

# 前頭側頭型認知症の症候学

## Symptomatology of frontotemporal dementia

熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

池田 学\*

### 1. はじめに

前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration; FTL) <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) ないし行動異常型前頭側頭型認知症 (behavioral variant of FTD: bvFTD)、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; PNFA) の3型の臨床サブタイプに分類される。そして、FTLD という用語は、神経病理学的検討や分子生物学的分類に限って用いられるようになってきている。

### 2. 分子生物学的背景と診断基準

近年、FTLD において、様々な分子生物学的異常が明らかにされつつあり、これらの異常に基づく分類が試みられるようになってきている。主な異常凝集蛋白による分類は、FTLD-tau、FTLD-TDP、FTLD-FUS であり、FTD ではこれ

ら3つのタイプが混在しているが、FTD-MND と SD は大部分が FTD-TDP であることが示されている <sup>2)</sup>。また、欧米の FTLD (特に FTD) 患者では、家族例が 20-40% にのぼるとされているが、我々が実施したアジア5カ国による調査では 5.5% のみであった。大部分が孤発例で、従来から指摘されていたように地域によって分子生物学的背景が異なる可能性がある <sup>3)</sup> (図1)。欧米で家族例を中心に根本治療薬の開発が検討されている中で、アジアからの新たな治療戦略の検討が必要になるのかもしれない。

Goldman's scoreによるFTLDの家族内発症

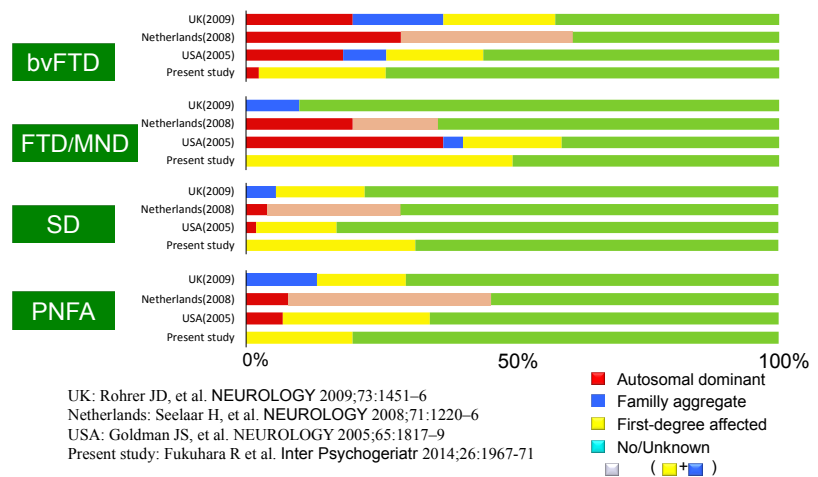


図1 欧米とアジアにおけるFTLDの家族内発症の比較(文献3より作成)

bvFTD: behavioral variant of Frontotemporal dementia  
FTD/MND: Frontotemporal dementia with Motorneuron disease  
SD: Semantic dementia  
PNFA: Progressive non-fluent aphasia

\* Manabu Ikeda: MD, Ph D Professor, Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University.  
現) 大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 教授

表 1 bvFTD の国際コンセンサス基準 (文献 4 より)

- 
- I. 神経変性疾患  
 次のような症状が必ず存在しなくてはならない。
- A. (患者をよく知る者によって提供される) 現症または既往歴により、行動ならびに／または認知の緩徐進行性の悪化を示す。
- II. Possible bvFTD  
 以下の行動／認知の症状 (A - F) のうち 3 つが必ず存在しなくてはならない。それら症状は、単発または稀な出来事ではなく、持続的または繰り返し認める必要がある。
- A. 早期からの行動の脱抑制 (以下のうち一つは認める)
- A-1. 社会的に不適当な行動  
 A-2. マナーや礼節の低下  
 A-3. 衝動的、短絡的、または不注意なふるまい
- B. 早期からの無関心または無気力 (以下のうち一つは認める)
- 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 (以下のうち一つは認める)
- 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、または人間的な温かさの減少
- D. 早期からの保続的、常同的、または強迫的／儀式的な行動 (以下のうち一つは認める)
- 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. 口唇傾向や食習慣の変化 (以下のうち一つは認める)。
- 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 (食べられないものを食べる)
- F. 神経心理学的プロフィール: 比較的保持された記憶や視空間機能と実行／生産的な機能の障害 (以下のすべてを認める)。
- F-1. 実行機能課題の障害  
 F-2. エピソード記憶が比較的保たれる  
 F-3. 視空間技能が比較的保たれる
- III. Probable bvFTD  
 以下 (A-C) が必ず存在しなくてはならない。
- 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 スコアによる)
- C. 画像が bvFTD と一致している (以下のうち一つは認める)
- C-1. MRI ないし CT における前頭葉ならびに／または側頭葉前部の萎縮  
 C-2. PET ないし SPECT における前頭葉ならびに／または側頭葉前部の血流低下や代謝低下
- 

FTD の診断基準としては、2011年に出版された bvFTD の国際コンセンサス (FTDC) 基準<sup>4)</sup> (表1) が広く使用されつつある。2013年にアメリカ精神医学会から出版された DSM-5 の前頭側頭型認知症の診断基準<sup>5)</sup> にも、ほぼ同じ内容で取り込まれている。ごく最近、意味性認知症とならんで FTD が特定疾患に指定されたが<sup>6)</sup>、その診断基準も FTDC の診断基準をほぼ踏襲した形になっていることから、この

FTDC の診断基準の内容を十分に理解しておくことは認知症診療にあたっている専門医にとって重要である。この FTDC の診断基準は、従来の国際基準<sup>1)</sup> と比べて、感度、特異度、信頼性が高いことが報告されている<sup>4,7,8,9)</sup>。本稿では、FTDC の possible bvFTD を診断するための特徴的な症状を中心に紹介してみたい。

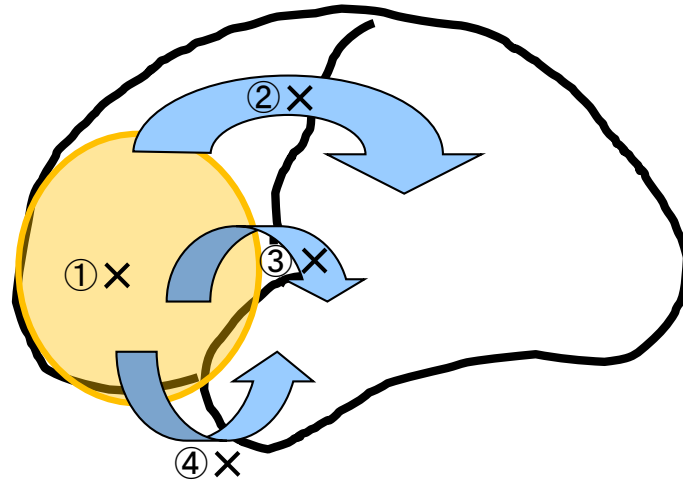
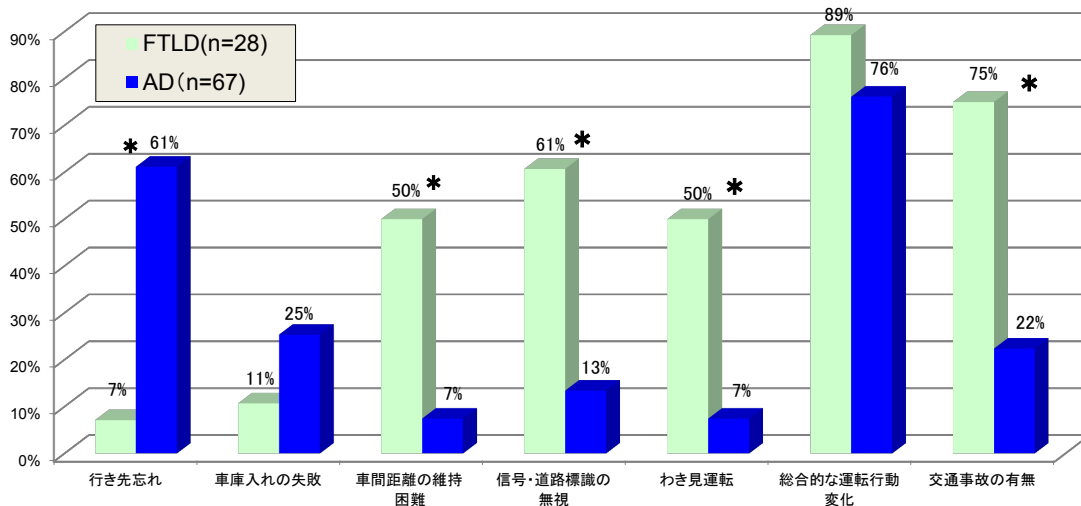


図2 前頭側頭型認知症の症状発現メカニズム

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>10)</sup>



\* : p<0.001

図3 前頭側頭葉変性症とアルツハイマー病の運転行動の特徴

(Fujito R et al, Psychogeriatrics, 2016 より作図: 高知大学神経科学教室 藤戸良子先生・上村直人先生のご厚意による)

### 3. 臨床特徴

FTD ではアルツハイマー病と異なり脳後方が保たれるため、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、脳の前方部の機能が低下し脳の後方部、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2)<sup>10)</sup>。診断の基本になる主要な特徴を、FTDC 診断基準に示された順番に紹介する<sup>11)</sup>。

#### 1) 行動的脱抑制

早期からの脱抑制は、bvFTD の重要な特徴で、ア

ルツハイマー病など他の認知症との鑑別にも有用である<sup>12,13,14)</sup>。a) 他人に馴れ馴れしく接近する、言葉の暴力や身体的暴力、公衆の面前で裸になったり放尿したりする、万引きなどの犯罪などを含む社会的規範を破るような行動(社会的に不適切な行動)、b) 葬儀などにおける不適切な笑い、悪態や大声、無礼な冗談や意見、ありのままの、あるいはきわどい性的表現、列に並んで待たない、口を開けて食物を頬張るなどエチケットの欠如などのマナーや礼儀作法の欠如、c) 向こう見ずな自動車運転(図3)、新たに始まった賭け事、盗み、結果を考えずに物を売り

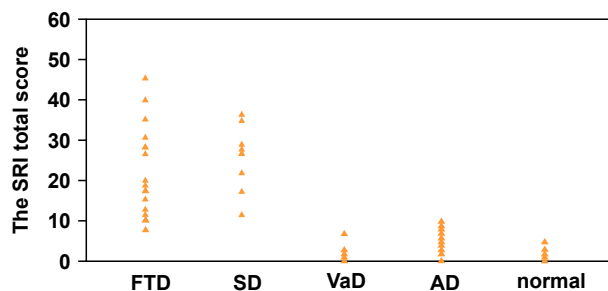


図4 認知症疾患別の常同行動 (文献20より作成)

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

買いするなどの衝動的な、軽率な、不注意な行動、が含まれる。これらの症状は、辺縁系への抑制障害による結果と考えられている。

## 2) アパシーまたは無気力

アパシー／無気力は FTD のほぼ共通した初発症状であり、他の認知症に比べて重度でかつ広範である<sup>14, 15, 16)</sup>。アパシーは、熱意、意欲、あるいは興味の喪失と定義される。ものぐさな態度や自発性の欠如といった症状で現れるかもしれない。重要な、あるいは過去には見返りのあった活動 (例えば、仕事や趣味) を開始することが出来ず、中止してしまう。無気力は、行動を開始することが少なくなることである (始動するためや日課を繰り返すために促しや手がかりを必要とする)。例えば、歯磨きを開始したり終了したりするにも特別な指示を必要とする。前頭葉そのものの機能低下による症状と考えられている。

## 3) 思いやり (sympathy) または共感 (empathy) の欠如

他人の感情表出を理解したり他人の体験を想像したりすることができない。初診の時からよくみられる特徴であり、無関心や社会参加の全般的な減少をしばしば伴っている。この症状は、アルツハイマー病との鑑別に特に有用である<sup>17, 18)</sup>。日常生活では、感情を傷つけるコメントや他人の痛みや苦痛を無視することなど、他人の感情に対する理解の欠如、あるいは無関心といった形で現れる。情動的な無関心、冷たさ、アイコンタクトの欠如などを伴う社会参加の全般的な低下が認められることもある。剖検例による FTDC 診断基準の感度と特異度の検討では、FTD に特異度が高い症状とされている<sup>8)</sup>。神経基盤に関する研究は少ないが、右の側頭極、右の全部紡錘状回、右の内側下前頭回との関連が示唆されている。

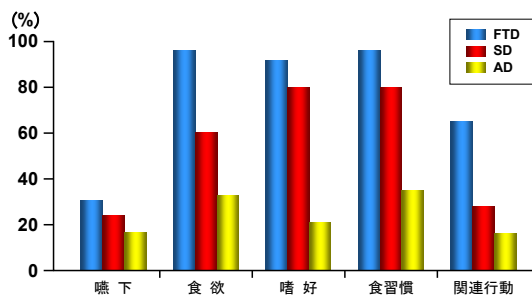


図5 認知症疾患別の食行動異常の頻度 (文献22より作成)

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

## 4) 保続的、常同的、または強迫的／儀式的な行動

単純な反復動作には、繰り返し机などを軽く叩く、繰り返し拍手する、繰り返し膝をこする、体をゆすり続ける、鼻歌を歌い続けるなどが含まれる。複雑な、強迫的儀式的な行動には、儀式的に数を数えたり掃除したりする、物を集めたりため込んだりする、用事も無いのに繰り返しトイレに行く、同じメニューにこだわる、決まった道を散歩するなどの行動が含まれる。常同言語には、単語、句、あるいは物語全体の習慣的な繰り返しが含まれる。これらには情報伝達の意味はない。これらの行動は、SD にも高頻度に見られるが、その他の原発性認知症との鑑別に有用である<sup>12, 14, 15, 19, 20, 21)</sup> (図4)。大脳基底核への抑制障害による症状と考えられている。

## 5) 口唇傾向や食行動の変化

食事や食行動の変化は、SD にもしばしばみられるが、アルツハイマー病との鑑別には有用である<sup>12, 14, 19, 22)</sup> (図5)。食物嗜好の変化は、通常炭水化物 (特に甘いもの) の渴望、あるいは食べ物へのこだわり (強固な、常同的、あるいは風変わりな食物嗜好) として出現する。過食、アルコールやタバコの消費増もみられる。大量の食物を消費し、症例によっては満腹だとわかっているにもかかわらず食べ続ける。極端な場合は、何でも口に入れる、食べられないものを摂取するといった口唇傾向を認める。多彩な症状が含まれており、全てを説明できるわけではないが、多くは辺縁系への抑制障害による症状と考えられる。

## 6) 神経心理学的プロフィール

実行機能／生産的な機能の障害とそれに比べて保たれている記憶や視空間機能が特徴である<sup>23, 24)</sup>。早期の段階では、認知機能の低下は行動障害に比べると目立たず、正規の認知機能検査ではあまり低下を認めないこともあるが、剖検例での検討では、感度

が高い症状として報告されている<sup>8)</sup>。

#### 4. 治療とケア<sup>25)</sup>

FTDは、前述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のケアはこれらの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が目立つ例でも、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。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>26)</sup>）。その間は、行動異常も減少し、介護の負担は減少する<sup>27)</sup>。

万引きや、危険な場所へ立ち寄り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>28)</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。

根治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>29)</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>30)</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>31)</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) 辻 浩史, 新井哲明, 玉岡 晃. 前頭側頭葉変性症における異常タンパク (TDP43, FUS) 蓄積. *老年精神医学雑誌*. 2013; 24: 1282-88.
- 3) Fukuhara R, Ghosh A, Fuh JL, et al. Family history

- of frontotemporal lobar degeneration in Asia - an international multi-center research. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:1967-71.
- 4) Rascovsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-77.
  - 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition. American Psychiatric Association; 2013. pp614-618.
  - 6) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4144>
  - 7) LaMarre AK, Rascovsky K, Bostrom A, et al. Interrater reliability of the new criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013;80:1973-7.
  - 8) Harris JM, Gall C, Thompson JC et al. Sensitivity and Specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013;80:1881-7.
  - 9) Balasa M, Gelpi E, Martin I, et al. Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort. *Neuropathol appl Neurobiol* 2014 Nov 10. doi: 10.1111/nan.12194. [Epub ahead of print]
  - 10) 池田 学. 前頭側頭型認知症の症候学. *臨床神経*. 2008;48:1002-4.
  - 11) 池田 学. 前頭側頭型認知症 (DSM-5) または前頭側頭型軽度認知障害 (DSM-5). *DSM-5 を読み解く 5* (神庭重信 総編集, 池田 学 編集). 中山書店;2014.P.52-8.
  - 12) 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.
  - 13) De Deyn PP, Engelborghs S, Saerens J, et al. The Middelheim Frontality Score: a behavioural assessment scale that discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 70-79.
  - 14) Blair M, Kertesz A, Davis-Faroque N, et al. Behavioural measures in frontotemporal lobar dementia and other dementias: The Utility of the Frontal Behavioural Inventory and the Neuropsychiatric Inventory in a National Cohort Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 306-315.
  - 15) 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.
  - 16) Chow TW, Binns MA, Cummings JL, et al. Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 2009; 66: 888-893.
  - 17) Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 28-36.
  - 18) Mendez MF, McMurtray A, Licht E, et al. The scale for emotional blunting in patients with frontotemporal dementia. *Neurocase* 2006;12:242-246.
  - 19) Bathgate D, Snowden JS, Varma A, et al. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 367-378.
  - 20) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al. The Stereotypy Rating Inventory for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Psychiatry Research*. 2002; 110:175-87.
  - 21) Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia. *Mov Disord* 2005; 20: 742-745.
  - 22) 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
  - 23) Grossman M. Frontotemporal dementia: a review. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 566-583.
  - 24) Wittenberg D, Possin KL, Rascovsky K, et al. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev* 2008;18:91-102
  - 25) 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.
  - 26) 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 Cogn Disord*. 1999;10:50-4.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia; treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:212-6.
- 30) 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.
- 31) 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 27 年 7 月 25 日（土）第 29 回老年期認知症研究会で発表された内容です。