

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19312

研究課題名(和文) 前頭側頭葉変性症の発症危険因子および進行促進因子の探索

研究課題名(英文) Epidemiological study of frontotemporal lobar degeneration

研究代表者

足立 正 (ADACHI, Tadashi)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：50555711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本邦における前頭側頭葉変性症の地域疫学調査を行った。各臨床病型毎の内訳は、前頭側頭型認知症29例、意味性認知症(SD)6例、進行性非流暢性失語9例、運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症2例、FTDP17 1例であった。SD6例(男性5例、女性1例)の平均発症年齢は64.2歳、全例家族歴はなく、頭部外傷歴はいずれも無かった。本邦の意味性認知症患者においては、家族歴、血管性危険因子、頭部外傷の既往は、発症危険因子ないし進行促進因子とは考えにくいことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In semantic dementia patients in Japan, family history, vascular risk factors, and history of traumatic brain injury are not related to the onset of this disease.

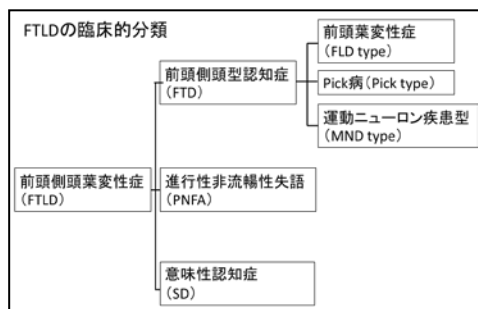
研究分野：神経内科学

キーワード：前頭側頭葉変性症 認知症 危険因子 疫学

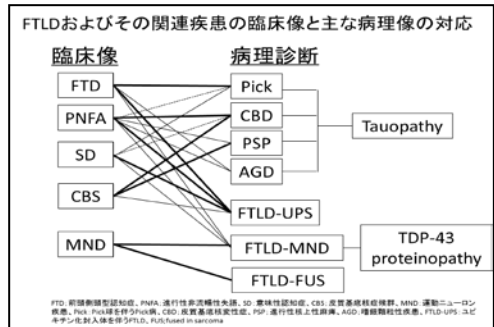
1. 研究開始当初の背景

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration;以下 FTL D) は、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症について多いとされる 4 大認知症の一つである。FTLD は、臨床的には (1) 行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD; behavior variant frontotemporal dementia)、(2) 進行性非流暢性失語 (PNFA; progressive non-fluent aphasia)、(3) 意味性失語 (SD; semantic dementia) を含む疾患概念である。(資料 1)

(1) bvFTD は人格変化、情動変化、病識の欠如があり、行動障害ではわが道を行く行動がみられ、無遠慮に振る舞うなどの行動が中核となる認知症である。常同行動、立ち去り行動や食行動異常も特徴的である。MRI/CT で前頭側頭葉の萎縮や脳血流 SPECT で同部位の血流低下が認められる。一部は運動ニューロン疾患に合併するものもある。(2) PNFA は、呼称や語想起の困難で発症し、音韻性錯語や復唱障害がみられ、発語に努力を要する。画像検査ではシルビウス裂周囲～島回を被う弁蓋部の萎縮を認める。(3) SD は単語にのみ特異的な障害を示し、文の理解にはあまり障害を認めない失語症 (語義失語) を呈する認知症で、画像上は側頭葉前方から底面の萎縮が認められる認知症である。FTLD の発症には遺伝的背景も大きく関与しており、病理学的には異常蓄積蛋白質により FTL D-tau、FTLD-TDP、FTLD-FUS、FTLD-UPS に分類され、臨床像と異常蓄積蛋白質には関連がある (資料 2)。FTLD は若年性認知症の主たる原因の一つであり、若年者が認知症になることで社会的損失は著しい。そのため、FTLD の発症危険因子および進行促進因子をとらえ、それに対する予防的介入を行うことは、喫緊の課題である。



(資料 1)



(資料 2)

2. 研究の目的

前頭側頭葉変性症は 4 大認知症の一つであり、若年性認知症の代表的疾患である。しかし、我が国における前頭側頭葉変性症の発症危険因子および進行促進因子の研究は皆無である。そこで、本研究では地域住民を基盤としたコホートを、横断的および縦断的に調査することで、前頭側頭葉変性症の発症危険因子および進行促進因子を探索し、予防的介入に役立てることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 横断的臨床研究

