

■原著

長期の経過にもかかわらず脱抑制のみを呈し, knife-blade 様萎縮を欠く前頭側頭痴呆 (frontotemporal dementia) の一例

藤森美里* 今村 徹* 安田寛二* 森 悦朗* 石井一成*

要旨: 6年以上の病歴にもかかわらず、顕著な脱抑制のみで経過した前頭側頭痴呆 (69歳, 右利き女性) を報告した。一部の前頭葉課題で反応抑制障害がみられたが、記憶障害その他の神経心理症状は認められなかった。前頭葉高位内側面にMRIで軽度の萎縮と、PETで局所脳酸素代謝率低下がみられた。前頭側頭痴呆の病理所見は、Pick 型, frontal lobe degeneration 型, motor neuron disease 型の三つに分けられる。画像所見上 knife-blade 様萎縮を示さない本症例における脱抑制のみの特徴的な経過は, frontal lobe degeneration 型に対応するものなのかもしれない。

神経心理学 13; 145-151, 1997

Key Words: 前頭側頭痴呆, Pick 病, frontal lobe degeneration, 脱抑制, knife-blade 様萎縮 frontotemporal dementia, Pick's disease, frontal lobe degeneration, disinhibition, knife-blade-shaped atrophy

I はじめに

前頭葉に限局した変性をきたす痴呆として最もよく知られているのは Pick 病であろう。Pick 病の確定診断は組織病理所見によってなされるが、臨床症状群としても一定の特徴を持っており、性格変化、口唇傾向、脱抑制、周遊行動などが高頻度に見られる (Mendez et al, 1993)。また肉眼病理所見として knife-blade 様の葉性萎縮を呈する (Brun, 1987)。前頭葉の病理所見を特徴とする Pick 病以外の変性疾患性痴呆の報告も散見されるが、くわしい臨床症状の記載は少ない (Gustafson, 1987; Knopman et al, 1990)。われわれは、6年以上の経過にもかかわらず、脱抑制のみを症状とし、MRI 上めだた萎縮を呈さず、PET で前

頭葉に限局した局所脳酸素代謝率 (regional cerebral metabolic rate of O_2 : rCMRO₂) 低下を認めた変性疾患性痴呆を経験したので、その症状を報告し、これまでの種々の報告との相違を検討する。

II 症 例

症例: 69歳, 右利き女性。教育歴9年。主婦。
既往症: 10年前から糖尿病で加療中。飲酒歴はなし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 約6年前から易怒性と自発性低下が徐々に発症、進行した。それまでは良好にコントロールされていた血糖値も食事療法を守れなくなり不良となった。5年前、前医でうつ病と診断され、抗精神病薬の投与が開始され、一定

1996年11月15日受理 [共同研究者: 池田学*, 山下光*, 高月容子*]

A Slowly Progressive Frontotemporal Dementia without Knife-Blade-Shaped Atrophy Presenting Isolated Disinhibition

*兵庫県立高齢者脳機能研究センター, Misato Fujimori, Toru Imamura, Kanji Yasuda, Etsuro Mori, Kazunari Ishii: Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

(別刷請求先 〒670 姫路市西庄甲520 兵庫県立高齢者脳機能研究センター 藤森美里)

の改善がみられた。しかしその後、物忘れが出現し、また尿失禁がみられるようになった。1年前当院を初診し、投薬を中止したところ、物忘れ、失禁と自発性低下は改善したが、投薬前と同様の易怒性が明瞭となった。すなわち、食べることに執着し、食事が少ないと文句を言ったり、間食を繰り返し求めたり、散歩途中で目についた食べ物を買うよう要求したりするようになった。要求が入れられないと怒り、時に暴力をふるう、家を飛び出すなどの行動がみられるようになった。精査目的で当院に入院した。失禁と物忘れは、発現、消失とも抗精神病薬の投与の時期と一致しており、投薬の影響と考えられた。

神経学的所見：特記すべきことなし。

神経心理学的所見(表1)：意識清明、検査に協力的で、立ち去り行動はなかった。発話は流暢で、構音障害や錯語はないが、文構造がやや単純化していた。Echolalia、滞続言語はみられなかった。WAB失語症検査日本語版の失語指数は92.6で、理解、呼称、復唱とも正常であった。失読、失書はなく、観念運動失行、観念失行も認められなかった。

