The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	前頭側頭葉変性症
Author(s)	佐竹, 祐人; 佐藤, 俊介; 池田, 学
Citation	Clinical Neuroscience. 2020, 38(2), p. 214-218
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/98579
rights	Copyright © CHUGAI-IGAKUSHA
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

C．臨床―障害

前頭側頭葉変性症

佐竹祐人　佐藤俊介　池田 学

前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）の概念

FTLDは，前頭葉と側頭葉の神経細胞に変性，脱落がみられる神経変性疾患の包括的概念である．初めてFTLDという語が論文で定義されたのは1998年のNearyらの論文[1]であり，その臨床亜型として前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD），進行性非流暢性失語（progressive nonfluent aphasia：PNFA），意味性認知症（semantic dementia：SD）の3種類の分類と診断基準が記載された．

2011年には，行動異常型前頭側頭型認知症（behavioral variant of frontotemporal dementia：bvFTD）の診断基準〔International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium（FTDC）基準〕が出版された[2]．ここでのbvFTDは，従来のFTDに相当する．また同年，初期に言語障害が主体となる神経変性疾患の概念である原発性進行性失語（primary progressive aphasia：PPA）の新しい診断・分類基準が発表され[3]，その中でサブタイプとして非流暢/失文法型（nonfluent/agrammatic variant：nfv），意味型（semantic variant：sv），語減少型（logopenic variant：lv）の3つが記載された．nfvPPAとsvPPAはそれぞれPNFAとSDに相当し，以降これらに対してはPPAの名称と診断基準が使用されることもある．なお，lvPPAはアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）病理を有することが多い．

一方で，近年のタンパク化学の発展により，神経細胞内の封入体の組成が明らかにされ，FTLDも封入体に蓄積されているタンパク質の種類によって分類されるようになってきた．2010年にMackenzieらが発表したFTLDの病理学的分類においては，FTLD-tau，FTLD-TDP（TAR-DNA binding protein），FTLD-FUS（fused in sarcoma），FTLD-UPS（ubiquitin proteasome system），さらに封入体を有さないFTLD-ni（no inclusions）の5つに分類された[4]．現在では，FUSタンパク質はFETファミリー（FUS，EWS，TAF15の3種のタンパク質の頭文字をとって名づけられた）に属することから，FTLD-FUSはFTLD-FETと改められている．

こういった概念や分類の変遷に伴い，近年では，FTLDは神経病理学または分子生物学的な文脈で使用されるようになり，FTDはbvFTD，PNFA，SDをサブタイプとする臨床症候群を包括する語として用いられることが多くなっている．一方，日本では2015年にbvFTDとSDが指定難病に含まれるようになったが，病名としては前頭側頭葉変性症（FTLD）が使用されている[5]．本稿では，前頭葉に病変の主座を有するbvFTDを中心に紹介したい．

行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）

bvFTDは前頭葉と側頭葉前方で限局性の変性が生じ，脱抑制的な行動や共感の低下，常同行動，食行動異常など，早期から性格変化と行動異常を伴う認知症である．罹患率は1.61～4.1/10万人・年程度で平均発症年齢は50歳代後半であり，若年発症の認知症においてはADに次いで多い[6]．欧米では，FTLDのうちbvFTDは約6割を占め，サブタイプの中では最も多く[7]，少なくとも20～30％が家族例であると言われている．一方，わが国を含むアジア諸国ではほとんどが孤発例で[8]，相対的にSDの頻度が高いと言われている[9]．病理学的には不均一であるが，FTLD-tauとFTLD-TDPであることが比較的多い[6]．なお，1998年のNearyらのFTD基準を使用したものであるが，117例のbvFTDの大規模コホートを病理解剖した報告では，87％はFTLD病理を有していたものの，13％はAD

さたけ ゆうと　大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室／さとう しゅんすけ　大阪急性期・総合医療センター精神科／いけだ まなぶ　大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室教授

