

(100.00%), 左視床前腹側核(100.00%), 右視床前腹側核(59.26%), 左視床外腹側核(62.50%)であった。

B 大学附属病院での精査の結果, 前頭側頭型認知症を含む器質性脳疾患およびせん妄は否定的とされ, X+1 年 9 月 4 日 A 病院に再転院となった。

A 病院再転院後の経過 転院後も視野に入った文字を読んだり, 車を指差して「車です」と言ったりするなど被影響性の亢進は続いていた。硬い表情で「声が出ない」, 「何もできない, わからない」と述べるなど自己の精神状態への心的葛藤も続いていた。X+1 年 12 月 3 日から m-ECT を週 2 回, 合計 7 回施行した。3 回目施行後, 「先生うれしい。声が出るようになりました。うれしいわ」と述べ, 初めて笑顔がみられた。抑うつ気分は改善し, 模倣行動や失語症状もみられなくなった。4 回目施行後から, 自発的に歯磨きをするようになり, 入浴の時間になると, 自発的に洗面器を持って入浴をするなど無為も改善傾向であった。7 回目施行後には, 家族の写真を見せて「これが孫です」などと主治医に嬉しそうに説明するなど感情表出もみられた。しかし, 病前レベルから考えると, 意欲低下や認知機能障害は寛解には至らず, 軽度の残遺状態と考えられた。病棟で生活訓練を行い, 自宅への試験外泊を行ったところ問題行動なく過ごせたため, X+2 年 3 月 3 日退院とした。退院後は自宅近くの精神科病院に通院している。デイケアも利用しているが, 単独で歩いて通っている。

考察

1. 経過のまとめと診断

本例は職場での環境変化というストレス因があり, 不安焦燥の強いうつ症状が先行した後, 著しい意欲低下, 無為がみられた。その後, 意図の不明な異常行動を頻回に繰り返す, 大声で叫び続けるなど興奮する, 閉眼したまま動けなくなるなど緊張病症状がみられた。幻聴, 被害妄想の訴えもあったが, これらは一時的で断片的なものであっ

た。顕著な前頭葉症状に加え, 超皮質性感覚失語も認めた。前頭側頭型認知症の鑑別のため, MRI, SPECT などの精査を行ったが, 器質性脳疾患は否定的であり, 機能性精神病と考えた。抗うつ薬, 抗精神病薬による薬物療法には反応せず, m-ECT により, うつ症状, 前頭葉症状, 失語症状は改善したが, 病前レベルから考えて, 意欲低下や認知機能障害は残存した。本例は, 経過中に多彩な精神症状を呈したが, Sommer, Jacobi の提唱した遅発緊張病の概念でとらえると理解しやすかった^{4,13)}。遅発緊張病は, 国際的疾患分類である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision (DSM-IV-TR) と International Classification of Diseases-10 (ICD-10) には存在しない疾患概念である。古茶は次のように特徴を述べている。多くは心因を契機とした抑うつ状態で発症し, 不安, 焦燥が高まり, その後自閉, 感情鈍麻, 思考障害など統合失調症の陰性症状が加わる。緊張病症状や幻覚・妄想を伴い, さまざまな程度の残遺状態に至る⁷⁾。全経過を通じて妄想体系は欠如し, 意欲低下, 繊細な感情の喪失などの鈍麻傾向と衝動行為, 無秩序な興奮, 昏迷, 情動不安定など制御障害を中心とする人格変化, 行動異常が目立つ⁶⁾。また, 頭部 MRI, CT などの神経画像検査において明らかな異常はみられない⁶⁾。

本例は, 前頭葉症状が非常に顕著であった点, 超皮質性感覚失語を呈した点は遅発緊張病として非典型的であったが, その他の症状, 経過, 検査所見は遅発緊張病のこれらに合致した。遅発緊張病では抗精神病薬, 抗うつ薬への反応性に乏しく, 少量の抗精神病薬の投与でも錐体外路症状が生じる一方, 多くの例で m-ECT が有効である^{5,6)}ことが知られている。我々も本例を遅発緊張病と診断し, m-ECT を行ったところ, 臨床症状に著明な改善を認めた。DSM-IV-TR, あるいは ICD-10 では横断面的臨床症状に注目して診断分類する方法がとられている。本例の精神症状は多彩で経過中に変化したため, DSM-IV-TR, あるいは ICD-10 で本例を診断分類していたなら

ば、うつ病、統合失調症など経過中に異なる複数の診断がついたと思われる。縦断的な臨床経過も加味して、遅発緊張病と診断したことにより適切な治療法を選択することができた。したがって、精神疾患に対しては DSM-IV-TR や ICD-10 で診断分類するだけにとどまらず、臨床経過も考慮して先人が提案した診断を用いることも有用であると思われた。

2. 本例と前頭側頭型認知症との症候学的な相違点と鑑別について

本例では、①食行動変化、②保続的、常同的行動、③考え不精、④利用行動、⑤模倣行動、⑥被影響性の亢進など、顕著で多彩な前頭葉症状を認めた。常同的行動、模倣行動(反響行為)は緊張病症状の1つであり、遅発緊張病でもみられるが⁶⁾、利用行動、視野に入った文字を読み上げるといった症状は、我々が検索した限り、過去の遅発緊張病の報告にはなかった。このことから前頭側頭型認知症も疑われたが、頭部 MRI、脳血流 SPECT で前頭葉、側頭葉の明らかな萎縮および同部位の血流低下を認めなかったことから否定的であった。

本例が前頭側頭型認知症とは大きく異なっていた点について述べる。本例では「薬はどうせ効かない」と話し、困惑した表情で「何もできない、わからない」と訴えるなど、自己の精神状態への心的葛藤が感じ取れた。m-ECT 施行後まで、1度も笑顔を見せることはなく表情の硬さは一貫しており、心的葛藤は継続していると考えられた。この心的葛藤は遅発緊張病ではよくみられる⁶⁾が、前頭側頭型認知症では、自らの欲動を制止されたときには不安、焦燥が高まることはあっても、それ以外の状況では淡々としており、通常、心的葛藤は感じられない¹⁴⁾。鑑別には、頭部 MRI での萎縮や脳血流 SPECT での血流低下の有無だけでなく、この心的葛藤の評価が有用であると考えられた。

3. 本例でみられた失語症状について

我々が渉猟し得た限り、遅発緊張病で失語症状がみられた報告はなかった。本例は喚語困難を呈

し、語性錯語が頻発したが、語頭音効果を認め、物品の指示は可能だったことから語義失語ではなかった。発話は流暢で、構音障害を認めなかったが、了解障害、語性錯語を認め、復唱が保たれていたことから、失語型としては超皮質性感覚失語と考えた。日常場面での会話では、お名前は?—「〇〇県です」、今日はどこから来ましたか?—「朝から来ました」などの外れな答えがみられたことと、また同じ質問でも日によって答えられるときとそうでないときがあるなど、変動がみられたことが特徴的だった。

4. 症候と脳血流低下部位との関連について

利用行動、模倣行動、被影響性の亢進は、Lhermitte が一側または両側の前頭葉内側面の障害で生じると報告しているが⁸⁻¹⁰⁾、本例では、形態・機能画像とも前頭葉内側面の障害を示す所見を認めず、これらの症状は、前頭葉内側面の直接的な障害によるとは考えにくい。一方、前頭葉、基底核、視床は機能連絡しており、この回路の障害により前頭葉症状が出現することが知られている¹⁾。本例では左優位に両側視床と基底核の血流低下を認めており、前頭葉-基底核-視床回路が障害されたために、利用行動、模倣行動、被影響性の亢進が出現したと考えられた。また視床病変による前頭葉-基底核-視床回路の障害で、記憶障害、注意障害、著しい保続や迷入傾向、意欲低下、感情の平坦化、抑うつ、脱抑制、易興奮性、その他性格変化¹⁾を呈するが、本例でもこれらの症状を認めており、症候と病変との対応がみられた。

本例で認められた喚語困難、語性錯語の責任病変としては、左視床前部の梗塞により呼称困難や語列挙の低下など語想起困難、および物品指示障害や語の定義困難など単語の理解障害がみられることが知られているため¹¹⁾、左視床の機能低下が関連していると考えられた。

遅発緊張病の脳血流 SPECT 所見として、地引は、昏迷時に基底核(特に尾状核)、視床付近の局所脳血流の左右差と大脳皮質の広範な血流低下を認め、ECT で昏迷が改善した後にこの左右差が

消失し、大脳皮質の血流が有意に増加することを報告している⁵⁾。m-ECT 施行前に行った脳血流 SPECT では、大脳皮質の広範な血流低下を認めない点は異なっていたが、視床と基底核の血流低下に左右差を認めた点は一致した。本例では m-ECT 施行後の脳血流 SPECT が行えなかったため、前後の脳血流の比較はできなかった。

おわりに

前頭葉症状を呈する疾患の鑑別には、機能性精神病の可能性を考慮する必要があり、前頭側頭型認知症との鑑別には自己の精神状態への心的葛藤の有無が重要である。遅発緊張病は治療選択上も有用な疾患概念と思われるため、今後、脳血流 SPECT や PET などの機能画像や生化学的手法により病態が解明されることが望まれる。

文献

- 1) Cummings JL : Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol 50 : 873-880, 1993
- 2) 橋本衛, 池田学 : 特集 臨床に必要な高齢者精神障害の知識 前頭側頭型認知症. 臨精医 37 : 537-546, 2008
- 3) 博野信次 : 臨床認知症学入門. 金芳堂, p68, 2004
- 4) Jacobi E : Die Psychosen im Klimakterium und in der Involution. Arch Psychiat Nervenkr 90 : 595-705, 1930
- 5) 地引逸亀 : 特集 初老期・老年期発症の Psychose 遅発緊張病. 精神科治療学 19 : 311-318, 2004
- 6) 古茶大樹 : 遅発緊張病について—自験例に基づく症状, 経過, 下位群, 治療の臨床精神病理学的検討. 精神経誌 100 : 24-50, 1998
- 7) 古茶大樹 : 【初老期・老年期例の診立て 初診時に診誤らないために】遅発性統合失調症. 精神科治療学 21 : 1045-1050, 2006
- 8) Lhermitte F : 'Utilization behaviour' and its relation to lesions of the frontal lobes. Brain 106 : 237-255, 1983
- 9) Lhermitte F : Human autonomy and the frontal lobes. Part II : Patient behavior in complex and social situations : the "environmental dependency syndrome". Ann Neurol 19 : 335-343, 1986
- 10) Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M : Human

- autonomy and the frontal lobes. Part I : Imitation and utilization behavior : a neuropsychological study of 75 patients. Ann Neurol 19 : 326-334, 1986
- 11) Mori E, Ishi K, Hashimoto M, et al : Role of functional brain imaging in the evaluation of vascular dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 13(Suppl 3) : S91-101, 1999
 - 12) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al : Frontotemporal lobar degeneration : A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51 : 1546-1554, 1998
 - 13) Sommer M : Zur Kenntnis der Spätkatatonie. Zeitschr. f. d. g. Neurol Psychiatr 1 : 523-555, 1910
 - 14) 田邊敬貴 : 《神経心理学コレクション》痴呆の症候学 CD-ROM 付. 医学書院, p53, 2000
 - 15) 楯林義孝 : 特集 高齢者のうつ病とその周辺認知症とうつ病. 老年精医誌 19 : 414-419, 2008
 - 16) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 : 416-418, 1994

Summary

A Case of Functional Psychosis with Marked Frontal Symptoms and Aphasia

SUGIYAMA Hiromichi^{1,2)}, KAZUI Hiroaki¹⁾

KITO Yumiko, TAKAYA Masahiko

YOSHIDA Tetsuhiko^{1,3)}, TOKUNAGA Hiromasa¹⁾

SAWA Yutaka²⁾, TAKEDA Masatoshi¹⁾

We describe the case of a 57-year-old man diagnosed with functional psychosis. Initially, the patient suffered from depression and strong anxiety. A little later, a catatonic syndrome with alternating psychomotor excitement and akinesia occurred. In addition, frontal symptoms, such as imitation behavior, utilization behavior, stimulus-bound behavior, and "Denkfaulheit", which are often observed in patients with frontotemporal dementia (FTD) were observed in this patient, along with aphasia. The MRI showed no abnormalities, but ^{99m}Tc-ECD SPECT revealed hypoperfusion in the thalamus, which was more prominent bilaterally in the left hemisphere and the basal ganglia. The

administration of modified electroconvulsive therapy diminished the frontal symptoms and aphasia. There was also an improvement in the patient's depression levels and hypobulia. It is important to distinguish between functional psychosis and FTD, because functional psychosis is treatable; further, the presence of psychic conflict about the abnormal mental state was helpful for diagnosing functional

psychosis.

- 1) Division of Psychiatry, Course of Internal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan
- 2) Sawa Hospital
- 3) Department of Psychiatry, National Hospital Organization, Osaka National Hospital

学会告知板

第 3 回(2010 年度)関西森田療法セミナー

日時 2010 年 9~11 月(全 6 回)隔週日曜日 10:00~12:00

会場 大阪産業創造館, 他大阪市内の会場

内容 このセミナーは, 森田療法初心者向けのもので, 森田療法の基本的な理論と治療の実際についての講義を行います。本セミナーは, 日本森田療法学会公認です。

受講対象者 メンタルヘルスにかかわる医師, 臨床心理士, カウンセラー(学生相談, スクールカウンセラー, 産業カウンセラーなど), 看護師, 社会福祉士, 精神保健福祉士, 教育関係者で森田療法セミナー資格審議会が適当と認めた方。原則クライアントの守秘義務を守る方。

受講料 3 万円(大学院生は 1 万 5 千円)

問合先 関西森田療法セミナー事務局(☎ 194-0298 東京都町田市相原町 4342 法政大学現代福祉学部久保田研究室内) e-mail: Kansai.morita.seminer@gmail.com

*お問合せ, ご連絡は事務局まで郵便もしくは e-mail にてお願い致します。
行き違いを避けるため, お電話によるお問合せはご遠慮ください。

症例報告*Case Report*

経時的に詳細な言語機能評価をした 運動ニューロン疾患を伴う意味性認知症の1例

木 藤 友実子¹⁾ 數 井 裕 光¹⁾ 吉 田 哲 彦^{1,2)} 久 保 嘉 彦^{1,3)}
高 屋 雅 彦¹⁾ 徳 永 博 正¹⁾ 武 田 雅 俊¹⁾

Language and Semantic Memory Impairment in a Patient with Motor Neuron Disease and Semantic Dementia — A Case Report

Yumiko Kito¹⁾, Hiroaki Kazui¹⁾, Tetsuhiko Yoshida^{1,2)}, Yoshihiko Kubo^{1,3)}
Masahiko Takaya¹⁾, Hiromasa Tokunaga¹⁾, Masatoshi Takeda¹⁾

Abstract

We report the rare case of a 59-year-old man with motor neuron disease and semantic dementia (SD-MND); SD-MND was in a very early stage, and its clinical progression, especially with regard to language impairment, and abnormalities on neuroimages were evaluated for 3 years. The patient complained only of difficulties in recalling names of acquaintances and in writing kanji characters. After 1 year, he experienced difficulty in describing common objects. He developed two-way anomia only in some words, which varied from day to day. His anomia was not category-specific and was noted even with respect to words that describe color. In addition to experiencing difficulty in writing kanji characters, he experienced difficulty in writing kana characters. Muscle atrophy was observed, and he experienced weakness in his limbs, especially in the right upper limb; however, bulbar symptoms were not observed. At this point, he fulfilled the diagnostic criteria for MND. In the next year, semantic memory impairment became apparent, and he was subsequently diagnosed with SD. Deterioration in his ability to name objects in all categories, except body parts, was noted. Further, the ability of writing both kana and kanji characters was increasingly impaired. He developed bulbar symptoms and experienced increased muscle weakness. The characteristics of this patient differed from those of SD patients without MND with regard to the difficulty in writing kana characters and naming colors even though the SD-MND was in the early stage. Further, the pattern of brain hypoperfusion was different from that observed for SD patients without MND. In the case of this patient, brain hypoperfusion was found not only in the left anterior temporal lobe but also in the frontal lobe. The characteristics of his language symptoms might be related to the specific pattern of brain hypoperfusion, which might be commonly observed in patients with dementia and MND.

(Received: January 12, 2010, Accepted: March 1, 2010)

Key words : semantic dementia (SD), motor neuron disease (MND), frontotemporal lobar degeneration (FTLD), three dimensional-stereotactic surface projections (3D-SSP)

1) 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-D 3) Psychiatry, Department of Integrated Medicine, Division of Internal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, D3 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, 565-0871, Japan

2) 国立病院機構大阪医療センター精神・神経科 Department of Psychiatry, National Hospital Organization Osaka National Hospital

3) 関西労災病院心療内科・精神科 Department of Psychiatry, Kansai Rosai Hospital

はじめに

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTL D) は前頭葉・側頭葉の萎縮を伴う初老期発症・緩徐進行性の臨床症候群として Neary ら¹⁾によって定義され、行動異常などを前景とする前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) と、失語症状を主とする意味性認知症 (semantic dementia: SD) および進行性非流暢性失語に分けられる。

FTLD には motor neuron disease (MND) を伴う症例が存在することが知られている。MND を伴う臨床型は、MND with dementia (D-MND) として報告された症例を含めても FTD がほとんど^{2,3)}で、MND を伴う SD (SD-MND) の報告は日本から 2 例^{4,5)}、海外から 1 例⁶⁾にとどまる。しかし、病理学的検討からは SD-MND 例が一定数存在することが明らかにされている⁷⁾。

FTD-MND は MND を伴わない FTD と比べ生存期間が短く、障害が前頭葉に限局するなど症状や画像所見が異なると報告されている⁸⁾。SD-MND も仮名の錯書を初期から有するなど MND を伴わない SD と異なる徴候を持つ可能性が示唆されているが詳細は不明である。

今回われわれは SD-MND の 1 例を経験し、言語を含む神経心理学的評価・神経画像学的評価を 2 年にわたり施行したので報告する。

I. 症 例

〈患者〉60 歳、右利き、男性

主 訴 人の名前や漢字が思い出しにくい

既往歴・家族歴 精神神経疾患なし

現病歴 58 歳頃から物忘れを自覚。特に人名が想起しにくくなった。その後悪化を自覚し、200X 年 2 月、59 歳時に当院当科を初診。漢字の字形想起困難の訴えもあった。半年後には日常物品の名前が想起困難となった。同時期から箸が持ちにくいなど右手母指と前腕の筋力低下と筋萎縮を自覚し翌 200X+1 年 5 月に精査入院となった (初回評価)。日常生活動作は自立し、明らかな性格変化もなく診察に協力的だった。

神経学的所見 脳神経系に明らかな異常を認めなかった。舌の萎縮や線維束攣縮は認めず嚥下障害もなかった。運動系では右優位四肢の筋力低下、右上肢優位の四肢の筋萎縮を認めた。両側上腕・右肋間に誘発による筋攣縮、両側大腿に自発性筋攣縮を認めた。四肢深部腱反射に減弱亢進はなかったが下顎反射の亢進を認めた。

一般検査所見 動脈血液ガス検査、髄液検査を含め異常なし。

針筋電図検査 上肢、下肢、頸部、舌の 4 カ所で神経原性変化を認めた。

臨床経過 初回評価から 1 年後の 200X+2 年 5 月に再度評価を行った (1 年後評価) が、Mini-Mental State Examination (MMSE) は 27 点から 24 点、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese Version (ADAS J-Cog.) は 17.33 点から 23.33 点に悪化した (Table)。初回評価時の失点は語彙の低下によると考えられる記憶課題での失点に限られたが、1 年後には長文の把持や教示の理解が困難になったことによる失点も加わった。

1 年後評価時には嚥下障害が出現、上肢の筋萎縮と筋力低下が進行、日常生活に支障が生じ始めた。毎日定時に、特定のテレビ番組をみる、特定の場所へ外出するなど、時刻表的な生活も認めた。軽度の脱抑制も認めたが、診察場面の礼容は保たれ検査にまじめに取り組んだ。エピソード記憶、視空間認知機能は保たれていた。

言語症状・意味記憶障害 (Fig. 1) 初回評価時、自発語は流暢でアナルトリーは認めず。喚語困難は明らかで日常物品の呼称も顕著に障害され、指示語が目立った。「豆腐」を「納豆」と言うような意味性錯語を認めた。復唱は 20 音節まで可能。文レベルの了解は良好だったが一部の単語の理解は不良だった。書字では「新聞」を「新分」と書く類音的錯書と、字形想起困難を認めた。仮名より漢字で障害が目立ったが、「いぬ」を「いぬ」と書く字性錯書を認めた。仮名の読字は保たれていたが漢字は「海老」を「かいろう」と読むなど熟字訓で類音的錯読を認めた。

ことわざの補完課題⁹⁾は 20 個のうち 4 個のみで可能で、他は既知感もなかった。補完できたことわざについて意味を問うと、3 つは無回答であった。残りの 1 つは「ちりも積もれば山となる」で、「いろいろやるとこういう風になる」と手で山の形を作るという、字義的な回答であった。

失語症語彙検査の意味カテゴリー別名詞検査では、線画を提示し名前を言わせる呼称課題と、名前を聴覚的に提示し対応する線画を 10 個から選択させる指示課題を行った (Table)。呼称と指示の 2 方向性の障害を認める語が 200 語中 13 語あり、これらの語には既知感もなかった。呼称できなかった 78 語中 39 語で語頭音効果を認めず、語頭音自体を単語ととらえてしまうこともあった。線画に既知感がなかったのは「タツノオトシゴ」だけであった。

1週間後に再び同検査を行うと、2方向性の障害を200語中12語で認めた。このうち1回目も2方向性の障害を認めた単語は3語のみで、障害は一貫せず浮動的であった。道具のカテゴリーに属する線画をみて使用法を説明できるか否かについては、20個の課題すべてで言語かジェスチャーで説明可能であった。

1年後評価時には単語理解がより悪化した。食べ物をみるとなんでも「納豆」と言うなど意味性錯語が頻繁に出現した。失語症語彙検査では2方向性の障害が65/200語、既知感のない線画が10個になり、障害は一貫するようになった。道具の使用法の説明は、20個中、アイロン、ちりとりなど8個でできなくなった。

カテゴリー別の成績では、初回評価時はどのカテゴリーでも呼称障害を認めたが、1年後には身体部位がほかよりも保たれていた。書字障害も進行し仮名でも目立った。

画像検査 初回評価時には頭部 magnetic resonance images (MRI) (Fig. 2) では両側前頭葉と左側頭葉前方部の軽度の萎縮を認め、1年後には若干の進行を認めた。N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP)-single photon emission computed tomography (SPECT) を、自施設健康者データを用いた three dimensional-stereotactic surface projections (3D-SSP)¹⁰⁾ で解析すると、初回評価時には萎縮部位を中心とした血流低下があり、1年後に進行を認めた (Fig. 3)。

stereotactic extraction estimation (SEE) 法¹¹⁾ を用いて左上・中・下側頭回それぞれの脳回内で有意な血流低下を認めた領域の割合 (extent) を測定したところ、初回評価時では、30.2%、36.0%、57.0%であった。そしてそれぞれの脳回内の血流低下部位における Zスコアのピクセルごとの平均値 (severity) は、それぞれ 2.41±0.44, 2.30±0.39, 2.54±0.45 であった。

1年後評価時は、extent が各々37.7%、51.9%、65.1%、severity が各々2.79±0.54, 2.42±0.49, 3.10±0.88 と進行した。また、左上・中・下前頭回の血流低下も、初回評価時で各々11.8%、8.7%、59.7%、severity は各々1.88±0.24, 1.98±0.30, 2.19±0.40、であり、1年後評価時で extent が68.0%、36.0%、88.5%、severity が2.24±0.46, 2.14±0.39, 2.71±0.49 と進行した。

II. 考 察

本症例は、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の診断基準¹²⁾ から初回評価時に上肢優位四肢型の clinically probable-laboratory-supported

Table Neuropsychological test scores obtained during the first assessment and those obtained after one-year follow-up

	first assessment	one-year follow-up
MMSE (/30)	27	24
ADAS-J cog. (/70)	17.3	23.3
TLPA		
naming total (/200)	78	37
color (/20)	12	5
body parts (/20)	10	10
interiors (/20)	9	5
buildings (/20)	12	5
vehicles (/20)	8	3
tools (/20)	5	1
processed food (/20)	8	4
fruits and vegetables (/20)	7	2
plants (/20)	2	0
animals (/20)	5	2
two-way anomia (/200)	13	65
line-drawings without familiarity (/200)	1	10

(Abbreviation) MMSE: Mini-Mental State Examination, ADAS-J cog.: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese Version, TLPA: Test of Lexical Processing in Aphasia

ALS と診断した。1年後には球症状の出現や四肢の筋萎縮の進行を認めた。認知機能障害は、初回評価時は2方向性の障害を認める語彙は少なく浮動的であったが1年後に明らかな意味記憶障害を呈し Neary ら¹⁾ の診断基準から SD と診断した。過去の SD-MND の症例⁴⁻⁶⁾ と認知機能障害が先行する点で共通していたが、MND が四肢型である点で異なっていた。

本症例では早期から仮名書字障害と色の呼称障害を認めた。通常、SD では表意文字でもある漢字書字に障害が認められるが表音文字である仮名書字は保たれるとされる¹³⁾。しかし過去に報告された SD-MND の日本人症例2例のうち1例⁴⁾ で本症例と同様に「ねこ」を「ぬこ」と書くような置換による錯書を認めている。FTD-MND 患者のうち書字評価が可能であった6例中4例で、置換、脱字、文法障害による錯書を認めたという報告¹⁴⁾ や、ALS 15例のうち認知機能障害を認めなかった5例を含む13例で仮名書字障害を認めたという報告¹⁵⁾ がなされている。さらに、認知機能障害を伴わない ALS 患者16例で検討された報告においても、3例で仮名の脱字が認められたことが報告されている¹⁶⁾。このことから、仮名書字障害は認知機能障害の有無やその臨床病型によらず、

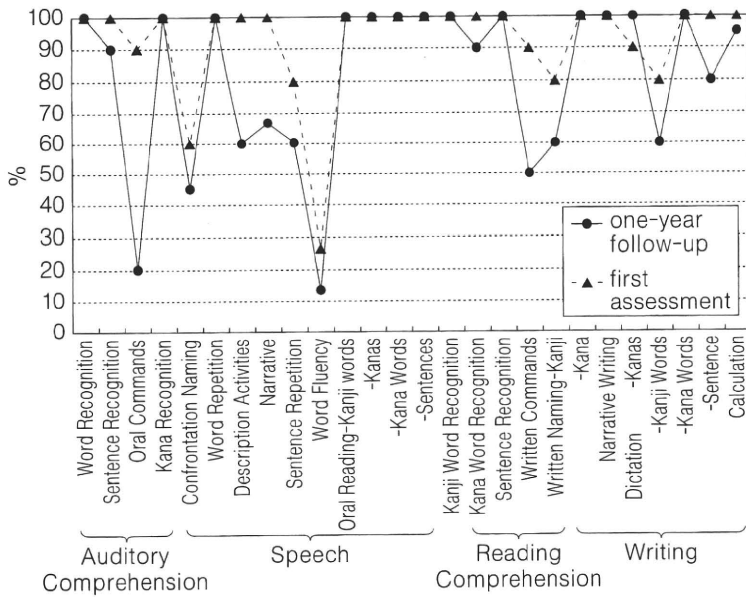
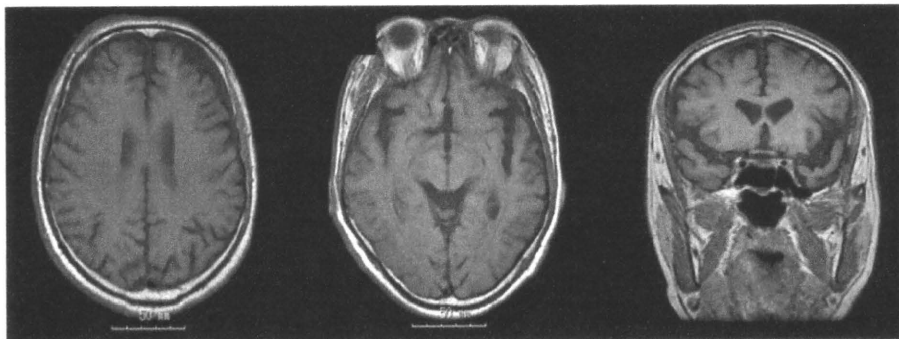


Fig. 1 The results of the Standard Language Test of Aphasia (SLTA)

In the first assessment, low scores of confrontation naming, word fluency, and kanji writing were obtained. Repetition was not considered, when sentences were short.

At the one-year follow-up, his vocabulary had further reduced and severe semantic memory impairment was noted. Lower scores of confrontation naming, word fluency, and kanji writing were obtained during one-year follow-up examination than during the first assessment. A considerably low score of oral command was obtained. However his syntactic comprehension appeared to be preserved, because he could understand our commands when we used words that he could recognize. He had difficulty in writing both kana and kanji characters.

(A) first assessment



(B) one-year follow-up

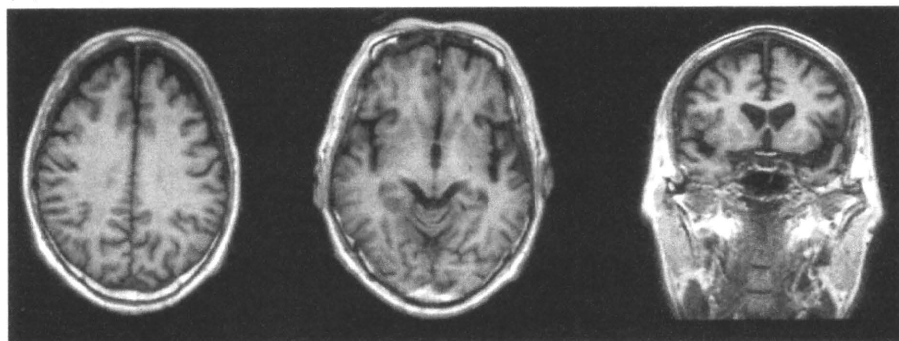


Fig. 2 Brain magnetic resonance (MR) imaging T₁ weighted images

A: T₁-weighted MR images in the axial and coronal planes obtained during the first assessment. Atrophy in both the frontal lobes and in the anterior aspects of both the temporal lobes (more conspicuous on the left side) can be seen. **B:** T₁-weighted MR images in the axial and coronal planes obtained during the one-year follow-up examination. Progression of atrophy in both the frontal lobes and in the left anterior temporal lobe can be seen.

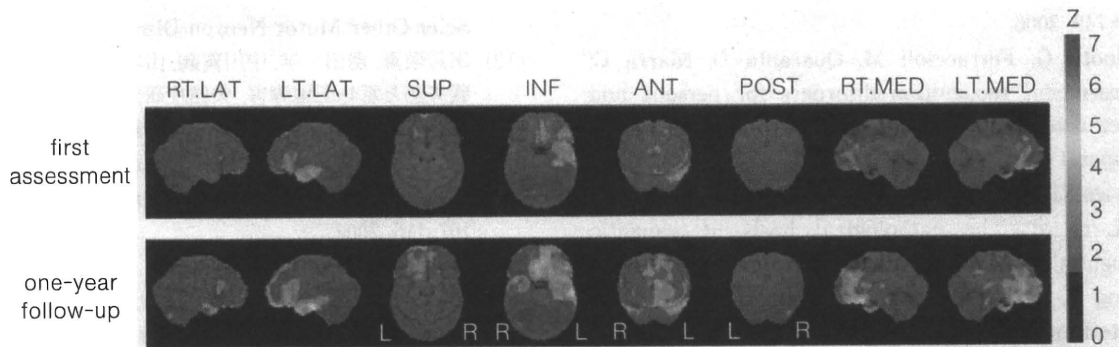


Fig. 3 Regions of reduced regional cerebral blood flow (rCBF) detected using three dimensional-stereotactic surface projections (3D-SSP) analysis of *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I] iodoamphetamine-single photon emission computed tomography IMP-SPECT images

Decrease in the rCBF was adjusted according to the cerebellar blood flow and compared with that in age-matched normal individuals recruited in Osaka University Hospital. Z-score was calculated as (mean of normal subject group-value for an individual patient) / (standard deviation of normal subject group). In this study, a Z-score of >1.64 was considered to be significant. Images were constructed in 8 views. In each line, from left to right, right lateral (RT. LAT), left lateral (LT. LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT. MED), and left medial (LT. MED). The Z-score images constructed during the first assessment show a significant reduction in the rCBF in both the frontal lobes, especially in the left frontal lobe and in the left anterior temporal lobe. The one-year follow-up examination revealed a greater degree of rCBF reduction and an increase in the number of areas with decreased rCBF.

ALS/MND で高率に認める特徴である可能性がある。

D-MND 患者におけるカテゴリー別呼称障害は過去に報告がなく今回初めての知見である。MND を伴わない SD では、色と身体部位の呼称が保存されやすいことが知られている¹⁷⁾。本症例では身体部位は比較的保たれていたが、色名呼称はほかと同程度に障害されており、SD-MND の特徴の 1 つである可能性が考えられた。

仮名書字障害は左中前頭回¹⁸⁾、色の呼称は左中・下前頭回¹⁹⁾の障害が関連すると過去に報告されている。通常の SD では初期の障害範囲は一側の側頭葉前方部に限られ前頭葉には及ばない²⁰⁾。一方 FTD-MND では前頭葉に広範囲な機能障害を認めると報告されている⁸⁾。前述の仮名書字障害を認めた ALS 患者においても、前頭葉の血流低下が確認されている¹²⁻¹⁴⁾。本症例では意味記憶障害がごく軽度であった初回評価時から前頭葉にも血流低下があり、1 年後には顕著となった。MND を伴うために、早期から左側頭葉前方部に加えて同側前頭葉が侵され、仮名書字障害や色の呼称障害を呈した可能性があると考えられた。

本論文の内容の一部は、第 31 回日本高次脳機能障害学会にて発表した。

謝辞

本研究の一部は、2009 年度厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「認知症の行動心理症状に対する原因疾患別の治療マニュアルと連携クリニカルパスの作成に関する研究」によって行われた。

文献

- 1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* **51**: 1546-1554, 1998
- 2) Mitsuyama Y: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **47**: 953-959, 1984
- 3) Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **53**: 23-32, 1990
- 4) 色井淳子, 大熊泰之, 深江治郎, 藤島健次, 後藤啓五, 他: 漢字の失読と語義失語を伴った筋萎縮性側索硬化症の 1 例. *No To Shinkei* **54**: 903-907, 2002
- 5) Yokota O, Tsuchiya K, Itoh Y, Ishizu H, Akiyama H, et al: Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin pathology: an autopsy case presenting with semantic dementia and upper motor neuron signs with a clinical course of 19 years. *Acta Neuropathol* **112**:

