

## ＜シンポジウム 9—4＞前頭側頭型認知症 (FTD) をめぐる基礎と臨床の最前線

### FTLD・FTD の初期臨床像

岡本 幸市

(臨床神経, 48 : 999—1001, 2008)

Key words : 前頭側頭葉変性症, 前頭側頭型認知症, 認知症, 運動ニューロン疾患, 筋萎縮性側索硬化症

#### はじめに

Frontotemporal lobar degeneration (前頭側頭葉変性症; FTLD)とは、臨床的に特徴的な行動異常や言語機能異常がみられ、前頭葉と側頭葉を中心とした萎縮や機能低下を呈する「非 Alzheimer 型変性疾患の一群」を指す臨床的概念であり、神経病理学的には単一疾患ではなく種々の疾患がふくまれている。認知症の中では Alzheimer 病, Lewy 小体型認知症に次いで多い疾患である。Ubiquitin 陽性・tau 陰性封入体を有する群は FTLD-U とも呼ばれる。この封入体を構成する蛋白は長らく不明であったが、2006 年に TDP-43 が主要な構成蛋白であることが判明した。今回は FTLD の初期臨床像について文献や自験例などから述べてみたい。

#### FTLD・FTD の臨床的診断基準

1994 年, The Lund and Manchester グループ<sup>1)</sup>は、前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的・病理学的診断基準を提案した。病理学的には、前頭葉変性型, Pick 型, 運動ニューロン疾患 (MND) 型の 3 型に分類した。1996 年の Snowden ら<sup>2)</sup>の分類では、FTLD が全体を指す用語としてもちいられ、その下位分類として FTD, 進行性非流暢性失語 (PA), 意味性認知症 (SD) の 3 つがあり、FTD はさらに臨床症状から脱抑制型, 無欲型, 常同型の 3 亜型に分類されている。1994 年に提案された FTD の臨床的診断基準の概略を Table 1 に示すが、その後の 1998 年の Neary ら<sup>3)</sup> (Table 2), 2001 年の McKhann ら<sup>4)</sup>の臨床診断基準でもこの診断基準が基本となっており、種々の行動障害や感情障害が早期からみられることが強調されている。

#### 初期臨床像

FTLD は臨床的症候群であり、臨床症状は病変部位を反映している。早期診断には、前頭葉や側頭葉障害でみられる症候の評価が重要である。FTLD の初発症状を検討した報告は少ない。Shinagawa ら<sup>5)</sup>は FTD36 例, SD17 例, Alzheimer 病 (AD) 52 例の初期症状を介護人から収集して検討している

が、FTD では社会的行動・感情・日常生活での変化が初発症状の 59% を占め、とくに自発性低下と常同行動が特徴的と述べている。Pijnenburg ら<sup>6)</sup>は、FTD21 例, SD17 例, PA8 例の初期症状を検討しているが、FTD の 7 例では患者の自覚的な訴えはなく、介護人からの聴取では人格や行動面での変化、もの忘れ、全般的な認知機能の低下、換語困難などが多かったという。FTD の初発から診断までは平均で 2 年 (0.5 から 5.5 年) と報告している。Diehl-Schmid ら<sup>7)</sup>は FTD78 例, SD20 例, PA17 例の初期症状を検討しているが、FTD では人格変化>健忘>換語障害の順に多く、SD では換語障害と行動異常, PA では換語障害が多かったと記載している。

2007 年の本学会の教育講演で田邊<sup>8)</sup>は FTD の初期症状として、「周囲への気遣いや他者への共感がなくなる」、「我が道を行く行動や、社会ルールを守らない」、「多幸的(軽薄)、心的葛藤や病識を欠く」、「うつ状態ととらえがちな自発性の低下」などを強調された。認知症の初期にみられる抑うつ状態の特徴として、「悲哀感が乏しい、深刻みが乏しい、病態に無関心、促されなければ何もしない、症状の動揺が少ない、抗うつ薬が効きにくい」ことなどが知られているが、FTLD でみられる無欲状態はこのような特徴を有している。

#### 認知症をとまなう ALS (D-ALS) での検討

D-ALS は湯浅、三山らの記載以来、本邦から多く報告されてきた。Tanaka ら<sup>9)</sup>は本邦の 130 例の D-ALS の臨床症状を検討したが、精神症状が先行したものが 51%、ALS の症状が先行したものが 35%、同時に発症したものが 14% であった。精神症状の記載では、記憶障害を中心とした AD 型が 15%、FTD 型が 85% (脱抑制型 36%、無欲型 45%、常同型 11%) であった。当科に入院した 205 ALS 例中、20 例は D-ALS と診断された。精神症状が先行したものは 13 例であった。精神症状としては無欲型、脱抑制症状が多く、常同症状は 1 例にすぎなかった。外来で球麻痺型の ALS と診断され、胃瘻増設目的で入院させたところ、病識欠如、性格の変化、自発書字での錯書、MRI と SPECT での前頭・側頭葉の萎縮と血流低下などから D-ALS と診断された例を提示したが、このような例はまれではない。D-ALS 例では、どのような診断基準で dementia ありと診断するのかについてははまだ一定の基準はないが、

Table 1 The Lund and Manheshter groups による FTD の臨床診断基準<sup>1)</sup>(一部改変)

