

半球を基準とすることを避けた。また、対象とした症例には橋に梗塞がある症例があり、我々は規準となる領域として全大脳半球平均を用いた。両群とも両側前頭・側頭・頭頂葉の一部で脳血流が低下しており、この傾向は BG 群において、右前頭葉をはじめとした右大脳皮質で顕著であった。さらに DLPFC の一部に含まれる左右 Brodmann 44 野の脳血流に対する SEE を用いた検討では、右側の脳座標での脳血流は、WM 群と比較して BG 群の方が正常対象群よりも低下した領域の割合が高かった。これらの背景には、皮質下梗塞による前頭葉-皮質下神経回路を介した遠隔効果が関与しているかもしれない。

## 結 語

今回我々は皮質下梗塞における遂行機能障害の程度を明らかにするために、主病巣が基底核である症例と、主病巣が大脳白質である症例に対して WCST をはじめとした神経心理検査と 3D-SSP 画像を用いた SPECT を施行し、病巣局在と遂行機能障害の関連性を検討した。その結果、主病巣が基底核である群において、主病巣が大脳白質である群よりも遂行機能障害の指標となる WCST の保続的エラー数と達成カテゴリー数が有意に悪化していた。また、SPECT では BG 群において右大脳半球優位に脳血流が低下し、DLPFC の一部の脳血流は WM 群と比較して BG 群の方が、右側において正常対象群よりも低下していた。以上の結果から、基底核に主病巣がある脳梗塞患者では遂行機能障害が顕著である可能性があり、この背景には前頭葉-皮質下神経回路の関与が示唆された。

## 謝 辞

3D-SSP SPECT および SEE を施行するにあたり、多大なるご協力をいただきました、東京医科大学老年病学講座 羽生春夫先生、および日本メジフィジクス社に対して、心より感謝申し上げます。

## 略 語

3D-SSP= three-dimensional stereotactic surface projection  
3MS= Modified Mini-Mental State Examination  
BDI= Beck Depression Inventory  
BG= basal ganglia  
BJLOT= Benton Judgment of Line Orientation Test  
COWAT= Controlled Oral Word Association Test  
DLPFC= dorsolateral prefrontal cortex  
MMSE= Mini-Mental State Examination  
MRI= magnetic resonance image  
RFFT= Ruff Figural Fluency Test  
SEE= stereotactic extraction estimation  
SPECT= single photon emission computerized tomography  
VFD= Benton Visual Form Discrimination  
WCST= Wisconsin Card Sorting Test  
WM= white matter

## 文 献

- 1) Miller BL, Benson DF, Johnson JK: Frontal lobes: Clinical and anatomic issues. In Feinberg TE, Farah MJ (eds): Behavioral neurology and neuropsychology. 2nd ed., New York; London, The Mc Graw-Hill companies, 385-392, 2003
- 2) Duffy JD, Cambell JJ: The regional prefrontal syndromes: theoretical and clinical overview. Clin Neurosci 6: 379-387, 1994
- 3) Tekin S, Cummings JL: Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical Neuropsychiatry: An update. J Psychosom Res 53: 647-654, 2002
- 4) Grafman J, Litvan I: Importance of deficits in executive dysfunctions. Lancet 354: 1921-1923, 1999
- 5) 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: 189-198, 1975
- 6) Teng EL, Chui HC: The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 48: 314-318, 1987
- 7) Robert KH, Gordon JC, Jack LT, Gary GK, Glenn C: Wisconsin Card Sorting Test manual revised and expanded. 1-20, 1993
- 8) Ruff RM, Allen CC, Farrow CE, Niemann H, Wylie T: Figural fluency: differential impairment in patients with left versus right frontal lobe lesions. *Arch Clin Neuropsychol* 9: 41-55, 1994
- 9) Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP, Levine B, Katz D, Izukawa D: The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assess* 13: 230-239, 2001
- 10) Benton AL: Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 6: 53-60, 1968.
- 11) Rouleau, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K: Quantitative and qualitative analysis of clock drawing in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn* 18: 70-87, 1992
- 12) Larrabee GJ: Detection of malingering using atypical performance patterns on standard neuropsychological tests. *Clin Neuropsychol* 17: 410-425, 2003
- 13) Benton AL, Varney NR, Hamsher KD: Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol* 35: 364-367, 1978
- 14) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571, 1961
- 15) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluoline-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36: 1238-1248, 1995
- 16) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE: Anatomic standardization: linear and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35: 1528-1537, 1994
- 17) Mizuhara S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, Kumazaki K: Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 17: 289-295, 2003
- 18) Friedman L, Kenny JT, Wise AL, Wu D, Stuve TA, Miller DA, Jesberger JA, Lewin JS: Brain activation during silent word generation evaluated with functional MRI. *Brain Lang* 64: 231-56, 1998
- 19) Milner B: Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 9: 90-100, 1963
- 20) Stuss DT, Levine B, Alexander MP, Hong J, Palumbo C, Hamer L, Murphy KJ, Izukawa D: Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia* 38: 388-402, 2000
- 21) Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ: Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* 61: 1545-1550, 2004
- 22) Kwan LT, Reed BR, Eberling JL, Schuff N, Tanabe J, Norman D, Weiner MW, Jagust WJ: Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 56: 809-814, 1999
- 23) Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-880, 1993
- 24) Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM: Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by

reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 23: 6351-6356, 2003

25) 金澤章、水野美邦、檜原博太郎: パーキンソン病における Executive Function (遂行機能) の障害 -Hoehn & Yahr の重症度分類、加齢との関連-。 *臨床神経学* 41: 167-72, 2001

26) Meneghetti G, Vorstrup S, Mickey B, Lindewald H, Lassen NA: Crossed cerebellar diaschisis in ischemic stroke: a study of regional cerebral blood flow by <sup>133</sup>Xe inhalation and single photon emission computerized tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 235-240, 1984

### Table and figure legends

#### Table 1 A

Demographic characteristics of the basal ganglia group.

3MS= Modified Mini-Mental State Examination, BDI= Beck Depression Inventory, F= female, M= male, MMSE= Mini-Mental State Examination.

#### Table 1 B

Demographic characteristics of the white matter group. 3MS= Modified Mini-Mental State Examination, BDI= Beck Depression Inventory, DWMH= deep white matter hyperintensity, F= female, M= male, MMSE= Mini-Mental State Examination, PVH= periventricular hyperintensity

#### Table 2

Statistical analysis of age, years of education and the score of neuropsychological tests of each group.

We statistically analyzed age, years of education and the scores on neuropsychological tests of each group with Student's t-test. We found a significant increase of total number of errors and perseverative errors of WCST and significant decrease of the number of categories completed of WCST in the basal ganglia group.

There is no significant difference of age, years of education, and neuropsychological tests except for WCST.

3MS= Modified Mini-Mental State Examination, BDI= Beck Depression Inventory, BG= basal ganglia, BJLOT= Benton Judgment of Line Orientation, COWAT= Controlled Oral Word Association Test, MMSE= Mini-Mental State Examination, RFFT= Ruff Figural Fluency Test, VFD= Benton Visual Form Discrimination, WCST= Wisconsin Card Sorting Test, WM= white matter.

