

学 位 論 文

Doctoral Thesis

論文名： 進行性核上性麻痺の精神症状・行動障害
(Psychiatric and behavioral symptoms in
progressive supranuclear palsy)

著者名： 矢田部 裕介
Yusuke Yatabe

指導教員名： 熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神科学
池田 学 教授

審査委員名： 神経内科学担当教授 内野 誠
病態情報解析学担当教授 安東由喜雄
放射線診断学教授 山下 康行

2011年3月

目次

1. 要旨	1
2. 発表論文リスト	2
3. 謝辞	3
4. 略語一覧	4
5. 研究の背景と目的	6
5-1. 進行性核上性麻痺の一般的事項	6
5-2. 進行性核上性麻痺の臨床診断	6
5-3. 進行性核上性麻痺の臨床像	7
5-4. 進行性核上性麻痺の治療	10
表 1. NINDS-SPSP の臨床診断基準	12
図 1. 自験 PSP 例の画像所見	13
5-5. 前頭側頭型認知症の一般的事項	14
5-6. タウオパチーと TDP-43 プロテイノパチー	14
5-7. 前頭側頭型認知症の臨床診断	15
5-8. 前頭側頭型認知症の臨床像	15
5-9. 前頭側頭型認知症の治療	17
図 2. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の分類	19
表 2. FTLD の神経病理分類	20
表 3. FTD の臨床診断基準	21
図 3. 自験 FTD 例の画像所見	22
5-10. 本研究の目的	23
6. 実験方法	24
6-1. Kumamoto University Dementia Follow-up Registry	24

6-2. 研究対象	24
6-3. 精神症状・行動障害の評価	25
6-4. SPECT 評価	26
6-5. 統計解析	26
表 4. Kumamoto Dementia Follow-up Battery.....	27
表 5. 対象の臨床背景.....	27
7. 実験結果.....	28
7-1. 全般的な精神症状・行動障害	28
7-2. 常同行動	28
7-3. 反社会的行動	28
7-4. 脳血流低下部位	28
図 4. PSP 群と FTD 群の NPI 下位項目スコアの比較.....	29
図 5. PSP 群と FTD 群の SRI 下位項目スコアの比較.....	29
表 6. PSP 群と FTD 群の反社会的行動の頻度	30
表 7. PSP 群と FTD 群の脳血流低下部位の頻度	30
8. 考察.....	31
9. 結語.....	34
10. 参考文献	

1. 要旨

[目的] 進行性核上性麻痺 (PSP) は核上性眼球運動障害、姿勢不安定性、無動、その他のパーキンソニズムを特徴とする神経変性疾患である。PSP は前頭-皮質下回路の損傷の結果、二次的に起こる前頭葉機能障害によりしばしば多彩な認知症症状を呈する。一方、前頭側頭型認知症 (FTD) でも前頭葉機能障害による特徴的な症候がみられ、PSP と FTD は臨床症候のみならず、病理学的背景にもオーバーラップがみられる。しかし、両疾患の精神症状・行動障害を直接比較した研究や、FTD に特徴的とされる常同行動や反社会的行動を PSP で調べた研究はない。本研究では、PSP の精神症状・行動障害を系統的かつ包括的に調査し、FTD と比較することを目的とした。

[方法] 対象は Kumamoto University Dementia Follow-up Registry から選択された PSP 患者 ($N = 10$ 、男性 7 名、女性 3 名、平均年齢 69.0 歳、平均 MMSE スコア 21.4 点) と FTD 患者 ($N = 13$ 、男性 7 名、女性 6 名、平均年齢 66.5 歳、平均 MMSE スコア 18.3 点) の連続例である。精神症状・行動障害は Neuropsychiatric Inventory (NPI)、Stereopy Rating Inventory (SRI)、特定の反社会的行動の有無を調べるためのチェックリストを用いて評価された。さらに、各群の主要脳部位における血流低下の有無を SPECT 画像の視覚的評価にて判定した。

[結果] NPI 合計スコアおよび NPI 下位項目スコアは二群間で有意差を認めず、アパシー、異常行動、脱抑制のスコアが高く、妄想、幻覚、うつのスコアが低いという極めて類似したパターンを示した。一方、SRI 合計スコア ($P = 0.027$)、食行動スコア ($P = 0.041$) においては PSP 群が FTD 群より有意に低い結果であった。また、PSP 群の 50%、FTD 群の 46% に少なくともひとつ以上の反社会的行動がみられ、このうち、不適切な性行動が PSP 群に多い傾向がみられた ($P = 0.068$)。主要脳部位における血流低下の頻度としては、両群とも前頭葉の血流低下が多く、PSP 群の 90%、FTD 群の 100% にみられた。

[考察] 認知症外来における PSP の精神症状・行動障害が FTD と極めて似通っていることが示され、両疾患に共通する症候は前頭葉血流低下と関連していると考えられた。一方、常同行動は PSP で有意に軽度であり、不適切な性行動の多さとともに、PSP と FTD の鑑別に有用な症候である可能性が示唆された。

[結論] PSP はパーキンソン関連疾患という側面のみならず、広範な精神症状・行動障害を呈する疾患でもあることを念頭に置き、治療やケアがなされるべきと考えられた。

2. 発表論文リスト

関連論文

1. Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M.
Neuropsychiatric symptoms of PSP in a dementia clinic.
Psychogeriatrics (in press).

そのほかの論文

1. Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Hinda K, Ikeda M.
Impact of donepezil hydrochloride on the care burden of family caregivers of patients with Alzheimer's disease.
Psychogeriatrics 2009; 9: 196-203.
2. 矢田部裕介, 橋本 衛, 兼田桂一郎, 池田 学 「前頭側頭型認知症」,
日本臨床 2008; 66: 346-52.
3. 矢田部裕介, 橋本 衛, 池田 学 「FTLD/ALS with dementia の臨床概念」,
神経内科 2008; 68: 521-7.
4. 矢田部裕介, 橋本 衛, 池田 学 「BPSD への対応・問題点」,
Geriatric Medicine 2009; 47: 41-5.
5. 矢田部裕介, 橋本 衛, 池田 学 「若年性認知症に対する薬物療法」,
精神科治療学 2010; 25: 1319-28.

3. 謝辞

本研究を行うにあたり、御懇篤なる御指導を賜り、本稿作成にあたっても多大なる御教示、御校閲を賜りました熊本大学生命科学研究部脳機能病態学分野教授、池田学先生に深謝いたします。

終始御指導、御鞭撻を賜りました熊本大学生命科学研究部脳機能病態学分野、橋本衛先生に心より御礼申し上げます。

また、日夜御協力頂きました熊本大学医学教育部神経精神科学分野、兼田桂一郎先生、本田和揮先生、遊亀誠二先生、小川雄右先生、堤志保先生、露口敦子先生、柏木宏子先生、酒井透先生（現 酒井病院）、熊本大学生命科学研究部脳機能病態学分野、上村妙子氏、一美奈緒子氏、勝谷朗子氏（現 ニキハーティーホスピタル）、管真理子氏、熊本県基幹型認知症疾患医療センター、小嶋誠志郎氏、熊本県高次脳機能支援センター、田中希氏に深く感謝いたします。

研究に御理解をいただき、快く協力してくださいました患者および家族の皆様方に深謝申し上げます。

4. 略語一覽

AD, Alzheimer's disease

ADL, Activities of Daily Living

AGD, argyophilic grain disease

aFTLD-U, atypical frontotemporal degeneration with ubiquitinated inclusions

BIBD, basophilic inclusion body disease

BPSD, behavioral and psychological symptoms of dementia

CBD, corticobasal degeneration

CDR, Clinical Dementia Rating

CHMP2B, charged multivesicular body protein 2B

CT, computed tomography

FAB, Frontal Assessment Battery

FLAIR, fluid attenuated inversion recovery

FTD, frontotemporal dementia

FTD-3, frontotemporal dementia linked to chromosome 3

FTLD, frontotemporal lobar degeneration

FTLD-U, frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions

FUS, fused in sarcoma

GDS, Geriatric Depression Scale

GRN, progranulin gene

IADL, Instrumental Activities of Daily Living

IMP, iodoamphetamine

IF, intermediate filaments

MAPT, microtubule associated protein tau

MMSE, Mini-Mental State Examination

MND, motor neuron disease

MPRAGE, magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo

MRI, magnetic resonance imaging

MSA, multiple system atrophy

MSTD, multiple system tauopathy with dementia

NFT-dementia, neurofibrillary tangle predominant dementia

ni, no inclusion

NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease

NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NINDS-SPSP, National Institutes of Neurological Disorders and Stroke-Society for PSP

NPI, Neuropsychiatric Inventory

PA, progressive non-fluent aphasia

PET, positron emission tomography

PiD, Pick's disease

PSMS, Physical Self-Maintenance Scale

PSP, progressive supranuclear palsy

PSP-P, progressive supranuclear palsy-parkinsonism

RS, Richardson's syndrome

SD, semantic dementia

SMQ, Short Memory Questionnaire

SPECT, single photon emission computed tomography

SRI, Stereopy Rating Inventory

SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor

TARDBP, transactive response DNA binding protein

TDP-43, TAR DNA-binding protein of 43kDa

UPS, ubiquitin proteasome system

VCP, valosin containing protein

VPTA, Visual Perception Test for Agnosia

WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised

WMT-GGI, white matter tauopathy with globular glial inclusions

3DSSP, 3- dimensional stereotactic surface projection

9p, genetic locus on chromosome 9p linked to familial amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia

ZBI, Zarit Caregiver Burden Interview

5. 研究の背景と目的

5-1. 進行性核上性麻痺の一般的事項

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) は、1964年に Steele、Richardson、Olszewski によって報告された、核上性眼球運動障害、仮性球麻痺、頸部ジストニア、筋強剛、認知機能障害などを主症状とする神経変性疾患である (Steele et al., 1964)。有病率は10万人に5~6人程度で比較的稀な疾患とされている (Schrag et al., 1999, Kawashima et al., 2004)。男性に比較的多く、好発年齢は55~70歳であるが、40歳代でも発症する (Litvan et al., 1996a)。弧発性 PSP がほとんどであるが、17番染色体上にある microtubule associated protein tau (MAPT) 遺伝子の H1 ハプロタイプとの関連 (Baker et al., 1999) や、chromosome 1q31.1 に関連遺伝子が存在し、常染色体優性遺伝形式を示す家族性 PSP も報告されている (Ros et al., 2005)。

