

大脳皮質基底核変性症(CBD)

診療マニュアル 2022

作成・編集: 大脳皮質基底核変性症(CBD)診療マニュアル2022作成委員会

監修: 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」班

大脳皮質基底核変性症（CBD）診療マニュアル 2022

序文

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」（20FC1049）

研究代表者：中島健二（国立病院機構松江医療センター 名誉院長）

【本マニュアル作成に至る経緯】

大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) の認知機能障害については、日本神経学会により作成された認知症疾患の診療ガイドラインで記載されてきた。2002年に作成された「痴呆疾患治療ガイドライン 2002」においては、「その他の痴呆」の中の「皮質下性痴呆」の項の中に大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration：CBD）として記載されている。「認知症疾患治療ガイドライン 2010」では、「第10章：大脳皮質基底核変性症」の中で「1. 大脳皮質基底核変性症(CBD) の認知症症状とその検査法は?」、「2. 大脳皮質基底核変性症(CBD)では認知機能障害で発症する例はあるか?」、「3. 大脳皮質基底核変性症(CBD)の認知症症状に対する治療法にはどのようなものがあるか?」の3CQとして記載されている。さらに、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」においては、「CQ10-1 大脳皮質基底核変性症(CBD)の認知機能障害の特徴と検査法は何か」、「CQ10-2 大脳皮質基底核変性症(CBD)の認知症症状に対する有効な薬物療法・非薬物療法はあるか」の2CQで記載されている。

我が国では特定疾患から指定難病の制度になり、研究体制も変わってきた。2014年度に「厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）」による「政策研究」として「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班（以下、神経変性班）が発足し、政策研究として各疾患の診療ガイドラインを作成することが義務付けられているところから、進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy(PSP)・CBD の診療ガイドライン作成を計画した。PSP と CBD は、転倒予防や運動障害や認知機能障害などの臨床的に共通する点や対応も共通している点が少なくないところから、PSP 診療ガイドラインを作成し、その後に CBD 診療ガイドラインを作成する方針になった。

第1回 CBD 診療ガイドライン作成会議（2014年）において、作成の基本方針を議論し、認知機能障害のみならず、運動症状なども含めた CBD 全体について記載することを確認した。基本的に Minds の方針に従って作成することとし、①CQ形式を用い、②作成の資金源としては神経変性班からの支援を受け、③文献検索を統一した方法で行い、④SCOPEを作成し、⑦エビデンスレベルや推奨の強さを、Minds2014の推奨する GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムに基づいて議論する方針とした。しかし、治療薬のほとんどない CBD においては GRADE システムでの検討が

困難でもあり、それらを勘案してエビデンスレベルの評価や推奨度の決定は行わず、「診療マニュアル」として作成・公開することとし、⑤各 CQ について「回答文」として示すことにした。⑥公開は、神経変性班のホームページ (Hp) にて行う予定になった。

CBD は、病理学的に前頭頭頂葉に強い非対称性の脳皮質萎縮や基底核と黒質の変性が見られ、神経細胞やグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積し、PSP と同様に 4-repeat tauopathy (4RT) に分類される。病理学的には星状膠細胞斑 astrocytic plaque が特徴的である。一方、CBD は進行性で非対称性の脳皮質徴候と錐体外路徴候を中核とし、病理診断名として CBD を用い、臨床的には脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome (CBS)) と呼ばれるようになってきた。本症においては、臨床診断と病理学的診断との乖離の問題や、診断基準の問題なども指摘されている。

一方、我が国において CBD は指定難病としても指定されており、その政策研究や医療費助成、さらに原因解明や治療法の検討に向けての検討も行われている。その指定難病において、脳皮質基底核変性症の病名が用いられていることもあり、本項では臨床的な場合も、脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) と記載し、各項において CBD と CBS の両者を使い分けして使用する場合には、その旨を各項において説明して使用することとした。

【資金源】

文献検索、会議費、旅費など、本診療マニュアルの原稿作成に必要な資金は、厚生労働科学研究費により対応した。原稿作成や会議参加などに関する委員・研究協力者への報酬は支給しなかった。

【対象読者について】

読者対象は、原則として一般の医師を想定して作成した。ただし、医師以外の方々にも読まれることも念頭において作成作業を行った。

【本診療マニュアルの改訂作業経過】

本診療マニュアルは医師がベストの診療方法を決定するうえでの参考資料となるように配慮し、可能な範囲で PICO (P : patients, problem, population, I : interventions, C : comparisons, controls, comparators, O : outcomes) を参考にして、CQ を作成した。CQ について key words (KW) を作成し、2016 年に、2015 年までの文献について日本医学図書館協会 (東京慈恵会医科大学学術情報センター 阿部信一先生) に依頼して文献検索を実施して頂いた。その後、後述のケアマニュアル作成などにより本診療マニュアル作成作業が遅れたこともあり、その間にも診断基準などの新たな重要な報告もあって、ハンドサーチによる追加も委員会で認めた文献について可とした。

得られた文献リストから、神経変性班研究分担者や研究協力者、班員から推薦された協力

者による評価シート作成、各アウトカムについてのエビデンス総体のエビデンスレベル評価を検討した。しかし、CBD では臨床現場において使用される治療薬もほとんどなく、上述のごとく、結果的に、エビデンスレベルの評価や推奨度の決定は行わず、「診療マニュアル」として作成することになった。

なお、神経変性班では患者・家族や介護者に向けたケアマニュアル・療養の手引きを、2016 年度に Parkinson 病、前頭側頭葉変性症、紀伊 ALS・PDC、Huntington 病、PSP 進行性核上性麻痺、大脳基底核変性症などに関して作成し (<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html>)、神経変性班ホームページにて公開した (<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/pspv4.pdf>)。2016 年度はこちらの作成作業に追われ、結果的に本作成作業が遅れてしまった。さらに、2017 年には認知症疾患診療 GL を発行し、さらに、2020 年に同診療 GL 英文版を公表し、進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020 を公開した。これらの作業もあって、本診療マニュアル作成が遅れた。

【CBD 診療における本診療マニュアルの使用にあたって】

本診療マニュアルは、CBD・CBS 診療の向上を目的として診療支援としての参考資料を提供するものであり、現場の診療を制約するものではない。今後の診療や研究の発展、患者や家族を取り巻く環境も多様で、刻々と変化している。実際の治療に当たっては一人一人の患者に合った個別的な対応の工夫も重要と考えられる。また、本診療マニュアルの記載内容は医療訴訟などの根拠となるものでもない。

【大脳基底核変性症(CBD)診療マニュアル 2022 作成委員会】

【委員長】

中島健二 (国立病院機構松江医療センター 名誉院長)

【作成委員】

饗場郁子 (国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部 部長)

足立 正 (鳥取大学医学部脳神経病理 准教授)

新井哲明 (筑波大学精神神経科 教授)

粟田主一 (東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム 研究部長)

池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 教授)

大崎康史 (高知大学医学部脳神経内科学 講師)

榊原隆次 (東邦大学医療センター佐倉病院内科学神経内科 教授)

篠遠 仁 (放射線医学総合研究所 上席研究員)

下畑享良 (岐阜大学脳神経内科学分野 教授)

瀧川洋史 (鳥取大学医学部脳神経内科分野助教医学部脳神経内科分野 講師)

徳田隆彦 (京都府立医科大学分子脳病態解析講座 教授)

長谷川一子 (国立病院機構相模原病院神経内科 医長)

平野成樹 （千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 講師）

山本敏之 （国立精神・神経医療研究センター病院 医長）

横田 修 （きのこエスポアール病院 院長）

【編集委員】

古和久典 （国立病院機構松江医療センター 副院長）

中野俊也 （国立病院機構松江医療センター 診療部長）

深田育代 （国立病院機構松江医療センター 脳神経内科医長）

（故）森秀生先生（順天堂大学越谷病院神経内科教授）におかれましては、本診療マニュアル作成委員としてCQ、KWの作成、原稿作成にご協力頂いたが、本診療マニュアル作成中途にご逝去された。本診療マニュアル作成へのご協力・ご貢献に感謝します。

目次

第1章:疫学

CQ1-1 我が国における有病率はどの程度か？	1
CQ1-2 我が国において増加しているのか？	2
CQ1-3 男女差, 人種差, 好発年齢は？	3

第2章:病因・病態(遺伝子, 生化学を含む)

CQ2-1 病態機序はどのようなものがあるのか？	4
CQ2-2 患者脳に蓄積するタンパクはどのようなものがあるか？	5
CQ2-3 遺伝的危険因子にはどのようなものがあるのか？	6
CQ2-4 発症リスクにはどのようなものがあるか？	7

第3章:病因・病態(病理)

CQ3-1 病理はどのようなものであるか？	8
CQ3-2 臨床型による病理像の違いは？	10

第4章:症状・臨床病型

CQ4-1 臨床病型にはどのようなものがあるか？	12
CQ4-2 運動症状にはどのようなものがあるか？	14
CQ4-3 非運動症状にはどのようなものがあるか？	15

第5章:検査

CQ5-1 診断に必要な脳形態画像検査は何か？	16
CQ5-2 診断に必要な機能画像検査(MIBG 心筋シンチ, DAT-scan を含め)は何か？	19
CQ5-3 平衡機能検査は診断に有用か？	…(PSP-診療 GL CQ5-3 p.459 参照) … 22
CQ5-4 診断に役立つ血液・脳脊髄液検査にはどのようなものがあるか？	23
CQ5-5 重症度判定あるいは予後判定に有用な検査は存在するか？	26

第6章:診断基準・鑑別診断・重症度判定

CQ6-1 臨床診断はどのように行うか？	28
CQ6-2 診断基準にはどのようなものがあるか？	29
CQ6-3 鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか？	32
CQ6-4 重症度の判定はどのように行うか？	34
CQ6-5 診断に有用な検査はあるか？	35

第7章:治療(薬物療法)

CQ7-1 病状の進行を遅らせる薬物はあるのか？	36
CQ7-2 運動症状を改善する薬物はあるのか？	38
CQ7-3 精神症状(ICD 様症状、脅迫行動など)を改善する薬物はあるのか？	40
CQ7-4 精神症状(抑うつ, 不安, アパシー)を改善する薬物はあるのか？	42
CQ7-5 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？	…(認知症疾患診療 GL CQ10-2 p.293 参照) … 43
CQ7-6 その他の治療(BOTOX 治療, DBS)があるか？	44

第 8 章:リハビリテーションと非薬物療法

CQ8-1 精神症状に対する介入方法はあるか？	・・・(PSP-診療 GL CQ8-1 p.475 参照)・・・	46
CQ8-2 認知行動療法は有用か？	・・・(PSP-診療 GL CQ8-2 p.476 参照)・・・	46
CQ8-3 心理療法は有用か？	・・・(PSP-診療 GL CQ8-3 p.476 参照)・・・	46
CQ8-4 リハビリテーションは有用か？(嚥下, 転倒は除く)	・・・(PSP-診療 GL CQ8-4 p.477 参照)・・・	46
CQ8-5 脳トレーニングは予後を改善するか？	・・・(PSP-診療 GL CQ8-5 p.477 参照)・・・	46

第 9 章:経過・予後

CQ9-1 発症症状, 症状の進展にはどのようなものがあるか？(精神症状で発症する場合があるか？)	47
CQ9-2 臨床病型による予後はどうか？	49

第 10 章:合併症と対策

A. 嚥下障害

CQ10A-1 嚥下障害はどのようにして診断するか？	・・・(PSP-診療 GL CQ10A-1 p.480 参照)・・・	50
CQ10A-2 嚥下障害が現れたときの対処はどうする	・・・(PSP-診療 GL CQ10A-2 p.480 参照)・・・	50

B. 転倒

CQ10B-1 転倒・外傷の頻度と特徴は？	51
CQ10B-2 転倒を減らす方法は？	52

C. 排尿障害

CQ10C-1 どのような排尿障害をきたすか？	53
CQ10C-2 排尿障害の治療はどうするか？	55
CQ10C-3 その他の自律神経障害はどのようなものがあるか？	57

第 11 章:患者, 家族・介護者への指導・助言

CQ11 患者・介護者に対する指導はどのように行うか？	59
-----------------------------	-------	----

第 12 章:社会資源の活用

CQ12-1 利用できる支援制度にはどのようなものがあるか？	・・・(PSP-診療 GL CQ12-1 p.492 参照)・・・	61
--------------------------------	-----------------------------------	----

PSP-診療 GL : https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja

認知症疾患診療 GL : https://neurology-jp.org/guidelinem/degl/degl_2017_10.pdf

CQ1-1

我が国における有病率ほどの程度か？

回答文

我が国における CBD の有病率は、約 9/10 万人である。

解説文

CBD は、1968 年に Rebeiz らによって臨床病理報告され、Gibbs らによって CBD の名称が用いられた神経変性疾患のひとつである。病変が大脳皮質と基底核、黒質、小脳歯状核に広がる。古典的には一側優位性な臨床像を呈することを特徴としており、臨床症候としては、前頭・頭頂葉徴候として肢節運動失行、把握反射、他人の手徴候、皮質性感覚障害などを呈し、錐体外路徴候として無動、筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスなどを示す。しかしながら、このような臨床病型を示しながらも病理学的には PSP や前頭側頭型認知症を示す例が報告され、CBD に特異的な臨床亜型ではないことが知られるようになり、大脳皮質基底核症候群(CBS)と総称されるようになった。一方、病理学的 CBD の臨床像は多彩であり、臨床診断が難しい場合があり、生前診断率は 25-56%に過ぎない。

我が国における CBD 疫学調査の報告は少ない。2007 年に Osaki らが高知県高幡地方にて行った悉皆調査では、有病率 9/10 万人であり、日本人人口を基準とした訂正有病率は 6/10 万人であった¹⁾。一方、森松らによる山口大学病院神経内科での報告、特定疾患医療受給者数から推定される CBD:PSP は 0.36-0.40 であり²⁻³⁾、鳥取県米子市で行われた疫学調査による PSP 有病率 17.90/10 万人から推定される CBD 有病率は、6.4-7.2/10 万人であるが、病理学的な検討を含めた疫学調査が必要である。

資料

報告者(年)	調査対象	調査年	CBD (人)	PSP (人)	CBD/PSP	有病率 (/10 万人)
森松ら (2002) ²⁾	山口大学病院神経内科 パーキンソニズム患者	1988 年 1 月 ～ 1996 年 9 月	13	32	0.40	nd
谷口ら (2008) ³⁾	全国特定疾患医療受給者 パーキンソン病関連疾患	2004 年度	301	835	0.36	nd
Osaki et al (2011) ¹⁾	高知県高幡地方 パーキンソニズム患者	2007 年	9	18	0.50	9

nd: not described

文献

- Osaki Y, Morita Y, Kuwahara T, et al. Prevalence of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district. Acta Neurol Scand. 2011;124(3):182-187.
- 森松光紀, 根来清. 症候学—とくに暫定臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. 臨床神経. 2002;42(11):1150-1153.
- 谷口彰, 成田有吾, 内藤寛ら. 厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の集計結果からみたパーキンソン病患者の現況. 臨床神経. 2008;48(2):106-113.

検索式

検索日: 2016 年 2 月 16 日

- #01 (corticobasal degeneration*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND ("Prevalence"[Mesh] OR epidemiology[SH] OR prevalence*[TIAB] OR epidemiology[TIAB])
- #02 #1 AND 2009:2015[DP]
- #03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #04 #3 AND ("Japan"[Mesh] OR Japan*[TIAB])
- #05 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB]
- #06 #3 AND #5 NOT #4
- #07 #3 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#4 OR #6)

CQ1-2

我が国において増加しているのか？

回答文

我が国における CBD の有病率は、増加していることが示唆される。

解説文

CBD 有病率を経年的に調査した報告はない。CBD と同様にタウオパチーに分類される PSP との比較において、CBD/PSP は、0.36-0.50 と報告されている¹⁻³⁾。PSP に関する経年的調査において PSP の有病率は増加していることが示唆されており⁴⁾、そのことに鑑みれば、CBD の有病率も増加していることが予想されるが、科学的根拠は乏しく、今後の検討課題である。

文献

1. Osaki Y, Morita Y, Kuwahara T, et al. Prevalence of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district. Acta Neurol Scand. 2011;124(3):182-187.
2. 森松光紀, 根来清. 症候学—とくに暫定臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. 臨床神経. 2002;42(11):1150-1153.
3. 谷口彰, 成田有吾, 内藤寛ら. 厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の集計結果からみたパーキンソン病患者の現況. 臨床神経. 2008;48(2):106-113.
4. Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, et al. Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy in Yonago: Change throughout a Decade. Brain Behav. 2016 ; 6(12): e00557.

検索式

検索日:2016年2月16日

- #01 (corticobasal degeneration*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND ("Prevalence"[Mesh] OR epidemiology[SH] OR prevalence*[TIAB] OR epidemiology[TIAB])
- #02 #1 AND 2009:2015[DP]
- #03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #04 #3 AND ("Japan"[Mesh] OR Japan*[TIAB])
- #05 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB]
- #06 #3 AND #5 NOT #4
- #07 #3 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#4 OR #6)

CQ1-3

男女差, 人種差, 好発年齢は?

回答文

CBD の有病率については, 人種間による大きな差は示されていない。男女差については, 一定の見解は得られておらず, 発症年齢は, 以前に比して高齢化している。

解説文

CBD における男女差は, 臨床診断, 病理診断のいずれにおいても報告によって異なり, 定まっていない。

欧米諸国における CBD 疫学調査の報告はなく, Daniel et al によって Parkinson 病有病率から推定した CBD 有病率は 4.9~7.3 人/10 万人と報告されており¹⁾, Osaki らが高知県高幡地方にて行った疫学調査での全国人口を基準とした訂正有病率 6 人/10 万人と概ね一致している²⁾。

平均発症年齢は, 1990 年代前半までの報告では約 60 歳であった。その後, 徐々に高くなり, 2011 年の報告では, 70 歳を越え, 高齢化を反映しているものと推測される。

資料

報告者	報告年	調査地域	調査対象	症例数 (病理診断例)	性別 男:女(病理例)	平均発症 年齢(歳)
Riley et al ³⁾	1990	Austria	標本調査	15(2)	9:6(1:1)	60.5
Rinne et al ⁴⁾	1994	UK	標本調査	36(6)	16:20(nd)	60.9
Schneider et al ⁵⁾	1997	USA	標本調査	11(11)	1:10(1:10)	66.5
Wenning et al ⁶⁾	1998	Austria, UK, USA	標本調査	14(14)	6:8(6:8)	63
森松ら ⁷⁾	2002	Japan	標本調査	164(13)	73:91(8:5)	63.4
Osaki et al ²⁾	2011	Kochi, Japan	全数調査	6(0)	5:1(0:0)	71

nd: not described

文献

1. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(5):395-400.
2. Osaki Y, Morita Y, Kuwahara T, et al. Prevalence of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(3):182-187.
3. Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology.*1990;40(8):1203-1212.
4. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, et al. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain.* 1994;117 (Pt 5):1183-1196.
5. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, et al. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology.* 1997;48(4):959-969.
6. 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(2):184-189.
7. 森松光紀, 根来清. 症候学—とくに暫定臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. *臨床神経.* 2002;42(11):1150-1153.

検索式

検索日:2016年2月15日

- #01 corticobasal degeneration*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]
- #02 #1 AND 2009:2015[DP]
- #03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #04 #3 AND ("Sex Factors"[Mesh] OR sex factor*[TIAB])
- #05 #3 AND ("Age Factors"[Mesh] OR age factor*[TIAB])
- #06 #3 AND (population group*[TIAB] OR ethnolog*[TIAB] OR ethnic*[TIAB] OR racial[TIAB] OR race[TIAB])
- #07 #4 OR #5 OR #6
- #08 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
- #09 #7 AND #8
- #10 corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]
- #11 #7 AND #10 NOT #9

CQ2-1

病態機序はどのようなものがあるのか？

回答文

リン酸化された4リピートタウの神経細胞及びグリア細胞への蓄積が CBD を特徴づける病理変化である。タウに関連した病態が想定されるが、その機序は明らかにされていない。CBD の病変進展機序として異常タウの細胞間伝播仮説が提唱されている。

解説文

CBD 患者脳では神経細胞に加え、アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞にリン酸化タウが蓄積する。タウには6つのアイソフォームがあり、CBD 脳では 4R0N, 4R1N から構成される4リピートタウが蓄積する^{1,2)}。タウに関連した病態が想定されているが、その詳細な機序は明らかにされていない³⁾。MAPT の3リピート/4リピートを規定するエクソン 10 のスプライスの有無に着目し、3/4リピートの発現比率を剖検脳由来の mRNA を用い解析したところ、CBD 脳の大脳皮質と淡蒼球において4リピート由来の mRNA 発現比率が上昇していた⁴⁾。Gentry らは剖検脳を用いたタンパク解析を行い、Rho-associated protein kinases (ROCK1/2) が CBD 患者脳で上昇していることを報告した⁵⁾。ROCK1/2 をノックダウンするとタウの発現が減少することから、ROCK1/2 を介したタウ発現の上昇が CBD の病態に関連している可能性がある。

CBD を含むタイオパチーの病変進展機序として異常タウの細胞間伝播仮説が提唱されている⁶⁾。Boluda らは、CBD 患者および Alzheimer 病 (AD) 患者脳の抽出物を MAPT p.P301S 変異を発現するマウス脳に注入した。CBD 患者脳由来の抽出物接種したマウスではオリゴデンドロサイト主体に、AD 患者由来の抽出物を注入したマウスでは神経細胞主体にタウ封入体が形成された⁷⁾。疾患特異的なタウのコンフォメーション変化が脳内病理を規定し、コンフォメーションを維持しながら脳内病変を選択的に拡大している可能性が指摘された。

文献

- 1) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al. Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2001;101(2):167-173
- 2) Josephs KA. Key emerging issues in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 2015;262(3):1482-1492
- 3) Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, et al. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004;3(12):736-743
- 4) Takanashi M, Mori H, Arima K, et al. Expression patterns of tau mRNA isoforms correlate with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mol Brain Res* 2002;104(2):210-219
- 5) Gentry EG, Henderson BW, Arrant AE, et al. Rho Kinase Inhibition as a Therapeutic for Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *J Neurosci* 2016;36(4):1316-1323
- 6) Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain* 2017;140(2):266-278
- 7) Boluda S, Iba M, Zhang B, et al. Differential induction and spread of tau pathology in young PS19 tau transgenic mice following intracerebral injections of pathological tau from Alzheimer's disease or corticobasal degeneration brains. *Acta Neuropathol* 2015;129(2):221-237

検索式

検索日:2016年2月16日

- ```
#01 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (etiology[SH] OR physiopathology[SH])
#02 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (pathogenesis[TIAB] OR pathophysiology[TIAB] OR etiology[TIAB])
#03 #1 OR #2
#04 #3 AND 2009:2015[DP]
#05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#06 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
#07 #5 AND #6
#08 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#09 #5 AND #8 NOT #7
#10 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#11 #5 AND #10 NOT (#7 OR #9)
#12 #5 AND (#8 OR #10) NOT #7
```

## CQ2-2

### 患者脳に蓄積するタンパクはどのようなものがあるか？

#### 回答文

CBD 患者脳には異常リン酸化タウが蓄積する。蓄積するタウは、PSP と同様に4リピート型である。全長タウから切断された C 末端断片が CBD, PSP 患者脳の不溶性画分で認められるが、その分子量が両者で異なる。

#### 解説文

CBD 患者脳には異常リン酸化されたタウが蓄積する。剖検脳を生化学的に解析すると、サルコシル不溶性分画に4リピートタウが検出される。タウには6つのアイソフォームがあり、CBD 脳では 4R0N と 4R1N アイソフォームが蓄積する<sup>1-3)</sup>。この特徴は PSP と同じであり、CBD と PSP は両者とも4リピートタウオパチーに分類される。

CBD と PSP を生化学的に区別する特徴としては、全長タウから切断され産生される C 末端断片のサイズの違いがある<sup>4)</sup>。CBD 脳では 37kDa の C 末端タウ断片が検出される。一方、PSP 脳では 33kDa の C 末端タウ断片が検出される。これらのタウの C 末端断片の違いが何に由来するかについては明らかにされていない。

サルコシル不溶性タウをトリプシン処理すると 7-18kDa の C 末端タウ断片が検出される<sup>5)</sup>。CBD 脳では3本の C 末端断片: 15kDa (アミノ酸 268-395), 13kDa (268-387), 10kDa (268-369)。CBD 特異的なトリプシン耐性のタウ断片は凝集タウのコアを形成していると思われ、CBD の病態に関与している可能性がある。

#### 文献

- 1) Buée L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999;9(4):681-693
- 2) Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998;8(2):387-402
- 3) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al. Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2001;101(2):167-173
- 4) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al. Identification of amino-terminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2004;55(1):72-79
- 5) Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, et al. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 2016;131(2):267-280

#### 検索式

検索日: 2016年2月16日

- #01 (corticobasal degeneration\*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND ("Protein Aggregation, Pathological"[Mesh] OR "Protein Aggregates"[Mesh] OR "tau Proteins"[Mesh])
- #02 (corticobasal degeneration\*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND ((protein[TIAB] OR proteins[TIAB]) AND (aggregat\*[TIAB] OR deposit\*[TIAB] OR tau[TIAB]))
- #03 #1 OR #2
- #04 #3 AND 2009:2015[DP]
- #05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #06 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline\*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
- #07 #5 AND #6
- #08 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial\*[TIAB] OR random\*[TIAB]
- #09 #5 AND #8 NOT #7
- #10 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control\*[TIAB] OR cohort\*[TIAB] OR follow up\*[TIAB] OR longitudinal\*[TIAB] OR comparative\*[TIAB]
- #11 #5 AND #10 NOT (#7 OR #9)
- #12 #5 AND (#8 OR #10) NOT #7

## CQ2-3

### 遺伝的危険因子にはどのようなものがあるのか？

#### 回答文

CBD の大多数は孤発例である。CBD では PSP と同様に *MAPT* H1 ハプロタイプがリスクとなる。H2 ハプロタイプは日本人には存在せず、すべて H1 ハプロタイプを示す。病理診断された CBD 症例を用いたゲノムワイド関連解析により CBD の感受性遺伝子が報告されている。家族性 CBD は、稀ながら *MAPT* 変異が原因となることがある。

#### 解説文

CBD の大多数は孤発例である。臨床診断が容易でないため多数例の CBD を対象とした遺伝子解析に関する報告は少ない。臨床診断例と剖検例をあわせた少数例(18 例)の欧米人 CBD の解析で、*MAPT* H1 ハプロタイプとの相関が PSP と同様に報告されている<sup>1)</sup>。Houlden らは、CBD 剖検例 57 症例の *MAPT* 解析を行い、H1 ハプロタイプが CBD 群で有意に高率に認めることを報告した<sup>2)</sup>。最近、CBD 剖検多数例を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS: genome wide association study)の結果が報告された<sup>3)</sup>。PSP と共通する感受性遺伝子として *MAPT*(17q21)と *MOBP*(3p22), PSP と独立した感受性遺伝子として *Inc-KIF13B-1* (8p12), *SOS1* (2p22) が報告された。日本人 CBD を対象とした GWAS の報告はない。

病理学的に確認された家族性 CBD の報告は極めて少ない。Kouri らは、*MAPT* p.N410H 変異が CBD の原因となることを報告している<sup>4)</sup>。一方で、病理学的に診断された家族性 CBD において *MAPT* 変異が陰性となる症例も報告されている<sup>5,6)</sup>。臨床的に家族性 CBS と診断された症例の中に、*GRN* 変異や C9orf72 異常伸長が報告されている<sup>7-9)</sup>。これらの症例は、臨床表現型が CBS であって、病理学的には CBD ではない点に留意すべきである。

#### 文献

- 1) Di Maria E, Tabaton M, Vigo T, et al. Corticobasal degeneration shares a common genetic background with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2000;47(3):374-377
- 2) Houlden H, Baker M, Morris HR, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001;56(12):1702-1706
- 3) Kouri N, Ross OA, Dombroski B, et al. Genome-wide association study of corticobasal degeneration identifies risk variants shared with progressive supranuclear palsy. *Nat Commun* 2015;6:7247
- 4) Kouri N, Carlomagno Y, Baker M, et al. Novel mutation in *MAPT* exon 13 (p.N410H) causes corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2014;127(2):271-282
- 5) Fekete R, Bainbridge M, Baizabal-Carvalho JF, et al. Parkinsonism Related Disord Exome sequencing in familial corticobasal degeneration. 2013;19(11):1049-1052
- 6) Jung HH, Bremer J, Streffer J, et al. Phenotypic variation of autosomal-dominant corticobasal degeneration. *Eur Neurol* 2012;67(3):142-150
- 7) Spina S, Murrell JR, Huey ED, et al. Corticobasal syndrome associated with the A9D Progranulin mutation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66(10):892-900
- 8) Taghdiri F, Sato C, Ghani M, et al. Novel *GRN* Mutations in Patients with Corticobasal Syndrome. *Sci Rep* 2016;6:22913
- 9) Anor CJ, Xi Z, Zhang M, et al. Mutation analysis of C9orf72 in patients with corticobasal syndrome. *Neurobiol Aging* 2015;36(10):2905

#### 検索式

検索日: 2016 年 2 月 17 日

- ```
#01 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND genetics[SH]
#02 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND ("Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] OR "Mutation"[Mesh])
#03 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (susceptibility gene*[TI] OR genetic*[TI] OR mutation*[TI] OR MAPT[TI])
#04 #1 OR #2 OR #3
#05 #4 AND 2009:2015[DP]
#06 #5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#07 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
#08 #6 AND #7
#09 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#10 #6 AND #9 NOT #8
#11 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#12 #6 AND #11 NOT (#8 OR #10)
#13 #6 NOT (#8 OR #12)
#14 #13 AND ("Risk Factors"[Mesh] OR risk*[TIAB])
```

CQ2-4

発症リスクにはどのようなものがあるか？

回答文

CBD は遺伝的要因と環境因子を含む後天的要因により発症する。CBD の発症に関与するリスク要因の関する報告は少なく、その発症リスクについては明らかにされていない。

解説文

CBD は遺伝的要因と環境因子を含む後天的要因により発症する¹⁾。CBD の発症に関与するリスク要因の関する報告は少なく、不明な点が多い。CBD の臨床診断精度が高くないために²⁾、生前の CBD 患者を対象とした疫学研究を実施することが困難なことが、その背景として考えられる。

文献

- 1) Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, et al. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004;3(12):736-743
- 2) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496-503

検索式

検索日:2016年2月17日

- #01 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND etiology[SH]
- #02 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND "Causality"[Mesh]
- #03 (corticobasal degeneration*[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (cause[TIAB] OR risk factor*[TIAB] OR causalit*[TIAB])
- #04 #1 OR #2 OR #3
- #05 #4 AND 2009:2015[DP]
- #06 #5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #07 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
- #08 #6 AND #7
- #09 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
- #10 #6 AND #9 NOT #8
- #11 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
- #12 #6 AND #11 NOT (#8 OR #10)

CQ3-1

病理はどのようなものであるか？

回答文

肉眼的特徴は穹隆面優位の大脳皮質の萎縮, 尾状核萎縮, 淡蒼球の褐色調変化, 黒質の脱色素である。組織学的特徴は大脳皮質(特に)穹隆面, 基底核, 脳幹諸核における神経細胞脱落, ballooned neuron, 及び 4 リピート(4R)タウ陽性の astrocytic plaque, coiled body, pretangle, neurofibrillary tangle (NFT), 多量の thread である。

解説文

CBD の肉眼的病理所見の特徴は穹隆面優位の大脳皮質の萎縮, 尾状核萎縮, 淡蒼球の褐色調変化, 黒質の脱色素である。大脳皮質における萎縮の左右差は臨床的に CBS を呈していた例では認められる事が多い。組織学的特徴は, 前頭頭頂葉の穹隆面と黒質に強い神経細胞脱落, 及び前頭頭頂皮質と皮質下諸核の pretangle, NFT, ballooned neuron, astrocytic plaque, thread, coiled body である。これらの病変の好発部位には一定の規則性があるが, 症例によって病変の解剖学的分布と強弱に違いがあるため¹⁾, それが臨床表現に影響する^{2,3)}。

神経細胞脱落は前頭頭頂葉の穹隆面と黒質に目立つ。変性の強い皮質と白質の境界にはグリオーシスが目立つ。淡蒼球と視床下核にもより軽度の神経細胞脱落を認めうる。神経細胞に 4R タウが選択的に蓄積して線維形成の乏しい pretangle と NFT が形成される。これらは前頭頭頂葉皮質, 一次運動野, 被殻, 尾状核, 淡蒼球, 視床下核, 動眼神経核, 黒質, 橋核, 脳幹の被蓋部, 小脳歯状核に出現する²⁾。変性した大脳皮質には ballooned neuron を認め, αB クリスタリン陽性, リン酸化ニューロフィラメント陽性で, タウ陽性のものもある²⁾。上前頭回など大脳穹隆面の ballooned neuron は CBD の存在を示唆する。一方, 辺縁系に局限して ballooned neuron を認める場合は, 嗜銀顆粒病等の他の病理に関連して出現している事が多いため診断的意義が乏しい。グリア病変としては Gallyas-Braak 鍍銀染色陽性, 4R タウ陽性の astrocytic plaque, thread, coiled body を認める。Astrocytic plaque はリン酸化タウがアストロサイトの足突起の遠位部に蓄積した Gallyas 陽性の病変で, ねじれた短い突起が環状に配列し, しばしば核周囲は陽性構造が欠如する²⁾。CBD に特異性が高い病変で, 大脳皮質, 尾状核, 被殻, 視床, 脳幹被蓋部に好発する²⁾。Threads は神経細胞やオリゴデンドロサイト由来の Gallyas 陽性タウ陽性病変で, 大脳皮質の深層や白質, 線条体の有髄線維束に多く, 脳幹, 脊髄にも出現し, その量は PSP よりも多い^{1,2)}。

文献

- 1) 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.
- 2) Dickson DW, Hauw JJ, Agid Y, Litvan I: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. In Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. 2nd ed. by Dickson DW, Weller RO, 135-155, Wiley-Blackwell Press, UK (2011).
- 3) Yoshida M. Cellular tau pathology and immunohistochemical study of tau isoforms in sporadic tauopathies. Neuropathology 2006;26:457-470.

検索式

検索日: 2016年2月1日(月)

- ```
#01 corticobasal degeneration*[TIAB] AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#02 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]) AND (diagnosis[SH] OR diagnostic use[SH])
#03 #1 OR #2
#04 #3 AND 2009:2015[DP]
#05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#06 pathological diagnos*[TIAB] OR neuropathological diagnos*[TIAB]
#07 #5 AND #6
#08 pathological criteria*[TIAB] OR neuropathological criteria*[TIAB]
#09 #5 AND #8
#10 #7 OR #9
```

#11 corticobasal degeneration\*[TI] AND patholog\*[TI]  
 #12 #2 AND ("Cerebral Cortex/pathology"[Majr] OR "Basal Ganglia/pathology"[Majr] OR "Basal Ganglia Diseases/pathology"[Majr] OR "Nerve Degeneration/pathology"[Majr] OR "Neurodegenerative Diseases/pathology"[Majr])  
 #13 (#11 OR #12) NOT #10  
 #14 #13 AND 2009:2015[DP]  
 #15 #14 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])  
 #16 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline\*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]  
 #17 #15 AND #16  
 #18 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial\*[TIAB] OR random\*[TIAB]  
 #19 #15 AND #18  
 #20 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control\*[TIAB] OR cohort\*[TIAB] OR follow up\*[TIAB] OR longitudinal\*[TIAB] OR comparative\*[TIAB]  
 #21 #15 AND #20  
 #22 #21 AND ("Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR sensitivit\*[TIAB] OR specificit\*[TIAB])  
 #23 #17 OR #19 OR #22

## CQ3-2

### 臨床型による病理像の違いは？

#### 回答文

臨床病型は病変の解剖学的分布によって影響を受ける。大脳皮質基底核症候群(CBS)を呈す症例では、大脳皮質の萎縮は穹隆面に強く、しばしば左右差がある。Richardson 症候群を呈する症例では脳幹に、非流暢性失語症を呈する症例では Sylvius 裂に面する前頭葉皮質に、前頭側頭型認知症を呈する症例では前頭側頭葉の前方に、それぞれ病変が強い傾向がある。

#### 解説文

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①CBS、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(nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia;naPPV)、④進行性核上性麻痺症候群(progressive supranuclear palsy syndrome;PSPS)である。これ以外に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、全般性認知障害は診察時52%、全経過70%でみられ、大脳皮質徴候の中で最も頻度が高い。CBDの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。また原発性進行性失語 非流暢性/失文法型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しうる<sup>1)</sup>。

吉田は自験例27例の病理学的CBDについて検討し、病理学的にはtypical CBD type, basal ganglia predominant type, PSP-like typeに分類されると報告している。typical CBD typeは、後方の前頭頭頂葉萎縮あるいはSylvius裂周囲の萎縮を伴うものはCBSに、前方の前頭葉病変を伴うものはFBSに該当し、basal ganglia predominant typeはatypical parkinsonismないしRichardson症候群(RS)に、PSP-like typeはRSにそれぞれ臨床的に該当すると報告している<sup>2)</sup>。

Leeらは、病理学的に診断されたCBD18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>3)</sup>。また、精神症状や行動障害で始まり運動障害が目立たなかったCBD4例と運動症状で始まったCBD5例の病理所見の比較では、精神症状や行動障害で始まった群は視床下核や中脳黒質の変性が軽度であったと報告されている<sup>4)</sup>。また、病理確定CBDのうち、CBSを呈した11例(CBD-CBS)とRichardson症候群(CBD-RS)を呈した15例の臨床病理学的比較検討においては、CBD-CBSではCBD-RSと比較して特に一次運動野、一次感覚野および被殻のタウ病理が強いのに対し、CBD-RSではCBD-CBSと比較して辺縁系および脳幹のタウ病理が強い傾向であった。またCBD-RSとPSP-RSとの比較では、CBD-RSの方が視床下核の神経細胞脱落が軽い一方で、黒質内側の神経細胞脱落が高度であり、前方脳梁の萎縮が強いと報告されている<sup>5)</sup>。しかし、その他の病型については十分な検討がなく、今後の症例の蓄積を要する。

#### 文献

- 1) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496-503.
- 2) Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2014;34:555-570.
- 3) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70(2):327-340.
- 4) Ikeda C, Yokota O, Nagao S, et al. Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms: a comparative clinicopathological study. *Psychogeriatrics*. 2014;14:152-164.
- 5) Kouri N, Murray M, Hassan A, et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain* 2011;134:3264-3275.

