

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）研究報告書

FTD を対象とするコホート研究の現状と臨床画像バイオマーカー開発
多施設共同 ALS 患者レジストリシステムの構築

分担研究者 祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

神経内科と精神科が協力した自然歴解明体制（FTLD-J）を構築し、症例登録を開始した。FTLD-J は神経内科関連 11 施設、精神科関連 10 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 3 年間に 123 例の FTD が登録された。また期間中に FTD 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。

FTD の早期診断マーカー開発のため、FTD と連続性を持つ ALS に対して、FTD の特徴である意思決定および言語障害に関する検討を行った。ALS において FTD の特徴として知られている意思決定異常や語義の障害が認められ、それぞれ特異的なネットワーク変化が関与していることを示した。ALS における FTD 合併を示唆する症状を早期に発見する検査方法を確立することで、認知症診療において FTD の検出に役立つ検査手法の確立が期待される。

全国 32 施設が参加し、2006 年から登録を開始している多施設共同筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者コホート JaCALS のレジストリシステムを構築した。レジストリデータを用いて ALS 患者における気管切開下陽圧換気（TIV）療法の予後について解析を行った。TIV 療法の導入で ALS 患者の生存期間は年齢を問わず有意に改善し、特に若年発症では長期の生存を得られる可能性が高いが、高齢発症、呼吸筋麻痺型では TIV を導入しても生存期間は比較的短いことが示された。

A. 研究目的: 前頭側頭型認知症（FTD : Frontotemporal Dementia）は本邦を含む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あるいはその頻度が大きく異なることが報告されている。FTD 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、診断が困難な例やアルツハイマー型認知症と診断されてい

る例もあり、本邦における臨床像は十分には明らかにされていない。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え、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。

筋萎縮性側索硬化症（ALS : amyotrophic

lateral sclerosis) は前頭側頭型認知症 (FTD: Frontotemporal Dementia) と臨床症状、遺伝子変異、病理学的背景に共通点を認め、連続する疾患と考えられている。早期診断が困難な FTD を適切に検出する検査方法を確立するため、FTD と連続性を持つ ALS において FTD に特徴的とされる意思決定障害および言語症状に関する検討を行い、FTD の早期診断マーカーの開発を試みた。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は代表的な神経難病であるが、呼吸不全が主な死因のため、気管切開下陽圧換気(TIV)療法により生命予後を大きく改善できる可能性がある。しかし ALS 患者に対する TIV 療法の予後は十分には明らかにされていない。多施設共同前向き ALS 患者コホートをを用いて、TIV 療法が導入された ALS 患者の予後と予後に影響する因子を解析した。

B. 研究方法: 全国の神経内科、精神科、21 施設から構成されている FTLD-J において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、特定疾患の臨床調査個人票に準拠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。

名古屋大学脳神経内科へ通院あるいは入院された ALS 患者および年齢、性別が患者群と一致した健常者を対象とし、一般的な認知機能検査 (MMSE・ACE-R・

RCPM・FAB・語想起・数唱・Stroop test・SALA・TLPA) および意思決定課題として確率逆転学習課題、言語課題として熟字訓音読を施行した。また頭部 MRI 画像の撮像が可能な ALS 患者に対して安静時脳機能画像評価を行った。

2006 年 2 月から 2017 年 1 月に多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS に登録された患者のうち、登録後に TIV 療法を導入した群(導入群)と、TIV 療法を導入していない群(非導入群)とを抽出し、背景・生存期間・予後因子などを比較検討した。

C. 研究結果:

剖検に至った 5 例を含む 123 例の FTD (bvFTD 71 例、SD 52 例)が登録された。脳神経内科施設からは bvFTD、精神科施設からは SD 症例が有意に多く登録された ($p < 0.005$)。運動ニューロン障害を合併した 11 例中は 10 例は bvFTD であり、8 例が神経内科施設からの報告であった。発症年齢、罹病期間、重症度評価、認知機能検査、CBI、ZBI は施設間に有意差は認められなかった。

発症年齢は FTD 全体では 62.5 歳で、bvFTD 62.6 歳、SD 62.3 歳と病型による差は無かった。一方、bvFTD の 28%および SD の 29%が 65 歳以上の高齢発症であった。罹病期間は FTD 全体で 5.2 年、bvFTD 4.7 歳、SD 5.9 年であった。初発症状は bvFTD では行動障害、SD では言語障害が主体であったが、SD の約半数に行動障害も認められた。記憶や見当識の障害は bvFTD、SD のいずれでも認められたが、幻覚や妄想はほとんど認められなかった。

ZBI 総点は bvFTD と SD 両疾患ともに高

値であり、CBI の下位項目である意欲項目との相関を認めた。また、重症度の検討では、bvFTD 症例では 75 % が bvFTD-CDR もしくは mRS が 3 以上、SD 症例では 79% が SD-CDR もしくは mRS が 3 以上と何らかの介助が必要な状態であった。

ALS 90 例および健常 127 例に対して確率逆転学習課題を施行した。赤池情報量基準を用いて被験者の選択様式を Q-learning、Win-Stay/Lose-Shift、Random に分類し、Q-learning に該当する被験者に対して学習率および逆温度を検討した。両変数を元にロジスティック回帰分析から選択様式における ALS の特異性を表す変数(P index)を算出し、安静時脳機能 MRI を用いて神経基盤を検討した。確率逆転課題における得点に有意差は認められなかったが、ALS では探索行為の非常に少ない一群が存在し、ALS 全体としても健常群と比較して逆温度が有意に高く ($p < 0.05$)、学習率が低い傾向を認めた。P index は背景因子や既存の認知機能検査とは相関せず、意思決定様式を評価可能な新たな指標であることが示唆された。安静時脳機能 MRI を用いた検討では P index は帯状回前方、上前頭回、前頭極における次数の低下と有意に相関し ($p < 0.05$)、同領域のネットワーク変化が ALS の意思決定様式の変化に関与していることが示唆された。

健常 71 例に対して ALS68 例では熟語の音読に関して、一貫語、高頻度熟字訓、低頻度熟字訓いずれにおいても有意に低値であった。健常者における低頻度熟字訓得点 5%tile 以下であった ALS 患者を熟

字訓障害群 (ALS-JD+) 5%tile 以上であった ALS 患者を熟字訓正常群 (ALS-JD-) とし、安静時脳機能画像評価を行った。健常者および ALS-JD-いずれの群に対しても、ALS-JD+では右紡錘状回～舌状回において次数の低下を、左中下側頭回において次数の増加を認めた。右紡錘状回～舌状回を関心領域として Seed based analysis を行ったところ、ALS-JD+群は健常群に対して両側中心前回～中心後回、左側頭極、両側後頭皮質、右海馬～海馬傍回、両側外側後頭皮質においてネットワークの低下を認め、左中下側頭回を関心領域として Seed based analysis を行ったところ、ALS-JD+群は健常群に対して左中前頭回、両側中下側頭回、左側頭極、左角回においてネットワークの増強を認めた。

JaCALS に登録された 1429 名の内、データ不備があった患者や JaCALS 登録以前に TIV 導入した患者などを除き、導入群 190 名、非導入群 1093 名を対象とした。この 2 群では発症年齢、経管栄養の使用率、非侵襲的換気療法 (NIV) の使用率、リルゾールの使用率などが異なっていた。そこで、この患者群に対して年齢、性別、発症病型、家族歴の有無、経管栄養の有無、リルゾールの有無、NIV の有無・改訂 El Escorial 診断基準適合度を条件に傾向スコアマッチング(非復元抽出の 1:1 の最近傍マッチング、caliper=0.2)を行い、導入群 184 名、非導入群 184 名を抽出し、比較検討した。マッチング後の背景は、これらのパラメーターすべてで有意差なく、発症年齢は導入群 60.41 ± 10.72 歳、非導入群 60.17 ± 12.44 歳だった。導入群

の発症からの生存期間中央値は 11.33 年、非導入群は 4.61 年で、導入群で有意に長かった($p<0.001$)。年齢群別の検討では、発症年齢 60 歳未満では生存期間中央値：導入群 14.58 年、非導入群 6.00 年、60 歳以上 70 歳未満では生存期間中央値：導入群 9.25 年、非導入群 3.67 年、70 歳以上では生存期間中央値：導入群 6.33 年、非導入群 4.00 年と、いずれも導入群で有意に長かった($p<0.01$)。続いて導入群に関して TIV を導入してから死亡するまでの期間についての Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、予後不良因子として呼吸筋麻痺型・高齢発症がそれぞれ独立した因子として挙げられた($p<0.01$)。観察期間中に TIV 導入群の死亡は 62 例あり、死因は多い方から肺炎(25.8%)、原因不明(22.6%)、窒息・呼吸不全(16.1%)の順であった。導入後の経過と死因には明らかな傾向はみられなかった。

D. 考察：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。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 3 年弱で 123 名の臨床情報の登録があり、内 5 例の

