

認知症を伴う運動ニューロン疾患

Motor neuron disease with dementia

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

岡本幸市*

1. はじめに

MND/ALS [motor neuron disease (MND) と amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は本稿では区別せず、報告で多く使用されている用語を適宜使用]は、1873年に Charcot により「ALS の病変は運動系に局限している」と記載され、最近まで「ALS は運動系を選択的に犯す神経変性疾患」であると言われてきた。しかしながら 19 世紀後半から 20 世紀はじめには ALS と認知機能障害や行動障害との関連を指摘する報告も散見されていた。

一方、本邦では 1964 年の湯浅による「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について」の症例報告¹⁾が最初の記載であるとよく引用されている。しかしながら、過去の文献を検索してみると、1935 年にすでに慶應大学精神科の植松七九郎教授らによる「筋萎縮性側索硬化症と其の精神障害に就て」という症例報告²⁾があることに気づいた。その症例は家族歴を有する 27 歳の男性例で、歩行障害で発症し、球麻痺を呈し、

前頭葉症候が合併していたことが詳細に記載されている。考察では、ALS における精神障害はドイツ語圏の教科書に記載されていることを述べ、「ALS では大脳皮質にも一定の解剖学的・器質的変化が起こるもの」と推論し、「気脳写での大脳萎縮は偶然ではない」と述べていることは驚くべきことである。MND/ALS と認知症との関連はドイツや日本で多く報告されてきたが、1984 年に三山が本邦の 26 例の臨床と病理をまとめ、新しい疾患単位ではないかと報告したのは大きな功績の 1 つである³⁾。

2. 認知症を伴う運動ニューロン疾患 (MND-D) の病理

MND-D の病理は前頭・側頭葉の非特異的な変化と ALS の変化であると記載されてきた³⁾。我々は 1991 年に 27 ALS 例中の 7 例 (25.9%) において海馬歯状回顆粒細胞内に ubiquitin 陽性 tau 陰性封入体を見出した⁴⁾ (図 1)。さらに 10 例の MND-D の全例

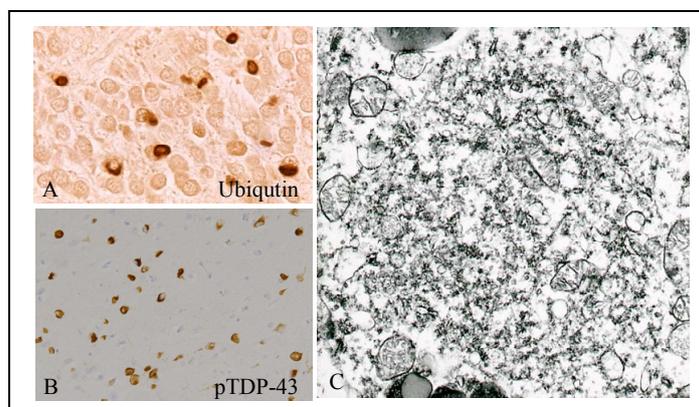


図 1 Ubiquitin 陽性 tau 陰性 (pTDP-43 陽性) 封入体の免疫染色と電顕像

* Koichi Okamoto, Professor: Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine.

でこの封入体が海馬歯状回顆粒細胞と前頭・側頭葉の2~3層の小型神経細胞にみられることを見出し⁵⁾、MND-D に特徴的な病理所見ではないかと考えた。その後、この封入体を有する一群はFTLD-Uと呼ばれ、MNDを伴うものはFTLD-U with MNDとも呼称されるようになった。

3. TDP-43 と ALS

2006年にAraiら⁶⁾、Neumannら⁷⁾によりこの封入体の主な構成成分がTAR DNA-binding protein of 43 kD (TDP-43)であり、それは前頭側頭葉変性症 (FTLD) と孤発性ALSの両方でみられることが報告され、大きな進展がみられた。通常の認知症のない孤発性ALS例でのリン酸化TDP-43 (pTDP-43)陽性構造物は、運動系を超えて広範に分布しており、病理学的にもALSはmultisystem disorderであることが明瞭になった。FTLD-TDPの病理は疾患により差異がみられ、MNDを伴うタイプではpTDP-43陽性構造物は主に神経細胞内(図1B)と、神経突起内(dystrophic neuritis)に極く少数みられる⁸⁾。最近では、大脳にpTDP-43の蓄積のみられるFTLD-TDP

と孤発性ALSとは連続性のある疾患であり、臨床的にはFTLDのみ、FTLD+ALS、ALSのみと多彩な症状を呈すると考えられている(表1)。それはLewy小体型認知症(DLB)とパーキンソン病(PD)との疾患概念の考え方に類似している(表1)。

4. 遺伝性ALSと認知症

13以上の遺伝性ALSが報告されているが、認知・精神機能障害を呈するものは極めて稀である⁹⁾。TDP-43遺伝子変異は家族性ALSの約3.3~6.6%にみられているが、その臨床症状は大半がALSである。我々もTDP-43遺伝子変異を呈した1家系を経験したが、その家系ではパーキンソン症候はみられたが、認知症はみられなかった¹⁰⁾。

5. 頻度

MND-Dの頻度は報告者によりまちまちである。軽度までを含めると30~60%、あるいは10~75%にみられるとの記載もあるが、臨床的に明らかな「認知症」を呈するのは5~15%程度と少ない^{11,12)}。

表1 FTLD-ALSとDLB-PDとの疾患概念の類似性

DLB	PD
<ul style="list-style-type: none"> ・α-synuclein陽性封入体(Lewy小体)の分布(大脳から脳幹まで広範) ・症状:認知症のみ、認知症・精神症状+PD、PDのみと多彩 ・α-synucleinopathyの臨床と病理は多彩(MSAや二次的など) 	
FTLD-TDP	ALS
<ul style="list-style-type: none"> ・pTDP-43陽性封入体の分布(大脳から脊髄前角まで広範) ・症状:FTLDのみ、FTLD+ALS、ALSのみと多彩 ・TDP-43 proteinopathyの臨床と病理は多彩(ペリー症候群や二次的など) 	
FTLD-ALS(D-ALS)とALSとは連続性の疾患である	

表2 ALSにおける前頭側頭型の認知および行動症候群¹¹⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ALSはmultisystem disorder ・2007年のworkshop on FTD and ALS (London, Canada)を基に提案 FTDの臨床診断基準を満たす例は少ない、軽い例が実際は多い。 ・Defining the cognitive and behavioural dysfunction <ol style="list-style-type: none"> 1) pure ALS 2) ALS with behavioural impairment (ALS<i>bi</i>) Nearyらの診断基準の支持的事項を少なくとも2つ満たす 3) ALS with cognitive impairment (ALS<i>ci</i>) 認知機能検査で異常がみられる 4) ALS with a concurrent dementia(ALS-FTD) FTDの診断基準を満たす ・ALS-FTDではbvFTD, PNFA, SDのいずれの臨床症候もみられる。 ・神経画像所見が診断に有用(CT, MRI, SPECT, PET)
--

表3 NearyらによるFTDの臨床的診断基準¹³⁾

<p>性格変化と社会的行動の障害が経過を通じて優位な症状。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。</p> <p>コアとなる診断的事項:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 潜行性の発症と緩徐な進行(少なくとも6ヶ月) 2) 早期からの社会的対人行動の障害 3) 早期からの自己行動の統制障害 4) 早期からの情意鈍麻(粗野で相手の感情を考えない) 5) 早期からの病識の欠如 <p>支持的事項</p> <p>行動面の異常: 衛生や身なり障害, 精神面での硬直化や柔軟性の低下, 注意力の散漫・維持困難, 口唇傾向・食嗜好の変化, 保続的行動と常同行動, 使用行動</p> <p>言語障害: 進行性の発語量の減少, 常同言語, 反響言語, 保続, 無言症</p> <p>理学的所見: 原始反射, 失禁, パーキンソニズム, 低血圧・血圧の変動</p> <p>検査: 前頭葉機能検査で障害, 脳波異常なし, 脳画像で前頭・側頭葉前部で異常</p>
--

6. 臨床症候、診断基準、検査

2009年にStrongらは、ALSにおける前頭側頭型の認知および行動症候群（cognitive and behavioural syndromes）の診断基準を提唱している¹¹⁾（表2）。

FTDの診断基準（表3）¹³⁾を満たす明らかな認知症を呈するものをALS-FTD、行動障害を呈するものをALS-behavioural impairment (ALSbi)、認知機能障害を呈するものをALS-cognitive impairment (ALSci)と呼ぶように提案している。

D-MNDでの認知症の症状は前頭型が多く、意欲や自発性の低下、脱抑制、多幸的、病識の欠如などが特徴的で、記憶力は比較的よく保たれている。ALSのタイプとしては球麻痺型が多い。また文章を書かせると錯書（図2）が多いのも特徴的である¹⁴⁾。Lomen-Hoerthらは認知機能の簡便な検査法として、1分間に「D」で始まる言葉をできるだけ多く言わせ、続いて1分間に動物の名前をできるだけ多く言わせるという「前頭葉機能検査の1つである言語流暢性課題」がよいと提唱している¹⁵⁾。前者は8個以上、後者は13個以上の回答を正常としている。

CTやMRIでは前頭葉や側頭葉前部の萎縮がみられ、脳血流SPECT検査では前頭葉や側頭葉前部に萎縮の出現する前から取り込みの低下がみられ、早期診断に有用である。

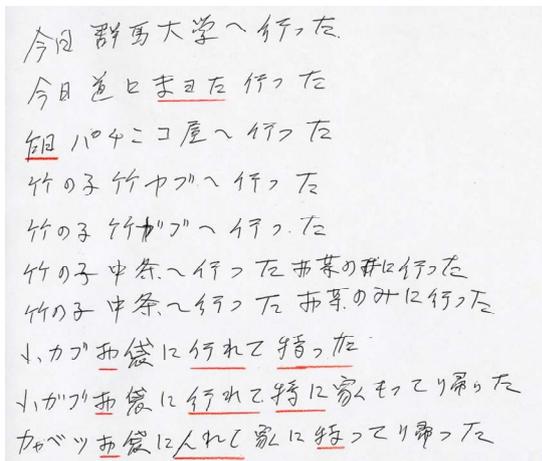


図2 D-MND例の自発書字
保続と錯書がみられる。

7. おわりに

D-MNDとALSはpTDP-43の異常集積という病理所見を共通する連続性のある疾患であり、pTDP-43と神経細胞死との関連性の解明と、それに基づいた治療法の開発が期待される。

文 献

- 1) 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. 臨床神経 4: 529-534, 1964
- 2) 植松七九郎, 満川元常：筋萎縮性側索硬化症と其の精神障害に就て. 診断と治療 22: 838-844, 1935
- 3) Mitsuyama Y: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47: 953-959, 1984
- 4) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al: New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 129: 233-236, 1991
- 5) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al: Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. J Neurol 239: 426-430, 1992
- 6) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 351: 602-611, 2006
- 7) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130-133, 2006
- 8) Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, et al: A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. Acta Neuropathol 122: 111-113, 2011
- 9) Strong MJ, Yang W: The frontotemporal syndromes of ALS. Clinicopathological correlates. J Mol Neurosci August 2, 2011 (online)
- 10) Fujita Y, Ikeda M, Yanagisawa T, et al: Different clinical and neuropathologic phenotypes of familial ALS with A315E TARDBA mutation. Neurology 77: 1427-1431, 2011
- 11) Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al: Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 10: 131-146, 2009
- 12) Tsermentseli S, Leigh PL, Goldstein LH: The anatomy of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: More than frontal lobe dysfunction. Cortex Feb 12, 2011 (online)

- 13) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546-1554, 1998
- 14) 河村 満, 市川博雄, 小川慎一, ほか: 認知症 (痴呆) を伴う ALS の神経心理学的検討. *Brain and Nerve* 59 : 1083-1091, 2007
- 15) Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, et al: Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 60: 1094-1097, 2003

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。