

# 前頭側頭葉変性症の臨床

## Symptomatology of frontotemporal lobar degeneration

熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野（神経精神科）／教授

池田 学\*

### 1. はじめに

前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration; FTL D）<sup>1)</sup> は、著明な精神症状や行動障害、言語障害を主徴とし、前頭葉、前部側頭葉に病変の主座を有する、古典的ピック病をプロトタイプとした変性性認知症を包括した疾患概念である。FTLD は最初に侵される領域に対応して出現する臨床症状に基づき、前頭前野中心の萎縮を呈する前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia ; FTD）、側頭極ならびに中・下側頭葉中心の限局性萎縮を呈する意味性認知症（semantic dementia ; SD）、左側優位の Sylvius 裂周囲の限局性萎縮を呈する進行性非流暢性失語（progressive non-fluent aphasia ; PA ないし PNFA）の 3 型の臨床症候群に分類される。しかし、PA の剖検例ではしばしばアルツハイマー病（Alzheimer’s disease ; AD）の所見が報告されており、FTLD の範疇のみでは捉えきれない。なお、欧米の報告では FTL D の 30 - 50% に家族歴があるのに対して、日本の報告ではほとんどが孤発性である。

FTD では AD と異なり脳後方部が保たれるため、ある程度進行するまでは ADL そのものに問題は生じないが、脳の前部部の機能が低下し脳の後部部、辺縁系、基底核系への抑制がはずれ、これらの機能のもつ本来の行動パターンが顕わとなり、前頭葉の機能そのものに由来する行動異常と併せて出現する（図 1）<sup>2)</sup>。これらは古典的なピック病として記載されてきたものである。SD や PA ではこうした認知症としての全体的行動の変容は、初期には目立たないとされるが、とくに SD では注意深く観察すると実際にはこうした変容が初期から現れる場合もある。本稿では、FTD と SD にみられる行動特徴と治療的介入を概説する。

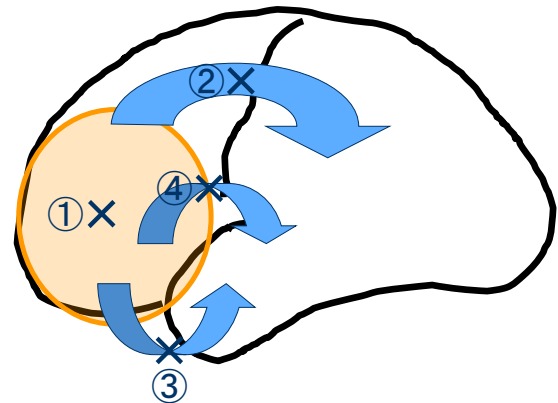


図 1 前頭側頭型認知症の症状発現メカニズム

①前頭葉障害そのものによる症状、前頭葉障害に基づく、②後方連合野への抑制障害による症状、③辺縁系への抑制障害による症状、④大脳基底核への抑制障害による症状<sup>2)</sup>。

### 2. 臨床特徴

<前頭葉そのものの機能の低下による症状>

#### ● 病識の欠如

病初期より欠如し、病感すら全く失われていると感じられることが多い。さらに、自己を意識させるだけでなく、社会的環境のなかでの自己の位置を認識させる能力、すなわち“自己”を主観的意識を保持しながら比較的客観的な観点から認識する能力（self-awareness）<sup>3)</sup> が障害されている。このような障害を「心の理論」の障害から説明しようという試みもある。心の理論は、自己および他者の心を読む（心の動きを類推する）、すなわち他者の心的状態、思考や感情を推論する機能と定義される。FTD の臨床診断基準（表）<sup>1)</sup> でも重視されている、社会的対人行動の障害、自己行動の統制障害、情意鈍麻、病識の

\* Manabu Ikeda: Professor and Chairman, Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University.

