

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591284

研究課題名(和文)筋萎縮性側索硬化症に伴う認知機能障害における診断方法の確立

研究課題名(英文) Establishment of diagnostic method of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis

研究代表者

市川 博雄(Hirou, Ichikawa)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：70296953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)ではしばしば前頭側頭型認知症を伴うが、ALSにおける認知機能障害を正確に把握することはこれまで困難であった。本研究では自己評価票を用いた病識欠如の簡易検査、書字障害の評価が早期のALSにおける認知機能障害の検出に有用であることが示された。書字障害に関しては、仮名に顕著であることが多いが、仮名優位の障害を呈する患者のほかに、漢字優位の障害を呈する患者もみられ、仮名と漢字の障害には乖離がみられることが示された。脳画像における脳萎縮の進行度は患者ごとに異なるが、前記の臨床像は萎縮部位や進行度と関連することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sometimes accompanies frontotemporal dementia, it is not easy to estimate cognitive impairment clearly. In this study, self-rating scale for anosognosia and evaluation of writing errors were found important to detect subclinical stage of dementia. As regard to writing, double dissociation between kana and kanji in writing was observed; errors of kana were predominated in general, but errors of kanji were predominated in some cases. Although progression of brain atrophy was different across patients, distribution and progression rate of frontotemporal atrophy were associated with the above clinical characteristics.

研究分野：神経内科

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 前頭側頭型認知症 病態失認 書字障害

1. 研究開始当初の背景

運動ニューロン疾患 (motor neuron disease: MND) の代表である ALS は、末期まで知的機能が保たれ、認知症などの高次脳機能障害は伴わないとされてきた。しかし、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTL D) という概念が 1990 年代に提唱されたことを契機に、FTLD と ALS あるいは MND との合併例が相次いで報告され、両者の関連性が世界的に認識されるようになった。さらに、ALS、FTLD の両者が同一の封入体を有するという病理学的新知見が明らかになるとともに、その構成蛋白が判明してきたことから、ALS/MND と FTL D という認知症性疾患の一部が同じ疾患スペクトラムに属することが示されてきた。

しかし、ALS では球麻痺症状による構音障害のため、言語機能の評価が困難な場合が少なく、ALS における認知症の診断は確立されていない。一方、われわれは ALS において病態失認や書字障害の頻度が高いことを報告しており、これら进行评估することの重要性を指摘してきた。

2. 研究の目的

ALS における認知機能研究は国際的にも注目されており、ALS における認知機能評価の確立は重要な課題であるが、従来見過ごされてきた臨床像を発掘し、見直すことにより、臨床現場で利用可能な診断手順を確立することを目指した。なかでも、自己洞察の欠如や病識欠如、書字障害を中心とした認知機能評価とともに、脳画像との対比を行い、ALS における認知機能障害を容易に把握できる検査法を確立していくための基礎を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

質問票 (Anosognosia scale) を用いた病識欠如の評価、Mini-Mental State Examination

(MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB) をはじめとする認知機能評価、書字評価 (仮名、漢字ごとおよび、仮名については脱字、錯書、文法障害などに分けて評価) のほか、脳 CT や MRI による脳萎縮の程度や経時的進行度を評価し、臨床情報と比較した。

4. 研究成果

(1) 質問票 (Anosognosia scale) を用いた病識欠如の評価が軽度の認知機能障害の検出に有用であり、脳画像検査における前頭側頭葉の萎縮程度と相関することが示された。一方、MMSE、FAB と前角面積および下角面積との間には有意な相関はみられなかった ($P > 0.05$)。一方、Anosognosia score と前角面積および下角面積との間には有意な相関が認められた ($P < 0.05$) (図 1)。

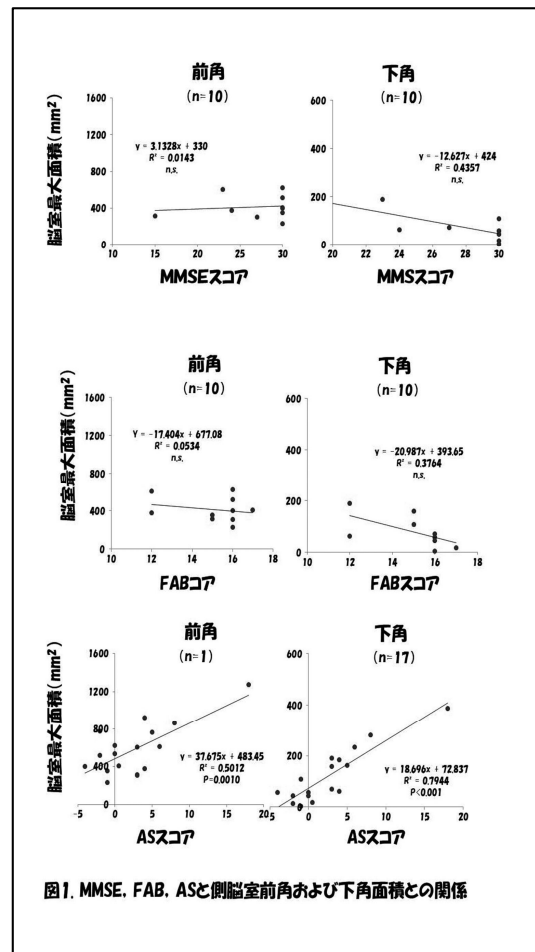


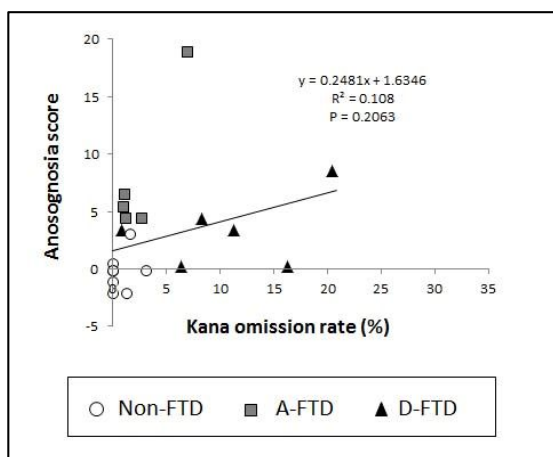
図 1. MMSE、FAB、AS と側脳室前角および下角面積との関係

(2) ALS では明らかな知的機能障害がない

際にも書字障害を認めることが少なくないことから、ALS における軽度の認知機能障害の検出には書字評価が重要であることが示された。

(3) 書字障害は仮名に顕著であることが多いが、仮名優位の障害を呈する患者のほか、漢字優位の障害を呈する患者もみられ、仮名と漢字の障害には乖離がみられることが示された。また、書字障害の特徴（仮名優位あるいは漢字優位）と認知症の臨床的特徴（脱抑制の有無）とに関連があることが示された。

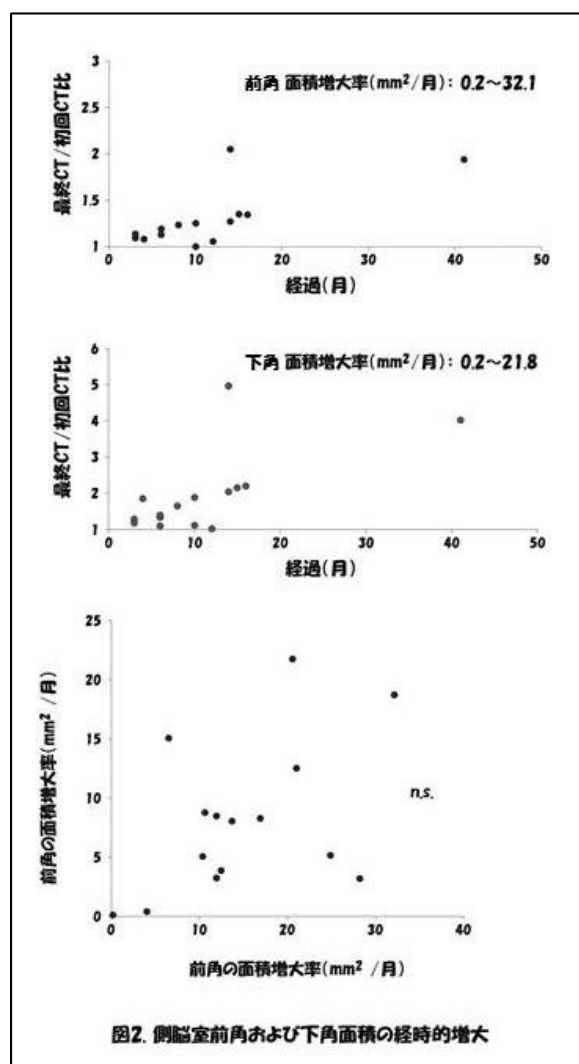
(4) Anosognosia scale を用いて評価したスコア（Anosognosia score）、書字障害との関連をみると、概ね有意な相関を認めたと、仮名の脱字と Anosognosia score との間に有意な相関はみられなかった。ALS 患者を前頭側頭型認知症の合併のない群（Non-FTD）、無欲型の前頭側頭型認知症群（A-FTD）の脱抑制型の前頭側頭型認知症群（D-FTD）に分けると、Anosognosia score と仮名の脱字によるクラスター分析での予測率は 95%であった。



