

201128220A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 健二

平成24(2012)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	1
前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究	3
中島健二	
II. 分担研究報告	7
1. 鳥取県における前頭側頭葉変性症の疫学的検討	9
中島健二	
2. 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (FTLD-MND) のSPECT所見に関する研究	13
中野今治	
3. 筋萎縮性側索硬化症における認知症合併症例についての後ろ向き疫学研究	15
和田健二	
4. 前頭側頭葉変性症の剖検症例における臨床病理学的検討に基づいた後ろ向き疫学的研究	20
加藤信介	
5. 前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究	23
山田武史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	31

I. 総括研究報告書

前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究

研究者代表 中島 健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授

研究要旨

前頭側頭葉変性症（FTLD）は緩徐進行性の神経変性疾患であり，有効な根本治療法がない．また，症状もさまざまで，診断に混乱もみられる．このため，疫学調査もほとんど実施されていないが，鳥取県（2011年10月人口 585,475人）において66例のFTLDを収集して臨床症状について検討した．International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium（FTDC：Rascovsky K et al 2011）基準を適応すると，64%の症例がpossible前頭側頭型認知症と診断された．この診断率が若干低率であったところから，我が国におけるFTLDに適した診断基準の作成の重要性が示された．また，92例の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者について認知症合併症例の検索を行うと，92例中10例が認知症を伴うALS（ALS-D）と診断されており，言語障害1例を除いた行動障害9例の全例がFTDC診断基準を満たしており，ALS-Dの診断にFTDC診断基準は有効であることが確認された．

研究分担者：

氏名 中野今治

所属施設 自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授

氏名 和田健二

所属施設 鳥取大学医学部附属病院神経内科講師

氏名 加藤信介

所属施設 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳病態医科学分野准教授

氏名 山田武史

所属施設 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座精神行動医学分野講師

診断基準に関して，海外からNearyらの提唱した基準（Neurology 1998），McKhannらの診断基準（Arch Neurol 2001），Hodgesらの分類（Neurocase 2001），RascovskyらによるInternational Behavioural Variant FTD Criteria Consortium（FTDC）基準（Brain 2011）が報告されている．また，ALS-Dの診断基準についても，Strongらのもの（Amyotroph lateral Scler 2009）がある．

本研究において，我が国におけるFTLDの臨床的特徴を明らかにし，欧米で報告されている臨床診断基準が日本人FTLD例に適応可能かを検証すると共に，我が国におけるFTLD臨床診断基準の作成に向けて検討する．また，ALS症例の詳細な臨床症状を調査し，FTDCやALS-D診断基準の適応についても評価する．

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症（ETLD）は，前頭葉と側頭葉の脳萎縮を特徴とする神経変性疾患である．行動異常を中核症状とする前頭側頭型認知症（FTD）の他に，言語障害（失語）を中核症状とする進行性非流暢性失語（PNFA）や意味性認知症（SD）など多彩な臨床症状を呈する．さらに，運動ニューロン疾患，なかでも認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS-D）もみられる．

B. 研究方法

1)鳥取県におけるFTLD患者の把握と臨床症状の解析

鳥取県内の医療機関（神経内科，精神科）を対象に，FTLD例の症状，経過および検査所見を調査し，臨床症状からこれまでに報告されてい

る診断基準の妥当性について検討した。

2) FTLD患者の生体試料収集

上記1)により診断されたFTLD症例について、生体試料を収集する。ご本人あるいは代諾者から同意が得られたFTLD患者について、血液（血清、血漿）、脳脊髄液等の生体試料を収集した。このようにして、臨床情報が整ったFTLD症例の生体試料バンクの構築を検討した。

3) ALS-Dにおける診断基準の検討

鳥取大学神経内科で1998年から2011年の連続92例のALS患者についてカルテ調査を行ってALS-D例を収集し、これまでに報告されている診断基準の妥当性を検討した。

4) 病理学的診断によるFTLD診断確定例の収集

病理学的診断確定例のFTLD例についても臨床情報を収集して解析する目的で、病理解剖例を収集し、検討した。

5) 診断における検査法に関する検討

診断における臨床検査の有用性に関して検討し、脳血流についての解析も行った。

（倫理面での配慮）

各分担研究報告書に記載してあるように、それぞれの分担研究において倫理的配慮を行って研究を実施した。

C. 研究結果

1) 鳥取県におけるFTLD患者の把握

鳥取県において66例がFTLDと診断された。家族歴を有する症例は3例あった。なお、この66例から2010年10月1日の鳥取県人口（45歳以上）を基に粗有病率を算出すると、20.7/10万人であった。

2) FTDの臨床症状

上記において確認された症例のうち、十分に臨床情報を評価できた25例の臨床症状（行動障害、感情・意欲・嗜好・知覚、認知症状）および神経学的所見の頻度を検討した。行動障害で最も頻度が高いものは、脱抑制行動で、次いで

社会性の喪失、常同行動であった。

3) FTDC診断基準の検証

FTD症例について、Nearyらの基準より感度が良いとされるFTDC基準に照らし合わせて検証した。6つの臨床的特徴（①脱抑制行動、②自発性低下、③共感・感情の消失、④常同行動、⑤食行動異常、⑥記憶・視空間認知の保持）の頻度を解析した。全例が少なくとも1つ以上の特徴を有し、76%の症例は2つ以上、64%は3つ以上、52%は4つ以上、24%は5つ以上の臨床的特徴を有していた。6つ総ての有している症例はなかった。3つ以上の臨床的特徴を有している症例をpossible FTDと診断するFTDC基準を適応すると64%の症例がその基準を満たした。

4) 病理学的診断によるFTLD診断確定例の収集

2212病理解剖連続例中FTLDに該当したものが17症例であった。

5) ALSにおけるALS-Dの診断基準に関する検証

92症例中、ALS-Dと診断されていたものが10症例（63.6±11.3歳）と、ALS総数のうちの10.9%であった。ALS-D症例の認知症症状について、FTDC診断基準の臨床症状6項目に対応して評価した。自発性低下が最多で80%の症例に確認された。また、共感/感情消失、脱抑制行動、記憶/視空間認知の保持、がそれぞれ70%にみられ、常動行動（30%）と食行動異常（10%）は低頻度であった。失語症のみを呈していた1例以外の9例で、FTDC診断基準のpossibleにあたる3項目以上の合致が確認され、ALS-DにおけるFTDC診断基準の有用性も示された。なお、言語障害型についてはMcKhannら（2001）の診断基準で診断が可能であり、FTDCとMcKhannの診断基準を併用して用いると全例の診断が可能であった。

6) FTLD症例収集に関する全国共同研究体制の整備についての検討

FTLD臨床例や病理診断FTLD例を収集し、臨床情報収集による診断基準の検討、生体試料収集、病理診断確定例を広く全国的に収集する目的

で、難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究」班と連携して協力を求め、共同研究体制の整備を検討した。

7) 診断における脳血流解析の有用性

FTLD-MNDについてSPECTを検討し、前頭葉の血流低下はFTLD-MND全症例に共通した所見であった。また、NIRSに関する検討において、うつ患者群で作業記憶課題遂行中の前頭前部および側頭部の血液量増加の減少がみられた。

8) 生体試料収集、診断バイオマーカー解析

FTLD例の生体試料の収集を行い、診断バイオマーカーについても検討した。

D. 考察

鳥取県における45歳以上におけるFTLD患者の有病率は20.7/10万人であり、欧米における既報とほぼ同程度の有病率であった。MAPT遺伝子異常を有する1症例を含め家族歴を有する症例は3例であり、欧米に比べ家族歴を有する症例は少なく、日本人においてはFTLD発症に関する遺伝学的負因は少ないものと思われた。

臨床症状解析においては、脱抑制行動、社会性の喪失、常同行動、自発性低下、発話量低下がFTD症例に多い症状であった。FTDでは記憶障害が目立たないとされているが、本調査においては記銘力障害を有している患者の割合が比較的多かった。

本調査のFTD患者についてはFTDC診断基準に照らし合わせると概ね診断は可能と思われたが、その感度は64%であり、診断精度を向上させる工夫が重要である。その際には頻度の高い、脱抑制行動、社会性の喪失、自発性低下、常同行動、発話量低下、被影響性の亢進を手がかりに作成することが考慮される。また、記憶障害、なかでも記憶障害を示す高齢FTLDに関する配慮も必要であることが示唆された。

これまでの病理学的検討ではALSの5~12%がALS-Dであると報告されており、10.9%という本研究結果と大きな隔たりはない。ALS-Dにお

ける高次機能障害については、常同行動と食行動異常が低頻度であった。10例中9例がFTDC診断基準の臨床症状3項目を満たし、ALS-Dの診断においてもFTDC診断基準は有用であることが確認された。

E. 結論

1) FTLD有病率は20.7/45歳以上人口10万人であり、欧米とほぼ同程度であった。

2) 臨床症状として、脱抑制行動、社会性の喪失、自発性低下、常同行動、発話量低下、被影響性の亢進の頻度が高かった。

3) FTDC基準に照らし合わせると、6項目のうち3項目以上の臨床的特徴を有すpossible bvFTDは64%においてその基準を満たした。

4) 記憶障害を示す高齢者FTLD例が多かったところから、この点に配慮することが必要と考えられた。

5) 2212病理解剖連続例中、FTLDに該当したものが17症例、ALSは56症例であった。

6) ALSのうちでALS-Dは10.9%であった。自発性低下が最多であり、80%の症例に認めた。失語症のみを呈した1例以外はFTDCのpossible bvFTDに合致し、ALS-DにおけるFTDC基準の有用性も示唆された。さらに、FTDCとMcKhannの診断基準を併用することの有用性が示された。

7) FTLDの臨床情報収集、生体試料収集を全国的に行うための共同研究体制整備を検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the Rural Island town of Ama-cho, Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2012;2:190-199.

2) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep

- behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med* 2011; 12(7):711-713.
- 3) Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Mild parkinsonian signs in a community-dwelling elderly population sample in Japan. *J Neurol Sci* 2011; 304(1-2):61-66.
- 4) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Kitayama M, Horiguchi J, Yamaguchi S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T. Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(5): 936-938.
- 5) Beck G, Sugiura Y, Shinzawa Y, Kato S, Setou M, Tsujimoto Y, Sakoda S, Sumi-Akamaru H. Neuroaxonal dystrophy in calcium-independent phospholipase A2 β deficiency results from insufficient remodeling and degeneration of mitochondrial presynaptic membranes. *J Neurosci* 2011;31:11411-11420.
- 6) Okamoto Y, Shirakashi Y, Ihara M, Urushitani M, Oono M, Kawamoto Y, Yamashita H, Shimohara S, Kato S, Hirano A, Tomimoto H, Ito H, Takahashi R. Colocalization of 14-3-3 proteins with SOD1 in Lewy body-like hyaline inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis cases and the animal model. *PLoS ONE* 2011;6:e20427 (1-6).
- 7) 青木正志, 加藤信介: ALS-SOD1の臨床と病理. *Clinical Neuroscience* 2011;29: 1040-1043.
- 8) Pu S, Yamada T, Yokoyama K, Matsumura H, Mitani H, Adachi A, Kaneko K, Nakagome K. Reduced prefrontal cortex activation during the working memory task associated with poor social functioning in late-onset depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiat Res: Neuroimag* 2012 (in press)
- 9) 日本神経学会認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会: “認知症疾患治療ガイドライン2010” コンパクト版2012. 医学書院, 東京, 2012.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし

II. 分担研究報告書

前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究

研究分担者	中島 健二	鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授
研究分担者	和田 健二	鳥取大学医学部附属病院神経内科講師
研究協力者	渡辺 保裕	鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野講師
研究協力者	中下 聡子	鳥取大学医学部附属病院救神経内科医員
研究協力者	伊藤 悟	鳥取大学医学部附属病院高次集中治療部助教
研究協力者	山脇 美香	鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部助教
研究協力者	渡辺 憲	渡辺病院院長
研究協力者	井上 一彦	独立行政法人国立病院機構鳥取医療センター神経内科部長
研究協力者	長渕 忠史	西伯病院副院長
研究協力者	高田 照男	西伯病院精神科部長
研究協力者	廣江 ゆう	養和病院精神科部長
研究協力者	日笠 親績	ウェルフェア北園渡辺病院院長
研究協力者	楠見 公義	山陰労災病院神経内科部長

研究要旨

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は緩徐進行性の神経変性疾患であり、いまだ有効な根本治療法がない。また、症状もさまざまであるところから、診断に困難さもみられる。このため、地域における疫学調査もほとんど実施されていない。鳥取県における45歳以上人口10万人当たりの有病率は20.7/10万人であり、欧米における既報とほぼ同程度の有病率であった。本研究において、FTLDの臨床症状を確認し、海外から報告されている診断基準と照らし合わせ、本邦におけるFTLDの診断基準について検討した。最近提唱された behavioural variant FTD criteria Consortium (FTDC) 基準における3つ以上の臨床的特徴を有する基準を適応すると、64%の症例がpossible前頭側頭型認知症と診断された。今後、診断精度の高い我が国独自の診断基準を作成するため、さらに多数例での検討および詳細な臨床症状を伴った病理学的検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症 (ETLD) は、前頭葉および側頭葉の限局性脳萎縮を特徴とする神経変性疾患であり、行動異常を中核症状とする前頭側頭型認知症の他に、言語障害 (失語) を中核症状とする進行性非流暢性失語や意味性認知症など多彩な臨床症状を呈する疾患である。さらに、FTLDには運動ニューロン疾患、なかでも認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) や、パーキンソニズムなどの運動症状を合併する

例があり、その臨床症状は多彩である。FTLDの中でも、筋萎縮を伴う例は神経内科で診療され、筋萎縮を示さない例は神経内科のみならず精神科でも診療されることが多く、FTLD全体としての調査・解析が困難である。

診断基準に関しては1998年にNearyらの提唱した基準 (Neary D et al Neurology 1998) や Behavioural variant FTD criteria Consortium (FTDC) 基準 (Rascovsky E et al Brain 2011) はあるものの、本邦FTLD例における有用性はい

まだ不明である。

本研究においては、鳥取県におけるFTLD患者について臨床病型別患者数を明らかにすると共に各症例について臨床情報を収集して解析する。さらに、これまでに蓄積されている病理解剖による病理診断確定FTLD例についても臨床情報を解析する。このようにして、本邦におけるFTLD患者の臨床的特徴を明らかにし、その臨床的解析により、欧米で報告されている臨床診断基準が日本人患者に適応可能か検証すると共に、わが国固有の臨床診断基準の作成を検討する。

B. 研究方法

1) 鳥取県におけるFTLD患者の把握と臨床症状解析

FTLD患者の診療を行っている鳥取県内の医療機関（神経内科，精神科）を対象に2段階の調査した。本邦のFTLD患者の臨床的実態を明らかにするため、FTLD患者の症状，経過および検査所見を調査し，得られた臨床情報から，各患者について詳細な臨床症状や臨床経過を検討した。同意が得られた症例に対しては各医療機関に出向いて直接を診察した。

（倫理面での配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施した。本研究について鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得，本研究への参加者には，文書により研究内容や倫理的配慮について詳細に説明した後，書面にて同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) 鳥取県におけるFTLD患者の把握

鳥取県全域および島根県東部地域の精神科・神経内科延べ47施設に対して調査したところ，66例（男性24例，女性32例，48～98歳）がFTLDと診断された。62例は前頭側頭型認知症

（FTD）であり，3例は進行性非流暢性失語（PNFA），1例は意味性認知症（SD）であった。FTDのうち，5例は運動ニューロン疾患を合併したFTD-MNDであった。家族歴を有する症例は3例あり，1例は*MAPT*遺伝子のIVS10+14C>T遺伝子変異を有するFTDP-17であった。その他の1例はFTD-MND，1例はFTDであった。

なお，この66例から2010年10月1日の鳥取県人口（45歳以上）を基に粗有病率を算出すると，男性では18.2人/10万人で，女性では22.8/10万人，全体では20.7/10万人であった。

2) FTDの臨床症状

上記において確認された症例のうち，十分に臨床情報を評価できた25例（男性8例，女性17例，年齢71.4±11.1歳，FTD-MND5例を含む）の臨床症状（行動障害，感情・意欲・嗜好・知覚，認知症状）および神経学的所見の頻度を検討した（図1）。

行動障害で最も頻度が高いものは，脱抑制行動で，次いで社会性の喪失，常同行動であった。感情・意欲・嗜好・知覚の障害では，自発性の低下や感情鈍麻が多く，認知機能障害では記憶力障害や発話量低下が比較的多かった。FTD患者の神経学的所見には，運動ニューロン疾患を合併した症例においては，上位および下位運動ニューロン症状を呈しているが，その他の症例においては少数例ではあるが，パーキンソニズムを呈している症例があった。また，球症状は運動ニューロン合併の有無に関連なく，比較的頻度の高い所見であった。

3) FTDC診断基準の検証

FTD症例について，Nearyらの基準より感度が良いとされるFTDC基準に照らし合わせて検証した。6つの臨床的特徴（①脱抑制行動，②自発性低下，③共感・感情の消失，④常同行動，⑤食行動異常，⑥記憶・視空間認知の保持）に着目しその頻度を解析した（図2）。全例が少なくとも1つ以上の特徴を有し，76%の症例は2

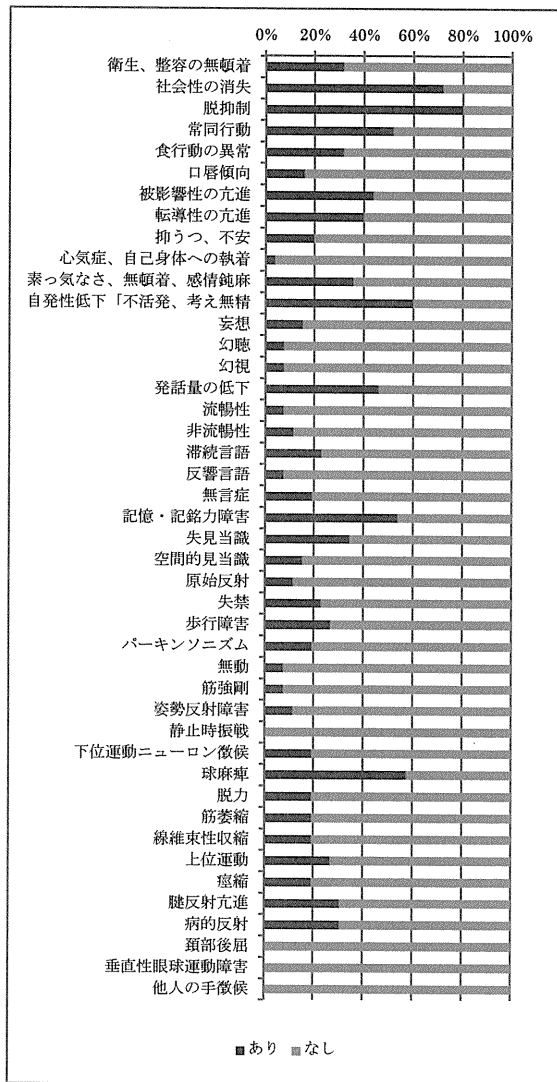


図1. FTLD患者の症状頻度

つ以上、64%は3つ以上、52%は4つ以上、24%は5つ以上の臨床的特徴を有していた。6つの臨床的特徴総てを有している症例はなかった。3つ以上の臨床的特徴を有している症例を possible FTLDと診断するFTDC基準を適応すると64%の症例がその基準を満たした。

D. 考察

鳥取県における45歳以上人口におけるFTLD患者の有病率は20.7/10万人であり、欧米における既報とほぼ同程度の有病率であった。MAPT遺伝子異常を有する1症例を含め家族歴を有する症例は3例であり、欧米に比べ家族歴を有す

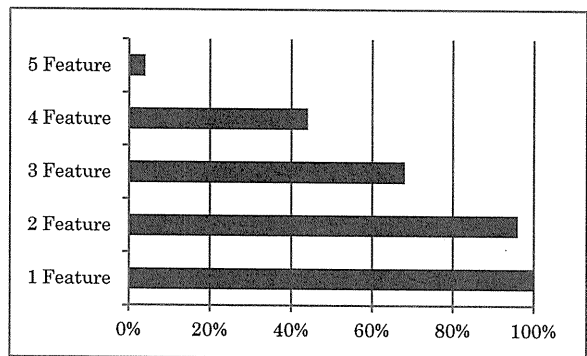


図2. FTDCにおけるbvFTD臨床的特徴数とその頻度

る症例は少なく、日本人においてはFTLD発症に関する遺伝学的負因は少ないものと思われた。

臨床症状解析においては、脱抑制行動、社会性の喪失、自発性低下、常同行動、発話量低下、被影響性の亢進がFTD症例に多い症状であった。FTDでは記憶障害が目立たないとされているが、本調査においては記銘力障害を有している患者の割合が比較的多かった。

本調査のFTD患者についてはFTDC診断基準に照らし合わせると概ね診断は可能と思われたが、その感度は64%であり、診断精度を向上させる工夫が重要である。その際には頻度の高い、脱抑制行動、社会性の喪失、自発性低下、常同行動、発話量低下、被影響性の亢進を手がかりに作成することが考慮される。本調査では、70歳以上の高齢FTDが半分以上であるなど高齢者FTD例が多かった。高齢者FTDは記憶障害が若年FTDより多いなどの特徴も有しており、これらに配慮した診断基準が必要である可能性も示唆され、我が国のFTD診断基準としてFTDCに“高齢FTDでは、記憶・記銘力障害がみられる場合がある”との1項目を追加した基準が有用である可能性も示唆された。しかし、臨床現場においてFTLDやFTDC診断基準の臨床項目が十分に把握されていなかった可能性もあり、認知症臨床現場における啓発に努め、我が国における診断基準の確立に向けて上記の点に配慮した再

調査を行うことも必要であると考えられた。

今後、診断基準の作成ならびにその検証を行うために、さらに症例を増やして検討を継続することが必要である。特に、病理学的に診断が確定された症例での臨床症状を解析することも重要である。

E. 結論

FTLDは欧米と同定の有病率を有する疾患であり、診療の向上や研究の発展のため、早期診断が可能な診断基準の整備が必要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the Rural Island town of Ama-cho, Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*

2012;2:190-199.

- 2) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med* 2011; 12(7):711-3.
- 3) 日本神経学会認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会：“認知症疾患治療ガイドライン2010”コンパクト版2012. 医学書院、東京、2012.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし

認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (FTLD-MND) の SPECT 所見に関する研究

研究分担者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 教授

研究協力者 森田 光哉 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 講師

研究要旨

認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D) (別名 FTLD-MND)14 症例に対して ^{123}I -IMP-SPECT を施行し、3D-SSP 及び脳血流統計画像(Z-score 画像)を用いて、脳血流変化を検討した。全 14 症例で前頭葉、症例によりさらに側頭葉の血流低下を認め、FTLD-MND における脳血流異常が客観的に示された。3D-SSP は FTLD-MND の診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) は前頭側頭葉変性症-運動ニューロン疾患 (FTLD-MND) とも呼ばれる。今年度は本症における血流異常を明らかとする。

ったが、前頭葉の血流低下は FTLD-MND 全症例に共通した所見であった(図 1)。今回解析対象には加えなかったが、HDS-R が 25 点であった症例でも前頭葉に、FTLD-MND 群と比べて軽度であるが有意な血流低下が既にあり、今後の認知機能の悪化推測される症例と考え経過を追っている。

B. 研究方法

FTLD-MND 14 症例について three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) 法を用いて解析を行った。

D. 考察

3D-SSP は FTLD-MND での前頭葉の血流低下が客観的に示すことができ、補助診断に有用であることがより多数例の症例を用いて示すことができた。また麻痺・脱力などが先行し、遅れて認知機能が低下する症例においてもより早期から血流低下が起こっている可能性があると思われた。

C. 研究結果

我々は 3D-SSP を用いて FTLD-MND 5 症例について解析した結果を論文に報告しているが、今回さらに 9 症例を解析対象に加えた。その結果、症例により側頭葉および他の部位の血流低下を示すものがあ



図 1. FTLD-MND 脳血流所見.

前頭葉に低下が見られる

E. 結論

3D-SSP は FTLD-MND の補助診断として有用であり、より早期に診断できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表はじめに

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

筋萎縮性側索硬化症における認知症合併症例についての後ろ向き疫学研究

研究分担者：和田健二 鳥取大学医学部附属病院神経内科講師

研究協力者：伊藤 悟 鳥取大学医学部附属病院高次集中治療部助教

研究要旨

鳥取大学神経内科で1998年5月から2011年5月までに外来初診し、入院精査を行った連続92例の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者(男性57例,女性35例,発症年齢61.5±11.1歳)について後ろ向きにカルテ調査を行った。認知症合併症例の検索を行い、臨床症状や検査結果についての検討を行った。結果、92例中10例が認知症を伴うALS(ALS-D)と診断されており、言語障害型の1例を除く9例すべてがFTDC(International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium)診断基準を満たしていた。認知症と運動症状の発症には3~5年程度の隔たりがみられ、認知症検査ではFrontal Assessment Batteryが罹病期間に相関していた($p=0.03$)。ALS-Dの診断にもFTDC診断基準は有効であり、本研究結果から得られた臨床的特徴を加味すればALS-Dの診断精度向上につながるものと考えられた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患である。過去には選択的に運動ニューロンのみを障害する疾患として考えられてきたが、近年では前頭側頭型認知症(FTD)に類似した認知機能障害を合併する例があることが知られてきており、包括的に前頭側頭葉変性症として捉えられている。また、病理学的にもALSで見られるTDP-43(TAR-DNA binding protein of 43 kDa)陽性封入体が、認知症を伴うALS(ALS-D)患者にもみられることから、ALSとFTDを結びつける病態と考えられ、注目されている。

認知/行動異常を伴うALSについては、

2009年にStrongら(Amyotroph Later Scler 2009)がNearyら(Neurology 1998)のFTLD診断基準とHodgesら(Neurocase 2001)のFTD診断基準を用いる形式で診断基準を提唱した。その後、2011年にRascovskyとHodgesらのグループが新たに行動異常型FTDに対するFTDC診断基準(International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium; Rascovsky K et al. Brain 2011)を提唱した。我々は、過去のALS入院症例から詳細な臨床症状を調査し、このFTDC診断基準の有効性を評価し、我が国におけるALS-D診断における有用性について検討した。

B. 研究方法

鳥取大学神経内科で 1998 年 5 月から 2011 年 5 月までに外来初診し，入院精査を行った連続 92 例の ALS 患者（男性 57 例，女性 35 例，発症年齢 61.5 ± 11.1 歳）について後ろ向きに入院カルテ調査を行った。

入院カルテの診療録，検査結果，看護記録の調査を行った。全例で，診断名，発症年齢（認知症発症および運動症状発症），性別，臨床症状，高次機能検査（改訂長谷川式簡易知能評価スケール：HDS-R，Mini-Mental State Examination：MMSE，Frontal Assessment Battery：FAB）について調査を行った。その中から，十分な経験を有する主治医が認知症を有する症例と判断したもの，病歴および入院時経過中の症状から日常生活に支障を伴うレベルの認知/行動異常を呈していた症例を抽出して ALS-D 症例とし，FTDC 診断基準で提唱されている臨床症状 6 項目（脱抑制行動，自発性低下，共感/感情消失，常同行動，食行動異常，記憶/視空間認知の保持），および画像検査異常と脳血流シンチ異常の有無について検討した。臨床症状については Strong らの診断基準（2009 年）に照合しての評価も行った。ALS-D 症例では，初発運動症状，認知症発症と運動症状発症との間隔，FTDC 診断基準の項目別合致率，HDS-R，MMSE，FAB の各項目の得点と罹病期間との相関について検討した。統計には Spearman 順位相関係数を用い， $p < 0.05$ を有意とした。

本研究は，主に臨床情報を用いた後ろ向き研究であり，入院時に研究に対する同意を得た方を対象にしており，匿名化を行い，倫理面についても十分に配慮し

たうえで研究を遂行した。

C. 研究結果

1) ALS-D 症例の頻度と疫学的特徴

調査対象とした ALS 症例は全 92 症例（ 61.5 ± 11.1 歳；平均±標準偏差）であり，男性 57 例（ 60.3 ± 10.6 歳），女性 35 例（ 63.3 ± 11.9 歳）であり，男性と比較し，女性が 3.0 歳上回っていた。男女ともに 65～69 歳に発症年齢のピークがみられた。

92 症例中，ALS-D と診断されていたものが 10 症例（ 63.6 ± 11.3 歳）と，ALS 総数のうちの 10.9%であった。性別は男性 7 例（ 60.1 ± 11.0 歳），女性 3 例（ 71.7 ± 8.7 歳）であった。

2) ALS，ALS-D の発症年齢分布と症状比較

ALS における ALS-D の占める割合について発症年齢区別に評価をしたところ，45～79 歳までの年齢区分に広がっていたが，45～49 歳の発症した ALS-D 症例が 2 症例みられ，45～49 歳の年齢区分内では 6 例中 2 例（33.3%）を占めていた。この結果から，ALS における認知症の発症年齢は，ALS 好発年齢に相応した年齢と比較的若年発症のものという 2 峰性の分布を示した（図 1）。

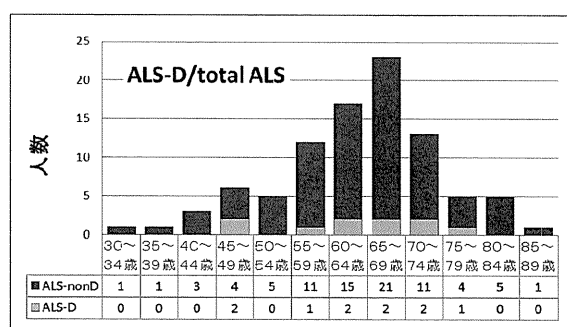


図 1: ALS，ALS-D の発症年齢別分布

認知症を伴わない ALS (ALS-nonD) 群と ALS-D 群を比較し、初診時 ALS Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R) 重症度と初発運動症状について検討した。ALSFRS-R は、ALS-nonD 群が 2.4 ± 0.6 (重症度平均 \pm 標準偏差)、ALS-D 群が 2.2 ± 0.4 であり、有意な差はみられなかった。初発運動症状については、ALS-nonD 群で、上肢 39%、顔面・球症状 28%、下肢 27%、びまん性 5%、呼吸症状 1%であったが、ALS-D は、顔面・球症状 60%、下肢 20%、びまん性 20%、上肢 10%であり、ALS-D 群では顔面・球症状から運動症状を発症している割合が多かった。

3) ALS-D 症例の臨床症状

高次機能検査では、HDS-R 21.0 ± 6.9 (平均得点 \pm 標準偏差; 10 例実施)、MMSE 21.7 ± 5.4 (10 例実施)、FAB 9.2 ± 4.4 (5 例実施) であり、FAB が罹病期間に相関していた ($p=0.03$)。MMSE の各項目別の評価では、「日時」 ($p=0.01$)、「文章構成」 ($p=0.007$) で罹病期間との相関がみられ、FAB は「類似性」以外の全項目で相関していた。

認知症発症と運動症状発症との間隔を検討したところ、認知症発症に対して -3 ~ +5 年の範囲 (男性 1.0 ± 2.0 年、女性 -1.7 ± 1.5 年) で運動症状発症がみられ、男性例のほうが多く認知症で発症していた。10 例中 4 例 (男性 3 例、女性 1 例) においては認知症発症の 1 年間未満に運動症状が発症していた (図 2)。

4) ALS-D 症例の FTDC 診断基準合致率

ALS-D 症例の認知症症状について、FTDC 診断基準の臨床症状 6 項目に対応して評価した。このうち、自発性低下が最多で

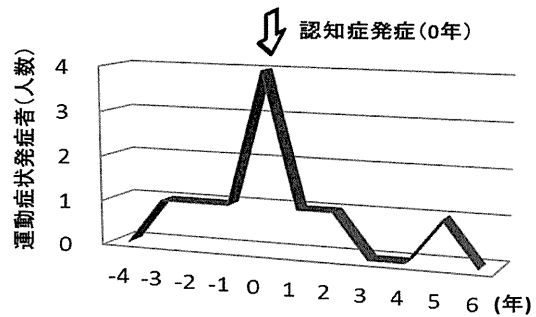


図 2: ALS-D 症例の認知-運動症状発症の間隔

80%の症例に確認された。また、共感/感情消失、脱抑制行動、記憶/視空間認知の保持、がそれぞれ 70%にみられ、常同行動 (30%) と食行動異常 (10%) は低頻度であった (図 3)。

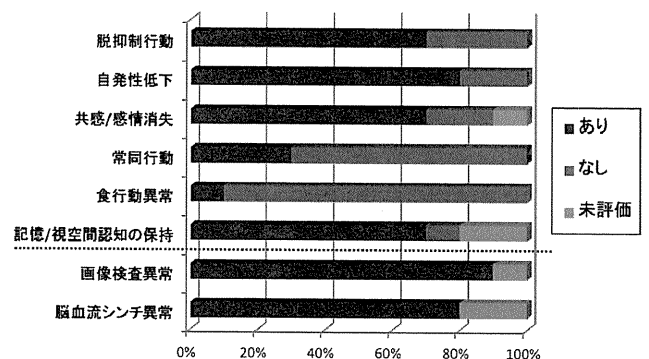


図 3: ALS-D 症例における FTDC 項目別合致率

診断基準について検討してみると、失語症のみを呈していた 1 例以外の 9 例全例で、FTDC 診断基準の possible にあたる 3 項目以上の合致が確認された。FTDC 診断基準に合致した 9 例の臨床症状について Strong らの診断基準 (2009 年) に照合して評価してみると、ALS-FTD (Neary 診断基準 : 1998 か、Hodges 診断基準 : 2001 で FTD の診断を満たすもの) が 5 例、ALS-behavioural impairment (Neary 診断基準 : 1998 か、Hodges 診断基準 : 2001 の

診断支持項目において重複しない 2 項目以上を満たすもの)にあたるものが 4 例であった。

一方、頭部画像検査および脳血流シンチでは施行されていた全 8 例で前頭・側頭葉の異常所見が確認され、probable の診断となった。

D. 考察

本研究対象とした ALS 症例の発症年齢分布は日本における既報の報告と差異のないものであった。また、これまでの病理学的検討からは、ALS の 5~12%が ALS-D であると報告されており、10.9%という本研究結果も、病理学的報告に大きな隔たりのない結果であった。

本研究結果からは、ALS 総数に対しての ALS-D の発症年齢分布が 2 峰性を呈していた。45~49 歳の比較的若年にひとつのピークがあったことは、運動ニューロン疾患としての ALS に比較して若年発症の多いという FTD の病態を反映した可能性が示唆された。これについては、病理学・遺伝学的見地からも、更なる検討を要すると思われた。

ALS-D における高次機能障害については、常同行動と食行動異常が低頻度であった。言語障害型であった 1 例を除いた 10 例中 9 例が FTDC 診断基準の臨床症状 3 項目を満たし、ALS-D の診断においても FTDC 診断基準は有用であった。Neary らの FTLD 診断基準(1998)は中核症状の 5 項目すべてを満たす必要があり、発症早期例での感度低下が問題視されてきた。その点、Strong らの診断基準(2009)では Neary らの診断基準を満たさない症例を

ALS-behavioural impairment と ALS-cognitive impairment に分けることで見落としを少なくしている。ただ、この両者に区別できない症例もあり、明確な分類がなされない可能性がある。このことから、一元的、段階的に診断が可能な FTDC 診断基準を用いることは、ALS-D の診断に有用であるものと考えられた。なお、言語障害型の 1 例が FTDC 診断基準に合致しなかったように、言語障害型については Neary らの診断基準(1998)や McKhann らの診断基準(2001)に基づいた評価が必要である。

ALS-D における高次機能評価については、MMSE や HDS-R に比較し、FAB が有力なツールになると思われた。

認知症と運動症状発症の関連については、3~5 年程度の隔たりを経て発症する場合があります。これらの期間においては ALS-D への移行を考慮したうえで、ALS、FTD 症例の経過観察が必要である。

E. 結論

FTLD は病理学的確定診断が必須な疾患ではあるが、我が国の ALS-D においても臨床的な診断に FTDC 診断基準が有用であった。ただし、FTDC 診断基準は行動障害型に関する診断基準であり、言語障害型については Neary らの診断基準、あるいは、McKhann らの診断基準で確認する必要があった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Mild parkinsonian signs in a community-dwelling elderly population sample in Japan. J Neurol Sci. 2011;304(1-2):61-6.

2) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Kitayama M, Horiguchi J, Yamaguchi S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T. Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. J Am Geriatr Soc. 2011;59(5):936-8.

2. 学会発表

1) 和田健二 他. 地域住民における主観的もの忘れの検討. 第52回日本神経学会学術大会

2011年5月18日～20日, 名古屋

2) 和田健二 他. 地域住民における健忘型軽度認知障害の検討. 第30回日本認知症学会学術大会 2011年10月11～13日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

前頭側頭葉変性症の剖検症例における
臨床病理学的検討に基づいた後ろ向き疫学的研究

研究分担者：加藤信介 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳病態医科学分野・准教授
研究協力者：伊藤 悟 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

研究要旨

鳥取大学脳神経病理学分野で過去 49 年間に病理学的確定診断された剖検脳のうち、前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration, FTL D）に関して、後ろ向き研究を実施した。結論として、FTL D の研究を今後実施するためには、FTL D の病理学的確定診断が必須であることが判明した。

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration, FTL D）は前頭側頭葉に特異的変性所見を示す神経変性疾患の包括的な疾患である。主要な病型である前頭側頭型認知症は、前頭側頭葉機能が障害されることから、社会的対人行動の障害や感情変化を含めた行動異常症を呈する。現在では、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症

（amyotrophic lateral sclerosis with dementia, ALS-D）や、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺も、FTL D という包括的な疾患概念として捉えられるようになってきている。

FTL D の発症要因として、神経細胞内での異常蛋白の蓄積が関与していると考えられている。現在までに、タウ蛋白質、TDP-43（TAR-DNA binding protein of 43 kDa）蛋白質、FUS/TLS（fused in sarcoma/translocated in liposarcoma）蛋白質などの異常蓄積が報告されており、病理学的分

類に寄与している。FTL D は、病理学的に確定診断がなされ、疾患概念が確立されてきているが、剖検に至らないために確定診断ができないままの症例も多い。

そのような状況の下においては、病理学的確定診断のついている FTL D 剖検症例を再検討することは有益であり、臨床症状との比較から生前診断への再検討が極めて重要であると考えられる。また、病理学的確定診断のついた剖検症例を整理しておくことは、将来的に、遺伝子学的解析・生化学的解析を始めとする包括的な後ろ向き研究

（retrospective study）には必須となる。本研究は、当教室（分野）で過去 49 年間に病理学的確定診断された FTL D の剖検例についての検討を行った。特に、FTL D の中の ALS-D と筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、TDP-43 蛋白質陽性封入体が共通してみられる病態である。一方、ALS は運動ニューロン疾患としての概念に包括され、ALS-D は FTL D としての概念に包括され、両者は疾患