

Pick 病の臨床と病理

横田 修^{1)2)4)*} 土谷 邦秋¹⁾³⁾

要旨：現在 Pick 病は病理学的には Pick 球の存在で定義される。Pick 球を有す Pick 病とそれを欠く葉性萎縮例の間で組織変性の分布や臨床像はことならないとの見解が歴史的に支持されてきたが、最近の研究では Pick 病と TDP-43 陽性封入体を持つ前頭側頭葉変性症の初期症状、症候群の進展形式、更に大脳皮質、基底核、錐体路の変性はことなる可能性が示されている。背景病理の生前予測と将来の疾患特異的治療の方針決定に寄与する前頭側頭葉変性症の臨床情報の蓄積が必要である。

(臨床神経, 49 : 235—248, 2009)

Key words：ピック病, タウ, TDP-43, 臨床診断

1. はじめに

Pick 病は Pick 球の扱いを巡って複雑な歴史を持つ。最初の Pick 病の報告は 1892 年に Arnold Pick が記載した症例 August H. である¹⁾²⁾。まずこの例が Pick 球を有していたかどうかは不明である。約 100 年後の 1994 年に Lund-Manchester グループが提唱した前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia : FTD) の概念でも、Pick 球の有無の意義は病理分類に厳密に反映されず³⁾、結果的に前頭側頭葉に限局性萎縮を有す例の病理像は Pick 球の有無によって影響を受けないという歴史的見解が踏襲された。1998 年には FTD に進行性失語 (progressive aphasia : PA) と意味認知症 (semantic dementia : SD) という臨床概念を加えた前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration : FTLD) が提唱された⁴⁾。すなわち FTLD は臨床症候群の概念であり、その診断基準は病理学的に均一な患者を抽出するためのものではない。よって疾患特異的病変 (老人斑やレビー小体) によって定義されたアルツハイマー病 (AD) やレビー小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準と、FTLD の診断基準は本質的に意味が異なる。現在、臨床研究では FTLD の診断基準を満たす患者群は AD 群や DLB 群と同水準に扱われるが、これは FTLD の病理は幾つかあってもその間に臨床的な差がないと考えられてきた事による。今から約 80 年前に発表された Onari と Spatz の論文⁵⁾は Pick 病を論じる際に必ず引用される重要なものだが、Pick 球の有無に関する問題でもよく言及される。彼らは側頭葉と前頭葉に限局性萎縮を有す病理学的に不均一

な少数例 (Pick 球有り 2 例、無し 2 例、不明 1 例) における共通の病理特徴を①側頭・前頭葉の肉眼的萎縮、②萎縮部位の皮質における表層優位の神経細胞脱落、③動脈硬化症の血管変化は軽度ないし欠如、④炎症性変化の欠如、⑤老人斑と神経原線維変化の欠如とし、次いで論文の末尾三行に「Die argentophilen Kugeln Alzheimers kommen sowohl bei der Schläfenlappen- als bei der Stirnhirnatrophie vor, sie können aber auch völlig fehlen, ohne daß das Gesamtbild hierdurch verändert würde (アルツハイマーの (述べた) 嗜銀球は側頭葉にも前頭葉にも現れ、しかしその全体像を変えずに嗜銀球をまったく欠くことがある)」と記している。

現在の FTLD の病理学的分類は、異常に蓄積する蛋白の種類に基づく (Table 1)⁶⁾⁷⁾。そして Pick 病の診断はタウ蛋白陽性の Pick 球 (Fig. 1a) を持つ症例に対して下される。臨床像や脳萎縮の分布は少なくとも病理診断において考慮されない。認知症の治療法開発は異常蛋白に対するアプローチが追求されているが、疾患の分類は治療方針 (まだ未確立だが) を決定するための手続きであると考え、異常蛋白に基づく分類は合理的かつ実地的である。ただ、本来臨床診断は病理診断に連続することで治療に寄与すべきであり、両者の乖離した状態は解消されることが望ましい。さもなければ、将来の FTLD 診断は生体イメージングなどによる異常蛋白の同定だけに依存し、患者の観察や症候学とは距離を置いた一面的で危ういものになりかねない。

本稿では Pick 球を持つ症例を Pick 病と呼ぶ。その上で Pick 病の病理学的位置付けと疫学的事項を述べ、更に FTLD の臨床診断で一般に問題となりやすい症候を挙げる。次いで、

*Corresponding author: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 [〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2—5—1]

¹⁾ 東京都精神医学総合研究所高齢社会プロジェクト老年期精神疾患研究チーム (神経病理)

²⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学

³⁾ 東京都立松沢病院検査科

⁴⁾ 現 マンチェスター大学臨床神経科学研究グループ

(受付日 : 2009 年 2 月 6 日)

Table 1 Neuropathological classification of FTLT

1. Tauopathy (with associated neuron loss and gliosis) and insoluble tau with a predominance of 3R tau, the most likely diagnoses are:
・ FTLT with Pick bodies ^{a)}
・ FTLT with MAPT mutation
2. Tauopathy (with associated neuron loss and gliosis) and insoluble tau with a predominance of 4R tau, the most likely diagnoses are:
・ Corticobasal degeneration (CBD)
・ Progressive supranuclear palsy (PSP)
・ Argyrophilic grain disease (AGD)
・ Sporadic multiple system tauopathy with dementia
・ FTLT with MAPT mutation
3. Tauopathy (with associated neuron loss and gliosis) and insoluble tau, with a predominance of 3R and 4R tau, the most likely diagnoses are:
・ Neurofibrillary tangle dementia
・ FTLT with MAPT mutation
4. Frontotemporal neuronal loss and gliosis without tau- or ubiquitin/P62-positive inclusions, the most likely diagnosis is:
・ FTLT (also known as dementia lacking distinctive histologic features: DLDH)
5. TDP-43 proteinopathy with associated neuronal loss and ubiquitin-positive/P62-positive, tau-negative inclusions, with MND or without MND but with MND-type inclusions, the most likely diagnoses are:
・ FTLT-U with MND (FTLT-U types 1-3)
・ FTLT-U but without MND (FTLT-U types 1-3) ^{b)}
・ FTLT-U with PGRN mutation (FTLT-U type 3)
・ FTLT-U with VCP mutation (FTLT-U type 4)
・ FTLT-U linked to chromosome 9p (FTLT-U type 2)
・ Other as yet unidentified TDP-43 proteinopathies
6. Frontotemporal neuronal loss and gliosis with ubiquitin-positive/P62-positive, TDP-43- and tau-negative inclusions, the most likely diagnoses are:
・ FTLT-U with CHMP2B mutation
・ Basophilic inclusion body disease (BIBD)
・ Other as yet unidentified FTLT-U, non-TDP-43 proteinopathies
7. Frontotemporal neuronal loss and gliosis with ubiquitin/P62 and α -internexin-positive inclusions, the most likely diagnosis is:
・ Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)

^{a)}Pick's disease cases correspond to FTLT with Pick bodies. ^{b)}Sporadic FTLT-TDP cases in this paper correspond to FTLT-U but without MND. CHMP2B charged multivesicular body protein 2B gene, FTLT frontotemporal lobar degeneration, FTLT-U FTLT with ubiquitin-positive, tau-, α -synuclein-, TDP-43-, and neuronal intermediate filament protein-negative inclusions, MAPT microtubule-associated protein tau gene, MND motor neuron disease, neurofibrillary tangle dementia, also called tangle predominant form of senile dementia, PGRN progranulin gene, TDP-43 TAR DNA-binding protein 43, VCP valosin-containing protein gene, DNTC diffuse neurofibrillary tangles with calcification, SD-NFT Senile dementia of the neurofibrillary tangle type. Reprinted with permission from Ref.⁶⁾

Pick 球のない Pick 病と歴史的に呼ばれてきた症例のかなりの部分を占め、現在 TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) 陽性封入体を持つ FTLT (FTLT-TDP) と分類される一群と Pick 病の臨床病理学的差異に関する知見をまとめる。

II. FTLT の病理学的分類における Pick 病の位置づけ

2007 年に発表された FTLT の病理学的分類を Table 1 に示す⁶⁾。ユビキチン陽性タウ陰性封入体を持つ FTLT (FTLT with ubiquitin-positive, and tau- and α -synuclein-negative inclusions : FTLT-U) は頻度の高い FTLT である。この時点では charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) 遺伝子変異を有す例を除けば、ユビキチン陽性だが TDP-43 陰性の封入体を有す具体的な症例群は知られていなかった。しかし後に FTLT-U には TDP-43 陰性例が一定数存在するとわかり⁸⁾、2009 年に発表された用語案では、Pick 球を持つ例は

‘FTLT-tau (Pick's disease)’、タウ陰性 TDP-43 陽性封入体を持つ例は ‘FTLT-TDP’ と記すことが提唱された (Table 2)⁹⁾。

もっとも多い FTLT の病理はユビキチン陽性、TDP-43 陽性、タウ陰性、シヌクレイン陰性の変性神経突起、神経細胞胞体内封入体、あるいは神経細胞核内封入体を有す FTLT-TDP である⁶⁾。4 つの組織学的亜型があり、比較的長くて太い変性神経突起が多いばあい type 1 (Fig. 1b)、胞体内封入体が多いばあいを type 2 (Fig. 1c)、比較的短い変性神経突起と胞体内封入体を同程度有すばあいを type 3 (Fig. 1d) とする。Progranulin (PGRN) 遺伝子変異を持つ FTLT-TDP は type 3 でかつレンズ型の核内封入体が出現するとされる。Type 4 は valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を持つ例のみられ、核内封入体が多く、胞体内封入体と変性神経突起は少ない。

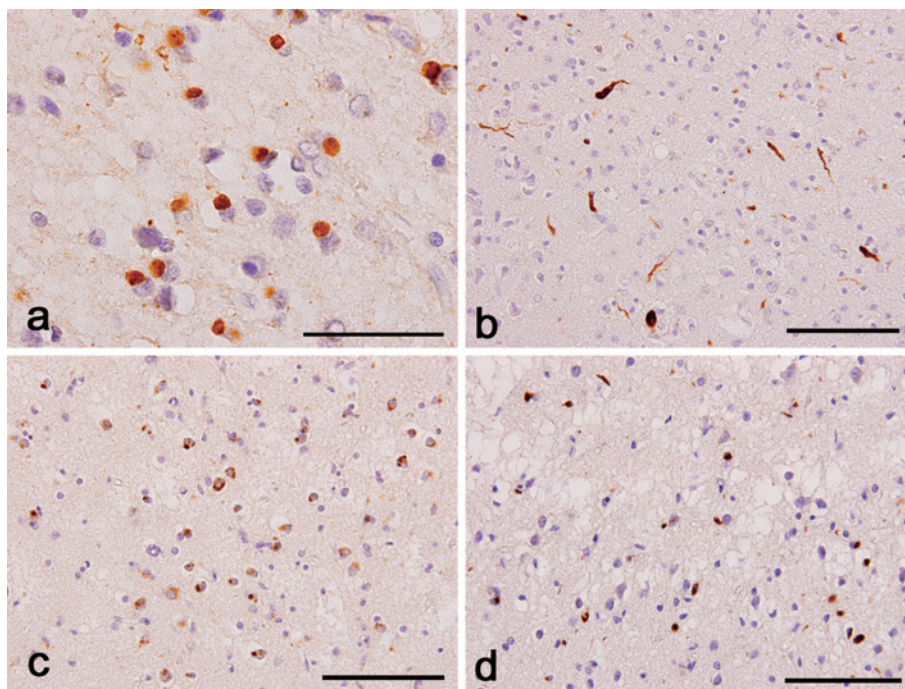


Fig. 1 Pathological hallmarks of Pick's disease and FTLD-TDP.

(a) Pick bodies in the temporal cortex. (b) Type 1 histology of FTLD-TDP. Relatively thick and long TDP-43-positive dystrophic neurites with few or no neuronal inclusions are seen. The temporal cortex. (c) Type 2 histology of FTLD-TDP. Many TDP-43-positive intracytoplasmic inclusions with few or no dystrophic neurites are visible. The temporal cortex in a case of ALS with dementia. (d) Type 3 histology of FTLD-TDP. Both many short dystrophic neurites and intracytoplasmic inclusions are noted. The temporal cortex.

(a) Tau immunohistochemistry, (b-d) Phosphorylated TDP-43 immunohistochemistry. (a) Scale bars = (a) 50 μ m and (b-d) 100 μ m.

III. Pick 病の疫学

臨床症候群としての FTLD は AD, DLB に次いで三番目に多い変性性認知症であり、早期発症例の中では AD に次ぐとされる¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら Pick 病はまれな疾患というべきである。たとえば都立松沢病院の 1978 年以降の連続剖検 730 例中（それ以前は現在検索不能）Pick 病は 3 例（0.4%）、岡山大学精神科の 1924 年からの連続剖検 994 例中でも 3 例（0.3%）である。非典型的な症例が解剖されやすい剖検バイアスを考えると、なおさらこの頻度は低いといえる。

FTLD-U あるいは FTLD-TDP は臨床 FTLD の 30~62% を占め、もっとも頻度が高い。FTLD-U における FTLD-TDP の頻度は、FTLD-U40 例中（臨床診断 FTD）85% が FTLD-TDP との報告がある⁸⁾。臨床 FTLD における Pick 病の頻度は 10~30% で、corticobasal degeneration (CBD) (0~24%) と前後して 2 番目か 3 番目の頻度との報告が多い^{12)~16)}。AD と FTLD の区別を難しいと主張する北米には AD を高率（15~21%）にふくむ臨床 FTLD シリーズがあるが¹⁴⁾¹⁵⁾、これが普遍的事実か各施設の正診率の問題なのかは不明である。

欧米では Pick 病と FTLD-U の頻度比は 1 : 3 程度、都立松

沢病院例では 3 : 9、岡山大学精神科例では 3 : 2 である。欧米では家族性 FTLD、あるいは家族性 FTLD-U や FTLD-TDP が非常に多い。たとえば Manchester 大の FTLD300 臨床例の約 50% は家族歴を有す¹⁷⁾。Mayo Clinic における FTLD-U42 例中、家族性症例は 68% に達し、PGRN 変異は全 FTLD-U の 43% にみとめられ、更に PGRN 変異を欠く残りの 57% の FTLD-U 例でも 55% は家族歴を有す¹⁸⁾。対して本邦では Ikeda らが FTLD42 臨床例について家族歴はなかったと述べている¹⁹⁾。これらは Pick 病、FTLD-TDP、更に臨床 FTLD に関する疫学データは欧米と本邦とでことなるだろう事を推測させる。

IV. FTLD の精神症状

FTLD の症状は数字で表せない抽象的な項目が多く、拡大解釈、診断基準の文言との操作的な字面合わせ、症候の過度の重み付けによる誤診がおりやすい。Pick 病の症候を述べる前に FTLD で一般に問題になる点を挙げる。

(1) 反社会的行動、自己中心的行動、人格変化

FTLD を強く示唆するという意味でもちいられるにもかかわらず拡大解釈しやすい代表的な言葉である。たとえば施

Table 2 Nomenclature for neuropathologic subtypes of FTLT

Current terminology	Recommended new terminology	Major pathological subtypes
Tau-positive FTLT	FTLT-tau	Pick's disease Corticobasal degeneration Progressive supranuclear palsy Argyrophilic grain disease Multiple system tauopathy with dementia Unclassifiable
Tau-negative FTLT		
FTLT-U		
TDP-43-positive	FTLT-TDP	Type 1-4 Unclassifiable
TDP-43-negative	FTLT-UPS	atypical FTLT-U FTD linked to chromosome 3
Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)	FTLT-IF	
Dementia lacking distinctive histopathology (DLHD)	FTLT-ni	
Other		
Basophilic inclusion body disease (BIBD)	BIBD	

Reprinted with permission from Ref⁹.

設ケアの場で入浴、食事、排泄などを時間通りに強制すると誘発される暴言・暴力は疾患非特異的な現象である²⁰。FTLTらしい反社会性・自己中心性とは表面的な易怒性、拒否的態度、暴力の程度よりも、「他人の家の仏壇の供物を食べる」「庭に入り込んで花を摘む」「店から欲しい物を持って行く」など脱抑制や常同行動に基づく社会常識・倫理規範からの逸脱と、暴力はそれを制した際に現れやすい事を重視すべきであろう。店から物を持って行く時はコソコソせず、いわゆる万引きとはことなる。

(2) 抑うつ状態

精神医学でいう抑うつ状態は、悲哀感、寂寥感をともなった抑うつ気分、「今後うまくいく可能性は無い」「取り返しのつかない失敗をした」といった取り越し苦労や後悔のめだつ悲観的思考、意欲・活動性の低下、「皆に迷惑を掛けて申し訳ない」という自責的思考、希死念慮、心気傾向、食欲低下、浅眠多夢・早朝覚醒傾向の睡眠障害などからなる症候群である。本人は周囲に迷惑を掛けぬよう、自分に鞭打って頑張り、自己の状態を辛いと述べる。SDやPA患者で病識のあるごく初期ならうつ状態を呈すかもしれないが、筆者はこのような心理的に深みのある苦痛に耐えるFTLT患者を診た事がないし、[※]田邊敬貴先生もFTLTの抑うつ状態に疑問を呈している²¹。一方、自発性低下は経過中はほぼ必発する。

(3) 常同

行動面では、一つの(あるいは決まった複数の)コースに散歩に行つて帰ることを毎日、一日に何回もくりかえすという複雑なひとまとまりの動きから、廊下の往復、戸の開閉の反復、物の収集、時刻の頻繁な確認、物の数を数える、コップでコンコンと机を叩く、手で膝を擦るといった単純なくりかえし動作までである。言語面では同じ歌、フレーズ、高笑い、単語の反復などがある。ADでも常同のみられることは重要で、時

刻へのとらわれ(3.6%)、日課への固執(14%)、強迫的な物の収集(14%)、保続(11%)、決まったフレーズの使用(21%)が報告されている²²。ADの常同は低頻度だが、AD自体が高頻度な疾患なため臨床的には遭遇する可能性が高い。

(4) 無関心、考え不精

FTLT患者は周囲のすべてに無関心なわけではない。医師の診察には無関心だが、注意転導性亢進や被影響性亢進のため、病棟では常にキョロキョロと視線を動かして周囲に関心が向き、物や人をつかむことは多く、一方的に人に近寄って叩く事もある。病棟で数名しかFTLT患者がいなくとも彼らとは遠くから目が合いやすい。自発性が低下しても周囲をじっと見ている。鋭いスタッフはAD患者より視線を感じると述べる。FTLTの無関心とは「状況からすると注意を向けて当然と思う点に注意が留まらない状態」といえる。筆者の私見だが多くのAD患者は(むしろFTLT患者より)いくらか注意散漫でぼんやりとしているので、単に無関心な所が患者にあるかと考えると、ADでもFTLTでも当てはまってしまう。

考え不精は「よく考えずに即答する」というよりも、「ハイ、イエで答えられる質問には正誤はともかくハイ、イエ、開かれた質問にはワカリマセンと最小限の言葉で即答し、拒否や怒りはない」と考えた方が正確である。英語のeconomy of effortとの表現はいいえて妙である。

V. Pick病と孤発性FTLT-TDPの臨床像

Pick病と孤発性FTLT-TDPの臨床像を比較した検討は、最近のわれわれの報告がおそらく唯一である²³。対象は東京都精神医学総合研究所(1974年以降)と岡山大学精神科(1924年以降)において病理学的検索をおこない、現在も追加の病理検索が可能なPick病19例とFTLT-TDP20例である(Table

Table 3 Demographic data of Pick's disease, FTLD-TDP, and FTLD-MND cases

	Pick's disease	FTLD-TDP				FTLD-MND
		All FTLD-TDP	FTLD-TDP-PLS (+)	FTLD-TDP-PLS (-)	FTLD-TDP-PLS (ne)	
N (male/female)	19 (9/10)	20 (14/6)	14 (10/4)	4 (3/1)	2 (1/1)	9 (2/7)
Age at onset (y)	55.9 ± 7.5	54.5 ± 8.2	52.9 ± 7.4	62.7 ± 7.2	52.0 ± 11.3	63.6 ± 10.3
Age at death (y)	66.2 ± 8.3	63.1 ± 9.2	63.2 ± 8.2	64.2 ± 11.3	60.5 ± 17.7	65.6 ± 9.4
Duration (y)	8.6 ± 5.0	9.7 ± 5.4	10.6 ± 5.8	6.3 ± 2.5	8.9 ± 5.9	2.1 ± 1.2
Family history (n)	0	0	0	0	0	0
Brain weight (g)	1,012 ± 216	1,049 ± 207	1,016 ± 189	1,170 ± 314	1,150 ^{a)}	1,251 ± 105
TDP-43 pathology						
Type 1 [n (%)]	—	11 (55.0)	8 (57.1)	2 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
Type 2 [n (%)]	—	5 (25.0)	3 (21.4)	1 (25.0)	1 (50.0)	9 (100.0)
Type 3 [n (%)]	—	4 (20.0)	3 (21.4)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Type 4 [n (%)]	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The age at onset, age at death, duration, and brain weight were mean ± standard deviation.

FTLD-TDP-PLS (+), FTLD-TDP with PLS-like corticospinal tract degeneration;

FTLD-TDP-PLS (-), FTLD-TDP without PLS-like corticospinal tract degeneration;

FTLD-TDP-PLS (ne), FTLD-TDP cases of which medulla oblongata or spinal cord tissue could not be histopathologically examined. ^{a)}The brain weight in one case of FTLD-TDP-PLS (ne) was not available. Reprinted with permission from Ref.²³⁾.

3). すべて孤発例である。FTLD-TDP は、primary lateral sclerosis 様の錐体路変性を有す FTLD-TDP-PLS (+) 群、錐体路変性を欠く FTLD-TDP-PLS (-) 群、錐体路が検索不能の FTLD-TDP-PLS (ne) 群に分けた。TDP-43 病理の対照として FTLD-MND9 例 (上位・下位運動ニューロン変性、Bunina 小体、ユビキチン陽性封入体を有す) ももちいた。

臨床情報の不十分な FTLD-TDP2 例と Pick 病 5 例を臨床検討からは除外した。病情報を伏せ、臨床記録から精神・行動の症状 (焦燥、多幸、脱抑制、自己中心的人格変化、常同、口唇傾向、異食)、言語・意味記憶障害 (呼称障害、聴理解障害、発語の減少、非流暢性失語、発語失行、一般物品・近い人の顔・書字の視覚認知と聴理解の障害)、非対称性の運動障害 (錐体路徴候、パーキンソニズム、拘縮、下位運動ニューロン徴候)、その他 (もの忘れ、記憶障害、失行、半側空間無視) を抽出した (OY)。これを基に両疾患の初期症状 (発症から一年以内の全症状と定義)、全経過中の症状頻度、FTLD の臨床的下位分類 (診断基準¹⁾にしたがい FTD は人格変化、脱抑制、自己中心的行動、常同で特徴付けられる進行性の行動障害、PA は進行性非流暢性の失語、SD は流暢な発語と、単語の意味の理解障害、相貌・物品・書字の認識の障害、聴理解の障害で特徴付けられる意味記憶の障害と定義) の出現順序を決定した。分類不能の時期はもっともめだつ症候名で表した。以上を神経心理学者 (MK) が検証した後、各変数について χ^2 検定と Mann-Whitney U 検定をもちいて統計解析し $p < 0.05$ を有意とした。

Pick 病群と FTLD-TDP 群間に性比、発症年齢、罹病期間、脳重に有意差はなかった。しかし FTLD-TDP-PLS (+) の平均罹病期間は TLD-TDP-PLS (-) より長い傾向があった (10.6 年と 6.3 年)。

(1) 初期症状 (Table 4)

初期症状を FTLD-TDP で頻度が高い順に示した。二疾患

の初期症状スペクトラムは言語面でことになっていた。意味記憶障害は FTLD-TDP の約 40% が呈し、Pick 病ではみられず有意差があった。呼称障害、記憶障害、聴理解障害も FTLD-TDP で Pick 病より 2~4 倍高頻度であった (意味記憶障害を見落とされた可能性はある)。Pick 病では何らかの発語の障害 (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、どもるなどの記載すべて) が FTLD-TDP に比して 5 倍高頻度であった。

初期の常同や脱抑制は二疾患で差がなく、自発性低下は FTLD-TDP で 2 倍高頻度であった。FTLD-TDP-PLS (+) と FTLD-TDP-PLS (-) の初期症状スペクトラムはほぼ同様であった。FTLD-TDP でのみ歩行障害や不全片麻痺といった運動障害を初期に呈す例があった。統合失調症様の被害妄想の先行を両疾患でまれにみとめた。

(2) 全経過を通じての症状頻度 (Table 4)

(2-1) 精神・行動の症状

自発性低下、多幸、口唇傾向は FTLD-TDP で、常同は Pick 病で多かった。これらは両疾患共に高頻度で、経過中に出現したか否かは鑑別点にならないと思われた。

(2-2) 言語および意味記憶障害

二疾患で明らかにことなり、FTLD-TDP の約 4 割で出現した意味記憶障害は、Pick 病ではみとめず有意差があった。聴理解障害は FTLD-TDP で 4 倍高頻度で、非流暢性失語と発語失行を合わせた頻度は Pick 病で 5 倍高かった。

(2-3) 左右差のある運動障害

二疾患で明らかにことなり、左右差のある何らかの運動障害は FTLD-TDP の 78% (右優位 9 例、左優位 5 例) が呈す一方、Pick 病では 14% のみで有意差があった。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、FTLD-TDP で 2~4 倍高頻度であった。FTLD-TDP-PLS (+) の 85% は何らかの非対称性の運動障害を呈し、左右差のある

Table 4 Clinical characteristics in FTLD-TDP and Pick's disease

	Pick's disease	FTLD-TDP				p value ^{a)}
		All FTLD-TDP	FTLD-TDP- PLS (+)	FTLD-TDP- PLS (-)	FTLD-TDP- PLS (ne)	
	n = 14	n = 18	n = 13	n = 3	n = 2	
Early symptoms ^{b)}						
Naming difficulty [n (%)]	2 (14.3)	9 (50.0)	7 (53.8)	0 (0.0)	2 (100.0)	0.061
Semantic memory impairment [n (%)]	0 (0.0)	7 (38.9)	4 (30.8)	1 (33.3)	2 (100.0)	0.008
Memory impairment [n (%)]	1 (7.1)	5 (27.8)	3 (23.1)	2 (66.7)	0 (0.0)	0.196
Disinhibition [n (%)]	4 (28.6)	5 (27.8)	4 (30.8)	1 (33.3)	0 (0.0)	> 0.999
Apathy [n (%)]	2 (14.3)	5 (27.8)	3 (23.1)	2 (66.7)	0 (0.0)	0.426
Auditory comprehension deficit [n (%)]	0 (0.0)	4 (22.2)	4 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.059
Reduced speech output [n (%)]	4 (28.6)	4 (22.2)	3 (23.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0.734
Irritability [n (%)]	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (7.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0.238
Stereotypic behaviors [n (%)]	2 (14.3)	3 (16.7)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
Dysarthria [n (%)]	1 (7.1)	2 (11.1)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
Writing impairment [n (%)]	1 (7.1)	2 (11.1)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.702
Right side hemiparesis [n (%)]	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.492
Gait disturbance [n (%)]	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
Buccofacial apraxia [n (%)]	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	> 0.999
Persecutory delusion [n (%)]	1 (7.1)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	> 0.999
Impaired speech output ^{c)} [n (%)]	4 (28.6)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.075
Psychiatric and behavioral symptoms during course						
Apathy [n (%)]	9 (64.3)	14 (77.8)	10 (76.9)	3 (100)	1 (50.0)	0.453
Behavioral stereotypy [n (%)]	10 (71.4)	11 (61.1)	9 (69.2)	2 (66.7)	0 (0.0)	0.542
Euphoria [n (%)]	3 (21.4)	6 (33.3)	6 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.457
Oral tendency and pica [n (%)]	6 (42.9)	9 (50.0)	8 (61.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	0.857
Language and semantic memory impairment during course						
Semantic memory impairment [n (%)]	0 (0.0)	8 (44.4)	5 (38.5)	1 (33.3)	2 (100.0)	0.004
Auditory comprehension impairment [n (%)]	1 (7.1)	5 (27.8)	5 (38.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.138
Impaired speech output ^{c)} [n (%)]	4 (28.6)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.075
Asymmetric motor disturbances and unilateral spatial agnosia during course						
Rigidity [n (%)]	2 (14.3)	7 (38.9)	5 (38.5)	2 (66.7)	1 (50.0)	0.125
Tremor [n (%)]	1 (7.1)	1 (5.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.854
Upper motor neuron signs [n (%)]	2 (14.3)	6 (33.3)	7 (53.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.217
Contracture [n (%)]	1 (7.1)	5 (27.8)	5 (38.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.138
Hemiparesis or hemiplegia [n (%)]	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.198
Limb apraxia [n (%)]	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.249
Total [n (%)]	2 (14.3)	14 (77.8)	11 (84.6)	2 (66.7)	1 (50.0)	0.001
Unilateral spatial agnosia [n (%)]	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.492

^{a)}All FTLD-TDP types versus Pick's disease cases. ^{b)}Early symptoms were defined as all symptoms that developed within one year of onset.

^{c)}Apraxia of speech, paraphasia, stuttering, and hesitation in utterances were included. FTLD-TDP-PLS (+), FTLD-TDP with PLS-like corticospinal tract degeneration; FTLD-TDP-PLS (-), FTLD-TDP without PLS-like corticospinal tract degeneration; FTLD-TDP-PLS (ne), FTLD-TDP cases of which medulla oblongata or spinal cord tissue could not be histopathologically examined. Reprinted with permission from Ref.²³⁾.

錐体路徴候は FTLD-TDP-PLS (+) のみでみとめた。FTLD-TDP-PLS (-) でも左右差のあるパーキンソニズムを 67% にみとめた。発症から左右差のある運動障害出現まで平均 6 年、その後死亡までは平均 2.5 年であった。

(2-4) 半側空間無視

FTLD の頭頂葉症状はほとんど注目されていない。半側空間無視は左右差のある運動障害を呈した FTLD-TDP-PLS (+) 14 例中 2 例 (14%) に記載があり、運動障害と同側に出現した。これは、患側の反対側をいつも見ている、患側から近づくと認識しない、麻痺は無いにもかかわらず患側上肢をもちいない事などで気付かれた。Pick 病に半側無視の記載はな

かったが、1 例 (5%) で肢節運動失行をみとめた。

(3) FTLD 症候群の展開パターン (Table 5)

FTLD 患者は通常 FTD, SD, PA の幾つかを順に呈す。その展開パターンは組織変性の進展を反映するはずである。われわれの検討では Pick 病と FTLD-TDP の症候群の展開パターンにはそれぞれ規則性があり、互いにほとんど重複しなかった。

Pick 病でもっとも多い最初の症候群 (第一症候群) は FTD (64%), 次いで PA か発語失行 (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

Table 5 Evolving patterns of clinical presentation in FTLD-TDP and Pick's disease groups

Clinical course	Pick's disease (n = 14)		FTLD-TDP (n = 18)		
	Cerebral atrophy	Clinical diagnosis (year of death)	TDP-43 subtype	Cerebral atrophy	Clinical diagnosis (year of death)
(1) Schizophrenia (subclinical FTLD)	None	Schizophrenia (1981)	—	—	—
(2) AOS > AMD (rt)	F > Tlt	PPApraxia (1994)	—	—	—
(3) PA	F > Tlt	PPAphasia (n.a.)	—	—	—
(4) PA > FTD	Flt = T	Pick (1971)	—	—	—
(5) Delusional state > FTD > AMD (lt)	T > Flt	Presenile dem. (1993)	—	—	—
(6) FTD > IAC	T > Frt	Pick (1964)	—	—	—
(7) FTD	T > Flt	Presenile dem. (1993)	—	—	—
(8) FTD	T > Flt	Pick (1983)	—	—	—
(9) FTD	Frt = T	Pick (1974)	—	—	—
(10) FTD	F = T	n.a.	—	—	—
(11) FTD	F = T	Pick (1995)	—	—	—
(12) FTD	F > Trt	Pick (1968)	—	—	—
(13) FTD	F > T	AD (1976)	—	—	—
(14) FTD	F	Depressive state (1992)	3	F ^c	AD (2000)
(15) FTD > AMD (lt)	—	—	1	T > F	Pick (1988)
(16) FTD > SD > AMD (rt)	—	—	1	T > Flt	Pick (2003)
(17) FTD > IAC > AMD (lt) > SA (lt)	—	—	1	F = T	Pick (1979)
(18) FTD > IAC > AMD (rt) > SA (rt)	—	—	3	T > Flt	SD? (1995)
(19) Delusional state > IAC > FTD > AMD (lt)	—	—	3	T = F	Pick (1973)
(20) Gait disturbance > FTD > AMD (lt)	—	—	2	T > F	Pick (1986)
(21) Memory impairment > FTD > AMD (lt)	—	—	1 ^a	Trt	Pick (1974)
(22) Memory impairment > AMD (rt)	—	—	3 ^a	F = Tlt	CBD (2006)
(23) IAC > FTD > AMD (rt)	—	—	2	Flt = T	VaD (1977)
(24) IAC > FTD > AMD (lt)	—	—	2	F > Tlt	Pick (1975)
(25) SD > AMD (rt)	—	—	2 ^b	T > Flt	SPA (1998)
(26) SD	—	—	1 ^b	Tlt	Pick (1985)
(27) SD > FTD	—	—	1	T > F	Pick (1983)
(28) SD > FTD	—	—	1 ^a	T > F	VaD (1991)
(29) SD > FTD > AMD (rt)	—	—	1	T > Flt	SPA (2000)
(30) SD > FTD > AMD (rt)	—	—	1	T > Flt	Pick (2000)
(31) SD > FTD > AMD (rt)	—	—	1	T > F	Pick (1974)

One FTLD-TDP-PLS (+) case, one FTLD-TDP-PLS (-) case, and five Pick's disease cases were excluded because the clinical information was not adequate. The percentages of 18 FTLD-TDP and 14 Pick's disease cases for which clinical information was available, respectively, are indicated. T > F, temporal-predominant atrophy; F > T, frontal-predominant atrophy; T = F, temporal and frontal lobes were equally atrophic; lt, left side-predominant atrophy; rt, right side-predominant atrophy. a) FTLD-TDP-PLS (-) cases. b) FTLD-TDP-PLS (ne) cases. The other cases of FTLD-TDP were FTLD-TDP-PLS (+). c) Microscopically, the frontal and temporal cortices were equally degenerated. FTD, frontotemporal dementia; SD, semantic dementia; PA, progressive non-fluent aphasia; AOS, apraxia of speech; IAC, impairment of auditory comprehension; AMD (rt), right side-predominant asymmetric motor disturbance; AMD (lt), left side-predominant asymmetric motor disturbance; SA, unilateral spatial agnosia; SPA, slowly progressive aphasia; PPAphasia, primary progressive aphasia; PPApraxia, primary progressive apraxia; Pick, Pick's disease; AD, Alzheimer's disease; CBD, corticobasal degeneration; VaD, vascular dementia; sd, standard deviation; n.a., not available. Reprinted with permission from Ref.²³⁾.