神経心理学的検査の結果(表1)から、明らかな知能低下はなく、記憶、見当識障害、構成障害、計算障害、視覚認知障害は認められなかった。Raven's coloured progressive matrices (RCPM)では、課題を提示すると深く考えず即答する傾向が目立ち、得点は22/36とやや低下していた。

交互系列描画(今村・山鳥, 1993)やその他の検査場面で、意図性保続、間代性保続はみられず、模倣行動、使用行動もなかった。反応抑制課題である fist-edge-palm task, 2-1 tapping, red-green test (Christensen, 1979), Stroop test (Weintraub and Mesulam, 1985)でも異常はみられなかった。Trail making test (Reitan, 1958)は、数字を結ぶ Part A は正常範囲 (Davies, 1968) だったが、数字と文字を交互に結ぶ (1-あ-2-い-3-う-) Part B を達成することができなかった(図1)。Color-form sorting test (Goldstein and Sche-

表1 The patient's scores in neuropsychological tests

MMSE		28 / 30
ADAS		4 / 70
WAIS-R verbal tests		VIQ 86
	Information	scaled score 7
	Digit span	9
	Vocabulary	7
	Arithmetic	8
	Comprehension	9
	Similarities	7
WAIS-R performance tests		PIQ 87
	Picture completion	scaled score 8
	Picture arrangement	7
	Block design	10
	Object assembly	9
	Digit symbol	6
WMS-R	general memory	index 80
	verbal memory	82
	visual memory	83
Visual Form Discrimination (Benton)		26 / 32
Raven's Coloured Progressive Matrices		22 / 36
WAB		AQ 92.6
	Content	9 / 10
	Fluency	9 / 10
	Auditory comprehension	9.2 / 10
	Repetition	10 / 10
	Naming	9.1 / 10
	Reading	7.9 / 10
	Writing	9.9 / 10
Stroop test		letter 30 / 30
		color 30 / 30
Trail making test		part A : 66 seconds
		part B : not achieved
Wisconsin card sorting		6 categories
Porteus maze test		7.5 years
Tower of Tronto		index 5

MMSE : Mini-Mental State Examination (日本語版 : 森ら, 1985)

ADAS : Alzheimer's Disease Assessment Scale (日本語版 : 本間ら, 1992)

WAIS-R : Japanese Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised

WMS-R : Wechsler Memory Scale-Revised

Visual Form Discrimination (Benton et al, 1983)

WAB : The Western Aphasia Battery (日本語版)

erer, 1941) は色、形とも分類と言語化可能で、Wisconsin card sorting (128枚法 : Grant and Berg, 1948) の結果も正常であった。語想起 (／分) はカテゴリーで動物12, 野菜12, 鳥9, 語頭音指定で [か] 10, [あ] 7 であ