### Figs. 1 and 2

The mean cerebral blood flow of basal ganglia group (Fig. 1) and white matter group (Fig. 2) on single photon emission computed tomography in comparison with the normal volunteer group using the three-dimensional stereotactic surface projection method.

These images indicated a) the lateral view of left hemisphere, b) the internal view of left hemisphere, c) the lateral view of right hemisphere and d) the internal view of right hemisphere. Hypoperfusion was seen in parts of the bilateral fronto-temporo-parietal lobes. These tendencies stood out in the right hemisphere of the basal ganglia group.

### **Executive function and cerebral blood flow on dorsolateral prefrontal cortex in cases of subcortical infarction**

In order to clarify the extent of dysexecutive function of patients with subcortical infarctions, participants of this study underwent neuropsychological tests and single photon emission computerized tomography (SPECT). These participants were categorized into two groups; 1) patients with basal ganglia lesions (BG group) (n=5) and 2) those with white matter lesions (WM group) (n=12). Participants were administered executive function tests as a part of a comprehensive neuropsychological battery. Administered executive measures included the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), the Ruff Figural Fluency Test (RFFT), the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), and the Trail Making Test; Parts A&B. There were no group differences in their age, years of education and global cognitive performance. Student's t-tests were conducted to determine group differences in executive function. As a result, the number of total errors, the number of perseverative errors and the number of categories completed on the WCST were significantly worse for the BG group than for the WM group. These groups did not differ on other measures administered. In addition, all participants underwent SPECT, and their results were compared with the normal control data. Hypoperfusion was found on parts of the bilateral frontal, temporal, and parietal lobes for the BG and WM groups. These tendencies stood out in the right hemisphere of the BG group. The BG group exhibited decreased cerebral blood flow (CBF) on the area of right side dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (e.g., Brodmann area 44). These analyses revealed that individuals with BG lesions

showed significant executive declines that might be associated with decreased CBF in the subcortical-frontal system. It may support the idea that BG is connected with DLPFC via frontal-subcortical neuronal circuit. Patients with BG lesions may experience dysexecutive function due to the phenomenon of diaschisis from the disruption of this circuit.

Table 1A

case	F / M	age (y.o.)	education (years)	location of the lesion	mechanism / clinical categories	clinical symptoms	MMSE	3MS	BDI	time since the onset (months)
1	M	56	12	right globus pallidus	thrombotic / lacunar	left hemiplegia	25	92	27	55
2	M	64	16	left globus pallidus right internal capsule	thrombotic / lacunar	left hemiplegia	29	89	10	2
3	F	74	12	bilateral caudate nuclei bilateral putamen	thrombotic / lacunar	dizziness	29	96	0	69
4	M	66	12	bilateral globus pallidus bilateral putamen	thrombotic / lacunar	dizziness	30	98	10	93
5	M	79	12	left caudate nuclei left internal capsule	thrombotic / lacunar	dizziness	25	79	10	59

Table 1B

case	F / M	age (y.o.)	education (years)	location of the lesion	mechanism / clinical categories	clinical symptoms	PVH (grade)	DWMH (grade)	MMSE	3MS	BDI	time since the onset (months)
6	M	45	16	left corona radiata	thrombotic / lacunar	right hemiplegia	0	3	30	99	4	7
7	M	74	16	bilateral deep white matter	thrombotic / atherothrombotic	right facial spasm	3	2	29	96	17	85
8	F	65	12	bilateral deep white matter left corona radiata	thrombotic / lacunar	right hemiplegia	0	2	30	93	5	18
9	F	73	14	right deep white matter	thrombotic / lacunar	none	0	1	28	87	6	3
10	M	61	12	left corona radiata	thrombotic / lacunar	right hemiplegia	1	1	30	97	1	60
11	F	66	12	bilateral deep white matter	thrombotic / lacunar	dysesthesia	0	2	27	89	13	45
12	F	73	9	bilateral deep white matter	thrombotic / atherothrombotic	dizziness	3	3	29	97	17	93
13	F	76	13	bilateral deep white matter	thrombotic / atherothrombotic	dizziness	3	3	30	90	16	173
14	M	76	16	bilateral deep white matter	thrombotic / atherothrombotic	headache	3	2	30	93	2	113
15	M	62	16	bilateral deep white matter	thrombotic / lacunar	dizziness	1	1	28	96	1	12
16	F	74	7	bilateral deep white matter	thrombotic / lacunar	headache	3	2	29	93	9	153
17	M	52	16	right corona radiata	thrombotic / lacunar	left hemiplegia	2	3	30	100	2	5

Table 2

variable	BG group	WM group
age	67.8 ± 4.0	66.4 ± 2.9
education (years)	12.0 ± 1.3	13.3 ± 0.9
MMSE	27.6 ± 1.1	29.2 ± 0.3
3MS	90.8 ± 3.3	94.2 ± 1.2
WCST		
Total number of errors	53.2 ± 7.2	31.9 ± 4.2*
Perseverative errors	28.8 ± 5.4	16.8 ± 2.5*
Number of categories completed	1.6 ± 1.1	4.2 ± 0.5*
RFFT error ratio (%)	40.7 ± 26.8	9.0 ± 2.0
Trail Making Test		
Part A (sec)	150.0 ± 9.9	133.5 ± 10.0
Part B (sec)	193.0 ± 25.8	163.8 ± 13.8
COWAT (total initial score)	24.2 ± 2.8	22.5 ± 2.8
Clock Drawing Test	8.8 ± 0.6	8.3 ± 0.7
VFD	27.8 ± 1.6	27.8 ± 1.6
BJLOT	53.2 ± 0.8	53.7 ± 1.4
BDI	11.4 ± 4.4	7.8 ± 1.8

\* $p < 0.05$

Fig. 1

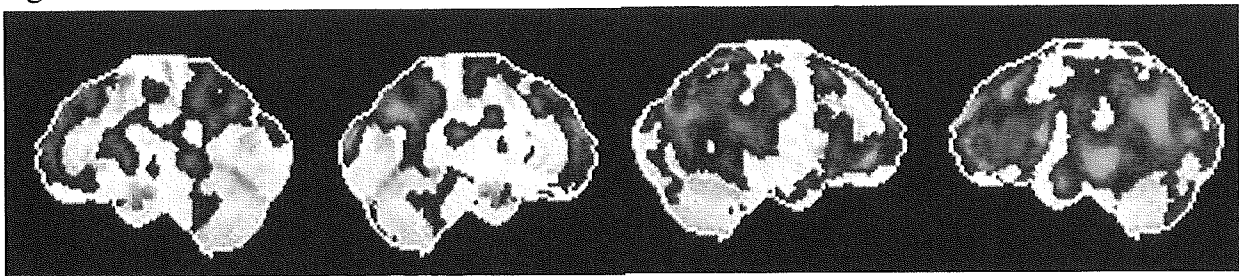
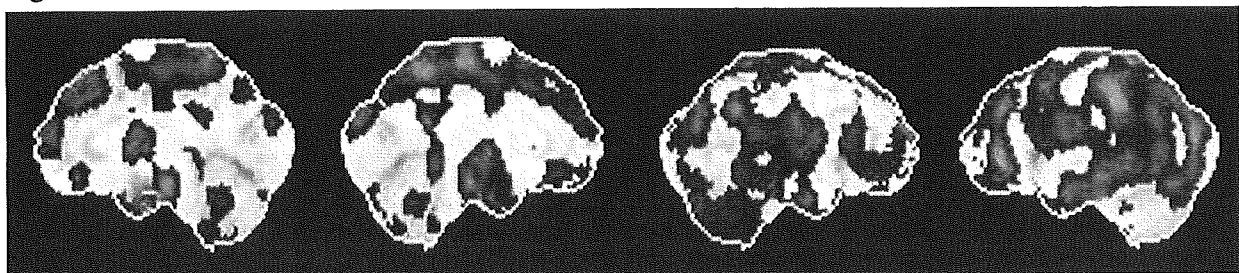


