

注1：実際の検査は1/6 選択で実施した。
 注2：語順および助詞の検査で使用する検査カードの一部を示す。
 (小寺富子, 倉井成子, 佐竹恒夫, 飯塚直美ほか：固りハ式 (S-S 法) 言語発達遅滞検査マニュアル (改訂第4版), 20, エスコアール, 東京, 2001)

図1 語順, 助詞の絵カード

表2 各 FAST stage の S-S 法の結果

| FAST stage | 対象人数 | S-S 法の各段階の通過人数 |
|------------|--------------------|----------------------|
| FAST4 | 8人 (男性2人, 女性6人) | 助詞1人, 語順5人 3語連鎖2人 |
| FAST5 | 5人 (男性3人, 女性2人) | 2語連鎖3人 単語レベル2人 |
| FAST6 | 8人 (男性2人, 女性6人) | 単語レベル8人 |

れも有意水準は1%とした。統計解析には SPSS15.0 for Windows を使用した。

II. 結果

MMSE の結果は AD 群の平均得点 11.9 ± 6.9 , 健常群 27.8 ± 2.2 であった。また, MMSE の呼称, 文の復唱, 3段階の命令, 読字命令, 書字の言語機能に関する項目の合計が8点であり, FAST ごとに平均値と正答率を算出した。その結果, FAST stage 4 で 7.6/8 点 (95%), FAST stage 5 で 5.2/8 点 (65%), FAST stage 6 で 3.36/8 点 (42%) であった。FAST stage 4 レベルでは, MMSE の言語機能の項目は高い正答率を示していた。

健常群全員が, S-S 法で測定できる最上級の段階 5-2 統語方略・助詞を通過した。

AD 群の S-S 法の各段階の通過人数は, FAST stage 4 の症例で助詞まで通過した者が1人, 語順通過が5人, 3語連鎖2人であった。つまり最低でも3語連鎖の理解が可能であった。FAST stage 5 は2語連鎖通過3人, 単語レベル2人であり, FAST stage 6 では, 8人全員単語レベルのみの理解が可能であった(表2)。FASTと言語発達レベルの相関の結果は強い負の相関 ($r = -0.911, p < 0.01$) がみられた。また, MMSE の結果と言語発達レベルの相関をスピアマンの順位相関係数で算出すると, 強い相関値 ($r = 0.832$,

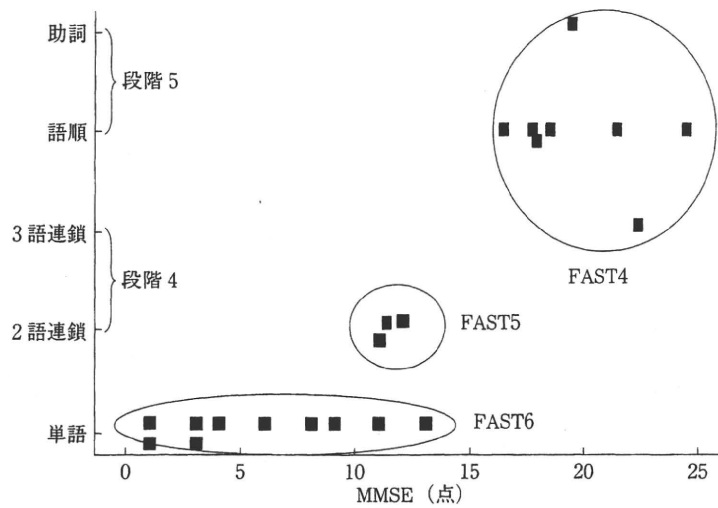


図2 MMSEと言語発達レベルの散布図

$p < 0.01$) が算定された (図2)。

以上のようにFASTのstageが進行するほど言語発達段階は低下しており、言語機能も発達過程を逆行していく傾向があった。また、FAST stage 4~6の症例の言語発達年齢は、FASTの示す発達年齢より低い傾向にあった。

III. 考 察

Shimadaら¹³⁾は、英語版田中ビネー知能検査を使用し、FAST stage 5~7のAD患者の基底年齢の変化を検討している。結果は、FASTの重症度が上がると基底年齢は低下しており、発達回帰を示していた。今回、筆者らは言語発達遅滞検査であるS-S法を使用し、AD患者の言語機能を検査した。わが国において今までにAD患者にS-S法を使用した報告はない。その結果、FAST stageが進行するにしたがい、理解面は言語発達の過程を逆行していることが明らかになった。MMSEの得点とも強い相関を示していた。FAST stage 4の症例はMMSEの言語機能の項目で高い正答率を示した。しかし、S-S法の助詞レベルを通過した者は1人のみであり、ほとんどの患者が統語理解障害を示していた。MMSEの結果からは、認知症が軽度だと言語面にはそれほど問題がないように見える。しかし、FAST stage 4から

統語理解機能に障害が現れ始めており、患者を取り巻く関係者はこの点に留意して、コミュニケーションにおける配慮を行う必要がある。

Emery³⁾は過去40年の615本の論文を分析し、音韻論、形態論、統語論、意味論におけるAD患者の言語に関する特徴を分析している。そのなかで統語機能に関する論文数が比較的少ないことを指摘している。その原因として、国際的に標準化された統語機能の検査が作成されていないことが一因であると述べている。数少ないAD患者の統語理解の研究報告には、保持されているとするものと障害されているとする報告がともにみられる。Emeryは、問題は解釈の違いにあることを指摘している。その一例に、統語理解が他の言語機能と比較して、保持されていると結論づけていることに問題があると述べている。つまり、ある人がかつて歩き、スキップし、走っていたのに、数十メートルを歩けるだけで、移動能力が保持されていると主張するのと同じことであると説明している。また、Emeryは、表出面において文の形態は保持されるが、文の理解面に障害がみられる要因について、次のように考察している。文の表出では、非常によく使用された文が、自動化や単純化され患者に残存するために、形態的に問題がない文が産生される。一方、文の理解では他の手が

かりがなく、文のみから意味解釈を行うときに顕著に障害が現れるとしている。S-S法は3語連鎖、語順、助詞とも文の長さは同じであるため、記憶低下の影響を受けにくい。そのため、AD患者の言語理解能力のみを測定することが可能であったと思われる。また、倉知ら⁹⁾は、AD患者2人の言語理解について検討している。その結果のなかに、助詞の理解が不良であること、注意や集中力にも問題がみられたことを指摘している。筆者らの今回の対象患者も、FAST stage 4で助詞方略の課題はほとんど通過できなかった。

FAST stage 4の患者でS-S法の助詞方略を通過できたのは、1人のみであった。助詞方略を使用して文の理解ができるのは8歳で90%以上になる。FAST stage 4は、8~12歳の発達年齢に該当するが、統語理解障害はほとんどが、この段階から出現している。

今回の検査結果より、FAST stage 4の軽度AD患者群は語順方略を通過した者が最も多く、少なくとも3語連鎖の理解が可能であった。FAST stage 5の中等度AD患者群は2語連鎖ないしは単語レベルの理解が可能であり、FAST stage 6の重度AD患者群は、全員単語レベルのみ理解が可能であった。このように重症度ごとの言語理解の段階に特徴がみられ、FASTやMMSEの結果と強い相関関係を示していた。ただし、FAST stage 5で単語レベルを示した2人はMMSEも10点未満とFAST stage 6レベルの数値を示していた。この2人は男性で、ゆっくりはっきり話せば通じる程度の老人性難聴があった。この要因に加えて1人は96歳と超高齢であり、検査を実施したのが入浴やレクリエーションの終了後であったため疲労や意欲面の低下等が背景にあり、うまく患者の能力を引き出せなかった可能性もある。この点を改善するためにも、対象者のコンディションにもう少し細かく配慮して検査を実施する必要がある。また、FAST stage 5は、FAST stage 4や6よりも対象者が少ないため、今後さらに症例を増やし検討を行う必要がある。

Baylesら²⁾は、軽度~重度のAD患者のコミュ

ニケーションの特徴をまとめている。そのなかで理解面に注目すると、軽度は「指示を理解することが障害されている」、中等度は「文字言語や音声言語の理解力が低下する」、重度は「音声や会話を理解する能力が低下する」ことを挙げている。しかし、この内容では、軽度~重度の理解面の相違点がわかりにくい。具体性に欠けているため、家族および医療・福祉の関係者にとってもケア等にどのような言葉がけをしたらよいのか具体的な指標がなく困惑するだけである。Reisbergが発達回帰を提唱した理由に、FAST stageに対応する発達年齢等の情報により、AD患者のマネジメントをより適切に迅速に行えることを挙げている。今回筆者らが見ることができた検査結果は、患者とコミュニケーションをとるときの指標として、有用であると考えられる。音声言語コミュニケーションでは、発話にどうしても注目がいくことが多い。しかし、理解がしっかりできなければ、双方向で行うコミュニケーションは成立しない。そのためにも、AD患者が理解できる適切な言葉がけが必要である。患者の重症度がわかれば、具体的にどの程度の文レベルで話しかければよいかが可能になる。AD患者の言語理解のレベルをしっかり踏まえておくことは、円滑なコミュニケーションの第一歩である。綿森¹⁰⁾も、AD患者に実用コミュニケーション能力検査を実施し、状況を理解する能力の低下を報告している。

本研究はAD患者に対して、言語聴覚分野からの貢献として、FAST stage 4では3語文レベルを超えない程度に、FAST stage 5では1~2語文、FAST stage 6では1語文レベルを中心とした言葉がけを行うことが適切であることを明らかにしたといえよう。

本論文の限界としては、現段階での症例数がまだ十分でないことが挙げられる。FAST stage 3、FAST stage 5のレベルのAD患者の症例を増やしさらに検討を深める必要がある。今回は、FAST stage 4から対象にしたが、FAST stage 3(境界状態)ではどのような状態を示すのか、今後興味ある課題である。FAST stage 3は、軽度認知機能障

害 (mild cognitive impairment) に該当するレベルなため、記憶の低下以外は、問題がない段階である。この段階では、統語理解は完全に保たれているのか、あるいはすでに障害が始まっているのか、研究を深めたい。今後の研究としては、さらに、言語のみの発達回帰の側面だけでなく、広い意味でのコミュニケーションに関しても発達回帰の視点からの研究が必要であると考え。現実のコミュニケーションは、文レベルだけに注意すれば円滑に行われものではない。AD患者は視線、表情など非言語的コミュニケーションも障害される。進行したAD患者に対しても、どのようなコミュニケーション機能が残存しているのかが明らかになれば、ケアの向上に貢献できるものと考え。

文 献

- 1) Bayles KA : Relation of linguistic communication abilities of Alzheimer patients to stage of disease. *Brain Lang*, **42** : 454-472 (1992).
- 2) Bayles KA, Tomoeda CK : *The ABCs of Dementia*. Canyonlands Publishing, Tucson, AZ (1995). (田中美郷監訳: 痴呆症のケア入門. 協同医書出版社, 東京, 2002)
- 3) Emery VOB : Language impairment in dementia of the Alzheimer's type ; A hierarchical decline. *Int J Psychiatry Med*, **30** : 145-164 (2000).
- 4) 本多留美 : 認知症へのSTのかかわり. *コミュニケーション障害学*, **24** : 45-49 (2007).
- 5) Kempler D, Curtiss S, Jackson C : Syntactic preservation in Alzheimer's disease. *J Speech Lang Hear Res*, **30** : 343-350 (1987).
- 6) 倉知正佳, 松井三枝, 藤井 勉 : 脳と言語了解 : Alzheimer 型痴呆と失語症との比較. *失語症研究*, **13** (2) : 174-182 (1993).
- 7) 小寺富子, 倉井成子, 佐竹恒夫, 飯塚直美ほか : 国リハ式 (S-S 法) 言語発達遅滞検査マニュアル (改定第4版). 6-36. エスコアール, 東京 (2001).
- 8) 小澤 勲 : 認知症とは何か. 18-21, 岩波新書, 岩波書店, 東京 (2005).
- 9) Reisberg B, Kenowsky S : Toward a science of Alzheimer's disease management ; A model based upon current knowledge of retrogenesis. *Int Psychogeriatr*, **11** : 7-23 (1999).
- 10) 佐久間尚子, 笹沼澄子 : アルツハイマー型痴呆の言語障害. *老年精神医学雑誌*, **7** (8) : 862-870 (1996).
- 11) Shimada M, Hayata J, Meguro K, Jafri S : Correlation between function assessment staging and the basic age by the Binet scale supports the retrogenesis model of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, **3** : 82-87 (2003).
- 12) 高月容子, 博野信次 : アルツハイマー病患者の言語障害. *失語症研究*, **18** (4) : 315-322 (1998).
- 13) 竹内愛子, 河内十郎 : 脳卒中後のコミュニケーション障害. 117-123, 協同医書出版社, 東京 (1995).
- 14) 綿森淑子, 江藤文夫 : アルツハイマー病の1症例における言語ならびに非言語機能の長期経過. *臨床精神医学*, **12** : 1155-1168 (1983).
- 15) 綿森淑子 : コミュニケーション能力の障害と痴呆. *総合リハ*, **18** (2) : 107-112 (1990).
- 16) Waters GS, Rochon E, Caplan D : Task demands and sentence comprehension in patients with dementia of the Alzheimer's. *Brain Lang*, **62** : 361-397 (1998).

The changes of language functions with progression of Alzheimer's disease

Tetushi Tamekazu*^{1,2}, Hiroshi Shoji*³, Naotaka Shinfuku*², Mitsuru Matsuo*⁴

* 1 *Department of Speech Language-Hearing, Fukuoka School of Rehabilitation, International University of Health and Welfare*

* 2 *Department of Human Science Graduate Course Seinan Gakuin University*

* 3 *Department of Occupational therapy, Fukuoka School of Rehabilitation, International University of Health and Welfare*

* 4 *Health Services Facilities for the Elderly Foster Shimabara*

We studied the changes of language functions for 21 patients during different stages of Alzheimer's disease (AD). Diagnosis of were made based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Mini-Mental State Examination (MMSE) and Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease (FAST) were used to assess the severity of cognitive impairment of AD patients. The language test battery developed by the National Rehabilitation Center (S-S Language development test) was used to evaluate the levels of language function. Eleven non AD elderly people were also studied for control purpose.

We discovered the degradation of language functions to correlate to FAST and MMSE.

AD patients of FAST 4 stages were able to understand sentence with three words.

However, they had difficulty understanding sentences with a postpositional word. AD patients of FAST 5 stages could understand the sentence with only one and/or two words. AD patients with FAST 6 stages could only understand the one word sentence. The result shows the need for caregivers to use very simple wording when dealing with patients with AD.

Key words : Alzheimer's disease, language function, MMSE, FAST, S-S Language development test

〈原著〉

アルツハイマー病の言語理解の年次変化について

爲数 哲司¹, 庄司 紘史²

抄 録

アルツハイマー病 (AD) と診断された6例及びパーキンソン病及びパーキンソン症候群7例に国リハ式 (S-S法) 言語発達遅滞検査と MMSE 及び AD 群は Functional Assessment Stage of Alzheimer's disease (FAST) に従って分類し, 1年間の言語理解と認知機能の年次変化を検討した. その結果, AD 群の MMSE の変化は先行研究と同じであった. S-S法は6名中5名に低下が見られ, MMSE 及び FAST と比較して最も低下を示す症例が多かった. また, 1例は MMSE が低下していたが, S-S法の結果は改善しており廃用性の要因が環境変化で改善された可能性を示していた.

キーワード: アルツハイマー病, パーキンソン病, MMSE, S-S法, 言語理解

I. はじめに

わが国は, 急速に進む高齢化により, 認知症患者の数も毎年増加傾向をたどる一方である. その半数以上がアルツハイマー病 (以下 AD) である. AD は記憶障害を中核とするがその他, 失語, 失行, 失認, 実行機能のような認知機能の障害を含むものである¹⁾. 特に言語面は, かなり後期になるまで簡単な会話は可能であり, 記憶障害や行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia 以下 BPSD) に比較すると問題が目立たない. AD 患者の言語機能に関するわが国における縦断的研究は綿森²⁾佐久間³⁾の報告がある. 綿森は1症例を初期の段階から5年間追跡している. その症例は, 書字や読字障害が初期に出現したのち, 3年目に喚語困難が顕著になり着衣失行も目立つようになった. 5年目には単語の聴認知と漢字単語の視認知, 復唱以外は重度の低下を示すようになったことを報告している. 佐久間は2症例について5年間追跡している. その結果中度までは症例により言語障害の進行の違いを報告している. 言語的側面は発話に注目が注がれやすいが, 実は聴覚的理解がそれ以上に重要で, 相手の発話した内容をきちんと理解しなければ会話は展開していかない. 両研究とも言語理解に関して複雑な内容は早期から障害されると述べている. 複雑な内容の文であれば, その理解にはワーキングメモ

リーの低下等の影響がでるかもしれない. 今回その様な影響を極力抑えて, 言語理解機能の変化を追跡することを目的に言語発達検査を使用し, 軽度から重度の患者の1年間の年次変化を測定した.

