

## 前頭側頭型認知症における行動・心理症状の縦断調査研究

大阪急性期・総合医療センター 精神科  
大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室  
佐藤 俊介

### 1. 諸言

前頭葉と側頭葉の神経細胞の変性、脱落がみられる前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia: FTD）は、若年性認知症の代表的な疾患であり、行動障害型前頭側頭型認知症（behavioral variant of frontotemporal dementia: bvFTD）と意味性認知症（Semantic Dementia: SD）、進行性非流暢性失語（progressive non-fluent aphasia: PNFA）という臨床サブタイプに分類される<sup>1),2)</sup>。それらのうち、bvFTDとSDは2015年に指定難病に含まれるようになった。FTDは、脱抑制や常同行動、食行動異常などの多彩で重度の行動・心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD）を呈するため、介護者の負担が非常に強いことが知られている<sup>3)</sup>。FTDのBPSDについては、特にSDにおいて一貫した先行報告結果が得られていない。その理由として、SDにおける萎縮優位側のBPSDへの影響が考慮されてこなかったことが考えられる。左優位型SD（左SD）では重度の言語性意味記憶障害が見られる一方で、右優位型SD（右SD）では相貌失認や病初期からの行動異常が見られる<sup>1)</sup>。近年 Erkoyun らが右SDの臨床的特徴に関して詳細に報告し、左SDよりもBPSDが重度であることを示したが、常同行動については言及していなかった<sup>4)</sup>。また Cosseddu らが、FTDのサブタイプごとのBPSDの縦断的な調査を行ったが、やはりSDを左SDと右SDに分けずに調査が行われている<sup>5)</sup>。そこで今回われわれは、bvFTDと左SD、右SD患者を1年間フォローし、常同行動を含むBPSDの推移を調査することとした。

### 2. 方法

2005年1月から2021年3月までに大阪大学神経科精神科神経心理外来を受診した、bvFTDまたはSD患者を対象とした。全ての患者に対して、精神科医や神経科医が、血液検査や脳画像検査（頭部MRIと脳血流SPECT）などの臨床検査と、標準的な神経心理学的検査を行った。診断はそれぞれ、bvFTDの国際診断基準<sup>1)</sup>およびNearyらのSDの診断基準<sup>2)</sup>に従って行った。本研究では、SD患者を頭部MRIの萎縮優位側から判断して、左SDと右SDに分類した。SDにおいては、時に病初期からbvFTDと同程度に重度の行動異常を

呈することがあるが、本研究では、初診時に有意な意味記憶障害と側頭極の萎縮を認めた場合は、意味記憶障害とほぼ同時期から行動異常を呈していたとしても、SDに分類することとした。主介護者から情報を聴取することが出来ない患者や、認知障害や精神障害を来しうる他の疾患を合併している患者は、対象から除外した。

主介護者から初発年齢を含めた患者背景情報を聴取した。患者のBPSD全般をNeuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>6)</sup>を用いて評価した。NPIは、妄想や幻覚、興奮など認知症でよく見られる10種類の症状の出現頻度と重症度を評価する尺度である。また常同行動をThe Stereotypy Rating Inventory (SRI)<sup>7)</sup>を用いて評価した。SRIは、食行動や周遊、言語などの5種類の常同行動の出現頻度と重症度を評価する尺度である。各症状の頻度(0~4点)と重症度(1~3点)をかけ合わせてNPIとSRIの下位項目得点を算出し、全ての下位項目得点からNPIとSRIの合計点を算出する。認知症の重症度をClinical Dementia Rating (CDR)<sup>8)</sup>を用いて評価し、全般的な認知機能をMini Mental State Examination (MMSE)<sup>9)</sup>を用いて評価した。またADLをThe Lawton Instrument Activities of Daily Living (IADL) scaleとthe Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)を用いて評価した<sup>10)</sup>。Lawton IADLは電話の使用や買い物、移動・外出、服薬管理、金銭管理が自立しているかどうかを5点満点で評価する。PSMSは排泄や食事、着替え、身繕い、入浴、移動能力が自立しているかどうかを6点満点で評価する。全ての対象者に対して、各種の評価を1年ごとに行った。

解析としてはまず、1年後のフォローができた継続群と、通院が終了したなどの理由で1年後のフォローができなかった脱落群とで、初診時の各評価項目得点を一元配置分散分析と $\chi^2$ 乗検定を用いて比較した。次に継続群をbvFTDと左SD、右SDの3群に分け、それぞれの初診時と1年後の各評価項目得点の推移を調べ、一元配置分散分析と $\chi^2$ 乗検定を用いて群間比較した。統計解析はSPSS Statistics 27を用いて行った。

### 3.結果

70人のbvFTDあるいはSD患者が対象者となった。そのうち、1年後もフォローできた継続群が40名で、1年後のフォローができなかった脱落群が30名であった(図1)。

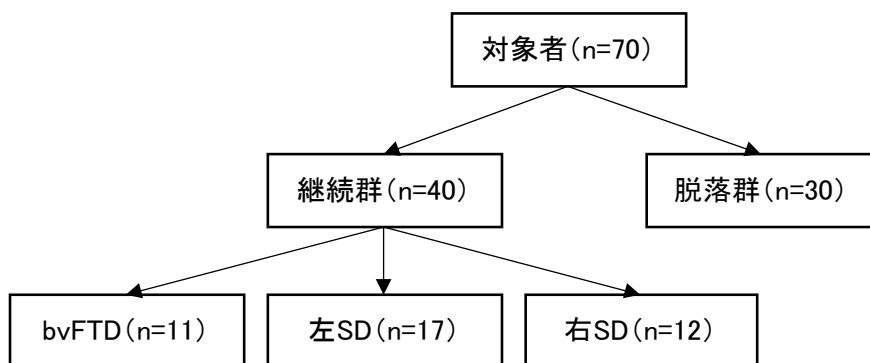


図1 対象者のフローチャート

脱落群は継続群と比較して、CDR と MMSE、NPI 合計点、PSMS、Lawton IADL で有意に悪かった (表 1)。

表 1 継続群と脱落群の初診時の評価項目得点

	継続群 (n=40)	脱落群 (n=30)	F/ $\chi^2$	P 値
年齢	71.8 (8.4)	69.7 (9.2)	0.29	0.32
初発年齢	67.5 (8.4)	65.6 (9.7)	1.46	0.38
性別 (女)	19 (47.5%)	14 (46.7%)	0.005	0.95
CDR	0.6 (0.4)	1.4 (0.7)	29.57	<0.001*
MMSE (/30)	22.2 (5.3)	17.1 (6.8)	3.58	0.0011*
NPI 合計点	19.6 (16.3)	29.9 (19.4)	0.08	0.02*
SRI 合計点	12.2 (12.1)	12.2 (10.3)	1.04	0.97
PSMS (/6)	5.6 (1.0)	4.2 (1.8)	21.41	<0.001*
Lawton IADL (/5)	4.3 (1.0)	2.9 (1.4)	2.77	<0.001*

\*P<0.05 (一元配置分散分析)

次に、継続群の 40 名を疾患ごとに群分けしたところ、bvFTD11 名、左 SD17 名、右 SD12 名となった (図 1)。3 群の初診時と 1 年後の各評価項目得点を表 2 に示す。群間で年齢や初発年齢、性別に有意差はなかった。CDR は全群で 1 年後に増悪していた。初診時の MMSE は左 SD で bvFTD と右 SD より有意に悪く、また全群で 1 年後に増悪した。ADL に関しては、初診時の Lawton IADL が bvFTD で右 SD より有意に悪く、全群で PSMS と IADL ともに 1 年後に増悪した。

NPI 合計点は、初診時には有意差はないものの bvFTD、右 SD、左 SD の順に高得点であった (図 2)。1 年後には bvFTD と左 SD で増悪し、右 SD では横ばいであった。下位項目では、全群で妄想と幻覚の得点が非常に低かった。bvFTD では多幸と無為、異常行動が増悪した一方で、うつと不安、脱抑制、易刺激性得点は低下した。左 SD では興奮とうつ、不安、無為、異常行動が増悪した一方で、多幸と脱抑制、易刺激性得点は低下した。右 SD では興奮と多幸、無為が増悪した一方で、不安と脱抑制、易刺激性得点は低下した。

SRI 合計点は、初診時は bvFTD で左 SD より有意に悪かったが、1 年後は全群で同程度に悪かった (図 3)。下位項目では、bvFTD では食行動と言語は増悪した一方で、その他の 3 項目の得点は低下した。左 SD と右 SD では、全ての項目で 1 年後に増悪した。

表 2 継続群のサブタイプごとの初診時と 1 年後の推移

	bvFTD (n=11)		左 SD (n=17)		右 SD (n=12)	
	初診時	1 年後	初診時	1 年後	初診時	1 年後
年齢	69.6 (8.0)		73.6 (8.5)		71.3 (8.8)	
初発年齢	64.9 (8.1)		69.7 (8.4)		66.8 (8.7)	
性別 (女)	5 (45.5%)		9 (52.9%)		5 (41.7%)	
CDR	0.7 (0.5)	1.3 (0.7)	0.7 (0.3)	1.1 (0.6)	0.5 (0.3)	0.9 (0.6)
MMSE (/30)	24.7 (2.1)	21.2 (6.4)	18.2 (5.1)	14.6 (7.5)	25.0 (4.5)	21.1 (6.3)
PSMS (/6)	5.5 (0.9)	4.3 (1.7)	5.6 (1.3)	5.1 (1.3)	5.7 (0.5)	5.2 (1.1)
Lawton IADL (/5)	3.6 (1.2)	3.4 (1.3)	4.3 (1.0)	3.8 (1.1)	4.9 (0.3)	4.2 (1.1)
NPI 合計点	28.7(15.6)	33.5(20.1)	13.3(12.5)	19.8(14.3)	20.7(19.0)	21.0(19.5)
妄想	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.0 (0.0)	0.3 (1.0)	0.3 (0.9)	0.0 (0.0)
幻覚	0.0 (0.0)	0.5 (1.3)	0.1 (0.3)	0.5 (2.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
興奮	4.0 (3.1)	4.0 (4.1)	0.7 (1.4)	1.7 (2.8)	1.6 (2.9)	2.6 (3.1)
うつ	0.8 (2.5)	0.2 (0.4)	0.7 (1.4)	1.3 (2.5)	0.3 (0.9)	0.4 (1.0)
不安	2.9 (4.3)	0.7 (1.5)	0.9 (1.6)	1.5 (3.2)	1.1 (2.1)	0.7 (1.5)
多幸	0.2 (0.6)	1.7 (1.9)	0.3 (1.0)	0.1 (0.3)	1.2 (2.7)	1.6 (2.6)
無為	5.4 (3.3)	6.1 (4.2)	3.5 (3.8)	5.7 (3.9)	3.9 (3.3)	4.2 (4.5)
脱抑制	6.0 (3.9)	5.7 (4.9)	1.6 (3.6)	1.1 (3.1)	3.2 (3.8)	1.5 (2.0)
易刺激性	2.1 (3.6)	1.3 (3.8)	0.7 (1.3)	0.1 (0.5)	1.6 (2.2)	0.8 (1.7)
異常行動	3.9 (4.2)	6.1 (5.8)	1.5 (3.5)	3.5 (4.6)	3.6 (4.1)	3.6 (4.8)
SRI 合計点	21.6(15.0)	17.3(9.9)	6.9(8.3)	14.2(14.3)	12.2(10.3)	16.6(15.2)
食行動	4.3 (4.2)	5.0 (5.2)	2.1 (3.1)	3.6 (4.7)	2.8 (2.7)	4.4 (4.2)
周遊	2.9 (4.6)	1.6 (3.4)	0.9 (2.1)	2.0 (3.5)	2.4 (2.6)	3.7 (4.2)
言語	4.3 (3.6)	4.6 (4.1)	0.9 (1.6)	3.5 (4.1)	2.9 (2.8)	3.2 (3.5)
動作・行動	5.0 (5.6)	3.0 (3.2)	2.0 (3.0)	2.2 (4.1)	1.6 (4.0)	2.1 (3.5)
生活リズム	5.1 (4.3)	3.1 (3.4)	1.0 (1.7)	2.8 (3.5)	2.6 (3.3)	3.1 (3.4)

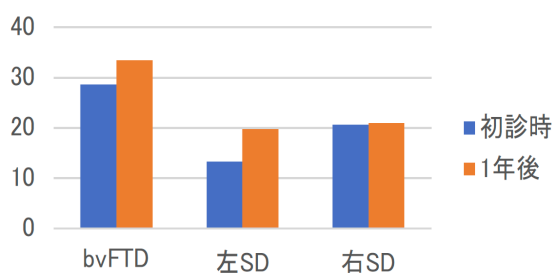


図 2 NPI 合計点

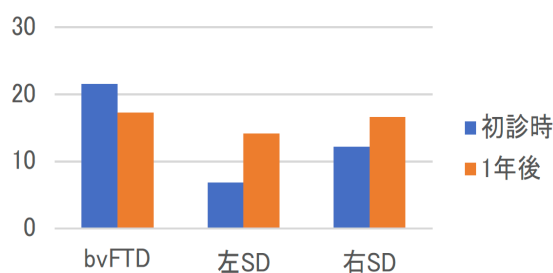


図 3 SRI 合計点

#### 4.考察

本研究でわれわれは、FTD の BPSD を中心とした臨床評価項目を、サブタイプごとに1年間フォローして縦断的に評価した。SD を萎縮優位側によって分類して縦断的に評価したのは、本研究が初めてである。

脱落群と継続群を比較したところ、脱落群は継続群よりも認知症の重症度が重く、認知障害と BPSD、ADL 障害のいずれもが重度であった。この結果から、初診時に病状が重い患者が、早期から通院継続が困難になりやすいことが分かった。

継続群の中で、サブタイプごとに縦断的に評価し、比較した結果では、初診時の MMSE が左 SD で最も悪かったが、これは言語性の意味記憶障害を反映しているものと考えられた。また初診時の Lawton IADL が bvFTD で右 SD より有意に悪かったが、これは bvFTD のほうが SD よりも ADL 障害が重度であるという先行報告<sup>11)</sup>と一致した。ただし1年後には SD 群の ADL も低下し、群間差は小さくなっていくことが分かった。

NPI では、初診時には bvFTD、右 SD、左 SD の順に高得点であった。bvFTD のほうが SD より BPSD が重度であるという先行報告<sup>12)</sup>に一致したが、右 SD では bvFTD と左 SD の中間の重症度であることがわかった。Erkoyun らが右 SD では NPI の無為と脱抑制が bvFTD と左 SD の中間の得点であると示しており<sup>4)</sup>、結果が一致した。また本研究では、NPI の縦断的な評価を行った結果、全群で無為などの陰性症状が増悪する一方で、脱抑制や易刺激性などの陽性症状の得点が低下する傾向が見られた。Cosseddu らは、bvFTD と PNFA、SD の多数例で、CDR 値ごとの BPSD の程度を評価し、全群で進行とともに陰性症状が増悪すること、また陽性症状は増悪した後に進行期では軽減することを示している<sup>5)</sup>。本研究結果は Cosseddu らの先行報告と一致し、また SD を左 SD と右 SD に分類しても同様の傾向であることを示した。

前述した Erkoyun らの先行研究では常同行動については言及していなかったが、本研究では初診時には SRI でも右 SD で bvFTD と左 SD の中間の得点であること、また1年後には全群で同程度の得点となることを示した。

本研究結果から、FTD のサブタイプや SD の萎縮優位側によって BPSD の特徴が異なるため、適切な診断が重要であると考えられた。また、病期によって前景に立つ症状が変わってくるため、病期に応じたケアや家族に対する心理教育が必要になると思われた。

#### 5.結語

初診時の BPSD は bvFTD、右 SD、左 SD の順に重度であり、いずれの群でも進行とともに陰性症状が主体となることが分かった。ADL 障害は bvFTD で最も強いが、進行とともに全群で増悪した。FTD ではサブタイプごとの正しい診断を行い、サブタイプごとまた病期ごとに適切なケアや家族に対する心理教育を行うことが重要であると考えられた。

## 6.文献

- 1) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134: 2456–2477.
- 2) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51: 1546–1554.
- 3) Caceres BA, Frank MO, Jun J, Martelly MT, Sadarangani T, De Sales PC. Family caregivers of patients with frontotemporal dementia: an integrative review. *Int J Nurs Stud*. 2016; 55: 71–84.
- 4) Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020; 143: 2831–2843.
- 5) Cosseddu M, Benussi A, Gazzina S, Alberici A, Dell'Era V, Manes M, et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: a longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020; 27(2): 265-272.
- 6) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44: 2308–2314.
- 7) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, et al. The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res*. 2002; 110: 175-187.
- 8) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43: 2412–2414.
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. ‘Mini-Mental State’: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189–198.
- 10) Hokoishi K, Ikeda M, Maki N, Nomura M, Torikawa S, Fujimoto N, et al. Interrater reliability of the Physical Self-Maintenance Scale and the Instrumental Activities of Daily Living Scale in a variety of health professional representatives. *Aging Ment Health*. 2001; 5: 38-40.
- 11) Mioshi E, Kipps CM, Dawson K, Mitchell J, Graham A, Hodges JR. Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 68(24): 2077-2084.
- 12) Yiannopoulou KG, Papatriantafyllou JD, Ghika A, Tsinia N, Lykou E, Hatziantoniou E, et al. Defining Neuropsychiatric Inventory scale differences across frontotemporal dementia syndromes. *Psychogeriatrics*. 2019; 19: 32-37.