

前頭側頭葉変性症の 療養の手引き

[監修] 祖父江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科)
池田 学 (大阪大学精神科)
中島 健二 (松江医療センター)



はじめに

前頭側頭葉変性症は、主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来たすため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患です。

65歳以下の働き盛りの方々でも発症することが特徴です。また激しい問題行動のため、ご家族や介護者の悩みや苦悩も大変大きく、社会的にも心理的にも追い詰められていることが多い病気です。このため、正確な早期診断、早期対応が大変大切なのですが、高齢者の物忘れと違い、「若くして認知症などありえない」、「性格が変わったり、行動がおかしくなったりするのは会社のストレスに違いない」などの思い込みから来院が遅れがちです。さらに、診断は必ずしも容易ではなく、鑑別すべき疾患も多岐に渡ります。

現時点で、前頭側頭葉変性症の根本治療は残念ながらありませんし、アルツハイマー病、パーキンソン病などと違って症状を改善するような治療薬も十分に開発されていません。しかしながら、正しい診断と病態評価に基づいて、患者さんの行動や生活環境を工夫すること、ご家族の病気に対する理解を深めていただくこと、さらに、介護におけるご家族の負担軽減などを図ることなどにより、患者さん、介護者、ご家族の生活の質が大きく向上しうる疾患です。さらに、経過中に出現しうる筋力低下、転びやすさ、物の飲み込みにくさなど、日常生活に影響をおよぼす様々な運動症状への適切な対応やリハビリテーションも大切になります。本疾患は、2015年に指定難病として認定されており、公的支援を上手に利用して頂くことが、以前よりも随分と可能になっています。

このような背景を踏まえ、今回私どもは、本疾患に対して先頭に立って携わっている臨床医の協力を得て、療養の手引きを作成しました。私どもとしては、この療養の手引きを出来る限り幅広い方に読んでいただき、知識や知恵の普及に務めたいと考え、その対象は、患者さん、患者さんご家族、介護者、さらには、それらの方々を取り巻く医療関係者も含めて作成をしています。

ご覧頂くと分かると思いますが、全てQ&A形式で、出来る限り平易な言葉で説明を加えています。しかし、どうしても、難しい言葉ばかりで良く分からないと思う方々、一方で知っていることばかり書いてあると感ずる方々など、色々な感想をお持ちになられる場合があると思います。特に、医療従事者以外の方で読んでいて分からない点、疑問に思った点などあれば、主治医、看護師、ケアマネジャー、作業療法士、理学療法士、言語聴覚士などにお尋ね頂けたらと思います。今後、幅広い皆様からのご意見もうかがいながら、少しでもお役に立つことが出来るよう、改定版を出して行く予定です。

本療養の手引きが、前頭側頭葉変性症の患者さん、ご家族、介護者を取り巻く環境の改善に、また医療従事者に対する情報提供につながれば幸いです。

祖父江 元 ・ 池田 学 ・ 中島健二

前頭側頭葉変性症の療養の手引き

目次

1 前頭側頭葉変性症とは

- ① 歴史と現状 池田 学…………… 1
- ② 我が国と諸外国の疫学 和田健二・中島健二 …… 5
- ③ 病因と病態 祖父江 元…………… 7

2 前頭側頭葉変性症の臨床症状

- ① 精神科的側面から 橋本 衛…………… 10
- ② 神経内科的側面から 渡辺宏久・祖父江 元 …… 13

3 前頭側頭葉変性症の診断

- ① 診断基準 新井哲明…………… 16
- ② 鑑別診断：進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症 藤岡伸助・坪井義夫 …… 19
- ③ 鑑別診断：筋萎縮性側索硬化症 織田雅也・和泉唯信 …… 22
- ④ 鑑別診断：アルツハイマー病 森 悦朗…………… 25
- ⑤ 鑑別診断：精神科疾患（発達障害・強迫性障害を中心に） 牛島洋景…………… 28
- ⑥ 検査：認知機能検査・精神症状評価尺度 福原竜治…………… 31
- ⑦ 検査：脳脊髄液検査 池内 健…………… 33
- ⑧ 前頭側頭葉変性症の画像検査 樋口真人・島田 斉 …… 36

4 前頭側頭葉変性症の経過

- 土井 宏・田中章景 …… 39

5 前頭側頭葉変性症の病理

- 吉田眞理…………… 43

6 前頭側頭葉変性症の薬物療法

- ① 精神科的側面から 川勝 忍…………… 45
- ② 神経内科的側面から 徳田隆彦…………… 47

7 前頭側頭葉変性症の非薬物療法

- 品川俊一郎…………… 50

8 前頭側頭葉変性症の社会的支援

- 鳴海幸子・横田 修 …… 54

9 前頭側頭葉変性症の日常生活における注意・患者と家族への支援

- 釜江和恵…………… 57

- 前頭側頭葉変性症 …… 61

Q & A 一覧

1 前頭側頭葉変性症とは

① 歴史と現状

- Q1. 前頭側頭型認知症ないし（行動異常型）前頭側頭型認知症の歴史と現状を教えてください。
- Q2. 運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症（湯浅・三山型）の歴史と現状を教えてください。
- Q3. 進行性失語の歴史と現状を教えてください。
- Q4. 前頭側頭葉変性症の分類や早期診断の現状と今後について教えてください。

② 我が国と諸外国の疫学

- Q1. 前頭側頭葉変性症はどのくらいの頻度ですか？
- Q2. 前頭側頭葉変性症の発症率や発症年齢は？
- Q3. 前頭側頭葉変性症には家族歴はありますか？

③ 病因と病態

- Q1. 前頭側頭葉変性症で異常を来すタンパク質にはどのような特徴がありますか？
 - Q2. タウオパチーとは何ですか？
 - Q3. TDP-43 プロテインパチーとは何ですか？
 - Q4. 臨床病型と病理背景との関連はあるのでしょうか？
 - Q5. 遺伝性前頭側頭葉変性症の原因遺伝子と病理学的背景について教えてください。
-

2 前頭側頭葉変性症の臨床症状

① 精神科的側面から

- Q1. 無関心・自発性の低下の特徴を具体的に教えてください。
- Q2. 他者への共感性の欠如、感情の平板化の特徴を具体的に教えてください。
- Q3. 繰り返し行動（常同行動）の特徴を具体的に教えてください。
- Q4. 抑制のとれた行動（脱抑制）の特徴を具体的に教えてください。
- Q5. 食行動異常の特徴を具体的に教えてください。
- Q6. 影響されやすさの特徴を具体的に教えてください。
- Q7. 注意散漫、集中困難の特徴を具体的に教えてください。

② 神経内科的側面から

- Q1. 前頭側頭葉変性症で筋力低下や筋萎縮は起きるのでしょうか？
 - Q2. 前頭側頭葉変性症で筋力低下や筋萎縮が起きる頻度はどの程度でしょうか？
 - Q3. 前頭側頭葉変性症でパーキンソン症状が出ることはあるのでしょうか？
 - Q4. 運動ニューロン症状やパーキンソン症状はいつ出てくるのでしょうか？またどのような経過を示すのでしょうか？
 - Q5. 運動ニューロン症状やパーキンソン症状以外の運動症状は出ないのでしょうか？
 - Q6. 運動症状以外の痛みや自律神経の異常などは出るのでしょうか？
 - Q7. 前頭側頭葉変性症で見られる言語の障害にはどういったものがあるのでしょうか？
-

3 前頭側頭葉変性症の診断

① 診断基準

- Q1. （行動異常型）前頭側頭型認知症の診断基準について教えてください。
- Q2. 意味性認知症の診断基準について教えてください。
- Q3. 進行性非流暢性失語の診断基準について教えてください。

② 鑑別診断：進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症

- Q1. 進行性核上性麻痺の特徴を教えてください。
- Q2. 進行性核上性麻痺の診断や治療はどのように行われますか？
- Q3. 大脳皮質基底核変性症の特徴を教えてください。
- Q4. 大脳皮質基底核変性症の診断や治療はどのように行われますか？

③ 鑑別診断：筋萎縮性側索硬化症

- Q1. 筋萎縮性側索硬化症とはどんな病気ですか？
- Q2. 筋萎縮性側索硬化症はどのようにして起こるのですか？
- Q3. 筋萎縮性側索硬化症の患者さんはどのくらいいますか？
- Q4. 筋萎縮性側索硬化症ではどのような症状がおきますか？
- Q5. 筋萎縮性側索硬化症の診断はどのように行われますか？
- Q6. 筋萎縮性側索硬化症にはどのような治療法がありますか？
- Q7. 筋萎縮性側索硬化症はどのような経過をたどりますか？
- Q8. 筋萎縮性側索硬化症では認知症の症状が現れますか？

④ 鑑別診断：アルツハイマー病

- Q1. 典型的なアルツハイマー病との鑑別について教えてください。
- Q2. 非典型アルツハイマー病との鑑別を教えてください。

⑤ 鑑別診断：精神科疾患（発達障害・強迫性障害を中心に）

- Q1. 強迫性障害との違いを教えてください。
- Q2. うつ病との違いを教えてください。
- Q3. 自閉スペクトラム症（Autistic Spectrum Disorder : ASD）との違いを教えてください。
- Q4. 注意欠如多動症（Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD）との違いを教えてください。

⑥ 検査：認知機能検査・精神症状評価尺度

- Q1. 認知機能検査・精神症状評価尺度はどのようにして重要なのでしょうか？
- Q2. 認知機能検査にはどのようなものがあるのでしょうか？
- Q3. 精神症状評価尺度にはどのようなものがあるのでしょうか？

⑦ 検査：髄液検査

- Q1. 脳脊髄液検査について：脳脊髄液とは何でしょうか？
- Q2. 脳脊髄液検査について：腰椎穿刺とは何でしょうか？
- Q3. 脳脊髄液検査について：脳脊髄液検査でわかることは何でしょうか？
- Q4. 前頭側頭葉変性症を診断するのに脳脊髄液検査は必須でしょうか？
- Q5. 脳脊髄液検査は認知症の鑑別診断に有用でしょうか？
- Q6. 腰椎穿刺検査は安全でしょうか？

⑧ 検査：画像検査

- Q1. 前頭側頭葉変性症で有用な画像検査は何ですか？
- Q2. 前頭側頭葉変性症のタイプごとに脳萎縮のパターンは異なりますか？
- Q3. 前頭側頭葉変性症の診断に役立つ新しい画像検査法は何ですか？

4 前頭側頭葉変性症の経過

- Q1. （行動異常型）前頭側頭型認知症の経過を教えてください。
- Q2. 意味性認知症の経過を教えてください。
- Q3. 進行性非流暢性失語の経過を教えてください。
- Q4. 進行を把握する指標としては何がありますか？

Q5. 生命予後を教えてください。

5 前頭側頭葉変性症の病理

Q1. タウタンパク質が神経細胞内に異常に蓄積して封入体を形成するグループ (FTLD-tau) の病理学的な特徴を教えてください。

Q2. TDP-43 質が封入体を形成するグループ (FTLD-TDP) の病理学的な特徴を教えてください。

6 前頭側頭葉変性症の薬物療法

① 精神科的側面から

Q1. 食べ過ぎて困る場合はどのような薬がありますか？

Q2. 落ち着きのなさ、動き回りすぎて困る場合はどのような薬がありますか？

Q3. いわゆる認知症治療薬の効果はあるのでしょうか？

② 神経内科的側面から

Q1. 治療薬にはどのようなものがあるのでしょうか？

Q2. 認知機能障害に対するお薬にはどのようなものがあるのでしょうか？

Q3. 前頭側頭葉変性症の一部の患者さんは運動障害を伴うそうですが、その治療法は？

7 前頭側頭葉変性症の非薬物療法

Q1. 行動療法的なアプローチはあるのでしょうか？

Q2. ご家族や介護者への対応はどうすれば良いのでしょうか？

Q3. 施設ケア導入に際して留意することは何でしょうか？

8 前頭側頭葉変性症の社会的支援

Q1. 前頭側頭葉変性症ではどのような社会的支援を受けることができますか？

9 前頭側頭葉変性症の日常生活における注意・患者と家族への支援

Q1. 初期～中期における支援：繰り返し行動（こだわりの強さ）への支援方法を教えてください。

Q2. 初期～中期における支援：わが道を行く行動への支援方法を教えてください。

Q3. 初期～中期における支援：周遊への支援方法を教えてください。

Q4. 初期～中期における支援：興奮・暴力行為への支援方法を教えてください。

Q5. 中期～後期における支援：自発性低下への支援方法を教えてください。

Q6. 中期～後期における支援：食事に関する問題への支援方法を教えてください。

Q7. 意味性認知症への支援方法を教えてください。

1

前頭側頭葉変性症とは

① 歴史と現状

池田 学

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

はじめに (Pick 病の意義)

脳の前方部に原発性の病変を有する変性疾患 (脳や脊髄の一部が時間とともに変性 (壊れる) していく病気) による認知症の研究は、19世紀末から20世紀初頭にかけてArnold Pickが前頭葉および側頭葉の限局性萎縮による特異な失語像や精神症状を呈する一連の症例を記述したことに始まりますが、その約半数に出現する異常な構造物 (嗜銀球 (Pick body)) を記載したのは、アルツハイマー病で有名なAlois Alzheimerです。そして、Onari と Spatz (1926) により、これら前頭葉および側頭葉に限局性の萎縮が認められる一群は、Pick病と名付けられました。特異な精神症状と神経心理学的特徴に注目したPickの功績は、最新の臨床診断基準が、それらの症状を前頭側頭型認知症の中心的な特徴としている点からも明らかです。

Q1.

前頭側頭型認知症ないし (行動異常型) 前頭側頭型認知症の歴史と現状を教えてください。

A.

Pick病と名付けられた限局性萎縮例は、異常な構造物 (Pick body) の有無など、病理学的な特徴から診断される多くの病気を基に構成される症候群であったため、ヨーロッパの一部とわが国では連綿と症例の蓄積が続けられていたものの、ほぼ同時期に発見されたアルツハイマー病に比べると、注目されることは少なくなっていました。

1980年代に入ると、アルツハイマー病の臨床診断基準が確立し、CTに加えてMRIなどの神経画像の飛躍的進歩により、改めて、アルツハイマー病以外の原因で生じる認知症が注目されるようになってきました。そして、ルンド大学のGustafsonら (1987) は、認知症を発症して亡くなった方の病理学的な検討を行い、人格変化、病識の欠如 (自らの障害に気付かない状態)、脱抑制 (抑制のとれた行動) などで発症する進行性の認知症で、約半数の症例に家族性を認める一群を、非Alzheimer型前頭葉変性症 (frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type : FLD) として報告しました。脳萎縮は前頭葉および側頭葉前方部に見られますが、その萎縮はPick病でみられるような限局性かつ高度ではなく、光学顕微鏡レベルでは非特異的な皮質上層の脱落、軽度のグリオシス (中枢神経組織障害の慢性期に見られる反応、神経細胞以外の細胞 (グリア細胞) が増生する)、海綿状変化 (脳の萎縮によりスポンジのようにスカスカになってしまう状態) を示すとされました。一方、マンチェスター大学のNearyら (1988年) は、ほぼ同様の症状を呈する一群を、前頭葉型認知症 (dementia of frontal type : DFT) として報告しました。病理学的にはアルツハイマー病理を有しないとされ、濃

厚な遺伝負因があるとされました。1994年には、lundとマンチェスターの両グループが共同で前頭側頭型認知症 (Fronto-Temporal Dementia ; FTD) という概念を提唱し、臨床診断特徴と病理学的特徴を示しました。これにより臨床症状と画像所見から脳の前部部に原発性の病変を有する非アルツハイマー型の変性性認知症疾患を包括的にとらえられるようになり、臨床研究は爆発的に増加することになりました。FTDは神経病理学的には従来Pick病に特徴とされた強い限局性の脳萎縮呈するPick型と、脳萎縮はあまり目立たないが機能画像上著明な前頭葉機能低下を示す前頭葉変性型 (frontal lobe degeneration type ; FLD型)、運動ニューロン症状を伴う運動ニューロン病型 (motor neuron disease type ; MND型) の3型に分類されました。運動ニューロン病型は神経症状によって鑑別が可能ですが、FLD型に関してはPick型とは臨床症状による鑑別はできないという見解が示されています。Pick型はPick球がみられるか、あるいは高度のグリオシスを有するものとされ、分類上のPick球の有無の問題は先送りされました。FTDでは側頭葉の萎縮は前部にとどまるとされ、初期から失語症状が前景にたつことはないとされました。したがって、FTD概念の臨床上的問題点は、これまでPick病の前頭葉優位型、側頭葉優位型として同一の疾患とみなされていたものが、まったく異なる臨床概念に分類される可能性が生じたことです。このような批判に応える形で、1996年にManchesterのグループが前頭・側頭葉に原発性の萎縮を有する症例に対し前頭側頭葉変性症 (Fronto-Temporal Lobar Degeneration : FTLD) という概念を新たに提唱しました。そしてこれを臨床症状からFTD : (行動異常型) 前頭側頭型認知症、Progressive non-fluent Aphasia (PNFA) : 進行性非流暢性失語症、ほぼ側頭葉優位型Pick病に相当すると考えられるSemantic Dementia (SD) : 意味性認知症の3型に分ける新しい分類を提唱し、1998年にNearyらはFTLDの臨床診断基準を示しました。

Q2.

運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症 (湯浅・三山型) の歴史と現状を教えてください。

A.

1964年、湯浅は「認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症」を、翌年には三山らが「筋萎縮を伴う認知症」を報告しました。三山らは1979年に“Presenile dementia with motor neuron disease in Japan”とまとめて報告し、その後も海外から同様の症例が続いたこともあって、前頭側頭型認知症の1つとして組み入れられることとなりました。さらに、この一群には特徴的な異常構造物 (ユビキチン陽性封入体) が出現することが知られていましたが、ピック球の出現しない前頭側頭葉変性症の多くにユビキチン陽性封入体の出現することが明らかになり、この封入体を構成する主要タンパク質がTAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であることが報告され、原因となっているタンパク質を対象として病気の進行を止める薬の開発も念頭に置いた分子生物学的研究が盛んになっています。

Q3. 進行性失語の歴史と現状を教えてください。

A.

