

大脳皮質基底核変性症 (CBD) について

森 松 光 紀

要旨 大脳皮質基底核変性症 (CBD) が独立疾患として承認されて約40年になるが、初期の古典型 (典型例) に加えて非古典型 (非典型例) が報告されるようになった。古典型は比較的均質な症候群であり、特異度の高い診断基準がある。しかし、非古典型は他の神経変性疾患との鑑別が容易ではない。病理診断基準についてはコンセンサスが得られており、大脳皮質および皮質下諸核の腫大神経細胞および異常タウ蛋白構造物の出現を必要とする。臨床病型との対比では、CBD のどの病型でも基底核病変はほぼ共通するが、皮質病変の首座は古典型では前頭・頭頂葉に、非古典型では前頭・側頭葉にある。剖検例から後方視的にみると、前者と後者の患者比は6:4程度と考えられる。本症は中枢神経タウオパチーの1型であるが、異常タウ蛋白の組成は進行性核上性麻痺と共通するところが多い。このため非典型例を含めると、両疾患の鑑別上よい生物学的マーカーが発見されていない。治療法的にも有効な薬物は知られていない。

(キーワード: 大脳皮質基底核変性症, 進行性核上性麻痺, 臨床診断基準, 病理診断基準, 治療法)

CORTICOBASAL DEGENERATION (CBD)

Mitsunori MORIMATSU

(Key Words : corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, clinical criteria, pathologic criteria, treatment)

歴 史

1968年 Rebeiz ら¹⁾ は, "corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia" の名称で3例の臨床病理報告を行った。発病年齢は59-65歳, 死亡までの経過5-8年であった。3例とも左の上肢または下肢の運動拙劣・緩徐で発病し, やがて同側の他肢, 続いて反対側の上下肢に波及した。そのほか, 腱反射・筋トーヌスの亢進, バビンスキー徴候, 把握・吸引反射, 易転倒性, 皮質性感覚障害が認められ, やがて高度の構音・嚥下障害を示した。一方, 知能は長期間保たれ, 末期に痴呆化した。剖検脳では前頭・頭頂葉により強い大脳皮質萎縮が認められた。顕微鏡的には萎縮領域の皮質細胞消失とグリオーシスが著明で, 残存神経細胞には染色性の乏しい胞体腫大 (swollen achromatic cell) がみられた。腫大細胞は皮質萎縮領域だけでなく, 視床下核, 小脳歯状核, 動

眼神核にも若干認められた。さらに, 著明な黒質細胞消失も見られた。

1989年 Gibb ら²⁾ はこれと類似の3症例 (発病60-67歳) の臨床病理報告を行い, 過去の5例を含めて検討した結果, corticobasal degeneration (CBD; 「日本神経学用語集」では大脳皮質基底核変性症) と呼ぶのが適当とした。彼らの3例は一側上肢の不随意運動または無動・筋強剛で初発し, やがて両側に無動・筋強剛が著明になった。また, 全例で構成失行や運動失行がみられた。その他に腱反射亢進, 易転倒性, 上肢ジストニー, 把握反射, 他人の手徴候, 眼瞼攣縮, 核上性注視麻痺, ミオクロヌス, 痴呆などがみられた。剖検脳では前頭・頭頂葉により強い大脳皮質萎縮が認められ, 黒質の色素は減少していた。顕微鏡的には皮質・皮質下・脳幹の特定部位 (視床外側核, 淡蒼球, 視床下核, 赤核, 黒質, 青斑核, 中脳被蓋など) に神経細胞減少とグリオーシスを

徳山医師会病院 院長
別刷請求先: 森松光紀
〒745-8510 周南市慶万町10-1 徳山医師会病院
(平成17年7月5日受付)
(平成17年7月15日受理)

認められた。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が大脳皮質および皮質下諸核に認められた。黒質細胞には軽度好塩基性封入体 (corticobasal inclusion) が特徴的であった。

これ以後、欧米と日本で類似症例の報告が急増した。なかでも Rinne ら³⁾ が、自験36例 (Gibbら²⁾ の3例を含む) に過去の報告例28例を加えた64例について臨床解析を行ったのちは、比較的均質な臨床症候と経過を示す疾患概念が確立した。また CBD の病名が一般的となった。

ところが症例が蓄積されるにつれ、非典型例 (非古典型) ともいべき病型が知られるようになった。すなわち、注意・記憶障害、失語、痴呆、異常行動、偽性球麻痺などで始まり、やがて四肢運動障害が加わるが、しばしば一側優位を示さない病型である。このような症例は最初例外的と考えられたが、やがて病理学的 CBD 例のかなりの割合を占めることが明らかになった。Litvan ら⁴⁾ の総説によれば、彼女たちがまず米国衛生保健局 (NIH) に集められた CBD 剖検例14例 (NIH シリーズ) について生前の臨床症状を分析したところ、その内容は概ね Rinne ら³⁾ のシリーズと一致していた。しかし、その後カナダ脳バンク (Canadian Brain Tissue Bank) および Toronto Hospital Movement Disorders Centre から集めた CBD 剖検例13例 (Toronto シリーズ) の分析では記憶障害、皮質性痴呆などの精神症状を主症状とする非典型例が多かった。両シリーズにおけるこの著しい差異は収集対象の違いによると考えられた。すなわち、NIH シリーズが主に運動異常症 (movement disorder) 施設から集められた症例群であるのに対し、Toronto シリーズは運動異常症と痴呆を対象として脳バンクに集積された症例群であった。結局、このような非典型例が存在するために CBD の統一的な臨床診断基準の作成が困難とされている。

臨床診断基準と疫学調査

古典型症例の特徴は、緩徐進行性の前頭・頭頂葉徴候、および基底核障害による錐体外路徴候を示し、それらの一側優位性が顕著なこと、また、痴呆は遅れて出現す

ることである。前頭・頭頂葉徴候のうちで最も頻度が高いのは肢節運動失行 (中心溝付近の徴候) であり、より少ないが把握反射、他人の手徴候 (以上、前頭葉徴候)、構成失行、皮質性感覚障害 (以上、頭頂葉徴候) がみられる。基底核症状としては無動・筋強剛が最も頻度が高いが、やがて易転倒性も出現する。痴呆は通常中期以後に出現する。筆者らは山口大学病院神経内科において、40歳以上に発病する緩徐進行性の神経疾患で、表1(1)に示す診断基準によって CBD を診断し、症例を集積した⁵⁾。この臨床診断基準は感度は低い (該当しない CBD 例がかなり存在する) が、特異度は高い (他疾患はほぼ含まれない) ことが知られており、本症の確実例の発見に用いられる。一方、Rinne ら³⁾ のシリーズでは必要条件として肢節運動失行以外に、その他の前頭・頭頂葉症状でもよいとされており、頻用される Lang ら⁶⁾ の基準 (表1(2)) とほぼ一致する。両シリーズにおける神経症状の出現頻度を表2に示すが、互いに概ね近似している。

さて筆者らは、厚生科学研究事業「神経変性疾患に関する研究班」(田代邦雄班長、2001年度)において班員施設での CBD 例を調査した⁷⁾。しかし、上記の如く統一的な臨床診断基準が存在しないので、数人の委員によって暫定臨床診断基準を作成した (表3)⁷⁾。ここでは

表 1 CBD の臨床診断基準

(1) 森松ほか (1995)⁵⁾

必須条件 (緩徐進行性に下記の症候が出現)	補強的所見
1. 大脳皮質症状として肢節運動失行 2. 錐体外路症状として無動・筋強剛 3. 両症状の一側優位性が顕著なこと	1. 把握反応、他人の手徴候、反射性ミオクローヌス、皮質性感覚障害、肢節ジストニーなどの大脳皮質・基底核症状の存在 2. 画像上、MRI で大脳皮質萎縮、または SPECT で局所脳血流低下があり、その一側優位性が顕著なこと

(2) Lang ほか (1994)⁶⁾

必要条件	除外条件
1. 筋強剛+以下の皮質徴候の1つ (失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候) または 2. 非対称性の、筋強剛、ジストニー、および局所性反射性ミオクローヌス	1. 痴呆の早期出現 (他の1次性痴呆と鑑別できない一部の CBD 例は排除される) 2. 垂直性注視麻痺の早期出現 3. 静止時振戦 4. 高度の自律神経障害 5. レボドパ反応性持続 6. 神経画像で他の責任疾患の存在

表 2 CBD の自験例および文献例の神経症状

	自験例 ('90- '04 ; n=28)	Rinne et al ³⁾ ('94 ; n=64)
1. 運動徴候	%	%
1) 無動・筋強剛	28 (100)	100
2) 平衡障害 (不安定歩行)	25 (89)	73
3) 振戦	12 (43)	48
4) 肢節ジストニー	19 (68)	67
5) 反射性ミオクローヌス	7 (25)	67
2. 皮質徴候		
1) 皮質性感覚障害	14 (50)	45
2) 運動失行	28 (100)	84
3) 他人の手徴候	11 (39)	47
4) 把握反射	20 (71)	48
5) 痴呆	14 (50)*	31
6) 失語	4 (14)	16
3. その他		
1) 腱反射亢進	23 (82)	70
2) バビンスキー徴候	17 (61)	48
3) 核上性注視麻痺	21 (75)	59
4) 眼瞼攣縮	2 (7)	20
5) 構音障害	25 (89)	53

*HDS-R, MMSE, WAIS-R などにより判定

表 3 大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床診断基準 (暫定)⁷⁾

- “Probable CBD” : 以下の (A) (B) (C) のいずれかに該当するもの
- (A) 古典型 : (1)-(3) の総てを満たす。
- (1) 緩徐進行性の神経変性疾患 (画像的に他疾患を除外する)
 - (2) 以下の a および b が一側優位性に出現する。
 - a. 大脳皮質徴候として肢節運動失行
 - b. 錐体外路徴候として無動・筋強剛
 - (3) 痴呆は遅れて出現する。
- (注)CT, MRI, SPECT を含む画像検査で一側優位性の障害 (大脳半球の萎縮または血流・代謝障害) は診断上、重要な支持的所見であるが、び漫性の萎縮または血流・代謝障害の例もあるので、診断上必須所見とはしない。
- (B) 準古典型 : ほぼ古典型に似るが、一部条件を満たさないもの。ただし (1)-(3) の総てを満たす。
- (1) 緩徐進行性の神経変性疾患 (画像的に他疾患を除外する)
 - (2) 以下の a または (および) b が一側優位性に出現する。
 - a. 大脳皮質徴候として肢節運動失行が明瞭でなくても、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候、反射性ミオクローヌスのいずれかを示す。ただし、肢節運動失行よりも観念運動失行が顕著な場合は通常、両上肢に出現する。
 - b. 錐体外路徴候として無動・筋強剛がなくてもジストニー、振戦を示す。
 - (3) 痴呆は遅れて出現する。
- (C) 非古典型 : (1) (2) を満たす。
- (1) 緩徐進行性の神経変性疾患 (画像的に他疾患を除外する)
 - (2) 早期には失語、注意障害、異常行動、痴呆、尿失禁、偽性球麻痺などの皮質徴候または運動徴候が目立つが、やがて (A) (B) に示した大脳皮質徴候および錐体外路徴候の両者が一側優位性に出現する。

“Definite CBD” : 病理学的にCBDに該当するもの。臨床徴候は問わない。

“Possible CBD” : 資料不足により現状では設けない。

CBD 臨床例 (probable CBD) を「古典型」「準古典型」「非古典型」の3型に分類した。「古典型」と「準古典型」は Lang ら⁹⁾ の診断基準には含まれる。一方、「非古典型」は上記非典型例のうち、やがて一側優位の皮質症状と無動・筋強剛が明瞭になった群である。全国29施設に対するアンケート調査の結果、“probable CBD”は151例(男65例,女86例)あった。その発病および診断時年齢の平均値はそれぞれ63歳,66歳で,病型別には古典型151例,準古典型17例,非古典型13例であった。古典型が圧倒的に多いのは診断の容易さによると思われる。次に“definite CBD”は臨床症状の内容を問わず,病理学的にCBDとされた例である。病理学的13例の発病および死亡年齢はそれぞれ64歳,70歳であった。臨床診断はCBD 8例(62%),PSP 3例(23%),線条体黒質変性症1例(8%),び漫性レビー小体病1例(8%)であった。経過年数は平均6年で,範囲2-10年と個人差が大きかった。

文献的に本症の有病率調査はないが,PSP有病率を基準としてPSPとCBDの患者比から推測する方法がある。上記の全国調査ではPSP患者数も同時に調査したが,CBDとPSPの患者比は1:2.6であった。次に,比較的最近の欧米の調査においてPSP有病率は人口10万人対で,Bowerら⁸⁾ 5.8,Schragら⁹⁾ 6.4と報告されている。わが国では鳥取県米子市における疫学調査(2001年)で10万人対5.82であった¹⁰⁾。この国内数値を援用し,上記のCBD・PSP患者比を適用するならCBD有病率は1.9となり,わが国の患者数(2001年)はPSP 7,400人,CBD 2,800人と推定された。因みに,日本剖検輯報1990-2001年版をコンピュータ検索すると病理診断上CBD 41例,PSP 196例が検出された。これらの症例の臨床診断を表4に示す¹¹⁾。CBDおよびPSPの病理診断に対する臨床診断の一致率をみるとCBD 56%,

