

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860500

研究課題名(和文)疫学調査に基づく前頭側頭葉変性症の病態解明

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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：前頭側頭葉変性症(FTLD)は、若年性認知症の重要な原因の一つである。FTLDの臨床症状、画像、治療についての地域疫学調査を行った。FTLD66例が抽出され、10万人あたり9.5人の頻度であることが明らかとなった。4年間の追跡調査では、31例が追跡不能、18例が追跡可能であり、17例が死亡していた(追跡率54.7%)。死亡例17例の発症から死亡までの平均は7.3年であった。行動障害型前頭側頭型認知症発症から死亡までの平均は5.6年であり既報告と比べて短い傾向にあった。本研究はFTLD治療やケアの現状を捕らえることに役立つことができた。

研究成果の概要(英文)：Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is an important cause of early onset dementia. We conducted community based epidemiological survey of FTLD. In this survey, 66 patients were diagnosed with FTLD. Based on these results, the prevalence of FTLD in Japan was estimated to be 9.5 per 100,000 individuals. Follow up study of these patients for 4 years, 31 patients could not followed, 18 patients were followed, and 17 patients were died (follow up ratio was 54.7%). Mean survival of who died all patients during 4 years and behavior variant frontotemporal dementia patients were 7.3 and 5.6 years, respectively. This study could help to know the current state of treatment and care of FTLD patients.

研究分野：神経内科学

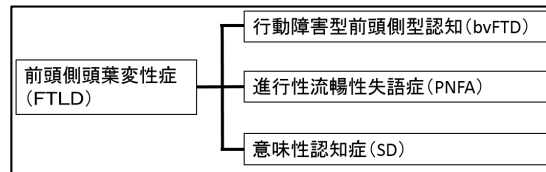
キーワード：前頭側頭葉変性症 認知症 前頭側頭型認知症 疫学 病理

1. 研究開始当初の背景

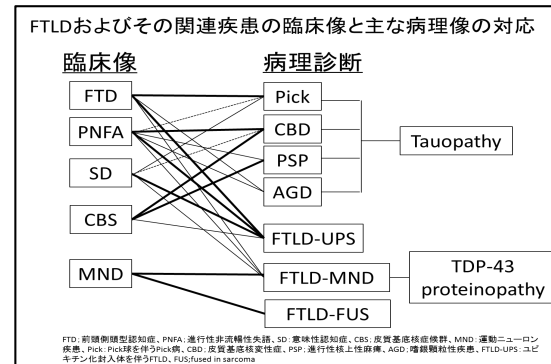
前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration;以下 FTLD)は、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症について多いとされる4大認知症の一つである。FTLDは臨床的には行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD; behavior variant frontotemporal dementia)、進行性非流暢性失語 (PNFA; progressive non-fluent aphasia)、意味性失語 (SD; semantic dementia)を含む疾患概念である (資料1)。

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。常同行動として時刻表的生活や定刻に同じ場所を巡り歩く「周回」がみられる。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。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。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 (語義性失語)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、神経病理学的には異常蓄積蛋白質により FTLT-tau, FTLT-TDP, FTLT-FUS, FTLT-UPS に分類され、臨床像と異常蓄積蛋白質には関連があるとされている (資料2)。

一方、FTLDに関する疫学的研究は少ない。まず、スウェーデンとイギリスから FTDは初老期に発症する一次性認知症の約20%を占めると報告された。その後、ケンブリッジのグループが行った人口約32万人の疫学調査ではFTLDが15.7%を占めた。欧米では約30～45%に家族歴がみられているが、わが国では家族性は少ない。本邦の疫学研究は2つのみである。愛媛大学病院認知症専門外来の連続臨床例の検討結果によると、330人の認知症患者のうちFTLDが42人(12.7%)である。また、兵庫県立高齢者脳機能センターでの検討ではFTLDが6.8%である。これらのデータは特定の医療機関を訪れた認知症患者をベースとしているので、人口全体のなかでの発病率とは異なると考えられるが、FTLDが決してまれな疾患ではないことを示している。しかし、地域を基盤とした調査でなければ、疾患の特徴を表しているとは言えない。



(資料1)



(資料2)

2. 研究の目的

これらの実態を踏まえ、本研究の疫学調査の目的は次の点を明らかにすることである。

- (1)どの程度の頻度でFTLD患者が存在するのか。
- (2)どのような症状および検査所見が特徴であるのか。
- (3)どのような治療やケアがなされているか。
- (4)高齢発症のFTLDの臨床的特徴はどのようなものか。

FTLDの診療科は多岐にわたる可能性がある。bvFTDのような精神症状が全面に出る患者は主に精神科を、言語の問題あるいは運動ニューロン疾患を合併するFTLDに関しては神経内科を受診する可能性が高い。学術的視野を検討するならば、精神科と神経内科が合同で臨床疫学調査を行うことが疾患の全体像を把握するためには必須である。

3. 研究の方法

医療機関に対する一次アンケート調査および、候補患者の臨床症状、検査所見、治療内容の二次アンケート調査からなる疫学調査を主体とした。さらに承諾を得られた患者に対しては、神経内科専門医および日本認知症学会専門医が訪問調査することでその情報を追認した。FTLDの頻度、臨床的特徴、画像所見を把握した。さらに同意の得られた患者に対しては、生体試料の遺伝子解析をはじめとした分子生物学的手法を用いた解析を行う努力を行った。最終的に亡くなられた患者に関しては、極力病理学的検索の同意を得ることで病理診断に基づいたFTLDの分類を行い、その臨床的特徴に反映させるよう試みた。

(1)一次調査

一次調査として、鳥取県内および島根県東部

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った。一次調査票の内容は，前頭側頭葉変性症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した。いる場合はその人数，年齢，性別，診断名を記載してもらった。予備研究として，平成22年4月から本一次調査をすでに開始した（引用文献）。回収率が低い場合は，医師へ電話で直接確認することで可能な限り疑い例の漏れのないように症例を拾い上げることを一次調査の目標とした。

(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た。同時に以下の二次調査票を一次調査票の返答のあった医療機関へ送付した。患者情報，発症年齢，家族歴の有無，臨床症状として発症・進行様式，行動障害（衛生・整容の無頓着，社会性の消失，脱抑制，常同行動，食行動の異常，口唇傾向，被影響性の亢進，転導性の亢進），感情・意欲・嗜好・知覚の障害（抑うつ，不安，感傷，素っ気なさ，無頓着，感情鈍麻，妄想，心気症，自己身体への執着，自発性低下，幻覚），言語障害（発話量の低下，滞続言語，失語，反響言語），記憶・記憶力・見当識障害（失見当識，空間的見当識）の項目を記載依頼した。また，他覚的所見として神経所見（原始反射，失禁，歩行障害，パーキンソニズム，下位運動ニューロン徴候，上位運動ニューロン徴候，頸部後屈，垂直性眼球運動障害，他人の手徴候），認知機能・神経心理学的検査（MMSE，FAB，その他），画像所見（MRI/CT；前頭葉の萎縮，側頭葉の萎縮，脳幹萎縮，著明な左右差，SPECT；前頭葉血流低下，側頭葉血流低下，著明な左右差），電気生理所見（針筋電図；進行性脱神経の所見，慢性脱神経の所見），治療（抗うつ薬，抗精神病薬，コリンエステラーゼ阻害薬，脳循環・代謝改善薬）について返答していただく書式とし返送を依頼した。

(3)訪問調査

訪問調査に同意頂いた患者に対しては，神経内科専門医および認知症専門医が各施設へ訪問し神経学的診察を行い，臨床症状，臨床画像の確認を行った。神経心理検査を含めた詳細な再評価が必要な患者については，研究本拠地である鳥取大学医学部脳神経内科へ評価入院を検討した。