進行性失語の概念とその変遷を考える上で、大きく二つの流れを辿ると比較的整理がつきやすいかもしれません。

その一つは、脳の前方部の異常が中心となる原発性の認知症の中でも、特徴的な進行性失語症を主な症状とする臨床症候群を捉える流れです。これは先に述べたPickの報告のなかでも、側頭葉に限局性の萎縮を認め、特徴的な失語症状を呈した例を端緒としています。特にわが国では、井村が1940年代に語の意味の障害と漢字に強い文字言語の障害を中心とする語義失語（個々の音はしっかりと聞き取れるが、語の意味が分からなくなってしまう状態）を報告し、1967年には語義失語を一種の認知症とも見なしうることに言及しました。マンチェスターのグループが非対称性に側頭葉の前方が限局性に萎縮し、失名辞（ものの名前が言えなくなる）と語の意味理解障害を中心とする特有の失語症状が認められる意味性認知症を報告し、1992年にはHodgesらが意味性認知症の臨床特徴を整理し、田邊らが井村のいう前述の語義失語の定型例が意味性認知症に当たることを明らかにしました。そして、FTLDの中に、（行動異常型）前頭側頭型認知症、流暢性進行性失語と並んで意味性認知症が臨床亜型として位置づけられました。

もう一つは、Mesulamが報告、発展させてきた（脳血管性失語に対しての）変性性失語症という流れです。当初は単一の疾患である可能性も考えられ、全般的認知症を伴わない緩徐進行性失語症（slowly progressive aphasia without generalized dementia）として報告されましたが、後に、少なくとも発症後2年以内には言語以外の認知機能や社会行動に異常が認められない変性疾患例に対する臨床診断として、原発性進行性失語（primary progressive aphasia；PPA）という概念が提唱されました。原発性進行性失語はあくまでも失語を中心に考えられた臨床概念であるため、早期から行動異常を伴う例や、言語面での障害に先行して相貌の認知障害（顔の形は認知でき、他の人と区別は出来るが、誰だか分からない状態）や有名建造物などの認知障害が出現してくる右側頭葉に限局性に萎縮が認められる右優位型の意味性認知症は原発性進行性失語に含まれないなど、同じ原因で生じた病気であるにもかかわらず診断名が異なってしまうという臨床的な矛盾をはらんだ概念でもありました。その後、喚語困難（ものの名前がうまく出ない状態）と文の復唱障害を中心として、作動記憶の音韻性ループの障害が推定されるlogopenic progressive aphasia（LPA）が意味性認知症、進行性非流暢性失語症に加えられ、現時点で進行性失語をこれら3病型で分類する立場が受け入れられつつあります。しかし、LPAは左側頭頭頂領域を中心とした萎縮を呈し、アルツハイマー病が背景病理の中心であると考えられている点で、アルツハイマー病との鑑別を強く意識して発展してきたFTLDの概念とは本来は相容れません。

Q4.**前頭側頭葉変性症の分類や早期診断の現状と今後について教えてください。****A.**

近年の分子生物学的研究の進展により、FTLD（前頭側頭葉変性症）は原因と推測されている異常タンパク質の主な構成成分の分子病理が明らかにされるとともに、それに基づいたFTLDの病型分類が試みられています。そして、これらの病理に対応する様々な遺伝子変異も同定されてきています。このような基礎的な研究の進展により、病態のさらなる解明が進み、今後の根治的な治療薬の開発に繋がっていくことが期待されます。現在、FTLDという診断名は主として病理学的に診断された場合や原因と推測されているタンパク質の分子生物学的背景を論じる場合に用いられ、臨床的な診断に対して使用される場合はFTD（前頭側頭型認知症）[臨床サブタイプとして、（行動異常型）前頭側頭型認知症（behavioral variant FTD）、意味性認知症、進行性非流暢性失語症]が用いられることが多くなっています。

アルツハイマー病に対する治験の相次ぐ失敗から、FTLDにおいてもできるだけ早期に診断して原因と推測されているタンパク質に対応する根本治療薬を開始しようという考え方が主流になりつつあり、背景疾患（病理学的な診断）とバイオマーカー（症状の把握や診断に有効な検査所見、病気の進行や薬剤の効果などを定量的に把握するための指標など）も含めた臨床像との正確な対応を目指す研究が求められています。欧米では家族発症例あるいは遺伝子異常が見つかった症例を中心に大規模な登録が開始され（欧州ではGenetic Frontotemporal dementia Initiative：GENFI、アメリカではLongitudinal Evaluation of Familial Frontotemporal Dementia：LEFFTDSとThe Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration Consortium：ARTFL、オーストラリアではDINAD）、家族例の少ないわが国でも、独自の治療戦略の開発を目指して、精神科と神経内科の多施設から協力を得た全国調査研究（Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients：FTLD-J）が始まっています。



1

前頭側頭葉変性症とは

② 我が国と諸外国の疫学

和田健二

鳥取大学医学部 脳神経内科

中島健二

松江医療センター

Q1. 前頭側頭葉変性症はどのくらいの頻度ですか？

A.

諸外国における頭側頭葉変性症の有病率（患者数）は、人口10万人あたり2.7人～35人と報告されています。調査した地域や対象とする年齢によりばらつきがあります。男女差は概ねありませんが、男性に多いとする報告があります。

我が国では、鳥取県の調査では45歳以上の人口10万人あたり20.7人で、全人口10万人あたり11.2人と報告されています。この値から我が国の前頭側頭葉変性症の患者数は約1万2000人と推計されます。前頭側頭葉変性症は臨床診断が困難な例や診断に至っていない例も少なくないため、正確な頻度を把握するには更なる調査が必要です。

Q2. 前頭側頭葉変性症の発症率や発症年齢は？

A.

1年間に新たに前頭側頭葉変性症を発症する頻度（発症率）は、人口10万にあたり1.3～6.7人と報告されています（表1）。我が国の前頭側頭葉変性症の正確な発症率は不明です。我が国の患者数の程度を諸外国と比較してみると、我が国の発症率は諸外国と同等かそれ以下と考えられます。

海外の報告では、前頭側頭葉変性症の平均発症年齢はおよそ58歳と報告されています。20歳～80歳と幅がありますが、通常は40歳～75歳で発症する方が多いようです。我が国の報告では平均発症年齢は55歳（36歳～71歳）で、9割程度の方は70歳未満で発症しています（図1）。

表1. 前頭側頭葉変性症の有病率と発症率

有病率

調査国	対象年齢	10万人当たりの患者数(人)
英国	45-64歳	15.1
	30-64歳	7.5
オランダ	30-79歳	2.7
イタリア	45-65歳	29.6
	50歳以上	35
	45歳以上	35
フィンランド	45-70歳	26.8
日本	45歳以上	20.7
	全人口	11.2

発症率

調査国	調査年齢	10万人当たりの新規発症者数(人)
米国	40-69歳	4.1
英国	45-65歳	3.5
スペイン	30-64歳	1.3
フィンランド	45-70歳	6.7

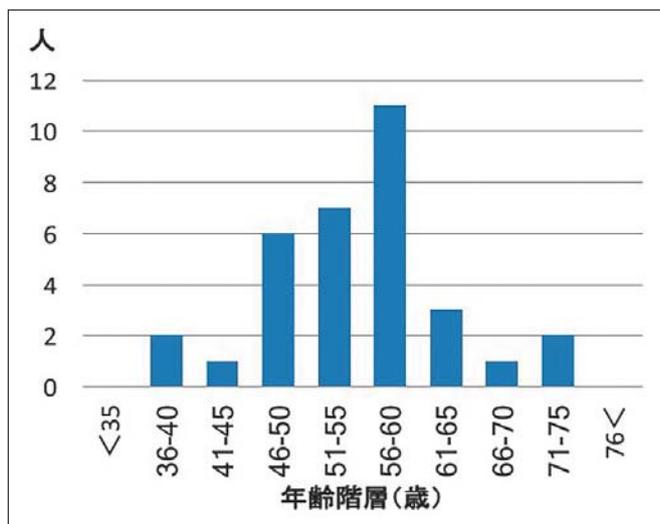


図1. 前頭側頭葉変性症の発症年齢分布

Yokota O et al. Acta Neuropathol. 2009; 117 (4) : 429-44を参照に作成.

Q3. 前頭側頭葉変性症には家族歴はありますか？

A.

患者ご本人と血の繋がった親族に同じ前頭側頭葉変性症を発症している家族歴を有する割合は、英国の調査では29%、オランダの調査では43%、イタリアの調査では39%と報告されていて、およそ3分の1の方が家族歴を有していることとなります。家族歴は(行動異常型)前頭側頭型認知症で多く、意味性認知症では比較的少ないとされています。家族歴の聴取が不十分や不確かな例もあるため、家族歴が過大評価されている可能性も指摘されており、実際には10~20%程度という意見もあります。

インド、インドネシア、フィリピン、台湾、日本の5カ国で行われたアジア国際共同多施設研究の前頭側頭葉変性症91名の検討では、(行動異常型)前頭側頭型認知症の9.5%に家族歴を認め、意味性認知症では家族歴を有した症例はありませんでした。我が国では家族歴を有する例は0~5%程度と考えられており、その頻度は欧米に比べて少ないと言われています。

1

前頭側頭葉変性症とは

③ 病因と病態

祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科

はじめに

前頭側頭葉変性症では、主として初老期に発症し、脳の前方部（前頭葉）や側方部（側頭葉）の神経細胞が進行性に消失し、萎縮を認め、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、緩徐に進行するという共通した特徴を有する神経変性疾患です。

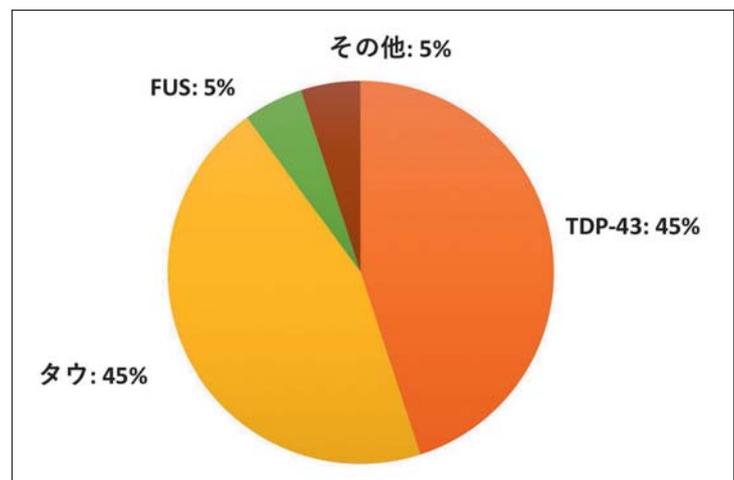
また、亡くなった方々の脳においては、特定のタンパク質が構造の異常を来とし、細胞の内外に蓄積することが明らかになっています。このような病態を総称して、プロテインopathyと呼びます。前頭側頭葉変性症において蓄積する特定のタンパク質としてタウ (Tau) タンパク質、TAR DNA-binding protein of 43kD (TDP-43)、fused in sarcoma (FUS) が同定されています。

Q1.

前頭側頭葉変性症で異常を来すタンパク質にはどのような特徴がありますか？

A.

前頭側頭葉変性症では、タウの異常を伴う症例が約45%、TDP-43の異常を伴う症例が約45%、FUSの異常を伴う症例が約5%とする報告があります。タウ、TDP-43、FUSは、いずれも脳の中に存在するタンパク質です。



前頭側頭葉変性症で異常を来すタンパク質の頻度

Q2. タウオパチーとは何ですか？

A.

タウタンパク質は、神経細胞の中で様々な物質の輸送に関与する微小管と呼ばれる構造物に結合するタンパク質の一つです。タウタンパク質は、微小管に結合する領域に繰り返しを示す領域があり、3回の繰り返しがある3リピートタウと4回の繰り返しがある4リピートタウに大別されます。

このタウタンパク質が過剰(病的)にリン酸化して細胞内やグリア内に溜まり、その蓄積が重要な発症機序と考えられる疾患をタウオパチーと呼びます。尚、タンパク質内のアミノ酸にリン酸基が付くことをリン酸化と呼びます。リン酸化は、タンパク質が、その機能を発揮する上で重要な役割を果たします。しかし、異常なリン酸化が起こると、その機能を発揮出来ない、異なった機能を発揮するなどの問題が生じ、病気の発症に繋がると考えられています。

前頭側頭葉変性症でタウオパチーを呈する一群はFTLD-tauと呼ばれます。FTLD-tauには、主に異常にリン酸化された3リピートタウタンパク質が蓄積するピック病と、異常にリン酸化された4リピートタウタンパク質が蓄積する大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などがあります。大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺ではパーキンソニズム(動作がゆっくりとなる、関節が固くなる、ふるえる、転びやすくなるなど)も高頻度に認めます。

Q3. TDP-43 プロテノパチーとは何ですか？

A.

TDP-43は、不均一核内リボ核酸タンパク質と呼ばれるタンパク質の一種です。細胞の核に局在し、リボ核酸(RNA)や他のヘテロ核RNAと結合し、RNAの安定化や輸送、転写の調節、選択的スプライシング(遺伝情報を有しないイントロンと呼ばれる部位がRNAから取り除かれ、タンパク質合成の情報を持つエクソンが連結する反応のこと)など多様な機能を有する核タンパク質です。このTDP-43が過剰にリン酸化して細胞内やグリア細胞内に溜まり、その蓄積が重要な発症機序と考えられる疾患をTDP-43プロテノパチーと呼びます。

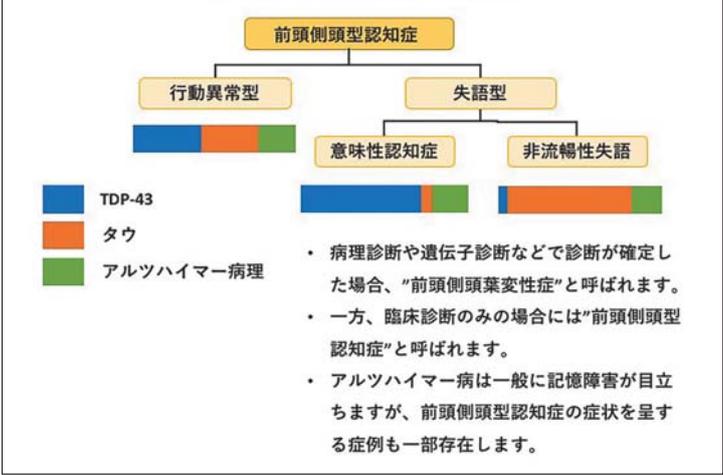
前頭側頭葉変性症でTDP-43プロテノパチーを呈する一群はFTLD-TDPと呼ばれます。また、近年、運動ニューロン疾患である孤発性筋萎縮性側索硬化症もTDP-43プロテノパチーに属することが判明しています。以前から前頭側頭葉変性症の約15%で筋萎縮性側索硬化症、筋萎縮性側索硬化症の約15%で前頭側頭葉変性症を合併することが知られていましたが、現在、両疾患は連続した病態として捉えられています。

Q4. 臨床病型と病理背景との関連はあるのでしょうか？

A.

前頭側頭葉変性症は、臨床的に（行動異常型）前頭側頭型認知症、意味性認知症、進行性非流暢性失語症に分類されます。指定難病には（行動異常型）前頭側頭型認知症と意味性認知症が組み入れられています。臨床病型は、脳のどこに病変が分布しているかによって決まってきます。主に（行動異常型）前頭側頭型認知症では前頭葉、意味性認知症では左側頭葉の前方、進行性非流暢性失語では左中心前回に病変があります。

（行動異常型）前頭側頭型認知症では、TDP-43 プロテノパチーとタウオパチーがそれぞれ45%程度、意味性認知症では主にTDP-43 プロテノパチーが、進行性非流暢性失語では主にタウオパチーがそれぞれ背景病理となります。



臨床病型と病理背景との関係

Q5. 遺伝性前頭側頭葉変性症の原因遺伝子と病理学的背景について教えてください。

A.

遺伝性タウオパチーを来す関連遺伝子として microtubule associated protein tau (MAPT、タウを産生) があります。また、遺伝性TDP-43 プロテノパチーを来す関連遺伝子として GRN (プログラニュリンタンパク質を産生)、VCP (valosin containing protein を産生)、TARDBP (TDP-43 を産生) が知られています。

MAPT や TARDBP の遺伝子変異でそれぞれ前頭側頭葉変性症が発症することは、タウやTDP-43 が病態に関与していることを示しています。また、プログラニュリンは成長因子の一種で、細胞の増殖、創傷の治癒、発達、炎症など多彩な過程に関与します。VCP は、AAA (ATPases associated with diverse cellular activities) タンパク質ファミリーに属し、アポトーシス、小胞体関連分解、転写因子の活性化などに関与します。プログラニュリンやVCP の遺伝子変異がどのようにTDP-43 の過剰リン酸化につながるのかは、まだ十分解明されていません。

2

前頭側頭葉変性症の臨床症状

① 精神科的側面から

橋本 衛

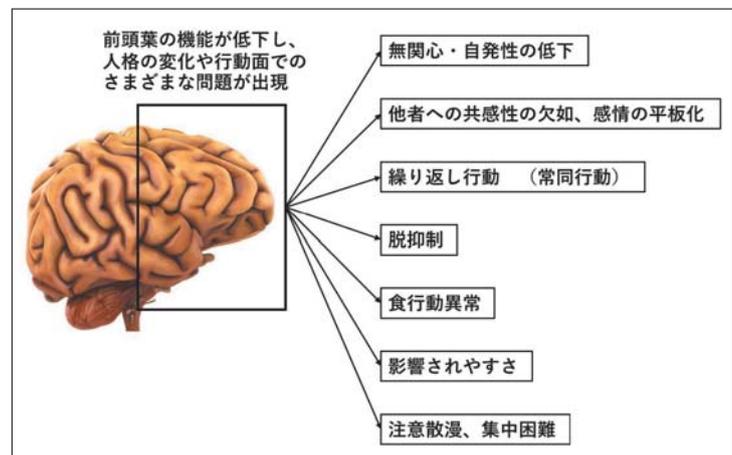
熊本大学大学院 神経精神医学分野

はじめに

(行動異常型)前頭側頭型認知症で主に侵されるのは、前頭葉と呼ばれる脳の前方部です。前頭葉は、本能的な衝動を抑制して理性的な行動を行ったり、他人の気持ちを推し量ったり、ものごとを計画的に遂行したり、ものごとに対する興味や関心を維持したりする働きを持っています。(行動異常型)前頭側頭型認知症では、これらの前頭葉の機能が低下し、人格の変化や行動面でのさまざまな問題が出現します。

(行動異常型)前頭側頭型認知症でみられるこのような症状は、他の認知症ではほとんど出現しません。そのため、最初は病気の症状であることがわからず、「一体、夫(妻)に何が起こったのだろう」「どのように対応すればよいのだろうか」と悩まれているご家族は少なくありません。そのため、病気の症状であることを説明するだけで、とても安心されるご家族も居られます。

以下に(行動異常型)前頭側頭型認知症でみられる症状を示します。



(行動異常型)前頭側頭型認知症で認める臨床症状

Q1. 無関心・自発性の低下の特徴を具体的に教えて下さい。

A.

病気の初期の段階から認められる症状です。患者さんは、自分の興味や関心がある事にはとても熱心に取り組まれますが、それ以外の事には無関心になり、自発的に行動することが減ってきます。また、身だしなみを気にしなくなり、お風呂に入らなくても、服が汚れていても平気になります。他人への関心も乏しくなり、会話もしなくなります。

Q2.**他者への共感性の欠如、感情の平板化の特徴を具体的に教えてください。****A.**

他人のみならず、家族とさえ一緒に笑ったり泣いたりするような情緒的な交流が少なくなります。家族が困っていても素知らぬ顔で、妻が病気で臥せていても平気でゴルフに出かけるような自分本位な行動がみられます。このような周囲への気配りもない気のおもむくままの行動は“我が道を行く行動”と呼ばれています。感情は平板化し、喜怒哀楽は減少します。特別な理由もないのに機嫌よくニコニコ笑っている患者さんが多くみられますが、中にはイライラ感が強く不機嫌になっていることもあります。

Q3.**繰り返し行動(常同行動)の特徴を具体的に教えてください。****A.**

日常生活において一番目につく症状で、アルツハイマー病との区別にも役立つ症状です。何キロもの同じコースを毎日何度も歩き回るといった「繰り返しの散歩」が多くの患者さんで見られます。冬でも真っ黒に日焼けするほど歩いていることもあります。この散歩の途中で後に述べる万引きや盗み食いが出現し、トラブルになることがしばしばあります。この「繰り返しの散歩」中に道に迷うことは、病気がかなり進行するまでありません。

同じものばかりを好んで食べるといった食事の繰り返し行動や、同じ言葉を話し続けるといった言葉の繰り返し行動も出現します。食事や散歩などの日課を毎日寸分たがわず同じ時刻に実施しようとする行動も認められます。時刻表通りに動く列車に例えて、“時刻表的生活”と呼ばれています。病状が進行すると膝を手で擦り続けたり、手をパチパチとたたいたりするような単純な繰り返し動作がみられます。

**Q4.****(脱抑制)の特徴を具体的に教えてください。****A.**

患者さんはさまざまな刺激に対して衝動的に反応したり、自らの欲求を制御することができずに本能のおもむくままに行動したりします。このような抑制のとれた行動(脱抑制)はさまざまな生活場面で出現し、その内容はマナーや礼儀正しさの欠如といった軽微なものから、反社会的行動と呼ばれる違法行動まで幅広く認められます。前者には、「葬式の最中に笑いだす」「行列に割り込む」などのマナー

違反が含まれ、後者としては、「万引き」「道端での放尿」「交通ルールの無視」などの比較的軽微な違法行為が含まれます。衝動的に暴力に及ぶこともあります。その多くは自分の行動を制止された時に生じます。決して悪意があるわけではなく、本能のおもむくままの行動ですので、このような脱抑制行動をたしなめられても患者は悪びれた様子はなく、あっけらかんとしています。

Q5. 食行動異常の特徴を具体的に教えて下さい。

A.