①FTLD 患者の抽出

一次調査として、鳥取県および島根県東部における精神科、神経内科が関わる医療機関 (病院、診療所、介護保健施設、特別養護老人ホーム、有料老人ホーム) の医師を対象として一次調査票の送付を行う。一次調査票の内容は、FTLD についての臨床症状の特徴について記載し、現在継続加療中の FTLD 患者 (疑い例も含む) について、まず FTLD 患者がいるか、いないかの回答を依頼。いる場合は、その人数、年齢、性別、診断名を記載してもらう。

②二次調査

二次調査として、医療機関医師から研究の背景ならびに目的、研究方法、研究協力期間、場所、予期される利益および不利益について、研究への協力の同意と同意撤回について、不同意および同意撤回による不利益がないこと、個人情報保護について、費用などについて、利益相反について、知的財産について、相談窓口について記載された文書を患者およびその家族に説明していただき、本研究参加の同意を得る。神経内科専門医・認知症専門医による来院調査を希望するかしないかの項目を設ける。発症危険因子としての、発達歴、頭部外傷歴、血管障害の既往の詳細の情報を調査する。臨床症状として FTDC に基づき、発症様式、行動障害、感情・意欲の障害、言語障害、記憶・記銘力障害、神経心理検査、頭部画像所見 (頭部 MRI、脳血流 SPECT)、現在服用中の薬物、入所施設などを記載して頂く書式とし、返送をお願いする。

訪問調査に同意頂いた患者および、鳥取大学医学部附属病院神経内科へ検査入院した患者および家族に対しては、医師および神経心理士が構造化面接を行う。さらに、日本語版が確立している一般的なスクリーニング検査 (MMSE、FAB、MoCA-J) に加え、認知症が患者および家族にとってどのような状態であるか、またその経過がどうなるかを様々な視点から経過観察を行う。

(2) 生体試料による研究

訪問調査の際には、患者および患者家族に対して生体試料 (血清、DNA、髄液) の提供を可能な限り依頼する。同意書を用いて改めて訪問研究者から説明し同意を得る。これらの資料を用いて、血清中の特異マーカーの探索、

髄液中の総タウ、リン酸化タウ、アミロイドβ 1-42 の測定. DNA を用いた認知症関連遺伝子のスクリーニング検査、特に FTL D において注目されている progranulin、TDP-43、FUS、OPTN、C9orf72 の遺伝子変異の検索を行う。

### (3) フォローアップ研究

(1) で抽出された FTL D 患者の臨床症状、画像所見の変化、経過中の頭部外傷や脳血管障害の有無について調査し 2 年間の経時的変化を捉える。

## 4. 研究成果

これまで行ってきた疫学調査により、各臨床病型毎の内訳は、bvFTD29 例、SD6 例、PNFA9 例、FTD-MND2 例、FTDP17 1 例であった。その中で SD6 例について詳細に臨床経過を追うことができた。SD6 例 (男性 5 例、女性 1 例、全例右利き、左優位萎縮例 5 例、両側萎縮例 1 例) の平均発症年齢は 64.2 歳、全例家族歴はなく、頭部外傷歴はいずれも無かった。また、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった血管系危険因子もいずれも認めなかった。教育歴は平均 11.83 年であった。職業歴は 6 例中 2 例が無職、その他 4 名のうち 2 名は社会的地位の高い仕事であり、残り 2 名は一般的な職業歴であった。発症から他院 (他科) 初診、他院 (他科) 初診から最終診断、発症から最終診断までの平均期間はそれぞれ 39.5 ヶ月、15.7 ヶ月、55.2 ヶ月であった。初診時に「もの名前がでてこない」「人の顔や名前が覚えにくい」など特徴的な臨床徴候および側頭葉内側に限局した脳萎縮があるにもかかわらず、経過観察となっていた症例が 2 例存在した。脳脊髄液検査の解析ができたのは 6 例中 3 例であり、1 例は Alzheimer 病パターン、2 例は Aβ 低下なし・総タウ上昇を認めた。遺伝学的検査を施行した 1 例では、MAPT、PSEN1、2、APP の変異は認められなかった。(表 1)