(4)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，fibroblast）の提供を可能な限り依頼した。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について検討した。不慮の転機で死亡に至った症例については，可能な限り病理解剖のご協力を依頼した。

4. 研究成果

(1)一次・二次調査結果

一次調査として，鳥取県内および近隣の精神科，神経内科医師（神経内科27施設，精神科22施設，合計49施設）を対象としFTLDの有無について返信してもらった。二次調査として臨床症状，神経所見，認知機能検査，画像所見，治療について返答を依頼した。2010年調査時のFTLD患者の追跡調査も並行して行った。アンケート回収率は75.5%であった。

(2)追跡調査

2010年調査報告（Wada-Isoe K, 2012）66例のうち，31例が追跡不能，18例が追跡可能，17例が死亡していた（追跡率54.7%（図1））。死亡例17例の発症から死亡までの平均は7.3年であった。bvFTD発症から死亡までの平均は5.6年であり既報告（7.6年；2011 Nunnemann et al.）と比べて短い傾向にあった（図2）。追跡可能18例の内訳は，bvFTD14例，PNFA1例，SD0例，FTD-MND2例，FTDP-171例（平均発症年齢64歳）であった。bvFTD14例のうち，10例がprobable bvFTD（Rascovsky, 2011）に分類された。また，bvFTDのうち1例が4年間で運動ニューロン徴候を合併していた。全経過中の治療薬は，SSRI，非定型向精神薬，バルプロ酸が最多であった（図3）。さらに，4年間で新規FTLD患者29例（bvFTD15例，PNFA8例，SD4例，FTD-MND2例）が抽出された。結論としてFTLDは追跡が難しく，精神科および介護施設との連携が重要であることが明らかとなった。

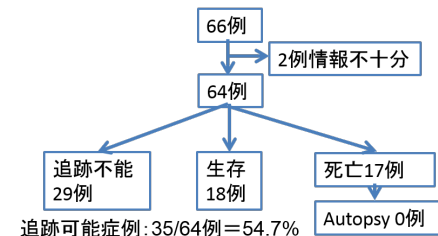


図1 FTLD追跡調査結果

臨床診断	症例数 (F/M)	調査から死亡(月、平均)	発症から死亡(月、平均)
bvFTD	14(9/5)	24.9	67(5.6year)
PNFA	1(1/0)	22	142(11.8year)
SD	0(0/0)	0	0
FTD-MND	2(2/0-familial1)	33.5	81.5(80,83) (6.8year)
total	17(12/5)	25.8	87.8(7.3year)

図2 死亡例17例の内訳

臨床診断	症例数	ChEi	SSRI/SNRI					非定型		定型		その他	
		Donepezil	Paroxetine	Fluvoxamine	Duloxetine	Risperidon	Clanzapine	Quetiapine	Subpride	Vaproate	Yokukansan	Ritazole	
bvFTD	14	2	0	5	1	5	0	6	1	5	1	0	
PNFA	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
FTD-MND	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
FTDP17	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
total	18	3		8			12		1		8		

図3 追跡可能例 18 例の全経過を通した使用薬剤（延べ数）

(3) バイオマーカー，遺伝学的背景

新規症例 SD のうち 1 例で遺伝学的背景を，2 例で髄液バイオマーカーを調べた。1 例では，アポリポ蛋白 4 遺伝子多型は 3/3，APP, PSEN1, PSEN2, MAPT の遺伝子変異は認めなかった。2 例の髄液バイオマーカーはそれぞれ，A_β 1-42:501 pg/ml，p-tau 29₀，A_β 1-42:397pg/ml，p-tau 84.6 pg/ml であった。