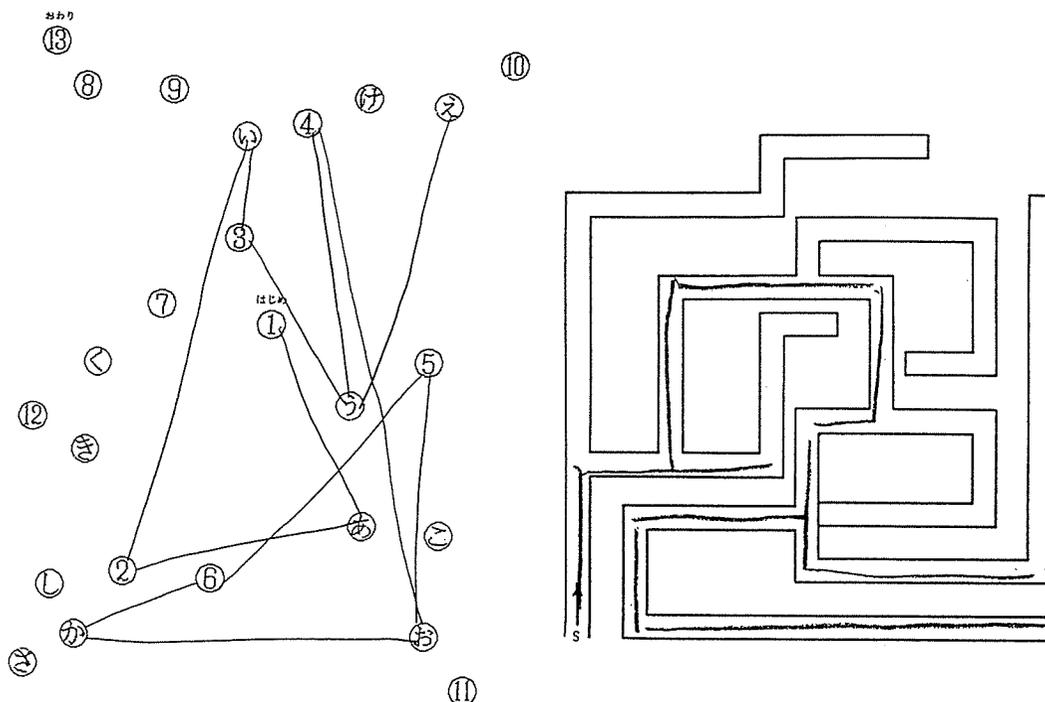


図 1

The responses in Part B of trail making test (left), and Porteus maze test (for 9 years, second trial : right). In the trail making test, she drew initial several lines from number to letter and from letter to number according to the instruction. She then broke the rule and drew lines between numbers or letters.

り、明らかな低下はないと考えられた。しかし Porteus maze 検査 (Porteus, 1959) は7.5歳レベルと低く、トロントの塔課題 (Saint-Cyr et al, 1988) は、堂々めぐりがめだち、学習効果は認められなかった。これらの検査では、同じ間違いを繰り返すことが目立ち、Porteus maze 検査では、曲がるべき箇所をまっすぐ進んでしまうという間違いが多くみられた (図 1)。

SDS (自己評価式抑うつ性尺度) は29点で正常範囲であり、抑うつ気分の訴えもみられなかった。

血液血清生化学検査: 正常。

脳波所見: 50 μ V, 11c/s の基礎波が後頭部優位にみられ、正常と考えられた。

神経放射線学的所見: 頭部 MRI では、両側前頭葉に軽度の萎縮がみられたが、Pick 病で典型的にみられる knife-blade 様の萎縮は認められなかった (図 2 上段)。C¹⁵O₂, ¹⁵O₂ と PET に

よる rCMRO₂ 測定では、両側前頭葉高位内側面に酸素代謝低下を認めるが、眼窩面、背外側面および帯状回には低下はみられなかった (図 2 下段)。頭頸部 MR angiography で動脈硬化性変化などの異常所見は認められなかった。
入院後経過: 自発性低下や、周遊をはじめとする常同症は認められなかった。病棟のレクリエーションには進んで参加し、他の患者の面倒も良くみていた。ほめられることが好きで、検査者との会話でも「(他患の) 車椅子を押してあげて喜ばれている」といったことを自分から話した。検査や日常会話での受け答えに問題はなく、検査指示にもしたがった。

しかし、易怒性や脱抑制的行動はしばしば観察された。指輪をすることを禁止される、食事を制限される、外出の許可がでない、検査で入浴できないなど、自分がしたいことを制止されると我慢できず、入院中は「うちへ帰る」と病棟を飛び出す、外泊中は「一生病院に住む」と

