

分担研究報告書

FTLD-J の現状と今後の展望

分担研究者 祖父江元 名古屋大学神経内科教授

研究要旨

神経内科と精神科が協力した前頭側頭型認知症（FTD）の自然歴解明体制（FTLD-J）を構築し、症例登録を開始した。FTLD-J は神経内科関連 10 施設、精神科関連 9 施設から構成されており、運動と精神の両面から FTD を評価することが可能である。登録開始から約 10 か月間で 55 例の臨床情報が登録され、4 例の剖検例が報告された。引き続き症例登録を進め、本邦における FTD、特に bvFTD と SD の臨床像を 100 例規模で収集・検討を行うことを計画している。

FTLD の療養の手引きを作成し、発行した。手引きはすべて Q & A 方式となっており、豊富な図表と平易な説明文にて構成されている。

A. 研究目的

前頭側頭型認知症（FTD：Frontotemporal Dementia）は精神症状、言語症状、運動症状など多彩な症状を呈する一方で、特徴的な物忘れを呈しない例も多く、診断が困難な例や認知症と診断されていない例も存在する。本邦を含む東アジア圏と欧米にて家族歴の頻度や背景となる遺伝子変異が大きく異なることが報告されており、治療に向けた研究を開始するに当たり、本邦における FTD の特徴を前方向的に明らかにすることが重要であると考へた。そこで神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制（FTLD-J）を構築し症例の蓄積を進めている。

B. 研究方法

全国の神経内科、精神科、19 施設から構成されている FTLD-J 参加施設に通院中あるいは入院中の行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）と意味性認知症（SD）を対象とした。各疾患の診断は特定疾患にて用いられている診断基準に準拠し、臨床調査個人票に即した臨床情報シ-

ト、認知機能検査（MMSE・ACE-R・FAB・WAB）、精神神経徴候評価（CBI）、介護負担度評価（ZBI）、modified ranking scale（mRS）を用いて本邦における FTD の臨床像を検討した。さらに、同意の得られた症例からは生体試料として血液（DNA および血漿）および髄液を収集した。

本研究は名古屋大学生命倫理委員会から承認を得た後、各参加施設においても当該委員会での承認を得た後に行っている。臨床情報および生体試料は書面にて患者および介護者から同意を得たのち、個人情報をも匿名化して収集を行った。

C. 研究結果

登録開始約 10 カ月で、剖検に至った 4 例を含む 55 例の FTD（bvFTD 23 例、SD 22 例）が登録された。運動ニューロン障害を合併した 5 例はいずれも bvFTD であった。発症年齢は FTD 全体では 62.3 ± 9.1 歳、bvFTD 63.9 ± 10.2 歳、SD 60.6 ± 7.7 歳であり、登録時罹病期間は FTD 全体で 6.2 ± 4.1 年、bvFTD 5.7 ± 4.7 歳、SD $6.7 \pm$

3.5 年であった。初発症状は、bvFTD では行動障害、SD では言語障害が中心であったが、bvFTD、SD いずれにおいても記憶障害にて発症する症例が存在した。評価時まで認められた症状として、SD の半数程度に行動障害が出現していた。認知機能検査ではいずれの評価項目についても SD において高度な低下を認め、特に長期例で顕著であった。mRS では、身体症状のために何らかの介助を要する 3 以上は、56%の症例で認め、発症 5 年以内の症例でも 35%に認めた。介護者による神経徴候評価である CBI では記憶や見当識障害のスコアが高く、不安・焦燥感・幻覚・妄想は認められにくかった。常同性や意欲低下は SD においても認められた。ZBI 総点は bvFTD と SD にて有意差は認められず、SD でも高値となることが示された。また、ZBI 総点は ACE-R 総点、CBI 意欲、CBI セルフケアと相関を認めた ($p < 0.05$)。

登録開始から 10 か月の時点で 4 例の剖検症例が登録された (bvFTD-MND1 例、SD3 例)。死因はいずれも肺炎または呼吸不全であった。病理学的な情報の収集を並行して行い、病理診断を得られた症例を中心に検討会を行い、臨床像の再検討を行う予定である。

FTLD-J 参加メンバーが中心となり療養の手引きを作成し、発行した。手引きはすべて Q & A 方式となっており、豊富な図表と平易な説明文にて構成されている。

D. 考察

神経内科施設と精神科施設から構成された FTD の前方向的コホート研究体制 (FTLD-J) を構築し症例の蓄積を進めている。本邦を含む東アジア圏では欧米と比べて孤発例が多く、遺伝的な背景も異なることから、治療方法を研究する

上で本邦における FTD の臨床像を解明することが必要である。

臨床的に FTD を呈する症例の病理学的基盤は TDP-43、タウ、FUS と多岐に渡るが、本研究では指定難病に用いられる診断基準に準拠し、ALS やパーキンソニズムの合併の有無は問わず、出来るだけ幅広い登録を目指した。登録開始から約 10 ヶ月間で 55 名の臨床情報の登録があり、内 4 例の剖検情報も得られた。bvFTD では行動障害が、SD では言語障害が症状の中心であったが、約半数の SD では行動障害の出現が認められ両疾患の連続性が示唆された。また、記憶障害で発症する症例や、介護者アンケートである CBI にて記憶障害が目立つ症例が存在し、FTD の診断には AD との鑑別が重要であることと推測された。引き続き症例登録を進め、本邦における FTD、特に bvFTD と SD の臨床像を 100 例規模で収集・検討を行うことを予定している。5 年以内の早期例においては FTLD-J にて採用した認知機能検査のいずれもが評価可能であり、経時的な評価も可能であることが示唆された。横断的な評価と共に縦断像への展開を計画している。さらに、現時点で 50 例の血漿および DNA が収集された。既知の ALS / FTLD 原因遺伝子の網羅的解析など、収集された生体試料を用いたバイオマーカーの開発を平行して進めていく。

E. 結論

神経内科と精神科からなるコホート研究により、欧米と異なり孤発性が中心である本邦 FTD の臨床像が明らかになると期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

Masuda.M, Watanabe H, Sobue G. et al.
Age-related changes of Addenbrooke's
Cognitive Examination revised in
amyotrophic lateral sclerosis patients. World
Congress of Neurology, September 2017,
Kyoto, Japan.

Ogura A, Masuda M, Sobue G. et al.
Characteristics of semantic impairment in
ALS associated with jukujikun. World
Congress of Neurology, September 2017,
Kyoto, Japan.

Imai K, Masuda M, Sobue G et al. Decision
making alteration and characteristic
connectivity changes in amyotrophic lateral
sclerosis. World Congress of Neurology,
September 2017, Kyoto, Japan.

榊田道人, 今井和憲, 祖父江 元他 . ACE-R を
用いた ALS 患者の認知機能の特徴と加齢との
関係. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢,
2016. 12.

今井和憲, 榊田道人, 祖父江 元他 . 筋萎縮性
側索硬化症における意思決定障害とネットワ
ーク障害 .第 36 回日本認知症学会学術集会, 金

沢, 2016. 12.

小倉礼, 榊田道人, 祖父江 元他 . 筋萎縮性側
索硬化症における言語障害ならびに語義障害
の検討 .第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢,
2016. 12.

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし