

臨床トピックス

筋萎縮性側索硬化症の認知・行動・意味記憶障害の特徴と神経回路障害基盤

渡辺 宏久*

内容紹介

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は、運動ニューロンを選択的に障害する神経変性疾患である。一方、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) と類似した認知・行動・意味記憶の障害を認めることが明らかとなっている。病理学的には、いずれも TDP-43 proteinopathy としての特性を有し、脳病理のみならず脊髄病理においても連続性を有する。このため、ALS の非運動症状に関する早期病態に着目することで、従来不明であった TDP-43 型 FTLD の前駆期症状の理解が進むことが期待される。

本稿では、ALS の行動障害と意味記憶障害を見出す簡易に評価ができる臨床評価指標に関する我々の試みと、その神経回路障害基盤について概説したい。

はじめに

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、行動障害と意味記憶障害を中核症状とし、非流暢性失語、認知機能低下、パーキンソンニズム、運動ニューロン障害を種々の程度で生ずる神経変性疾患である。臨床

病型は、行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD)、意味性認知症 (semantic dementia : SD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PNFA) に分類され、背景病理として、TDP-43 タンパク質の蓄積は 45%、tau タンパク質の蓄積は 45% に認める¹⁾。本邦ではほとんどが孤発例で、C9orf72 変異例はほとんど存在しない^{2, 3)}。前駆期における臨床像は、特に孤発例では未解明で、早期診断に資するバイオマーカーも未開発である。

一方、FTLD と並んで TDP-43 を背景病理とする神経変性疾患は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) であり、特に ALS の 90% 以上を占める孤発性 ALS (sporadic amyotrophic lateral sclerosis : SALS) はほとんどが TDP-43 病理を有する⁴⁾。SALS は、運動ニューロンが選択的かつ進行性に、変性、消失する神経変性疾患であるが、近年、約 50% が前頭側頭葉機能を中心とした認知機能の低下を示すこと、約 15% が bvFTD の臨床像を示すこと、9.1 ~ 40% で SD や PNFA に類似した言語障害を示すことが明らかになった⁵⁾。病理学的には、大脳・脊髄レベルで TDP-43 型の FTLD と SALS は連続した病態である⁶⁾。これらの事実は、SALS の行動障害や言語障害に着目することで、TDP-43 型 FTLD の早期像を捉え得ることを示唆する。

本稿では、我々が明らかにしてきた SALS における認知・行動・言語障害の実態と画像特徴、ならびに最近開発した行動障害や言語障害を早期に見

— Key words —

筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、TDP-43、安静時機能的ネットワーク

* Hirohisa Watanabe : 藤田医科大学脳神経内科学

出す臨床評価指標と、その脳ネットワーク基盤について紹介する。

I. SALS における認知・行動・言語障害

認知機能障害は、健常加齢による変化を超えて高齢者ほど顕著であり、注意、言語、語流暢、記憶など前頭側頭葉機能を中心に低下する⁷⁾。重度行動障害を4.1%、軽度行動障害を8.3%に認め^{8,9)}、bvFTDの診断基準に含まれるアパシーも呈する¹⁰⁾。最近、嗅覚障害を呈することも見出した¹¹⁾。頭部拡散MRIでは、前頭葉から側頭葉を中心とした広範な白質障害を呈し¹²⁾、その障害の程度は予後に関連する¹³⁾。尾状核の萎縮の程度も認知機能低下と関連し¹⁴⁾、尾状核を関心領域としたprobabilistic diffusion tractographyでは、認知機能低下が明瞭になるほど、尾状核と大脳間ネットワークの障害が強くなる¹⁵⁾。病理学的にも認知機能障害が強い症例ほど、尾状核の神経細胞や、大脳皮質から尾状核に投射している軸索の変性が明瞭である^{16,17)}。

II. ALS における意思決定障害¹⁸⁾

FTLDで認める代表的行動障害として意思決定障害がある。最近、強化学習手法を用いることにより、この意思決定の程度が計算可能となった。強化とは、ある行動により好ましい報酬が得られると、同じ状況下ではその行動を選択する頻度が強められる現象を指し、これと相同する報酬や罰を指標・手がかりとした試行錯誤を通じて逐次的な意思決定ルールを習得し、報酬の最大化につなげる行動の最適化のためのプロセスを強化学習と呼ぶ。

Q学習モデルは強化学習の解析で用いる代表的計算理論で、学習率(α)と逆温度(β)という2つのパラメータを用いて強化学習過程を表現する。 α は、新たに取得した情報で古い価値が更新される学習の度合いを表し、 α が大きいと学習が早く、小さいと学習が遅い。 β は、単一の選択肢に固執する搾取行動と、多くの可能な選択肢を選ぶ探索行動とのバランスを表現する指標で、 β が高いと搾取傾向が強く、低いと探索行動が強い。

確率逆転学習(PRL)は、意思決定・強化学習を評価できるタスクであり、獲得学習と反転学習の2段階で構成される。前半の獲得(確率)学習では、確率的性質をもつ課題に対して、多くの試行を経て行動と結果の偶発性を増分的に学習することで、搾取と探索のバランスを取りながら最適なパフォーマンスを得る。後半の逆転学習では、一度獲得学習過程で確立された価値が逆転するため、刺激と反応の関連性を柔軟に変化させ、パフォーマンスを最適化する。

図1Aに示したPRLを用いてALSと健常者で比較したところ、ALSでは探索が少なく、搾取がきわめて多いという特徴的な選択行動を示す症例の存在が判明した(図1B No.1~4)。Q学習モデルでは、健常者に比して β 値が非常に高い一群(No. 1, 2)、 β 値の上昇は軽度~中等度で α 値が低い一群(No. 3, 4)があった。ロジスティック回帰分析を適用して、選択様式の特異性の強さを $P_{\alpha\beta}$ という数値で定量化し、カットオフ値を0.512とすると、ALSと健常者を分ける感度は0.565、特異度は0.762であった。

さらに、 $P_{\alpha\beta}$ の脳内基盤を探索した。意思決定のように、複数の領野の機能を統合するタスクでは、ネットワークの視点から病態を理解する必要がある。脳の機能的ネットワークの考え方の基盤は神経活動の同期であり、MRIでは、安静時BOLD活動の揺らぎの同期を示す領域同士がネットワークとされる。「中心性」はネットワーク指標のひとつで、特定の領域が他の領域とネットワークを形成する程度を示し、中心性の高い領域はハブの特性をもつ¹⁹⁾。今回はボクセルごとの中心性を評価できるintrinsic connectivity contrast (ICC)を用いて、ALSで認める $P_{\alpha\beta}$ の値と関連するハブ領域を探索した。

結果として、前方帯状回/前頭極における中心性の低下が $P_{\alpha\beta}$ の強さと関係していた(図1C)。さらに、この領域と帯状回、内側前頭皮質、前方帯状回、前頭極、梁下回皮質、上前頭回との結合が低下していた。前方帯状回と前頭極は意思決定で重要な役割を果たすとされ、FTLDにおける病変の好発部位でもある。PRL課題における特徴

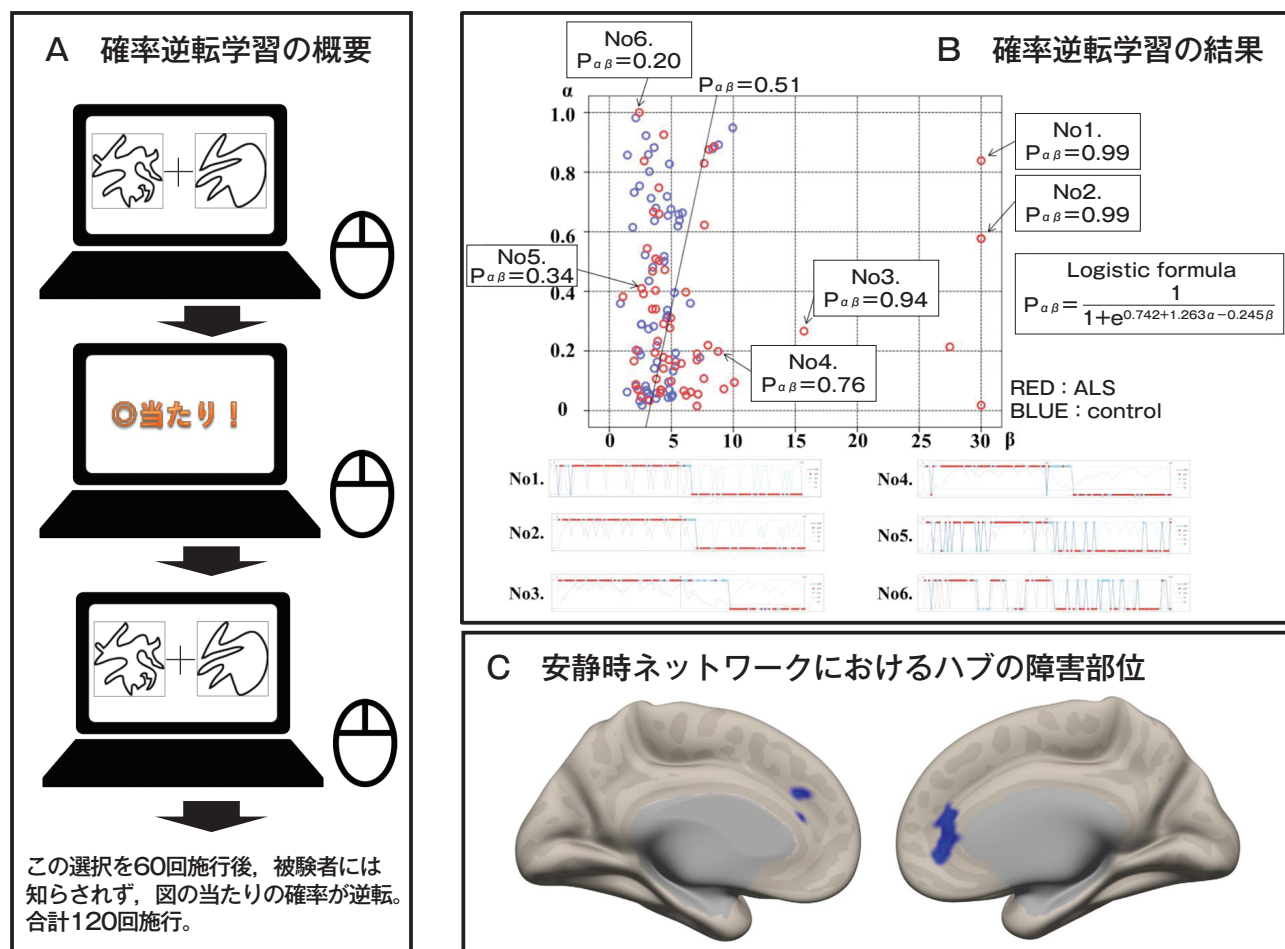


図1 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における確率逆転学習の結果と神経回路基盤

今回用いた確率逆転学習 A は、①：画面の左右に2つの異なる抽象的な線画による絵を提示し、参加者は1,000ms以内にキーを押して1枚の絵を選択する、②：選択の結果に応じて、報酬(当たり)または損失(はずれ)が提示(報酬と損失の頻度比は、1枚の絵は80:20、もう1枚の絵は20:80)、③：参加者が提示時間内に刺激を選択しなかった場合、“時間切れ”が表示、④：②もしくは③の後、同様の試行が60回くり返され、施行をくり返すあいだに、被験者は2種類の絵を探索しながら、当たりの比率が高い絵を多く選ぶようになる、⑤：60回の試行の後、参加者に何の指示も与えずに報酬と損失の比を反転され、そのまま60回、合計で120回の施行をくり返す。Bは健康者(青色)とALS(赤)で確率逆転学習の結果を示している。No1~4は一度決めたら特定の選択肢を選び続ける(我が道を選ぶ)ALSで認めた選択様式を示しており、 $P_{\alpha\beta}$ は高い値を示す。Cは $P_{\alpha\beta}$ が高い症例で認める安静時ネットワークにおけるハブ(中心性)の障害部位を示す。

(文献18より引用)

的なALSの選択様式が、臨床的な意思決定異常と関連しているか否かは今後のさらなる検討が必要である。

Ⅲ. 熟字訓を用いたALSにおける意味記憶障害²⁰⁾

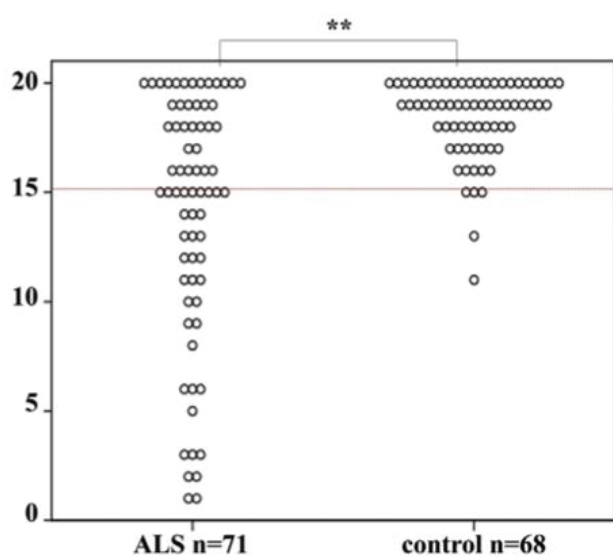
意味記憶は物事の意味を表す知識や情報についての記憶を指し、FTLDで特徴的に障害される。SDでは、物品呼称や単語理解の障害、対象物や

知識の障害(特に低頻度、低親密度の対象物)、表層性失読・失書が特徴的である。表層性失読の評価指標としては熟字訓が知られている。熟字訓は、漢字からなる単語に対して、単字単位ではなく熟字単位で訓読みを当てたもので、熟字の意味を知っていないと読めない。八百屋(やおや)、田舎(いなか)、雪崩(なだれ)などが代表的である。表層性失読例では意味がわからないため、規則的な読みを代用し、雪崩を“せっぽう”や“ゆきくず

A 低頻度熟字訓の概要

足袋	Japanese socks	Tabi	Sokutai/Ashibukuro	真似"Mane"	海原"Unabara"	屏風"Byoubu"
太刀	sword	Tachi	Taitou/Futoha	稲荷"Inari"	暖簾"Noren"	巫女"Miko"
海女	woman shell diver	Ama	Kaijo	蕎麦"Soba"	野良"Nora"	洒落"Share"
雑魚	small fish	Zako	Zatsugyo	日和"Hiyori"	稚児"Chigo"	機欸"Sajiki"
黄昏	twilight	Tasogare	Koukon	胡瓜"Kyuri"	草履"Zouri"	土筆"Tsukushi"

B 低頻度熟字訓のALSと健常群の結果



C 安静時ネットワークで熟字訓のスコアの低下に伴って中心性の低下していた領域

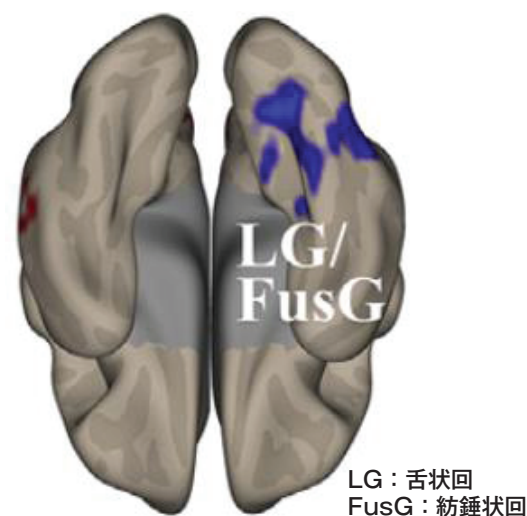


図2 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における低頻度熟字訓の結果と神経回路基盤

A：今回用いた20の低頻度熟字訓，B：低頻度熟字訓のALSと健常者の政党数の違い，C：安静時ネットワークにおける熟字訓のスコアの低下に伴って中心性の低下していた領域を示す。

(文献20より引用)

れ”などと読む。ちなみに英語圏の国々では，exceptional words(たとえばschoolなど)を使って意味記憶障害を検査する。

NTTデータベースから親密度と頻度の低い20の熟字訓を抽出し(図2A)，ALS 71例と健常者68例で比較したところ，正解数はALSの52%で健常者の5%タイル以下(正解数15以下)に低下していた(図2B)。ALS群は，ACE-R，FAB，語流暢，絵の呼称，語の理解も低下していたが，低頻度熟字訓の低下が最大であった。また教育歴の長い群でも，低頻度熟字訓スコアは不良であった。

ICCでは，ALSと健常群，ALS熟字訓スコア低下群と健常群，ALS熟字訓スコア低下群と非

低下群に共通して，右紡錘状回/舌状回で中心性の低下を認めた(図2C)。右紡錘状回は語の認識，舌状回は語の認識と全般注意機能で重要な役割を担っている。また同部位との機能的結合は，両側中心前回，外側後頭皮質，左側頭極，右海馬・海馬傍回で低下していた。一連の所見から，右紡錘状回/舌状回をハブとし，発話(中心前回)，物体認知(外側後頭皮質)，意味記憶(側頭極)，記憶(海馬と海馬傍回)に関わる領域を結ぶ脳内ネットワークの異常が，熟字訓障害を引き起こすと推定された。

まとめ

ALSにおける認知機能・行動・意味記憶障害と

神経基盤に関する知見を概説した。今後、FTLD-J や JaCALS などの大規模コホートと共同で、TDP43 型 FTLD の早期像を捉える検査方法の開発につなげたいと考えている。またハブに着目した脳のネットワーク解析は、行動障害や言語障害など、複数の機能を統合するタスクの脳内基盤を理解する上で有用な指標となる可能性がある。

謝 辞

本論文の内容については、長くご指導をいただいている祖父江元先生(愛知医科大学学長・理事長)、一緒に研究を推進していただいた今井一憲先生(現・春日井市民病院脳神経内科)、小倉礼先生、陸雄一先生、榊田道人先生、川畑和也先生(名古屋大学脳神経内科)、千田壤先生(小牧市民病院脳神経内科)、辻本昌史先生(長寿医療研究センター脳神経内科)、いつもご理解をいただいている勝野雅央先生(名古屋大学脳神経内科)はじめ、名古屋大学脳神経内科、名古屋大学脳とこころの研究センターの皆様へ感謝申し上げます。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 渡辺宏久ほか：前頭側頭型認知症の病態診断。老年期認知症研究会誌 2017 ; **21** : 35-38.
- 2) 榊田道人ほか：FTLD-J からみたわが国における前頭側頭型認知症の臨床特徴。老年精神医学雑誌 2019 ; **30** : 1107-1113.
- 3) Ogaki K, et al : Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012 ; **33** : 2527.e11-e16.
- 4) Riku Y, et al : Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy : a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open* 2014 ; **4** : e005213.
- 5) Beeldman E, et al : The cognitive profile of ALS : a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; **87** : 611-619.
- 6) Riku Y, et al : Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2014 ; **71** : 172-179.
- 7) Masuda M, et al : Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018 ; **19** : 578-584.
- 8) Watanabe Y, et al : Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J) . *J Neurol Sci* 2016 ; **367** : 51-55.
- 9) Watanabe Y, et al : Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients : a multicenter study. *J Neurol* 2020 ; **267**(5) : 1321-1330.
- 10) Tsujimoto M, et al : Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *J Neurol Sci* 2011 ; **307** : 34-40.
- 11) Masuda M, et al : Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal degener* 2021 <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1859544>.
- 12) Senda J, et al : Progressive and widespread brain damage in ALS : MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler* 2011 ; **12** : 59-69.
- 13) Senda J, et al : Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 ; **88** : 901-907.
- 14) Sobue G, et al : Pathogenesis of frontotemporal lobar degeneration : Insights from loss of function theory and early involvement of the Caudate nucleus. *Front Neurosci* 2018 ; **12** : 473.
- 15) Masuda M, et al : Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016 ; **17** : 571-579.
- 16) Riku Y, et al : Marked involvement of the striatal efferent system in TAR DNA-binding protein 43kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016 ; **75** : 801-811.
- 17) Riku Y, et al : Pathologic Involvement of glutamatergic striatal inputs from the cortices in TAR DNA-binding protein 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017 ; **76** : 759-768.
- 18) Imai K, et al : The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020 ; **7** : 2115-2126.
- 19) Bagarinao E, et al : Identifying the brain's connector hubs at the voxel level using functional connectivity overlap ratio. *Neuroimage* 2020 ; **222** : 117241.
- 20) Ogura A, et al : Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. *EBioMedicine* 2019 ; **47** : 506-517.