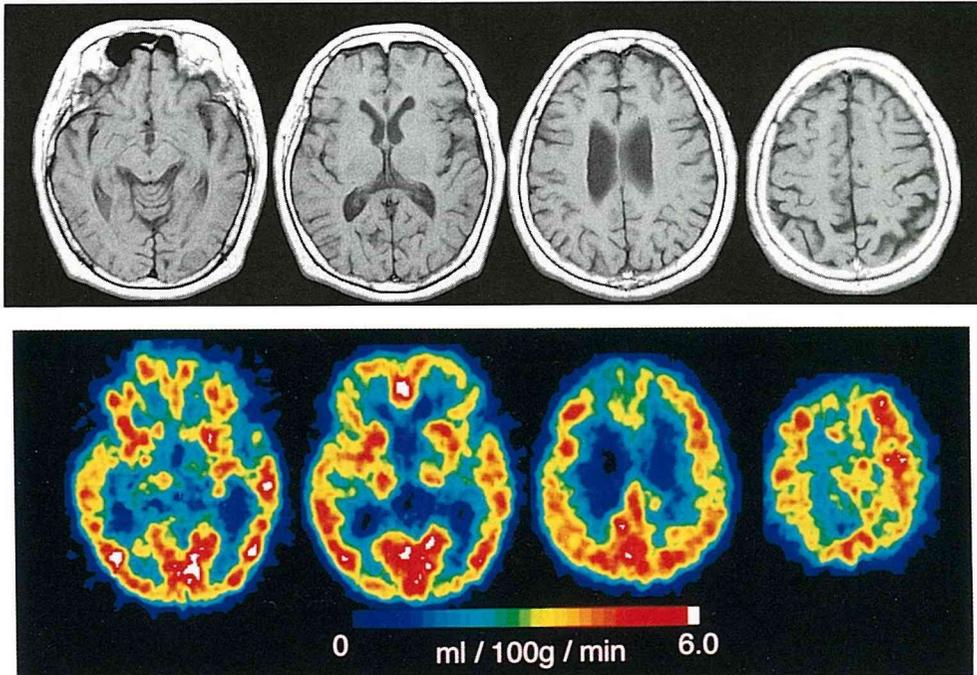


図 2

Cranial magnetic resonance T1-weighted images (top) showed slight cerebral atrophy, while PET images of regional cerebral metabolic rate of O_2 ($rCMRO_2$) revealed medial frontal hypometabolism (bottom).

いって、家族が止めるのもきかず、複数のかばんに多数の自分の持ち物をつめて病棟に運び込むといった行動がみられた。病棟でのおやつ定量、外泊中の家での食事や散歩、家事の手伝いなど、約束したことは守るべきだと理解しており、医者や看護婦から尋ねられると「守った」と答えた。しかし実際は守られていないことも多かった。また、病棟でのおやつについては、1日の限度いっぱい量を要求し、一部を残して別の日に食べようと隠しておくという行動が観察された。隠しておいた菓子を取り上げられると、不平をならべたてて泣きわめいた。

食べ物に対する著しい執着がみられたが、食事の様子や、おやつを隠しておくという上記の行動から、口唇傾向はないと考えられた。盗食もみられなかった。整容の乱れや無関心、あるいは度を越した化粧や着飾りは認められなかった。また、性的逸脱などの反社会的な言動は観察されなかった。

易怒性や脱抑制についての病識はなく、易怒性の対象となることの多い夫については「若い

頃は私が苦労させられたのだから、今、面倒みてくれるのは当たり前」と話した。

入院2カ月後、自宅に退院した。退院後2年間経過を観察した。生活場面は家庭内、デイサービス、家族に伴われての外出に限られているが、行動を制止、制限された際の易怒性や脱抑制は改善していない。食事療法は守られておらず、糖尿病のコントロールは不良のまま、実際、体重も増加もしている。その一方で、行動を制止されない場面では、対人関係、社交性は保たれており、デイサービスには進んで参加している。生活や言動のパターン化や常同行動の出現はみられない。1年後のMMSE 29/30, ADAS 4/70と変化はなかった。Stroop testは音読、色呼称とも40試行すべて正答した。

III 考 察

本症例では、両側前頭葉高位内側面にMRIで軽度の萎縮、PETで局所脳酸素代謝率低下が認められた。臨床症状としては、生活場面での易怒性をはじめとする顕著な脱抑制が特徴的

であった。また一部の前頭葉課題で障害が認められたが、これらは、RCPMでは熟考せず即座に選択する、Trail making test Part Bでは数字どうしや文字どうしを結ぶ、Porteus maze 検査では曲がるべきところをまっすぐ進む、トロントの塔課題では同じ誤りを繰り返すといった誤り方であり、反応抑制障害と考えられた。Walsh (1991) は、軽度の脱抑制的人格変化の表現として検査上の反応抑制障害をとらえている。本症例の前頭葉課題でみられる反応抑制障害も、生活場面で観察される脱抑制が別の形で表現されたものと考えられる。記憶障害、失語失行といった他の認知障害は認められなかった。

前頭葉症状の局在については、背外側面の損傷で実行機能と運動プログラミングの障害、眼窩面で脱抑制、性格変化、帯状回で無動症が生じるといわれている (Cummings, 1993)。しかし今回の症例では、脱抑制と検査での反応抑制障害が認められるが、PET で検出される障害部位は眼窩面ではなく、むしろ前頭葉高位内側面になっている。前頭葉障害の責任病巣についてはさらなる検討が必要と思われる。

本症例の特徴は、6年以上の経過にもかかわらず、病初期に自発性低下がみられた以外は脱抑制のみで経過し、画像診断上 knife-blade 様の萎縮がまったくみられない点である。

病理学的所見の記載をともない、前頭葉症状を特徴とする痴呆の報告のひとつに Dementia lacking distinctive histologic features (DL DH : Knopman et al, 1990) がある。DL DH の臨床所見の特徴としては、初期からの記憶障害と人格変化、進行が早く数年で死亡することがあげられる。しかし本症例では記憶障害は認められず、進行も緩徐であり、DL DH とは大きく異なっている。

1994年、Lund と Manchester の研究グループは、前頭側頭葉に局限する病変と、それに由来する臨床症状、そして初期には明らかな記憶障害や視空間認知障害を欠くことを特徴とする変性疾患性痴呆を、前頭側頭痴呆 (frontotemporal dementia) という名称でまとめ、診断

基準を提案した (The Lund and Manchester Groups, 1994)。彼らは前頭側頭痴呆の病理所見を、古典的な Pick 病と一致する Pick 型、より非特異的な前頭葉変性を呈する frontal lobe degeneration 型、錐体路脊髄前角の変性をともなう motor neuron disease 型の3群に分類している。すなわち前頭側頭痴呆は、古典的な Pick 病と、前頭葉を病変の主座とするが Pick 病には含まれない変性疾患性痴呆の両者を包含する、より幅広い臨床概念であるといえる。本症例は、65歳以前の緩徐な発症と進行を示し、早期に軽度の自発性低下と抑うつを呈したあとは顕著な脱抑制が前景に立ち、記憶障害や失語、視空間認知障害をともしなわなかった。また、MRI、PET で前頭葉優位の異常を示した。以上は上記の前頭側頭痴呆の診断基準を満たしている。では、前頭側頭痴呆の3群のうち、どの型に相当するのだろうか。運動症状を合併していない点からは motor neuron disease 型である可能性は否定される。

Pick 病と frontal lobe degeneration 型の前頭側頭痴呆 (以下 FLD) の違いについては、診断基準は臨床症状による区別はできないとする立場をとっている (The Lund and Manchester Groups, 1994)。しかしその一方で、FLD とくらべ Pick 病では、脱抑制、口唇傾向、echolalia が多くみられるという報告がある (Gustafson, 1987)。また、病理学的に裏づけられた症例の検討から、Pick 病では性格変化、口唇傾向、脱抑制、周遊行動 (Mendez et al, 1993)、滞続症状、考え不精、自発性消失 (小坂, 1988)、立ち去り行動 (吉田ら, 1981) がみられている。本症例では6年以上にわたる経過中、脱抑制以外にはこれら Pick 病に特徴的な症状は認められなかった。

肉眼病理所見では、Pick 病では前頭側頭葉に局限した knife-blade 様の強い萎縮が認められるが、FLD の萎縮は境界明瞭ではなく knife-blade 型でもない (Brun, 1987)。高度の葉性萎縮は Pick 病の大きな特徴であり、画像診断上、病初期からすでに明らかである (小林ら, 1984)。また、長期の経過にもかかわらず

特有の症状を呈さなかった Pick 病の報告例 (池田ら, 1994) でも, CT では顕著な葉性萎縮が認められている。一方, 本症例は, 6年以上経過し, 顕著な脱抑制が認められるにもかかわらず, 画像診断上 knife-blade様の強い萎縮はみられなかった。したがって, 症状からも MRIの所見からも, 現時点では Pick 病は否定的である。

FLDの臨床症状については, 上述したような Pick 病に特徴的な症状を欠くことが多いとされる以外, 不明な点が多い。しかし, knife-blade様萎縮を示さない本症例の画像所見は, Pick 病よりもむしろ FLDを示唆する。脱抑制のみで推移する本症例の特異な経過もまた, FLDに対応するものなのかもしれない。この点を含めて, FLDの臨床的特徴を把握するためには, 前頭側頭痲呆の詳細な臨床像を積み重ね, 病理所見とつき合わせていく作業が今後必要である。