表 FTD の診断的特徴

性格変化と社会的行動の障害 (disordered social conduct) が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚、空間的能力、行為、記憶といった道具的認知機能は正常か、比較的良好に保たれる。

### I. 主要診断特徴 (すべて必要)

- A. 潜行性の発症と緩徐な進行
- B. 社会的対人行動 (interpersonal conduct) の早期からの障害
- C. 早期からの自己行動の統制 (regulation of personal conduct) 障害
- D. 早期からの情意鈍麻 (emotional blunting)
- E. 早期からの病識の欠如

### II. 支持的診断特徴

- A. 行動異常
  1. 自己の衛生や身なりの障害
  2. 精神の硬直化と柔軟性のなさ
  3. 易転導性 (distractibility) と維持困難 (impersistence)
  4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化
  5. 保続的行動と常同行動
  6. 使用行動

### III. FTLD に共通する支持的診断特徴

- A. 65 歳以前の発症。親兄弟に同症の家族歴
- B. 球麻痺、筋力低下と萎縮、筋線維束攣縮

(文献 1 より)

欠如の背景にある共通の心的機構を心の理論の障害として捉える研究が注目されている<sup>4)</sup>。SD は、ある程度の病感を有しているのではないかと感じられるが、病識は言語障害に対しての訴えに範囲は限定され、また深刻感を伴う真の意味での病識は失われている。すなわち、その言語障害の生活上への影響についての把握などは希薄化している。

#### ● 自発性の低下

自発性の低下は、他の認知症においても初期からしばしばみられる症状の一つであるが、FTD の病初期には常同行動や落ち着きの無さと共存してみられることが多く、昼寝をしているかと思うと常同的に周遊する。声をかけないと一日中同じ場所でじっとしている脳血管性認知症の自発性低下とは趣が異なる。近縁の症状である抑うつ状態としばしば混同されるが、抑うつ状態では気分や思考面の変化を伴うため、悲哀感や不安、罪責感などの存在をうかがわ

せる言動や微小妄想など思考面での異変が生じるため鑑別は可能である。質問をしても真剣に答えず、すぐに「分かりません」と答えるような考え不精やよく考えもせずに即答する言動 (当意即答) の背景にも自発性の低下が想定される。病初期には、脱抑制や常同行動に隠れてあまり目立たないが、丁寧に観察すると初発症状として出現することも多い<sup>5)</sup>。

<後方連合野への抑制障害による症状>

#### ● 被影響性の亢進ないし環境依存症候群<sup>6)</sup>

FTD 例でみられる被影響性の亢進ないし環境依存症候群 environmental dependency syndrome<sup>7)</sup> は、前方連合野が障害され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た結果、すなわち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、その処理は短絡的で反射的、無反省となったものと理解できる<sup>8)</sup>。日常生活場面では、介護者が首をかしげるのをみて同じように首をかしげる反響ないし模倣行為、相手の言葉をそのままおうむ返しに応える (反響言語)、何かの文句につられて即座に歌を歌い出す、他患への質問に先んじて応じる、視覚に入った看板の文字をいちいち読み上げる (強迫的音読)、といった行為で表れる。検査場面では、物品や検者の動作が提示された時、(反応しないように指示されていても) 強迫的にことばで応じてしまう (物品の場合は呼称し、検者がチョコの形の手を見せた時は「チョコ」「V」ないし「2」などと言語化する) という強迫的言語応答がみられる<sup>9)</sup>。

#### ● 転導性の亢進、維持困難

ある行為を持続して続けることができないという症状である。これも、後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果、すなわち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、注意障害、あるいは注意の維持困難が出現したものと考えられる。Krüver-Bucy 症候群の hypermetamorphosis との関連で論じられることもあるが、必ずしも外界の刺激に対して過剰に反応するだけでなく、外界の刺激がなくても落ち着かない。立ち去り行動は診察・検査場面でしばしば観察される。この言葉を記載した吉田ら<sup>10)</sup> は、新しい課題、状況からの逃避の極端な表現である可能性を示唆しているが、考え不精や転導性の亢進とも関連のある症状のように思われる。

<辺縁系への抑制障害による症状>

#### ● 脱抑制、我が道を行く行動<sup>6)</sup>

反社会的あるいは脱抑制といわれる本能のおもむ

くままの行動は、前方連合野から辺縁系への抑制がはずれた結果と理解できる。店頭にならんだ駄菓子を堂々と万引きする、あるいは検査の取り組みに真剣さがみられず（考え不精）自分の気のままに答える、診察中に鼻歌を歌う、関心がなくなると診察室や検査室から勝手に出てゆく（立ち去り行動）などの表現をとる。社会的な関係や周囲への配慮がまったくみられず、過ちを指摘されても悪びれた様子がなく（患者本人に悪気はない）、あっけらかんとしている。自動車運転では、信号無視や高速道路の逆走などは、社会問題にもなっている。自発性の低下が進むと、目立たなくなる。

