

の二つのキーのみで、右利き者と左利き者では“K”と“D”の役割は反対になる。ゲームがスタートすると、緑の背景画面に刺激ランプカードが出現し、各課題において被検者はどちらかのキー押し反応が要求される。

被検者は静かな部屋で椅子に座り、どのようなゲームなのか検査時と同じ条件で十分に説明を受け、課題練習を実施した後、本試行になる。

2. 課題について

課題はルールの説明（最大約2分間）、練習（各タスクごとに要する時間は異なる）検査の3部構成となっている。順調に推移すると（1）から（4）までのそれぞれの課題は3分30秒から4分で終了し、課題（5）は約6分である。課題詳細は以下のようである。

（1）SR課題

画面の中心部に裏を向いているカードが現れ、一定の間隔で表を向く。その時できるだけ早く“K”を押すというものである。カードの刺激持続時間は最大3500msecで、この際、無回答もしくは不正解の場合は、それを示す聴覚的フィードバックがなされる。正解の場合は一切なされない。カードは無回答の場合は1500msec、回答のあった場合には2500msecの速度で順次呈示される。

練習で4回の適切なキー押しが得られると検査が開始される。必要とされる適切な試行回数は35回であり、それが得られたら終了する。

（2）CR課題

カードが赤なら“K”を、黒の時には“D”を押す。他は（1）と同様で、練習時の必要正答数は3

～ 4 回で、本試行は 30 回の正解が得られると終了する。

(3) WM 課題

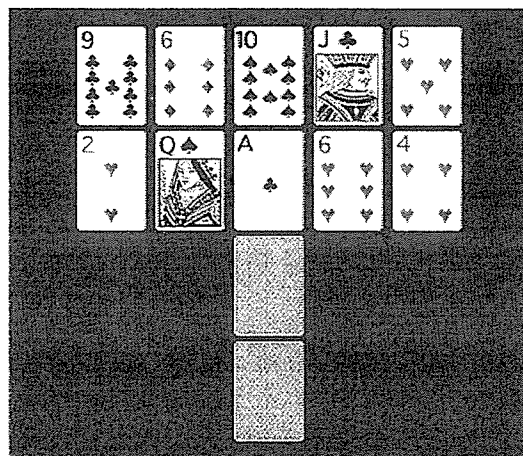
カードが直前に出たカードと同じ時には“K”を、異なる時には“D”を押す。カードの刺激持続時間は最大 19000msec で、他は 1) と同様である。本試行は 30 回の正解が得られると終了する。

(4) DA 課題

画面の上下に 1 本ずつ白線があり、5 つのカードがその白線の間を上下に無作為に動く。カードが上下どちらかの白線に触れたらすぐに“K”を押す。カードの刺激持続時間は最大 5000msec で、この際、無回答もしくは不正解の場合は、それを示す聴覚的フィードバックがなされる。正解の場合は一切なされない。本試行は 30 回正しい反応が得られると終了する。

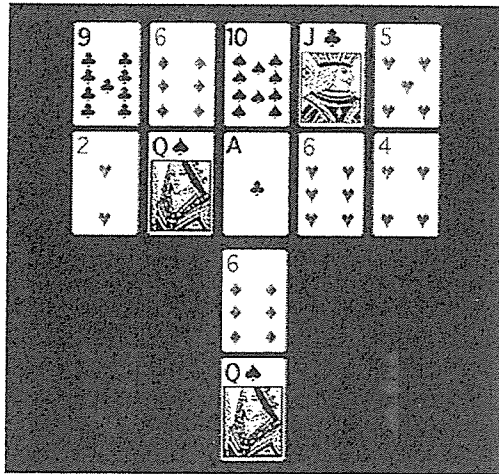
(5) AL 課題

パソコンの画面の上方に、上下 2 枚で 1 組のトランプのカードが表向きで横に 5 つ並んでいる。その 5 組並んだ真ん中のカードの下に、裏向きの上下 2 枚で 1 組のカードがある。(図 1)



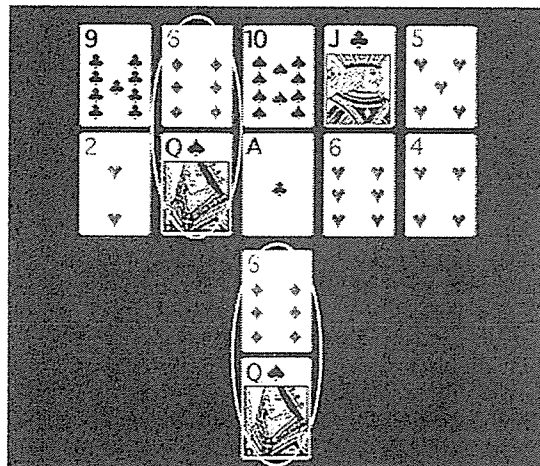
(図 1)

ゲームが始まると、その裏向きのカードが表に向く。上に並んだ5組のカードは最初から最後まで同じ組み合わせのままであるが、下に並んだ1組のカードは試行の都度、組み合わせが変わる。
(図2)



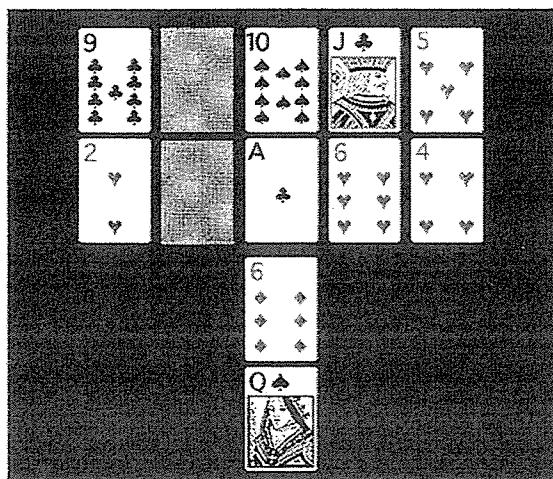
(図2)

被検者はまず、下の1組のカードが裏面状態から表を向いた時、上に並んだ5組のカードのいずれかと同じ組み合わせのカードであるかどうかを判断し、キーを押す。(図2,3) その場合、同じカードの組み合わせが出たら“K”を、違ったら“D”を押す。この時、カードの組み合わせは上下が逆になっていてもかまわない。(図3)



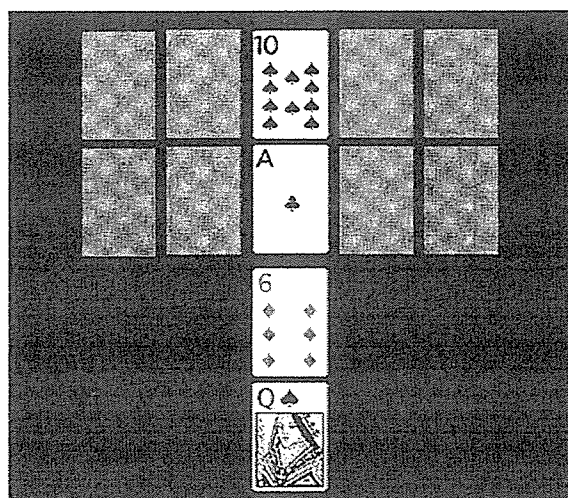
(図 3)

