

在宅医療の技のこころ



改訂2版

認知症の方の 在宅医療

いらはら診療所 苛原 実 編著

南山堂

3 前頭側頭型認知症の臨床像と診断

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) は, アルツハイマー病 (Alzheimer disease ; AD), レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) に次いで, 三番目に多い皮質性の変性性認知症とされ, これらは三大変性性認知症疾患として周知されている. 初老期 (40 ~ 64 歳) に好発し, 前頭葉・側頭葉の限局性萎縮により特有の人格や行動の変化, 失語を呈する疾患群は, 1926 年 Onari と Spatz により, 報告者 Arnold Pick の名前を冠にピック病と呼称された¹⁻⁵⁾. ところが, 彼らが提唱した古典的「ピック病」からはあまりにもかけ離れた症状を示す症例が多く経験されるようになり, その疾患概念は複雑化していった. 臨床場面で「前頭葉・側頭葉の萎縮と特異な臨床症状 = FTD, すなわちピック病」と認識している非認知症専門の実地医療家を, 大いに悩ませている原因がここにある.

では, こうした一般的な概念と臨床像との相違は, 一体何に拠来するものなのであろうか. これは, 異なる個々の疾患を, 単一の疾患としてとらえたこと, あるいは, さまざまな疾患を単純な疾患単位に分類しすぎたことによる影響が大きいのではないかと考えられる. そもそも, 1911 年に Alois Alzheimer が Pick の報告と相同な症例で嗜銀性のタウタンパク陽性神経細胞内封入体 (ピック嗜銀球) を発見し, 上述の Onari と Spatz が一連の疾患群をピック病と命名したわけであるが, その際彼らにより検討された症例の中には, ピック嗜銀球を伴わない症例も多く存在した. ちなみに, Pick 本人が報告した最初の症例にピック嗜銀球が存在したか定かではない. 病理学的特徴であるピック嗜銀球を欠いたピック病, これの位置づけをめぐる問題がここに浮上したわけである. その後, 1994 年にスウェーデンと英国の研究者よりなる Lund-Manchester グループはピック病の病理概念にとらわれない, 新たな疾患概念として FTD という疾患概念を提唱した⁶⁾. しかしながら, FTD と臨床診断された症例の中には病初期より失語が前景化するケースなど, 明らかに同グループが策定した診断基準とは矛盾する症例も相当数存在することが次第に明らかとなった. Manchester グループはこうした事実を受け, 1998 年, より大きな包括概念としての前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) を

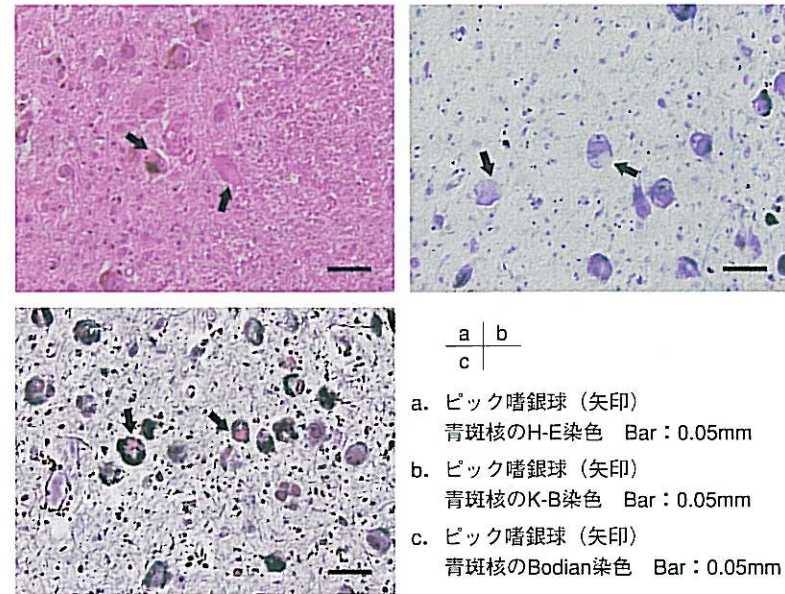


図 3-1. ピック嗜銀球

Neurology 誌に発表, ここに初めて現在も基本となっている臨床診断基準が提唱されたわけである⁷⁾. これによれば, FTLD は FTD および進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia ; PA), 意味認知症 (semantic dementia ; SD) の三つの臨床亜型からなる疾患群となる. さらにこの診断基準では病理診断により, ①前頭葉変性型, ②ピック型, ③運動ニューロン型, に分類することも提言されているが, ピック嗜銀球の扱いをめぐる不十分な内容であり, 現在は FTLD の疾患単位を, 異常な蓄積タンパクの内容ごとに神経病理学的にピック嗜銀球を有する FTLD (ピック病 : 3 repeated tauopathy), ユビキチン陽性タウ陰性細胞内封入体を有する FTLD (FTLD with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions ; FTLD-U) などと分類するようになっている. したがって, ピック病と診断するには「ピック嗜銀球があるのか否か (図 3-1)」が重要であり, その臨床像は問われない. すなわち, ピック病 = FTD ではないことを理解しておく必要がある. 要約すれば, ①前頭葉および側頭葉に変性の主座を有する疾患群を FTLD と包括し, 臨床症状の違いにより FTD, PA, SD の三病型に臨床診断される, ②これらは, 神経病理学的にはタウ陽性のもの, ユビキチン陽性・タウ陰性のもの, タウおよびユビキチン陰性のもの, その他に病理学的に診断

I 認知症の診断～在宅の現場でどのようなときに疑うのか～

される、③ピック病は、ピック嗜銀球を伴い 3 repeated tauopathy と診断された FTLD with Pick bodies のみを指し、神経病理学的診断名であって臨床診断名ではないことを理解しておきたい。

FTLD の臨床診断病型と神経病理診断との相関をみると、ピック病の臨床像としては FTD を取ることが多いものの、PA や SD、あるいは左右差のある rigidity や拮抗失行といった、皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) を表現型として示すこともある。こうした FTLD と CBD のオーバーラップ症例の存在から、現在、皮質基底核症候群 (CBS) という概念も提唱されている。また、SD の 50 ～ 70% は病理診断ではユビキチン陽性タウ陰性細胞内封入体を有する FTLD-U であるが、FTLD-U の側からみると FTD が最も多い臨床表現型となっている。欧米におけるピック病と FTLD-U の頻度比は 1 : 3 程度とされている。また、FTLD-U の一部は錐体路や中心前回、海馬の細胞脱落を示すものがあり、臨床症状としては記憶障害や錐体路徴候を伴う。これらは、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis with dementia ; ALS-D) とオーバーラップする臨床像と神経病理所見を有する³⁻⁶⁾。

A. 臨床症状・診断基準

FTD を臨床診断するためには、①家族からの問診、②神経学的所見および一般的な理学的所見、③神経心理学的検査、④一般生化学検査、⑤ CT や MRI などの形態画像および SPECT, PET といった機能画像検査、を行う必要がある。これらの診察結果を総合的にみたらうと、上述の英国 Manchester グループによる臨床診断基準を満たせば、FTD と診断を下すことが可能となる (表 3-1)⁷⁾。とはいえ、実際の在宅医療現場でこれら諸検査すべて、特に高度な画像検査を実施することはほぼ不可能であり、やはり患者の発病年齢や臨床症状がその他の変性性認知症疾患との鑑別においてカギとなってくる。FTD に特徴的な症状は何とんでも「人格の変容」と「行動異常」であり、アルツハイマー病など後方型認知症 (頭頂葉から側頭葉にかけての高次認知機能障害) が記憶障害を初発とするのに対して、少なくとも病早期には純然たる記憶障害を伴わない点にある。また、レビー小体型認知症は中核症状に具体的で生々しい、再現性のある幻視を有し、妄想なども活発であるのに対し、一般的に FTD では幻覚や妄想といった認知症周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of

表 3-1. 前頭側頭型認知症 (FTD) の診断的特徴

<p>1. 診断において主要な特徴 (※A～E 必須)</p> <p>A. 潜行性で緩徐な進行</p> <p>B. 早期から始まる社会的対人行動の障害</p> <p>C. 早期から生じる自己行動の統制の障害</p> <p>D. 早期からの情動鈍麻</p> <p>E. 早期からの病識の欠如</p> <p>2. 診断を支持する特徴</p> <p>A. 行動面における障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 自己の清潔保持への無頓着さ・自己整容への気配りの喪失 2. 精神面 (思考など) の硬直化・柔軟性のなさ 3. 易転導性と課題への注意保持困難 4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化 5. 保続と常同行動 6. 視界にとらえた物品を手取る、使用してしまう <p>B. 会話と言語</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発語の変調 <ol style="list-style-type: none"> a. 不自然で単純な会話 b. 短文での発語・応答 2. 常同言語 3. 反響言語 4. 保続言語 5. 無言 <p>C. 身体徴候</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原始反射 2. 失禁 3. 無言・固縮・振戦 4. 低血圧、動揺性の血圧変動 <p>D. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経心理学検査：前頭葉機能の障害、記憶障害なし 2. 脳波：正常 3. 脳形態・機能画像：顕著な前頭葉 and/or 側頭葉前方部の異常 	<p>FTLD に共通する診断的特徴</p> <p>支持する所見</p> <p>A. 発症は 65 歳以前で、一親等内に同様の障害を有する家族歴がある</p> <p>B. 球麻痺、筋力低下と筋萎縮、筋線維束萎縮 (ごく少数の患者では、運動ニューロン疾患を合併する)</p> <p>FTLD の臨床病型分類</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) 2. 進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia ; PA) 3. 意味認知症 (semantic dementia ; SD) <p>FTLD の病理学分類</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前頭葉変性症型 (FTLD lacking distinctive histopathology) 2. ピック型 (FTLD-Pick) 3. 運動ニューロン型 (MND-inclusion dementia)
--	--

(文献 7 より引用改変)

dementia ; BPSD) を伴わないか、あったとしても軽微な場合が多い。表 3-2 は、FTD、アルツハイマー病、レビー小体型認知症の鑑別ポイントとしての臨床的特徴を整理したものである。

以下に、筆者が実際の臨床で経験した症例をもとに、「人格の変容」と「行動異常」に焦点を絞って FTD の臨床病像を解説する。

表 3-2. 前頭側頭型認知症(FTD)・アルツハイマー病(AD)・レビー小体型認知症(DLB)の臨床的特徴

	FTD	AD	DLB
記憶障害	早期では正常	早期より出現	AD form は早期より
会 話	常同・保続言語 短文化・単純化	聴性言語理解能 の低下	
人格障害	早期より低下	末期まで保持	末期まで保持
幻覚・妄想	認めない	しばしば認める	認める
パーキンソン症状			大脳型以外
MRI	前頭葉・側頭葉の萎縮	びまん性の萎縮 脳溝開大・左右差 海馬・海馬傍回の萎縮	早期には年齢相応な 萎縮のみ
SPECT	前頭・側頭葉皮質での 血流低下	側頭・頭頂連合野後 部帯状回・楔前部での 血流低下	後頭葉皮質での血流 低下

【症例】男性，56歳（初診時），右利き．最終学歴は四年制大学卒業で，卒業後は大手自動車メーカーの製品開発部門に勤務し，発病時は同部門の管理職を務めていた．地域社会にあつては，檀家総代として菩提寺の奉仕活動に積極的に参加し，地域の青少年保護育成活動にも熱心であった．病前より，冗談を口にし，部下からは元来気さくな上司と思われていたが，50歳頃より会議の雰囲気にはそぐわない，浅薄で場違いな冗談や感情表出をすることが度々みられ，周囲は何となく人が変わった印象を抱いていた．家庭でも，帰宅するとまずは室内着へと着替え，脱いだ洋服はきちんと畳み，洗濯物は洗濯物入れへ入れる習慣であったのが，着替えずそのまま食卓につく，衣服を畳まなくなるといった変化がみられた．56歳を過ぎたあたりから，以前は口にできなかったロールケーキを毎日購入してきて食べる，飲食店では隣の席の見知らぬ客のタバコを突然手に取ってトラブルになるなど，患者本来の習性からはおおよそかけ離れた行動を取るようになった．会社でも些細なことで部下を叱責するが，その内容が要を得ないなど，社会生活にも影響を認めるようになったことから産業医の指示でA大学病院精神科を受診．精神科外来主治医より，「ピック病疑い」との診断で筆者の外來を紹介受診することとなった．受診時の認知機能検査では，改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R：巻末表2）：30/30（Mini-Mental State Examination（MMSE：巻末表1）は検査途中で協力が得られなくな

り終了）と，問題を認めなかったが，診察台上の打鍵器や問診表を勝手にいじるといった被影響性の亢進症状や，机の端を指で打ち続けるなどの反復行為，家族への問診中に，突然何も言わずに立ち去ろうとするといった立ち去り行為が認められた．また，当医からの「高血圧などはありませんか」といった質問に，「うん，そうそう高血圧ね，高血圧．そう高血圧」と応じたきり目的志向性の返答が得られないなど，思考の硬さを露呈する応答が目立った．

病歴から，発病前後で患者の人格は変化し，次第に社会性・対人接触性が求められる社会的役割から逸れてゆく過程がわかる．また，行動の変化として，以前は口にしなかった甘味物を毎日購入し摂取するといった常同的食行動異常や，外來受診時に認められた被影響性の亢進に基づく何でも手に取る行動，反復行動，立ち去り行動が挙げられる．MMSEが途中で終了となっているのは，立ち去り行動を制止したことで患者が怒り出したためであり，これなども情動変化として了解される所見といえよう．

B. 画像診断

変性性認知症疾患を診断する際，形態学的変化を診るCTおよびMRI，病早期での変化や疾患特異的血流・代謝機能異常の分布を診るSPECTやPETは，有用な補助診断ツールである．前者では，前頭葉および側頭葉に局限したナイフの刃状と形容される葉性萎縮が認められる（図3-2）．SPECTやPETでは，前頭葉・側頭葉皮質の血流や代謝が低下した所見が典型で，頭頂葉の血流・代謝は正常か低下していたとしても軽度とされている⁸⁾．また，MRIでは統計学的手法を用い，標的部位（海馬傍回）の萎縮を健常群との標準偏差でZ-score表示する画像解析ソフト（voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease，早期アルツハイマー型認知症診断支援システム；VSRAD）が開発されており，アルツハイマー病との鑑別に役立っている．¹²³I-IMP SPECTや¹⁸F-FDG PETなどの機能画像検査に関しても，3D-Stereotactic Surface Projections（3D-SSP）を用いた統計解析画像ソフトが存在しており，定性画像を補佐する臨床診断ツールとして活用されている（図3-3）．ちなみに，神経変性性認知症の診断において，¹²³I-IMP製剤による脳血流の定量測定は，初回循環抽出率が高く脳血流直線性が良好なことから，わずかな変化でも描出し得るといった利点がある⁹⁾．

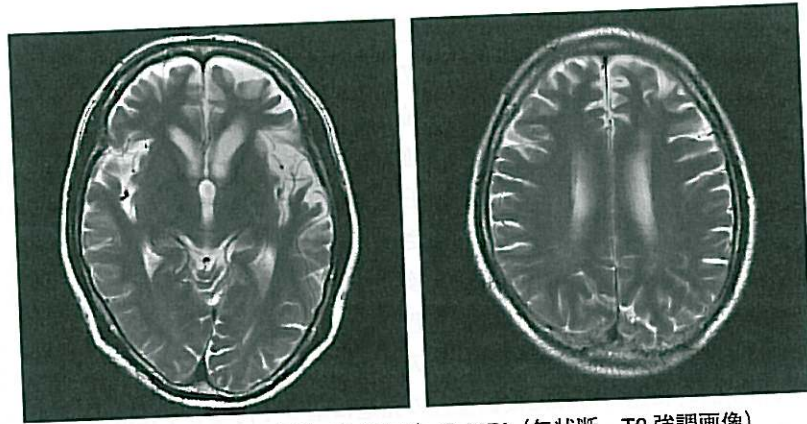


図 3-2. 前頭側頭型認知症 (FTD) の MRI (矢状断, T2 強調画像)
56 歳, 男性. 神経心理学検査および clinical dementia rating scale (CDR) より軽度認知障害とされた症例. 前方部に, 大脳縦裂の開大が認められる.

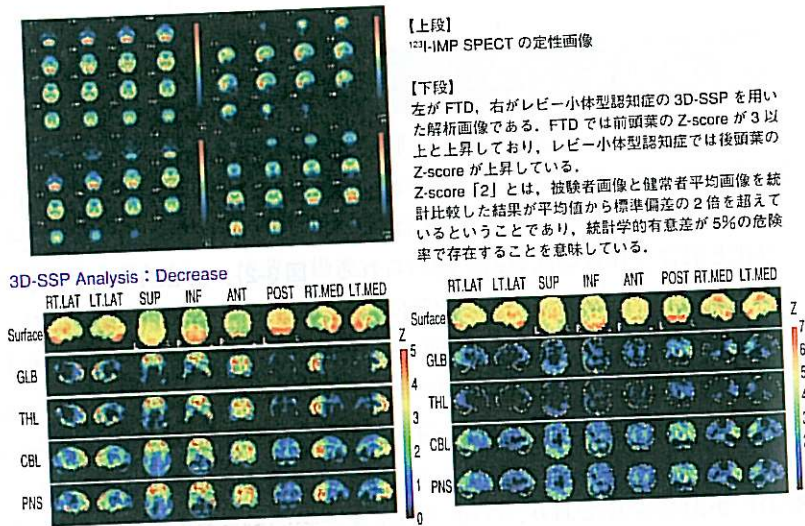


図 3-3. 前頭側頭型認知症 (FTD) の SPECT

C. 治療・介護

現時点で, 進行性の変性性認知症疾患に対する根本的治療, すなわち, 神経細胞の変性を抑止し, 認知機能の障害を元の状態へと回復させる治療法は残念ながら存在しない. AD の場合, 原因として同定された異常蓄積タンパクをもとにアミロイドワクチン療法や γ セクレターゼ阻害薬といった疾患修飾薬の研究および開発がなされてはいるものの, 現状使用可能な薬剤はドネペジルやリバスチグミン, ガランタミンといったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AchEIs) と非競合型 NMDA 受容体遮断薬であるメマンチンだけである. AchEIs の目的は, マイネルト基底核から投射するアセチルコリン (Ach) 作動性神経の変性・脱落が原因となって生じる記憶障害を, 大脳皮質の Ach 濃度を上昇させることで代償しようとするものであり, あくまでも対症的な治療法にすぎない. DLB に関しても同様で, AD に比べ大脳皮質における Ach 濃度の低下が顕著であることより, 認知機能障害に対し AchEIs がより有効ではあるものの根本治療ではなく, パーキンソン症状には抗パーキンソン病薬, 幻視には漢方や非定型抗精神病薬と, 症状ごとに対応することしかできない¹⁰⁾. FTD の場合, 人格・行動の変化が主体であり, ある程度進行するまで記憶そのものは保持されることから, 一般的に抗認知症薬は効果を示さないとされている.

FTD と臨床診断された症例に対し, 有効性および有用性の確立した薬物療法は, 今のところ存在しない. 常同行動や食行動異常に対し, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRI) がある程度有効であるとする報告もあるが^{11, 12)}, 体系だった研究はいまだなくエビデンスの面からその有用性のほどは未知数といわざるをえない. とはいえ, 実際前頭側頭型認知症患者を介護する家族からすれば, 多少なりとも患者の病態が改善され, 介護負担が軽減されるよう医療者に期待を抱くのは当然である. こうした要望に応じるため, 実際の臨床場面では, ほかに変性性認知症と同様, 易怒性の亢進や暴力, 脱抑制といった BPSD を標的に抑肝散や, 少量のクエチアピンに代表される新規抗精神病薬による薬物療法が行われることになる. ちなみに, 新規抗認知症薬の一つであるメマンチンは興奮性のグルタミン神経系の非競合的遮断という薬理特性より, BPSD に対する有用性に関してエビデンス面の支持を充分に受けている薬剤である. また, 薬物療法では行動障害や

BPSDのコントロールがつかず処遇が困難な場合は、患者の安全確保および介護者の休養を目的に一時的な精神科病院への入院も積極的に考慮・選択されるべきであろう。

次に、非薬物療法について解説する。ADと異なり、前頭側頭型認知症では記憶が保持されることから、手続き記憶や患者個々のエピソード記憶を利用した介護が効果的であるとされている。また、池田らによれば、視覚に入った刺激をそのまま行動に移す、被影響性の亢進といった前頭側頭型認知症の特徴を用いることで、立ち去り行動などの行動異常を軽減することが可能となる、としている。具体的には、患者の視覚の範囲内に物品を配置する。あるいは、立ち去り行動が生じそうになったら即座に患者の視覚の範囲内で物品を患者に手渡すといった対応が有効とされている^{12, 13)}。

在宅医療などで前頭側頭型認知症患者を診察する際、実地臨床家が注意を払うべきは、食行動の異常が著しい(特に甘味物や高脂肪食などを食べ続ける例)患者の代謝・内臓疾患の合併有無だろう。定期的な血圧測定に血糖値測定、総コレステロールなどの検査を適宜行い、心・脈管系疾患、脂質・糖代謝障害、肝機能障害の管理・予防をしていくことが肝要である。

改訂版を執筆するにあたり、画像使用を許可して下さった藤田保健衛生大学病院ならびに同放射線科 乾好貴講師に心よりお礼を申し上げます。

文献

- 1) Pick A : Über die Beziehungen der senile Hirnatrophie zur Aphasie. Prag Med Wochenschr, 17 : 165-167, 1892.
- 2) Onari K, Spatz H : Anatomische Beiträge zur Lehre von Pick'schen umschriebenen Großhirnrinden Atrophie (Pick'sche Krankheit). Z Ges Neurol Psychiatr, 101 : 470-511, 1926.
- 3) 池田 学, 田辺敬貴 : 前頭側頭型痴呆. 老年精神医学雑誌, 14 (7) : 905-915, 2003.
- 4) 土谷邦秋 : Pick 病の歴史と概念の変遷. 神経内科, 50 : 321-328, 1999.
- 5) 横田 修, 土谷邦秋 : Pick 病の臨床と病理. 臨床神経, 49 : 235-248, 2009.
- 6) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 57 : 416-418, 1994.
- 7) Neary D, et al. : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology, 51 : 1546-1554, 1998.
- 8) Lojkowska W, et al. : SPECT as a diagnostic test in the investigation of dementia. J Neurol Sci, 203-204 : 215-219, 2002.
- 9) 宍戸文男 : 核医学診断ガイドライン 2008 核医学診断に関する核医学専門医による提言・勧告. 日本核医学会, 1-9, 2008.
- 10) 眞鍋雄太, 小阪憲司 : レビー小体型認知症の周辺症状における高容量塩酸ドネペシルの有用性. 精神医学, 51 : 1165-1172, 2009.

- 11) 池田 学 : 前方型痴呆 (Pick 病を含む) の薬物療法開発の戦略. 臨床精神医学, 31 (10) : 1195-1201, 2002.
- 12) Ikeda M, et al. : Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptom in FTLD patients. Dement Geriatr Cogn Disord, 17 : 117-121, 2004.
- 13) 重信和恵ほか : 生物学的アプローチによる精神科ケア. 159-174, 南江堂, 2001.

〔眞鍋 雄太〕