Fig. 2



## 分担研究

### 国立長寿医療センターにおける脳血管性痴呆の診断

国立長寿医療センター外来診療部<sup>1</sup>、アルツハイマー型痴呆科<sup>2</sup>  
鷺見幸彦<sup>1</sup>、武田章敬<sup>2</sup>

#### 目的

脳血管性痴呆は未だ適切な診断基準がなく、どのような経過、症状、画像所見を重要視するかによって、診断が一致しないことがある。比較的均質な神経内科教育をうけたと考えられる神経内科医6名に脳血管性痴呆として登録した症例の臨床情報を提示しどのように診断するかを検討した。

#### 対象

当院に所属あるいは非常勤で勤務する神経内科医6名全員が神経内科専門医であり過去に名古屋大学神経内科に所属していた。卒

業年数は平成5年卒から昭和47年卒までで医師になって13年から34年までである。

方法:今回登録した10症例の臨床情報年齢、性別、病歴、神経所見、神経心理所見、画像所見を提示し(画像は原画像を提示)用意した質問に答える。

#### 質問内容

1. 診断は 1) 純粋な血管性痴呆 (VaD) 2) アルツハイマー病 (AD) の合併を否定できない 3) AD 4) わからない
2. 1) 以外の診断をした際にそのように診断をした理由を簡条書きで記入してください。

#### 結果

Case	VaD	VaD+AD	AD	Others
1	5	1	0	0
2	3	3	0	0
3	1	2	0	3
4	3	1	1	1
5	0	3	0	3
6	0	6	0	0
7	3	2	0	1
8	3	2	0	1
9	3	3	0	0
10	2	3	0	1
計	23	26	1	10

診断が純粋なVaDらしくないとした理由としてはMRI所見が異なる、SPECT所見が異なる、MMSEのパターンが異なる、精神行動症状が強すぎる、経過が異なる、痴呆発症との時間関係がないなどがあげられた。82%は何らかの形で脳血管性痴呆が関与しているという診断であったが、18%は脳血管性痴呆以外の診断を

つけていた。

#### 考察

今回は少人数の検討であるが、比較的均質な教育を受けた神経内科医においても脳血管性痴呆の診断にはばらつきがあることが明らかとなった。純粋な脳血管性痴呆として診断が比

較的一致したのは、左側頭葉から後頭葉にかけての大梗塞で血管障害の発症と認知機能障害の発症が時間的に明確に対応していた症例であった。画像上小梗塞が多発するタイプでは様々な理由からADの合併を否定できないという意見が多かった。純粋なVaDを抽出するにはどのような点を注目すべきか、経過、臨床症状だけでなく、画像所見も加えた解析が必要であり本班研究に望まれる成果と考えられる。



## 分担研究

### Lomerizine による CADASIL 患者治療の試み

京都府立医科大学神経病態制御学

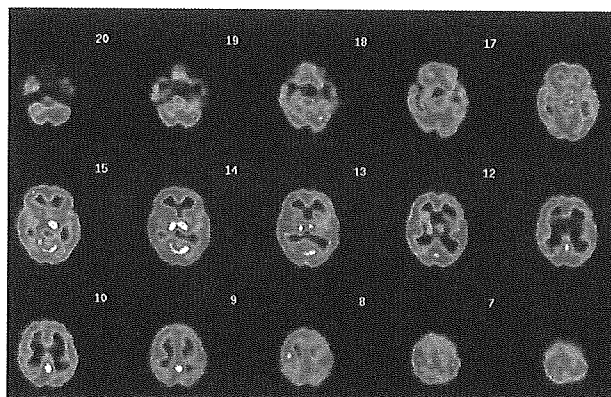
水野敏樹, 近藤正樹, 永金義成, 徳田隆彦, 中川正法

常染色体優性遺伝形式をとり, 頭痛を初発症状とし, 脳梗塞を繰り返して, 血管性認知症に至る Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) は Notch3 遺伝子の点変異で生じることが知られているが, 現在までのところ有効な治療法がない. 塩酸 Lomerizine は Ca チャンネル阻害剤の一つで, 臨床的には片頭痛発作の予防薬として使用されているが, 動物実験では選択的に脳血流を増加させることが報告されている. 我々は塩酸 lomerizine を CADASIL 患者に投与し認知機能と脳血流の改善を認めた症例を経験したので報告する.

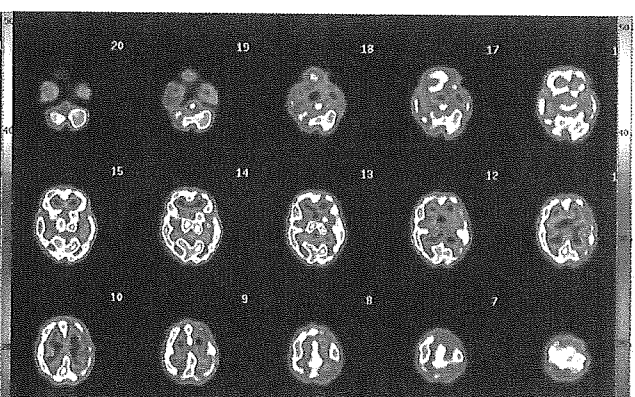
症例は 64 歳女性. 母親が 49 歳時脳梗塞で死亡, 兄が 69 歳時精神疾患で死亡. 2005 年 1 月から計算能力の低下が生じ, 書字や嚥下困難を自覚, 近医を受診し多発性脳梗塞を指摘されアスピリンの投与を開始された. また腎障害を指摘され, 当院腎臓内科へ入院 IgA 腎症と診断された. この入院中に構音障害とふらつき

きを自覚, 2005 年 7 月神経内科へ紹介された. 神経学的には明らかな麻痺・知覚障害は認めなかったが構音障害, 嚥下障害を認め, 右小脳症状を認めた. 深部反射は両側で亢進し, 失調性歩行であった. MMSE は 16/30, WAIS-R では IQ 59 特に performance IQ55 と低下を認めた. 頭部 MRI では側頭葉, 前頭葉に広がる T2 高信号の脳白質病変, 拡散強調画像では右小脳脚に梗塞巣を認めた. 定量的 IMP-SPECT で大脳皮質全体に平均 27.4 ml/100g/min と血流低下を認め, 特に右小脳で明らかな低下を認めた. Notch3 遺伝子 499 塩基の C から T への変異による Arg141Cys への置換を認めた.

