

topsy patients, some investigations on EOD reported a low prevalence of DLB patients [4, 5, 27]. These findings suggest that the onset age of DLB seems to be considerably old.

Among our patients, FTLD was the second most common cause of dementia following AD among the EOD group (21.4%; AD/FTLD = 1.8:1) while it was relatively rare among the late-onset patients (4.9%; AD/FTLD = 12.5:1). Although this rate of FTLD in the EOD group is higher than in other studies in Japan [14, 15], it is not a surprising rate compared with those in other countries. Many studies in Western countries report that FTLD is the second most common cause of dementia following AD among early-onset patients [6, 28–30]. An epidemiological study in the UK showed that the rate of FTLD was 15.7% out of a total of 108 demented people aged <65 years, whereas the rate of AD was 25% (FTD/AD = 1:1.6) [29]. Although there are some familial and genetic cases among FTLD patients in Western countries and the pathoetiologic background of FTLD in Japan may be different from that in Western countries [28, 31], our results suggest that FTLD in Japan has been underestimated until now.

Turning to the changes of the proportion of subjects during the three sequential research periods, there were no significant differences between either demented subjects and nondemented subjects or between EOD patients and LOD patients. This result suggests that the proportion of EOD and LOD patients was not affected by the recent trend of increased awareness of dementia, although the number of all patients increased. Moreover, the severity of dementia at the first consultation did not differ during the research period. This may suggest that early diagnosis and early referral are still not enough even today. Further information about dementia for families and for general physicians is required.

There are a few methodological issues that should be taken into consideration to fully appreciate our results. Firstly, this study is based on memory clinic patients in the department of neuropsychiatry of a university hospital, thus it is not a purely community-based epidemiological study. Referral bias may affect the proportion of each diagnosis in this study. Relatively common causes of dementia such as AD or VaD may be treated by general physicians, and physicians may refer patients with aphasia or motor neuron symptoms to other neurological referral centers. Younger patients may be threatened with loss of employment due to dementia, which may lead the family and the general physician to refer the patient to a specialist. Older patients may have less oppor-

tunity of referral because of their age. This possible selection bias may affect the proportions of EOD and LOD patients. However, as we mentioned above, pure cross-sectional or population studies are impractical for rare diseases, and many epidemiological studies of dementia are intended for people over 65 years of age. Therefore, an assessment of a large number of consecutive patients at a memory clinic might be important. Furthermore, as our clinic is one of the few specialized clinics for demented people in our regional area where we can evaluate patients with MRI and HMPAO-SPECT, we believe our result is not inaccurate. Secondly, determining the age of onset and the duration of degenerative dementia is difficult. This study is based on the retrospective recall of caregivers, and it can be claimed that the informants' memories may have been inaccurate. Thirdly, in this study we clinically diagnosed AD, VaD, DLB, FTLD and other causes of dementia according to consensus diagnostic criteria. We did not perform pathological confirmations, so we cannot discuss the pathological background of our diagnoses. However, we routinely used the Neuropsychiatric Inventory [32] and Stereotypy Rating Inventory [33] for all patients in order to assess the psychiatric and behavioral symptoms of the patients. Moreover, we used a comprehensive frontal function assessment battery including motor series, conflicting instruction, digit span, word fluency test, trail making test, and the Stroop color-word test, for those in whom FTLD was suspected. As described previously, all patients underwent brain MRI and almost all patients underwent HMPAO-SPECT. All the patients with FTLD showed either frontal/temporal lobe atrophy on MRI, or frontal/temporal hypoperfusion on HMPAO-SPECT. Even when frontal system dysfunction was detected by neuropsychological tests in some patients with AD and VaD, they did not show frontal lobe atrophy on MRI or frontal hypoperfusion on HMPAO-SPECT. Therefore, we believe that our clinical diagnosis of the causes of dementia is the most accurate possible.

In conclusion, EOD patients are not rare, at least in memory clinics. There are many atypical causes of dementia among EOD patients such as FTLD or TBI, so clinicians have to take into consideration the specific clinical symptoms and histories of these diseases when examining such patients. Since in EOD patients the duration from their disease onset to consultation is longer, further information for the public and social support services for EOD patients are required.

References

- Treves T, Korczyn AD, Zilber N, Kahana E, Leibowitz Y, Alter M, Schoenberg BS: Presenile dementia in Israel. *Arch Neurol* 1986;43:26-29.
- McGonigal G, Thomas B, McQuade C, Starr JM, MacLennan WJ, Whalley LJ: Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974-1988. *BMJ* 1993;306:680-683.
- Newens AJ, Forster DP, Kay DW, Kirkup W, Bates D, Edwardson J: Clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type in the northern health region: ascertainment, prevalence, incidence and survival. *Psychol Med* 1993;23:631-644.
- Vraamark Elberling T, Stokholm J, Hogh P, Waldemar G: Diagnostic profile of young and middle-aged memory clinic patients. *Neurology* 2002;59:1259-1262.
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rosser MN: The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206-1209.
- Harvey RJ: Epidemiology of presenile dementia; in Hodges JR (ed): *Early-Onset Dementia. A Multidisciplinary Approach*. New York, Oxford University Press, 2001, pp 1-22.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Minimal state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 3 revised. Washington, American Psychiatric Association, 1987.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: 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* 1984;34:939-944.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- Miyayama K, Yonemura K, Ichinowatari N, Otuska T, Kasahara H, Kumamoto T, Kori N, Chiba H, Nagase T, Nagai M, Nishijima H, Yamazaki M: Epidemiological study of dementia in the period of 18-64 years in Japan (in Japanese). *Jap J Geriatr Psychiatry* 1997;8:1317-1331.
- Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, Takahashi J, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ata T, Ishizu H, Kuroda S: Frequency of early- and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* 2005;12:782-790.
- McMurtray A, Christine D, Mendez MF: Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:59-64.
- Harvey RJ, Rosser MN, Skelton-Robinson M: *Young Onset Dementia: Epidemiology, Clinical Symptoms, Family Burden, Support and Outcome*. London, Dementia Research Group, 1998, <http://www.dementia.ion-ucl.ac.uk>.
- Fujihara S, Brucki SM, Rocha MS, Carvalho AA, Piccolo AC: Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:592-595.
- Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR, Dartigues JF, da Silva Droux A, Hagnell O, et al: The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:736-748.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A: Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:574-580.
- Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A: Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999;53:1992-1997.
- Huff FJ, Growdon JH, Corkin S, Rosen TJ: Age at onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:27-30.
- Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, Albert M, Brandt J, Stern Y: Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* 1994;44:1215-1220.
- Woodburn KJ, Johnstone EC: Early-onset dementia in Lothian, Scotland: an analysis of clinical features and patterns of decline. *Health Bull* 1999;57:384-392.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-480.
- Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, Ishizaki J, Shimada M, Sato M, Hashimoto R, Shimada Y, Meguro M, Yamadori A, Sekita Y: Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch Neurol* 2002;59:1109-1114.
- Hogh P, Waldemar G, Knudsen GM, Bruhn P, Mortensen H, Wildschiodt G, Bech RA, Juhler M, Paulson OB: A multidisciplinary memory clinic in a neurological setting: diagnostic evaluation of 400 consecutive patients. *Eur J Neurol* 1999;6:279-288.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM: Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002;180:140-143.
- Ratnavalli E, Bayne C, Dawson K, Hodges JR: The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1615-1621.
- Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA: The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* 2004;62:506-508.
- Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:265-268.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
- Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Yasuka T, Komori K, Tanabe H: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res* 2002;110:175-187.

Do family caregivers perceive more difficulty when they look after patients with early onset dementia compared to those with late onset dementia?

Asuna Arai¹, Teruhisa Matsumoto², Manabu Ikeda^{2,3} and Yumiko Arai^{1*}

¹Department of Gerontological Policy, National Institute for Longevity Sciences (NILS), National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Aichi, Japan

²Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

³Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

SUMMARY

Objective To compare family caregiving situations for patients with early onset dementia (EOD) and late onset dementia (LOD), and to identify the specific problems experienced by relatives caring for EOD patients.

Methods The participants were chosen from 92 consecutive caregiver–patient dyads, comprising co-residing family caregivers and outpatients who fulfilled the diagnostic criteria for dementia. The patients were assessed according to cognitive function, neuropsychiatric disturbances and the severity of dementia. The caregivers completed a self-administered questionnaire that included items on their sociodemographic status and caregiving situation. Caregiver burden was assessed by the Japanese version of the Zarit Burden Interview.

Results In total, 68 dyads were eligible for the analysis, 14 of which included patients with EOD and 54 of which included patients with LOD. There were no significant differences between the two groups in terms of patient clinical features, duration of caregiving, number of hours during which caregivers were relieved per day or number of hours of caregiving per day. No significant associations were detected between the type of dementia and caregiver characteristics (such as health status) or caregiver burden, even after adjusting for confounding variables. However, the caregivers of EOD patients had greater perceived difficulties due to patient behavioural disturbances than did the caregivers of LOD patients.

Conclusions Our findings demonstrated that additional resources, such as care services, should be provided for sufferers of EOD, in order to allow family caregivers to cope with difficulties associated with patient behavioural problems. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—family caregivers; early onset dementia; presenile dementia; late onset dementia; senile dementia; care services

INTRODUCTION

It is well established that caring for a relative with dementia is a difficult task, which can lead to stress, physical and mental health problems, and even high

morbidity and mortality among family caregivers (Baumgarten *et al.*, 1992; Schulz *et al.*, 1995; Kiecolt-Glaser *et al.*, 1996; Schulz and Beach, 1999; Kiecolt-Glaser *et al.*, 2003; Vitaliano *et al.*, 2004). Most previous studies of this issue have focused on older patients with dementia (that is, individuals aged ≥ 65 years). However, Freyne *et al.* (1999) demonstrated that caregivers of early onset dementia (EOD) patients (that is, individuals aged < 65 years) were more likely to have a longer duration of caregiving, less social support and a heavier

*Correspondence to: Dr Yumiko Arai, Department of Gerontological Policy, National Institute for Longevity Sciences (NILS), National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), 36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu-shi, Aichi 474-8522, Japan.
E-mail: yarai@nils.go.jp

caregiver burden than those caring for late onset dementia (LOD) patients. Previous studies have also indicated that situations involving younger caregivers and/or younger patients are associated with an increased caregiver burden (Freyne *et al.*, 1999; Schneider *et al.*, 1999).

Therefore, it is clearly important to assess the problems faced by caregivers of EOD patients, and to ensure that they receive appropriate external assistance and social support. The formal care services in Japan provided under the Long-Term Care (LTC) insurance scheme is one of the important sources of social support. Kumamoto *et al.* (2006) reported that the use of such care services reduced feelings of burden among the caregivers of frail elderly patients. However, the LTC insurance scheme might be less easy for sufferers of EOD to access, as it is mainly targeted at individuals aged ≥ 65 years. The shortage of service provision has been indicated in other countries such as Ireland and the UK (Freyne *et al.*, 1999; Chaston *et al.*, 2004; Coombes *et al.*, 2004). This might be partly due to the fact that the issue has yet to be recognized as a public-health concern, owing to the relatively small prevalence of EOD sufferers compared with LOD sufferers (Karasawa, 1992).

There is a need to raise awareness of EOD as a public-health concern, and to identify the unmet requirements of EOD sufferers and their family caregivers with respect to caregiving situations, specific difficulties and caregiver burden-associated factors. The objectives of the present study were thus to compare family caregiving situations for individuals with EOD and LOD, and to clarify the specific problems experienced by the caregivers of the former.

METHODS

Participants

The subjects were chosen from a total of 92 caregiver-patient dyads, comprising co-residing family caregivers and consecutive outpatients seen at Ehime University Hospital, Japan, between June 2004 and December 2005. Informed consent was obtained from all of the subjects. Differential diagnoses were made by employing the NINCDS-ADRDA (McKhann *et al.*, 1984) for probable Alzheimer's disease, consensus criteria (Neary *et al.*, 1998) for Frontotemporal lobar degeneration, DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) for Vascular dementia, and consensus guidelines (McKeith *et al.*, 1996) for Dementia with Lewy bodies. Patients were assessed in terms of their

cognitive function, neuropsychiatric disturbances and the severity of dementia, using the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein *et al.*, 1975), the Neuropsychiatric Inventory (NPI; Cummings *et al.*, 1994; Hirono *et al.*, 1997) and the Clinical Dementia Rating (CDR) scale (Hughes *et al.*, 1982), respectively. The age at first hospital visit of the patients was identified from their charts.

Measures

The caregivers responded to a set of self-administered questions that included items addressing their socio-demographic status. The caregivers were also asked to state the number of hours per day they provided care for the patients and the number of months that they had cared for them. In addition, they were asked to estimate the number of hours per day that they were temporarily relieved of their duties or were able to leave the patients.

The health status of the caregivers was evaluated using two subscales of the 28-item General Health Questionnaire (GHQ; Goldberg and Hillier, 1979; Narita, 1994): the somatic symptoms subscale, and the anxiety and insomnia subscale. The sums of the scores in each subscale according to a four-point Likert scale were used as indices of the somatic symptoms and anxiety and insomnia of the caregivers, respectively, and ranged from 0 (healthiest) to 21 (least healthy). The Cronbach's coefficient alpha values for the somatic symptoms and anxiety and insomnia were 0.858 and 0.898, respectively.

The perceived difficulties caused by patient behavioural disturbances were assessed using 15 items from the Troublesome Behaviour Scale (Asada *et al.*, 1994, 2000). The caregivers were asked to state how much difficulty they experienced due to patient behavioural disturbances according to a four-point Likert scale. All of the items were summed, in order to reveal the perceived difficulties caused by patient behavioural disturbances, with scores ranging from 0 (little difficulty) to 45 (a lot of difficulty). The Cronbach's alpha value was 0.879.

Caregiver burden was assessed using the Japanese version of the Zarit Burden Interview (J-ZBI), which has well-documented validity and reliability (Arai *et al.*, 1997).

Statistical analyses

We divided the caregiver-patient dyads into two groups based on the age of the patient at their first visit to the hospital: those aged < 65 years were assigned to

the EOD group, and those aged ≥ 65 years were assigned to the LOD group. The characteristics of the two groups were compared using Fisher's exact tests or Mann-Whitney tests. The associations among the patient variables and the caregiver variables were analyzed using the Spearman's rank order correlation coefficients for both groups. The associations between the probability of EOD and the caregiver variables were evaluated by calculating the odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Logistic regression models were used to estimate the crude ORs and the ORs adjusted for the potential confounding factor. The independent variables were assumed to be continuous in view of their goodness-of-fit to the data. In addition, Mantel extension tests were used to assess linear trends across the tertile categories of the caregiver measures, with the exceptions of anxiety and insomnia, and perceived difficulties due to patient behavioural disturbances. These variables were classified into three groups, in order to include a similar number of subjects in each category.

The criterion for statistical significance was $p < 0.05$ for all analyses. All calculations were performed using SAS version 9.1.3 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTS

Characteristics of patients and caregivers

In total, 24 of the 92 caregiver-patient dyads were excluded from the analysis due to missing data (14 dyads) or because the individuals were not living together (10 dyads). Of the 68 dyads that were eligible for further analyses, 14 were assigned to the EOD group and the remaining 54 were assigned to the LOD group.

Table 1 shows the characteristics of the patients and their caregivers in the two groups. There were no significant differences in cognitive function (MMSE), behavioural disturbances (NPI) or the severity of dementia (CDR) between the EOD and LOD patients. The caregivers in the EOD group were significantly younger and more likely to have a job than those in the LOD group.

Family caregiving situations in the EOD and LOD groups

There were no significant differences between the two groups in the caregiving situations (Table 2). The perceived difficulties caused by patient behavioural disturbances appeared to be greater in the EOD group, although this trend was not statistically significant.

Correlations of caregiver and patient variables

Among the EOD group, the caregivers' anxiety and insomnia and J-ZBI score were positively correlated with the patient NPI score (Table 3). On the other hand, among the LOD group, there were significant associations between most of the caregiver variables and the patient NPI and CDR scores (Table 4).

Health, difficulties and burden of caregivers in the EOD and LOD groups

The crude ORs of the EOD and LOD groups showed no significant differences in any of the caregiver variables (model 1; Table 5). Adjusting for patient age slightly increased the ORs (model 2). Additional adjustments were made for the NPI and CDR scores (model 3), because they were strongly correlated with the caregiver variables (see above). The results demonstrated that caregivers of EOD patients were more likely to perceive difficulties due to patient behavioural disturbances than caregivers of LOD patients (p value for trend = 0.041). Although the OR for the anxiety and insomnia of caregivers was found to be significant, no linear trend was observed across the categories of the variable (p value for trend = 0.182).

DISCUSSION

Patients with EOD and LOD in the present study did not show differences in their clinical features, including cognitive function, behavioural disturbances and disease severity. Nevertheless, a multiple logistic regression analysis demonstrated that the caregivers of the EOD patients had greater difficulties in coping with patient behavioural disturbances than the caregivers of LOD patients. This implied that a difference in a factor other than patient clinical features caused additional difficulties for caregivers coping with behavioural disturbances of EOD sufferers.

Although relatively few studies have compared the psychosocial effects of differences in the onset of dementia on patients, previous finding should be noted. Prohaska *et al.* (1987) noted that people generally tend to attribute their symptoms to aging, especially older individuals or those with less-severe symptoms. Hence, the psychosocial effects of a disease might vary between patients depending upon the point in their lives at which the symptoms occur.

The early onset of disease could potentially have a greater impact on their behaviour and clinical features,

Table 1. Characteristics of patients and caregivers in the EOD and LOD groups

	Early onset (<i>n</i> = 14)	Late onset (<i>n</i> = 54)	<i>p</i> value ^a
<i>Patient</i>			
Age	60.5 [59.0, 63.0]	78.0 [72.0, 80.0]	<0.001
Years since first visit to the hospital	1.5 [0.0, 4.0]	1.0 [0.0, 2.0]	0.255
Female	7 (50.0)	24 (44.4)	0.769
<i>Diagnosis</i>			
Alzheimer's disease	10 (71.4)	32 (59.3)	0.081
Vascular dementia	1 (7.1)	7 (13.0)	
Frontotemporal lobar degeneration	3 (21.4)	2 (3.7)	
Dementia with Lewy bodies	0 (0.0)	9 (16.7)	
Other types of dementia	0 (0.0)	4 (7.4)	
Cognitive function (MMSE) ^b	20.0 [13.0, 23.0]	22.0 [18.0, 25.0]	0.220
Behavioural disturbances (NPI)	11.5 [9.0, 19.0]	8.5 [4.0, 24.0]	0.832
<i>Severity of dementia (CDR)</i>			
0	0 (0.0)	1 (1.9)	0.344
0.5	4 (28.6)	19 (35.2)	
1	3 (21.4)	17 (31.5)	
2	5 (35.7)	10 (18.5)	
3	2 (14.3)	7 (13.0)	
<i>Caregiver</i>			
Age	61.5 [57.0, 66.0]	70.0 [63.0, 74.0]	0.011
Female	8 (57.1)	44 (81.5)	0.078
<i>Relationship to the patient</i>			
Spouse as caregiver	13 (92.9)	39 (72.2)	0.152
Adult child as caregiver	0 (0.0)	7 (13.0)	
Daughter-in-law as caregiver	0 (0.0)	7 (13.0)	
Other	1 (7.1)	1 (1.9)	
Employment status ^c /employed	8 (57.1)	14 (26.4)	0.052
<i>Subjective economic status</i>			
High	2 (14.3)	8 (14.8)	0.771
Middle	7 (50.0)	32 (59.3)	
Low	5 (35.7)	14 (25.9)	

Data are shown as the median [25 percentile, 75 percentile] or *n* (%).

^aCalculated using the Fisher's exact test for nominal variables and the Mann-Whitney test for ordinal/interval variables between the EOD and LOD groups.

^bOne missing data point in each group.

^cOne missing data point in the LOD group.

which might increase the difficulties and burdens experienced by their caregivers. Young age among caregivers of dementia patients has also been identified as a predictor of increased burden (Freyne *et al.*, 1999; Schneider *et al.*, 1999). This implies that younger caregivers are less likely to be sufficiently prepared for the role, perhaps due to reduced understanding and acceptance of the disease.

In the current study, we did not identify a greater caregiver burden, but rather greater perceived difficulties by the caregivers of the EOD group. However, behavioural disturbances of patients with dementia

clearly increase the risk of caregiver burden (Coen *et al.*, 1997; Donaldson *et al.*, 1998; Arai and Washio, 1999; Coen *et al.*, 1999; Rymer *et al.*, 2002). Thus, the fact that the caregivers in our study perceived difficulties in coping with patient behavioural disturbances could be regarded as a precursor of caregiver burden. The difficulties perceived by the caregivers of the EOD patients might therefore eventually lead to caregiver burden if appropriate assistance is not provided.

The assistance provided to family caregivers can include formal care services that are intended to

Table 2. Caregiving situation in the EOD and LOD groups

Caregiving situation	Early onset (<i>n</i> = 14)	Late onset (<i>n</i> = 54)	<i>p</i> value ^a
Duration of caregiving (months)	24.0 [13.0, 36.0]	24.0 [6.0, 55.0]	0.574
Hours of caregiving per day	4.5 [3.3, 8.0]	2.0 [0.0, 4.5]	0.054
Hours caregivers are relieved per day	2.0 [1.5, 8.0]	4.0 [2.0, 24.0]	0.368
Caregiver measure (score)			
Somatic symptoms ^b	8.5 [7.0, 13.0]	9.0 [4.0, 12.0]	0.474
Anxiety and insomnia ^b	10.0 [9.0, 13.0]	8.0 [5.0, 12.0]	0.106
Perceived difficulties due to patient behavioural disturbances ^c	9.0 [4.0, 15.0]	4.0 [0.0, 13.0]	0.053
Caregiver burden (J-ZBI) ^d	21.0 [15.0, 36.0]	18.0 [11.0, 34.0]	0.686

Data are shown as the median [25 percentile, 75 percentile].

^aCalculated using the Mann-Whitney test for ordinal/interval variables between the EOD and LOD groups.

^bScores ranging from 0 to 21.

^cScores ranging from 0 to 45.

^dScores ranging from 0 to 88.

Table 3. Correlations between patient and caregiver variables in the EOD group (*n* = 14)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Patient age	1.000								
2. Caregiver age	0.709*	1.000							
Patient measure									
3. Cognitive function (MMSE)	-0.146	-0.135	1.000						
4. Behavioural disturbances (NPI)	0.115	0.138	-0.284	1.000					
5. Severity of dementia (CDR)	0.058	0.079	-0.626**	0.307	1.000				
Caregiver measure									
6. Somatic symptoms	-0.114	-0.180	0.095	0.368	0.065	1.000			
7. Anxiety and insomnia	0.027	-0.100	-0.077	0.544**	0.087	0.652**	1.000		
8. Perceived difficulties due to patient behavioural disturbances	0.353	0.414	-0.178	0.440	0.485	0.159	0.527	1.000	
9. Caregiver burden (J-ZBI)	0.058	0.176	-0.287	0.774*	0.450	0.449	0.641**	0.413	1.000

Spearman's rank order coefficient:

p* < 0.01; *p* < 0.05.

Table 4. Correlations between patient and caregiver variables in the LOD group (*n* = 54)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Patient age	1.000								
2. Caregiver age	-0.021	1.000							
Patient measure									
3. Cognitive function (MMSE)	-0.104	0.041	1.000						
4. Behavioural disturbances (NPI)	0.076	-0.181	-0.219	1.000					
5. Severity of dementia (CDR)	0.130	-0.105	-0.678*	0.535*	1.000				
Caregiver measure									
6. Somatic symptoms	0.332**	-0.153	0.056	0.315**	0.264	1.000			
7. Anxiety and insomnia	0.248	-0.123	-0.140	0.488*	0.396*	0.760*	1.000		
8. Perceived difficulties due to patient behavioural disturbances	0.224	-0.167	-0.253	0.572*	0.523*	0.355**	0.366*	1.000	
9. Caregiver burden (J-ZBI)	0.138	-0.147	-0.189	0.630*	0.576*	0.583*	0.735*	0.504*	1.000

Spearman's rank order coefficient:

p* < 0.01; *p* < 0.05.

Table 5. ORs of the EOD and LOD groups associated with caregiver variables pertaining to health, perceived difficulties and caregiver burden

Caregiver measure	Model 1	Model 2		Model 3	
	Crude OR (95% CI)	Age-adjusted OR* (95% CI)	<i>p</i> -value for trend [†]	Age-/NPI-/CDR- adjusted OR** (95% CI)	<i>p</i> -value for trend [†]
Somatic symptoms	1.05 (0.92, 1.21)	1.17 (0.91, 1.62)	0.558	1.33 (0.95, 2.19)	0.731
Anxiety and insomnia	1.09 (0.96, 1.25)	1.24 (0.94, 1.80)	0.112	2.18 (1.06, 9.98)	0.182
Perceived difficulties due to patient behavioural disturbances	1.05 (0.99, 1.14)	1.22 (1.03, 1.68)	0.062	1.29 (1.05, 2.06)	0.041
Caregiver burden (J-ZBI)	1.00 (0.97, 1.04)	1.05 (0.97, 1.15)	0.669	1.08 (0.98, 1.25)	0.731

*Adjusted for patient age by a logistic regression model.

**Adjusted for patient age, and CDR and NPI scores by a logistic regression model.

[†]*p*-value for trend calculated by the Mantel extension method using categorized variables.

address caregiving needs and to promote social networking. Recent community-based studies have supported the notion that relatively few services are available for EOD patients and their family caregivers (Freyne *et al.*, 1999; Chaston *et al.*, 2004; Coombes *et al.*, 2004). Moreover, it has been suggested that poor provision of care services could prolong the duration of caregiving, consequently leading to the isolation of caregivers of EOD patients. It is therefore essential that additional resources should be allocated to sufferers of EOD, in order to allow family caregivers to better cope with the difficulties caused by patient behavioural problems and to develop more appropriate formal and informal sources of social support.

A couple of limitations to the present study should be noted. First, the small sample size made it difficult

to generalize the findings. Second, patient age at first visit to the hospital was used to distinguish EOD patients from LOD patients. This cut-off point remains possible that misclassification could induce bias into the results. Third, as the present study focused on one time point of a long disease trajectory, further investigation will be needed to assess whether the clinical features of the EOD and LOD patients progress differently over a longer time span.

Despite these considerations, our study has several strengths. First, it is one of only a few studies to compare the psychosocial effects of the onset of dementia on patients and their family caregivers. Second, we found a significant difference in the perceived difficulties caused by patient behavioural disturbances in the caregivers of the two groups. Overall, our findings provide valuable insights that could be used to improve the current services for EOD patients and their family caregivers. We strongly believe that improved knowledge will enhance public awareness, and promote more accessible care services, which will benefit both EOD patients and their caregivers.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ACKNOWLEDGEMENTS

The present study was partially supported by grants provided by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (Grant No. 14570375; Principal investigator: Dr. Yumiko Arai), and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Grant No. H19-025; Principal investigator: Dr. Yumiko Arai). The authors would like to thank the

KEY POINTS

- Previous reports have indicated the shortage of service provision for patients with EOD and their family caregivers. However, relatively few studies have compared the psychosocial effects of differences in the onset of dementia on patients.
- The caregivers of EOD patients in the present study had greater perceived difficulties due to patient behavioural disturbances than did the caregivers of LOD patients, although patients with EOD and LOD did not show differences in their clinical features.
- Additional resources, such as care services, should be provided for sufferers of EOD, in order to allow family caregivers to cope with difficulties associated with patient behavioural problems.

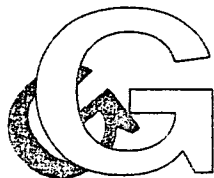
late Prof. H. Tanabe and members of the Higher Brain Function Group of the Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine for their support. The authors are also grateful to Prof. S. H. Zarit (Penn State University) for his valuable comments.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. American Psychiatric Association: Washington, DC; American Psychiatric Association.
- Arai Y, Kudo K, Hosokawa T, *et al.* 1997. Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden interview. *Psychiatry Clin Neurosci* **51**: 281–287.
- Arai Y, Washio M. 1999. Burden felt by family caring for the elderly members needing care in southern Japan. *Aging Ment Health* **3**: 158–164.
- Asada T, Kinoshita T, Kakuma T. 2000. Analysis of behavioral disturbances among community-dwelling elderly with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **14**: 160–167.
- Asada T, Yoshioka M, Morikawa S, *et al.* 1994. Development of a troublesome behavior scale (TBS) for elderly patients with dementia. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* **41**: 518–527 (Abstract in English).
- Baumgarten M, Battista RN, Infante-Rivard C, *et al.* 1992. The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *J Clin Epidemiol* **45**: 61–70.
- Chaston D, Pollard N, Jubb D. 2004. Young onset dementia: a case for real empowerment. *J Dementia Care* **12**: 24–26.
- Coen RF, O'Boyle CA, Coakley D, Lawlor BA. 1999. Dementia carer education and patient behaviour disturbance. *Int J Geriatr Psychiatry* **14**: 302–306.
- Coen RF, Swanwick GRJ, O'Boyle CA, Coakley D. 1997. Behaviour disturbance and other predictors of carer burden in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **12**: 331–336.
- Coombes E, Colligan J, Keenan H. 2004. Evaluation of an early onset dementia service. *J Dementia Care* **12**: 35.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, *et al.* 1994. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**: 2308–2314.
- Donaldson C, Tarrier N, Burns A. 1998. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **13**: 248–256.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. 'Mini mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189–198.
- Freyne A, Kidd N, Coen R, Lawlor BA. 1999. Burden in carers of dementia patients. Higher levels in carers of younger sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry* **14**: 784–788.
- Goldberg DP, Hillier VF. 1979. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* **9**: 139–145.
- Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, *et al.* 1997. Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory a scoring system for neuropsychiatric disturbances in dementia patients. *No To Shinkei* **49**: 266–271 (Abstract in English).
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL. 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140**: 566–572.
- Karasawa A. 1992. Shoroki-chiho no yubyoritsu. *Jpn J Geriatric Psychiatry* **3**: 637–642 (in Japanese).
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, *et al.* 1996. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**: 3043–3047.
- Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, *et al.* 2003. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 9090–9095.
- Kumamoto K, Arai Y, Zarit SH. 2006. Use of home care services effectively reduces feelings of burden among family caregivers of disabled elderly in Japan: preliminary results. *Int J Geriatr Psychiatry* **21**: 163–170.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, *et al.* 1996. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* **47**: 1113–1124.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M. 1984. 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.
- Narita K. 1994. The factor structure of a General Health Questionnaire in a Japanese community sample: using a 28-item version. *Jpn J Gerontology* **16**: 19–28 (in Japanese).
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, *et al.* 1998. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* **51**: 1546–1554.
- Prohaska TR, Keller ML, Leventhal EA, Leventhal H. 1987. Impact of symptoms and aging attribution on emotions and coping. *Health Psychol* **6**: 495–514.
- Rymer S, Salloway S, Norton L, *et al.* 2002. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **16**: 248–253.
- Schneider J, Murray J, Banerjee S, Mann A. 1999. Eurocare: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease. I. Factors associated with carer burden. *Int J Geriatr Psychiatry* **14**: 651–661.
- Schulz R, Beach SR. 1999. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *J Am Med Assoc* **282**: 2215–2219.
- Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. 1995. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist* **35**: 771–791.
- Vitaliano PP, Young HM, Zhang J. 2004. Is caregiving a risk factor for illness? *Curr Dir Psychol Sci* **13**: 13–16.

特集

ピック病・再考



ピック病の症状・経過について

品川俊一郎*¹, 池田 学*²

抄録

ピック病は脱抑制, 常同行動や自発性の低下などの特徴的な社会行動の障害や人格変化を呈する疾患群であり, 潜行性に発症して比較的進行が早いことが知られている。しかしながら現在まで多数例での長期の自然経過の報告はほとんどなく, 病期分類に関しても前頭葉優位型と側頭葉優位型を区別して行ったものはない。ピック病の臨床病理相関を明らかにし, おおのの亜型での症状と経過を明らかにすることが求められる。

Key words : Pick's disease, frontotemporal dementia, behaviour, progress, staging

老年精神医学雑誌 18 : 591-597, 2007

はじめに

およそ100年前にArnold Pickが前頭-側頭葉の限局性萎縮と特徴的な精神症状や言語症状を呈する症例を報告し²⁰, その後の嗜銀性神経細胞封入体(ピック小体)の発見を経て, 1926年にこの一連の臨床症状を呈する葉性萎縮例はピック病と命名された²¹。その後欧米ではピック小体の取り扱いをめぐってピック病の病理診断に関する議論が続いていた。

1980年代後半に, 従来ピック病と呼ばれていた疾患群に対し, ManchesterのグループとLundのグループがほぼ同時に類似の疾患概念を独立して発表し, 1994年には両グループが共同でFTD(frontotemporal dementia)という臨床的・病理学的な概念を提唱して診断基準を示した²⁰。しかし, このFTDにはそれまで側頭葉優位型ピック病と呼ばれてきた一群が含まれなかったため,

1996年にManchesterのグループがFTLD(frontotemporal lobar degeneration)という上位概念を提唱し, これを臨床症状と萎縮部位から, 前頭葉が主として障害されるFTD, 側頭葉が主として障害されるSD(semantic dementia: 意味性認知症), 頭頂葉にまで病変が及ぶPNFA(progressive non-fluent aphasia: 進行性非流暢性失語)に分類した²⁰。

詳細なピック病の概念の変遷に関しては本稿の主題ではないが, 本稿においてピック病という用語はピック小体の有無にかかわらず, 広義の前頭葉優位型ピック病(FTDとほぼ同義)と側頭葉優位型ピック病(SDを中核とした一群)をあわせた用語として用いることを確認しておく。

ピック病の症状

ピック病の臨床症状に関しては, 現在まで多くの精神科医によって詳細な記載がなされてきた。それらのうちで主要なものを表1に挙げる。前頭葉や側頭葉前方部が障害されるピック病においては, 社会行動の障害や人格変化が主たる症状であ

*1 Shunichiro Shinagawa : 東京慈恵会医科大学精神医学講座

*2 Manabu Ikeda : 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野

*1 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

表1 ビック病の主要な症候学的記載

1926年	Stertz	前頭葉型と側頭葉型の臨床的特徴
1927	Schneider C	欲動的脱制止, 滯続現象 (stehende Symptom)
1934	Braunmühl & Leonhard	考え不精 (Denkfaulheit)
1936	Guiraud	PEMA 症候群 (palilalie, écholalie, mutisme, amirnie)
1938	古川	巣症状として失語, 失書が著明
1947	Mallison	自動化した行為の一時的阻止, 衝動亢進
1954	Klages	発動性減弱 (Antriebsschwäche)
1981	吉田, 松下	立ち去り行動
1985	Tissot	PES 症候群 (palilalia, echolalia, stereotypic behavior)
1999	田邊	わが道を行く行動

り, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) のような記憶力障害や視空間機能障害は通常は目立たない。以下にピック病の主要な症状を概観する^{1, 8, 12, 14, 30)}。

1. 精神症状・行動の障害

前頭葉優位型ピック病では病初期から出現する。側頭葉優位型ピック病では病期の進行にしたがって出現するとされてきたが, 近年になり側頭葉優位型のピック病でも比較的早期から出現する可能性が示唆されている^{1, 30)}。

1) 病識の欠如

病初期より病識は欠如しており, とくに古典的な前頭葉優位型のピック病では病感すら失われていると感じられることが多い。そのためしばしば治療の導入に困難をきたす。

2) 社会的対人行動の低下・脱抑制

本能のおもむくままに行動する「わが道を行く行動 (going my way behavior)」が出現する³¹⁾。具体的には礼儀, 行儀作法が失われ, 窃盗や盗食などの反社会的行動や軽犯罪もしばしば認められる (ただし本人には悪意はない)。これは前方連合野から辺縁系への抑制が外れた結果とも解釈できる。衝動的な暴力行為が認められることもあるが, これは常同行為が遮られたときに出現するこ

とが多い。このような脱抑制は前頭葉眼窩面の障害で出現するが, 前頭葉全体に病変が進み自発性の低下が顕著になるとあまり目立たなくなる。

3) 対人接触の調節障害・無関心

比較的病初期から認められ, 自己の整容や身なりに対しても周囲への対応に関しても無関心になる。検査場面で自らは考えようとせずに検者にやらせようとしたり, よく考えずに即答したりする。これを「考え不精 (Denkfaulheit)」と呼びその一部が無関心に関連していると考えられる。また診察場面で散見される立ち去り行動も無関心の関与が考えられている。

4) 感情・情動変化

情意鈍麻, 無表情が初期から出現しやすい。脱抑制と関連して多幸的に変化していることも多いが, 焦燥感が強く不機嫌を呈していることもあり, 一部には冷たく疎通性の得られない例もある。多幸的, 児戯的な性格変化は前頭眼窩面の障害との関連が指摘されている。

5) 自発性の低下

病状の進行に伴って意欲や自発性の低下が顕著になっていくことが多い。脳血管性認知症における自発性の低下との違いは, ビック病の場合は常同行動や落ち着きのなさと同居してみられること

がある点である。前述の「考え不精」は自発性の低下とも関連していると考えられている。一般的に自発性の低下は前頭葉内側面、とくに前部帯状回との関連や前頭葉穹窿面との関連が指摘されている^{4,21)}。

6) 常同行動

日常生活において常同的な周遊 (roaming)、常同的な食行動、常同的な発話 (反復言語、滯続言語など) を呈する²¹⁾。これらはADとの鑑別にも重要となる症状である。生活が時刻表的になり、強迫性を帯びることもある。進行すると膝を手で擦り続けたり、手をパチパチと叩いたりするような反復行動がみられることもある。このような常同行動は基底核の病変によっても生じることから¹⁸⁾、前方連合野から大脳基底核の抑制が外れた結果と理解できる²²⁾。

7) 食行動異常

甘いものや味の濃いものへ嗜好が変わったり、大食になったり、決まった少数の食品や料理に固執する常同的な食行動が出現したりする場合が多い¹⁹⁾。女性の場合調理が常同的となり、同じメニューばかり作るようになることもある。このような食行動異常はしばしば Klüver-Bucy 症候群との関連で論じられる。

8) 被影響性の亢進

日常生活場面では、介護者と同じ動作をしてみるといった反響もしくは模倣行為、視覚に入った文字を読み上げる、他者への質問に先んじて応じるといった行為で現れる。これは前方連合野が障害されて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、すなわち外的刺激や内的要求に対する非刺激閾値が低下し、その処理が短絡的で反射的になったものと考えられる³¹⁾。

9) 転導性の亢進、維持困難

ある行為を持続して続けられない、注意障害あるいは運動維持困難との関連が考えられる。外界の刺激の有無にかかわらず、落ち着かないことが多い。前述の立ち去り行動も、この転導性の亢進

との関連も考えられる。

2. 言語症状

1) 滯続言語 (stehende Redensart)、同語反復 (palilalia)、反響言語 (echolalia)

滯続言語 (stehende Redensart) は同じ話やフレーズを、質問の内容にかかわらず繰り返す発話を指す。病初期では意味のある程度まとまった文章であるが、しだいに短く内容も乏しくなっていくことが多い。同語反復 (palilalia) は短い語句を繰り返し言う現象を指し、たとえば「今日は何日ですか」と尋ねると「14日、14日、14日…」などと反復する。反響言語 (echolalia) は問われた言葉をオウム返しに言う現象を指し、たとえば「お名前は?」と尋ねると「お名前は」と答えたりする。これらの言語症状は前述の常同行動や被影響性の亢進との関連が指摘されている。また、同語反復はパーキンソン病や進行性核上性麻痺といった疾患でも生じることがあるが、これらの場合はピック病で生じる症状とは性質が異なる¹¹⁾。

2) 語義失語

側頭葉優位型のピック病においては「語義失語」と呼ばれる特徴的な失語像を呈することが多い。この語義失語と呼ばれる失語像は Arnold Pick の症例でもすでに報告されているが、近年になるまでその詳細な検討はなされてこなかった。

典型的な語義失語例では語の意味記憶が選択的に障害され、たとえば「鉛筆」を見せても名前が答えられない。語頭音を「エンピ」まで与えても語頭音効果がみられず、複数の物品から指し示すように指示しても、「鉛筆」を選ぶことができない。これらが通常の語想起障害、語健忘とは異なる点であるが、鉛筆を持って字を書くことは可能であり、物品としての意味は理解している。すなわち「えんぴつ」という語彙が欠落した状態である。この語義失語は左側頭葉の限局性の萎縮によって生じる。右側頭葉の障害あるいは両側性の障害では相貌の意味記憶障害や物品の意味記憶障害が生じ、親しい人間の顔も既知感がなくなるとい

ったことが出現する^{13,39)}。

3) 進行性非流暢性失語

上記の失語症状以外にも、ピック病などの変性疾患によって失語が選択的に出現している時期の病態を表す用語として、進行性非流暢性失語がある。ただし病理学的には、ADや非特異的变化を呈する症例もこの概念に含まれている。この進行性非流暢性失語においては左シルビウス裂周囲や中心前回などに限局した病変があり、喚語困難や呼称障害で始まり、音韻性の錯語や意味理解の障害を伴う非流暢な失語が出現し、その他の認知症症状は目立たない。この一群についてはMesulamの緩徐進行性失語 (slowly progressive aphasia without generalized dementia; SPA) や原発性進行性失語 (primary progressive aphasia; PPA), FTLDの下位概念としてのPNFAなど互いにオーバーラップするが異なる臨床症候群が提唱されている^{19,20,29)}。

2) ピック病の経過

ピック病は潜行性に発症し、進行性の経過をたどる。経過は比較的早く、全経過を通じて10年以内に病状が進行することが多いといわれる。Cambridgeのグループはピック病剖検例61例の発症からの平均寿命は 6.0 ± 1.1 年であったと報告し⁹⁾、San Franciscoのグループは臨床診断例103例で前頭葉優位型ピック病 (FTD) の発症からの平均寿命は 8.7 ± 1.2 年であると報告した²⁰⁾。また前頭葉優位型ピック病 (FTD) とADおのおの70例の進行経過を比較した研究では、前頭葉優位型ピック病はADに比べて有意に進行が早く、ADLの低下の速度も速いことが報告されている²⁰⁾。ただしここで注意しなければならないことは、前述のような精神症状のため、近年までピック病に対して早期からの抗精神病薬投与や精神科病院入院による加療が行われてきたという経緯がある点である。それらによる影響も少なからずあると考えられ、疾患の自然経過は依然として明らかではないといえよう。

長期にピック病の経過を観察した報告が近年まで少なかったため²⁰⁾、ピック病においてはADにおけるClinical Dementia Rating (CDR)¹⁰⁾のような標準化された病期分類はない。古典的にはSchneider, BraunmühlとLeonhard, Sjögrenらなどにより3期に分類されてきた。比較的最近の病期分類としてはわが国では小林らの病期分類¹⁶⁾ (表2)、欧米ではCummingsらによる分類などがある³⁾ (表3)。しかしながらこれらはピック病の臨床亜型を正確に鑑別したうえで分類したものではない。前頭葉優位型ピック病と側頭葉優位型ピック病では症状の出現頻度や出現順序が異なることも明らかになりつつあり¹⁵⁾、少なくとも前頭葉優位型ピック病と側頭葉優位型ピック病はおおの別に病期分類を行う必要がある。臨床亜型ごとに病期分類を明らかにすることが、正確な病態の把握および治療やケアの方法の確立につながると考えられる。

また最近では病理所見からの病期分類の試みもなされており、Sidneyのグループは剖検された前頭葉優位型ピック病の重症度を病理所見から4群に分類したうえで、それが認知症自体の重症度や経過年数と一致したと報告している^{2,17)}。

一般的には病初期に万引きなどの社会的逸脱行為が出現し、仕事や家事に対して無関心になる、同じことばかり繰り返すといった症状で周囲に気づかれることが多い。筆者らによる前頭葉優位型ピック病 (FTD) と側頭葉優位型ピック病の中核をなすSDの初発症状の比較研究においては、前頭葉優位型ピック病は行動面での障害を中心とした多彩な初発症状があり、「自発性低下」と「常同行動」といった一見相反するような症状が並存して初発症状として多く認められた²⁰⁾。また、たとえば「とくにこれといった理由がないが、料理の味が落ちた」というような非特異的な日常生活上の変化も多かった。逆にある程度進行した前頭葉優位型ピック病で目立つ「易刺激性」や「食行動異常」は初発症状としてはそれほど多くはなかった。側頭葉優位型ピック病の中核をなすSDの

表2 ビック病の病期分類

第1期	欲動的脱制止を中心とする性格の変化が目立つが、知的能力などの障害は軽い
第2期	滞続言語、失語などの言語機能の障害、自発性の障害、特徴的な接触性障害および認知症が目立つ
第3期	精神荒廃が目立ち、無言、不潔症、痙縮、原始反射などが出現し、ついには寝たきりの状態となる

(小林一成, 新井平伊, 池田研二, 小坂憲司: Pick 病の Computed Tomography, 精神神経学雑誌, 86: 401-416, 1984)

表3 ビック病の症状経過

第Ⅰ期 (発病から1～3年)	人格: 関心の喪失 判断力: 障害 実行能力: 計画および抽象思考の低下 記憶: 比較的保たれている 視空間見当識: 正常 言語: 正常あるいは失名辞, 迂回操作 計算力: 比較的保たれている Klüver-Bucy 症候群: 症状が部分的に顕在化 運動系: 正常 脳波: 正常
第Ⅱ期 (発病から3～6年)	言語: 常同言語, 言語理解不良, 失語 記憶: 比較的保たれている 視空間見当識: 比較的保たれている 判断力: 低下 実行能力: 低下 運動系: 比較的正常 脳波: 基礎律動の徐波化 CT/MRI: 前頭葉と側頭葉の両方または片方の局所性萎縮 PET/SPECT: 両側前頭葉の低代謝あるいは低血流
第Ⅲ期 (発病から6～12年)	言語: 緘黙あるいは意味不明の発話 記憶: 低下 視空間見当識: 低下 認識: 高度に障害 運動系: 錐体外路症状または錐体路症状と錐体外路症状の混在 脳波: 全般性徐波あるいは前頭・側頭の徐波化 CT/MRI: 前頭葉と側頭葉の両方または片方の局所性萎縮 PET/SPECT: 両側前頭葉の低代謝あるいは低血流

(Cummings JL, Benson DF: Pick's disease. *In* Dementia; A clinical approach, 2nd ed., ed. by Cummings JL, Benson DF, Butterworth-Heinemann, Boston, 1992)

初発症状は言語障害が多く、とくに喚語困難、錯語、語理解の障害が一般的であった。

中期になると前述した人格変化や行動異常が顕著になる。行動面では同じ行為を繰り返す常同行動が目立ち、習慣化した行動以外の生産的な行動は困難となる。また考え不精となり、周囲への態

度は無配慮で非協力的なものとなるため、他者との疎通性が低下する。さらに滞続言語や反響言語なども目立つようになる。しかし、これらの人格面での変化に比べて記憶力や視空間認知能力はこの時期でも比較的保たれており、これがADとは大きく異なる点である。

末期になると、自発性が顕著に低下して膝をさすり続けるような反復行為が前景に立つ生活になる。さらに症状が進むと寝たきりになり、錐体路症状や錐体外路症状なども出現する。

なお、臨床例と剖検例をあわせた96例のピック病の予後を調査した研究では、緘黙や神経徴候、嚥下困難を伴う患者は生命予後が不良であったと報告されており^{6,7)}、前述のSan Franciscoのグループの報告では筋萎縮性側索硬化症を合併するタイプは予後不良であったとされている²⁶⁾。また前頭葉優位型ピック病31例を検討し、頭部MRI上で萎縮が顕著であったものは進行が早かったとした報告もある⁹⁾。

■ おわりに

近年の疾患概念の変化によりピック病という用語は姿を消し、前述のFTLDあるいはFTDという概念がそれに変わるようになった。そのFTDも病理学的あるいは遺伝学的に多様な背景をもつ疾患集合であることが明らかになりつつある。しかし、新しい概念が複雑になればなるほど、臨床的にはピック病の概念が有用になることが多い印象もある。いずれにせよ、ピック病ないしFTLDの症状と経過を考えるうえで、今後はその組織病理学的な背景と臨床症状や経過との相関を明らかにし、臨床亜型ごとの特徴を抽出することが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR : Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **69** : 178-186 (2000).
- 2) Broe M, Hodges JR, Schofield E, Shepherd CE, et al. : Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology*, **60** (6) : 1005-1011 (2003).
- 3) Cummings JL, Benson DF : Pick's disease. *In Dementia ; A clinical approach*, 2nd ed., ed. by Cummings JL, Benson DF, Butterworth-Heinemann, Boston (1992).
- 4) Cummings JL : Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, **50** (8) : 873-880 (1993).
- 5) Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, et al. : Progression in frontotemporal dementia ; Identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, **63** (11) : 1627-1631 (2006).
- 6) Grasbeck A, Horstmann V, Englund E, Passant U, et al. : Evaluation of predictors of mortality in frontotemporal dementia ; Methodological aspects. *Int J Geriatr Psychiatry*, **18** (7) : 586-593 (2003).
- 7) Grasbeck A, Englund E, Horstmann V, Passant U, et al. : Predictors of mortality in frontotemporal dementia ; A retrospective study of the prognostic influence of pre-diagnostic features. *Int J Geriatr Psychiatry*, **18** (7) : 594-601 (2003).
- 8) Gregory CA, Hodges JR : Frontotemporal dementia ; Use of consensus criteria and prevalence of psychiatric features. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, **9** : 145-153 (1996).
- 9) Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, et al. : Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*, **61** (3) : 349-354 (2003).
- 10) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, et al. : A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, **140** : 566-572 (1982).
- 11) Ikeda M, Tanabe H : Two forms of palilalia ; A clinicoanatomical study. *Behavioural Neurology*, **5** : 241-246 (1992).
- 12) 池田 学, 森 悦朗 : ピック病における人格変化と行動異常. *老年精神医学雑誌*, **7** : 255-261 (1996).
- 13) 池田 学, 小森憲治郎, 田辺敬貴 : 意味記憶とその障害. *精神医学*, **41** (1) : 35-40 (1999).
- 14) 池田 学, 田辺敬貴 : 前方型痴呆の神経心理学. *精神神経学雑誌*, **102** (2) : 113-124 (2000).
- 15) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, et al. : Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **73** (4) : 371-376 (2002).
- 16) 小林一成, 新井平伊, 池田研二, 小阪憲司 : Pick病のComputed Tomography. *精神神経学雑誌*, **86** : 401-416 (1984).
- 17) Kril JJ, Halliday GM : Clinicopathological staging

