

前頭側頭型認知症

CQ 8-1

前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) と前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) との相違点は

推奨

FTD と FTLD はしばしば同義語として使用される場合があるが、FTD は FTLD の下位分類の一臨床亜型に分類される。FTD と FTLD の病理学的背景は多彩である (**グレードなし**)。

背景・目的

FTD は前頭葉と側頭葉前方部に病変の主座をおく非 Alzheimer 型変性疾患を指す症候群である。1994 年の The Lund and Manchester Groups は FTD の臨床的および神経病理学的診断基準を提唱した。その後 FTLD という概念が提唱された。FTLD は全体を指す用語として用いられ、その下位分類として FTD が位置づけられた。FTD と FTLD の神経病理学的背景が多彩であるため、両者はしばしば同義語として使用される場合がある。

解説・エビデンス

1892 年から 1906 年にかけて、Arnold Pick は前頭葉と側頭葉の著明な萎縮による言語障害や精神症状を呈する一連の症例を報告した¹⁾。1911 年に Alois Alzheimer により嗜銀性神経細胞内封入体(Pick 小体)が記載され、1926 年に Onari と Spatz が Pick 病と命名した²⁾。1980 年代に入り、北欧を中心に再び前方型の認知症が注目されるようになってきた。スウェーデンの Lund と英国の Manchester のグループは、数百の臨床例と 60 例以上の剖検例の検討をベースに、FTD の臨床的診断基準と神経病理学的診断基準を提案した³⁾。FTD の臨床的診断基準は従来記載されてきた Pick 病の臨床像をほぼ含有している(CQ 8-2, 320 頁参照)。神経病理学的には、① 前頭葉変性型 frontal lobe degeneration type, ② Pick 型 Pick-type, ③ 運動ニューロン疾患型 motor neuron disease type の 3 型に分類されている。前頭葉変性型は前頭葉と側頭葉前方部の皮質浅層優位に軽度から中等度の非特異的な変性所見がみられる。Pick 型は前頭葉変性型の障害分布と類似しているが、その病変の程度は強く皮質全層に及んでおり、Pick 小体や Pick 細胞がみられるが、この分類で

はこれらを認めない例も含まれている。運動ニューロン疾患型は本邦を中心に報告されてきた「認知症を伴う運動ニューロン疾患(湯浅・三山型)」にほぼ相当し、脊髄や大脳にユビキチン陽性・タウ陰性封入体がみられる。2006年に、この封入体の主な構成成分がTDP-43からなることが判明した。

しかし、失語が前景に立つ側頭葉優位型 Pick 病がFTDの中には含まれていなかった。そこで、1996年にManchesterのグループは、frontotemporal lobar degeneration (FTLD) という概念を提唱した⁴⁾。FTLDは、失語が前景に立つ側頭葉あるいはSylvius裂周囲の限局性萎縮群を含む前方型認知症全体を指す用語として用いられ、その下位分類として frontotemporal dementia (FTD)、進行性非流暢性失語 progressive nonfluent aphasia (PNFA)、意味性認知症 semantic dementia (SD)の3つがあり、FTDはさらに臨床症状から脱抑制型 disinhibited type、無欲型 apathetic type、常同型 stereotypic typeの3亜型に分類されている。

1998年にNearyらは、FTLDの3亜型の臨床的診断基準を提案している⁵⁾(FTDの臨床的診断基準についてはCQ 8-2, 320頁を参照)。PNFAは、左側の弁蓋部から上側頭回優位に病変がみられ、非流暢性の表出性言語障害が病初期から全病期を通じて目立つのが特徴的であり、それ以外の認知機能は比較的よく保たれている。SDでは、左側頭葉前方が主に障害され、病初期から全病期を通じての主な症状は意味障害(言葉の意味理解や対象物の同定障害)であり、それ以外の認知機能は比較的よく保たれている。

2000年7月に開催されたFTDとPick病の診断基準作成のための会議での検討をもとに提案された臨床と病理の診断基準がMcKhannらにより記載されている⁶⁾。病理学的には、タウ陽性封入体を有する3群(主に発現しているタウのアイソフォーム型より分類)、非特異的な変性のみを有する群、ユビキチン陽性・タウ陰性封入体がみられる群(運動ニューロン疾患を伴うものと伴わないもの)の5カテゴリーに分類されている。

最近のFTLDに関する神経病理学的、分子遺伝学的進展は著しい。2007年にCairnsらは、従来の鍍銀法に変えて、市販されている各種の抗体を用いたFTLDの分類を提案した⁷⁾。2001年のMcKhannらによる分類を基に、抗タウ抗体、抗TDP-43抗体や抗ニューロフィラメント抗体等を用い、タウ陽性を示す群はタウオパチー、TDP-43陽性を示す群はTDP-43プロテインオパチーとしている。タウオパチーでは出現しているタウのアイソフォーム型(タウ蛋白は微小管結合蛋白で、C端側に繰り返す微小管結合領域を3つ有するものを3リピートタウ、4つ有するものを4リピートタウと呼ぶ)を中心に分類されており、進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP)や大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)も含まれている。PSPやCBDは通常運動障害が主体であるが、認知症(CQ 9-2, 333頁およびCQ 10-2, 339頁を参照)で発症する例もあるので注意が必要である。

2009年にMackenzieらは、最近の進歩を背景にFTLDの神経病理学的亜型の新たな命名法を提案している。その案は蓄積している異常な蛋白をFTLDの後に付けるもので、tau-positive FTLDはFTLD-tau、TDP-43-positive FTLDはFTLD-TDP、NIFID(神経細胞内中間線維封入体病)はFTLD-IF等と記載するものである⁸⁾。

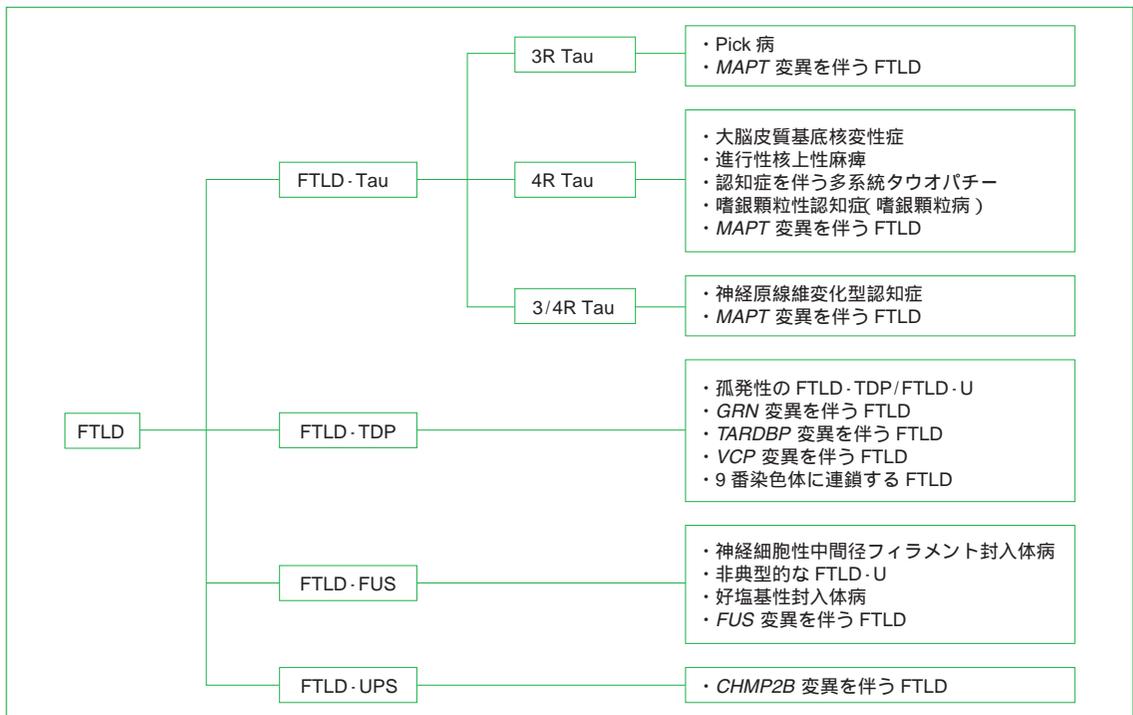


図 1 分子病理に基づいた FTLD の最近の分類

封入体内に蓄積しているミスフォールド蛋白質の分子病理に基づいて大きく 4 つのカテゴリーに分類し、それに含まれる疾患を下位分類に記載。

FTLD=前頭側頭葉変性症；TDP=TAR DNA 結合蛋白；FUS=fused in sarcoma；UPS=ユビキチン-プロテアソーム系；3R, 4R, 3/4R Tau=3, 4, 3/4 微小管結合リピートを含有するタウのアイソフォーム；MAPT=微小管関連蛋白タウ遺伝子；FTLD-U=ユビキチン陽性封入体を有する前頭側頭葉変性症で、最近では FTLD-TDP と呼ばれる；GRN=progranulin 遺伝子；TARDBP=TDP-43 遺伝子；VCP=valosin 含有蛋白遺伝子；FUS=fused in sarcoma 遺伝子；CHMP2B=荷電多発空胞体蛋白 2B 遺伝子

[Cairns NJ, Ghoshal N. FUS: A new actor on the frontotemporal lobar degeneration stage. *Neurology*. 2010; 74(5): 354-356]

FUS(fused in sarcoma)の異常が FTLD の一部でみられることが明らかになり、Cairns らは封入体内に蓄積しているミスフォールド蛋白質の分子病理に基づいて大きく 4 つのカテゴリーに分類し、それに含まれる疾患を下位分類として記載している(図 1)⁹⁾。

文献

- 1) Pick A. Über einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *Mtschr Psychiatr Neurol*. 1906; 19: 97-108.
- 2) Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden atrophie (Picksche Krankheit). *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1926; 101: 470-511.
- 3) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(4): 416-418.
- 4) Snowden JS, Neary D, Mann DMA. *Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- 5) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6): 1546-1554.

- 6) McKhann GY, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol.* 2001; 58(11): 1803-1809.
- 7) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(1): 5-22.
- 8) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol.* 2009; 117(1): 15-18.
- 9) Cairns NJ, Ghoshal N. FUS: A new actor on the frontotemporal lobar degeneration stage. *Neurology.* 2010; 74(5): 354-356.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

("Frontotemporal dementia" OR FTD) AND ("frontotemporal lobar degeneration" OR FTLD) AND (definition OR pathology OR difference OR differential OR different) = 99 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-2

前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) の診断基準は

推奨

FTD の臨床的診断基準は 1998 年の Neary らのものが一般に使用されており、最近の前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) の神経病理学的分類には Cairns らや Mackenzie らのものがある (**グレード C1**)。

背景・目的

大脳の前方部に原発性の変性病変を示す非 Alzheimer 型認知症疾患を FTD として包括的にとらえ、1994 年に The Lund and Manchester Groups は臨床的ならびに神経病理学的診断基準を提唱した¹⁾。1996 年と 1998 年に Neary らは FTLD の診断基準を提唱し、その中で FTD の臨床診断基準を改訂した^{2,3)}。さらに 2001 年に McKhann らは FTD の臨床的病理学的診断基準を提唱している⁴⁾。しかしながら FTLD や FTD の病理学的背景は多彩であり、神経病理学的診断と対応した臨床診断基準が必要である。近年の分子遺伝学や生化学的發展をベースに FTLD の神経病理学的診断基準の改訂が 2007 年 Cairns らによってなされ⁵⁾、2009 年には Mackenzie らにより新たな命名法も提案されている⁶⁾。

解説・エビデンス

Neary らは FTLD を FTD、進行性非流暢性失語 progressive nonfluent aphasia、意味性認知症 semantic dementia の 3 亜型に分類し、それぞれの臨床診断基準を提唱している³⁾。表 1 に FTD の臨床診断基準の要約を示す。

34 例の FTLD の剖検例による検索では、Neary らの臨床診断基準の感度は 85%、特異度は 99%であったと報告されている⁷⁾。

文献

- 1) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(4): 416-418.
- 2) Snowden JS, Neary D, Mann DMA. *Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- 3) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6): 1546-1554.
- 4) McKhann GY, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001; 58(11): 1803-1809.
- 5) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for

表1 NearyらによるFTDの臨床診断基準の要約

性格変化と社会的行動の障害が、発症から疾患の経過を通しての顕著な症候である。知覚、空間的能力、行為、記憶といった道具的認知機能は正常か、比較的良好に保たれている。

- | | |
|--|--|
| <p>I. 中核となる診断的特徴(臨床診断にはすべて必要)</p> <p>A. 潜在性の発症と緩徐な進行(少なくとも6か月以上)</p> <p>B. 社会的人間関係を維持する能力が早期から低下</p> <p>C. 自己行動の統制が早期から障害</p> <p>D. 感情が早期から鈍化</p> <p>E. 病識が早期から喪失</p> <p>II. 支持的特徴</p> <p>A. 行動障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 自分の衛生や身繕いの低下 2. 精神的硬直と柔軟性の欠如 3. 易転導性と維持困難(飽きっぽい) 4. 過剰摂食と食事嗜好の変化 5. 保続と常同的行動 6. 道具の強迫的使用 <p>B. 発語と言語</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発語の変化 <ol style="list-style-type: none"> a. 自発語の減少, 発語の省略 b. 言語促迫(多弁で止まらない状態) 2. 常同的発語 3. 反響言語 4. 保続 5. 無言 <p>C. 身体徴候</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原始反射 2. 失禁 3. 無動, 筋強剛, 振戦 4. 低くて不安定な血圧 <p>D. 検査</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経心理学的検査: 高度な健忘, 失語, 知覚や空間的見当識障害がないのに, 前頭葉機能検査では有意な障害がみられる | <ol style="list-style-type: none"> 2. 脳波検査: 臨床的に認知症がみられるのにもかかわらず, 通常の脳波では正常 3. 形態的・機能的画像検査: 前頭葉や側頭葉前部での異常が顕著 <p>III. FTLDに共通する支持特徴</p> <ol style="list-style-type: none"> A. 65歳以前の発症. 親きょうだいに同症の家族歴がある B. 球麻痺, 筋力低下と筋萎縮, 筋線維索性収縮(一部の患者にみられる運動ニューロン疾患に関連した症状) <p>IV. FTLDに共通する除外項目</p> <p>A. 現病歴と臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発作性事象を伴う突然の発症 2. 発症に関連した頭部外傷 3. 初期からみられる高度の健忘症 4. 空間的な見当識障害 5. 思考の連続性を欠いた語間代的で加速的な話し方 6. ミオクローヌス 7. 皮質脊髄路性の筋力低下 8. 小脳性運動失調 9. 舞踏アテトーシス <p>B. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳画像: 中心溝より後方の形態的または機能的病変や, CTやMRIでの多巣性の病変 2. 代謝性脳症や炎症性疾患を示唆する検査データ(例えば, 多発性硬化症, 梅毒, AIDS, 単純ヘルペス脳炎) <p>V. FTLDに共通する相対的な除外項目</p> <ol style="list-style-type: none"> A. 慢性アルコール症の典型的な病歴 B. 持続性高血圧 C. 血管性疾患の病歴(例えば狭心症, 間欠性跛行) |
|--|--|

[Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998; 51(6): 1546-1554.]

frontotemporal lobar degeneration: consensus of Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol. 2007; 114(1): 5-22.

- 6) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. Acta Neuropathol. 2009; 117(11): 15-18.
- 7) Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. Ann Neurol. 2005; 57(4): 480-488.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

("Frontotemporal dementia" [TI]OR FTD[TI]OR "frontotemporal lobar degeneration" [TI]OR FTLD [TI])AND(Criteria OR diagnosis[SH]OR standards[SH])AND Review[PT]=117 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 8-3

前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) に対する有効な薬物療法はあるか

推奨

FTD の行動障害を改善する目的で選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) の使用が推奨される (**グレード C1**)。

背景・目的

FTD は臨床的症候群であり、その背景病理も多彩であるため、薬物療法の検討は少ない。最近、SSRI が FTD の脱抑制、常同行動、食行動異常等に効果があるとの報告は増加しているが、これらの研究は小規模な試験であり、十分なエビデンスがあるとは言い難いのが現状である。FTD に対するコリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) の有効性については見解が一定していない。

解説・エビデンス

FTD 患者に対する SSRI の検討では、1997 年の Swartz らの報告以後、有用性を示す報告が比較的多くみられるが¹⁻³⁾、有効ではなかったとの報告もある⁴⁾。本邦では FTD の反復行動、常同行動、強迫的訴えに SSRI が有効であったとの症例報告がある^{5,6)}。Lancôt らは、PET を用いた検査で、4 例の前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) 患者では 10 例の対照に比べて大脳の全領域でセロトニン 5-HT_{1A} 受容体結合能が有意に低下していたと報告し、SSRI の有用性の一つの根拠を示した⁷⁾。

ChEI の有用性については見解が一定していない⁸⁻¹⁰⁾。ChEI の有効性を否定する報告や、脱抑制の悪化を示した報告もあり¹⁰⁾、ChEI の投与には慎重が必要である。Swanberg は、抗 NMDA 拮抗薬である memantine を投与した 3 例の FTD 患者では異常行動が改善し、特に無感情、興奮、不安に対して有効であったと記載している¹¹⁾。

最近、FTLD と FTD の治療や対処法、病態に基づいた今後の新薬の開発に関するレビューもみられている。その中のいくつかを以下に紹介する¹²⁻¹⁶⁾。

Huey らは、神経伝達物質の減少に注目して FTD の治療に関する文献レビューと、行動異常に対する抗うつ薬のメタ解析を行った¹²⁾。FTD 患者ではセロトニンとドパミン系の減少がみられるが、アセチルコリン系は比較的保たれている。抗うつ薬は行動異常を有意に改善するが、多くは小規模で対照群をおいていない検討結果である。セロトニン系による治療は異常行動を改善するが、認知機能の改善作用はないと記載している。

Boxer らは、FTD に関連した異常行動に対する対症療法についてレビューし、さらに将

来の臨床試験の方向性についても記載している¹³⁾。脱抑制や不適切な性的行動等に対してはまず SSRI が使用される。SSRI で効果不十分な際には非定型抗精神病薬が使用されるが、有害事象も多い。ChEI は気分や異常行動を中等度改善させたとの報告もあるが、FTD ではコリン系の減少はなく、症状を悪化させたとの報告もあるので、ChEI はルーチンには使用すべきではない。甘いもの等の過食に対しては SSRI が有効である。無気力には非定型抗精神病薬が反応する場合がある。現時点では FTD の認知機能障害を改善させる薬はない。

Caselli らのレビューでは以下のように記載されている¹⁴⁾。行動異常に対しては、① 無感情：ChEI が軽度有効。② 保続：有効な薬剤はない。極端に強い場合には抗精神病薬を使用してもよいが、無感情や活動性の低下を悪化させるので注意が必要である。③ うつ病：SSRI が有効であり、ときに興奮を鎮めることもあるが、レム期睡眠行動異常症 REM sleep behavior disorder (RBD) を誘発することもある。④ 不安：ChEI の投与を考慮してよい。セロトニン作動性抗不安薬が無効のときは、少量の非定型抗精神病薬の投与を考慮する。⑤ 精神病：幻覚、妄想、興奮が強いときは非定型抗精神病薬の投与を考慮する。ハロペリドール等の定型抗精神病薬はパーキンソニズムや遅発性ジスキネジアを誘発しやすい。睡眠障害に対しては、① 単純な不眠：短期作用型の睡眠薬を睡眠時や夜間に目を覚ましたときに投与する。② RBD：入眠時に少量のクロナゼパム (0.5 mg から開始) の投与を第一に考慮すべきである。付随した問題に対しては、① 運動ニューロン疾患を合併しているときにはリルゾールや、呼吸不全に対しては非侵襲的陽圧呼吸等を考慮する。② 尿失禁は、残尿の検査で弛緩性膀胱と痙攣性膀胱が鑑別でき、前者では間欠的導尿を、後者では末梢に作用する抗コリン薬 (オキシブチニン、トルテロジン等) を投与する。経過中、急に症状が悪化することがあるが、多くは感染症等の併発や内服薬の過量等である。Clinical Dementia Rating (CDR) が 1.0 となった段階が自動車の運転をやめさせる目安である。

Massimo らは、現在の FTLD の治療は対症療法であり、病因に基づき自然経過を変えるような治療法は残念ながらないと記載している¹⁵⁾。うつ症状・不安・妄想等によくみられるが、これらはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体の低下に関連しているため、SSRI が有用との報告がある。脳内セロトニンの量を増やすトラゾドンが有用であるとの報告もある。興奮に対しては抗精神病薬が使用されるが、錐体外路症状等の有害事象に注意する。バルプロ酸やカルバマゼピン等の抗痙攣薬も使用される。ドネベジル等の ChEI は行動面で改善させたという報告と、悪化させたという報告がある。

Trojanowski らは、2007 年マイアミで開催された FTD の薬剤開発に関するワーキンググループの勧告のサマリーを記載している¹⁶⁾。FTD の大半は TDP-43 プロテノパチーとタウオパチーであり、それらのメカニズムを標的とした薬剤の開発が望まれる。タウでは、タウキナーゼ、熱ショックタンパク、ユビキチンプロテアソーム系、線維形成の阻害、微小管を安定させる薬剤、神経保護治療等について、可能性のある候補薬剤を紹介している。

文献

- 1) Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(5): 212-216.
- 2) Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol*. 2003; 49(1): 13-19.
- 3) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17(3): 117-121.
- 4) Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, et al. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology*. 2004; 172(4): 400-408.
- 5) 西川 隆, 池尻義隆, 正木慶大, 他. Pick 病の反復行動に対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤の効果. *精神医学*. 2001; 43(3): 251-258.
- 6) 石川博康, 下村辰雄, 清水徹男. 常同行動と疼痛の強迫的な訴えに fluvoxamine が著効した前頭側頭型認知症の 2 症例. *精神神経誌*. 2006; 108(10): 1029-1035.
- 7) Lanctôt KL, Herrmann N, Ganjavi H, et al. Serotonin-1A receptors in frontotemporal dementia compared with controls. *Psychiatry Res*. 2007; 156(3): 247-250.
- 8) Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(2): 178-185.
- 9) Diehl-Schmid J, Förstl H, Pernecky R, et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23(7): 754-759.
- 10) Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; 15(1): 84-87.
- 11) Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21(2): 164-166.
- 12) Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006; 66(1): 17-22.
- 13) Boxer AL, Boeve BF. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21(4): S79-87.
- 14) Caselli RJ, Yaari R. Medical management of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2008; 22(6): 489-498.
- 15) Massimo L, Grossman M. Patient care and management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2008; 23(2): 125-131.
- 16) Trojanowski JQ, Duff K, Fillit H, et al. New directions of frontotemporal dementia drug discovery. *Alzheimers Dement*. 2008; 4(2): 89-93.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

("Frontotemporal dementia" OR FTD OR "frontotemporal lobar degeneration" OR FTLD) AND (pharmacotherapy OR "clinical trial" OR drug OR antipsychotic OR medication) AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR "Practice Guideline" [PT] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR Review [PT]) = 91 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 18 日)

((((薬物療法/TH or 薬物療法/AL or 薬物治療/AL) or (薬物/TH or 薬/AL)) and ((認知症-前頭側頭型/TH or 前頭側頭型認知症/AL or "frontotemporal dementia"/AL) or ((前頭側頭型/AL or FTD/AL) and (認知症/TH or 認知症/AL or 痴呆/AL)))) or (#10 AND (SH = 薬物療法)) and (PT = 会議録除く) = 146 件

CQ 8-4

前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) に対する有効な非薬物療法はあるか

推奨

FTD の症候学をふまえた介護者教育，行動療法等の非薬物療法が推奨される (**グレード C1**)。

背景・目的

行動障害が前景に立つ FTD に対して根治的な薬物療法は開発されておらず，現時点では対症療法的な薬物療法の検討も少ない。したがって，FTD の特徴的な症状を理解し，個別の状態に応じた適切な治療とケアの提供を行うことが求められる。疾患の特徴を利用した行動療法的アプローチ等により，患者自身の QOL の改善と介護者の負担軽減の可能性が指摘されているが，十分なエビデンスがあるとは言い難い。

解説・エビデンス

精神症状や行動障害が前景に立つ FTD は，脱抑制，常同行動(時刻表的生活・常同的周遊・滯続言語)や食行動異常(過食・嗜好の変化)等が病初期からみられる。一方，初期には記憶障害や視空間認知障害は目立たない¹⁾。これらの特徴は，Alzheimer 病(AD)等他の認知症との鑑別に重要なだけでなく，FTD の行動障害に対する治療戦略を立てるうえでも重要である。これまでいくつかの症例報告では行動障害に対する治療戦略が報告されているが，多数例での系統的な研究は乏しいと言わざるを得ない²⁾。

池田らは，6 例の前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) 患者の症例報告で，保たれているエピソード記憶や手続き記憶，視空間認知機能を利用したケアが有効であり，QOL の維持につながることを報告した³⁾。また，12 例の FTLD 患者の短期入院による，入院観察下での詳細な患者の行動障害の評価とそれに対する行動療法的介入，行動障害の評価をもとにした個々の患者に応じた家族指導の実施や患者に対する家族の構えの改善等に関する効果を報告した⁴⁾。Lough らは，1 例の FTD 患者の呈する強迫行動に対し，行動変容技術を用いて社会的に許容可能な行動への置き換えを報告している⁵⁾。西川らは，1 例の FTD 患者が呈した強迫的固執行動を，デイケアを導入し常同行動化させることで消失できた経験を報告している。ただし，休日にもデイケアに来所する，送迎車を待てないといった，新たに生じた常同強迫行動の問題も指摘している⁶⁾。時政らは，2 例の FTD 患者と 5 例の AD 患者の調理活動を比較し，AD はエピソード記憶の障害や失行等により早期から常に監視が必要であり，汎用性のある代償法を獲得することが非常に困難であるのに対し，FTD の場合は注意深くなじみの関係を形成したうえで常同行動を利用

しADLを習慣化していくことが介護のポイントであることを指摘している⁷⁾。デイケアや施設ケアにおいては、激しい精神症状に対応するため少なくともケア導入時にはマンツーマンの対応が必要であることが強調されている^{4,6,8)}。最近では、きめ細かなケアが可能なグループホームにおけるケアの有用性も報告されている⁹⁾。

文献

- 1) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(2): 178-186.
- 2) Merrilees J. A model for management of behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21(4): S64-69.
- 3) 池田 学, 田辺敬貴, 堀野 敬, 他. Pick 病のケア—保たれている手続記憶を用いて—. *精神神経誌*. 1995; 97(3): 179-192.
- 4) 池田 学, 今村 徹, 池尻義隆, 他. Pick 病患者の短期入院による在宅介護の支援. *精神神経誌*. 1996; 98(10): 822-829.
- 5) Lough S, Hodges JR. Measuring and modifying abnormal social cognition in frontal variant frontotemporal dementia. *J Psychosom Res*. 2002; 53(2): 639-646.
- 6) 西川志保, 池田 学, 繁信和恵, 他. 前頭側頭型痴呆(ピック型)におけるデイケア活動の試み—問題行動への対応を中心に—. *総合リハ*. 2000; 28(5): 477-481.
- 7) 時政昭次, 池田 学, 博野信次. 痴呆性疾患患者における活動性維持の検討—調理活動からの一考察—. *総合リハ*. 1996; 24(9): 861-869.
- 8) 高橋 淳, 横田 修, 藤沢嘉勝, 他. 認知症疾患治療病棟における家庭的環境と個別ケアの導入による治療の試み. *老年精医誌*. 2007; 18(12): 1341-1349.
- 9) Yokota O, Fujisawa Y, Takahashi J, et al. Effects of group-home care on behavioral symptoms, quality of life, and psychotropic drug use in patients with frontotemporal dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2006; 7(5): 335-337.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 4 月 4 日)

("Frontotemporal dementia" OR "frontotemporal lobar degeneration" OR "Pick's disease" OR "Frontal lobe dementia" OR "Frontotemporal lobe dementia" OR "Frontal variant frontotemporal dementia") AND (management OR nonpharmacologic OR intervention OR interventions OR care OR rehabilitation OR "Activity of daily living" OR "Occupational therapy") = 168 件

医中誌(検索 2009 年 4 月 4 日)

(((((認知症-前頭側頭型/TH or 前頭側頭型認知症/AL or "frontotemporal dementia"/AL)) or ((前頭側頭型/AL or FTD/AL) and (認知症/TH or 認知症/AL or 痴呆/AL))) or (前頭側頭葉変性症/AL or FTLD/AL or "frontotemporal lobar degeneration"/AL) or (脳 Pick 病/TH or ピック病/AL) or (Pick 病/AL) or (前方型認知症/AL) or (前方型痴呆/AL) or (認知症-前頭側頭型/TH or 前頭側頭型痴呆/AL) and (#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20) or (#23 AND (SH = 治療, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 看護, リハビリテーション, 予防))) and (PT = 症例報告除く) = 273 件

CQ 8-5

前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD)の家族や介護者に対してどう指導したらよいか

推奨

FTDの症候学をふまえた家族、介護者教育が推奨される(グレードなし).