PSP の主要な病理変化は皮質下神経核にあり、大脳基底核から脳幹にかけて病変が分布している。ルイ体、黒質、淡蒼球内節、中脳被蓋、小脳歯状核の変性が最も強く、次いで視床、淡蒼球外節、線条体、中脳網様体、赤核、青斑核、橋被蓋、橋核、下オリーブ核にも病変が広がる (Steele et al., 1964)。PSP では、これらの神経核の神経細胞にタウ蛋白の異常により形成される神経原線維変化が出現する。さらに、グリア細胞にもタウ蛋白異常が起こる。異常なグリアは上・中前頭回や線条体に多く出現し (Matsusaka et al., 1998)、神経原線維変化の分布とは異なっている。PSP に出現する異常なタウは、タウが微小管に結合する部分のアミノ酸配列の繰り返しが4個(4リピート)であることがわかっており、4リピート型タウと呼ばれる。また、細胞内にタウ蛋白が異常沈着するような神経変性疾患をタウオパチー (tauopathy) と総称し、これには PSP の他、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) や一部の前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia)、皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration, CBD) などが含まれる。PSP は臨床症候学的にパーキンソン病 (Parkinson's disease) や CBD、多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) とともにパーキンソン関連疾患に分類されるが、その一方でタウオパチーに含まれ、変性性認知症としての側面をあわせ持つ疾患といえる。

5-2. 進行性核上性麻痺の臨床診断

神経変性疾患の確定診断は患者の死後、神経病理所見をもってなされるのが

通常である。そのため、生前には研究により明らかにされた疾患特異的な症候を組み合わせた臨床診断基準や画像所見を総合的に判断して診断を下すことになる。PSPでは、National Institutes of Neurological Disorders and Stroke-Society for PSP (NINDS-SPSP) の臨床診断基準 (表 1) (Litvan et al., 1996a) が国際的に用いられている。NINDS-SPSP の probable PSP の必須項目としては、40 歳以降の発症で、発症 1 年以内にみられる緩徐進行性の垂直性眼球運動障害および重篤な姿勢不安定が挙げられている。また、possible PSP の必須項目としては、垂直性眼球運動障害もしくは垂直性衝動性眼球運動の緩慢化と発症 1 年以内にみられる著明な姿勢不安定と易転倒性が挙げられている。剖検による確定診断例の検討によって、この診断基準の感度と特異度は、probable PSP では 50% と 100%、possible PSP では 83% と 93% と報告されている (Litvan et al., 1996a)。

MRI や CT などの形態画像では、中脳や橋の被蓋部を中心とした脳幹部の萎縮、第三脳室や脳槽の拡大がしばしばみられる。また、進行とともに前頭葉の萎縮もみられるようになる。MRI 矢状断では、中脳被蓋部が萎縮し、橋底部が比較的保たれる所見が“ハチドリ (hummingbird)” のシルエットに似ていることから hummingbird sign と呼ばれる (Kato et al., 2003)。この所見は PSP に特徴的な形態画像所見とされるが、早期にはみられないことに注意を要する。single photon emission computed tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) などの機能画像では、前頭前野背外側部、前頭葉内側面、前部帯状回を中心とした前頭葉および線条体、中脳の血流/代謝低下を認める (Foster et al., 1988, Johnson et al., 1992, Verrone et al., 2007)。これらの変化は前頭葉の萎縮が明らかとなる前からしばしば認められるため、前頭-皮質下回路の損傷の結果生じる二次的な前頭葉機能低下の存在が考えられている。

5-3. 進行性核上性麻痺の臨床像

臨床経過

初発症状は不定であり、姿勢の不安定さや歩行障害、眼症状といった神経徴候であることが多いが、認知機能障害や精神症状で発症することも稀ではない (Golbe et al., 1988)。PSP ではしばしば転倒を繰り返すが、特に後方への転倒が特徴とされる。すくみ足や小刻み歩行などのパーキンソン歩行がみられることもある。眼症状としては「物がぼやけて見える」や複視の訴えがきかれる。初期から眼球運動障害や頸部後屈の目立つ頸部ジストニアなどの特徴的な症状がみられることは稀であるため、発症して間もない段階では診断が困難であり、パーキンソン病や AD と診断されていることもある (Santacruz et al., 1998)。進行すると嚥下障害や構音障害などの仮性球麻痺が出現し、認知機能障害も目立

つようになる。末期には歩行や起立も困難となり、肺炎などの合併症で死亡することが多い。PSP の平均罹病期間は 6.6 年とされる (Litvan et al., 1996a)。

皮質下性認知症

PSP では認知機能障害や精神症状・行動障害がしばしばみられ、これらの症状は 8% の例で初発症状として出現し、過半数の例では発症 1 年以内に認めると報告されている (Litvan et al., 1996a)。また、PSP 患者のおよそ 60~70% が経過の中で認知症を呈すると報告されている (Pillon et al., 1991, Daniel et al., 1995)。

PSP の認知症症状の特徴は 1974 年に Albert らによって記載された皮質下性認知症 (subcortical dementia) という概念とともに知られるようになった (Albert et al., 1974)。すなわち、1) すでに得られている知識を状況に応じて操作し、うまく活用する能力の障害、2) 思考過程、情報処理過程の緩慢化、3) 記憶の消失ではなく、すぐに思い出すことができない「失念」というタイプの記憶障害、4) 無感動、無気力、幼稚化、抑制欠如、怒り発作といった人格と感情の障害、5) 注意力の障害、6) 意欲の障害であり、これらの症状の背景に基底核や脳幹などの皮質下核の障害を想定し、皮質下性認知症の概念が提唱された。また、皮質下性認知症の症状は前頭葉症候群の臨床特徴とも一致するため、前頭-皮質下回路の機能的障害が想定されてきた。当初、皮質下性認知症である PSP では、皮質性認知症でみられるような失語や失認、失行などの大脳単症状はみられないとされていたが、その後の研究によりこれは誤りであることが確認されている。PSP を系統的に調査した報告では 40% に失行 (典型的には観念運動失行) を認め (Leiguarda et al., 1997, Pharr et al., 2001)、PSP 病理に伴う非流暢性失語もよく知られている (Josephs et al., 2006)。近年では PSP の認知症症状を前頭葉性の認知症として捉える考え方が優勢となっている。

前頭葉機能障害

上述してきたように PSP では前頭葉が障害され、遂行機能障害や注意障害などの認知機能障害を呈する。遂行機能障害は早期から起こるとされ (Pillon et al., 1991)、Wisconsin Card Sorting Test や Trail Making Test、Frontal Assessment Battery (FAB)、語流暢性課題などの遂行機能検査において低成績を示す (Dubois et al., 1988, Pillon et al., 1991, Robbins et al., 1994, Paviour et al., 2005)。また、PSP 患者の遂行機能障害は、疾患重症度の変わらないパーキンソン病、MSA、ハンチントン病 (Huntington's disease) よりも高度であり (Pilon D et al., 1991, Soliveri et al., 2000)、情報処理過程の緩慢さは運動緩慢とは独立して起こることも知られている (Dubois et al., 1988, Pirtosek et al., 2001)。このほかにも、前頭葉性の障害として、目の前にあるものに手を伸ばそうとする視覚性探索行動や強迫的な物品の

使用行為、模倣行為、把握反射などがみられることもある。

精神症状・行動障害

いくつかの研究が PSP 患者では前頭-皮質下回路の損傷に伴いアパシーや脱抑制を呈すると示唆している (Litvan et al., 1996b, Lulisevsky et al., 1996, Aasland et al., 2001)。アパシーによる興味や関心の喪失、意欲の低下、無気力、自発性の低下はしばしば早期からみられ、うつと捉えられることもある。一方で、PSP では実際にうつが多いとする研究報告 (Borroni et al., 2008, Schrag et al., 2010) や大うつ病と診断され得る症例も多いという報告もある (Menza et al., 1995)。統合失調症様の病像を呈した PSP の症例報告 (Ovsiew et al., 1993) もあるが、幻覚や妄想などの精神病様症状を呈することは稀とされる (Josephs et al., 2003)。進行期には特に誘因なく突然昏迷様状態となり、外部の刺激に無反応となる挿間性昏迷様状態を呈することがある (Sasayama et al., 2007)。

Richardson's syndrome と PSP-parkinsonism

Williams らは病理学的に PSP と診断された 103 例の臨床所見、生化学的所見などを詳細に検討し、早期から典型的な神経症状や認知機能障害を呈する Richardson's syndrome (RS) と、早期には振戦などのパーキンソン症状が非対称性にみられ、レボドパに対する反応性を認める PSP-parkinsonism (PSP-P) の 2 型に分類できることを提唱した (Williams et al., 2005)。RS 型は 54%に相当し、男性に多く、平均罹病期間も 5.9 年と短いのにに対し、32%が該当した PSP-P 型は性差を認めず、平均罹病期間も 9.1 年と長かった。生化学的な検討においても 4 リピートタウ/3 リピートタウ比が RS 型では 2.28 であったのにに対し、PSP-P 型では 1.63 と 4 リピートタウの割合が低かった。PSP-P 型も進行すれば姿勢不安定性や転倒、認知機能障害など、RS 型で早期からみられるような典型的な PSP の症候の出現率が増加するとされる。

進行性核上性麻痺の自験例

ここでわれわれの認知症専門外来を受診した PSP の自験例を提示する。

[症例] 70 歳、男性、右利き。

[主訴] 物忘れ、異常行動。

[既往歴] 特記すべき事項なし。

[家族歴] 認知症、精神疾患、神経疾患の家族歴なし。

[生活歴] 高等学校卒業後、定年まで自衛官として勤務していた。初診時は妻との二人暮らし。焼酎 2~3 合/日の飲酒歴、40 本/日×15 年間の喫煙歴がある。

〔現病歴〕 元来、活発で冗談が好きな性格であったが、X-1年1月頃から意欲低下が出現し、趣味をしなくなり、新聞を読まなくなった。家族がゴミ箱に捨てたゴミをわざわざゴミ捨て場まで持って行ったり、食料を大量にため込むといった行動変化もみられるようになった。同年4月頃からは日時を間違えるなどの見当識障害も出現した。同年5月頃から書類をうまく作成できなくなり、金銭の管理が難しくなった。同年11月頃からはしばしば物（鍵や通帳、免許証など）を探し回るようになった。また、銀行に毎日3回行き、1000円ずつ引き下ろすといった常同行動がみられるようになった。同年12月頃からはそれまで出来ていた料理の方法を間違えるようになった。家族の勧めで近医の精神科病院を受診したところ、認知症スクリーニング検査にて認知症レベルであり、頭部CTでは脳萎縮を認め、ADと診断され、donepezilによる治療が開始された。donepezilを3mg/日から5mg/日に増量したところ、スポーツジムから上半身裸のまま出てきたり、衝動的に自転車で外出するといった行動がみられるようになった。X年2月には自転車で外出し、1時間後に高速道路上で警察に保護された。同年3月からはdonepezilが10mg/日に増量されたが、振戦、発汗、流涎を認めるようになった。自転車での徘徊も増えたため、risperidone 1mg/日が開始となったが、約2週間後には筋強剛、無動、姿勢反射障害が顕著となり、さらに1週間後には起き上がれない状態となった。パーキンソン症状に対してbiperidenが投与されたが、せん妄状態が出現したため、同年10月に当科認知症専門外来を受診となった。