剖検情報も得られた。発症 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。引き続き症例の蓄積を進めることで、欧米と異なり孤発性が主体の本邦 FTD の臨床・遺伝子像が明らかになると期待できる。

ALS において意思決定様式の変容および語義の障害が認められることが示唆され、頭部 MRI 画像を用いた検討から各症状はネットワークの減弱あるいは増強と関連することが示唆された。確率逆転学習課題を用いた検討では、前頭極や前頭葉内側面といった意思決定に関与することが報告されている領域のネットワーク変化が ALS における意思決定の変容にも寄与していることが示された。同様に熟字訓音読課題に関しても、既存の音読課題に関する報告と矛盾しない、紡錘状右や舌状回の関与が示された。本検討ではネットワークの減弱と共に増強部位も認められたが、左中下側頭回を中心としたネットワーク増強は、右紡錘状回～舌状回のネットワーク障害に伴う代償性変化を表している可能性が示唆された。従来、皮質の障害領野と症候を対比するという症候の局在論的解釈が中心であったが、本研究のように回路から症候を捉える方法を検討することにより、従来の方法では困難であった高次脳機能を担う情報処理システムを明らかにすることで、早期診断、早期介入、新規リハビリテーション法開発へと繋がっていく可能性があることが期待される。

多施設共同レジストリのデータを用い

て、ALS 患者における導入群と未導入群の生存期間に約 7 年の差があることを示した。TIV 未導入の ALS 患者の死因のほとんどは呼吸不全であり、TIV を導入し呼吸不全が改善したことが ALS 患者の生命予後に影響したと考えた。

この研究での TIV 療法による生存期間の延長は、日本の施設からの以前の報告と大きくは異ならないが、イタリア（生存中央値:TIV47 か月・TIV 未導入 31 か月）、デンマーク（生存中央値 NIV + TIV 導入:56.8 か月・TIV 未導入:22.9 か月）の研究と大きく異なった。この予後の違いについては、今後の研究が必要である。当研究では TIV 療法開始後の予後不良因子は高齢発症・呼吸筋発症であった。高齢発症は TIV を導入した場合も予後不良であることは、以前も報告されている。生物学的な予備能力の低下が一因として考えられている。TIV を導入した呼吸筋発症の ALS 患者の予後の報告はないが、TIV 未導入の呼吸筋発症の ALS は予後不良との報告がある。その理由として、呼吸障害による代謝の増加と嚥下障害の合併が多く衰弱しやすいためと推測されている。ただ呼吸筋発症の患者は数が非常に少ないため、慎重な解釈が必要である。

E. 結語: 神経内科と精神科からなるコホート研究 (FTLD-J) により、欧米と異なり孤発性が主体の本邦 FTD の臨床・遺伝子像が明らかになると期待できる。FTD と連続性を持つ ALS に対して確率逆転学習課題および熟字訓を用いて、ALS における前頭側頭葉機能障害を検討した。今回の結果

を FTD 患者へ応用することで、FTD の早期診断マーカーの開発に繋がることが期待される。

ALS 患者に対する TIV の導入により、年齢を問わず有意に生命予後の延長を認めたと、呼吸筋発症・高齢発症の場合には、TIV を導入しても予後の延長は比較的少ないことが示された。

F. 健康危険情報: 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Mar;91(3):285-290.

Ogura A, Watanabe H, Sobue G, et al. Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:506-517.

Masuda M, Watanabe H, Sobue G, et al. Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19(7-8):578-584.

2. 学会発表

林直毅、熱田直樹、中村亮一他 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者に対する気管切開下陽圧換気療法の予後 第

59 回日本神経学会学術大会 2018 年 5 月
札幌

小倉礼, 榊田道人, 祖父江元, 他 熟字
訓を用いた ALS の意味記憶障害と安静
時脳内ネットワーク解析 第 60 回日本神
経学会学術大会

榊田道人, 小倉礼, 祖父江元, 他 FTLD-J
から見た本邦前頭側頭型認知症の臨床特
徴 第 60 回日本神経学会学術大会

小倉礼、榊田道人、祖父江 元他 . 熟字
訓を用いた ALS の意味記憶障害と安静
時脳内ネットワーク解析 . 第 38 回日本認
知症学会学術集会, 東京, 2019. 11.

榊田道人, 今井和憲, 祖父江 元他 . ALS
の意思決定様式の特異性とその神経基盤:
確率逆転学習課題を用いた検討. 第 38 回
日本認知症学会学術集会, 東京, 2019. 11.

H. 知的財産の出願・登録状況: 特になし。