0289-0585/20/¥90/頁/JCOPY

表 1 bvFTD の FTDC 基準

I．神経変性疾患

行動かつ/または認知の緩徐進行性の悪化を呈する（患者をよく知る者が提供する情報により明らかになる）．

II．Possible bvFTD

I を満たした上で，次の行動/認知症状（A～F）のうち 3 つを満たす．また，それらは持続的または繰り返し認められる必要がある（基準に含まれる「早期からの」は発症後 3 年以内を指す）．

A．早期からの脱抑制的な行動（A–1～3 のうち 1 つは必要）
- A–1．社会的に不適切な行動
- A–2．マナーや礼儀正しさの欠如
- A–3．衝動的，短絡的，不注意なふるまい

B．早期からの無関心（アパシー）または無気力（B–1～2 のうち 1 つは必要）
- B–1．無関心（アパシー）
- B–2．無気力

C．早期からの思いやりまたは共感の低下（C–1～2 のうち 1 つは必要）
- C–1．他者の要求や感情に対する反応の減少
- C–2．社会的な興味や他者との交流，または人間的温かさの減少

D．早期からの保続的，常同的，強迫的/儀式的な行動（D–1～3 のうち 1 つは必要）
- 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．口唇傾向や食行動変化（E–1～3 のうち 1 つは必要）
- E–1．食事嗜好の変化
- 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症

F．神経心理学的プロフィール：記憶と視空間機能が保たれた上での遂行機能障害（F. 1～3 は全て必要）
- F–1．遂行機能課題の障害
- F–2．相対的にエピソード記憶が保たれていること
- F–3．相対的に視空間機能が保たれていること

III．Probable bvFTD

以下の A～C の 3 つすべてを満たす．

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 Scale または Functional Activities Questionnaire スコアで示される）

C．bvFTD に矛盾しない画像所見（C–1～2 のうち 1 つは必要）
- C–1．MRI または CT における，前頭葉かつ/または側頭葉前方部の萎縮
- C–2．SPECT または PET における，前頭葉かつ/または側頭葉前方部の血流または代謝の低下

IV．bvFTD with definite FTLD pathology

以下の A と，B または C を満たす．

A．possible または probable bvFTD

B．生検や剖検にて FTLD の組織病理所見

C．FTLD の既知の遺伝子変異を有していること

V．bvFTD の除外基準

以下の A または B があれば bvFTD が否定される．また C があれば，possible bvFTD かもしれないが，probable bvFTD は否定される．

A．症状が他の非変性性の神経系疾患や医学的疾患でよりうまく説明できる

B．行動障害が精神疾患でよりうまく説明できる

C．アルツハイマー病や他の神経変性過程を強く示唆するバイオマーカーがある

病理を有していた[10]．

主な臨床症候は FTDC 基準（**表 1**）の II の 6 項目であり，それぞれの具体例については **表 2** に示した．ほかにも，病初期からの病識欠如[1]，被影響性の亢進といった特徴的な症候が存在する．これらの症候を理解する際には，**図 1** に示すように，前頭葉そのものの障害による症候と，前頭葉の他部位への抑制が障害されることによる症候があると考えると理解しやすい[11]．

1▪前頭葉そのものの障害

B．無関心（アパシー）または無気力，C．思いやりまたは共感の低下，F．の遂行機能障害に加え，病初期からの病識欠如がこれに含まれる．思いやりまたは共感の低下は，「心の理論（theory of mind）」の障害と考えられている[12]．心の理論は，自己および他者の心を読む，すなわち，他者の心的状態，思考や感情を推論する能力である．bvFTD では病初期からの病識欠如も特徴的であるが，主観的意識を保持しつつ比較的客観的観点から自己を認識する能力が障害されているためと考えられており，心の理論の観点から理解することができる．遂行機能障害は，前部

