

variant of Alzheimer's disease ; fvAD)⁶⁾が挙げられるが、この場合、画像上、側頭・頭頂葉に及ぶ大脳後半部の萎縮、血流・代謝低下を認めるとされ、前頭葉内側面と側頭葉先端部を中心とした萎縮・血流低下を認める本症例とは合致しない。また本例では初期の段階で明らかな健忘症状や構成障害は認めず、髄液中の総タウ、リン酸化タウ濃度も正常域であることから、fvADは否定的であると考へた。海外渡航歴があるため変異型も含めて、クロイツフェルト・ヤコブ病も考慮したが、髄液中の14-3-3タンパクは陰性であり、MRI拡散強調画像でも皮質、基底核の高信号はなく、臨床経過を鑑みてもその可能性は現時点では否定的である。認知機能障害と筋萎縮を特徴とする運動ニューロン疾患を伴うFTD (frontotemporal dementia with motor neuron disease ; FTD-MND) は、認知機能障害発症後1年以内に運動ニューロン症状を発症することが多いとされるが¹²⁾、本例は筋萎縮や線維束性攣縮等の明らかな運動ニューロン徴候を呈していない。発症5年後に歩行困難に陥ったことから筋力低下をきたしている可能性はあるが、これまでのところFTD-MNDを積極的に支持する所見は得られていない。

本例は、病期の進行とともに四肢等の粗大な舞踏病様不随意運動を呈し、末期においても緩やかな不随意運動は持続している。ハンチントン舞踏病、脊髄小脳変性症SCA-17、DRPLA、有棘赤血球舞踏病、McLeod症候群、NBIA with *PLA2G6* mutation等の舞踏病様不随意運動をきたしうる神経変性疾患の遺伝子を検索したが、いずれも異常は認められず、これらの疾患は否定的であった。画像上、尾状核の高度萎縮を認めており、同部位の変性が不随意運動に関与している可能性が考慮される。

FTDは脱抑制的行動や意欲障害を呈するため、とくに本例のような若年発症のケースでは、病初期に統合失調症、双極性感情障害等の内因性精神疾患との鑑別が困難な場合がある。本例も病初期はうつ病と診断され治療が行われたが、のちに症状の変化、画像や神経学的所見等から診断が変更

された。被害妄想や幻聴を初発症状とするFTD症例も報告されており^{4,14,17,22,23)}、精神症状からみた本疾患の多様性は臨床診断において十分考慮される必要がある。

FTLDは多様な疾患が内包される症候群であり、さらに海外ではFTLDの35~50%が家族歴を有するとされる。代表的なFTLD原因遺伝子として*MAPT*、*GRN*が、また主な表現型は筋萎縮性側索硬化症であるがFTDが前景に出る場合もあるものとして*TARDBP*¹⁶⁾、*FUS*⁹⁾、*C9ORF72*^{2,18)}等が知られている。*TARDBP*変異家系のなかには明確な運動ニューロン障害を欠き舞踏病様不随意運動を呈したFTD家系も報告されている⁹⁾。*GRN*変異によるFTLDでは、本例同様、統合失調症の同胞例をもつ家系が知られている¹³⁾。しかし本例では、これまでのところ検索し得たFTLD関連遺伝子に変異は認められていない。なおアルツハイマー病がFTD様の病像を示す場合があることも考慮して*APP*、*PSEN1*、*PSEN2*等の遺伝子も調べたが、やはり異常は認められなかった。ただし現時点では、可能性がある遺伝子について網羅的に解析をし終えたわけではない。

まとめ

本例は、わが国におけるFTDの既報告例と比較して、32歳という若年発症である点、内因性精神疾患(統合失調症)の家族負因を有している点、舞踏病様不随意運動を伴う点が注目される。本例のように若年発症のFTD例は、統合失調症等の内因性精神疾患として誤診されることも多い。正確な臨床診断を期するうえで、詳細な病歴聴取や状態像の把握、さらに変性疾患の可能性を念頭においた神経学的診察、画像検査、バイオマーカー検索が必要である。本例はFTLDとして規定される疾患群の多様性を示しており、今後も臨床経過を追い、さらなる遺伝子解析も含めて詳細な検討を加えていくことが重要であると考えられる。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご協力を賜りました、横浜市立大学大学院精神医学 勝瀬大海先生、横浜

ほうゆう病院 渋谷克彦先生, 日野博昭先生, 藤澤浩四郎先生に深謝いたします。

本研究は一般社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

文 献

- 1) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, et al.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, **351** (3) : 602-611 (2006).
- 2) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, et al.: Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, **72** (2) : 245-256 (2011).
- 3) 池尻義隆, 正木慶大, 西川 隆, 山森英長ほか: 錐体路徴候を呈する若年発症前頭葉型 Pick 病の一例. *精神経誌*, **103** (12) : 1102 (2001).
- 4) 今村 徹, 佐藤杏奈, 佐藤卓也: 幻覚, 妄想を初発症状に含み前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) に一致する臨床症候群を呈した一例. *老年精神医学雑誌*, **22** (5) : 595-605 (2011).
- 5) Jacob J, Revesz T, Thom M, Rossor MN, et al.: A case of sporadic Pick disease with onset at 27 years. *Arch Neurol*, **56** (10) : 1289-1291 (1999).
- 6) Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, et al.: Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **56** (10) : 1233-1239 (1999).
- 7) 小阪憲司, 松下正明, Mehraein P : Pick 病の臨床病理的検討 : 自検索例 60 剖検例を中心にして. *精神経誌*, **84** : 101-113 (1982).
- 8) Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, et al.: TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Mov Disord*, **24** (12) : 1843-1847 (2009).
- 9) Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, et al.: Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, **323** (5918) : 1205-1208 (2009).
- 10) Löwenberg K, Boyd D, Salon S : Occurrence of Pick's disease in early adult years. *Arch Neurol Psychiatry*, **41** : 1004-1020 (1939).
- 11) Mansvelt J van : Pick's disease. Dissertation, Utrecht (1954).
- 12) Mitsuyama Y : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan ; Clinic-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **47** (9) : 953-959 (1984).
- 13) Momeni P, DeTucci K, Straub RE, Weinberger DR, et al.: Progranulin (GRN) in two siblings of a Latino family and in other patients with schizophrenia. *Neurocase*, **16** (3) : 273-279 (2010).
- 14) Mowdat HR, Kerr EE, St Clair D : Sporadic Pick's disease in a 28-year-old woman. *Br J Psychiatry*, **162** : 259-262 (1993).
- 15) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al.: Frontotemporal lobar degeneration ; A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, **51** (6) : 1546-1554 (1998).
- 16) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, **314** : 130-133 (2006).
- 17) Reischle E, Sturm K, Schuierer G, Ibach B : Frontotemporal dementia presenting as acute late onset schizophrenia. *Psychiatr Prax*, **30** (Suppl. 2) : S78-82 (2003).
- 18) Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, et al.: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, **72** (2) : 257-268 (2011).
- 19) Snowden JS, Neary D, Mann DM : Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*, **180** : 140-143 (2002).
- 20) Snowden JS, Neary D, Mann DM : Autopsy proven sporadic frontotemporal dementia due to microvacuolar-type histology, with onset at 21 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **75** (9) : 1337-1339 (2004).
- 21) Stewart JT, Ware MR, Bauer RM, Hoffman MK, et al.: A case of early-onset Pick's disease. *J Clin Psychiatry*, **53** (10) : 380 (1992).
- 22) 山末英典, 土谷邦秋, 黒木規臣, 本多 真ほか: 29 歳で発症した前頭型 Pick 病の臨床例. *精神医学*, **42** (12) : 1271-1277 (2000).
- 23) Waddington JL, Youssef HA, Farrell MA, Toland J : Initial 'schizophrenia-like' psychosis in Pick's disease ; Case study with neuroimaging and neuropathology, and implications for frontotemporal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, **18** (1) : 79-82 (1995).