II. 方法

1) 対象

AD 患者は初回検査時に, 全員在宅でAリハビリテーション病院神経内科を外来通院していた10名中1年後にフォローできた6名である. AD の診断は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) 診断基準及び画像診断や血液検査によって行った. 平均年齢84.2歳で男性4名, 女性2名である (表1). 比較参照のために外来のパーキンソン病及びパーキンソン症候群 (以下 PD) 患者7名の言語理解の年次変化を測定した. PD の診断は L-Dopa の反応などからなされた. PD 群の平均年齢は76歳で男性3名,

表1 アルツハイマー病患者プロフィール

| 症例 | 年齢 | FAST | 画像所見 | 通所リハ, 通所介護の利用 | 塩酸ドネペジル服薬状況 |
|-----|----|------|--------------------|---------------|-------------|
| 男性① | 82 | 4 | 海馬体, 海馬傍回の委縮 (R<L) | 無し | 服用 |
| 男性② | 83 | 4 | 海馬体, 海馬傍回の委縮 | 利用 | 服用 |
| 男性③ | 83 | 5 | 海馬体, 海馬傍回の委縮 | 利用 | 服用 |
| 男性④ | 83 | 6 | 海馬体, 海馬傍回の委縮 (R<L) | 利用 | 服用 |
| 女性① | 87 | 4 | 海馬体, 海馬傍回の委縮 | 利用 | 服用 |
| 女性② | 86 | 6 | 海馬体, 海馬傍回の委縮 | 利用 | 服用 |

FAST 4 (軽度) FAST 5 (中度) FAST 6 (重度) FAST 7 (重度)

所 属: ¹国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 言語聴覚学科

²国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 作業療法学科

受付日: 2010年10月13日

女性4名である。

本研究は国際医療福祉大学倫理審査委員会承認され(承認番号:09P-11),研究に参加した患者および家族に口頭と書面で研究の目的や内容,個人情報扱いを説明し同意を得た。

また,AD群は初回時及び再検査時に Functional Assessment Stage of Alzheimer's disease⁴⁾(以下FAST)のstageに分類した。FASTは7つのstageに設定されstage1,2は正常,stage3は(境界状態,発達年齢[以下DA]:16歳程度)stage4(軽度認知障害,DA8~12歳)stage5(中等度認知障害,DA5~7歳)stage6(やや高度認知障害,DA2~5歳)stage7(高度認知障害,DA0~2歳)と病期の進行をADLの障害程度により分類したものである。PD群は運動障害と認知障害が相関しないためにFASTでの分類は行っていない。その結果初回時stage1,2はAD群0名,stage4にAD群3名,stage5にAD群1名,stage6のAD群2名であった。AD群は全員が塩酸ドネペジルを服用していた。また,6名中5名は通所サービスを利用していた。大友⁵⁾によるとADは女性の方が多く罹病する傾向にあるが今回の対象は,男性の方が多かった。これは対象者が全員在宅であったためこのような特徴を示したものである。つまり,AD患者の在宅生活を支える介護者は妻が主体の老老介護であることの方が多いことの反映と考えられる。

2) 方法

全員に国リハ式〈S-S法〉言語発達遅滞検査⁶⁾(以下S-S法)及びMini-Mental State Examination(以下MMSE)を実施し,再度11~12ヵ月後に実施し年次変化の比較検討を行った。S-S法は,ことばの遅れのある全ての子どもに適用できるように作成されている。検査の構成は,(1)言語の構造的側面としての記号形式-指示内容関係の受信面(理解),(2)記号形式-指示内容関係を支えると仮定される基礎的プロセス,(3)言語の機能的側面としてのコミュニケーション態度の三側面から構成されている。

今回の研究で使用したのは,記号形式-指示内容関係の受信面(理解)である(表2)。今回の研究では段階3-2成人語音声記号を下限として実施した。成人語音声記号(単語レベル)は,りんごや犬のような具体的な名詞単語の音声呈示に対し,該当する絵カードを選択する検査である。語連鎖・要素は,さらに2語連鎖と3語連鎖に分けられる。2語連鎖は,例えば「りんごを食べている。」という2つの単語がつながった文,3語連鎖は,3つの単語で構成されている「女の子がりんごを食べている」のような文である。2語連鎖や3語連鎖は,語の意味がわかると文が理解できる。次の段階は語連鎖・統語方略である。この場合の方略の意味は,どのような方法で文を理解するかである。語順方略とは,語の順序で,文の意味が異なる文を理解できることである。例えば

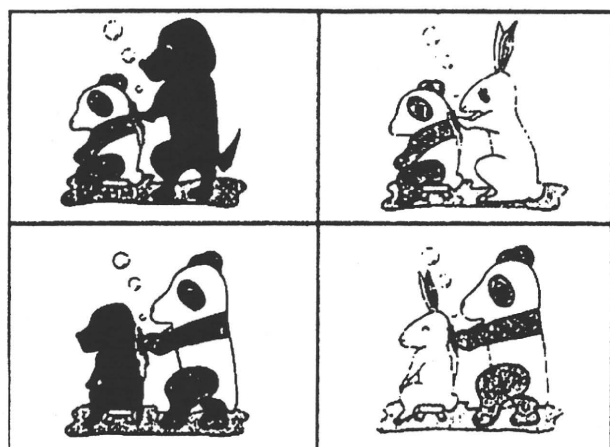
表2 国リハ式S-S法言語発達遅滞検査の段階⁶⁾

| 段階 | 内容 | 通過率 | 60% | 90% |
|-----|--------------------------------|-----|---------|---------|
| 段階5 | 語連鎖・統語方略 | | | |
| 5-2 | 助詞(パンダを犬があらう) | | (5歳11月) | (8歳3月) |
| 5-1 | 語順(パンダが犬をあらう) | | (4歳2月) | (5歳4月) |
| 段階4 | 語連鎖・要素 | | | |
| 4-2 | 3語連鎖(お母さんがりんごを切る) | | (2歳5月) | (2歳10月) |
| 4-1 | 2語連鎖(りんごを切る) | | (2歳1月) | (2歳4月) |
| 段階3 | 事物の記号 | | | |
| 3-2 | 音声記号 成人語音声記号(4語) 幼児語音声記号 | | (1歳7月) | (1歳11月) |
| 3-1 | 身振り記号 | | | |
| 段階2 | 事物の基礎概念 | | | |
| 2-3 | 選択 | | | |
| 2-2 | ふるい分け | | | |
| 2-1 | 機能的操作 | | | |
| 段階1 | 事物・事態の理解困難 | | | |

(注) * () の内の年齢は,例えば1歳7か月の子どもの60%が成人語で4語以上の理解ができることを表している。

** 幼児語音声記号・身振り記号1歳前後から1歳前半程度。

*** 事物の基礎概念は0歳後半から1歳前後程度。



(注) 実際の検査は1/6選択で実施。

* 語順及び助詞の検査で使用する検査カードの一部

** 小寺富子, 倉井成子, 佐竹恒夫, 飯塚直美ほか: 国リハ式〈S-S法〉言語発達遅滞検査マニュアル(改定第4版): 20, エスコアル, 東京(2001). より掲載。

図1 語順, 助詞の絵カード

「パンダがうさぎを洗っている」と「うさぎがパンダを洗っている」では名詞が入れ替わると全く違う文となる(図1)。文頭にくる名詞が動作主で, その次にくる名詞が対象となることを理解し, 文の意味を解釈できることである。最後は助詞を理解し, 文の意味を処理できる助詞方略である。

「パンダをうさぎが洗っている」では, 文頭にはなくても助詞「が」のつく名詞が動作主で「を」がつか名詞が対象となることを理解し, 処理できる統語能力が必要である。検査の実施手順は, 理解面を中心に実施した。まず成人語音声記号(単語レベル)が理解できることを確認し, 達成基準を超えることができなくなるまで段階をあげていった。それぞれの段階における検査に時間設定はされていないが, 各人が検査全体に要した時間は約10~15分程度である。各群のMMSEの年次変化はt検定を行い, S-S法及びFASTの年次変化はWilcoxonの順位和検定を症例が少ないため, 有意水準90%で実施した。統計学的分析にはSPSS ver15.0を用いて処理した。

Ⅲ. 結果

MMSEの年次変化はAD群では維持2名, 低下4名の平均-3であった(表3)。PD群では維持(±1を含む)4名, 低下1名, 改善2名の平均0.83であった(表4)。t検定の結果, AD群のMMSEの年次変化は $p < 0.05$ で有意差が見られたが, PD群には有意差がなかった(図2)。MMSEで低下を示したAD群4名は共通して言

表3 アルツハイマー病患者の年次変化

| 症例 | MMSE | 差 | S-S法 | 変化 | FAST | 変化 |
|-----|-------|----|-----------|----|------|----|
| 男性① | 24→24 | 0 | 語順→3語連鎖 | 低下 | 4→4 | 維持 |
| 男性② | 18→12 | -6 | 語順→3語連鎖 | 低下 | 4→5 | 低下 |
| 男性③ | 13→11 | -2 | 2語連鎖→単語 | 低下 | 5→5 | 維持 |
| 男性④ | 4→4 | 0 | 単語→検査不可 | 低下 | 6→6 | 維持 |
| 女性① | 22→15 | -7 | 3語連鎖→2語連鎖 | 低下 | 4→5 | 低下 |
| 女性② | 11→9 | -2 | 単語→2語連鎖 | 改善 | 6→6 | 維持 |

表4 パーキンソン病患者の年次変化

| 症例 | MMSE | 差 | S-S法 | 差 |
|-----|-------|----|-----------|----|
| 女性① | 24→28 | 4 | 助詞→助詞 | 維持 |
| 女性② | 27→26 | -1 | 助詞→助詞 | 維持 |
| 女性③ | 27→27 | 0 | 助詞→助詞 | 維持 |
| 女性④ | 27→27 | 0 | 助詞→助詞 | 維持 |
| 男性① | 19→20 | 1 | 3語連鎖→2語連鎖 | 低下 |
| 男性② | 16→14 | -2 | 語順→3語連鎖 | 低下 |
| 男性③ | 11→14 | 3 | 3語連鎖→3語連鎖 | 維持 |

語機能に関する項目も全員が低下していた(表5)。進行性のADはMMSEも低下していく傾向を示したが, PD群では認知症の症状を示す患者でも改善を示しており対称的であった。S-S法はAD群の維持0名, 低下5名, 改善1名であった。PD群のS-S法は維持5名, 低下2名, 改善0名である。S-S法の年次変化をWilcoxonの順位和検定で統計解析した結果, AD群には $p = 0.102$ で有意差がみられたかったものの, その傾向は確認することができた。PD群に差はなかった。PD群のS-S法の結果は, MMSEで変化のなかった患者でも低下していた。AD群のFASTは維持4名, 低下2名, 改善0名で有意差はみられなかった。AD群は日常生活での機能は緩やかに低下していたが, 認知機能や言語機能は1年間で低下している症例が多いことがわかった。特にS-S法で確認した言語理解はほとんどの患者が低下し

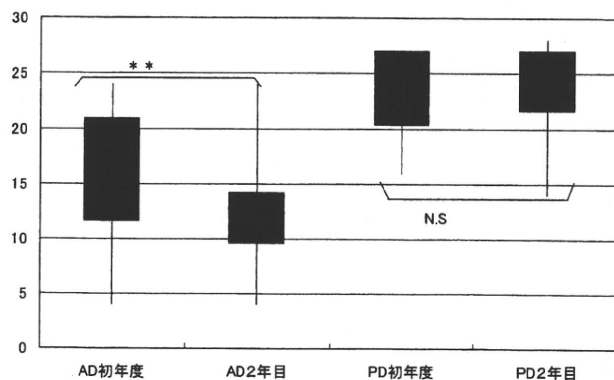


図2 AD群とPD群のMMSEにおける年次変化の比較

表5 AD患者がMMSEで低下を示した項目

| 症例 | MMSE及びS-S法の変化 | 見当識 | 記憶 | 言語 | 空間 |
|-----|--------------------|----------------------------------|-----------|------------|---------|
| 男性② | 18→12 語順→3語連鎖 | ・今の季節(-1) ・今の月(-1) ・曜日(-1) | ・7の減算(-1) | ・復唱(-1) | ・模写(-1) |
| 男性③ | 13→11 語順→3語連鎖 | | | ・3段階命令(-2) | |
| 女性① | 22→15 3語連鎖→2語連鎖 | ・今の月(-1) ・曜日(-1) ・市名() | | ・書字(-1) | ・模写(-1) |
| 女性② | 11→9 単語→2語連鎖 | | ・遅延再生(-1) | ・書字(-1) | |

ており、ADLへ影響を与えている可能性を示唆している。

IV. 考察

ADは非可逆的な疾患である。そのためMMSEは全員、S-S法は6名中5名が維持ないし低下を示していた。AD群のMMSEにおける変化はHan⁷⁾らが行ったメタ分析の報告と同じであった。S-S法ではMMSEで変化のなかった2名も低下していた。Faber-Langendoen⁸⁾は初回から言語障害がみられる群では、その後の進行が速く、同じ重症度であっても言語障害の程度は重いのにに対し、初回時に言語障害がみられない群では、進行が緩やかで、追跡期間中に低下しない言語機能もあったことを報告している。本研究では、初回よりS-S法の成績は全員助詞レベルを通過せず言語理解の低下を示していた。1年後の検査で、さらにレベルが低下していた5名中3名は軽度の患者であり、言語理解の持続的な低下も、比較的早期から始まることが確認できた。また、今回我々が行った検査結果では、言語理解に関して6名中5名の高い確率で1年後に低下を示していた。しかし、今回は対象者が少ないために、今後さらに症例を増やして検討しなければならない。

綿森²⁾はAD患者1名を5年間追跡している。その中で7個の日常物品を患者の前に並べ、口頭命令通りに操作できるか検査を行っている。その結果、初回検査時には問題がなかったが、1年目から著名な低下を示していた。1年目の誤りは「左・右」の判断が困難になるなど、空間を表す語の理解に問題がでてきたと述べている。今回、我々が行った検査は個々の単語はかなり平易で、名詞は全て具象名詞である。文の長さは最大3語文であった。そのために、ワーキングメモリーの影響をできるだけ制限して聴覚的言語理解を検査することが可能であった。わが国では、AD患者

の言語機能の経年変化を追跡した報告は表出面が中心で、聴覚的な言語理解面を中心に行われたものはほとんどない。他に言語理解の障害を呈するものに脳血管障害等による言語野の損傷で起こる失語症がある。藤田⁹⁾は失語症患者の統語理解が助詞、語順、意味の順で障害されていくことを報告している。我々の症例では、MMSEの結果が維持されていた患者も、言語理解障害は進行が進んでいた。FAST stage 6の重度AD患者1名はMMSEにおいて低下を示したものの、S-S法では改善を示していた。この患者は1年前の検査後にグループホームに入居となったが、他の患者は居住環境に変化はなかった。ADは進行性疾患であるが、症状の進行は単に進行する疾患の影響だけとは限らない。白木ら¹⁰⁾は、AD患者59症例のMMSEを調べ、初診時と1年後の変化が -0.3 ± 2.6 とHanや我々の結果より低下が抑えられていた結果を報告している。その理由の一つに系統的に家族指導を行っていたことを挙げている。この指導が療養環境を改善し、生活上の活動性を高め、指導前に合併していた廃用性の心身機能低下を改善したことがMMSEへ好影響を与えた可能性を報告している。今回我々が報告した症例も自宅からグループホームへ変わったことが、言語機能の廃用性の低下を改善した可能性がある。この症例は、単に検査上改善しただけではなく、質問に対する応答(表6)や排泄時に介助が必要であったのが、自立するなどの変化もみられていた。MMSEの結果は-3点であったが、S-S法は改善していたため、S-S法の結果の方が生活上の変化とより相関がある可能性を示していた。他の症例も通所サービスを利用するなど在宅だけではなかったが、S-S法で低下を示した症例に廃用性の要因があるのかどうかは、さらに検討が必要である。

Faber-Langendoenは、初回時に言語障害がある患者は確実に進行することを報告しているが、

表6 重度 AD 患者の会話の年次変化
(初回時)

(すきな食べ物はありますか)
おかしでなくて
(いつもおかし食べているのですか)
先生ごめんへんかことばかりいって先生いうてよ
かろうか. 私はきてもらうたですもん. 養子で. (続
きは省略)

(1年後)

(すきな食べ物はありますか)
甘いものがすき.
(たとえばどんなもの)
甘くてかたかもの
(チョコレートですか)
それもやけどまんじゅうとか好き.

我々の症例も初回から言語障害がみられたケースであろうかと思われる。MMSEやS-S法は患者負担の少ない簡便な検査である。しかし、症例は高齢で認知症患者であるため、検査結果の信頼性も考慮しなければならない。ほとんどの対象者が在宅患者であったため、家族が検査に同席しており、家庭での様子も聞くことが可能であった。MMSEの低下が著しい男性②や女性①の症例は、家庭でも機能低下が著しく、単に検査時に不調であったという訳ではなかった。

比較対象としてのPD群は、4名がMMSEでも24点以上で3名がカットオフポイント以下であった。MMSEが最も低下した症例でも-2であり、平均は0.83と全体では若干改善していた。この点は、明らかにAD群と異なっていた。PD群は薬剤の効用の影響が顕著な時とそうでない時のON-OFF現象が特徴的である。PD群もMMSEの結果が変動しているため、ON-OFF現象の影響を考慮しなければならない。しかし、改善した症例に、通所サービスで学習療法を行った結果、日常生活でも活動性が向上し、低下した症例は日常で認知面の低下がみられたことから、ON-OFF現象の影響はあまりなかったものと考えられる。PD群のMMSEでカットオフポイント以下の3名中2名はS-S法で低下がみられた。AD群同様MMSEよりS-S法による言語理解面の検査の方に鋭敏に反応している。PD群は、音声言語の表出に声量低下や構音の歪み等の問題をもっている。MMSEに低下がみられない症例は、言語理

解面に問題はみられなかった。しかし、統計的に有意差がでていないが、認知症の疑いのある症例は言語理解も低下の傾向にあると考える。この点は今後症例を増やして検討していきたい。

Shimadaら¹¹⁾は、英語版田中ビネー知能検査を使用し、FAST stage 5~7のAD患者の基底年齢の変化を検討している。Shimadaように小児用の発達検査をAD患者に使用した報告はあるが、年次変化まで追跡したものはほとんどない。今回、我々は言語発達遅滞検査であるS-S法を使用し、AD患者の言語理解の年次変化を調査した。その結果は、AD患者のほとんどが1年後さらに言語理解の低下を示していた。今回使用した検査はワーキングメモリーや単語の意味的理解の障害の影響を受けにくい、発達段階に相応した検査である。今回の結果よりMMSEやFASTに変化がなくても言語理解は徐々に低下をしている可能性が高く、周囲の者はことばがけをする時に、患者の反応により多くの注意を払う必要がある。このように確実に通じるコミュニケーションを行うことにより、患者のQOLを高め、BPSDを低下させることにつながると考える。

文 献

- 1) 小澤勲：認知症とは何か。岩波新書，2005，18-21
- 2) 綿森淑子，江藤文夫：アルツハイマー病の1症例における言語ならびに非言語機能の長期経過。臨床精神医学 12：1155-1168，1983
- 3) 佐久間尚子，笹沼澄子：アルツハイマー型痴呆の言語障害。老年精神医学雑誌7(8)：862-870，1996
- 4) Reisberg B, Kenowsky S: Toward a science of Alzheimer's disease management; A model based upon current knowledge of retrogenesis. Int Psychogeriatrics 11: 7-23, 1999
- 5) 大友英一：痴呆の鑑別とその手引き(改訂第2版)。ヴァンメディカル出版，2003，97
- 6) 小寺富子，倉井成子，佐竹恒夫ら，国リハ式〈S-S法〉言語発達遅滞検査マニュアル(改訂第4版)。エスコアール，2001，6-36
- 7) Han L, Cole M, Bcllavance F, et al: Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the Mini-Mental State Examination. Int Psychogeriatrics 12: 231-247, 2000
- 8) Faber-Langendonon K, Morris JC, Knesevich JW: Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. Ann Neurol 23: 362-370, 1988
- 9) 藤田郁代：失語症患者の構文の理解障害に対する情報处理的アプローチ。失語症研究 13：165-173，1993。
- 10) 白木千恵，磯部史佳，佐藤厚ら：アルツハイマー病におけるMMSEの年次変化率。神経心理学

23 : 191-199, 2007

- 11) Shimada M, Hayata J, Meguro K, et al: Correlation between function assessment staging and the basic age by the Binet scale supports the retrogenesis model of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 3: 82-87, 2003

Changes of Language Comprehension in Alzheimer's Disease for a Year

Tetsushi TAMEKAZU¹ and Hiroshi SHOJI²

Abstract

We studied the changes of the language function in 6 patients during different stages of Alzheimer's disease (AD) for a year. Mini Mental State Examination (MMSE) and Functional Assessment Stages of Alzheimer's Diseases (FAST) were used to assess the severity of the cognitive impairments of the AD patients. The language test battery developed by the National Rehabilitation Center (S-S language development test) was used to evaluate the levels of the language function. 7 patients with Parkinson's disease were also studied for control purpose.

The S-S language development test on the AD patients indicated a greater degradation of the language functions than FAST and MMSE.

Key words: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, language comprehension, MMSE, S-S language development test

FROM : ¹ Department of Speech Language-Hearing, Fukuoka School of Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare

² Department of Occupational Therapy, Fukuoka School of Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare



非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床

Clinical Characteristics of Non-Herpetic Limbic Encephalitis

庄司 紘史*

Hiroschi Shoji*

Abstract

In Japan, the prevalence of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), characterized by a lack of evidence of the herpes simplex virus (HSV) genome or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) antibody, has shown an upward trend. The causes of NHALE include several anti-neural antibodies related NHALE. Among them, NHALE that is characterized by the onset of abnormal behavior and presence of anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ (GluR $\epsilon 2$) antibody is gaining attention. NHALE was identified in 1994 during a survey of herpes simplex encephalitis in Kyushu District. This disease has not been reported in individuals belonging to countries other than Japan. In this review article, 3 cases of NHALE patients with positive GluR $\epsilon 2$ antibody titers and ovarian-teratoma-related anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody-positive encephalitis are briefly described. In addition, the naming of this disease as well as its pathogenesis, clinical features, prognosis, and sequels are discussed in this report. Patients in the acute stage of NHALE frequently exhibited schizophrenic-like symptoms such as abnormal behavior, incoherence, delusions, and hallucinations followed by convulsive seizures, status epilepticus, and autonomic seizures. Mild signs of meningeal irritation were also detected. Magnetic resonance imaging (MRI) in these patients often revealed bilateral abnormalities in the limbic areas, including the hippocampus and amygdala. Examination of the cerebrospinal fluid (CSF) revealed mild pleocytosis, and sometimes, a lack of the pleocytosis. The CSF level of interferon- γ remained unchanged, whereas that of interleukin-6 was increased. The prognostic outcome of the patients was rather favorable. Further, differential diagnosis for herpes simplex encephalitis is important in order to decide the initial treatment-antiviral drug therapy or immunological therapy. The most commonly described sequel of this condition is memory impairment; however, patients should be monitored for personality or emotional changes.

Key words : non-herpetic acute limbic encephalitis, herpes simplex encephalitis, anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ antibody, anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

はじめに

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE) は、急性脳炎像を示し、痙攣発作、記憶障害などを中核とし、両側海馬・扁桃体など大脳辺縁系に MRI 異常所見を認める。髄液からの単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) へのポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction :

PCR) 陰性、酵素抗体 (enzyme immunoassay : EIA) 検索などで HSV 抗体陰性で、単純ヘルペス脳炎 (以下、ヘルペス脳炎) から分離され、髄液サイトカインの検討では、インターロイキン (interleukin : IL)-6 の軽度増加がみられ、インターフェロン (interferon : IFN)- γ の変動はなく、直接の感染よりも免疫学的機序が推論されていた^{1,2)}。

NHALE はヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎とオーバーラップし、多彩な成因・病態が報告され多くの亜型

* 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 [〒831-8501 福岡県大川市榎津 137-1] School of Fukuoka Rehabilitation Sciences, International University of Health and Welfare, 137-1 Enokizu, Okawa-shi, Fukuoka 831-8501, Japan

Table 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患⁵⁾

| |
|--|
| 単純ヘルペス脳炎, HHV-6 などウイルス関連辺縁系脳炎 |
| 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (抗 GluR ϵ 2 抗体) |
| 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症 |
| 卵巣奇形腫を伴う抗 NMDA 受容体脳炎 |
| 若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎 |
| 抗 VGKC 抗体辺縁系脳炎・脳症 |
| 自己免疫疾患性辺縁系脳炎・脳症 |
| 痙攣重積後 |
| 妊娠に関連した辺縁系脳炎・脳症 |
| 非定型例 |

[略語] HHV-6: ヒトヘルペスウイルス 6 型, GluR: グルタミン酸受容体, NMDA: N-メチル-D-アスパラギン酸, VGKC: 電位依存性カリウムチャネル

群を形成しているが (Table 1), 抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 サブユニット (glutamate receptor ϵ 2: GluR ϵ 2) 抗体, 抗 N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate: NMDA) 受容体抗体, 抗電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) 抗体など辺縁系脳炎・脳症の主要な病態に絡む抗神経抗体が検出され, 自己免疫機序を巡って活発な展開をみている³⁻⁵⁾。

今回, 3 例の近縁の疾患 (NHALE, 抗 NMDA 受容体脳炎) を評価する機会を得たので概略⁶⁾ を記載し, 最近の知見を中心に NHALE の変遷・病態, 臨床, 後遺症などに関し言及したい。

I. 症 例⁶⁾

<症例 1> 50 歳, 男性

200X 年 7 月下旬, 発熱, 落ちつきなく多弁, 動悸, 体調不良, 4 日後ぐったりしたところを同僚に発見され, 近くの基幹病院に入院となった。体温 38.4°C, 日本式昏睡尺度 (Japan Coma Scale: JCS) 300, 項部硬直なし, ミオクローヌス, 次いで, 発作性心房細動, 痙攣重積状態へ移行し人工呼吸器管理となる。

髄液所見では細胞数・蛋白などに異常なく, HSV, ヒトヘルペスウイルス (human herpes virus: HHV)-6 など陰性。MRI において, 海馬・扁桃, 前障に高信号病変を認め, 非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断される。入院 5 病日の髄液抗 GluR ϵ 2 IgM, IgG 抗体陽性, アシクロビル (aciclovir: ACV), 次いで副腎皮質ステロイドパルス, バルプロ酸, クロナゼパム併用, 逆行性健忘が残り, 発症 3 カ月後, A リハビリテーション病院へ転入院した。

転入院時, 部屋や訓練室がわからない状態が続いた。

ヘルペス属数種を含む各種ウイルス抗体いずれも基準値以下, MRI において側頭葉内側部の萎縮・一部高信号病変を認めた (Fig. A)。職場復帰をゴールとし, パソコン操作, メモなどリハビリテーションを開始した。A リハビリテーション病院転院 6 カ月後, Wechsler memory scale-revised (日本版, WMS-R) では言語性 106, 視覚性 98, 一般 104, 注意/集中度 97, 遅延再生 86 と改善を示したが, 数唱 6 桁, Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R) では言語性知能指数 (verbal intelligence quotient: VIQ) 120, 動作性知能指数 (performance intelligence quotient: PIQ) 106, 全検査知能指数 (total intelligence quotient: TIQ) 115 と知的機能は良好で, 健忘症候群が残存した。コンピュータ関連の仕事への復帰を狙い実家近くの B リハビリテーション病院へ転院しその後自宅療養されている。

<症例 2> 36 歳, 男性

200X 年 5 月, 下痢, 翌日 40°C の発熱。発熱は 1 週間続いたが救命士の仕事を継続, 次いで痙攣, 意識消失, 不穏状態になり近くの基幹病院に入院となった。意識は昏迷, 共同偏視なし, 項部硬直なく, 病的反射なし。髄液所見で細胞数 6 / μ L, 蛋白 46 mg/dL, 脳波で周期性一側てんかん型放電 (periodic lateralized epileptiform discharges: PLEDs), MRI では両側側頭葉内側高信号病変を認めた。ヘルペス属, 風疹, 麻疹, ムンプスなど各種ウイルス抗体陰性, 髄液からの HSV DNA 陰性, 抗 GluR ϵ 2 抗体陽性, 悪性腫瘍は否定され, 非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された。

抗痙攣薬, ACV 投与開始, 痙攣重積に移行し, 人工呼吸器管理となり, 副腎皮質ステロイドパルス投与, 免疫グロブリン 5 g/日, 5 日間が実施された。入院から 4 カ月後, 人工呼吸器を離脱し, 6 カ月後 A リハビリテーション病院へ転入院した。

転入院時, 体温 37°C, 車椅子使用, 病識の低下, 注意障害, 注視性眼振, 左顔面・左上肢ミオクローヌス, 両下肢に強い萎縮・脱力 (廃用症候群) を認めた。ヘルペス属数種を含む各種ウイルス抗体はいずれも基準値以下, MRI では両側海馬体の萎縮, 一部高信号を認めた (Fig. B)。WAIS-R では VIQ 78, PIQ 65, TIQ 69, WMS-R では言語性 84, 視覚性 50, 一般 71, 遅延再生 69, 機能的自立度評価表 (functional independence measure: FIM) 44/126。重度の高次機能障害, 廃用症候群へのリハビリテーションを開始した。

発症から 9 カ月後, 起立可能, ベッドへの移動可能, 見当識良好, 発病当時の健忘, 逆行性健忘を示し, 作話

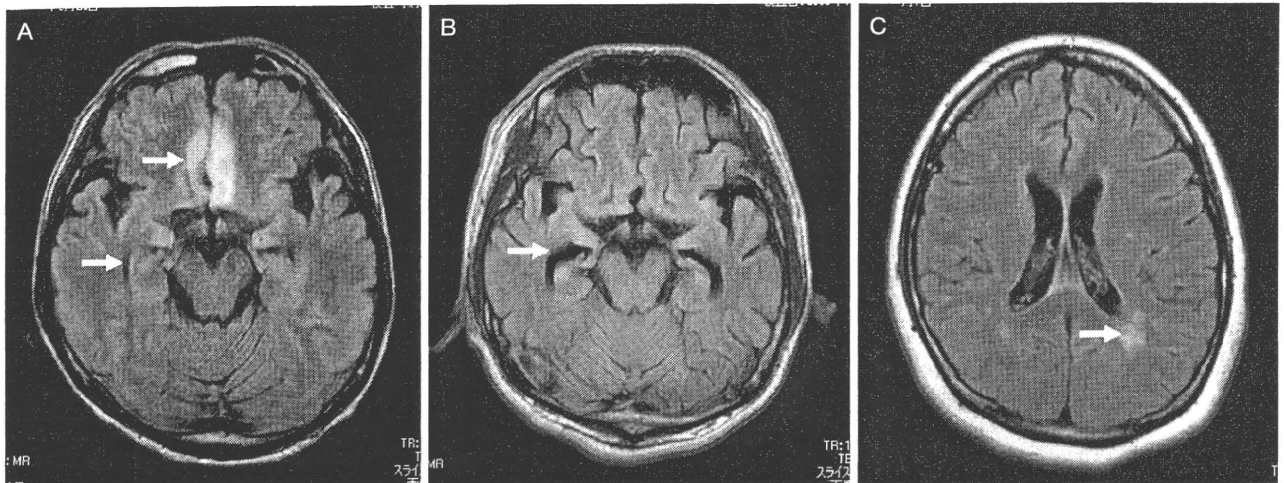


Fig. 回復期 MRI 所見

A：症例 1。直回の高信号病変，下角の軽度拡大（矢印）を認める。B：症例 2。両側海馬体・海馬傍回，扁桃体の萎縮（矢印），海馬体の高信号残存を認める。C：症例 3。散在性の斑状影を示す（矢印）⁶⁾。

は認めなかった。注視眼振，顔面・顎・上肢のミオクローヌス，小脳性言語，左に強い小脳症状を認めた。下肢遠位部の萎縮，粗大力の低下 3 +，アキレス腱反射低下を認めた。

発症から 1 年後，WAIS-R では VIQ 86，PIQ 74，TIQ 79，WMS-R では言語性 102，視覚性 78，一般 94，遅延再生 83 と改善傾向を認めた。歩行器での歩行が可能となり，FIM 102/126，退院し自宅療養中である。

〈症例 3〉 23 歳，女性

200X 年 4 月，美容関係の職場に勤務していたが，頭痛，嘔気，顔面のびくつきで発症。1 週間後より幻視，幻聴，妄想などが出現，髄膜脳炎として近くの大学病院へ入院した。発熱なし，JCS 3，項部硬直軽度。髄液所見で細胞数 218/ μ L，蛋白 114 mg/dL，糖軽度低下，HSV-PCR 陰性，抗 GluR ϵ 2 抗体陽性，抗 NMDA 受容体抗体陽性，MRI FLAIR では深部白質小斑状病変を認めた。骨盤 CT で 2.5 cm の右卵巣奇形腫が検出され，卵巣奇形腫を伴う抗 NMDA 受容体脳炎と診断されている。卵巣奇形腫の手術から 2 カ月後，不随意運動は消失し人工呼吸器を離脱したが，プレドニゾロン，バルプロ酸の服用を継続した。発症から 6 カ月後，A リハビリテーション病院へ転入院した。

転入院時，JCS10，傾眠傾向，指示には反応することができた。摂食障害があり，不随意運動はなく，四肢の腱反射左右差はみられないが，下肢は廃用症候群を呈していた。記憶・注意障害，摂食機能障害，廃用症候群に対し，評価と訓練が開始された。母親への依存性が強く，

職員に対しても甘えたような応答，幼児化，脱抑制を認めた。腱反射は亢進し，Babinski 反射は両側陽性であった。ヘルペス属数種を含む各種ウイルス抗体いずれも基準値以下，MRI において白質の散在性病変を認めた (Fig. C)。

脳炎の発症から 9 カ月後，車椅子の使用，歩行器での 100 m 程度の歩行は可能となった。病気になったときのことをよく覚えておらず，自分の病気のことよく理解していない。知的水準のレベルは上昇，幼児化は改善しており，WAIS-R では TIQ 79 と改善，ADL (activities of daily living) はほぼ自立可能となり，FIM 100/126 であった。退院し自宅療養していたが，2 年後には職業復帰の予定である。

症例のまとめ (Table 2)

症例 1，2 は非特定の発熱，多弁，不穏状態などで発症，MRI では海馬・扁桃体など辺縁系に異常病変を示し NHALE と診断された。症例 3 は卵巣奇形腫を伴う抗 NMDA 受容体脳炎で，発熱はなく幻視・幻聴，妄想で発症，画像所見を含め全脳炎に位置づけられた。

予後的には，症例 1 では 1 年後に近時記憶障害，前向・逆向性健忘などの健忘症候群，痙攣発作が残存し，症例 2 においては 1 年後で健忘症候群に加え全般的知的機能の低下，ミオクローヌス，小脳症状，下肢麻痺などの廃用症候群を示した。症例 1，2 は社会復帰に至っていない。症例 3 では全般的知的機能の低下，脱抑制，幼児化，下肢麻痺などの廃用症候群を呈していたが，卵巣奇形腫摘出後急速に改善を示し職業復帰の予定である。

Table 2 3 症例のまとめ⁶⁾

| 症例 発症 年齢・性別 | 初期症状 臨床診断 | MRI 画像 | 髄液所見 抗 GluR 抗体 | 後遺症 発症後1年*, 2年** |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| 症例1 200X年7月 50歳, 男性 | 発熱, 多弁 非ヘルペス性辺縁系脳炎 | 両側海馬・扁桃体・前障・ 直回・帯状回・島皮質に 病変 | 細胞数 1/μL 抗 GluRε2 抗体 IgM, IgG (+) | **健忘症候群, 症候性て んかん, ADL 自立, 在宅 療養。 |
| 症例2 200X年5月 36歳, 男性 | 発熱, 痙攣 非ヘルペス性辺縁系脳炎 | 両側海馬体・扁桃体に病 変 | 細胞数 6/μL 抗 GluRε2 IgG (+) | *知的機能の低下・記憶障 害, 歩行器で歩行可能。 **在宅療養。 |
| 症例3 200X年4月 23歳, 女性 | 幻覚, 妄想 卵巣奇形腫を伴う抗 NMDA 受容体脳炎 | 白質の散在性 斑状病変 | 細胞数 218/μL 抗 NMDA 受容体 抗体 (+) | *知的機能の低下, 幼児 化, 脱抑制, ADL はほぼ 自立。 **職業復帰。 |

II. NHALE の変遷・病態

1. 名称への考察

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE), 非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症, 自己免疫介在性辺縁系脳炎・脳症 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis: AMED-ARLE) などの名称で報告が集積され, 病因的にはウイルス関連辺縁系脳炎, 傍感染性辺縁系脳炎・脳症, 傍腫瘍性辺縁系脳炎・脳症 (paraneoplastic limbic encephalitis/encephalopathy: PLE), 抗 NMDA 受容体脳炎, 抗 GluR 抗体関連, 抗 VGKC 抗体関連, 自己免疫疾患性などの分類が用いられている^{4,5)}。

急性, あるいは亜急性か, 脳炎型, 脳症型か, 成因を組み合わせた名称の検討が必要と思われる。相前後して報告された臨床例において亜急性発症例や髄液細胞増加がみられない脳症型ともいうべき症例群も含まれ, 急性を外し, 非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症の名称で包括される傾向にある。本稿の題目には非ヘルペス性辺縁系脳炎を採用した。なお, NHAE はわが国で汎用されているが, 国際的には認知されていない。

2. 病態

2002年の非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会 [於: 国立精神・神経センター国府台病院 (当時)] を契機に多くの症例が集積され, 行動異常, 思考減裂などの異常言動で発症する急性辺縁系脳炎・脳症の一群において抗 GluRε2 抗体が見出された点が注目される⁷⁻⁹⁾。今回提示した症例1は, 能登ら⁹⁾によって抗 GluRε2 抗体陽性の NHAE と位置づけられた。さらには剖検例が報告され, Mochizuki ら¹⁰⁾は抗 GluRε2 抗体陽性の NHAE 剖検例を報告した。NHAE において,

抗 GluRε2 抗体陽性例が主要な一群を占めているものと考えられる。

一方, 抗 GluRε2 抗体は Rasmussen 脳炎, 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: AERRPS), 可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎 (mild encephalopathy with a reversible splenic lesion: MERS), ヘルペス脳炎など各種脳炎・脳症で検出され¹¹⁻¹³⁾, 抗 NMDAR-type GluR 抗体と交差反応を示す。1次的に NHAE の病因に絡むのか否か, 他方では辺縁系脳炎・脳症を含むいくつかの脳炎・脳症群を形成している可能性が論議されている。

高橋ら¹⁴⁾は血清中に抗 GluRε2 抗体が NHAE の急性期から慢性期にかけて約60%にみられ, 髄液中抗 GluRε2 抗体は急性期約50%, 回復期約40%に出現すると報告し, 血液中に産生された抗 GluRε2 抗体が血液脳関門などの破綻などによって中枢神経に至り, 急性脳炎症状に関与し, 回復期には髄液での濃度は低下すると言及している。

血液脳関門比を表す matrix metalloproteinase 9/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (MMP-9/TIMP-1) 比が急性期から回復期にかけ持続高値で血液脳関門の破綻の病態への関与が報告されている¹⁵⁾。最初の血液中に現れる抗 GluRε2 抗体出現の機序が問題になるが, 三木ら¹⁶⁾は次のような仮説を提唱している。まずなんらかのウイルス感染を契機に1次性の脳障害が生じる。一方, 自然免疫で Toll 様受容体に作用し免疫系が賦活化されるが, この段階でウイルス自体が初期の脳障害かのいずれかが抗原提示となり抗 GluRε2 抗体などの自己抗体が産生され, これが抗 GluRε2 抗体の活性化や神経細胞に影響を及ぼすとする見解である。

ただし, われわれは過去のシリーズにおいてヘルペス

属数種を含む各種ウイルスに対し感度の高い抗体検索で実施しているが、限られた既往感染を示唆するのみで、今回提示した症例を含め特異的な先行感染は認められていないのが現状であろう¹⁶⁾。

2007年、Dalmauら¹⁷⁾によって卵巣奇形腫を伴う抗NMDAR抗体陽性脳炎が報告された。卵巣奇形腫を伴う抗NMDAR抗体陽性脳炎は中脳辺縁系・前頭前野・大脳皮質と病変の範囲が広く全脳炎とされるが、その約25%が辺縁系に主座を有し¹⁸⁾一部の症例でNHALEの臨床像を示す¹⁹⁾。亀井²⁰⁾は若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)の存在を指摘していたが、卵巣奇形腫を伴う抗NMDA受容体脳炎とほぼ同一であることが判明した。遷延した経過が強調されていたが、早期の卵巣摘出術などで予後は改善し得る。少数の男性発症例、腫瘍非合併例のNR1+NR2陽性脳炎などの存在が明らかにされてきている²¹⁾。