表 2 bvFTD の各症状の具体例

A．早期からの脱抑制的な行動	
A–1「社会的に不適切な行動」	万引き，痴漢，暴言暴力
A–2「マナーや礼儀正しさの欠如」	他人に対する馴れ馴れしさや敬語の不使用，辺りを憚らず大声で話したりつばを吐く行為，異性に対する不適切な性的発言
A–3「衝動的，短絡的，不注意なふるまい」	会話中に突然出ていく行為（立ち去り行動），質問にほとんど考えずに答える行為（考え無精），向こう見ずな自動車運転，短絡的な投資，軽率な浪費や売却行為，儲け話の詐欺被害
B．早期からの無関心（アパシー）または無気力	
B–1「無関心（アパシー）」	仕事のパフォーマンスの低下，趣味に従事することの減少
B–2「無気力」	整容の乱れ，掃除や整理整頓の頻度や質の低下，臥床や座位時間の増加
C．早期からの思いやりまたは共感の低下	
C–1「他者の要求や感情に対する反応の減少」	他者の悲嘆・怒り・懇願に対する低反応，他者からの相談や謝罪に対する辛辣な言動
C–2「社会的な興味や他者との交流，または人間的温かさの減少」	他者との交流にみられる無関心，アイコンタクトの減少
D．早期からの保続的，常同的，強迫的/儀式的な行動	
D–1「単純な反復動作」	机を軽く叩く，膝を擦る，体を揺する，鼻歌を歌う，咳払いなどを繰り返す行為
D–2「複雑な，強迫的または儀式的な行動」	非合目的的な物品の収集，決まった時間に決まった行為をする生活（時刻表的生活），決まった道順を歩く行為
D–3「常同言語」	同じ単語やフレーズを繰り返す行為，同じ内容の一連の話を繰り返し話す行為（オルゴール時計症状）
E．口唇傾向や食行動変化	
E–1「食事嗜好の変化」	甘いものや味付けの濃いものを好む，特定の食物へのこだわり
E–2「過食，飲酒または喫煙量の増加」	過食，強迫的な飲酒や喫煙
E–3「口唇による探索または異食症」	何でも口に入れる行為（食べられないものも摂取することがある）

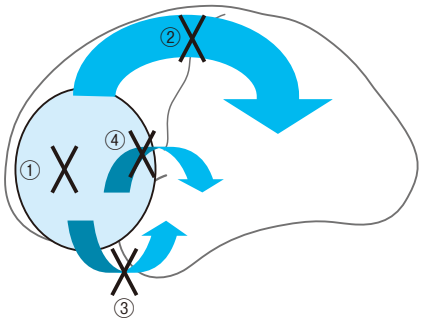


図 1 bvFTD の症状発現メカニズム

① 前頭葉そのものの障害，前頭葉障害に基づく ② 後方連合野への抑制障害，③ 辺縁系への抑制障害，④ 大脳基底核への抑制障害

帯状回や前頭前皮質背外側部の障害で生じると考えられており，Wisconsin Card Sorting Test や Trail Making Test，verbal fluency，digit span の逆唱などの神経心理検査で明らかになる．重要な点は，遂行機能は全般的認知機能をコントロールする機能であるがゆえに，他の認知障害があっても障害が認められうるという点である．そのため記憶や視空間認知など他の認知機能が比較的保たれることが鑑別診断の上で重要である[13]．

2 ▪ 後方連合野への抑制障害

被影響性の亢進がこれに含まれる．前方連合野の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る．その結果，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，その処理が短絡的で反射的，無反省となる．相手の動作をそのまま真似る模倣行為や，相手の言葉をそのまま繰り返す反響言語，視覚に入った看板の文字をそのままいちいち読み上げる強迫的音読，物品や検査者の動作が提示された際に強迫的に言葉で応じる強迫的言語応答などの症候として現れる[14]．

3 ▪ 辺縁系への抑制障害

A．脱抑制的な行動，E．口唇傾向や食行動変化がこれに含まれる．脱抑制的な行動は，社会通念から逸脱した行為で明らかになることが多いが，特に犯罪に至る場合に問題となる．犯罪の中では万引きなどの窃盗行為が最も多いが[15]，交通ルールを守ることができず交通事故につながることも多い[16]．食物でないものも口に入れてしまう口唇傾向を認める他，甘い食べ物を好んだり酒やコーヒーなどをよく飲んだりするという嗜好の変化や過食などの食行動変化が見られる[17]．口唇傾向や食行動変化は側頭葉との関連も指摘されている．