検索式

検索日:2016年2月1日(月)

- #01 corticobasal degeneration\*[TIAB] AND patholog\*[TIAB]
- #02 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]) AND pathology[SH]
- #03 clinical type\*[TIAB] OR clinical form\*[TIAB] OR subtype\*[TIAB] OR sub type\*[TIAB]
- #04 (#1 OR #2) AND #3
- #05 #4 AND 2009:2015[DP]
- #06 #5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #07 "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR differential diagnos\*[TIAB] OR diagnostic error\*[TIAB]
- #08 #6 AND #7
- #09 #6 AND similar\*[TIAB]
- #10 #6 AND differen\*[TIAB]
- #11 "Pathological Conditions, Signs and Symptoms"[Mesh]
- #12 #6 AND #11
  
- #01 大脳皮質基底核変性症/TH and (SH=病理学)
- #02 (大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL) and 病理/AL
- #03 臨床型/AL
- #04 (#1 OR #2) AND #3
- #05 臨床/AL and 型/AL
- #06 (#1 OR #2) AND #5
- #07 #6 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)

## CQ4-1

### 臨床病型にはどのようなものがあるか？

#### 回答文

CBD は、大脳皮質基底核症候群(CBS), Richardson 症候群(RS), 前頭側頭型認知症の行動異常型 (behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD), 進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia; PNFA), 後部大脳皮質萎縮症 (posterior cortical atrophy: PCA), Alzheimer 病様認知症など多様な臨床病型を呈する。

#### 解説文

病理学的に診断された CBD は多様な臨床像を呈することが明らかになった。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<sup>1)</sup>。姿勢保持の不安定性、病初期からの易転倒性、核上性注視麻痺、対称性の運動障害を主徴とする典型的な PSP 症例は Richardson 症候群 (RS) と呼ばれるが<sup>2)</sup>、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 non-fluent 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<sup>3)</sup>。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。

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、まず病理学的に CBD と診断された 210 症例の臨床像を検討した<sup>4)</sup>。この結果、上位 5 つの表現型で 87.1% を占めていた。その内訳 (図 1A) は、CBS が最多であるものの 37% (78/210) に過ぎず、次いで progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS, もしくは RS) が 23% (49/210)、FTD が 14% (29/210)、AD-like dementia が 8% (17/210)、失語が 5% (10/210) であった<sup>5)</sup>。残りは、5.7% (12/210) が上記診断の組み合わせで、その他、Parkinson 病や Lewy 小体病等であった。初期診断 (図 1B) については、さらに多彩な結果であった<sup>5)</sup>。

#### 文献

- 1) Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
- 2) 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.
- 3) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70(2):327-340.
- 4) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496-503
- 5) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核症候群と大脳皮質基底核変性症の診断. *臨床神経* 56: 149-157, 2016

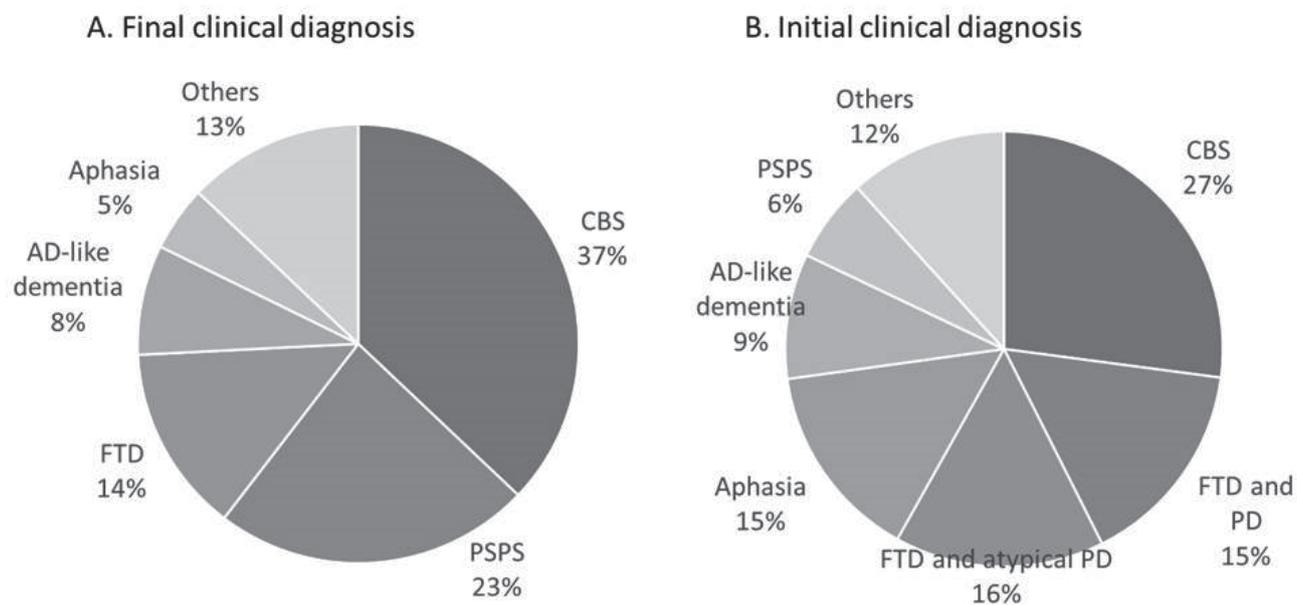
#### 検索式

検索日: 2016 年 2 月 3 日 (水)

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB] OR  
physiopatholog*[TIAB] OR neuropatholog*[TIAB])  
#02 subtype*[TI] OR variant*[TI] OR phenotype*[TI]  
#03 "Phenotype"[Mesh]  
#04 #1 AND (#2 OR #3)  
#05 #4 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])  
#06 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR  
"Neurodegenerative Diseases"[Mesh]) AND (diagnosis[SH] OR diagnostic use[SH])  
#07 subtype*[TIAB] OR variant*[TIAB] OR phenotype*[TIAB]  
#08 (#1 OR #6) AND (#3 OR #7) NOT #5  
#09 #8 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])  
#10 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT]  
OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
```

資料

図1. CBSでみられる臨床診断(文献 5)より引用)



CQ4-2

運動症状にはどのようなものがあるか？

回答文

CBD の運動症状には、筋強剛、無動、姿勢保持障害と転倒、異常歩行、体軸性固縮、振戦、四肢ジストニアやミオクローヌス(眼球運動異常)がある。

解説文

病理学的に診断が確定した CBD 症例を対象とした運動徴候に関する検討は少ない。そのなかで、国際コンソーシアムによる検討¹⁾では、CBD に特徴的と考えられてきた症状の非対称性は、全経過でも 73%(72/99)と、1/4 の症例で認められなかった。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、姿勢保持障害、転倒、体軸性固縮といった進行性核上性麻痺(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ーヌスは、全経過でも 38%、27%と頻度は高くなかった。ミオクローヌスは上肢に多いが、顔面にも認められた。また PSP を疑う徴候である眼球運動異常が 60%に認められた。

以上より、CBD の運動症状に関して、筋強剛、無動、姿勢保持障害と転倒、異常歩行、体軸性固縮、振戦、四肢ジストニアやミオクローヌス、眼球運動異常について確認する必要がある。

文献

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

検索式

検索日:2016年2月3日(水)

```
#01 (corticobasal[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (diagnos*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#02 #1 AND motor*[TIAB] NOT (non-motor*[TIAB] OR nonmotor*[TIAB])
#03 #1 AND "Movement Disorders"[Mesh]
#04 #1 AND "Psychomotor Disorders"[Mesh]
#05 #1 AND "Dyskinesias"[Mesh]
#06 #2 OR #3 OR #4 OR #5
#07 #6 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#08 #7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])
#09 #7 AND ("Review"[PT] OR review[TI] OR overview[TI])
#10 #7 NOT #9
#11 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#12 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]) AND (diagnosis[SH] OR diagnostic use[SH])
#13 (#11 OR #12) NOT #1
#14 #13 AND motor*[TIAB] NOT (non-motor*[TIAB] OR nonmotor*[TIAB])
#15 #13 AND "Movement Disorders"[Mesh]
#16 #13 AND "Psychomotor Disorders"[Mesh]
#17 #13 AND "Dyskinesias"[Mesh]
#18 #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19 #18 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#20 #19 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])
#21 #19 AND ("Review"[PT] OR review[TI] OR overview[TI])
#22 #21 AND ("Diagnostic Imaging"[Mesh] OR imaging*[TI])
#23 #20 OR #22
```

CQ4-3

非運動症状にはどのようなものがあるか？

回答文

CBD の非運動症状には、大脳皮質症状(四肢失行や皮質性感覚障害、他人の手徴候)のほか、全般性認知機能障害、行動変化、うつ病、失語、発語失行、構音障害がある。

解説文

病理学的に診断が確定した CBD 症例を対象とした非運動症状に関する検討は少ない¹⁾。そのなかで、国際コンソーシアムによる検討²⁾では、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大脳皮質基底核症候群(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。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, progressive nonfluent aphasia (PNFA)と記載されており、無言症に進行することがある^{3,4)}。失語以外に、発語失行^{5,6)}や構音障害⁷⁾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。

以上より、CBD の非運動症状に関して、大脳皮質症状として四肢失行や皮質性感覚障害、他人の手徴候のほか、全般性認知機能障害、行動変化、うつ病、失語、発語失行、構音障害について確認する必要がある。

文献

- 1) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療. Brain Nerve 67; 513-523, 2015
- 2) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80(5):496-503
- 3) Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. Neurology 1999;53:1969-1974.
- 4) Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. Neurology 2007;68:1274-1283.
- 5) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. Ann Neurol 2011;70:327-340.
- 6) Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. Neurology 2006;66:41-48.
- 7) 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.

検索式

検索日:2016年2月3日(水)

- ```
#01 (corticobasal[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (diagnos*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#02 #1 AND (non-motor*[TIAB] OR nonmotor*[TIAB])
#03 #1 AND ("Dementia"[Mesh] OR dementia[TI] OR cogniti*[TI])
#04 #1 AND ("Sleep Wake Disorders"[Mesh] OR sleep[TI])
#05 #1 AND ("Autonomic Nervous System Diseases"[Mesh] OR autonomic[TI])
#06 #2 OR #3 OR #4 OR #5
#07 #6 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#08 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#09 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]) AND (diagnosis[SH] OR diagnostic use[SH])
#10 (#8 OR #9) NOT #1
#11 #10 AND (non-motor*[TIAB] OR nonmotor*[TIAB])
#12 #10 AND ("Dementia"[Mesh] OR dementia[TI] OR cogniti*[TI])
#13 #10 AND ("Sleep Wake Disorders"[Mesh] OR sleep[TI])
#14 #10 AND ("Autonomic Nervous System Diseases"[Mesh] OR autonomic[TI])
#15 #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16 #15 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#17 #16 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#18 #16 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#19 #18 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])
#20 #18 AND ("differential diagnosis"[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI] OR diagnostic error*[TI])
#21 (#19 OR #20) NOT #17
```

## CQ5-1

### 診断に必要な脳形態画像検査は何か？

#### 回答文

大脳皮質基底核症候群(CBS)において頭部 CT や頭部 MRI では、症状優位側の反対側に強い左右非対称の中心回近傍を含む大脳皮質の萎縮を認める。CBS のうち CBD の占める割合は半数以下である。CBS-CBD では MRI の voxel-based morphometry において前頭皮質萎縮がみられる。頭頂葉の萎縮が広範かつ顕著な場合には Alzheimer 病(AD)が背景病理(CBS-AD)である可能性がある。拡散強調画像は CBS を呈する Creutzfeldt-Jakob 病(CBS-CJD)の診断に有用である。

#### 解説文

CBD は臨床診断が最も困難な神経疾患の一つであり、ここでは病理学的診断が成されている報告を主として採用した。

CBS は、CBD の典型的な症状として記載された症状群である。しかし、CBS の背景病理として CBD は半数以下であり、その他 AD、進行性核上性麻痺(PSP)、TDP-43 封入体を持つ前頭側頭変性症(FTLD-TDP)、Pick 病など多彩な背景病理がある。

CBS では頭部 MRI 上、症状優位側の反対側に目立つ、前頭-頭頂皮質に萎縮がみられる<sup>1)</sup>。CBS において背景病理に特徴的な脳萎縮の分布を探索する研究が行われてきた<sup>1-3)</sup>。Whitwell ら<sup>1)</sup>は、剖検で病理診断が確定した CBS 24 例の生前に撮像した頭部 MRI の voxel based morphometry(VBM)を行い、各背景病理別の脳萎縮分布を比較検討した。CBS の背景病理は FTLD-TDP 5 例(CBS-TDP)、AD 6 例(CBS-AD)、CBD 7 例(CBS-CBD)、PSP 6 例(CBS-PSP)である。健常人 24 名を VBM の対照とした。その結果、CBS 群全体に共通して、健常対照と比較して前運動野、補足運動野、島皮質に萎縮(灰白質容積の低下)がみられた。CBS-TDP では健常人と比較し、これに加えて前頭-側頭皮質の萎縮がみられ、CBS-AD では側頭-頭頂皮質の萎縮がみられた。CBS-TDP 群では、その他の CBS 群と比較して前頭前野の萎縮があった。CBS-AD ではその他の CBS 群と比較して頭頂皮質の萎縮があった。CBS-CBD では、健常人と比較して、前運動野から上および下前頭回後部、補足運動野に萎縮がみられた。CBS-PSP においても CBS-CBD と同様な萎縮の分布がみられたが、その程度は軽度であり、下前頭回には低下はみられなかった。これらの萎縮は、いずれも CBS の症状優位側の反対側の脳における低下が同側よりも大きかった。

Lee ら<sup>2)</sup>は剖検で CBD と診断された 18 例と、初診時に CBS と診断されて、その後剖検で神経病理診断が確認された 40 例について、生前に撮像した頭部 MRI の VBM を行った。CBD 18 例では 4 つの臨床病型があり、進行性非流暢性失語(PNFA) 5 例、behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) 5 例、executive-motor (EM) 7 例、posterior cortical atrophy (PCA) 1 例であった。なお、EM とは CBS に近い症候を指している。CBD 18 例の VBM では、背側前頭前野、補足運動野、中心前回、中心後回、線条体、脳幹に萎縮(灰白質および白質の容量低下)がみられた。臨床病型別にみると、EM-CBD では中心回近傍の皮質、線条体に萎縮がみられ、PNFA-CBD では左前頭葉、左線条体に萎縮がみられた。bvFTD-CBD では中心回近傍の皮質、線条体に加え、両側の眼窩皮質、背内側および背外側前頭前野に萎縮が見られた。PCA-CBD では、側頭-後頭皮質、紡錘状回、左海馬に萎縮がみられた。CBS 40 例の神経病理診断の内訳は、CBS-CBD 14 例(35%)、CBS-AD 9 例(23%)、CBS-PSP 5 例(13%)、CBS-TDP 5 例(13%)、CBS-Mixed 5 例(13%)であった。CBS では背景病理にかかわらず、中心回近傍の萎縮がみられた。CBS-AD ではこれに加えて、側頭-

頭頂皮質、楔前部に萎縮が拡がっていた。CBS-TDP では、中心回近傍の萎縮に加え、前頭前野、線条体、脳幹に萎縮がみられた。CBS-CBD では前頭葉、線条体、脳幹において萎縮がみられた。CBS-PSP では、CBS-CBD と同様な萎縮の分布がみられるが、萎縮の程度は軽度であった。

以上をまとめると、CBD では前頭葉の萎縮が特徴的であり、臨床症状としても前頭葉症状が初発であることが多かった<sup>2)</sup>。左右差は CBD の一部でしかみられず、左右があることが CBD の特徴とは言えなかった<sup>2,3)</sup>。CBS は背景病理に関わらず、中心回近傍の機能不全と萎縮によって引き起こされる症候群と考えられた<sup>2,3)</sup>。CBS-CBD と CBS-PSP の萎縮の分布は類似していた<sup>1,2)</sup>。なお、これらの報告は VBM による群間比較である。個々の症例について、萎縮の分布が背景病理の推定にどれほど有用であるかについては今後の検討が必要である。

CBD の脳幹萎縮に注目した報告がある。Tokumaru ら<sup>4)</sup>は、剖検脳で CBD と確認され 4 例について、生前の MRI と神経病理所見を対応させて検討した。T1 強調画像正中矢状断において中脳の面積を測定すると、68 ± 7mm<sup>2</sup> であり、健常対照 10 例における 124 ± 11mm<sup>2</sup> と比べて著しく狭小化していた。疾患対照とした PSP 13 例の中脳面積は 71 ± 12mm<sup>2</sup> であった。PSP に特異性が高いとされる humming bird sign<sup>5)</sup>もこの報告の中の CBD 症例(症例 1)でみられている。以上から CBD では、PSP と同程度に中脳萎縮をきたす例があることが示された。CBD の臨床病型として PSP syndrome (PSPS)<sup>6)</sup>があるが、現在のところ画像にて PSPS-CBD と PSPS-PSP とを鑑別することはできないと考えられる。

Creutzfeldt Jacob 病(CJD)が CBS を呈することがある(CBS-CJD)。CBS-CJD の診断には、拡散強調画像が有用であったという報告がある<sup>7-9)</sup>。

Sajjadi ら<sup>10)</sup>は、臨床経過から CBD または PSP が強く疑われる 9 症例で、拡散テンソル画像を用いると広範な領域の脳白質において fractional anisotropy と radial diffusivity の異常が検出され、AD や semantic dementia から鑑別できることを報告している。今後の拡散テンソル画像の診断研究の発展が期待される。

CBD において視床下核の T1 高信号、T2 または FLAIR 画像での皮質下白質の高信号の報告<sup>4)</sup>が散見されるが、疾患特異性が低く、エビデンスとするには知見が不足していた。

#### 文献

- 1) Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*. 2010;75(21):1879-1887.
- 2) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70(2):327-340.
- 3) Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2565-2581.
- 4) Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S, et al. Imaging-pathologic correlation in corticobasal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(10):1884-1892.
- 5) Massey LA, Micallef C, Paviour DC, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2012;27(14): 1754-1762.
- 6) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80: 496-503.
- 7) Valverde AH, Costa S, Timoteo, et al. Rapidly progressive corticobasal degeneration syndrome. *Case Rep Neurol*. 2011; 3: 185-190.
- 8) Zhang Y, Minoshima S, Vesselle H, et al. A case of Creutzfeldt-Jakob disease mimicking corticobasal degeneration: FDG PET, SPECT, and MRI findings. *Clin Nucl Med* 2012; 37(7):e173-175.
- 9) Lee W, Simpson M, Ling H, et al. Characterising the uncommon corticobasal syndrome presentation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 ;19(1):81-85.
- 10) Sajjadi SA, Acosta-Cabronero J, Patterson K, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases. *Brain*. 2013; 136: 2253-2261.

#### 検索式

検索日:2016年2月12日