<大脳基底核への抑制障害による症状>

● 常同行動

自発性の低下や無関心が前景にたつ前にほぼ全例で認められる。AD との鑑別にも重要な症状である<sup>11,12)</sup>

(図 2)。日常生活では常同的周遊(roaming<sup>13)</sup>)や常同的食行動異常<sup>14)</sup>が目立つことが多い。一日中数km の同じコースを歩き続けたり、数 10km のコースを毎日周遊し、その途中で行うさい銭泥棒、花や果物を盗ってくるといった軽犯罪がしばしば社会的な問題となる。決まった少数の食品や料理に固執する常同的な食行動や、女性の場合は調理が常同的になり、作る副食の種類が減少したり味噌汁の具が変わらなくなることがある<sup>15)</sup>。言語面では、何を聞いても自分の名前や生年月日など同じ語句を答える滞続言語<sup>16)</sup>、まとまった同じ内容の話をするオルゴール時計症状<sup>17)</sup>などの形で出現する。

常同行動が時間軸上に展開した場合、時刻表的生活となる。この場合、常同行動は強く時間に規定される

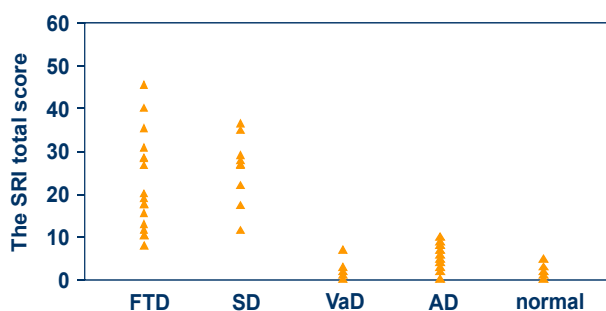


図 2 認知症患者別の常同行動

SRI : Stereotypy Rating Inventory.  
 FTD : Frontotemporal dementia.  
 SD : Semantic dementia.  
 VaD : Vascular dementia.  
 AD : Alzheimer's disease.

(文献 12 より作成)

ため、強迫性を帯びることが多い。診察時には、しきりに時計を見て時間を気にする例もある。時間軸上のスパンは分・時間単位にとどまらず、日単位、週単位のこともあり、行動が曜日に規定されているような例もある。症状自体は強迫性障害でみられるものと同様であるが、高橋<sup>18)</sup>が指摘しているように自己の強迫症状に対する自我違和性が認められない点で異なる。

絶えず膝を手で擦り続けたり、手をパチパチと叩いたりするような反復行動がみられることもある。言語面では、同語反復や反復書字の形で現れる。反復言語は、Guiraud<sup>19)</sup>により PEMA 症候群(反復言語: palilalie、反響言語: écholalie、緘黙: mutisme、失表情: amimie)としてまとめられ線条体との関連を示唆され、後に Tissot ら<sup>20)</sup>により PES 症候群(反復言語、反響言語、常同行為)の一つとして取り上げられた。

<食行動異常>

FTD と SD においては、AD と比較して食行動異常の出現頻度は非常に高い<sup>14)</sup>(図 3)。食欲の変化、嗜好の変化、食習慣の変化がみられる。FTD で特に早期にみられるのは、食欲の亢進と嗜好の変化である。嗜好の変化としてはチョコレートやジュースなど甘いものを毎日多量に食べる行動がしばしばみられる。続いて、十分に咀嚼せずに嚥下するため食事速度が速くなるといった食習慣の変化や、決まった少品目の食品や料理に固執する常同的な食行動が出現する。SD では、嗜好の変化が最初に出現してることが多い。

過食や嗜好の変化により、体重増加や糖尿病などのリスクが高まり、介護者が対応に苦慮する場合は

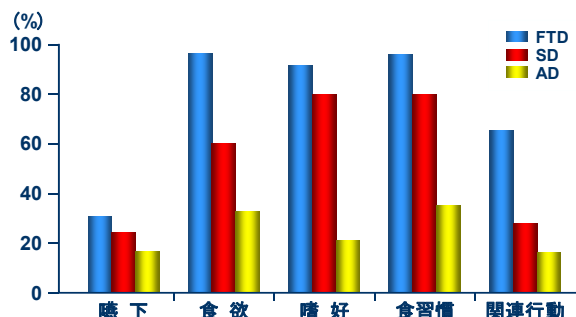


図 3 認知症患者別の食行動異常の頻度

FTD : Frontotemporal dementia.  
 SD : Semantic dementia.  
 AD : Alzheimer's disease.

