

前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) の構築、診断基準と療養の手引き作成  
祖父江元<sup>1)</sup>、中島健二<sup>2)</sup>、池田 学<sup>3)</sup>

1) 名古屋大学神経内科、2) 鳥取大学脳神経内科、3) 熊本大学神経精神科

本年度は、前頭側頭型認知症 (FTD) の前方向的臨床情報収集体制の構築、診断基準と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を目指した。臨床情報収集体制としては、精神科と神経内科が協力して FTLD-J を構築した。FTLD-J では、幅広い phenotype を対象に、臨床情報、遺伝子、生体試料、画像情報をセットとして、疾患の自然歴解明とともに、超早期診断方法や、disease modifying therapy の開発につなげていく。また、多施設共同で画像データベースも構築していく予定である。臨床診断基準は、FTD の中で、行動障害型 FTD (bvFTD) と意味性認知症 (SD) を対象とし、最新の海外の診断基準をベースとして本邦の実態に合う案を作成した。今後療養の手引き作成とともに、一連の事業を精力的に推進していく。

## A. 研究目的

前頭側頭型認知症 (FTD) は、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性により、特徴的な行動異常、情緒障害、言語障害、種々の程度の運動障害を示す非アルツハイマー型認知症である。病理学的には、TDP-43、タウ、FUS など多様なタンパク質の集積を認め、病理背景解明につれ、臨床病型も多彩であることが明らかとなり、物忘れで発症し、臨床診断はアルツハイマー型認知症 (AD) でありながら、病理学的に FTLD と判明する例や、高齢発症 FTD などしばしば認める。その頻度は「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班」で行われた疫学研究に基づく全国の推定患者数は 12,000 人であり、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」疾患であり、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患であるという特定疾患の基準に合致する。

今回、神経内科と精神科が協力し、臨床的に TDP-43 が背景病理と推定される FTD を中心として、長期間前方向的にフォロー出来るコホートを構築し、自然歴を包括的に解明するとともに、画

像や髄液検査をはじめとして、背景病理を推定出来るバイオマーカーを探索し、将来的な治療法を開発することを目的とした。

また、我が国における臨床診断と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を進め、患者と家族の療養環境の改善を目指すことを目的とした。

## B. 研究方法

名古屋大学神経内科と熊本大学神経精神科において、対象とする FTD の臨床病型、診断基準、臨床評価方法、バイオマーカー開発への展開が期待出来る検査項目や生体試料の設定などについて議論を重ねた。また剖検例の後方視的自然歴解析や非典型的な臨床経過を示した剖検例の解析などを通じてエントリー基準やエントリーにおける流れを検討した。さらに、フォローアップする上で必要な臨床的な指標の議論も重ね、前方向的臨床情報収集体制の構築を目指した。

重症度は、班員と共同研究者において、対象とする FTD の臨床病型を決めるとともに、これまで提唱されている FTD の臨床診断基準と重症度の検討を行った。また診断基準の邦訳を行うとともに、用語についても検討を重ねた。さらに、適宜具体例と留意点を挙げ、高い精度で診断が出来るように工夫を加えた。

療養の手引き作成において、本疾患が有する精神疾患的側面と運動疾患的側面について、それぞれ症状の特徴と対策、介護やケアにおける留意点などを精神科と神経内科の専門医の立場から作成していく方針とした。また、その原因、頻度や疫学、経過と予後、画像検査の有用性、リハビリテーション方法、合併症対策などについても記載が必要していくこととした。

### C. 研究結果

我々は、TDP-43 病理を有する孤発性 FTLD-TDP 剖検例の自然歴を示し、脊髄レベルでも筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と連続性のあること、臨床的に ALS 症状を呈すると急激に予後が悪くなること、死因は ALS 症状を合併する場合には呼吸不全、ALS 症状を合併しないと感染症が最多となり、ALS 症状の有無で死因の異なることを示した。

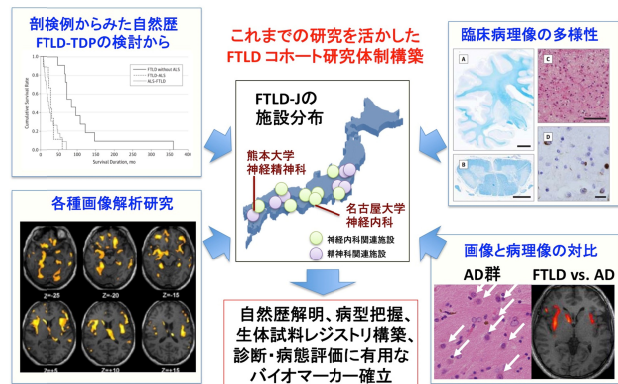
さらに、孤発性 ALS では、TDP-43 を背景病理とする症例の比率が圧倒的に多いこと、初発症状としてパーキンソニズムを呈する症例のあることや、AD と類似した健忘を呈する症例が一定の割合で存在することを明らかにした。

また AD と FTLD では FTLD において尾状核、帯状回背内側、側頭極、被殻の細胞脱落が著明であり、それは画像的検討でも確認出来ることを示した。

このような背景を基に、今回のコホートでは、主として行動障害型 FTD、意味性認知症症例を登録するとともに、髄液検査を行って A やタウの異常を確認する。

さらに髄液検査や他の画像検査で A 病理を有しないと考えられる臨床病型 AD も登録し、TDP-43 病理を背景に有すると考えられる症例を集積していくこととした。各種臨床・画像・検査指標や評価体制も構築した。

### 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) 構築



臨床診断基準作成については、FTD (FTLD) の中で、主として行動障害を示す (行動異常型) 前頭側頭型認知症 (bvFTD)、主として言語障害を示す型のなかで意味性認知症 (SD) を診断基準作成の対象とし、前頭側頭葉変性症以外の疾患が混入して診断される可能性がある進行性非流暢性失語は含めないこととした。診断基準としては、1998 年に Neary らの基準 (Neurology 1998;51:1546) が長く使用され、認知症疾患治療ガイドライン 2010 にも掲載されている。しかし、この診断基準は、感度の低さなどが問題であったため、Rascovsky らにより (行動異常型) 前頭側頭型認知症 (Brain 2011;134:2456) が、Gorno-Tempini らにより言語障害型の診断基準 (Neurology 2011;76:1006) が示された。今回は、以上の経緯を踏まえ、これらの診断基準を用いることとして和訳を行い、さらに検討を重ねて本邦における利用に見合う診断基準を作成した。

### 前頭側頭葉変性症の診断基準と重症度分類の作成

- <診断基準>
1. (行動異常型) 前頭側頭型認知症
- (1) 必須項目
- (2) 次の A の症状のうち 3 項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。
- A. 脱抑制行動、B. 無関心または無気力、C. 共感や感情移入の欠如、D. 固執・常同性、E. 口唇傾向と食習慣の変化
- F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。
- (3) 画像検査: 前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮が PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる。
- (4) 除外診断
- (5) 臨床診断: (1) (2) (3) (4) の総てを満たすもの
2. 意味性認知症
- (1) 必須項目
- A. 物品呼称の障害、B. 単語理解の障害
- (2) 以下の 4 つのうち少なくとも 3 つを認める
- A. 対象物に対する知識の障害、B. 表層性失読・失書、C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する、D. 発話 (文法や自発語) は保たれる
- (3) 画像検査: 前方優位の側頭葉に MRI/CT での萎縮がみられる。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を鑑別できる。
- (5) 臨床診断: (1) (2) (3) (4) の総てを満たすもの
- <重症度分類> それぞれ 0~4 の 5 段階で重症度を設定。"1" 以上を対象とするように設定
- |   |  |
|---|--|
| <p>(行動異常型) 前頭側頭型認知症</p> <p>0. 社会的に適切な行動を行える</p> <p>1. 態度、共感、行為の適切さが最低限だが明らかな変化</p> <p>2. 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化</p> <p>3. 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化</p> <p>4. 対人相互関係が総て一方向性である高度の障害</p> | <p>意味性認知症</p> <p>0. 正常発語、正常理解</p> <p>1. 最低限だが明らかな単語障害、通常会話では、理解は正常</p> <p>2. しぼしばし生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の単語障害、軽度の理解障害</p> <p>3. コミュニケーションを阻害する中等度の単語障害、通常会話における中等度の理解障害</p> <p>4. 高度の単語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能</p> |
|---|--|

さらに重症度分類については FTD に特化した

Knopman らによる分類 (Brain 2008; 131:2957) を参考に、bvFTD と SD についてそれぞれ重症度分類を作成し、bvFTD では、「態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化」がある場合以上を、SD では「最低限だが明らかな喚語障害」がある場合以上を認定の対象となるように定めた

療養の手引きを作成については、以上の疾患コホートならびに、診断基準、重症度を基本としながら、FTD の問題行動の中には、患者家族やその周囲の者にとっては異常と気づかない症状も多数含まれていると考えられるため、まずは異常の可能性があると“気づき”が出来る資料を作成していくこと、各症状の用語毎に具体的な説明や例示を設けた内容を増やすこと、筋萎縮性側索硬化症や進行性核上性麻痺など類縁疾患で既に作成されている療養の手引きとの連続性についても十分配慮して作成すること、患者とその家族に役立つ情報を掲載することが重要であるため、若年性認知症の患者会をはじめとした各種患者会との連携を深め、手引きで説明する項目については、パブリックコメントを求めていくことなどを念頭に作業を進めていくこととなった。

#### D. 考察

**FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、精神症状と運動症状の両面から疾患を捉えていくことが特徴で、専門医による正確な臨床診断をベースとした幅広いフェノタイプを把握する(AD 的、パーキンソンの)ことが可能な点で、FTD の臨床像の全貌把握に近づくことが期待出来る。**

**また、ADL、臨床症状・重度(精神、運動症状)画像、死亡を前方向的にフォローして精神症状、運動症状の両面を含めた FTLD の自然歴を解明し、臨床治験の基礎資料とすることや、生体試料を集めて病態解明を目指すこと、さらには本邦における家族性と孤発性の実態を明らかにすることや病理像との対比を行うことも期待される。FTLD にかかわる人材(若手医師、MSW、メデ**

**イカルスタッフ)育成や特定疾患の基礎資料となることも目指し、最終的には Disease modifying therapy 開発や超早期診断方法確立を目指していく。**

**診断基準や療養の手引きの作成や検証についても、FTLD-J と調査研究班がタイアップすることで、大きな進展が得られると期待される。**

#### E. 結論

本邦初の孤発性 FTLD の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) を構築した。今後、自然歴解明、病型把握、生体試料レジストリ構築による診断・病態評価に有用なバイオマーカー確立を展開していく。

また、本邦における FTLD の診断基準と重症度分類を作成した。今後の、本診断基準の感度や特異度を本邦においても検証していく必要がある。なお、現在改訂中である認知症の日本神経学会ガイドラインにおいても、これらの新しい診断基準も記載する予定となっている。

これらをベースに療養の手引きも作成を進めていく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, et al. FEBS Open Bio. 2013;4:1-10.

Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. BMJ Open. 2014;4:e005213.

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. JAMA Neurol. 2014;71:172-9.

Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:1365-71.

Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, et al. 2013;3:2388.

Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, et al. Brain. 2013;136:1371-82.

## **H.知的所有権の取得状況（予定を含む）**

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし