

OEF and CMRO₂ images for GROUP-0 and GROUP-2 generated by VBM and VBA are representatively shown in Fig. 2. The functional images generated from VBA were of comparable impression to those obtained by VBM, suggesting that the images would derive the same clinical intervention.

Error analyses

The size of error introduced in both OEF and CMRO₂ was shown in Fig. 3, and less than 10% for change of CBV value as twofold or half than 0.04 ml/g. The size was not drastically changed between the present and the three-step

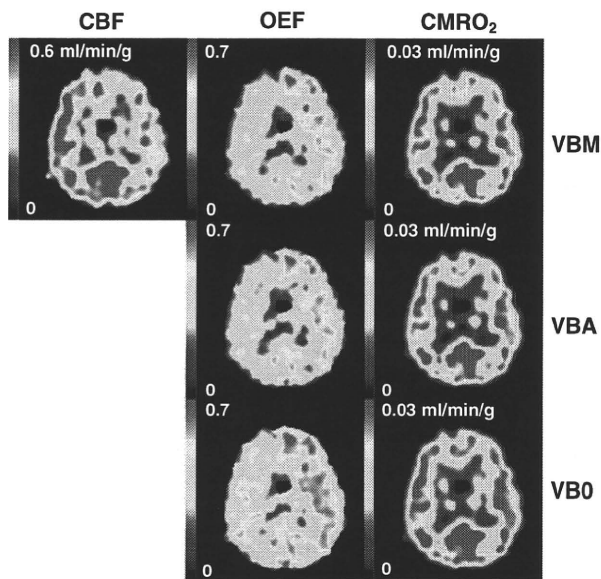
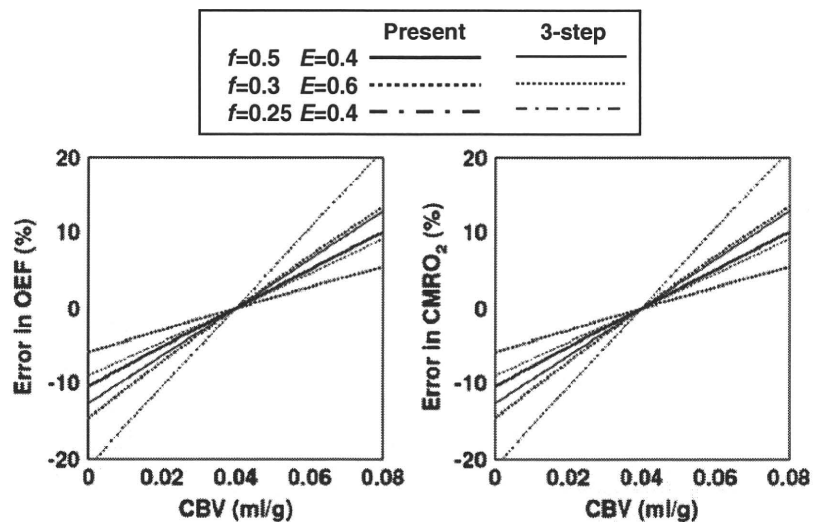


Fig. 2 Representative view of CBF, OEF and CMRO₂ images for patient in GROUP-2. The images in upper, middle and lower rows were computed from VBM, VBA and VB0 methods, respectively

Fig. 3 Size of error in OEF (left) and CMRO₂ (right) when they were computed fixing CBV at 0.04 ml/g by the ‘present’ method and the three-step ‘(3-step)’ method. Each line shows the size of error for assumed conditions in CBF as 0.5 (shown as $f = 0.5$), 0.3 and 0.25 ml/min/g and OEF as 0.4 (shown as $E = 0.4$), 0.6 and 0.4, respectively



approaches and the degree was same range between the different physiological conditions. When the CMRO₂ value was lower (namely, $f = 0.25$ ml/min/g, $E = 0.4$), the size of error became larger than that of the assumed normal condition, and the size was almost <10% between half and twofold of fixed CBV value (0.04 ml/g).

Discussion

We presented the possibility of computing OEF and CMRO₂ images by fixing the CBV value, i.e., omitting C¹⁵O-PET scan. The present report described the validity of this computation in human subjects from GROUP-0 to GROUP-2. The difference in OEF and CMRO₂ values obtained by fixing the CBV were less than 5% against the values with CO scan data, independent of groups in VBA, and that was around 10% in VB0. Student’s *t* test showed that there were no significant difference in OEF and CMRO₂ between VBM and VBA. The simulation showed that fixing $V_B = 0.04$ ml/g would not result in significant error in either OEF or CMRO₂ values, when V_B was changed from 0 to 0.08 ml/g. These findings suggest that the C¹⁵O scan for CBV could be eliminated for OEF and CMRO₂ examination using PET with ¹⁵O₂.

The present PET data with patient in GROUP-0 to GROUP-2 showed that the computed OEF and CMRO₂ images were comparable between VBM and VBA methods in terms of quantitative accuracy, namely, the regression analysis showed that the values from ROI and obtained images were comparable ($r = 0.94$ to 0.99 , $P < 0.001$) (Figs. 1, 2), mean of differences in the OEF and CMRO₂ values were less than 5%, and the Student’s *t* test showed no significant differences. For comparison between VBM and VB0 methods, the computed OEF and CMRO₂ values

by VBO were 10% higher, and the Student's *t* test showed significant differences, although there were still tight correlations in OEF and CMRO₂ values ($r = 0.93\text{--}0.98$, $P < 0.001$). Thus, we could obtain quantitatively comparable OEF and CMRO₂ images without the C¹⁵O scan if we apply VBA method and make the diagnosis in clinical decision, although the decision must be made without CBV image.

In VBA computation, we fixed CBV as CBV = 0.036 ml/g (=0.038 ml/ml). The fixed value was obtained in the previous database study [21] using amount of number of normal subjects from multiple sites. We applied that value for the VBA computation rather than our site value because the mean value obtained in our site was obtained only from 10 subject data and might be site specific, as a whole may not be reliable for the common use.

The present simulation showed that when CBV value was 0.08 ml/g (twofold increase to the fixed value), the size of error in OEF and CMRO₂ by VBA were around 7% and the size becomes larger as the CBV value becomes larger. The result suggests that fixing of CBV may cause >10% error in OEF and CMRO₂ to patients with elevated CBV around 0.1 ml/g or more, such as moyamoya disease, which we did not involve in the present PET study. The CBV value for patient with moyamoya disease in our hospital was ranged from 0.04 to 0.32 ml/g and mean was 0.10 ml/g, thus may cause significant error in OEF and CMRO₂ by the VBA method. However, the model for OEF and CMRO₂ generally used for CBV correction fixes fraction of pre- and post-capillaries [3], and it is unknown that this fraction is applicable for such CBV increased condition.

We have applied the steady-state method for [¹⁵O]O₂ inhalation scan, and the dynamic method for [¹⁵O]CO₂ inhalation scan. We performed the CMRO₂ examination with that uncommon combination, because we were under starting up phase for the CMRO₂ examination. The method was applied in a group (Institution A in the database study [21]) and validity has been tested on normal subjects. Thus, we believe the quantitative values from the present method are reasonable. Furthermore, the present study focused on shortening the examination time by omitting the [¹⁵O]CO scan and showed no significant difference on OEF and CMRO₂ values after fixing the CBV value. The simulation study showed the size of error was not significantly different both in the present examination and the three-step methods. Also, the previous DARG report showed that the size was same between three-step and DARG methods [12]. Lammertsma et al. [6] has demonstrated a similar simulation to investigate the magnitude of error without correcting for CBV in steady-state method. Their result showed that when CBF = 0.5 ml/min/g, OEF = 0.4 and CBV = 0.04 ml/g, the magnitude of error was around 9%.

The degree of error is similar to our result, which shows that when condition of CBF and OEF is same as above and CBV = 0 ml/g, the magnitude of error is 10% when CBV is fixed to 0.04 ml/g. As a whole, the size of error due to fixing the CBV value are the same degree among the methods. Thus, the size of error by fixing the CBV would be same in the common steady-state, three-step and DARG approaches.

Meyer et al. and Ohta et al. [23, 24] showed another technique to estimate CMRO₂ without CBV from a 3-min single PET scan following bolus inhalation of ¹⁵O₂. This approach involves a mathematical formula with weighted integration to calculate these quantitative values. However, the generated functional images suffer from statistical noise, which is attributed to the need for determination of multiple parameters from a small amount of time-varying data. The technique can be applied only for PET scan with bolus administration of ¹⁵O₂ and cannot be applied for the present data.

In conclusion, although some issues remain to be investigated, this study shows the feasibility to fix the CBV value for computing OEF and CMRO₂ values in the PET examination with H₂¹⁵O or C¹⁵O₂ and ¹⁵O₂, suggesting that the CO scan for CBV could be eliminated for the CMRO₂ assessment.

References

1. Frackowiak RS, Jones T, Lenzi GL, Heather JD. Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand.* 1980;62:336–44.
2. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr.* 1980;4:727–36.
3. Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1984;25:177–87.
4. Subramanyam R, Alpert NM, Hoop B Jr, Brownell GL, Yaveras JM. A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of ¹⁵O₂, C¹⁵O, and C¹⁵O₂. *J Nucl Med.* 1978;19:48–53.
5. Lammertsma AA, Heather JD, Jones T, Frackowiak RS, Lenzi GL. A statistical study of the steady state technique for measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilization using ¹⁵O. *J Comput Assist Tomogr.* 1982;6:566–73.
6. Lammertsma AA, Jones T. Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain: 1. Description of the method. *J Cereb Blood Flow Metabol.* 1983;3:416–24.
7. Correia JA, Alpert NM, Buxton RB, Ackerman RH. Analysis of some errors in the measurement of oxygen extraction and oxygen consumption by the equilibrium inhalation method. *J Cereb Blood Metab.* 1985;5:591–9.

8. Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Takahashi M, Toyoda H, Kishibe Y, et al. Quantitative comparison of the bolus and steady-state methods for measurement of cerebral perfusion and oxygen metabolism: positron emission tomography study using ^{15}O -gas and water. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:793–803.
9. Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Toyoda H, Kishibe Y, Takahashi M. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: a positron emission tomography study with healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:1472–9.
10. Hatazawa J, Fujita H, Kanno I, Satoh T, Iida H, Miura S, et al. Regional cerebral blood flow, blood volume, oxygen extraction fraction, and oxygen utilization rate in normal volunteers measured by the autoradiographic technique and the single breath inhalation method. *Ann Nucl Med.* 1995;9:15–21.
11. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Oka H, Sago M, Hayashi T, et al. Evaluation of a commercial PET tomograph-based system for the quantitative assessment of rCBF, rOEF and rCMRO₂ by using sequential administration of ^{15}O -labeled compounds. *Ann Nucl Med.* 2002;16:317–27.
12. Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, et al. Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of ^{15}O -labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;259:1209–24.
13. Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO₂ and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol.* 2007;52:1893–908.
14. Powers WJ, Press GA, Grubb RL Jr, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med.* 1987;106:27–34.
15. Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K. Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H_2^{15}O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986;6:536–45.
16. Iida H, Higano S, Tomura N, Shishido F, Kanno I, Miura S, et al. Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using [^{15}O] water and dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8:285–8.
17. Koeppe RA, Holden JE, Ip WR. Performance comparison of parameter estimation techniques for the quantitation of local cerebral blood flow by dynamic positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5:224–34.
18. Huang SC, Barrio JR, Yu DC, Chen B, Grafton S, Melega WP, et al. Modelling approach for separating blood time-activity curves in positron emission tomographic studies. *Phys Med Biol.* 1991;36:749–61.
19. Iida H, Jones T, Miura S. Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1993;34:1333–40.
20. Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, et al. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with $^{15}\text{O}_2$ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:355–64.
21. Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, et al. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ^{15}O -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(5):635–43.
22. Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Enmi J, Hayashida K, et al. A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:1314–23.
23. Meyer E, Tyler JL, Thompson CJ, Redies C, Diksic M, Hakim AM. Estimation of cerebral oxygen utilization rate by single-bolus $^{15}\text{O}_2$ inhalation and dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987;7:403–14.
24. Ohta S, Meyer E, Thompson CJ, Gjedde A. Oxygen consumption of the living human brain measured after a single inhalation of positron emitting oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:175–92.

<原 著>

内頸動脈狭窄症における Frontal assessment battery (FAB) を用いた 認知機能評価と局所脳血流の検討

大沢 愛子¹⁾ 前島伸一郎¹⁾ 山根 文孝²⁾
松田 博史³⁾ 石原正一郎²⁾ 棚橋 紀夫⁴⁾

要旨：内頸動脈狭窄症は血管性認知症の危険因子の一つと考えられている。本研究では、症候性内頸動脈狭窄患者に簡便な神経心理学的検査を実施し、内頸動脈病変や大脳白質病変、局所脳血流との関連について検討した。その結果、前頭葉機能検査の一つである Frontal assessment battery (FAB) では、両側の高度狭窄を有する患者で全例に異常を認め、高度の内頸動脈病変を有する患者のスクリーニング検査として有用であると思われた。また FAB を含む神経心理学的検査の結果は脳室周囲高信号域の重症度と関係しており、FAB が両側前頭葉、視床、広範な右半球の脳血流と関係したことから、慢性的で広範な脳虚血が前頭葉を中心とした認知機能の低下に関連している可能性が示唆された。

Key words : internal carotid artery stenosis, cognitive function, cerebral blood flow, white matter lesion, frontal assessment battery
(脳卒中 32 : 621-627, 2010)

はじめに

近年、わが国においても食生活やライフスタイルの変化などによって、内頸動脈に狭窄性病変を有する患者が増加している¹⁾。内頸動脈狭窄症は、頸部の頸動脈分岐部に動脈硬化をきたし、脳血流量の低下や頭蓋内塞栓の原因となって脳梗塞を起こす原因となりうる。内頸動脈に 60% 以上の狭窄を生じた患者の 10% が、5 年以内に脳梗塞をきたすと言われており²⁾、大脳白質病変³⁾ や血管性認知障害 (vascular cognitive impairment : VCI)⁴⁾ の危険因子の一つと考えられている。

これまで本邦でも、内頸動脈狭窄に対する経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty : PTA) や頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting : CAS)

の術前術後で、認知機能評価が行われてきた^{5)~7)}。さらに神経放射線学的検査の進歩に伴い、無症候性ラクナ梗塞や大脳白質病変、脳血流や代謝などについての検討から、内頸動脈狭窄に起因する認知機能障害がさかんに言及されている。これまでに報告された内頸動脈狭窄症による認知機能障害は、全般的な認知機能低下から記憶、注意、言語流暢性、精神反応速度の低下など多岐にわたるが、近年は前頭葉機能または遂行機能の障害を報告するものも多い⁸⁾。

そこで今回われわれは、内頸動脈狭窄症による認知機能障害の早期発見を目的に、日常臨床の中で使用できる簡便な神経心理学的検査を用いて、内頸動脈狭窄病変や大脳白質病変と認知機能の関係について検討した。加えて、認知機能のなかでも、より複雑な機能と考えられている前頭葉機能に着目し、局所脳血流検査との関連について検討した。

対象と方法

一過性脳虚血発作など脳虚血による何らかの症状を

¹⁾ 埼玉医科大学国際医療センターリハビリテーション科

²⁾ 同 脳血管内治療科

³⁾ 同 核医学科

⁴⁾ 同 神経内科・脳卒中内科

(2010 年 9 月 1 日受付, 2010 年 9 月 4 日受理)

呈した症候性的内頸動脈狭窄症患者のうち、梗塞巣による神経症候を示すような明らかな身体機能障害および高次脳機能障害を持たず、日常生活活動(activity of daily living: ADL)が自立している患者 67 名を対象とした。年齢は 52 ~ 83 歳(69.5±6.6 歳)、男性 56 名、女性 11 名、教育年数は 9 ~ 16 年(13.5±5.0 年)であった。

これらの患者に対して、Mini-Mental state examination(MMSE)⁹⁾、Ravens's colored progressive matrices(RCPM)¹⁰⁾、Frontal assessment battery(FAB)¹¹⁾などの神経心理学的検査を施行した。ここで用いた MMSE は見当識、記銘、注意と計算、再生、言語の項目からなる認知機能のスクリーニングテストで、30 点満点で評される⁹⁾。RCPM¹⁰⁾は大きな図柄の中の空白部分に相当する図柄を 6 枚の選択肢から推察する視覚認知課題である。時間制限はなく、36 問の図柄の中での正答数を得点とする。FAB¹¹⁾は類似性、語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO-NO-GO 課題、把握行動の 6 項目で構成されており、各項目に 3 点が配点され、18 点で満点となる。それぞれの検査のカットオフ値は MMSE : 23/24, RCPM : 24/25, FAB : 12/13 とし¹²⁾、各検査の正常と異常を判定した。

神経放射線学的検査として、全例に Magnetic Resonance Imaging(MRI) と Single photon emission CT (SPECT)を施行した。MRI は Fazekas の分類¹³⁾を用いて、脳室周囲高信号域(periventricular hyperintensity: PVH)と深部白質病変(deep white matter lesion: DWML)の重症度分類を行った。すなわち、PVH が無いものを grade 0、前角にキャップまたは側脳室周囲に細い線状の高信号域を認めるものを grade 1、側脳室全周にわたるスムーズな PVH を grade 2、深部白質に及ぶ不整な PVH を grade 3 とした。DWML は、grade 0 : 病変なし、grade 1 : 小斑点状病変、grade 2 : 初期融合病変、grade 3 : 広範融合性病変、の 4 段階に分けた。また、脳血管撮影にて内頸動脈の評価を行い、NASCET(North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators)法で狭窄率を算出し、70%以上の狭窄を高度狭窄とした。SPECT は^{99m}Tc-ECD (technetium-99m L,L-ethyl cysteinate dimer)を用い、三次元定位関心領域テンプレート(three-dimensional stereotaxic ROI template; 3DSRT)を用いた¹⁴⁾。これは、脳内に置かれた左右 636 個の関心領域から得られた左右 12 区域の局所脳血流の定量的評価法である。

以上の評価を行った後、神経心理学的検査結果と内

頸動脈病変、および PVH や DWMH の重症度との関係について検討を行った。

統計処理は Macintosh 用 Stat View4.0 を用い、群間の平均値の検定には分散分析(ANOVA)を行った。有意差が認められた場合には Posthoc test として Fisher の多重比較を行った。

結 果

内頸動脈狭窄のうち、右側病変を有する患者は 23 名、左側病変を有する患者は 22 名、両側病変を有する患者は 18 名であった。このうち高度狭窄を 37 名(55.2%)に認め、右の片側高度狭窄 13 名、左の片側高度狭窄病変 21 名、両側高度狭窄病変 3 名であった。高度狭窄がない群(高度狭窄なし群)と高度狭窄を有する群(右側高度狭窄群、左側高度狭窄群、両側高度狭窄群)の 4 群の比較では、両側群が高齢の傾向はあったものの、年齢、性別に有意差はみられなかった(表 1)。PVH に関しては、grade 0 が 12 名、grade 1 が 33 名、grade 2 が 13 名、grade 3 が 3 名であった。また DWMH については grade 0 が 12 名、grade 1 が 18 名、grade 2 が 19 名、grade 3 が 12 名であった。内頸動脈病変と PVH、DWMH の重症度に有意な関係はみられなかった。なお、6 名はペースメーカーを装着しており、MRI による大脳白質病変の重症度は評価できなかった。

それぞれの神経心理学的検査の平均値は、MMSE 25.4±3.3, RCPM 25.9±6.4, FAB 13.1±3.4 であった。高度狭窄例の病変側および PVH、DWMH の重症度別の神経心理学的検査結果の平均値を表 2、3 に示す。MMSE および RCPM は内頸動脈の高度狭窄の有無や病変側によって成績の差を認めなかったが、FAB では両側の内頸動脈高度狭窄を有する患者の成績が、高度狭窄を持たない患者や片側の高度狭窄患者に比べて有意に低かった(表 1)。また、PVH の重症度と神経心理学的検査の間に有意な関係を認め、MMSE、RCPM、FAB のいずれも PVH が重症になるほど成績が低下する傾向にあった(表 2)。同様の傾向は DWMH でもみられたが、有意差を認めたのは RCPM のみで、DWMH がない群に比べ、DWMH がある群で成績が低下していた(表 3)。図 1 に、各神経心理学的検査で異常を示した患者の割合を示す。主に言語機能を反映する MMSE は左側高度狭窄群と両側高度狭窄群で、主に視空間認知機能を反映する RCPM は右側高度狭窄群と両側高度狭窄群で異常を

表 1 内頸動脈高度狭窄病変と背景, 神経心理学的検査結果

| | 高度狭窄なし群 (n=30) | 右側高度狭窄群 (n=13) | 左側高度狭窄群 (n=21) | 両側高度狭窄群 (n=3) |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 年齢(歳) | 68.2±5.6 | 71.5±1.8 | 69.0±1.4 | 77.0±3.7 |
| 性別(男/女) | 8/22 | 1/12 | 2/19 | 0/3 |
| MMSE(/30) | 25.0±3.4 | 24.8±3.6 | 26.8±2.9 | 24.0±4.4 |
| RCPM(/36) | 26.6±1.2 | 23.0±1.8 | 27.5±1.4 | 21.0±3.7 |
| FAB(/18) | 13.3±1.7 | 12.8±2.4 | 13.9±3.1 | 7.3±6.4 |
| | | | * ————— | |
| | | * ————— | | |

MMSE, Mini-mental state examination; RCPM, Raven's colored progressive matrices; FAB, Frontal assessment battery
*p<0.05

表 2 PVH の重症度と神経心理学的検査結果

| | grade 0 (n=12) | grade 1 (n=33) | grade 2 (n=13) | grade 3 (n=3) |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| MMSE(/30) | 28.3±1.4 | 25.0±3.6 | 24.6±2.9 | 21.6±3.5 |
| | | * ————— | | |
| | | * ————— | | |
| RCPM(/36) | 31.0±3.3 | 25.3±3.3 | 25.2±7.4 | 16.7±3.8 |
| | | * ————— | | |
| | | * ————— | | |
| FAB(/18) | 14.7±2.1 | 13.1±4.2 | 12.9±2.0 | 8.0±3.3 |
| | | * ————— | | |
| | | * ————— | | |

MMSE, Mini-mental state examination; RCPM, Raven's colored progressive matrices; FAB, Frontal assessment battery
*p<0.05

表 3 DWMH の重症度と神経心理学的検査結果

| | grade 0 (n=12) | grade 1 (n=18) | grade 2 (n=19) | grade 3 (n=12) |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| MMSE(/30) | 27.5±1.4 | 24.7±4.4 | 25.2±3.0 | 24.5±2.8 |
| RCPM(/36) | 31.0±1.8 | 23.7±1.4 | 25.5±1.5 | 23.8±1.8 |
| | | * ————— | | |
| | | * ————— | | |
| FAB(/18) | 14.7±2.5 | 12.5±4.7 | 13.7±3.5 | 11.7±2.8 |
| | | * ————— | | |

MMSE, Mini-mental state examination; RCPM, Raven's colored progressive matrices; FAB, Frontal assessment battery
*p<0.05

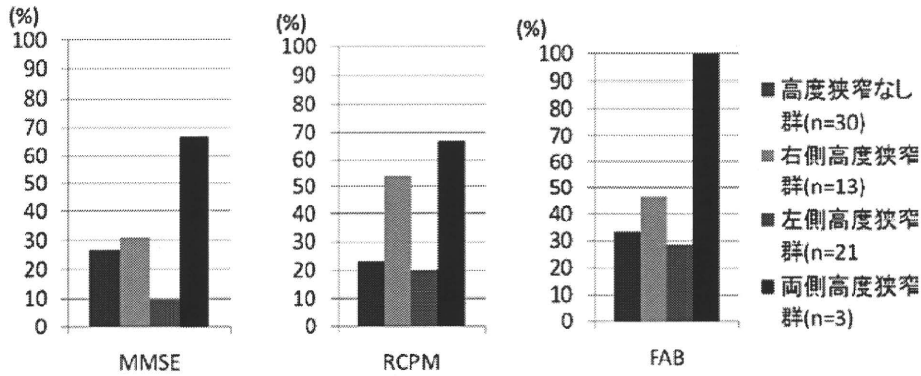


図1 内頸動脈高度狭窄病変と神経心理学的検査で異常を呈する割合
MMSE, Mini-mental state examination; RCPM, Raven's colored progressive matrices;
FAB, Frontal assessment battery

検出しやすい一方、両側高度狭窄群では FAB が全例異常を呈していた。

FAB と局所脳血流の関係を表 4 に示す。FAB は後頭葉および小脳を除き、両側の前頭葉、視床および右半球の広範な部位の脳血流と関連を認めた。

考 察

本研究においては、3 名と少数ではあるが、両側の高度狭窄を有する患者の全例で FAB の異常を認め、またその成績は大脳白質病変の一つである PVH と関係し、両側の前頭葉および視床を含む広範な大脳半球の脳血流と関連を認めた。このことから、内頸動脈狭窄症患者に対する FAB の神経心理学的検査としての有用性、大脳白質病変との関連、および脳血流との関連について順に考察する。

内頸動脈狭窄は、VCI や血管性認知症 (vascular dementia: VD)¹⁵⁾ の危険因子の一つと考えられるが、実際の日常診療においては、もの忘れを訴えて明らかかな認知機能低下を呈する内頸動脈狭窄症もいれば、日常生活においてなんら問題を認めない患者も多く存在する。特に後者に関して、認知機能障害がないのか、あるいは軽微な認知機能障害を見落としているのか、日常の限られた診療時間の中で、これらを的確かつ客観的に判断することは必ずしも容易ではない⁷⁾。発見された内頸動脈狭窄症のうち男性の 75%、女性の 62% は 65 歳以上であり¹⁶⁾、VCI の約半数が将来的に VD に進行する¹⁷⁾ ことに留意すれば、内頸動脈狭窄症患者は将来的な認知症の危険に面していると考えられ、その治療については、脳卒中の発症予防という観点の

表 4 FAB と局所脳血流の関係

| | right | left |
|--------------|--------|--------|
| Anterior | 0.32** | 0.32** |
| Precentral | 0.37* | |
| Central | 0.21* | |
| Parietal | 0.31* | |
| Angular | 0.34** | |
| Temporal | 0.40* | |
| Occipital | | |
| Pericallosal | 0.32* | 0.24* |
| Lenticular | 0.32* | |
| Thalamus | 0.36** | 0.27** |
| Hippocampus | 0.35* | 0.27* |
| Cerebellar | | |

*p<0.05, **p<0.01

みならず、認知症を予防するという意味でも早期発見・早期治療が重要である。当然ながら、このような患者に対する認知機能の詳細な評価が望ましいが、少なくとも外来における日常診療の中では、簡便な神経心理学的検査で何らかの異常を速やかに検出できることが望まれる。

そこで、本研究では、特殊な器具を要せず、どの施設でも簡便に実施できる 3 種類の神経心理学的検査を用いて、認知機能の評価を行った。中でも FAB は約 10 分の検査時間で、概念化、柔軟性、運動プログラミング、干渉刺激に対する敏感さ、抑制コントロール、把握行動を評価でき、非常に簡便で多くの前頭葉機能

を評価できることが特徴である¹¹⁾¹²⁾。そもそも、前頭葉機能には、セットの変換、ワーキングメモリー、メタ記憶、柔軟性、概念形成、抽象的思考、収束のおよび発散的思考、計画立案、自己順序性、系列行為、情報の組織化など多数の機能があることが知られており、脳の階層構造においてより上位に位置づけられ、知覚、運動、記憶、言語などの要素的な認知機能の統合ないし制御を担っていると考えられている¹⁸⁾。この複雑な機能が故に、前頭葉機能はさまざまな条件で他の要素的な認知機能と比較して、容易に低下することが予想される。これまでも前頭葉機能評価として、Trail making test(TMT)、言語流暢性課題、Stroop Test、Wisconsin Card Sorting Testなどが用いられてきたが⁸⁾、FABは客観的に得点化できるという点でも、認知機能の有用なスクリーニング検査の一つであると考えられた。

次に、大脳白質病変は、脳卒中発症の危険因子であるとともに、認知機能低下の危険因子と考えられている¹⁴⁾。大脳白質は、主に脳表の髄膜動脈から分枝する髄質動脈に栄養されており、髄質動脈の終末灌流領域である脳室周囲大脳白質は、動脈硬化性病変により容易に血流が障害され、慢性虚血性変化を生じるため、高齢者では決して稀な病変ではない¹⁹⁾。大脳白質病変と認知機能の関係について、白質病変の出現頻度と神経心理学的検査の成績は加齢と相関するが、年齢補正を行えば関連はなかったとする報告²⁰⁾や、深部白質病変と記憶機能は相関しなかったという報告²¹⁾がある。一方、小林ら²²⁾は、Kohs立方体検査を健常成人に行い無症候性脳梗塞やPVHの存在が加齢による認知機能の低下をさらに促進していると述べた。また、注意・集中力や情報処理、遂行機能などを指標にすれば、前頭葉に関連した認知機能の低下を示唆する報告も多い。大脳白質は皮質が担う要素的な認知機能を連結して統合する役割を担っていると考えられ²³⁾、本研究におけるFABの成績とPVHの重症度との関連は、大脳白質の連合、交連、投射の各線維の障害²⁴⁾と関係しているものと考えられた。

さらに脳血流と代謝に関して、Kimら²⁵⁾は70%以上の片側高度狭窄をもつ患者の全例が遂行機能障害を有し、75%の患者で前頭葉を含む大脳皮質の血流低下を認めたと報告している。また大脳白質病変との関連では、責任病巣を同定できないような多発性脳梗塞を含む両側の大脳白質病変を有する血管性認知症患者では、認知症のない患者と比較して両側前頭葉の血流低

下を認めたという報告²⁶⁾や、認知症は認めないがMRIで広範なleukoaraiosisを呈する群は、健常対象群と比較して有意に頭頂葉皮質および前頭部白質の脳血流が低下し、大脳白質の酸素摂取率が上昇傾向にあったという報告²⁷⁾、白質病変が高度になるほど、皮質の脳血流が低下する一方、酸素摂取率が上昇するという報告²⁸⁾などがある。これまでに、認知機能の低下を来すと報告されている明らかな梗塞巣のない内頸動脈狭窄では、高度狭窄の存在⁷⁾²⁵⁾や、両側病変²⁹⁾、症候性であること²⁵⁾、大脳白質病変の存在などが関係していると考えられ、繰り返されるembolismやhypoperfusionによって、慢性的な脳虚血と脳循環予備脳の低下が存在しているものと思われる⁸⁾。一般にヒトでは前頭葉に血流が多く、血流低下に敏感であると言われており²⁶⁾、本研究において、FABが内頸動脈に高度狭窄を有する患者、特に両側の高度狭窄を有する患者の全例で成績の低下を認めたことと、両側の前頭葉や視床に加え広く大脳半球の血流と関係していたことは、内頸動脈の高度狭窄に起因する慢性的な脳の虚血状態が、広範な大脳皮質機能の統合としての前頭葉機能の障害に影響した可能性を示唆するものであった。また、FABは右大脳半球の広い領域の血流とも関係しており、運動系列課題における検者の手の形の認識や葛藤指示およびGo-No-Go課題における拍手音の認知、課題への集中力など含む幅広い認知課題であると考えられた。ただし、FABの成績低下が、全体的な認知機能のネットワークとしての階層性や脆弱性を表現しているのか、前頭葉の局所性の障害であるのかについて¹²⁾は、さらなる議論が必要である。また高齢者では意欲や活気が年齢を経るに従って低下する³⁰⁾ため、検査結果に信頼性があるかどうかの検討が必要であると同時に、さらに多くの症例を積み重ねての検討が必要であるものと思われた。

参考文献

- 1) Mannami T, Konishi M, Baba S, et al: Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 28: 518-525, 1997
- 2) CASANOVA Study Group: Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22: 1229-1235, 1991
- 3) 岩本俊彦, 榎本陸郎, 小川公啓ら: 初発脳血栓MR画像でみられた脳室周囲高信号域(PVH)の成

- 因に関する臨床的検討. 脳卒中 17: 9-17, 1995
- 4) Erkinjuntti T, Rockwood K: Vascular cognitive impairment. *Psychogeriatr* 1: 27-38, 2001
 - 5) 前島伸一郎, 寺田友昭, 中 大輔ら: 内頸動脈狭窄に対する percutaneous transluminal angioplasty によって得られた高次脳機能障害の改善について. *脳神経外科* 23: 971-976, 1995
 - 6) 中 大輔, 前島伸一郎, 呂 健平ら: 内頸動脈狭窄症に対する血行再建術が高次脳機能に与える効果. *Ther Res* 17: 2270-2276, 1996
 - 7) 高岩垂輝子, 桑山直也, 林 央周ら: 頸動脈高度狭窄症における認知機能障害 - RBANS, WAIS-R, NART の臨床的意義 -. *脳神経* 58: 681-686, 2006
 - 8) Sztrihai LK, Nemeth D, Sefcsik T, et al: Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci* 283: 36-40, 2009
 - 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State"; A practical methods for grading the cognitive stste of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 12: 182-198, 1975
 - 10) Raven JC: Coloured progressive matrices. Oxford Psychological Press, London, 1976
 - 11) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al: The FAB: a frontal assessment battery at the bedside. *Neurology* 55: 1621-1626, 2000
 - 12) 前島伸一郎, 種村 純, 大沢愛子ら: 高齢者における Frontal assessment battery (FAB) の臨床的意義について. *脳神経* 58: 145-149, 2006
 - 13) Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al: MR signal abnormalities at 15T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 149: 351-356, 1987
 - 14) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 348: 1215-1222, 2003
 - 15) Hachinski VC, Bowler JV: Vascular dementia. *Neurology* 43: 2159-2160, 1993
 - 16) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al: Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 23: 1752-1760, 1992
 - 17) Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, et al: Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke* 33: 1999-2002, 2002
 - 18) 鹿島晴雄, 加藤元一郎: 前頭葉機能検査 - 障害の形成と評価法 -. *神経進歩* 37: 93-110, 1993
 - 19) 高橋 智, 東儀英夫: 無症候性脳梗塞と認知機能. *医学のあゆみ*: 192-196, 2001
 - 20) Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, et al: Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology* 39: 1470-1474, 1989
 - 21) O'Brien JT, Desmond P, Ames D, et al: Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly : association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesion. *Int J Geriatr Psychiatry* 12: 369-374, 1997
 - 22) 小林祥泰: 脳血管性痴呆. *日本内科学会雑誌* 86: 797-802, 1997
 - 23) 関 泰子, 前島伸一郎, 大沢愛子ら: 内頸動脈狭窄症に対する Auditory Verbal Learning Test の臨床的意義について. *脳卒中* 32: 2-32, 2010
 - 24) 富本秀和: 白質病変と認知機能障害 - 血管性痴呆をめぐって -. *認知神経科学* 7: 230-239, 2005
 - 25) Kim JE, Lee BR, Chun JE, et al: Cognitive dysfunction in 16 patients with carotid stenosis: detailed neuropsychological findings. *J Clin Neurol* 3: 9-17, 2007
 - 26) 松林公蔵, 松本道明, 河本昭子ら: 脳血管性痴呆の危険因子に関する検討 I- 脳病変部位と脳循環. *日本老年医学会雑誌* 25: 569-575, 1988
 - 27) Tohgi H, Yonezawa H, Takahashi S, et al: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in senile dementia of Alzheimer's type and vascular dementia with deep white matter changes. *Neuroradiology* 40: 13113-13117, 1998
 - 28) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, et al: Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 28: 378-383, 1990
 - 29) Landgraff NC, Whitney SL, Rubinstein EN, et al: Cognitive and physical performance in patients with asymptomatic carotid artery disease. *J Neurol* 257: 982-991, 2010
 - 30) Bokura H, Robinson RG: Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. *Stroke* 28: 970-975, 1997

Abstract**Cognitive dysfunction and cerebral blood flow in patients with stenosis of internal carotid artery using the Frontal assessment battery (FAB)**

Aiko Osawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Shinichiro Maeshima, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumitaka Yamane, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroshi Matsuda, M.D., Ph.D.³⁾, Shoichiro Ishihara, M.D., Ph.D.²⁾ and Norio Tanahashi, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Rehabilitation Medicine, Saitama Medical University International Medical Center

²⁾Department of Endovascular Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center

³⁾Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical University International Medical Center

⁴⁾Department of Neurology, Saitama Medical University International Medical Center

Stenosis of internal carotid artery is one of the risk factor of vascular dementia. However, because most patients can live alone, it is not so easy to find out the cognitive impairment for such patients. We therefore performed simple neuropsychological tests to evaluate overall cognitive function and to clarify the relationships between cognitive function, especially frontal lobe function, and the white matter lesions or regional cerebral blood flow (rCBF) for patients who have symptomatic carotid artery stenosis. Frontal assessment battery (FAB) was effective to detect bilateral severe stenosis. FAB had significant relations to the severity of periventricular hyperintensity, but not the of carotid artery stenosis. Additionally, there were significant correlation between FAB and rCBF of bilateral frontal lobe, thalamus and wide area of right hemisphere. These results investigated that chronic hypoperfusion of wide area may be play a role in the deterioration of cognitive, especially frontal lobe, dysfunction in the patients with stenosis of internal carotid artery.

(Jpn J Stroke 32: 621-627, 2010)