自発性が低下し寝たきりとなって死亡する経過。経過番号 7~14) が 57% でもっとも多かった。FTLD-TDP で多い第一症候群は SD (39%), 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 (経過番号 23~31)。第一症候群が SD でもその 71% は第二症候群として FTD を呈した。

非対称性の運動障害 (Table 5 の AMD) は第二症候群以降の状態としてほとんど FTLD-TDP の経過としてみとめ、一部は更に半側無視を呈した。FTD 単独型は両疾患で共通にみ

られた唯一の経過だが、FTLD-TDP における頻度は僅か 5.6% (経過番号 14) で Pick 病の 10 分の 1 であった。第一症候群が FTD であった FTLD-TDP5 例と Pick 病 9 例の初期鑑別は行動障害に注目しても困難と思われるが、FTLD-TDP では後に意味記憶障害、聴理解障害、非対称性の運動障害が高頻度に現れ、Pick 病とことなった。

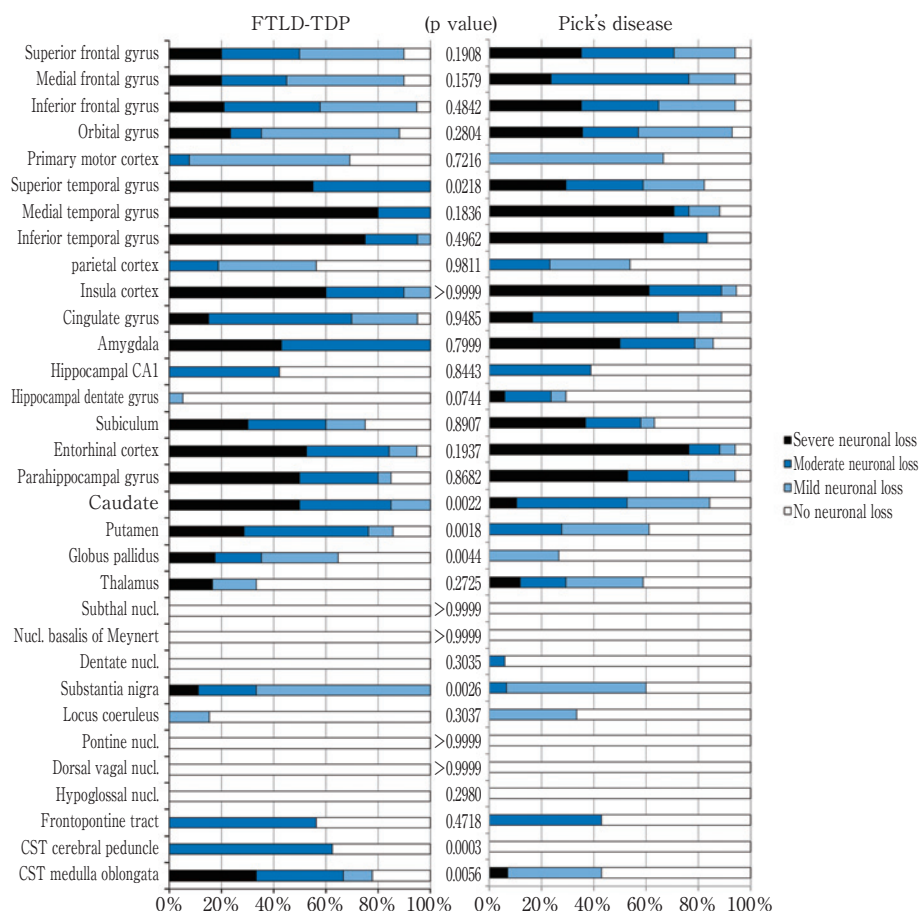


Fig. 2 Distribution of neuronal loss in Pick's disease and sporadic FTLT-TDP.

Neuronal loss in the frontal cortex in Pick's disease is more severe than that in sporadic FTLT-TDP, while neuronal loss in the temporal cortex in sporadic FTLT-TDP is more severe than that in Pick's disease. Degeneration in the superior temporal gyrus, caudate nucleus, putamen, globus pallidus, substantia nigra, and corticospinal tract (CST) in sporadic FTLT-TDP is significantly more severe than that in Pick's disease. Reprinted with permission from Ref.²³⁾.

VI. Pick 病と FTLT-TDP の神経細胞脱落の分布

組織変性(神経細胞脱落)の分布は封入体のそれより臨床症状と密接に関係する。そこで Pick 病 19 例と FTLT-TDP 20 例について、臨床情報を伏せて二人の研究者(OY, KT)が別々に各解剖学的部位の組織変性を高度、中等度、軽度、変性なしにすでに報告した方法で半定量的に評価し^{23)~31)}、結果がことなるばあいは再検討の後、両疾患で比較した。その結果、大脳皮質、基底核、motor system の変性は二疾患で有意にことなり (Fig. 2)、臨床像の違いをよく説明していた。

(1) 大脳皮質の変性の分布

前頭葉と側頭葉は極と側坐核を通る 2 切片を評価し、より高度な病変を結果とした。前頭葉皮質はすべての部位で Pick 病の方が変性が強く、下前頭回皮質に肉眼でわかる程強い変性を有す例があった (Fig. 3e-3j)。側頭葉ではすべての部位で FTLT-TDP の方が変性が強く、上側頭回で有意差があった。

昔から「Pick 病では上側頭回は保たれる」というが、組織学的には FTLT-TDP の全例で中等度から高度の変性をとくにその内側にしばしばみとめた。以上は Pick 病で発語や行動の障害が多く、FTLT-TDP で意味記憶や聴理解の障害の多い事に一致していた。頭頂葉における中等度の変性は両疾患共に 3 例ずつみとめ、FTLT-TDP の 2 例は半側無視を呈した。島回、帯状回、内嗅野皮質、海馬傍回、海馬支脚は両疾患で変性が強かった。

前頭葉と側頭葉の極を評価できた Pick 病 14 例と FTLT-TDP 18 例において、FTLT-TDP の 75% は側頭葉優位の神経細胞脱落を呈し、前頭葉優位は 0%、両葉同程度は 25% であった一方、Pick 病では側頭葉優位 44%、前頭葉優位 25%、両葉同程度 31% で FTLT-TDP とことなった。切片上の肉眼的萎縮は罹病期間と驚くほど平行し、Pick 病では変性が前頭葉から側頭葉に (Fig. 3a-3j)、FTLT-TDP では側頭葉から前頭葉に進行する傾向をみとめた (Fig. 4a-4j)。罹病期間で 3 群に分けると (Fig. 5)、Pick 病では発症後 5 年までは前頭葉と側

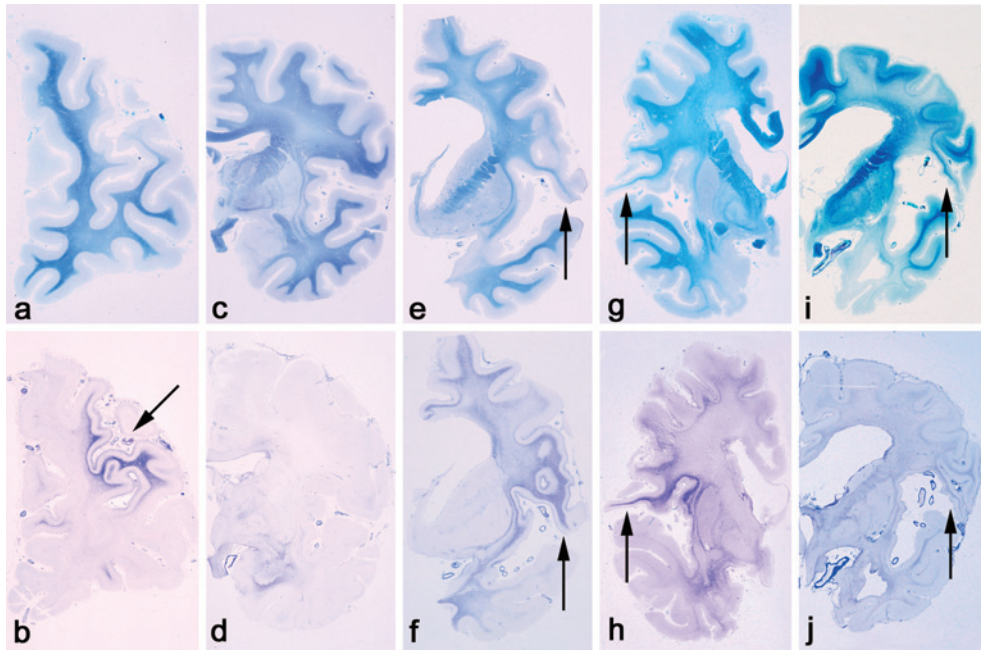


Fig. 3 Coronal sections at the level of the nucleus accumbens or amygdala in Pick's disease cases. Cases are shown in order of disease duration. The upper layer: Klüver-Barrera (KB) stain (myelin stain); the lower layer: Holzer stain demonstrating fibrillary gliosis. (a, b) A case with a disease duration of 1.5 years. Gliosis is found only in the frontal convexity (arrow). The width of the cortical ribbon in the site is narrower than that in the surroundings. (c, d) The same case shown in (a, b). No remarkable change except for slight gliosis in the amygdala is noted in the frontal and temporal cortices. This patient initially showed reduction of utterance and apathy, and died suddenly after admission. No behavioral problem was noticed. (e, f) A case with a duration of 7 years. The width of the cortical ribbon in the inferior frontal gyrus is severely reduced, and gliosis in the site is also remarkable (arrows). This site corresponds to the pars opercularis. In contrast, the temporal cortex appears to be relatively well spared. Subcortical gliosis in the frontal lobe is more severe than that in the temporal lobe. This patient first showed FTD, and subsequently impairment of speech output was noted. (g, h) A case with a duration of 8 years. This case also had severe cortical atrophy and gliosis in the inferior frontal gyrus (arrows). Subcortical gliosis in the frontal lobe is more severe than that in the temporal lobe. The first syndrome of this patient was apraxia of speech, while no behavioral disturbance was noticed during the course. (i, j) A case with a duration of 12 years. In this case also, the most severely affected is the inferior frontal gyrus (arrows). This patient initially developed impairment of speech output. Later, limb apraxia and ideomotor apraxia occurred. It is noteworthy that in all Pick's disease cases presented here, the atrophy of the basal ganglia was mild and a severe reduction of their volume, as evidenced by a concavity of the ventricular surface, was not noted.

頭葉が同程度に変性する例はないが、6～10年で両葉が同程度に変性した例が現れ、罹病期間が10年を超えるとその率は50%に達し最多となった。また前頭葉優位例は罹病期間にかかわらず20～30%存在した。一方FTLD-TDPでは罹病期間に関係なく側頭葉優位の変性の傾向が保たれた(Fig. 5)。以上は(i)大脳皮質の萎縮の分布は背景病理を推測する手掛かりになる事、(ii)すべての剖検例は疾患の終末像を有すと考えがちだが、実際には経過途中で死亡する例が多数あり、とくにPick病の萎縮の分布パターン比率は罹病期間の影響を強く受ける事を示している。

(2) 基底核・脳幹の変性の分布

被殻と尾状核は側坐核と前方海馬を通る2切片を評価し、より高度な病変を結果とした。尾状核、被殻、淡蒼球、黒質の

変性はPick病よりFTLD-TDPで有意に強く(Fig. 2)、FTLD-TDPで運動障害の頻度が高い事と関係すると思われた。

尾状核頭部付近の前額断切片での肉眼的な基底核萎縮を、尾状核の萎縮はあるが膨らみを残すstage 1(Fig. 3e, 4a)、尾状核の形状が平坦化(直線化)したstage 2(Fig. 3g, 4c)、側脳室に面する形状が軽度の凹みを有すstage 3(Fig. 4e)、凹みがいちじるしいstage 4(Fig. 4i)と定義し評価した所、側脳室が外向きに凸となるstage 3以上は、評価可能であったPick病16例中13%、FTLD-TDP 17例中29%であった。罹病期間で3群に分けると、Pick病では尾状核平坦化は発症5年以内にはみとめず、6～10年経過した例では尾状核平坦化を約40%にみとめたが凹みは15%にしかみとめなかった

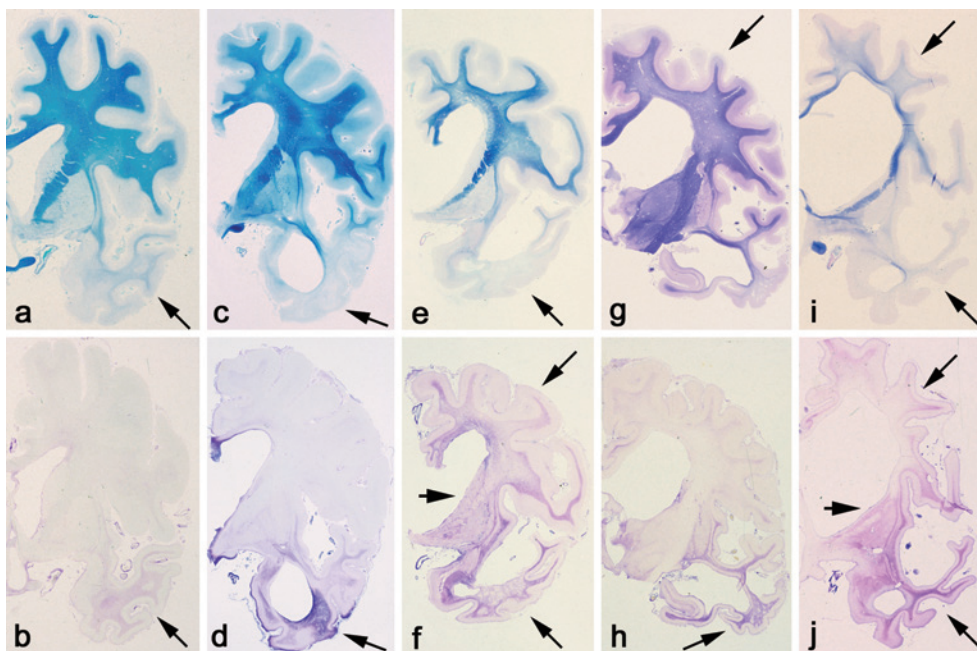


Fig. 4 Coronal sections at the level of the nucleus accumbens or amygdala in sporadic FTLD-TDP cases.

Cases are shown in order of disease duration. The upper layer: Klüver-Barrera (KB) stain (myelin stain); the lower layer: Holzer stain, which reveals fibrillary gliosis. (a, b) A case with a disease duration of 9.5 years. Loss of myelin and mild gliosis are found in the temporal lobe (arrows), while the frontal lobe appears to be spared. The caudate nucleus is slightly atrophic, but its structure is not flattened. This patient initially developed impairment of semantic memory, and disinhibited behaviors began two years later. Nine years after the onset, tremor, rigidity, contracture, and Babinski sign in the right side extremities developed. (c, d) A case with a duration of 11 years. In contrast to the relatively preserved frontal lobe, severe loss of myelin and gliosis is noted in the temporal lobe (arrows). The structure of the caudate nucleus is flattened. The initial symptoms of this case were irritability and apathy. Ten years after the onset, clumsiness in the left-side extremities also developed. (e, f) A case with a duration of 12 years. Severe cortical atrophy with subcortical gliosis was noted in the temporal lobe, and to a lesser degree, in the frontal lobe also (long arrows). The caudate nucleus is mildly concave (short arrow). This case initially showed reduced utterance and impaired recognition of friends' faces and common objects, and developed stereotypic behaviors 6 years later. (g, h) A case with a duration of 13 years. Severe temporal degeneration and milder frontal atrophy are found. The first syndrome of this patient was semantic dementia. (i, j) A case with a duration of 21 years. Although both the temporal and frontal lobes are severely degenerated (long arrows), subcortical gliosis and the reduction of the width of the cortical ribbon are the most remarkable in the temporal lobe. The basal ganglia show remarkable reduction of volume, which is evidenced by an overt concavity of the ventricular surface (short arrow). This patient initially showed delusional state, and subsequently, impaired comprehension, disinhibited behaviors, and oral tendency occurred. Six years after the onset, Babinski sign, increased deep tendon reflex, and contracture in the right side extremities were observed.

(Fig. 6). 一方、FTLD-TDP はすでに発症 5 年以内に約 30% の症例で尾状核が平坦化し、6~10 年経過した例の 50% は凹みを呈した (Fig. 6)。すなわち基底核萎縮は FTLD-TDP の方が強い傾向があり、MRI 冠状断画像では基底核の形態と罹病期間のバランスに注意すべきと思われた。

(3) Motor system の変性の分布

両疾患の少数例で一次運動野に中等度病変をみとめたが有意差はなかった。大脳脚および延髄レベルの錐体路変性は FTLD-TDP で Pick 病より有意に強かった (Fig. 2)。FTLD-

TDP の約 30% は延髄錐体の明らかな萎縮をともなう高度変性を有し、大脳脚レベルで錐体路変性を有したのは FTLD-TDP のみであった。これらは FTLD-TDP で運動障害の好発する事と矛盾しなかった。舌下神経核の細胞脱落は両群でみとめなかった。FTLD-TDP-PLS (+) は FTLD-TDP-PLS (-) より罹病期間が長く、脳重は軽く、その錐体路徴候は末期に現れやすかった。また後述のように FTLD-TDP-PLS (+) と FTLD-TDP-PLS (-) の TDP-43 病理サブタイプの内容は似るが、FTLD-MND とはまったくことになっていた。これらは

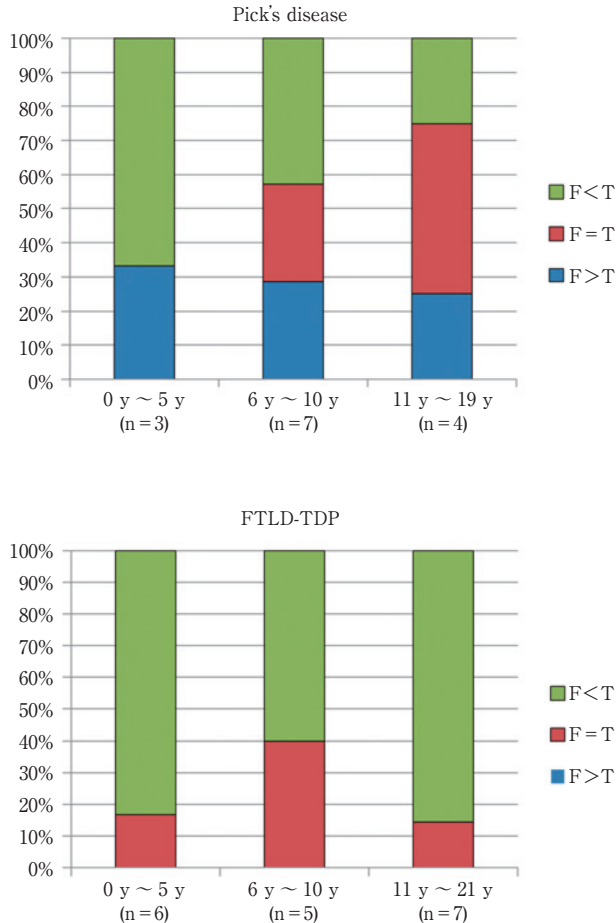


Fig. 5 Distribution of neuronal loss in frontal and temporal cortices in Pick's disease and sporadic FTLD-TDP by disease duration. In a Pick's disease group with a disease duration of 5 years or less, temporal-predominant cases and frontal-predominant cases are included, but no case had equal degeneration in the frontal and temporal cortices. In a Pick's disease group with a duration of 11 years or more, however, the frontal and temporal cortices are equally degenerated in 50% of cases. In contrast, in sporadic FTLD-TDP, the temporal cortex is consistently more degenerated than the frontal cortex regardless of the disease duration. F < T, temporal-predominant neuronal loss; F = T, equal degeneration in the frontal and temporal cortices; F > T, frontal-predominant neuronal loss.

FTLD-TDPで錐体路変性を有す例と欠く例は臨床病理学的に連続し、錐体路変性を有す例はFTLD-TDPの末期像である可能性を示唆していた。

(4) FTLD-TDPとFTLD-MNDにおけるTDP-43病理サブタイプ

FTLD-TDP20例とFTLD-MND9例のTDP-43病理サブタイプを、臨床と病理の情報を伏せた状態で二人の研究者(OY, TA)が独立して判定し、一致しない例は協議後決定した。FTLD-MNDは全例type 2であった。FTLD-TDP全体ではtype 1がもっとも多く、type 2, type 3が続いた。FTLD-TDP-

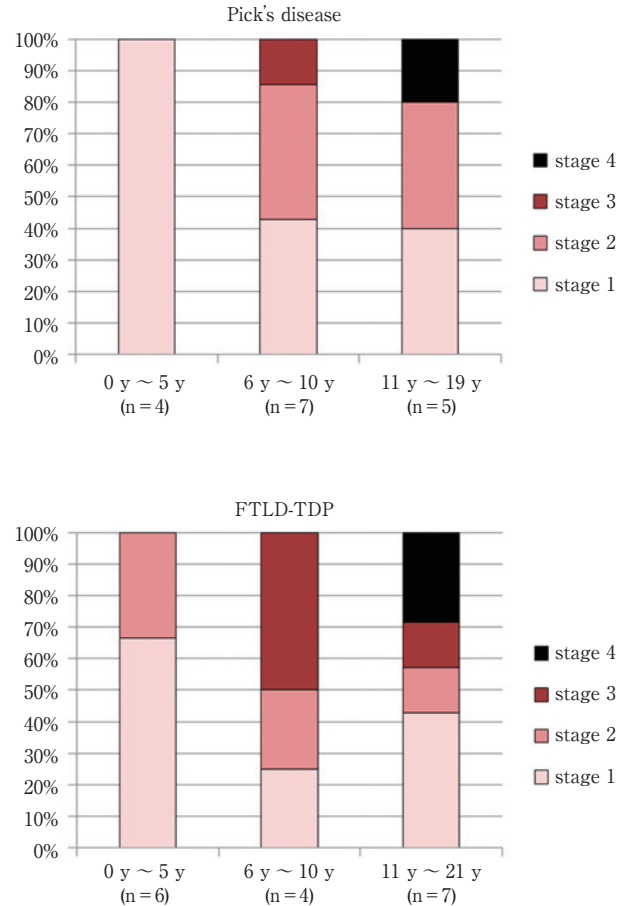


Fig. 6 Severity of macroscopic atrophy in basal ganglia in Pick's disease and sporadic FTLD-TDP by disease duration. In a Pick's disease group with a disease duration of 5 years or less, no case shows a flattened structure of the caudate nucleus. Likewise, in a Pick's disease group with a duration of 6 to 10 years, only 15% cases show slight concavity. In contrast, about 35% of sporadic FTLD-TDP cases with a disease duration of 5 years or less show the flattened caudate nucleus, and 50% of sporadic FTLD-TDP cases with a duration of 6 to 10 years exhibit concavity of the caudate nucleus.

PLS (+)でもFTLD-TDP-PLS (-)でもtype 1がもっとも多く、第一症候群がSDであった7例中、6例はtype 1, 1例はtype 2であった。核内封入体を有す例はなく、全例孤発例である事と矛盾しなかった。FTLD-TDP-PLS (+)とFTLD-TDP-PLS (-)のサブタイプの分布は類似し、FTLD-MNDとFTLD-TDP-PLS (+)に類似性はなかった。

VI. Pick 病の臨床病理特徴のまとめ

われわれの症例に基づくPick病の経過は次のように要約される。発症一年以内に何らかの行動障害(常同か脱抑制)か発語の障害(非流暢性失語や発語失行)が現れ、約6割の例は発症数年で第一症候群としてFTDを呈す。そのほとんど

はPAやSDが後に追加されず自発性が低下して死亡するFTD単独型の経過をとる。約2割のPick病は行動障害がめだたず第一症候群はPAと認識される。経過を通して意味記憶や聴理解の障害、左右非対称の運動障害(錐体路徴候、パーキンソニズム、拘縮)はほとんどみられない。まれに被害妄想で発症する。

われわれの例で第一症候群にFTD、次いでPAが多かった事は、最近の幾つかの報告と一致する。HodgesらのPick病20例ではFTD55%、PA30%だが、SDは15%のみであった³²⁾。KerteszらのPick病6例ではFTDとPAが3例ずつでSDはおらず³⁵⁾。Manchester大のPick病14例でもFTD71%、PA7%で、SDはいない¹⁶⁾。これらはPick病は前頭葉がより強く変性するというわれわれの結果と矛盾しない。

われわれの1例で肢節運動失行をみとめたが、半側空間無視の記載された例はなかった。ただ頭頂葉における中等度の変性はFTLD-TDPとPick病は同頻度で、FTLD-TDPではそれらは半側無視を呈した事から、Pick病の方が半側無視がまれなのかは不明としたい。尚、過去には失行を呈したPick病の報告があり³³⁾³⁴⁾、Manchester大例の21%で進行性失行をみとめている¹⁶⁾。

VII. 孤発性FTLD-TDPの臨床病理特徴のまとめ

われわれの症例に基づくと孤発性FTLD-TDPの経過は次のように要約される。約4割の例は発症一年以内に意味記憶障害が現れて第一症候群としてSDを呈す。初期に聴理解障害や記憶障害しか捉えられていない例もある。約3割は行動障害が初期からめだつため第一症候群はFTDと認識されるが、後に聴理解や意味記憶の障害、非対称性の運動障害(錐体路徴候、パーキンソニズム、拘縮)が高頻度に続発する。経過を通じ非流暢性の言語障害はまれである。まれに被害妄想や歩行障害で発症し、精神疾患やCBDと診断されうる。

家族性FTLD-TDPの知見が蓄積される一方、孤発性FTLD-TDPの臨床像に関するまとまった知見は乏しい。家族性FTLD-TDPの大脳皮質病変分布に関しては、Mayo ClinicのPGRN変異を有すFTLD-TDP18例で前頭葉の変性が側頭葉より強く、PGRN変異のないFTLD-TDP24例(この55%に家族歴有)では側頭葉の変性がより強かった¹⁸⁾。Manchester大のPGRN変異を持つFTLD14臨床例ではFTDが57%、PA+進行性失行が36%で、驚いた事にSDは一例もおらず³⁵⁾。Le Berら³⁶⁾のPGRN変異を有すFTLD32臨床例でもFTDとPAが63%と16%と高頻度だがSDはいない。これらの結果はPGRN変異を有すFTLD-TDPでは前頭葉が優位に変性し、臨床的にはFTDやPAが多い事を示す。これは側頭葉が優位に変性してSDの多い孤発性FTLD-TDPと対照的だが、Pick病の特徴とは類似する。PGRN変異が未知の頃、Manchester大からFTLD-U(多くがFTLD-TDPと推測される)の臨床像はFTD50%、SD21%、PA21%と報告され¹⁶⁾、KerteszらもFTLD-Uの第一症候群はFTDが最多(78%)としたが³⁵⁾、これらの報告には家族歴の情報がなかつ

た。Manchester大をふくめ欧米のシリーズは普通驚くほど家族性症例の比率が高いが、そうであればFTDの頻度は高くなるだろう。Daviesら³⁷⁾の報告したSD18例では13例がFTLD-Uで(残りはPick病3例、AD2例)で、そのうち孤発例が9例(69%)であり、これもFTLD-UあるいはFTLD-TDPでSDを呈すのは孤発例の多い事を示す。さしあたり臨床家は、FTLD-TDPの臨床特徴を家族歴の有無で分けて理解すべきであろう。

VII. 結 語

われわれの検討では、孤発性FTLDの代表的病理であるPick病とFTLD-TDPの臨床像の傾向は初期から末期までことになっており、古典的病理所見もそれと良く一致していた。FTLD患者の血液や髄液における生化学的異常の検出はもちろん意義深い³⁸⁾³⁹⁾、患者の丁寧な観察もまた背景病理の予測に無力ではないと思われる。FTLDにおいても他の疾患と同様、多面的な情報に基づいた背景病理と経過の予測、それに基づく家族への的確な説明、病態に応じた治療・ケアの方針決定といった臨床の流れがあってしかるべきであり^{40)~42)}、これらに寄与する新しいFTLDの症候学構築が求められている。

謝辞：稿を終えるに当たり、研究に御協力いただいた東京都精神医学総合研究所 老年期精神疾患研究チーム 新井哲明先生(TDP-43病理サブタイプ判定を検証いただいた)、秋山治彦先生、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経病態学 黒田重利先生、石津秀樹先生、寺田整司先生、吉田英統先生、防衛医科大学校 病態病理学講座 松原 修先生、神奈川県総合リハビリテーションセンター 柳下三郎先生、筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 玉岡 晃先生、筑波大学大学院 人間総合科学研究科 生命システム医学専攻 望月昭英先生、昭和大学 神経内科 河村 満先生(各症例の神経心理学的評価を検証いただいた)、そしてすべての剖検症例の御家族、主治医と看護スタッフ諸氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Pick A: Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 1892; 17: 165—167
- 2) 土谷邦秋: Pick病の歴史と概念の変遷. *神経内科* 1999; 50: 321—328
- 3) The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416—418
- 4) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546—1554
- 5) Onari K, Spatz H: Anatomische Beiträge zur Lehre von Pickschen umschriebenen Großhirnrinden Atrophie (Picksche Krankheit). *Z Ges Neurol Psychiatr* 1926; 101: 470—511

- 6) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5—22
- 7) Uchihara T, Tsuchiya K: Neuropathology of Pick body disease. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 89 (Third series), Dementias, ed by Duyckaerts C, Litvan I, Elsevier, Amsterdam, 2008, pp 415—430
- 8) Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, et al: Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 2008; 131: 1282—1293
- 9) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al: Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 15—18
- 10) Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al: The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58: 1615—1621
- 11) Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, et al: Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* 2005; 12: 782—790
- 12) Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C, et al: The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S24—S28
- 13) Josephs KA, Holton JL, Rossor MN, et al: Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 369—373
- 14) Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al: Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006; 59: 952—962
- 15) Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al: The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005; 128: 1996—2005
- 16) Shi J, Shaw CL, Du Plessis D, et al: Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 501—512
- 17) Snowden JS, Neary D, Mann DM: Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 140—143
- 18) 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
- 19) Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 265—268
- 20) 藤沢嘉勝, 横田 修: グループホームにおけるBPSDへの対応と課題. *老年精神医学雑誌* 2007; 18: 1309—1317
- 21) 松下正明, 田辺敬貴: ピック病—二人のアウグスト, 医学書院, 東京, 2008, pp 55—56
- 22) Nyatsanza S, Shetty T, Gregory C, et al: A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1398—1402
- 23) 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* (In press)
- 24) Tsuchiya K, Nakayama H, Haga C, et al: Distribution of cerebral cortical lesions in diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a clinicopathological study of four autopsy cases showing prominent parietal lobe involvement. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 57—68
- 25) Tsuchiya K, Arima K, Fukui T, et al: Distribution of basal ganglia lesions in Pick's disease with Pick bodies: a topographical neuropathological study of eight autopsy cases. *Neuropathology* 1999; 19: 370—379
- 26) Tsuchiya K, Ishizu H, Nakano I, et al: Distribution of basal ganglia lesions in generalized variant of Pick's disease: a clinicopathological study of four autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 441—448
- 27) Tsuchiya K, Ikeda M, Hasegawa K, et al: Distribution of cerebral cortical lesions in Pick's disease with Pick bodies: a clinicopathological study of six autopsy cases showing unusual clinical presentations. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 553—571
- 28) Tsuchiya K, Piao YS, Oda T, et al: Pathological heterogeneity of the precentral gyrus in Pick's disease: a study of 16 autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 29—42
- 29) Yokota O, Tsuchiya K, Uchihara T, et al: Lewy body variant of Alzheimer's disease or cerebral type Lewy body disease?: two autopsy cases of presenile onset with minimal involvement of the brainstem. *Neuropathology* 2007; 27: 21—35
- 30) Yokota O, Tsuchiya K, Oda T, et al: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: an autopsy case showing many Bunina bodies, tau-positive neuronal and astrocytic plaque-like pathologies, and pallido-nigral degeneration. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 633—645
- 31) Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, et al: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 561—575
- 32) Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al: Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*

- 2004; 56: 399—406
- 33) Fukui T, Sugita K, Kawamura M, et al: Primary progressive apraxia in Pick's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1996; 47: 467—473
 - 34) Kawamura M, Mochizuki S: Primary progressive apraxia. *Neuropathology* 1999; 19: 249—258
 - 35) 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
 - 36) 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
 - 37) Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, et al: The pathological basis of semantic dementia. *Brain* 2005; 128: 1984—1995
 - 38) Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, et al: Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2008; 71: 1235—1239
 - 39) Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, et al: TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 1481—1487
 - 40) 藤沢嘉勝, 横田 修: 前頭側頭型認知症の治療—グループホームでの経験から—. *老年精神医学雑誌* 2007; 18: 616—625
 - 41) Higaki F, Yokota O, Ohishi M: Factors predictive of survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in the elderly: Is dementia really a risk factor? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1011—1016
 - 42) Yokota O, Higaki F, Ohishi M: Response to the letter by Leeds et al. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2143—2144

Abstract

Pick's disease: clinicopathological features for antemortem diagnosis

Osamu Yokota, M.D.¹⁾²⁾⁴⁾ and Kuniaki Tsuchiya, M.D.¹⁾³⁾

¹⁾Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Psychiatry

²⁾Department of Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

³⁾Department of Laboratory Medicine and Pathology, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

⁴⁾Present Address: Clinical Neuroscience Research Group, Greater Manchester Neurosciences Centre, Hope Hospital, University of Manchester

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions (FTLD-TDP) and Pick's disease are two major pathological substrates in sporadic FTLD patients. Although identifying these underlying pathologies during the life of the patient is crucial for specific pathology-based treatment in the future, adequate clinical data to infer pathologies are not available. Several recent studies demonstrated that Pick's disease cases tend to present clinically with frontotemporal dementia (FTD) or progressive non-fluent aphasia as the first syndrome, while sporadic FTLD-TDP cases frequently show semantic dementia. Some asymmetric motor disturbances (e.g., pyramidal signs, parkinsonism, and contracture) are frequent in sporadic FTLD-TDP during the course, but rare in Pick's disease. On the other hand, several previous studies have demonstrated that the most frequent first syndrome of FTLD-TDP with progranulin gene (PGRN) mutations is FTD and that neuronal loss in the frontal cortex is more severe than that in the temporal cortex. Therefore, it is plausible that the clinicopathological features of sporadic FTLD-TDP are different from those of Pick's disease and FTLD-TDP with PGRN mutations. Given that in vivo A β imaging will soon be put to practical use, clinical data useful for clinical differentiation of pathological subtypes of FTLD besides AD with atypical cerebral atrophy will be essential in the future.

(*Clin Neurol*, 49: 235—248, 2009)

Key words: Pick's disease, tau, TDP-43, clinical diagnosis