
Frontotemporal lobar degeneration —変遷する病理学的概念と 定型的臨床徴候—

Frontotemporal lobar degeneration: ever evolving pathological concepts and typical clinical presentations

昭和大学横浜市北部病院内科／准教授（神経内科担当）

福井俊哉*

はじめに

近年、Frontotemporal lobar degeneration (FTLD: 前頭側頭葉変性症) に関する免疫組織学的分類が目まぐるしく変遷している。一方、定型的な臨床症状は、frontotemporal dementia (FTD: 前頭側頭型認知症)、progressive nonfluent aphasia (PNFA: 進行性非流暢性失語)、semantic dementia (SD: 意味性認知症) の3型と、PNFAの近縁臨床型である progressive aphemia (進行性アフェミアまたは発語失行) に集約される。しかしごく最近、FTD診断基準が改訂され原発性進行性失語 (PPA) の分類法が見直された。本講演では、最近のFTLD病理学的分類と臨床診断基準を解説するとともに、典型症例を紹介する。

1) Pick 病の歴史

1892年にArnold Pickは、超皮質性感覚失語と行動人格障害の合併例において左側頭葉の限局性萎縮と失語症の関係を説いた¹⁾。後年、Alois Alzheimer (1911)がPick球を記載し、OnariとSpatzがその疾患を「Pick病」と命名した。彼らは、前頭側頭葉の限局性脳萎縮、萎縮部位の神経細胞脱落と皮質海綿状態、老人斑と神経原線維変化の欠如を病理学的特徴として強調した²⁾。Pick病の病理学的概念に前進がみられたのは、Constantinidisら³⁾がPick病を3型に分類した1970年代である。Pick細胞のみを有して

萎縮中心が前頭頂葉にあるB群は後に大脳皮質基底核変性症と同等と考えられたため^{4,5)}、Pick病に該当するのは、Pick球・細胞の両者を有し萎縮中心が側頭葉にあるA群と、Pick球・細胞のいずれも欠くC群である。Pick病であるC群がPick球を有さないことから、「Pick病」とPick球の関係が不明確となり、その後、「Pick病」に関する混乱が深まる結果となった。

2) Frontotemporal dementia (FTD) 概念の台頭と変遷

この混乱を收拾させるため、1980年代後半にNearyらは前頭葉症状を主徴とする非アルツハイマー (AD) 型認知症に対して、dementia of frontal lobe type (DFT)⁶⁾、その後frontal lobe dementia (FLD)⁷⁾の名称を提案した。しかし、DFT/FLDと従来の「Pick病」の異同は何かという新たな疑問を生じることとなった。

その問題解決のため、1994年にFTD (frontotemporal dementia) の概念と診断基準が提案された⁸⁾。FTDは、a) 前頭側頭葉の限局性萎縮、b) 進行性の行動人格・感情・言語症状、c) 疾患特異的な病理所見を有する、と定義される。FTDは臨床症状と病理所見を分離しつつも両者を包括する上位概念である。

* Toshiya Fukui, Associate professor: Showa University Northern Yokohama Hospital, Internal Medicine (Neurology).

FTDには3病理型があり、最も頻度が高いものはPick球・細胞を欠き、神経細胞脱落、大脳皮質第2～3層の非特異的海綿状変化、軽度グリア増加を主徴とする前頭葉変性型（frontal lobe degeneration: FLD）であり、Pick球・細胞と高度なグリア増加を呈するPick型はFLD型より頻度が低い。運動ニューロン疾患を合併するMND型のほとんどはFLD型病理を有し、その程度も軽度である（図1）。

3) Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) 概念の台頭と定着

FTD概念が提案された時点で、左前頭葉限局性脳萎縮が進行性の非流暢性失語（progressive aphasia: PA）^{9,10}を、左側頭葉優位の限局性脳萎縮が意味性認知症（semantic dementia: SD）¹¹を生じることが既に報告されており、FTDとの関連性が推測されていた。1996年にはそれを背景としたfrontotemporal lobar degeneration (FTLD)の概念が提案された。FTLDとは、前頭側頭葉に限局性萎縮を生じる非AD病理により、臨床的にFTD、PA、SDを呈する疾患に対して与えられた最上位概念である。この考え方に基づき、FTD診断基準は1998年にFTLD診断基準に改訂された¹²。PAがprogressive nonfluent aphasia（PNFA：進行性非流暢性失語）と改名されたため、FTLD臨床型はFTD、PNFA、SDの3種類となった。一方、FTLD病理所見の分類は1992年診断基準から変更はない（図2）。

4) 免疫組織学的病理型分類の発展

免疫染色技法の長足の進歩により、FLDにもユビキチン陽性封入体、好塩基性封入体（Basophilic Inclusion Body Disease: BIBD）、神経細胞内intermediate filament（neuronal intermediate filament

inclusion disease: NIFID）などを有する亜型があることが判明した。さらに、ユビキチン陽性封入体の異常タンパクの主成分が、RNA選択的スプライシングや転写調整に関わる核内タンパクであるTAR（transactive response)-DNA binding protein 43（TDP-43）が異常リン酸化したものであることが2006年に明らかにされた^{13,14}。

これらの新知見に基づいて、2007年にFTLDの病理分類が見直された¹⁵。従来のPick型とすべての非AD型tauopathyはtau-positive FTLD、タウ陰性ユビキチン陽性FTLDはFTLD-Uに分類され、BIBDとNIFIDは独立した病理型として追加された。免疫組織学的陰性例はDementia Lacking Distinctive Histology（DLDH）として残されている。

その後、FTLD-Uの中には免疫組織学的にTDP-43陰性、ユビキチンプロテアソーム系（UPS）陽性なものがあり、2009年病理分類¹⁶ではFTLD-UPSとしてFTLD-Uから分離された。

その後、多くのFTLD-UPSとFTLD-IF・BIBDが遺伝性ALSの原因となる16番染色体のfused in sarcoma/translocated in liposarcoma（FUS/TLS）遺伝子変異と関連することが判明し、2010年の病理分類¹⁷ではこの亜群はまとめてFTLD-FUSと命名された。FTLD-UPSにはCHMP2B遺伝子変異による「第3染色体に連鎖した家族性FTD（FTD-3）」のみが該当する。Tau-positive FTLDはFTLD-tauと改名されたことを含めて、現時点におけるFTLDの免疫組織学的分類は、FTLD-tau、-TDP、-UPS、-FUS、-ni（no inclusions）の5型であり、主要なものはFTLD-tau、-TDP、-FUSの3型である。1997年から2010年までの免疫組織学的分類の変遷を図3に、最新のFTLD概念を図4に示す。

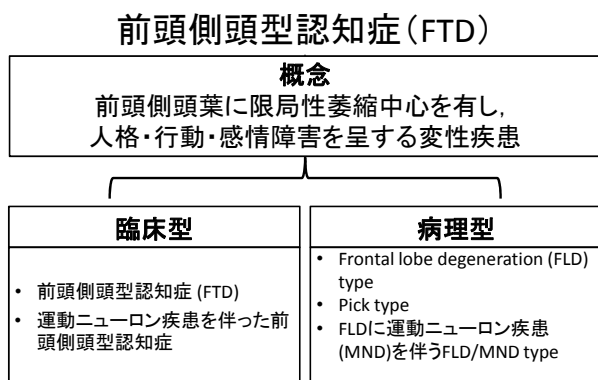


図1 1994年 FTD の概念

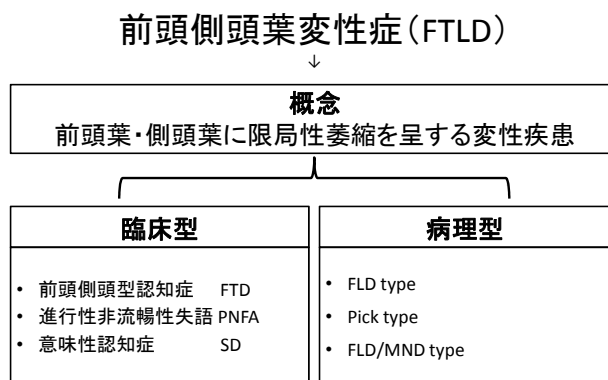


図2 1998年 FTLD の概念

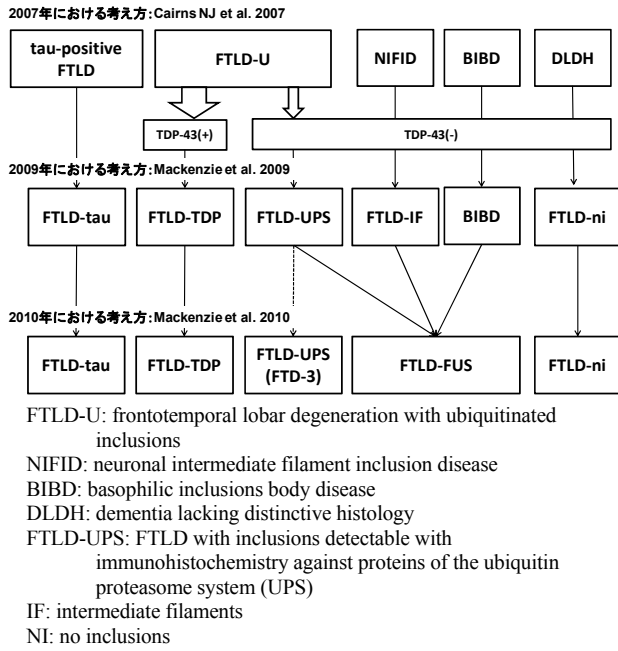


図3 FTLD 病理学的概念の変遷 (2007~2010年)

5) 最新のFTD診断基準とPPA分類

FTD に関与する専門家の経験に基づきながらも、最新の病理分類、画像所見を考慮に入れた新しい国際診断基準がごく最近 (2011年9月) 発表された¹⁸⁾ (表1)。感度は1998年診断基準の50%台から新診断基準では80%台に改善されているという。一方、同時期にPPA分類に関しても新しい考え方が提唱された¹⁹⁾ (図5)。これは、FTLDの傘下にあるPNFAとSDの概念と、最近発表され主にアルツハイマー病が原因疾患であるlogopenic/phonological variant PPA²⁰⁾の概念を融合した点が特徴である。

臨床型

講演においては、典型的なFTD症例、SD症例、PNFAの初期と考えた進行性アフェミア症例を提示したが、紙面の関係で詳細は省略する。

まとめ

FTLDが前頭側頭葉萎縮に関連する最上位の臨床病理学的概念であり、その傘下に3種類の臨床型 (FTD・PNFA・SD) と3種類の主要病理型 (FTLD-tau・FTLD-TDP・FTLD-FUS) があることを基本事項として習得することにより、FTLDに関する理解が深まることが期待される。また、最新のbvFTD診断基準とPPA分類の理解も必要と思われる。

前頭側頭葉変性症 (FTLD)

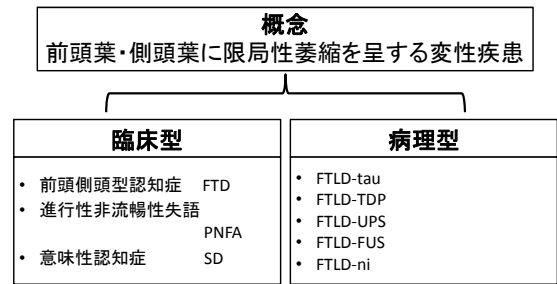


図4 最新のFTLD概念

表1 FTD (behavioural variant FTD)の新診断基準

| | |
|---|-------------------------------|
| I. 変性疾患であること | |
| II. Possible bvFTD (3項目) | III. Probable bvFTD |
| A. 脱抑制 | • possible bvFTDを満たす |
| B. アパシー/無気力 | • ADL機能の明らかな低下 |
| C. 同情/感情移入欠如 | • 前頭葉/前部側頭葉の萎縮/血流低下/代謝低下 |
| D. 保続的/紋切型/強迫的/儀式的行動 | |
| E. 口唇傾向/食行動変化 | |
| F. 実行機能障害 (記憶/視空間認知は比較的保たれる) | |
| IV. FTLDの確定的病理所見を有するbvFTD possible/probable bvFTDであり FTLDの組織病理所見を有する または FTLDの遺伝子変異を有する | V. 除外項目 他疾患 精神疾患 ADのバイオマーカー陽性 |

Rascovsky K et al. Brain 2011;134:2456-77.

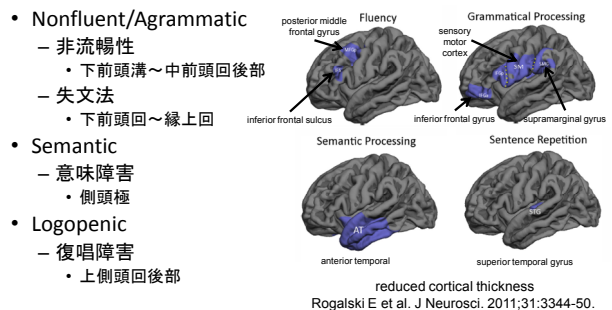


図5 原発性進行性失語 (primary progressive aphasia) 最近の分類法

文献

- Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prag. Med. Wochenschr. 1892;17:165-167.
- Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Großhirnrinden-Atrophie ('Picksche Krankheit'). Z. Gesamte. Neurol. Psychiatr. 1926;101:470-511.
- Constantinidis J, Richard J, Tissot R. Pick's disease. Histological and clinical correlations. Eur Neurol.

- 1974;11(4):208-17.
- 4) Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;112:1171-1192.
 - 5) 土谷邦秋. Pick 病の歴史と概念の変遷. *神経内科* 1999;50:321-328.
 - 6) Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:353-61.
 - 7) Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:23-32.
 - 8) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:416-8.
 - 9) Snowden JS, Neary D, Mann DM, Goulding PJ, Testa HJ. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol*. 1992;31:174-83.
 - 10) Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Familial progressive aphasia: its relationship to other forms of lobar atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1122-5.
 - 11) Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*. 1992;115:1783-806.
 - 12) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-54.
 - 13) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351:602-11.
 - 14) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314:130-3.
 - 15) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM. Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007;114:5-22.
 - 16) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009;117:15-8.
 - 17) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010;119:1-4.
 - 18) Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prigleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
 - 19) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S,

Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.

20) Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, Perani D, Garibotto V, Cappa SF, Miller BL. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1227-34.

この論文は、平成 23 年 11 月 26 日（土）第 19 回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。