4 ▪ 大脳基底核への抑制障害

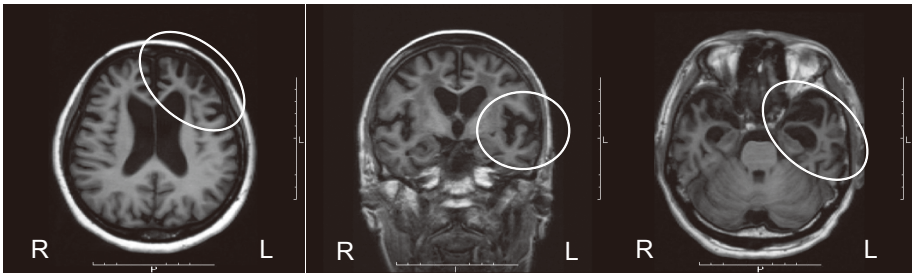
D．保続的，常同的，強迫的/儀式的な行動がこれに含まれる．これらの症候は，側頭葉との関連も指摘されている．

診断は FTDC 基準に照らして行う．画像所見は **図 2A** に示すように，前頭葉や側頭葉前部の限局性脳萎縮や血流低下が見られる．鑑別診断が重要になるが，神経変性疾患の中では前頭葉症状を有する，大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome：CBS），進行性核上性麻痺（progressive suplanuclear palsy：PSP），前頭葉型アルツハイマー病（frontal variant Alzheimer's disease：fvAD）を特に念頭に置く．CBS，PSP との鑑別では神経診察が重要で，fvAD との鑑別では近時記憶障害の有無に着目する．また bvFTD は初期に記憶障害が目立たず行動障害を呈することから，精神疾患との鑑別も必要となる．双極性障害やうつ病，統合失調症，発達障害，強迫症などの疾患を念頭に置き，臨床経過と臨床症候の的確な把握，画像所見の検討を行うことが重要である．画像所見に乏しいが臨床症候は bvFTD と酷似しており遂行機能が保たれる，phenocopy syndrome of bvFTD という概念も存在しており，これも鑑別にあげる必要がある[18]．

治療については，常同行動や脱抑制に対するフルボキサミンとトラゾドン以外に薬物療法にほとんどエビデンスはないため，非薬物療法が主体となる[19]．前述のような症候を理解し，個々の症例で損なわれた機能を意識しながら適切なケアを組み立てることが重要である．例えば被影響性の亢進に対しては気を散らせてしまう刺激の軽減や，行動の脱抑制に対しては困った行動につながる物品（自動車など）から遠ざけることを検討するとよい．保たれた手続き記憶と，被影響性の亢進や常同行動を利用し，編み物やカラオケといった自由度の高い一連の行動を習慣化させるルーティーン化療法は，実際に日本で数多くの患者に対して施行され奏効している[20]．また bvFTD の人格変化と行動異常は非常に介護負担が大きく，若年発症であるがゆえに失業などの金銭的な問題も出現することが多いため，家族に対するパンフレット[21]などを用いた正確な疾病教育と，難病申請や社会福祉サービスの情報提供などの支援も忘れてはならない．

進行性非流暢性失語（PNFA）と意味性認知症（SD）

PNFA は，左側優位に Sylvius 裂周囲（弁蓋部～上側頭回）を中心とした変性が生じ，非流暢性の努力性発語を呈する症候群である．画像所見は **図 2B** に示した．主な臨床症候は nfvPPA の診断基準[3]における，「言語産生における



A．bvFTD：左優位の前頭葉の強い皮質萎縮と側脳室前角の開大　B．PNFA：左側 Sylvius 裂周辺の萎縮　C．SD：左優位の側頭葉前方の強い萎縮

図 2 各疾患の頭部 MRI（T1WI）

失文法」と「発語失行を伴う努力性で途切れる発語」である．失文法は，発話，書字にかかわらず，機能語（前置詞，接続詞，助動詞，冠詞，関係詞など）や語尾変化の省略と，複雑な構文を避けることによる短文傾向などで明らかになる．「どこが悪くて入院したのですか？」という質問に対して「心理，精神，言葉の‥失語．でもね，会話の，おしゃべりの，相手の，2年前の，あの…」といった具合に機能語の脱落が見られる．発語失行とは歪み，省略，置換，付加といった構音の障害と，発語における抑揚やアクセントが歪み，音韻の連結が障害されるプロソディー障害を包含した用語であり，失構音またはアナルトリーと同義として扱われることもある．初期から bvFTD のような行動障害を呈する例は少ない．

