

大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD)

香川大学医学部炎症病理学 池田研二

I. 一般的な事柄

CBD は 1967 年に Rebeiz らにより corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia として報告された進行性の神経変性疾患である。1989 年に Gibb らにより 3 例が corticobasal degeneration (CBD) として報告され注目されるようになった。CBD はその名の通りに大脳皮質と皮質下神経核が冒される。その後、タウ蛋白異常疾患であることが明らかとなり、近縁疾患である PSP とともに孤発性 4 リピートタウオパチーに属する（まれな遺伝性 CBD 症例の存在が知られている）。

定型的には CBD は大脳を中心溝近傍を中心に前頭・頭頂領域に左右差のある病変と皮質下神経核では黒質を中心に冒され、これに対応して一側優位性を示す運動障害や失行症状が現れる疾患である。その後、剖検報告の蓄積に伴って以下の二つのことが分かってきた。1 つは、この疾患が特異な細胞病理像を示すニューロンとグリアの 4 リピート型タウオパチーであることで、これにより確実な病理診断が可能になった。確実な病理診断に基づいて明らかとなったもう 1 つの事柄は、CBD は皮質下病変が比較的均一であるのに対して、大脳皮質の病変領域にバリエーションが大きい疾患であることであり

（図 1 A-C）、これに対応して臨床症状にもバリエーションがあるために臨床診断基準の感度が低く、確定診断は剖検を待たなければならないという問題が出て来た。このために現在では CBD は病理診断名として用いられ、臨床診断には大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome: CBS）が用いられるようになっている。このように CBD は臨床・病理にバリエーションに富む疾患であるが脳の前頭領域が冒される疾患であり、PSP とともに前頭側頭葉変性症（FTLD）に属し、パーキンソン病関連疾患である。

疫学的なデータは乏しいが中年以降（40～80 歳代、平均 60 歳代）に発病して緩徐に進行し、罹病期間は平均 6～8 年程度である。人口 10 万人当たり 2 人程度とされているが、CBD は非定型的な症状・経過を示す症例が多いので実際にはこれより多いと考えられている。

II. CBD の臨床症状 (CBS)

CBD の臨床症状は神経症状と認知症や人格変化からなる精神症状で構成される。上述したように最初に冒される脳領域によって初発症状は異なるが緩徐進行性であり経過中

に多彩な神経症状が現れる。

a) 神経症状

定型型の初発の神経症状は上肢あるいは下肢の運動拙劣とこれにこわばりや異常感覚を伴ったものであることが多く、患者は「ぎこちない」「不器用になった」などと訴える。下肢よりも上肢から一側性(左右差)に始まることが多い。歩行障害がこれに次ぐ。運動が拙劣になるとともに動作も緩慢となり、転倒しやすくなる。失行は頻度が高く特徴的な症状であり、肢節運動失行が最も多い。これは補足運動野の病変に対応した症状であり、運動の拙劣化が現れ、使い慣れたものが上手に扱えなくなる。観念運動失行(指示された模倣動作が出来ない)や構成失行も現れやすい。前頭葉症状としての把握反射も出現しやすい。これに関連した「他人の手徴候」(alien hand sign)は有名であり、無意識なまさぐり行動が現れ、患者は「勝手に手が動く」というが必発ではない。頻度は高くないが中心後回に病変が及ぶので皮質性感覚障害が出現する。不随意運動は皮質性のミオクロヌスが最も現れやすく発症肢の遠位に始まり近位に広がる。臨床上あるいは表面筋電図でのミオクロヌスの検出は他のパーキンソニズムから CBD を鑑別するのに有用である。不随意性筋緊張により異常姿勢を呈するジストニアやアテトーゼ、ヒョレアが現れることもあり不随意運動は多彩である。パーキンソニズムは筋強剛、寡動が主で振戦は目立たない。姿勢異常、姿勢反射障害も現れやすい。核上性眼球運動障害も頻度が高い。進行すると構語障害や嚥下障害が出現し末期には失外套状態となることが多い。このような経過は中心溝周囲から病変が始まる定型型にあてはまるものである。

b) 精神症状

CBD の精神症状は認知症・人格変化が主体であり、PSP に見られるような幻覚・妄想や意識障害に関連したせん妄、昏迷様状態の記載はほとんどないが意欲低下や抑うつは高頻度に認められる。当初、CBD では認知障害は軽いと考えられていたが、失行症状の他に失算、失語などの単症状や視空間障害、注意障害、見当識障害を伴う皮質性認知症が現れることが分かってきた。一般にアルツハイマー病のようなエピソード記憶障害は軽いとされている。定型型では認知症や意欲低下、脱抑制、易刺激性などの人格変化は神経症状よりも遅れて出現する。