〔診察所見〕 礼節は保たれるが、神経心理検査時など混乱し始めると大声で叫ぶ様子がみられた。病識は乏しく、受診の理由は「膝が悪くて」と語った。診察医の名前と名札の隠した場所を10分後に再生可能であるなど、記憶障害は比較的軽度であった。模倣行動や保続を認め、遂行機能検査はいずれも低成績であった。神経学的には、人形の目現象を伴う垂直性眼球運動障害、頸部・四肢・体幹の筋強剛および無動、頸部の安静時振戦を認めた。歩行は小刻みで腕振りが減少しており、後方に顕著な姿勢反射障害を認めた。

〔画像所見〕 頭部MRIでは中脳被蓋、前頭葉に軽度の萎縮を認め、SPECTでは前頭葉優位の血流低下パターンがみられた（図1）。

5-4. 進行性核上性麻痺の治療

PSPを根治したり、進行を完全に止めるような治療（disease modifying therapy）は知られておらず、PSPの治療としては神経症状や精神症状に対する対症的な薬物療法、および運動障害や言語障害に対する理学療法が主体となる。

上述したようにPSP-P型であれば初期には運動障害に対してレボドパの効果

も期待できるが、典型的な PSP 例であれば、臨床診断基準の支持的項目にも挙げられているようにレボドパ反応性は不良である (Litvan et al., 1996a)。三環系抗うつ薬である amitriptyline が気分症状のみならず運動症状へも有効であったとする報告もある (Newman, 1985, Engel, 1996)。AD 治療薬である donepezil の二重盲検クロスオーバー試験では、認知機能の若干の改善を認めたが、日常生活動作や運動機能の低下がみられており (Litvan et al., 2001)、臨床場面で使用されるには至っていない。興奮や脱抑制などの精神症状に対してはしばしば抗精神病薬が使用されるが、これらの薬剤は転倒や誤嚥のリスクを増加させる可能性があり、極めて慎重に使用されるべきであろう。

表 1. NINDS-SPSP の臨床診断基準 (Litvan et al., 1996a から引用、著者訳)

probable PSP

緩徐進行性疾患
40 歳以降発症
垂直性の核上性眼球運動麻痺と発症後 1 年以内に生じる転倒を伴う著明な姿勢不安定
除外診断に記載されているような上記症状を生じうる他の疾患がないこと

possible PSP

緩徐進行性疾患
40 歳以降発症
垂直性眼球運動障害を認めるか、あるいは垂直方向の衝動性眼球運動障害の緩徐化と
発症後 1 年以内に生じる転倒を伴う著明な姿勢不安定の両者を認める
除外診断に記載されているような上記症状を生じうる他の疾患がないこと

definite PSP

probable PSP か possible PSP の診断基準を満たし、組織病理学的に典型的な PSP の証
拠を認めるもの

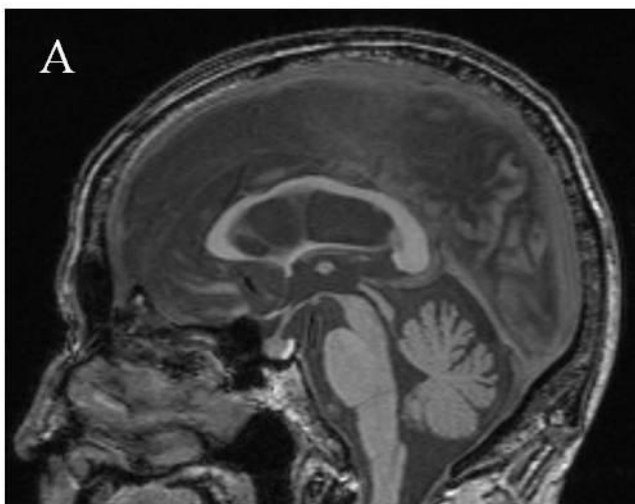
PSP の補助診断基準

対称性の無動あるいは固縮、遠位よりも近位で強い
異常な頸の姿勢、特に後屈
ドパミン治療に反応しないか反応が少ないパーキンソン症候
早期からの嚥下障害と構音障害
以下の内 2 つ以上を含む早期発症の認知機能障害: 無為、抽象的思考障害、語流暢性の
低下、利用行動あるいは模倣行動、前頭葉解放徴候

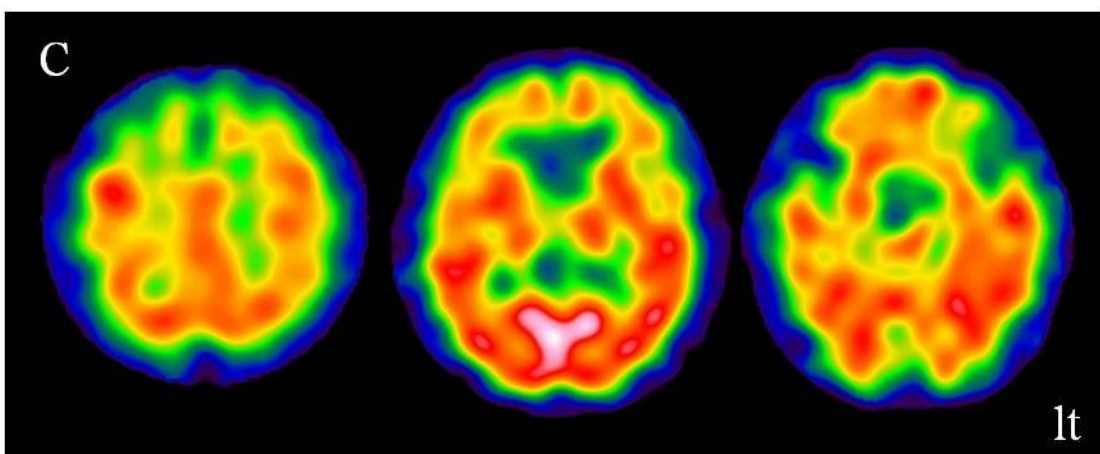
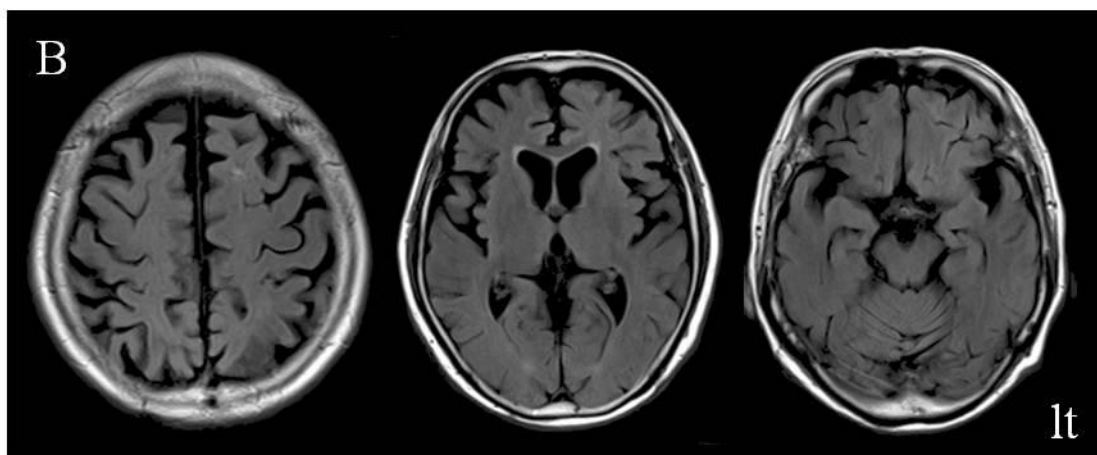
PSP の除外基準

最近の脳炎の病歴
他人の手徴候、皮質性感覚障害、局所性の前頭葉あるいは側頭頭頂葉の萎縮
ドパミン治療によらない幻覚あるいは妄想
アルツハイマー病型の皮質性認知症(重度の健忘と失語あるいは失認。NINCDS-ADRDA
基準に依拠)
著明で早期からの小脳症状、あるいは著明で早期からの説明できない自律神経異常(著明
な低血圧と排尿障害)
重度で非対称性のパーキンソン病徴候(無動)
関連する形態的異常の神経放射線学的証拠(基底核あるいは脳幹の梗塞、葉性萎縮)
polymerase chain reaction により確認された Whipple 病

図1. 自験PSP例の画像所見



A : MPRAGE画像矢状断。中脳被蓋は軽度に萎縮している。
B : FLAIR画像冠状断。前頭葉に軽度の萎縮を認める。
C : ¹²³I-IMP-SPECT画像。前頭葉優位の血流低下パターンがみられる。



5-5. 前頭側頭型認知症の一般的事項

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia, FTD) は、社会や自分自身に対する無関心といった人格変容、常同的・脱抑制的な行動障害をもって潜行性に発症し、進行性に経過して末期には無言無動状態に至る変性性認知症である。従来、前頭葉優位型ピック病と呼ばれていた疾患群にほぼ相当する。FTD と似た用語として前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) があるが、これは FTD のみならず、言語症状を主徴とする従来の側頭葉優位型ピック病にほぼ相当する非流暢性進行性失語 (progressive non-fluent aphasia, PA)、意味性認知症 (semantic dementia, SD) をも含めたより包括的な臨床症候群を指す (図 2) (Neary et al. 1998)。

疫学的には FTD の 6 割程度が男性とされ、主として初老期の 50~60 代に発症する。発症後の平均寿命はおよそ 10 年以内とされるが、運動ニューロン疾患 (motor neuron disease, MND) を伴うタイプでは 5 年以内とされている。本邦ではほとんどの例が孤発性であるが、欧米では 30~50% 程度に家族歴を認める (Ratnavalli et al., 2002) など、地域差がみられる。家族性 FTD の原因遺伝子としてはこれまでにタウ (Hutton et al., 1998)、VCP (Watts et al., 2004)、CHMP2B (Skibinski et al., 2005)、プログラニューリン (Cruts et al., 2006, Baker et al., 2006) が同定されている。

5-6. タウオパチーと TDP-43 プロテイノパチー

1892 年~1906 年かけて Arnold Pick がピック病の原型を記載し、1911 年に Alois Alzheimer によってピック球の記載を経て、1926 年に Onari と Spatz が脳の限局性萎縮の状態に対してピック病と名づけた (Onari & Spatz, 1926)。この古典的ピック病では報告例のすべてにピック球が存在したわけではなく、診断に際してその存在はあまり重視されていなかった。実際、ピック病と診断された症例の約半数にはピック球は認めなかった (Ikeda, 2000)。その後、タウ陽性封入体であるピック球が出現しない症例のほとんどにユビキチン陽性封入体が出現することがわかり、こうした症例はタウ陰性ユビキチン陽性封入体を有する FTLD 群 (FTLD with ubiquitinated inclusions, FTLD-U) と総称されるようになった。さらに、近年、このユビキチン陽性封入体の構成蛋白が TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) であることが判明した (Arai et al., 2006, Neumann et al., 2006)。現在、病理学的な FTLD は、タウ陽性封入体を有するタウオパチー群である FTLD-tau と、TDP-43 陽性の TDP-43 プロテイノパチー群である FTLD-TDP に大別されており、PSP は CBD やタウ陽性 FTD とともに FTLD-tau に病理分類され