(4) 病理学的検索

臨床的に ALS 症状で発症，同時期からの性格変化，易怒性を呈した死亡時 66 歳男性について病理学的検索を進めている。

(5) 今後の課題

母集団として高齢者の bvFTD が多く，bvFTD 診断基準を満たすような高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症など）が含まれている可能性があり注意が必要である。

初回調査では SD, PNFA の検出率が低く診断に至る過程に問題があると考えられた。

追跡不能例が多く，療養先，治療内容，ケアの内容まで把握することが難しい。

病理学的背景，遺伝学的背景を今後明らかにする必要がある。

< 引用文献 >

Wada-Isoe K, Ito S, Adachi T, et al. Epidemiological survey of frontotemporal lobar degeneration in tottori prefecture, Japan. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2012;2:381-6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Adachi T, Kitayama M, Nakano T, Adachi Y, Kato S, Nakashima K. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. NeuroPathology. 2014 Dec 11. doi: 10.1111/neup.12184.

足立正, 齊藤祐子, 中島健二, 村山繁雄:【認知症診療最前線】嗜銀顆粒性認知症の診断, Dementia Japan 28 巻 2 号, 査読無, Page182-188(2014.05)

Kurashiki-Osaka, Adachi T, Nakayasu H, Nakashima K. Alpha-synuclein accumulation in a patient with Auerbach's plexus of pure autonomic failure. Intern Med.

2014;53(19):2261.

足立正, 中島健二. Huntington disease-like syndromes(HDL). 別冊日本臨床 神経症候群第 2 版. 査読無, Page169-172(2014.03).

村山繁雄, 齊藤祐子, 足立正. 嗜銀顆粒性認知症. 別冊日本臨床 神経症候群第 2 版. 査読無, Page46-50(2014.03).

Adachi T, Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakano T, Nakashima K. Autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy with decreased uptake of metaiodobenzylguanidine. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(8):1555-7.

〔学会発表〕(計 7 件)

足立正, 安井建一, 伊藤悟, 渡辺保裕, 古和久典, 中島健二: 繰り返す視神経炎後に大脳脳幹病変を呈した抗 MOG 抗体陽性脱髄疾患の 1 例, 第 97 回日本神経学会中国・四国地方会, 2014 年 12 月 6 日, 広島国際会議場, 広島市.

足立正, 田尻佑喜, 和田健二, 中島健二: 前頭側頭葉変性症の地域疫学調査, 第 33 回日本認知症学会総会, 2014 年 11 月 29 日~12 月 1 日, パシフィコ横浜, 横浜市.

足立正, 宮田元, 中野俊也, 足立芳樹, 加藤信介, 中島健二: CSF1R 新規変異 R579W を伴う hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids 兄妹剖検例. 第 55 回日本神経病理学会, 2014 年 6 月 5 日, 学術総合センター, 東京都.

足立正, 宮田元, 中野俊也, 足立芳樹, 加藤信介, 中島健二: Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids 兄妹剖検例. 第 4 回日本神経病理学会中国・四国地方会, 2013 年 12 月 15 日, 愛媛大学医学部, 松山市.

足立正, 北山通朗, 中野俊也, 渡辺保裕, 加藤信介, 中島健二: パーキンソン病の長寿を持つ進行性核上性麻痺の 1 剖検例. 第 95 回日本神経学会中国・四国地方会, 2013 年 11 月 30 日, 米子市文化ホール, 米子市.

足立正, 齊藤祐子, 中島健二, 村山繁雄: 嗜銀顆粒性認知症の診断. 第 32 回日本認知症学会総会シンポジウム, 2013 年 11 月 8 日~10 日, キッセイ文化ホール, 松本市.

足立正, 和田健二, 足立芳樹, 青山泰明, 粟木悦子, 加藤信介, 古和久典, 中島健二: CSF1R 新規変異 R579W を伴う Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids 兄妹剖検例. 第 94 回日本神経学会中国・四国地方会, 2013 年 6 月 29 日, 松山市総合コミュニティセンター, 松山市.

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