食事の好み甘いものや味の濃いものへ変わったり、以前より大食いになったりします。チョコレートや饅頭、清涼飲料水などを好むことが多いようです。このような場合は肥満や糖尿病などにならないよう注意が必要になります。繰り返し行動と関連して、決まった少品目の食品や料理にこだわり、毎日同じものばかり食べるようになります。女性の場合は調理が常同的となり、味噌汁の具がいつも同じ内容であったり、同じ惣菜ばかり買ってくるようになったりして、家族がこの変化で病気に気づくこともあります。

Q6. 影響されやすさの特徴を具体的に教えて下さい。

A.

患者さんは周囲からの刺激に容易に影響されるようになります。日常生活場面では、家族が立ち上がると同じように立ち上がったたり、会話がオウム返し調になったり、何かの文句につられて突然歌を歌いだしたり、目に入った看板の文字をいちいち読み上げたりするといった行動がみられます。目の前に道具が置いてあれば、思わず使ってしまうこともあります。

Q7. 注意散漫、集中困難の特徴を具体的に教えて下さい。

A.

落ち着きがなくなり、一つの行為を長時間続けられなくなります。作業に取り組んでいても、かすかな物音が聞こえたり人の姿がちらっと見えたりするだけで、たちまち注意がそれてしまいます。

2

前頭側頭葉変性症の臨床症状

② 神経内科的側面から

渡辺宏久

名古屋大学 脳とこころの研究センター

祖父江 元

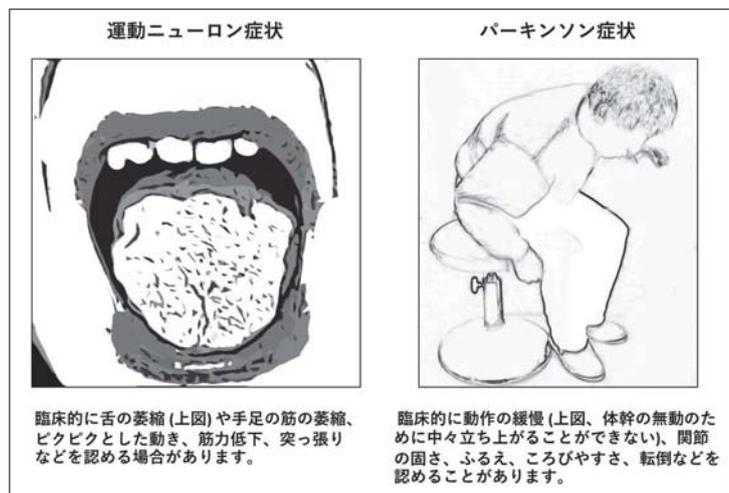
名古屋大学大学院医学系研究科

はじめに

前頭側頭葉変性症で主に侵されるのは、前頭葉と呼ばれる脳の前方部や側頭葉と呼ばれる脳の側方部になります。前頭葉に病変が出現すると、衝動を押さえて理性的な行動をとること、他人の気持ちを推し量ること、物事を計画立ててこなしていくことなどが難しくなります。また、関心や興味が無くなったり、言葉が出なくなったりすることもあります。

一方で、アルツハイマー型認知症に比べて、筋肉の萎縮、筋力の低下、物の飲み込みが下手になる、手足の突っ張りが強くなるといった大脳の前角や脊髄

の前角にある運動ニューロンの障害に伴う症状や、動作がユックリになる、転びやすくなる、関節が固くなる、震えるといった中脳にある黒質神経細胞の障害に伴うパーキンソン症状が出てくることもあることが特徴で、精神症状以外の症状に対する神経内科的評価や対応が必要となってくることもある疾患という側面を有しています。



前頭側頭葉変性症で認める運動ニューロン症状やパーキンソン症状

Q1. 前頭側頭葉変性症で筋力低下や筋萎縮は起きるのでしょうか？

A.

詳細は、筋萎縮性側索硬化症の項を参照して頂けたらと思いますが、以前から前頭側頭葉変性症では一部の方で筋萎縮性側索硬化症症状を経過中に呈してくることが知られていました。この2つの一見全く異なる病気がどうして合併するのか、少し前まで良く分かりませんでした。しかし、最近の研究の進歩により、TDP-43と呼ばれているタンパク質の異常が共通してみられることが分かってきました。

私達の病理学的な検討でも、生前に明らかな筋力低下や筋萎縮をはじめとする運動ニューロン障害に伴う症状が無かった前頭側頭葉変性症の方々でも90%程度で筋萎縮性側索硬化症の病変好発部位である脊髄にも病変を認めることが明らかになっています。また頭部MRIを用いた経時的な検討においては、筋萎縮性側索硬化症の方でも、経過とともに前頭側頭葉変性症に類似した前頭葉や側頭葉に萎縮を認める場合のあることを報告しています。

Q2. 前頭側頭葉変性症で筋力低下や筋萎縮が起きる頻度はどの程度でしょうか？

A.

実際の臨床症状として前頭側頭葉変性症に筋萎縮性側索硬化症の症状がともに出現する比率は、報告により差はありますが15%程度とされています。より鋭敏な検査方法を行うと、潜在的な異常を認めることがありますが、そうした異常が将来的な病変の出現を捉えることが出来るかどうかは良く分かっていません。

Q3. 前頭側頭葉変性症でパーキンソン症状が出ることはあるのでしょうか？

A.

前頭側頭葉変性症では、しばしばパーキンソニズムが出現します。パーキンソニズムで発症し、その後、問題行動や失語をはじめとした前頭側頭葉変性症の症状が前面に出てくる場合もあります。パーキンソン病で認めるパーキンソニズムと違い、L-ドパなどの薬物効果が限定的、しばしば無効である点も特徴です。またドパミンアゴニストをはじめ他剤はL-ドパよりも改善効果が乏しいばかりか、精神症状を増悪させる可能性があるため、使用する場合には慎重な判断と評価が必要です。薬剤が無効と言っても、転倒しやすい場合には、転倒への対策が、誤嚥しやすい場合には誤嚥への対策が、ある程度有効な場合がありますので、適切な評価が必要となります。

Q4. 運動ニューロン症状やパーキンソン症状はいつ出てくるのでしょうか？またどのような経過を示すのでしょうか？

A.

出現時期は、患者さんによって大変様々ですが、一般に精神症状以外に、運動ニューロン症状やパーキンソン症状を有している場合の方が、有していない場合よりも進行が早いという特徴があります。

特に運動ニューロン症状を合併してきた場合には呼吸不全の合併や嚥下障害の合併に十分留意し、次の対応方法を考えていく必要があります。また、運動ニューロン症状やパーキンソン症状で発症し、精神症状が加わってきた場合には、その問題行動に対してご家族が動揺、当惑することがあり、そうした場合には、主治医に良く相談して下さい。

Q5. 運動ニューロン症状やパーキンソン症状以外の運動症状は出ないのでしょうか？

A.

眼球運動障害、小脳失調（身体のふらつき、酔っ払いのような言葉など）、手足の失行（麻痺は無いが、思うように手足を動かすことが出来ない）、ミオクローヌスと呼ばれる「ピクツ」とした動き、他人の手徴候と呼ばれる一方の手が自分の意思とは無関係な動きをして他方の動きの邪魔をするなどを認めることがあります。いずれも改善させることの難しい症状です。

Q6. 運動症状以外の痛みや自律神経の異常などは出るのでしょうか？

A.

転倒を繰り返すことで骨折を伴う場合、特に気づかない間に腰や肋骨を痛めている場合があります。また、ジストニアと呼ばれる、筋肉の緊張の異常によって生じるねじれや硬直などの異常姿勢が原因で強い痛みを伴うこともあり、時にボツリヌス注射を必要とすることもあります。自律神経では、頻尿や失禁、便秘などを認めることがあり、適宜対応を要する場合があります。

Q7. 前頭側頭葉変性症で見られる言語の障害にはこういったものがあるのでしょうか？

A.

代表的な言語の障害として、1) 聞き取りには問題がないものの聞き取った言葉の意味が分かりにくくなってしまふ（語義失語と言います）、2) 発語自体が非常にゆっくりで努力様となり、音が歪み非常に聞きづらい発語（発語失行と言います）となってしまう、3) 1つ1つの文が単純化し助詞が欠落してしまう（失文法と言います）などを認めることがあります。語義失語は意味性認知症の特徴とされ、発語失行と失文法は進行性非流暢性失語にて特徴的に認められます。（行動異常型）前頭側頭型認知症ではどちらも認められる可能性があります。詳しくは「3. 前頭側頭葉変性症の診断」の項を参照して下さい。

3

前頭側頭葉変性症の診断

① 診断基準

新井哲明

筑波大学 精神神経科

はじめに

前頭側頭葉変性症は、人格や行動の変化が主体の(行動異常型)前頭側頭型認知症と、失語が主体の
意味性認知症および進行性非流暢性失語の3つのタイプに分けられます。2011年にこれらの国際診
断基準が発表されました(表1、表2、表3)。

Q1. (行動異常型)前頭側頭型認知症の診断基準について教えてください。

A.

行動あるいは認知の障害が徐々に進行する状態で、表1のA-Fのうち3項目以上が該当すると可能性があると診断されます。

表1. 行動型前頭側頭型認知症の診断基準

A	脱抑制	不適當あるいは衝動的な行動、マナーの欠如
B	無関心・無気力	食欲の喪失、行動開始の減少
C	共感や感情移入の欠如	他者の感情を読むあるいは体験を想像する能力の低下
D	常同的または強迫的な行動	繰り返す動き、言葉、行動など
E	口唇傾向と食習慣の変化	嗜好の変化、過食、飲酒の増加、異食など
F	特徴的な認知機能障害	記憶と視空間認知は保たれ、遂行機能に障害がある

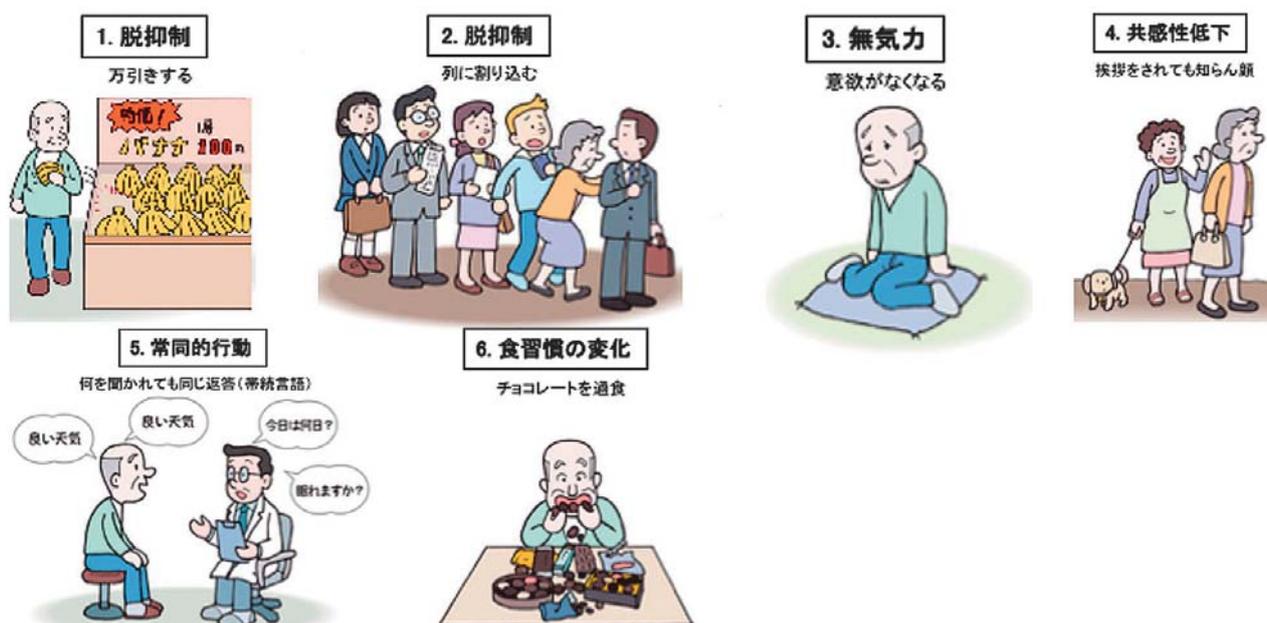
- A) 脱抑制(抑制のとれた行動)とは、欲求や感情をコントロールすることが難しくなることです。そのため、万引きする、列に並んで待てない、信号無視をするなどの社会的に不適切な行動が出現します(図1, 2)。
- B) 意欲がなくなり、それまでやっていた仕事や趣味をやらなくなります(図3)。さらに、日常生活上で必要な行動もやろうとしなくなり、例えば歯磨きをするにも指示を必要としたりします。
- C) 共感性が低下し、他人の痛みや苦しみに対して傷つけるような発言をしたり、または無関心だったりします。接した人に対し、よそよそしいあるいは冷淡といった印象をしばしば与えます(図4)。
- D) 同じ行動を繰り返すのも特徴的な症状です。これには、手を叩く、鼻歌を歌うなどの単純な動きの繰り返し、何度もトイレに行く、固定したルートを歩くなどの常同的・強迫的行動、単語やフレーズなどを繰り返して言う常同言語などがあります。何を聞いても同じ返答をすることを常同言語

と言います (図5)。

E) 食べ物の嗜好が変化し、例えばそれまで甘いものが好きではなかったのにチョコレートや饅頭をたくさん食べるようになったりします (図6)。常同性が食習慣にも現れて毎日同じものばかり食べるようになったり、抑制がきかずに食べ過ぎたりすることもあります。手に取るものはなんでも口に運ぼうとする口唇傾向がみられることもあります。

F) 認知機能障害の特徴は、記憶と視空間認知機能は比較的保たれ、遂行機能が障害されることです。遂行機能とは、目標を定め、その実現のために計画を立て、段取りを踏んで実行していく能力のことで、それが障害されると仕事が期限までに仕上がらないとか料理がうまくできないといった症状として表れます。

これらの症状によって明らかな社会的機能の低下があり、脳画像検査で特徴的な変化が認められるとさらに診断の確実性が上がります。脳画像上の特徴とは、頭部MRIあるいはCTで前頭葉あるいは側頭葉前部の萎縮が認められるか、Positron Emission Tomography (PET) あるいは *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)* で同部位の代謝あるいは血流低下が認められることです。



Q2. 意味性認知症の診断基準について教えてください。

A.

表2に現在用いられている診断基準を示します。この診断基準の中で最も重要な症状は、語義失語と呼ばれる単語の理解の障害(個々の音はしっかりと聞き取れるが、語の意味が分からなくなってしまいう状態)です。例えば、患者さんに「利き手はどちらですか?」と尋ねると、患者さんは利き手の意味が分からず、「利き手とは何ですか?」と聞き返してくる症状です。また、呼称が障害されており、例えば患者さんに眼鏡を見せて名称を聞いても答えることができず、こちらから「メガ」とヒントを出

してもやはり答えることができません。このようにヒント（特に単語や文節などの最初の位置にある音：語頭音）を出しても答えられない現象を語頭音効果がないと言い、意味性認知症の特徴の一つとされています。一方、発語は流暢です。脳画像検査では、頭部MRIにおける側頭葉前部の萎縮、あるいはSPECT/PETにおける同部位の血流低下または代謝低下が認められることが診断基準に記載されています。

表2. 意味性認知症の診断基準

以下の両方が存在
1. 呼称能力の障害
2. 単語の理解の障害（語義失語）
以下のうち3つ以上が存在
1. 対象物知識の障害
2. 表層性失読／失書
3. 復唱能力の保存
4. 発話能力の保存

Q3. 進行性非流暢性失語の診断基準について教えてください。

A.

表3に現在用いられている診断基準を示します。診断基準の中で最も重要な症状は、失文法と発語失行で、このいずれかの症状があることが診断に必須です。失文法とは、「俺、、、店、、、行く、、、友達、、、だ」などのように、助詞や助動詞などが脱落し、文の構造化ができない症状を言います。発語失行とは、努力性のたどたどしい発語で、発語の際に誤りや歪みが生じる症状です。これらによる「話しにくさ」が主な症状であり、一方言葉の理解は概ね保たれています。脳画像検査では、頭部MRIにおける左前頭葉後部および島の萎縮、あるいはSPECT/PETにおける同部位の血流低下または代謝低下が認められることが診断基準に記載されています。

表3. 進行性非流暢性失語の診断基準

以下のうち少なくとも1つが存在
1. 失文法
2. 発語失行
以下の3つの特徴のうち2つ以上が存在
1. 文法的に複雑な文章の理解の障害
2. 単語の理解の保存
3. 対象物知識の保存

3

前頭側頭葉変性症の診断

② 鑑別診断：進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症

藤岡伸助・坪井義夫

福岡大学 神経内科

はじめに

進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症は、発病した後、ゆっくりと症状が進行する病気です。これら2つの病気は脳の病理学および生化学的な違いから、異なった病気と考えられていますが、脳内に通常存在するタウタンパク質が変性し、脳に沈着することを特徴とする同一グループ(タウオパチー)に分類され、共通した症状を呈することがあります。また遺伝学的にも共通した危険因子がわかっており、類縁疾患として理解されています。

稀な疾患群ですが、日本の高齢化に伴って患者数は増加のしつとあります。両者ともに、典型的には、進行性核上性麻痺は古典的なりチャードソン症候群(Q1を参照)、大脳皮質基底核変性症は大脳皮質基底核症候群(Q2を参照)が基本の症状です。これらに加え、認知機能低下や問題行動の出現(前頭側頭葉型認知症)、言葉が出にくい(進行性非流暢性失語と発語失行)、動きにくく動作が鈍い(すくみ足を伴う純粹無動症：パーキンソン病に似て、歩行障害や易転倒性を特徴とするが、筋緊張の異常や振戦を欠く。眼球運動障害も末期になるまで出現しない)、歩行がふらつく(進行性小脳失調症)、手足が突っ張る(原発性側索硬化症に類似した進行性上位運動ニューロン疾患)、視覚障害(後部皮質萎縮症)など多彩な症状を併せ持つことがあり、診断が難しい場合があります。また、進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症は、前頭側頭葉変性症を脳の前方部に萎縮を認める非アルツハイマー型認知症という広い意味で考えた場合、前頭側頭葉変性症の一疾患として考えられることもあります。前頭側頭葉型認知症と同じく、これらの病気は現時点では根本的な治療法はありません。

Q1. 進行性核上性麻痺の特徴を教えてください。

A.

