

原発性進行性失語 —分類，診断と臨床経過—

西田勝也[†] 舟川 格

IRYO Vol. 69 No. 6 (267–274) 2015

要旨

原発性進行性失語 (primary progressive aphasia : PPA) は、発症早期に失語が前景に立つ神経変性疾患の総称である。この疾患概念は病理学的背景とは関係なく、あくまで臨床症候的概念である。PPA は最新の分類では進行性非流暢性失語 (progressive nonfluent aphasia : PNFA), 意味性認知症 (semantic dementia : SD), Logopenic 型進行性失語 (logopenic progressive aphasia : LPA) の3重型に分けられる。PNFA は非流暢性の発話 (失文法や発語失行) が, SD は呼称能力低下や語義理解障害が, そして LPA では語想起障害や短文復唱障害が中核症状であり, それぞれ特徴的な言語, 臨床像を呈する。PPA をより早期に診断することは, 言語リハビリテーションやケアを行っていく上で非常に重要である。本論文では PPA の分類および診断に関して自験例を提示して概説する。

キーワード 原発性進行性失語, 進行性非流暢性失語, 意味性認知症, Logopenic 型進行性失語

はじめに

失語は「一旦獲得された言語記号の操作能力の低下ないし消失」と定義される¹⁾。その症候には, 失構音 (変動のある構音の歪み), 錯語 (言い誤り), 喚語障害 (単語が想起できない), 理解障害 (単語や文章), 言語の把持力低下などがある²⁾。

原発性進行性失語 (primary progressive aphasia : PPA) は, 失語が主たる症状で, その他の全般性の認知機能障害を呈することなく病態が進行する神経変性疾患として1982年に Mesulam により提唱さ

れた³⁾。失語という神経心理学的症候から変性疾患を捉える概念であり, 背景病理とは関係なく, あくまで臨床症候的な分類である。現在では2011年に発表された Gorno-Tempini らによる分類が一般的に使用されている⁴⁾。

失語症を評価する検査として標準失語症検査 (Standard Language Test of Aphasia : SLTA) や WAB 失語症検査 (Western Aphasia Battery) などが挙げられるが, 日常診療でよく使用する改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) や Mini Mental State Examination (MMSE) などの簡易知能検査で

国立病院機構兵庫中央病院 神経内科 †医師
別刷請求先: 西田勝也 国立病院機構兵庫中央病院 神経内科 〒669-1592 兵庫県三田市大原1314
e-mail : nishida@hch.hosp.go.jp

(平成26年9月11日受付, 平成27年3月13日受理)

Primary Progressive Aphasia : Classification, Diagnosis and Clinical Course
Katsuya Nishida and Itaru Funakawa, NHO Hyogo-Chuo National Hospital
(Received Sep. 11, 2014, Accepted Mar. 13, 2015)

Key Words : primary progressive aphasia, progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, logopenic progressive aphasia

表1 原発性進行性失語 (PPA) の分類⁵⁾

	PNFA	SD	LPA
中核的特徴	失文法 失構音, 発話失行	呼称能力低下 語義理解障害	語想起障害 短文復唱障害
支持的項目	統語理解の障害 単語理解の保存 対象物知識の保存	対象物知識の障害 表層失読 / 失書 復唱能力の保存 発話表出能力の保存	音韻性錯語 単語理解の保存 発話表出能力の保存 統語表出能力の保存
診断基準	中核特徴 1/2 支持項目 ≥ 2/3	中核特徴 2/2 支持項目 ≥ 3/4	中核特徴 2/2 支持項目 ≥ 3/4

PNFA : progressive nonfluent aphasia, SD : semantic dementia, LPA : logopenic progressive aphasia

もある程度の評価は可能である。本論文では、国立病院機構兵庫中央病院（当院）で経験した症例を交えながら PPA の分類、診断について述べる。

原発性進行性失語の定義

原発性進行性失語 (PPA) は、Gorno-Tempini らの定義によれば、①言語の困難さが最も顕著な症状、②失語が日常生活における障害の主たる要因、③発症時、病初期の主たる症状が失語の3つの基準を満たす必要がある。認知機能障害として、失語ではなく病初期に顕著なエピソード記憶障害を呈するアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) や、性格異常および行動障害が日常生活において問題となる前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) とは対照的である。これまでの Mesulam の定義では「少なくとも発症2年以内は言語以外の障害は目立たない」という「2年ルール」が提案されていた。「2年ルール」は、失語から発症するクロイツフェルト・ヤコブ病や病態が進行してから失語症が出現する AD などを除外するには有用ではあるが、実際に経験する症例では、ある程度の認知機能障害や行動異常をともなっていることも多い。そのような症例は PPA の枠組みからは除外されてしまう可能性もあり、「主たる症状として失語が認められる」という定義に現在では変更されている。

