

第168回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和5年9月3日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県医師会6階 会議室(ハイブリッド開催)

特別講演1

「筋強直性ジストロフィーについて」

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座教授 **中森 雅之**

[印象記: 柳 井 宮地 隆史]



はじめに

本講演では2023年1月に山口大学大学院臨床神経学講座教授に就任された中森雅之教授から、特に専門とされている神経筋難病である筋強直性ジストロフィーについて、その臨床的特徴から最先端の治療についての講演をしていただいた。

1. 筋強直性ジストロフィーの臨床から遺伝子異常について

筋強直性ジストロフィーI型(DM1)は多様な全身症状を呈し、脳神経内科の専門とする脳や筋肉の症状のみでなく、一般の病院やクリニックの先生方が普段みられている症状を呈する疾患である。代表的な神経筋症状は進行性の筋萎縮や筋強直(ミオトニー)である。筋強直とは強く手を握った後に手がスムーズに開かないように、筋肉が収縮した後に弛緩がうまくいなくなる特徴をもつ。これらの骨格筋の症状の他に心電図上、PR間隔の延長、1度房室ブロックなどの心伝導障害や心不全を呈することもあり、これらの心症状がDM1の死因になることも多い。また、糖尿病や高脂血症などの内分泌機能障害、多彩な中枢神経障害を呈する。眼科的には高率に白内障を合併する。その他の症状では腎機能障害、胆石、イレウス、後縦靭帯骨化症でのしびれや筋力低下、甲状腺機能障害、子宮筋腫あるいは良性・悪性腫瘍などさまざまな全身症状を呈するのが特徴である。遺伝的な特徴については、常染色体優性遺伝であ

り成人で最も多い遺伝性筋疾患(1人/2,000～8,000人)である。その原因遺伝子(DMPK遺伝子)の中のCTG繰り返し配列(リピート)が異常伸長することにより、発症することが知られている。リピート長が長ければ長いほど早く発症する特徴があり、さらにリピート長が世代を経るごとに長くなり発症が早くなる特徴もある。DMPK遺伝子のCTGリピート伸長の変化は非翻訳領域で異常が起きている特徴がある。遺伝子の中には蛋白質を作る情報がある部分と蛋白質の情報がない部分があり、筋強直性ジストロフィーの遺伝子異常は蛋白質を作らない部分に変化が起きている。この遺伝子異常が判明した際には非翻訳領域の異常でなぜ病気になるかが長年わからなかったが、全く違う遺伝子の非翻訳領域にCTGリピートを入れたモデル動物を作ると、患者で見られるような筋肉の症状が再現されることが分かった。DM1型に似た2型の疾患(DM2)ではCNBP遺伝子のイントロンにCCTGの繰り返し配列が異常伸長することが分かった。これらのことから、筋強直性ジストロフィーは異常な蛋白質ができることや、正常な蛋白質ができなくて発症する疾患ではなく、それ以外の何らかの要因が病気を引き起こしているということがわかってきた。遺伝子の異常によってどのように病気が起こるかを考える必要がある。基本知識としてDNAからメッセンジャーRNA(mRNA)に遺伝情報がコピーされ、その後蛋白質が作られるというセントラルドグ

マがある。通常の遺伝性疾患の多くはDNAに遺伝子変異が生じ、その結果その変異が生じた情報がmRNAに転写され、誤った情報を基に蛋白質が作られるため異常な蛋白質ができたり、正常な蛋白質ができなくなったりして病気が生じる。一方、筋強直性ジストロフィーでは遺伝子変化が蛋白質を作る情報では無いところで生じているため、仮に誤った遺伝子変化があるmRNAが作られても、それを基にDMPK蛋白質は異常が無く作られる。しかしDM1ではmRNAに遺伝子変異が転写されたもの自体が毒性(RNA毒性)を示して病気を起こすことが知られている。DM1の原因遺伝子であるDMPK遺伝子では正常な人でも約37程度のCTG繰り返し配列があると言われている。病気の場合はこのリピートが50～6,000程度まで伸長する。こうした異常のある遺伝子から転写されたmRNAは、伸長したDNAのリピート部分が転写されるためDNAでのCTGはRNAではCUGに翻訳され、このCUGの繰り返し配列が異常に伸びたmRNAができる。この伸長部分はヘアピン構造を呈しその結果、RNA結合蛋白質であるMBNL蛋白質が凝集しヘアピン部分に絡め取られ正常な機能が発揮できなくなってしまう。MBNL蛋白質は選択的スプライシングという生体に重要な機能を調整している蛋白質である。人間などの高等生物では1つの遺伝子がエクソンの組み合わせを変えることにより何種類かの蛋白質を作るシステムが備わっている。この組み合わせの調節をするのが選択的スプライシング制御因子であり、MBNL蛋白質はその一つである。そこでMBNL蛋白質が異常なmRNAで絡め取られるとさまざまな遺伝子のスプライシングの異常が起きる。DM1ではMBNL蛋白質が枯渇することにより、例えばCLCN1(骨格筋型塩化物チャンネル)でのスプライシング異常が生じ、正常な骨格筋型塩化物チャンネルが発現しなくなる。このチャンネルは筋肉の静止膜電位、筋肉の興奮を抑制するために非常に重要な作用があり、その蛋白質がDM1患者で正常に作られないため筋肉の興奮が戻らず筋強直(ミオトニー)症状となる。

またDM1では糖尿病を合併することが多い。骨格筋のインスリン受容体遺伝子にスプライシン

グ異常が起こることによる異常なインスリン受容体が作られる。異常なインスリン受容体は骨格筋に糖を取り込む作用が少ないためDM1患者では耐糖能障害が生じる。また、骨格筋においてもカルシウムの濃度を調整している蛋白質RYR1(ryanodine receptor)のスプライシング異常やCACNA1Sというカルシウムチャンネル異常により骨格筋の中のカルシウム濃度に異常が起き筋障害に至る可能性も示唆されている。また、細胞骨格を維持するのに必要なジストロフィンなどの重要な蛋白質にもスプライシング異常が起きて筋肉が壊れやすくなる可能性も示されている。また、骨格筋の他にも心筋のナトリウムチャンネルの遺伝子にもスプライシング異常が起こり心伝導障害、不整脈が生じる。DM1では中枢神経症状として認知機能低下、集中力・注意力低下、自発性低下、過眠が生じる。さらに、独特な特徴的な性格変化が生じる。頭部MRI T2強調画像では側頭極の白質に強い高信号が見られ、病理所見では白質の淡明化、軸索脱落を認める。末梢神経では運動神経障害もみられる。これらの神経症状についてもさまざまなスプライシング異常が原因と考えられている。例えば、皮質神経細胞ではタウ蛋白質であるMAPTのスプライシング異常が認知機能障害と関係があると考えられている。脊髄運動ニューロンではCAMKK2蛋白質のスプライシング異常により運動神経障害が生じる。

2. 筋強直性ジストロフィーの治療について

日本神経治療学会がとりまとめた神経疾患に対する医療ニーズ調査では、筋強直性ジストロフィーは治療満足度、薬剤貢献度のどちらも低い状況にある。筋強直性ジストロフィーにおける異常なmRNAに対する治療戦略として、大きく2つの方法が考えられる。1つは核酸医薬による異常RNAの分解であり、2つめは低分子化合物によるスプライシング制御因子の凝集抑制である。核酸医薬について、12～25塩基からなる標的mRNAと相補的になるように設計された人工核酸を用い、標的mRNAに結合しさまざまな作用を介し、発現を制御する。人工核酸は修飾核酸を用いることによって生体内でも結合性・安定

性を保てるように工夫している。これは標的となる mRNA に結合して標的 mRNA を切断するような特性がある物質である。モデル動物では投与1年後でも異常な mRNA を分解する作用が続いていることがわかった。一方、DM1 患者に対して行われたアンチセンス核酸による治験では残念ながら有効性が示されなかった。原因としては、核酸医薬が骨格筋に十分には届いていなかったと考えられた。現在では組織移行性を改良した核酸医薬の開発が進んでおり、実用化に進むことが期待される。もう1つの治療戦略である低分子化合物による DM1 治療では、異常な mRNA に対して薬を使ってスプライシング制御因子の凝集を抑制する方法である。中森教授がこの方法に取り組むようになったきっかけは、約15年前に報告したカリニ肺炎で使うペンタミジンという抗生物質に異常な mRNA と結合し MBNL のようなスプライシング制御因子を絡め取るのを防ぐ作用があるということを見出したことによるとのことである。さまざまな研究機関と協働し、ペンタミジンの誘導体などの開発がすすんでいる。こうした新薬は実際に患者に使うまでには基礎研究、非臨床試験、臨床試験（第1相から第3相）、承認申請・製造販売、製造販売後調査などが必要であり、かなりの時間を要する。つまり、薬の候補が見つかって患者に使用できるまでには10年から20年ぐらいの期間がかかり、費用も200億円から300億円ぐらいかかる。

早期に患者に薬を届けるためにドラッグリポジショニングのアプローチも検討した。他の病気で使われている薬で筋強直性ジストロフィーに効果があるかを調べ、効果がありそうな薬を患者に早期に届けるためのアプローチである。ドラッグリポジショニングの利点は、すでに使用されている薬であるため、第1相試験を行わなくてよいことである。既存薬の中からスプライシング制御因子の凝集を抑制する作用について検討したところ、抗生物質であるエリスロマイシンに期待される作用があることが見出された。マクロライド系の抗生物質であり、すでに60年間ぐらい使われている薬であり忍容性・安全性がかなり高いことが分かっている。慢性閉塞性肺疾患（COPD）では長

期低用量の内服療法が確立している。筋強直性ジストロフィーの患者細胞でも異常な凝集体が消えてスプライシング異常が改善することが分かった。筋強直性ジストロフィーのモデル動物において、COPD で使用されている量を3週間投与すると、スプライシング異常が改善し筋強直の改善も認めた。すぐに治験を開始したいが、難治性神経筋疾患の治験の課題としては、希少疾患であるために治験に参加する患者が集まらないことが挙げられるため、患者リクルート体制の整備が必要であった。大阪大学と国立精神神経医療研究センターで筋強直性ジストロフィー患者レジストリーシステムを構築し患者自身が登録し治験も進みやすくなることが期待されている。現在1,200名近い患者の登録がある。難治性神経筋疾患は緩徐進行性が多いため、治験を行う際には治験期間で薬の有効性をはっきりと示すことができる臨床評価指標が乏しい点が課題となる。筋疾患の治験では現在6分間歩行試験が用いられ、スタンダードな指標であるが評価時の患者の努力・気合いに影響を受けることが多く有効性を判定するバイオマーカーの確立が重要であり、筋生検での評価がその一つとして確立してきた。また治験をするにあたり、数億円の資金が必要である。製薬企業の協力や日本医療研究開発機構（AMED）等からの研究費が必要となる。実際に行ったエリスロマイシンによる DM1 の医師主導治験（MYD-0124 試験）では2019年～2022年まで第2相試験を行った。成人患者を対象にプラセボ、エリスロマイシン（500mg 又は 800mg）1日2回24週間服用の多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験を行い、安全性・有効性を確認した。半数には前脛骨筋からの針生検を行った。今後、第三相試験に移行し多数の患者で安全性と有効性を示し、薬事承認申請に持っていきたいと考えている。

最後に、別の治療アプローチについて紹介する。DM1 は繰り返し配列が非常に伸長して発症する疾患であるが、世代を経るごとにリピートは伸長し重症化する。リピートは同一患者で加齢とともに伸長し重症になっていくと考えられている。繰り返し配列が伸びることを短くしたり止めたりす

ることができれば、患者の症状が良くなることも期待できる。患者でこの繰り返し配列が伸長していくシステムはDNAの修復エラーが関係していることが知られている。Slipped DNAが形成され繰り返し配列がたわんだ異常な構造ができ、これを修復する時に間違っリピートを伸長してしまうことがある。たわんだ部位に対する核酸標的的低分子によるリピート長抑制を行うことができれば、リピートが短くなることが理論上考えられる。ハンチントン病やDRPLAのようなリピート病についても検討しており、動物モデルでも効果が認められつつある。今後、正常なりピート数まで短くすることができれば患者の病気が改善することも期待できる。

3. 山口大学脳神経内科の紹介

① Commonな脳神経疾患（脳血管障害、認知症、片頭痛、てんかん）などの対してのオールラウンドに診療を行う。

②治療可能な脳神経疾患（神経免疫疾患、パーキンソン病、一部の末梢神経疾患など）に対して正確な診断と早期治療を行う。

③治療の無い脳神経疾患（トリプレットリピート病、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症ほか多くの希少難病）に対して「山口大学発の治療を世界へ」を目指している

おわりに

中森雅之 教授から神経筋難病である筋強直性ジストロフィーの診断、発症機序、治療の可能性まで詳細な講演をしていただいた。筋強直性ジストロフィーは多彩な症状を呈するため、普段の診療で気になる患者がおられれば、脳神経内科等の専門病院に紹介いただきたい。山口大学脳神経内科の益々の臨床・研究の発展を祈念する。

特別講演 2

「非結核性抗酸菌症について」

島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学教授 **磯部 威**

[印象記：岩国市 小林 元壯]



非結核性抗酸菌症 (non-tuberculous mycobacterium: NTM) が肺の病原菌として最初に認識されたのは1954年のことであり、肺結核としてサナトリウムで療養中の患者から発見された。NTMとは、抗酸菌の中で結核菌、らい菌を除いた菌群の総称であり、現在では200種以上の菌種が存在することがわかっている。近年、NTMによる感染症が世界的に増加している。日本では、2014年の全国調査でNTMの罹患率は人口10万対比で14.7と推定され、2007年の調査と比較して約2.6倍と急激な増加であり、現在に至ってはさらに大きく増加していると考えられる。抗酸菌症のうち結核は年々減少し、WHOの規定によれば日本は低蔓延国となっている。その

一方でNTMは増加し続けて、2000年には結核を追い越し、さらに2014年の時点で死亡率が結核を超えていると報告されている。

200種以上の種類があるNTMであるが、日本では肺NTM症の原因菌種の多くがmycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) で、88.8%を占めている。他の菌種としては、M.kansasii 4.3%、M.abscessus 3.3%となっている。NTMはヒトからヒトへの感染はないことが知られているが、菌そのものはさまざまな環境に適応し、長く生存する厄介な菌種である。疎水性の細胞壁をもち、組織表面に付着増殖してバイオフィルムを形成する。また酸性及び低酸素条件でも増殖可能であり、高温に抵抗し、容易にエ

エアロゾル化する。かつては土壤内に生存するために土壤からの感染に注意することが肝要と言われてきたが、現在ではヒトの生活環境中に常在している。NTMの生息環境の例としての水について列挙すれば、池・沼などの湿地帯の水や天然水、飲料水、水道水、水道管さらに冷蔵庫の水や氷、フィルターで処理後の水にも生息している。風呂の水にも生息しているのである。エアロゾルについてみると、飲料水からのエアロゾル、シャワーヘッドや加湿器からのエアロゾルなどにも生息していて、何気ない日常生活のあらゆるフェーズでNTMは生き残っているのである。土壤に潜んでいるという認識は大いに改めないといけないこととなる。気道に入り込み、気道粘膜を通過し、肺胞内でマクロファージに侵入し、炎症性サイトカイン産生を阻害、免疫抑制サイトカインの産生誘導、バイオフィルムを形成、マクロファージのアポトーシスを誘導するなどの過程を経て、感染が成立することとなるのである。

したがって、臨床医としての生活指導のポイントとしては、

1. シャワーヘッドを外して清掃する。
2. シャワーヘッドの噴出口は霧状のものではなく流水にする。
3. 浴室内のエアロゾル曝露を減らす（換気、開窓）。
4. シャワーや水道取水口に細菌除去フィルターを取り付ける。
5. 2週間ごとに活性炭フィルターを取り換える。
6. 加湿器は使用しない。エアコンの加湿モードを使用しない。
7. 10分間煮沸で抗酸菌は殺菌できる。
8. 鉢植え土壤からのほこりを避ける。
9. 2週間ごとに給湯タンク内の温水を排水してから貯水する。
10. 給湯水の温度を55℃以上に上げる。

さて、どこまでできるであろうか!!

NTM症の臨床症状としては、湿性咳嗽が最も多く55.5%であり、34.0%は無症状である。一方で、肺NTM症のリスク因子としてはまず気管

支拡張症がある。あと低体重があるが気管支拡張症が圧倒的である。また、やせ型の女性に多いということも日常診療で経験するところである。では気管支拡張症はNTMが引き金なのか、気管支拡張症の人にNTMが感染しやすいのか、実はまだ全く分かっていないという。やせ型の女性になぜ多いかも分かっていない。

日本における肺NTM症の診断基準としては、臨床的基準と細菌学的基準がある。臨床的基準としては、胸部画像所見が重要で、特にHRCTを含むCT画像が重要となる。結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞陰影、気管支又は細気管支拡張所見などを示す。これらの所見はNTM特有のものとは言い難く、特に肺結核との鑑別は重要であり、画像のみでの判断は危険でもある。細菌学的基準としては、通常臨床では2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性がキーポイントではあるが、気管支洗浄液での培養陽性や肺生検を用いることもある。いずれにしても、胸部CT所見と培養陽性の双方が必要ということである。NTMに対する薬剤感受性試験は重要であり、プロズミックNTMやプロズミックSGM、RGMなどが開発されている。また、本年の学会改訂では、抗酸菌症診断での喀痰検査は塗抹検査と培養検査を3回することが推奨され、*M. avium*のクラリスロマイシンに対する薬剤感受性試験を実施することが提案されている。喀痰検査の質として、一般細菌検査では喀痰の膿性度が高いほど検査材料として適切とされるが、抗酸菌検査では膿性度が低くても陽性率が低いとは限らないとされている。また、肺MAC症の早期診断に役立つものとして、MAC抗原に対する血清中の特異抗体（GPL-coreIgA）を反応させてMAC症を鑑別する方法も開発されてはいる。

肺MAC症の治療として選択される薬剤は、以前からクラリスロマイシン（CAM）、又はアジスロマイシン（AZM）、エサンブトール（EB）、リファンピシン（RFP）の組み合わせが行われ、空洞の有無や難治度に応じてストレプトマイシン（SM）などが追加されてきた。最近では、アミカシン（AMK）の追加も推奨され、難治例にはアミカシン硫酸塩吸入用製剤（アリケイス）が用いられ

ている。この薬剤の特徴は、専用のネブライザーシステムで吸入することにより、肺末梢の肺胞まで薬剤が分布すること、独自のリポゾーム技術によって、マクロファージへの取り込みが促進されることである。磯部教授によれば、今後国際共同試験によって、アライケイスの難治例への治療効果が示されるであろうとのことであった。また、教授ご自身の経験症例でも難治例での投与6か月での菌消退例が提示された。いずれにしても、現段階では一般臨床医が全面的に治療にあたるのはなかなか困難であり、専門医との連携のもとに治療

の方針の選択などを進めていくことになると思われる。

NTMという疾患については、まだまだこれから解決していかねばならない案件が山積している。重要な感染症であるにもかかわらず、厚生労働省はどうもこの感染症に本腰を挙げているとは思えない状況でもある。また、上記で述べたように一般市民の生活環境に大きくかわることであり、啓発普及が急務であると痛感した次第である。

特別講演3

「前頭側頭型認知症の特徴と鑑別診断」

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室教授 池田 学

〔印象記：柳 井 宮地 隆史〕



はじめに

前頭側頭型認知症は若年性認知症の代表的な疾患である。認知症の好発年齢で無いため、診断が遅れる場合もある。本講演では大阪大学大学院精神医学教室の池田学教授に若年性認知症の特徴、前頭側頭型認知症の主要なサブタイプである行動異常型前頭側頭型認知症、意味性認知症の特徴と治療について講演いただいた。

1. 若年性認知症としての前頭側頭型認知症

若年性認知症は65歳までに発症した認知症の総称であり、もともとは行政用語であった。現在は医科学的にも若年性認知症という名称が用いられている。若年性認知症の診断の課題は家族、職場及び医療関係者でさえも若年性認知症の知識が乏しく「まさかこの年齢で認知症とは・・・」と考えてしまうことにある。専門医に紹介される場合でも大抵はうつ病などとして紹介されることが圧倒的に多い。40歳代や50歳代のごく軽微な認知機能障害で、初めから若年性認知症を疑われて紹介されることは非常に稀である。また通常の

晩発性の認知症に比べると若年性の場合には希少な神経難病による認知機能障害の場合もあり、原因疾患が多様であり診断がより困難となる一因にもなっている。認知症の専門外来受診までに時間がかかり、正確な診断がつくまでが一番苦しかったということを当事者や家族が話されることも多い。また、若年性認知症では診断時点で就労中の方も非常に多く、職場や産業医の先生方と非常にデリケートな話を主治医が担わざるを得ないこともある。認知症と診断されると自動車運転の中止を指導せざるを得ないが、運転ができないと仕事を続けられない場合や、社会的な行動範囲の著しい狭小化を招くため、運転中止に対して非常に抵抗が大きいという問題がある。2020年の大阪府の就労状況のデータでは若年性認知症の発症時に仕事をしていた方は54%であり、晩発性認知症と大きく異なる。熊本大学精神科での認知症患者のケアサービス利用の割合に関する調査（晩発性認知症612名、若年性認知症75名）では晩発性では39%が初診時にケアサービスを利用しているのに対して若年性ではわずか4%の利用率で

あった。その一つの要因として若年性認知症の方に合った介護サービスそのものが非常に乏しいことが挙げられ、本人も家族も通常のサービス利用を拒否しがちである。大阪府の4市における若年性認知症のアンケート調査での診断名の割合はアルツハイマー病60.6%が最も多く、前頭側頭型認知症21.2%、血管性認知症7.6%、レビー小体型認知症4.5%、次いで大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺などの神経難病が続いている。熊本大学病院での調査でも60歳～64歳ではアルツハイマー病、血管性認知症、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺など、晩発性認知症と同様な診断内訳の割合に近づいている。一方、50歳以前では神経難病疾患の割合が増えるなど、その背景疾患が非常に多彩である。若年性認知症、特に50歳代前半あるいは40歳代の場合には認知症専門医に紹介し、まずは希少疾患も含めたさまざまな疾患の可能性を検討することが重要である。また、熊本大学病院の前頭側頭型認知症全体の発症年齢をみた連続例のデータでは65歳までに発症する患者が非常に多いが、65歳～75歳までに発症する症例も多い。厳密に65歳以下でないからと言って、前頭側頭型認知症の可能性を否定する必要は全くない。後述するような前頭側頭型認知症の特徴的な症状がある場合は、前頭側頭型認知症の可能性を考える必要がある。しかし、75歳を超えての発症は非常に稀であり、特に80歳以上で行動障害がある場合に安易に前頭側頭型認知症の診断名をつけるのは控えるべきで、行動障害が前面に出るようなアルツハイマー病や血管性認知症の可能性はないかということを考える必要がある。

前頭側頭型認知症は前頭葉と側頭葉に病変の首座がある神経変性疾患の総称である。臨床的には3つのサブタイプがある。前頭葉が主として障害される行動異常型前頭側頭型認知症(bvFTD)、側頭葉前方部～底面が中心に障害される意味性認知症(SD)の2つは65歳以下の発症の場合、重症度を加味した上で指定難病に指定されている。3つめはシルビウス裂周囲から脳の変性が始まると進行性非流暢性失語症(PNFA)という発語面での障害が顕著な失語が目立ってくるタイプで

ある。SDとPNFAでは失語の判別が重要であり、言語リハビリテーションが必要になってくる。病理学的な変化を中心に議論するときには、前頭側頭葉変性症(FTLD)の用語が用いられる。FTLDの生物学的な背景について、もともとはピック病という若年性認知症を中核とする疾患群であったが、疾患の発見当時から病理学的に特徴のあるピック球は半分に満たない症例でしか認められなかったが、臨床症状は同じであった。このように病理学的な変化が多彩であることから、非常に研究が遅れていた。最近、生物学的研究の進歩によりタウを中心とする異常タンパクが蓄積するタイプと、筋萎縮性側索硬化症のようにTDP-43が蓄積するタイプ及びFUSという異常タンパクが蓄積する3つのタイプに大別できることが分かった。現在これらの蓄積している異常蛋白を取り除くような治療薬の研究・開発が進んでいる。

前頭側頭型認知症の日本人患者の特徴に遺伝性の乏しさが挙げられる。熊本大学時代に行った研究ではアジア5か国で検討した結果をイギリス、オランダ、アメリカと比較すると、行動異常型前頭側頭型認知症の場合、欧米では20～40%は常染色体顕性(優性)遺伝で家族内発症が多発するが、日本をはじめアジア人の場合は家族内発症が少ない。その点、アジア人にとっては治療薬の開発あるいはモデル動物の開発にとっては非常に難しく、欧米と同じようには日本やアジアの患者の治療戦略は進められないということになる。そこで現在、日本全体では患者レジストリーを作り欧米とは少し異なる戦略で治療薬を開発しつつある。

2. 行動異常型前頭側頭型認知症の特徴

行動異常型前頭側頭型認知症の中核症状を診断基準に沿って紹介する。現在、2011年の国際診断基準が最もよく使われている。前提として進行性の神経変性疾患があり、主要な6つの行動特徴のうち3つがあれば、ほぼ臨床的に行動異常型前頭側頭型認知症と診断される。①行動の脱抑制、例えばマナーが守れない、社会のルールが守れない、という異常行動で発症される方が非常に多い。②アパシーあるいは意欲の低下も非常に初