CBD の大脳病変が前頭葉にある場合(図 1-B)には人格変化で始まり、認知症は高度に及び、臨床的に前頭側頭型認知症(FTD)との区別が困難であるが、人格変化の程度は一般に軽い。これは CBD の大脳の萎縮・変性の程度がピック病などと較べると軽いことに対応している。

上側頭回や弁蓋部の言語野に萎縮の中心がある場合は(図 1-C)進行性の非流調整失語症状(PNFA)を示す。CBD の失語症状は失構音に喚語困難を伴うことが多い。この場合で

も易怒、興奮などの情動変化あるいは意欲低下、無関心など、FTD に親和性のある人格変化が年余の経過の後に顕在化してくることがある。大脳病変は進行性に広がってゆきオーバーラップするので FTD や失語症状で始まる症例でも進行した段階では定型型と同じ運動障害などの神経症状や失行症状が出現することが多い。逆に定型型であっても進行すると病変領域が広がるので人格変化や認知症状が現れる。

このように CBD では約 4 割の症例で大脳病変の主座が中心溝近傍以外にあるで、CBD と臨床診断された症例の剖検で確定された正答率は 24～57%にとどまる。いくつかの臨床診断基準が発表されているがいずれも感度が低い。

臨床診断の補助としての画像では、CT や MRI で左右差の存在が特徴とされているが左右差がない症例も多い。定型的な症例では前頭・頭頂領域の萎縮、SPECT で萎縮領域に対応して、あるいはより冒されている上肢あるいは下肢の反対側の前頭頭頂の脳血流の低下や視床の血流低下が参考になる。

III. 神経病理所見

最初に、CBD に特徴的な細胞病理像について紹介し、次いでマクロの病変領域の広がり、分布について紹介する。

a) 細胞病理所見

顕微鏡下では大脳皮質・白質および皮質下の変性領域を中心にニューロンとグリアに抗タウ免疫染色に陽性を示す異常構造物が高度、広範にみられる。タウ陽性異常構造物は萎縮領域を越えて分布しており、PSP よりもはるかに高度に出現する。異常構造物はタウ染色のほかガリアス染色でよく検出されるが、ボディアン染色やビールジョフスキー染色では弱嗜銀性を示すのみである。これは CBD の異常構造物に線維成分が乏しいためである。

i) ニューロンには黒質に corticobasal body と称された神経原線維変化(NFT) (図 2-A) が少数見られることがあるが、PSP と比べて NFT 形成には乏しく pretangle (図 2-B) が多く見られる。Pretangle はタウ染色で細胞体がびまん性染色されるものであるが、円形や楕円形の一見、ピック球に似た形態をとるものも多い。Pretangle を電子顕微鏡で観察すると、線維成分には乏しく、リボゾーム様のタウ陽性顆粒物が観察される。

ii) アストロサイトには病理診断上最も重要な astrocytic plaque (図 2-C) がおもに病変領域の大脳皮質と線条体、とくに尾状核に散在して出現する。大脳皮質病変が軽微な症例では線条体に優位に出現する。astrocytic plaque はアストロサイトの突起の遠位部がタウ陽性を示すもので、PSP に出現する tufted-astrocyte と共存することは極めて稀であり、CBD の病理診断および PSP との鑑別に重要なマーカーである。

iii) オリゴデンドログリアに由来する coiled body と argyrophilic thread (図 2-E) も病理診断上重要な所見である。argyrophilic thread は PSP にも出現するが、これよりはるかに広汎、高度に大脳皮質深層から白質、基底核、脳幹、脊髄の有髄線維に沿って出現する。argyrophilic thread はオリゴデンドログリア末端部に沈着したタウ陽性構造物とされており、オリゴデンドログリアの細胞体に形成されたものが coiled body であり、coiled body は PSP ほかの疾患にも出現する。

iv) 大脳皮質病変部の 3, 5, 6 層に散在し、タウおよび G-B 染色に陰性～弱陽性の腫大した神経細胞は ballooned neuron (neuronal achromasia) (図 2-D) として診断的意義がある。ただし、ballooned neuron は軸索の傷害に伴うニューロンの軸性変化であり、他の疾患や病態にも出現する非特異的所見である。広汎な argyrophilic thread 形成による軸索病変に伴う二次所見と考えられる。

b) 病変領域分布の特徴

i) 大脳病変領域の多様性

CBD の病変領域の変性の程度は同じ経過年数のピック病と較べると軽く、大脳皮質では上層に強調される神経細胞脱落と組織の粗しょう化、グリア増生が観察される。病変領域の白質にも萎縮が見られる。上述したように大脳病変領域を含めて CBD の変性領域には以下のバリエーションがある。

- 1) CBD の定型的な症例では大脳の萎縮・変性領域は中心溝近傍を中心に前頭～頭頂に広がり、しばしば左右差を示す。約 60%弱の症例がこの型である (図 1-A)。
- 2) 萎縮の中心が中心溝近傍よりも前方にあり、前頭側頭型認知症の臨床像を示す群が約 20%弱程度存在する (図 1-B)。
- 3) 萎縮の中心がシルビウス溝周囲にあり、進行性失語を示す群が存在する (図 1-C)。
- 4) 内側側頭葉や後頭葉領域に萎縮の中心がある症例も報告されている。
- 5) 大脳皮質の変性が軽微で単症状を欠き、皮質下病変が主体の症例として、淡蒼球・黒質・ルイ体萎縮が中心でパーキンソニズムが主体の症例と、脳幹・歯状核に変性が強く PSP 様の臨床を示す症例がある。
- 6) 極めて稀であるが astrocytic plaque と tufted astrocyte が共存する症例の報告がある。

ii) 皮質下病変の特徴

大脳病変領域にバリエーションがあるのに対して皮質下では冒される領域はほぼ一定しており、黒質にもっとも強い変性があり、次いで淡蒼球内節と視床の特殊核の一部が冒される (図 1-D, E)。淡蒼球外節、線条体、視床下核、中脳水道周囲、小脳歯状核等にも種々の程度に神経細胞脱落とグリオシス認められるが一般には軽い。CBD の皮質

下病変の広がりには PSP と比べると限られている。

IV. CBS を呈する疾患

多数例の CBS を呈した症例の剖検報告の検討では、CBS は CBD に最も現れやすく約半数を占める。以下、CBS を呈した疾患と頻度を羅列すると、PSP 17%、アルツハイマー病 17%、FTLD-TDP 7%、ピック病 4%とされており、この他、レビー小体病、プリオン病、脳血管障害ほかの報告がある。

PSP で CBS を示す症例は、大脳皮質優位の病変を示し、PSP-CBS として知られている（PSP の項参照）。アルツハイマー病では海馬病変が乏しい症例（hippocampal sparing type）の存在が報告されており、この群のうちに CBS を呈する症例が含まれていると考えられる。CBD は PSP とともに FTLD に属する疾患である。ピック病や FTLD-TDP にも病変領域のバリエーションがあるので約 6%が CBS を呈したと報告されている。

IV. その他

神経病理診断基準として各国の研究者の討議により作成されたものがある。概要は以下である。

- ・推奨する染色法として、抗タウ免疫染色あるいはガリアス染色のどちらを用いてもよい。
- ・マクロ所見は病理診断に役立つが補助的である。萎縮部位には多様性がある。しばしば中心溝周囲に萎縮があり、萎縮に左右差があることがある。
- ・Argyrophilic threads の高度の出現と広汎な分布は鑑別診断に最も重要である。
- ・Astrocytic plaques は argyrophilic threads の分布とならんで鑑別診断に重要で疾患特異性が高い。
- ・Ballooned neuron には疾患特異性はないが、変性皮質領域に出現する ballooned neuron には診断的意義がある。
- ・Coiled body は広汎に出現するが特異性は低い。