るに至っている（表 2）（Mackenzie et al., 2009, 2010）。なお、タウ陽性 FTD とタウ陰性 TDP-43 陽性 FTD の症候学的な差異はなく、臨床的にこれらを区別するのは事実上不可能である。

5-7. 前頭側頭型認知症の臨床診断

PSP と同様に、変性性認知症である FTD を生前確定診断できるようなバイオマーカーは知られていない。臨床場面においては特徴的な経過と症候を捉え、神経心理学的検査、画像検査を判断材料とし、総合的に診断を下すことになる。

表 3 に、1998 年に示された FTD の臨床診断基準（Neary et al., 1998）を示す。これによると、FTD と診断するには 1) 症状は潜行性に発症し徐々に進行、2) 社会的対人行動の早期からの障害、3) 自己行動の統制の早期からの障害、4) 早期からの情意鈍麻、5) 早期からの病識欠如のすべてを満たす必要がある。この診断基準と剖検例による病理診断との一致率は、感度 85%、特異度 99%と報告されており、信頼性・妥当性の高い診断基準となっている（Knopman et al., 2005）。

脳前方部の限局性萎縮を捉えるという点では、CT や MRI が診断に有用である。萎縮に左右差を認めることが多いが、左右ほぼ均等に萎縮している症例もある。また、MRI において T2 強調画像とプロトン強調画像で脳萎縮部位の白質信号強度が増加することがあり、この所見は皮質下グリオーシスを反映しているとされる（Kitagaki et al., 1997）。SPECT や PET といった脳機能画像では、前頭部の血流／代謝の著明な低下がみられる。

5-8. 前頭側頭型認知症の臨床像

認知機能障害

FTD では遂行機能を含め、判断、問題解決能力、注意、抽象的思考、思考の柔軟性などの前頭葉機能の障害を示す（Neary et al., 2005）。言語面では発話量が減少し、発話内容の簡素化がみられ、左側前頭葉に障害が強い場合は超皮質性運動失語を呈する。日常生活場面での記憶障害は目立たないが、記憶検査では得点が低いことが多く、課題の取り組みに対する意欲低下、集中力低下などが関与していると考えられる。AD で障害される視空間認知や構成機能は通常保たれる。したがって、早期から記憶や構成の障害を認める場合は、例え行動障害が目立っていても FTD 以外の疾患を考慮すべきである。

精神症状・行動障害

FTD では病初期より病識に乏しくなっており、自身の変化にまったく気づい

ておらず、また関心もない。他者への関心も減弱し、自ら他人に話しかけようとする様子はほとんど観察されない。さらに、他者と喜びを分かち合ったり、他者の心を押し量ろうとしなくなるため、妻が病気で臥せていても構わず食事を作るように命じたりする。これは他者が自分のことをどう考えているのかという視点が障害される結果と推測され、心の理論 (theory of mind) の障害との関連が考えられている (Gregory et al., 2002)。情動面では多幸性を示すことが多い一方で、焦燥感が強く、不機嫌を呈している場合もある。病期が進行するとともに自発性が低下し、アパシーが前景に立ってくる。また、いずれの病期においても、幻覚や妄想などの精神病様症状の出現は極めて稀である。

行動面の特徴的な変化としては、脱抑制・反社会的行動や常同行動、食行動異常がしばしばみられる。周囲への気配りもなく欲求のおもむくままに行動するわが道を行く行動 (going my way behavior) が知られており、精神的な抑制が解除されることで万引きや盗食、交通ルール違反がみられることもある。常同行動は初期から高頻度に認められる症状であり、毎日、決まった時間に決まったことをする時刻表的な生活や、同じコースは延々と歩き続ける常同的周遊 (roaming)、同じ内容の話を繰り返し何度も話し続ける滞続言語、特定の単語を反復して言い続けたり書いたりする同語反復がみられる。進行期には手で膝を絶えずさすり続けたり、手をパチパチと叩き続けたりする反復運動がみられる。常同性が食行動におよぶと、特定の食べ物ばかりを好んで食べたり、同じメニューの料理ばかりを作るといった行動がみられる。また、甘い物や濃い味つけの料理への嗜好の変化や大食がしばしば認められる (Ikeda et al., 2002)。常同行動や食行動異常は AD との鑑別に特に有用な症候とされる (Bozeat et al., 2000)。

また、被影響性が亢進し、外的刺激に対して反射的に処理、反応してしまうようになる。日常生活場面では、介護者が立ち上がるとつられて立ち上がる模倣行為 (imitation behavior) や、看板などの目に入る文字を読み上げる強迫的音読、眼前に置かれた品物を指示なしに使用しようとする使用行動がみられる。模倣行為も AD との鑑別に有用な症候とされる (Shimomura et al., 1998)。

前頭側頭型認知症の自験例

われわれの認知症専門外来を受診した FTD の自験例を提示する。

[症例] 65 歳、女性、右利き。

[主訴] 徘徊、転倒。

[既往歴] 特記すべき事項なし。

[家族歴] 認知症、精神疾患、神経疾患の家族歴なし。

[生活歴] 最終学歴は高等学校卒業。主婦。現在は夫と二人暮らし。飲酒喫煙歴はない。

〔現病歴〕 元来社会的で明るい性格であったが、X-5年頃から、物忘れや根気のなさ、集中が続かないといった症状がみられるようになった。洗濯物を1~2個干すと、すぐに家から出て行き、駄菓子屋や神社などの決まったコースを毎日散歩するようになった。X-3年、近医を受診し、FTDと診断された。週4回のデイサービスが導入されたが、休みの日でも常同的にデイサービスに行こうとするなどみられた。X-1年頃から夫や長女の顔がわからなくなり、見ず知らずの他人を知人と間違え、声を掛けるようになった。また、食べ物を飲み込まずに延々と口の中で咀嚼し続けるため、1回の食事に数時間かかるようになった。毎日の散歩で道に迷うことはなかったが、X年春頃から外出先で転倒して救急搬送されることが頻回に繰り返されたため、在宅ケアの相談目的にX年7月、当科受診となった。

〔診察所見〕 多幸的でへらへらとしており、化粧や整容に無頓着な様子が見受けられた。常に手で膝を擦り続ける常同的な運動を認めた。神経学的には把握反射陽性以外に異常所見を認めなかった。質問をしてもよく考えずに「分かりません」や「知りません」と即答することが多く、神経心理検査は低得点であった。診察医が本人に向かってVサインをしてみせると真似をし、真似が出来ないように患者の手を抑えていても診察医の手を強引に振りほどいて真似をするなど、被影響性の亢進がみられた。診察中は何度も席を立とうとするなど落ち着かず、診察の終了を告げると、挨拶もせず部屋を飛び出していった。

〔画像所見〕 MRIでは右優位の前頭側頭葉の著明な萎縮を認め、SPECTでは萎縮部位に一致した血流低下を認めた(図3)。

5-9. 前頭側頭型認知症の治療

FTDに関しても根治的な治療法はいまだ存在しないため、ケアを主体とした対症的な薬物療法が行われている。激しい行動障害を呈する症例に対してolanzapine (Morreti et al., 2003)、risperidone (Curtis et al., 2000)、aripiprazole (Fellgiebel et al., 2007)などの非定型抗精神病薬の有効性が報告されている。また、常同性に基づくFTDの行動特徴とセロトニン作動系との関連が以前より指摘されており、前頭側頭皮質、視床下部におけるセロトニン結合能の低下ないしは前頭側頭皮質における後シナプス性セロトニン受容体の錐体細胞の選択的減少などが常同行動発現に関連することが示唆されている (Yang et al., 2001, Engelborghs et al., 2004, Huey et al., 2006)。さらに、FTDと類似した行動特徴を有する強迫性障害や神経性大食症に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) が有効であるなどの理論背景から、FTDの常同行動に対するSSRIの効果が検討され、有効性が報告されている (Swartz et al.,

1997, Ikeda et al., 2004)。また、セロトニン 2A アンタゴニスト／再取り込み阻害薬である trazodone についても、食行動異常や興奮、抑うつに対する効果が報告されている (Lebert et al., 2004)。

FTD 患者では初期から病識が欠如しているため、ケアや治療の導入・継続自体が困難なこともあるが、このような場合、ルーチン化療法が有効とされる (Tanabe et al., 1999)。これは、FTD 患者では知覚、運動機能、視空間認知、手続き記憶が保たれる点に着目し、これに常同性や被影響性を利用して適応的な作業を日課に組み込む手法である。デイケア導入にあたっては担当スタッフや作業療法を行う場所を変えず、ケアを全般的に常同化することで導入を図る。すぐに作業にとり掛かれるように道具や材料をあらかじめ用意しておき、患者が立ち去ろうとするときには被影響性の亢進を利用して道具を手渡すなどして対処する。本人の趣味などが日課に組み入れられれば、患者はその行為に没頭するため、その間は行動障害も減少し、介護負担の軽減につながる。

