

Cerebral Blood Flow in Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Alzheimer's Disease according to Three-Dimensional Stereotactic Surface Projection Imaging

Shuhei Kasama Hisao Tachibana Keita Kawabata Hiroo Yoshikawa

Division of Neurology and Stroke Care Unit, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

Key Words

Parkinson's disease · Dementia with Lewy bodies · Alzheimer's disease · Cerebral blood flow · Single-photon emission computed tomography · Three-dimensional stereotactic surface projection

Abstract

Regional brain perfusion was analyzed using single-photon emission computed tomography with three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) in 69 patients with Parkinson's disease (PD), 16 patients with dementia with Lewy bodies (DLB) and 15 patients with Alzheimer's disease (AD), and compared with that in 24 age-equivalent normal subjects. Nondemented PD patients revealed less parietal and frontal flow than controls. With mental impairment, flow reduction extended to other areas including occipital regions. PD with dementia and DLB showed similar reduction patterns, although frontal flow showed a greater reduction in DLB. AD showed little occipital reduction, but a severe parieto-temporal reduction. Thus, 3D-SSP appears to be useful in the detection of cortical lesions and the differential diagnosis of patients with cognitive impairment.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

Introduction

Although previous studies have demonstrated diffuse or local reduction in cerebral blood flow (CBF) in patients with Parkinson's disease (PD), the observed patterns of regional CBF (rCBF) decrease remain inconsistent [1–5]. This inconsistency may reflect heterogeneity among PD patients [6], particularly relating to the presence or absence of cognitive impairment. Dementia affects 20% or more of patients with PD [7, 8], but the neurobiological basis of dementia in PD is still unclear. Patients having dementia with Lewy bodies (DLB) might be included among cases of PD with dementia (PDD), but whether or not DLB is a disease entity or a variant of PD still is being debated [9, 10]. Another reason for the inconsistency may be the lack of standardization of image analysis methods. In most previous studies, visually placed regions of interest (ROI) were analyzed to determine alterations in rCBF [1–3, 11]. Manual placement of ROI in this approach can give rise to observer biases and leave large areas of the brain unexplored. To overcome such problems, new image-processing techniques have been developed using a three-dimensional data extraction format for positron emission tomography and single-photon emission computed tomography (SPECT) [12–14]. Three-dimensional

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2005 S. Karger AG, Basel
1420–8008/05/0196–0266\$22.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/dem

Hisao Tachibana, MD, PhD
Division of Neurology and Stroke Care Unit
Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501 (Japan)
Tel. +81 798 45 6596, Fax +81 798 45 6597, E-Mail htachiba@hyo-med.ac.jp

stereotactic surface projection (3D-SSP) represents a fully automated, observer-independent data extraction method.

In the present study we analyzed rCBF in PD patients with and without dementia using SPECT with N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) and 3D-SSP analysis, comparing the rCBF pattern in PD patients to that in age-equivalent normal subjects. In addition, we compared rCBF patterns between patients with PDD, DLB, and Alzheimer's disease (AD).

Subjects and Methods

The subjects were 69 patients with PD (mean age \pm SD 69.9 \pm 8.5 years), 16 patients with DLB (mean age 70.3 \pm 5.5 years), and 15 patients with AD (mean age 68.0 \pm 9.4 years), and 24 age-equivalent neurologically normal controls with no history of neurologic disease or drug abuse (mean age 68.8 \pm 6.4 years). Patients with PD presented with the insidious development of at least two of three cardinal features: bradykinesia, tremor, and rigidity. Patients with parkinsonism of other causes or occurring in the context of a more widespread neurologic illness were excluded. Patients with focal lesions demonstrated by computed tomography or ischemic scores [15] above 4 were also excluded. In all patients, the diagnosis of dementia was based on the results of neurologic and neuropsychological examinations according to the criteria outlined in the DSM-IV [16]. In accordance with the Consensus Guidelines for the Clinical Diagnosis of PDD, the diagnosis of PD always preceded the development of dementia by at least 1 year [17]. The severity of dementia was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) [18], while the severity of motor disability was determined according to the staging of Hoehn and Yahr [19]. Maintenance L-dopa and dopamine agonist therapy were used to treat 58 and 35 patients, respectively, while 16 patients were taking anticholinergic drugs. Nineteen patients met DSM-IV criteria for dementia. The remaining 50 patients were classified into a nondemented group.

AD patients met the criteria of the NINCDS-ADRDA working group for probable dementia of Alzheimer type [20]. All patients met research criteria for the diagnosis of senile dementia of Alzheimer type [21], in that all had shown progressive non-stepwise clinical deterioration without any other cause for altered mental function revealed by laboratory evaluation. In all AD patients, the electroencephalogram (EEG) was normal or demonstrated mild slowing, computed tomography demonstrated mild to moderate cortical atrophy, and the ischemic score was no greater than 3 [15]. The criteria for AD proposed by the NINCDS-ADRDA working group have shown a high degree of accuracy in studies that included histopathological validation, with correct classification rates ranging from 80 to 100% [21].

The diagnosis for DLB was based on the clinical criteria of the Consortium on DLB International Workshop [17]. These criteria include three core features (fluctuating cognitive function, recurrent visual hallucinations, and spontaneous parkinsonism), with any two being required for diagnosis of probable DLB. All patients with DLB in our study showed parkinsonism. We excluded patients with a clinical history of parkinsonism exceeding 12 months before dementia

developed, as they would be designated as having PDD rather than DLB by the consortium criteria. A sensitivity of 75% and specificity of 79% have been documented in a preliminary study validating the DLB International Workshop criteria [22].

SPECT scanning was performed with a double-head rotating γ camera equipped with a low-energy general purpose collimator (Maxxus; General Electric, Milwaukee, Wisc., USA) using ¹²³I-IMP as a tracer. ¹²³I-IMP was injected after the subject had been seated in a quiet room for at least 20 min. The eyes and ears were not masked. Thirty minutes following an intravenous injection of 111 mBq of ¹²³I-IMP, SPECT scanning was started. Sixty-four views, each collected over 30 s, were recorded with \times 1.6 zooming into a 64 \times 64 matrix format on a 360° rotation while the subject's head was immobilized. SPECT images were reconstructed by the filtered back-projection method with attenuation correction.

Image analysis by 3D-SSP was performed using Neurological Statistical Image Analysis software (NEUROSTAT) developed by Minoshima et al. [12–14]. In brief, stereotactic anatomic standardization was performed as follows. Rotational correction of the SPECT data set and centering in three dimensions were performed [12], followed by realignment to the anterior commissure-posterior commissure line. This line was estimated by iterative matching between the individual image and a standard atlas template using mutual information [13]. Differences in size between individual subjects, brains and the standard template were resolved by linear scaling. Regional anatomic differences between an individual brain and the template were minimized by an automated nonlinear warping [13]. In the second step, data extraction, over 16,000 surface pixels covering the lateral and medial surface of both hemispheres were predetermined. Using their stereotactic coordinates, peak cortical activity perpendicular to these pixels was projected onto the surface pixels. Thus, each brain was stereotactically transformed into a standard surface image format [14], which enabled us to compare the resultant cortical projections with a normal brain database for 3D-SSP that was constructed by averaging image sets from 24 control subjects (8 men and 16 women) with no neurologic or psychiatric disease. Statistical comparison was made between the patient groups and the control group in normalized patient and control images, in a pixel-by-pixel manner. Activity was normalized to mean activity in the cerebellum, considered the brain region least likely to be affected by PD [5, 11, 23, 24] or dementia [25, 26]. This type of intensity normalization was ultimately chosen over the standard method of proportional scaling to the mean global activity, which when initially tried gave clearly erroneous results in patients with dementia. After normalization to the cerebellum, the resulting statistical parametric maps of t statistics were transformed to Z-score maps of unit normal distribution. Statistical significance was set at $Z > 2$, a level commonly used to discriminate abnormalities [27]. The probability of exceeding a Z-score threshold of 2 is approximately 2%.

Results

The characteristics of patients and controls are summarized in table 1. No significant difference in age was evident between the control group and any of the other groups. The 2 groups with PD were essentially the same in age and Hoehn and Yahr stage, although significant dif-

Table 1. Characteristics of patients and controls

	n	Age years	Duration of disease months	MMSE score	Hoehn and Yahr stage
PDN	50	68.9±8.8	70±51	25.4±2.9	3.7±0.8
PDD	19	72.7±7.2	125±77	14.0±5.4	4.1±0.8
DLB	16	70.3±5.5	54±56	12.9±4.6	3.5±0.6
AD	15	68.0±9.4	24±21	14.9±5.2	
Controls	24	68.8±6.4		29.3±0.3	

PDN = Parkinson's disease without dementia; PDD = Parkinson's disease with dementia; DLB = dementia with Lewy bodies; AD = Alzheimer's disease.

ferences were noted in the duration of disease (Mann-Whitney U test, $p \leq 0.0001$) and MMSE scores (Mann-Whitney U test, $p \leq 0.0001$). No significant differences were noted between the 3 dementia groups (PDD, DLB, and AD) in age or MMSE score, although PDD patients had a significantly longer duration of disease than patients with DLB ($p < 0.0001$ by Mann-Whitney U test) or AD ($p = 0.003$ by Mann-Whitney U test).

Figure 1 shows areas with significant deficits in blood flow in the 2 PD groups compared with normal control subjects. Significant perfusion deficits (Z score >2) were seen bilaterally in the parietal, frontal (premotor) and cingulate cortices and thalamic regions in nondemented patients with PD. In patients with PDD, the perfusion decrease was more extensive in parietal and frontal regions, and involved the posterior cingulate gyrus. Significant flow reductions in occipital and temporal cortices, and precuneus were also noted in patients with PDD. Differences between PDD and nondemented PD groups were significant (Z score >2) for the parietal, posterior cingulate, and occipital cortices.

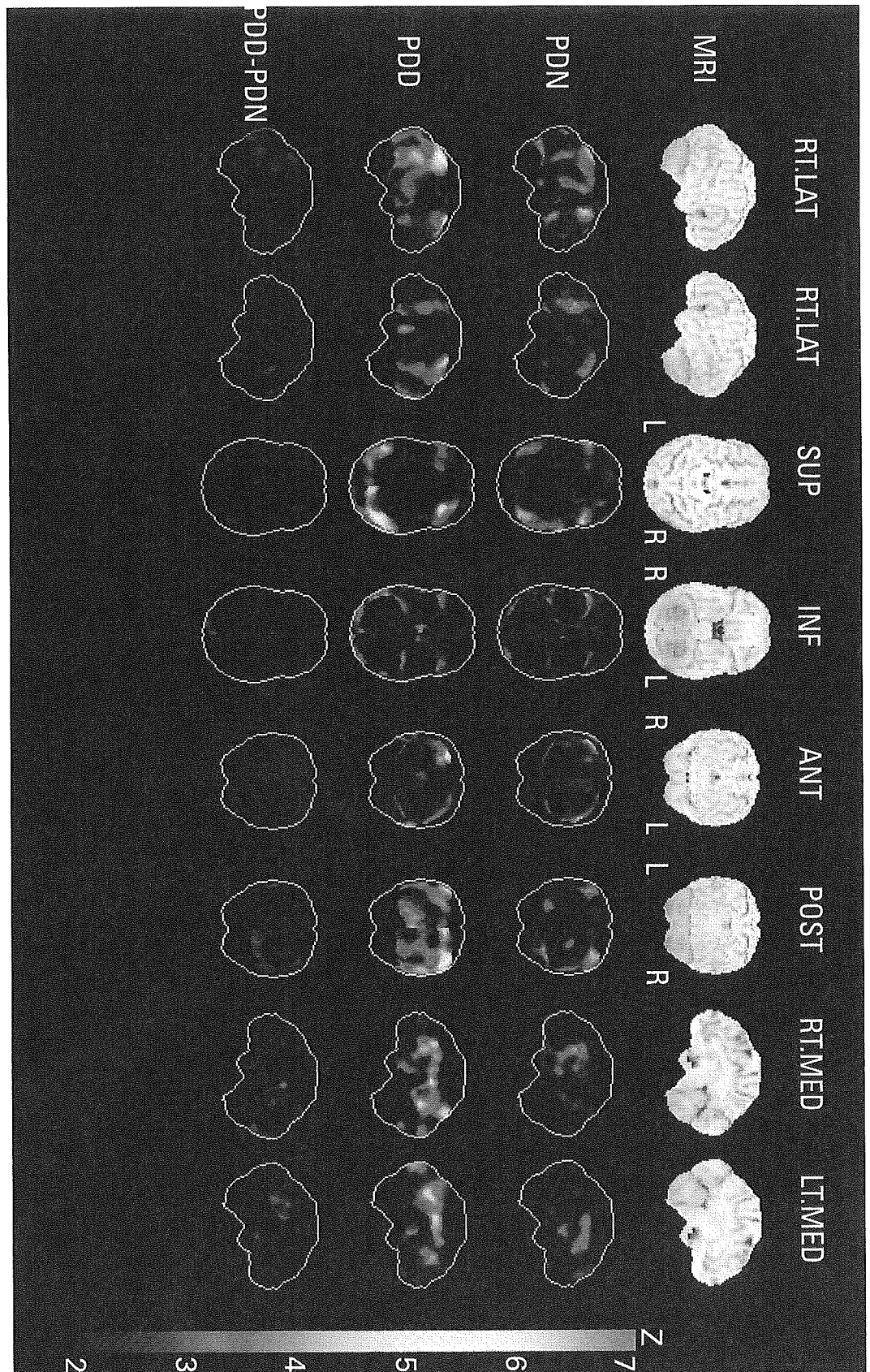
Figure 2 shows regions of decreased rCBF in PDD, DLB, and AD groups compared with normal control subjects. In patients with DLB, parietal, frontal, temporal, and occipital cortical flow were significantly decreased compared to corresponding rCBF in normal controls. The pattern of flow reduction in DLB was grossly similar to that in PDD, but the magnitude of reduction was greater in DLB. The premotor flow reduction was particularly prominent in DLB. AD patients showed a reduced flow in parietotemporal and frontal cortices (particularly in the prefrontal region). However, occipital flow reduction was not remarkable.

Comparison of rCBF reductions between PDD and DLB (fig. 3) showed the premotor cortical flow reduction (including the supplementary motor cortex) to be significantly prominent in DLB. Comparison between AD and PDD (fig. 4) demonstrated that lateral temporoparietal, medial temporal, and frontal cortical flow reductions were significantly more prominent in AD than in PDD. AD patients showed a significant rCBF reduction in the lateral temporoparietal and medial temporal cortical regions, while DLB patients showed a significantly greater reduction in premotor cortical flow (fig. 5).

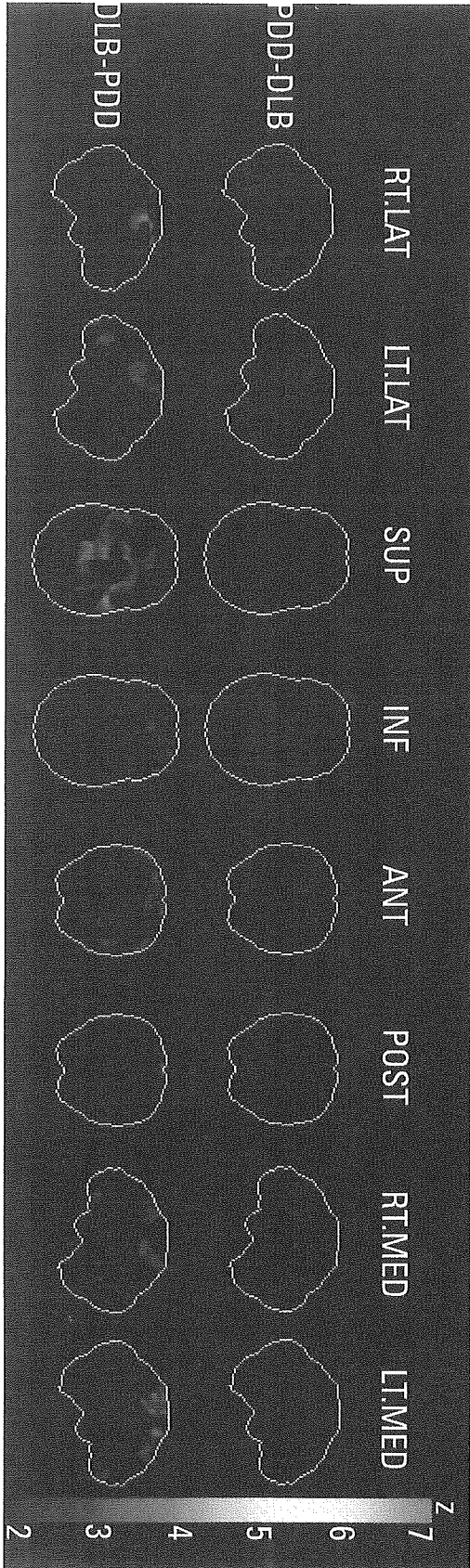
Discussion

This study compared rCBF in groups of patients with PD, DLB, and AD with that in normal controls of similar age. The PD patients were classified into demented and nondemented groups according to the DSM-IV. Comparison of nondemented PD with normal controls revealed a bilateral blood flow decrease in parietal, frontal, cingulate, and thalamic regions. Various authors have reported normal flow or only a localized reduction in cerebral perfusion in nondemented patients with PD, and our present results for nondemented PD patients appear consistent with those of previous reports [4, 5, 23, 28, 29] in which rCBF was reduced in the parietal or frontal cortex, or the thalamus. Although some investigators have reported that intravenous bolus administration of *L*-DOPA increases CBF [30], we suspect that our results were little affected by *L*-DOPA, dopamine agonist, and anticholinergic therapy, since many authors [28, 31, 32] have reported that cortical blood flow in PD is not affected by the long-term oral administration of these drugs.

Fig. 1. Perfusion reduction in parkinsonian groups, comparing 3D-SSP of Z-score maps constructed using values normalized to cerebellar perfusion between nondemented (PDN) and demented PD (PDD) patients and normal controls. Right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED), and left medial (LT.MED) views are shown. Higher pixel intensity represents more severe perfusion reduction. PDD-PDN shows areas in which perfusion reduction in PDD is significantly greater than those in PDN. With increasing mental deterioration, perfusion deficits in PD extended from lateral parietal and frontal cortices to wider areas including the posterior cingulate gyrus, precuneus, and occipital cortex.



2



3

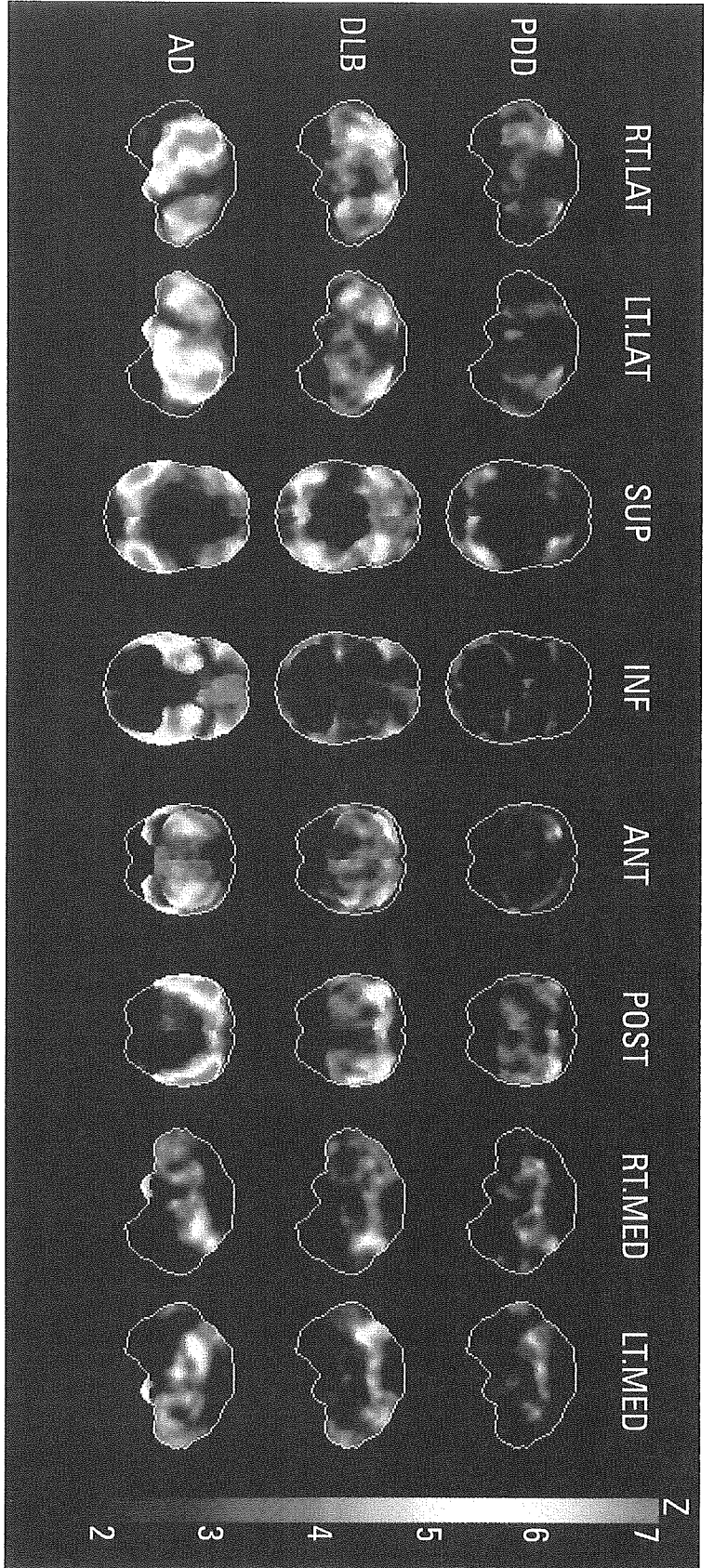
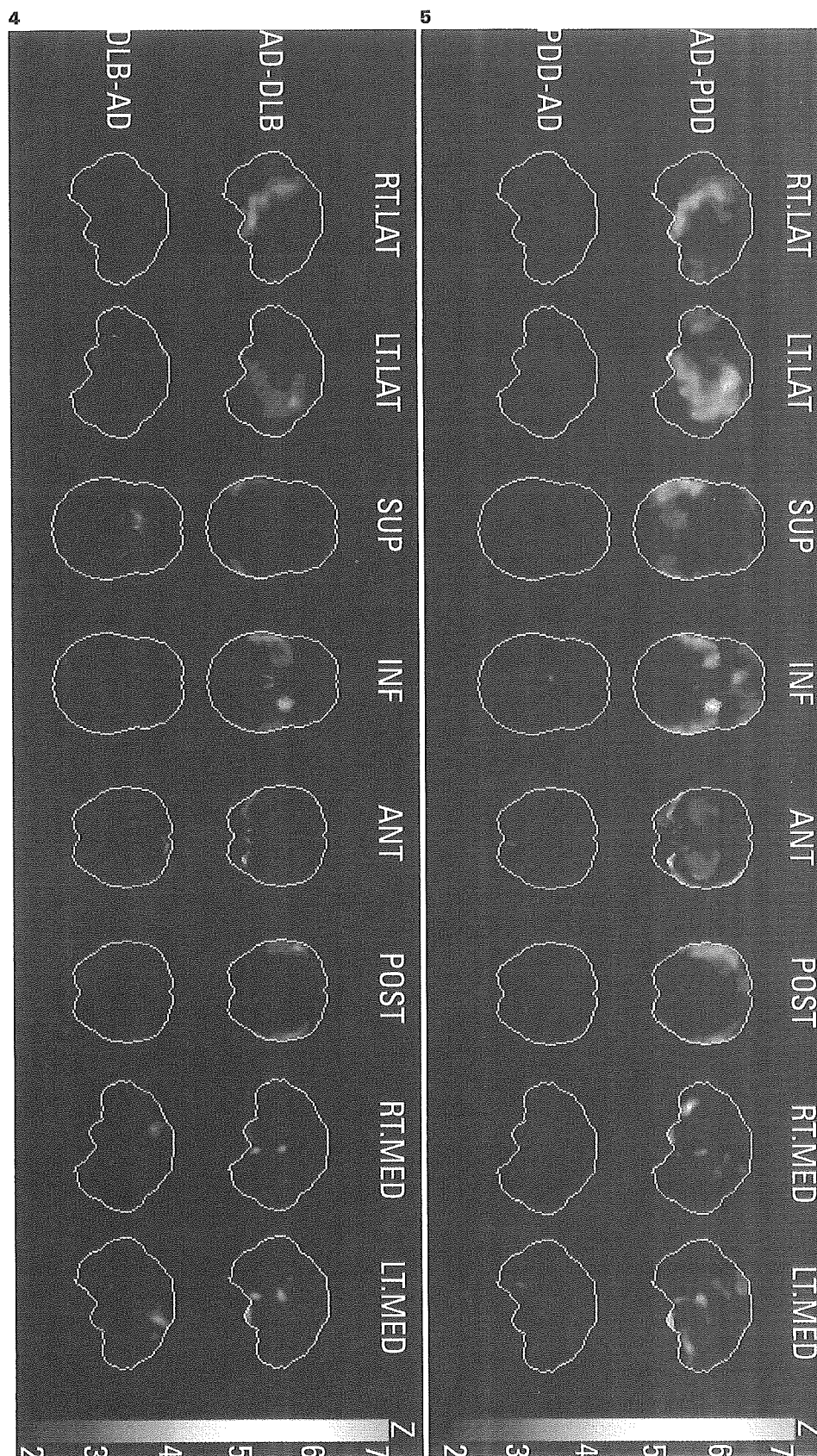


Fig. 2. Perfusion deficits in PDD, DLB, and AD, comparing 3D-SSP of Z-score maps constructed using values normalized to cerebellar perfusion between PDD, DLB, and AD patients and to normal controls. In patients with DLB, parietal, frontal, temporal and occipital cortical flow were significantly reduced compared to normal controls. This flow reduction pattern was grossly similar to that of PDD, although reduction was significantly greater in DLB. AD patients showed significant perfusion reduction in parieto-temporal and frontal cortices (particularly in the prefrontal region). Occipital cortical flow, however, was relatively preserved.

Fig. 3. Comparison between PDD and DLB, using 3D-SSP of Z-score maps comparing PDD and DLB. Maps were constructed based on values normalized to cerebellar perfusion. PDD-DLB indicates areas in which perfusion reduction in PDD was greater than in DLB. DLB-PDD shows areas in which perfusion reduction in DLB was significantly greater than in PDD. DLB patients showed significantly greater perfusion deficits in the pre-motor cortex than PDD patients.

Fig. 4. Comparison between PDD and AD by 3D-SSP. Z-score maps comparing PDD and AD were constructed using values normalized to cerebellar perfusion. Lateral temporoparietal, medial temporal, and frontal cortical flow reduction were significantly more prominent in AD than in PDD.

Fig. 5. Comparison between DLB and AD by 3D-SSP. Z-score maps comparing DLB and AD were constructed using values normalized to cerebellar perfusion. AD patients showed significant flow reduction in lateral parietotemporal and medial temporal cortices, while in DLB patients premotor cortical flow showed a significantly greater reduction.



We found rCBF in PD to decrease more diffusely as mental deterioration advanced. Specifically, parietal and occipital cortices and the posterior cingulate gyrus showed a greater decrease in PDD than in PD without dementia. In our previous longitudinal study [23], the magnitude of perfusion reduction in the parietal cortex correlated with intellectual deterioration. The present and previous findings thus implicate the parietal cortex in PD-associated cognitive impairment.

The relationship between cortical blood flow and the severity of dementia in PD has not yet been clarified. Globus et al. [1] suggested that a reduction in cortical blood flow and intellectual deterioration may be caused by different mechanisms, as they found no correlation between the severities of these changes. On the other hand, by SPECT using ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime, Pizzolato et al. [3] demonstrated parietal perfusion deficits in demented parkinsonian patients. Kuhl et al. [33] observed bilateral cortical hypometabolism, most marked in the posterior parietal areas, in a group of subjects with PD who varied from nondemented to severely demented. They found that the ratio of parietal to cerebellar regional cortical metabolic rates of glucose CMR_{glc} decreased with advancing dementia. The present 3D-SSP study supports previous observations of parietal defects.

Some authors [34–36] have suggested a relationship between cognitive impairment and frontal dysfunction in PD. Using SPECT with ^{123}I -IMP, Sawada et al. [11] evaluated rCBF in 13 demented PD patients, finding isolated frontal hypoperfusion in 4 patients and frontoparietal hypoperfusion in 8. However our study found little difference in frontal cortical rCBF between nondemented PD and PDD patients, arguing against a correlation between frontal dysfunction and intellectual impairment, low MMSE scores in PD. Occipital hypoperfusion or decreased metabolism has been demonstrated in PD without dementia and also in PDD [24, 37]. Although the underlying mechanism remains unknown, perfusion deficits in the occipital lobe may be associated with visuospatial perceptual deficits which are present in patients with DLB and PDD. Some authors have described a link between visual hallucinations and functional changes in the occipital region [38], while others attributed such hallucinations to diminished dopaminergic or cholinergic neurons [37]. Considered together with the above findings, our results indicate that most patients with PD showing mild cognitive impairment have reduced rCBF in the parietal cortex, while progression of this decrease and rCBF reductions in other cortices become increasing evident as cognitive impairment advances.

The mechanism underlying dementia in PD is still controversial. Some authors [39] suggest that PD patients exhibit a subcortical dementia similar to that seen in patients with progressive supranuclear palsy and Huntington's disease, which is attributable to dysfunction of the basal ganglia and frontosubcortical connections. Others [40] identified three major types of pathology associated with dementia in PD: AD, Lewy body neuronal degeneration in the nucleus basalis, and cortical Lewy bodies. Recent studies [7] report that DLB is one possible mechanism of dementia in PD. However, whether PD and DLB represent two distinct nosologic entities or whether they exist within a continuous spectrum of Lewy body disease still is debated. Consensus criteria [17] artificially divide patients with parkinsonism and dementia according to a '1-year rule': cases with a history of parkinsonism of <1 year preceding dementia are classified as DLB, while those developing dementia after >12 months of PD are designated PDD. Patients in our study, who were classified according to this criterion, showed a grossly similar rCBF reduction in parietal, occipital, and cingulate regions between PDD and DLB, except for accentuated flow reduction in the frontal (premotor) cortex in DLB. Frontal flow reduction in DLB has also been shown in other studies [25, 41]. The present results may be explained in part by findings that impairments in DLB are usually greatest in attentional and executive tasks, suggesting frontal involvement. Patients with DLB exhibiting parkinsonism similar to those in our study were found to experience greater impairment of attention than DLB patients without parkinsonism [42]. In addition, deficits in visuospatial ability, which may be associated with the premotor cortex [43], may also be prominent in DLB. Few studies have compared rCBF between PDD and DLB. When Firbank et al. [24] investigated rCBF in PDD and DLB diagnosed on the basis of consensus criteria, ^{99m}Tc HMPAO SPECT and statistical parametric mapping (SPM) disclosed similar perfusion deficits in parietal and occipital regions in DLB and PDD. These findings may not support the current arbitrary distinction between the 2 patient groups that preclude a diagnosis of DLB if parkinsonian symptoms developed more than 1 year before the onset of dementia.

Neuropathological features of DLB have been characterized according to Lewy body scores on a semiquantitative scale in selected areas, distinguishing brainstem-predominant, limbic (transitional), and neocortical categories [17]. In clinicopathological studies [7, 44, 45] cortical Lewy body density could not separate cases of DLB from PDD, while neuropsychological and clinical features were

also similar between DLB and PDD. In addition, cognitive and neuropsychiatric problems in PDD and DLB appeared to respond to cholinesterase inhibitors without worsening of the extrapyramidal features [46]. These findings suggest that DLB and PDD lie along a continuum of Lewy body disease rather than representing discrete or competing diagnostic categories [7].

Another possible basis of dementia in PD can be concomitant AD [47]. Perfusion decreases in the parietotemporal cortex and posterior cingulate gyrus, which are characteristics of AD also found in PDD, but to a lesser extent than in AD. Although recent neuropathological studies have suggested that the dementia of PD is less closely associated with AD than was previously thought [48], Jellinger et al. [49] have disagreed, finding the degree of cognitive impairment in PDD to correlate significantly with AD pathology. Complex explanations have been proposed for dementia in PD [50, 51], suggesting progression from dopaminergic deficiency to combined neurochemical deficits and the occurrence of superimposed subcortical and cortical pathologies in some patients. Thus, cortical pathologic changes would appear to occur in PD. Similarities in CBF findings thus suggest that PD and AD may overlap in some patients [29].

In the present study, occipital flow reduction was found in both DLB and PDD, as shown previously [26, 52, 53]. Although parietotemporal flow reduction was found in PDD, DLB, and AD, patients with AD showed a more marked flow reduction in the parietotemporal cortex with relatively preserved occipital cortical flow. Several investigators [26, 38, 41, 51–53] have compared rCBF between DLB and AD. Although some authors [38, 54] found a similar rCBF pattern in both groups, others noted differences in perfusion deficit patterns [26, 41, 52, 53], as shown in the present study. Although rCBF abnormalities in posterior brain areas are apparently a feature shared by PDD, DLB, and AD, the presence of regional perfusion differences suggests different degrees and combinations of disease-specific pathological and neurochemical processes. Thus, differences in rCBF pattern have some value in differentiating AD from DLB or PDD.

Our previous ROI study [29] using axial SPECT images with count normalization to the cerebellum found parietal and frontal hypoperfusion in PDD, while 3D-SSP analysis showed that PDD was additionally associated with deficits in the occipital areas and medial structures such as the posterior cingulate gyrus and the precuneus. In another study [55], we reconstructed three-dimensional (3D) surface images from SPECT data obtained with ^{123}I -IMP in patients with PD. Although these images showed a

reduction in frontal, parietal, and occipital cortical regions at thresholds of 50–70% of the global maximum count in brain SPECT images, the criteria for the threshold had to be set arbitrarily. The present results highlight the limitations of ROI studies and of 3D surface image analysis reported previously, and clearly indicate that elimination of such problems is an important advantage of pixel-based 3D-SSP methods. In addition, Ishii et al. [56] compared the effects of anatomic standardization by SPM and 3D-SSP and showed that deformation accuracy appeared to be more prone to atrophy with SPM than with 3D-SSP.

In conclusion, the present study has demonstrated that pixel-based analytic techniques can be applied successfully to SPECT images to explore differences in rCBF patterns in patients with PD and dementing illness. As a result, we found evidence of frontal, parietal, and temporal hypoperfusion in AD, DLB, and PDD, while parietotemporal perfusion deficits were more prominent in AD, but parieto-occipital deficits predominated in DLB and PDD. Thus, 3D-SSP techniques offer advantages over conventional ROI analysis and SPM technique in demonstrating rCBF deficits associated with cognitive impairment and dementia.

References

- 1 Globus M, Mildworf B, Melamed E: Cerebral blood flow and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:1135-1139.
- 2 Tachibana H, Meyer JS, Kitagawa Y, Tanahashi N, Kandula P, Rogers RL: Xenon contrast CT-CBF measurements in parkinsonism and normal aging. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:413-421.
- 3 Pizzolato G, Dam M, Borsato N, Scitta B, Dacol C, Perlotto N, Zarco P, Ferlin L, Batistin L: [^{99m}Tc]-HM-PAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Metab* 1988;8:S101-S108.
- 4 Antonini A, de Nataris R, Benti R, de Gaspari D, Pezzoli G: Perfusion ECD/SPECT in the characterisation of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001;22:45-46.
- 5 Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Tamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K, Yanagisawa N, Subue G: Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: Correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;71:419-422.
- 6 Calne DB: Is 'Parkinson's disease' one disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989(suppl): 18-21.
- 7 Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ: Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:852-856.
- 8 Aarsland D, Andersen K, Lassen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. An 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60: 387-392.
- 9 Richard IH, Papka M, Rubio A, Kurlan R: Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: One disease or two? *Mov Disord* 2002;17: 1161-1165.
- 10 Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stera Y: Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19:60-67.
- 11 Sawada H, Udaka F, Kameyama M, Seriu N, Nishinaka K, Sindou K, Kodama M, Nishitani N, Okumiya K: SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:960-963.
- 12 Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA: An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J Nucl Med* 1992;33:1579-1585.
- 13 Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE: Anatomic standardization: Linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 1994;35:1528-1537.
- 14 Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238-1248.
- 15 Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, DuBoulay GH, McAllister VL, Marshall J, Ross Russel RW, Symon L: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
- 16 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, ed 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
- 17 McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen ENH, Ballard C, de Vos RAI, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- 18 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* 1975;12:189-198.
- 19 Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.
- 20 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzmann R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 21 Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L: Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Am Neurol* 1988;24:17-22.
- 22 McKeith IG, Perry EK, Perry RH: Report of the second dementia with Lewy bodies international workshop: Diagnosis and treatment. *Neurology* 1999;53:902-905.
- 23 Tachibana H, Tomino Y, Kawabata K, Sugita M, Fukuchi M: Twelve-month follow-up study of regional blood flow in Parkinson's disease. *Dementia* 1995;6:89-93.
- 24 Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT: Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003;20:1309-1319.
- 25 Steinling M, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Lavenue I, Pasquier F, Charpentier P: Is there a typical pattern of brain SPECT imaging in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:371-378.
- 26 Pasquier J, Michel BF, Brenot-Rossi I, Hassan-Sebbag N, Sauvan R, Gastau JL: Value of ^{99m}Tc -ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med* 2002;29: 1342-1348.
- 27 Hosoda K, Kawaguchi T, Ishii K, Minoshima S, Shibata Y, Iwakura M, Ishiguro S, Kohmura E: Prediction of hyperperfusion after carotid endarterectomy by brain SPECT analysis with semiquantitative statistical mapping method. *Stroke* 2003;34:1187-1193.
- 28 Kikuchi A, Takeda A, Kimpara T, Nakagawa M, Kawashima R, Sugiura M, Kinomura S, Fukuda H, Chida K, Okita N, Takase S, Itoyama Y: Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;193:29-36.
- 29 Kawabata K, Tachibana H, Sugita M: Cerebral blood flow and dementia in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991;4:194-203.
- 30 Kobari M, Fukuuchi Y, Yoshida T, Nogawa S, Takahashi K: Local cerebral blood flow and its response to intravenous levodopa in progressive supranuclear palsy: Comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992;49:725-730.
- 31 Henriksen L, Boas J: Regional blood flow in hemiparkinsonian patients: Emission computerized tomography of inhaled ^{133}Xe before and after levodopa. *Acta Neurol Scand* 1985;71: 257-266.
- 32 Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE: Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992;6:749-757.
- 33 Kuhl DE, Metter EJ, Benson DF, Ashford JW, Riege WH, Fujikawa DG, Markham CH, Mazziotta JC, Maltese A, Dorsey DA: Similarities of cerebral glucose metabolism in Alzheimer's and parkinsonian dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;5(suppl 1):S169-S170.
- 34 Freedman M: Object alteration and orbitofrontal system dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain* 1990;114:134-143.
- 35 Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE: Memory and learning in early Parkinson's disease: Evidence for a 'frontal lobe syndrome'. *Brain Cogn* 1990;13:211-232.
- 36 Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW: Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115:1727-1751.
- 37 Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, Frey KA, Kuhl DE: Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 1999;52:541-546.
- 38 Londo E, Passant U, Brun A, Rosén I, Risberg J, Gustafson L: Regional cerebral blood flow and EEG in clinically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36:231-245.
- 39 Huber SJ, Shuttleworth EC, Paulson GW, Bellchambers MJG, Clapp LE: Cortical vs. subcortical dementia. *Neuropsychological differences*. *Arch Neurol* 1986;43:392-394.
- 40 Gibb WRG: Dementia and Parkinson's disease. *Br J Psychiatry* 1989;154:596-614.

- 41 Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C, McKeith I, O'Brien JT: A comparison of ^{99m}Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med* 2002;29:615-622.
- 42 Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Classidy T, Starfeldt R, Larsen J-P, Broun r, Tovee M: Fluctuation in attention: PD dementia vs. DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002;59:1714-1720.
- 43 Johnston S, Charles Leek E, Atherton C, Thacker N, Jackson A: Functional contribution of medial premotor cortex to visuo-spatial transformation in humans. *Neurosci Lett* 2004;355:209-212.
- 44 Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC: Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999;53:1284-1291.
- 45 Harding AJ, Halliday GM: Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;102:355-363.
- 46 Emre M: Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237.
- 47 Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambett P: Parkinson disease, demetia, and Alzheimer disease: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 1980;7:329-335.
- 48 Martlile PM, Róyttä M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO: Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;95:576-582.
- 49 Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W: Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2002;109:329-339.
- 50 Agid Y, Ruberg M, Dubois B, Javoy-Agid F: Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease; in Hessler RG, Christ JF (eds): *Parkinson-Specific Motor and Mental Disorders*. New York, Raven Press, 1984, pp 211-218.
- 51 Stern MB, Gur RC, Saykin AJ, Hurtig HI: Dementia of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Is there a difference? *J Am Geriatr Soc* 1986;34:475-478.
- 52 Ishii K, Yamagi S, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Mori E: Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 1999;53:413-416.
- 53 Lototesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT: Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643-649.
- 54 Varma AR, Talbot PR, Snowden JS, Lloyd JJ, Testa HJ, Neary D: A ^{99m}Tc-HMPAO single-photon emission computed tomography study of Lewy body disease. *J Neurol* 1997;244:349-359.
- 55 Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, Sugita M, Fukuchi M: Brain perfusion imaging in Parkinson's disease and Alzheimer's disease demonstrated by three-dimensional surface display with ¹²³I-iodoamphetamine. *Dementia* 1993;4:334-341.
- 56 Ihsii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficarò EP, Cross DJ, Kuhl DE, Schwaiger M: Statistical brain mapping of ¹⁸F-FDG PET in Alzheimer's disease: Validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001;42:548-557.

認知機能障害

立花 久大*
たちばな ひさお

- パーキンソン病では痴呆（認知症）に至らずとも高率に特異な認知機能障害が存在する。
- 障害される主な認知機能は、遂行機能、作動記憶、手続記憶などの記憶障害であり、視空間機能、注意の障害も指摘されている。
- 認知機能障害にはドパミン伝達障害の他コリン系、ノルアドレナリン系、セロトニン系神経の変性も関与していると考えられる。
- パーキンソン病では20～40%に痴呆がみられ、レビー小体型痴呆との類似性が指摘されている。
- 痴呆に対しコリンエステラーゼ阻害剤の有効性が報告されている。

Key Words

遂行機能、記憶機能、前頭葉機能、レビー小体型痴呆、コリンエステラーゼ阻害剤

はじめに

認知機能障害は進行したパーキンソン病（PD）では高頻度にみられ、さらに痴呆（認知症）に至ると患者のみでなく、介護者にも大きな負担を強いるものである。認知機能障害に関連する臨床的事項としては表1のようなものが報告されている。PDの認知機能障害はアルツハイマー病（AD）のそれとは異なり、もっとも高度に障害されるのは前頭葉機能に関連するいわゆる遂行機能である¹⁾²⁾。記憶も高頻度に障害されるが、ADほど著明ではなく、失語がみられることは稀である。他方、注意変換機能はより高度に障害され、視空間機能、情報処理速度も障害される。

□ 主な認知機能障害

1. 遂行機能

前頭葉線条体回路には五つの閉鎖回路があり、そのうち複雑ループを構成する3部位の前頭葉皮質が認知機能に関与するとされている（表2）。PDではそれらに障害があり、前頭葉/遂行機能障害が出現するとされている²⁾。

遂行機能とは抽象的思考や複雑な行動を計画し、開始し、順序立て、監視し、かつ中止する能力である。PDの代表的な遂行機能障害として概念ないし“セット”（心の構え）の変換また“セット”の保持、問題解決能力などの障害が報告されている。このような障害を評価する検査としては表3に示

表1 認知機能障害と関連する事項

1. 年齢：高齢患者、高齢発症
2. 運動症状：寡動、筋強剛、歩行障害、重症度
3. 抑うつ
4. 罹病期間
5. 日中の過眠
6. l-dopa に対する反応性の悪さ
7. 早期からの視覚性幻覚

すものが用いられている²⁾。PDでみられる遂行機能障害は作動記憶や手続記憶の障害と密接に関係している。

2. 記憶障害

PDでは発症の比較的早期から、作動記憶、長期記憶、手続記憶が障害される。作動記憶はある活動に必要な情報を外界または内的貯蔵機構（長期記憶）から取り込み、必要な期間能動的に保持するメカニズムとされる。作動記憶は音韻ループ、スケッチパッドという二つの被制御システムおよびそれらをコントロールする中央制御部システムという三つからなると仮定され、PDでは作動記憶の中央制御システムに問題があり、処理資源の配分がうまくいかないか、処理資源容量の減少している可能性が指摘されている。

長期記憶については、言語学習課題では再生数は低下するものの学習曲線の勾配は正常であり、

* 兵庫医科大学 内科学神経・SCU科

表2 認知機能に関与する前頭葉皮質とその機能

1) 前帯状回皮質 Anterior Cingulate Cortex
反応開始, 意図, 抑制, 監視 (認知的競合のモニター)
障害: 意志行動と反応監視を含む遂行機能に障害あり
注意障害 (反応意図, 注意持続, 自発的反應, 反応監視)
2) 背外側前頭前野皮質 Dorsolateral Prefrontal Cortex
遂行機能 (セット変換, 複雑問題解決, 遠隔記憶の賦活, 構造化戦略, 作動記憶)
障害: 上記遂行機能に障害あり
3) 眼窩前頭皮質 Orbitofrontal Cortex
前頭葉による監視を必要とする機能 (脱抑制*, 意志決定, 衝動コントロール, 保続, 気分, 人格)
障害: 辺縁系と前頭葉監視システムの解離による感情面の不安定

*: 感情表出過程 (偶然起こる感情や行動) における抑制制御の減少

表3 遂行機能検査

1. Wisconsin Card Sorting Test: 概念形成, ルールの発見, セット変換
2. 遅延反応課題: 概念形成, ルールの発見
3. Trail Making Test: セットの変換
4. Odd Man Out Test: セットの変換
5. 言語性流暢性課題 (文字, 動物・植物名): 反応発生, セットの保持
6. Stroop Test: セットの維持
7. 塔 (ハノイ塔, ロンドン塔) パズル課題: 問題解決能力
8. 前頭葉機能評価バッテリー (FAB)

遅延再認でも情報内容はあまり損失しない^{1,2)}。これは側頭葉の機能は保たれていることを示し, ADとは異なる。記憶の過程は符号化 (登録, 記銘), 貯蔵 (保持), 検索 (想起) からなると考えられるが, PDでは主として想起過程すなわち, 一度貯蔵庫に保存した情報を検索する過程の障害と考えられる。

以上の記憶は, 陳述記憶課題に関するものであるが, PDでは非陳述記憶課題についてもその障害が示されている。非陳述記憶とは陳述記憶とは異なり, 意識的想起が不可能な記憶であり, 学習した技能や認知的操作の変容に相当する手続き記憶 procedural memory やプライミングがこれに含まれる。ADではまずエピソード記憶 (陳述記憶) が障害され, 進行期でも一部のプライミングや手続き記憶は障害されないという特徴があり, 本症とは異なっている。この手続き学習 (記憶) には新線条体の尾状核が重要な役割を演じていることが示唆されている。

3. 視空間機能

視空間機能障害はPDでは高率にみられるが, 痴呆を有さない患者では必ずしも真の視空間機能障害 (たとえば見当識や距離, 方向判断, 視空間分析や統合) ではなく, 運動や前頭葉/遂行機能障害と関連しているとされている。一方, 痴呆を有するPDでは, 視空間機能障害は明らかである³⁾。

4. 注意

PDでは注意障害も報告されているが, 数唱, 覚醒レベル, 注意持続などは比較的保たれている。一方, スピードを要求される認知情報処理や患者に注意資源の自己誘導を要求するような課題は障害されている。また注意を変換する課題も障害される。注意課題のいくつか (例えば変換や分別課題) の障害は主として抑制機能が障害されていることによるものと考えられている³⁾。

□ 痴 呆

病期の進行につれ, 認知機能障害の段階から痴呆という状態に至る。PDで痴呆を伴う頻度は最近の報告では20~40%とされている。さらに, 縦断的研究においては調査時26% (平均年齢73.4歳)であったが, 8年の追跡調査にて78%にも痴呆がみられたと報告されている。PDの認知機能障害・痴呆にドパミン伝達障害が関与していることに異論はない。しかしコリン系, ノルアドレナリン系, セロトニン系の変性などの関与も指摘されている。特にADで変性するマイネルト基底核は痴呆を有するPDでも高度の変性が報告されている。このことは認知機能障害におけるコリン作動性神経障害の寄与を示唆している。痴呆の臨床症状は非痴呆例でみられる認知機能障害と基本的に同じであるが, さらに高度でより広汎である。PDの痴呆に典

型的な認知障害はしばしば動揺する注意障害を伴う遂行機能障害、著明な遂行機能障害、視空間認知障害、さらに視空間構成障害、再認は比較的保たれるが自由再生が障害されるという記憶障害である⁵⁾。また流暢性課題は障害されるが言語機能は比較的保たれている。近年痴呆を伴うPDとレビー小体型痴呆 (DLB) との関係が話題になっているが、神経心理学的検査、画像所見、病理学的所見などの類似性から痴呆を伴うPDの多くはDLBであるとの考え方が優勢になってきている⁴⁾。

□ 認知機能障害の治療

レボドパはPDの運動障害に対する劇的効果ほどには認知機能に対し影響を与えない。レボドパ治療により認知機能の改善がみられたとの報告もあるが、一方、不変あるいは悪化したとの報告もみられる。認知機能障害のある患者にはレボドパあるいはドパミンアゴニストにより精神症状が悪化することもあるため、なるべく最小限度の薬を投与するよう注意すべきである。また抗コリン剤は認知機能障害、精神機能を悪化させるため用いないようにする。認知機能障害のある患者では抗パーキンソン剤はレボドパを中心にし、なるべく多剤併用にならぬよう心掛ける。

痴呆を有するPD患者を十分満足させる治療法は現在のところない。痴呆を有するPDではコリン系伝達が著明に低下していることが知られており、コリンエステラーゼ阻害剤の有効性が、近年報告されるようになってきている。すなわちランダム化偽薬対照試験においてリバスチグミンやドネペジル投与群では認知機能障害、精神症状の改善がみられたと報告されている。理論的にはコリン系薬剤の投与はパーキンソニズム、特に振戦の悪化が予測されるが、運動症状の悪化はそれほど問題になっていないようである。

痴呆を有するPDの精神症状を治療することは容易ではない。幻覚は抗パーキンソン剤により悪化するため、それらの薬剤を減量あるいは中止しなければならない。しかしこのことは運動症状の悪化、さらにはQOLの低下を引き起こす。同様のジレンマは古典的抗精神病薬の追加についてもあてはまる。特に痴呆を有するPDでは定型的抗精神病

薬に過敏に反応することがあり、少量投与でも注意が必要である。一方、最近使用が可能となった非定型抗精神病薬が比較的少量 (例えばオランザピン5~10 mg, クエチアピン25~75 mg/日) で、しばしば有効である。ただしオランザピン, クエチアピンには高血糖など重篤な副作用も報告されているので使用にあたっては十分注意する。

PDの認知障害に対する治療に対しては薬物治療のみでは不十分であり、最近遂行機能および注意、記憶などに対する認知リハビリテーションも試みられるようになってきている⁶⁾。また、音楽療法や経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) などもPDの認知機能障害に応用されはじめており、今後の研究が期待される。

おわりに

PDの認知機能障害、痴呆は患者のADLやQOLを低下させるばかりでなく、介護者の負担を増大させるきわめて深刻な問題である。病状を適格に判断し、適切な治療が必要である。その際、薬物療法とともに、介護を含めた非薬物療法についても十分考慮する必要がある。

文 献

- 1) 立花久大: パーキンソン病の認知機能。臨床と研究 80: 498-502, 2003
- 2) 立花久大: パーキンソン病の認知機能障害。運動障害 14: 77-85, 2004
- 3) Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al: A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. Cogn Behav Neurol 16: 193-210, 2003
- 4) McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al: International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. Lancet Neurol 3: 19-28, 2004
- 5) Emre M: Cognitive changes and dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 19(Suppl 9): S5, 2004
- 6) 金澤 章: 認知機能障害。日本臨床 62: 1679-1684, 2004

アルコールと脳卒中

立花 久大*

要 旨

欧米ならびに本邦のコホート研究, ケースコントロール研究によると, 出血性脳卒中 (脳出血やクモ膜下出血) の発症率は飲酒量と直線的な正の相関関係があるとする報告が多い。一方, 出血性脳卒中ほど一致した成績ではないが, 虚血性脳卒中の発症率は非飲酒者に比べ少量～適度の飲酒者では低く, 多量飲酒者では高い。急速な多量飲酒では不整脈の誘発, 心筋障害, 睡眠時無呼吸の増悪などが原因で, 心原性脳塞栓症や動脈原性脳塞栓症を誘発することが報告されている。以上のデータから, 脳卒中の予防という観点からは, 多量の飲酒は避けるべきであるといえる。

一方, 少量～適度の飲酒は脳梗塞の発症率を低下させる可能性があるものの, 少量～適度の飲酒が再発率を低下させるか否かはいまだ明らかとはなっていない。したがって, 非飲酒者に少量飲酒を勧めることには, 他臓器への影響も含め慎重でなければならない。

はじめに

近年, 生活習慣病が話題になるとともに, 飲酒の各疾患に対する影響についても興味を持たれている。アルコール摂取量と冠動脈疾患との関係については, 少量～適度の飲酒は冠動脈疾患を予防するが, 多量飲酒はむしろ冠動脈疾患発症を助長するとされている。同様に, 脳卒中においても飲酒が功罪両面を有することが示唆されている。すなわち, 多量飲酒は脳卒中の危険因子となるが, 適度な飲酒は脳卒中発症を予防するのではないかというものである。このような見解は, 虚血性と出血性脳卒中では必ずしも同様ではない。

本稿では, 飲酒と脳卒中の関係を虚血性と出血性脳卒中に分類し, 最近の文献を交えて概説する。

飲酒と虚血性脳卒中

欧米の研究では, アルコール摂取量と虚血性脳卒中の間にはUあるいはJカーブの関係がある

と報告されている。すなわち, 全然飲酒しないかほとんどしない人, あるいは多量飲酒をする人は適度な飲酒者に比し, 虚血性脳卒中が増加するものである¹⁾。Framingham 研究²⁾でも, 全体では飲酒量と虚血性脳卒中との関連はみられなかったが, 60～69 歳の人では飲酒の予防効果を見いだしている。

日本人と欧米人では, アルコール代謝に関しての遺伝的素因が異なり, 欧米人の結果が日本人にあてはまるかは検討する必要がある。本邦の研究としては, Tanaka ら³⁾が四国在住の 40 歳以上の人を 10 年間追跡し, 多量飲酒は脳梗塞の危険因子とはならなかったと報告したが, 40 歳以上の人を 26 年間追跡調査した久山町研究⁴⁾によると, 多量飲酒 (1 日 1.5 合以上, エタノールで 34 g 以上) で脳梗塞の発症率は増加していたとしている。少量飲酒 (1.5 合未満) では, 脳梗塞発症率は低下していなかったが, 高血圧群でみると, 脳梗塞発症率が Jカーブ現象の傾向がみられた⁴⁾。この傾向は, 40～69 歳の男性を 10.5 年追跡した研究⁵⁾においても認められ, 非飲酒者に比し, 1 日 42 g 以下

*TACHIBANA Hisao 兵庫医科大学総合内科学神経, SCU 科 (〒663-8501 西宮市武庫川町1-1)

表 アルコール摂取量ごとの脳卒中相対危険度 (95%信頼区間)

	No. of Studies	Alcohol Intake (g/d)			
		<12	12~24	24~60	>60
Overall	35	0.83 (0.75~0.91)	0.91 (0.78~1.06)	1.10 (0.97~1.24)	1.64 (1.39~1.93)
Type of stroke					
Ischemic	15	0.80 (0.67~0.96)	0.72 (0.57~0.91)	0.96 (0.79~1.18)	1.69 (1.34~2.15)
Hemorrhagic	12	0.79 (0.60~1.05)	0.98 (0.77~1.25)	1.19 (0.80~1.79)	2.18 (1.48~3.20)
Sex					
Men	27	0.89 (0.79~1.01)	0.94 (0.84~1.05)	1.08 (0.96~1.21)	1.76 (1.57~1.98)
Women	16	0.66 (0.61~0.71)	0.79 (0.56~1.11)	0.80 (0.49~1.30)	4.29 (1.30~14.14)
Study design					
Cohort	19	0.82 (0.73~0.92)	0.94 (0.84~1.05)	1.06 (0.90~1.23)	1.63 (1.49~1.79)
Case control	16	0.80 (0.67~0.97)	0.65 (0.44~0.96)	1.12 (0.92~1.37)	1.98 (1.35~2.92)

虚血性脳卒中ではアルコール摂取 24 g 以下で発症率は低下し、60 g 以上で増加している。

一方、出血性脳卒中はアルコール摂取量とともに発症率は増加している。ただし、12 g 以下の少量アルコール摂取では発症率は低い。

女性は男性に比し少量～適度のアルコール摂取で発症率が低下しているが、多量 (60 g 以上) ではむしろ高くなっている。

コホート研究、ケースコントロール研究とも少量で発症率低下、多量で増加という結果である。

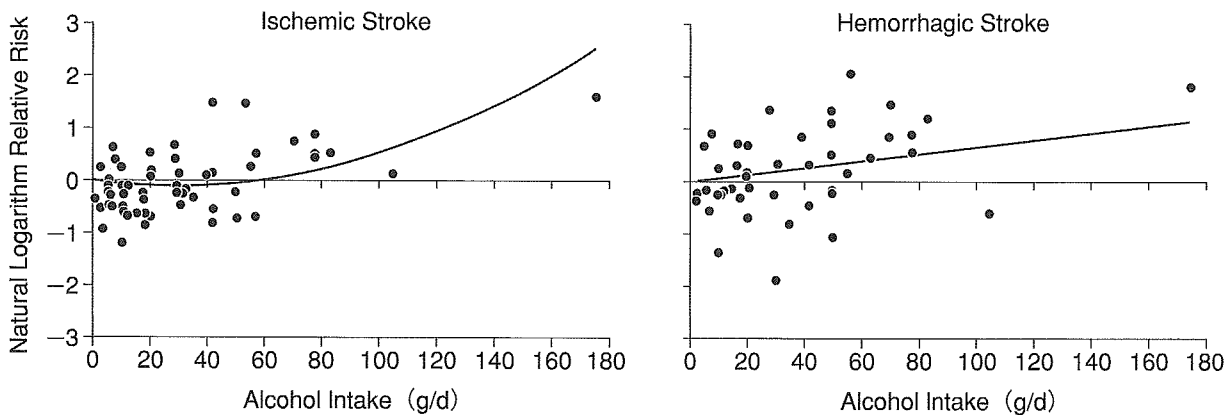


図 対数相対危険度とメタ回帰曲線からみた病型別脳卒中とアルコール摂取量との関係

虚血性脳卒中では少量アルコール摂取で危険度は低下しているが、出血性脳卒中ではアルコール摂取量と危険度との関係は直線的である。

の飲酒者では脳梗塞発症のリスクは少し低く、70 g 以上の飲酒者ではリスクが高いことを報告している。以上の研究結果は、飲酒と虚血性脳卒中との関係については、日本人、欧米人ともほぼ同様であることを示唆している。

Reynolds ら⁶⁾は、2002 年までに発表された 35 論文 (コホート研究 19, ケースコントロール研究 16) を集積し、メタアナリシスを行った。その結果、少量～適度の飲酒で脳梗塞リスクが低下し (1 日 12 g 未満では 0.8 倍, 1 日 12~24 g で 0.72 倍), 多量飲酒で脳梗塞のリスクが上昇する (1 日

60 g 以上で 1.69 倍) ことを見いだした (表, 図)。また、性別に分けると、女性で少量～適度の飲酒者のリスク減少率が男性に比し大であった (表)。

以上のごとく、多量飲酒が虚血性脳卒中の引き金になり、一方少量から適度の飲酒が脳卒中を予防する機序についてはさまざまな報告がある。

すなわち、少量～適度の飲酒が発症率を低下させる機序としては、プロスタサイクリンの増加, HDL コレステロールの増加, リポプロテイン (a) の低下, LDL 酸化抑制などによる動脈硬化防止や、血小板凝集能低下, フィブリノーゲン低下,

P Value	
Test for Linear Association	Test for Nonlinear Association
	0.002
0.004	0.004 0.17
	<0.001 <0.001
	0.02 0.03

組織プラスミノゲンアクチベータ増加、インスリン感受性の増大などが関与すると報告されている。また、頸部エコー検査を用い、少量飲酒が頸動脈病変を抑制する傾向のあることも報告されている。

一方、多量飲酒で脳卒中を助長させる機序としては、多量飲酒により誘発される高血圧、アルコール誘発性心筋症、心房細動、睡眠時無呼吸などが示唆され、また脳血管収縮や攣縮、外傷に伴う動脈解離、脱水による粘度上昇、血小板反応性亢進、高ホモシスチン血症なども原因として報告されている。さらに、多量飲酒時は飲酒前に比べて血圧、脈拍数が有意に上昇し、アルコール濃度の低下とともに血圧は低下し、大きな血圧変動がみられる。このことが脳梗塞の危険因子になりうると考えられている。急速な多量飲酒による脳卒中は、特に若年者脳卒中の原因として注意すべきである。

飲酒と出血性脳卒中

飲酒と出血性脳卒中の関係については、本邦、欧米とも多量飲酒が出血性脳卒中の危険因子になりうることを報告している。

日系アメリカ人男性7,878例を対象にした

Honolulu Heart Program では12年間の追跡調査⁷⁾で、脳出血(脳内出血、クモ膜下出血とも)発症頻度は飲酒量に比例して増大していた。これは高血圧のような危険因子を補正しても認められた。飲酒量の増加は血圧上昇、喫煙、コレステロール値の低下などとも関連していたが、これらの因子すべてを考慮しても、飲酒は脳出血の独立した危険因子であったとしている。初回脳出血を起こした331例と対照群331例を対比させたケースコントロール研究⁸⁾でも、男性では60g、女性では40g以上のアルコール摂取群において3.4倍、脳出血の頻度が高かった。最近発表されたチリでのケースコントロール研究でも同様の結果(多量飲酒者、1週間に402.5g以上で4倍、脳出血の危険率が高い)が報告されており⁹⁾、特に65歳以下でリスクが高かったとしている。

本邦のコホート研究でも、多量飲酒(1日70g以上)は3.4倍、脳出血のリスクが高かったと報告され⁵⁾、さらに男性では脳出血の頻度はアルコール摂取量の増加とともに上昇した⁴⁾。

以上のごとく、出血性脳卒中と飲酒との関係については、内外とも比較的一致した成績が報告されている。Reynoldsら⁶⁾のメタアナリシスでも、アルコール摂取量と出血性脳卒中の頻度とは正の直線的相関関係が見いだされ、多量飲酒(1日60g以上)では出血性脳卒中の発症リスクは2.18倍に上昇すると解析している(図、表)。

おわりに

出血性脳卒中(脳出血やクモ膜下出血)の発症率とアルコール摂取量との関係は、直線的な正の相関関係にあるとの報告が多い。一方、虚血性脳卒中の発症率は非飲酒者に比べて、少量あるいは適度の飲酒者では低く、多量飲酒者では高いと解析されている。したがって、多量飲酒については、出血性脳卒中、虚血性脳卒中共通の危険因子であり避けるべきである¹⁰⁾。一方、非飲酒者に少量～適度の飲酒を勧めることについては、アルコール摂取の負の面も考慮すべきで、慎重でなければならないと考える。

..... 文 献

- 1) Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al : The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* **281** : 53-60, 1999
- 2) Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, et al : Alcohol consumption and risk factor of ischemic stroke. The Framingham study. *Stroke* **33** : 907-912, 2002
- 3) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al : Risk factors of cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* **13** : 62-73, 1982
- 4) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama study. *Stroke* **26** : 368-372, 1995
- 5) Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, et al : Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* **26** : 767-773, 1995
- 6) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, et al : Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *JAMA* **289** : 579-588, 2003
- 7) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al : Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* **255** : 2311-2314, 1986
- 8) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ : Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebra hemorrhage. *Epidemiology* **10** : 307-312, 1999
- 9) Diaz V, Cumsille MA, Bevilacqua JA : Alcohol and hemorrhagic stroke in Santiago, Chile. A case-control study. *Neuroepidemiology* **22** : 339-344, 2003
- 10) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2004, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他編, 協和企画, 東京, 2004

CBF autoregulation の臨床的意義

立花 久大

はじめに

CBF autoregulation (脳循環自動調節能) は脳循環の主要調節機序の一つであり、血圧の変動に対して脳血流を一定に保とうとする機構である。この CBF autoregulation を評価することは、脳血管障害を中心とする脳神経疾患の病態を理解するために重要であり、また障害の有無を判定することは治療上も極めて重要である。

本稿では CBF autoregulation の閾値、機序、疾患との関連および臨床的意義について述べる。

CBF autoregulation の閾値

Autoregulation の閾値は正常血圧のヒトでは平均動脈血圧で約 60~150 mmHg といわれており、この範囲での血圧の変動では脳血流はほぼ一定に保たれる。

慢性高血圧患者でも、autoregulation は保たれているが、autoregulation の上限は正常血圧に比しより高いレベルに偏位している (図 1)。したがって正常血圧患者では脳血流が保たれている血圧値でも、高血圧患者では下限域を割って脳血流の低下をきたす可能性がある。しかし、長年にわたる適切な降圧治療で、autoregulation 域も正常血圧患者に近くなることも知られている。降圧薬と閾値の関連についても検討され、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、選択的 AT₁ 受容体阻害薬 (カンデサルタン, パルサルタン) は左方に、Ca 拮抗薬は不変ないし左方に閾値を偏位させると報告されている¹⁾。

CBF autoregulation の機序

Autoregulation の機序については、従来動脈中膜平滑筋の血圧に対する直接効果 Bayliss effect とされていたが、その後、代謝性因子や神経性因子が自動調節能に関与していることが報告されるようになった。

たちばな ひさお 兵庫医科大学教授/総合内科学神経, SCU 科

0289-0585/04/¥500/論文/JCLS

特に後藤とそのグループ²⁾は、完全な denervation model ともいべき Shy-Drager 症候群の患者で autoregulation が消失していたことから autoregulation の神経性調節を推定し、解剖学的、生理学的、および薬理的立場から動物実験を行い、autoregulation に神経性調節の関与が大きいことを指摘した。

疾患と CBF autoregulation

脳血管障害

脳血管障害急性期には脳血管の炭酸ガス反応性や autoregulation も障害されて、いわゆる脳血管運動麻痺 vasomotor paralysis の状態になることが示されている。Autoregulation の障害は脳梗塞のみでなく、脳出血・くも膜下出血でもみられ、脳血流は血圧依存性に変動することが知られている。この障害は急性期から亜急性期にかけては、病巣部位のみならず広範にみられる。このため急性期脳梗塞では一般的に降圧しないのが原則である。Autoregulation 障害の持続時間は、脳血管障害の種類や、病巣の部位、

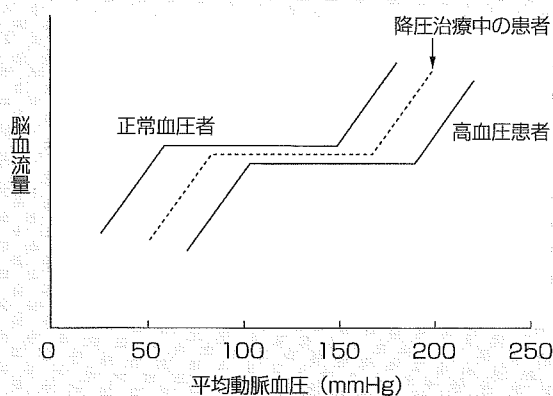


図 1 脳循環自動調節能の閾値

高血圧患者では、正常血圧者に比し閾値は上限、下限とも右方に偏位しているが、降圧治療により正常血圧者に近づく。

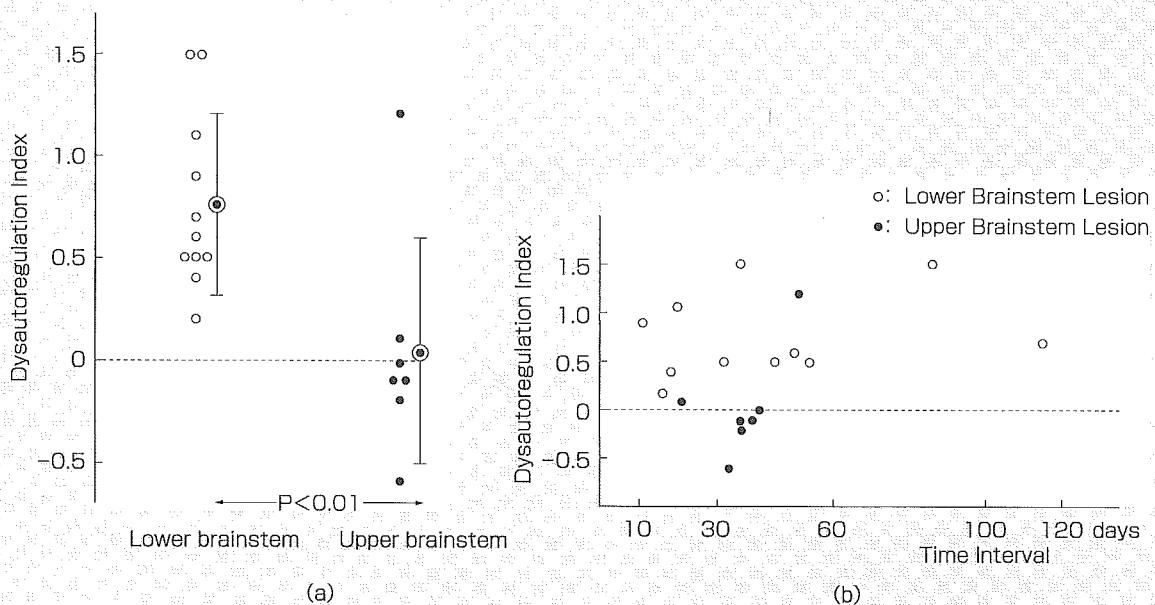


図2 自動調節障害 dysautoregulation と病巣部位(a)および発作からの期間(b)との関係(Ebihara ら⁴⁾)

下部脳幹病巣を有する患者では自動調節能の障害が顕著で、期間も長い。

lower brainstem lesion: 橋下部, 延髄病変, upper brainstem lesion: 中脳, 橋上部病変

$$\text{dysautoregulation index} = \frac{\Delta\text{CBF}(\text{ml}/100\text{ g brain}/\text{min})}{\Delta\text{有効平均血圧}(\text{mmHg})}$$

大きさにより異なるとされ、症例によっては長期にわたることもある³⁾。特に下部脳幹(下橋・延髄)の梗塞では autoregulation の障害は長期間持続する⁴⁾(図2)。Novak ら^{4,5)}は、小梗塞でも発作後2ヵ月以上 autoregulation が障害されていたことを示しており、降圧剤の投与は慎重であるべきと考えている。

■ 糖尿病

糖尿病では血管合併症が多く、長期にわたる例では動脈硬化の程度も強く、細小動脈の機能的、形態学的異常がある(microangiopathy)。

Bentsen ら⁶⁾は16名の15年以上の長期糖尿病罹患患者に血圧を上下させて脳血流の変化を調べたところ、4例で autoregulation の障害がみられ、血圧の上下に依存して脳血流量の増減がみられた。また Kastrup ら⁷⁾も、14年罹患しているインスリン依存性糖尿病患者の検討で autoregulation の障害を示している。この autoregulation の障害は、糖尿病性神経症の合併の有無や糖尿病のコントロール状態とは無関係であった。以上の成績から長期にわたる糖尿病患者では血圧の下降によって容易に脳血流低下から脳虚血に至る可能性が示唆される。したがって、糖尿病に高血圧

を合併した患者では脳梗塞発症を防止するためにも、脱水や過度の降圧治療には注意するべきである。

■ 神経変性疾患

Shy-Drager 症候群のほか、オリブ橋小脳萎縮症・線条体黒質変性症・パーキンソン病・アルツハイマー病などで autoregulation の障害が指摘されている²⁾。特に臨床的に自律神経障害が明らかで、起立などによる血圧低下時に、めまい感・立ち眩み・失神などの脳虚血症状が出現することがあるので注意する必要がある。

Czosnyka ら⁸⁾は水頭症の症状を呈する患者の autoregulation を経頭蓋ドップラー超音波法と血圧を使って測定し、CSF 流出に対する抵抗の大きいものほど autoregulation は保たれていると報告している。すなわち抵抗が低い例では、水頭症の原因として脳萎縮が示唆され、中大脳動脈領域の autoregulation が障害されているとした。

CBF autoregulation 測定の臨床的意義

Autoregulation の測定は古くは N₂O 法、その後¹³³Xe 動注法・¹³³Xe 吸入法・cold Xe 法・SPECT・PET を用いて行われてきた。最近は即時性、簡便性から、経頭蓋ドッ

プラー超音波法を使用したり、あるいは頭蓋内圧の slow wave と血流速度の関係に基づいて autoregulation index を測定し、臨床的に応用している⁹⁾。Tachibana ら¹⁰⁾は、内頸動脈の枝である網膜血管を用いて網膜血管反応性から CBF autoregulation を推定している。血圧変化の方法としてノルエピネフリン等の血管作動薬を用いると、それ自身が autoregulation に影響を及ぼす可能性があるため、多くは体位変化による脳灌流圧変動による反応性を検討している。

脳灌流圧の低下に対して、脳血管が拡張し脳血流を維持させる脳循環予備能 cerebrovascular reserve は、脳血管病変の程度や側副血行の状態を反映すると考えられ、機能予後の推定や治療法の決定、更には患者に対して日常生活の指導をするために重要である。脳血管障害、特に脳梗塞患者においては autoregulation を測定し障害のある患者を抽出することにより、過度な降圧による脳梗塞再発を予防することが出来る⁹⁾。

Haubrich ら¹¹⁾は、autoregulation の簡単な測定法として脳血流速と動脈血圧の自発的振動による cross-spectral

analysis(CSA)を用い中大脳動脈の M₁部狭窄との関連を検討し、CSA が頭蓋内動脈狭窄評価の指標として用いることを報告している。また autoregulation と予後との関連を検討した報告として、Tachibana ら¹²⁾は1ヵ月以降(2~3ヵ月)autoregulation 障害患者は長期機能予後が悪いことを示している。更に、Lang ら¹³⁾は、autoregulation は脳灌流圧変化に起因する2次的障害に対する強力な保護となるので、頭部外傷後 autoregulation の障害されている例では予後が悪いことを明らかにしている。

■ むすび

急激な過度の血圧下降は思わぬ脳血流の低下をもたらす、神経脱落症状をおこすことがあり、慎重な降圧治療が望まれる。特に、老年者の高血圧、血行力学的な TIA 例、脳卒中急性期および慢性期、Shy-Drager 症候群をはじめとする自律神経症状を呈する神経疾患などの例では、降圧剤の選択とともに、降圧の程度と早さに充分考慮する必要がある。

文 献

- 1) 杉森 宏, 高田潤一, 井林雪郎. 脳循環自動調節能. 小林祥泰, 監, 田中耕太郎, 中川原謙二, 橋本洋一郎, 編. NAVIGATOR 脳卒中ナビゲーター. メディカルレビュー社; 2002; p. 362-3.
- 2) 小松本 悟, 後藤文男. 脳循環の神経性調節はあるか. Clin Neurosci 1988; 6: 726-9.
- 3) 篠原幸人, 高木繁治, 後藤文男. 脳血管障害患者の脳血流一年齢・発症後期間・障害部位などの影響について. 日内会誌 1978; 67: 845-52.
- 4) Ebihara S, Gotoh F, Okayasu H, et al. Dysautoregulation in lower brainstem infarction. In: Meyer JS, Lechner H, Reivich M, editors. Cerebral vascular disease 3. Amsterdam: Excerpta Medica; 1981. p. 154-9.
- 5) Novak V, Chowdhary A, Farrar B, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. Neurology 2003; 60: 1657-63.
- 6) Bentsen N, Larsen B, Lassen NA. Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetes. Stroke 1975; 6: 497-502.
- 7) Kastrup J, Roørsgaard S, Parving H-H, et al. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. Clin Physiol 1986; 6: 549-59.
- 8) Czosnyka ZH, Czosnyka M, Whitfield PC, et al. Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. Neurosurgery 2002; 50: 526-33.
- 9) Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, et al. Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients. A validation study. Stroke 2003; 34: 2404-9.
- 10) Tachibana H, Gotoh F, Ishikawa Y. Retinal vascular autoregulation in normal subjects. Stroke 1982; 13: 149-55.
- 11) Haubrich C, Kruska W, Diehl RR, et al. Dynamic autoregulation testing in patients with middle cerebral artery stenosis. Stroke 2003; 34: 1881-5.
- 12) Tachibana H, Gotoh F, Ebihara S, et al. Prognostic value of cerebral blood flow autoregulation in the long-term prognosis of ischemic cerebrovascular disease. J Neurol Sci 1983; 60: 197-204.
- 13) Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, et al. Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1053-9.