表4 日本剖検輯報(1990~2001年版)における病理診断CBD,PSP例の臨床診断¹¹⁾

臨床診断	病理診断	
	CBD (41例)	PSP (196例)
CBD	23 (56%)	5 (3%)
PSP	7 (17%)	148 (75%)
パーキンソン病	3 (7%)	15 (8%)
パーキンソニズム	4 (10%)	11 (5%)
ピック病	2 (5%)	0
び漫性レビー小体病	2 (5%)	2 (1%)
アルツハイマー病	0	3 (2%)
脳血管障害	0	4 (2%)
その他	0	8 (4%)

PSP 75%であり,CBDにおける不一致が著しかった。CBDについて剖検例の臨床診断一致率(日本剖検輯報56%,神経変性疾患に関する研究班62%)から考えると,CBDの典型例:非典型例の患者比は6:4程度と想像される。

病理診断基準

2000年米国に世界の研究者が集まり,CBDのコンセンサス病理診断基準が作成された(表5)¹²⁾。当会議にはわが国からも池田研二博士,若林孝一博士が参加した。診断の決め手はGallyas染色(タウ)陽性の病変(神経細胞の神経原線維変化,ニューロピルのthread and coiled body,astrocytic plaque)の出現および大脳皮質・皮質下諸核のballooned neuronを特徴とする形態変化とされた。これに先立ちIkeda¹³⁾は,CBDでは皮質下諸核における病理変化は比較的均質であるのに対し,皮質病変の首座は,①前頭・頭頂葉型,②前頭葉型,③上側頭回型,の3型に分かれることを強調した。またPSPとの差異については,PSPでは基底核部の神経原線維変化量はCBDよりも多量であるが,皮質のballooned neuronは出現してもまれなこと,またCBDでみられるastrocytic plaqueはPSPでは出現せず,PSPではtufted astrocyteが特徴的であることを示した¹³⁾。なお,CBD,PSPとも中枢神経タウオパチーの1型であるが,両疾患とも蓄積するタウ蛋白は68,64kDaの2種類のポリペプチドから成ること,タウ蛋白の遺伝子解析では3-repeatに対して4-repeatが優位なことが共通する¹²⁾。両疾患を区別するマーカーは病理学的所見のみというのが現状である。

臨床症候と検査成績

CBDを皮質症状からみると,典型例は前頭・頭頂葉型,非典型例は前頭・側頭葉型ということが出来る¹¹⁾¹⁴⁾。後者の臨床病型としては①純粋な前頭葉型,②前頭・側頭型痴呆を示す型,③1次性進行性失語を示す型,④幻覚・妄想が目立ちび漫性レビー小体病に類似する型に分類される¹¹⁾¹⁴⁾。これらの前頭・側頭葉型については臨床的に他疾患との鑑別が困難である。CBDとPSPの臨床的鑑別に関する検査成績はこれまで多数報告されているが,いずれも臨床的な“probable CBD”(表3)と“probable PSP”(NINDS-SPSP基準)を比較したものであり,鑑別の限界を示している。

治療

治療法として特別のものはない。表6にCBD自験25

表 5 CBD の病理診断基準¹²⁾

病変の種類	分布	説明
1. Gallyas/Tau-positive lesion A. Neuronal inclusion	皮質 基底核 (線条体, 淡蒼球) マイネルト基底核 視床・視床下核 黒質, 青斑核	辺縁系 (海馬・扁桃核) のニューロンは通常侵されないが, いわゆる pre-tangle を示すことがある. 基底核では通常 NFT よりも pre-tangle の方が多い.
B. Thread and coiled body	大脳白質 半卵円中心 長索路 (とくに皮質脊髄路) 線条体 pencil fiber 淡蒼球 橋底部 (横走・縦走線維)	大部分の症例で, タウ陽性 thread の出現量は, 白質については皮質と同等か, ときに皮質よりも多量である.
C. Astrocytic plaque	灰白質 大部分の罹患皮質野 基底核 視床 脳幹と小脳 (橋底部, 下オリーブ核, 小脳歯状核)	グリア病変については個体差が大きく, 典型的な astrocytic plaque が少量のこともある. しかし, これらが出現すると診断価値が高い.
2. Ballooned or achromatic neuron	罹患皮質 (ほぼ必発) 基底核 (まれ)	辺縁葉に限局した ballooned neuron は, 大脳弓窿部灰白質における出現ほどの診断価値はない.
3. Neuronal loss	罹患皮質 黒質 淡蒼球 (程度は種々)	表在性のスポンジ状変化, アストログリア増生, 細胞内封入体がある neuronal loss よりも広範なことがある. マイネルト基底核および青斑核の neuronal loss は軽微なことがある.