SD は，主として側頭葉前方と底面の変性が生じ，意味記憶の障害を中核とする症候群である．通常，萎縮は初期には片側優位であるが，経過とともに対側も萎縮が進行すると考えられており，やや左側優位のものが多い．画像所見は**図 2C** に示した．主な臨床症候は，左半球優位萎縮例の場合は svPPA の診断基準[3]における呼称障害と単語理解の障害である．これらを同時に認めると，その状態を語義失語と言う．呼称障害は他の疾患でも多く認められるが，SD では語頭音効果を認めないことが特徴的である．例えば，「鉛筆」の呼称課題で，「えんぴ」とヒントを出しても「ああ，えんぴって言うのですか」などと反応する．単語理解の障害は，物品名を伝えても絵カードや物品を指してもらうことができないことで明らかになる．進行すれば，触覚や嗅覚など他の感覚モダリティで知覚しても対象の理解が困難になる．右半球優位萎縮例では，相貌失認や bvFTD に似た行動異常が言語障害に先行して出現する[22]．左半球優位萎縮例であっても，比較的初期から常同行動や食行動異常を認める場合も多い．

おわりに

FTLD の臨床症候的特徴や診断について概観した．上述したように，bvFTD と SD が指定難病に含まれるようになり，同疾患に罹患した際のサービス利用の助けとなっている．難病申請を行い非薬物的ケアを充実させるためには，的確な診断と評価が重要である．

文献

1. Neary D, Snowden JS, Gustafson U, et al. Frontotemporal lobar degeneration：a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998；51：1546–54.
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011；134：2456–77.
3. Gorno–Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011；76：1006–14.
4. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration：an update. Acta Neuropathol. 2010；119：1–4.
5. 難病情報センター．前頭側頭葉変性症（指定難病 127）．http://www.nanbyou.or.jp/entry/4841
6. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration：a clinical approach. Semin Neurol. 2014；34：189–201.
7. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration demographic characteristics of 353 patients. Arch Neurol. 2005；62：925–30.
8. Fukuhara R, Ghosh A, Fuh JL, et al. Family history of frontotemporal lobar degeneration in Asia—an international multicenter research. Int Psychogeriatr. 2014；26：1967–71.
9. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004；17：265–8.
10. Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. Brain. 2017；140：3329–45.
11. 池田 学．前頭側頭型認知症の症候学．臨神経．2008；48：1002–4.
12. Gregory C, Lough S, Stone V, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheim-

er's disease：theoretical and practical implications. Brain. 2002；125：752–64.
13. Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol. 2003；16：211–8.
14. Shimomura T, Mori E. Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. Lancet. 1998；352：623–4.
15. Shinagawa S, Shigenobu K, Tagai K. Violation of laws in frontotemporal dementia：a multicenter study in Japan. J Alzheimers Dis. 2017；57：1221–7.
16. Fujito R, Kamimura N, Ikeda M, et al. Comparing the driving behaviours of individuals with frontotemporal lobar degeneration and those with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics. 2016；16：27–33.
17. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002；73：371–6.
18. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia：recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. Curr Opin Neurol. 2010；23：628–32.
19. 日本神経学会．認知症疾患診療ガイドライン 2017．医学書院；2017．p.274–80.
20. 池田 学，田辺敬貴，堀野 敬，他．Pick 病のケア：保たれている手続記憶を用いて．精神誌．1995；97：179–92.
21. 祖父江 元，池田 学，中島健二．前頭側頭葉変性症の療養の手引き．http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/ftld.pdf
22. Kashibayashi T, Ikeda M, Komori K. Transition of distinctive symptoms of semantic dementia during longitudinal clinical observation. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010；29：224–32.