

- rol, 22 (2); 81-88, 2009
- 22) Mega MS, Lee L, Dinov ID et al: Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69 (2); 167-171, 2000
 - 23) Malloy PF, Richardson ED: The frontal lobes and content-specific delusions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6 (4); 455-466, 1994
 - 24) Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K et al: Insular hypoperfusion correlates with the severity of delusions in individuals with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29 (4); 287-293, 2010
 - 25) Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ et al: Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25 (3); 206-211, 2008
 - 26) Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B et al: Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. *Biol Psychiatry*, 38 (7); 438-449, 1995
 - 27) Moran EK, Becker JA, Satlin A: Psychosis of Alzheimer's disease: Gender differences in regional perfusion. *Neurobiol Aging*, 29 (8); 1218-1225, 2008
 - 28) Murayama N, Iseki E, Endo T et al: Risk factors for delusion of theft in patients with Alzheimer's disease showing mild dementia in Japan. *Aging Ment Health*, 13 (4); 563-568, 2009. doi:10.1080/13607860902774402
 - 29) Nakano S, Yamashita F, Matsuda H et al: Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 (1); 16-21, 2006. Epub 2005 Oct 25
 - 30) Nagahama Y, Okina T, Suzuki N et al: Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15; 961-967, 2007
 - 31) Nagata T, Ishii K, Ito T et al: Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 (4); 449-454, 2009
 - 32) Nakatsuka M, Meguro K, Tsuboi H et al: Content of delusional thoughts in Alzheimer's disease and assessment of content-specific brain dysfunctions with BEHAVE-AD-FW and SPECT. *Int Psychogeriatr*, 25 (6); 939-948, 2013
 - 33) Nomura K, Kazui H, Wada T et al: Classification of delusions in Alzheimer's disease and their neural correlates. *Psychogeriatrics*, 12 (3); 200-210, 2012
 - 34) Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y et al: Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28 (1); 18-25, 2013
 - 35) 小澤 勲: 痴呆老人にみられるもの盗られ妄想について; (1) 性別, 疾病診断別随伴率と痴呆の時期による病態の違い. *精神神経医学雑誌* 99; 370-388, 1997
 - 36) Perneczky R, Drzezga A, Boecker H et al: Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25; 531-538, 2008
 - 37) Pontón MO, Darcourt J, Miller BL et al: Psychometric and SPECT studies in Alzheimer's disease with and without delusions. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 8; 264-270, 1995
 - 38) Reeves S, Brown R, Howard R et al: Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. *Neurology*, 72 (6); 528-534, 2009
 - 39) Rockwell E, Jackson E, Vilke G et al: A study of delusions in a large cohort of Alzheimer's disease patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2; 157-164, 1994
 - 40) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R et al: Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 (2); 74-80, 2006
 - 41) Simard M, van Reekum R, Cohen T: A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12; 425-450, 2000
 - 42) Staff RT, Shanks MF, Macintosh L et al: Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex*, 35 (4); 549-560, 1999
 - 43) Staff RT, Venneri A, Gemmell HG et al: HMPAO SPECT imaging of Alzheimer's disease patients

- with similar content-specific autobiographic delusion: comparison using statistical parametric mapping. *J Nucl Med*, 41 (9); 1451-1455, 2000
- 44) Starkstein SE, Vázquez S, Petracca G et al: A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. *Neurology*, 44 (11); 2055-2059, 1994
- 45) Sultzer DL, Leskin LP, Melrose RJ et al: Neurobiology of Delusions, Memory, and Insight in Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013 Sep 7
- 46) 武地 一, 山田裕子, 杉原百合子ら: 物忘れ外来通院中のアルツハイマー病痴呆患者における行動・心理学的症候と認知機能障害, 介護負担感の関連について. *日老医誌* 43; 207-216, 2006
- 47) Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S et al: Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 (9); 896-901, 2007

Delusions of theft

Ryuji Fukuhara, Manabu Ikeda

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Science, Kumamoto University

Delusion of theft is one of the most common content of delusion occurring in demented person. Patients with the delusion claim that their caregiver stole their belongings such as purse, key or bankbook. This delusion yields distress to patients and to caregiver, and increases burden of care. Many studies using voxel based image analysis found regions of brain relevant to delusion, but results were still inconsistent. Dysfunction of frontal region or right cerebral hemisphere may be relevant to occurring delusions. The reason why delusional interpretation occurs was still unclear. Psychosocial and environment aspects as well as biological aspects such as cortical dysfunction may be important to consider when to exploring delusions of theft.

(*Japanese Journal of Neuropsychology* 29; 257-265, 2013)

前頭側頭型認知症の精神症状

福原 竜治* 池田 学**

抄録：前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) は初期より特徴的な性格変化と社会的行動の障害を呈し, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) が症状の主体となる疾患である。FTD の症状は前頭葉そのものの機能低下による症状と, 前頭葉の脳の後方 (後方連合野, 辺縁系, 大脳基底核) への抑制障害により, その部位の本来の行動パターンが露呈して出現する症状に分けて考えることができる。本稿ではまず症状発現の機序に分けて FTD の精神症状について概説する。FTD の精神症状の治療については, 現在有効な薬物療法はあまりなく, 非薬物療法が主体である。非薬物療法のうち, FTD 患者特有の被影響性亢進と常同性を利用し行動の変容を促すルーティン化療法がある。FTD 患者ではエピソード記憶や視空間能力などの認知機能が保たれているため, 行動異常を適応的に変容することで, 患者本人の QOL を高め介護者の負担感を軽減することが期待できる。

精神科治療学 28(12) ; 1615-1619, 2013

Key words : *frontotemporal dementia (FTD), frontal lobe dysfunction, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), routinizing therapy*

I. はじめに

ここでは FTD という用語を, Neary の基準¹³⁾に基づいて使用する。すなわち, 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) に含まれる臨床亜型の一つである前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) を指すものとし, Rascovsky ら¹⁵⁾による behavioral variant FTD

(bvFTD) とほぼ同様の症候群を指す。

認知症の症状は, 認知機能障害と behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に分けられる。多くの認知症では, 記憶障害をはじめとする認知機能障害は脳内の病的過程と密接に関連しており, 症状の中核と位置づけられている。一方, FTD では性格変化と社会的行動の障害が顕著な症候であり, 診断基準¹³⁾においても, 「中核となる診断的特徴」として, 社会的人間関係を維持する能力や自己行動の統制の早期からの障害, 感情の早期からの鈍化などの BPSD に分類される症状が記載されており, FTD においては BPSDこそ中核の症状といえる。本稿では, FTD に生ずる特有の性格変化や行動障害について, その機序と治療的介入について概説する。

Behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia.

*熊本大学医学部附属病院神経精神科

〔〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1〕

Ryuji Fukuhara, M.D., Ph.D. : Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University Hospital, 1-1-1, Honjo, Chuo-ku, Kumamoto-shi, Kumamoto, 860-8556 Japan.

**熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

Manabu Ikeda, M.D., Ph.D. : Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University.

II. FTD の症状発現の機序

FTD ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) と異なり, ある程度進行するまで, ADL (日常生活機能) そのものに問題は生じないことが多い。それは, AD と対比すると, 脳の後方部の機能が保たれるからである。しかし, 脳の前方部の機能が低下することにより, 脳の後方部, 辺縁系, 基底核系への抑制がはずれ, これらの機能のもつ本来の行動パターンがあらわとなり, 前頭葉そのものに由来する行動異常と併せて特有の症状が出現する⁸⁾。FTD の症状を, 1. 前頭葉そのものの機能低下による症状, 2. 後方連合野への抑制障害による症状, 3. 辺縁系への抑制障害による症状, 4. 大脳基底核への抑制障害による症状に分けて述べる。

1. 前頭葉そのものの機能低下による症状

1) 病識の欠如

病識は病初期より欠如しており, 病感すら全く失われていると感じられることが多い。さらに, 自己を意識させるだけでなく, 社会的環境のなかでの自己の位置を認知させる能力, すなわち“自己”を主観的意識を保持しながら比較的客観的な観点から認識する能力 (self-awareness)¹⁹⁾が障害されている。このような障害を「心の理論」から説明しようという試みもある。心の理論は, 自己および他者の動きを類推する, すなわち他者の心的状態, 思考や感情を類推する機能と定義される。FTD の臨床診断基準 (表1) でも重視されている, 社会的対人行動の障害, 自己行動の統制障害, 情意鈍麻, 病識の欠如の背景にある共通の心的機構を心の理論の障害として捉える研究²⁾がある。

2) 自発性の低下

自発性の低下は, FTD においては病初期から常同行動や落ち着きのなさと共に共存してみられることが多く, 昼寝をしているかと思うと常同的に周遊する。この症状は, 他の認知症においても初期からしばしばみられる症状の一つであるが, 声をかけないと1日中同じ場所でじっとしているよう

表1 FTD の診断的特徴 (Neary ら, 1998¹³⁾より抜粋)

性格変化と社会的行動の障害 (disorderd social conduct) が, 発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚, 空間的能力, 行為, 記憶といった道具的認知機能は正常か, 比較的良好に保たれる。

I. 主要診断特徴 (すべて必要)

- A. 潜行性の発症と緩徐な進行
- B. 社会的対人行動 (interpersonal conduct) の早期からの障害
- C. 早期からの自己行動の統制 (regulation of personal conduct) 障害
- D. 早期からの情意鈍麻 (emotional blunting)
- E. 早期からの病識欠如

II. 支持的診断特徴

- A. 行動異常
 1. 自己の衛生や身なりの障害
 2. 精神の硬直化と柔軟性のなさ
 3. 易転導性 (distractibility) と維持困難 (impersistence)
 4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化
 5. 保続傾向と常同行動
 6. 使用行動
- B. 発語と言語
 1. 発語の変化
 2. 常同的発語
 3. 反響言語
 4. 保続
 5. 無言

III. FTLD に共通する支持的診断特徴

- A. 65歳以前の発症。親兄弟に同症の家族歴
- B. 球麻痺, 筋力低下と萎縮, 筋繊維束攣縮

な脳血管障害の自発性低下とは異なる。質問しても真剣に答えず, 「わかりません」と答えるような考え不精やよく考えもせず即答する言動の背景にも自発性低下が想定される。病初期には, 脱抑制や常同行動に隠れてあまり目立たないが, 丁寧に観察すると初発症状として出現することも多い¹⁸⁾。

2. 後方連合野への抑制障害による症状

1) 被影響性の亢進ないし環境依存症候群²¹⁾

FTD でみられる被影響性の亢進ないし環境依存症候群 environmental dependency syndrome⁹⁾ は, 前方連合野が障害され後方連合野への抑制が

外れ、後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果、すなわち外的刺激あるいは内的要求に対する被刺激閾値が低下し、その処理は短絡的で反射的、無反省になったものと理解できる¹²⁾。日常生活場面では、介護者が首をかしげるのを見て同じように首をかしげる反響ないし模倣行為、相手の言葉をそのままおうむ返しにこたえる(反響言語)、何かの文句につられて即座に歌を歌いだす、他患への質問に先んじて応じる、視覚に入った看板の文字をいちいち読み上げる(強迫的音読)、といった行為であられる。

2) 転導性の亢進, 維持困難

ある行為を持続して続けることができないという症状である。これも、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、注意障害あるいは注意の維持困難が出現したものと考えられる。立ち去り行動は診察や検査場面でしばしば観察される。この言葉を記載した吉田²⁰⁾らは、新しい課題、状況からの逃避の極端な表現である可能性を示唆しているが、考え不精や転導性の亢進とも関連のある症状のように思われる。

3. 辺縁系への抑制障害による症状

1) 脱抑制, 「我が道を行く行動」²¹⁾

反社会的あるいは脱抑制的といわれる本能のおもむくままの行動は、前方連合野から辺縁系への抑制がはずれた結果と理解できる。店頭に並んだ駄菓子を堂々と万引きする、あるいは検査の取り組みに真剣さがみられず(考え不精)自分の気持ちのままに答える、診察中に鼻歌を歌う、関心がなくなると診察室や検査室から勝手に出て行く(立ち去り行動)などの表現をとる。社会的な関係や周囲への配慮がまったくみられず、あやまちを指摘されても悪びれた様子がなく(患者本人に悪気はない)、あっけらかんとしている。抑制障害と関連した自動車運転における信号無視や高速道路の逆走などは社会問題にもなっている。自発性の低下が進むと目立たなくなる。

4. 大脳基底核への抑制障害による症状

1) 常同行動

自発性の低下や無関心が前景に立つ前にほぼ全

例で認められる。ADとの鑑別にも重要な症状である^{1,17)}。日常生活では、常同的周遊(roaming¹¹⁾)や常同的食行動異常⁶⁾が目立つことが多い。天気や気候が悪くても毎日同じコースを散歩し続けたりする。その途中で賽銭、花や果実を盗ってくるといった軽犯罪がしばしば社会的な問題になる。決まった少数の食品や料理に固執する常同的食行動や、女性の場合は調理の内容が常同的になり、副菜の種類が減少したりみそ汁の具が変わらなくなることがある⁴⁾。言語面では、何を聞いても自分の名前や生年月日など同じ語句をこたえる滞続言語¹⁶⁾、まとまった同じ内容の話を繰り返すオルゴール時計現象¹⁰⁾などの形で出現する。特定の決まった時間通りに行動したがる常同行動もあり、そのような生活が顕著になると、時刻表的生活となる。しきりに時計をみて時間を気にする例もある。強迫症状に対する自我違和感は認められない²⁰⁾。

絶えず膝を手でこすり続けたり、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。言語面では、同語反復や反復書字の形で現れる。反復言語は、Guiraud³⁾によりPEMA症候群(反復言語: palilalie, 反響言語: echolalie, 緘黙: mutisme, 失表情: amimie)としてまとめられ、線条体との関連を示唆され、後にTissot²²⁾らによりPES症候群(反復言語, 反響言語, 常同行動)の一つとして取り上げられた。

2) 食行動異常

FTDにおいては、食欲や食習慣、食の嗜好の変化が顕著である⁶⁾。特に初期のうちからみられるのは、食欲の亢進と嗜好の変化である。嗜好の変化としては、チョコレートやジュースなど甘いものを毎日大量に食べる行動がしばしばみられる。続いて、十分に咀嚼せずに嚥下するため食事速度が早くなるといった食習慣の変化や、決まった少品目の食品や料理に固執する常同的な食習慣が出現する。常同的な買い物などの行動と結びつき、毎日同じスーパーに行き、同じ菓子パンを買ってきて食べるといった例もある。過食や嗜好の変化により、体重増加や糖尿病のリスクが高まるため習慣を改善させる必要があるが、対応に苦慮することは少なくない。意味性認知症(semantic

dementia) では嗜好野変化が最初に出現することが多い。これらの食行動異常に関わる神経基盤として、近年のMRIとvoxel-based morphometry (VBM)を用いた研究から、前頭葉眼窩面と島回をめぐる神経回路の障害が想定されている^{23,24)}が、食行動異常は多彩であり各々の症状に対して個別の神経基盤を有する可能性が高い。最近のVBMと死後脳を用いた研究⁴⁾では、視床下部後部の萎縮と、特にTar DNA protein-43 (TDP-43)の集積がある患者においては視床下部後部の神経脱落を認め、視床下部と食行動異常の関連が指摘されている。この部位は食欲を調節するオレキシンなどの物質と関わる部位であり、脳内の食欲調節機構の異常が関与していると推定されたが、死後脳では予想に反してこれらを産生する神経の脱落そのものはみられなかったという。

Ⅲ. 治療とケア⁷⁾

FTDの治療のうち、非薬物療法について述べる。FTDでは上述のように、特徴的な精神症状や行動異常のため処遇の困難な疾患と考えられている。たしかにFTDのケアは、ADと比較するとはるかに対応が困難を伴うことが多い。しかしADと異なり行為自体の解体がなく、またエピソード記憶が保たれ、少なくとも初期から中期までは道具的認知機能は保たれている。そこで、障害された能力と保たれている能力を見極め、常同行動や被影響性の亢進などの特徴的な症状を利用し、適応的な行動に変容させてQOLを高めていくことが期待できる。

エピソード記憶が保たれていることを利用すれば、担当の看護スタッフやOTスタッフを決め一貫して同じ患者を受け持ち、またケアの場を固定することにより、立ち去り行動や考え不精の目立つ例でも、なじみの関係を作ることが可能である。立ち去り行動の激しい例では、作業療法導入時にあらかじめすぐにとりかかれるように作業の道具や材料を机の上に準備しておく、立ち去りかけたなら速やかに道具を手渡すなど、被影響性亢進を利用して、作業への導入、継続を図ることができる。作業自体は、知覚や運動機能、視空間認知

機能が保たれているために導入しやすい。過去の仕事や趣味嗜好を把握し、活動メニューを決定することが重要である。編み物やカラオケなど、本人の趣味を1日の日課に組み入れられれば、被影響性の亢進や常同行動などの固執傾向により、患者はその行為に没頭する(ルーティン化療法²¹⁾)。その間は、行動異常は減少し、介護の負担も軽減する⁴⁾。