進行性核上性麻痺の有病率は人口10万人あたり約5～20人と推定されています。パーキンソン病様症状(すなわちパーキンソン症候群)を呈する患者さんの約6%がこの疾患に罹患していると考えられています。発症は男性にやや多く、40歳以降で発症し、平均発症年齢は60歳前後です。家族内で遺伝することはほとんどありません。ただし若い発病の中にまれに遺伝性のある場合があります。典型的な症状としては、この病気を最初に報告した研究者の名にちなんで、リチャードソン症候群と呼ばれ、表1にまとめたような特徴的な症状を呈します。発病してから1, 2年以内に転倒することと、下方がみえにくく階段がおりにくい(垂直性眼球運動障害)がこの疾患の特徴です。経過中に思考の緩慢さ、鬱、感情鈍麻、遂行機能障害(目標を定め、その実現のために段取りを踏んで実行していく能力)

といった高次脳機能障害に加え、嚥下障害を呈するようになります。病気発症から車椅子生活になるまで約5年、亡くなるまでの平均罹患期間は約6-8年であり、亡くなる原因はこの病気そのものではなく、最も多い原因は誤嚥性肺炎です。

【進行性核上性麻痺の特徴】

- 動作が鈍い、表情が乏しい、声が小さい、宴が小さくなる、手が震えるといった左右差のないパーキンソン病様症状が前面に出ており、抗パーキンソン病薬がほぼ無効（パーキンソニズム）
- 病初期から転倒する（易転倒性）
- かすみ目、物が二重に見える、下方がみえにくく階段がおりにくい（垂直性眼球運動障害）
- 一点を凝視する傾向があり、また何かを心配するような眼の彫が深くなるようなしかめた顔貌
- 目が聞きづらい（眼瞼けいれんもしくは開眼失行）
- 項部の筋緊張亢進により頭部を後方へのけぞるような姿勢（項部ジストニア）

Q2. 進行性核上性麻痺の診断や治療はどのように行われますか？

A.

診断には、神経診察所見に加え、頭部MRI画像、脳血流SPECT画像、PET画像などを用いますが、生前診断率は依然低く、70%程度とされています。根治療法はなく、治療は対症療法が主体となり、パーキンソン病様症状に対しては、特に初期であれば抗パーキンソン病薬がある程度有効な場合があります。

Q3. 大脳皮質基底核変性症の特徴を教えてください。

A.

大脳皮質基底核変性症の有病率は人口10万人あたり約2人と推定されています。発症率に男女差はありません。40歳以降で発症し、平均発症年齢は60歳前後です。家族内で病気が遺伝することはほとんどありません。典型的な症状は大脳皮質基底核症候群と呼ばれ、表1にまとめたような特徴的的症状を呈します。進行性核上性麻痺と異なり、症状の左右差が強いことを特徴とします。片側の手が思うように動かさない失行症状が特徴です。発病から亡くなるまでの平均罹患期間は平均で3-8年であり、この病気そのもので亡くなることはなく、原因で最も多いものは誤嚥性肺炎です。

【大脳皮質基底核変性症】

- 抗パーキンソン病薬がほぼ無効な、一側に強いパーキンソン病様症状
- 手足を思うように動かせない(失行)
- うまく話せない(失語)
- 手が自分の意志とは関係なく勝手に動く(他人の手徴候)
- 手足のつっぱり(ジストニア)
- 手足のびくつき(ミオクローヌス)

Q4. 皮質基底核変性症の診断や治療はどのように行われますか？

A.

診断には、神経診察所見に加え、頭部MRI画像、脳血流SPECT画像、PET画像などを用いますが、生前診断率は進行性核上性麻痺と比較して低く、30-40%程度とされています。治療は対症療法が主体となり、抗パーキンソン病薬、異常な姿勢をとるジストニアに対してボツリヌス治療、びくつくような異常運動のミオクローヌスに対する薬物療法などの治療で症状の緩和が得られることがあります。

3

前頭側頭葉変性症の診断

③ 鑑別診断：筋萎縮性側索硬化症

織田雅也・和泉唯信

徳島大学 神経内科

Q1. 筋萎縮性側索硬化症とはどんな病気ですか？

A.

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とは、手足・舌・のどの筋肉や呼吸に必要な筋肉が、徐々にやせて筋力が弱くなっていく病気です。

手足を動かす運動の命令は、大脳・前頭葉の表面にある運動中枢の神経細胞から発信され、神経の線維を伝わり脊髄の運動神経にリレーされます。脊髄の運動神経細胞からさらに手足の神経線維に命令が伝達され、末端の筋肉に届いて手足が動きます。ALSでは、この脳・脊髄の運動神経（神経の細胞と線維をセットで「運動ニューロン」と呼びます）がダメージを受け、手足を動かす命令が伝わらなくなることにより、筋肉が萎縮して筋力が弱くなります。

脳卒中や頸椎の病気でも麻痺は起きますが、それらの病気では運動の麻痺以外に感覚の麻痺や排泄機能の障害も出現します。ALSでは運動ニューロンのみが弱っていくため感覚障害や排泄障害がみられないのが特徴です。

Q2. 筋萎縮性側索硬化症はどうして起こるのですか？

A.

正確な原因はまだ明らかになっていません。グルタミン酸という神経活動を興奮させるアミノ酸の代謝異常により神経の老化が進むとか、フリーラジカル（酸化作用の強い酸素分子）により組織が障害されるとか、様々な学説がありますが、まだ結論は出ていません。またALSの一部は遺伝子の異常により発症し、ALS全体の5～10%は家族歴があります。

Q3. 筋萎縮性側索硬化症の患者さんはどれくらいいますか？

A.

発病率（年間で新たにこの病気にかかる人の比率）は人口10万人当たり約1～2.5人です。全国では、平成25年度の特定疾患医療受給者数によると、約9,200人がこの病気を患っています。中年期

以降いずれの年齢でも発症しますが、最も多い年齢層は60～70歳代です。遺伝子の異常による場合は10～20歳代の若さで発症することがあります。

Q4. 筋萎縮性側索硬化症ではどのような症状がおきますか？

A.

からだ全体の筋肉のびくつき、やせ、筋力低下が進みます。手足の筋力低下により、作業や歩行などの日常生活動作が困難となります。舌・のどの筋力が低下すると呂律・飲み込みの不調が現れます。胴体の筋力が弱ると体幹を支えにくくなり、呼吸の筋肉が弱ると呼吸困難が起こります。

Q5. 筋萎縮性側索硬化症の診断はどのように行われますか？

A.

神経のはたらきを全般的に診察し、症状が運動神経に限られている場合にこの病気を疑います。一般的な血液検査、画像検査を行い、筋力低下をきたす他の病気(例：脳血管障害、頸椎症、筋肉の病気など)ではないことを確認します。運動ニューロンが障害されているかどうかの確認は、電気生理学的検査で行います。具体的には、神経を体表から電気で刺激して反応性を確認する神経伝導検査、筋肉を細い針で刺して筋肉とそれを司る運動神経の刺激性を確認する筋電図検査などを行います。最近ではより簡便に行える神経筋超音波検査も筋肉のびくつきの検出に優れており診断に役立っています。

Q6. 筋萎縮性側索硬化症にはどのような治療法がありますか？

A.

病気を完全に治す薬はまだありません。内服薬(リルゾール)、注射薬(エダラボン)が有効ですが、その効果は限定的で病気の進行をある程度遅らせるほどの効果にとどまっています。

根本的な治療薬がないため、対症療法(様々な症状を軽減する治療・処置)が主体となります。具体的には、リハビリテーション、嚥下障害に対する胃ろう造設、構音障害(呂律が回らない)などによるコミュニケーションの支障に対する代替言語の導入(文字盤、コミュニケーション機器など)、呼吸困難に対する呼吸器による換気補助、緩和治療などがあります。

Q7. 筋萎縮性側索硬化症はどのような経過をたどりますか？

A.

この病気の経過は常に下り坂で、途中で症状が軽くなるということはありません。手、足、舌・のど、どの部分から症状が始まっても次第に全身の筋肉が弱くなり、呼吸の筋肉の動きが悪くなり、多くの場合は呼吸不全が原因で亡くなります。数は少ないですが、呼吸の障害で始まる場合もあります。病気が始まってから生命維持ができなくなる呼吸不全に至るまでの期間は約2～3年ですが、患者さんごとに経過は大きく異なります。

呼吸不全に対して、気管切開を行い、人工呼吸器による換気を行うことで生命の維持が可能で、残っている機能を活かして療養を継続することは可能です。ただ、その場合でも筋力低下は時間の経過とともに進行し、生活に必要な運動のはたらきはますます損なわれていきます。

Q8. 筋萎縮性側索硬化症では認知症の症状が現れますか？前頭側頭葉変性症との違いは何ですか？

A.

ALSにおいても認知症を伴うケースがあります。ただ、認知症の代表的病気であるアルツハイマー型認知症のようにもの忘れが主体となるのではなく、主に（行動異常型）前頭側頭型認知症の特徴が現れます。具体的には、抑制のきかない行動、衝動的な行動、場面にそぐわない言動などがよくみられます。また、自分が病気であるという認識が乏しかったり、物事に興味を示さなくなったりすることもあります。慣れている作業でも順序立てて手際よくこなすことができなくなることもよくあります。これらの認知症の症状がALSの特徴である筋肉の障害より先にあらわれることもあります。

ALSおよび前頭側頭葉変性症においては、脳内の組織変化に同じタンパク質（TDP-43）の異常な蓄積が関係しているグループが有り、両者には共通の原因があると考えられています。

3

前頭側頭葉変性症の診断

④ 鑑別診断：アルツハイマー病

森 悦朗

東北大学 高次脳機能障害学分野

Q1. 典型的なアルツハイマー病との鑑別について教えてください。

A.

アルツハイマー病は、エピソード記憶の障害を中心とした広範な認知障害が必発で、妄想や徘徊などの”認知症の行動心理的症候（BPSD）”も多くの患者さんにみられます。また、前頭側頭葉変性症にみられる言語障害や前頭葉性の行動障害も稀ならず伴います。このため、（行動異常型）前頭側頭型認知症、言語障害が中心の意味性認知症、および進行性非流暢性失語症のいずれの病型とも鑑別が必要となります。

（行動異常型）前頭側頭型認知症では、常同行動、脱抑制（抑制のとれた行動）、自己および社会に対する無関心、環境依存、人格変化が主症状です。意味性認知症では、病変が左側優位の場合、言葉の意味の喪失（語義失語）、物品の概念の喪失（視覚失認と表現されることもあります）、また右側優位の場合は人物の認知の障害（相貌失認と表現されることもあります）が主症状となります。PNFA（進行性非流暢性失語症）では構音の異常（呂律が回らない）や失文法を伴うプロカ失語（理解はできるが発語が難しくなる状態）に近い失語が緩徐に進行します。いずれの場合でも早期にはエピソード記憶の障害はないか比較的軽いことが重要なアルツハイマー病との鑑別点となります。アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症との鑑別の原則を表1にまとめます。

表3. アルツハイマー病 と前頭側頭葉変性症との鑑別の原則

	アルツハイマー病	前頭側頭葉変性症
神経症候	<ul style="list-style-type: none"> 末期になるまで身体的神経症候はほとんどない 	<ul style="list-style-type: none"> 前頭葉徴候（把握反射など）、軽度の錐体外路徴候^{a)}を認めることがある 運動ニューロン疾患を伴う場合は錐体路徴候^{b)}、筋萎縮を認める
認知障害	<ul style="list-style-type: none"> 早期からエピソード記憶の障害が目立つ 時の見当識、次いで場所の見当識が冒される 言語障害（ロゴペニック失語※あるいは超皮質性感覚失語※や健忘失語*）を伴い、時にそれらが主症状となる 比較的早期から構成障害[#]がみられる 	<ul style="list-style-type: none"> エピソード記憶、見当識、視覚認知・視空間認知、視覚構成は比較的保たれている 言語障害（意味記憶障害あるいは非流暢性失語）を伴い、時にそれらが主症状となる アルツハイマー病は、類音的錯読（表層制錯読）※、類音的錯書※がみられる 右半球優位の意味性認知症では、人や物の容貌や形は認識できるが、それが誰（何）だかわからないという同定障害がみられる
認知症の行動心理的症候（BPSD）	<ul style="list-style-type: none"> 無関心、被害妄想、うつ、不安が高頻度に見られる 進行すると、易怒性、攻撃性、脱抑制がみられることもある 	<ul style="list-style-type: none"> 早期から病識を欠く 無関心、多幸、ふざけ症がみられる 常同行動、環境依存症候群、脱抑制、食行動異常は特徴的である

画像	<ul style="list-style-type: none"> • MRI/CT では、内側側頭葉、頭頂側頭葉の萎縮が顕著 • 脳血流 SPECT では、同部位を中心とした血流低下 • 左右差は少ないことが多い 	<ul style="list-style-type: none"> • MRI/CT では、前頭前野（（行動異常型）前頭側頭型認知症）、前部側頭葉（意味性認知症）、シルビウス裂周辺（進行性非流暢性失語）に限局した強い萎縮（ナイフ刃様萎縮）がみられる • 脳血流 SPECT では、同部位に限局した高度な血流低下 • 顕著な左右差が見られることが多い
脳脊髄液検査	<ul style="list-style-type: none"> • リン酸化タウおよびタウの上昇、アミロイドβ 1-42 の低下はアルツハイマー病を示唆する 	<ul style="list-style-type: none"> • タウは低下していることがあるが、リン酸化タウやβアミロイド 1-42 の診断的価値は小さい

診察において注意すべきことは、患者さん、あるいは介護者の訴えを適切に解釈することです。例えば、同じものを買ってくるという症状が常同行動なのか記憶障害に起因する行動の反復か、あるいは歩き回るといった行動が常同的周遊行動なのか失見当や焦燥に基づく徘徊なのか、さらに、出来事の記憶を失うこと（エピソード記憶の障害）に関しても、物や人の名前が分からないということ（意味記憶障害）も物忘れと表現されることがあるので、これらを区別することがアルツハイマー病と鑑別する際に重要となります。

※口ゴベニック失語・超皮質性感覚性失語：Q2 参照

* 健忘性失語：ものの名前が出てこない（喚語困難、呼称の障害）が他の言語障害に比べて最も顕著である状態

構成障害：視覚提示された見本を描いたり積み木を並べたりしてコピーする能力の障害。うまく片付けができない、などの症状として出現する。

a) 錐体外路徴候：基底核が関与することで生じる徴候。固縮、無動、振戦、舞踏運動など、パーキンソン病やパーキンソン症候群で見られる。

b) 錐体路徴候：延髄の錐体を通る運動神経の経路の障害により生じる徴候。深部腱反射の亢進、バビンスキー徴候、筋緊張亢進、クローヌスなどが見られる。

Q2. 非典型アルツハイマー病との鑑別を教えてください。

A.

アルツハイマー病に記憶障害を中心とした一般的な病型とは異なって、前頭葉型（行動・遂行機能障害型）、言語型、および後部皮質萎縮型（視覚型）と呼ばれる、非典型的な変異型があります。若年発症に多く見られます。その中で前2者（前頭葉型と言語型）は、それぞれ（行動異常型）前頭側頭型認知症と意味性認知症あるいは進行性非流暢性失語症と症候が類似していて鑑別が難しいことが特徴です。

前頭葉型（行動・遂行機能障害型）は、アルツハイマー病理によって（行動異常型）前頭側頭型認知症様の行動異常や遂行機能障害を主とする症候を示すものを指します。初発症状は行動異常より認知障害が多く、記憶障害は典型的アルツハイマー病と同程度で（行動異常型）前頭側頭型認知症より重く、

遂行機能検査は（行動異常型）前頭側頭型認知症やアルツハイマー病より低い成績を示すという点が（行動異常型）前頭側頭型認知症と異なる点です。BPSDでは無関心が最も多く、常同的行動、強迫的行動、食行動異常は少ないという特徴があります。画像検査では、側頭頭頂葉萎縮は強く、前頭葉萎縮は（行動異常型）前頭側頭型認知症より軽い所見を認めます。しかしそれでも半数以上が（行動異常型）前頭側頭型認知症の診断基準を満たすと言われていて、鑑別は容易ではありません。脳脊髄液のリン酸化タウおよびタウの上昇とアミロイドβ 1-42の低下があればアルツハイマー病を示唆します。

一方、言語障害はアルツハイマー病の部分症として多かれ少なかれ存在します。早期から失語症が目立つ例、すなわち原発性進行性失語症を示すものもあります。ロゴペニック進行性失語は第3の進行性失語型として提唱されたもので、多くはアルツハイマー病によって生じます。発話自体は流暢（構音障害や失文法はない）ですが、強い喚語困難のために途切れて発話量が減少し、やや長い語句や文章の復唱が困難といった点で、伝導性失語（音の入れ違い：「ヨット」→「ヤット」）や、言葉を数秒単位で記憶しておくことが困難であるため聞いた言葉を復唱することが困難な状態。言葉の意味の障害や自発語の音の歪みはない）に近い特徴を示します。初期には言語理解は保たれていて、意味記憶障害も認めません。健忘も軽度です。発話量が極端に減少しているため非流暢性失語と鑑別が難しいことがあります。発話失行、すなわち構音（呂律）の異常は伴わず、失文法もないことが鑑別点として重要です。画像検査では、言語優位側の側頭頭頂葉に萎縮が顕著という所見を認めます。

超皮質性感覚失語もアルツハイマー病によく見られる言語障害です。発話は流暢で、復唱は保たれています。発話は空虚になり、言語理解は冒されています。呼称障害は強いのですが、物品の意味は理解することができて、意味記憶は保たれている点で意味性認知症とは区別できます。漢字の失書はアルツハイマー病でよくみられる症候ですが、意味性認知症のような類音的な錯書（「電車」を「電者」、「化粧」を「毛勝」のように同音だが異義の文字を選択して書く誤り）や錯読（「団子」を「だんし」、「海老」を「かいろう」のように字を逐次的に読む誤り）はほとんどみられません。画像検査では、言語優位側の側頭葉の広範囲に萎縮がみられることが多いという所見を認めます。萎縮が側頭葉前方部にも及んでいると意味性認知症類似の症候を伴うこともあります。強い健忘を伴っているときは意味性認知症よりアルツハイマー病を疑います。

3

前頭側頭葉変性症の診断

⑤ 鑑別診断：精神科疾患（発達障害・強迫性障害を中心に）

牛島洋景

国立国際医療研究センター 国府台病院

はじめに

前頭側頭葉変性症の鑑別すべき疾患として、強迫性障害、うつ病と発達障害（自閉スペクトラム症 (Autistic Spectrum Disorder : ASD)、注意欠如多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD)) について解説します。いずれの場合も、早期に専門家による診断を受けることが重要です。

Q1. 強迫性障害との違いを教えてください。

A.

強迫性障害は、くり返し生じる強迫的な考え（強迫観念）とそれに伴う確認行為や儀式行為（強迫行為）を症状とする疾患です。不潔であるという強迫観念にもとづいて手を洗い続ける、閉めたはずの鍵を何回も確認するなどが代表的なもので、本人がその観念や行為が不合理であるとわかっていてもやめることができないという場合もあります。強迫観念や行為の程度は日常生活に支障を与えない程度の潔癖に近いものから、生活が完全に破綻する程度のものまで様々です。強迫症状が顕著な場合、本人はその症状に固執し、それ以外のことには無頓着となります。結果として周囲に対する共感性に乏しくなってしまうますが、本人は「わかっているのだがやめられない」と、その状況に苦心していることもしばしばです。発症は思春期以降、若年に多いと言われており、これらの点で前頭側頭葉変性症の症状や経過とは異なります。強迫性障害に対しては抗うつ薬による薬物療法や認知行動療法の効果があると言われており、治療によって改善が期待できます。

Q2. うつ病との違いを教えてください。

A.

うつ病は気分の落ち込みや無気力などを主症状として青年期から老年期の幅広い年齢において認められます。うつ病の場合、気分の落ち込みや無気力感が目立ち、一般には前頭側頭葉変性症で認める脱抑制行動（抑制のとれた行動）、固執、共感性の欠如は目立ちません。しかし、うつ病の中には妄想

を伴ううつ病（自分が罪を犯したと考える罪業妄想や自分のせいで経済的に破綻すると考える貧困妄想など）があり、その場合は脱抑制行動や共感性の欠如、固執などが顕著となり、前頭側頭葉変性症との鑑別が必要となります。この場合の共感性の欠如は、本人が妄想に固執し、結果として周囲に配慮が及ばなくなっている事がほとんどで、治療により改善することが期待されます。また死にたいという気持ちが高まっている場合には、早急な専門治療が必要となります。

Q3. 自閉スペクトラム症 (Autistic Spectrum Disorder : ASD) との違いを教えてください。

A.