期から目立つ。③共感又は思いやりの欠如。相手の気持ちがわからない、相手の気持ちに配慮できないという特徴。④保続的、常同的、強迫的又は儀式的行動が非常に目立つ。反復行動あるいはかなり複雑な行動パターンが一日の間に時刻表のように形成されていく。⑤口唇傾向や食行動の変化が非常にしやすい。⑥認知機能については診断基準上一項目しかなく、記憶や視空間認知の障害は比較的目立たない。前頭側頭型認知症の特徴は中核的な特徴の6つのうち認知機能の項目は一つだけで、残りはすべて行動異常であるため、まずは行動をしっかりと見ることが重要である。臨床的に確実な診断のためにはMRIやCT画像による脳の萎縮やPETないしSPECTによる脳代謝低下や脳血流低下が行動異常型前頭側頭型認知症と一致している必要がある。本邦の指定難病の診断基準では高齢発症が少ないことから、65歳を対象とし画像読影レポート又は同内容の文書の写しを添付することとされた。

さらに行動異常型前頭側頭型認知症の中核症状について解説する。

脱抑制的な行動として社会的ルールを気にしなくなり、万引きや窃盗、店頭で堂々と盗み食いをするなどの抑制のはずれた行動を起こすこともある。悪気はないので注意しても平然としている。常同的に行われていることが多く、うまく理解を得て釈放されたとしても、また同じ店で同じような些細なものを万引きすることが多い。自動車運転もそのルールが守れないということが非常に顕著になっている。愛媛大学在籍時に行った前頭側頭型認知症とアルツハイマー病の運転行動の特徴を比較した研究では、前頭側頭型認知症は車間距離が守れない、信号道路標識の無視がみられる。特に重大な交通事故はほとんどが前頭側頭型認知症であり、前頭側頭型認知症と診断した場合にはまず自動車運転の中止を指導する必要がある。また感染予防行動の実勢の有無と程度をアルツハイマー病と比較した場合、前頭側頭型認知症の場合ステイホーム、手洗いが守られず、特にソーシャルディスタンスが守られなかった。また触法行為についても圧倒的に前頭側頭型認知症が多かった。触法行為の内訳としては窃盗や運転関連の違

反が多かった。

無関心・意欲の低下について、無関心は全ての認知症性疾患の主要な初期の精神症状である。特に前頭葉を中心に障害される行動異常型前頭側頭型認知症で目立つ。血管性認知症の意欲低下とは異なり、じっと無関心をしていると思うと決まった時間にスーパーに行って万引きをするというような脱抑制行動と常同行動などが入り混ざって出てくるという特徴がある。

食行動異常として、前頭側頭型認知症の場合は机の上に置いてあるものは全て平らげてしまうなどの過食が多い。また味覚の変化や嗜好の変化がみられる。アルツハイマー病と比較しても前頭側頭型認知症では食欲、嗜好、食習慣についての食行動異常の頻度が高く、90%程度の患者に出現するため、注意深く観察することでアルツハイマー病との鑑別にも役立つ。

常同行動については、繰り返しの散歩（常同的周遊）、脈絡なく同じ話や言葉を繰り返す（滞続言語）、毎日決まった生活パターン（時刻表的生活）を呈する。常同行動の頻度は血管性認知症、アルツハイマー病と正常者との比較でほぼ重なりが無いほど前頭側頭型認知症で多く出現する。

心の理論の障害（Theory of mind）について、自己及び他者の心を読む（心の動きを類推する）、すなわち、他者の心的状態、思考や感情を推論する能力である「心の理論」や、自身の思考や行動を振り返るといふ「再帰的意識」が早期から障害される。意味性認知症や行動異常型前頭側頭型認知症に出現するが、精神心理的なパターンは発達障害の患者にも良く類似している。

前頭側頭型認知症のケアの課題としては、若年性の発症が非常に多く誤診が多い、仕事を辞めた後の経済的問題、自動車運転や万引きなど社会的トラブルの多さ、対応可能な施設の少なさ（居場所のなさ）、激しい行動異常、経済面も含めた家族のケアが挙げられる。

3. 意味性認知症の特徴

意味性認知症の特徴は非流暢性失語症などと同様に言語障害が中心となるため、原発性進行性失語症という失語の面から分類されることが多い。

失語症状を診断したうえで意味性認知症の特徴を判別していくこととなる。意味性認知症の特徴は、物品に対する呼称障害が中心である。単語理解の障害も目立つ。指定難病の意味性認知症の診断基準には行動異常型前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることについても明記してある。臨床的には言葉の障害に対して患者や介護者はしばしば物忘れとして訴える。言葉がわからないと記憶にも残らないため、本人も物忘れを訴える。そのため、アルツハイマー病との鑑別が一番重要となってくる。失語症の患者に対して、利き手がどちらかを尋ねると良い。意味性認知症の患者のほとんどは「利き手って何ですか?」という質問が逆に返ってくる。利き手という言葉そのものに既知感がないためである。

4. 前頭側頭型認知症の治療戦略・ケアのポイント

前頭側頭型認知症のケアのポイントは、抑制のはずれた行動のため、集団活動や施設での集団生活になじみにくいが、デイサービスやデイケアに定期的に通所すると社会的なトラブルを起こす可能性を減らすことや、自発性の低下を予防することができ、家族の介護負担を著しく軽減させられる。特に生活がパターン化されていない初期の段階から利用を開始するとよい。また常同行動を遮ると興奮を誘発するので、常同行動をあらかじめ理解し、例えば、「デイサービスのいつもの席」に他人を座らせないような配慮をすると、さまざまなトラブルを防げることができる。その他、宿

題として何曜日の何時に何をしたかの日課表を記入してもらおうと書字能力維持のリハビリテーションだけでなく、社会的にトラブルになりそうな行動の把握や意欲低下を見つけるきっかけにもなり、ケアプランを立てやすくなる。上記のように保たれている記憶や運動機能を活用し常同行動を利用することでQOLを維持し、介護負担の軽減につながる。そのためにも患者の過去の仕事や趣味、嗜好を前もって調べておくこととケアの導入やケアが定着しやすくなる。

前頭側頭型認知症の薬物治療について、欧米では家族発症例を中心に疾患修飾薬などの薬の開発が進んでいる。一方、日本を含むアジアでは家族発症例が少なく同じ戦略が取りにくい。現在、日本では精神科、脳神経内科等で協働して患者の登録（FTLD-J）を行っている。2022年10月時点で212例の症例が登録されている。今後、本邦でもタウ蛋白やTDP-43蛋白などに対する治療を検討していくこととなる。

おわりに

前頭側頭型認知症について事例を提示していただきながら、臨床面を中心に講演していただいた。講演後は活発な質疑応答もあり、とても有意義な講演であった。今後は前頭側頭型認知症の早期診断、ケアを行いつつ新しい治療薬の開発に期待したい。

特別講演 4

「網膜変性疾患とロービジョンケア」

山口大学大学院医学系研究科眼科学講座教授 **木村 和博**

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



眼科の難病疾患ということで木村教授に講演していただいた。「見える」ということは認識の第一段階であり、知覚認知は極めて重要で、感覚器において80%が視覚に依存しており、見え方

の質（QOV：Quality of Vision）がそのままQOLにつながっている。眼はカメラに例えると前がレンズ、後ろがフィルムの役割をする。網膜は9層の感覚網膜があり、一番下が色素上皮細胞で網

膜を支えている。その上に視細胞がある。内側から光を感じて網膜内を擦り抜けて視細胞で光やものを認識する。視細胞は桿体細胞と錐体細胞があり、桿体細胞は暗い中で光を認識し、錐体細胞は明るい中で色を認識する。錐体細胞が黄斑に集中しており、桿体細胞は全体にある。わが国における失明原因の1番目は緑内障、2番目が網膜色素変性。一昔前までは糖尿病網膜症が中途失明で1番の原因だったが、今は3番目。世界で1番中途失明率が高いのは白内障で、次が緑内障。

色素変性は光を感じる視細胞とその土台となる色素上皮細胞が変性していく病気である。桿体細胞の変性、暗さを認識する変性が進行して、さらに錐体細胞が変性する。網膜色素変性は遺伝子異常で起こるが、同定できるのが50%ぐらい。4~5千人に1人である。遺伝による方もいるが、突然なる方もいる。県で100~200人程度いる。症状で一番多いのは夜盲。鳥目になるというのが特徴。夜薄暗くなると見えにくくなる。網膜が変性していくので視野障害が進み、さらに視力低下が伴ってくる。光干渉断層計を使ったり、視野の検査、網膜電図を織り交ぜながらフォローしていく。未だに治療法がないので、経過を見るのみだというのが実情である。今日は色素変性とその類似疾患、色素変性によく似た疾患について述べる。症状はよく似ているが、パターンが違ったり、原因遺伝子が違ったりする。色素変性の原因遺伝子は絨毛にあることが多いので絨毛病ともいい、全身でいろいろな症候群と合併してくる。その遺伝子変異はいろいろあり、例えば、光のトランスダクションに関与したり、絨毛の機能、あるいは絨毛のタンパク質に関与した遺伝子に変異が入り、200ぐらいの遺伝子で変異している。日本での多施設での網膜色素変性の遺伝子解析が行われ、一番多いのはEYS遺伝子であり、欧米ではUSH2Aが多い。視野の異常は視野計で診る。黄斑の視野が外からなくなっていく、求心性視野狭窄が典型的な色素変性のパターンである。非典型的なのは周辺から視野がポンと欠けてきたり、いきなり黄斑が同時に変性したりするものもある。症状と視野とOCTと眼底写真を見れば、ほぼ間違いない分かるが、最近は眼底自発蛍光の検査も

使う。自発蛍光は色素上皮細胞の機能を見ており、過蛍光は上皮細胞の機能の低下を見ている。機能が低下すると色素上皮の中のリポフスチンの消化が悪くなり、リポフスチンが溜まってしまう。完全に機能がなくなってしまうと、リポフスチンさえも取り込めなくなって黒くなって低蛍光になる。もう一つ視野検査に加えて網膜電図を用いる。RP1という遺伝子の変異の方で、黄斑が先にやられるパターン。血管の狭小化、色素の沈着が弱い、黄斑のところに萎縮変性がある。視力も右は手の動きがわかるぐらいで左は0.02。OCTでは黄斑がほぼ完全に萎縮している。自発蛍光を取ると萎縮して完全に機能がなくなって真っ暗になっている。網膜電図を取るとフラットになっている。中には全く色素沈着のない人や変性の目立たない人もいる。60歳の男性の例で、両眼の視力は0.8。症状として夜盲がある。血管が細いが、黒い色素沈着が全くない。網膜電図を取るとフラットで出てくるので、無色素性の網膜色素変性だという診断がついた。類縁疾患はなかなか診ることはない。レーバー先天盲は、生まれつきあるいは生まれてすぐに視力が低下する病気である。すぐに網膜の変性が始まって、一気に色素上皮がやられる。OCTでは視細胞もほとんどない、網膜電図で波が全部フラットになってる。原因遺伝子がいくつもあるが、一番典型的なRPE65に対する遺伝子治療がもう始まっている。ルクスターナという薬物で、つい最近保険収載された。次にコロイデレミア、色素変性とほぼ同じパターンで、萎縮がもっと強烈で、強膜とか脈絡膜が透けて見えるぐらい萎縮しており、伴性劣性遺伝である。若い段階から急激に進行するので萎縮の程度が早く強く、予後が悪い。視力はかなり終末まで維持される。しかし、網膜電図を取るとフラットである。キャリアの方では両眼の視力は強制で1.2以上で大きな問題はないが、萎縮を生じた網膜の所見を持つ。網膜電図ではフラットにはなっていないが全体的に振幅がすごく狭くなっている。クリスタリン網膜症は診ればすぐに分かる。特徴的で、閃輝性の結晶状の沈着物が網膜にキラキラしてある。黄色っぽいところが異常ではなくて、この周りがだめになっている。黄斑の部分だけ生きており、視力は

0.4. 網膜電図はかなり落ちたパターンをとる。常染色体劣性遺伝でCYP4V2という遺伝子が原因遺伝子である。OCTではその色素上皮細胞が管状の構造物になる。次は色素性傍静脈網脈絡膜委縮、血管沿いに萎縮してくる。血管沿いに出る変性は非常にゆっくり進むのがこの疾患の特徴。この例は56歳男性で2か月前から急に進行する夜盲を訴え、視力は両眼矯正1.0。眼底写真は異常がない。視野の検査はいろいろなところで中抜けになっており、視野のパターンで悪い所が得られる。網膜電図をとると、ほぼフラットで、その色素変性がゆっくり進むパターンがほとんどである。CTで肺小細胞がんが見られ、血中には抗リカバリン抗体が陽性であった。網膜組織に対する自己抗体が検出されてくることが多い。肺がん、乳がん、胃がん、大腸がんなどいろいろながんでこういったことが起きるので、急に夜盲になったとか、見えが少し悪いという患者は早めに眼科にご紹介いただくとわかるし、眼科で検索してがんが見つかる人もたまにある。腫瘍随伴症というが、自己抗体ができて、その自己抗体が網膜を攻撃する。CAR (cancer-associated retinopathy) では網膜電図がフラットになるが、メラノーマだけは少しくぼんでこの上がりが悪いようなパターンになる。なぜかメラノーマだけは特徴的でMARと呼ばれる。十数年前にわれわれがアジアで初めて見つけた自己抗体があって、それはMARのこういったパターンを呈していた。網膜色素変性の治療については、現状全く治療法がない。病態の解明はかなり進んでおり、視細胞あるいは色素上皮細胞の遺伝子異常が本態であるが、その遺伝子も200、300とすごい数がある。劇症型のタイプに対しては遺伝子治療がまず導入されたが、再生治療については今のところまだである。名古屋の先生と共同で研究しており、視細胞自体の再生は難しいが、色素上皮細胞の再生はかなりうまくいくようになって、網膜の下に入れて、残ってる視細胞を支えるレベルまでできるようになった。欧米ですでに保険収載されている人工網膜もあるが、残っている機能が少しでもないとなかなか機能しないので、ほぼ光のわからない人には全く使えない。

眼の悪い方を支援しようという、ロービジョンケアがある。山口県の視覚障害者は一級が1,354人、25%。一級・二級で大体50%。視覚障害者の8割が65歳以上の高齢者で、外出困難にもなっていて、いろいろな情報も得にくく、社会から孤立するケースも結構ある。家族の負担も大きく、転倒のリスクも上がって大変である。ロービジョンに対しては積極的な治療法はないので、ケアで支援していくのがロービジョンケアであり、自信を持たせる、あるいは生きていく希望を持たせることが大切になる。眼が見えないといっても一人の人間であるということ認識して理解させてあげる。さらにバックアップする制度がいろいろあるので、申請を手伝いし、より良い生活ができるようにというのがわれわれ眼科医の役割である。補助具として遮光眼鏡、拡大鏡、点字、白杖、盲導犬、音声でワードに変換する機器、エンビジョングラスや暗所視支援眼鏡等いろいろあり、社会生活を送りやすくなってきている。ロービジョンのバックアップのために、眼科医と看護師、視能訓練士、歩行訓練士、支援学校の先生たちが集まっていろいろな勉強会をしたり、ビジョンネットワークを作って互いに協力しあったり、情報共有をしている。色素変性並びにその類縁疾患は現在有効な治療法はないが、なんとか保有している機能を最大限に発揮してQOLの向上を目指すためにも、ロービジョンケアに積極的に取り組んでいる。

県下唯一の医書出版協会特約店

医学書専門 井上書店

〒750-0001 山口県下関市下関1-1-1 井上書店
TEL: 083-942-1111 FAX: 083-942-1111
Eメール: info@iino-shoten.co.jp
ホームページ: <http://www.iino-shoten.co.jp/>
お問い合わせ: 083-942-1111 (受付時間: 9:00~18:00)