, (b) postural instability or falls, (c) urinary incontinence, (d) behavioural changes, (e) supranuclear vertical gaze palsy or decreased vertical saccade velocity	
(B)	Clinical research criteria for probable sporadic CBD	Clinical criteria for possible CBD
Presentation	Insidious onset and gradual progression	Insidious onset and gradual progression
Minimum duration of symptoms, years	1	1
Age at onset, years	≥ 50	No minimum
Family history (two or more relatives)	Exclusion	Permitted
Permitted phenotypes (see table 4 for criteria)	(1) Probable CBS or (2) FBS or naPPA plus at least one CBS feature (a-f)	(1) Possible CBS or (2) FBS or naPPA or (3) PSPS plus at least one CBS feature (b-f)
Genetic mutation affecting tau (eg, MAPT)	Exclusion	Permitted
(C) Exclusion criteria for both clinical research criteria for probable sporadic CBD and possible CBD		
Evidence of Lewy body disease, multiple system atrophy, Alzheimer's disease or amyotrophic lateral sclerosis; semantic or logopenic variant primary progressive aphasia; structural lesion suggestive of focal cause; granulin mutation or reduced plasma progranulin levels; TDP-43 or FUS mutations		

Modified from reference 9. (A) Proposed clinical phenotypes or syndromes. (B) Proposed diagnostic criteria for CBD. (C) Exclusion criteria for both clinical research criteria for probable sporadic CBD and possible CBD. CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; FBS, behavioural-spatial syndrome; naPPA, non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia; PSPS, progressive supranuclear palsy syndrome; MAPT, microtubule-associated protein tau; TDP-43, transactive response DNA binding protein of 43 kD; FUS, fused in sarcoma.

cr-CBD では除外項目としたが、p-CBD では認めている。

表現型に関する条件も、両者で異なるものとした。PSPS は CBD の表現型ではあるが、CBD より PSP で認めることが多いことから、cr-CBD では CBD の特異度を向上させるため PSPS を除外し、p-CBD においてのみ認めた。さらに除外項目を設けた (Table 4C)。

診断基準の具体的な使用方法に関しては、各表現型の診断基準 (Table 4A) を満たす場合、潜行性発病で、緩徐進行性、罹病期間が 1 年以上、かつ診断の除外項目 (Table 4C) がなければ cr-CBD ないし p-CBD のいずれかになる。ここで probable CBS、あるいは FBS、naPPA に CBS の特徴 1 項目以上を満たし、50 歳以上の発症、家族歴やタウ遺伝子変異が除外できれば cr-CBD となる。possible CBS のみ、FBS か naPPA のみ、もしくは PSPS に CBS の徴候のうち少なくとも一つ認める場合は p-CBD とする (Fig. 3)。cr-CBD、ないし p-CBD を満たした場合、とくに臨床試験への登録をする場合には、今後、PET 画像を用いてさらに診断を確実なものにすることが求められる。具体的には、アミロイド PET を用いて AD を除外した後、タウ PET を行い、FTLD-TDP を除外することが理想的である (Fig. 4)。

Armstrong 基準の検証

Armstrong 基準は、CBS 以外の表現型を含む CBD の診断基準を初めて作成した点で、その意義は極めて大きい。一方、問題点としては、後方視的研究であり、調査項目がしばしば不完全であったこと、施設の違いによるバイアスが否定できないことが挙げられる。さらに感度や特異度、陽性的中率が不明で、とくに発症早期における有用性が不明であることから、著者らは Armstrong 基準の感度、特異度に関する検証を行った²⁸⁾。対象は Mayo 基準⁷⁾ ないし改訂 Cambridge 基準⁸⁾ のいずれかの CBS の診断基準を満たし、かつ病理診断名が確定している症例とした。すなわち、CBS を呈した症例における cr-CBD、p-CBD の感度、特異度を検討した。全経過および発症後 2 年以内において、各症例が CBD の臨床診断基準を満たすかを検討し、Armstrong 基準の感度は高くはなく、とくに発症 2 年以内では低い可能性が示唆された。また AD が疑陽性となる可能性も示唆され、AD を除外するための画像および髄液検査は不可欠であると考えられた。

さらに英国およびオーストラリア共同研究グループから、二つ目の検証が報告された²⁹⁾。病理学的に CBD と診断され

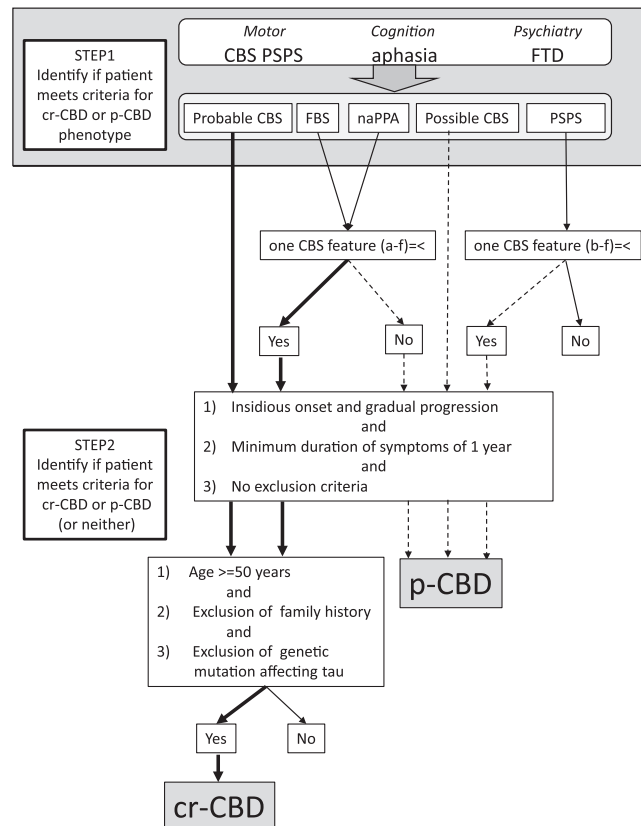


Fig. 3 Flowchart for diagnosis of corticobasal degeneration (CBD) using Armstrong's criteria.

Modified from reference 48. cr-CBD, clinical research criteria for probable CBD; p-CBD, clinical criteria for possible CBD; CBS, corticobasal syndrome; FBS, behavioural-spatial syndrome; naPPA, non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia; PSPS, progressive supranuclear palsy syndrome; bold line, cr-CBD; dotted line, p-CBD.

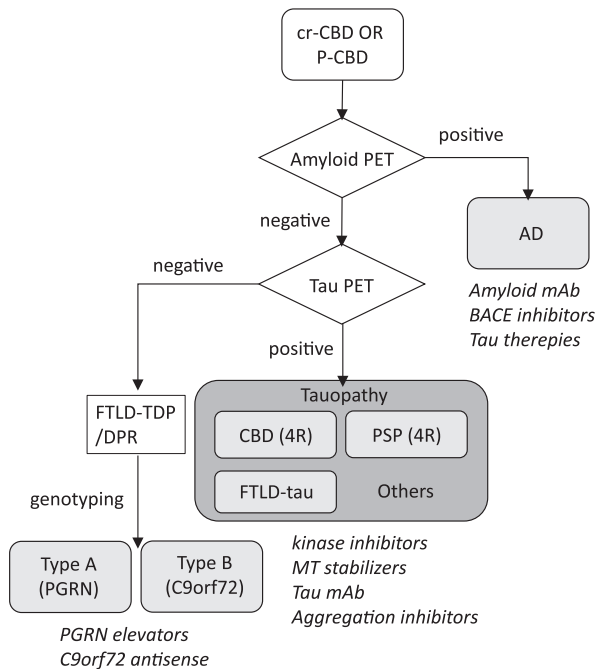


Fig. 4 Prediction of background pathology using positron emission tomography (PET) and possible disease-modifying therapy. Modified from reference 48. cr-CBD, clinical research criteria for probable CBD; p-CBD, clinical criteria for possible; AD, Alzheimer disease; CBD, corticobasal degeneration; PSP, progressive supranuclear palsy; FTLD-TDP, frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 (transactive response DNA binding protein of 43 kD) immunoreactive inclusions; DPR, dipeptide repeat proteins; PGRN, progranulin.

た19例と、生前にはCBSあるいはCBDと診断され、病理がCBDでないCBD mimicsの14例(AD 10例、タウ陰性FTLD 2例、レビー小体病とAD病理の混合2例)が、Armstrong基準を満たすか検討した。CBDに関しては、初診時47% (9/19)、全経過では68% (13/19)が診断基準を満たし、過去の診断基準と同程度の感度であった。一方、CBD mimicsの14例は、全例がcr-CBDかp-CBDのいずれかを満たし、特異度は低いと考えられた。以上、二つの検証の結果から、Armstrong基準の感度、特異度は必ずしも高くなく、今後の臨床試験への貢献については疑問視される結果となった。

日常臨床におけるCBDの診断

以上のように、CBSの診断基準とArmstrong基準が存在するが、当面、後者を使用することが望ましい。後者には前述のとおり、感度、特異度も高くないという問題はあるものの、CBS以外のサブタイプも含んでいる診断基準はほかになく、診断基準の改訂が行われるまで、当面、使用せざるを得ないものと考えられる。一方、CBSの診断基準は、各症例がCBSの範疇に該当するかを判断する場合や、CBSの背景病理を検討するような臨床研究に使用されるものと思われる。しかし、Armstrong基準内のCBSの診断基準でも代用できる可

能性があることから、今後、その使用頻度は低下するものと考えられる。

Armstrong基準の使用に関して注意すべきことは、対象はCBSのみでないこと、すなわち、進行性変性疾患で、臨床的にFTD、失語、PSPS(もしくはRS)を呈する症例は、診断基準に当てはまるか検討すべきであることを認識することである。この診断基準は、一般の神経内科外来のほか、運動障害や認知症の専門外来、精神科で使用されることが予想されるが、それぞれの外来によって対象となる症例が異なるものと考えられる。具体的には、一般の神経内科外来や運動障害外来ではCBSやPSPSが、認知症外来では失語症が、精神科外来では精神・行動障害を呈するFTDが主な対象となるであろう。臨床で、PSP、FTD、失行を診た場合、鑑別診断にCBDを挙げることが重要である。

おわりに

今後の重要な課題は、Armstrong基準の精度を向上させることである。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、脳脊髄液所見を背景病理ごとと比較し、病初期における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。つまり、前方視的に症例を集積する臨床研究と、剖検率の向上が不可欠である。本邦においては、前者に関して、CBDおよびPSPの生体試料収集・バイオマーカー開発研究であるJapanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC)研究がスタートした。また後方視的にCBD剖検例の臨床・病理像、および本邦例でのArmstrong基準の感度・特異度を検討する検証試験も進行中である。さらに後者に関しては、献脳生前ブレインバンクである「神経疾患ブレインバンク」がすでに開始されている³⁰⁾。将来の病態抑制療法の開発のためには、Armstrong基準による臨床徴候の記載、生体試料収集とバイオマーカーの開発、剖検による診断の確認が必要といえる。

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

文 献

- 1) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP, Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol 1968;18: 20-33.
- 2) Cordato NJ, Halliday GM, McCann H, et al. Corticobasal syndrome with tau pathology. Mov Disord 2001;16:656-667.
- 3) Tolosa E, Litvan I, Höglinger GU, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2014;29:470-478.
- 4) Höglinger GU, Huppertz HJ, Wagenpfeil S, et al. Tideglusib reduces progression of brain atrophy in progressive supranuclear palsy in a randomized trial. Mov Disord 2014;29: 479-487.
- 5) Boxer AL, Lang AE, Grossman M, et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-

- blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:676-685.
- 6) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00532571.
 - 7) 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.
 - 8) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:405-410.
 - 9) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
 - 10) 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.
 - 11) Caselli RJ, Jack CR, Jr. Asymmetric cortical degeneration syndromes. A proposed clinical classification. *Arch Neurol* 1992;49:770-780.
 - 12) Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999;53:795-800.
 - 13) 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.
 - 14) 饗場郁子. Corticobasal syndrome 最近の進歩と今後の課題. *Brain Nerve* 2012;64:462-473.
 - 15) 下畑享良, 西澤正豊. CBS の臨床. *Brain Nerve* 2013;65:31-40.
 - 16) Lang AE, Riley DE, Bergeron C. Cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurodegenerative diseases* 1994; Philadelphia: WB Saunders: 877-894.
 - 17) Shelley BP, Hodges JR, Kipps CM, et al. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov Disord* 2009;24:1593-1599.
 - 18) Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, et al. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* 1994;117:1183-1196.
 - 19) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:405-410.
 - 20) Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
 - 21) Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-1258.
 - 22) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70:327-340.
 - 23) Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999;53:1969-1974.
 - 24) Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007;68:1274-1283.
 - 25) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70:327-340.
 - 26) Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41-48.
 - 27) Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184-189.
 - 28) Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, et al. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2014;29:238-244.
 - 29) Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, et al. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:925-929.
 - 30) Brain bank. 神経疾患ブレインバンク [Internet]. 東京:ブレインバンク研究班事務局;2010 Jan 1. [cited 2015 Nov 16]. Available from: <http://www.brain-bank.org/brain-bank/index.html>. Japanese.
 - 31) Tartaglia MC, Sidhu M, Laluz V, et al. Sporadic corticobasal syndrome due to FTLN-TDP. *Acta Neuropathol* 2010;119:365-374.
 - 32) Huey ED, Ferrari R, Moreno JH, et al. FUS and TDP43 genetic variability in FTD and CBS. *Neurobiol Aging* 2012;33:1016 e1019-1017.
 - 33) Fu YJ, Nishihira Y, Kuroda S, et al. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol* 2010;120:21-32.
 - 34) Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, et al. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 2008;115:561-575.
 - 35) Rossi G, Marelli C, Farina L, et al. The G389R mutation in the MAPT gene presenting as sporadic corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2008;23:892-895.
 - 36) Passov V, Gavrilova RH, Strand E, et al. Sporadic corticobasal syndrome with progranulin mutation presenting as progressive apraxic agraphia. *Arch Neurol* 2011;68:376-380.
 - 37) Chen-Plotkin AS, Yuan W, Anderson C, et al. Corticobasal syndrome and primary progressive aphasia as manifestations of LRRK2 gene mutations. *Neurology* 2008;70:521-527.
 - 38) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2012;44:200-205.
 - 39) Lindquist S, Duno M, Batbayli M, et al. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease. *Clin Genet* 2013;83:279-283.
 - 40) Baba Y, Uitti RJ, Farrer MJ, et al. Sporadic SCA8 mutation resembling corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:147-50.
 - 41) Engelen M, Westhoff D, de Gans J, et al. A 64-year old man presenting with carotid artery occlusion and corticobasal syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:357.
 - 42) Lang AE. Corticobasal degeneration syndrome with basal ganglia calcification: Fahr's disease as a corticobasal look-alike?

- Mov Disord 2003;18:351-352.
- 43) Benito-León J, Alvarez-Linera J, Louis ED. Neurosyphilis masquerading as corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2004; 19:1367-1370.
- 44) Shamim A, Siddiqui BK, Josephs KA. The corticobasal syndrome triggered by central pontine myelinolysis. *Eur J Neurol* 2006; 13:82-84.
- 45) Martino D, Chew NK, Mir P, et al. Atypical movement disorders in antiphospholipid syndrome. *Mov Disord* 2006;21:944-949.
- 46) Mridula KR, Alladi S, Varma DR, et al. Corticobasal syndrome due to a thalamic tuberculoma and focal cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:107-108.
- 47) Rubio-Agusti I, Kojovic M, Edwards MJ, et al. Atypical parkinsonism and cerebrotendinous xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. *Mov Disord* 2012;27:1769-1774.
- 48) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核変性症の診断基準と治療. *Brain Nerve* 2015;67:513-523.

Abstract

Diagnoses of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration

Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾, Ikuko Aiba, M.D., Ph.D.²⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

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

²⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital

Experts use the term corticobasal syndrome (CBS) for patients with a clinical diagnosis of corticobasal degeneration (CBD), and reserve CBD for those whose conditions have been diagnosed on the basis of neuropathological analyses. Several studies demonstrated that patients with CBD may also present with progressive supranuclear syndrome (PSPS), aphasia, Alzheimer disease-like dementia or behavioral change, suggesting that CBS is merely one of the presenting phenotypes of CBD. Although previous CBD diagnostic criteria reflected only CBS, the international consortium proposed new diagnostic criteria for CBD in 2013 (Armstrong's criteria). The new criteria include 4 CBD subtypes; CBS, frontal behavioral-spatial syndrome (FBS), nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (naPPA), and PSPS. These subtypes were combined to create 2 sets of criteria: more specific clinical research criteria for probable CBD (cr-CBD) and broader criteria for possible CBD that are more inclusive but have a higher chance to detect other tau-based pathologies (p-CBD). Two studies have already revealed that the sensitivity and specificity of the criteria were not high. Because therapeutic interventions that target abnormally-phosphorylated tau have started, further refinement of the criteria is needed via biomarker researches with prospective study designs.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:149-157)

Key words: corticobasal syndrome, corticobasal degeneration, diagnostic criteria, Armstrong's criteria, tauopathy