原発性進行性失語の分類

PPA は進行性非流暢性失語 (progressive nonfluent aphasia : PNFA, nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia : naPPA), 意味性認知症 (semantic dementia : SD, semantic variant primary

progressive aphasia : svPPA), Logopenic 型進行性失語 (logopenic progressive aphasia : LPA, logopenic variant primary progressive aphasia : lvPPA) の3つの下位グループに分類される⁴⁾。一方で SD, PNFA, bvFTD (behavioral variant of frontotemporal dementia) は、脳前方部に原発性の変性病変を有する認知症である前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) の下位分類として位置づけられることもある⁶⁾。それぞれの疾患の特徴について表に示した (表1)。

病理学的には、PNFA はタウ蛋白が蓄積する FTLD-Tau が多く、SD では TDP-43 が蓄積する FTLD-TDP との関連が、LPA は AD との関連が指摘されている。しかし早期に病変が出現している臨床症候をもとにした分類である PPA と背景病理とは必ずしも一致せず、さまざまな背景疾患が存在し得ることを認識すべきである⁷⁾。

1. 進行性非流暢性失語 (PNFA または naPPA)

【症例1】

「言葉が出ない、しゃべりにくい」などを主訴に当院神経科を受診した右利きの75歳女性。地元の県立高校卒業後は事務職に従事し結婚後は専業主婦をしていた。2年前より「て」「に」「を」「は」を間違うようになった。修飾語が出てこず、話すスピードがゆっくりとなり、片言みたいに話すようになった。前医では「精神疾患」が疑われていた。神経学的所見としては、前頭葉徴候として palmomental reflex が陽性であった以外にはとくに異常は認められなかった。一貫性のない変動をともなう構音の歪み、助詞の脱落、文法の粗略化、発話速度の低下、音韻の連結不良がみられ、間断的、努力性でためらいのある発語を認めた。呼称や単語の理解は良好で

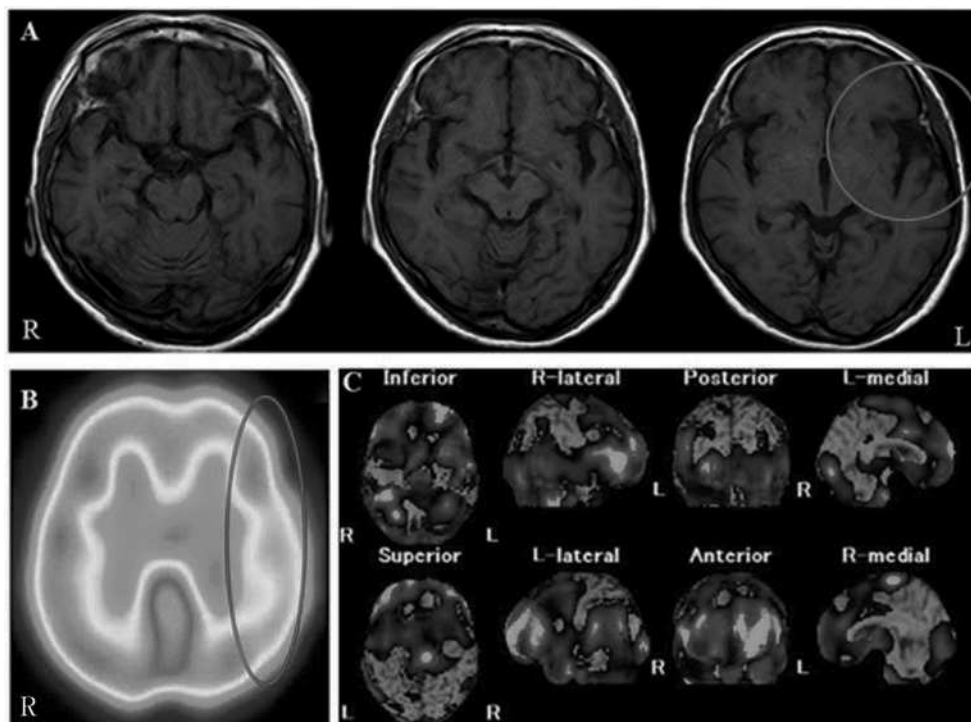


図1 症例1 (PNFA) の画像所見 (MRI, SPECT)

- A : 頭部 MRI では左優位のシルビウス裂周囲の萎縮を認める。
- B : 脳血流 SPECT では左前頭葉～側頭葉の血流低下あり。
- C : eZIS (easy Z-score Imaging System) では左優位の前頭葉血流低下あり。

あった。HDS-RやMMSEはいずれも30/30であったが、Frontal Assessment Battery (FAB)は12/18と低値を認め前頭葉機能障害が示唆された。SLTAでは「語の列挙」、「文の復唱」、「仮名の書き取り」で失点を認めた。言葉の意味理解は保たれているものの、書き取り、復唱といった表出の面での障害がみられた。また、復唱は単語レベルでは問題なく、モーラ数の多くなる文章での失点が顕著であった。頭部MRIではVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)はZ-scoreが0.5で海馬の萎縮は認められなかったが、左優位にシルビウス裂周囲の萎縮を認めた(図1A)。脳血流SPECTでは前頭葉～側頭葉にかけて左優位の血流低下を認めた(図1B-D)。

本例は中核症状として失文法、発語失行を認め、支持的項目も満たすことから診断基準(表1)より典型的なPNFAと考えられた。PNFAはPPAの亜型の1つで、発語失行や失文法を中核症状とする非流暢性の失語が緩徐に進行する変性疾患である⁸⁾。これまでの定義に含まれていた音韻性錯語(LPAに特徴的な症状)や失名辞(失語症全般にみられ非特異的な症状)は2011年のGorno-Tempiniらの基

準では除外されている。失文法は機能語(前置詞や接続詞など統語的關係を示す語)の省略や誤用を指し、発語失行とは発話運動プランニングやプログラミングの障害により努力性の発話、発話速度の低下、構音の歪みが生じることである。障害の変動(間違うタイミングや間違い方に一貫性がない)をとともなう点が構音障害とは異なる。また単語理解が保存される点でSDとは異なり、文レベルの理解障害も文法的に複雑な場合に認められる点がLPAとは異なる。神経画像的には左大脳半球の中前頭回、中心前回、島前部、補足運動野の萎縮や機能低下が認められる。PNFAの背景病理としてはFTLD-Tau(大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、Pick病など)、次いでFTLD-TDPが多いと報告されている⁷⁾。PNFAの臨床経過の特徴としては、病状の進行にとともない、筋強剛、無動、振戦のような錐体外路徴候を呈したり、脱抑制など社会行動上の問題が顕在化することが挙げられる。

2. 意味性認知症 (SD または svPPA)

【症例2】

「言葉が出ない、言葉の意味がわからない」など

を主訴に当科を受診した右利きの64歳女性。短大を卒業後、事務職をしていたが現在は専業主婦をしている。1年ほど前より、頭の中ではわかっているのに名前が思いつかず、「あれ」、「それ」などの言葉をよく使うようになった。身内や親しい友人の名前はわかるが会う機会の少ない人の名前が出てこなくなった。言葉の意味がよく理解できず、「○○って何?」と聞き返すことがしばしば認められた。前医では「異常なし」、「AD」などと診断されていた。

神経学的所見は前頭葉徴候として palmomental reflex が陽性であったが、錐体外路徴候、失行、失認は認められなかった。礼節は保たれ、Pick 病のような脱抑制はみられなかった。自発語は流暢で失文法、音韻性錯語はなく、単語や文章の復唱も良好であった。呼称障害に関しては、たとえば「懐中電灯」の名前がいえず、「カメラ」と答えた（語性錯語）。語頭音によるヒントでも（「か」、「い」、「ちゅ」、「う」、と順番に述べていっても）改善効果はなく、あたかも初めて耳にするような素振りを示した。逆に複数ある物品から「懐中電灯」を選ぶこともできなかった。「海老」を「かいろう」、「春日」を「はるひ」と回答した（類音的錯読）。「敬礼」のジェスチャーは言葉の意味がわからずできなかったが、模倣は可能であった。「猿も木から落ちる」などの比喩的表現や慣用句がわからず、ことわざの補完現象も消失していた（「猿も木から、といえは?」という質問に「落ちる」と答えられなかった）。一方で昨日の出来事などのエピソード記憶は比較的保たれていた。