- ```
#01 (corticobasal degeneration*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#02 #1 AND 2009:2015[DP]
#03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#04 computed tomograph*[TIAB] OR CT[TIAB] OR magnetic resonance imaging*[TIAB] OR MRI[TIAB]
#05 #3 AND #4
#06 "Tomography"[Mesh]
#07 #3 AND #6
#08 #5 OR #7
```

#09 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]

#10 #8 AND #9

#11 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]

#12 #8 AND #11 NOT #10

#13 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]

#14 #8 AND #13

#15 "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TIAB]

#16 "Diagnostic Errors"[Mesh] OR diagnostic error*[TIAB] OR misdiagnosis[TIAB]

#17 "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR sensitivit*[TIAB] OR specificit*[TIAB]

#18 #14 AND (#15 OR #16 OR #17) NOT (#10 OR #12)

CQ5-2

診断に必要な機能画像検査(MIBG 心筋シンチ, DAT-scan を含め)は何か？

回答文

CBD と確定診断された症例の機能画像の報告は少ない。大脳皮質基底核症候群(CBS)では、健常者と比較して症状優位側の対側の前頭頭頂皮質や大脳基底核において血流や代謝が低下している。[¹⁸F]FDG PETと脳血流 SPECT では視覚的評価に統計画像解析を加えると低下部位がさらに明瞭になり、CBS の診断に有用である。ドパミントランスポーターシンチグラフィを行うと、CBS では一般に線条体集積は低下しているが、この所見は Parkinson 病(PD)および他の Parkinson 症候群でもみられるのでこれらの疾患との鑑別には有用ではない。[¹²³I]MIBG 心筋シンチグラフィを行うと、CBS では一般に心臓/縦隔比は正常であり、低下する PD との鑑別に、この所見は有用である。しかし、PD でも初期には心臓/縦隔比は正常であることが多いことに留意する必要がある。また他の Parkinson 症候群では心臓/縦隔比は一般に正常である。

解説文

CBD と病理学的に確認された機能画像の報告は少ない。臨床的に CBS と診断された症例の機能画像研究はいくつかあるが、CBS の背景病理として CBD は半分以下であり、その他に進行性核上性麻痺(PSP)、Alzheimer 病(AD)など多様な疾患が含まれることを念頭において所見をみる必要がある。ここでは研究の中で CBD と報告されていても、病理学的に確認されていない症例は CBS と言い換えた。

Teune ら¹⁾は、CBS10 例(69±9 歳、罹病期間 2±1 年)、健常者 18 名を対象として[¹⁸F]FDG PET を施行し、SPM5 を用いて統計画像解析すると、症状優位側の対側の大脳皮質(頭頂側頭葉、前頭前野、運動野、前部および中部帯状回)、尾状核、視床に糖代謝の低下を認めた。症状優位側と同側の運動感覚野や白質、小脳の一部に糖代謝亢進を認めた。Zhao ら²⁾も、同様の検討で同様の所見を得ている。

Neithammer ら³⁾は CBS10 例(74±6 歳、罹病期間 3.5±1.9 年、3 例は後に CBD と病理診断された症例)と健常者 10 名を対象として[¹⁸F]FDG PET を施行し、その画像の主成分分析を行い、前頭頭頂皮質、視床、尾状核において左右非対称の代謝低下を特徴とする CBS の疾患特異的な空間的共分散パターンを同定した。本パターンを用いると多系統萎縮症(MSA)とは鑑別できたが、PSP とは鑑別が出来なかった。そこで左右半球を別々に解析して左右差を検討すると CBS と PSP とを高い特異性(それぞれ 92.7%、94.1%)をもって鑑別する事が出来た。主成分分析法は限られた施設でしか利用されていないが、SPM、3D-SSP などの汎用ソフトで[¹⁸F]FDG PET における個々の CBS の低下部位を描出し、これを視覚的評価すると診断の精度を高めることができる^{4,5)}。

[¹⁸F]FDG PET は、CBS の診断に有用と考えられるが、本邦では神経変性疾患の診断に[¹⁸F]FDG PET の保険適応はない。脳血流 SPECT においても CBS の大脳皮質の血流低下を示すことができる^{6,7,8)}。Hu ら⁸⁾は病理で CBD と診断された CBS(CBS-CBD)6 例、病理で AD と診断された CBS(CBS-AD)2 例の生前に撮像した[^{99m}Tc]HMPAO SPECT の所見を報告した。CBS-AD では頭頂葉の血流低下が目立ち、CBD-CBS では前頭側頭葉の血流低下が頭頂葉よりも目立った。症例数が少ないので確定的ではないが、頭頂葉の低下が顕著である場合は AD-CBS を示唆する可能性がある。

ドパミントランスポーター シンチグラフィでは、CBS は一般的には線条体集積が低下するが、保たれていることもある。Cilia ら¹⁰⁾は、CBS36 例(71±7.3 歳、罹病期間 3.9±1.6 年)、PD37 例、健常人 24 名において[¹²³I]FP-CIT SPECT(DAT scan)を施行した。CBS32 例では線条体集積は、PD と同程度に低下していたが、

4例では正常であった。線条体集積が低下していたCBS32例では、 ^{123}I FP-CIT 結合の尾状核/被殻比はPDに比べて低く(すなわち尾状核において被殻と同程度に低下)であり、被殻における左右差はPDに比べて大きかった。このような特徴はあるが、ドパミントランスポーター シンチグラフィでCBSの個々の症例をPDと鑑別することはできない¹⁰⁾。

病理学的にCBDと確定診断された症例(CBS-CBD)で生前に撮像した ^{123}I FP-CIT SPECTで線条体集積が正常であったという症例が2例報告されている^{11,12)}。病理では黒質神経細胞の変性・脱落はみられた。これらの報告はCBDにおいて黒質の変性が必ずしも早期から起こる訳ではないことを示唆する。

Kurataら¹³⁾は、PD113例、PSP55例、MSA-P16例、CBS15例(70.1±6.4歳、罹病期間2.2±0.8年)を対象として ^{123}I MIBG心筋シンチグラフィを行ったところ、PDではYahr 1の症例では心臓/縦隔比は保たれていたが、Yahr 2, 3, 4度の症例では低下していた。これに対してCBS群では早期および後期の心臓/縦隔比は、PSP群、MSA-P群と同様に保たれていた。

Orimoら¹⁴⁾は、PDおよび非定型Parkinson症候群(MSA、PSP、CBS)を対象とした ^{123}I MIBG心筋シンチグラフィを用いた2011年までの報告が13報告、全845例をメタ解析した。ここにはCBSは4報告の13例が含まれていた。PDでは早期および後期の心臓/縦隔比が低下していたのに対し、非定型Parkinson症候群では保たれていた。PDは非定型Parkinson症候群から、早期心臓/縦隔比では感度82.6%、特異度86.2%で、後期心臓/縦隔比では感度89.7%、特異度82.6%で鑑別することができた。

なお、興味深い症例報告がある。病理学的にCBDと診断された症例で、生前に撮影された ^{123}I MIBG心筋シンチグラフィで早期心臓/縦隔比が1.14とが低下していた¹⁵⁾。この症例では、交感神経節にLewy小体が見られ、incidental Lewy body diseaseと考えられた。

^{123}I MIBG心筋シンチグラフィはPDとCBSとの鑑別に有用と考えられるが、PDの早期には心臓/縦隔比が保たれる症例が多いこと、CBDでもLewy body diseaseを合併すれば心臓/縦隔比が低下することもあることを念頭に置く必要がある。

アミロイドイメージングはAD-CBSとその他の背景病理を持つCBSとの鑑別診断に有用と考えられる。Burrellら¹⁶⁾は、CBS14例(66±7歳、罹病期間3±2年)を対象として ^{11}C PiB PETを施行したところ、4例がPiB陽性であった。PiB陽性群ではPiB陰性群と比べて視覚認知機能などの認知障害が目立った。

アミロイドイメージングでアミロイド陽性となればADが背景病理である可能性が高くなる。しかし、健常者でも50歳代で5%、60歳代で10%、70歳代では25%程度がアミロイド陽性となるので、高齢のCBD症例では偶発的にアミロイド陽性となる可能性もあり、結果の解釈には慎重さが要求される。なお、アミロイドイメージングは保険承認されていない。

CBDの臨床病型はCBD以外にfrontal behavioral-spatial syndrome、nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia、progressive supranuclear palsy syndromeがある。それぞれ臨床病型に応じた脳機能画像所見となると思われるが、CBDと病理的に確認された症例における機能画像所見をまとめた報告はなかった。

文献

- 1) Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord.* 2010;25(14):2395-2404.
- 2) Zhao P, Zhang B, Gao. ^{18}F -FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S60-62.
- 3) Niethammer M, Tang CC, Feigin A, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain.* 2014;137(Pt 11):3036-3046.
- 4) Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. ^{18}F -FDG-PET is superior to ^{123}I -IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012;79(13):1314-1322.
- 5) Wenzel F, Young S, Wilke F, et al. B-spline-based stereotactical normalization of brain FDG PET scans in suspected neurodegenerative disease: impact on voxel-based statistical single-subject analysis. *Neuroimage.* 2010;50(3):994-1003.

- 6) Rollin-Sillaire A, Bombois S, Deramecourt V, et al. Contribution of single photon emission computed tomography to the differential diagnosis of dementia in a memory clinic. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(4):833-845.
- 7) Valotassiou V, Papatriantafyllou J, Sifakis N, et al. Perfusion SPECT studies with mapping of Brodmann areas in differentiating Alzheimer's disease from frontotemporal degeneration syndromes. *Nucl Med Commun.* 2012;33(12):1267-1276.
- 8) Hu WT, Rippon GW, Boeve BF, et al. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord.* 2009;24(9):1375-1379.
- 9) Cilia R, Rossi C, Frosini D, et al. Dopamine transporter SPECT imaging in corticobasal syndrome. *Plos One* 2011;6(5):e18301.
- 10) Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16-34.
- 11) O'Sullivan SS, Burn DJ, Holton JL, et al. Normal dopamine transporter single photon-emission CT scan in corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2008;23(16):2424-2426.
- 12) Kaasinen V, Gardberg M, Røyttä M, et al. Normal dopamine transporter SPECT in neuropathologically confirmed corticobasal degeneration. *J Neurol.* 2013;260(5):1410-1411.
- 13) Kurata T, Kametaka S, Ohta Y, et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Intern Med.* 2011;50(22):2775-2781
- 14) Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):494-500.
- 15) Mori K, Iwasaki Y, Ito M, et al. Decreased myocardial uptake of meta-iodobenzylguanidine in an autopsy-confirmed case of corticobasal degeneration with Lewy bodies restricted to the sympathetic ganglia *Clin Neurol.* 2012;52:405-410.
- 16) Burrell JR, Hornberger M, Villemagne VL, et al. Clinical profile of PiB-positive coticobasal syndrome. *Plos One.* 2013; 8(4): e61025.

検索式

検索日:2016年2月12日

- ```
#01 "Supranuclear Palsy, Progressive/diagnosis"[Mesh]
#02 ("progressive supranuclear palsy"[TIAB] OR PSP[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#03 #1 OR #2
#04 #3 AND 2009:2015[DP]
#05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#06 scintigraph*[TIAB] OR 3-Iodobenzylguanidine*[TIAB] OR meta Iodobenzylguanidine*[TIAB] OR metaiodobenzylguanidine*[TIAB] OR MIBG[TIAB] OR dopamine transporter*[TIAB] OR dopamine plasma membrane transport protein*[TIAB] OR DAT scan*[TIAB]
#07 #5 AND #6
#08 "Radionuclide Imaging"[Mesh]
#09 #5 AND #8
#10 "3-Iodobenzylguanidine"[Mesh]
#11 #5 AND #10
#12 "Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins"[Mesh]
#13 #5 AND #12
#14 #7 OR #9 OR #11 OR #13
#15 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
#16 #14 AND #15
#17 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#18 #14 AND #17 NOT #16
#19 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#20 #14 AND #19
#21 #20 NOT (#16 OR #18)
```

#### 資料

日本核医学会 アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン

<http://www.jsnm.org/japanese/15-06-09>

### CQ5-3 平衡機能検査は診断に有用か？

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.istage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.istage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ5-3 PSP に平衡機能検査は有用か？ 参照

## CQ5-4

### 診断に役立つ血液・脳脊髄液検査にはどのようなものがあるか？

#### 回答文

大脳皮質基底核変性症(CBD)の脳脊髄液・血液バイオマーカーとしては、メタ解析や大規模な症例対照研究の報告はこれまでにはなく、したがって現在までに確立したバイオマーカーは存在しない。また、とくに CBD に関しては、臨床的に CBS と診断された患者の背景病理が多岐にわたることが証明されているので、臨床例を対象にした研究で同定されたバイオマーカーは病理学的に確定診断されたコホートで検証されることが求められる。

#### 解説文

CBD の血液あるいは脳脊髄液(CSF)バイオマーカーについては、これまでに報告されたバイオマーカー候補はほとんどすべてが臨床診断された患者(すなわち CBS: corticobasal syndrome)で検討されている。とくに CBD に関しては、臨床的に CBS と診断された患者の背景病理が多岐にわたることは報告が集積されているので、この点は問題である。したがって、臨床例を対象にした研究で同定されたバイオマーカーは病理学的に確定診断されたコホートで検証されることが求められる。これまでには、いくつかの候補分子について、臨床診断症例(CBS)を対象にした検討がなされている(表1)。

CBD が 4-repeat(4R)タウオパチーであることから、CSF 中の総タウ蛋白(t-tau)およびリン酸化タウ蛋白(p-tau)レベルが検討されている。CSF 中の t-tau については CBS では増加するあるいは対照群と差はないとする報告があり一致した結果は得られていない<sup>1-4)</sup>。ただ、PSP と CBS の鑑別に CSF 中の t-tau, p-tau が有用とする報告がある<sup>5)</sup>(表1)。また、Borroni らは、抗タウ抗体で免疫沈降した CSF 中のタウ蛋白とその断片ペプチドをウェスタンブロッティングによって解析し、タウ蛋白由来の 33kDa と 55kDa のバンドの比(tau ratio: 33kDa/55kDa ratio)を検討している。CSF tau ratio は、PSP 群で有意に低値であったが、CBD 群では対照群と有意差はなかった<sup>7)</sup>。したがって、PSP 群では CBS 群と比較して、tau ratio は有意に低値で(表1)、PSP と CBS を鑑別する感度・特異度・ROC 曲線の AUC 値は、それぞれ 90.0%・76.2%・0.867(95%CI: 0.756-0.977)と高い弁別能力を示した。この Borroni らの報告は、個々のタウオパチーに特異的なタウ蛋白の processing が存在することを示す結果で興味深い。ただ、tau ratio に関しては、Kuiperij らは、Borroni らと同じ方法で検討を行ったが CSF 中には 33kDa と 55kDa のタウ由来バンドは確認できず、Borroni らが認めたバンドは IgG の軽鎖と重鎖ではないかと指摘しており<sup>8)</sup>、今後の validation が必要である。今後の PSP/CBD の CSF バイオマーカー開発の方向性としては、疾患特異的なタウ蛋白の N 末断片および C 末断片の同定と定量が重要であると考えられる<sup>9,10)</sup>。

また、AD 関連蛋白としては、CBS では CSF Aβ42 が低下するという報告もあるが、矛盾した結果も報告されており見解は一致していない<sup>2,11)</sup>。臨床診断された CBS 患者で、CSF 中の Aβ42 低値かつ p-tau 高値という AD profile を呈する患者の割合は 38%であった(AD では 90%, PSP では 10%, DLB では 47%)<sup>12)</sup>(表1)。

また、CBS が錐体外路症状を呈することから、PD との鑑別診断に有用な体液バイオマーカーが検討されている。CSF α-シヌクレイン(α-Syn)に関しては、いずれも少数例の症例対照研究での検討であるが、CBS 群と対照群とで有意差はなかった<sup>11,13,14)</sup>。

その他には、神経細胞の障害でその CSF 液濃度が上昇する Neurofilament light chain (NFL)および Neurofilament heavy chain (NFH)についての報告<sup>4, 11,13,15,16)</sup>、および Orexin についての報告がある

17)(表1)。また、9種類のCSF蛋白( $\alpha$ -Syn、t-tau、p-tau、A $\beta$ 42、NFL、YKL-40、MCP-1、sAPP $\alpha$ 、sAPP $\beta$ )を組み合わせることで、CBSとPDを鑑別できるとした報告がある<sup>18)</sup>。このように複数のバイオマーカーを組み合わせたバイオマーカーパネルによる診断も今後の方向性として重要である。その他にも、YKL-40、Secretogranin1fragment2、UCH-L1などの髄液バイオマーカーが報告されているが、いずれも再現性は確認されていない<sup>2)</sup>。

CBD/CBSの血液バイオマーカーの報告は非常に少なく、今回のガイドラインで取り上げるものはなかった。

#### 文献

- 1) Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, et al. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol* 2011;7(5):263-272.
- 2) Borroni B, Alberici A, Archetti S, et al. New insights into biological markers of frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Curr Med Chem* 2010;17(10):1002-1009.
- 3) Mollenhauer B, Trenkwalder C. Neurochemical biomarkers in the differential diagnosis of movement disorders. *Mov Disord* 2009;24(10):1411-1426.
- 4) Constantinescu R, Zetterberg H, Holmberg B, et al. Levels of brain related proteins in cerebrospinal fluid: an aid in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):205-212.
- 5) Aerts MB, Esselink RA, Bloem BR, et al. Cerebrospinal fluid tau and phosphorylated tau protein are elevated in corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2011;26(1):169-173.
- 6) 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(3):396-405.
- 7) Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2008;71(22):1796-1803.
- 8) Kuiperij HB, Verbeek MM. Diagnosis of progressive supranuclear palsy: can measurement of tau forms help? *Neurobiol Aging* 2012;33(1):204.e17-8.
- 9) Josephs KA. Key emerging issues in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 2015;262(3):783-788.
- 10) Wagshal D, Sankaranarayanan S, Guss V, et al. Divergent CSF  $\tau$  alterations in two common tauopathies: Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(3):244-250.
- 11) Magdalinou N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):1065-1075.
- 12) Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78(1):47-54.
- 13) Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2012;69(11):1445-1452.
- 14) Aerts MB, Esselink RA, Abdo WF, et al. CSF  $\alpha$ -synuclein does not differentiate between parkinsonian disorders. *Neurobiol Aging* 2012;33(2):430.e1-3.
- 15) Constantinescu R, Rosengren L, Johnels B, et al. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(2):142-145.
- 16) Brettschneider J, Petzold A, Süßmuth SD, et al. Neurofilament heavy-chain NfH(SMI35) in cerebrospinal fluid supports the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006;21(12):2224-2227.
- 17) Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T, et al. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2006;250(1-2):120-123.
- 18) Magdalinou NK, Paterson RW, Schott JM, et al. A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(11):1240-1247.
- 19) Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, et al. Cerebrospinal fluid proteomics and protein biomarkers in frontotemporal lobar degeneration: Current status and future perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2015;1854(7):757-768.

#### 検索式

検索日:2016年2月13日 追加8月26日

- ```
#01 (corticobasal degeneration*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#02 #1 AND 2009:2015[DP]
#03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#04 biological marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB]
#05 #3 AND #4
#06 "Biomarkers"[Mesh]
#07 #3 AND #6
#08 "Hematologic Tests"[Mesh] OR hematologic test*[TIAB] OR blood test*[TIAB]
#09 #3 AND #8
#10 "Cerebrospinal Fluid"[Mesh] OR "Cerebrospinal Fluid"[SH] OR cerebrospinal fluid*[TIAB]
#11 #3 AND #10
#12 #5 OR #7 OR #9 OR #11
#13 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR
"Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR
overview[TI]
#14 #12 AND #13
#15 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#16 #12 AND #15 NOT #14
#17 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR
cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#18 #12 AND #17 NOT (#14 OR #16)
```

表 1. CSF バイオマーカー の報告(すべては臨床診断例を対象にした研究)

対象	CSF バイオマーカー	結果	文献
CBS: n=12 PSP: n=21	t-tau, p-tau	PSP < CBS: t-tau (P < 0.001), p-tau (P < 0.05) 感度・特異度・AUC 値は、t-tau では 80.0%・63.6%・ 0.77(95%CI: 0.61-0.95)、p-tau では 63.2%・75.0%・ 0.76(95%CI: 0.59-0.93)	5)
CBS: n=22 PSP: n=46 C: n=34	3R-tau, 4R-tau (immuno-PCR 法)	4R-tau: PSP < C (P < 0.01), CBS は対照群と有意差なし. 3R-tau: 各群間で有意差なし	6)
CBS: n=20; PSP: n=21; AD: n=29; FTD: n=44; PD: n=10; DLB: n=15; C: n=27	抗タウ抗体で免疫沈降し た CSF 中のタウ蛋白由 来ペプチドのウェスタンブ ロットティングにおける 33kDa と 55kDa のバン ドの比(tau ratio: 33kDa/55kDa)	CBS は対照群と有意差なし. PSP < CBS (P = 0.002, AUC = 0.867)、PSP と CBS を鑑 別する感度・特異度・ROC 曲線の AUC 値は、それぞれ 90.0%・76.2%・0.867(95%CI: 0.756-0.977)	7)
CBS: n=16	A β , p-tau	A β 42 低値かつ p-tau 高値という AD profile("A β 42/152 + p-tau \times 8.25 < 1"という計算式で規定)を呈する患者の 割合は、CBS では 38% (AD(n=512)では 90%, PSP(n=20) では 10%, DLB(n=52)では 47%)	12)
CBS: n=11; PSP: n=14; PD: n=10; MSA: n=21; C: n=59	Neurofilament light chain (NFL)	CBS > C (P < 0.001); CBS > PD (P < 0.001). MSA, PSP, CBS 群の間では有意差はなかった.	15)
CBS: n=6; PSP: n=21; PD: n=22; C: n=45	Neurofilament heavy chain (NFH)	CBS 群は対照群と有意差はなかった	16)
CBS: n=7 PSP: n=16 PD: n=62	オレキシン	CBS < PD (P < 0.05); PSP < PD (P < 0.001)	17)
CBS: n=14 PD: n=31	9 種類の CSF 蛋白(α - Syn, t-tau, p-tau, A β 42, NFL, YKL-40、 MCP-1, sAPP α , sAPP β)の組み合わせ	CBS と PD を AUC 値 0.98 (95%CI:[0.97, 0.99])で鑑別で きる	18)

CQ5-5

重症度判定あるいは予後判定に有用な検査は存在するか？

回答文

これまでのところ、大規模な症例数で検討された重症度判定あるいは予後判定に有用な画像バイオマーカーあるいは体液バイオマーカーの報告は存在しない。これまでに CBD/CBS のバイオマーカーの報告はあるが、剖検確定症例ではなく臨床診断例を対象とした研究であり、剖検確定症例での validation が求められる。

解説文

近年の Alzheimer 病(AD)研究で開発されている tau imaging は、CBD(臨床診断例は CBS: corticobasal syndrome)および進行性核上性麻痺(PSP)などのタウオパチーの重症度判定および予後判定においても、最も期待されているバイオマーカーである¹⁾。2011年の¹⁸F-THK523、2013年の¹¹C-PBB3および¹⁸F-AV1451(T807)の報告など、最近になって特異的な Tau imaging radiotracer が開発されており、ADにおいてはこの数年で in vivo での radiotracer の分布と認知症の重症度との関連などが報告され知見が集積されてきているが、CBD/PSPをはじめとする non-AD tauopathy における大規模な tau imaging の検討は未だ報告されていない。症例レベルの報告では、¹¹C-PBB3 PET では CBS 患者脳のタウ病理に相当する脳領域、すなわち皮質、皮質下、基底核への tracer の集積が確認されている²⁾。今後の研究の進展が期待される。

MRI などの画像診断バイオマーカーに関しても、重症度判定あるいは予後判定に有用なバイオマーカーは報告されていない。

CBD/CBS の重症度判定あるいは予後判定のための体液バイオマーカーについての報告は殆ど無い。抗タウ抗体で免疫沈降した脳脊髄液(CSF)中のタウ蛋白由来ペプチドをウェスタンブロッティングによって解析し、CSF 中のタウ蛋白由来の 33kDa と 55kDa のバンドの比(tau ratio)を定量した症例対照研究では、tau ratio 低値群(n=12: 6 PSP, 3 CBS, 3 FTD(前頭側頭型認知症))と tau ratio 正常群(n=31: 1 PSP, 10 CBS, 320FTD)を比較すると、voxel-based morphometry(VBM)で定量した脳幹の灰白質容積が tau ratio 低値群では有意に減少しており($P < 0.005$)³⁾、CSF tau ratio は PSP/CBS 患者の脳幹萎縮の程度と相関していた。また、CSF orexin レベルは PSP 患者(n=16)の罹病期間と有意に逆相関していたが($r = -0.559$, $P < 0.05$)、CBS 患者(n=7)では罹病期間・重症度との相関は認めなかった⁴⁾。

文献

- 1) Dani M, Brooks DJ, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(6):1139-1150.
- 2) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79(6):1094-1108.
- 3) Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2008;71(22):1796-1803.
- 4) Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T, et al. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2006;250(1-2):120-123.

検索式

検索日:2016年2月13日 追加8月26日

- ```
#01 (corticobasal degeneration*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB])
#02 #1 AND 2009:2015[DP]
#03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#04 "Prognosis"[Mesh] OR prognos*[TIAB]
#05 staging*[TIAB] OR severity[TIAB] OR rating*[TIAB]
#06 "Disability Evaluation"[Mesh] OR "Severity of Illness Index"[Mesh]
#07 #3 AND (#4 OR #5 OR #6)
#08 biological marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB]
#09 "Biomarkers"[Mesh]
#10 #7 AND (#8 OR #9)
#11 "Clinical Laboratory Techniques"[Mesh]
```

#12 #7 AND #11  
#13 #10 OR #12  
#14 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR  
"Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline\*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR  
overview[TI]  
#15 #13 AND #14  
#16 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial\*[TIAB] OR random\*[TIAB]  
#17 #13 AND #16 NOT #15  
#18 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control\*[TIAB] OR  
cohort\*[TIAB] OR follow up\*[TIAB] OR longitudinal\*[TIAB] OR comparative\*[TIAB]  
#19 #13 AND #18 NOT (#15 OR #17)

## CQ6-1

### 臨床診断はどのように行うか？

#### 回答文

一側性に錐体外路徴候や大脳皮質徴候を呈する場合や、遂行機能障害、行動変化・性格変化、視空間障害、原発性進行性失語、Richardson 症候群を呈する場合に CBD を疑い、画像検査、神経心理学的検査を適宜行い、臨床診断基準に則って診断を行う。

#### 解説文

CBD の診断を行う場合、上記の徴候のほか、遂行機能障害、行動変化・性格変化、視空間障害、原発性進行性失語、Richardson 症候群を呈する場合に疑い、その上で、画像所見や神経心理学的検査(CQ6-5 を参照)を参考にし、CBD の臨床診断基準(いわゆる Armstrong 基準;CQ6-2 を参照)に照らしあわせて臨床診断を行う<sup>1,2)</sup>。

大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome; CBS)の診断を行う場合、錐体外路徴候(筋強剛、無動、ジストニア、ミオクローヌス)と大脳皮質徴候(口舌あるいは四肢失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候)を一側性に呈する症例で疑い、CBS の診断基準としては改訂ケンブリッジ基準に則って診断を行う<sup>3,4)</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) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療. *Brain Nerve* 2015;67: 513-523
- 3) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4): 405-410
- 4) 下畑享良, 西澤正豊. CBS の臨床. *Brain Nerve* 2013;65: 31-40

#### 検索式

検索日: 2016年2月20日

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB] OR physiopatholog*[TIAB] OR neuropatholog*[TIAB])
#02 #1 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#03 #2 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#04 #2 AND clinical diagnos*[TIAB]
#05 #2 AND criteria[TIAB]
#06 (#4 OR #5) NOT #3
#07 #2 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])
#08 #2 AND (differential diagnos*[TIAB] OR sensitivity[TIAB] OR specificity[TIAB] OR diagnostic error*[TIAB])
#09 (#7 OR #8) NOT (#3 OR #6)
```

CQ6-2

診断基準にはどのようなものがあるか？

回答文

大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome; CBS)の診断基準としては改訂ケンブリッジ基準を使用する。CBS 以外の臨床病型も含む大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration; CBD)の臨床診断基準としては、国際コンソーシアムが2013年に作成した臨床診断基準(Armstrong 基準)を使用する。

解説文

CBSの診断基準としては、改訂ケンブリッジ基準が使用される(表1)^{1,2)}。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³⁾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。

また2013年、CBDと病理診断された症例の検討から作成された臨床診断基準(いわゆるArmstrong 基準)では、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 primary progressive aphasia; naPPA)、進行性核上性麻痺症候群(Progressive supranuclear palsy syndrome; PSPS)の4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に分類する^{3,4)}。またこれら4つのサブタイプは、他の背景病理(frontotemporal lobar degeneration; 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2つの診断基準に当てはめることを提唱した。前者は典型的なCBDを、他の背景病理を含まないように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。

診断基準の具体的な使用方法に関しては、各表現型の診断基準を満たす場合、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1つ認める場合はp-CBDとする(図1)⁵⁾。しかし、Armstrong 基準に対する検証を目的とした2つの研究が報告され、いずれも感度、特異度とも高くないという結果であった^{6, 7)}。しかし、CBS以外の臨床病型を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。

今後、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、PET画像を用いてさらに診断を確実なものにすることなどが求められる。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(図2)⁵⁾。

文献

- 1) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4): 405-410
- 2) 下畑享良, 西澤正豊. CBSの臨床. *Brain Nerve* 2013;65: 31-40
- 3) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5): 496-503
- 4) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療. *Brain Nerve* 2015;67: 513-523
- 5) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核症候群と大脳皮質基底核変性症の診断. *臨床神経* 2016;56: 149-157
- 6) Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, et al. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2014;29:238-244.
- 7) Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, et al. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol*

検索式

検索日:2016年2月20日

- #01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB] OR physiopatholog*[TIAB] OR neuropatholog*[TIAB])
- #02 #1 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
- #03 #2 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
- #04 #2 AND clinical diagnos*[TIAB]
- #05 #2 AND criteria[TIAB]
- #06 (#4 OR #5) NOT #3
- #07 #2 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])
- #08 #2 AND (differential diagnos*[TIAB] OR sensitivity[TIAB] OR specificity[TIAB] OR diagnostic error*[TIAB])
- #09 (#7 OR #8) NOT (#3 OR #6)

資料

表 1. CBS の改訂 Cambridge 基準(文献 1)より引用)

必須項目

1. 徐々に発症し、緩徐進行
2. L-ドパ治療の持続的効果がない(*)

大項目および小項目

1. 運動障害

無動と筋強剛の両者
局所性のあるいは分節性のミオクローヌス
非対称性ジストニア

2. 皮質運動感覚障害

四肢の失行
他人の手徴候
皮質性感覚障害あるいは失算

3. 認知機能障害

発語および言語障害(失語, 構音障害, 失書を含む)
前頭葉性の遂行機能障害(前頭葉徴候, 語彙の流暢性低下, その他の前頭葉機能テストの異常を含む)
視空間障害

大項目と少項目に関して、最初の斜字体の 1 項目は大項目を、残りの 2 項目は少項目を示す。必須項目すべてと大項目 2 つ、小項目 2 つを満たした場合、診断基準を満たす。(*)レボドパ 250 mg/カルビドパ 25 mg を 1 日 3 回、最低 2 ヶ月間内服、明らかな改善を認めないか、もしくは 1 年未満の短期間しか効果がない場合と定義する。

図 1. CBD 診断(文献 5)より引用)

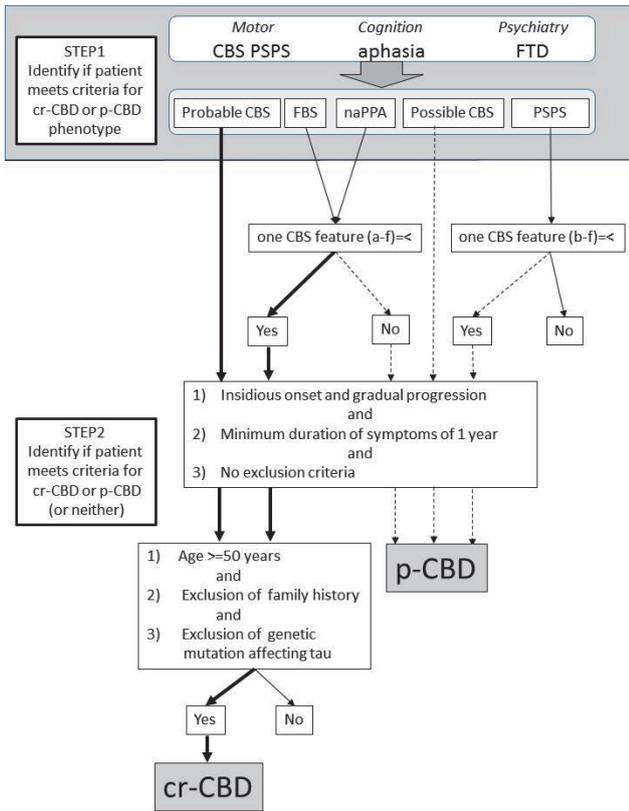
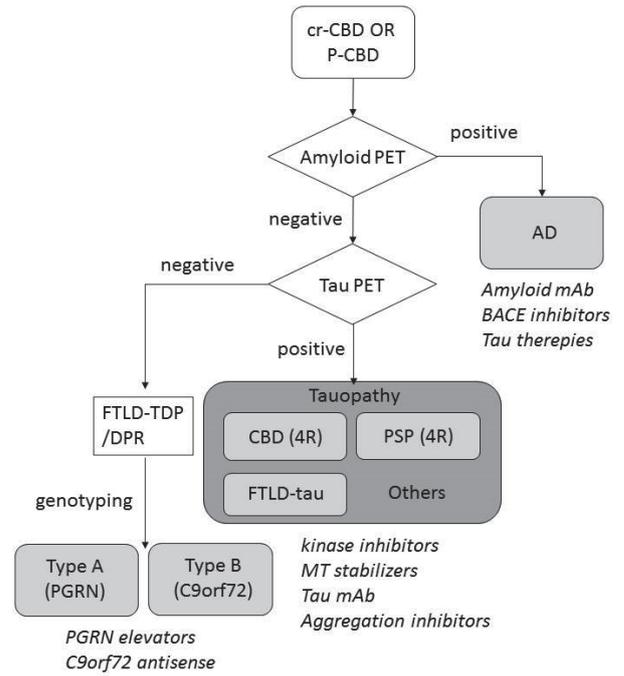


図 2. PET 画像を用いた診断(文献 5)より引用)



CQ6-3

鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか？

回答文

鑑別すべき疾患としては、一般の神経内科外来や運動障害外来では大脳皮質基底核症候群(CBS)やRichardson 症候群(RS)を呈する疾患が、認知症外来では Alzheimer 病や失語症を呈する疾患が、精神科外来では精神・行動障害を呈する前頭側頭葉変性症(FTLD)が主な対象となる。

解説文

CBD はさまざまな臨床病型を呈することから、診療科や専門とする外来によっては、CBD のなかでも対象とする臨床病型が異なってくる。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 Richardson 症候群(RS)を呈する疾患が、認知症外来では失語症を呈する疾患が、精神科外来では精神・行動障害を呈する前頭側頭葉変性症(FTLD)が主な対象となる。

CBS については、臨床的に CBS あるいは CBD と診断されるものの、病理が CBD ではない CBD mimics (図 1)が鑑別すべき疾患となり、このなかには進行性核上性麻痺、Alzheimer 病、FTLD、Creutzfeldt-Jakob 病のほか、非常に多くの疾患がこの臨床像を呈しうることが知られている(表 1)¹⁾。

その他の鑑別すべき疾患・病態は、Armstrong 基準の除外項目に列挙されている(表 2; CQ6-2 を参照)²⁾。具体的には、Parkinson 病や Lewy 小体病(4-6 Hz の安静時振戦、L-DOPA の顕著な効果の持続、幻視)、多系統萎縮症(著明な自律神経症状や小脳性運動失調)、運動ニューロン病(上位かつ下位運動ニューロン徴候)、意味性ないし logopenic 型原発性進行性失語、Alzheimer 病(原因遺伝子変異、アミロイド PET 画像や髄液 A β 42/総タウ比の低下)、Creutzfeldt-Jakob 病(MRI 拡散強調画像における異常高信号)が挙げられる。遺伝子変異に関しては、タウ遺伝子変異は p-CBD では認めてもよいが、プログラニューリン、TAR DNA-binding protein 43 kDa(TDP-43)、fused in sarcoma(FUS)遺伝子変異はいずれも鑑別する必要がある。

文献

- 1) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 大脳皮質基底核症候群と大脳皮質基底核変性症の診断. 臨床神経 2016;56: 149-157
- 2) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80(5): 496-503

検索式

検索日: 2016 年 2 月 20 日

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB] OR physiopatholog*[TIAB] OR neuropatholog*[TIAB])
#02 #1 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#03 #2 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#04 #2 AND clinical diagnos*[TIAB]
#05 #2 AND criteria[TIAB]
#06 (#4 OR #5) NOT #3
#07 #2 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])
#08 #2 AND (differential diagnos*[TIAB] OR sensitivity[TIAB] OR specificity[TIAB] OR diagnostic error*[TIAB])
#09 (#7 OR #8) NOT (#3 OR #6)
```

資料

表 1. 鑑別すべき疾患

1) 孤発性神経疾患

大脳皮質基底核変性症, Alzheimer 病, 進行性核上性麻痺, Parkinson 病, 前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP, FTLD-FUS), 非定型 4 リピート・タウオパチー

2) 遺伝性疾患

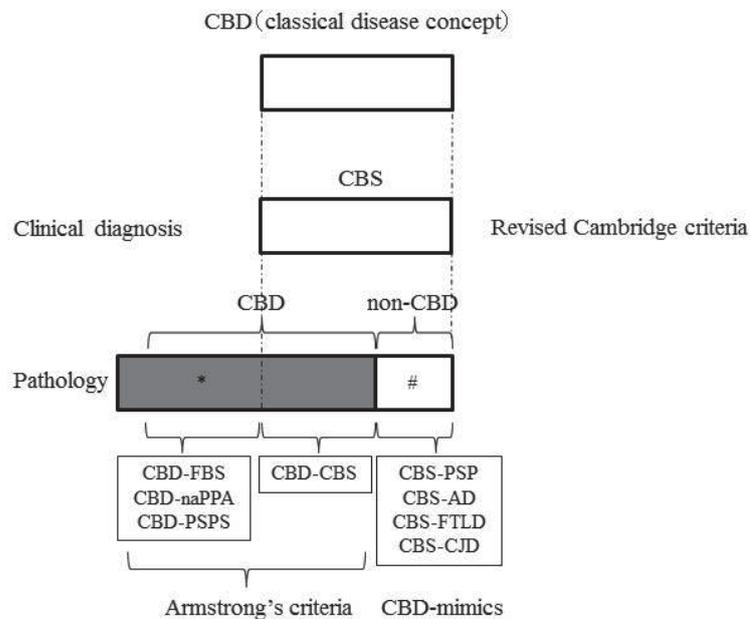
MAPT 遺伝子変異, プログラニューリン (PGRN) 遺伝子変異, LRRK2 遺伝子変異, CSF1 受容体遺伝子変異, C9orf72 遺伝子変異, アタキシン 8 遺伝子変異

3) その他

Creutzfeldt - Jakob 病, 頸動脈閉塞, Fahr 病, 神経梅毒, 橋中心髄鞘崩壊症, 抗リン脂質抗体症候群, 視床結核腫, 脳腱黄色腫症

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

図 1 CBD と CBS (文献1)より引用)



## CQ6-4

### 重症度の判定はどのように行うか？

#### 回答文

大脳皮質基底核症候群(CBS)については失行とパーキンソニズムの進展に基づいた重症度分類がある。

#### 解説文

CBS については失行とパーキンソニズムの進展に基づいた重症度分類がある<sup>1)</sup>。この重症度分類では、重症度1は、一部位の障害のみ、つまり一側上肢、一側下肢あるいは口部顔面の障害(発語失行など)のみの場合である。重症度2は、体肢発症例では、障害が一肢から同側他肢あるいは対側一肢あるいは口部顔面へ進展している場合か、口部顔面発症例では障害が一側上肢に進展する場合である。重症度3は四肢の障害を認める場合である。重症度4は、重度の障害が下肢(転倒伴うバランス障害, 車椅子状態), 上肢(手の機能の完全な消失, 拘縮), 口部顔面(構音障害, 嚥下障害)の少なくとも一つに認められる場合である。その他の臨床病型を含めたCBDの重症度分類は作成されていない。

#### 文献

- 1) Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects. Handbook of Clinical Neurology (Duyckaerts C, Litvan I), Amsterdam, Elsevier B.V, 2008, 509-521

#### 検索式

検索日:2016年2月20日

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (diagnos*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR classifi*[TIAB] OR physiopatholog*[TIAB] OR neuropatholog*[TIAB])
#02 #1 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#03 #2 AND (rating scale*[TIAB] OR scale*[TI])
#04 #2 AND "Patient Acuity"[Mesh]
#05 #2 AND "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh]
#06 #3 OR #4 OR #5
```

CQ6-5

診断に有用な検査はあるか？

回答文

大脳皮質基底核症候群(CBS)の背景病理の推定や、大脳皮質基底核変性症(CBD)の臨床診断に有用な検査はいまだない。

解説文

CBSの画像所見としては、頭部CTないしMRIにて、局所性もしくは非対称性萎縮が、典型的には頭頂前頭皮質にみられ、SPECTでも、局所性もしくは非対称性血流低下が、典型的には頭頂前頭皮質にみられる¹⁾。しかしCBSの背景病理の診断や、CBDの臨床診断において画像所見は有用ではない。神経心理学的検査もCBDに特徴的な所見は認められない。将来的にはタウPET画像を用いた診断が期待される²⁾。