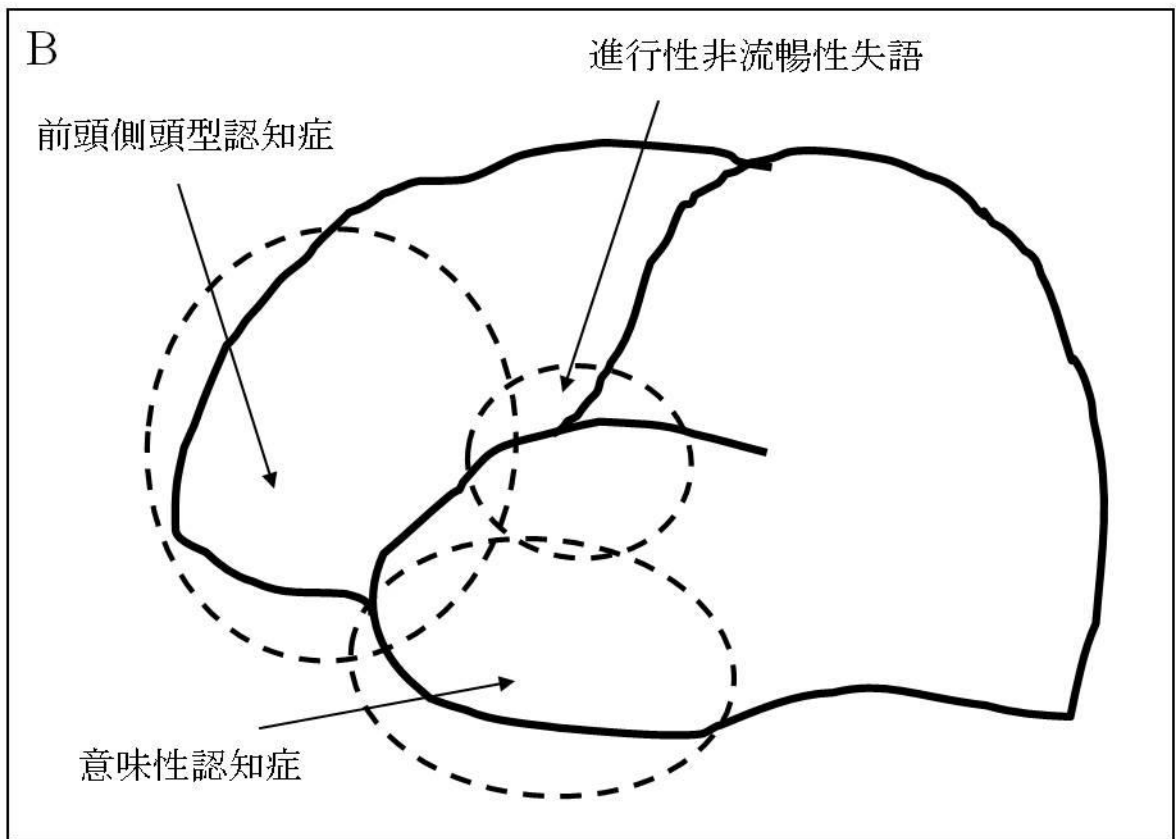
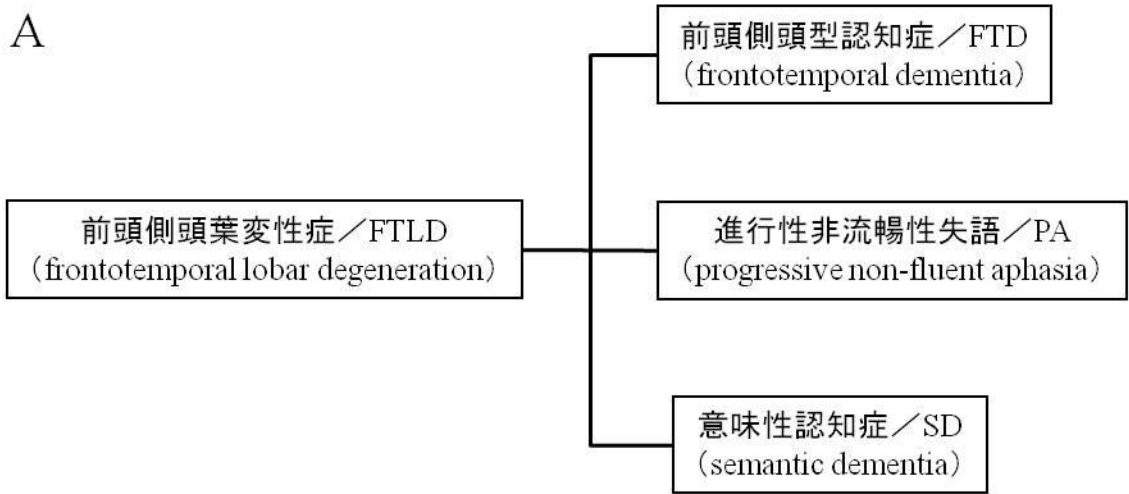


図2. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の分類

Aは FTLDの下位分類を、Bは各臨床類型の主たる脳萎縮部位を示す。円内が各臨床類型の主たる病変部位に対応する。

表 2. FTLD の神経病理分類 (Mackenzie et al., 2010 から引用)

主要分類	病理サブタイプ	関連遺伝子
FTLD-tau	PiD	<i>MAPT</i>
	CBD	
	PSP	
	AGD	
	MSTD	
	NFT-dementia	
	WMT-GGI	
	Unclassifiable	
FTLD-TDP	Type 1-4	<i>GRN</i>
	Unclassifiable	<i>VCP</i>
		9p <i>TARDBP</i>
FTLD-UPS	FTD-3	<i>CHMP2B</i>
FTLD-FUS	aFTLD-U	<i>FUS</i>
	NIFID	
	BIBD	
FTLD-ni		

aFTLD-U, atypical frontotemporal degeneration with ubiquitinated inclusions; AGD, argyophilic grain disease; BIBD, basophilic inclusion body disease; CBD, corticobasal degeneration; CHMP2B, charged multivescicular body protein 2B; FTD-3, frontotemporal dementia linked to chromosome 3; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; FUS, fused in sarcoma; GRN, progranulin gene; IF, intermediate filaments; MAPT, microtubule associated protein tau; MSTD, multiple system tauopathy with dementia; NFT-dementia, neurofibrillary tangle predominant dementia; ni, no inclusion; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease; PiD, Pick's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; TARDBP, transactive response DNA binding protein; TDP, TDP-43; UPS, ubiquitin proteasome system; VCP, valosin containing protein; WMT-GGI, white matter tauopathy with globular glial inclusions; 9p, genetic locus on chromosome 9p linked to familial amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia

表 3. FTD の臨床診断基準 (Neary et al., 1998 から引用、著者訳)

人格変化と社会的接触性の障害が病初期および全疾患経過を通じ優勢な特徴である。認知、空間的
技能、行為、記憶などの道具的機能は正常か比較的良好に保たれる

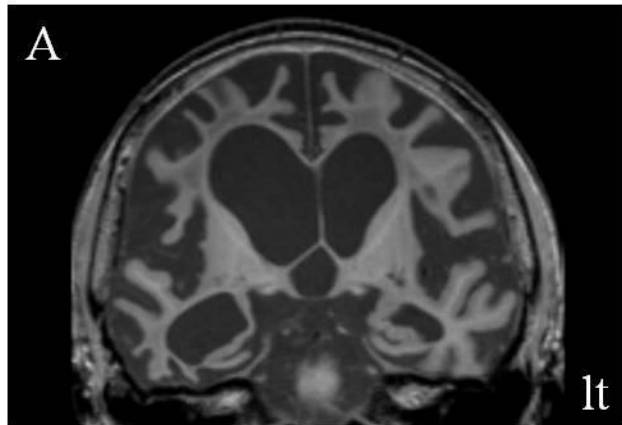
I. 中核的特徴(すべて必要)

- A. 潜行性に発症し徐々に進行する
- B. 早期からの社会的対人関係の低下
- C. 早期からの対人接触の調整障害
- D. 早期からの情動の鈍麻
- E. 早期からの病識の低下

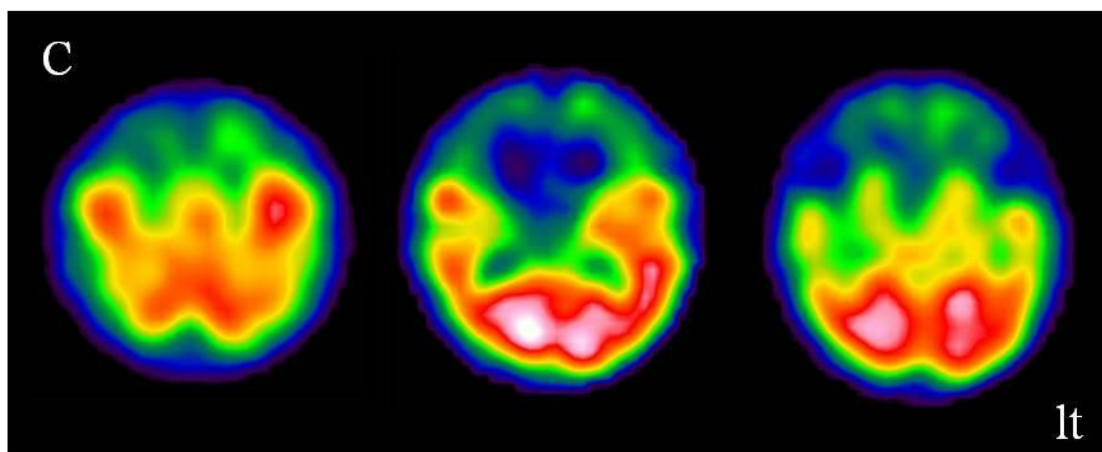
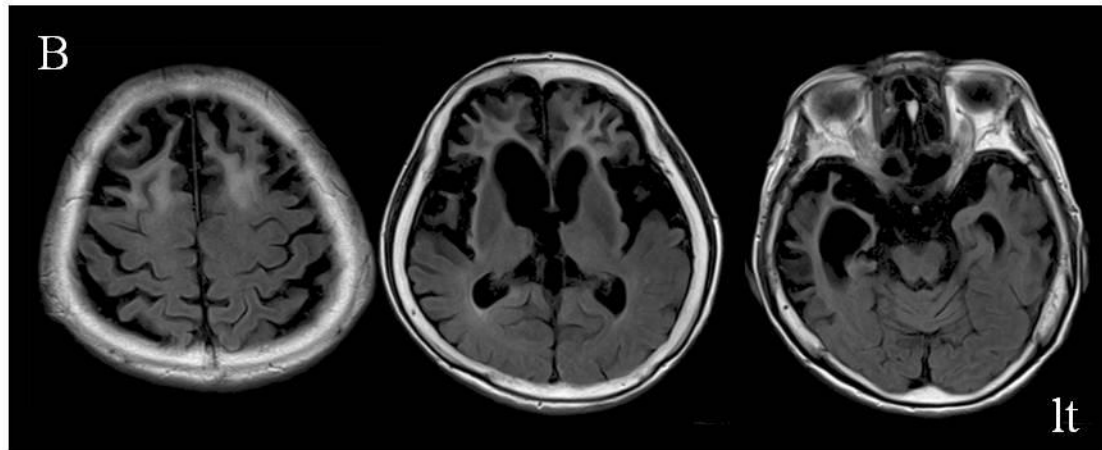
II. 支持する診断的特徴

- A. 行動異常
 - 1. 自己の衛生や整容の障害
 - 2. 思考の硬直化と柔軟性の消失
 - 3. 易転導性と維持困難
 - 4. 口唇傾向と食行動変化
 - 5. 保続的、常同的行動
 - 6. 利用行動
 - B. 発話と言語
 - 1. 発話量の変化
 - a. 自発性の低下と発話の簡約化
 - b. 発話の亢進
 - 2. 常同的発話
 - 3. 反響言語
 - 4. 保続
 - 5. 緘黙
 - C. 身体所見
 - 1. 原始反射
 - 2. 失禁
 - 3. 無動、固縮、振戦
 - 4. 低くかつ不安定な血圧
 - D. 検査所見
 - 1. 神経心理検査: 重度の健忘、失語、空間認知障害を伴わない有意な前頭葉テストの障害
 - 2. 脳波検査: 臨床的に明らかな認知症が存在するにも関わらず通常の脳波検査では正常
 - 3. 脳画像検査(形態および/または機能画像): 著明な前頭葉および/または前部側頭葉の異常
-

図3. 自験FTD例の画像所見



A : MPRAGE画像矢状断。前頭側頭葉、内側側頭葉に左側優位の強い萎縮を認める。
B : FLAIR画像冠状断。前頭葉の白質信号強度が増強している。
C : ¹²³I-IMP-SPECT画像。前頭側頭葉に左側優位の血流低下を認める。



5-10. 本研究の目的

これまでも PSP ではアパシーや脱抑制が優勢であるとの報告がなされており、これらの精神症候は FTD とのオーバーラップがみられる。一方、FTD では脱抑制やアパシーに加え、常同行動や反社会的行動をしばしば呈するが、PSP において、これらの行動障害を系統的に調査した研究はない。さらに、PSP と FTD は、ともに前頭葉機能障害に由来する症候を呈し、病理学的にも FTLD-tau に分類されるタウオパチーであるなど、臨床症候のみならず病理学的背景に至るまでオーバーラップがみられるが、両疾患の精神症状・行動障害を直接比較した研究はない。

疾患特有の精神症状・行動障害を明らかにすることは、これらの疾患の鑑別や適切な神経精神症状のマネジメントを選択するのに有用であるだけでなく、症候の神経基盤を検討するうえでも重要な根拠となる。本研究では、**Kumamoto Dementia Follow-up Registry** を用いて PSP の包括的な精神症状および行動障害を調べ、FTD と比較することを目的とした。

6. 実験方法

本研究は熊本大学倫理委員会の承認を得て行った。また、本研究の対象はデータベース（Kumamoto University Dementia Follow-up Registry）から選択されたが、データベース登録に際して、すべての患者もしくは家族に「認知症に関する横断的および縦断的症候学的研究」への参加の同意を書面で得ている。

6-1. Kumamoto University Dementia Follow-up Registry

2007年4月に開設された熊本大学医学部附属病院神経精神科・認知症専門外来では、認知症を疑われた初診患者に対して、2名の認知症および老年精神医学の専門医による神経精神医学的診察、Mini-Mental State Examination（MMSE）（Folstein et al., 1975）や Clinical Dementia Rating（CDR）（Hughes et al., 1982）を含む神経心理学的検査（表4）、Neuropsychiatric Inventory（NPI）（Cummings et al., 1994）などの神経行動学的検査（表4）、血液検査（甲状腺ホルモン、ビタミンB1、B12、葉酸を含む）、頭部MRIもしくはCT、SPECTを前向きに施行している。これらの診察、検査結果をもとに国際的にコンセンサスの得られた臨床診断基準を用いて診断がなされ、熊本大学における認知症の横断的および縦断的症候学的研究への参加の同意を書面で得た全例に対して病歴、神経所見、検査結果、画像検査所見、診断、転帰を一定の基準で Kumamoto University Dementia Follow-up Registry へ登録している。

6-2. 研究対象

本研究では2007年4月から2010年9月の期間に Kumamoto University Dementia Follow-up Registry にエントリーされた連続例（ $N = 975$ ）から下記の選択／除外基準を満たした PSP の連続例（ $N = 10$ ）および FTD の連続例（ $N = 13$ ）を対象とした。PSP の診断は NINDS-SPSP の probable PSP の診断基準（表1）（Litvan et al., 1996a）に基づいてなされた。FTD の診断は国際ワーキンググループによる FTLD の臨床診断基準（表3）に基づいてなされた。また、1) 他の神経疾患や重篤な身体疾患を合併する患者、2) 発症に先立つ精神病性疾患や物質乱用の既往がある患者、3) 頭部 MRI もしくは CT で精神機能に影響を及ぼすような局所脳病変が確認される患者、4) 信頼できる情報提供者がいない患者、5) 本人もしくは家族から研究参加への同意が得られない患者については除外した。

対象の臨床背景を表5に示した。二群間において、性別、年齢、教育年数、

罹病期間、MMSE や CDR 重症度で示される疾患重症度に統計学的有意差は認めなかった。

6-3. 精神症状・行動障害の評価

本研究では、以下の尺度を用いて対象の包括的な精神症状・行動障害を評価し、二群間において比較検討を行った。

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)

NPI は、認知症に伴う精神症状・行動障害 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) のうち、「妄想」、「幻覚」、「興奮」、「うつ」、「不安」、「多幸」、「アパシー」、「脱抑制」、「易刺激性」、「異常行動」の計 10 項目について、介護者の構造的インタビューに基づき評価を行う尺度であり、日本語版は博野らによって標準化されている (Hirono et al., 1997)。それぞれの下位項目に、主質問と下位質問が用意されており、主質問により該当 BPSD の存在が疑われる場合には、下位質問を実施してその有無を確認する。症候が存在する場合はその頻度を 1~4 の 4 段階で、重症度を 1~3 の 3 段階で各症候につき用意された基準に従って判定し、頻度×重症度を算出して各症候のスコアとする。さらに、各症候のスコアを合計して NPI 合計スコアを算出する。したがって NPI 合計スコアは 0~120 の範囲をとる。

Stereotypy Rating Inventory (SRI) (Shigenobu et al., 2002)

SRI は、FTLD 患者にしばしば認められる常同行動を評価する尺度である。本来、FTLD 患者の常同行動に対する SSRI の臨床治験を念頭において開発された。SRI では広範な強迫・常同行動を捉えられるように、「食行動」、「周遊」、「言語」、「動作・行動」、「生活リズム」の 5 項目について、NPI の評価方式に準じて判定する。すなわち、症候が存在する場合は頻度 (1~4) ×重症度 (1~3) を算出して各症候のスコアとし、各症候のスコアを合計して SRI 合計スコアを算出する。したがって SRI 合計スコアは 0~60 の範囲をとる。

Antisocial Behavior Checklist

NPI や SRI などの標準化された BPSD 評価尺度のみでは、前方型認知症でしばしば問題となる反社会的行動を十分に評価できないため、半構造化された介護者インタビューを実施し、特定の反社会的行動の有無を評価した。Antisocial Behavior Checklist には、先行研究 (Miller et al., 1997, Nakano et al., 2006) に基づき、FTD 患者でしばしばみられるとされる「万引き」、「交通法規違反」、「暴力」、

「不適切な性行動」、「放尿」の5項目が含まれる。

6-4. SPECT 評価

各群における精神症状・行動障害の基盤となる脳機能低下部位を推定する目的で、対象の主要な脳部位（前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核／視床、小脳／脳幹）における血流低下の有無を比較した。SPECT 断層画像および三次元定位脳表面投射画像（3-dimensional stereotactic surface projection, 3DSSP）を中枢神経画像読影に熟練した2名の神経精神科医が読影し、2名の一致をもって当該脳部位の血流低下の有無を判定した。2名の読影した結果が一致しない場合は、協議を行い、2名のコンセンサスを得たうえで血流低下の有無を確定した。

6-5. 統計解析

二群間の年齢、教育年数、罹病期間、MMSE の比較には2標本 t 検定を用いた。二群間のCDR 重症度、NPI 合計スコア、NPI 下位項目スコア、SRI 合計スコア、SRI 下位項目スコアの比較には Mann-Whitney U 検定を行った。さらに、二群間の性別、反社会的行動、脳血流低下部位の頻度の比較には Fisher の正確率検定を行った。すべての検定は Windows 版 SPSS version 17.0.にて行い、統計学的有意水準は 0.05（両側）とした。

表 4. Kumamoto University Dementia Follow-up Battery

検査	評価ドメイン
Mini-Mental State Examination (MMSE)	全般的認知機能
Clinical Dementia Rating (CDR)	認知症重症度
WMS-R Logical Memory I and II	近時記憶
WMS-R Digit Span	注意
VPTA 錯綜図課題	視覚認知
Clock Drawing Test	遂行機能、構成
Word Fluency Task	遂行機能
Frontal Assessment Battery (FAB)	前頭葉機能
呼称課題	言語
エジンバラ方式利き手テスト	利き手
Short Memory Questionnaire (SMQ)	日常生活健忘
Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)	基本的 ADL
Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	道具的 ADL
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	BPSD
Geriatric Depression Scale (GDS)	うつ
Stereotypy Rating Inventory (SRI)	常同行動
Antisocial Behavior Checklist	反社会的行動
Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI)	介護負担

ADL, Activities of Daily Living; BPSD, behavioral and psychological symptoms of dementia; VPTA, Visual Perception Test for Agnosia; WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised

表 5. PSP 群と FTD 群の臨床背景

	PSP	FTD	<i>p</i> value
N	10	13	-
性別(男性/女性)	7/3	7/6	0.402
年齢(歳)	69.0 ± 5.6	66.5 ± 11.7	0.501
教育年数	12.5 ± 2.5	11.3 ± 2.1	0.228
罹病期間(年)	1.6 ± 0.7	1.9 ± 1.3	0.483
MMSE スコア	21.4 ± 5.5	18.3 ± 8.4	0.325
CDR 重症度 (0.5/1/2/3)	5/2/3/0	4/5/1/2	0.433

Values are mean ± SD or n.

7. 実験結果

7-1. 全般的な精神症状・行動障害

NPI 合計スコア（平均 ± SD）は PSP 群が 20.7 ± 17.7 、FTD 群が 17.8 ± 9.2 であり、二群間で有意差を認めなかった ($P = 0.779$)。図 4 に二群の NPI 下位項目ごとの平均スコアを示す。いずれの NPI 下位項目スコアにおいても、二群間で有意差は認めなかった。二群の精神症状・行動障害のパターンは極めて似通っており、アパシーのスコアが最も高く、次いで異常行動、脱抑制のスコアが高かった。また、妄想、幻覚、うつのスコアは二群とも低かった。

7-2. 常同行動

SRI 合計スコア（平均 ± SD）は PSP 群が 5.0 ± 5.4 、FTD 群が 10.0 ± 6.2 であり、PSP 群において有意に低かった ($P = 0.027$)。図 5 に二群の SRI 下位項目ごとの平均スコアを示す。周遊以外の SRI 下位項目において、PSP 群は FTD 群より低スコアであった。特に、PSP 群は FTD 群と比較して食行動スコアが有意に低く ($P = 0.041$)、言語スコアが低い傾向にあった ($P = 0.052$)。

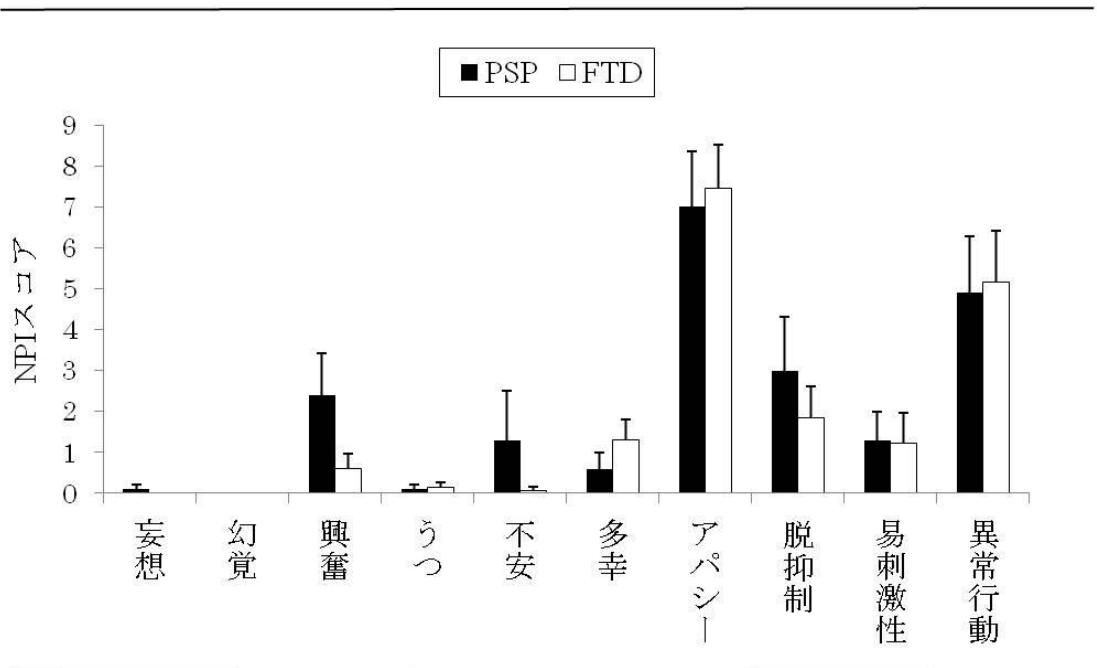
7-3. 反社会的行動

二群における特定の反社会的行動の頻度を表 6 に示す。PSP 群の 50%、FTD 群の 46% に少なくともひとつ以上の反社会的行動を認めた ($P = 1.000$)。PSP 群の 30% に暴力、不適切な性行動、交通法規違反、10% に放尿を認めた。FTD では 23% に交通法規違反、15% に放尿、暴力を認めた。このうち、不適切な性行動において、PSP 群が FTD 群より多い傾向 ($P = 0.068$) がみられた。本研究対象に万引きはみられなかった。

7-4. 脳血流低下部位

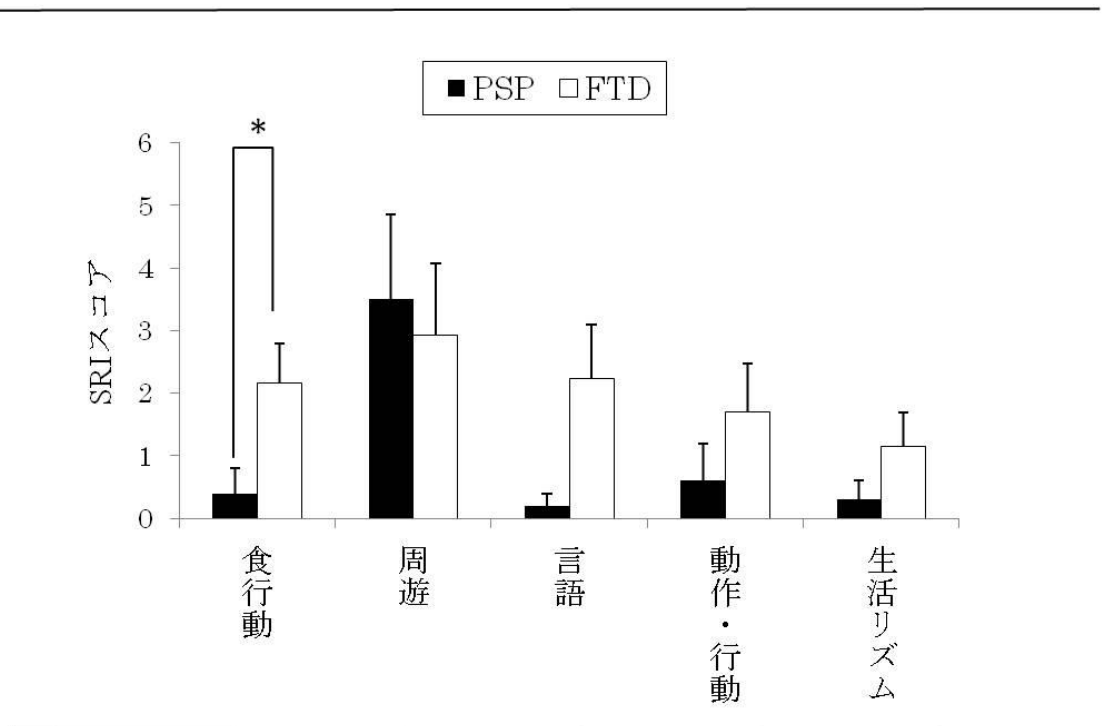
表 7 に二群の主要脳部位における血流低下の頻度を示す。両群とも、前頭葉の血流低下が多く、PSP 群の 90%、FTD 群の 100% にみられた。二群間の比較においては、PSP 群の基底核／視床の血流低下が FTD 群より多い傾向 ($P = 0.074$) がみられた以外に、両群の脳血流低下パターンは類似していた。

図4. PSP群とFTD群のNPI下位項目スコアの比較



Bars indicate the standard errors.

図5. PSP群とFTD群のSRI下位項目スコアの比較



Bars indicate the standard errors. *P<0.05

表 6. FTD 群と PSP 群の反社会的行動の頻度

	PSP n (%)	FTD n (%)	<i>p</i> value
万引き	0/10 (0)	0/13 (0)	-
交通法規違反	3/10 (30)	3/13 (23)	1.000
暴力	3/10 (30)	2/13 (15)	0.618
不適切な性行動	3/10 (30)	0/13 (0)	0.068
放尿	1/10 (10)	2/13 (23)	1.000

表 7. FTD 群と PSP 群の脳血流低下部位の頻度

	PSP n (%)	FTD n (%)	<i>p</i> value
前頭葉	9/10 (90)	12/12 (100)	0.404
側頭葉	6/10 (60)	10/12 (83)	0.347
頭頂葉	5/10 (50)	6/12 (50)	1.000
後頭葉	1/10 (10)	0/12 (0)	0.454
基底核／視床	6/10 (60)	2/12 (17)	0.074
小脳／脳幹	5/10 (50)	3/12 (25)	0.378

FTD 群の 1 名は体動が激しく SPECT が実施できなかった

8. 考察

本研究は、PSP 連続例に対して系統的かつ包括的に精神症状・行動障害を調査し、FTD 連続例と直接的に比較した最初の研究である。その結果、二つの疾患の精神症状・行動障害に、SRI で示される常同行動を除いて非常に似通ったパターンが見出された。すなわち、両疾患ではアパシーが最も主要な神経精神医学的症候であり、次いで異常行動、脱抑制が多く、妄想や幻覚、うつは稀であった。驚くべきことに、認知症性疾患では FTD に特徴的とされる反社会的行動を PSP の半数に認め、FTD (46%) と同等の頻度であった。さらに、両疾患の脳血流低下部位は前頭葉優位という点で一致していた。

本研究では、PSP と FTD の間で極めて類似した精神症状・行動障害を認め、ともに前頭葉機能低下を示唆する SPECT 所見を呈したが、両疾患の間で直接的に脳機能画像の比較を行った研究はない。疾患個別の検討においては、FTD (Ishii et al., 1998, Nakano et al., 2006; Charpenter et al., 2006) のみならず PSP (Johnson et al., 1992, Verrone et al., 2007) においても前頭葉の血流／糖代謝低下が報告されており、本研究の結果と一致する。アパシーと脱抑制はそれぞれ前頭葉内側面、前頭葉眼窩面との関連が示唆されており、両疾患の類似した精神症状・行動障害の特徴は、前頭葉機能低下によって説明可能と考えられた。臨床的、病理学的、分子生物学的にオーバーラップする PSP や FTD を含む FTL D、CBD を包括して“Pick complex”と呼称する立場もあるなど (Kertesz et al., 1994)、PSP と FTD の類縁性について疑う余地はない。また、最近の FTL D の病理学的診断基準では、タウオパチーである PSP や CBD は、タウ陽性 FTD とともに FTL D-tau として分類されるようになった (Mackenzie et al., 2009, 2010)。パーキンソン関連疾患として認識されてきた PSP を皮質性認知症として認識される FTL D に含めることに対しては、臨床的には異論もあるが、本研究の結果は、臨床的な視点からも PSP を FTL D として捉える妥当性を部分的に支持する。

本研究では、PSP 患者において、アパシーや異常行動、脱抑制が強く、精神病様症状やうつは稀であった。本研究の PSP 患者でみられたような精神症状・行動障害の特徴は、いくつかの先行研究の結果と一致する。NPI を用いて PSP の精神症状を調査した複数の研究で、PSP ではアパシーと脱抑制が多く、妄想や幻覚、うつが少ないことが報告されている (Litvan et al., 1996b, Kulisevsky et al., 1996, Aarsland et al. 2001)。一方で、Borroni らは運動疾患外来を受診した PSP 患者に対して、NPI を用いて精神症状の評価を行い、うつが多く、アパシーが少ないことを報告した (Borroni et al., 2008)。本研究や本研究と結果の一致する先行研究は認知症外来から患者を選択しており、このような相反する精神症状のパター

ンは、研究の実施場所の違いによって説明され得る。PSP は主として神経内科医によって運動疾患として診断、治療がなされる。しかし、PSP 患者では神経症状に先立って認知機能障害や精神症状を呈することがあるため、しばしば認知症外来や精神科が初診の場となる (Golbe et al., 1988)。PSP は、運動疾患を主たる診療対象にする立場と、認知症や精神疾患を主たる診療対象とする立場では、まったく異なる病像を呈すると考えられた。

両疾患で似通ったパターンを示した NPI の結果と異なり、常同行動においては PSP と FTD の間でいくつかの差異を認めた。SRI の結果が示すように、PSP では FTD と比較して常同行動が軽度であり、特に、常同的食行動では有意差がみられた。Bozeat らは、常同行動、食嗜好の変化、脱抑制、社会性の低下が AD から FTD を鑑別する際に有用な症候であることを報告した (Bozeat et al., 2000)。本研究の結果からは、常同的食行動の有無は FTD と PSP の鑑別にも有用である可能性が示唆された。さらに、PSP 患者の 30% に不適切な性行動を認めた一方で、FTD 患者では不適切な性行動を認めなかったという結果は無視できない。FTD ではしばしば hypersexuality を呈すると記載されるが (Miller et al. 1997, Neary et al. 1998)、通常はむしろ hyposexuality の傾向がみられる (Bathgate et al., 2001)。一方、PSP における性行動障害の報告はわれわれの知る限りない。さらなる検討が必要であるが、脱抑制的な性行動を伴う前頭葉症候群の存在は FTD よりもむしろ PSP を疑うべきかもしれない。

本研究の方法論的問題がいくつか挙げられる。第一に、本研究対象の診断は頭部 MRI もしくは CT、および SPECT を診断補助検査に用い、国際的にコンセンサスの得られた臨床診断基準に則してなされたが、剖検がなされたうえでの病理学的確定診断ではないことが挙げられる。第二に、本研究は小規模サンプルサイズであり、統計学的評価の正確性が十分ではない可能性がある。第三に、本研究は community-based のデータではなく、hospital-based のデータで行われており、選択バイアスが存在する。第四に、認知症患者の反社会的行動を捉えるために標準化された評価尺度が存在しないため、本研究では反社会的行動の評価に標準化されていないチェックリストを用いた。これらの方法論的問題のため、本研究の結果をすべての PSP 患者に適用する際には注意が必要となる。しかし、これらの本研究の限界を踏まえたうえでも、認知症外来を受診した連続例から得られたデータをもとに、PSP の多様な臨床像の一側面を浮き彫りにしたわれわれの研究結果は非常に意味があると考えられる。