万引きや、危険な場所に立ち寄りことなどの社会的に許容されない行動が、時刻表的に常同化している場合は、短期間の入院治療も有効である。その場合、適切な誘導により、入院2~3週間間に新たに形成されるパターン化された行動を、患者にとって少しでもQOLの高いものにするのが重要である⁵⁾。その際、患者にとって少しでも無理がなく取り組みやすいものから導入することが重要である。上記の編み物やカラオケなど本人の趣味を生かしたもののほか、新たに没頭できる活動としてジグソーパズルの導入に成功した例もある。ピースの少ないものから無理のないように少しずつ数を増やして定着を図り、最終的には、自宅でもパズルに没頭する時間が増え、家族にとって介護負担の高い常同行動を軽減できた。

患者の行動異常の評価をもとにして、個々の患者に応じた家族指導を行い、患者に対する家族の構えを改善させることも重要である。病態を理解することによって介護者の負担感が軽減する可能性がある。例えば、徘徊は認知症患者の介護者にとって負担の高い行動異常の一つであるが、記憶・見当識障害が比較的保たれ、常同的に行うFTDの周遊行動はADの徘徊とは異なり、ほぼ同じコースを巡り、病状が相当進行するまで道に迷うことはなく、周遊するコースが安全であることが確認できれば介護者の同伴は必要ない。このようなことを介護者に理解させ、家族の同伴をやめることができると、介護負担感は著しく軽減できる。

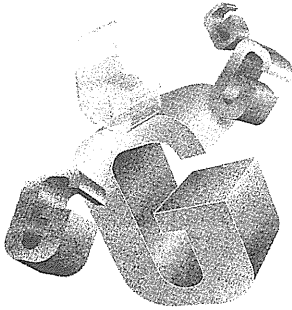
文 献

- 1) Bozeat, S., Gregory, C.A., Ralph, M.A. et al.: Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of fron-

- totemporal dementia from Alzheimer's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 69 ; 178-186, 2000.
- 2) Gregory, C., Lough, S., Stone, V. et al. : Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : theoretical and practical implications. *Brain*, 125 ; 752-764, 2002.
 - 3) Guiraud, P. : éAnalyse du symptom de stéréotypie. *Encéphale*, 31 ; 229-270, 1936.
 - 4) 池田学, 田邊敬貴, 堀野敬ほか : Pick 病のケア—保たれている手続き記憶を用いて—. *精神経誌*, 97 ; 179-192, 1995.
 - 5) 池田学, 今村徹, 池尻義隆ほか : Pick 病患者の短期入院による在宅介護の支援. *精神経誌*, 98 ; 822-829, 1996.
 - 6) Ikeda, M., Brown, J., Holland, A.J. et al. : Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 73 ; 371-376, 2002.
 - 7) Ikeda, M. : Fronto-temporal dementia. In : (eds.), Ritchie, C.W., Ames, D.J., Masters, C.L. et al. *Therapeutic Strategies in Dementia*, Clinical Publishing, Oxford, p.287-299, 2007.
 - 8) 池田学 : 前頭側頭型認知症の症候学. *臨床神経*, 48 ; 1002-1004, 2008.
 - 9) Lhermitte, F., Pillon, B. and Serdaru, M. : 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) Mayer-Gross, W. : Zur Symptomatologie organischer Hirnschadigungen. 1 ; Das Spieluhrsymptom. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 92 ; 433-439, 1930.
 - 11) Mendez, M.F., Selwood, A., Mastri, A.R. et al. : Pick's disease versus Alzheimer's disease : a comparison of clinical characteristics. *Neurology*, 43 ; 289-292, 1993.
 - 12) 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.
 - 13) Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L. et al. : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51 ; 1546-1554, 1998.
 - 14) Piguet, O., Petersen, A., Yin Ka Lam, B. et al. : Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.*, 69 ; 312-319, 2011.
 - 15) Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D. et al. : Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134 ; 2456-2477, 2011.
 - 16) Schneider, C. : Über Pichsche Krankheit. *M Schr. Psychiatr. Neurol.*, 65 ; 230-275, 1927.
 - 17) Shigenobu, K., Ikeda, M., Fukuhara, R. et al. : The Stereotypy Rating Inventory for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Psychiatry Res.*, 110 ; 175-187, 2002.
 - 18) Shinagawa, S., Ikeda, M., Fukuhara, R. et al. : Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 21 ; 74-80, 2006.
 - 19) Stuss, D.T. and Benson, D.F. : *The Frontal Lobes*. Raven Press, New York, 1986.
 - 20) 高橋克朗 : 痴呆と常同・強迫行動 (Pick 病など). *神経心理学*, 7 ; 19-26, 1991.
 - 21) Tanabe, H., Ikeda, M. and 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 ; 50-54, 1999.
 - 22) Tissot, R., Constantinidis, J., Richard, J. : *La Maladie de Pick*. Masson et Cie, Editeurs Paris, 1975.
 - 23) Whitewell, J.L., Sampson, E.L., Loy, C.T. et al. : VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*, 35 ; 207-213, 2007.
 - 24) Woolley, J.D., Gorno-Tempini, M.L., Seeley, W.W. et al. : Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*, 69 ; 1424-1433, 2007.
 - 25) 吉田哲雄, 松下正明, 長尾佳子ほか : 前頭葉型ピック病の1例—前頭葉症候群ならびに「立ち去り行動」と関連して—. *精神経誌*, 83 ; 129-146, 1981.

特集

前頭側頭葉変性症と類縁疾患の基礎と臨床



前頭側頭葉変性症の分類と診断体系

福原竜治, 池田 学

抄 録

前頭側頭葉変性症およびその臨床的サブタイプである前頭側頭型認知症, 意味性認知症, 進行性非流暢性失語の疾患概念の変遷と, 2011年に発表された International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) による前頭側頭型認知症と Gorno-Tempini らによる進行性失語の新しい診断基準について, 1998年の Neary らの診断基準との比較を試みた。また, 大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などのタウオパチーなどの類縁疾患との関連性についてもふれた。

Key words : 前頭側頭葉変性症, 前頭側頭型認知症, 意味性認知症, 進行性非流暢性失語, 診断基準

老年精神医学雑誌 24 : 1225-1232, 2013

はじめに

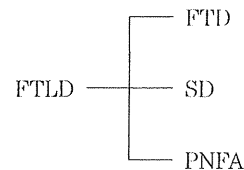
前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) は, 著明な精神症状や行動障害, 言語障害を主徴とし, 前頭葉, 前部側頭葉に病変の主座を有する, 古典的ピック病をプロトタイプとした変性性認知症を包括した疾患概念である。その多くは, 65歳までに発症する若年性認知症である。FTLD は最初に冒される領域に対応して出現する臨床症状に基づき, 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD), 意味性認知症 (semantic dementia ; SD), 進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia ; PNFA) の3つの臨床的サブタイプに分けられる (図1および図2)。FTD は前頭葉に病変の主座をもち性格変化と社会的行動の障害を主症状とし, SD および PNFA は言語症状を主症状とする。SD は側頭葉前方部に病変の中心があり, 語の理解障害を中

心とする語義失語像を呈し, PNFA は左側のシルヴィウス裂周囲に病変を有し, 主として発話の表出面における失語症状を呈する。

最近では, 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) や進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) などのタウオパチーや, 従来から関連が指摘されてきた運動ニューロン疾患などが FTLD の類縁疾患として認識されるようになってきている。

本稿では, FTLD の診断体系について2011年に発表された新しい診断基準を含めて概説し, 類縁疾患についても述べる。

なお, 本稿においてはとくに断らない限り, 現



FTLD : 前頭側頭葉変性症, FTD : 前頭側頭型認知症, SD : 意味性認知症, PNFA : 進行性非流暢性失語

図1 前頭側頭葉変性症の分類

Ryuji Fukuhara, Manabu Ikeda : 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神科学分野
〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1

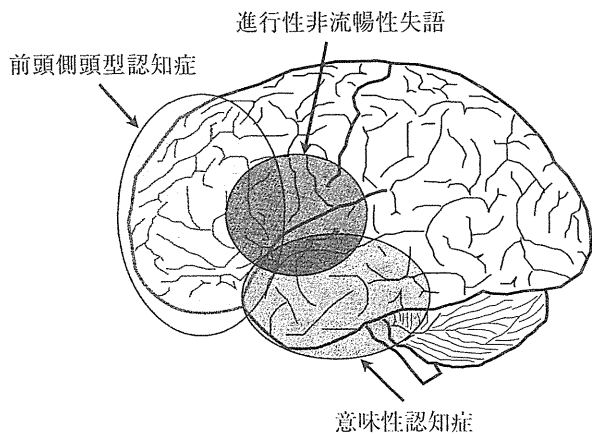


図2 前頭側頭葉変性症の臨床的分類と主たる萎縮部位

在わが国で広く用いられている1998年のNearyらの診断基準¹⁵⁾に基づいた用語を使用している。

1 臨床疾患概念の変遷

大脳皮質の後方に病変の主座をもつ変性性認知症であるアルツハイマー病が臨床的、病理学的に診断基準が確立されていく一方で、ピック病に始まる脳の前方部に病変の中心を有し、独特な臨床症状を呈する前方型の認知症は、ピック球の有無をめぐる混乱もあり、統一された診断基準が確立されてこなかった。1994年、LundとManchesterのグループは共同で、fronto-temporal dementia (FTD) という概念²³⁾を提唱し、臨床症状と病理学的特徴を示した。これにより臨床症状と画像所見から脳の前方部を中心に原発性の変性を有する非アルツハイマー型の変性性認知症疾患を包括的にとらえられるようになった。神経病理学的には、前頭葉変性症型 (frontal lobe degeneration type ; FLD型)、ピック型 (Pick type)、運動ニューロン型 (motor neuron disease type ; MND型) に分けた。FLD型は、脳萎縮は前頭葉、側頭葉前方部にみられ、皮質表層の神経細胞脱落と軽度のグリオーシス、海綿状変化を有するが、皮質全層にわたる高度のグリオーシスやピック球、ピック細胞を伴わないなどの非特異的なものとされ、ピック型はピック球がみられるか、あるいは高度のグリオーシスを有するものとされた。

そして1996年にManchesterグループは、脳の前方部に原発性の病変を有する前頭側頭部脳変性症例に対し、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) という新たな概念²³⁾を提唱した。このFTLDは、FTDに加え、進行性の言語症状を特徴とするSDとPNFAという臨床的サブタイプを含んださらに広い包括概念である。

その後、1998年にNearyら¹⁵⁾はさらに整理されたFTLDの臨床診断基準を改めて示した。臨床症状と萎縮部位 (図2) から分類された臨床亜型であるFTD、SD、PNFAは、前頭葉変性症型、ピック型、運動ニューロン型のどの病理型もとる可能性があると考えられた。すなわち、FTLDはさまざまな病理をもつ疾患からなる臨床症候群で、臨床像と病理の対応がなされていない疾患概念であった。しかし、FTD、さらにはFTLD概念の提唱によってこれまで混乱していた前方型の非アルツハイマー性認知症の疾患概念がある程度整理され、臨床研究は飛躍的に増加し積極的に診断されるようになった。

その後、分子病理学的な解明が進み、ピック球の主要構成成分であるタウに加えて、ユビキチン陽性タウ陰性封入体からTAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が同定され^{1,16)}、FTLDはタウの蓄積によるタウオパチーに属する群 (FTLD-tau) とTDP-43プロテインオパチーに属する群 (FTLD-TDP) に大別されるようになった。このような蓄積する異常タンパクに基づいたFTLDの病型分類¹⁰⁾も試みられている。

最近、北米を中心に臨床包括概念としてFTLDの代わりにFTDを使用するようになってきている。FTLDは病理分類の際にのみ用いられ、用語のうえで臨床症候群と病理像の混同が解消されている。従来のFTLDの臨床的サブタイプのFTDについては、behavioural variant FTD (bvFTD) と呼ばれ、2011年にはRascovskyら¹⁹⁾によって最新の操作的診断基準 (International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium <FTDC> の診断基

□特集

準)が発表された。一方、SDとPNFAに関しては、変性性の進行性失語の観点から別に分類され、logopenic progressive aphasia (LPA)という新たな失語型を加えた、3つの臨床サブタイプを含む原発性進行性失語(primary progressive aphasia; PPA)の診断基準がGorno-Tempiniら⁵⁾により発表された。これらの診断基準は、臨床症状の有無と神経画像所見に基づいて診断されるように作られた臨床的診断基準であるが、病理学的または遺伝子変異に関する情報がある場合にも、その旨を記載できるようになっている。なお、診断基準の日本語訳については、FTDCの基準は尾籠ら¹⁷⁾の、PPAの基準は池田ら⁹⁾の総説をそれぞれ参照されたい。

2 前頭側頭型認知症

FTDは前頭葉に著明な萎縮を呈し、病初期より特徴的な性格変化と社会的行動の障害を呈する疾患である。中心となる症状は前頭葉の障害によって生じ、その出現機構は、前頭葉そのものの機能低下によるものと、前頭葉からの後方への抑制障害によって、その部位の本来の行動パターンが露呈する症状に分けることができる。脳の後方は進行するまで保たれることが多く、日常生活動作自体は比較的保たれるのが典型的である。アルツハイマー病と対比すると、記憶や視空間認知機能は保存されており、FTDの中心となる症状は行動障害であり、1998年の診断基準における5つの主要徴候にも明記されている。2011年に発表されたFTDCの診断基準においても、早期からの「A. 脱抑制行動」「B. 無関心・無気力」「C. 共感または感情移入の欠如」「D. 保続・常同・儀式的行動」と「E. 口唇傾向や嗜好の変化」「F. 実行機能の障害もしくはエピソード記憶または視空間認知機能の保持」の6項目が設定され、行動障害を中心に、認知機能障害の特徴も含めてとらえられるようになっている。

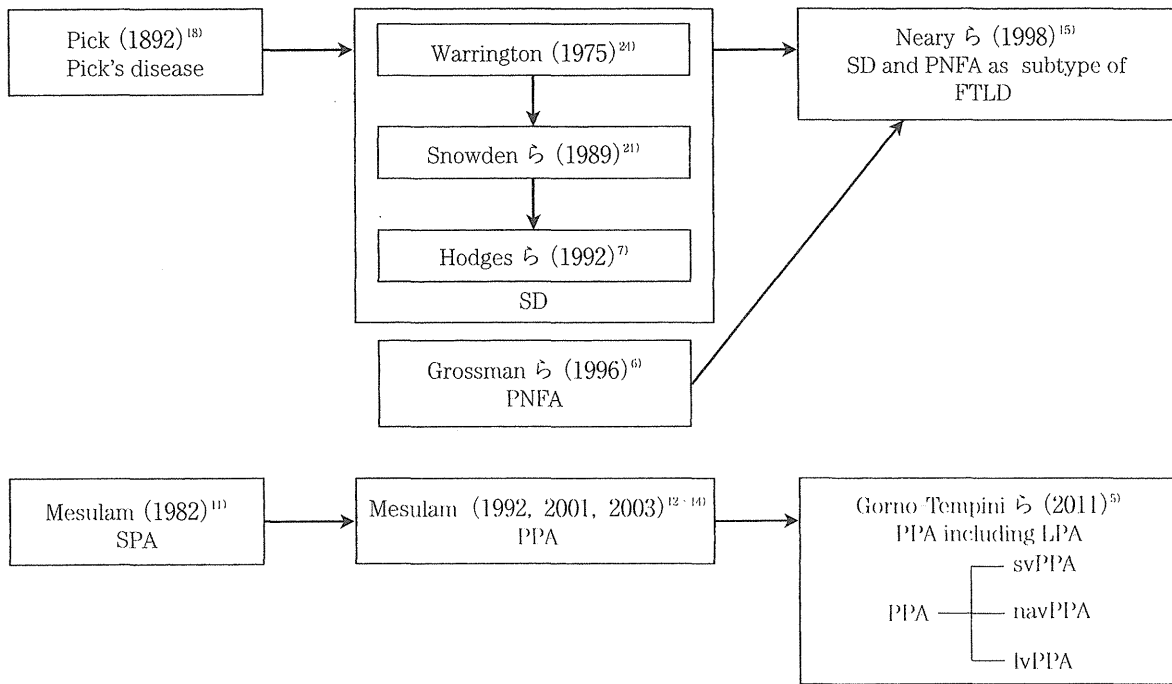
FTDCの基準では、上記の6つのうち3つが該当すると「possible bvFTD」の診断となる。Pos-

sible bvFTDの基準を満たし、かつ介護者からの情報またはClinical Dementia Rating (CDR)やFunctional Activities Questionnaire (FAQ)のスコアによる有意な機能低下および形態画像もしくは機能画像においてbvFTDと一致していることを満たすと「probable bvFTD」の診断となる。なお、生検または剖検によりFTLDの組織病理学的根拠もしくは既知の遺伝子の病的変異があると「確定的FTLDの病理をもつbvFTD」の診断となる。1998年のNearyらの診断基準では、FTLDに共通する除外項目として「初期からみられる高度の健忘症、空間的な見当識障害」が記載されていたが、これにより多くのbvFTDが除外されてしまうことになった¹⁹⁾。そこで、FTDCの基準では、「エピソード記憶や視空間認知機能が比較的保たれる」とされた。また、実行機能の低下に比べてエピソード記憶や視空間認知機能が保たれているといったパターンは、鑑別に有用であるとの補足がある。感度については、Nearyらの診断基準では50%程度であるのに対して、FTDCの診断基準では80%を超えていると報告されている¹⁹⁾。

3 意味性認知症と進行性非流暢性失語

SDとPNFAはいずれも言語症状を主症状とする。SDは、主として側頭葉前方部と底面を中心とした顕著な萎縮を呈し、意味記憶の障害を主症状とする臨床症候群である。多くは萎縮に明らかな左右差があり、左優位の萎縮例では語義失語像を呈し、右優位の例では相貌の認知障害や右名建造物の認知障害を伴うことが多い。典型例においては、病初期には日常生活動作は保たれ、言語のみの症状を認めるが、進行すると常同行動や脱抑制などの前頭葉の機能低下に由来する行動障害を認め、FTDとの鑑別が困難になることがある。よって、病初期の意味記憶障害の有無に関する情報が重要になる。

PNFAでは最初に左側優位にシルヴィウス裂領域が冒され、前言語領域の障害を反映した失語症



LPA : logopenic progressive aphasia, SPA : slowly progressive aphasia
肩付き番号は文末の文献番号を示す。

(Ichimi N, Hashimoto M, Matsushita M, Yano H, et al.: The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia. *East Asian Arch Psychiatry*, 23 (3) : 120-125, 2013 より改変引用)

図3 進行性失語 (PPA) の分類と概念の変遷

状が現れる。症状は、非流暢性、失文法、失構音、復唱障害、錯誤などの失語症状で、全経過を通じて表出言語の障害が優勢である。言語以外の認知機能は比較的保持されており、少なくとも初期には遂行能力の低下はなく、空間認知が保たれ、記憶・見当識もよい。また、進行してもFTDでみられるような行動障害は呈さないといわれている²⁰⁾。

SD, PNFAを含む変性疾患による進行性失語の概念には複雑な変遷の過程があり(図3)、この詳細については池田ら⁹⁾の総説で述べられている。進行性失語の概念の発展には2つの大きな流れがあり、1つはのちにピック病と呼ばれるPickによる一連の症例報告¹⁸⁾のうち側頭葉の限局性萎縮による失語症状を呈する例をその端緒とし、その後Warrington²⁰⁾, Snowdenら²¹⁾, Hodgesら⁷⁾により臨床的概念が整理されたSDと、Grossmanら⁶⁾によるPNFAの概念とを合わせて、1998年のNearyらによってFTLDの亜型として

位置づけられたもの、すなわち、脳前方部に原発性の変性病変を有する認知症の枠組みのなかで、特徴的な進行性失語症を主症状とする臨床症候群をとらえる流れである。もう一方は、Mesulamが報告、発展させてきた(脳血管性失語に対して)変性性失語症という流れである。これは全般的認知症を伴わない緩徐進行性失語 (slowly progressive aphasia without generalized dementia)¹¹⁾から始まる、認知症を伴わない変性性失語症の概念から発展した原発性進行性失語 (primary progressive aphasia ; PPA) の概念¹²⁻¹⁴⁾に至る流れである。PPAは、「少なくとも発症2年以内には言語症状以外の認知機能障害や社会行動に異常が認められない」とされるなど、失語を中心とした臨床概念である。

2011年にGorno-Tempiniら⁵⁾によって提唱された診断基準では、これにLPA⁴⁾を加え、PPAをsemantic variant PP (svPPA), non-fluent/agrammatic variant PPA (navPPA) と logopenic variant

表1 FTLDとその類縁疾患の特徴

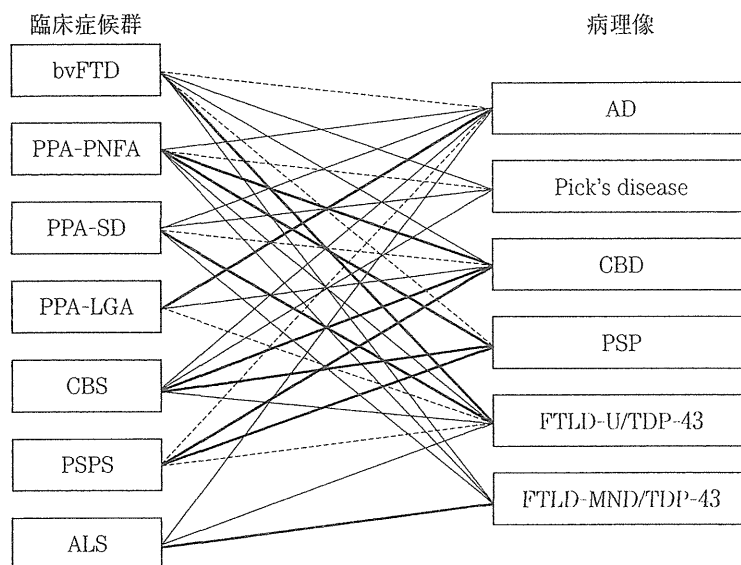
		病初期から出現する 主要症状	その他の特徴	病変部位
FTLD	FTD	人格変化, 脱抑制などの行動障害	常同行動, 嗜好の変化などの食行動異常を認める エピソード記憶, 視空間認知は後期まで保たれる	前頭葉の限局性萎縮
	SD	意味記憶障害	萎縮が右優位の例では相貌認知障害を伴う 進行するとFTD類似の行動障害が出現する	側頭葉前方から底面の限局性萎縮 多くは萎縮に左右差あり
	PNFA	失文法, 非流暢性, 失構音などの失語症状	初期には遂行機能, エピソード記憶, 見当識, 視空間認知機能は保たれる 進行してもFTDのような行動障害は現れにくい	左弁蓋部~シルヴィウス裂周囲の萎縮
CBS	左右差のある上下肢の筋強剛, 無動 失語, 失行, 失認	定型例では神経症状が認知症や人格変化に先行して出現する ミオクロームスなどの不随意運動, 他人の手徴候 うつ, FTD様の行動障害	左右差のある前頭・頭頂葉萎縮	
PSPS	垂直眼球運動, 易転倒性 頸部体幹に強い筋強剛, 無動	進行すると構音障害, 嚥下障害 皮質下性認知症, 脱抑制	中脳被蓋部の萎縮 橋・小脳の萎縮 前頭葉の萎縮	

CBS:皮質基底核症候群, PSPS:進行性核上性麻痺症候群

PPA (lvPPA) の3型のサブタイプに分けている。このPPAの診断基準では、まず、PPAの基準を満たすかどうかを診断し、次にどのサブタイプに属するかを診断するという二段構えになっている。Nearyらの診断基準と比較すると、新しい診断基準ではSDのうち早期から行動障害を呈する例や、初期から相貌の認知障害を呈する例ではPPAの診断基準を満たさない例が存在することが示唆されている⁸⁾。SDは神経病理学的には大部分がエビキチン陽性タウ陰性神経細胞封入体を有するFTLD群 (FTLD-U) に属し、その主要構成タンパクがTDP-43であること (すなわちFTLD-TDP) が判明していることや、根本治療薬の開発、進行期も含めた縦断的対応を考えるうえでは、認知症の枠内で失語症状をとらえるほうが有用であり、あえてPPAの枠内でとらえる必要がないのではないかという意見⁹⁾もある。

4 前頭側頭葉変性症とその類縁疾患 (表1)

上述してきたようにFTLDの背景病理には複数の疾患が含まれている。さらに、FTLDと臨床診断された症例が剖検後にPSPやCBDと病理診断されることも多く、FTLDおよびこれらの関連疾患における臨床と病理の関係は複雑である (図4)³⁾。CBDの脳の病変部位には多様性があり症状もさまざまであるが、前頭葉に病変の中心があれば、人格変化や行動障害が初発することもあり、その場合FTDとの鑑別が困難になることもある。PSPにおいても、神経学的な異常よりも行動障害が先行するといった非典型的な病像を呈する場合、FTDとの鑑別が困難になることがある²⁵⁾。このように比較的均一で、臨床診断と病理がほぼ対応するとされていた神経変性疾患においても、非典型的な臨床像を呈する一群が存在することが明らかになり、皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS)、進行性核上性麻痺症候群 (pro-



FTLD-MMD/TDP-43 ; TDP-43 陽性封入体を有する運動ニューロン疾患を伴う FTLD, FTLD-U/TDP-43 ; ユビキチン陽性 TDP-43 陽性封入体を有する FTLD, PPA-PNFA ; primary progressive aphasia-primary non-fluent aphasia subtype, PPA-SD ; PPA-semantic dementia subtype, PPA-LGA ; PPA-logopenic subtype, ALS ; 筋萎縮性側索硬化症, AD ; アルツハイマー病, CBD ; 大脳皮質基底核変性症, PSP ; 進行性核上性麻痺

太い線は高頻度, 細い線は低頻度, 破線はまれな関連性を示す.