(表 1) 意味性認知症の患者背景

Case	現年齢	F/M	利き手	教育歴 (年)	発症年齢	初発症状	発症から他科 (院) 初診 (月)	他科 (院) から初診 (月)	発症から診断 (月)	実行機能	運動機能	MRI	SPECT
Case1	61	F	R	12	55	物の名前が出ない	52	1	53	あり	なし	左優位	左優位
Case2	63	F	R	12	60	人の名前がでない	21	21	42	なし	なし	両側	左優位
Case3	77	F	R	12	74	漢字が読めない	63	3	66	なし	なし	左優位	左優位
Case4	76	F	R	9	70	物忘れ (自覚なし)	72	61	133	なし	なし	左優位	NA
Case5	64	F	R	14	63	漢字が読めない	9	3	12	なし	なし	左優位	左優位
Case6	69	M	R	12	63	人の名前がでない	20	5	25	なし	なし	左優位	左優位

診断時 神経心理検査	髄液マーカー		診断後の臨床経過	その他
	MMSE	Boston naming		
16	2/30	Aβ501,p-tau 29, tau 259.8† (60歳時)	2年後より立ち去り行動	ApoE4 3/3
18	NA	NA	通院拒否	相貌失認あり
22	5/30	Aβ397 <sub>1</sub> ,p-tau 84.6† (74歳時)	3年後より行動異常	幼少期から学習障害の可能性
NA	NA	NA	2年後より周遊、逸脱行動	失禁
22	2/30	Aβ558,p-tau 31.6, tau 289.9† (63歳時)	新聞配達員の集金の仕事	相貌失認あり
25	NA	NA	不安あり	相貌失認あり

以上より、本邦の SD 患者においては、家族歴、血管性危険因子、頭部外傷の既往は、発症危険因子ないし進行促進因子とは考えにくいことが明らかとなった。また、意味性認知症は、アルツハイマー型認知症と比べ診断が遅れている傾向がある。特に発症から医療機関受診までの期間に遅れがある。意味記憶障害の自覚があっても初期に病的であると判断が難しい症例が存在する。また、語義失語はスクリーニングの物忘れ検査では捕らえきれない。必ずしも初期に食行動異常が目立たない症例も存在する。初期診断の疑いがあっても受診を継続できない症例が存在する。疾患由来の可能性や有効なケアや治療介入が難しい状況で受診を継続できない可能性が考えられる。診断の遅れの原因として、医療者側の知識不足、意味理解障害の理解不足が考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

(1) Adachi T, Wada-Isoe K. [Pharmacologic Therapies for Different Types of Dementia]. Brain Nerve. 査読無;70:211-220. 2018doi:10.11477/mf.1416200983.

(2) Adachi T, Takigawa H, Nomura T, Watanabe Y, Kowa H. Cowden Syndrome with a Novel PTEN Mutation Presenting with Partial Epilepsy Related to Focal Cortical Dysplasia. Intern Med. 査読有;57:97-99. 2018. doi:10.2169/internalmedicine.9052-17.

(3) 種田 建太, 足立 正, 足立 芳樹, 渡辺 保裕, 花島 律子. 下肢筋力低下で発症し SOD1L126S 変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の 3 例. 神経内科, 査読有;87:545-549, 2017.

(4) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci. 査読有;367:51-55. 2016 doi:10.1016/j.jns.2016.05.036.

(5) Adachi T, Yasui K, Takahashi T, Fujihara K, Watanabe Y, Nakashima K. Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in a Patient with Recurrent Optic Neuritis Involving the Cerebral White Matter and Brainstem. Intern Med. 査読有;55:1351-1354, 2016 doi:10.2169/internalmedicine.55.6122.

〔学会発表〕（計 3 件）

（1）足立正，CBS-AD の 1 剖検例，第 45 回臨床神経病理懇話会，2017

（2）足立正，CBS-AD の 1 剖検例，第 8 回日本神経病理学会中国・四国地方会，2017

（3）足立正，不随意運動の発症から約 15 年経過した Huntington 病の 1 剖検例，第 57 回日本神経病理学会総会，2016

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

足立 正 (ADACHI, Tadashi)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：50555711