

### 歴史

大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) は、1968年に Rebeiz らにより臨床病理学的に独立した疾患として報告された。病理学的には前頭頭頂葉に強い非対称性の大脳皮質萎縮を示し、基底核と黒質の変性を伴い、組織学的には神経細胞およびグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する。星状膠細胞斑 astrocytic plaque が特徴的な所見で、進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) と同様に 4-repeat tauopathy (4RT) に分類される。

CBD の典型的な臨床像は、進行性かつ非対称性の失行をはじめとする大脳皮質徴候と筋強剛をはじめとする錐体外路徴候を中核とし、現在は大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome (CBS) と呼ばれている。その後、剖検例の集積により、左右差のない例、PSP の臨床像をとる例、Alzheimer 型認知症、前頭側頭型認知症など認知症が前景に立つ例など非典型例が数多く報告され、CBD の臨床像は極めて多彩であることが明らかになった。一方で、CBS の背景疾患としては、CBD は半数弱で、PSP、Alzheimer 病などさまざまであり、臨床診断と病理診断が乖離する例が数多く存在する。そのため最近では病理診断名として CBD を用い、CBD の典型的な臨床症候を示す臨床診断名として CBS が用いられるようになっている。

### 診断

Armstrong らの診断基準 (2013) では、Brain Bank および病理診断された 5 例以上の文献例から、CBD の臨床症候を検討し、CBD 病理と関連する 4 つの臨床病型を提案している (290 頁 CQ10-1: 表 1A)。さらにこれら臨床病型を他の必須項目と組み合わせ、純粋に CBD に該当するような probable sporadic CBD、および CBD 以外の tauopathy も含まれるような possible CBD の 2 つが提案された (291 頁 CQ10-1: 表 1C)。しかしその後の検証により、感度は従来の診断基準と変わらず、さらに特異度も高くないことが示され、今後感度・特異度の高い臨床診断基準あるいはバイオマーカーの探索が課題である。CBD の確定診断は病理診断である。

# 大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)の認知機能障害の特徴と検査法は何か

## 回答

CBD では認知機能障害がしばしば出現し、遂行機能障害、脱抑制などの行動・人格変化、視空間障害、非流暢性失語がみられる。他疾患との鑑別に有用な検査法は確立されていない。

D

## 解説・エビデンス

### 1. CBD における認知機能障害の特徴

2013 年の Armstrong らの CBD 臨床診断基準に示された CBD の臨床病型は、①大脳皮質基底核症候群 corticobasal syndrome (CBS)、②前頭葉性行動空間症候群 frontal behavioral-spatial syndrome (FBS)、③原発性進行性失語非流暢性/失文法型 non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (naPPA)、④進行性核上性麻痺症候群 progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) である (表 1-A) が、それ以外に Alzheimer 型認知症の臨床像をとる例も報告されている。病理学的に診断された CBD 症例の臨床像検討では、全般的認知機能障害は診察時 52%、全経過 70% でみられ、大脳皮質徴候のなかで最も頻度が高い (表 1-B)<sup>1)</sup>。CBD の

表 1 | CBD の臨床診断基準

#### A. CBD 病型と関連する臨床病型

症候群	特徴
probable CBS	(a)四肢の筋強剛あるいは無動、(b)四肢ジストニア、(c)四肢ミオクローヌスのうち 2 つと、(d)口舌あるいは四肢失行、(e)皮質性感覚障害、(f)他人の手徴候*1のうち 2 つが、非対称性にみられる。
possible CBS	(a)四肢の筋強剛あるいは無動、(b)四肢ジストニア、(c)四肢ミオクローヌスのうち 1 つと、(d)口舌あるいは四肢失行、(e)皮質性感覚障害、(f)他人の手徴候*1のうち 1 つがみられる。対称性にみられてもよい。
前頭葉性行動空間症候群(FBS)	(a)遂行機能障害、(b)行動ないし性格変化、(c)視空間障害のうち 2 つがみられる。
原発性進行性失語非流暢性/失文法型 (naPPA)	努力性で文法に誤りのある発話に加えて、(a)単語理解は比較的保たれているが文法や文の理解に障害がみられる、(b)探るようで、歪んだ発語(発語失行)のうちの少なくとも 1 つがみられる。
進行性核上性麻痺症候群(PSPS)	下記の項目のうち 3 つがみられる。(a)体軸性あるいは対称性の四肢筋強剛か無動、(b)姿勢の不安定か転倒、(c)尿失禁、(d)行動の変化、(e)垂直性核上性注視麻痺か垂直性衝動性眼球運動の速度の減少。