今後の展望として、本研究では PSP は FTD と比較して常同行動が少なく、不適切な性行動が多い可能性が示唆されたが、統計学的画像解析の手法を用いることによって、これらの症候の神経基盤を解明する手掛かりとなる可能性がある。また、PSP や FTD と同様に、Pick complex ないしは病理学的な FTLD-tau と

して CBD が含まれる。CBD と PSP、あるいは FTD との間で精神症状・行動障害の特徴を比較することは、これらの疾患の臨床疾病学的分類を再考するうえで、極めて重要と考えられる。臨床疾病学的分類という観点からは、近年、PSP の臨床亜型として Richardson syndrome と PSP-parkinsonism が提唱されているが (Williams et al., 2005)、亜型による精神症状・行動障害の差異を検討することもこれらの臨床亜型分類の妥当性を検証するうえで有用な根拠となると考えられる。

9. 結論

認知症外来における PSP 患者の精神症状・行動障害は、FTD と極めて類似しており、前頭葉機能低下を背景に起こるアパシーや異常行動、脱抑制が中心的症候であった。一方で、PSP では FTD と比較して常同行動が軽度であり、不適切な性行動を伴いやすく、これらの症候は FTD から PSP を鑑別するのに有用な症候となる可能性が示唆された。PSP を運動疾患としてのみ捉えるのではなく、広範な精神症状・行動障害を呈する疾患として捉える視点が必要である。

10. 参考文献

Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 13: 42-9, 2001.

Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 37: 121-30, 1974.

Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 351: 602-11, 2006.

Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, Hardy J, Lynch T, Bigio E, Hutton M. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol genet.* 8: 711-5, 1999.

Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve B, Feldman H, Hutton M. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 442: 916-9, 2006.

Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand.* 103: 367-78, 2001.

Borrioni B, Turla M, Bertsai V, Agosti C, Gilberti N, Padovani A. Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndrome. *Arch Gerontol Geriatr.* 47: 53-61, 2008.

Bozeat S, Gregory CA, Lambon Palph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal

dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69: 178-86, 2000.

Charpenter P, Lavenu I, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Pasquier F, Steinling M. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to (99m)Tc HmPAO SPECT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71: 720-6, 2000.

Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenberghe R, Demaut B, Martin JJ, van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van den Broeck M, Cuijt I, Vennekens K, De Deyn PP, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 442: 920-4, 2006.

Curtis RC, Resch DS. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 20: 384-5, 2000.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 44: 2308-14, 1994.

Daniel SE, de Bruin VM, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain*. 118: 759-70, 1995.

Dubois B, Pillon B, Ploska A, Agid Y, Lhermitte F. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*. 45: 1194-9, 1988.

Engel PA. Treatment of progressive supranuclear palsy with amitriptyline : therapeutic and toxic effects. *J Am Geriatr Soc*. 44: 1072-4, 1996.

Engelborghs S, Vloeberghs E, Maertens K, Marescau B, De Deyn PP. Evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and aggressiveness in frontotemporal dementia but not in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75: 1080, 2004.

Fellgiebel A, Muller MJ, Hiemke C, Bartenstein P, Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. *World J Biol Psychiatry*. 8: 123-6, 2007.

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*. 12: 189-98, 1975.

Foster NL, Gilman S, Berent S, Morin EM, Brown MB, Koeppe RA. Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 24: 399-406, 1988.

Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 38: 1031-4, 1988.

Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : theoretical and practical implications. *Brain*. 125: 752-64, 2002.

Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Ikeda M. Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory – a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *No To Shinkei*. 49: 266-71, 1997.

Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 66: 17-22, 2006.

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 140: 566-72, 1982.

Hutton M, Lendon C, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joesse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward

N, Kwok JB, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 393: 702-5, 1998.

Ikeda K. Neuropathological discrepancy between Japanese Pick's disease without Pick bodies and frontal lobe degeneration type of frontotemporal dementia proposed by Lund and Manchester group. *Neuropathology*. 20; 76-82, 2000.

Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR. Change in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73: 371-6, 2002.

Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in FTLD patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 17: 117-21, 2004.

Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hashimoto M, Imamura T, Shimomura T, Hirono N, Mori E. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med*. 39: 1875-78, 1998.

Johnson KA, Sperling RA, Holman BL, Nagel JS, Growdon JH. Cerebral perfusion in progressive supranuclear palsy. *J Nucl Med*. 33: 704-9, 1992.

Josephs KA, Dickson DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for progressive Supranuclear Palsy brain bank. *Mov Disord*. 18: 1018-26, 2003.

Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitewell JL, Layton KF, Parisi JE, Hauser MF, White RJ, Boeve BF, Knopman DS, Dickson DW, Jack CR Jr, Petersen RC. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*. 129: 1385-98, 2006.

Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. 210: 57-60, 2003.

Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of

progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord.* 19: 1239-40, 2004.

Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IRA, Munoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology.* 44: 2065-72, 1994.

Kitagaki H, Mori E, Hirono N, Ikejiri Y, Ishii K, Imamura T, Ikeda M, Yamaji S, Yamashita H, Shimomura T, Nakagawa Y. Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *Am J Neuroradiol.* 18: 367-78, 1997.

Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, Josephs KA, Petersen RC. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol.* 57: 480-8, 2005.

Kulisevsky J, Litvan I, Berthier ML, Pascual-Sedano B, Paulsen JS, Cummings JL. Neuropsychiatric assessment of Gilles de la Tourette Patients: comparative study with other hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Mov Disord.* 11: 136-42, 1996.

Lebert, F., Stekke, W., Hasenbroekx, C, Pasquier F. Frontotemporal dementia : A randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 17: 355-9, 2004.

Leiguarda RC, Pramstaller PP, Merello M, Starkstein S, Lees AJ, Marsden CD. Apraxia in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and neuroleptic induced parkinsonism. *Brain.* 120: 75-90, 1997.

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology.* 47: 1-9, 1996a.

Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 47: 1184-9, 1996b.

Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy.

Neurology. 57: 467-73, 2001.

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol.* 117: 15-8, 2009.

Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafusoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : an update. *Acta Neuropathol.* 119: 1-4, 2010.

Matsusaka H, Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Inoue M, Yagishita S. Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy: significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol.* 96: 248-52, 1998.

Menza MA, Cocchiola J, Golbe LI. Psychiatric symptoms in progressive supranuclear palsy. *Psychosomatics.* 36: 550-4, 1995.

Miller BL, Darby A, Benson DF, Cummings JL, Miller MH. Aggressive, socially disruptive and antisocial behavior associated with fronto-temporal dementia. *Br J Psychiatry.* 170: 150-4, 1997.

Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggo S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias : a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 18: 205-14, 2003.

Nakano S, Asada T, Yamashita F, Kitamura N, Matsuda H, Hirai S, Yamada T. Relationship between antisocial behavior and regional cerebral blood flow in frontotemporal dementia. *NeuroImage.* 32: 301-6, 2006.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal

lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 51: 1546-54, 1998.

Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 4: 771-80, 2005.

Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schunk T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 314: 130-3, 2006.

Newman GC. Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology*. 35: 1189-93, 1985.

Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pichchen umschriebenen Grosshirnrinden-atrophie ('Picksche Krankheit'). *Ztschr Ges Neurol Psychiatr*. 101: 470-511, 1926.

Ovsiew F, Schneider J. Schizophrenia and atypical motor features in a case of progressive supranuclear palsy (the Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Behav Neurol*. 6: 243-7, 1993.

Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, Lees AJ, Jahanshahi M. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndrome? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase*. 11: 274-82, 2005.

Pharr V, Uttl B, Stark M, Litvan I, Fantie B, Grafman J. Comparison of apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 56: 957-63, 2001.

Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 41: 634-43, 1991.

Pirtosek Z, Jahanshahi M, Barrett G, Lees AJ. Attention and cognition in bradykinetic-rigid syndromes : an event-related potential study. *Ann Neurol.* 50: 567-73, 2001.

Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology.* 58: 1615-21, 2002.

Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, Marsden CD, Quinn NP, Summers BA. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in test sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57: 79-88, 1994.

Ros R, Thobois S, Streichenberger N, Kopp N, Sanchez MP, Perez M, Hoenicka J, Avila J, Honnorat J, de Yébenes JG. A new mutation of the τ Gene, G303V, in early-onset familial progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 62: 1444-50, 2005.

Santacruz P, Utzl B, Litvan I, Grafman J. Progressive supranuclear palsy : A survey of the disease course. *Neurology.* 50: 1637-47, 1998.

Sasayama D, Miyashita M, Fukuda T, Takahashi T, Inuzuka S, Washizuka S, Hanihara T, Amano N. Periodic stupor-like states in progressive supranuclear palsy. *Psychogeriatrics.* 7: 87-91, 2007.

Schrag A, Ben-shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy; A cross-sectional study. *Lancet.* 354: 1771-5, 1999.

Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, Lees AJ, Selai C, Mathias C, Litvan I, Lang AE, Bower JH, Burn DJ, Low P, Jahanshahi M. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 25: 1077-96, 2010.

Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Yasuoka T, Komori K, Tanabe H. The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res.* 110: 175-87, 2002.

Shimomura T, Mori E. Obstinate imitation behaviour in differentiation of

frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Lancet*. 352: 623-4, 1998.

Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, Hummerich H, Nielsen JE, Hodges JR, Spillantini MG, Thusgaard T, Brandner S, Brun A, Rossor MN, Gade A, Johannsen P, Sorensen SA, Gydesen S, Fisher EM, Collinge J. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet*. 37: 806-8, 2005.

Soliveri P, Monza D, Paridi D, Carella F, Genitrini S, Testa D, Girotti F. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69: 313-8, 2000.

Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*. 10: 333-59, 1964.

Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia ; treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 58: 212-6, 1997.

Tanabe H, Ikeda M, Komori K. Behavioral symptomatology and care of patients with Frontotemporal Lobe Degeneration-based on the aspects of the phylogenetic and ontogenic Processes. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 10: 50-54, 1999.

Verrone A, Pagani M, Salvatore E, Salmaso D, Sansone V, Amboni M, Nobili F, De Michele G, Filla A, Barone P, Pappata S, Salvatore M. Identification by [99mTc]ECD SPECT of anterior cingulate hypoperfusion in progressive supranuclear palsy, in comparison with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 34: 1071-81, 2007.

Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, Pestronk A, Whyte MP, Kimonis VE. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 36: 377-81, 2004.

Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy : Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism.

Brain. 128: 1247-58, 2005.

Yang Y, Schmitt HP. Frontotemporal dementia : evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. Acta Neuropathol. 101: 256-70, 2001.