

TDP-43 陽性封入体をともなう孤発性 FTLD の臨床病理学的特徴

横田 修

(臨床神経 2010;50:1018-1021)

Key words : 生前診断, TDP-43, 家族歴, 意味記憶, 非対称性運動障害

はじめに

現在, 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病理学的な疾患単位は, 様々な封入体に蓄積した異常蛋白の種類に基づいて規定されている¹⁾. そのなかで, TDP-43 陽性神経細胞内封入体を持つ前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) は, TDP-43 の異常蓄積がその病態において主要な役割を果たしていると考えられている FTLD であり^{2,3)}, FTLD の病理としてもっとも頻度が高い⁴⁾. 本邦の FTLD-TDP 患者の大部分は家族歴のない孤発性 FTLD-TDP である. 本稿では, われわれが最近報告した孤発性 FTLD-TDP 20 例の臨床病理学的な特徴⁵⁾を, Pick 小体を有す Pick 病 19 例のそれと比較しつつ述べる.

初期症状

発症一年以内の初発症状 (Fig. 1) は, FTLD-TDP の約 40% が意味記憶障害を, 20% が聴理解障害を呈していた. Pick 病症例では臨床記録にこれらの症状の記載があった例はなかった. 記憶障害も FTLD-TDP が約 3 倍高頻度であった (28/71%). Pick 病では非流暢性失語や発語失行などの何らかの発話の障害 (非流暢性の自発語, 発語失行, 音韻性錯語, 発語の際に躊躇する, どもる, 酒に酔ったような喋り方など) が約 5 倍高頻度であった (5.6/29%). アパシーは FTLD-TDP で 2 倍高頻度であった (28/14%). このように, 孤発性 FTLD-TDP と Pick 病では, 初期から, 主に言語・意味記憶障害の点で臨床像がことなる傾向があると考えられる⁵⁾.

全経過中の症状頻度

全経過中の症状頻度を Fig. 2 に示す⁵⁾. FTLD-TDP の方が Pick 病より意味記憶障害 (44/0%) や聴理解の障害 (28/7%) が高頻度にみられ, 非流暢性失語と発語失行を合わせた頻度は FTLD-TDP より Pick 病で高い (6/29%) ことは, 初発症状の傾向と変わらない. アパシーの頻度は FTLD-TDP でやや高く (78/64%), 常同行動は Pick 病でやや多かった (61/71%). 多幸 (33/21%) や口唇傾向 (50/43%) の頻度は FTLD-TDP の方がやや高かった. これらの精神症状に加え, 左右非

対称性の四肢の運動障害は FTLD-TDP においてより高頻度にみとめられた (78/14%). FTLD-TDP における非対称性の運動障害の内容は, 固縮, 上位運動ニューロン徴候, 性質の記載のない拘縮や片麻痺で, 発症から運動障害出現までは平均 5.8 年, その後死亡までは平均 2.5 年であった. FTLD-TDP のうち 4 例は発症 1 年以内に非対称性の運動障害を呈し, 発症 2~3 年で出現したのは更に 3 例あった. この一部は生前に皮質基底核変性症 (CBD) と診断されていた. FTLD-TDP や Pick 病は半側無視といった頭頂葉症状も呈しうる. われわれの検討では FTLD-TDP の 11% は運動障害と同側の半側無視を呈していた.

症候群の展開パターン

FTLD 患者は前頭側頭型認知症 (FTD), 進行性失語 (PA), 意味性認知症 (SD) の三つの臨床重型のいくつかを経過中に呈することが多い. われわれの検討では Pick 病と孤発性 FTLD-TDP の症候群の展開パターンにはそれぞれことなる規則性があり, パターンの重複はほとんどなかった⁵⁾. FTLD-TDP でもっとも多い最初の症候群は SD (39%) で, 次いで FTD (28%) であった. 初期像が SD と聴理解障害の例を合わせると FTLD-TDP の 50% を占めた. 第一症候群が SD であった症例の 71% は後に FTD を追加的に呈した. 非対称性の運動障害は, ほとんどは FTLD-TDP の第二症候群以降の状態としてみとめられ, その後, 半側無視も呈す例があった. 対して Pick 病では, 最初の症候群は FTD (64%) がもっとも多く, 次いで PA か発語失行 (合計 21%) であった. 経過中 FTD のみに終始する FTD 単独型 (脱抑制や常同の行動障害で発症し SD や PA や非対称性の運動障害を呈さずしだいに自発性が低下し寝たきりとなって死亡する経過) が 57% でもっとも多かったが, この経過は FTLD-TDP では 1 例 (5.6%) にしかみとめられなかった. 第一症候群が FTD のばあい, FTLD-TDP と Pick 病の初期鑑別は困難だが, FTLD-TDP では意味記憶障害, 聴理解障害, 非対称性の運動障害が, のちに高頻度に出現していた点は注目される.

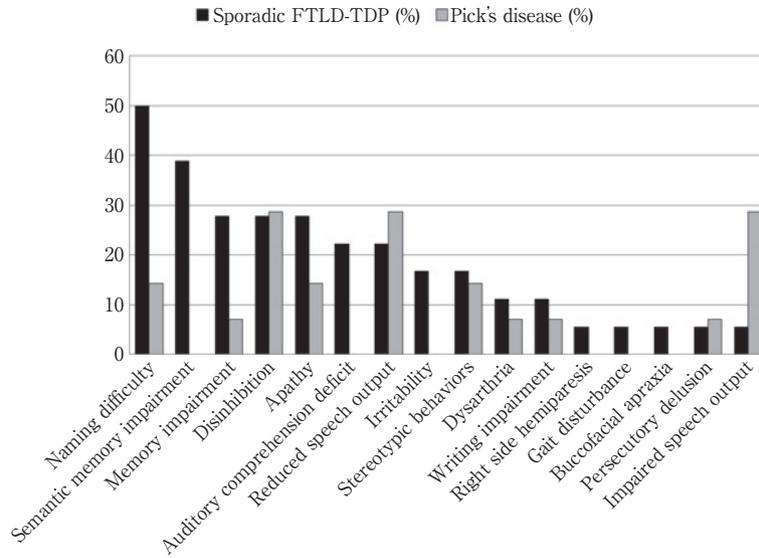


Fig. 1 Frequencies of early symptoms in sporadic FTLD-TDP and Pick's disease.

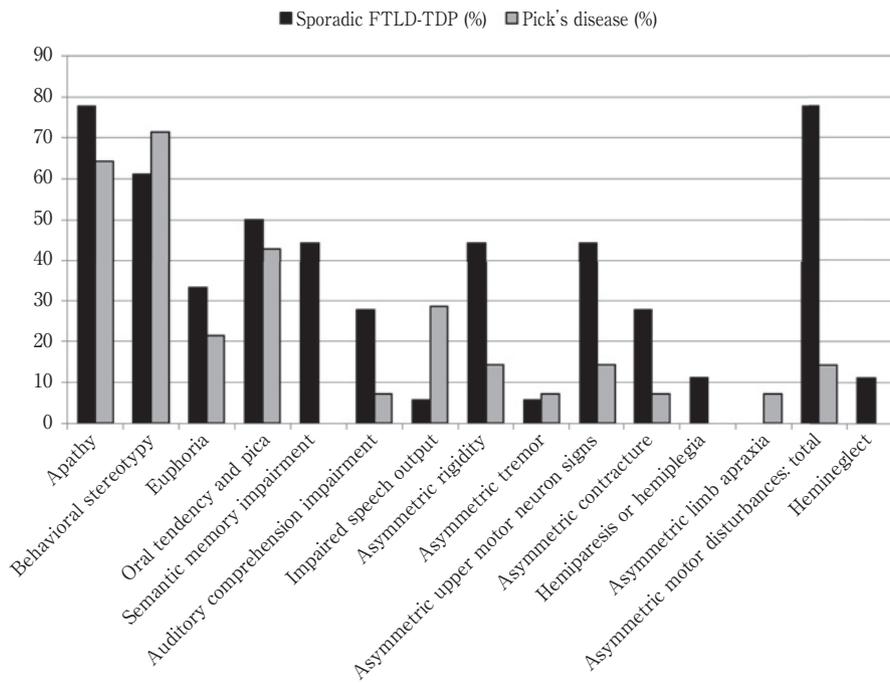


Fig. 2 Total frequencies of psychiatric, neurological, and motor disturbances in sporadic FTLD-TDP and Pick's disease.

臨床病理相関

臨床症状と対応して、側頭葉皮質の変性はFTLD-TDPの方が強く、前頭葉皮質の変性はPick病の方が強い傾向があり、上側頭回で有意差があった。FTLD-TDPでは側頭葉優位例が75%、前頭葉優位例が0%、両葉同程度25%で、側頭葉優位例が多く、Pick病ではそれぞれ44%、25%、31%で前頭

葉優位例の多い傾向があった。さらに罹病期間で症例を分け、病変の進展様式を推測すると、孤発性FTLD-TDPでは罹病期間に関係なく側頭葉優位例が7~8割と多かったのに対し、Pick病では罹病期間が長くなるにつれて両葉同程度の変性例が増し、前頭葉優位例は罹病期間にかかわらず20~30%存在し対照的であった。頭頂葉の明らかな変性は両疾患で3例ずつみとめられ、そのうちFTLD-TDPの2例は半側無視を呈していた。基底核・脳幹では、尾状核、被殻、淡蒼球、黒質

の組織変性がFTLD-TDPで有意に強かった。延髄錐体路の明らかな変性は孤発性FTLD-TDPの67%、Pick病では6.7%のみにみられ、有意差があった。

結 語

上述のように、Pick病と孤発性FTLD-TDPでは、単に異常に蓄積する蛋白がことなるだけでなく、組織変性の分布の傾向、さらにそれによって規定される症状・経過がことなる可能性が高く、とくに、二疾患の臨床的な鑑別という点では、大脳皮質の萎縮パターンと関連の臨床症状、運動障害の性質が重要と思われる。FTLD-TDPの臨床像については、とくに欧米からの報告では、SDはまれでFTDが多いとされることが多い。しかし、そういった報告では、通常、家族歴のあるFTLD-TDPを多くふくめて検討されている。Progranulin遺伝子(*GRN*)変異例では脳萎縮は左右非対称で前頭葉の変性が側頭葉より強い傾向があり、臨床的にFTDとPAが多い⁶⁾⁷⁾。このため多数の家族例をふくんだ検討では、その臨床像はFTD(50~80%)とPA(14~20%)が多く、SDの比率は非常に低くなっており⁸⁾⁹⁾、欧米の研究者がSDをまれと考えるのは自然である。本邦で家族性のFTLD症例がまれなことを考えると、本邦のFTLD患者の背景病理を予測するためには、孤発性FTLD-TDPの臨床像に注目することが実際的であると考えられる。

文 献

- 1) Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
- 2) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-611.
- 3) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.
- 4) 横田 修, 土谷邦秋, 寺田整司ら. Pick病と前頭側頭葉変性症: 臨床病理研究の新しい時代. *精神医学* 2010;52:738-754.
- 5) Yokota O, Tsuchiya K, Arai T, et al. Clinicopathological characterization of Pick's disease versus frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions. *Acta Neuropathol* 2009;117:429-444.
- 6) Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (*PGRN*) mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:142-151.
- 7) Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain* 2006;129:3091-3102.
- 8) Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;131:732-746.
- 9) Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain* 2008;131:721-731.

Abstract**Clinicopathological features of sporadic frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-positive inclusions**

Osamu Yokota, M.D.

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-positive inclusions (FTLD-TDP) and Pick's disease are common pathological substrates in FTLD patients. Because most Japanese FTLD-TDP patients lack a family history, characterizing clinical features in sporadic FTLD-TDP is important to infer the underlying pathologies in FTLD patients. Our recent study suggested that these two diseases tended to show different clinical pictures. Early impairment of semantic memory was frequent in sporadic FTLD-TDP, but very rare in Pick's disease. In contrast, early impairment of speech output, including non-fluent aphasia and speech apraxia, was more frequent in Pick's disease. Asymmetric motor disturbances (e.g., pyramidal signs, parkinsonism, and contracture) were frequent in sporadic FTLD-TDP, but rare in Pick's disease. The most common first syndrome in FTLD-TDP was semantic dementia (39%), but that in Pick's disease was frontotemporal dementia (64%). Pathologically, consistent with clinical features, the temporal cortex, striatum, globus pallidus, substantia nigra, and pyramidal tract were more severely degenerated in sporadic FTLD-TDP. These findings suggest that the early impairment of semantic memory and asymmetric motor disturbances in sporadic FTLD patients predict FTLD-TDP rather than Pick's disease, while initial behavioral symptoms or non-fluent aphasia without subsequent asymmetric motor disturbances predict Pick's disease rather than FTLD-TDP.

(Clin Neurol 2010;50:1018-1021)

Key words: antemortem diagnosis, asymmetric motor disturbance, family history, semantic memory, TDP-43