CBS : corticobasal syndrome, FBS : frontal behavioral-spatial syndrome, naPPA : non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, PSPS = progressive supranuclear palsy syndrome

\*1 自己の意思とは無関係に自己の左手が無目的に動くもの。

## B. CBD 剖検例における大脳皮質徴候出現頻度

	診察時の頻度 (%)	全経過を通じた頻度 (%)
全般性認知機能障害	59/114(52)	123/175(70)
行動の変化	52/113(46)	82/150(55)
四肢失行	46/102(45)	81/142(57)
失語	40/101(40)	80/155(52)
うつ	21/80(26)	42/82(51)
皮質性感覚障害	20/81(25)	29/107(27)
他人の手徴候	20/90(22)	24/81(30)

## C. CBD 診断基準

	clinical research criteria for probable sporadic CBD	clinical criteria for possible CBD
臨床像	潜行性の発症 緩徐進行	潜行性の発症 緩徐進行
最短罹病期間	1 年	1 年
発症年齢	50 歳以上	最少年齢の制限なし
家族歴(2 人以上)	除外	あってもよい
臨床病型との関連	1) probable CBS 2) FBS or naPPA + CBS の特徴(A の a, b, c, d, e, f) の 1 つ以上	1) possible CBS 2) FBS or naPPA 3) PSPS + CBS の特徴(A の b, c, d, e, f : a を含まない) の 1 つ以上
遺伝子変異	除外	あってもよい

CBD : corticobasal degeneration

## 除外項目 (clinical research criteria for probable sporadic CBD, clinical criteria for possible CBD 共通)

- ・ Lewy 小体病 : 古典的な 4Hz PD 安静時振戦、顕著かつ持続的なレドボバの反応あるいは幻覚
- ・ 多系統萎縮症 : 自律神経機能不全あるいは著明な小脳徴候
- ・ 筋萎縮性側索硬化症 : 上位および下位運動ニューロン徴候
- ・ 意味型失語あるいはロゴペニック型原発性進行性失語
- ・ 局所症状を説明する限局性病変
- ・ グラニューリン遺伝子変異あるいは血漿グラニューリン値低下、TDP-43 変異、FUS 変異
- ・ Alzheimer 病 : 髄液 Aβ42/tau 低下、<sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B PET 陽性所見
- ・ Alzheimer 病を示唆する遺伝子変異 : Presenilin や APP 遺伝子

FUS : fused in sarcoma

[Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013 ; 80(5) : 496-503.]

4 つの病型のなかで、FBS は遂行機能障害、脱抑制などの行動・人格変化、視空間障害を呈する。また naPPA では努力性の非流暢な発話で、発音の歪みや失文法が伴う失語を呈する。これらの症候は、認知症に至る前に出現する<sup>1)</sup>。

Lee らは、病理学的に診断された CBD 18 例の検討で、進行性非流暢性失語 (5 例)、行動障害型前頭側頭型認知症 (5 名)、遂行・運動 (executive-motor) (7 名)、後部皮質萎縮 (1 名) を呈し、行動ないし認知機能の障害は 15 名に認めたと報告している<sup>2)</sup>。

## 2. CBD における認知機能障害の検査法

Mini Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)<sup>3)</sup>,

Dementia Rating Scale (DRS), Frontal Assessment Battery (FAB)<sup>4)</sup>, Neuropsychiatric Inventory (NPI) などが評価に使用されている。Parkinson 症候群の鑑別に高次脳機能検査が有用かについては、メタアナリシスの検討があるが、サンプルサイズが不十分で、評価が困難な状況である<sup>5)</sup>。

## 文献

- 1) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 ; 80(5) : 496-503.
- 2) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011 ; 70(2) : 327-340.
- 3) Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(5) : 544-551.
- 4) Marconi R, Antonini A, Barone P, et al. Frontal assessment battery scores and non-motor symptoms in parkinsonian disorders. *Neurol Sci*. 2012 ; 33(3) : 585-593.
- 5) Lee W, Williams DR, Storey E. Cognitive testing in the diagnosis of parkinsonian disorders : a critical appraisal of the literature. *Mov Disord*. 2012 ; 27(10) : 1243-1254.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 23 日(火), 2015 年 7 月 7 日(火), 2015 年 7 月 13 日(月), 2015 年 8 月 12 日(水)