(5) 脳画像との比較においては、仮名および漢字の障害と前頭側頭葉萎縮の分布とが関連することが示された。

(6) 脳画像における脳萎縮の進行度は患者ご

とに大きな相違があり、急速な進行を呈する患者もみられた。前角面積の増大率でみると、 $0.2 \sim 32.1 \text{ mm}^2/\text{月}$ 、下角面積の増大率は $0.2 \sim 21.8 \text{ mm}^2/\text{月}$ であり、患者ごとに脳萎縮の進行度は大きく異なっていた。また、前角面積と下角面積の増大率の間には有意な相関はみられなかった ($P > 0.05$) (図 2)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Ichikawa H, Ohno H, Murakami H, Ohnaka Y, Kawamura M. Writing error may be a predictive sign for impending brain atrophy progression in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study using X-ray computed tomography. Eur Neurol, 査読有,

2011;65:346-51

DOI: 10.1159/000328216.

〔学会発表〕(計 7 件)

市川博雄, 栗城綾子, 稗田宗太郎, 金野竜太, 加藤大貴, 中島雅士, 河村 満: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における書字障害は進行性脳萎縮の早期徴候か? 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011.5.18-20, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

市川博雄: 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) と言語障害 (シンポジウム). 第 35 回日本神経心理学会総会, 2011.9.16, 栃木県総合文化センター (栃木県宇都宮市)

市川博雄, 清水裕樹, 杉江正行, 正木久嗣, 神谷雄己, 村上秀友, 河村 満: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における病識欠如と進行性脳萎縮. 第 53 回日本神経学会学術大会, 2012.5.23, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

市川博雄: 進行性失語における臨床的特徴 - 失書の問題を中心に - (シンポジウム). 第 36 回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2012.11.23, 栃木県総合文化センター (栃木県宇都宮市)

市川博雄, 板谷一宏, 大中洋平, 清水裕樹, 正木久嗣, 杉江正行, 神谷雄己, 河村 満: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における病識欠如と脳萎縮: 自己評価票を用いた検討. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013.5.29, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

市川博雄, 岩波弘明, 板谷一宏, 大中洋平, 清水裕樹, 神谷雄己, 杉江正行, 河村 満: 筋萎縮性側索硬化症に合併する前頭側頭型

認知症の病像と書字障害: 仮名・漢字での相違. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014.5.22, 福岡国際センター (福岡市博多区)

市川博雄: 筋萎縮性側索硬化症に合併する認知症の早期診断 (シンポジウム). 第 32 回日本神経治療学会総会, 2014.11.21, 東京ドームホテル (東京都文京区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

市川 博雄 (ICHIKAWA, Hiroo)

昭和大学・医学部・内科学講座・神経内科

学部門・准教授

研究者番号：70296953

(2)研究分担者

河村 満 (KAWAMURA, Mitsuru)

昭和大学・医学部・内科学講座・神経内科

学部門・教授

研究者番号：20161375

金野 竜太 (KINNO Ryuta)

昭和大学・医学部・内科学講座・神経内科

学部門・講師

研究者番号：70439397

(3)連携研究者

()

研究者番号：