Acetazolamide 負荷後の IMP-SPECT で大脳皮質血流 70ml/100g/min と増加したことから, 脳血流を選択的に増加させる lomerizine(10mg/日)を投与したところ, 8週間後 MMSE 21/30, WAIS-R IQ70, performance IQ62 と改善を認め, IMP-SPECT は大脳皮質平均血流量 40.4 ml/100g/min と改善した.



lomerizine 投与前



lomerizine 投与8週後

今後多数例での検討が必要であるが, CADASIL および脳血管性認知症の治療を考

える上で重要な知見と思われる.

## 分担研究

### 血管性危険因子からみたアルツハイマー病の病態

成田記念病院神経内科<sup>1</sup>、言語療法室<sup>2</sup>  
川畑信也<sup>1</sup>、大城さくら<sup>2</sup>、彦坂しのぶ<sup>2</sup>、田中あゆみ<sup>2</sup>

アルツハイマー病と血管性危険因子の関連について以下の項目で検討を行う。

- 1.アルツハイマー病にみられる血管性危険因子の頻度は？
- 2.MRI からみたアルツハイマー病にみられる血管性病変
- 3.血管性病変の有無による認知機能に差異はみられるか？
- 4.血管性危険因子からみたドネペジルの臨床効果

高血圧歴の既往を比較すると、アルツハイマー病 552 名では 36.1%に高血圧歴が確認され健常者 152 名 23.0%と比べて有意に高値であった。糖尿病、高脂血症、心疾患、不整脈(心房細動)、飲酒、喫煙歴では、両群間に有意な違いはみられなかった。

アルツハイマー病 409 名を対象に MRI T2 強調画像からみた血管病変について検討した。血管病変のみられないアルツハイマー病は 20.8%にすぎなかった。無症候性脳梗塞をもつアルツハイマー病は 2.0%、軽重を問わず白質病変を示すアルツハイマー病は 57.9%、両者をもつアルツハイマー病は 13.4%であった。

無症候性脳梗塞の有無から認知機能障害を検討すると、無症候性脳梗塞をもつアルツハイマー病の方が無い群よりも ADAS-J cog.ならびに SKT で有意に成績が不良であった。非認知症患者でも同様の検討を行ったが、MMSE ならびに ADAS-J cog., SKT いずれも両群で有意な違いはみられなかった。

ドネペジルとの関連では、高血圧歴(+)群では、(-)群よりも3か月後の SKT 改善が有意に良好であった。この現象は女性群で目立ち、有意に

は至らないが投与後1年まで継続していた。糖尿病(+)群は、(-)群と比して投与1年後まで SKT 総得点で有意な改善が観察された。これは、女性群での良好な効果を反映したものと考えられる。また、糖尿病(+)群では1年後に悪化を示す患者はみられなかった。

## 分担研究

### 脳血管性痴呆の局所脳血流とMRI所見—多発性脳梗塞との比較—

兵庫医科大学総合診療内科学<sup>1</sup>、内科学神経・SCU科<sup>2</sup>

立花久大<sup>1</sup>、津田健吉<sup>2</sup>

#### はじめに

脳血管性痴呆における認知症の病態は依然として明らかではない。今回我々は、ICD-10分類による皮質下血管性痴呆の病態生理を明らかにするため、多発性皮質下梗塞患者を、認知症を有さない多発性脳梗塞(以下 LI)と脳血管性痴呆(以下 VD)に分類し、3D-SSPによる局所脳血流と頭部MRI所見を比較検討した。

#### 対象と方法

対象は当院外来通院患者または入院患者のうち、頭部MRIを行いLIと診断した患者23名(平均年齢70.3±10才、HDS-R平均点数27.4±2.5点)とVDと診断した患者20名(平均年齢77.0±7.0才、HDS-R平均点数14.6±5.6点)である。VDはNINDS-AIRENにより提唱されている診断基準1)のうち細血管病変に伴う痴呆に該当する患者とした。ICD-10分類においては、F01.2皮質下血管性痴呆に分類される。3D-SSPによる局所脳血流の検討においては、脳神経疾患の既往がなく、神経学的異常を有さない患者24名(平均年齢68.8±6.4才)をコントロール群として使用した。局所脳血流測定にあたっては、123I-IMPをトレーサーとして使用し、標準的な方法で撮像、再構成した。水平断SPECT画像を3D-SSPで解析した。Z scoreで2以上を有意な血流低下部位( $p < 0.05$ )とし、LI群、VD群、コントロール群で群間比較を行った。

頭部MRI所見による検討では、頭部MRIで直径1.5cm以下の多発性ラクナ梗塞が存在するものをLIとし、脳室周囲病変、深部白質病変、脳室拡大、大脳皮質萎縮、海馬萎縮の程度を評価した。脳室周囲病変、深部白質病変の評

価の方法はFazekasら2)の分類に基づき、脳室周囲病変はgrade 0がなし、grade 1がcap状またはpencil状、grade 2がsmooth halo、grade 3が不規則な辺縁を有する広範な病変の4段階に分類した。また、深部白質病変はgrade 0がなし、grade 1が点状高信号域、grade 2が融合傾向のある点状高信号域、grade 3が大きく融合した高信号域の4段階に分類した。脳室拡大、大脳皮質萎縮、海馬萎縮についてはgrade 0がなし、grade 1が軽度、grade 2が中等度、grade 3が高度の4段階に分類した。

統計学的検討は、3群間での年齢の比較にはKruskal-Wallis検定を、頭部MRI所見の各パラメーターの比較には $\chi^2$ 検定を、HDS-Rの点数と各パラメーターとの相関関係の比較にはSpearmanの順位相関係数を、HDS-Rの点数に及ぼす影響の大きいパラメーターの検出には重回帰分析を用い、危険率5%以下を有意ありとした。

#### 結果

##### 1) 3D-SSP所見の比較検討

LI群、VD群、コントロール群の3群間で平均年齢に有意差は認めなかった。図1はLI群の3D-SSPによる局所脳血流パターンをコントロール群と比較した結果を示したものであるが、LI群ではコントロール群に比し、前頭葉内側面、外側面と頭頂葉外側の一部に有意な血流低下を認めた。図2はVD群とコントロール群を比較した結果を示したものであるが、前頭葉内側面、外側面と両側頭頂葉外側の一部に血流低下を認めた。以上から3D-SSPによる検討では、LI群、VD群ともコントロール群に比し、前頭葉内側、外側とも皮質血流の低下が示された。また頭頂葉外側の一部の血流低下を認めた。図

3 は LI 群と VD 群を比較した結果を示したものであるが、LI 群に比し VD 群で血流が低下している部位は認められず、VD 群と LI 群では局所血流低下のパターンに明らかな差はみられなかった。

## 2) 頭部 MRI 所見の比較検討

HDS-R の点数は LI 群に比し VD 群で有意に点数が低かった ( $p < 0.001$ )。表 1 は LI 群と VD 群で各パラメーター (脳室周囲病変, 深部白質病変, 脳室拡大, 皮質萎縮, 海馬萎縮) を比較した結果を示したものである。VD 群の方が LI 群に比べ、脳室周囲病変, 深部白質病変では grade2 以上の占める割合が多くなっており、脳室周囲病変, 深部白質病変とも LI 群に比し、VD 群で変化を有意に認めた (いずれも  $p < 0.05$ )。同様に脳室拡大, 皮質萎縮, 海馬萎縮においても LI 群に比し VD 群で有意に変化を認めた (いずれも  $p < 0.05$ )。以上の如く、頭部 MRI 所見ではすべてのパラメーターで、LI 群に比し VD 群で有意に変化を認めた。

次に、LI 群, VD 群を合わせた全例で、どのパラメーターが HDS-R の点数と相関関係があるかを検討した。Spearman の順位相関係数ではどのパラメーターでも有意に負の相関関係があり、特に深部白質病変で著明であった ( $r = -0.527$ ,  $p < 0.001$ )。さらに重回帰分析で HDS-R の点数にもっとも影響を及ぼすパラメーターの検出を行なったが、HDS-R の点数と深部白質病変との間に有意な関連を認めた ( $r = -0.426$ ,  $p < 0.01$ )。

## 考察

脳血管性痴呆では、SPECT を用いた脳循環動態の検討で前頭葉, 基底核で脳血流量の低下がみられると報告されている 3) が、いまだ一定の見解は得られていない。また認知症を有さない多発性脳梗塞と脳血管性痴呆で脳循環動態にどのような違いがあるかということも明らかとなっていない。

多発性ラクナ梗塞患者では、認知症を呈さない時期から神経心理学的検査で前頭葉機

能障害が認められるとされている 4)。また、電気生理学的にも P3a 潜時の延長が認められ、P3a 潜時と前頭葉皮質血流量が相関することから多発性ラクナ梗塞の前頭葉機能障害が示唆されている 5) 6)。これらのことから、多発性ラクナ梗塞患者においては前頭葉の血流低下が前頭葉機能障害に関連することが示唆される。今回我々の検討では、3D-SSP からみた局所脳血流低下パターンは VD 群, LI 群とも前頭葉中心の血流低下であり、これらの報告と合致するものであった。しかし、LI 群と VD 群において局所血流低下のパターンの差は見出すことができなかった。コントロール群, LI 群, VD 群の皮質脳血流量を比較検討した報告では、VD 群は、コントロール群, LI 群に比し有意な平均脳血流量の低下が認められ、局所脳血流量は測定されたすべての部位で有意に血流低下を示していた 7)。このことは、今回我々の検討でみられた LI 群と VD 群の間に局所脳血流パターンに明らかな差は認められなかったという成績に対応しているように思われた。すなわち VD 群ではある特異な部位が強く低下していくというよりは、全体的に血流が低下し認知症を呈することを示唆しているのではないかと考えられた。

また MRI 所見からは脳室周囲病変, 深部白質病変, 脳室拡大, 皮質萎縮, 海馬萎縮で LI 群に比し、VD 群では変化が著明であった。さらに HDS-R の点数と各パラメーターとの関連を検討すると、深部白質病変が最も関連があるということが示された。したがって、多発性脳梗塞患者では深部白質病変が認知機能障害に最も影響を及ぼすことが考えられた。今回の検討では、対象を NINDS-AIREN により提唱されている脳血管性痴呆の診断基準 1) のうち、細血管病変に伴う痴呆に該当する患者とした。ICD-10 では皮質下血管性痴呆に相当する患者群である。多発性ラクナ梗塞によって生じる脳血管性痴呆は、病理学的にはピンスワンガー型痴呆と類似の病態とされ、細動脈硬化のために脳室周囲白質を支配する穿通枝の内腔が狭小化し血管閉塞に至り、ラクナ梗塞が形

成される8).このようにLIとVDでは,白質のあらゆる場所に細動脈の閉塞をきたし,ラクナ病変や深部白質病変が形成されると考えられる.さらにVDではLIに比し,細動脈の狭小化や閉塞がより広範に起こり,皮質下-皮質線維連絡路が遮断され,皮質脳血流量のより全体的な減少が引き起こされ,その結果認知症に至るのではないかと考えられた.

8) 山崎峰雄,片山泰朗:血管性痴呆-危険因子・画像・病理-.分子脳血管病 3:376-382,2004

## 文献

- 1) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*, 43:250-260, 1993.
- 2) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al.: MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR*, 8:421-426, 1987.
- 3) Starkstein SE, Sabe L, Vázquez S, et al.: Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke*, 27:408-414, 1996.
- 4) Babikian VL, Wolfe N, Linn B, et al.: Cognitive changes in patients with multiple cerebral infarcts. *Stroke*, 21:1013-1018, 1990.
- 5) Tachibana H, Toda K, Sugita M.: Event-related potentials in patients with multiple lacunar infarcts. *Gerontology*, 38:322-329, 1992.
- 6) Tachibana H, Izuta M, Iwamoto Y, et al.: Regional cerebral blood flow and P3 variables in patients with multiple lacunar infarcts. *Neuroreport*, 3:1097-1100, 1992.
- 7) 川畑信也, 後藤千春, 横山さくらほか: 123I-IMP-SPECTによる脳循環動態からみた脳血管性痴呆-健常者, 多発性ラクナ梗塞との比較-. *神経内科* 54:534-539, 2001.

図 1

3D-SSP 画像における LI 群とコントロール群の比較 (コントロール群に比し Z-score>2 の低下部位を示す) R(L)T.LAT:right(left)lateral view, SUP:superior view, INF:inferior view, ANT:anterior view, POST:posterior view, R(L)T.MED:right(left) medial view.

LI 群ではコントロール群に比し, 前頭葉内側面, 外側面, 頭頂葉外側の一部に血流低下がみられる。

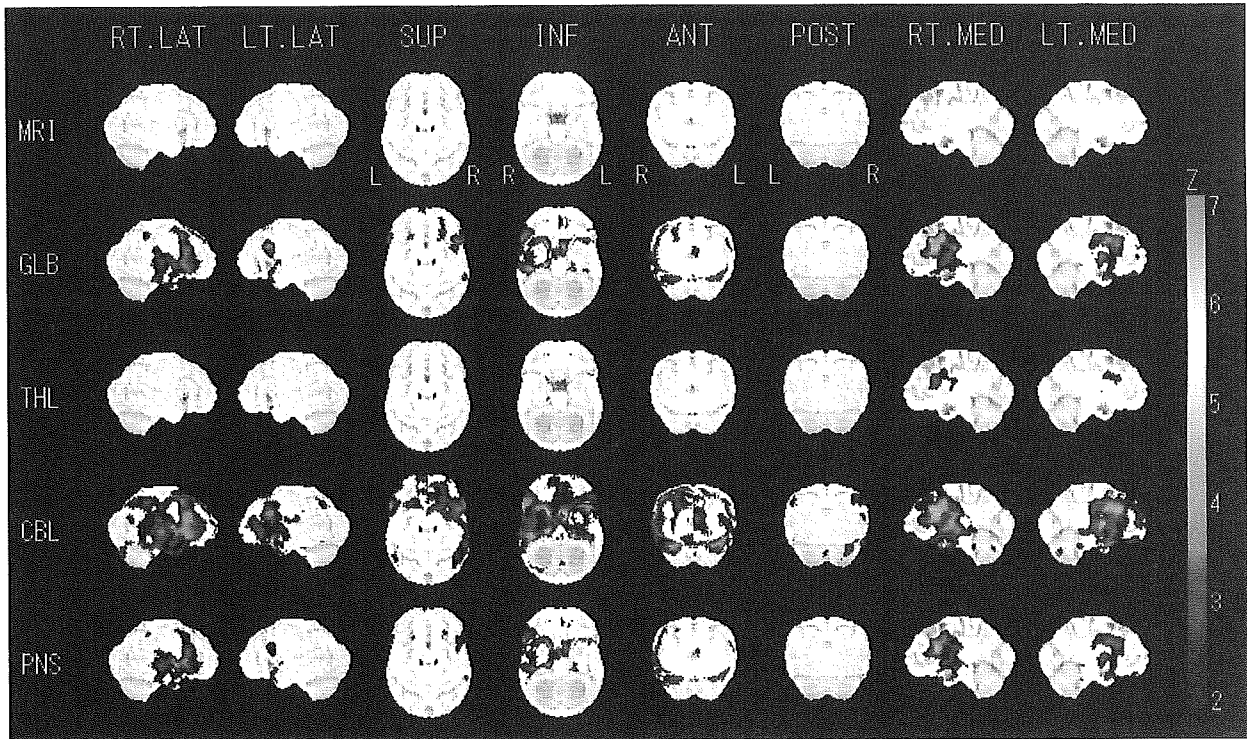
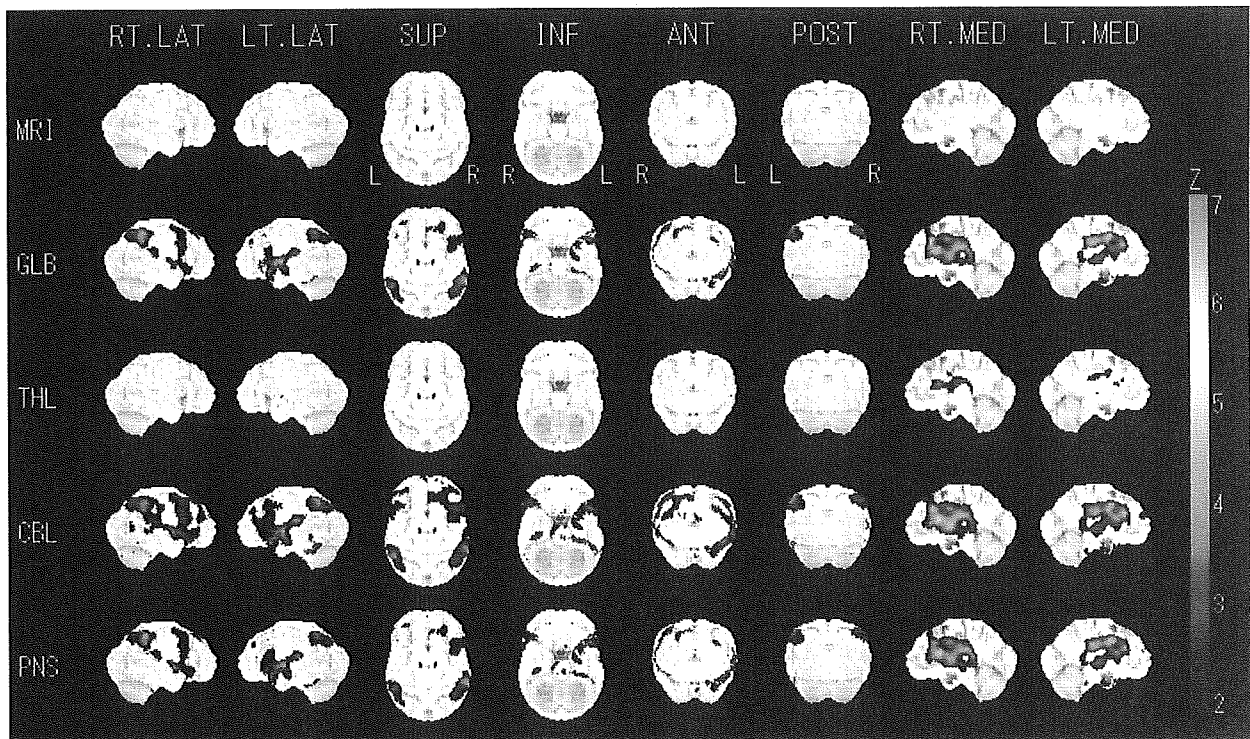