自閉症スペクトラムの特性として、「コミュニケーションの障害」と「興味や活動の偏り、反復的行動」の2つが挙げられます。前者では、共感性に乏しく、相手の都合や気持ちを考えずに一方的に自分の思ったことを話してしまい、社会的に孤立してしまいます。後者では、自分の決めた時間、気に入った場所や物に固執してしまい、待ち合わせ時間に間に合わなかったり、目的を達成できなかつたりします。注意が必要なのは、自閉症スペクトラムでも特性の程度に濃淡があることと、おかれた環境によって特性の現れ方が違うことで、社会人になったり、結婚をして子どもができたりして、その特性に気づかれる場合も少なくありません。また、無気力や抑うつ、衝動性の高まりなど、特性そのものではなく二次的に生じた症状によって不適応をきたすことも多く、その点で多彩な症状を示す前頭側頭葉変性症との鑑別が重要となります。しかし自閉症スペクトラムの場合は、幼少期からその特性がみられることや、特性に合わせた環境調節や薬物療法で二次的な症状が速やかに落ち着く場合も多いため、その点で前頭側頭葉変性症とは異なります。

Q4. 注意欠如多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD) との違いを教えてください。

A.

注意欠陥多動症では多動性・衝動性と不注意などの症状が見られます。幼少期は他者との喧嘩やトラブル、怪我、忘れ物で問題となり、思春期以降では多動性・衝動性は次第に減少するものの、大事な約束を忘れる、片付けができない、ケアレスミスを繰り返すなどの不注意症状は持続し、学校や仕事が長続きしないなどの社会生活上の問題を抱えてしまう方もみえます。注意欠陥多動症の経過で注意が必要なのは、失敗体験の繰り返しに伴う自尊心の低下から、成人期以降に無気力や気分の落ち込み、脱抑制行動（無謀な運転や事故、薬物やアルコールの乱用など）などの二次的な問題が生じる場合のあることです。その点で前頭側頭葉変性症との鑑別が必要となります。しかし、注意欠陥多動症では、情緒豊かで共感性に富む方が多く、固執傾向や常同性も認めないことから、前頭側頭葉変性症との鑑別が可能です。また注意欠陥多動症の症状に対する薬物療法も一般的に行わ

れており、環境調節を合わせて行うことで、症状が落ち着く場合も多い点も前頭側頭葉変性症とは異なります。



3

前頭側頭葉変性症の診断

⑥ 検査：認知機能検査・精神症状評価尺度

福原竜治

熊本大学大学院 神経精神医学分野

Q1.

認知機能検査・精神症状評価尺度はどうして重要なのでしょうか？

A.

前頭側頭葉変性症の診断には、認知機能検査や精神症状評価尺度といった患者さんの認知機能や精神・行動面の変化を評価し、病歴や画像検査等とあわせて総合的に判断していくことが重要です。これらの検査は、標準化された手順で評価することにより認知機能や精神症状を数値化し、どのような認知機能が低下あるいは保たれているのか、またどのような精神・行動の症状が出現しているのかを客観的に示すものです。また、これらの検査を定期的に行うことで、どのような症状が進行あるいは軽快しているのかを知ることにも用いられます。認知症専門外来を受診された時、患者さんやそのご家族は、検査の多さにとまどうかもしれませんが、こういった認知機能検査や精神症状評価尺度は、診断の正確性や治療の質を維持する上で必要なものであるとご理解いただければ幸いです。また、検査は大変かもしれませんが身体的侵襲(体を傷つけること)がないことも重要な利点です。次に認知機能検査と精神症状評価尺度のそれぞれについて説明します。

Q2.

認知機能検査にはどのようなものがあるのでしょうか？

A.

まず、認知機能とは、記憶(エピソード、意味、手続きなどの記憶が低下する)、見当識(日にち、場所などが分からなく成る)、視空間認知(街中で迷子になる、車の駐車が下手になる)、注意(適切な意識の集中や持続が出来ない)、言語、遂行機能(目標を定め、その実現のために計画を立て、段取りを踏んで実行していく能力)などを指します。これらは脳が病気によって障害されると、病変が生じた脳の部位に対応して機能が低下することで症状としてあらわれます。最もよく使われている認知機能検査のひとつが「ミニメンタルステート検査 (MMSE)」です。これは見当識や記憶、注意、視空間認知や言語機能などを簡易に調べることができ、認知症のスクリーニングなどに利用されています。MMSEは30点満点で、点数が低いほど認知機能障害が強くなり、一般に23点を下回ると認知症が疑われます。しかし前頭側頭葉変性症では、初期には症状が行動障害や言語機能に比較的限られていることも多いため、MMSEの得点は高く保たれている場合もあります。なお、MMSEはさらに幅広く脳機能を評価できる「アデンプルツケ認知機能検査 (ACE-R)」の一部として施行される場合があります。

前頭側頭葉変性症では、その名の通り前頭葉と側頭葉に病変があります。そのため、上記のスクリーニング検査に加えて前頭葉や側頭葉の脳機能について詳細に調べます。「前頭葉機能検査 (FAB)」は、言葉の概念化 (類似の把握) : 2つ以上の言葉の類似点を考える、言語流暢性 : 「か」で始まる言葉を1分間にできるだけたくさん挙げる、運動プログラミング : 決められた一連の動作 (掌を反対の手でグー・手刀・掌で順番にたたいてもらう) を模倣する、干渉への感受性 : 決められたルールに沿って指運動を行う、抑制性制御 : 「干渉への感受性」で行った指運動のルールを変更して行う、理解行動 : 決められたルール (手を握らない) に沿って行動する、を調べる6つの項目からなり、15点満点で得点が低いほど前頭葉機能が低下していることを示します。

側頭葉およびその周辺の病変と関連して、言語障害が出現することが少なくありません。前頭側頭葉変性症のうち、意味性認知症では言葉の意味がわからなくなるという「語義失語」(個々の音はしっかりと聞き取れるが、語の意味が分からなくなってしまう状態)の症状があらわれ、進行性非流暢性失語では言葉がでにくくなるなどの言語の表出において症状が出現します。出現する言語症状は、疾患によっても異なり、また同じ疾患でも患者さんによってやや個人差があります。言語検査として「WAB失語症検査」を用いますが、これは、聴く・話すといった話し言葉だけでなく、読む・書くといった文字をあつかう機能など、言語に関連のある様々な能力を網羅的に評価するものです。

Q3. 精神症状評価尺度にはどのようなものがあるでしょうか？

A.

患者さんの状態を評価するためには、介護者の方からの客観的な情報も必要です。そのため介護者の方にも質問表を用いて症状の聞き取りを行います。「ケンブリッジ行動質問表 (CBI-J)」は、介護者の情報をもとに患者さんの記憶、見当識などの認知機能、日常活動、セルフケアといった日常生活動作の能力に加え、精神症状や行動の障害について評価するものです。特に (行動異常型) 前頭側頭型認知症の初期には、認知機能低下は目立たず性格や行動の変化が症状の中心になるので、病前の状態と比較してどのような変化が生じているのかを評価することが診断において極めて重要となります。その他、「Zarit介護負担尺度 (ZBI)」による聞き取りも行い、介護者にとってどのような点が介護の負担になっているのかを調べ、治療方針の参考にします。

表. アルツハイマー病 と前頭側頭葉変性症との鑑別の原則

評価項目名	所要時間の目安	対象	評価する内容
ミニメンタルステート検査 (MMSE)	10 ~ 15 分	本人	記憶、見当識、注意、視空間認知、言語
アデンプルツケ認知機能検査 (ACE-R)	30 分時間程度	本人	記憶、見当識、注意、視空間認知、視知覚、言語
前頭葉機能検査 (FAB)	10 ~ 15 分	本人	前頭葉
WAB 失語症検査	1 ~ 2 時間程度	本人	言語
ケンブリッジ行動質問表 (CBI-J)	15 分程度	介護者	認知、日常生活動作、精神症状、行動変化
Zarit 介護負担尺度 (ZBI)	5 分程度	介護者	介護負担

3

前頭側頭葉変性症の診断

⑦ 検査：脳脊髄液検査

池内 健

新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学

Q1. 脳脊髄液検査について：脳脊髄液とは何でしょうか？

A.

脳脊髄液は脳を取り囲むように分布する水様透明な液体です(図1)。私たちの体の中でもっとも透明度が高い液体といわれています。柔らかい脳や脊髄を守るクッションのような役割を担い、脳細胞に栄養を送ったり老廃物を除去したりしています(図2)。大人の脳脊髄液の量は約150mLです。一日に約500mLの脳脊髄液がつくられますので、1日に3~4回、脳脊髄液は入れ替わることになります。



図1. 脳脊髄液の外観

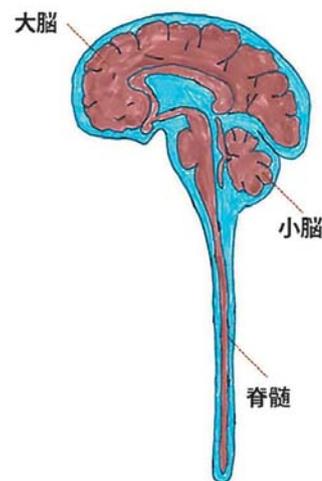


図2. 脳脊髄液がある場所。水色の部分が脳脊髄液。

Q2. 脳脊髄液検査について：腰椎穿刺とは何でしょうか？

A.

脳脊髄液は脳から脊髄まで連絡しており(図2)、腰から安全に採取することができます。脳脊髄液を採取する検査を腰椎穿刺と呼びます。腰椎穿刺検査を行う際には、横向きにベッドの上に寝ていただき、背中を丸めた姿勢をとっていただきます(図3)。局所の麻酔(痛み止め)を行った後、腰の背骨(腰椎)の間に細い針を刺し、脳脊髄液を採取します。座った姿勢で腰椎穿刺をすることもあります。採取

する脳脊髄液の量は一般的には5～10mL程度です。この検査に要する時間は10～20分程度です。腰椎穿刺が終了した後、約1時間ベッド上で安静にさせていただきます。



図3. 腰椎穿刺検査の姿勢

Q3. 脳脊髄液検査について・脳脊髄液検査でわかることは何でしょうか？

A.

脳脊髄液検査は脳神経の様々な病気の診断を目的に行われる検査です。脳脊髄液検査を行う目的には大きく二つあります。一つ目は、一般検査といわれる脳脊髄液の外観、細胞数、タンパク質、糖などの測定を行い、脳炎など炎症が脳で生じていないかどうかを調べる目的です。二つ目の目的は、認知症のどの病型かを鑑別する目的で実施します。

Q4. 前頭側頭葉変性症を診断するのに脳脊髄液検査は必須でしょうか？

A.

前頭側頭葉変性症の診断に対して有用性が確立した脳脊髄液マーカーは、未だ存在しません。脳脊髄液検査は前述しました除外診断や鑑別診断を目的とした補助検査という位置づけですので、必要に応じて行います。

Q5. 脳脊髄液検査は認知症の鑑別診断に有用でしょうか？

A.

認知症の中で最も頻度が高いアルツハイマー型認知症では、診断に有用な脳脊髄液マーカーが知られています。アルツハイマー型認知症と前頭側頭葉変性症の方で比較した脳脊髄液マーカーの測定値をお示しします(図4)。これらのマーカーの中で、脳脊髄液中のリン酸化タウは認知症の鑑別診断を目的に保険診療で測定することができます。前頭側頭葉変性症とアルツハイマー型認知症は症状が共通する部分があり、両者の診断に迷うことがあります。そのような場合には、脳脊髄液検査を受けるか否か主治医の先生とご相談下さい。

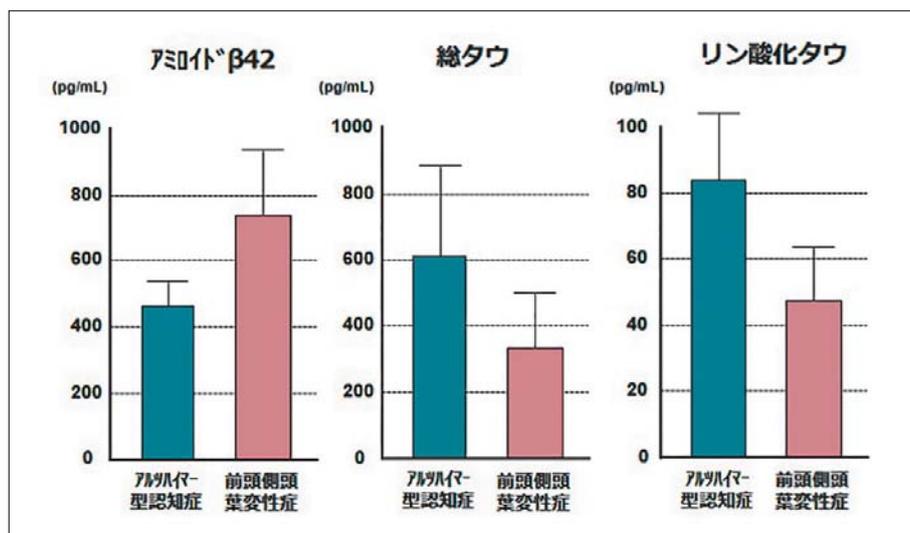


図4. 前頭側頭葉変性症とアルツハイマー型認知症の脳脊髄液マーカーの差異 (NEUROLOGY誌2012年から作図)

Q6. 腰椎穿刺検査は安全でしょうか？

A.

認知症の方3868人を対象に行われた腰椎穿刺の安全性を調べた論文では (Alzheimer Dementia誌2016年)、腰椎穿刺の合併症で最も頻度の高かったのは頭痛でした。この頭痛は、立った姿勢で強く感じ、横になると軽減するという特徴があります。頭痛が起きた場合には水分を多目にとり、安静にすることで、ほとんど場合軽快します。腰椎穿刺は概して安全に施行できる検査とされています。血液を固まりにくくするお薬 (抗凝固薬、抗血小板薬) を内服されている方は、一旦薬を休んでから検査を受けることが必要になる場合がありますので、主治医の先生にお伝え下さい。

3

前頭側頭葉変性症の診断

⑧ 前頭側頭葉変性症の画像検査

樋口真人・島田 斉

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

Q1. 前頭側頭葉変性症で有用な画像検査は何ですか？

A.

前頭側頭葉変性症の特徴は、前頭葉（脳の前の部分）と側頭葉（脳の横の部分）を中心とする脳領域に、神経細胞の脱落とそれに伴う萎縮（脳のやせ）がみられることです。画像検査でも、こうした脳領域に萎縮が認められるかどうか、診断上有用な情報となります。また、認知機能に影響を及ぼす可能性がある明らかな脳血管の異常（脳出血や脳梗塞など）があれば、前頭側頭葉変性症以外の原因が疑われることとなりますので、脳の萎縮と血管病変を評価するのに適した核磁気共鳴撮影（MRI）が、画像検査として有用性が高いといえます。その他にも、単一光子放射断層撮影（SPECT）による脳血流の評価も、病気を比較的早期に診断し、鑑別する上で役立ちます。脳萎縮と同様に、前頭葉と側頭葉を中心とする血流の低下が認められれば、前頭側頭葉変性症の可能性が高くなります。

MRIや脳血流SPECTで上記のような変化が見つければ、前頭側頭葉変性症の可能性が疑われますが、これだけで診断が確定的になるわけではなく、アルツハイマー病をはじめとする他の認知症の可能性を否定できるわけでもありません。病院で前頭側頭葉変性症が疑われた患者さんがお亡くなりになり、解剖して脳を調べると、15-30%の患者さんは実際には前頭側頭葉変性症ではなく、アルツハイマー病であるといわれています。さらに、特に80歳以上などの高齢患者さんでは、二つ以上の認知症が合併していることも珍しくないともいわれています。したがって、前頭側頭葉変性症に典型的な脳の萎縮や血流低下のパターンが見られたとしても、前頭側頭葉変性症以外にアルツハイマー病などの他の認知症の可能性もあることを念頭におく必要があるといえます。

一方で、海馬付近を含めた側頭葉と、前頭葉のいずれにも萎縮や血流低下が見つからない場合は、前頭側頭葉変性症の可能性は低いと判断されますが、これだけで前頭側頭葉変性症の可能性を完全に否定できるわけでもありません。特に病気の症状が出て間もない時期などは、典型的な脳の萎縮や血流低下が見られないこともあるため、時間をあけて検査を繰り返し、あとから前頭側頭葉変性症に特徴的な脳の萎縮や血流低下などが出てこないか再度確認することも検討する必要があります。

Q2.

前頭側頭葉変性症のタイプごとに脳萎縮のパターンは異なりますか？

A.

前頭側頭葉変性症にはいくつかのタイプが含まれますが、代表的なタイプとして、行動に異常をきたす行動異常型、言語が障害される進行性非流暢性失語と意味性認知症が挙げられます。これら3つのタイプは、典型的な患者さんでは、図1および図2に示すように、それぞれ特徴的な脳萎縮や脳血流低下のパターンを示します。行動異常型の場合、初期から前頭葉の内側の萎縮や血流低下が認められることが多く、これはアルツハイマー病との鑑別のポイントにもなります。進行性非流暢性失語では、主に左側の前頭葉の言語や運動に関わる部分の萎縮や血流低下が見られます。意味性認知症の患者さんでは、しばしば左側の側頭葉の前の方で萎縮や血流低下が見られますが、右側を主体として、行動異常型と同様の領域で萎縮や血流低下が起こることもあります。

前頭側頭葉変性症を、脳の前方部に障害をもつ非アルツハイマー型認知症と考えた場合、上記の3つのタイプに加えて、パーキンソン症状(転びやすさなどを伴う運動障害の一種)などを特徴とする進行性核上性麻痺と、皮質基底核変性症が含まれます。進行性核上性麻痺では、前頭葉の後部上方や、脳の奥にある大脳基底核で萎縮と血流低下を認めることが多く、脳の下方にある脳幹部でも萎縮が起こります。脳幹部では中脳と呼ばれる領域で萎縮が著しくなります。皮質基底核変性症では、特に初期において左右どちらかで強い大脳皮質機能障害とパーキンソン症状が認められ、障害の反対側で一次運動野(体を動かす指令を出す領域)を含む前頭葉の後方～頭頂葉(脳の上の部分)の萎縮や血流低下が生じ、表面よりも深いところにある白質と呼ばれる部分が変化をきたします。大脳基底核も、しばしば左右不均等な血流低下をきたします。さらに前頭側頭葉変性症では、筋肉がやせて筋力が衰える、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の症状を伴うことがあります。行動異常型にALSを伴うタイプが多く、この場合は脳萎縮や脳血流低下のパターンも、行動異常型に近くなります。ただし一次運動野を含む変化を認めることが、ALSを伴うタイプの特徴になります。

Q3.

前頭側頭葉変性症の診断に役立つ新しい画像検査法は何ですか？

A.