表 6 CBD 自験25例に対する薬物治療の効果

治療薬	被治療例数*	臨床的改善**	有害事象**
ドパミン作動薬	25 (100%)	7 (28%)	1 (4%)
レボドパ / カルビドパまたは / ベンセラジド	25 (100%)	7 (28%)	1 (4%)
プロモクリプチン / カベルゴリン	7 (28%)	1 (4%)	0
セレギリン	2 (8%)	1 (50%)	0
アマンタジン	11 (44%)	2 (18%)	0
クロナゼパム	5 (20%)	3 (60%)	2 (40%)
エチゾラム / ジアゼパム	2 (8%)	1 (50%)	0
トリヘキシフェニジル	3 (12%)	0	0
ダントロレン	2 (8%)	2 (100%)	0
イミプラミン	2 (8%)	0	0
ボツリヌス毒素	1 (4%)	0	0
定位的視床手術	1 (4%)	0	0

* % は患者25例のうちの被治療例数の割合を示す.

**% は被治療例数のうち効果または有害事象を示した症例数の割合を示す.

例に対する薬物療法の効果を示すが、すべてオープン投与の成績である。ドパミン作動薬は無動・筋強剛の軽減を目的として用いられ、25例中7例(28%)に効果(中等度1例, 軽度6例)を示した。しかし、投与中も症状は進行し、やがて投与意義が失われた。クロナゼパムはミオクロヌスに対して5例中3例(60%)に有効であったが、眠気、ふらつき、易転倒性を生じ、中止せざるを得なかった。ダントロレンを肢節ジストニーに対して用いたが、効果は軽度であった、ボツリヌス毒素注射と定位的視床手術は肢節ジストニーに対して他院で同一例に行われたが、無効であった。

本症に対するオープン治療成績の最多数例は、Kompoliti ら¹⁵⁾がアンケート調査で集積した147例の報告である。各種薬物の効果は自験例と大差ないが、ボツリヌス毒素注射は投与9例中6例(67%)で有効としている。これ以外にも特定の薬物が少数例で有効とする報告が散見されるが、確定的な成績ではない。

おわりに

本症は平成15年10月から「パーキンソン病関連疾患」として健康保険上の特定疾患として承認された。ただし、上記のごとくPSPの1/2-3の患者数が存在すると想定されるのに、本症の臨床診断が可能なのは熟練した神経内科医であるという問題がある。またパーキンソン病と異なり、65歳未満の患者は介護保険サービスの対象とされないという不利がある。今後の目標は、病因の発見、診断に役立つ生物学的マーカーの発見、ならびに治療法の確立である。これらの問題の解決によって患者福祉の一層の向上が期待される。

文 献

- 1) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson Jr EP: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* **18**: 20-33, 1968
- 2) Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD: Corticobasal degeneration. *Brain* **112**: 1171-1192, 1989
- 3) Rinne JO, Lee MS, Thompson PD et al: Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* **117**: 1183-1196, 1994
- 4) Litvan I, Grimes DA, Lang AE: Phenotype and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. In: *Corticobasal Degeneration (Advances in Neurology, Vol. 82)*, Litvan I, Goetz CG, Lang AE. Eds, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 183-196, 2000
- 5) 森松光紀, 根来 清: Corticobasal degeneration—症候, 画像, 電気生理学的研究—. *臨神経* **35**: 1459-1462, 1995
- 6) Lang AE, Riley DE, Bergeron C: Corticobasal ganglionic degeneration. In: *Neurodegenerative diseases*, Calne DB. Ed, WB Saunders, Philadelphia p. 877-894, 1994
- 7) 森松光紀, 根来 清: 症候学—特に暫定臨床診断基準によるCBD症例の全国施設調査. *臨神経* **42**: 1150-1153, 2002
- 8) Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK et al: Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* **49**: 1284-1288, 1997
- 9) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP: Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* **354**: 1771-1775, 1999
- 10) Kawashima M, Miyake M, Kusumi M et al: Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* **19**: 1239-1240, 2004
- 11) 森松光紀, 根来 清, 森 秀生: CBDと atypical PSP: 症候, 検査, 鑑別診断. *臨神経* **44**: 982-985, 2004
- 12) Dickson DW, Bergeron C, Chin SS et al: Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* **61**: 935-946, 2002
- 13) Ikeda K: Basic pathology of corticobasal degeneration. *Neuropathology* **17**: 127-133, 1997
- 14) 森松光紀: 大脳皮質基底核変性症(老年期神経疾患の精神症状). *老年精医誌* **15**: 810-816, 2004
- 15) Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF et al: Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* **55**: 957-961, 1998