文献

- 1) 篠遠 仁, 平野 成樹. 【Corticobasal Syndrome】CBSにおける画像診断. Brain Nerve 2013; 65(1), 41-53
- 2) 島田 齊. パーキンソン病関連疾患のタウイメージング. MDSJ Letters 2015;8(1), 4-5

検索式

検索日:2016年2月20日

- #01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND ("Diagnostic Imaging"[Mesh] OR imaging[TIAB] OR neuroimaging[TIAB] OR MRI[TIAB] OR CT[TIAB] OR SPECT[TIAB] OR PET[TIAB] OR "magnetic resonance imaging"[TIAB] OR "computed tomography"[TIAB] OR "positron emission tomography"[TIAB])
- #02 #1 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
- #03 #2 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
- #04 #2 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
- #05 #4 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])
- #06 #4 AND ("differential diagnosis"[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI] OR diagnostic error*[TI])
- #07 (#5 OR #6) NOT #3

CQ7-1

病状の進行を遅らせる薬物はあるのか？

回答文

CBD の病状の進行を抑制した薬物に関する研究がない。

解説文

CBD の病状の進行を抑制することができたとする薬物に関する研究報告は、確認できなかった。

検索式

検索日: PubMed 2016年2月11日

```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 suppress*[TIAB] OR delay*[TIAB] OR slow*[TIAB] OR neuroprotection*[TIAB] OR disease progression*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Neuroprotective Agents"[Mesh]
#05 #1 AND "Disease Progression"[Mesh]
#06 #3 OR #4 OR #5
#07 #6 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#08 #7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#09 #7 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
#10 #7 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#11 #8 OR #9 OR #10
#12 progress*[TIAB] OR control[TIAB] OR controlled[TIAB]
#13 #1 AND #12 NOT #11
#14 #13 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#15 #14 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#16 #14 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
#17 #14 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#18 #15 OR #16 OR #17
#19 "Supranuclear Palsy, Progressive/therapy"[Mesh] OR ("Progressive Supranuclear Palsy"[TIAB] OR "PSP"[TI]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#20 #18 NOT #19
```

検索日: PubMed 2016年8月20日

```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 suppress*[TIAB] OR delay*[TIAB] OR slow*[TIAB] OR neuroprotection*[TIAB] OR disease progression*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Neuroprotective Agents"[Mesh]
#05 #1 AND "Disease Progression"[Mesh]
#06 #3 OR #4 OR #5
#07 #6 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#08 #7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#09 #7 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
#10 #7 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#11 #8 OR #9 OR #10
#12 progress*[TIAB] OR control[TIAB] OR controlled[TIAB]
#13 #1 AND #12 NOT #11
#14 #13 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#15 #14 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#16 #14 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
#17 #14 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#18 #15 OR #16 OR #17
#19 "Supranuclear Palsy, Progressive/therapy"[Mesh] OR ("Progressive Supranuclear Palsy"[TIAB] OR "PSP"[TI]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#20 #18 NOT #19
```

検索日: 医中誌 Web 2016年2月11日

```
#01 大脳皮質基底核変性症/TH and (SH=治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,精神療法,放射線療法)
#02 (大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or (CBD/AL not CBDC/AL)) and (治療/AL or 療法/AL or therapy/AL or treatment/AL OR chemotherapy/AL OR pharmacotherapy/AL)
#03 #1 or #2
#04 #3 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#05 #4 and (抑制/AL or 遅/AL or 神経保護/AL or 病勢/AL or 病状/AL or 進行/AL or 悪化/AL or 増悪/AL)
#06 #4 and 神経保護物質/TH
```

#07 #4 and 病勢悪化/TH
#08 #5 or #6 or #7
#09 #8 and (PT=総説)
#10 #8 and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)
#11 #8 and (研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR 疫学研究特性/TH)
#12 #8 and (PT=原著論文)
#13 #9 or #10 or #11 or #12

CQ7-2

運動症状を改善する薬物はあるのか？

回答文

ケースレビュー論文をもとに、L-ドパ製剤(とくに L-ドパ・カルビドパ合剤)が使用されている。ロチゴチン(本邦未承認)が有効であったという報告がある。各種薬物と BOTOX, 低頻度 rTMS, リハビリテーションを集中的に行うと、CBD の運動機能が改善したという報告がある。CBD のミオクローヌスに対して、ケースレビューをもとに、クロナゼパムやレベチラセタムが使用されている。

解説文

ケースレビュー論文の結果をもとに、CBD/CBS の運動症状に対しては、L-ドパ製剤や L-ドパ・カルビドパ合剤が用いられている^{1,2,3,4}。CBS10 例を含む atypical parkinsonism 患者 32 例にロチゴチン(本邦未承認)を投与して、運動症状は UPDRS-III を用いた評価で改善し、精神症状は NPI を用いた評価で悪化しなかったというオープンラベル研究がある⁵。

薬物(L-ドパ製剤, エンタカポン(本邦未承認), ドパミン受容体賦活薬(本邦未承認), リバステグミン(本邦未承認), メマンチン(本邦未承認), ガランタミン(本邦未承認), エシタロゾラム, ベンラフラキシン, トラゾドンなど), BOTOX, 低頻度 rTMS(本邦未承認), リハビリテーションを行い、UPDRS, ACER など各種スケールを用いて評価したオープンラベル観察研究がある。3 か月後に UPDRS と QOL が改善し、3-18 か月後の caregiver burden が改善したいっぽうで、認知機能の悪化がなかった⁶。

ジストニアに関しては別項を参照されたい。ミオクローヌスにはバルプロ酸, ジアゼパムが有効のことがあると記載されている。振戦に対しては、クロナゼパム, 抗てんかん剤, プロプラノロールを試す価値があるが有効ではないことが多い、と記載されている^{1,2,3,4}。

以下のような症例報告がある。ミオクローヌスに対してレベチラセタム(本邦未承認)を投与して UMRS で評価したところ有効であった症例⁷、臨床症状が改善した症例報告⁸。流涎に対して BOTOX 注射を行って、インタビューで評価したところ有効であった症例⁹。歩行・転倒に対して訓練を行い各種スケールを用いて評価したところ有効であった症例¹⁰。ジストニアに対して 4 薬剤(トリヘキシフェニジル, BOTOX, クロナゼパム, L-ドパ製剤)を併用して、臨床的に有効であった症例¹¹。痙縮に対して髄腔内バクロフェン注入治療と BOTOX を併用して、臨床的に有効であった症例¹²。

文献

1. Lamb R, Rohrer J, Lees AJ, et al. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(9):42
2. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(3):282
3. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014;34(2): 160-173.
4. Reich SG, Grill. Corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(3):179-185.
5. Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, et al. Behavioral and neurophysiological effects of transdermal rotigotine in atypical parkinsonism. *Frontier in Neurology*. 2014;5:1-7.
6. Shehata HS, Shalaby NM, Esmail EH, et al. Corticobasal degeneration: clinical characteristics and multidisciplinary therapeutic approach in 26 patients. *Neurol Sci* 2015;36(9): 1651-1657.
7. Kovacs T, Farsang M, Vitaszil E, et al. Levetiracetam reduces myoclonus in corticobasal degeneration: report of two cases. *J Neural Transm* 2009;116:1631-1634.
8. Cho JW, Lee JH. Suppression of myoclonus in corticobasal degeneration by Levetiracetam. *J Mov Disord* 2014;7(1):28-30.
9. Gomez-Caravaca MT, Caceres-Redondo MT, Huertas-Fernandez I, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 2015;36(2): 275-279.
10. Steffen TM, Boeve BF, Petersen CM, et al. Long-term exercise training for an individual with mixed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy features: 10-year case report follow-up. *Phys Ther* 2014;94(2): 289-296.
11. 北林 麻由美, 中村 一仁, 村田 高穂. 大脳皮質基底核変性症における右上下肢痙縮と疼痛に対して ITB 療法とボツリヌス療法が奏効した一例. *臨床神経学* 2013;53(7): 583.
12. 堀内 正浩, 下邨 華菜, 森 華奈子. 左片側ジストニアで発症した若年発症大脳皮質基底核変性症の 1 例. *神奈川医学会雑誌* 2015;42(1): 31-33.

検索式

検索日:PubMed 2016年2月11日

- #01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutic Uses"[Mesh] or "drug therapy"[SH] OR drug therap*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
- #02 fall*[TIAB] OR postural instabilit*[TIAB] OR swallow*[TIAB] OR aspiration[TIAB] OR inhalation[TIAB] OR pneumonia*[TIAB] OR blepharospasm*[TIAB] OR levator inhibition*[TIAB]
- #03 #1 AND #2
- #04 #1 AND "Accidental Falls"[Mesh]
- #05 #1 AND "Postural Balance"[Mesh]
- #06 #1 AND ("Deglutition"[Mesh] OR "Deglutition Disorders"[Mesh])
- #07 #1 AND "Pneumonia"[Mesh]
- #08 #1 AND "Inhalation"[Mesh]
- #09 #1 AND "Blepharospasm"[Mesh]
- #10 #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9
- #11 #10 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])

検索日:PubMed 2016年8月20日

- #01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutic Uses"[Mesh] or "drug therapy"[SH] OR drug therap*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
- #02 fall*[TIAB] OR postural instabilit*[TIAB] OR swallow*[TIAB] OR aspiration[TIAB] OR inhalation[TIAB] OR pneumonia*[TIAB] OR blepharospasm*[TIAB] OR levator inhibition*[TIAB]
- #03 #1 AND #2
- #04 #1 AND "Accidental Falls"[Mesh]
- #05 #1 AND "Postural Balance"[Mesh]
- #06 #1 AND ("Deglutition"[Mesh] OR "Deglutition Disorders"[Mesh])
- #07 #1 AND "Pneumonia"[Mesh]
- #08 #1 AND "Inhalation"[Mesh]
- #09 #1 AND "Blepharospasm"[Mesh]
- #10 #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9
- #11 #10 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])

検索日:医中誌 Web 2016年2月11日

- #01 大脳皮質基底核変性症/TH and (SH=治療,薬物療法)
- #02 (大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or (CBD/AL not CBDCA/AL)) and (治療の利用/TH or 薬物/AL or "drug therapy"/AL OR chemotherapy/AL OR pharmacotherapy/AL)
- #03 #1 or #2
- #04 #3 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
- #05 #4 and 運動症状/AL not 非運動症状/AL
- #06 #4 and (運動障害/TH or 運動障害/AL or 精神運動障害/TH or ジスキネジア/TH or ジスキネジア/AL or 運動異常/AL)
- #07 #4 and (転倒/AL or 転落/AL or 姿勢/AL or 嚥下/AL or 吸引/AL or 吸息/AL or 肺炎/AL or 拳筋/AL or 眼瞼けいれん/AL or 眼瞼痙攣/AL)
- #08 #4 and 転倒・転落/TH
- #09 #4 and 姿勢バランス/TH
- #10 #4 and (嚥下/TH or 嚥下障害/TH)
- #11 #4 and 肺炎/TH
- #12 #4 and 吸息/TH
- #13 #4 and 眼瞼けいれん/TH
- #14 #5 or #6 or #7 or #8 or #10
- #15 #14 and (PT=総説)
- #16 #14 and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)
- #17 #14 and (研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR 疫学研究特性/TH)
- #18 #14 and (PT=原著論文)
- #19 #15 or #16 or #17 or #18

CQ7-3

精神症状(ICD 様症状、脅迫行動など)を改善する薬物はあるのか？

回答文

CBD/CBS の精神症状(ICD 様症状、強迫行動など)に対する有効性が確認された薬物はない。

解説文

一定レベル以上のエビデンスをもって有効性が確認された薬物はない。CBD/CBS の精神症状(ICD 様症状、強迫行動など)に対しては、レビュー論文で SSRI や非定型抗精神病薬の使用が言及されている^{1,2)}。

CBS10 例を含む atypical parkinsonism 患者 32 例にロチゴチン(本邦未承認)を投与して、運動症状は UPDRS-III を用いた評価で改善し、精神症状は NPI を用いた評価で悪化しなかったというオープンラベル研究がある³⁾。

文献

1. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(3):282
2. Boeve B, Josephs KA, Drubach DA. Current and future management of the corticobasal syndrome and corticobasal degeneration. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:533-548.
3. Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, et al. Behavioral and neurophysiological effects of transdermal rotigotine in atypical parkinsonism. *Frontier in Neurology*. 2014;5:1-7.

文献 2 はハンドサーチにより付け加えた。

検索式

検索日:PubMed 2016 年 2 月 11 日

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 agitation[TIAB] OR delusion*[TIAB] OR hallucination*[TIAB] OR psychosis[TIAB] OR psychoses[TIAB] OR behavior[TIAB] OR physical aggression*[TIAB] OR violence[TIAB] OR hypersexuality[TIAB] OR sexual disinhibition*[TIAB] OR impulse control disorder*[TIAB] OR impulsivity[TIAB] OR obsessive compulsive*[TIAB] OR personality chang*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Psychomotor Agitation"[Mesh]
#05 #1 AND "Delusions"[Mesh]
#06 #1 AND "Hallucinations"[Mesh]
#07 #1 AND "Psychotic Disorders"[Mesh]
#08 #1 AND "Behavioral Symptoms"[Mesh]
#09 #1 AND "Aggression"[Mesh]
#10 #1 AND "Violence"[Mesh]
#11 #1 AND "Sexual Behavior"[Mesh]
#12 #1 AND "Disruptive, Impulse Control, and Conduct Disorders"[Mesh]
#13 #1 AND "Impulsive Behavior"[Mesh]
#14 #1 AND "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh]
#15 #1 AND ("Personality"[Mesh] OR "Personality Disorders"[Mesh])
#16 #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17 #16 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#18 #17 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#19 #17 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
#20 #17 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#21 #18 OR #19 OR #20
```

検索日:PubMed 2016 年 8 月 20 日

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 agitation[TIAB] OR delusion*[TIAB] OR hallucination*[TIAB] OR psychosis[TIAB] OR psychoses[TIAB] OR behavior[TIAB] OR physical aggression*[TIAB] OR violence[TIAB] OR hypersexuality[TIAB] OR sexual disinhibition*[TIAB] OR impulse control disorder*[TIAB] OR impulsivity[TIAB] OR obsessive compulsive*[TIAB] OR personality chang*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Psychomotor Agitation"[Mesh]
#05 #1 AND "Delusions"[Mesh]
#06 #1 AND "Hallucinations"[Mesh]
#07 #1 AND "Psychotic Disorders"[Mesh]
#08 #1 AND "Behavioral Symptoms"[Mesh]
#09 #1 AND "Aggression"[Mesh]
#10 #1 AND "Violence"[Mesh]
#11 #1 AND "Sexual Behavior"[Mesh]
#12 #1 AND "Disruptive, Impulse Control, and Conduct Disorders"[Mesh]
#13 #1 AND "Impulsive Behavior"[Mesh]
#14 #1 AND "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh]
#15 #1 AND ("Personality"[Mesh] OR "Personality Disorders"[Mesh])
```

#16 #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
 #17 #16 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
 #18 #17 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
 #19 #17 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
 #20 #17 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
 #21 #18 OR #19 OR #20

検索日: 医中誌 Web 2016年2月11日

#01 大脳皮質基底核変性症/TH and (SH=治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,精神療法,放射線療法)
 #02 (大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or (CBD/AL not CBDCA/AL)) and (治療/AL or 療法/AL or therapy/AL or treatment/AL OR chemotherapy/AL OR pharmacotherapy/AL)
 #03 #1 or #2
 #04 #3 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
 #05 #4 and (精神症状/AL or 激越/AL or 不穏/AL or 妄想/AL or 錯覚/AL or 幻覚/AL or 精神病/AL or 精神障害/AL or 行動/AL or 行為/AL or 攻撃性/AL or 暴力/AL or 乱暴/AL or 性行動亢進/AL or 性欲過剰/AL or 脱抑制/AL or 抑制解除/AL or 衝動制御障害/AL or 衝動性/AL or 強迫性/AL or 強迫症/AL or パーソナリティ障害/TH or 人格変化/AL)
 #06 #4 and 精神運動性興奮/TH
 #07 #4 and 妄想/TH
 #08 #4 and 幻覚/TH
 #09 #4 and 精神病/TH
 #10 #4 and 行動症状/TH
 #11 #4 and 攻撃性/TH
 #12 #4 and 暴力/TH
 #13 #4 and 性行動/TH
 #14 #4 and 衝動制御障害/TH
 #15 #4 and 衝動的行動/TH
 #16 #4 and 強迫症/TH
 #17 #4 and 人格/TH
 #18 #5 or #6 or #7 or #8 or #10 or #12

CQ7-4

精神症状(抑うつ、不安、アパシー)を改善させる薬物はあるのか？

回答文

CBD/CBS の精神症状(抑うつ、アパシー、不安)に対する有効性が確認された薬物はない。

解説・エビデンス

一定レベル以上のエビデンスをもって有効性が確認された薬物はない。抑うつに対して、ケースレビュー論文で、SSRI が言及されている^{1,2)}。セルトラリンを投与して臨床的に改善した1例報告がある³⁾。アパシーに対してはコリンエステラーゼ阻害薬や精神刺激薬が使用される。症例を選んでドパミン系賦活作用のある薬剤を投与することもあることと^{1,2)}、不安に対しては SSRI が使用されることが^{1,2)}記載されている。オランザピンを使用して臨床的に発動性が改善したという症例報告がある⁴⁾。

文献

1. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(3):282
2. Boeve B, Josephs KA, Drubach DA. Current and future management of the corticobasal syndrome and corticobasal degeneration. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:533-548.
3. Hargrave R, Rafal R. Depression in corticobasal degeneration. *Psychosomatics* 1998;39(5):481-482.
4. 森本 芳郎, 久保 達哉, 黒滝 直弘ら 私のカルテから 内因性精神病を疑われた大脳皮質基底核変性症の2例. *九州神経精神医学* 2011; 49(Suppl.): 172-174.