(文献 14 より作成)

多い。食行動異常の内容は日英で大きな違いはみられないが、体重増加に関しては発症後 7.5kg 以上の増加を認めた FTD と SD 患者は、イギリスで各々 30% と 36%、日本で 5.6% と 9.1% であり、食文化の違いなどの影響も考えられている<sup>21)</sup>。

これらの食行動異常に関わる神経基盤としては、最近の MRI と voxel-based morphometry (VBM) を用いた研究から、前頭葉眼窩面と島回をめぐる神経回路の障害が想定されている<sup>22,23)</sup>。が、食行動異常は多彩であり各々の症状に対して個別の神経基盤を有する可能性が高い。

### 3. 治療とケア<sup>24)</sup>

FTD は、上記のような特徴的な精神症状や行動異常により、処遇の最も困難な疾患と考えられている。FTD のケアは上述したような精神症状や行動異常によって、AD のそれと比べてはるかに困難を伴うことが多い。しかし AD と異なり、行為自体の解体が無いことや本質的には記憶が保たれていることがケアを検討する上では重要である。また常同行動や被影響性の亢進等、特徴的な症状を利用することが可能である。エピソード記憶が保たれていることを利用すれば、担当の看護スタッフや OT スタッフを決め、一貫して同じ患者を受け持ち、またケアの場を固定することにより、立ち去り行動や考え不精の目立つ例でも、なじみの関係をつくることは十分可能である。立ち去り行動の激しい例では、作業療法導入時に予めすぐに取り掛かれるように作業の道具や材料を机の上に準備しておく、立ち去りかけたら速やかに道具を手渡すなど、被影響性の亢進を利用して作業への導入、継続をはかることが重要である。また、知覚・運動機能、視空間認知機能、手続記憶などが保たれていることから、運動技能、知覚技能などを基盤とする各種作業を導入しやすいく。過去の生活歴（仕事や趣味、嗜好）を把握し、活動メニューを選択することも重要である。編物やカラオケなど、本人の趣味を一日の日課に組み入れられれば、被影響性の亢進や常同行動といった固執傾向により、患者はその行為に没頭する（ルーティーン化療法 *routinizing behavior*<sup>6)</sup>）。その間は、行動異常も減少し、介護の負担は減少する<sup>15)</sup>。

万引きや、危険な場所へ立ち寄りすることなどの社会的に許容されない行動が、時刻表的生活化、常同化している場合は、短期間の入院治療も有効である。その場合、適切な誘導により入院後 2~3 週間の間に新たに形成されるパターン化された行動を、患者に

とって少しでも QOL が高いものにすることが重要である<sup>25)</sup>。

患者の行動異常の評価をもとにして個々の患者に応じた家族指導を行い、患者に対する家族の構えを改善させることも重要である。病態を理解することによって介護者の負担感が著しく軽減する可能性がある。例えば、「徘徊・迷子」は認知症患者の介護者にとって最も深刻に受けとめられる行動異常の一つであるが、記憶・見当識が比較的保たれ、常同的に行う FTD の周遊行動は、AD の徘徊とは異なり、ほぼ同じコースを巡り、病状が相当進行するまで道に迷うことはなく、周遊するコースの安全が確認されていれば介護者の同伴は必要ない。このようなことを介護者に理解させ、家族の同伴を中止すれば介護者の精神的・肉体的負担感は著しく軽減できる。

根拠的な薬物療法はなく、興奮や暴力、行動障害に対して抗精神病薬の投与が余儀なくされてきた。比較的最近になって Swartz らによって選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI）の有効性が示唆された<sup>26)</sup>。評価の対象としたのは、脱抑制、抑うつ（自発性低下）、炭水化物の過食、強迫症状で、それぞれ 67%、67%、56%、57% に改善をみている。この研究は後方視的な小規模のオープン試験であり、多種類の SSRI が使用され、妥当性のある評価尺度を用いていないなど、十分な検討ができていないと言いが、FTD の行動異常に対する SSRI による薬物療法の可能性を示した点で重要な報告である。

Swartz らの報告に続いて、FTD 9 例、Semantic Dementia 7 例において、12 週間のオープン試験で、その常同行動を中心とする精神症状・行動異常に対する、フルボキサミンの有効性と安全性が報告されている<sup>27)</sup>。また、セロトニン 2A アンタゴニスト/再取り込み阻害薬であるトラゾドンについても、FTD 31 例において、6 週間ずつの無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験で、食行動異常、興奮、焦燥、抑うつ/無感情に対する効果が報告されている<sup>28)</sup>。パロキセチンについては、2 つの研究で結論が一致していない。

フルボキサミンないしトラゾドンは、FTD の精神症状・行動異常が患者本人にとって危険になる場合や介護に破綻をきたすような場合には、少なくとも抗精神病薬の使用を検討する前に使用していくことが望ましい。また、上述した非薬物療法との併用や、これらのリハビリテーションの導入時に短期間利用するべきであろう。

文 献

- 1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration -A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51: 1546-54.
- 2) 池田 学. 前頭側頭型認知症の症候学. *臨床神経*. 2008;48:1002-4.
- 3) Stuss DT, Benson DF. *The frontal lobes*. Raven Press, New York; 1986.
- 4) Gregory C, Lough S, Stone V, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*. 2002;125:752-64.
- 5) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, et al. Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:74-80.
- 6) Tanabe H, Ikeda M, Komori K. Behavioral symptomatology and care of patients with Frontotemporal Lobe Degeneration –based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cong Disord*. 1999;10: 50-4.
- 7) Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. Part II; Patient behavior in complex and social situations; The “environmental dependency syndrome”. *Ann Neurol*. 1986;19:335-43.
- 8) 森 悦朗. 前頭前野病変による行為障害・行動障害. *神経心理*. 1996; 12:106-13.
- 9) Shimomura T, Mori T. Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Lancet*. 1998; 352:623-4.
- 10) 吉田哲雄, 松下正明, 長尾佳子, ほか. 前頭葉型 Pick 病の 1 例 -前頭葉症状群ならびに「立ち去り行動」と関連して-. *精神経誌*. 1981;83: 129-46.
- 11) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al. Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:178-86.
- 12) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al. The Stereotypy Rating Inventory for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Psychiatry Research*. 2002; 110:175-87.
- 13) Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, et al. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology*. 1993;43:289-92.
- 14) 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.
- 15) 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-. *精神経誌*. 1995;97:179-92.
- 16) Schneider C. Über Pichsche Krankheit. *Mschr Psychiat Neurol*. 1927; 65: 230-75.
- 17) Mayer-Gross W. Zur Symptomatologie organischer Hirnschadigungen. 1; Das Spieluhrsymptom. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1930;92:433-9.
- 18) 高橋克朗. 痴呆と常同・強迫行動(Pick 病など). *神経心理*. 1991; 7:19-26.
- 19) Guiraud P. Analyse du symptome de stéréotypie. *Encéphale*. 1936;31:229-70.
- 20) Tissot R, Constantinidis J, Richard J. *La Maladie de Pick*. Masson et Cie, Editeurs, Paris; 1975.
- 21) Shinagawa S, Ikeda M, Nestor PJ, et al. Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration : A cross-cultural survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 1413-14.
- 22) Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69:1424-33.
- 23) Whitwell JL, Sampson EL, Loy CT, et al. VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*. 2007;35: 207-13.
- 24) Ikeda M. Fronto-temporal dementia. In : Ritchie CW, Ames DJ, Masters CL, Cummings J, editors. *Therapeutic strategies in dementia*. Oxford: Clinical Publishing; 2007.P.287-99.
- 25) 池田 学, 今村 徹, 池尻義隆, 他. Pick 病患者の短期入院による在宅介護の支援. *精神経誌*. 1996;98:822-9.
- 26) Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia ; treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:212-6.

- 27) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in FTLD patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:117-21.
- 28) Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: A randomized, controlled trial with Trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:355-9.

この論文は、平成23年10月22日（土）第19回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。