(Boeve BF : Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21 (4) : S31-38, 2007 より改変引用)

図 4 さまざま臨床症候群と可能性のある病理像の関係

gressive nuclear palsy syndrome ; PSPS) という臨床症候群名が与えられている³⁾.

前述のように, FTLD は病理学的にタウオパチーと TDP-43 プロテノパチーのそれぞれに属する群に大別されるが, タウオパチーには, PSP, CBD, 嗜銀性顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia ; AGD) などが含まれる. 蓄積するタウのアイソフォームは, ピック病は 3 リピートタウ, PSP, CBD, AGD は 4 リピートタウであることがわかっている. TDP-43 プロテノパチーに関しては²⁾, FTLD と筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) の両者に出現するユビキチン陽性封入体の主要構成成分から TDP-43 が同定され, ユビキチン陽性タウ陰性の封入体を有する FTLD-U の多くがこれに属することがわかり, 同じく TDP-43 陽性構造を有する valocin-containing protein (VCP) 遺伝子変異によ

る骨パジェット (Paget) 病と前頭側頭型認知症を伴う遺伝性封入体筋炎 (inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia ; IBMPFD), 第 9 染色体に連鎖する家族性 FTLD-MND, dynactin 遺伝子 (*DCTN1*) 変異による Perry 症候群などを含めた総称として, この用語が使われるようになっている. また, 家族性 ALS の新たな原因遺伝子として同定された fusion in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS) という核タンパクを細胞内封入体の構成成分とする FTLD の複数群を FTLD-FUS という一群としてとらえ, 大きく 3 つの病理グループとして分類されつつある.

■ おわりに

近年, 特徴的な各種の封入体と, その主要構成成分である異常タンパクの分子病理が明らかにさ

れるとともに、それに基づいたFTLDの病型分類が試みられているなど、この分野における発展は著しい。そして、これらの病理に対応するさまざまな遺伝子変異も同定されてきている。また、アルツハイマー病に対する治験の相次ぐ失敗から、FTLDにおいてはできるかぎり早期に診断して背景疾患ごとに根本治療薬を開始しようという考え方が主流になりつつあり、背景疾患とバイオマーカーも含めた臨床像との正確な対応を目指す研究が必要になってくると思われる。

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) 新井哲明: FTL-D-U. (池田 学編) 専門医のための精神科臨床リュミエール・12; 前頭側頭型認知症の臨床, 97-104, 中山書店, 東京 (2010).
- 3) Boeve BF : Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **21** (4) : S31-38 (2007).
- 4) Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, et al.: Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, **55** (3) : 335-346 (2004).
- 5) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, et al.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, **76** (11) : 1006-1014 (2011).
- 6) Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes E, et al.: Progressive Nonfluent Aphasia ; Language, Cognitive, and PET Measures Contrasted with Probable Alzheimer's Disease. *J Cogn Neurosci*, **8** (2) : 135-154 (1996).
- 7) Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Furnell E : Semantic dementia ; Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, **115** : 1783-1806 (1992).
- 8) Ichimi N, Hashimoto M, Matsushita M, Yano H, et al.: The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia. *East Asian Arch Psychiatry*, **23** (3) : 120-125 (2013).
- 9) 池田 学, 一美奈緒子, 橋本 衛 : 進行性失語の概念と診断. 高次脳機能研究, **33** (3) : 304-309 (2013).
- 10) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, et al.: Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration ; An update. *Acta Neuropathol (Berl)*, **119** (1) : 1-4 (2010).
- 11) Mesulam MM : Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*, **11** (6) : 592-598 (1982).
- 12) Mesulam MM, Weintraub S : Spectrum of primary progressive aphasia. *Baillieres Clin Neurol*, **1** (3) : 583-609 (1992).
- 13) Mesulam MM : Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, **49** (4) : 425-432 (2001).
- 14) Mesulam MM : Primary progressive aphasia ; A language-based dementia. *N Engl J Med*, **349** : 1535-1542 (2003).
- 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, Traux AC, et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, **314** : 130-133 (2006).
- 17) 尾籠晃司, 飯田仁志 : 前頭側頭葉変性症の鑑別診断. 最新医学, **68** (4) : 810-819 (2013).
- 18) Pick A : Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift*, **17** : 165-167 (1892).
- 19) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, et al.: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, **134** (Pt 9) : 2456-2477 (2011).
- 20) Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, et al.: Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology*, **67** (10) : 1752-1756 (2006).
- 21) Snowden JS, Goulding PJ, Neary D : Semantic dementia ; A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol*, **2** : 167-182 (1989).
- 22) Snowden JS, Neary D, Mann DMA : Fronto-Temporal Lobar Degeneration ; Fronto-Temporal De-

-
- mentia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia. Churchill-Livingstone, New York (1996).
- 23) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **57** (4) : 416-418 (1994).
- 24) Warrington EK : The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol*, **27** (4) : 635-657 (1975).
- 25) Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, et al.: Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *PSYCHOGERIATRICS*, **11** : 54-59 (2011).

特集 まぎらわしい2つの病態の見分け方

前頭側頭型認知症vs. 躁病*

● 矢田部裕介** / 池田 学***

Key Words : frontotemporal dementia(FTD), mania, bipolar disorder, differential diagnosis, symptomatology

はじめに

前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia ; FTD)は前頭葉や側頭葉前方部に病変の主座を有し, 病変を反映した性格変化・行動障害を主徴とする変性性認知症である¹⁾. 50歳代後半から60歳代の初老期に好発し, その病初期には認知症の象徴的症状ともいふべき“もの忘れ”を欠く例も多く, 精神疾患を中心に鑑別診断がなされることも多い.

躁病は主として双極性感情障害の躁病相として起こり, 双極I型障害では30歳前後が平均発症年齢であるが²⁾, 50歳以降にはじめて医療機関を受診する例も決して少なくないとされている³⁾. FTDと躁病では, 脱抑制, 社会的行動障害, 注意の転導性亢進, 多幸, 過食傾向といった点で症候学的オーバーラップを認め, 特に, 初老期にこれらの症候を主訴に受療する例では両者の鑑別を要する.

躁病の診断が症候学的になされることは言うまでもなく, 後述するFTDの臨床診断基準¹⁾⁴⁾をみても症候学に重きが置かれており, 両病態の

鑑別に重要なのは症候学的視点であるといえる. また, 神経画像検査を用いれば, FTDに特徴的な前頭側頭葉の限局性脳萎縮や血流の低下(図1)を捉えることで2つの病態を鑑別可能であるが, 躁病でも前頭葉の軽微な萎縮や血流低下を示すケースが少なからずみられる. 初期のFTDでは萎縮が比較的目立たない例もあり, 器質性変化を疑うべき所見か, 機能的変化の範疇であるのか, 判断に迷うこともある. そこで, 本稿ではFTDの症候学的特徴を中心に概説し, 必要に応じて躁病との異同について言及することで両病態の鑑別について論じてみたい.

なお, FTDと“FTLD(前頭側頭葉変性症)”がしばしば混同されるため, 図2に臨床分類¹⁾を示した. 近年では, 言語症状が前景に立つ意味性認知症(semantic dementia ; SD)および進行性非流暢性失語(progressive non-fluent aphasia ; PNFA)をlanguage variant FTDとして“FTD”の用語の下に包括する流れもあるが, 本稿では字数の制限上, 行動障害が前景に立つ従来のFTD(behavioral variant FTD)についての解説にとどめるため, SDやPNFAについては他の総説などを参考にされたい.

FTDの臨床診断

FTDの臨床診断は1998年にNearyらが提唱した

* Frontotemporal dementia vs. mania.