HDS-R は22/30で遅延再生、語想起で失点を認めた。MMSE は26/30で遅延再生以外に鉛筆の呼称ができなかった。FAB は11/18と低値を認め前頭葉機能障害が示唆された。SLTA では「呼称」、「語の列挙」、「漢字での書字」で失点を認めた（「仮名」は満点であった）。とくに呼称での失点が顕著であり、単語レベルでの喚語困難、意味理解の障害が示唆された。頭部 MRI では側頭葉前方に限局した葉性萎縮を認め（図2A）、海馬の萎縮を示す VSRAD は Z-score が3.26と高値であった（図2B）。脳血流 SPECT では側頭葉下前方部に限局した左優位の血流低下を認めた（図2C）。

本例は呼称能力低下、語義理解障害といった中核症状に加え、支持的項目も満たすことから典型的な SD と考えられた。SD は PPA の亜型の1つで、名詞に特徴的な喚語困難および語の理解障害を中核症

状とする流暢性の失語が緩徐に進行する変性疾患である⁹⁾。PNFA とは違い発話は流暢で、音の歪みもなく、復唱や文法にも問題はない。SD では単語に関する意味的側面の情報の喪失（語義失語）、喚語困難、呼称障害が顕著であり、時に語性錯誤を認める。呼称障害に関しては語頭音による改善効果はみられず、想起と再認の双方向性の障害（two way anomia）を認める。また、特徴的な読み方をする類音的錯読を認め、その他の認知症（たとえば AD など）では重度でも保たれる補完現象が消失する。表音文字で音と文字が一对一に対応する仮名は保たれ、表意文字で意味によって読みが変わる漢字が障害されやすい特徴を認める。神経画像的には、脳内のさまざまな領域に分散して保存されている意味記憶情報をつなぐ意味中枢である側頭葉前方（側頭極）の萎縮、血流低下を認める。SD の背景病理としては多くの症例が FTLD-TDP で、次いで Pick 病、AD が多くと報告されている⁷⁾。SD の臨床経過の特徴としては、意味記憶障害の範囲が拡大することにより発話が少なくなり、常同行為、脱抑制といった社会行動上の問題も顕在化することが挙げられる。

3. Logopenic 型原発性進行性失語（LPA または lvPPA）

【症例3】

「言葉が出ない」を主訴に当科を受診した右利きの69歳男性。農協で配送業をしていたが現在は無職である。1年ほど前より、言葉が出にくくなり、「あれ」、「それ」などの指示代名詞をよく使うようになった。日常生活には大きな支障はなく、運転もできていた。前医では海馬の萎縮を指摘され AD と診断されていた。神経学的には特記すべき異常は認められなかった。診察には協力的で、礼節も保たれていた。自発語は流暢で、失文法、構音の歪みはみられなかった。言葉数が少ないが、音韻性の錯語は目立たなかった。単語の復唱は良好だが、「みんな、力を合わせて、綱を引きます」といった字数の多くなる文章の復唱は困難であった。呼称障害が顕著で「あれ」「それ」などの言葉を頻繁に使用し、喚語困難による発話停滞を認めた。呼称では「時計」を言えなかったが、物品の中から「時計」を選ぶことは可能で、意味理解は良好であった。

MMSE は17/30と低値であった。特徴的な点としては「桜」、「猫」、「電車」の即時再生ができず、6回繰り返して何とか記憶できた。一方で3単語の遅

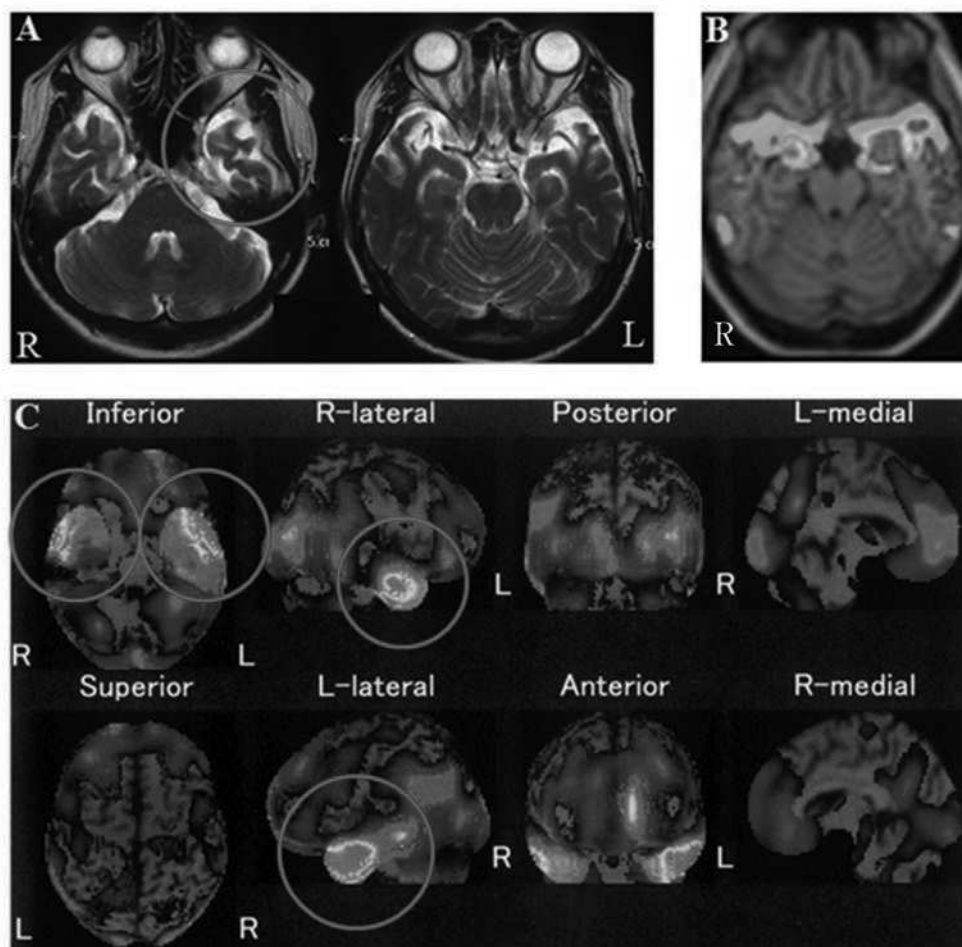


図2 症例2 (SD) の画像所見 (MRI, VSRAD advance, SPECT)

- A : 頭部 MRI では左優位の側頭前方の萎縮を認める。
- B : VSRAD では Z score3.26と高値を示している。
- C : 脳血流 SPECT eZIS では左優位の側頭様前方の限局した血流低下あり。前頭葉にも軽度血流低下を認めている。

延再生は良好であった。単語の復唱は可能であったが、文の復唱はできなかった。

頭部 MRI では海馬の軽度萎縮 (VSRAD Z-score 1.69) を認め、左優位の頭頂部の萎縮を認めた (図 3 A)。脳血流 SPECT では左優位に側頭葉～頭頂葉後方部での著明な血流低下を認め、後部帯状回にも血流低下を認めた (図 3 B)。

本例は語想起障害、短文復唱障害といった中核症状に加え、支持的項目も満たすことから LPA と考えられた。LPA は PPA の亜型の 1 つで、自発話および呼称における喚語障害と文・句の復唱障害を中核症状とする流暢性の失語が緩徐に進行する変性疾患であり、PNFA、SD に加わる第 3 の PPA として 2004 年に Gorno-Tempini らにより提唱された¹⁰⁾。自発話は喚語困難のため速度が遅くしばしばポーズが入るが PNFA のような失文法はない。呼称障害

は SD ほど重症ではなく、音韻論的性質の誤りを認める。単語理解は良好で単語の復唱は良好である一方で、文や句レベルでの復唱障害が特徴的である。神経画像的にはシルビウス裂周囲後方 (後部側頭葉、縁上回、角回) における萎縮、血流低下を認める。LPA の背景病理としては AD が多いと報告されているが FTLD などその他の病理基盤の報告もある⁷⁾。LPA の臨床経過の特徴としては AD を反映し記憶障害が進行していくことが挙げられる。本例も後部帯状回での血流低下を認めており、背景病理として AD の可能性が示唆された。

ま と め

PPA の 3 亜型 (PNFA, SD, LPA) の分類、診断に関して自験例を提示して概説した。いずれの症

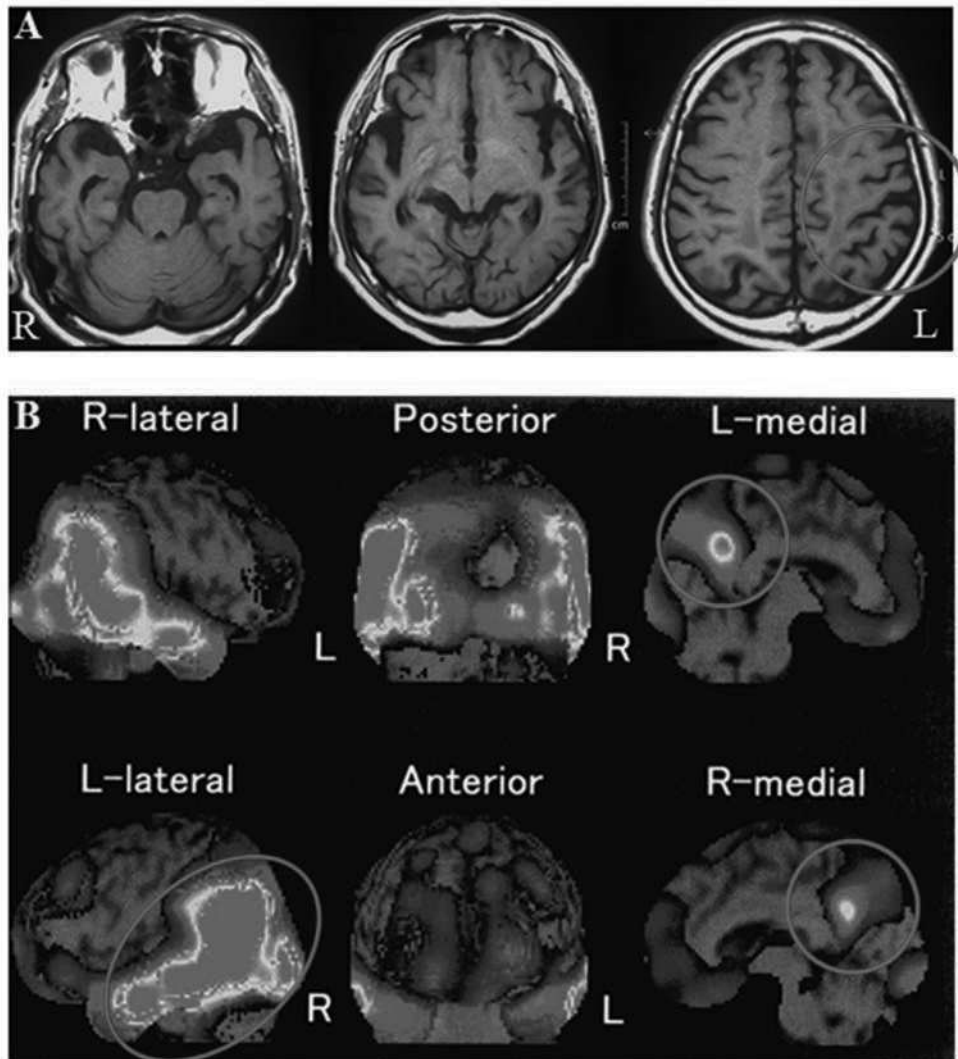


図3 症例3 (LPA) の画像所見 (MRI, SPECT)

A : 頭部 MRI では両側海馬に軽度萎縮あり (左右差なし). 左優位の頭頂部の萎縮あり.
 B : 脳 SPECT eZIS では左優位に側頭葉～頭頂葉後方部での血流低下を認めている. また後部帯状回にも血流低下を認めている.

表2 国立病院機構兵庫中央病院で経験した原発性進行性失語の10例

臨床診断	SD			PNFA				LPA		
年齢・性別	64 女	54 男	66 女	75 女	69 男	71 男	75 女	71 男	56 女	69 男
前医の診断	正常	AD	AD	心因性	AD	PNFA	失語	正常	心因性	AD
診断まで	1 年	1 年	1 年	2 年	2 年	3 年	1 年	3 年	3 年	3 年
VSRAD	3.26	2.71	3.4	0.54	5.46	1.97		1.24	2.59	1.68
HDS-R	22	17	14	30	25	26	26	19	24	11
MMSE	26	27	20	30		29				17

例も「言葉が出ない」を主訴としていたが、その臨床像は病型によって大きく異なる。PPA 自体はそれほど多い疾患ではないが、2007年に物忘れ外来を開設してからこれまで当院では10例経験している

(表2)。その多くの症例が、海馬の萎縮 (VSRAD の数値が高い) や遅延再生での失点から AD と診断されていたり、また精神的な要因と診断されており、失語が見逃されていた (PPA の診断に至るま

では発症してから平均で2年間の時間が経過していた). 認知症における神経心理学的検査として失行, 失認以外に失語にも注意を向ける必要があると考える.

スクリーニング検査として行われる HDS-R, MMSE は内容が言語性検査に偏っているため, 失語症ではその解釈には十分な注意が必要である. PNFA の初期では自験例では満点だったように HDS-R, MMSE の点数が失語症の程度を正確に反映していない場合がある. SD では言葉の意味理解障害のため, 質問の内容がわからず失点してしまう場合もある. 逆にいえばこれらの検査をうまく使用することで失語の分類, 評価, 診断を行うことも可能である. たとえば SD の自験例で MMSE の点数はそれほど低くはないのにもかかわらず「鉛筆」の呼称ができなかったのは通常の AD としては考えにくい結果である. 実際の点数, 失点のパターン, 言語症状との間に乖離がある場合は背景に失語症の存在も考えるべきである.

PPA は, その初期には保たれているエピソード記憶を活用することで各亜型に応じたリハビリテーションによる言語機能の維持, 学習が可能ながある¹¹⁾. そのためより早期の段階での診断が, 言語リハビリテーションの導入や精神面も含めたケアを行っていく上で非常に重要であると考えられる.

謝辞: 本論文の執筆にあたり, 言語・認知機能検査をしていただいた言語療法士の長谷川健吾先生, 臨床心理士の大崎香扶里先生, また多くのアドバイスをいただいた, リハビリテーション科医長 山崎浩先生に深謝いたします.

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし.

[文献]

- 1) 山鳥 重. 神経心理学入門. 東京: 医学書院; 1985.
- 2) 大槻美佳. 失語の検査. In: 辻省次, 河村満編. 認知症神経心理学的アプローチ. 東京: 中山書店; 2012: p36-41.
- 3) Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11: 592-8.
- 4) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006-14.
- 5) 小森憲治郎. 原発性進行性失語: その症候と課題. *高次脳機能研* 2012; 32: 393-404.
- 6) 池田 学. 進行性失語の症状と対応. *老年精医誌* 2014; 25(増刊1): 37-42.
- 7) 高尾昌樹. 神経病理基盤に関する今日的な理解. *高次脳機能研* 2013; 33: 310-317.
- 8) 船山 道隆, 加藤元一郎. 進行性非流暢性/失文法性失語症の臨床症状. *老年精医誌* 2014; 24: 1242-9.
- 9) 橋本 衛. 意味性認知症. *精神* 2013; 22: 97-102.
- 10) 吉野真理子. 失語症の多様性: “logopenic”型原発性進行性失語を中心に. *高次脳機能研* 2013; 33: 324-9.
- 11) 一美奈緒子, 橋本 衛, 小松優子ほか. 意味性認知症における言語訓練の意義. *高次脳機能研* 2012; 32: 417-25.

Primary Progressive Aphasia : Classification, Diagnosis and Clinical Course

Katsuya Nishida and Itaru Funakawa

Abstract

Primary progressive aphasia (PPA) is a clinical syndrome characterized by gradually progressive language and speech disturbances. PPA is classified into three subtypes on the basis of specific language profiles : progressive nonfluent aphasia (PNFA), semantic dementia (SD), and logopenic progressive aphasia (LPA). The main symptoms of these three conditions are agrammatism in language production and effortful speech in PNFA, anomia and single-word comprehension deficits in SD, and word-retrieval and sentence-repetition deficits in LPA. Diagnosis of PPA at an early stage is considered very important for language rehabilitation and care. In this paper, by referring to our cases, the classification and diagnosis of PPA were discussed.