図 2



3D-SSP 画像における VD 群とコントロール群との比較



VD 群では前頭葉内側面, 外側面, 頭頂葉外側の一部に血流低下が認められる。

図 3

3D-SSP 画像における LI 群と VD 群との比較

LI 群に比し, VD 群で血流が低下している部位. LI 群に比し VD 群で血流が低下している部位は明らかではない。

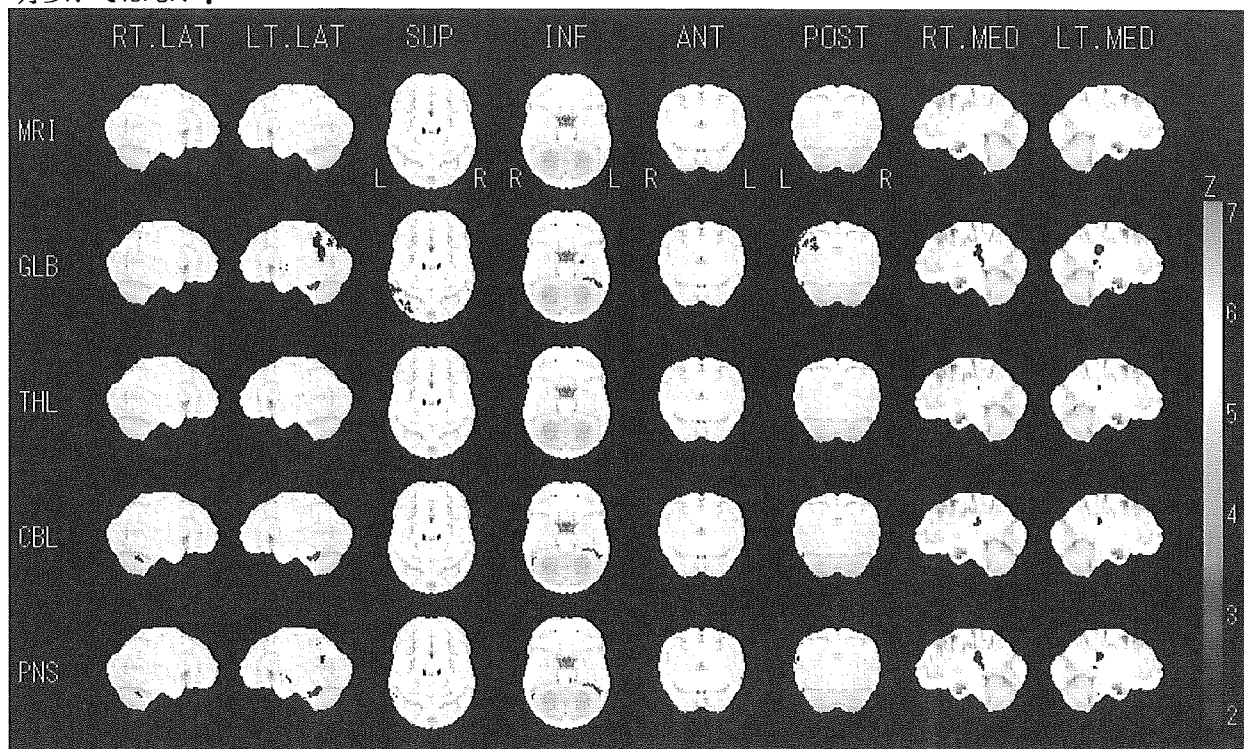


表 1

LI 群と VD 群における各パラメーターの比較

頭部 MRI 所見		grade 0 n (%)	grade 1 n (%)	grade 2 n (%)	grade 3 n (%)
脳室周囲病変	LI 群	3 (13)	13 (57)	2 (8)	5 (22)
	VD 群	1 (5)	4 (20)	7 (35)	8 (40)
深部白質病変	LI 群	0 (0)	14 (61)	8 (35)	1 (4)
	VD 群	0 (0)	4 (20)	8 (40)	8 (40)
脳室拡大	LI 群	7 (30)	12 (52)	4 (18)	0 (0)
	VD 群	5 (25)	4 (20)	6 (30)	5 (25)
皮質萎縮	LI 群	5 (22)	10 (43)	8 (35)	0 (0)
	VD 群	2 (10)	4 (20)	10 (50)	4 (20)
海馬萎縮	LI 群	17 (74)	4 (18)	1 (4)	1 (4)
	VD 群	5 (25)	11 (55)	4 (20)	0 (0)

## 研究成果の刊行に関する一覧表

	項数
秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 失語症回復の脳内メカニズム	77
長田乾. 認知神経科学 2005;7:8-15	
半側空間無視の回復前後における脳循環代謝病態の推移 加藤陽久、長田乾、斉藤博彦、他. 認知神経科学 2005;7:80-84	
Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA Maeda T, Nagata K, Yoshida Y, et al. Brain Res 2005;1046:230-233	
Microbleeds の有無による初回症候性脳出血患者の臨床的特徴 佐藤美佳、長田乾、鈴木明文、他. 脳卒中 2005;27:299-303	
運動慣熟過程における機能分化の画像化 長田乾、Wright DK、Box GA. 認知神経科学 2005;7:198-205	
脳卒中による Pure motor monoparesis 佐藤美佳、長田乾、鈴木明文. 脳卒中 2005;27:396-401	
障害からみた臨床神経生理検査の組み立て方 認知機能障害(2) 脳機能画像(PET、SPECT) 長田乾. J Clin Reha 2006;15:240-248	
Increased von Willebrand factor in acute stroke patients with atrial fibrillation Sato M, Suzuki A, Nagata K, et al. J Stroke Cereb Dis 2006;15:1-7	
秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科 失語症の回復と脳機能—PET を用いて—	129
横山絵里子、長田乾. 高次脳機能研究 2004;24:209-220	
特集/痙縮治療実践マニュアル 痙縮に対する看護 横山絵里子. MB Med Reha 2004;43:83-91	
慢性中枢性疼痛に対するケタミン療法の脳波変化 横山絵里子、長田乾. 臨床脳波 2005;47:553-560	
PET によるニューロリハビリテーションの評価と展望 横山絵里子、長田乾. 分子脳血管病 2005;4:61-69	
岩手医科大学神経内科 内科医として知っておきたい画像診断法【神経学的緊急症に対する画像診断の進め方】 痴呆、高次脳機能障害—『急にぼけた』ときの画像診断	167
高橋智、寺山靖夫. medicina 2005;42:451-454	
特集 脳卒中の予防と治療 脳卒中機能スケール 寺山靖夫. 日医雑誌 2005;133:620-621	
Digital 時代の脳神経画像診断 寺山靖夫. medicina 2005;42:346-347	



脳血管障害発症の生気象学的解析

寺山靖夫, 第 27 回東北脳血管障害懇話会, pp1-5

特集・脳卒中発症・再発の予防—生活習慣病の改善は予防に役立つか— ストレスと脳卒中発症・再発予防

寺山靖夫, 成人病と生活習慣病 2005;35:460-463

PART2 アルツハイマー病のフロンティア 3. 脳血管性痴呆 軽症認知症における脳虚血病変の役割

高橋智, 老年精神医学雑誌 2005;16:740-742

アルツハイマー病の治療 超早期アルツハイマー病としての MCI とその治療

高橋智, 寺山靖夫, Modern Physician 2005;25:1115-1119

獨協医科大学神経内科 192

脳波・筋電図の臨床 Vascular Depression の治療—事象関連電位による SSRI/SNRI の評価—  
加治芳明, 平田幸一, 穂積昭則, 他, 臨床脳波 2005;47:167-172

亜急性期 Post-stroke Depression (PSD) の実態の検討—特にその適正な評価法について—

加治芳明, 平田幸一, 江幡敦子, 脳卒中 2004;26:441-448

第 6 回身体疾患と不安・抑うつ研究会 慢性期 Vascular Depression の病態と治療

加治芳明, 平田幸一, 江幡敦子, 分子精神医学 2005;5:78-84

金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 213

2005 年/第 42 回日本リハビリテーション医学会学術集会 痴呆の診断と治療—アルツハイマー病を中心に—

山田正仁, リハビリテーション医学 2005;42:643-649

<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ—レビー—小体型痴呆の補助診断法—

山田正仁, 吉田光宏, パーキンソン病—痴呆の問題—  
山本光利(編), 中外医学社, 東京, pp87-92, 2005.

II. 臓器アミロイドーシス 10 脳アミロイドーシス 1. 脳アミロイドアンギオパチー

山田正仁, アミロイドーシスの基礎と臨床  
石原得博(監), 池田修一(編), 金原出版, 東京, pp258-266, 2005.

トラックセッション 2 痴呆症治療をめぐる戦略—現状と可能性、課題を考える II. 近未来に向けて  
解決すべき治療・予防戦略 Aβ凝集を介した治療アプローチの現状と課題

小野賢二郎, 山田正仁, 老年精神医学雑誌 2005;16:111-115

第 46 回日本医学老年医学会学術集会記録 痴呆症診療のための実践的教育企画

本間昭, 浦上克哉, 北林伸, 他, 日老医誌 2005;42:409-410

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies; Third report of the DLB consortium

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Neurology 2005;65:1863-1872

Anti-Parkinsonian agents have anti-amyloidogenic activity for Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils in vitro

Ono K, Hasagawa K, Naiki H, et al. Neurochem Int 2006;48:275-285

Non-steroidal anti-inflammatory drugs have anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils in vitro

Hirohata M, Ono K, Naiki H, et al. Neuropharmacology 2005;49:1088-199

Cerebrospinal fluid of Alzheimer patients promotes  $\beta$ -amyloid fibril formation in vitro

Ono K, Noguchi M, Matsumoto Y, et al. Neurobiol Dis 2005;20:233-240

Preformed  $\beta$ -amyloid fibrils are destabilized by coenzyme Q10 in vitro

Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Biochem Biophys Res Commun 2005;330:111-116

特集 レビー小体型痴呆 レビー小体型痴呆の画像診断

吉田光宏、山田正仁. Cognition & Dementia 2005;4:40-44

特集 アルツハイマー病の血管因子 アルツハイマー病の血管病理

坂井健二、山田正仁. 脳と循環 2005;10:113-116

Ferulic acid destabilizes preformed  $\beta$ -amyloid fibrils in vitro

Ono K, Hirohata M, Yamada M. Biochem Biophys Res Commun 2005;336:444-449

特集 アルツハイマー病—最近の動向—アルツハイマー病の病因

山田正仁. 日医雑誌 2005;134:1007-1011

その他の非アルツハイマー型痴呆 神経原線維変化型老年痴呆 (辺縁系神経原線維変化型痴呆)

山田正仁. Clinical Neuroscience 2005;:332-334

国立長寿医療センター神経内科

312

痴呆患者のコミュニケーション指標

武田章敬、鷺見幸彦、川合圭成、他. 最新医学 2005;60:899-903

痴呆疾患に関する医療経済的検討

鷺見幸彦、太田壽城. 日老医誌 2004;41:451-459

アルツハイマー病を防ぐ

鷺見幸彦、新畑豊. のぼそう健康寿命—老化と老年病を防ぎ、介護状態を予防する—  
競輪補助事業、長寿科学振興財団, pp95-102

痴呆診療の現在と未来—もの忘れ外来からみえてきたこと—

鷺見幸彦. 明日の臨床 2004;16:1-8

アルツハイマー病の画像診断

新畑豊、鷺見幸彦. 最新医学 2005;60:2344-2349

痴呆性高齢者に対する簡易コミュニケーションスケール作成の試み

武田章敬、川合圭成、服部陽子、他. 日老医誌 2004;41:402-407

成田記念病院神経内科

354

アルツハイマー病の画像診断

川畑信也. 認知神経科学 2004;6:80-85

脳血管障害を伴う痴呆の臨床的検討—脳血管性痴呆の再検討—

川畑信也、大東信幸、大城さくら、他. 神経内科 2004;61:81-88

診断のポイント 脳血管障害を伴うアルツハイマー型痴呆

川畑信也, Clinician 2004;529:41-48

京都府立医科大学脳血管系老化研究センター神経内科 373

虚血性大脳白質病変の MRI 病変分布—CADASIL の白質病変との相違について—

冨本秀和、大谷良、脇田英明、他, 脳神経 2005;57:125-130

Quantitative evaluation of cerebrovascular reactivity in brain tissue by a refill kinetic method of transcranial ultrasonic perfusion imaging: a comparison with Doppler sonography

Shiogai T, Morisaka A, Takayasu N, et al. Acta Neurochir 2005;95[suppl]:183-190

Small artery dementia in Japan: Radiological differences between CADASIL, leukoaraiosis and Binswanger's disease

Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21:162-169

兵庫医科大学総合診療内科学 395

秋期特集—鑑別診断と治療の話題 脳血管障害の鑑別と治療

立花久大, MEDICAMENT NEWS 2005 年、第 1850 号

Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging

Kasama S, Tachibana H, Kawabata K, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:266-275

今日のパーキンソン病の診療—進行期の合併症とその対策 認知機能障害

立花久大, Modern Physician 2005;25:972-974

特集 アルコールと生活習慣病 アルコールと脳卒中

立花久大, 成人病と生活習慣病 2004;34:1479-1482

脳循環代謝測定の背景 CBF autoregulation の臨床的意義

立花久大, Clinical Neuroscience 2004;22:389-391

特集 脳機能評価と検査法の進歩—脳機能評価法としての有用性 EEG・ERP (事象関連電位)

立花久大、笠間周平, 脳と循環 2005;10:213-219

パーキンソン病の認知機能障害

立花久大, 運動障害 2004;14:77-85

## 失語症回復の脳内メカニズム

長田 乾

Key words: aphasia, recovery, CBF, CMRO<sub>2</sub>, PET, right hemisphere

## はじめに

失語症などの高次大脳機能障害の回復には、急性期に出現する組織損傷の修復など生物学的機転を中心としたハードウェア的な回復と、それ以降に起こる機能回復が係わっている。たとえば脳卒中からの回復過程を例にとると、発症から数日あるいは数週間の第一段階では、脳浮腫の消退、壊死組織の吸収、血管新生、血腫の吸収、側副循環の発達などや、生理的活性物質の放出や遺伝子表現の変化などの生化学的変化が起こり、損傷組織の修復が進む。こうした生物学・生化学的変化については、動物実験により詳細な解析がなされている。一方、発症後数週間を経過した時点からも機能の緩やかな回復が起こることは周知の事実であるが、機能的な抑制からの開放、周辺領域や対側半球の機能の関与など、ソフトウェア的な回復を中心とした仮説が提示されているが、いまだ不明な点が多く残されている。

失語症の回復において、病初期の重症度が最も大きな影響を及ぼすと考えられており、失語症の予後を予測する上で重要視されている[1, 2]。改善率に注目すると、軽症例では、さらに改善する余地は僅かで、所謂天井効果が存在するのに対して、重症例では改善する余地が多く残されているためである。画像診断で評価される責任病巣の大きさと失語症の回復あるいは転帰は逆相関することは、CTを用いた臨床研究でも再確認されている。先に述べたように、失語症からの回復の程度は、病巣が大きさほど（重症例ほど）芳しくないとされている[2, 3]。ところが、言語理解の回復は病巣の大きさと正相関する。すなわち、言語機能のなかで、回復が最も期待できるのは、聴覚的言語理解であり、初期の失語症類型が、全失語や重症運動失語の場合には、小病変に基づく軽症例と比較して、言語理解において大幅な改善が認められ

ることが多い[3, 4]。したがって、結果的に大きな病巣を有する失語症例では、言語理解の改善が大きいと云う結論が導き出されている。

## I. 慢性期の回復と長期追跡例の脳循環代謝病態の検討

発症から3ヶ月頃までに最も大きな回復がみられ、それ以降は回復が頭打ちになる傾向が一般的とされている[2-6]。重症運動失語などの重症例では、発症から3ヶ月以上経過した慢性期においても緩やかな回復が期待されるが、慢性期に及んでも失語症の回復が見られるか否かについては、見解が分かれており、発症から1年以上経過しても緩やかな回復が認められるという少数例の報告もあるが、多数例の検討では、個人差はあるものの、発症1年以降では回復は見込めないと結論されている。

ポジトロンCT (PET) により脳循環代謝測定の長期追跡を行った自験例の脳循環代謝画像の経時的変化を提示する[7, 8]。症例1は、74歳、右利き女性で、心房細動と僧帽弁狭窄症を有し、突然、意識障害、言語障害を呈して入院した。入院時、意識は昏迷、全く発語は見られず、聴覚的言語理解も重度に障害され、復唱も全く困難で、全失語と診断された。さらに右同名性半盲、右不全片麻痺を呈し、脳血管撮影では、左中大脳動脈起始部の完全閉塞と左前大脳動脈分枝の狭窄が確認され、心原性脳塞栓と診断された。急性期を過ぎて、右片麻痺は急速に改善し、自立歩行可能となり、右上肢の巧緻運動も可能となった。失語症状も徐々に回復し、慢性期には、口部失行を呈し、自発語は少なく、非流暢性で、単語レベルの復唱も不十分であったが、聴覚的言語理解は良好となり、日常会話の聞き取りは可能なまでに回復した。さらに言語機能はその後も徐々に回復して、口頭言語の理解はテレビや電話の内容も理解し、新聞や雑誌の文面を