

博士(医学) 寺田達弘

## 論文題目

Frontal lobe-mediated behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: Are they independent of physical disabilities?

(筋萎縮性側索硬化症における前頭葉由来の行動変化:それらは身体症状から独立しているか?)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は上位、下位運動ニューロンが障害される進行性疾患で、湯浅・三山型などの一部の病型を除き認知機能障害は合併しないと考えられてきた。しかし、近年、ALS の病理に前頭側頭葉変性症(Frontotemporal lobe degeneration: FTLD)と共通するユビキチン陽性封入体が検出され、その構成成分である TDP-43 が同定された。また、神経心理学的検討で、ALS に前頭葉機能障害が認められることや、ALS の 52%で FTLD の診断基準を満たしたとの報告がなされ、ALS と FTLD との相関が議論されるようになった。しかし、テスト形式の認知機能検査のみでは、複雑な前頭葉機能の一部しか捉えられず、FTLD に特徴的な行動障害を検出できない場合もある。したがって、前頭葉機能の総合的な評価には社会的、または日常生活における活動に注目した行動評価も必要である。一方、ALS における神経心理学的検査の点数の低下は、運動障害や呼吸不全と関連があるとの報告があるにもかかわらず、これまでの ALS における行動障害の検討では、筋力低下や構音障害、呼吸障害による影響が考慮されていない。したがって、ALS における行動障害が前頭葉機能障害によるものか、身体症状による二次的な影響によるものかは議論がある。以上より、Frontal Systems Behavioral Scale(FrSBe)を用いて ALS の前頭葉由来の行動障害を評価するとともに、FrSBe と運動機能、呼吸機能との関連を検討した。

[方法]

対象は、孤発性 ALS 症例 24 名(男性 11 名、女性 13 名、平均年齢 65.7±10.5 歳)。全例とも Mini-Mental State Examination(MMSE)が 24 点以上で明らかな認知症を認めず、行動障害を主とする認知症症状が運動神経症状に先行する湯浅・三山型 ALS の診断基準には該当しない。また、ALS 重症度分類が 2 度以下で日常生活がほぼ自立し、気管切開、胃瘻、人工呼吸器は使用していない。さらに、ALS における日常生活機能に関する臨床評価尺度である ALS Functional Rating Scale(ALSFRS)を施行し、言語や指先の動作が保たれ、臨床的に呼吸不全を認めない症例に限定した。なおかつ、呼吸機能検査(動脈血液ガス分析、スパイロメトリー)が正常な症例に限定した。そして、Self rating Depression Scale(SDS)が 60 点未満で抑うつ self 覚を認めない症例に限定した。FrSBe は前頭葉機能由来の行動障害を評価する外的行動評価尺度である。「家族評価版 FrSBe」は患者をよく知る家族に対する質問紙法で、疾患の発症後に相当する現在の行動障害を評価するとともに、家族の記憶に基づいて後ろ向きに疾患発症以前の行動を評価する。同様に、「自己評価版 FrSBe」は患者が自ら現在の行動障害の self 覚を評価するとともに、患者の記憶に基づいて疾患発症以前の行動を評価する。FrSBe では 46 項目の前頭葉機能障害による行動障害を実行機能

障害、脱抑制、アパシーの 3 つの下位尺度に分類し、これらが疾患発症前後においてどのくらいの頻度でみられたかを 5 段階で評価する。対象の家族に「家族評価版 FrSBe」、対象本人に「自己評価版 FrSBe」を施行し、ALS 発症前後の行動障害を評価した。そして、FrSBe と ALSFRS、呼吸機能検査(スパイロメトリー、動脈血ガス分析)、MMSE、SDS との相関関係を検討した。

#### [結果]

「ALS 発症前の家族評価版 FrSBe」の総得点は  $44.3 \pm 8.2$  点で、標準値である  $50 \pm 10$  点(平均  $\pm 1SD$ )にほぼ一致した。「ALS 発症後の家族評価版 FrSBe」は  $53.9 \pm 10.1$  点で、発症前と比較して有意に上昇していた。下位尺度ではアパシーの項目で、点数が発症前の  $46.7 \pm 8.6$  点から発症後の  $61.9 \pm 10.3$  点へ有意に上昇しており、標準値である平均  $+1SD$  を超えていた。同様に、「ALS 発症前の自己評価版 FrSBe」は  $44.8 \pm 7.1$  点で、標準値に一致するとともに、「ALS 発症後の自己評価版 FrSBe」は  $55.0 \pm 10.3$  点と有意に上昇していた。下位尺度でもアパシーの項目が  $45.4 \pm 7.1$  点から  $66.1 \pm 15.3$  点への上昇を認め、標準値を越えていた。「ALS 発症後の家族評価版 FrSBe」と ALSFRS、呼吸機能検査、MMSE、SDS との間に有意な相関関係は認めなかった。

#### [考察]

「ALS 発症後の家族評価版」および「ALS 発症後の自己評価版 FrSBe」は発症前と比べて有意に点数が上昇しており、3 つの下位尺度の中ではアパシーの項目に有意な上昇を認めた。よって、アパシーを主体とした前頭葉由来の行動障害の出現は、ALS 発症後に、対象本人が自覚しているだけでなく、家族にも観察されていると考えられた。FrSBe などの外的行動評価尺度は、家族や対象本人の記憶や印象に基づいた行動観察に基づいて評価をするため、十分な観察を行わなければ不正確な評価を下す可能性がある。しかし、今回の結果では、「ALS 発症前の家族評価版 FrSBe」および「ALS 発症前の自己評価版 FrSBe」の点数は、標準値の  $50 \pm 10$  点にほぼ一致しており、ALS 発症前に行動障害は自覚も観察もされていなかった。以上より、家族および対象本人は、後ろ向きの評価であっても妥当な評価を下していたと考えられた。今回の検討では、明らかな認知症を認める症例や抑うつを示す症例を除外しており、さらに、「ALS 発症後の家族評価版 FrSBe」の結果と MMSE、SDS との間には有意な相関関係を認めなかった。したがって、ALS における行動障害と、認知機能の低下や抑うつの間には関連が無いと考えられた。また、FrSBe には運動機能に関連した項目も含まれているため、今回の検討では日常生活がほぼ自立している症例に限定した。さらに、「ALS 発症後の家族評価版 FrSBe」の結果は ALSFRS、呼吸機能検査と有意な相関関係を認めなかったことから、家族評価版 FrSBe によって検出された前頭葉由来の行動障害は ALS に関連した運動障害や呼吸機能障害から独立していると考えられた。

#### [結論]

認知症を認めない早期の ALS でも運動障害や呼吸機能障害では説明できない、アパシーを主体とした前頭葉由来の行動障害が出現している。

## 論文審査の結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は上位と下位の運動ニューロンが共に障害される進行性神経疾患である。神経心理学的には、ALS に前頭葉機能障害が伴うことは稀ではないことが明らかにされている。しかし、障害が日常生活に即した社会的場面においていかな

る行動変化として現れるかについてはまだよく調べられていない。そこで、申請者は、前頭葉機能に関する行動評価尺度として新しく開発された Frontal Systems Behavior Scale(FrSBe)の日本語版を用いて、ALS における前頭葉由来の行動障害の特徴と検出された行動障害に対する身体症状の寄与の有無について詳しく検討した。

孤発性 ALS 症例 24 名(男性 11 名、女性 13 名)を対象とした。全例とも、明らかな認知症を認めず、自立した日常生活が維持され、言語や指先の動作が保たれ、臨床的に呼吸不全を認めない症例に限定した。さらに、呼吸機能検査が正常で、自覚的抑うつのない症例に限定した。これらの対象者と家族に同意を得て、同じ内容の自己評価版 FrSBe と家族評価版 FrSBe をそれぞれに実施した。

その結果、ALS発症前の家族評価版FrSBeの総得点は平均のT得点の範囲にあった。ALS発症後の総得点は、発症前と比べ、有意に上昇していた( $p<0.001$ )。下位尺度得点では、アパシーの項目で発症後の有意な上昇が観察され、平均のT得点の範囲を超えていた。同様に、ALS発症前の自己評価版FrSBeの総得点は平均のT得点の範囲内であったが、発症後の総得点は有意に上昇していた( $p<0.001$ )。下位尺度得点でもアパシーの項目が発症後に有意に上昇していた( $p<0.001$ )。また、ALS発症後の家族評価版FrSBeの総得点とALSFRS、呼吸機能検査、MMSE、SDSのそれぞれの数値との間に有意な相関は認められなかった。

これらの結果から、申請者は、認知症を認めない早期の ALS においても、運動障害や呼吸機能障害では説明できないアパシーを特徴とする前頭葉由来の行動障害が出現すると推論している。

審査委員会では、ALS の行動障害は前頭葉機能障害として対応して行く必要性を初めて示唆した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 中原 大一郎  
副査 森 則夫 副査 杉山 憲嗣