□特集

- of frontotemporal dementia severity ; Correlation with regional atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17 (4) : 311-315 (2004).
- 18) Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, et al.: Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions ; A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain*, 112 (Pt. 3) : 699-725 (1989).
- 19) Mesulam MM : Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*, 11 (6) : 592-598 (1982).
- 20) Mesulam MM : Primary progressive aphasia ; Differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 22 (4) : 533-534 (1987).
- 21) 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).
- 22) Onari K, Spatz H : Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickchen umschriebenen Grosshirnrinden-atrophie ('Pickische Krankheit'). *Ztschr Ges Neurol Psychiatr*, 101 : 470-511 (1926).
- 23) Pasquier F, Lebert F, Lavenu I, Guillaume B : The clinical picture of frontotemporal dementia ; Diagnosis and follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10 [Suppl. 1] : 10-14 (1999).
- 24) Pick A : Über einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *Monatsschr Psychiatr Neurol*, 19 : 97-108 (1906).
- 25) Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, Leverenz JB, et al.: Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 65 (3) : 397-403 (2005).
- 26) Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, et al.: Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*, 65 (5) : 719-725 (2005).
- 27) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, et al.: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res*, 110 (2) : 175-187 (2002).
- 28) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H : Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 (2) : 74-80 (2006).
- 29) Snowden JS, Neary D, Mann DMA : Fronto-temporal lobar degeneration ; Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Churchill Livingstone, New York (1996).
- 30) Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, et al.: Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70 : 323-332 (2001).
- 31) Tanabe H, Ikeda M, Komori K : Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration ; Based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10 [Suppl. 1] : 50-54 (1999).
- 32) 田邊敬貴 : 強迫症状の神経心理学. *脳の科学*, 21 : 815-823 (1999).
- 33) 田邊敬貴 : 側頭葉の病変による痴呆. *最新精神医学*, 10 (1) : 21-27 (2005).
- 34) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 : 416-418 (1994).

家族性アルツハイマー病症例の 神経心理学的所見

Neuropsychological findings of patients with familial Alzheimer's disease

熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野

熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野教授

Mamoru Hashimoto 橋本 衛

Manabu Ikeda 池田 学

Summary

家族性アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) 症例と孤発性 AD 症例の神経心理所見を比較した。常染色体優性遺伝形式をとる家族性 AD 症例では、孤発性 AD 症例と同様、きわめて多様な神経心理所見を呈していた。AD としては非典型的な失語や視覚認知障害、前頭葉機能障害などの単一の認知機能が選択的に障害される variant 型の認知機能障害パターンを示す遺伝子変異例も存在した。アポリポ蛋白 E (APOE) ϵ 4 多型の研究では、 ϵ 4 をもつ症例はもたない症例よりも記憶障害が強い一方で言語や視覚構成障害が軽く、 ϵ 4 をもつ症例ともたない症例では認知機能障害のパターンが異なっていた。APOE ϵ 4 多型と記憶障害との関連性以外には特定の遺伝子変異と認知機能障害との関連は現時点では明らかではなく、今後の研究課題と考えられた。

Key words

- 家族性アルツハイマー病
- 孤発性アルツハイマー病
- variant 型アルツハイマー病
- APOE ϵ 4 多型
- 神経心理所見

はじめに

現在アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の発症に深く関わる遺伝子として確立されているものとして、アミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein ; APP) 遺伝子、プレセニリン (presenilin ; PSEN) 1 遺伝子、プレセニリン 2 (PSEN2) 遺伝子、アポリポ蛋白 E (apolipoprotein E ; APOE) ϵ 4 遺伝子多型がある。前 3 つの遺伝子変異は常染色体優性遺伝形式をとる家族性早発性 AD を引き起こし、後者は晩発性の家族性ならびに孤発性 AD の発症を促進する主要な危険因子として知られている。本稿では、最初に APP, PSEN1, PSEN2 の変異と神経心理所見との関連を述べ、その後 APOE ϵ 4 多型が AD の認知機能に及ぼす影響について述べることにする。

APP, PSEN1, PSEN2 変異と 神経心理所見

典型的な孤発性 AD は、記憶障害で発症し、その後実行機能障害、視覚構成障害、言語障害などの認知機能障害が加わり、やがて全般性認知状態に至る経過をたどることはよく知られている。この一般的な症状の進展パターンは、AD の特徴的病理所見とされる、神経原線維変化と老人斑の脳皮質への拡がりを反映していると

考えられている。脳機能画像においても、初期には海馬領域、後部帯状回に限局していた血流低下部位が、進行とともに側頭頭頂連合野や前頭連合野に拡がること示されており、病理所見、臨床症状の進展とよく対応している。

APP 変異による AD 症例¹¹⁻¹³⁾が1991年に初めて報告されて以来、PSEN1変異による症例¹⁴⁾、PSEN2変異による症例報告¹⁵⁻¹⁷⁾が相次ぎ、すべて合わせると優に100を超えるケースが報告されている。しかし、家族性 AD の詳細な神経心理所見を記載した文献が少ないため、一部の症例での検討にはなるが、その多くの症例では認知機能障害として記憶障害で発症し、その後言語や構成機能などが障害される、孤発例と類似の進行パターンを呈していた。最初に家族性 AD 症例と孤発性 AD 症例の間の認知機能(記憶、言語、視空間認知)の差を詳細に検討したのは Swearer ら¹⁸⁾である。彼らの研究では、家族性症例と孤発性症例間で認知機能の差はなかったが、この研究では家族性 AD 症例がわずか7例しか含まれていないという問題点があった。Duara らの報告¹⁹⁾では、家族性 AD 症例のほうが孤発性 AD 症例よりも若干呼称の成績が良いという結果であったが、呼称以外の認知機能に差は認めなかった。しかしこの研究でも、家族性の定義が曖昧であるといった方法論上の問題があった。AD 関連遺伝子の多様性を考慮すると、多数の症例を比較する研究では、家族性 AD 症例と孤発性 AD 症例を比較するのではなく、PSEN1変異症例と孤発性症例の比較のように原因遺伝子を1つに限定して比較すべきであろう。そこで、Warrington らは、24例の家族性 AD 症例 (APP 変異例6例、PSEN1変異例13例、残りは遺伝子不明例)と26例の孤発性 AD 症例の認知機能を比較した¹⁰⁾。さらに彼らは、家族性 AD 症例の中の PSEN1変異例のみを選択し、その群と孤発症例群の認知機能を比較した。その結果は、孤発症例のほうが物品呼称の障害が強い一方で、言語性知能が保たれるといった一見矛盾した結果となっている。これらの研究報告から、家族性 AD 症例のほうが呼称が保たれる可能性が考えられるが、研究方法の問題や、呼称の成績と言語性知能が乖離するという矛盾した結果などを考慮すると、この知見の

信頼性は低いと考えられる。より確実な知見を得るためには、さらに多数症例での検討が必要となるが、遺伝子変異症例の絶対数が少ないことを考慮すると、現実問題として多数症例間の比較によって神経心理所見を特定する方法は不可能に近いであろう。



PSEN1 遺伝子変異をもつ自験 家族性アルツハイマー病例¹¹⁾

筆者らが経験した PSEN1 変異兄弟例を紹介する。

症例 1 65歳、右利き男性、尋常高等小学校卒、工場勤務
主訴：物忘れ

現病歴：X-3年頃から、物忘れがみられはじめ、同じ話を何度も繰り返したり用事を忘れてりするようになった。徐々に物忘れは悪化し、X-1年頃から10分前の出来事も忘れてしまうようになった。また言葉が出にくくなり、字も書きにくくなったため、精査目的でX年、当時筆者が勤務していたA病院に入院となった。

神経学的所見：特記すべき異常所見なし。

神経心理学的所見：意識は清明で、礼節は保たれていた。性格は穏やかで、異常行動も目立たない。近時記憶障害は著しく数分前の出来事も想起できなかった。3単語の遅延再生では5分後には記憶したことすら憶えていなかった。言語は、喚語困難が強く指示代名詞が多数混入していたが、錯語は目立たなかった。理解も低下し、複雑な内容の会話理解は困難であった。書字は漢字、仮名ともに障害され、読字の障害も伴っていた。立方体の模写が可能であり、視覚構成機能は保たれていた。観念運動失行、観念失行いずれも認めなかった。計算は、1桁の引き算でも間違ふときがあり、著しい障害を認めた。