- 739-749, 2006
- 6) Gainotti G, Ferraccioli M, Quaranta D, Marra C: Cross-modal recognition disorders for persons and other unique entities in a patient with right fronto-temporal degeneration. *Cortex* **44**: 238-248, 2008
 - 7) Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, et al: The pathological basis of semantic dementia. *Brain* **128(Pt 9)**: 1984-1995, 2005
 - 8) Jeong Y, Park KC, Cho SS, Kim EJ, Kang SJ, et al: Pattern of glucose hypometabolism in frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neurology* **64**: 734-736, 2005
 - 9) Nakagawa Y, Tanabe H, Ikeda M, Kazui H, Ito K, et al: Completion phenomenon in transcortical sensory aphasia. *Behav Neurol* **6**: 135-142, 1993
 - 10) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* **36**: 1238-1248, 1995
 - 11) Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, et al: Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* **17**: 289-295, 2003
 - 12) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL: El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* **1**: 293-299, 2000
 - 13) 田辺敬貴, 池田 学, 中川賀嗣, 山本晴子, 池尻義隆, 他: 語義失語と意味記憶障害. *失語症研究* **12**: 153-167, 1992
 - 14) Ichikawa H, Koyama S, Ohno H, Ishihara K, Nagumo K, et al: Writing errors and anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Behav Neurol* **19**: 107-116, 2008
 - 15) Ichikawa H, Takahashi N, Hieda S, Ohno H, Kawamura M: Agraphia in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis: not merely a consequence of dementia or aphasia. *Behav Neurol* **20**: 91-99, 2008
 - 16) Satoh M, Takeda K, Kuzuhara S: Agraphia in intellectually normal Japanese patients with ALS: omission of kana letters. *J Neurol* **256**: 1455-1460, 2009
 - 17) 伊藤皇一, 中川賀嗣, 池田 学, 山田典史, 橋本 衛, 他: 語義失語における語の意味カテゴリー-特異性障害. *失語症研究* **14**: 221-229, 1994
 - 18) Sakurai Y, Matsumura K, Iwatsubo T, Momose T: Frontal pure agraphia for kanji or kana: dissociation between morphology and phonology. *Neurology* **49**: 946-952, 1997
 - 19) Spalek K, Thompson-Schill SL: Task-dependent semantic interference in language production: an fMRI study. *Brain Lang* **107**: 220-228, 2008
 - 20) Desgranges B, Matuszewski V, Piolino P, Chetelat G, Mezenge F, et al: Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging* **28**: 1904-1913, 2007

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

神経内科ハンドブック 第4版

鑑別診断と治療

編集 水野美邦

●A5 頁1312 2010年
 定価14,175円(本体13,500円+税5%)
 [ISBN978-4-260-00874-7]

「これ1冊で神経内科臨床がわかる」好評の書、8年ぶりの改訂。神経内科専門医をめざす研修医、若手臨床医必読の神経学的診察法や症候の診かたについては従来どおり懇切丁寧に解説。加えて、脳血管障害や変性疾患をはじめとした各種神経疾患の診断・治療や検査法について最新の知見を盛り込んだことで、前版の読みやすさ、理解しやすさはそのままに、情報量をボリュームアップした。

BRAIN and NERVE 62巻6号 2010年6月

誌上ディベート

認知症の予防介入はいつ始めるべきか？

MCIの段階から 数井裕光ほか ◎ SCI(pre MCI)の段階から 葛西真理ほか

MCIの段階から介入するべきとの立場から

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学 数井裕光(講師)・武田雅俊(教授)

はじめに

認知症の予防法としては、血管性認知症に対する脳血管障害の危険因子の治療がある。脳血管障害の危険因子としては、高血圧、糖尿病、心房細動、虚血性心疾患、肥満、高脂血症、喫煙、大量飲酒、頸動脈狭窄などがありこれらは治療可能である。したがってこれら危険因子の治療は、異常が発見されたときから開始すべきで、主観的認知障害(subjective cognitive impairment; SCI)の時点から開始すべきか、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)の時期から開始すべきかという議論はないと思う。血管性認知症に対する危険因子のいくつか、たとえば高血圧、糖尿病、高脂血症は、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の危険因子でもある可能性が指摘されている。したがって、異常が発見された時点からの脳血管障害の危険因子の治療は認知症予防のために重要である。

さて、本稿では、近年、根本的治療

薬の開発がなされはじめてきたため、近い将来、認知症の状態に至る前の前駆段階からの治療の開始が重要となってくるであろうADに対して、SCIの段階からよりもMCIの段階から、治療をはじめるのがよいとこの立場で論を展開したい。本稿を執筆するために、改めてSCIの論文を総説したが、SCIという用語で表現される病態はさまざまであった。すなわち、認知症も含んで物忘れを訴える人をすべてSCIに含む場合、全般的な認知機能は正常範囲で認知症は含まないが、他覚的な記憶障害は存在している場合、すなわち物忘れを訴えるMCIを対象に含んでいると考えられる場合、そして全般的認知障害、記憶障害ともに客観的には認めないが主観的に物忘れを訴える場合などである。本稿で議論したいSCIは前文の最後の群であるので、本稿では原則としてSCIをこの意味で使う。このSCIは図1のような流れを想定した場合の考え方である¹⁾。すなわち、健常者からMCIに移行する間に物忘れを自覚するが客観的な検査では記憶

の低下を捉えることができない状態があり、健常→SCI→MCI→ADと進行していくとの考え方である。また、本稿での予防的介入とはコリンエステラーゼ阻害薬、または未来の根本的治療薬などの薬物療法に限定する。それは食品レベルの介入法や運動療法などについてはその有効性が定まっていないためである。加えてわが国の一般診療場面において広く使用できるという観点も重視しようと思う。

診断基準の観点から

MCIの診断基準としてはPetersenら²⁾³⁾の基準が有名で、わが国の専門医の間でも広く浸透している⁴⁾。この診断基準の骨子は、①本人、あるいは家人から認知機能の訴えがある、②認知機能は同年齢の健常者と比較すると低下しているが、認知症の診断基準は満たさない、③日常生活活動において、複雑な日常生活動作に若干の障害を有することはあるが、粗大な生活上の障害は生じておらず、日常生活は自立しているという状態である。ADの前駆

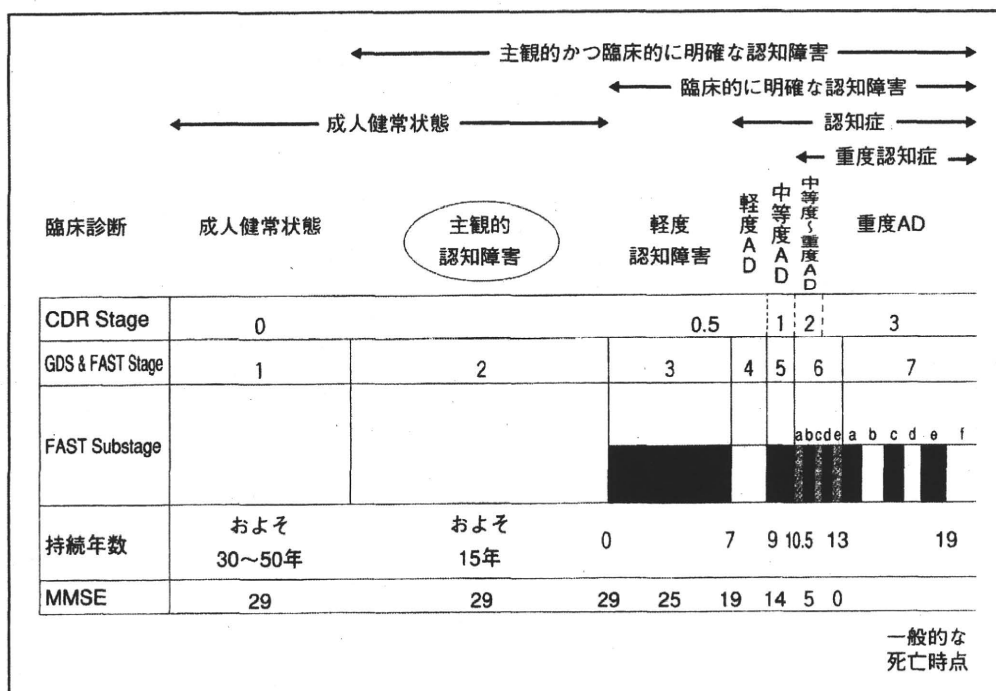


図1 健常な状態からアルツハイマー病への進行過程

GDS & FAST stage では、成人健常状態は1、主観的認知障害は2、軽度認知障害は3に該当する。4以上はAD。

AD: Alzheimer's disease, CDR: Clinical Dementia Rating, GDS: Global Deterioration Scale, FAST: Functional Assessment Staging, MMSE: Mini Mental State Examination

(文献1)より一部改変、引用)

段階としては、MCIの中でも物忘れのみが健常者よりも顕著である健忘型MCIが重要である。わが国においては、日本版 Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI)の開始に伴って、具体的な診断基準、たとえば記憶検査としては何を使い、正常と異常との区別をするためのカットオフ値は何点とするかなどが定められ、広まりつつある。したがって、診断基準が確立され、かつ浸透しているという点でMCIの段階での治療開始は受け入れられやすいと思われる。

これに対して、自覚的に物忘れを訴える (subjective memory complaints)

高齢者を subjective memory impairment (SMI)と呼ぶが、これはSCIの健忘型であると考えられる。Abdulrabら⁵⁾は、Medlineを含む電子データベースを利用して選択した515本の研究の中からSMIの定義が記載されている44本の研究論文を抽出し、これらのSMIの定義を比較した。その結果、SMIを診断するためになされる質問や診断の補助に用いられる臨床特徴は非常に多様であること、SMIに一貫した定義がないことが明らかになった。そしてエキスパートによる国際標準となる診断基準づくりの必要性を訴えている。このようにSMIは広く用いられ

ている診断基準が確立されていないため、一般臨床で用いるには時期尚早である。

アルツハイマー病への移行率・予測率の観点から

健忘型MCI、およびSMI(あるいはSCI)に共通することであるが、診断基準を満たした人のすべてがその後ADに移行するわけではない。したがって、どちらの基準のほうがより高率にADに移行する人を予測できるかが重要になる。あるいはそれぞれの臨床基準だけでなく、比較的容易にできる画像検査などの結果を加味した場合