背景・目的

FTDは、同じ変性性認知症であるAlzheimer病(AD)と比べても初期から行動障害が前景に立ち、介護者の介護負担も大きい。FTDの特徴的な症状を説明し、個別の状態に応じた適切な対応方法を家族、介護者に教育することは、患者自身のQOLの改善と介護者の負担軽減につながると考えられる。

解説・エビデンス

FTDは、脱抑制や非社会的行動、常同行動、食行動異常、非影響性の亢進等の精神症状や行動障害が、ADに比べて初期から顕在化する¹⁻³⁾。これらの多彩な行動障害により、FTD患者の介護者は、AD患者の介護者よりも介護負担が大きくなっていることが報告されている⁴⁻⁷⁾。Kumamotoらは、2例のFTD患者の家族介護者に対して、介護負担に関する半構造化面接を実施し、FTD患者の呈する行動異常、なかでも口に食べ物を詰め込む行動やテーブルマナーの悪さ、介護への抵抗、落ち着きのなさ等が、著しい介護負担と関連していることを明らかにした⁸⁾。したがって、家族介護者に対しては、患者の状態に応じた個別の指導や支援が必要である。家族が病態を理解することによって患者への接し方が変わり、介護者の負担が大幅に軽減されることも多い⁹⁾。

文献

- 1) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(2): 178-186.
- 2) Bathgate D, Snowden JS, Varma A, et al. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2001; 103(6): 367-378.
- 3) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4): 371-376.
- 4) 繁信和恵. 前頭側頭葉変性症の介護負担について；アルツハイマー型痴呆の介護者の介護負担との比較. *老年精医誌*. 2004；15(Suppl 1)：88-94.
- 5) de Vugt ME, Riedijk SR, Aalten P, et al. Impact of behavioural problems on spousal caregivers: a comparison between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*.

2006; 22(1): 35-41.

- 6) Riedijk SR, De Vugt ME, Duivenvoorden HJ, et al. Caregiver burden, health-related quality of life and coping in dementia caregivers: a comparison of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22(5-6): 405-412.
- 7) Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Volteau C, et al. Zarit burden inventory and activities of daily living in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(3): 272-277.
- 8) Kumamoto K, Arai Y, Hashimoto N, et al. Problems family caregivers encounter in home care of patients with frontotemporal lobar degeneration. *Psychogeriatrics*. 2004; 4(2): 33-39.
- 9) 兼田桂一郎, 橋本 衛, 池田 学. 変性性認知症-前頭側頭型認知症について. *MB Med Reha*. 2008; 91(4): 47-54.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 4 月 4 日)

((((((((((("Frontotemporal dementia")) OR ("frontotemporal lobar degeneration")) OR ("Picks disease")) OR ("Frontal lobe dementia")) OR ("Frontotemporal lobe dementia")) OR ("Frontal variant frontotemporal dementia")))) AND (care OR education OR burden OR support))) AND (((((((("Frontotemporal dementia")) OR ("frontotemporal lobar degeneration")) OR ("Picks disease")) OR ("Frontal lobe dementia")) OR ("Frontotemporal lobe dementia")) OR ("Frontal variant frontotemporal dementia")))) AND (care OR caregiver OR family))) NOT (genetic OR genetics) = 119 件

医中誌(検索 2009 年 4 月 4 日)

((((((認知症-前頭側頭型/TH or 前頭側頭型認知症/AL or "frontotemporal dementia"/AL)) or ((前頭側頭型/AL or FTD/AL) and (認知症/TH or 認知症/AL or 痴呆/AL))) or (前頭側頭葉変性症/AL or FTLD/AL or "frontotemporal lobar degeneration"/AL) or (脳 Pick 病/TH or ビック病/AL) or (Pick 病/AL) or (前方型認知症/AL) or (前方型痴呆/AL) or (認知症-前頭側頭型/TH or 前頭側頭型痴呆/AL)) and (#13 or #14 or #15 or #16 or #17) or (#20 AND (SH = 看護))) and (PT = 会議録除く) = 126 件