認知症の多くは、脳内に異常なタンパク質が蓄積することが知られており、これらの脳内異常蓄積タンパク質が病気の発症に関わっていると考えられています。近年、アルツハイマー病の診断補助として、アミロイドとよばれるアルツハイマー病患者さんの脳内に蓄積するタンパク質を画像化するポジトロン断層撮影(PET)の技術が実用化され、日本でも承認が得られています。前頭側頭葉変性症では基本的にアミロイドは脳に蓄積しないので、PETで明らかなアミロイド蓄積が認められなければ、アルツハイマー病の可能性は否定的になり、前頭側頭葉変性症の可能性が高くなります。前頭側頭葉変性症では、アミロイドではなく、タウタンパク質やTDP-43などの病的タンパク質が脳内に蓄積して、神経が異常をきたすことが知られています。現在、いくつかの研究施設ではタウタンパク質を可視化

するPET画像の研究が進められていますが、将来的にこうしたタンパク質の蓄積がPETで画像化する実用的な技術が登場すれば、前頭側頭葉変性症の診断に役立つことが期待され、さらに画像で検出されたタンパク質を除去して病態の進行を止める治療の開発が進むものと見込まれています。

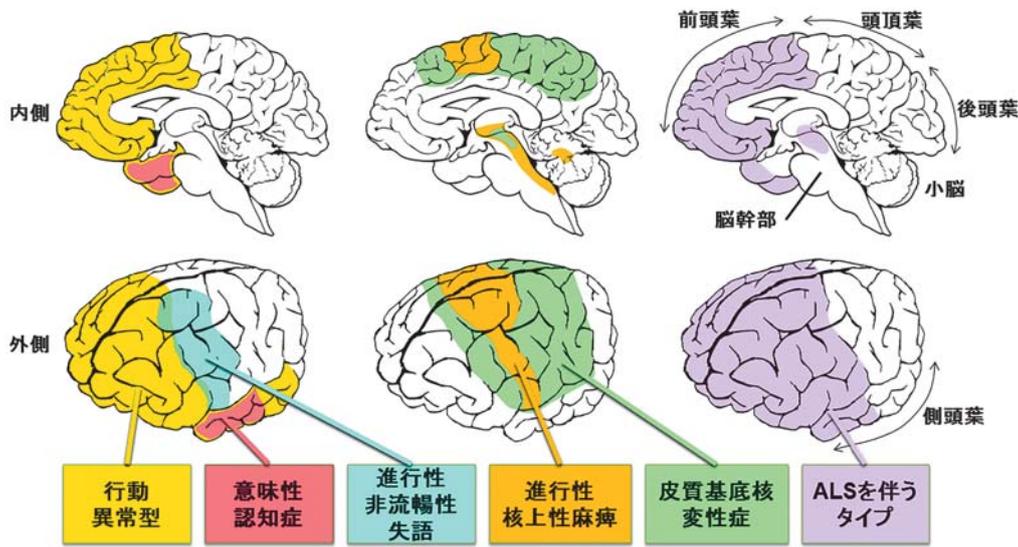


図1. 前頭側頭葉変性症のタイプごとの脳萎縮・脳血流低下パターンの違い。

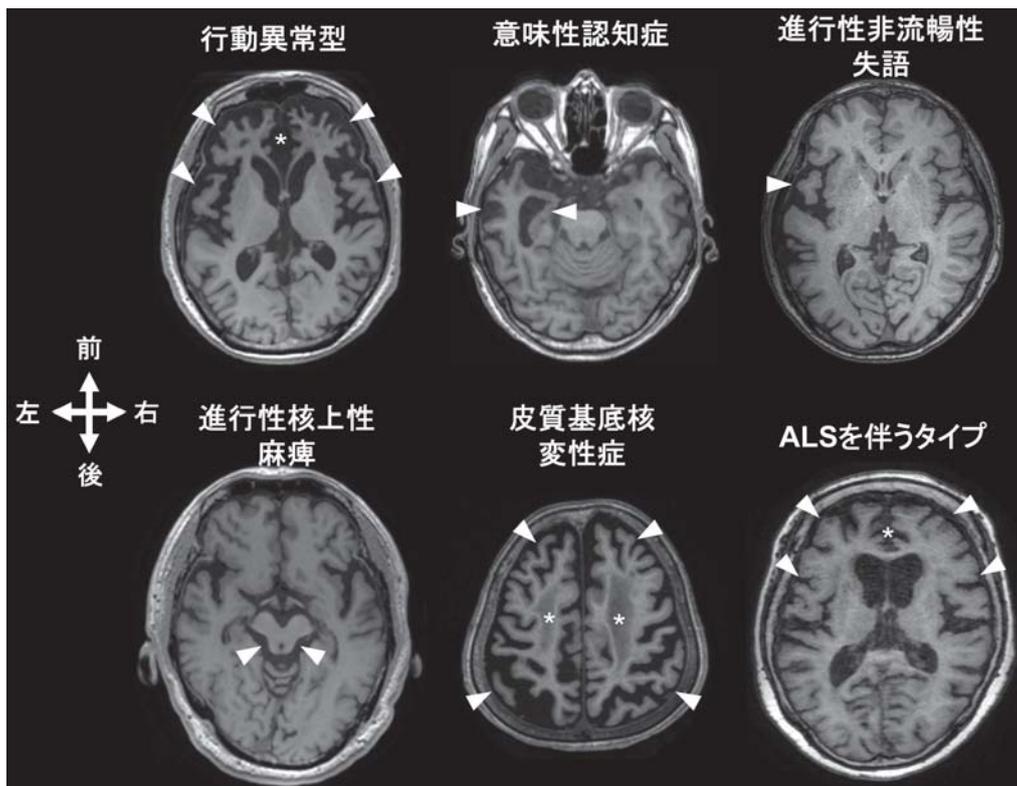


図2. 前頭側頭葉変性症の各タイプにおける典型的なMRI画像(水平断面)。

脳の形態を評価しやすいT1強調という方法で撮影。行動異常型では前頭葉の外側(矢頭)と内側(*印)で萎縮が目立ち、脳周囲の黒い隙間が増加。意味性認知症では左側頭葉の前方(矢頭)が主に萎縮。進行性非流暢性失語では左前頭葉の後方寄り(矢頭)が主に萎縮。進行性核上性麻痺では脳幹部の中脳が萎縮し、周囲の黒い隙間が増加(矢頭)。皮質基底核変性症では前頭葉と頭頂葉の萎縮(矢頭)に加え、深いところにある白質(*)が黒っぽく変化。ALSを伴うタイプでは行動異常型と同様のパターンで前頭葉が萎縮(矢頭&*)。(放射線医学総合研究所ならびに千葉大学医学部神経内科・放射線科より画像提供)

4

前頭側頭葉変性症の経過

土井 宏・田中章景

横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

はじめに

(行動異常型)前頭側頭型認知症、意味性認知症、進行性非流暢性失語といった臨床病型により初期の症状が異なり、またそれにより経過も多少異なるため、それぞれに分けて説明をいたします。

Q1. (行動異常型)前頭側頭型認知症の経過を教えてください。

A.

(行動異常型)前頭側頭型認知症は代表的な症状、所見として挙げられる①脱抑制行動、②無関心・無気力、③共感・感情移入の欠如、④固執・常同性、⑤食嗜好の変化・食事量／嗜好品の増大、⑥神経心理学検査での異常のうち、少なくとも3つ以上を満たすことが診断に重要視されます。これらの症状、所見はいずれについても半数以上の症例で認められる頻度の高いもので、①～④の症状についてはほとんどの症例で発症から3年以内に明らかになってきます。無関心・無気力は特に頻度が高く、また最初の症状であることも多く、やる気、意欲、物事に対する興味がなくなるなどの気力面と、活発さがなくなるなど行動面の両方が障害されます。その他の症状についても徐々に現れて悪化してくるので、最初の症状が出てから診断されるまでに2年から5年程度を要することが多いです。

Q2. 意味性認知症の経過を教えてください。

A.

意味性認知症では大脳の萎縮に左右差があり、言語の理解を担当する側の脳半球(優位半球とよび、右利きの方のほとんどの方は左側です)が主に障害される場合と、その対側の脳半球(劣位半球とよびます)が主に障害される場合で症状が異なることが知られています。優位半球の障害が目立つ場合、早期から使用する語彙数、理解できる語彙数が減るため、物、場所、ヒトの名前など、単語がわからないという症状が初発症状であることが多く、また単語文章の理解も早期から障害されます。劣位半球の障害が目立つ場合は(行動異常型)前頭側頭型認知症と同じように無関心・無気力、抑うつ、

怒りっぽくなるなどの行動異常で発症することが多いですが、優位半球の障害が目立つ場合と比べて、人物の顔の同定ができなくなりやすいという特徴があります。発症から3年程度で優位半球障害でも行動障害が明らかとなり、劣位半球障害型でも語彙数の減少が見られます。どちらのタイプでも徐々に脱抑制行動、食嗜好の変化、体重増加など（行動異常型）前頭側頭型認知症と同様の行動異常が加わっていきます。

Q3. 進行性非流暢性失語の経過を教えてください。

A.

進行性非流暢性失語では早期は言葉のしゃべりづらさ、言葉のもつれなどで発症することが多く、書字も障害されます。徐々に自発語が少なくなり、全く言葉を発することができなくなります。早期は言語理解良好ですが、やはり、数年で他のタイプと同じように行動障害が明らかとなり、言語の理解も障害されていきます。

Q4. 進行を把握する指標としては何がありますか？

A.

一般的な認知症検査である改訂長谷川式簡易知能スケール、Mini-Mental ExaminationやCDR (Clinical Dementia Rating) 等では前頭側頭葉変性症患者さんの実際の重症度、進行状態を正確に反映することができないとされています。つまりこれらの検査で同じ重症度でも代表的な認知症性疾患であるアルツハイマー型認知症患者さんと比較すると、前頭側頭葉変性症患者さんでは介護者の負担が多いことが知られています。前頭側頭葉変性症患者さんの行動障害を考慮した重症度の評価法も考えられています(表)。表の上の項目ほど、初期から周囲に気づかれやすい変化を表しています。(行動異常型)前頭側頭型認知症の方では、5年以内に大部分の方が重度になりますが、意味性認知症では平均10年程度、進行性非流暢性失語で平均6年程度かかり、病型による差がみられることが知られていますが、進行は個人間のばらつきが非常に大きいことに注意が必要です。行動障害や言語の問題以外に体の筋肉が固くなってくるパーキンソン病様症状、全身の筋力が低下する運動ニューロン疾患を合併してくる場合があります。

表

	行動障害	基本的日常生活動作	手段的日常生活動作
軽症期	家族などに対する愛情が希薄化、欠如	変化なし	手紙・文書のやり取り、管理が困難
			資金運用の計画が困難
中等症期	知らない場所で混乱する		
	興奮しやすい、落ち着きがない		
	甘いものを好むようになる		運転能力が低下
	非協力的になる		家事能力の低下
	日付が混乱する		電話がかけられない
	同じものばかり食べる		資金運用に興味がなくなる
	衝動的になる		以前と同じように食事の計画が立てられない
			買い物が適切にできない
		適切な衣服を選択できない	食事の用意に管理が必要
			家事に促しが必要
		食事の用意に促しが必凄	
		服薬に促しが必要	
		趣味、娯楽活動に促しが必要	
重症期		食事時間のマナーが不適切	服薬量の介助が必要
		食事を出されない限り食べない	金銭管理ができない
最重症期		一人で家で過ごせない	
		刃物朝を適切に扱えない	
		トイレ(排尿)に行くタイミングを判断できない	
極期		寝たきり状態	

Mieshi, Eらの文献 (Neurology 74, p1591-1597, 2010から邦訳)

Q5. 生命予後を教えてください。

A.

軽微な初発症状に気づいてから前頭側頭葉変性症全体では11.0年程度で亡くなる方が多いとされています。(行動異常型)前頭側頭型認知症の方で平均して8.7年、意味性認知症の方で11.9年、進行性非流暢性失語の方で9.4年と、やはり病型により差がみられるとの報告があります。筋萎縮性側索硬化症に代表される運動ニューロン疾患を合併する患者さんの場合、生命予後が著しく悪化することが知られ、発症してから2年から5年程度で亡くなるとされています。

はじめに

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration、FTLD) は、大脳の前頭葉や側頭葉の前方に神経細胞の脱落や萎縮を示す疾患群を総称した概念で、複数の疾患が含まれています。臨床的には(行動異常型)前頭側頭型認知症、意味性認知症、進行性非流暢性失語症の3病型に分類されています。アルツハイマー病が脳の全般的な萎縮をきたすのに対して、FTLDでは前頭葉や側頭葉、あるいはその両者の特に前方領域に強い萎縮を示します。

画像でみられる脳の萎縮だけからは、FTLDのどのタイプであるのかを区別することは困難で、病理学的な検索により診断を確定することができます。

FTLDの病理像は、大きく3つのグループに分けられます。タウタンパク質が神経細胞内に異常に蓄積して封入体を形成するグループ (FTLD-tau)、TDP-43タンパク質が封入体を形成するグループ (FTLD-TDP)、fused in sarcoma (FUS) タンパク質が封入体を形成するグループ (FTLD-FUS) の3つの主要な病理グループに分類されます。タウは、生理的に神経細胞の胞体に存在し細胞骨格の維持や細胞内の分子輸送に関与しています。TDP-43やFUSは、生理的に細胞の核内に存在し、遺伝子発現の調節などを行っています。タウやTDP-43、FUSは何らかの病的な作用を受けて、不溶化し、糸くずのように固まって封入体を形成します。病理学的には、この異常に不溶化し凝集した封入体とタンパク質の特性により診断します。FTLD-tauとFTLD-TDPについて簡単に解説します。

Q1. タウタンパク質が神経細胞内に異常に蓄積して封入体を形成するグループ (FTLD-tau) の病理学的な特徴を教えてください。**A.**

FTLD-tauの代表的な疾患がピック病です。ピック病は、性格変化や行動異常を特徴とし、葉性萎縮とよばれる前頭葉や側頭葉に限局した強い萎縮を示します(図1A)。アルツハイマー病では広範囲に脳萎縮を呈し、脳の後方領域が障害されるのに対して、ピック病では前頭側頭葉の前方領域の変性が際だって強いことが特徴です。

萎縮している大脳皮質では神経細胞は脱落し、残存する神経細胞には、類円形の封入体ピック小体を認めます。ピック小体にはタウタンパク質が蓄積しています(図1B)。ピック小体をもった細胞は、機能が障害され、やがて脱落していきます。ピック小体が大脳皮質に多数出現することが、神経症状の原因になっていると考えられますが、どうしてピック小体が形成されるのかという根本的な原因はわかっていません。

Q2.

TDP-43タンパク質が封入体を形成するグループ (FTLD-TDP) の病理学的な特徴を教えてください。

A.

FTLD-TDP は、臨床的に (行動異常型) 前頭側頭型認知症、意味性認知症などを呈し、運動ニューロン疾患を合併する場合があります。前頭側頭葉の前方領域に強い萎縮がみられ、意味性認知症では左の側頭葉前方に強い変性を認めます (図2A)。神経細胞内にTDP-43が異常に凝集して封入体や変性突起、あるいは核内封入体を形成します (図2B)。TDP-43は、生理的には神経細胞の核に存在するタンパク質ですが、病的な状態になると核内に存在できなくなり、胞体内に封入体を形成します。

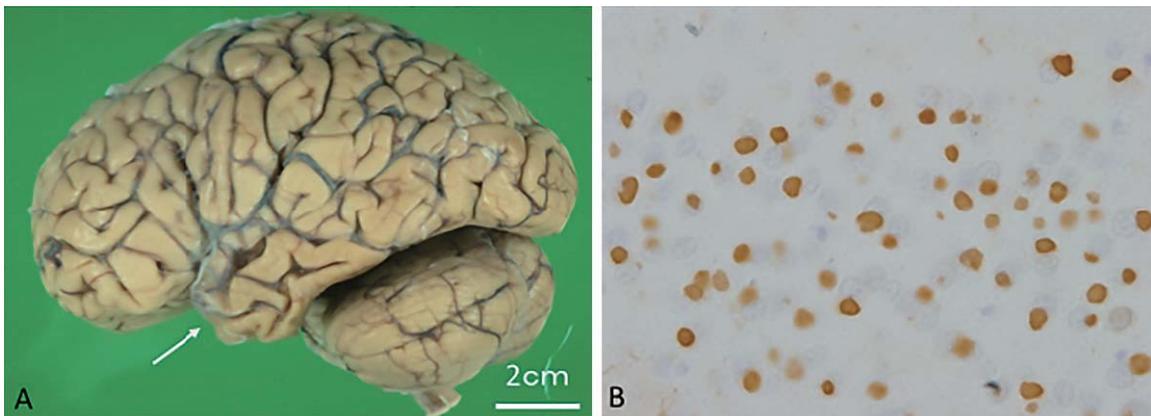


図1. FTLD-tau

A) ピック病の側頭葉の葉性萎縮 (矢印)

B) 海馬歯状回顆粒細胞のタウタンパク質陽性を示すピック小体

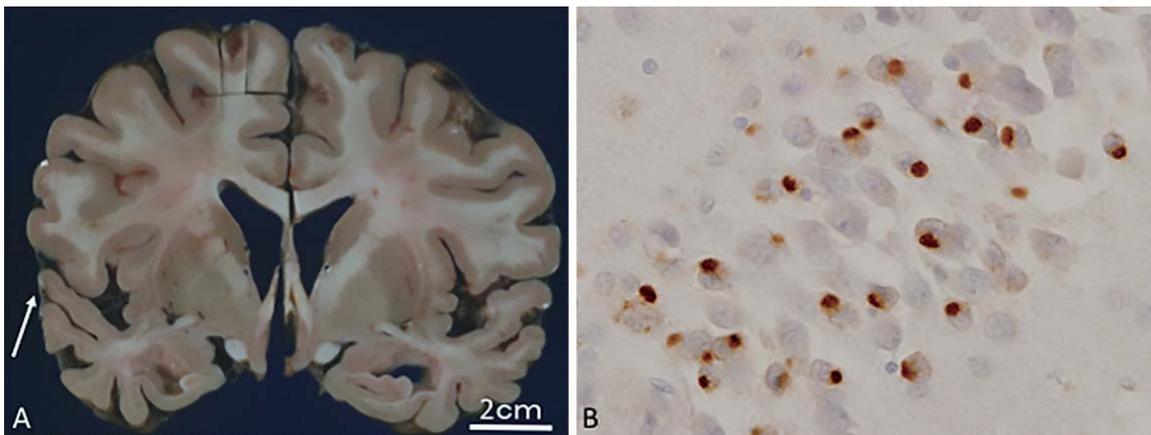


図2. FTLD-TDP

A) FTLD-TDPの側頭葉前方の萎縮 (矢印)

B) 海馬歯状回顆粒細胞のTDP-43タンパク質陽性を示す封入体

6

前頭側頭葉変性症の薬物療法

① 精神科的側面から

川勝 忍

福島県立医科大学会津医療センター 精神医学講座

はじめに

この病気では、前頭葉や側頭葉の病変を反映して、病気の進行段階に応じて、さまざまな行動の異常がみられ、介護者の負担が大きくなることがあります。薬物療法により、これらの症状をある程度和らげることができますが、絶対的なものではなく、副作用にも注意して使う必要があります。そして、この病気の症状の特徴を踏まえた非薬物療法(7章参照)と併用することが大切です。

Q1. 食べ過ぎて困る場合はどのような薬がありますか？

A.

この病気では、甘い物が大好きになり、コーヒーに砂糖を5～6杯も入れたものを一日に何度も飲んだり、甘いお菓子を何袋も食べるなどして、急激に太ったり、糖尿病になったり、糖尿病が悪化してしまう方がいます。目の前に甘い物があると、それが刺激になってより食べたがるので、目に付くところに置かない、少しずつ小分けにして出してあげる、他にはノンシュガーを使う、食べ物以外の興味を持つ行動に置き換えるなどの工夫が必要です。その上で、お薬としては、セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミン(ルボックス、テプロメール)が有効な場合があるとされています。ただし、このお薬は、他の薬の分解を抑えてしまう作用があるため他の薬が効きすぎてしまう副作用に注意が必要で、とくにパーキンソン病の薬のセレギリン(エフピー®)、肩こりの薬のチザニジン(テルネリン®)、睡眠薬のラメルテオン(ロゼレム®)などとの併用が禁止されています。ほかにもセロトニン再取り込み阻害薬には、パロキセチン(パキシル®)、セルトラリン(ジェイゾロフト®)などがあります。これらの薬は本来、うつ病、不安障害、強迫性障害の治療薬で、過食症にも使われています。他にも似た作用の薬で、トラゾドン(レスリン®、デジレル®)が使われることもあります。

Q2. 落ち着きのなさ、動き回りが過ぎて困る場合はどのような薬がありますか？

A.

この病気では、毎日同じ時間に同じ場所に何度も出かける、同じ店に行って同じ物を買ってくるなどの常同行動と呼ばれる行動がしばしばみられます。お店から黙って物を持ってきてしまう場合は、

万引き行為とみなされてしまうので、デイサービスなどを利用して行動のパターンをより社会的に受け入れられる形に変えることが重要です。この病気では、しばしば誤解されていますが、理由もなく暴力をふるう様なことはなく、常同行動をさえぎられたり、自分の物を動かされたりすることがきっかけになることを介護者は理解しておく必要があります。進行すると、すれ違う全ての人の肩を叩くなどのより単純な同じ行動の繰り返しがみられます。

常同行動やその背景にあるある固執傾向に対しても、前述したセロトニン再取り込み阻害薬が有効とされています。この病気では、セロトニン系の障害が起こっていることが知られています。

怒りっぽさが目立つ時、漢方薬で神経の高ぶりを抑えるとされる抑肝散[®]が軽症例では有効なことがあります。また、気分定化薬で、躁うつ病の躁状態に対して使われるバルプロ酸が使われることもあります。

行動を全体的に抑える時には、非定型抗精神病薬が使われます。クエチアピン(セロクエル[®])は、手のふるえや筋肉のこわばりなどの薬剤性のパーキンソン症候群がおこりにくく、使いやすい薬ですが、糖尿病がある場合は使用できません。リスペリドン(リスパダール[®])は、より強力に行動を抑えることができますが、効き過ぎてしまうと、薬剤性のパーキンソン症候群やヨダレや飲み込みの悪さが出てしまうことがあります。また、これまで動き回っていた方が、急に動かなくなると、腸管運動障害による便秘や極端な場合はイレウス症状を起こすこともあるので注意が必要です。

とくに、車を運転して出かけてしまう場合には、事故などの危険性もあり、止めさせなければいけません。しかし、非定型抗精神病薬を服薬した状態でも運転しようとする場合は危険であり、一時的に精神科病棟への入院も考慮しなければならないこともあります。

この病気の原因となる疾患にはさまざまな種類があり、とくに運動ニューロン疾患を伴うもの、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症などのパーキンソン症候群を伴う病気による例で、前頭側頭型認知症の症状を呈している場合には、これらの非定型抗精神病薬の副作用がより出やすい可能性があるため、原因となる疾患の区別をした上で治療を考えていく必要があります。

Q3. いわゆる認知症治療薬の効果はあるのでしょうか？

A.

この病気に対して、アルツハイマー型認知症の治療薬として使われているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル(アリセプト[®])、ガランタミン(レミニール[®])、リバスチグミン(イクセロン[®])パッチ剤、などは効果がなく、むしろ落ち着きのなさを悪化させる場合があるとされています。メマンチン(メモリー[®])は期待された程の効果はないようですが、多少は有効な可能性があります。

6

前頭側頭葉変性症の薬物療法

② 神経内科的側面から

徳田隆彦

京都府立医科大学大学院医学研究科 分子脳病態解析学

Q1. 治療薬にはどのようなものがあるでしょうか？

A.

発病を防いだり進行を止めたりするような根本的な治療効果があると認められたお薬（根本治療薬）はまだありません。根本的な原因を治す薬ではありませんが、前頭側頭葉変性症の患者さんに出現する様々な症状、つまり認知機能障害や行動・心理症状（興奮、衝動的行動、うつ、食行動の異常、などBPSDとも呼びます）に対するお薬（症状改善薬）としては、アルツハイマー病に対して用いられているお薬（A2の1,2）や精神科で用いる抗うつ薬や向精神薬を服用していただくことがあります（これらの精神科のお薬については前項6-①を参照して下さい）（図を参照）。

Q2. 認知機能障害に対するお薬にはどのようなものがあるでしょうか？

A.

以下の様なお薬が症状改善薬として使われる可能性があります。

1) コリンエステラーゼ阻害薬：ドネペジル（商品名：アリセプト[®]など）、ガランタミン（商品名：レミニール[®]）、リバスチグミン（商品名：リバスタッチ[®]など）

ドネペジルやリバスチグミンでは、複数のオープンラベル試験（医師も患者も投与されているお薬が本物か偽物かがわかっている臨床試験：結果の評価に医師や患者の主観が入る可能性がある）が報告されています。これらによって認知機能、認知症のBPSD、介護負担が改善したという報告がありますが、一方ではドネペジルにより強迫症状（ある観念や行為にとらわれてしまうこと）や脱抑制（抑制のとれた行動）が悪化したという報告もあり、一定の結果は出ていません。ガランタミンについては、1件の二重盲検試験（医師も患者も投与されているお薬が本物か偽物かがわかっていない臨床試験：オープン試験よりも結果の信頼性が高い）で、ガランタミンと偽薬には効果に差がありませんでした。

以上からは現時点では、これらのコリンエステラーゼ阻害薬は、前頭側頭葉変性症の認知症に対して有効な治療薬であるとは言えず、一部の患者さんでは一時的に症状が改善することもあります。逆に行動異常・運動障害を悪化させる可能性もあります。

2) メマンチン（商品名：メマリー）

複数のオープンラベル試験では、認知機能やBPSDに改善が見られなかったという報告とBPSDの

改善が見られたという報告がありました。2011年と2013年に報告された2つの二重盲検試験では、精神症状を評価する尺度あるいは臨床的な印象において、メマンチンと偽薬に差はありませんでした。2013年の報告では、メマンチン投与を受けた患者さんでは、幾つかの認知機能検査の項目でむしろ悪化がありました。

以上からは現時点では、メマンチンは前頭側頭葉変性症による認知症に対しては「有効ではない」というエビデンス（ある医学的事実に対する臨床的・学問的な証拠）があります。

3) 抗てんかん薬

抗てんかん薬には気分を安定化させる作用があるとされています。前頭側頭葉変性症に対する抗てんかん薬の効果については十分な検討はなされていませんが、バルプロ酸（商品名：デパケン®など）やカルバマゼピン（商品名：テグレトール®など）がその行動異常症に効果があったとする報告や、トピラマート（商品名：トピナ®）がその口唇傾向（赤ちゃんのように手に触れるものは何でも口に入れる、という症状）を改善したという症例の報告があります。

以上からは、少数の報告はあるものの、現時点では、抗てんかん薬が前頭側頭葉変性症の患者さんの気分の安定に有用かどうかについての十分なエビデンスはありません。

（注意：以上のお薬はいずれもアルツハイマー病（1, 2）、あるいはてんかん（3）の患者さんに用いられているお薬で、前頭側頭葉変性症に対しての保険適応はありません。）

Q2. 前頭側頭葉変性症の一部の患者さんは運動障害を伴うそうですが、その治療法は？

A.

一部の前頭側頭葉変性症 (FTLD) 患者さんでは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) あるいはパーキンソン症候群の症状を発症することがあります (図を参照)。

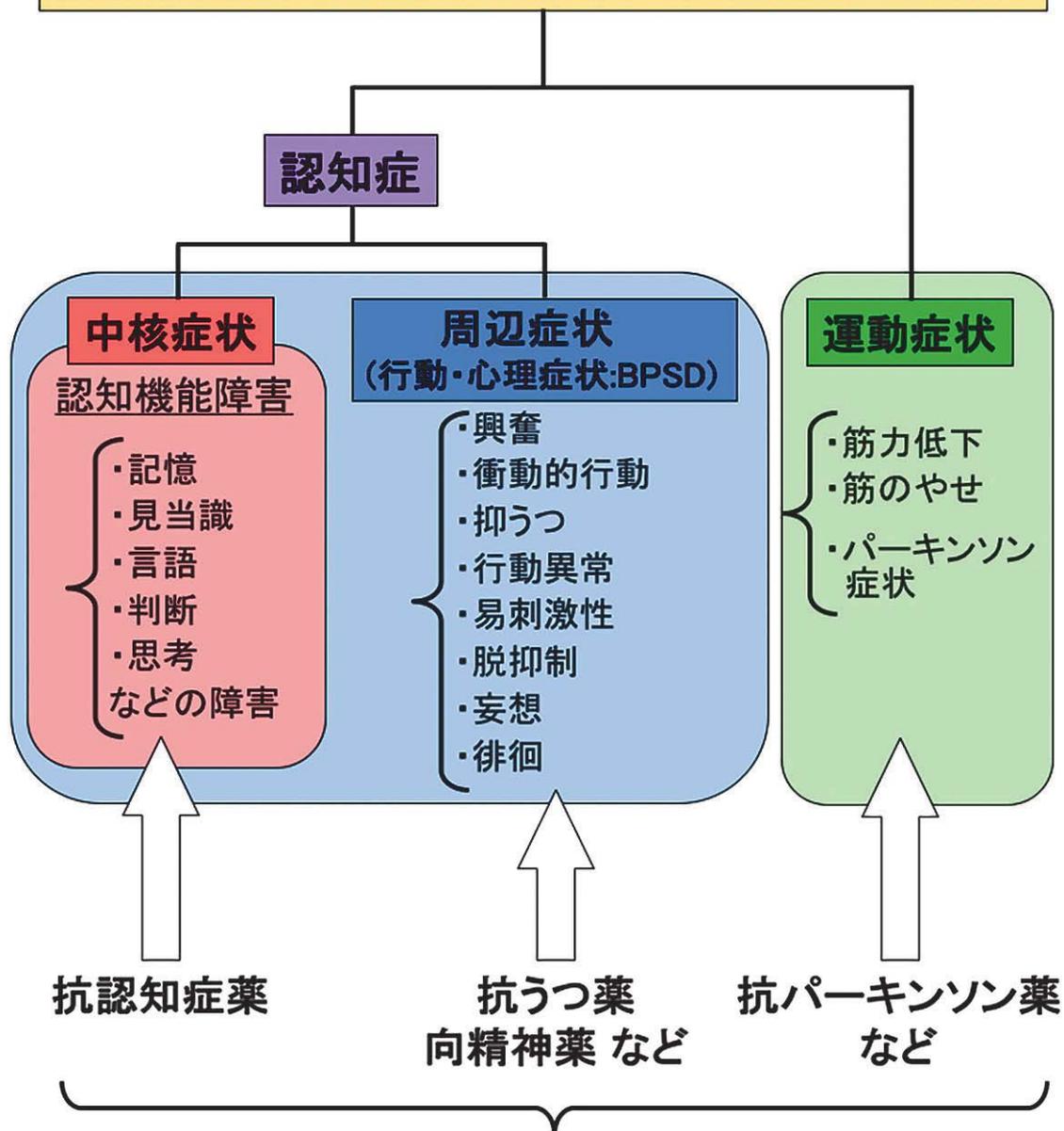
1) ALS 症状 (筋力の低下・筋肉のやせなど) を合併した場合 (FTLD-ALS)

ALS に対しては、リルゾール (商品名：リルテック®) という疾患の進行を若干遅らせるお薬があります。FTLD-ALS の患者さんに対してリルゾールの効果を検討した大規模な臨床試験はありませんが、投与をするかどうかを神経内科専門医へコンサルトしてもいいでしょう。

2) パーキンソン症状 (動作が遅くなる、筋肉が固くなる、転倒しやすくなるなど) を合併した場合

一般に前頭側頭葉変性症に出現するパーキンソン症状には抗パーキンソン病薬の効果は不十分であるとされています。しかし、殆どエビデンスはありませんが、合併するパーキンソン症状が患者さんの生活の質 (QOL) を障害するような場合は、L-ドパ製剤 (商品名：メネシット®、マドパー®など) というお薬で脳内のドパミンを補充する治療を行うかどうか検討してもいいでしょう。副作用としては、吐き気・低血圧・精神症状 (幻覚・妄想など) などがあります。また、ドパミンに代わってドパミン受容体を直接刺激するドパミンアゴニスト (商品名：ミラベックス®、レキップ®、ニュープロパッチ®など) というお薬がありますが、これらは前述のL-ドパ製剤と比べて効果が弱く、また高齢の患者さんには幻覚や衝動性をコントロールすることの障害などの副作用が出やすいので、あまり勧められません。

前頭側頭葉変性症の臨床症状と症状改善薬



根本治療薬(病気の発症・進行を停止)は存在しない

はじめに

前頭側頭葉変性症のなかでも、特に（行動異常型）前頭側頭型認知症では、この手引きでも既に述べられたように特徴的な行動症状が出現し、患者本人と家族介護者にも大きな影響をもたらします。（行動異常型）前頭側頭型認知症はアルツハイマー病などの他の認知症に比べて介護者の負担が大きいことが知られていますが、現在まで（行動異常型）前頭側頭型認知症自体の根本治療薬はなく、薬物療法としてはアルツハイマー病や精神疾患に対する薬剤が対症療法として用いられているのが現状です。そのため、非薬物的な介入が（行動異常型）前頭側頭型認知症患者さんのマネジメントにおいては重要な位置を占めることとなります。しかしアルツハイマー病など他の認知症とは疾患自体や問題となる症状が異なるため、アルツハイマー病に用いられるような、例えば認知リハビリテーションなどを（行動異常型）前頭側頭型認知症にそのまま応用しても有効でない場合が多いため注意が必要です。このセクションでは、（行動異常型）前頭側頭型認知症に対する非薬物療法について、具体的な例を交えて紹介します。

Q1. 行動療法的なアプローチはあるでしょうか？

A.

（行動異常型）前頭側頭型認知症に特徴的な行動症状などに対する非薬物療法として、行動療法的アプローチがあります。障害された機能と保たれている機能を判別して、保たれた機能を強化し、障害された機能である症状さえも、より適応的な行動に変化させることが行動療法的アプローチの基本的な考え方となります。それにより患者と介護者の生活の質を高めることが可能となると期待されます。

（行動異常型）前頭側頭型認知症の患者さんでは常同行動（繰り返し行動）や被影響性の亢進（外的刺激に影響されやすい）といった特徴的な症状が目立つ一方で、アルツハイマー病患者さんとは異なり出来事の記憶は比較的に保たれます。

被影響性の亢進（外的刺激にに影響されやすい）という症状を利用した方法としては、例えばデイサービスにおける活動の導入、気分の切り替えなどに利用が可能です。（行動異常型）前頭側頭型認知症の患者さんに対して、言語での指示や強引な誘導を行うと拒絶反応を示して立ち去ってしまう場合があるのですが、このような場合には、視覚的に注意を引くように、前もって道具を目の前に準備しておく、道具へ注意が移り自然な形で作業へと入っていただくことが可能となります。また作業途中にその場を立ち去ろうとした場合であっても、道具を手渡したり、道具を視覚的に示したりするこ

とで再びその道具に注意が向き、作業の継続が可能となる場合があります。さらに作業中に急に興奮がみられた際には、スタッフが馴染みの歌を歌ったり、別の興味のある活動を行ったりすることで、興奮の原因となっている対象から注意をそらせることが可能となる場合もあります。

常同行動（繰り返し行動）は（行動異常型）前頭側頭型認知症の患者さんにおいて頻繁に出現します。同じコースでの散歩（周回）途中で、無銭飲食や万引きのような社会生活上で問題となる行動が出現することもあります。そのような場合には、短期入院や毎日通うことが出来るデイケアを利用してこれらの行動を断ち切り、それに代わってより都合の良い常同行動を形成することを試みます。この際は新しく習慣化させたい行動が定着するように、段階的にまずは失敗が少なく労力がかからないような作業から導入し、興味を示すようになった時点で少しずつ活動の枠を広げて自由度の高い作業活動へと移行させていくことが大切です。患者さんの職業歴や趣味などから発症前に獲得されていたと思われる手続き記憶を探し、これを取り入れた作業を選択することで、導入時の患者さんの負担を軽減できることもあります。例えばカラオケや編み物といった本人の趣味を組み入ると、習慣になりやすく、他の問題となる行動が減少することがあります。

また出来事の記憶が保たれていることも、患者さんのケアを行う上で利用できます。担当の介護スタッフを決めて一貫して同じ患者さんを受け持つことや、活動の場所を固定することで、立ち去り行動が目立つ場合などでも「馴染みの関係」を作ることは可能です。



Q2. ご家族や介護者への対応はどうすれば良いでしょうか？

A.

（行動異常型）前頭側頭型認知症は比較的若年で発症し、他の認知症に比べて身体的に活発であることが多く、症状も他の認知症のものとは異なります。また病初期から人格の変化をもたらすため、「人が変わってしまった」という感覚は常にご家族や介護者を悩ませる原因となります。

ご家族や介護者が認知症の一般的な知識を勉強し、それに基づいて介護を行っても、症状の違いに戸惑ってケアに行き詰ることが多く、さらに世間一般の（行動異常型）前頭側頭型認知症に対する疾患理解が不十分なことも、追い打ちをかけることがあります。そのうえ、発症から診断までに時間がかかることも状況を悪化させやすいことに留意が必要です。多くの報告で本疾患の介護者の負担感アルツハイマー病に比べて高く、抑うつも高いことが知られています。その原因を表1に示します。

では、具体的には、どのような対応があるのでしょうか？まずは初期からの正確な診断がその後の対応に最も重要な要素であり、患者さんの行動変容が神経変性疾患によるものであることをご家族や介護者にしっかりと説明することから非薬物療法が始まると言えます。行動の変化の原因が神経

変性疾患であることを理解することにより、ご家族や介護者は患者さんの行動を受け入れることができるようになり、前述のような行動療法的なアプローチを行うことが可能となります。具体的には、例えばアルツハイマー病における「徘徊」は患者さんが迷って保護されたりすることが多く、介護者が見守る必要があります。一方で（行動異常型）前頭側頭型認知症における「周徊」は記憶や見当識は保たれ常同的に行われるものという性質があります。「周徊」は、「徘徊」とは異なり歩くコースも固定され、症状がかなり進行するまで迷うことはありません。また「周徊」のコースの安全が確認されていれば家族介護者が付き添う必要は少ないことも特徴です。このようなことをご家族や介護者に理解してもらうことで負担を軽減することが可能です。また、自発性の低下が進行すると入浴を嫌がり、無理に勧めると強く拒否し興奮しやすく、在宅介護が困難になることも多いのですが、それに対しては入浴に問題がない病初期からデイサービスでの入浴を習慣化しておくことを勧めることも有効です。それにより、疾患が進行しても入浴が定着し、在宅介護の継続が可能な場合もあります。

このようなご家族や介護者の支援は、多職種チームで行うことが望ましいと言えます。介護者には自らのキャパシティを理解していただき、過剰な介護による「介護疲れ」に陥らないように注意する必要があります。家族会などを利用し、同じような経験をした介護者と連携することも有効です。

Q3. 施設ケア導入に際して留意することは何でしょうか？

A.

介護施設や入院病棟では、本疾患特有の行動症状のため、他の患者さんとトラブルになる場合が少なくありません。例えば周囲の刺激に反応して立ち去ろうとしたり、常同行動などを行ったりした際に、他の患者さんやスタッフがそれを遮ろうとすると易怒性が亢進して興奮しやすくなります。そのため、できるだけ他からの刺激が少ない環境を設定し、患者さんの行為を遮ることを避け、作業などをルーティン化することが求められます。具体的には、他の利用者の部屋のドアが開いているだけで、その刺激に反応して、他の利用者のベッドで臥床してしまいトラブルとなるようなケースもあります。そのような場合には、その部屋の扉を閉めておくだけでトラブルを未然に防げることもあります。

グループホームにおいては、過去の生活習慣を反映した家庭的環境を提供し、個別性を反映したケアを行うことで、不安や易刺激性などの精神症状が軽減し、向精神薬の減量が可能であったという報告もあります。このように家庭環境に近い生活と個々の患者さんに応じた、その人を中心としたケア（パーソンセンタードケア）が施設ケアにおいては有効です。

前頭側頭葉変性症のケアが困難である点

1) 発症年齢が若いこと

認知症は高齢者の疾患であるという先入観
身体的に活発である点
金銭面の問題

2) 一般の疾患に対する認知度が低い

診断や介入の時期が遅れやすい
不適切なケアに至りやすい

3) 主となる症状が行動上の症状

病気だと思われにくい
周囲は人格が変わったと悩みやすい
行動症状への知識や対処が十分でない

4) 相対的に、数が少ない疾患

十分な社会資源がなく、社会資源の情報を得るのが困難

三木和子・横田 修

きのこエスポール病院 精神科

Q1.

前頭側頭葉変性症ではどのような社会的支援を受けることができますか？

A.

前頭側頭葉変性症は若年で発症し、家族の年齢も若いことが多いため、経済的支援、生活の支援、権利擁護のための支援が必要となります。重症度や生活状況に応じて以下の制度を利用できます。

1. 経済的支援

1.1. 難病医療費助成制度

前頭側頭葉変性症（（行動異常型）前頭側頭型認知症と意味性認知症）は平成27年7月から厚生労働大臣が定める難病に指定されたため、特定医療費受給者証の交付を受ければ前頭側頭葉変性症が原因となった医療費の自己負担割合が2割となります。所得に応じて支払いに上限月額があり、それを超えるものについては公的補助の対象となります。住所を管轄する保健所が窓口となります。

1.2. 自立支援医療制度（精神通院医療制度）

医療費の1割負担を原則として世帯の所得等に応じた月額の負担上限額が設定されます。市区町村の担当課が窓口となります。診察以外に重度認知症デイケアや訪問看護の利用も対象となります。

1.3. 精神障害者保健福祉手帳

精神疾患により日常生活又は社会生活に制限がある人が対象で、前頭側頭葉変性症の初診から6ヶ月以上経過後に申請できます。等級は1から3級があります。所得税・住民税・相続税算定上の控除、生活保護の障害者加算（1・2級のみ）による生活保護費の増額、生活福祉資金の貸付、各種料金の割引が受けられる場合があるため、交付時に確認します。窓口は市区町村の担当課となります。

1.4. 傷病手当金

健康保険の被保険者が病気や労災以外のけが等で療養が必要となり給与が受けられない時に請求できます。支給期間は最長1年6ヶ月です。

1.5. 障害年金

病気やけがで仕事が続けられなくなった人や、その家族の生活を支えるための公的年金（国民年金・厚生年金）の受給資格があります。年金事務所または市区町村役場が窓口となります。初診日から起算して1年6ヶ月経過後、または1年6ヶ月以内に症状が固定した（治療の効果が期待できない状態に至った）場合に申請できます。

1.6. 年金保険料の免除

通常は60歳までは退職しても国民年金保険料を納める義務があります。しかし病気や退職により経済的に支払いが困難な場合は保険料免除制度があります。また、障害基礎年金1, 2級や生活保護法による生活扶助を受けている場合には届出により法的免除があります。市区町村の国民年金担当課が窓口となります。

1.7. 高額療養費制度

医療機関等を受診、または入院した際の1ヶ月の自己負担額等が著しく高額となった場合、その一部が給付されます。70歳未満の人は入院時に限度額適用認定証を利用すると自己負担限度額までの支払いとなります。窓口は健康保険証に記載されている保険者です。

1.8. 介護保険サービス利用時の自己負担軽減制度

1.8.1. 高額介護(介護予防)サービス費

同じ月に利用したサービスの利用者負担(1割または2割)の合計額(同じ世帯内に複数の利用者がある場合には、その合算額)が高額になり、上限額を超えたときは、超えた分が申請により払い戻されます。市区町村の介護保険担当課が窓口となります。

1.8.2. 特定入所者介護サービス費(介護保険負担限度額認定)

グループホームを除く介護保険施設への入所やショートステイを利用する際の、食費と居住費が低所得の人にとって負担にならないように所得に応じた負担限度額が設けられています。市区町村の介護保険担当課が窓口となります。

1.8.3. 高額医療・高額介護合算療養費制度

同じ世帯内の同一の医療保険に加入している人で、医療保険と介護保険の両方に自己負担があり、一年間の合計が一定額を超えると、超えた分を支給する制度です。窓口は医療保険の担当課、市区町村の介護保険担当課となります。

1.9. 雇用保険

特定理由離職者や就職困難者に該当する場合は、所定給付日数が延長されます。窓口はハローワークです。

1.10. 住宅ローンの返済免除

住宅金融支援機構では「加入者が死亡または高度障害状態(中枢神経系または精神に著しい障害を残し、終身常に介護を要するものを含む)になった場合、残りの住宅ローンは全額返済を免除する」となっています。ローン契約をした金融機関の担当者を確認します。

1.11. 生命保険

加入している生命保険により入院などに対する給付があります。

1.12. 生活福祉資金貸付制度

低所得者や高齢者、障害者の生活を経済的に支援するための貸付制度です。貸付から返済完了まで民生委員による相談支援が行われます。窓口は市区町村社会福祉協議会です。

1.13. 生活保護制度

窓口は市区町村の担当課です。

2. 生活支援

2.1. 医療保険による生活支援

医療保険による重度認知症デイケアを利用できます。

2.2. 介護保険による生活支援

40歳以上であれば介護保険を申請し、要介護認定を受けることで様々な介護保険サービスを利用することができます。

3. 権利擁護のための支援

3.1. 日常生活自立支援事業（地域福祉権利擁護事業）

判断能力の不十分な人が地域で自立した生活を送れるように、福祉サービスの利用援助、日常的な金銭管理サービス、書類等の預かりサービスを行います。窓口は市区町村の社会福祉協議会又は権利擁護センターです。

3.2. 成年後見制度

認知症などで判断能力が不十分な人の財産を法律的に保護します。判断能力の程度で後見、保佐、補助に分類されます。相談窓口は地域包括支援センター・弁護士会・司法書士会・家庭裁判所などです。



はじめに

患者さんの他人に配慮することができなくなり、周りの状況に関わらず、自分が思った通り行動してしまうといった性格変化や行動の変化に、ご家族は当初非常に困惑したと思います。病気がかなり進行するまで、物忘れは目立たず、道に迷うこともありませんから、ご家族としては認知症の病気の1つであることなど考えにも及ばなかったかもしれません。また異変に気づき早期に医療機関を受診していても、他の精神疾患や発達障害等と間違われ、前頭側頭葉変性症の正確な診断に至るまでに長い年月を要したという方もいると思います。前頭側頭葉変性症は他の多くの認知症疾患と症状が大きく異なるので、前頭側頭葉変性症にあつたに日常生活上の注意が必要になります。

Q1. 初期～中期における支援：繰り返し行動(こだわりの強さ)への支援方法を教えてください。

A.

(行動異常型)前頭側頭型認知症の方は、何度も同じ行動を繰り返すことが目立ちます。同じ椅子に座る、同じ話を毎回する、決まったところに繰り返し出かけるなどの行動がみられます。女性の場合、毎日同じ献立の食事ばかりを作り続け栄養が偏る場合もあります。

《生活上の注意と支援》

声かけだけで繰り返し行動を止めることは困難です。診断がついた場合できるだけ早い時期にデイケア・デイサービスの利用の開始をおすすめします。開始に際しては毎日の利用が理想的です。こだわりが強く、通所の曜日や回数も覚えているため、途中から回数を増やす場合には強い抵抗が生じることが多いからです。また通所事業所では、あらかじめ本人用の座席を決めることで、他の利用者が本人のこだわっている座席に座っているのを怒って押しつける等を防ぐことができます。繰り返し行動は、より望ましい他の行動に置き換えることができます有効です。繰り返し行動の中に、入浴、歯磨き、洗顔等の日常生活に必要な行動を組み入れましょう。同じ時間に、同じ人が、同じ手順で誘い、よりよい行動を習慣化させるよう努めて下さい。

Q2.**初期～中期における支援：わが道を行く行動への支援方法を教えてください。****A.**

周囲への配慮や道徳感などを気にせず、自分の思ったままのことは行なう、「我が道を行く行動」が目立ちます。信号無視や万引きを繰り返すなど、法律違反を犯す場合もあります。警察が介入する事態になっても、全く反省した様子がないため、ご家族は余計に辛い思いをすることがあります。

《生活上の注意と支援》

わが道を行く行動は、静止することが困難なことが多いです。許容できる行動であれば、そのままにしておいてもよいでしょう。信号無視やスピード違反等の危険性が高いので自動車の運転は診断がついた時点で主治医と相談し中止しましょう。ご本人は病気の意識がないため、免許を返納したり運転をやめることを拒否されることが多いと思います。運転へのこだわりが強い場合は短期入院等を利用して運転の習慣を断ち切ることも検討しましょう。悪気なく商品を持ち帰ったり、お金を払わず食品を食べてしまう場合は、お店や品物が決まっていることが多いので、お店の人に病気のことを説明しましょう。あらかじめ家族がお店にお金を払っておいたり、後で支払いをすることで解決できる場合もあります。

Q3.**初期～中期における支援：周遊への支援方法を教えてください。****A.**

毎日、決まった時間に、決まった場所を、決まった順序で立ち寄ることを周遊と呼びます。台風がきても、店がしまっただけでも、同じ道順で行動します。

《生活上の注意と支援》

どのようなコースをどのように周遊しているのか、一度は一緒に回ってみましょう。途中で危険な個所がないか、決まった店や場所で万引きや収集行為等がないか確認しておくことで、未然にトラブルを防ぐことができます。

Q4.**初期～中期における支援：興奮・暴力行為への支援方法を教えてください。****A.**

行動を制止されると、衝動的に興奮したり、暴力をふるうことがあります。特に「繰り返し行動」や「我が道を行く行動」を止められると、おこりやすくなります。

《生活上の注意と支援》

興奮の原因となっていることから、注意をそらしましょう。日頃からご本人が没頭できる作業（編み物・縫物やパズルなど）をみつけておくと、興奮している原因から注意をそらすのに役立ちます。工夫をしても続く場合は、早めに医師に相談してください。

Q5. 中期～後期における支援：自発性低下への支援方法を教えてください。

A.

自分から意欲的に動くということが徐々に少なくなっていくます。尿意を感じてもトイレまで行くのを面倒がりその場で漏らしてしまうこともあります。

《生活上の注意と支援》

活動性を高める働きかけをしましょう。規則正しい生活を送るために、日課表を作ってみましょう。時間に対するこだわりが強いため時計を確認しながら日課表にあわせて行動するようになることが多いです。望ましい活動（入浴や排泄、歯磨き等）をその中に組み込んでいきましょう。

同じ時間に、同じ人が、同じやり方で関わるとよりパターン化しやすくなります。この時期までデイサービス・デイケアを利用していない場合は、毎日型のデイサービス・デイケアの導入に検討しましょう。

Q6. 中期～後期における支援：食事に関する問題への支援方法を教えてください。

A.

病前より味の濃いものを好むようになります。特に甘いものをよく食べる傾向があると言われていきます。中期には次々と食べ物口に入れ、数分で食事終わってしまう時期があります。その時期には食べ物でない物を食べる（異食）という症状が出る場合もあります。しかしさらに進行すると、口の中に食事をためこみ、飲み込むまでに時間がかかるようになります。最重度になると口を開けること、飲み込むことをしなくなります。

《生活上の注意と支援》

摂取水分・カロリー・バランスがある程度保たれていれば、楽しく食べることを優先して下さい。塩分や糖分の取り過ぎは生活習慣病の原因になります。出汁や人工甘味料を上手に使う等の工夫をしましょう。食べる速度が早い時期には一皿ずつ提供したり、細めの箸を使う等の工夫をしてみましょう。異食のある時期には芳香剤や防虫剤等は目立たない場所に隠したり、マグネット等食べ物と間違

えやすい色味の鮮やか物はできるだけ本人の目につかないようにしましょう。

食物を口の中にため込むようになった時は、形態をムースやゼリー状にしたり、食物と水分を交互にとるなどを試みてみましょう。食べることに集中できない場合は、テレビを消したり、食卓や周囲に気になる物を置かないようにしたりしましょう。

Q7. 意味性認知症への支援方法を教えてください。

A.

意味性認知症の場合は前述の症状に加えて、言葉の意味がわからない、物の意味がわからない、人の顔がわからないという症状見られます。

《生活上の注意と支援》

診断がついた初期から言語療法を開始するのがよいと言われています。家庭で日常よく使う言葉や物の名前を写真と一緒に覚える練習をしたりします。また、同じ種類の品物で、いつも自分が使用している物と色や形が違っていると認識できなくなります。物や道具を買い替える時は以前使用していたものと同様に色や形が同じ物にすることをお勧めします。

自動車運転では、初期から道路標識の意味がわからなくなる場合が多いため、運転技術に問題がなくても、早期に運転を中止するようにしましょう。



前頭側頭葉変性症

概要

1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来たすため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

2. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白やTDP-43、FUSなどの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43遺伝子、プログラニューリン遺伝子などに変異が見つかっている。

3. 症状

行動障害

- 常同行動：毎日決まったコースを散歩する常同的周遊（周徊）や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的生活が認められる。
- 脱抑制・反社会的行動：礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動（我が道を行く行動）や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。
- 注意の転導性の亢進：一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。
- 被影響性の亢進：外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。
- 食行動変化：過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。
- 自発性の低下：自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。
- 共感や感情移入が困難となる。

言語障害、意味記憶障害

- 意味記憶障害：相貌や物品などの同定障害がみられる。
- 意味性失語：言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。
- 発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、（行動異常型）前頭側頭型認知症においても認められることがある。

その他

- 筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。
- 認知機能障害、運動障害なども認めることがある。
- 進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約6～9年、意味性失語型では約12年と報告されている。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約12,000人

2. 発病の機構

不明 (タウ、TDP-43、プログラニューリンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立 (対症的治療は存在するが、根治療法は未確立。)

4. 長期の療養

必要 (進行性である。)

5. 診断基準

あり (研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学医学部脳神経内科教授 中島 健二

(行動異常型) 前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

1. (行動異常型) 前頭側頭型認知症

(1) 必須項目：進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次のA-Fの症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動^{a)}：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 社会的に不適切な行動
- 2) 礼儀やマナーの欠如
- 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心または無気力^{b)}

C. 共感や感情移入の欠如^{c)}：以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
- 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低下や喪失

D. 固執・常同性^{d)}：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 単純動作の反復
- 2) 強迫的または儀式的な行動
- 3) 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化^{e)}：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 食事嗜好の変化
- 2) 過食、飲酒、喫煙行動の増加
- 3) 口唇的探求または異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70歳以上で発症する例は稀である^{注1)}。

(4) 画像検査所見：前頭葉や側頭葉前部にMRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流の低下がみられる^{注2)}。

(5) 除外診断：以下の疾患を全て鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症
- 6) 統合失調症、うつ病などの精神疾患
- 7) 発達障害

(6) 臨床診断：(1) (2) (3) (4) (5) の全てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢65歳以下を対象とする。

注2) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

《参考》

注3) 行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例は稀であることに留意する。

注4) 神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

a) 例：万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあつけらかんとしている。

例：葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。

なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。

b) 発症初期には、A、D、Eなどの他の行動障害と併存している。

c) 例：風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。

d) 例：同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど

e) 例：アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

2. 意味性認知症

(1) 必須項目^{a)}：次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

A. 物品呼称の障害

B. 単語理解の障害

(2) 以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

A. 対象物に対する知識の障害^{b)}(特に低頻度/低親密性のもので顕著)

B. 表層性失読・失書^{c)}

C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。

D. 発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70歳以上で発症する例は稀である^{注1)}。

(4) 画像検査：前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる^{注2)}。

(5) 除外診断：以下の疾患を鑑別できる。

1) アルツハイマー病

2) レヴィ小体型認知症

3) 血管性認知症

4) 進行性核上性麻痺

5) 大脳皮質基底核変性症

6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断：(1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢65歳以下を対象とする。

注2) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

《参考》

注3) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注4) (行動異常型) 前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

- a) 例：これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。
- b) 例：富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。
- c) 例：団子→“だんし”、三日月→“さんかづき”

別表 各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像 (CT/MRI)	機能画像 (SPECT/PET)	その他
(行動異常型) 前頭側頭型認知症	両側性の前頭葉、側頭葉前部の境界明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病変を伴うこともある(脳血管障害が原因と考えられるものは除く)。	両側性の前頭葉、側頭葉前部の血流(代謝)低下	
意味性認知症	非対称性の側頭葉前部の萎縮	片側優位の両側側頭葉前部の血流(代謝)低下	
アルツハイマー病	嗅内野・海馬の萎縮 側頭頭頂葉外側部の萎縮	後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉外側の血流(代謝)低下	
レビー小体型認知症	特異的な所見なし	後頭葉の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランスポーターの取り込み低下 MIBG心筋シンチの取り込み低下
血管性認知症	○主幹動脈領域梗塞 ・前大脳動脈領域 ・後大脳動脈領域 (傍正中視床、側頭葉内側下面梗塞を含む) ・連合野病変 (頭頂側頭葉、角回を含む側頭葉-後頭葉連合野梗塞) ・境界域梗塞(前頭葉前部、頭頂葉) ○小血管病変 ・基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗塞 ・脳室周囲の広範な白質病変 ・両側性視床梗塞	梗塞部の血流(代謝)低下 前頭葉の血流(代謝)低下	
進行性核上性麻痺	中脳被蓋の萎縮	中脳、前帯状回、前頭弁蓋部の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランスポーターの取り込み低下
大脳皮質基底核変性症	中心前回、前頭葉または頭頂葉の非対称性萎縮、大脳白質病変、中脳被蓋の萎縮	中心前回、前頭葉または頭頂葉の非対称性血流(代謝)低下と同側の視床・線条体の非対称性血流(代謝)低下	

重症度分類

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

(行動異常型) 前頭側頭型認知症

- 0：社会的に適切な行動を行える。
- 1：態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。
- 2：行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。
- 3：対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。
- 4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

意味性認知症

- 0：正常発語、正常理解。
- 1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。
- 2：しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。
- 3：コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。
- 4：高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であつて、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

127 前頭側頭葉変性症

■ 基本情報

氏名			
姓(漢字)		名(漢字)	
姓(かな)		名(かな)	
住所			
郵便番号		住所	
生年月日等			
生年月日	西暦	年 月 日	性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名 (変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	
	姓(かな)	名(かな)	
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他()		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年 月	
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いづらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いづらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いづらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

《(行動異常型) 前頭側頭型認知症》

A. 診断基準

(1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている	1.該当 2.非該当 3.不明
(2) 次のA-Fのうち3項目以上を満たす(該当する項目に☑を記入する) <input type="checkbox"/> A. 脱抑制行動: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす <input type="checkbox"/> 1) 社会的に不適切な行動 <input type="checkbox"/> 2) 礼儀やマナーの欠如 <input type="checkbox"/> 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動 <input type="checkbox"/> B. 無関心(アパシー)または無気力 <input type="checkbox"/> 1) アパシー(動機、意欲、興味の消失) <input type="checkbox"/> 2) 無気力(行動の開始の減少) <input type="checkbox"/> C. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす <input type="checkbox"/> 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如 <input type="checkbox"/> 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低下や喪失 <input type="checkbox"/> D. 固執・常同性: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす <input type="checkbox"/> 1) 単純動作の反復 <input type="checkbox"/> 2) 強迫的(常同的)または儀式的な行動 <input type="checkbox"/> 3) 常同言語	1.該当 2.非該当 3.不明

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能	着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

前頭側頭葉変性症の療養の手引き

2017年3月発行

監修 祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科）
池田 学（大阪大学精神科）
中島 健二（松江医療センター）

発行者 平成28年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班
研究代表者 中島 健二
独立行政法人国立病院機構松江医療センター
〒690-8556 島根県松江市上乃木5丁目8-31
TEL: 0852(21)6131 FAX: 0852(27)1019