** Yusuke YATABE, M.D., Ph.D.: 熊本大学医学部附属病院神経精神科(☎860-8556 熊本県熊本市本荘1-1-1); Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University Hospital, Kumamoto 860-8556, Japan.

*** Manabu IKEDA, M.D., Ph.D.: 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野; Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.

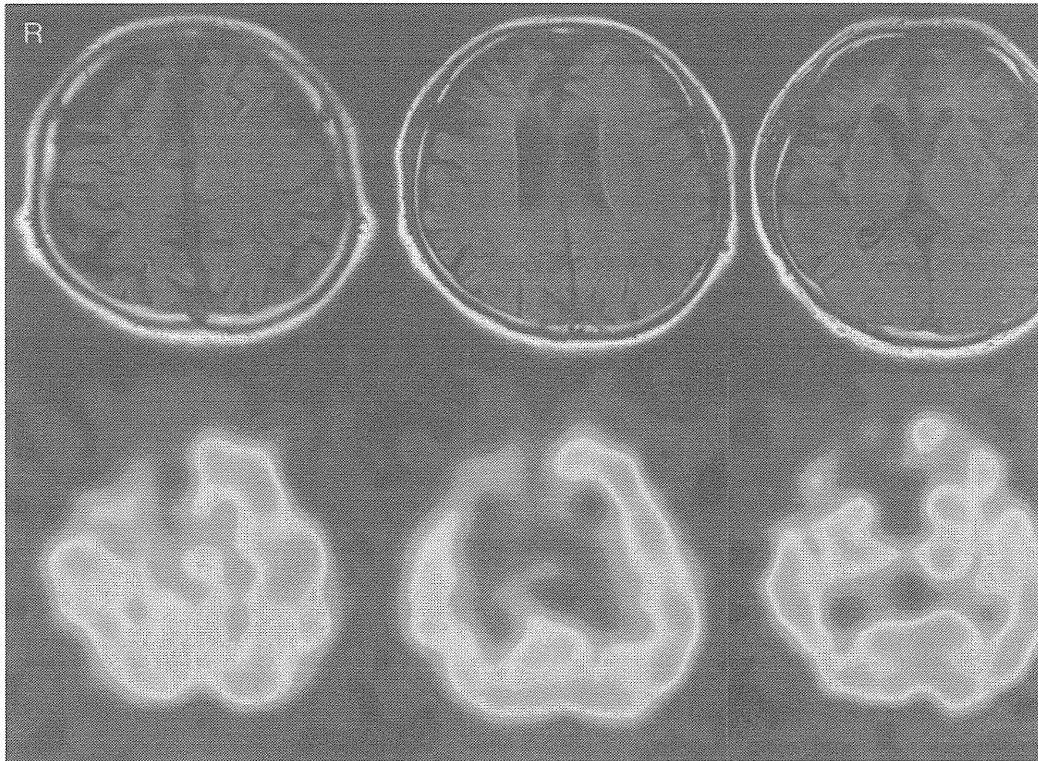


図1 前頭側頭型認知症(59歳男性, 発症3年目)のMRI-FLAIR画像(上段)と¹²³I-IMP-SPECT画像(下段)
 右側優位の両側前頭葉萎縮, 萎縮部位に一致した著明な血流低下を認める.

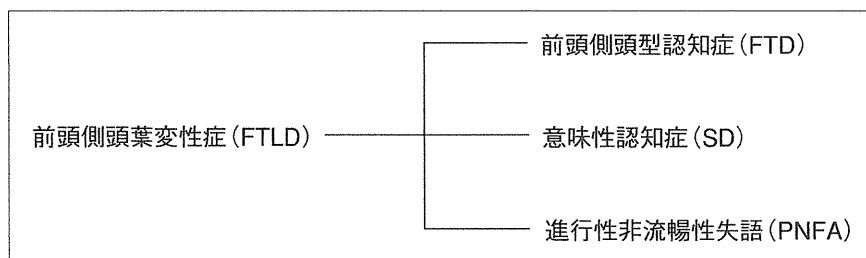


図2 前頭側頭葉変性症の臨床分類

FTLD : frontotemporal lobar degeneration, FTD : frontotemporal dementia, SD : semantic dementia, PNFA : progressive non-fluent aphasia

臨床診断基準³⁾が今日まで使用されてきた。この基準の中で、診断に必要不可欠とされる項目(中核的診断特徴)には、早期からの社会的対人行動の障害、自己行動の調節の障害、情意鈍麻、病識の欠如があげられ、それらは潜行性に発症し、緩徐に進行していくことが述べられている。しかし、これらの診断項目は、具体的にどのような内容を指しているのか専門医以外にはわかりにくいとの批判もある。ごく最近発表されたFTDの改訂臨床診断基準(International Consensus Criteria for Behavioral Variant FTD ; FTDC)⁴⁾を表1に示したが、こちらは専門医以外にも比較

的わかりやすい内容となっている。また、病理学的な確定診断例との検証において、1998年の診断基準の感度52%に対してFTDCの感度は75%であり⁴⁾、臨床的にFTDを検出する能力が改善されている。FTDCでは、6つの症候学的特徴のうち3つ以上を満たすことでpossible bvFTD(臨床的疑診)と診断される。さらに、possible bvFTDであることに加え、家族介護者からの情報と画像所見の基準を満たすことでprobable bvFTD(臨床的確定)と診断可能となる。このことから、FTDの臨床診断はあくまで症候学を基本に、家族からの情報や画像検査をもってなされること

表1 前頭側頭型認知症の改訂臨床診断基準(International Consensus Criteria for Behavioral Variant FTD ; FTDC)

<p>I. 神経変性疾患 次のような症状が必ず存在しなくてはならない。 A. (患者をよく知る者によって提供される)現症または既往歴により、行動ならびに/または認知の緩徐進行性の悪化を示す。</p> <p>II. Possible bvFTD 以下の行動/認知の症状(A~F)のうち3つが必ず存在しなければならない。それらの症状は単発または稀な出来事ではなく、持続的または繰り返し認める必要がある。 A. 早期からの行動の脱抑制(以下のうち1つは認める): A. 1. 社会的に不適切な行動 A. 2. マナーや礼節の低下 A. 3. 衝動的, 短絡的, または不注意なふるまい B. 早期からのアパシーまたは無気力(以下のうち1つは認める): B. 1. アパシー B. 2. 無気力 C. 早期からの共感(sympathy)または共感を示す能力(empathy)の低下(以下のうち1つは認める): C. 1. 他者の要求や感情に対する反応の減少 C. 2. 社会的興味や他者との交流, 人間的な温かさの減少 D. 早期からの保続的, 常同的, または強迫的/儀式的な行動(以下のうち1つは認める): D. 1. 単純な反復動作 D. 2. 複雑な, 強迫的または儀式的な行動 D. 3. 常同言語 E. 口唇傾向や食事の変化(以下のうち1つは認める): E. 1. 食嗜好の変化 E. 2. 過食, 飲酒または喫煙量の増加 E. 3. 口唇による探索または異食 F. 神経心理プロフィール: 遂行/生産的な機能が障害され, 記憶や視空間機能は比較的保持される(以下のすべてを認める): F. 1. 遂行機能課題の障害 F. 2. エピソード記憶が比較的保たれる F. 3. 視空間技能が比較的保たれる</p> <p>III. Probable bvFTD 以下(A~C)が必ず存在しなくてはならない。 A. Possible bvFTDの診断基準を満たす B. 有意な機能低下を示す(介護者の報告かClinical Dementia Rating ScalesまたはFunctional Activities Questionnaireスコアによる) C. bvFTDに一致する画像所見(以下のうち1つは認める): C. 1. MRIないしCTにおける前頭葉ならびに/または側頭葉前方部の萎縮 C. 2. PETないしSPECTにおける前頭葉ならびに/または側頭葉前方部の糖代謝低下や血流低下</p>	<p>(文献⁴⁾より筆者ら訳, 一部改変)</p>
---	--------------------------------------

bvFTD : behavioral variant FTD

(文献⁴⁾より筆者ら訳, 一部改変)

がわかる。以下に, possible bvFTDの基準に沿ってFTDの症候学的特徴について解説する。

行動の脱抑制

FTDでは抑制欠如を背景に“わが道を行く行動(going my way behavior)”がみられる⁵⁾。お店で「食べたい」欲求に駆られれば試食さながらお金を払わずにその場で商品を食べたり, 散歩の途