引用文献

- 1) Benton AL, Hamsher KDS, Varney NR et al : Contributions to Neuropsychological Assessment : A Clinical Manual. Oxford University Press, Oxford, 1983
- 2) Brun A : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 6 ; 193-208, 1987
- 3) Christensen AL : Luria's Neuropsychological Investigation, 2nd ed. Munksgaard, Copenhagen, 1979
- 4) Cummings JL : Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol 50 ; 873-880, 1993
- 5) Davies A : The influence of age on Trail Making Test performance. J Clin Psychol 24 ; 96-98, 1968
- 6) Goldstein K, Scheerer M : Abstract and concrete behaviour : an experimental study with special tests. Psychological Monographs 43 ; 1-151, 1941
- 7) Grant AD, Berg EA : A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting. J Experimental Psychol 38 ; 404-411, 1948
- 8) Gustafson L : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr 6 ; 209-223, 1987
- 9) 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄ら : Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. 老精医 3 ; 647-655, 1992
- 10) 池田学, 池田研二, 遠藤美智子ら : 長期の経過をたどったにもかかわらず, 初期 Pick 病の病理所見を呈した 1 例. 精神医学 36 ; 1167-1171, 1994
- 11) 今村徹, 山鳥重 : 神経心理学的検査——ベッドサイドでの定性的評価のために——. Clin Neurosci 11 ; 1130-1132, 1993
- 12) Knopman DS, Mastri AR, Frey WH et al : Dementia lacking distinctive histologic features : A common non-Alzheimer degenerative dementia. Neurology 40 ; 251-256, 1990
- 13) 小林一成, 新井平伊, 池田研二ら : Pick 病の Computed Tomography. 精神経誌 86 ; 401-416, 1984
- 14) 小坂憲司 : 老化性痲呆の臨床. 金剛出版, 東京, 1988
- 15) Mendez MF, Selwood A, Mastri AR et al : Pick's disease versus Alzheimer's disease : A comparison of clinical characteristics. Neurology 43 ; 289-292, 1993
- 16) 森悦朗, 三谷洋子, 山鳥重 : 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. 神経心理 1 ; 82-90, 1985
- 17) Porteus SD : Recent Maze Test studies. British J Medical Psychol 32 ; 38-43, 1959
- 18) Reitan RM : Validity of the Trail-Making Test as an indication of organic brain damage. Percept Mot Skills 8 ; 271, 1958
- 19) Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE : Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. Brain 111 ; 941-959, 1988
- 20) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 ; 416-418, 1994
- 21) Walsh KW : Understanding Brain Damage : A Primer of Neuropsychological Evaluation.

Churchill Livingstone, London, 1991

22) Weintraub S, Mesulam M-M : Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In Principles of Behavioral Neurology, ed by Mesulam M-M, F. A.

Davis, Philadelphia, 1985, pp. 71-123

23) 吉田 哲雄, 松下 正明, 長尾 佳子ら : 前頭葉型ピック病の1例——前頭葉症状群ならびに「立ち去り行動」と関連して——. 精神経誌 83 ; 129-146, 1981

A Slowly Progressive Frontotemporal Dementia without Knife-Blade-Shaped Atrophy Presenting Isolated Disinhibition

**Misato Fujimori, Toru Imamura, Kanji Yasuda,
Etsuro Mori, Kazunari Ishii**

Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

We reported a patient with frontotemporal dementia presenting a 6-year history of slowly progressive irritability and disinhibition in her daily life. The patient, 69-year-old, right-handed housewife, was well-oriented and cooperative. Neurological examination was normal, and neuropsychological signs including amnesia, aphasia, apraxia and agnosia was negative. Several frontal lobe tasks, however, revealed impaired response inhibition, which is consistent with disinhibited behavior of the patient. During the hospital stay, her irritability and disinhibition were apparent, but there was no roaming behavior, hyperorality, antisocial behavior or stereotyped behavior, which are reportedly characteristic in Pick's disease. Her electroencephalogram was normal. Cranial magnetic resonance imagings (MRI) revealed a mild brain

atrophy in the frontal lobes, which was neither circumscribed nor 'knife-blade-shaped'. A positron emission tomographic study showed the oxygen hypometabolism in the medial frontal area. These findings fulfill the clinical criteria for frontotemporal dementia proposed by the Lund and Manchester groups, which classify the cerebral pathology as Pick type, frontal lobe degeneration type, and motor neuron disease type. Our patient lacked motor neuron signs, common clinical features of Pick's disease, and circumscribed 'knife-blade-shaped' atrophy on MRIs. These facts suggest the patient's brain pathology as frontal lobe degeneration type. The slowly progressive isolated disinhibition of this patient may correspond to a clinical manifestation of the frontal lobe degeneration type of frontotemporal dementia.

(Japanese Journal of Neuropsychology 13 ; 145-151, 1997)