画像所見：頭部MRI(magnetic resonance imaging)では、側頭葉内側部に強調を有するびまん性大脳萎縮を認め、FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography)では両側前頭側頭葉のブドウ糖代謝の低下を認めた。

症例 2 (症例 1 の弟) 57歳、右利き男性、中学卒、染物

会社勤務

主訴：物忘れ，性格変化

現病歴：X-1年春，義母の葬儀を忘れ参列せず，そのときに初めて物忘れに気づかれた。X-1年12月から，会社で作業能率の低下を指摘されるようになった。加えて，勤務中に工場裏で新聞を燃やし暖をとっていたり，腕立伏せ，シャドーボクシングをして仕事をしないなどの行動異常がみられはじめた。元来きれい好きで掃除，入浴も進んで行っていたが，X年になってから汚れていても平気で同じ服を着ており，家族が指摘しても着変えようとしなくなった。また以前はすぐに怒り出していたのが，あまり怒らなくなった。物忘れ，行動異常の精査目的でX年4月，A病院に入院した。

神経学的所見：軽度の両手の姿勢時振戦を認めること以外には特記事項なし。

神経心理学的所見：意識は声明で診察時の礼節は保たれていた。記憶，見当識障害が著明で，加えて喚語困難，了解障害などの言語症状が目立っていたが，失行はなく，前頭葉機能検査もほぼ正答した。

画像所見：頭部MRIでは，著明な側頭葉内側部の萎縮，中等度の頭頂葉萎縮を認め，FDG-PETでは両側側頭頂葉のブドウ糖代謝の低下を認めた。

表1は自験2症例の神経心理所見をまとめたものである。2症例ともに，初期から記憶障害が顕著であった。記憶以外の認知機能については，100単語呼称やWAB AQ (Western aphasia battery aphasia quotient) 低値から示されるように言語障害が強く，一方で視覚構成障害を認めない共通した認知機能障害のパターンを呈していた。さらに症例2では病初期から人格変化・行動異常が明らかであり，この症状は症例1には認められなかった。遺伝子解析では両例ともに，PSEN1 E123K 変異を認めた。今回提示した自験2症例において，初発症状が記憶障害であるという点は，典型的な孤発性ADと差はない。しかし，言語障害が目立つ一方で構成障害を認めない認知機能障害のパターンはやや特異であり，本例のPSEN1変異と言語障害との関連性が推測される。一方で，症例2のみで行動異常を認める点に着目すれば，同じ遺伝子変異を有していても，精神症状は異なる可能性

表1 自験2症例の神経心理学的所見

	症例1	症例2
記憶・見当識障害	+	+
失語	+	+
書字障害	+	+
視覚構成障害	-	-
失行	-	-
人格変化・行動異常	-	+
MMSE	16	14
WAB AQ	76	77
100単語呼称	72/100	69/100
WAIS-R VIQ	65	64
PIQ	76	83
FSIQ	67	71

MMSE：mini-mental state examination, WAB AQ：Western aphasia battery aphasia quotient, WAIS-R：Wechsler adult intelligence scale-revised, VIQ：verbal IQ, PIQ：performance IQ, FSIQ：full-scale IQ

が考えられる。さらに，PET所見では，症例1では前頭側頭葉のブドウ糖代謝低下を，症例2では側頭頭頂葉の代謝低下を認め，低下部位の分布も異なっていた。糖代謝の低下の違いは，神経病理変化の分布パターンの相違を反映していると考えられ，これらの所見を総合すると，本2症例では，共通した遺伝子変異を有し，一見類似した認知機能障害のパターンを示しているものの，神経病理学的な変化の拡がりはかなり異なっていることが推測された。すなわち，同じ遺伝子変異でも神経心理症状の基盤となる大脳皮質の障害パターンは異なる可能性が示唆された症例であった。また，人格変化や行動異常が目立っていた症例2ではその症状から前頭葉機能の低下が推測されたが，前頭葉機能を評価する認知機能検査での低下はなく，またPETでも前頭葉の代謝低下を認めず，一方で性格・行動変化がみられない症例1で前頭葉代謝の低下を認めた事実は，行動異常や性格変化の機能局在の同定の難しさを示している。



Variant型を呈する遺伝子変異例

1982年に Mesulam ら¹²⁾は，数年にわたって失語症状

が漸次進行するが、全般的認知症症状は明らかではない変性疾患症例を報告し、緩徐進行性失語症と称した。以後同様の症例が相次いで報告され、現在では原発性進行性失語症と総称されている。非流暢性失語像を呈する症例は前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL D) に含まれるが、病理学的研究から進行性失語を呈する患者の約20%はADであることが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。Godboltらは進行性の失語症を呈したPSEN1 R278I変異同朋例を報告した¹⁵⁾。姉の症例では、緩徐進行性の非流暢性失語と軽度の視覚認知障害、前頭葉機能障害を認めたが、エピソード記憶は良好であった。その弟の症例でも、流暢性失語と計算障害、実行機能障害を呈する一方で、記憶障害は目立たなかった。この報告から、PSEN1コドン278変異と進行性失語症との関連性が疑われるが、Godboltらが報告した変異とは別のコドン278の変異を有するAssiniらが報告した兄弟例¹⁶⁾では、全例痙性対麻痺を呈していたが、認知機能障害は記憶障害のみを認める症例もあれば、全般的に認知機能が障害される例もあり、その障害パターンは多彩であった。PSEN1遺伝子内の同じコドンの変異であっても、変異の仕方が異なれば、臨床的な表現型も同じものになるわけではないと考えられよう。

1988年にBensonら¹⁷⁾は、失行、失読、視覚失認などの頭頂後頭葉症状を初発症状とする認知症例をposterior cortical atrophy (PCA)として報告した。PCAの病理学的背景は多様であるが、その多くはADの病理所見をもつことが示され、現在ではvisual variant型ADと称されることが多い^{18)~20)}。Atakaらは、PSEN1のL85P変異を有し、痙性対麻痺に加えて、視空間失認、視覚失調、同時失認、視覚構成障害などの視覚認知障害が目立つ一方で、失語、失行、記憶障害は目立たない、visual variant型の若年発症のAD例を報告している²¹⁾。遺伝子検査の協力が得られず、同一家系内に同じ遺伝子変異を有する患者の有無が不明であったため、この遺伝子変異がvisual variant型と関連しているのか、この症例のみが特異な症例なのかは結論できない。これまで、PSEN1変異による痙性対麻痺症例は数多く報告されている。それでは痙性対麻痺を示す症例はAtakaらの症

例と同様にすべてvisual variant ADになるのであろうか。Verkkoniemiら²²⁾は、PSEN1変異による痙性対麻痺を伴うAD症例8例の認知機能障害の検討を行い、共通の障害として、記憶障害と視覚構成障害を同定している。視覚構成障害に関しては、visual variant型のADと共通した神経基盤を類推させるが、visual variant型では初期から記憶障害が前景に立つことはなく、痙性対麻痺を呈するPSEN1症例のすべてがvisual variant型を呈するわけではなさそうである。

近年、病初期から行動障害や前頭葉機能障害が目立つ一方で記憶障害が目立たないADはfrontal lobe variant ADとして報告されている²³⁾。PSEN1変異を有し、frontal lobe variant型を示すAD症例もいくつか報告されている^{24)~26)}。一方で、Dermautらが報告したPSEN1 G183V変異例²⁷⁾は典型的なピック病の病理所見を呈していた。PSEN1変異を有しても非典型的な臨床像を示す場合、病理所見を確認しないかぎり決してADとは診断できない可能性を示す貴重な報告であり、病理所見が記載されていないこれまでのPSEN1変異によるfrontal lobe variant AD例もFTLDとの鑑別が問題となるであろう。

ところで、同じ遺伝子変異を有すれば同じ認知機能障害をきたすのであろうか。同一家系内の神経心理所見を症例ごとに詳細に記載した報告が少ないため断定はできないが、前述したAssiniらの痙性対麻痺を伴うPSEN1変異例では、神経心理所見は3人の兄弟すべてが異なる所見であった。また、BinettiらのPSEN2変異例²⁸⁾では、症例1は言語障害と失行が優位で、症例2は無為、脱抑制が強く、神経心理学的には、非言語性記憶、言語理解、語列挙、視空間認知、実行機能の障害を認めた。症例3は視空間認知と軽度の言語性記憶の障害があるなど、共通したパターンを認めず、同じ遺伝子変異を有していても必ずしも同じ神経心理所見を呈するとはいえないようである。またわれわれの自験例のように、一見類似した認知機能障害のパターンを示すものの、PETの代謝低下のパターンは異なることもあり、認知機能障害のパターンと病変の拡がりも厳密に対応しているわけではなさそうである。