の予測率でもよい。

MCI から認知症への移行率については、病院で行われた過去の研究では、1年あたり10～15%程度、地域住民を対象とした研究では5～10%程度とまとめられている⁶⁾。数年間の移行率については、病院で行われた研究では、2年間で27%⁷⁾、平均2.7年間の追跡で41.3%⁸⁾、6年間で80%⁹⁾と報告されており、高率に認知症に移行すると考えられる。ただし筆者の経験的印象としては、病院を受診する患者であっても、精神科を受診してくるMCI患者は、精神疾患的要因が強く認知症に移行する率が神経内科系の病院に比べてやや少ないように感じている。

また臨床場面で、われわれは単にMCIの臨床診断基準だけで、ADへの移行を予測しているわけではない。MCIに該当する患者に対しては、ADをはじめとする認知症に移行しそうか否かをさまざまな検査結果を総合して判断する。頭部 magnetic resonance imaging(MRI)は必須の検査で、ADの特徴的な所見である海馬や海馬傍回の萎縮の有無を確認する。実際MRIの所見は健忘型MCIからADへの移行の予測に役立つことが報告されている¹⁰⁾。すなわち、脳室拡大と海馬体積の減少が有用で、特に海馬体積の減少によってADへの移行を60.4%の確率で予測できるとされている。この研究では、さらに Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale(ADAS-cog.)の総合点や遅延再生検査の結果を加えることによって予測率が78.8%に改善すると報告している。またMCI患者に対しては、脳血流 single photon emis-

sion computed tomography(SPECT)を施行することも多い。ADの特徴的な所見としては、後部帯状回、側頭葉内側部、頭頂葉などの血流低下が知られているが、この中で頭頂葉の低下がADへの移行の予測に役立つ¹¹⁾。このようにMCIの臨床診断基準に画像検査の結果を加味することで、われわれはより正確にADへの移行を予測できる。

一方、2006年のReidら¹²⁾のSMIについての総説によると、SMIはその後の認知機能の低下の危険因子ではあるが、SMCの程度と実際の認知機能障害との関係は過去の報告において必ずしも一貫しない。しかし、うつ傾向や神経症的傾向などの性格傾向とは一貫して関連があり、SMIはADの前段階だけでなく精神疾患との関連も深いようである。特に後者2つはわれわれの臨床経験とも一致し、昔でいう抑うつ神経症や不安神経症の人の中に物忘れを訴えるが客観的な記憶障害はあっても軽度で、経過観察中も認知症への移行ははっきりとしない人がある。

前述したように過去の研究では、SMIに認知症患者を含めていたり、MCIレベルの人を含めていたりする研究が多い。また対象者の基準が明記されていない研究も多いため、SMIの認知症への移行の予測に対する有用性についてはいまだ明確ではない。その中で、今回の議論に適当な研究をいくつか紹介する。Schmandら¹³⁾はAM-STEEL(Amsterdam Study of the Elderly)のコホートデータを用いて、初回検査時に客観的な記憶低下はないが記憶障害を訴えるという状態が、3年

後の認知症を予測できるか否かを検討した。その結果、3年間に203例中16例(約8%)が認知症に移行し、これはSMCのない人より有意に高かったが、その効果は少ない(オッズ比1.28)と考えられた。この研究では、認知症への移行の予測に最も有用であった項目は初回検査時の客観的な記憶障害で、著者らはSMCに客観的な記憶障害を伴ったときに予測能が高くなると結論づけている。これはすなわち本稿でテーマとしているSMIだけでは予測能は低くMCIで高くなるということの意味する。またSt Johnら¹⁴⁾の地域住民を対象とした5年間の研究では、一見SMCが認知症への移行に対する有意な予測因子であるかのように思われたが、初回の認知機能検査の得点で補正するとその効果は有意ではなくなったと報告している。その他、Wangら¹⁵⁾の地域住民を対象とした3年間の研究でも、SMCは認知症への移行に対する有意な予測因子ではなかった。またGlodzik-Sobanskaら¹⁶⁾は、MCIを含まない186名のSMIと健忘の訴えもない44名の健常者を平均8年間経過観察した研究を行い、SMCの訴えの強さはその後の認知機能の低下の予測因子ではないことを明らかにするとともに、SMIでかつ客観的な認知検査で成績がよい人は後にunstableな経過をとることが多いことを明らかにした。Unstableな経過とは、MCIのレベルに一度低下しても、その後改善するというような経過である。これは精神疾患患者でしばしばみられるパターンでSMIの多様性を示唆していると考えられる。

近年、SCIと健常者の間、あるいはSCIとMCIとの間で脳画像を比較した研究が報告されている。SCIと健常者の間でMRIを用いて海馬の灰白質密度を比較した研究では、SCI患者における有意な低下¹⁷⁾を、またMRIを用いてSMIと健常者との間で側頭葉内側部の体積を比較した研究ではSMIにおける左海馬の体積低下¹⁸⁾を、positron emission tomography (PET)を用いてSMIと健常者のブドウ糖代謝を比較した研究では、SMIにおける両側性の海馬傍回および中側頭回、左半球の頭頂葉下方および下前頭回、紡錘状回、視床、右半球の被殻の代謝低下¹⁹⁾を報告している。また前述のSaykinらの報告¹⁷⁾によるとMCIではSCIよりも左中前頭回と右下前頭回の灰白質の密度が低下していた。これらの結果は、SCIの独立性を示唆する可能性があるが、現時点ではこれらの結果を加味して認知症への移行の予測率を改善させるとの結果は報告されていない。

以上の結果より、現時点では、SCI (SMI)がその後の認知症へ高率に移行する群であると結論づけることはできない。またSCIの概念だけを用いて、あるいは他の検査結果を加味して認知症へ移行する人を高率に予測する方法も確立されていない。しかしSMIは平均約15年間続く²⁰⁾ともいわれているため、さらに長期間の縦断研究を行い、その結果を確認する作業は必要である。

介入研究の結果の観点から

今回のディベートに決着をつけるに

は、SCI、MCIそれぞれの時期に治療的介入を開始した場合、どちらのほうの有効かを比較検証することが最も直接的である。最後に実際に治療的介入を行った研究結果を比較したかったが、残念ながらSCIに対して治療的介入を行った研究はみあたらなかった。MCIに対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果については、いくつかの論文があり、Raschettiら²¹⁾が2007年にレビューしている。そのレビューの結論は、MCIに対するコリンエステラーゼ阻害薬の使用は、ADまたは認知症の発症を遅らせることはできず、逆に無視できない副作用が生じるため推奨できないと結論づけている。またこのレビューではMCIの臨床症候群としての不確かさが結果に影響しているとも記載している。SCIはMCIよりも早期の患者を多く含むであろうから治療に対して反応しやすいと考えられる一方、ADの前駆状態でない人もMCIより多く含むであろうから一貫した結果がでにくいとも思われる。

おわりに

ADに対する根本的治療薬が開発されることを前提に、SCIよりもMCIの段階から治療的介入を開始すべきとの立場で論理を展開した。まとめると、SCIはいまだ臨床診断基準が確立していないこと、もしも確立したとしてもそれだけではADの前駆状態以外の患者を除外することは困難であると考えられることから、SCIの人に対して一律にADに対する治療的介入を開始することには、問題がある。MCIについても同様のことがいえるが、

SCIの段階の中でADに移行する患者をより正しく検出する方法の確立が重要である。

文献

- 1) Reisberg B, Pritchard L, Mosconi L, et al : The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 4(Suppl.1) : S98-S108, 2008
- 2) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58 : 1985-1992, 2001
- 3) Petersen RC, Morris JC : Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 62 : 1160-1163, discussion 1167, 2005
- 4) 浦上克哉 : 専門医はMCIをこうとらえている - 双方向セッション. *老年精医誌* 20(増刊号I) : 30-34, 2008
- 5) Abdulrab K, Heun R : Subjective memory impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry* 23 : 321-330, 2008
- 6) 角徳文, 本間昭 : アルツハイマー病 - 基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム. [8.MCI 6] 治療と予後] *日臨* 66(増刊号1) : 577-580, 2008
- 7) Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al : Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients ; A prospective longitudinal study. *Neurology* 46 : 661-665, 1996
- 8) Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, et al : Questionable dementia ; Clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 45 : 321-328, 1997
- 9) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al : Practice parameter ; Early detection of dementia ; Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Stan-

- dards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56 : 1133-1142, 2001
- 10) Fleisher AS, Sun S, Taylor C, et al : Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology* 70 : 191-199, 2008
 - 11) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al : The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 28 : 1014-1021, 2005
 - 12) Reid LM, MacLulich AM : Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22 : 471-485, 2006
 - 13) Schmand B, Jonker C, Hooijer C, et al : Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology* 46 : 121-125, 1996
 - 14) St John P, Montgomery P : Are cognitively intact seniors with subjective memory loss more likely to develop dementia ? *Int J Geriatr Psychiatry* 17 : 814-820, 2002
 - 15) Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, et al : Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression ; A longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc* 48 : 295-299, 2000
 - 16) Glodzik-Sobanska L, Reisberg B, De Santi S, et al : Subjective memory complaints ; Presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24 : 177-184, 2007
 - 17) Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al : Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology* 67 : 834-842, 2006
 - 18) van der Flier WM, van Buchem MA, Weverling-Rijnsburger AW, et al : Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol* 251 : 671-675, 2004
 - 19) Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al : Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry* 63 : 609-618, 2008
 - 20) Reisberg B : Dementia ; A systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics* 41 : 30-46, 1986
 - 21) Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, et al : Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment ; A systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 4 : e338, 2007

意味性認知症

Semantic dementia

大阪大学大学院医学系研究科
情報統合医学講座精神医学

Yumiko Kito 木藤友実子

大阪大学大学院医学系研究科
情報統合医学講座精神医学講師

Hiroaki Kazui 數井裕光

大阪大学大学院医学系研究科
情報統合医学講座精神医学教授

Masatoshi Takeda 武田雅俊

Summary

意味性認知症 (semantic dementia ; SD) は前頭側頭葉変性症の中の一類として分類される症候群である。症状の中核は意味記憶障害であり、言語および視覚的対象物の知識や意味記憶が選択的に障害されるために、特異な了解障害を示す。病初期には喚語困難が認められるが、徐々に進行するにつれて語義失語を呈するようになり、さらには対象物そのものの意味記憶が失われ、既知感すら示さなくなる。また、進行すると無為、脱抑制、常同行動、食行動の異常など、前頭側頭型認知症と同様の精神行動障害が目立ち、日常生活に大きな支障をきたすようになる。脳形態画像・脳機能画像では、左右非対称性の側頭葉前部における限局性の障害が認められるが、進行に伴い障害は両側側頭葉と前頭葉の広い範囲に及ぶ。

Key words

- 意味性認知症 (semantic dementia ; SD)
- 語義失語
- 意味記憶障害
- 前頭側頭葉変性症

概念

意味性認知症 (semantic dementia ; SD) は、側頭葉の限局性萎縮に伴って、言語および視覚的対象物の知識や意味記憶が選択的に障害され、次第に認知症が進行する疾患である。

1. 意味性認知症と語義失語—概念の変遷

病像は、19世紀末に Arnold Pick により初めて報告された¹⁾。その後1989年に Snowden らが語の理解や物品・人物に対する知識が障害されている流暢性進行性失語の症例に対し、初めてこの用語を提唱した²⁾。1992年には、Hodges らが語義の選択的障害について強調し、左右非対称の側頭葉萎縮を伴うことを報告した³⁾。そして、1998年には Neary らが前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) に含まれる症候群として、臨床診断基準を発表した⁴⁾ (表1)。わが国では、1943年に井村恒郎らが、語義失語の概念を提唱している。語義失語は、言語の音韻的側面や統語が保たれる一方で固有名詞や具体語に顕著に認められる語義・語の辞書的意味の障害を中核とし、その書字言語への反映として表音文字である仮名操作は保たれる一方、表音文字であると同時に表意文字でもある漢字の操作に障害がみられる病態と定義されている⁵⁾。

表1 意味性失語と連合失認(semantic dementia; SD)の臨床的診断特徴

意味の障害(語義の理解 and/or 物品の同定の障害)が病初期および全疾患経過を通じ優勢な特徴である。自叙伝的記憶を含む他の側面の認知機能は正常か比較的良好に保たれる。

I. 中核的特徴(すべて必要)

- A. 潜行性に発症し徐々に進行する
- B-1. 以下の特徴を有する言語障害
 - 1. 進行性、流暢性の空虚な自発語
 - 2. 呼称障害および理解の障害で示される語義の障害
 - 3. 意味性錯語
- B-2. 以下の特徴を有する認知障害
 - 1. 相貌失認: 馴染みの顔の同定認知の障害
および/または
 - 2. 連合型失認: 物品の同定認知の障害
- C. 知覚的マッチングと模写は保存される
- D. 一単語の復唱は保存される
- E. 音読, 正字法的規則単語の書取は保存される

II. 支持する診断的特徴

- A. 発話および言語
 - 1. 発話衝動亢進
 - 2. 個性的な(idiosyncratic)語の使用
 - 3. 音韻性錯語の欠如
 - 4. 表在性の失読と失書(正字法的不規則単語を規則語のように扱う)
 - 5. 計算は保たれる
- B. 行動
 - 1. 感情移入, 共感の欠如
 - 2. 狭小化した興味対象(日常の日課以外に行う興味対象が限られている)
 - 3. 吝嗇(parsimony)
- C. 身体所見
 - 1. 原始反射は欠如するか, あるいは後期になって出現する
 - 2. 無動, 固縮, 振戦
- D. 検査所見
 - 1. 神経心理学的検査
 - a. 語の理解と呼称の障害および/または顔と物品の認知障害により示される重度の意味消失
 - b. 音韻と統辞, 要素的な認知過程, 空間的技能, 日々の記憶は保たれている。
 - 2. 脳波検査: 正常
 - 3. 脳画像検査(形態/機能画像): 強い前部側頭葉の異常(対称性あるいは非対称性)

2. 疫学

疾患概念に対する理解がまだ十分に普及していないため, 正確に診断がつけられていない可能性があり, 国内に限らず海外でも疫学研究は数少ない。国内では, hospital-basedの研究で, 高次脳機能外来を受診した連続例330例のうち15例(4.5%)であったとの報告がなされている⁶⁾。英国におけるcommunity-basedの研究では, 若年発症の認知症患者108例のうち, FTLDが17例, そのうち2例がSDであった⁷⁾。海外では日本に比べ家族発症例のFTLDが多いが, FTLDのサブタイプの中でSDの家族発症は少ないとされている⁸⁾。

II 症例

72歳, 女性。元教師。66歳ごろより物忘れ, 語健忘が目立つようになり, 徐々に悪化してきた。69歳ごろには料理の種類が減ってきた。趣味の洋裁をしなくなるなど無為が目立つようになってきた。また, 買い物に行くと品物を持ったままトイレに行き, 万引きを疑われることがあった。さらに, 毎日決まった時刻に起床, 内容の決まった食事をし, 散歩に行き, テレビを見る, といった時刻表的生活もみられるようになった。テレビの時間に客人がいると失礼なほど帰るように勧める発言をするようになった。さらに自身の整容に無頓着となり, 当院を受診。診察時には発話は流暢であったが, 「季節って何ですか」「サルって何ですか」といった発言が頻繁に認められた。ホチキスを見せても全く既知感を示さず, 使用方法もわからなかった。医師が使用してみせると驚きを示した。また, 「ありがとうございます」「主人には長生きしてほしいから, 体によいものだけを使って(食事を)作っているの」といった発言を不適切な場面で繰り返す常同言語が認められた。検査場面では協力的であったが, 16時前になると「主人のごはんを作らなければならないから」と帰宅の準備を始めることがあった。失語症語彙検査の100単語指示呼称試験では, 乗り物を「バス」, 動物を「犬」というような意味性錯語が頻繁に認められた。また, 多数の語において呼称と指示の両方が障害される二方向性の障害が確認された。信号や天ぷら

らなど、線画に既知感を示さないものもあった。高次視覚検査の有名人の命名課題では、有名人の顔写真に既知感を示すことはなかった。頭部MRI(magnetic resonance imaging)では右半球優位に両側側頭葉前方部の強い葉性萎縮が認められた(図1, 2)。

III 症候

1. 意味記憶障害

SDにおいて最も顕著であり中核をなす特徴は、意味記憶障害である。病初期には喚語困難、および失名辞(anomia)が出現し、その後、徐々に語義失語を呈するようになる。語義失語が明らかな状態では、たとえば「鉛筆」を見せて名前を尋ねても答えられない。語頭音のヒントを与えて想起させる語頭音効果が認められず、「えん・び」まで与えても「ああ、それ「えんび」っていうんですか」などといい、「えんびつ」という語に対しても既知感を示さない。また、いくつかの物品の中から鉛筆を指し示すこともできない。このように障害された語においては呼称と指示の障害(二方向性の障害)が認められる。早期のSD症例では、鉛筆を前にすれば使用して字を書くなど、鉛筆そのものの意味は保たれているが、進行期になると、鉛筆そのものの意味も失われ、鉛筆を見てもその使用目的さえわからなくなる。二方向性の障害を受ける語についてカテゴリー別に検討した報告によ

れば、色と身体部位のカテゴリーに属する語が保存されやすいことがわかっている⁹⁾。

また、人物や有名建造物など、固有の視覚的対象物に関する知識が失われることもSDの特徴の1つである。家族や有名人、有名建造物の写真をみても「みたことがない」と述べ、既知感すら示さなくなる。これらの症状は主に右の側頭葉が障害された場合に生じる。

2. 言語障害のその他の特徴

発話の流暢性や音韻、統語などはよく保たれ、復唱も良好であり、超皮質性感覚失語に分類される。語彙の低下により自発話で喚語困難が顕著となり、指示語が頻出するといった傾向がある。意味性錯語(例: シマウマ→犬)が高頻度で認められるが、音韻性錯語は少ない。諺の補完課題では、他の認知症疾患で諺の意味理解が障害されてもなんらかの補完現象がみられるのに対し、SDでは理解の障害だけでなく補完現象さえも障害され、音韻の手がかりが与えられてもそこから諺全体を引き出すことができない(例: 「さるも木から……」→「さるも木からって何ですか」)。文字言語に関しては、上述した井村の語義失語の定義にみられるように、表音文字である仮名操作は保たれるが、表意文字の側面をもつ漢字では書字・読字ともに障害が認められる。「新聞」を「新文」と書くような類音的錯書や、「海老」を「かいろう」と読むような類音的錯読が特徴的である。

3. その他の認知機能障害、精神行動障害

初期ではアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)で認められるような記憶障害は認めず、記憶機能は比較的よく保たれる。記憶機能検査では言語性記憶のスコアが低下することがあるが、これは言語障害による部分が大きいと考えられる。このような場合には、Rey-Osterrieth Complex Figure Testのような検査で視覚性記憶を測ると、記憶障害があったとしても軽度であることが明らかとなる。また、日常生活上のエピソード記憶はよく保たれ、再認も良好である。計算障害や構成障害は認めない。

精神行動障害は、前頭葉優位型ピック病のそれに類似

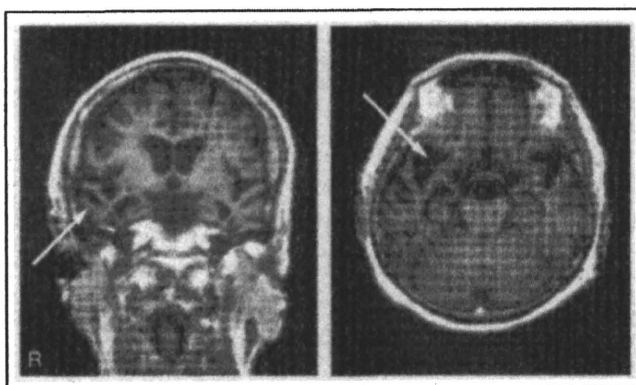


図1 意味性認知症患者のMRI画像

本例では右優位に両側側頭葉前方部の葉性萎縮が認められる。

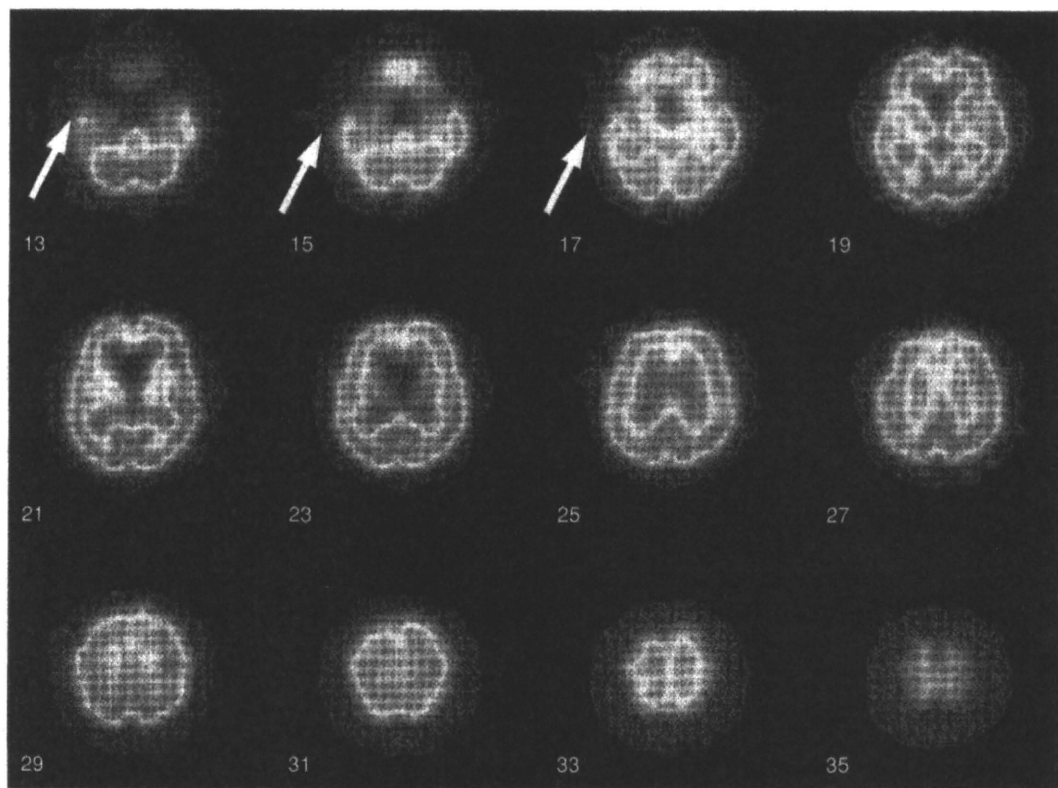


図2 意味性認知症患者のSPECT画像(巻頭グラビアページ参照)
本例では右優位に側頭葉前方部の血流低下が認められる。

し、介護者の負担になることが多い。抑制の消失や意欲の低下などの明らかな人格変化は前頭葉優位型に比べるとやや遅れ、初期には礼節が保たれている場合が多く¹⁰⁾、日常生活はおおむね自立している。発症から約3年までには意欲の低下や易刺激性、感情鈍麻、共感の欠如などが出現し、5～7年のうちには行動障害が顕著となり、脱抑制、常同行動、甘いものを好むようになる食行動の異常などがみられることが報告されている¹¹⁾。常同行動は、前頭葉優位型では手をこするなど、よりシンプルな常同行動がよくみられるのに対し、SDでは強迫的な確認行為、物の収集などといった、より複雑な常同行動が認められる¹²⁾。常同行動が時間軸上に展開した場合に時刻表的生活がみられるようになり、次第に日常生活体験の範囲が狭小化する。さらに進行すると自発性の低下が前景に立ち、基本的な生活習慣動作にも介助が必

要となる。

IV 画像所見

1. 形態画像検査(図1)

初期のSDでは、MRIのcoronal画像でその特徴を捉えやすい。初期には左右非対称性の側頭葉の限局性萎縮が特徴的であるが、特に側頭極、嗅内皮質、海馬傍回、紡錘状回、下側頭回の皮質の萎縮が顕著である¹³⁾。他に前頭葉眼窩面、島皮質、帯状皮質における萎縮が認められる。進行は当初の障害が目立つのと対側の側頭葉でより速く進行し、末期には側頭葉萎縮の左右差はほとんどなくなることがわかっている¹⁴⁾。このことは、左側頭葉優位型のSDにおいて意味記憶障害が、右側頭葉優位型において無為や感情鈍麻、共感の欠如といった精神症状

が先行するものの、進行すればどちらの症状も認めるようになる、とした臨床経過の報告と一致する¹¹⁾。

2. 機能画像検査(図2)

Positron emission tomography(PET)や single photon emission computed tomography(SPECT)といった脳機能画像検査においては、MRI でみられる脳萎縮と同部位に機能低下が認められることがわかっている¹⁵⁾。



おわりに

近年、神経心理、画像、病理など幅広い分野でSDに関する研究や報告が多数なされてきているが、病態の解明や根本的な治療の開発のためにはいまだ判明していないことが多く、今後も時間を要するだろう。進行の抑制や介護者負担の軽減を目的とし、認知リハビリテーションや、反復性経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation)など、さまざまな試みがなされはじめている¹⁶⁾¹⁷⁾。今後の研究の展開が期待される。

文献

- 1) 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 12: 153-167, 1992
- 2) Snowden JS, Goulding PJ, Neary D: Semantic dementia; A form of circumscribed cerebral atrophy. Behav Neurol 2: 167-182, 1989
- 3) Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, et al: Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. Brain 115(Pt.6): 1783-1806, 1992
- 4) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration; A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51: 1546-1554, 1998
- 5) 井村恒郎: 失語-日本語に於ける特性. 精神誌 47: 196-218, 1943
- 6) Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. Dement geriatr cogn disord 17: 265-268, 2004
- 7) Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al: The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology 58: 1615-1621, 2002
- 8) Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, et al: Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. Neurology 65: 1817-1819, 2005
- 9) 伊藤皇一, 池田学, 中川賀嗣, 他: 語義失語における語の意味カテゴリー-特異性障害. 失語症研 14: 221-229, 1994
- 10) 田邊敬貴: 語義失語症者・その人となり-器質性病変と性格の変容. 神心理 8: 34-42, 1992
- 11) Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, et al: The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. Neurology 64: 1384-1390, 2005
- 12) McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, et al: Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. Neurology 66: 517-522, 2006
- 13) Rohrer JD, Warren JD, Modat M, et al: Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. Neurology 72: 1562-1569, 2009
- 14) Rohrer JD, McNaught E, Foster J, et al: Tracking progression in frontotemporal lobar degeneration; Serial MRI in semantic dementia. Neurology 71: 1445-1451, 2008
- 15) Desgranges B, Matuszewski V, Piolino P, et al: Anatomical and functional alterations in semantic dementia; A voxel-based MRI and PET study. Neurobiol Aging 28: 1904-1913, 2007
- 16) Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al: Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. Eur J Neurol 15: 1286-1292, 2008
- 17) Jokel R, Rochon E, Leonard C: Treating anomia in semantic dementia; Improvement, maintenance, or both? Neuropsychol Rehabil 16: 241-256, 2006