図 1

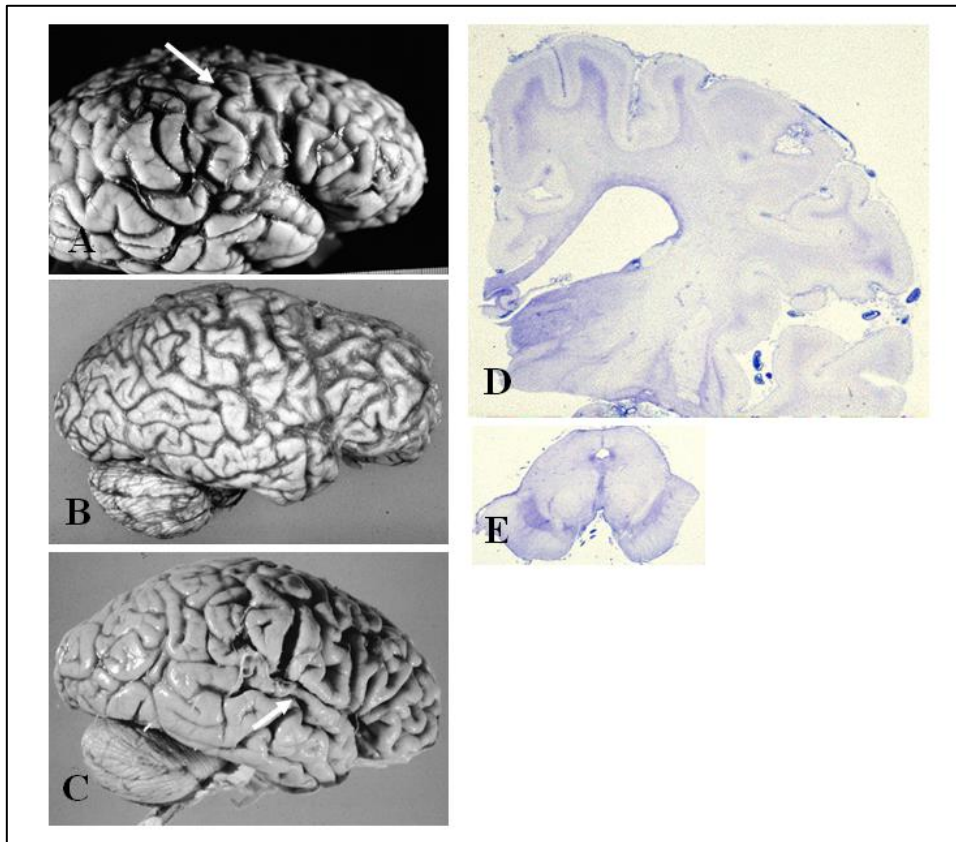


図 1 A-C: CBD の大脳萎縮領域のバリエーション. A: 定型的な CBD では中心溝(→) 周囲に萎縮の中心がある. B: 前頭前野に強い萎縮を示し前頭側頭型認知症を呈した症例. C: 上側頭回 (→) と弁蓋部に萎縮が目立ち失語症状で始まった症例.
図 1 D, E: 大脳領域と皮質下では黒質、淡蒼球内節、視床にグリオースが見られる (Holzer 染色).

図 2

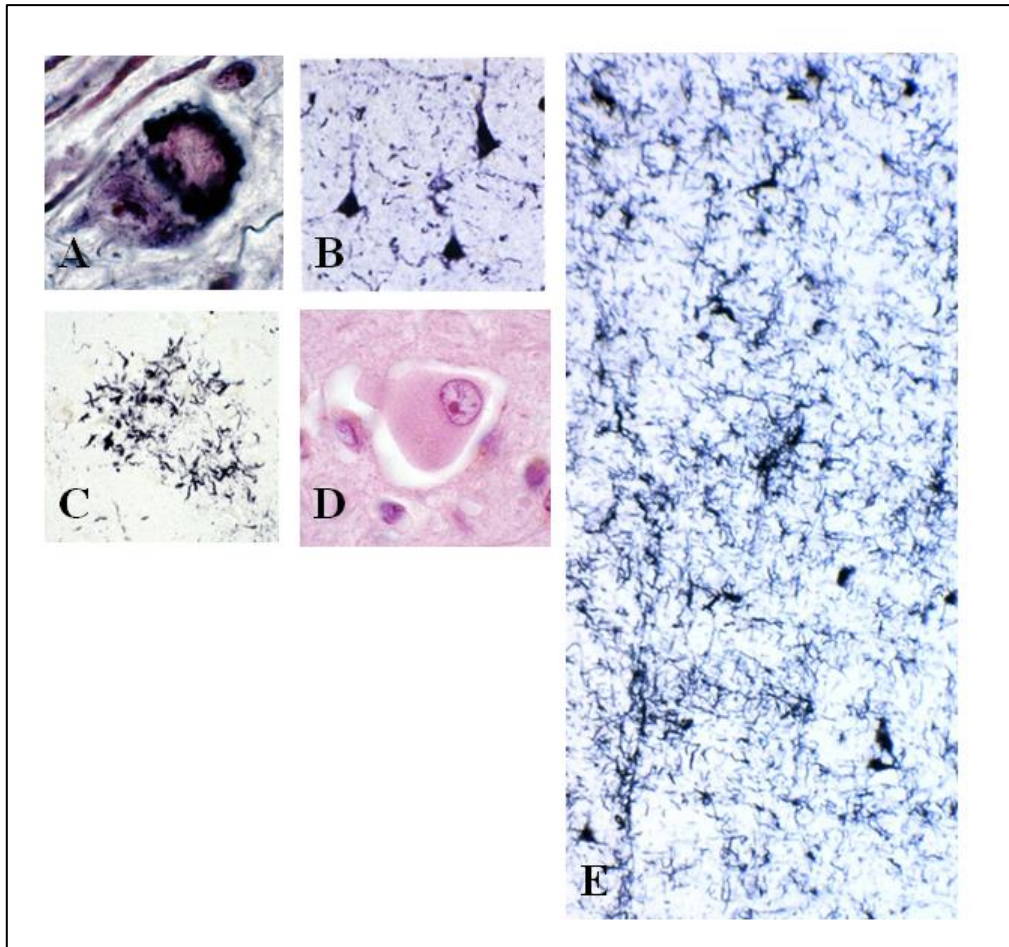


図 2 : CBD の細胞病理所見. A: 神経原線維変化 (corticobasal body). B: pretangle. C: astrocytic plaque. D: ballooned neuron (neuronal achromasia). E: 高度の argyrophilic thread に coiled body, pretangle が混在している.