

厚生労働科学研究費補助金（神経変性疾患に関する調査研究班）
分担研究報告書

FTLD-J (FTLD 患者レジストリー) の
現状と展望

分担研究者 祖父江元 名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授

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2年間で83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。

臨床情報未着例も含めて94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。

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の特徴を明らかにすることが重要であると考えた。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ート、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: 83 例の FTD (bvFTD46 例、SD37 例) が登録された。運動ニューロン障害を合併した 9 例はいずれも bvFTD であった。発症年齢は FTD 全体では 62.6 ± 8.5 歳、bvFTD 62.5 ± 9.1 歳、SD 62.6 ± 7.9 歳であり、特定疾患の申請上限年齢を下回っていたが、高齢発症例が 30% 近く存在した。登録時罹病期間は FTD 全体で 5.4 ± 3.8 年、bvFTD 4.8 ± 4.1 歳、SD 6.0 ± 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。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 意欲と相関を認めた ($p < 0.05$)。特定疾患の重症度基準 (FTLD-CDR) や mRS は疾患の特徴を反映し、FTD の評価に有効であることが示唆されたが、一方で 3 項目がいずれも軽度 (2 以下) である症例が 1/4 程度存在することも明らかとなった。

生体試料に関しては血漿および DNA は

臨床データが未着のものも含めて 94 例収集されている。

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。

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 やパーキンソン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。また、FTLD-J 内における診断の担保を行うためにも登録された症例の検討会を行い、臨床像の再検討を行う予定である。

現時点で 94 例の血漿および DNA が収集された。既知の ALS / FTL D 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. 結語：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
なし。

2. 学会発表

梶田道人, 渡辺宏久, 祖父江 元他 . 前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究 FTL D-J の現状 (Current status in FTL D-J: Prospective cohort study of frontotemporal dementia in Japan). 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 2016. 12.

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.

梶田道人, 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 59 回日本神経学会学術大会, 北海道, 2018. 5.

今井和憲, 梶田道人, 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, 梶田道人, 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. 知的財産の出願・登録状況：なし。