中で尿意をもよおせば公衆の面前で放尿に至ることもある。その他, 粗暴な行為や言動, 繰り返す万引き, 浪費やギャンブルへの没頭, 無謀な自動車運転などに周囲が困って受療に至る例もある。もちろん, 全例がこうした社会的行動障害を呈するわけではないが, 親族の臨終や葬儀の最中に笑ったり, 列に並んで待たずに平然と割り込むなどのマナー違反などを含めると,

多くのFTD患者に脱抑制的行動がみられる。一方で、同様の脱抑制的行動は躁病患者にもしばしばみられる。FTDであるのか、躁病であるのか、鑑別を要する例の多くは、こうした脱抑制ないしは反社会的行動の病歴が前景に立っているように思われる。しかし、「万引き」や「暴力」といった言葉では共通する行動であったとしても、FTDと躁病ではそれぞれの行動の内容が異なっている。万引きを例にあげると、躁病ではたまたま立ち寄った店で衝動的かつ店員の目を盗みつつ行為に及ぶというパターンであろうが、FTDではいつも同じ店で、毎回同じ商品を店員の目を気にせず持ち去ろうとする傾向がみられる。さらに、FTDでは患者に悪気はまったくなく、万引きを咎められても反省や謝罪がみられず、あっけらかんとしていることが多い。一方、躁病では少なからず反省の弁や言い訳が聞かれる。暴力においては、感情的な怒りを伴う躁病とは対照的に、FTDではわが道を行く行動や後述する常同行動が妨げられたときに限り、怒りの感情を伴わずに手が出るというパターンが多い。

ちなみに、海外の文献や教科書にはFTDでは性的脱抑制が多いと記載されているが、FTDでは性的欲動や関心が病的に減退することの方がむしろ多く⁶⁾、少なくともわが国ではFTD患者と性的脱抑制の関連性は低い⁷⁾というのが筆者らの見解である。躁病患者がしばしば性的に逸脱した行動を呈することは周知のとおりで、FTDと躁病の鑑別において、性的脱抑制の存在は躁病を強く示唆する根拠になるかもしれない。

アパシー

無気力、無関心で自発性の低下した状態であり、FTDにほぼ必発する徴候である。趣味や仕事を特に理由なくやめたり、身だしなみや清潔保持に無頓着となる。思考面では“考え不精(Denkfaulheit)”となり、診察場面では質問を無視したり、深く考えずに「わからない」と即答したりする。そのため、心理検査の成績が認知機能障害の程度を反映しないことが多い。躁病でアパシーを呈することは基本的にはないと考えられる。したがって、明確なアパシーの存在は

FTDと躁病の鑑別においてFTDを示唆する徴候といえる。

共感性の低下

FTDでは共感性の欠如ないしは心の理論(theory of mind ; ToM)の障害によって、相手の感情や思考を推し量ることができず、他者を意識した行動がとれなくなる。他人を褒めたり、お礼を述べたりすることはなくなる一方で、平気で他者を傷つける言動が聞かれる。たとえば、見知らぬ人に対して面と向かって太っていることや頭髪が薄いことを指摘したり、風邪をひいて寝込んでいる妻に対して「早く飯を作れ」と言ったりすることもある。万引きの際に反省の弁が聞かれないことも他者の心情を意識しない共感性の欠如に基づく行動ととれる。また、FTD患者では、診察中に突然理由も告げずに平然と部屋を出て行こうとする“立ち去り行動”がみられることがある。この行動の背景には注意障害や運動維持困難に加え、共感性の欠如があると考えられる。躁病の主たる原因となる双極性障害でもToMの障害が示唆されており⁸⁾、特に躁病急性期には共感性に欠けた行動を呈するが、少なくとも躁病患者が診察途中で部屋を出ていく際には易怒性を背景とした怒りの感情表出を伴うであろう。一方、FTD患者では、躁病患者のように相手の些細な態度や言動に立腹することはほとんどないと考えてよい。FTDでは喜怒哀楽の感情起伏はおおむね平板化しており、情意鈍麻を認める。一部には統合失調症患者から受けるようなプレコックス感が感じられる例もある。

常同行動

常同行動とは、まとまった、あるいは系統だった行為を繰り返すことであり、最もFTDを特徴づける症候の一つである。病期が進行して自発性低下や無関心が前景に立つ前に、なんらかの常同行動がほぼ全例に認められる⁹⁾¹⁰⁾。日常生活場面では、毎日決まった数少ない品目を食べ続ける常同的食行動や、決まった散歩コースを延々と歩き続ける常同的周遊(roaming)がみられる。常同性が言語に影響すると、何を質問しても自分の名前や生年月日など同じ言葉を答える滞続

言語や、まとまった同じ内容の話を繰り返す“オルゴール時計現象”がみられる。常同性が時間軸上に展開した場合、毎日同じ時刻に食事を摂り、同じ時刻に散歩に出掛けるなど、1日の行動が時刻に規定され、あたかも列車の時刻表を思わせる行動パターンをとる。予定の時刻が近づくと時計を凝視し、時計がちょうどその時刻を指すや否や行動を始める例もある。進行期には、絶えず膝をさすり続けたり、手をパチパチと叩くような反復運動がみられる。診察中には「グググ」と喉を鳴らしたり、左右に身体を揺らす運動がみられることもある。

躁病で常同行動がみられることは稀であり、FTDと躁病の鑑別に有用な症候であるが、躁病の欲動亢進に基づく頻回の外出や快楽への熱中が常同行動にみえてしまうこともあり、注意が必要である。

食行動異常

FTDでは上述した常同的食行動以外にも、しばしば食欲や嗜好の変化といった食行動異常を呈する¹¹⁾。食欲はおおむね亢進に傾き、大食(hyperphasia)がみられる。嗜好の変化としては、必要以上に醤油やソースなどの調味料を使用し、味つけの濃い料理や甘い菓子やジュースを好むようになる。アルコールや煙草の過剰な摂取を認める例もある。また、口の中に次々と食物を詰め込んだり、食物を嚥下せずに延々と咀嚼し続ける食行動異常がみられることもある。進行期には手に取った物を何でも口に運ぼうとする口唇傾向(oral tendency)が観察され、異食への対応を要する。躁病でも食欲亢進を認めるが、躁病における食行動変化はあくまでも量的な変化であり、嗜好や習慣など質的な変化をきたすことは稀であろうと思われる。

認知機能障害パターン

認知症性疾患の診断にはベッドサイド診察や神経心理検査で明らかとなる認知機能障害パターンを捉えることが非常に重要である。FTDでは遂行機能障害が目立つ一方で、エピソード記憶や視空間機能は相対的に保たれる。したがって、遂行機能を定量化するような語列挙課題やWiscon-

sin Card Sorting Test, Trail-Making Testなどの検査で異常を認め、単語の想起や立方体の模写といった記憶や視空間性機能をみる検査では正常というパターンが観察される。

認知機能障害の有無やその障害パターンを捉えることは、FTDを含む認知症性疾患と精神疾患の鑑別にも有用と思われるが、躁病でも多くの研究が遂行機能障害をはじめとする認知機能障害の存在を示唆している¹²⁾。もっとも躁病で認められる認知機能障害は多数例を対象にコントロール群との間で有意差が見出されるものであり、個々人において明確な認知機能障害を示すFTDとは程度の違いがあるであろう。また、神経心理検査の結果を解釈する際には単純にスコアを判断するのではなく、課題への取り組み姿勢がどうであったかが重要である。FTD患者であれば“考え不精”や“立ち去り行動”がみられることがあるであろうし、躁病患者では怒り出して検査中断となったり、課題に関係のない脱抑制的な言動がみられることもあるであろう。注意の転導性が亢進し、集中して課題に取り組むことができない状態はFTD、躁病ともに観察されうる。

おわりに

前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia ; FTD)の新しい臨床診断基準であるFTDC(International Consensus Criteria for Behavioral Variant FTD)に沿って、FTDの症候学的特徴ならびに躁病との鑑別ポイントについて述べてきた。FTDCには明示されていないが、躁病との鑑別に重要な症候がほかにもいくつかある。たとえば、FTDでは他人の言葉やしぐさを真似したり、目に入る文字を次々に読むといった被影響性の亢進に基づく行動が観察され、診断価値の高い症候とされる¹³⁾。日常生活では、介護者が首を傾げるのを見て同じように首を傾げる模倣行為や、目にとまった看板の文字をそのつど読み上げるといった強迫的音読、相手の質問や言葉をそのままオウム返しに答える反響言語がみられる。また、通常は多弁となる躁病とは対照的に、FTDではむしろ寡言となる。自発話が乏しくなり、発話自体も簡素化するが、了解障害は目立たな