文献 2,3 はハンドサーチにより付け加えた。

検索式

検索日:PubMed 2016年2月11日

```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 depression*[TIAB] OR apathy[TIAB] OR anxiet*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Depression"[Mesh]
#05 #1 AND "Apathy"[Mesh]
#06 #1 AND "Anxiety"[Mesh]
#07 #3 OR #4 OR #6
#08 #7 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#09 (depression*[TI] OR apathy[TI] OR anxiet*[TI]) AND #8
#10 #8 NOT #9
```

検索日:PubMed 2016年8月20日

```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 depression*[TIAB] OR apathy[TIAB] OR anxiet*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Depression"[Mesh]
#05 #1 AND "Apathy"[Mesh]
#06 #1 AND "Anxiety"[Mesh]
#07 #3 OR #4 OR #6
#08 #7 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#09 (depression*[TI] OR apathy[TI] OR anxiet*[TI]) AND #8
#10 #8 NOT #9
```

検索日:医中誌 Web 2016年2月11日

```
#01 大脳皮質基底核変性症/TH and (SH=治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,精神療法,放射線療法)
#02 (大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or (CBD/AL not CBDC/AL)) and (治療/AL or 療法/AL or therapy/AL or treatment/AL OR chemotherapy/AL OR pharmacotherapy/AL)
#03 #1 or #2
#04 #3 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#05 #4 and (うつ/AL or 抑うつ/AL or 鬱/AL or 抑鬱/AL or デプレッション/AL or アパシー/AL or 無気力/AL or 無感動/AL or 無関心/AL or 不安/AL or 苦悶/AL or 心配/AL)
#06 #4 and 抑うつ/TH
#07 #4 and アパシー/TH
#08 #4 and 不安/TH
#09 #5 or #8
```

CQ7-5. 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？

認知症疾患診療ガイドライン 2017

https://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/degl_2017_10.pdf

CQ10-2 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 参照

CQ7-6

その他の治療(BOTOX 治療、DBS)があるか？

回答文

CBD/CBS において、BOTOX 注射、DBS などの有効性は確認されていない。

CBD/CBS のジストニア、clenched fist、痙縮と痛みに対する BOTOX 注射の複数例の症例報告がある。

CBD の眼球運動障害に対する手術の記載がある。CBD に対して DBS を施行した症例が非常に少ない。

解説文

一定レベル以上のエビデンスをもって有効性が確認されたその他の治療法はない。

CBD/CBS において BOTOX と薬物、リハビリテーション、rTMS(本邦未承認)を併用し、UPDRS、UDRS、ACER、PDQ-39、caregiver burden を評価したところ、QOL と caregiver burden が改善したオープンラベル観察研究がある¹⁾。

CBD のジストニア、clenched fist に対して BOTOX 注射を行って臨床症状を評価した症例報告がある^{2,3,4)}。ジストニアに対して、4 薬剤(トリヘキシフェニジル、BOTOX、クロナゼパム、L-ドパ製剤)を併用したところ臨床的に有効であった症例報告⁵⁾、痙縮に対して髄腔内バクロフェン注入治療と BOTOX 注射を併用して、臨床的に有効であった症例報告⁶⁾がある。CBD の流涎に対して BOTOX 注射を行いインタビューで評価して改善を認めた症例報告がある⁷⁾。

CBD/CBS を対象にしたのではないけれど、核上性垂直性眼球運動障害に手術が有効であるというレビュー論文がある⁸⁾。

CBD に対する DBS(本邦未承認)は、1 例がレビュー論文で言及され⁹⁾、1 例の無効例の報告がある¹⁰⁾のみで、研究結果は報告されていない。

文献

1. Shehata HS, Shalaby NM, Esmail EH, et al. Corticobasal degeneration: clinical characteristics and multidisciplinary therapeutic approach in 26 patients. *Neurol Sci* 2015;36(9): 1651-1657.
 2. Muller J, Wenning GK, Wissel J, et al. Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia. *J Neurol* 2002;249:300-304.
 3. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in Corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2001;16:252-257.
 4. Cordivari C, Misra VP, Catania S, et al. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001;5:907-913.
 5. 堀内 正浩, 下邨 華菜, 森 華奈子ら. 片側上肢ジストニアを認めた大脳皮質基底核変性症の検討. *神経内科* 2015; 82(3): 331-333.
 6. 北林 麻由美, 中村 一仁, 村田 高穂. 大脳皮質基底核変性症における右上下肢痙縮と疼痛に対して ITB 療法とボツリヌス療法が奏効した一例. *臨床神経学* 2013; 53(7): 583.
 7. Gomez-Caravaca MT, Caceres-Redondo MT, Huertas-Fernandez I, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 2015;36(2): 275-279.
 8. Brodsky MC. Surgical treatment of vertical ocular motility disorders of supranuclear origin. *Am Orthopt J* 2011;61:28-33.
 9. Lang A. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2005;20(suppl 12):S83-S91.
 10. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures. *Arch Neurol* 2005;62:1250-1255.
- 文献 2,3,4,9,10 はハンドサーチにより付け加えた。

検索式

検索日:PubMed 2016 年 2 月 11 日

- ```
#01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])
#02 botulinum toxin*[TIAB] OR deep brain stimulation*[TIAB]
#03 #1 AND #2
#04 #1 AND "Botulinum Toxins"[Mesh]
#05 #1 AND "Deep Brain Stimulation"[Mesh]
#06 #3 OR #4 OR #5
#07 #6 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#08 (corticobasal[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (therap*[TI] OR treatment*[TI] OR chemotherap*[TI] OR pharmacotherap*[TI])
#09 #8 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#10 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#11 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])
#12 #9 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB])
#13 #10 OR #11 OR #12
```

検索日:PubMed 2016年8月20日

- #01 (corticobasal[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB]) AND (therap\*[TIAB] OR treatment\*[TIAB] OR chemotherap\*[TIAB] OR pharmacotherap\*[TIAB])
- #02 botulinum toxin\*[TIAB] OR deep brain stimulation\*[TIAB]
- #03 #1 AND #2
- #04 #1 AND "Botulinum Toxins"[Mesh]
- #05 #1 AND "Deep Brain Stimulation"[Mesh]
- #06 #3 OR #4 OR #5
- #07 #6 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
- #08 (corticobasal[TI] OR CBD[TI] OR CBS[TI]) AND (therap\*[TI] OR treatment\*[TI] OR chemotherap\*[TI] OR pharmacotherap\*[TI])
- #09 #8 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
- #10 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline\*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
- #11 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial\*[TI] OR random\*[TI])
- #12 #9 AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control\*[TIAB] OR cohort\*[TIAB] OR follow up\*[TIAB] OR longitudinal\*[TIAB] OR comparative\*[TIAB])
- #13 #10 OR #11 OR #12

検索日:医中誌 Web 2016年2月11日

- #01 大脳皮質基底核変性症/TH and (SH=治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,精神療法,放射線療法)
- #02 (大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or (CBD/AL not CBDCA/AL)) and (治療/AL or 療法/AL or therapy/AL or treatment/AL OR chemotherapy/AL OR pharmacotherapy/AL)
- #03 #1 or #2
- #04 #3 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
- #05 #4 and ("Botulinum Toxin"/AL or ボツリヌス毒素/AL or ボツリヌストキシン/AL or ボツリヌス・トキシン/AL or ボトックス/AL or 脳深部刺激/AL or "Deep Brain Stimulation"/AL or 深部脳刺激/AL or 脳深部電気刺激/AL or DBS/AL)
- #06 #4 and "Botulinum Toxins"/TH
- #07 #4 and 脳深部刺激/TH
- #08 #5 or #6
- #09 大脳皮質基底核変性症/MTH and (SH=治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,精神療法,放射線療法)
- #10 (大脳皮質基底核変性/TI or 皮質基底核変性/TI or corticobasal/TI or (CBD/TI not CBDCA/TI)) and (治療/TI or 療法/TI or therapy/TI or treatment/TI OR chemotherapy/TI OR pharmacotherapy/TI)
- #11 #9 or #10
- #12 #11 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
- #13 #12 and (PT=総説)
- #14 #12 and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)
- #15 #12 and (研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR 疫学研究特性/TH)
- #16 #13 or #15

#### **CQ8-1 精神症状に対する介入方法はあるか？**

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ8-1 精神症状に介入する方法はあるか？ 参照

#### **CQ8-2 認知行動療法は有用か？**

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ8-2 認知行動療法は有用か？ 参照

#### **CQ8-3 心理療法は有用か？**

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ8-3 心理療法は有用か？ 参照

#### **CQ8-4 リハビリテーションは有用か？(嚥下, 転倒は除く)**

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ8-4 リハビリテーションは有用か？(嚥下, 転倒は除く) 参照

#### **CQ8-5 脳トレーニングは予後を改善するか？**

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ8-5 脳トレーニングは予後を改善するか？ 参照

## CQ9-1

### 発症症状、症状の進展にはどのようなものがあるか？（精神症状で発症する場合があるか？）

#### 回答文

CBD の臨床病型毎の臨床経過に関する報告は少ないため、症状の経過についてのエビデンスは乏しい。剖検例の後方視的研究では、認知症で発症する例は稀ではなく、人格変化や精神症状を主症状として前頭側頭型認知症の臨床像を呈する群がある。

#### 解説文

CBD は当初はパーキンソニズムと失行等の大脳皮質症候を併せ持つ運動疾患として提唱されたが、認知症症状で発症する例もあり、人格変化や問題行動を主症状とした前頭側頭型認知症の臨床像を呈したり、緩徐進行性失語症の臨床像を呈する一群もある。Armstrong らの病理学的に診断された CBD5 例以上の研究から症例を抽出した報告によると、行動変化が初発時に 46%に、全経過で 55%に、うつが初発時に 26%に、全経過で 51%にみられた<sup>1)</sup>。2施設での 27 例の後方視的検討では、初診時に記憶障害を認めた症例は 33% (9 例)、記憶障害を認めた症例も 33% (9 例)あった<sup>2)</sup>。また、精神症状や行動障害で始まり運動障害が目立たなかった CBD4 例と運動症状で始まった CBD5 例の病理所見の比較では、前者は視床下核や中脳黒質の変性が軽度であった<sup>3)</sup>。

#### 文献

- 1) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496-503.
- 2) Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol*. 2000;82:183-196
- 3) Ikeda C, Yokota O, Nagao S, et al. Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms: a comparative clinicopathological study. *Psychogeriatrics*. 2014;14:152-164.

#### 検索式

検索日:2016年2月21日

- ```
#01 corticobasal*[TIAB] OR CBD[TI]
#02 #1 AND 2009:2015[DP]
#03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#04 #3 AND "Prognosis"[Mesh]
#05 #3 AND prognos*[TIAB]
#06 #3 AND clinical course*[TIAB]
#07 #3 AND "Disease Progression"[Mesh]
#08 #4 OR #5 OR #6 OR #7
#09 subtype*[TIAB] OR variant*[TIAB] OR phenotype*[TIAB]
#10 "Phenotype"[Mesh]
#11 #8 AND (#9 OR #10)
#12 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
#13 #8 AND #12 NOT #11
#14 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#15 #8 AND #14
#16 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#17 #8 AND #16
#18 (#15 OR #17) NOT (#11 OR #13)

#01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or CBD/TI
#02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#03 #2 and 予後/TH
#04 #2 and 予後/AL
#05 #2 and 臨床経過/AL
#06 #2 and ((発症/AL or 進展/AL) and 症状/AL)
#07 #2 and 病勢悪化/TH
#08 #2 and 病勢悪化/AL
#09 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10 #9 and (病型/AL or subtype/AL or variant/AL)
#11 #9 and (表現型/TH or 表現型/AL or phenotype/AL)
#12 #9 and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)
#13 #9 and (PT=総説)
```

- #14 #9 and (研究デザイン/TH or 疫学的研究デザイン/TH or 疫学的研究/TH or メタアナリシス/ТИ or 総説/ТИ or システマティックレビュー/ТИ or システマティック・レビュー/ТИ)
- #15 #12 or #14
- #16 #9 and (PT=原著論文)
- #17 #16 not #15

CQ9-2

臨床病型による予後はどうか？

回答文

CBD は一般的には予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間は Parkinson 病よりも短い(5~10 年)とされている。その後の経過は全身管理の程度によって左右される。一方、臨床病型毎による予後についてのエビデンスは乏しい。

解説文

CBD は予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間は Parkinson 病よりも短い(5~10 年)。その後の経過は全身管理の程度によって左右される¹⁾。近年のメタ解析では平均罹病期間は 6.4 年、損失生存年数 (years of life lost; YLL) は 11.33 年と報告されている²⁾。病理確定 CBD の 2 施設例での検討 (27 例; 女性 14 例/男性 13 例) では、発症年齢は 63.5 歳、発症から死亡までの平均は 7±2 年、平均死亡年齢は 70.5 歳であった。また初診時に注意障害がある群の方が無い群と比較して平均生存率が短いと報告されている (5.8 vs 7.6 年)。同様に初診時に記憶障害あるいは認知症がある群と無い群では、無い群で平均生存率が長いと報告されている。また、初診時に両側の無動がある群の方が無い群と比較して生存期間が短いと報告されている³⁾。

文献

- 1) 難病情報センターHP 大脳皮質基底核変性症(指定難病7) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/291>
- 2) Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, et al. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;41:109-122.
- 3) Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. Adv Neurol. 2000;82:183-196.

検索式

検索日: 2016 年 2 月 21 日

- #01 corticobasal*[TIAB] OR CBD[TI]
- #02 #1 AND 2009:2015[DP]
- #03 #2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #04 #3 AND "Prognosis"[Mesh]
- #05 #3 AND prognos*[TIAB]
- #06 #3 AND clinical course*[TIAB]
- #07 #3 AND "Disease Progression"[Mesh]
- #08 #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #09 subtype*[TIAB] OR variant*[TIAB] OR phenotype*[TIAB]
- #10 "Phenotype"[Mesh]
- #11 #8 AND (#9 OR #10)
- #12 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
- #13 #8 AND #12 NOT #11
- #14 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
- #15 #8 AND #14
- #16 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
- #17 #8 AND #16
- #18 (#15 OR #17) NOT (#11 OR #13)

検索日: 2016 年 2 月 21 日

- #01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or CBD/TI
- #02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
- #03 #2 and 予後/TH
- #04 #2 and 予後/AL
- #05 #2 and 臨床経過/AL
- #06 #2 and ((発症/AL or 進展/AL) and 症状/AL)
- #07 #2 and 病勢悪化/TH
- #08 #2 and 病勢悪化/AL
- #09 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
- #10 #9 and (病型/AL or subtype/AL or variant/AL)
- #11 #9 and (表現型/TH or 表現型/AL or phenotype/AL)
- #12 #9 and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)
- #13 #9 and (PT=総説)
- #14 #9 and (研究デザイン/TH or 疫学的研究デザイン/TH or 疫学的研究/TH or メタアナリシス/TI or 総説/TI or システマティックレビュー/TI or システマティックレビュー/TI)
- #15 #12 or #14
- #16 #9 and (PT=原著論文)
- #17 #16 not #15

CQ10A-1 嚥下障害はどのようにして診断するか？

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

https://www.istage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja

CQ10A-1 嚥下障害はどのようにして診断するか？ 参照

CQ10A-2 嚥下障害が現れたときの対処はどうか？

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

https://www.istage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja

CQ10A-2 嚥下障害が現れたときの対処はどうか？ 参照

CQ10B-1

転倒・外傷の頻度と特徴は？

回答文

CBDにおける転倒・外傷についての報告は少数例の検討にとどまるが、剖検例の報告ではほぼ全例で転倒がみられ、初期から転倒する例もまれではない。

解説文

CBDにおける転倒・外傷に関する報告は少数例の検討があるのみである。

(1) CBDにおける転倒の頻度と特徴は？

剖検例における後方視的検討によれば、全経過を通じた転倒の頻度は92% (13例中12例)¹⁾～100% (8例中8例)²⁾と高頻度であった。同じく剖検例における報告では、発症から初回転倒までの期間(中央値)は30～37か月であり、進行性核上性麻痺(PSP)に比べ遅く、Parkinson病より早期に転倒が生じることが報告されている^{1,2)}。また発症時の転倒は29%でみられていた¹⁾。

剖検例以外の報告は多様な神経疾患の転倒を調査した報告の中で、ごく少数例での検討にとどまる。わが国における入院患者3か月間の前方視的検討では2例中1例(50%)が転倒し、転倒発生率(転倒件数/のべ入院日数×100%)は0.54(1/184)%、在宅患者の後方視的研究(1か月間)では、5例中1例(20%)が転倒していた³⁾。

(2) CBDにおける外傷の頻度と特徴は？

剖検8例の後方視的検討では、骨折はなかったと報告されている²⁾。わが国の入院患者2名中転倒した1名において外傷はなく、在宅患者では5名中転倒した1名(20%)は後頭部裂傷を負っていた⁴⁾。

文献

- 1) Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, et al. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 1999 ;14(6):947-950.
- 2) Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 ;77(4):468-473.
- 3) 饗場郁子. 神経疾患における転倒・転落の特徴. *医療* 2006;60:15-18
- 4) 吉岡 勝. 神経疾患における転倒・転落の合併症—外傷, 骨折について—. *医療* 2006;60:46-49

検索式

検索日: 2016年8月17日

- ```
#01 corticobasal*[TIAB] OR atypical parkinsonism*[TIAB]
#02 fall[TIAB] OR falls[TIAB] OR "Accidental Falls"[Mesh]
#03 injury[TIAB] OR injuries[TIAB] OR fracture*[TIAB] OR "Wounds and Injuries"[Mesh]
#04 #1 AND (#2 OR #3)
#05 #4 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])

#01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or CBD/AL or CBS/AL
#02 転倒・転落/TH or 転倒/AL or 転落/AL
#03 創傷と損傷/TH or 外傷/AL or 創傷/AL or 損傷/AL
#04 #1 and (#2 or #3)
#05 #4 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#06 #5 and (発生率/TH or 発生率/AL or 頻度/AL)
#07 #5 and (PT=原著論文,総説) not #6
#08 #5 and 特徴/AL not (#6 or #7)
```

## CQ10B-2

### 転倒を減らす方法は？

#### 回答文

CBD において転倒を減らすために有効性の確認された報告はない。進行性核上性麻痺(PSP)に準じた転倒・外傷予防対策を講じることがのぞましい。

#### 解説文

初期診断 CBD でのちに PSP の症候が加わった一症例で、10 年間にわたり週 2 回 1 時間の定期的な集団訓練(体幹下肢のストレッチ, 上半身のバランスとストレッチ, トレッドミルで前進および後進歩行訓練)を行い、転倒回数の減少した報告がみられるのみである<sup>1,2)</sup>。

転倒を予防するために歩行器の使用が薦められている<sup>3)</sup>。PSP の転倒予防対策に準じ、①排泄・入浴時は目を離さない、②トイレは予め時間で誘導する、③声かけは念入りにする、④物は整理して一つにまとめる、⑤外傷を和らげる対策を取るなどが薦められる<sup>4)</sup>。

#### 文献

- 1) Steffen TM, Boeve BF, Mollinger-Riemann LA, et al. Long-term locomotor training for gait and balance in a patient with mixed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Phys Ther.* 2007;87(8):1078-1087.
- 2) Steffen TM, Boeve BF, Petersen CM, et al. Long-term exercise training for an individual with mixed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy features: 10-year case report follow-up. *Phys Ther.* 2014;94(2):289-296.
- 3) Reich SG, Grill SE. Corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol.* 2009 ;11:179-185.
- 4) 村井敦子. 介護の留意点はなんですか？大脳皮質基底核変性症(CBD) 診療とケアマニュアル. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「神経変性疾患に関する調査研究」班 p15-17.

#### 検索式

検索日:2016年8月17日

```
#01 corticobasal*[TIAB] OR CBD[TIAB] OR CBS[TIAB] OR atypical parkinsonism*[TIAB]
#02 ((fall[TIAB] OR falls[TIAB]) AND (prevent*[TIAB] OR intervention*[TIAB])) OR "Accidental Falls/prevention and control"[Mesh]
#03 #1 AND #2
#04 #3 AND (2009:2015[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#05 #3 NOT #4
```

```
#01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or CBD/AL or CBS/AL
#02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#03 転倒・転落/TH or 転倒/AL or 転落/AL
#04 事故防止/TH or 予防/AL or 介入/AL
#05 #2 and #3 and #4
#06 #1 and #3 and #4
#07 非定型/AL and (パーキンソニズム/TH or パーキンソニズム/AL)
#08 #7 and #3 and #4
#09 #6 or #8
```

## CQ10C-1

### どのような排尿障害をきたすか？

#### 回答文

CBD の排尿障害の検討は少ないが、最近の報告では CBD の 80%と高頻度に排尿障害がみられ、Parkinson 病(Parkinson's disease, PD)と同等以上と考えられている。その内訳は過活動膀胱が多く、検査では排尿筋過活動がみられる。認知意欲障害、歩行障害があるとさらに、2 次性機能性尿失禁が重畳してみられる。

#### 解説文

CBD の排尿障害は従来ほとんど知られていなかったが、最近の研究では決して稀でない。Sakakibara ら<sup>1)</sup>の 10 名の報告では、80%の患者に下部尿路症状がみられた。過活動膀胱(overactive bladder, OAB, 尿意切迫・頻尿のことが多い)が多く、切迫性尿失禁が 60%であった。これらの頻度は、PD と同等以上と考えられている<sup>1)</sup>。排尿症状は疾患の発症から 1-3 年後に出現し、5 年以上の長期例に多く、強制把握反射などの前頭葉症候を有するものに多かった。ウロダイナミクスでは、排尿筋過活動と、膀胱容量の低下が認められた。括約筋の神経原性変化や排尿筋外括約筋協調不全(detrusor-sphincter dyssynergia, DSD)、残尿はみられなかった。排尿筋過活動は、下部尿路を支配する神経の核上性障害を示唆するものと考えられ、その責任病巣として、CBD の前頭前野-黒質線条体系、青斑核などの病理学的変化が考えられる。Parkinson 症候群をきたす疾患の中で、CBD は Lewy 小体型認知症(DLB)に次いで認知症の合併が多いとされている<sup>2)</sup>。さらに歩行障害も強いことから、認知症・歩行障害による機能性尿失禁も併存する。

#### 文献

- 1) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Urinary function in patients with corticobasal degeneration; comparison with normal subjects. *NeuroUrol Urodyn.* 2004; 23: 154-158.
- 2) Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol* 2010; 257: 5-14.

#### 検索式

検索日: 2016 年 1 月 29 日

- ```
#01 corticobasal degeneration*[TIAB]
#02 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])
#03 #1 OR #2
#04 #3 AND 2009:2015[DP]
#05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#06 "Urination Disorders"[Mesh]
#07 #5 AND #6
#08 "Urological Manifestations"[Mesh]
#09 #5 AND #8
#10 "Urination"[Mesh]
#11 #5 AND #10
#12 "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]
#13 #5 AND #12
#14 "Urinary Bladder"[Mesh]
#15 #5 AND #14
#16 "Toilet Training"[Mesh] OR "Toilet Facilities"[Mesh]
#17 #5 AND #16
#18 #5 AND (urination*[TIAB] OR urinar*[TIAB] OR urolog*[TIAB] OR micturition*[TIAB] OR continence*[TIAB] OR toilet[TIAB] OR toileting*[TIAB] OR lavator*[TIAB] OR evacuation*[TIAB] OR bladder*[TIAB] OR retention*[TIAB] OR incontinence*[TIAB])
#19 #7 OR #9 OR #18
#20 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
#21 #19 AND #20
#22 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#23 #19 AND #22
#24 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#25 #19 AND #24

#01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL
#02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#03 排尿障害/TH
#04 #2 and #3
#05 泌尿器症状/TH
#06 #2 and #5
#07 排尿/TH
```

#08 #2 and #7
#09 過活動膀胱/TH
#10 #2 and #9
#11 膀胱/TH
#12 #2 and #11
#13 #2 and (排尿/AL or 泌尿器/AL or 膀胱/AL or 排泄/AL or 失禁/AL or トイレ/AL or 便所/AL)

CQ10C-2

排尿障害の治療はどうか？

回答文

CBD の排尿障害に特化した検討は、これまでみられていない。しかし、CBD の排尿障害の主体が過活動膀胱(尿意切迫・頻尿)であることを勘案すると、Parkinson 病(PD)その他の中枢神経疾患による過活動膀胱に準じて、中枢移行の少ない抗コリン薬、選択的 B3 受容体刺激薬を使用することが考えられる。認知意欲障害、歩行障害による 2 次性機能性尿失禁の治療は、Alzheimer 病その他の認知症疾患に準じて行う。

解説文

CBD の排尿障害の治療の検討は、これまでみられていない。しかし、CBD の排尿障害の主体が過活動膀胱(overactive bladder, OAB と呼ばれる、尿意切迫・頻尿のこと)であり、残尿を有することが少ないことを勘案すると¹⁾、PD その他の中枢神経疾患による過活動膀胱に準じて治療することが考えられる。PD を例とすると、過活動膀胱に対して、中枢移行の少ない抗コリン薬、選択的 B3 受容体刺激薬を投与する^{2,3,4)}。これは、抗コリン薬が血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)を通過して中枢に移行すると、認知症を増悪させる懸念があるためである。オキシブチニン以外の OAB 治療薬は、比較的 BBB の通過が少ないと考えられている⁵⁾。

CBD は、認知症も合併することが多く、歩行障害も強いことから、機能性尿失禁も併存する。尿失禁のみから、OAB による尿失禁と、機能性尿失禁を区別することは一般に困難で、この両者はしばしば区別されないで記載されてきた。Wenning ら⁶⁾は、疾患の発症から尿失禁までの経過が、MSA で 12 か月(神経因性膀胱 [OAB と残尿が同時にみられる])による尿失禁が主体と思われる)、Lewy 小体型認知症(DLB)で 38 か月、進行性核上性麻痺(PSP)で 54 か月、CBD で 70 か月(機能性尿失禁が主体と思われる)と述べた。失禁に至る前の状態である OAB については、述べられていない。細かくみると、夜間 2 回以上の夜間頻尿は、OAB 由来のことが多く、MMSE(mini-mental state examination)が 10/30 点未満・杖無し歩行が 5m 未満では、機能性尿失禁を来しやすい。機能性尿失禁の治療は、認知症・歩行障害の薬物療法とリハビリテーションに加えて、行動療法(排尿誘導[促し排尿・時間排尿]、排尿介助)を行い、止むを得ない場合のみおむつを使用する^{7,8)}。

CBD では多量の残尿は稀であることから、多量の残尿がみられた場合、残尿を来しやすい腰椎症、糖尿病性ニューロパチーをまず鑑別する。OAB と残尿が同時にみられた場合は、残尿の治療から開始する。残尿が 100ml 以上の場合、清潔間欠導尿(clean, intermittent catheterization, CIC)を、残尿 100 ml に対して 1 日 1 回、残尿 300 ml では 1 日 3 回、というように開始し、残尿が 50 ml 以下となったら CIC を終了する。CIC は、バルンカテーテル留置と比べ腎盂腎炎の危険が少ない。残尿を減少させる薬物として、下部尿路に選択的な $\alpha 1A/D$ ブロッカー(タムスロシン、ナフトピジルなど)を、起立性低血圧($\alpha 1B$ 受容体が主に関与)に注意しながら使用する。コリンエステラーゼ阻害薬(ピリドスチグミンなど)を併用する場合もある^{2,3,9)}。

文献

- 1) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Urinary function in patients with corticobasal degeneration: comparison with normal subjects. *Neurourol Urodyn*.2004; 23: 154-158.
- 2) Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015 ;14(7):720-732.
- 3) Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn*. 2016 ;35(5):551-563.
- 4) Tudor KI, Sakakibara R, Panicker JN. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: evaluation and management. *J Neurol*. 2016 ;263(12):2555-2564
- 5) Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactivebladder in elderly patients. *Curr Urol Rep*. 2011;12(5):351-357.
- 6) Wenning GK, Scherfler C, Granata R, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:620-662.
- 7) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. *Int J Urol*. 2008 ;15(9):778-788.
- 8) Wagg A, Gibson W, Ostaszkiwicz J, et al. Urinary incontinence in frail elderly persons: Report from the 5th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2015 ;34(5):398-406.
- 9) 榊原隆次編. 神経因性膀胱ベッドサイドマニュアル. 中外医学社 東京 2014.5 月

検索式

検索日:2016年1月29日

#01 corticobasal degeneration*[TIAB]

#02 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])

#03 #1 OR #2
 #04 #3 AND 2009:2015[DP]
 #05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
 #06 "Urination Disorders"[Mesh]
 #07 #5 AND #6
 #08 "Urological Manifestations"[Mesh]
 #09 #5 AND #8
 #10 "Urination"[Mesh]
 #11 #5 AND #10
 #12 "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]
 #13 #5 AND #12
 #14 "Urinary Bladder"[Mesh]
 #15 #5 AND #14
 #16 "Toilet Training"[Mesh] OR "Toilet Facilities"[Mesh]
 #17 #5 AND #16
 #18 #5 AND (urination*[TIAB] OR urinar*[TIAB] OR urolog*[TIAB] OR micturition*[TIAB] OR continence*[TIAB] OR toilet[TIAB] OR
 toileting*[TIAB] OR lavator*[TIAB] OR evacuation*[TIAB] OR bladder*[TIAB] OR retention*[TIAB] OR incontinence*[TIAB])
 #19 #7 OR #9 OR #18
 #20 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR
 "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR
 overview[TI]
 #21 #19 AND #20
 #22 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
 #23 #19 AND #22
 #24 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB]
 OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
 #25 #19 AND #24

 #01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL
 #02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
 #03 排尿障害/TH
 #04 #2 and #3
 #05 泌尿器症状/TH
 #06 #2 and #5
 #07 排尿/TH
 #08 #2 and #7
 #09 過活動膀胱/TH
 #10 #2 and #9
 #11 膀胱/TH
 #12 #2 and #11
 #13 #2 and (排尿/AL or 泌尿器/AL or 膀胱/AL or 排泄/AL or 失禁/AL or トイレ/AL or 便所/AL)

CQ10C-3

その他の自律神経障害はどのようなものがあるか？

回答文

CBD の排尿障害を除いた自律神経障害については、まとまった報告がほとんどない。これまでのところ、多系統萎縮症(MSA)と比べると、CBD の排尿系以外の自律神経障害は軽度と考えられる。

解説文

CBD の排尿障害を除いた自律神経障害については、まとまった報告がほとんどない。Colosimo らの報告では、CBD で立ちくらみ症状はみられていない¹⁾。一方、便秘その他の消化管症状は64%にみられた¹⁾。これまでのところ、多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)と比べると、CBD の排尿系以外の自律神経障害は比較的軽度と考えられる。

文献

- 1) Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. J Neurol 2010; 257: 5-14.

検索式

検索日: 2016年1月29日

- #01 corticobasal degeneration*[TIAB]
#02 "Cerebral Cortex"[Mesh] AND ("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND ("Nerve Degeneration"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])
#03 #1 OR #2
#04 #3 AND 2009:2015[DP]
#05 #4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#06 "Urination Disorders"[Mesh] OR "Urological Manifestations"[Mesh] OR "Urination"[Mesh] OR "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR "Urinary Bladder"[Mesh] OR "Toilet Training"[Mesh] OR "Toilet Facilities"[Mesh]
#07 urination*[TIAB] OR urinar*[TIAB] OR urolog*[TIAB] OR micturition*[TIAB] OR continence*[TIAB] OR toilet[TIAB] OR toileting*[TIAB] OR lavator*[TIAB] OR evacuation*[TIAB] OR bladder*[TIAB] OR retention*[TIAB] OR incontinence*[TIAB]
#08 #5 AND (#6 OR #7)
#09 #5 AND ("Autonomic Nervous System Diseases"[Mesh] OR autonomic*[TIAB])
#10 #5 AND ("Hypotension"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh] OR hypotension[TIAB] OR hypertension[TIAB])
#11 #5 AND hygiene[TIAB]
#12 #5 AND ("Death, Sudden"[Mesh] OR sudden death*[TIAB])
#13 #5 AND ("Intestines"[Mesh] OR bowel[TIAB])
#14 #5 AND (gastrointestinal[TIAB] OR gut[TIAB])
#15 #5 AND ("Constipation"[Mesh] OR constipation*[TIAB])
#16 #5 AND ("Sleep Apnea Syndromes"[Mesh] OR sleep apnea*[TIAB])
#17 #5 AND ("Respiratory Sounds"[Mesh] OR stridor[TIAB])
#18 #5 AND ("Anticholinergic Syndrome"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists"[Mesh] OR anticholinergic*[TIAB])
#19 #5 AND ("Fecal Impaction"[Mesh] OR "Fecal Incontinence"[Mesh] OR fecal[TIAB] OR Feces[TIAB])
#20 #5 AND ("Laxatives"[Mesh] OR "Laxatives"[PA] OR laxative*[TIAB])
#21 #5 AND expulsion[TIAB]
#22 #5 AND ("Gastric Emptying"[Mesh] OR emptying[TIAB])
#23 #5 AND motilit*[TIAB]
#24 #5 AND ("Sexual Behavior"[Mesh] OR neurourog*[TIAB] OR neurogastroenterolog*[TIAB] OR sexual[TIAB])
#25 #5 AND ("Penile Erection"[Mesh] OR erecti*[TIAB])
#26 #5 AND ("Coitus"[Mesh] OR intercourse*[TIAB])
#27 #5 AND ("Lubrication"[Mesh] OR lubrication*[TIAB])
#28 #5 AND ("Pelvic Floor"[Mesh] OR "Pelvic Floor Disorders"[Mesh] OR pelvic floor*[TIAB])
#29 #5 AND ("Pelvis"[Mesh] OR pelvi*[TIAB])
#30 #5 AND sphincter[TIAB]
#31 #9 OR #10 OR #13 OR #14 OR #17 OR #18 OR #23 OR #24 OR #29
#32 #31 NOT #8
#33 systematic[SB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TIAB] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TIAB] OR review[TI] OR overview[TI]
#34 #32 AND #33
#35 "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [PT] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]
#36 #32 AND #35
#37 "Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[MH] OR "Research Design"[MH] OR "Study Characteristics" [PT] OR case control*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR follow up*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR comparative*[TIAB]
#38 #32 AND #37
#39 #34 OR #36 OR #38
#40 #32 NOT #39
- #01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL
#02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
#03 排尿障害/TH or 泌尿器症状/TH or 排尿/TH or 過活動膀胱/TH or 膀胱/TH
#04 排尿/AL or 泌尿器/AL or 膀胱/AL or 排泄/AL or 失禁/AL or トイレ/AL or 便所/AL
#05 #2 and (#3 or #4)
#06 #2 and (自律神経系疾患/TH or 自律神経/AL)
#07 #2 and (低血圧/TH or 高血圧/TH or 低血圧/AL or 高血圧/AL)

#08 #2 and (突然死/TH or 突然死/AL or 急死/AL)
 #09 #2 and (消化器系/TH or 腸/AL or 消化器/AL or 消化管/AL)
 #10 #2 and (排便障害/TH or 排便/AL or 便秘/AL)
 #11 #2 and (睡眠時無呼吸症候群/TH or 睡眠時無呼吸症候群/AL or 睡眠時呼吸/AL or 睡眠呼吸/AL or 睡眠関連呼吸/AL or 異常呼吸睡眠/AL)
 #12 #2 and (呼吸音/TH or 呼吸音/AL or 喘鳴/AL or 喘音/AL or ラ音/AL or 握雪音/AL or 胸膜摩擦音/AL or 水泡音/AL or 肺音/AL)
 #13 #2 and (抗コリン作動性症候群/TH or Cholinergic Antagonists/TH or 抗コリン/AL or コリン拮抗剤/AL or コリン作動/AL or アセチルコリン/AL)
 #14 #2 and (宿便/TH or 便失禁/TH or 宿便/AL or 便失禁/AL or 糞便/AL or 大便/AL)
 #15 #2 and (緩下薬/TH or 緩下薬/AL or 下剤/AL)
 #16 #2 and (駆血/AL or 娩出/AL or 嘔吐/AL)
 #17 #2 and (胃内容排出/TH or 胃内容排出/AL or 胃排出/AL)
 #18 #2 and (運動能/AL or 自動能/AL)
 #19 #2 and (性行動/TH or 性行動/AL or 性行為/AL or 性生活/AL)
 #20 #2 and (勃起/TH or 性交/AL or セックス/AL)
 #21 #2 and 潤滑/AL
 #22 #2 and (骨盤/TH or 骨盤底障害/TH or 骨盤底/AL or 骨盤床/AL)
 #23 #2 and 括約筋/AL
 #24 #6 or #9 or #10 or #11 or #13
 #25 #24 not #5
 #26 #25 and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)
 #27 #25 and (PT=総説)
 #28 #25 and (研究デザイン/TH or 疫学的研究デザイン/TH or 疫学的研究/TH or メタアナリシス/TI or 総説/TI or システマティックレビュー/TI or システマティック・レビュー/TI)
 #29 #26 or #27 or #28
 #30 #25 and (PT=原著論文)
 #31 #30 not #29

CQ11

患者・介護者に対する指導はどのように行うか？

回答文

患者・家族に対する指導についてのエビデンスは得られていないが、疾患についての情報を伝え、具体的な転倒予防方法、摂食方法などについて指導を行うことが薦められる。

解説文

前頭側頭型認知症(FTD)61名と大脳皮質基底核症候群(CBS)41名の介護負担に関連する要因(特に脱抑制とアパシー)の検討では、脱抑制よりもアパシーがより介護負担と関連していることが報告されている¹⁾。

患者・介護者に対し疾患についての情報を伝えるとともに、具体的に(1)日常生活動作(2)転倒予防(3)摂食嚥下障害について指導を行う²⁾。

(1)日常生活動作²⁾

失行により道具の使い方がわからなくなる。本人の動揺を受け止め、あわてずゆっくり行うよう声掛けをする。半側空間無視については食事の際、左側のお膳の食べ残しに注意を促す。

(2)転倒予防²⁾

CQ10B-2 参照。

(3)摂食嚥下指導²⁾

「小さく切る」「食形態を調整する」「摂食時の体位」「増粘剤を使用する」など患者の嚥下障害に合わせた指導を行う。周囲に興味をひくものがあると食事に集中できないので、テレビを見ながらなど“ながら食べ”をやめ、家族でいっしょに食事をするよう心がける。

文献

- 1) Armstrong N, Schupf N, Grafman J, et al. Caregiver burden in frontotemporal degeneration and corticobasal syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(5-6):310-318.
- 2) 村井敦子. 介護の留意点はなんですか？大脳皮質基底核変性症(CBD) 診療とケアマニュアル. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「神経変性疾患に関する調査研究」班 p15-17.

検索式

検索日:2016年8月17日

- ```
#01 corticobasal*[TIAB] OR CBD[TI]
#02 #1 AND "Life Support Care"[Mesh]
#03 #1 AND "Health Education"[Mesh]
#04 #1 AND "Health Promotion"[Mesh]
#05 #1 AND "Physical Education and Training"[Mesh]
#06 #1 AND (patient[TIAB] OR patients[TIAB]) AND (guidance*[TIAB] OR coach*[TIAB] OR support*[TIAB] OR care[TIAB] OR guide*[TIAB] OR education[TIAB])
#07 #3 OR #6
#08 #7 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#09 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#10 #8 AND patient*[TI] NOT #9
#11 #8 NOT (#9 OR #10)

#01 corticobasal*[TIAB] OR CBD[TI]
#02 #1 AND "Caregivers"[Mesh]
#03 #1 AND "Family"[Mesh]
#04 #1 AND (caregiver*[TIAB] OR family[TIAB] OR parent*[TIAB] OR child*[TIAB]) AND (guidance*[TIAB] OR coach*[TIAB] OR support*[TIAB] OR care[TIAB] OR guide*[TIAB] OR education[TIAB])
#05 #2 OR #3 OR #4
#06 #5 AND (2009:2016[DP]) AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])
#07 #6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Review"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])
#08 #6 AND (caregiver*[TI] OR family[TI] OR parent*[TI] OR child*[TI]) NOT #7
#09 #6 NOT (#7 OR #8)

#01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or CBD/TI
#02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)
```

#03 #2 and 生命維持特別療法/TH  
#04 #2 and 健康教育/TH  
#05 #2 and 健康増進/TH  
#06 #2 and 患者/AL and (ガイダンス/AL or コーチ/AL or サポート/AL or ケア/AL or ガイド/AL or 教育/AL or 指導/AL or guidance\*/AL or coach\*/AL or support\*/AL or care/AL or guide\*/AL or education/AL)  
#07 #4 or #6  
  
#01 大脳皮質基底核変性症/TH or 大脳皮質基底核変性/AL or 皮質基底核変性/AL or corticobasal/AL or CBD/TH  
#02 #1 and (DT=2009:2015 LA=日本語,英語)  
#03 #2 and 介護者/TH  
#04 #2 and 家族/TH  
#05 #2 and (介護者/AL or 家族/AL or 母親/AL or 父親/AL or 両親/AL or 子供/AL or 子ども/AL or 夫/AL or 妻/AL) and (ガイダンス/AL or コーチ/AL or サポート/AL or ケア/AL or ガイド/AL or 教育/AL or 指導/AL or guidance\*/AL or coach\*/AL or support\*/AL or care/AL or guide\*/AL or education/AL)  
#06 #3 or #4 or #5

**CQ12-1 利用できる支援制度にはどのようなものがあるか？**

進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020

[https://www.istage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37\\_435/pdf-char/ja](https://www.istage.jst.go.jp/article/jsnt/37/3/37_435/pdf-char/ja)

CQ12-1 利用できる支援制度にはどのようなものがあるか？ 参照

## 大脳皮質基底核変性症（CBD）診療マニュアル 2022

2022年（令和4年）3月15日 第1版 公開

監 修：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」班

作成・編集：大脳皮質基底核変性症（CBD）診療マニュアル2022作成委員会

作成協力：独立行政法人国立病院機構松江医療センター名誉院長室

※内容を無断で複写・複製・転載することを禁じます。