

---

---

# 前頭側頭型認知症の 診断をめぐる諸問題

## Problems related to the diagnosis of Frontotemporal dementia

東京慈恵会医科大学精神医学講座

品川俊一郎\*

---

---

### 1) はじめに-概念と用語の変遷

100年以上前にArnold Pickが前頭葉と側頭葉の限局性萎縮と行動症状・言語症状を呈する症例を報告したことがこの疾患群の研究の始まりであり、嗜銀性神経細胞封入体 (Pick小体) の発見を経て、1926年にPick病と命名された。1980年代後半に、ManchesterのグループとLundのグループが類似の疾患概念を発表し、1994年に両グループが共同でFTD (frontotemporal dementia) という臨床-病理学的な概念を提唱し診断基準を示した。その後1996年にFTLD (frontotemporal lobar degeneration) という上位概念が提唱され、国際ワーキンググループによって診断基準と臨床分類が作成された。しかし病理学的な研究の進歩もあり、近年ではFTLDは病理学的な概念を指す用語として用いられ、FTDが臨床症候群を指す用語として用いられる。FTDは行動優位型FTD (behavioral variant FTD : bvFTD) と進行性失語の2重型に大分される。

### 2) FTDの生物学的異質性

FTD (FTLD) は、細胞内に認められる封入体に蓄積されている蛋白質の種類によって神経病理学的に下位分類される。そのうち大部分がtauを持つもの (FTLD-TAU)、TDPを持つもの (FTLD-TDP)、FUSを持つもの (FTLD-FUS) であり、FTLD-TAUにはPick病、FTDP-17、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP)、大脳基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD)、嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain disease) が含まれ、タウ蛋白のリピート構造を

中心に分類される。FTLD-TDPはTAR DNA-binding protein of 43 (TDP-43) が封入体を構成し、その分布によりType AからEに分類される。FTLD-FUSにはTDP-43陰性、ユビキチン陽性の群が該当し、fused in sarcoma (FUS) の蓄積が認められる。

さらにFTDは運動症状を伴う変性疾患と病理学的にオーバーラップする。これらの疾患とFTDは排他的な診断ではなく、例えば「背景病理がCBDだが、臨床診断はFTD」ということが起こりうる。また遺伝子異常もその多様性に大きく関わっており、特に頻度の高い遺伝子異常としてMAPT、PGRN、C9orf72があげられる。

これらの背景の神経病理や遺伝子変異による臨床症状への影響の差異は十分に解明されていないが、例えばC9orf72遺伝子変異を有する群は高率に精神症状を呈することが明らかになっている。このようにFTDの生物学的多様性・異質性も、他の変性疾患との鑑別などを含めFTDの臨床診断を難しくする要因となっている。

### 3) 診断に用いられる諸検査の扱い

例えばアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) ではβアミロイド蛋白をバイオマーカーとしてアミロイドPETなどで検出することが早期診断に繋がる。一方でFTDの場合、前述の生物学的多様性により、疾患特異的なバイオマーカーが現時点ではない。従って、現時点では頭部形態画像 (頭部MRIなど)、認知機能検査、そして行動学的評価などで診断を行うことになる。

---

\* Shunichiro Shinagawa: Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

頭部形態画像は診断において頻用されるが、萎縮パターンは均一ではなく、全ての例で古典的なknife-blade様の萎縮が認められるわけではない。注意すべきは背外側前頭前野の萎縮であり、これは加齢性変化やアルコール、外傷などの非特異的な変化でも出現するため、診断的意義は低い。

また、認知機能検査によってFTDを早期診断、鑑別しようという試みは多くあるが、結果は一致せず、標準的なものは存在しない。94の論文をメタアナリシスしたレビューにおいては、「認知機能検査を鑑別診断に用いる場合は、病歴や行動観察、画像診断や家族からの情報などを併せ、慎重に行わなければならない」と述べられている。一方でFTDに出現する特徴的な行動症状を捉える方が、認知機能検査よりも鋭敏であるという報告が多い。

#### 4) FTD の診断基準の変化

1998年の国際ワーキンググループによるFTDの臨床診断基準を表1に、また、そして2011年のbvFTDのFTDC診断基準を表2に示す。以前の診断基準でわかりにくいとされた「社会的対人行動の障害」「自己

行動の統制障害」「情意鈍麻」などの抽象的な用語は削除され、より明確な行動を評価する操作的な基準になった。また以前の診断基準で主要診断特徴は全て必要であったが、FTDC基準では6つのうち3つを満たせばよく、初期から記憶障害や視空間認知障害を呈する例も含め、より柔軟に診断ができるようになった。

しかしながらFTDCのpossible bvFTDを満たすような高齢発症の前頭葉症候群は他の多くの疾患で認められるとの指摘もある。Krudopらは前頭葉症候群を有する患者のうち、40%がbvFTDであった一方、37%がうつ病を含む精神疾患であり、23%が他の神経疾患であったと報告した。診断基準を用いる場合は、その背後にある病態と変性疾患である点を明確にする必要がある。

#### 5) FTD の過剰診断と過小診断

ADの啓発が進んだため、その弊害として「認知症 = 高齢者 = AD = ものわすれ」と言うような単純な図式が流布し、若年発症が多いFTDがあやまって精神疾患と診断される過小診断が存在する。一方で2000

表1 1998年の国際ワーキンググループによるFTDの臨床診断基準（抜粋）

<p>性格変化と社会的行動の障害が、発症から疾患の経過を通じ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。</p> <p>I 主要診断特徴（全て必要）</p> <p>A. 潜行性の発症と緩徐な進行</p> <p>B. 早期からの社会的対人行動（interpersonal conduct）の障害</p> <p>C. 早期からの自己行動の統制（regulation of personal conduct）障害</p> <p>D. 早期からの情意鈍麻（emotional blunting）</p> <p>E. 早期からの病識の欠如</p> <p>II 支持的診断特徴</p> <p>A. 行動異常</p> <p>1. 自己の衛生や身なりの障害</p> <p>2. 精神の硬直性と柔軟性のなさ</p> <p>3. 易転導性（distractibility）と維持困難（impersistence）</p> <p>4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化</p> <p>5. 保続的行動と常同行動</p> <p>6. 使用行動</p>
--

(Neary, D., et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology, 51:1546-1554, 1998 より引用)

表2 2011年のbvFTDのFTDC診断基準(抜粋)

I 変性疾患であること
II Possible bvFTD (3項目)
・ 早期からの脱抑制
・ 早期からのアパシーまたは無気力
・ 早期からの思いやりまたは共感の欠如
・ 早期からの保続的、常同的、強迫的、儀式的な行動
・ 口唇傾向や食行動の変化
・ 神経心理学的プロフィールでは実行機能障害(記憶、視空間認知は比較的保たれる)
III Probable bvFTD
A. Possible bvFTDを満たす
B. 有意な社会機能の低下
C. 前部側頭葉の萎縮、血流低下、代謝低下などの画像所見がbvFTDのそれと一致する

(Rascovsky, K., et al.: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134: 2456-2477, 2011より引用)

年代後半から若年認知症やFTDの疾患啓発も次第に進んできたが、それによって逆に「行動障害のある認知症=FTD」、あるいは「触法行為をおこす中高齢者=FTD」ともいえる単純な図式による過剰診断も存在する。

そこで筆者らは実際にかかりつけ医においてどのようにFTDが診断されるかの調査を行った。結果、前医よりFTDを疑われて受診した例のうち専門医がFTDと診断した例は27%であり、一方で専門医がFTDと診断した例の前医の診断の内訳は、FTDが29%であった。依然として過剰診断や過小診断が両方多いことが明らかとなり、FTDという疾患群に対する適切な啓発が求められると考えられた。

#### 6) 結語

FTDは遺伝学的、病理学的、そして臨床症候群としても不均一な疾患群であり、それゆえ概念には多くの変遷があった。疾患特異的なバイオマーカーの開発が困難で、頭部画像や認知機能検査は診断において補助的な役割であり、診断基準も行動評価が中心となっている。新しい診断基準の有用性は大きいですが、依然として精神疾患や他の認知症などへの過剰診断と過小診断は多いため、さらなる啓発が必要である。

この論文は、平成30年7月28日(土)第32回老年期認知症研究会で発表された内容です。