1) 行動障害
・ 潜行性の発症と緩徐な進行
・ 早期からの自己に対する関心の消失 (自己の衛生や身なりの無視)
・ 早期からの社会に対する関心の消失 (社会性の消失, 万引きなどの軽犯罪)
・ 早期からの脱抑制症候 (抑制の効かない性衝動, 暴力行為, 場にそぐわないふざげなど)
・ 精神の硬直化と柔軟性のなさ
・ 口唇傾向 (食嗜好の変化, 過食, 喫煙や飲酒の過多など)
・ 常同行動と保続的行動 (周遊行動, 型にはまった行動, 収集・化粧・身支度への儀式的没頭)
・ 使用行動 (周囲にある道具への抑制のきかない探求)
・ 注意散漫, 衝動性, 維持困難
・ 早期からの病識の消失
2) 感情障害
・ 抑うつ, 不安, 過度の感傷, 希死念慮・執着観念, 妄想, 心気症, 奇妙な自己身体への執着: これらは早期にみられ, 消えやすい
・ 感情面での無頓着さ (無関心, 共感欠如など), 無表情 (不活発, 自発性低下)
3) 言語障害
・ 進行性の発語量の減少, 常同言語, 反響言語と保続, 後期では無言症
除外診断的特徴
・ 突然の発症, 痙攣, 早期からの高度の健忘, 空間失認や失行など

Table 2 Neary らによる FTD の臨床診断基準<sup>3)</sup> (一部改変)

FTD の臨床的診断基準 :
性格変化と社会的行動の障害が経過を通じて優位な症状, 知覚・空間的能力・行為・記憶 といった道具的認知機能は正常か, 比較的良好に保たれる。
コアとなる診断的事項 :
1) 潜行性の発症と緩徐な進行 (少なくとも 6 ヶ月)
2) 早期からの社会的対人行動の障害
3) 早期からの自己行動の統制障害
4) 早期からの情意鈍麻 (粗野で相手の感情を考えない)
5) 早期からの病識の欠如
支持的事項
行動面の異常: 衛生や身なり障害, 精神面での硬直化や柔軟性の低下, 注意力の散漫・ 維持困難, 口唇傾向・食嗜好の変化, 保続的行動と常同行動, 使用行動
言語障害: 進行性の発語量の減少, 常同言語, 反響言語, 保続, 無言症
理学的所見: 原始反射, 失禁, パーキンソニズム, 低血圧・血圧の変動
検査: 前頭葉機能検査で障害, 脳波異常なし, 脳画像で前頭・側頭葉前部で異常

通常は Table 1 や Table 2 の診断基準などがもちいられている。記憶障害が比較的軽度であるため, AD でみられる dementia をイメージしていると診断できない。性格の変化, 病識の欠如, 錯書は D-ALS では高頻度でみられる症状である。

### 初期段階での Alzheimer 病 (AD) や他疾患との鑑別

Petersen ら<sup>10)</sup>は mild cognitive impairment (MCI) の中に FTD をふくめている。主な認知機能領域としては, 記憶, 言語機能, 注意/遂行機能, 視空間機能などがあるが, AD では記憶障害が必須であり, FTD では行動障害・感情障害または言語機能障害が多く, 記憶障害は軽度であるという特徴がみられる。さらに SPECT や PET 検査を加えることで, AD と FTD とは早期の段階である程度鑑別可能と思われる。

ものわすれは比較的軽いのに, 進行性の行動障害, 感情障害, 言語障害などがみられたばあいには FTLD も鑑別診断に入れる。精神症状や行動異常が主症状な時には精神疾患との

鑑別が重要となる。錐体外路症候, 球麻痺や上肢の筋力低下・筋萎縮・fasciculation の有無にはとくに注意する。

### おわりに

神経内科医は運動ニューロン疾患をともなう FTLD をみる機会が多い。そのような症例でみられる精神症状は, 精神科医がみている精神症状よりも一般に軽く, 注意してみないと見逃されてしまう症状であることを強調したい。診断マーカーの開発と治療法の開発は今後の課題である。

### 文 献

- 1) The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 416-418
- 2) Snowden JS, Neary D, Mann DMS: Fronto-temporal lobar degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive

- aphasia, semantic dementia, Churchill Livingstone, New York, 1996
- 3) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546—1554
  - 4) McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al: Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803—1809
  - 5) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, et al: Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 74—80
  - 6) Pijnenburg YAL, Gillissen F, Jonker C, et al: Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 302—306
  - 7) Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, et al: Initial symptoms, survival and causes of death in 115 patients with frontotemporal lobar degeneration. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007; 75: 708—713
  - 8) 田邊敬貴 : 前頭側頭葉変性症の症候と診たて. *臨床神経* 2007 ; 47 : 810
  - 9) Tanaka M, Okamoto K: The spectrum of cognitive dysfunction in ALS/MND in the Japanese population. In *Dementia and motor neuron disease*, ed by Strong MJ, Informa, UK, 2006, pp 73—85
  - 10) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985—1992

### Abstract

#### The early symptoms of frontotemporal lobar degeneration

Koichi Okamoto, M.D.

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is the third most common cause of cortical dementia, following Alzheimer disease and dementia with Lewy body.

Clinical criteria of FTLD were reviewed, and the initial symptoms, early neuropsychological and behavioral characteristics were also reviewed.

In our own 205 ALS patients, 20 patients were dementia with ALS. In those cases, early and progressive loss of social awareness and insight and paraphasia were frequently observed. In ALS patients, especially patients with bulbar symptoms, we must carefully examine the mental functions and study the brains with MRI and SPECT/PET for detection of frontotemporal dysfunction.

(*Clin Neurol*, 48: 999—1001, 2008)

**Key words:** frontotemporal lobar degeneration, frontotemporal dementia, dementia, motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis