

前頭側頭葉変性症の臨床

Clinical features of frontotemporal degeneration

藤田医科大学医学部脳神経内科学

渡辺 宏久*

はじめに

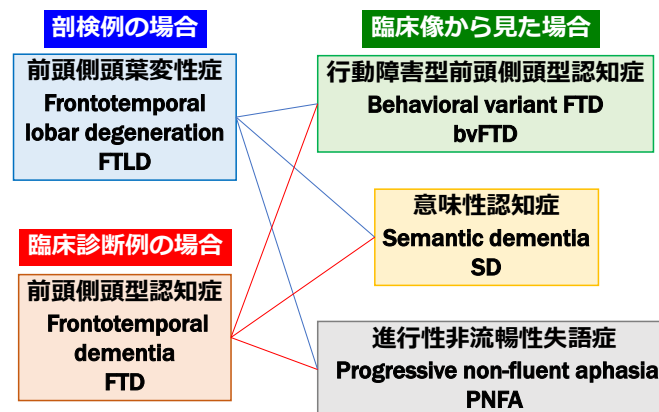
前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、行動障害と意味記憶障害を中核症状とし、非流暢性失語、認知機能低下、パーキンソニズム、運動ニューロン障害を種々の程度で生ずる神経変性疾患である (図1)。FTLD という用語は、剖検や遺伝子診断によって確定された症例に用いられ、前頭側頭型認知症 (FTD) という用語は臨床診断例の場合に用いられる (図2)。臨床病型は行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD)、意味性認知症 (SD)、進行性非流暢性失語症 (PNFA) に分類され、背景病理として、TDP-43は45%、タウは45%に認める¹⁾。

FTLDは、有効な治療法の無い疾患であり、その病態抑止治療の開発は世界の願いである。特定の分子を標的とした様々な治療法が開発されつつあるが、その正否の鍵を握るのは、FTLDの臨床像の適切な理解と背景病理の推定に基づいた早期診断方法の開発である。

そこで、FTLDの臨床像、各種臨床指標や脳画像などを用いた背景病理推定の状況、さらに我々が推進してきた、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 症例を通じたFTLDの早期行動障害や意味記憶障害を把握できる指標の開発と、その背景となる脳ネットワーク異常について整理したい。



図1 前頭側頭葉変性症の臨床像の骨子



臨床像から見た3病型は明確には分類できず、オーバーラップしたり経過中に変わることもある

図2 前頭側頭葉変性症の病型で用いられる用語

* Hirohisa Watanabe : Department of Neurology, Fujita Health University, School of Medicine

FTLD の臨床像

FTLD-J (Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients) は、祖父江と池田が中心となって作られた脳神経内科と精神科から構成される本邦初の FTLD コホートであり²⁾、全国 23 の施設から、本邦・アジアで最大規模の症例登録が行われている (図3)。現在は大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室に事務局がある。FTLD-J のデータから、わが国は殆どが弧発例で、bvFTD が SD よりもやや多く、高齢発症も少なくないことが明らかとなっている。西欧では最多とされる C9orf72 変異例はほとんど存在しない³⁾。

bvFTD では、特徴的な行動障害を認める場合が多く、脱抑制のため葬儀の途中に自分だけ先に食事をしてしまう、共感の欠如のため風邪で寝込んでいる

妻に平然と食事を頼む、食行動の変化のため同じ食べ物ばかり何個も食べる、固執・常同性のため周回行動 (決まった時間に散歩に出ていき、決まったコースを歩き戻ってくることを毎日繰り返す、途中、無銭飲食をしたり、本屋によって本を持ち帰ってきたりする) などがみられる。脱抑制と相反する所見であるが、併存すること多い無関心・無気力に着目することも重要である。これらの病態は、前頭葉機能低下に伴う 1) 後方連合野への抑制低下が引き起こす環境依存症候群 (周りの人や物などの環境状況によって自分の行動が規定されてしまう)、2) 辺縁系の適切な調整が出来ないために起こる脱抑制や我が道をいく行動、3) 基底核の抑制低下が引き起こす常同行動などが複雑に絡み合って生ずると考えられる⁴⁾。脳 MRI では前頭葉優位の前頭側頭葉の限局性萎縮を呈する (図4A)。

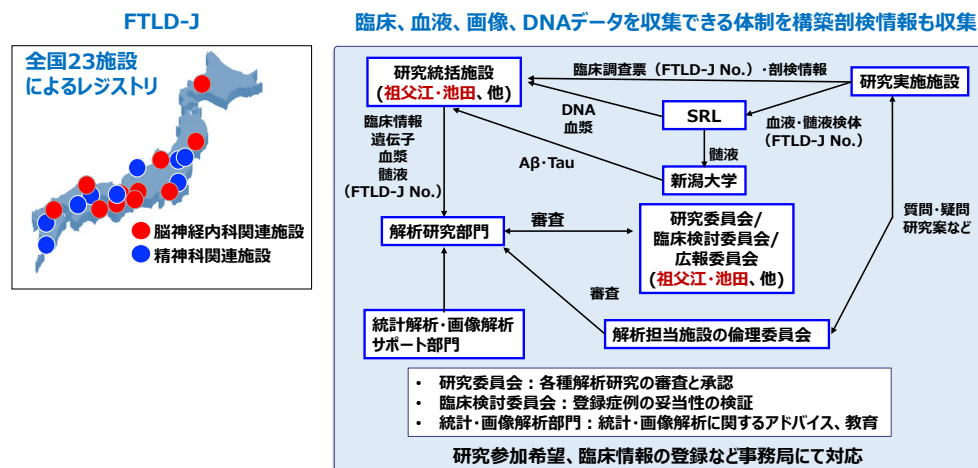


図3 FTLD-J (Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients)

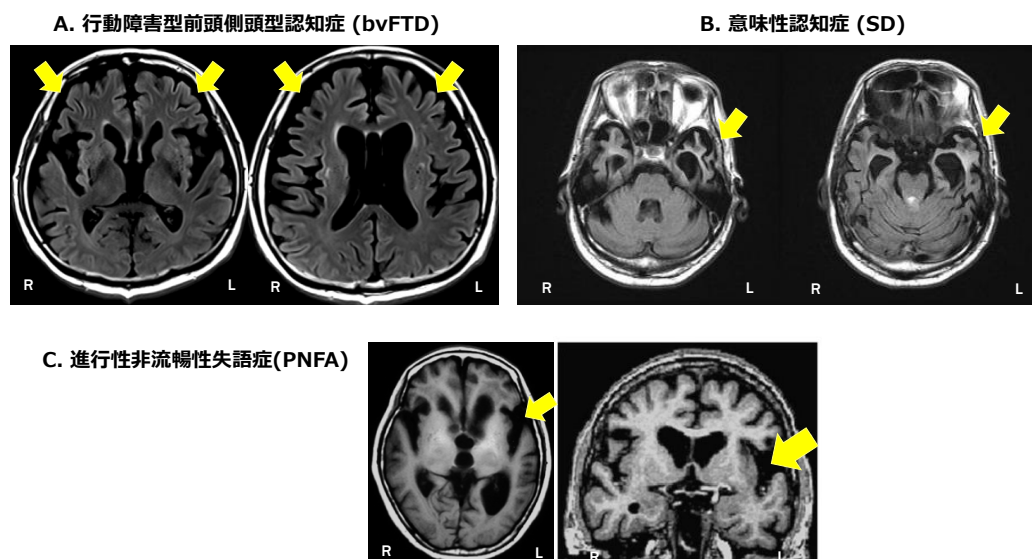


図4

SDでは、意味記憶障害で、単語の意味が分からないため、信号機を見ても信号機をいえず、赤い光がついているなどと言ったりする。「腹が立つ」や「足が出る」など複数の単語を組み合わせて一個の定型的表现として用いられる慣用句、「猿も木から落ちる」や「犬も歩けば棒に当たる」など人の知恵を言葉に表したことわざ、「八百屋」、「田舎」など、単字単位ではなく、熟字単位で読みが可能となる熟字訓も障害される。また人物・建造物・景色の意味記憶障害では、良く知っている顔を見ても声を聞いても誰か分からない、富士山を見て山があると言うことがあり、人物の障害では、相手は知っていても無視してしまうため、無礼になったと捉えられることもある。頭部MRIでは、左優位で側頭葉前方の萎縮を示すことが特徴で、右優位の場合には人物の障害が主体になるので注意が必要である（図4B）。

PNFAでは、失文法のために助詞や助動詞などが脱落し、「私・・・病院・・・行く」などの発話を示す。また発話失行のため、努力性でたどたどしい発話となり、発語の際に、歪み（日本語で表現出来ないような発語）や誤りを生ずるようになる。一般に単語の理解や対象物の知識は概ね保たれるが、文法的に複雑な文章の理解が障害される。脳MRIでは左中心前回下部を中心として側頭葉の上面と前頭葉後部の萎縮を認める（図4C）。

bvFTD、SD、PNFAの臨床像は経過中にしばしばオーバーラップする。FTLD-Jの検討でも、Cambridge Behavior Inventoryで評価したSDの行動心理学的症状の重症度はbvFTDと同程度で、SD症例は精神科施設に多く通院もしくは入院しているという特徴があった²⁾。一方、錐体外路障害、運動ニューロン障害を種々の程度で合併してくるため、生活活動度の低下、転倒、誤嚥、呼吸困難などの出現に留意する必要がある。

FTLDの背景病理は推定可能か？

FTLDにおいて蓄積する重要なタンパク質としては、TDP-43、タウ、FUSが挙げられる。病理学的な検討では、bvFTDは45%がTDP-43で45%がタウ、SDは80%がTDP-43、PNFAは80%がタウとする報告がある⁵⁾。さらに、TDP-43凝集体は、その出現様式や生化学的特徴から、タイプA（主に皮質第2層に細胞内封入体と短い変性神経突起が混在して蓄積）、タイプB（細胞内封入体が皮質全層に蓄積）、タイプC（長い変性神経突起が皮質第2層に蓄積）、タイプD（短い変性神経突起と核内封入体が全層に蓄積）に分類

される⁶⁾。一方、TDP-43病理は孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の大多数、タウ病理は大脳皮質基底核変性症（CBD）や進行性核上性麻痺（PSP）において蓄積する。また臨床像も、ALSではbvFTDやSDと、CBDやPSPではPNFAやbvFTDとオーバーラップする。近年、TDP-43やタウを標的とする治療方法の開発が活発に行われており、その背景病理を正確に把握することは非常に重要である。

bvFTD 117例の臨床病理相関を検討した結果では、TDP-43が背景病理の症例は、タイプA 8%、タイプB 26%、タイプC 7%、その他 10%、タウ病理が背景病理の症例はCBD 9%、PSP 8%、Pick病 7%、FTDP-17 3%、下流嗜銀性認知症 1%、分類不能 3%であり、その他、FUS 7%、アルツハイマー病 13%であった⁷⁾。これらの背景病理を遺伝子検査、運動ニューロン障害の有無（TDP-43病理を支持）、左右差のある前頭側頭葉の萎縮（TDP-43、特にタイプC病理を支持）、PSPの臨床像、発症40歳未満で尾状核の高度萎縮（FUS病理を支持）、ナイフエッジ様の前頭側頭葉の萎縮（Pick病を支持）、腹側もしくは背側優位の萎縮という指標で推定したところ、臨床診断と背景病理の一致率は60.2%であった。更にアミロイドPETやタウPETを入れても、その一致率は70.8%までしか向上しなかった。特にCBD（25%）、PSP（42.9%）、TDP-43タイプA（57.1%）の一致率が低かった。行動障害で初発するCBDは29%にのぼり⁸⁾、臨床所見の有無に限れば初診時に46%、経過中に55%認めたとする報告もある⁹⁾。孤発性FTLDの背景病理推定はまだまだ限界があり、今後の更なる診断手法の開発が望まれる。

ALSからみたFTLD

神経変性疾患では、早期もしくは前駆期と呼ばれる時期の臨床特徴を把握し、診断基準を作成していくことが、背景病理の推定と同様に病態抑止治療法開発の上で重要である。しかし、FTLDでは軽微な行動障害や意味記憶障害を捉えることは容易ではない。一方、FTLDと連続し、運動障害で発症する複数の疾患の中で、孤発性ALSの殆どは背景病理としてTDP-43を有しており¹⁰⁾、大脳のみならず脊髄においても連続したTDP-43病理を有していることから、その行動障害や言語障害を評価することは、TDP-43病理を背景として有する孤発性FTLDの早期像を理解する上で有益となる可能性がある。これまで我々は、ALSでは発症前に比して発症後に前頭眼窩野や背外側前頭前野の萎縮と関連があるアパシーの増悪

があること¹²⁾、行動障害を伴った ALS では尾状核を中心とした前頭葉の萎縮や白質線維の異常を認めること^{13, 14)}、加齢に比して有意に認知機能低下を認めること¹⁵⁾を報告してきた。

これらの検討を背景として、より早期の行動異常を捉えるために、行動障害と密接に関連する意思決定の障害に着目した。複数ある意思決定タスクの中で、確率逆転学習は、強化学習をベースとした意思決定を評価できるタスクとされる。強化とは、ある行動により好ましい報酬が得られると、同じ状況下ではその行動を選択する頻度が強められる現象を指し、これと相同する報酬や罰を指標・手がかりとした試行錯誤を通じて、逐次的な意思決定ルールを習得し、報酬の最大化と行動の最適化につなげるプロセスを強化学習と呼ぶ。

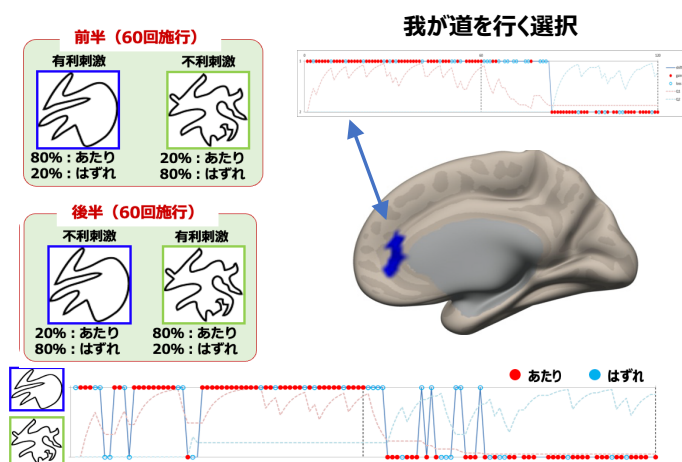
確率逆転学習は、確率学習と逆転学習の2段階で構成される。前半60回の確率学習では、確率的性質を持つ課題に対して、多くの試行を経て、行動と結果の偶発性を学習することで、適宜探索を繰り返しながら、成功の確率が高い最適なパフォーマンスを得ようになる。後半60回の逆転学習では、前半の学習過程で確立された価値が逆転するため、刺激と反応の関連性を柔軟に変化させ、再度パフォーマンスを最適化する。一連の課題の中で、新たに取得した情報で古い価値が更新される学習の度合い（学習率）や、単一の選択肢に固執する搾取行動と、多くの可能な選択肢を選ぶ探索行動とのバランスの度合い（逆温度）の評価が可能となる。Q学習モデルは強化学習の解析で用いる代表的計算理論で、学習率（ α ）と逆温度（ β ）という2つのパラメーターを用いて強化学習過程を表現できる。

ALS患者と健常者で確率逆転学習を比較したところ¹⁶⁾、ALS患者では探索が少なく、搾取が多い（一度決めたら変更しない、我が道をいく選択）という健常者ではみられない選択行動を示す群が存在し、Q学習モデルでは、健常者に比して β 値が非常に高い群、 β 値の上昇は軽度から中等度で α 値は低い群として特徴付けられた。ロジスティック回帰分析を適用して、選択様式の特異性の強さを α と β から構成される数式で定量化し、カットオフを0.512とすると、ALS患者と健常者を分ける感度0.565、特異度0.762であった。

安静時機能的MRIを用いたALSにおける確率逆転学習異常に関連する脳内ネットワークのハブ領域の探索では、前方帯状回/前頭極におけるハブ性の低下が特徴的な選択様式と関係していた。さらに、この領域と帯状回、内側前頭皮質、前方帯状回、前頭極、梁下回皮質、上前頭回との結合が低下していた（図5A）。前方帯状回と前頭極は、意思決定で重要な役割を果たすとされ、FTLDにおける病変の好発部位でもある。FTLDの前駆状態を捉えていく上で、意思決定課題に着目することは有用である可能性があり、健常者集団を対象とした今後の検討が必要である。

SDでは、物品呼称や単語理解の障害、対象物や知識の障害（特に低頻度、低親密度の対象物）、表層性失読・失書が特徴的である。表層性失読の評価指標として、日本では熟字訓が良く知られている。熟字訓は、漢字からなる単語に対して単字単位ではなく熟字単位で訓読みを当てたもので、熟字の意味を知っていないと読めないものを指し、八百屋（やおや）、田舎（いなか）、雪崩（なだれ）などが代表的である。表層性失読例では意味が分からないため規則的な読

A. 確率逆転学習と、特徴的な選択群で低下するハブ領域



B. 熟字訓障害で低下するハブ領域

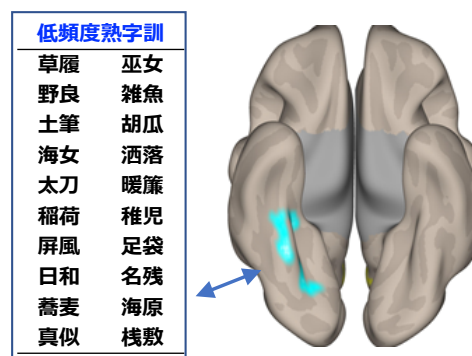


図5 ALSで早期行動障害および言語障害と関わるネットワーク

みを代用し、雪崩を”せっぽう”や”ゆきくずれ”などと読む。熟字訓は、英語圏では、exceptional word (schoolなど) に相当する。

我々は、NTTデータベースから親密度と頻度の低い20の熟字訓を抽出し、ALS患者71例と健常者69例で比較したところ、ALS患者の52%で正解数が、健常者の5%以下（正解数15以下）に低下していた¹⁷⁾。また、意思決定課題と同様に安静時機能的MRIを用いて脳のハブ解析をしたところ、ALS患者と健常者群、ALS患者熟字訓スコア低下群と健常者群、ALS患者熟字訓スコア低下群と非低下群に共通して、右紡錘状回/舌状回でハブ性の低下を認めた(図5B)。また、同部位との機能的結合は、両側中心前回、外側後頭皮質、左側頭極、右海馬・海馬傍回で低下していた。

一連の所見から、語の認識を担う右紡錘状回と、語の認識と全般注意機能を担う右舌状回をハブとし、発話（中心前回）、物体認知（外側後頭皮質）、意味記憶（側頭極）、記憶（海馬と海馬傍回）に関わる領域を結ぶ脳内ネットワークの異常が熟字訓障害を引き起こすと推定された。意思決定や熟字訓のように、複数の領野の機能を統合するタスクでは、ネットワークの視点から病態を理解する必要がある、安静時機能的MRIを用いたハブ解析は、FTLDの病態理解に新たな視点を提供すると期待される。

まとめ

病態抑止治療を成功に導く上で重要なFTLDの臨床像の理解は大きく進んでいる。一方、背景病理の推定は重要であるが、様々な臨床所見、MRI、アミロイドPETを組み合わせても、病理所見を類推することは限界があり、特にアルツハイマー病との鑑別は難しく、今後、抗体療法が臨床現場に導入された場合、早期診断方法の確立とともに大きな課題になると思われる。より優れたバイオマーカーの開発がまたれる。

文献

- 1) 渡辺宏久、陸雄一他. 前頭側頭型認知症の病態診断. 老年期認知症研究会誌. 2017;21:35-8.
- 2) 梶田道人、渡辺宏久他. FTLJ-D からみたわが国における前頭側頭型認知症の臨床特徴. 老年精神医学雑誌; 2019;30:1107-13.
- 3) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2527.e11-6.
- 4) 池田学. 前頭側頭型認知症の症候学. 臨床神経 2008;48:1002-4.
- 5) Liu MN, Lau CI, Lin CP. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. *Front Psychiatry*. 2019 Feb 21;10:75.
- 6) Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M, et al. Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta Neuropathol*. 2015 Apr;129(4):469-91.
- 7) Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017 Dec 1;140(12):3329-3345.
- 8) Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, et al. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2011 May;7(5):263-72.
- 9) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503.
- 10) Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2014 May 14;4(5):e005213.
- 11) Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014 Feb;71(2):172-9.
- 12) Tsujimoto M, Senda J, Ishihara T, et al. Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *J Neurol Sci*. 2011 Aug 15;307(1-2):34-40.
- 13) Masuda M, Senda J, Watanabe H, et al. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016 Oct-Nov;17(7-8):571-579.
- 14) Senda J, Atsuta N, Watanabe H, et al. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Nov;88(11):901-907.

- 15) Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018 Nov;19(7-8):578-584.
- 16) Imai K, Masuda M, Watanabe H, et al. The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl*

Neurol. 2020 Nov;7(11):2115-2126.

- 17) Ogura A, Watanabe H, Kawabata K, et al. Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. *EBioMedicine.* 2019 Sep;47:506-517.

この論文は、2022 年 1 月 29 日（土）第 23 回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。