次に、上に並んだ 5 組のカードは、同じ組み合わせのカードが下に現れると、被験者が押したキーの正解、不正解に関わらず裏向きになる。(図 4)
真ん中のカードのみ、同じカードが現れても最初から最後まで表を向いている。



(図 4)

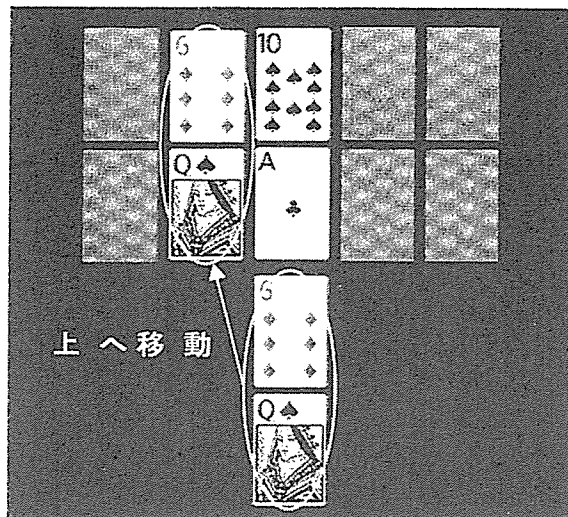
上に並んだ 5 組のカードの真ん中以外のカードが全て裏向きになると、次の段階に移る。(図 5)



(図 5)

すなわち被験者は裏向きになったカードの組み合わせを記憶しているかどうか判断するようにし

向けられる。上に並んだ5組のカードの真ん中以外が裏を向いてしまった状態で、下に現れたカードの組み合わせが、上に並んだ5組のカードの組み合わせのいずれかと同じものかどうかを判断する。(図6)



(図6)

次に、上に並んだ5組のカードと同じ組み合わせのカードが下に現れると、被験者の押したキーの正解、不正解に関わらず、上の同じ組み合わせのカードが表を向き、下のカードが上のカードの位置まで移動して重なり、すぐに裏向きに戻る。この時、カードの位置や組み合わせをカードの動きから再確認できるため、記憶していなかったカードを学習することができる。従ってカードの記憶学習ができているかどうか判断できる。カードの刺激持続時間は最大 8500 msec で、他は1)と同様である。この課題では50回の試行が得られると終了する。

(6)最初のゲームと同じゲームを最後にもう一度行う。35回の適切な試行が要求される。

以上の software は <http://coghealth.com> で自

由に見ることができる。

課題(1)から(3)、(5)、(6)はゲーム開始時は1500msecの間カードが裏向きで固定され、その後から各課題において前述した通り刺激カードが画面上に登場する。この際、不正解のもの、反応できなかつた場合や刺激後100msec以内の反応は自動的に解析から排除される。

Ⅲ. データの解析

各被検者の各課題について正解反応の数を計算し、全試行の%として表した(反応の正確さと定義する)。また各課題の正解の試行について平均反応速度(msec)(反応速度と定義する)と標準偏差値(SD)(反応の一貫性と定義する)を求めた。データは同年齢の健常被検者の平均値と標準偏差値をもとに、平均値を100で標準偏差値が10となるように正規化をおこない、数値として表現している。従って反応速度でも速度が速いものほど数値は大となる。

Ⅳ. 結果

1. MMSE 得点

健常者群は平均 29.0 (SD : 1.6) で、MCI 群は平均 25.9 (SD : 2.2) で、t-testにより有意差を認めた ($p < 0.01$)。

2. CogHealth 得点

図7に各課題の反応速度、正確性と一貫性についての両群の項目別比較を示す。全ての課題でMCI群の成績が健常者群を下回った。反応速度においてはDAを除く全ての課題でMCI群の成績が健

常者群を下回った。一方、正確性においては AL についてのみ MCI 群の成績が健常者群に劣っていた。また一貫性においては全ての課題で MCI 群の成績が健常群に比べ、有意に劣っていた。

(図 7 挿入箇所)

3. MMSE と CogHealth 得点との相関

15 項目全ての項目との間の重相関係数を求めると、0.713 と強い相関 ($P < 0.01$) を認めた。次に CogHealth 各課題項目と MMSE 得点との相関を求めると表 1 に示すように、多くの項目で相関が見られるが、特に AL では全ての評価項目で有意な相関が認められた。SR では一貫性 ($P < 0.05$) が、CR と WM では反応速度 ($p < 0.01$) と一貫性 ($p < 0.05$) が、DA では一貫性 ($P < 0.05$) が、AL では全ての評価項目との間に有意な相関を認めた。

(表 1 挿入箇所)

4. 性別による差 (図 8)

性別による差は AL にのみ認められその比較をみると、健常者群では男女間で統計的に有意差は見られないが、MCI 群では正確性と一貫性において、男性に比べて有意に女性の得点が低かった ($P < 0.05$)。

(図 8 挿入箇所)

5. 年齢との相関 (表 2)

健常者群では AL の正確性のみ有意な相関が見られたが、MCI 群では WM の 3 側面と DM の一貫性との間に認められた。

(表 2 挿入箇所)

V. 考察

本研究で行った CogHealth は、本来個人別のデ

データベースに基づき、健常高齢者を長期に亘って定期的に検査を行うことで短期記憶（瞬時記憶、作動記憶）、注意力（持続的注意力、選択的注意力、分割的注意力）を測定し、MCIの早期発見を目的として開発されたものである⁵⁾。成績評価は自動的に行われ、しかも短時間であることから健診施設などで大いに利用される可能性がある。

今回は臨床的に健常と判断された健常者群とMCI群に対して単純に1回目のデータを比較したものである。その結果、健常者群に比べMCI群では全ての課題で成績が低かった。特にALにおいては、全ての項目でMCI群の成績が有意に劣っていた。ALは短期記憶と注意力の両者を要求する課題であり、MCI状態に陥った被験者が最も苦手とする課題であると考えられる。このことは過去に行われたCollieらの報告と一致した²⁾。

CogHealthは測定結果のみならず、実際の検査現場でもMCI状態の被験者の教示に対する理解力から、記憶や注意力に問題のあることが容易に推測できた。SR、CRとWMではカードの提示状態が相似し、CR、WMとALでは色、数字とマークの判別を必ず“K”か“D”のいずれかのキー押しで要求されることから、MCI群の被験者は時折、課題のルールを混同した。特にCRとWMにおいてその傾向が強く、課題WM、ALにおいては教示内容を検査中に忘れてしまうことが多くみられた。

MCIは一年で10-15%がAlzheimer病に移行すると考えられている⁸⁾が、約50%は後の心理検査では改善するともいわれている^{2,4)}。それ故Alzheimer病の前状態を意味する本当のMCIとは

どのような状態か明瞭に示す検査診断法が求められている。

CogHealth を臨床現場に導入するために行った予備的な今回の研究により、健常者と MCI 群を本テストが明瞭に分離することが示された。従って 3 - 6 ヶ月毎に本テストを同一被験者に実施し、もしも経過とともに進行性の得点低下がみられ、かつ AL での明らかな成績低下が示されることは MCI 状態に陥ったと判断可能であろう。そしてこの時点から Alzheimer 病への進行予防の治療が行われるべきであろう。今後我々は、物忘れ外来等で臨床的に健常と判断された受診者の、CogHealth での得点変化を長期にわたり検討することで、CogHealth が MCI 状態への移行診断に寄与するかなをを検討する予定である。

文献

- 1) Cairney S, Clough AR, Maruff P: Saccade and cognitive function in chronic kava users. *Neuropsychopharmacology*, 28:389-396(2003)
- 2) Collie A, Maruff P, Currie J: Behavioral characterization of mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24:720-733(2002)
- 3) Collie A, Maruff P, Darby DG, Mcstephen M: The effect of practice on the cognition test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *J Int Neuropsychol Soc*,

9:419-428(2003)

- 4) Comijs HC, Dik MG, Deeg DJ, Jonker C: The course of cognitive decline in older persons: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17:136-142(2004)
- 5) Darby D, Maruff P, Collie A, McStephen M: Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day. *Neurology*, 59:1042-1046(2002)
- 6) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944(1984)
- 7) Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR); Current version and scoring rules. *Neurology*, 43:2412-2414(1993)
- 8) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56:303-308(1999)

特集 前頭前野機能の最前線—基礎から臨床まで

前頭葉型痴呆の臨床*

銚石和彦** 池田 学** 田邊敬貴**

前頭葉型痴呆 (dementia of frontal lobe type : DFT) は 1988 年にマンチェスター (イギリス) のグループによって提唱された概念であり、その後、DFT に代わり前頭側頭型痴呆 (fronto-temporal dementia : FTD) という概念が提唱された。FTD は変性性痴呆では Alzheimer 病, Lewy 小体病に次いで多く、多彩な精神症状、行動異常を示すが、その多彩さが初期診断を困難にしている可能性がある。

キーワード：前頭葉型痴呆 (dementia of frontal lobe type), 前頭側頭型痴呆 (fronto-temporal dementia), 前頭側頭葉変性症 (fronto temporal lobar degeneration)

はじめに

前頭葉型痴呆 (dementia of frontal lobe type : DFT) は 1988 年にマンチェスター (イギリス) のグループによって提唱された概念^{28,34,46)}であり、原発性変性性痴呆例のうち、前頭葉症状を主徴とする非 Alzheimer 型変性性痴呆疾患の総称である。その後、DFT に代わり、前頭側頭型痴呆 (fronto-temporal dementia : FTD)⁴⁷⁾ という概念が提唱されたが、いまだに名称や診断基準をめぐる論議は続いている。ここでは FTD を中心に、その概念と臨床症状について述べる。

I. 歴史的事項

Pick は 1892 年から 1906 年にかけて、前頭葉および側頭葉の限局性脳萎縮と特異な精神神経症状を呈した一連の症例を報告し³²⁾、その後 Alzheimer による Pick 小体の発見¹⁾を経て、1926 年に Onari と Spatz により限局性大脳皮質萎縮の状態に対して Pick 病の名称が与えられた³¹⁾。しかし、Pick 小体の有無の扱いをはじめ、臨床・病理学的な議論が続き、アルツハイマー病

(Alzheimer's disease : AD) のようなコンセンサスの得られた診断基準の確立には至らなかった。1980 年代になると画像診断技術の進歩により、著明な脳萎縮を示さないが、機能画像では脳の前方部の機能低下を示し、Pick 病と同様の臨床症状を呈する一群の症例が知られるようになり、イギリスのマンチェスターのグループが DFT という概念²⁸⁾を、スウェーデンのルンドのグループが frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type (非アルツハイマー型前頭葉変性症 : FLD) という概念⁷⁾を同時期に独立して発表した。しかしこれらは、やや概念が曖昧であったこともあり、広く受け入れられることにはならなかった。そこで 1994 年に、両グループは共同で萎縮部位により忠実に FTD という臨床的ならびに神経病理学的な概念⁴⁹⁾を提唱し、診断基準を示した。これにより臨床症状と画像所見から、従来からの Pick 病にまつわる病理学的な論議を先送りし、脳の前方部、すなわち前頭葉を中心に原発性の病変を有する非アルツハイマー型の変性性痴呆疾患を、包括的に診断することが可能となった。

その字面から誤解されることもあるが、FTD はあく

2005 年 6 月 6 日受稿

* Clinical pictures of dementia of frontal lobe type.

** 愛媛大学医学部精神科神経科 (〒791-0295 愛媛県東温市志津川) Kazuhiko HOKOISHI, Manabu IKEDA, Hirotaka TANABE : Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Sitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan.

0001-8724 05 Y500 論文 JCLS

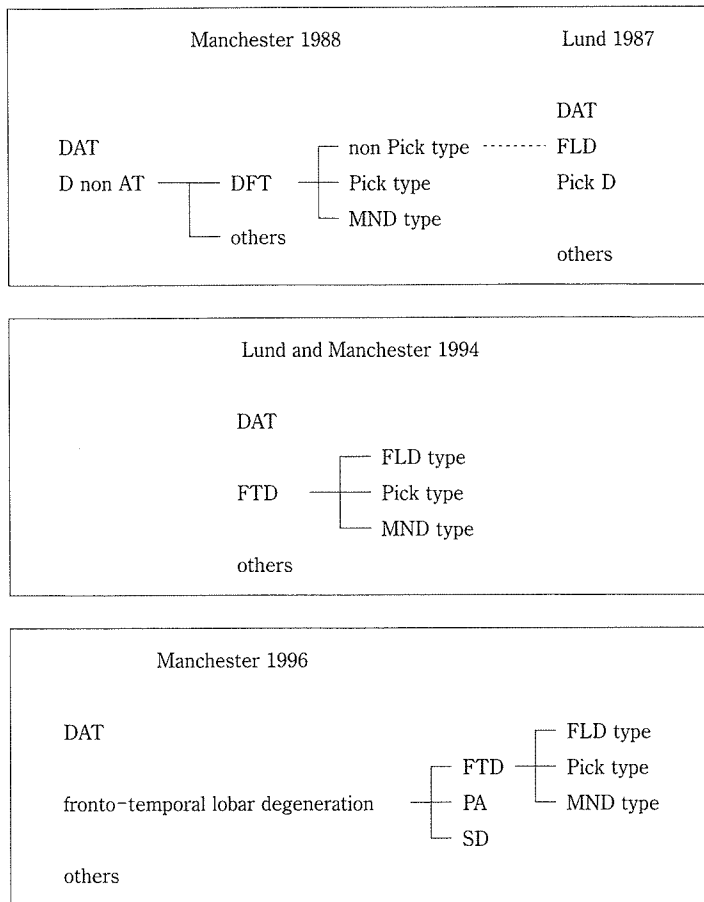


図 1 前頭葉型痴呆の概念の変遷

DAT : dementia of Alzheimer type

D non AT : dementia of non Alzheimer type

DFT : dementia of frontal lobe type

FLD : frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type

FTD : fronto-temporal dementia

FLD type : frontal lobe degeneration type

MND type : motor neuron disease type

PA : progressive non-fluent aphasia

SD : semantic dementia

(Hokoishi et al, 文献 12 より)

まで臨床的には前頭葉優位型 Pick 病に相当する概念であり、側頭葉優位の萎縮を呈し、失語症状を伴う側頭葉優位型 Pick 病を含む概念ではない。側頭葉優位の脳萎縮を呈する例については、FTD に先立って 1989 年にマンチェスターの Snowden らが語や物品の意味記憶 (semantic memory) の障害を呈し、従来、側頭葉優位型 Pick 病とされていた、語義失語を呈する変性性痴呆例に対して意味痴呆 (semantic dementia : SD) という概念を提唱している⁴¹⁾。SD は 1992 年 Hodges ら⁸⁾によって、その失語の特徴がより詳細に報告され、本邦では、従来、語義失語として知られていた症状の典型例が、この側頭葉優位の葉性萎縮例に認められることが明らかにされた⁴⁴⁾。しかし、それまで Pick 病の前頭葉優位型、側頭葉優位型として同一の疾患とみなされていたものが、FTD と SD という全く別の臨床症候群として取り扱われることによる混乱があり、1996 年にマンチェスターのグループは、前頭・側頭葉に原発性の病変を有する前頭側頭部脳変性症例に対し、前頭

側頭葉変性症 (fronto-temporal lobar degeneration : FTLD) という概念を新たに提唱した⁴²⁾。そして、これを臨床症状から FTD, SD, そしてシルビウス裂周辺に病変を持ち、非流暢性の失語症状を呈する progressive non-fluent aphasia (PA), の 3 型に分ける新しい分類を提唱し、その背景となる病理所見についても記載した。すなわち FTLD と FTD が混同されていることが散見されるが、FTLD は FTD のほかに、SD や PA も含んださらに広い包括概念である (図 1)。

II. 前頭側頭葉変性症の疫学

FTLD は AD, Lewy 小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies : DLB) に次いで 3 番目に多い変性性痴呆性疾患であるとされている²⁹⁾が、診断基準が変遷していることや初老期痴呆に対する疫学調査が極めて少ないため、これまでに FTD やそれを含む FTLD の頻度に関する詳細な報告は少ない。Neary は、FTD は初老期性痴呆の約 20% にみられた³⁰⁾と報告している。Ratna-

表 1 前頭側頭型痴呆 (FTD) の臨床的診断特徴

性格の変化と社会的行動の障害 (disordered social conduct) が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚、空間的能力、行為、記憶といった認知の道具的認知機能 (instrumental function) は損なわれないか、比較的良好に保たれる。

- I. 主要診断特徴
 - A. 潜在的発症と緩徐な進行
 - B. 社会的対人行動 (interpersonal conduct) の早期からの障害
 - C. 自己行動の統制 (regulation of personal conduct) の早期からの障害
 - D. 早期からの情意 (感情) 鈍麻 (emotional blunting)
 - E. 早期からの病識欠如
- II. 支持的診断特徴
 - A. 行動障害
 - 1. 自己の衛生や身なりの障害
 - 2. 精神の硬直化と柔軟性のなさ
 - 3. 気の散りやすさ (distractibility) と根気のなさ (impersistence)
 - 4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化
 - 5. 保続的行動と常同行動
 - 6. 使用行動
 - B. 発話・言語
 - 1. 発語量の変化 (altered speech output)
 - a. 自発話の低下と節約的発話
 - b. 促迫発話 (press of speech)
 - 2. 常同言語
 - 3. 反響言語
 - 4. 保続
 - 5. 緘黙症
 - C. 理学的徴候
 - 1. 原始反射
 - 2. 失禁
 - 3. 寡動, 固縮, 振戦
 - 4. 血圧の低下と不安定さ
 - D. 検査
 - 1. 神経心理: 前頭葉課題で有意な障害を示すが, 顕著な記憶障害, 失語, 視空間性障害は伴わない
 - 2. 脳波: 臨床的に明らかな痴呆があるにもかかわらず通常の脳波は正常
 - 3. (形態的あるいは機能的, ないしその両方の) 画像所見: 前頭葉あるいは側頭葉前方部, ないしその両者の優位な異常

(Neary et al, 文献 29 より)

valli らは初老期痴呆の地域住民における疫学的調査を行い, 108 人の対象患者のうち AD が 25%, FTLD は 15.7% にみられたと報告している³³⁾。1997 (平成 9) 年の中山町における筆者らの調査¹⁶⁾では、痴呆と診断された 65 歳以上の対象者のうち, AD 患者が 36% に対して FTLD 患者は 3% にすぎなかったが, 初老期に発病した患者が他の地域の精神科病院などに転出している可能性があり, 今後検討が必要である。他方, 1996 (平成 8) 年 1 月から 2002 (平成 14) 年 12 月までの, 筆者らの外来における連続症例では, 330 名の痴呆患者のうち, 臨床的に FTLD と診断された患者は 42 名

(12.7%) であった¹⁸⁾。このうち FTD は 22 名 (6%) であり, AD 患者は 215 名 (65.1%), DLB 患者は 22 名 (6.7%) であった。梶谷らは, 九州大学医学部附属病院の, ものわすれ外来を受診した 75 名の患者について, AD 患者 33 名 (45%) に対して FTD 患者は 5 例 (7%) であり, DLB 痴呆患者は 2 例 (3%) であったと報告している¹⁹⁾。したがって外来患者では FTLD 患者は AD 患者と比較して稀な疾患とはいえ, 初老期発症の痴呆症に限れば, その頻度はさらに高いと思われる。

表 2 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の一連の臨床症状 (clinical syndrome) でよくみられる所見

III. 支持的特徴
A. 65 歳以前の発症：一親等の親族に同症の家族歴
B. 仮性球麻痺、筋力低下と筋萎縮、筋線維束れん縮 (少数の患者で運動ニューロン疾患が随伴する)
IV. 除外診断的特徴
A. 病歴と特徴 (historical and clinical)
1. 発作性のエピソードを伴う突然発症
2. 発症と関連する頭部外傷
3. 早期からの重篤な健忘
4. 空間的見当識の障害
5. 思考の脈絡を欠く語間代性促進性発話 (logoclonic, festinant speech)
6. ミオクローヌス
7. 皮質脊髄性の脱力 (weakness)
8. 小脳性失調
9. 舞踏病アテトーシス
B. 検査
1. 画像所見：中心領域より後方優位の形態的ないし機能的障害、CT または MRI での多巣性脳病巣
2. 脳の代謝障害や炎症性疾患 (多発性硬化症、梅毒、AIDS、ヘルペス脳炎など) を示す所見
V. 相対的な除外診断的特徴
A. 典型的な慢性アルコール中毒の病歴
B. 持続性の高血圧
C. 血管性疾患 (狭心症、跛行など) の病歴

(Neary et al, 文献 29 より)

III. 前頭側頭型痴呆の臨床的特徴¹⁵⁾

Neary らは 1998 年に FTLD の臨床診断基準²⁹⁾をあらためて示し、この中では、FTD の臨床診断基準も 1994 年のものと比較すると、整理されたものとなっている (表 1, 2)。この臨床診断基準では、前頭葉優位型 Pick 病に認められる病識の欠如、人格変化などの臨床症状はほぼ包含され、AD との鑑別診断も十分可能なものとなっている。操作的診断基準にはなっているが、剖検例での裏付けはなされていない。FTD は病変が前頭葉から側頭葉前方部に限局し、それに由来する人格、行動変化をはじめとする前頭葉症候群を主徴とし、脳の後方部を中心にびまん性の脳萎縮を認め、記憶障害に加えて視空間性の障害や失行を呈する AD と対照的である⁹⁾。例えば、診察場面では、一般的に AD 患者は愛想が良く、場あわせ応答や取り繕い反応^{10,48)}がみられるが、FTD の患者は無関心が強く、我が道を行く行動 (going my way behavior)⁴⁷⁾があり、立ち去ってしまうこともある。以下、FTD の特徴的な臨床症状について述べる。

1. 病識の欠如

FTD では病識が病初期より欠如し、病感すら全く失われていると感じられることも多く、自己の能力低下に無関心であるように見える。病識は AD でも欠如するが質的に異なり、取り繕いがみられたり、自己の能力で遂行困難な事柄に直面すると、混乱し、不安、焦燥感が出現したりすることが多い。

2. 感情・情動変化

多幸的に変化していることが多いが、焦燥感が強く不機嫌を呈していることもあり、情意鈍麻や無表情もみられる。多幸的、児戯的な性格変化は、前頭葉眼窩面の障害が指摘されている³⁶⁾。異常な従順さ、柔和さがみられることもある。異常な従順さは、一般的には前頭葉損傷あるいは Klüver-Bucy 症候群のような側頭葉損傷でみられるが、側頭葉優位の萎縮を示す semantic dementia (SD) においてもしばしばみられ、神経解剖学的には扁桃体との関連が推測されている⁴⁵⁾。

3. 脱抑制・反社会的行動

欲求のおもむくままの、我が道を行く行動がみられ

る。これは、前方連合野から辺縁系への抑制が外れた結果と理解できる。ときに暴力行為がみられることはあるが、始終みられるわけではなく、常同行動が遮られたときや無理に集団作業療法に参加させようとしたときなどに出現しやすい。盗食や窃盗はしばしば認められるが、悪気はなく、指摘されてもあつげらんとしている。脱抑制は、前頭葉眼窩面の障害で出現すると言われて³⁶⁾、側頭葉との関連も指摘されている⁵⁰⁾。また、自閉症で注目されるようになった「心の理論 (a theory of mind)」は、他者の心を読んで、他者の行動に対応する社会知能に属する能力であると考えられている^{2,35)}。この社会知能に深く関わる脳部位は前頭葉眼窩皮質、上側頭回、ならびに扁桃体があげられる。FTDでもこれらの部位の障害と社会性の欠如がみられ、この理論からの神経心理学的ならびに神経放射線学的な検討が試みられている⁶⁾。

4. 自発性の低下

FTDでは、短期間ではあるが後述の常同行動が出現し、その後自発性の低下が進行することが多い。若年発症例では自発性が急速に低下し、数年で無為無動となることもある。自発性の低下は脳血管性痴呆でもみられる症状の1つであるが、FTDの場合、病初期には常同行動や落ち着きのなさと共に共存してみられることが多く、昼寝をしているかと思うと常同的に周遊に出かけるといったように、瞬時に行動が切り換わる。声をかけないと1日中同じ場所でじっとしている、脳血管性痴呆の自発性の低下とはかなり様相が異なる。

また、一部自発性の低下と関連があると考えられる症状に「考え不精」がある。特に検査場面では少し複雑な課題になると、自ら考えようとはせず、検者にやらせようとしたり、よく考えずに即座に答えたりすることがしばしばみられ、後述する立ち去り行動へと続くことも多い。このため、正確に認知機能を評価することは難しい。

5. 無関心

比較的初期からみられる。病棟でも他の患者に話しかけることはほとんど観察されない。考え不精や後述する立ち去り行動も無関心の関与が考えられる。通常、集団での活動やリハビリテーションにはなじまず、一人だけ寝そべったり、立ち去ったりすることもみられる。

6. 常同行動³⁷⁾

しばしばみられるが、自発性の低下が目立ち始めると速やかに消失するため、見過ごされる可能性もある。神経基盤としては、側頭葉から前頭葉底面の病変および尾状核頭部との関連が重視される。病棟や施設では

デイルームの決まった椅子に座るといった常同行動が形成されやすいが、日常生活では周徊 (常同的周遊) や常同的食行動異常が目立つことが多い。これらはADと鑑別の上で重要な症候であるといわれている^{3,21,38)}。言語面では、滞続言語の形で出現する。

1) 周徊・常同的周遊 (roaming)

高頻度に見られる症状であり²³⁾、数kmの同じコースを毎日歩き続け、その途中、神社などの賽銭泥棒や花や果物を盗つてくるといった軽犯罪行為がみられる場合には、しばしば社会的な問題となる。とくに男性患者に出現することが多い。初診時、冬でも真つ黒に日焼けしていることもよくあり、夏には脱水症状で倒れるまで歩き続けることもあるので、注意を要する。進行期まで道に迷うことはなく、地誌の見当識障害を有するADにおける徘徊とは対照的である。

2) 常同的食行動異常¹⁷⁾

決まった数少ない品目を毎日食べようとする。また、女性の場合は調理が常同的になり、同じ内容の食事を作ることが多い。2年間も夫の弁当の内容が同一だった例もある。

3) 時刻表的生活

常同行動が時間に強く規定された場合、時刻表的生活となり強迫性を帯びる。常同行動の時間的スパンは分・時間単位にとどまらず、日単位、週単位のこともあり、行動が曜日に規定されているような例もある。

4) 反復行為

進行期に出現することが多く、絶えず膝を手で擦り続ける、手をパンパンと叩くといった行動がみられる。言語面では同語反復や反復書字の形で現れる。

5) 強迫症状

比較的稀な症状である。症状自体は神経症でみられるものと同様であるが、自己の強迫症状に対する自我違和感が認められない点で異なる⁴³⁾。

7. 被影響性の亢進 (Stimulus-bound behavior)

FTDでみられる被影響性の亢進ないし環境依存症候群⁴⁷⁾は、前方連合野が障害され後方連合野への抑制が外れ、後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果、すなわち外的刺激あるいは内的要求に対する被刺激閾値が低下し、その処理が短絡的で反射的、無反省となったものと理解できる²⁵⁾。日常生活場面では、介護者が首を傾げるのを見て同じように首を傾げる反響ないし模倣行為、何かの文句につられて即座に歌を歌い出す、他の患者への質問に先んじて応じる、視覚に入った看板などの文字をいちいち読み上げるといった行為で現れる。検査場面では物品や検者の動作が提示されたときに、反応しないように指示して

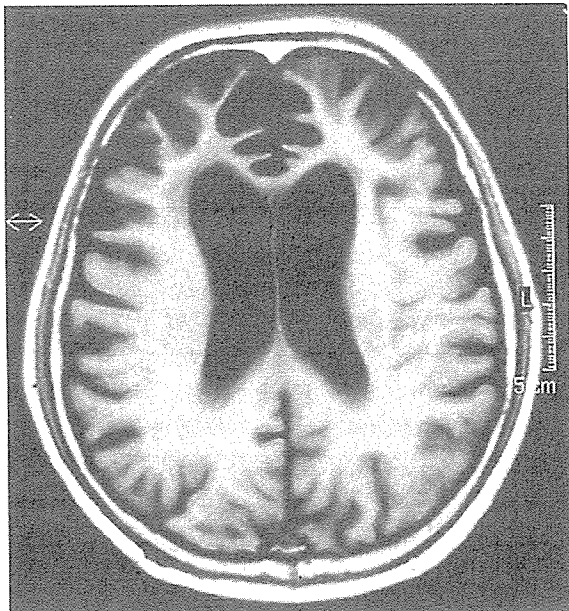


図2 FTD (Pick型) 患者の頭部 MRI T1 強調像
前頭葉の著明な萎縮を認める。

も模倣したり、強迫的に言葉で応じてしまう強迫的言語応答がみられる⁴⁰⁾。たとえば物品の場合は呼称し、検者がチョコの形の手を見せたときは「チョコ」、「2」などと言語化する。

8. 転導性の亢進、維持困難

ある行為を持続して続けることができない、注意障害、あるいは運動維持困難との関連が考えられる。必ずしも外界の刺激に対して過剰に反応するだけでなく、外界の刺激がなくても落ち着かない。立ち去り行動は診察・検査場面ではしばしば観察されるが、考え不精や転導性の亢進とも関連のある症状のように思われる。

9. 食行動の異常¹⁷⁾

ADでは食事をしたことを忘れ、食物の要求を繰り返すことはあってもFTDのように、急激な体重増加を伴うほどの大食は通常はみられない。FTDではその他にも甘い物、濃い味付けの物ばかりを好むといった嗜好の変化がみられ、特定のメニューにこだわり、決まった食物ばかりを食べようとする点(上述の常同的食行動異常)でもADと大きく異なる。病状の進行に伴い、発動性の低下のため、全く食事をしない、食物を飲み込まずに嘔み続ける、食べ遊びをするといったことがみられることもある。

IV. 初期症状について

ADの場合、記憶障害が多くの場合初発症状であり、かつ中核症状である。それでは、上記のように多彩な臨床症状を呈するFTDにも、ADの記憶障害に相当するような初発症状は存在するのであろうか。最近、筆者らはFTDの前駆症状と初発症状について、36例のFTD患者と17例のSD患者、そして52例のAD患者を比較検討した^{38,39)}。その結果、ADでは初発症状の6割以上が記憶障害であったが、FTDでは病初期から社会行動の異常が前景に立ち、加えて患者一人当たりの初発症状の数が多く、多彩であった。そしてこの症状の多様性こそがFTDの特徴であり、同時に臨床診断を困難にしている一因であると考えられた。

V. 前頭葉変性症型について

Pick病の病変部位は、ADが脳の後方優位であるのに対して、前方優位である。ADの萎縮部位は病初期には側頭葉内側部および頭頂葉に著明であり、側頭葉外側および前頭葉へと進展する⁴⁾。典型的な前頭葉優位型Pick病ないしFTDのPick型では、頭部CT、MRIでナイフの刃状の脳萎縮像を前頭葉、側頭葉前方部に認める(図2)。詳細は本誌の前頭葉型痴呆の病理を参照されたいが、FTDは病理学的には3つのサブタイプに分類されている。すなわちわが国でも多数の報告^{24,26)}がなされている、神経症状を合併する運動ニューロン型の他に、前頭葉と側頭葉に共通の病変分布を有する2つの神経病理学的変化のタイプが含まれている。1つは肉眼的な萎縮が軽度で、皮質の浅層に軽度から中等度のグリオーシスを伴い、神経細胞の脱落と海綿状変性がみられ、抗タウ、抗ユビキチン抗体で検出される異常な構造物も存在せず、前頭葉変性型(frontal lobe degeneration type: FLD型)と診断されるものである。もう1つは、皮質の全層にわたる高度の線維性グリオーシス、神経細胞内封入体、腫大神経細胞といったPick病の典型例の組織学的変化を有するものである。そして同程度の線維性グリオーシスを呈するが、封入体や腫大神経細胞がみられない症例は、Pick型と分類した上で、より確定的な組織学的分類が待たれるとされている。

FTDは上述のように病理組織学的な3つのサブタイプを含むとされながら、これらが3つの異なる疾患単位であるかどうかという点は留保されている⁴²⁾。FTDの臨床-神経病理学的対応では、神経症状を合併する運動ニューロン型は別にして、FLD型に関してはPick型とは臨床症状による鑑別はできないという見

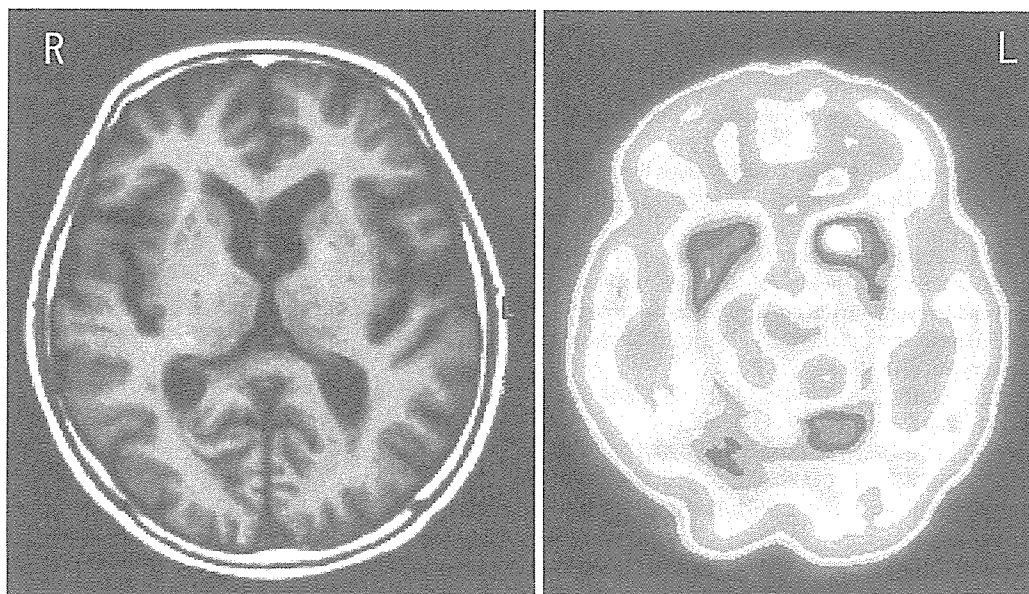


図 3

頭部 MRI では明らかな脳萎縮を認めないが、SPECT では脳の前方部の著明な血流低下を認める(文献 14 より)。

解が示されており、画像所見上、ナイフの刃状の萎縮などの特徴的な所見が認められないとされている以外は不明な点が多い。筆者らは画像所見上、脳の前方部に強い葉性萎縮を認め、脳の前方部の障害に由来する臨床症状を呈し、古典的な前頭葉優位型 Pick 病と考えられる症例と類似の臨床症状を呈し、SPECT にて脳の前方部の顕著な血流低下を認めながら、CT あるいは MRI では前頭葉あるいは側頭葉前方部に境界明瞭な、ナイフの刃状と称せられるような顕著な萎縮が認められない臨床例(図 3)を報告し¹¹⁾、本邦にも FLD 型が存在する可能性を示した。また、Kitagaki らは萎縮の程度の差異は白質の線維性グリオシスの程度の差異を反映していると考え、MRI の T2 強調像とプロトン像の前頭葉白質の信号強度を検討した²⁰⁾。その結果、MRI 上で脳の前方部に境界明瞭ではなく、ナイフの刃状でもない軽度の萎縮を呈している FLD 型と考えられた症例では、白質の線維性グリオシスが軽度であるため信号強度の変化が小さく、境界明瞭な限局性の萎縮を呈し、Pick 型と考えられる症例では白質の線維性グリオシスが高度であるため信号強度の変化が大きく、この相違から両者の鑑別が可能であることを指摘している。病理学的特徴が臨床症状と無関係であるという点については、自験例による FLD 型と Pick 型の臨床症状の比較では、臨床症状に有意な差を認めず¹²⁾、アメリカでも同様の報告がなされた²²⁾。しかし、

本邦では筆者らの報告を含めて FLD 型と思われる臨床報告^{5,11,27)}はあるものの、剖検例の報告はなく、Lund and Manchester group の FLD 型は、家族性の強い地域性疾患が含まれている可能性が高いという指摘¹⁴⁾もあり、今後の症例の蓄積、特に剖検例の報告による欧米の症例との比較検討が期待される。

おわりに

分子生物学的には 1998 年に、frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)の原因遺伝子が発見され¹³⁾、本邦でも兄弟例の報告²¹⁾もされるなど、FTD は分子生物学的にも注目されてきている。しかし、DFT は、脳の前方部の障害を有し、独特の臨床症状を呈する症例群に与えられた名称であったが、その後 FTD では、病理学的な概念が取り入れられ、さらに分子生物学的な要素も加わった結果、その取り扱いに混乱を来した印象がある。また、最近注目されているタウオパチーという新しい概念では、tau 蛋白の異常の有無からグループ分けを行っている³⁴⁾。いずれにせよ、最終的な確定診断は病理解剖ないし分子生物学的研究に帰すると考えられるが、診察室を訪れる痴呆性疾患患者の、ケアを含めた対応に症候学は重要であり、また、FTD は前頭前野の機能を研究する上でも有用なモデルを提供していると思われる。

文献

- 1) Alzheimer A : Über eigentartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 4 : 356-385, 1911
- 2) Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U : Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 21 : 37-46, 1985
- 3) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR : Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 : 178-186, 2000
- 4) 福原竜治, 池田 学, 田邊敬貴 : MRI. *日本臨牀* 61 : 436-441, 2003
- 5) 古川良子, 井関栄三, 小田原俊成・他 : 初老期・老年期発症の精神疾患として経過した後前頭葉変性型の前頭側頭型痴呆が疑われた2症例. *精神医学* 45 : 943-950, 2003
- 6) Gregory C, Lough S, Stone V, et al : Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : theoretical and practical implications. *Brain* 125 : 752-764, 2002
- 7) Gustafson L : Frontal-lobe degeneration of non-Alzheimer type. Clinical picture of and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 6 : 209-223, 1987
- 8) Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, et al : Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 115 : 1783-1806, 1992
- 9) Hodges JR, Patterson K, Ward R, Garrard P, et al : The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease : a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 13 : 31-40, 1999
- 10) 銚石和彦, 池田 学, 繁信和恵・他 : 「場合わけ, 取り繕い反応」により介護保険モデル事業において実際に必要な介護度よりも低く評価されたアルツハイマー病の1例. *精神科治療学* 14 : 1241-1244, 1999
- 11) 銚石和彦, 池田 学, 牧 徳彦・他 : 顕著な葉性萎縮を伴わない前頭側頭型痴呆の2例. *脳神経* 51 : 641-645, 1999
- 12) Hokoishi K, Ikeda M, Maki N, et al : Frontotemporal lobar degeneration : a study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12 : 393-399, 2001
- 13) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al : Association of missense and 5'-splice-site mutation in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 399 : 702-705, 1998
- 14) 池田 研二 : 前頭側頭型痴呆 (Fronto-temporal Dementia) の位置づけ. *精神経誌* 102 : 529-542, 2000
- 15) 池田 学, 森 悦朗 : ピック病における人格変化と行動異常. *老精医誌* 7 : 255-261, 1996
- 16) Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, et al : Increased prevalence of vascular dementia in Japan : a community-based epidemiological study. *Neurology* 11 : 839-844, 2001
- 17) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al : Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 : 371-376, 2002
- 18) Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H : Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 : 265-268, 2004
- 19) 梶谷康介, 中川康司, 尾籠晃司・他 : 九州大学医学部附属病院もの忘れ外来 (脳の健康クリニック) の現況 : 創立1年のまとめ. *老精医誌* 13 : 1063-1069, 2002
- 20) Kitagaki H, Mori E, Hirono N, et al : Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 18 : 367-378, 1997
- 21) 木谷友一, 小林克治, 林 眞弘・他 : Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) の兄弟例. *精神医学* 45 : 31-35, 2003
- 22) 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* 58 : 1803-1809, 2001
- 23) Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, et al : Pick's disease versus Alzheimer's disease : A comparison of clinical characteristics. *Neurology* 43 : 289-292, 1993
- 24) Mituyama Y, Tamiya S : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol* 36 : 592-593, 1979
- 25) 森 悦朗 : 前頭前野病変による行為障害・行動障害. *神経心理* 12 : 106-113, 1996
- 26) 中野今治 : 運動ニューロン疾患を伴う痴呆症/歴史・疾患概念・分類. *Clin Neurosci* 23 : 305-308, 2005
- 27) 成本 迅, 北林百合之介, 福永敏行・他 : Knife-blade 様の葉性萎縮を欠いた前頭側頭型痴呆の1症例—ピック型との行動障害パターンの違いについて—. *臨床精神医学* 30 : 179-183, 2001
- 28) Neary D, Snowden JS, Northen B, et al : Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 353-361, 1988
- 29) Neary D, Snowden JS, Northen B, et al : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51 : 1546-1554, 1998
- 30) Neary D : Overview of frontotemporal dementia and the consensus applied. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10 : 6-9, 1999
- 31) Onari K, Spatz H : Anatomische Beiträge zur Leben von der Pickschen umschriebene Grosshirnrinden-Atrophie (Picksche Krankheit). *Z Ges Neurol Psychiat* 101 : 470-511, 1926
- 32) Pick A : Über einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirn atrophie (gemische Apraxie). *Mischr Psychiat Neurol* 19 : 97-108, 1906
- 33) Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al : The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58 : 1615-1621, 2002
- 34) Rossor MN, Reresz T, Lantos PL, et al : Semantic

- dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain* 123 : 267-276, 2000
- 35) 齊藤 治：心の理論と前頭葉. *Brain Medical* 13 : 55-62, 2001
- 36) Spatz H : Über die Bedeutung der basalen Rinde. Auf Grund von Beobachtungen bei Picksher Krankheit und bei gedeckten Hirnverletzungen. *Z Neur* 158 : 208-232, 1937
- 37) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al : The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Research* 110 : 175-187, 2002
- 38) 品川俊一郎, 池田 学 : 前頭側頭型痴呆の前駆症状と初発症状. *老精医誌* 16 : 302-304, 2005
- 39) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, et al : Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared to Alzheimer's disease. (in submission)
- 40) Shimomura T, Mori E : Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Lancet* 352 : 623-624, 1998
- 41) Snowden JS, Goulding PJ, Neary D : Semantic Dementia : a form of circumscribed atrophy. *Behav Neurol* 2 : 167-182, 1989
- 42) Snowden JS, Neary D, Mann DMA : Fronto-Temporal Lobar Degeneration : Fronto-Temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia. Churchill Livingstone, New York, 1996
- 43) 高橋克朗：痴呆と常同強迫行動(Pick病など). *神経心理* 7 : 19-26, 1991
- 44) 田邊敬貴, 池田 学, 中川賀嗣・他 : 語義失語と意味記憶障害. *失語症研究* 12 : 153-167, 1992
- 45) 田邊敬貴 : 語義失語・その人となり—器質性病変と性格の変容—. *神経心理* 8 : 34-42, 1992
- 46) 田邊敬貴 : 前頭葉型痴呆. *KEY WORD* 1997-98, 松下正明・倉知正佳・樋口輝彦・編, 先端医学社, 東京, 1997, pp142-143
- 47) Tanabe H, Komori K, Ikeda M : Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration—based on the aspects of phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10 : 50-54, 1999
- 48) 田邊敬貴 : 痴呆の症候学. *神経心理学コレクション*, 医学書院, 東京, 2000
- 49) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 416-418, 1994
- 50) 山崎達二 : Pick 病の臨床病理学的研究 ; とくに人格変化を中心として. *精神誌* 68 : 891-908, 1966

Abstract

Clinical pictures of dementia of frontal lobe type

Kazuhiko Hokoishi, Manabu Ikeda, Hirotaka Tanabe

from

Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan.

The term "dementia of frontal lobe type (DFT)" was first proposed by the Manchester group (U. K.) in 1988. Later DFT was replaced by "fronto-temporal dementia (FTD)". FTD correspond to the so-called frontal lobe dominant Pick disease. FTD is the most common cause of cortical dementia, following Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies. FTD patients have a variety of behavioral and psychological symptoms, which may make it difficult to establish the initial diagnosis.

(Received : June 6, 2005)

Shinkei Kenkyu no Shinpo (Advances in Neurological Sciences), Vol. 49, No. 4, pp627-635, 2005.
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community

Tomohisa Ishikawa¹, Manabu Ikeda^{1*}, Naomi Matsumoto¹, Kazue Shigenobu¹, Carol Brayne² and Hirotaka Tanabe¹

¹*Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Japan*

²*Department of Public Health and Primary Care, Institute of Public Health, Cambridge, UK*

SUMMARY

Objective To estimate the rate that subjects with Mild Memory Impairment /Not Dementia (MMI/ND) shifted to dementia in a population-based cohort and to establish simple diagnostic methods for identification of high-risk persons for dementia.

Methods Subjects in a community-based elderly cohort of MMI/ND were followed longitudinally. Subjects were selected from the participants in the first Nakayama study. MMI/ND was defined as memory deficit with objective memory assessment, without dementia, impairment of general cognitive function, or disability in activities of daily living. The conversion rate was calculated using the person-year method.

Results At baseline, the sample consisted of 104 subjects (59 female; 45 male) selected from 1162 community dwellers aged over 65 year. During the five-year follow-up, 14 subjects died, 13 moved to other communities, and six refused to participate further. Eleven (10.6%) subjects were diagnosed with Alzheimer's disease (AD), five (4.8%) were diagnosed with vascular dementia (VaD), and six (5.8%) were diagnosed with dementia of other etiology. The annual conversion rate that MMI/ND shifted to AD is calculated on 8.5% per 100 person-year, and shifted to dementia on 16.1% per 100 person-year in this survey.

Conclusions The rate at which subjects with MMI/ND whose conditions shifted to dementia was the same as the rate that subjects with mild cognitive impairment (MCI) shifted to dementia in a previous report. It would be useful to identify groups of high-risk individuals for dementia by simple diagnostic methods. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—Mild Cognitive Impairment; Alzheimer's disease; MMSE; conversion rate; dementia; Nakayama study

INTRODUCTION

For a boundary or transitional state between aging and dementia, Kral proposed the conception benign senescent forgetfulness (Kral, 1962). Afterwards, cognitive impairment, no dementia (CIND) was advocated as a state characterized by lower cognitive performance than would be expected given the age and educational attainment of the person (Graham *et al.*, 1997). Recently, the term 'mild cognitive impairment (MCI)' was proposed to describe the transitional state

between normal cognition and Alzheimer's disease (AD) (Flicker *et al.*, 1991; Petersen *et al.*, 1997). MCI is increasingly recognized as an important public health problem because it is common and is associated with significant morbidity, especially the development of clinically diagnosed AD (Petersen *et al.*, 1999; Bozoki *et al.*, 2001; Morris *et al.*, 2001). Interest in MCI has been stimulated by the hope that pharmacologic intervention, such as cholinesterase inhibitors at this stage may delay or prevent progression to AD (Sherwin, 2000; Petersen *et al.*, 2005). Identification of subjects with MCI is gaining importance in the field of early preventive measures and community-based interventions for the emerge of dementia in public health (Dresser, 2000; Janus *et al.*, 2000; Meyer *et al.*, 2002a; Meyer *et al.*, 2002b). MCI subjects could be, as high-risk

*Correspondence to: Dr M. Ikeda, Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Toon city, Ehime, 791-0295, Japan. Tel: +81-89-960-5315. Fax: +81-89-960-5317. E-mail: miked@n.ehime-u.ac.jp

Contract/grant sponsor: Japan Society for the Promotion of Science.