#1 (("Dementia/diagnosis" [Mesh] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnostic [TI]))) AND "corticobasal degeneration") OR ((corticobasal [TI] OR ("Basal Ganglia/pathology" [Mesh] AND "Cerebral Cortex/pathology" [Mesh] AND "Neurodegenerative Diseases/pathology" [Mesh]) OR "Primary Progressive Nonfluent Aphasia" [Majr] OR "progressive nonfluent aphasia" [TI]) AND ("Cognition Disorders/etiology" [Majr] OR "Cognition" [Majr] OR cognition [TI] OR cognitive feature\* OR behavioral feature\* OR cognitive mechanism\* OR "emotion processing" OR "Emotions" [Majr]))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 23 日(火)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND (大脳皮質基底核変性症/TH OR 大脳皮質基底核変性症/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI)

# 大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)の認知機能障害に対する有効な薬物療法・非薬物療法はあるか

## 推奨

CBDの認知機能障害に対する有効性が確認された薬物療法・非薬物療法はない。大脳皮質基底核症候群 corticobasal syndrome (CBS)で背景病理がAlzheimer病と考えられる場合は、コリンエステラーゼ阻害薬あるいはN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体拮抗薬を試みてもよい。言語障害、行動障害、視空間障害などに対し、リハビリテーションを行うことが推奨される。

2D

## 解説・エビデンス

### 1. 認知機能障害に対する薬物療法

CBDで認知機能障害に対する薬物療法で一定程度以上のレベルをもったエビデンスのある薬剤はない。CBSでは専門家の個人的見解に基づいてコリンエステラーゼ阻害薬が試みられている<sup>1,2)</sup>。NMDA受容体拮抗薬の効果は不明である。

### 2. 行動・心理症状に対する薬物療法

CBDの行動・心理症状に対するエビデンスは乏しい。うつに対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)である塩酸セルトラリンが有効であるかもしれない<sup>1)</sup>。アパシーや不安に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬が使用されるが難治性である<sup>1)</sup>。

### 3. 非薬物療法

CBDの認知機能障害に対する理学療法、作業療法、言語聴覚療法については、一定程度以上のレベルを持ったエビデンスのあるものはないが、有効である可能性がある<sup>1,2)</sup>。専門家の個人的見解として、CBDのうつに対し、認知行動療法が有効な場合がある<sup>2)</sup>。

## 文献

- 1) Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Mar ; 16(3) : 282.
- 2) Boeve BF, Josephs KA, Drubach DA. Current and future management of the corticobasal syndrome and corticobasal degeneration. *Handb Clin Neurol* 2008 89 : 533-548.

## ■ 検索式

### 薬物療法

PubMed 検索：2015 年 6 月 23 日(火), 2015 年 8 月 12 日(水)

#1 ("Dementia/drug therapy" [Mesh] OR (dementia [TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy)) OR "Cognition Disorders/drug therapy" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" [TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy))) AND ("corticobasal degeneration" OR (("Basal Ganglia" [Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases" [Mesh]) AND "Neurodegenerative Diseases" [Mesh]))

医中誌検索：2015 年 6 月 23 日(火)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND (大脳皮質基底核変性症/TH OR 大脳皮質基底核変性症/TI) AND ((SH = 薬物療法) OR 薬物療法/TH OR 薬物治療/TI OR 薬物療法/TI OR 治療薬/TI)

### 非薬物療法

PubMed 検索：2015 年 6 月 23 日(火), 2015 年 8 月 12 日(水)

#1 ("Dementia/therapy" [Mesh] OR (dementia [TI] AND (therapy [TI] OR therapeutic [TI] OR treatment [TI])) OR "Cognition Disorders/therapy" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" [TI] AND (therapy [TI] OR therapeutic [TI] OR treatment [TI]))) AND ("corticobasal degeneration" OR (("Basal Ganglia" [Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases" [Mesh]) AND "Neurodegenerative Diseases" [Mesh])) NOT ("Dementia/drug therapy" [Mesh] OR (dementia [TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy)) OR "Cognition Disorders/drug therapy" [Mesh] OR ("cognition disorder\*" [TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy)))

医中誌検索：2015 年 6 月 23 日(火)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND (大脳皮質基底核変性症/TH OR 大脳皮質基底核変性症/TI) AND (治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI OR (SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科の療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)) NOT ((SH = 薬物療法) OR 薬物療法/TH OR 薬物治療/TI OR 薬物療法/TI OR 治療薬/TI)