抗NMDA受容体脳炎では卵巣奇形腫の神経組織にもNMDA受容体が確認され、動物への受身伝達(passive transfer)も試みられている。これらとリンクして抗GluR ϵ 2抗体がNHALEの病態にどう関与しているのかといった進展が期待される。

III. NHALEの臨床所見

1. 臨床・検査所見

NHALEの頻度は4.7/100万人年とされ、稀な疾患ではなくなっている²²⁾

発症年齢は30歳代をピークとし、小児期から79歳の超高齢者が報告されている²³⁾。

海馬、扁桃体、島回、前帯状回からなる辺縁系を中心とした病変に対応して、近時記憶障害、情動異常・過食・性欲亢進、行動異常などが出現する。高橋ら^{14,24)}は抗GluR ϵ 2抗体陽性NHALEの臨床特徴に関し、腫瘍合併例、HSV PCR陽性例除く53例を解析し、16例の陰性例と対比し言動異常での初発が多く、痙攣・痙攣重積が続くと記載している。特徴的とされる言動異常は、思考減裂、妄想、幻覚などの統合失調症様などで、循環器系の変動などの自律神経症状、一部錐体路・錐体外路・小脳症状を含むとされる。痙攣重積は成人例の56.5%に出現するが、痙攣を示さない複雑部分発作も少なくないことが追加されている。

髄液所見では、圧は軽度上昇、髄液細胞数、蛋白増加は軽度にとどまる。一部細胞数増加を欠くものもある。

MRIでは、両側海馬、扁桃体、直回、帯状回、島皮質

などに異常病変を示し、拡散強調像(diffusion weighted image: DWI)では淡いみかけの拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)の低下を示す高信号病変を認める。一方、頭部CTでは側頭葉内側病変はとらえにくく、MRI FLAIR画像では高信号に描出されやすく、痙攣重積後のDWIでは新皮質の高信号病変を呈する点で注意が必要である。急性期で下角の狭小化(浮腫)を認め、回復期には下角の拡大(萎縮)がみられる。

脳波では全般徐波化、急性期に約20~30%の頻度でPLEDs,あるいは周期性同期放電(periodic synchronous discharge: PSD)が認められている。

ウイルス学的検査では、HSV-1, -2などヘルペスウイルス属PCR陰性、他方、抗体価の検査で一部既感染・保因者(キャリア)と思われる所見はみられる。一般的に成人・高齢者においてHSV抗体でみても7割以上保因者であり、HSVキャリアでのNHALEか、あるいはヘルペス脳炎かの鑑別が困難な症例に遭遇する^{25,26)}。経時的所見、IgM抗体有無などを参考にする。

髄液サイトカインに関し、Ichiyamaら²⁾はNHALE 15例とヘルペス脳炎13例とのIFN- γ , IL-6, IL-10, soluble TNF receptor (sTNFR)を測定し比較検討した。ヘルペス脳炎ではIFN- γ , IL-6, IL-10, sTNFRが増加していたのに対して、NHALEではIL-6のみが増加を示した。NHALEの免疫学的な発症機序を裏づけ、予後の比較的良好である点に関連があるとした。

2. 治療

副腎皮質ステロイドのパルス療法が第1選択に挙げられる²⁷⁾。メチルプレドニン500~1,000mg/日、3日間、血漿交換や免疫グロブリン大量投与などが考慮される。急性期ヘルペス脳炎が除外できないため、ACVの点滴投与の併用が一般的である。鑑別された時点で中止する。

3. 鑑別 (Table 3)

急性期におけるヘルペス脳炎との鑑別は、抗ヘルペスウイルス薬か免疫療法かの治療の選択上極めて重要であり、かつ緊急を要する²⁸⁾。ヘルペス脳炎は発熱、髄膜刺激症状、意識障害、痙攣発作、記憶障害などを中核とし、NHALEでは言動異常の頻度が高く、髄膜刺激症状は軽度である。画像的には、ヘルペス脳炎では側頭葉を含み一側優位であるが、NHALEにおいては海馬・扁桃体など大脳辺縁系に両側性で限局する傾向がみられる。髄液所見はNHALEで軽度なことが多い。

本稿で提示しているが、NHALE(症例1, 2)と抗NMDA受容体脳炎(症例3)における初期症状での鑑別

Table 3 辺縁系脳炎・脳症の鑑別要点²⁸⁾

| 名称 | 臨床症状 | MRI 画像所見 | 病変 | 髄液所見 IL-6 | PCR 抗 GluR ϵ 2 抗体 | 治療 転帰 |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 単純ヘルペス脳炎 | 急性, 発熱, 髄膜刺激症状, 記憶, 痙攣 | 側頭葉, 海馬・扁桃体, 島回, 眼窩回, 一側優位 | 側頭葉, 辺縁系, 炎症壊死, 核内封入体 (+) | 細胞増加 IL-6・IFN- γ 増加 | HSV PCR 陽性, HSV 抗体 | アシクロビルが有効 約 30~40% 社会復帰 |
| 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 | 発熱, 言動異常, 痙攣 | 両側海馬・扁桃体・辺縁系 | 海馬領域のミクログリアの増加 | 軽度増加, 一部細胞増加を欠く IFN- γ (-) | 抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体陽性 | 副腎ステロイド, 記憶障害, 痙攣発作 |
| 抗 NMDA 受容体脳炎 | 精神病期, 無反応期, 不随意運動期, 緩徐回復期 | 約 25% で海馬・扁桃体, 脳実質の変化に乏しい | 中脳辺縁系前頭前野 大脳皮質 | 軽度増加, 一部細胞増加を欠く | 抗 NMDA 受容体 (NR1+2A) 抗体陽性 | 卵巣奇形腫摘出術, 副腎ステロイド, IVIg 治療で改善し得る |
| 抗 VGKC 抗体 辺縁系脳炎・脳症 | 亜急性, 健忘, 幻覚, 痙攣 | 海馬・扁桃体 | 辺縁系 | 多くは正常 | 抗 VGKC 抗体陽性 | 副腎ステロイド, IVIg, 血漿交換 |

[略語]IL: インターロイキン, PCR: ポリメラーゼ連鎖反応, GluR: グルタミン酸受容体, HSV: 単純ヘルペスウイルス, IFN: インターフェロン, NMDA: *N*-メチル-D-アスパラギン酸, VGKC: 抗電位依存性カリウムチャンネル, IVIg: 免疫グロブリン大量療法

は困難であり, 若年女性の発症では卵巣奇形腫の合併に注意を払うことが重要であろう。抗 VGKC 抗体関連においては, 低 Na 血症, 脳症型が多いなどの特徴を示し, ニューロミオトニアを呈す Morvan 症候群とオーバーラップする。橋本脳症において, 辺縁系脳炎・脳症型がみられる点に注意が必要であり, α エノラーゼの N 末端領域に対する自己抗体 (NH2-terminal of alpha-enolase: NAE) が診断上有用である²⁹⁾。

IV. NHALE の予後/後遺症

NHALE の予後は比較的良好とされるが, 一部剖検例が報告されている^{30,31)}。再発例の報告はみられない。合併症には, 肥厚性硬膜炎, Vogt-小柳-原田症候群などの報告^{32,33)}がみられ, 自己免疫機序の重複が興味深い。

後遺症には, 精神・知能・記憶の障害, 廃用症候群などが問題になる。ヘルペス脳炎の場合, 1 年程度で固定した後遺症へ移行する^{34,35)}。Asaoka ら³⁾による NHALE の 6 症例群においては, 2 例の発症 6 カ月の時点では, 痙攣発作, 健忘症候群を呈し入院療養中, あるいは車椅子レベルの後遺症が記載され, 残る 4 例中 2 例では, 6~12 カ月以内に社会復帰, 2 例は自宅療養と記載されている。

今回提示した症例 1 の NHALE は, 発症 1 年後で即時記憶・知的レベルの保持, 近時記憶障害・前向性健忘を示す健忘症候群が残存し, 症例 2 では, 1 年後で健忘症候群に加え全般的知的機能の低下, ミオクローヌス, 小

脳症状, 下肢麻痺などの廃用症候群を示し, 自宅療養を余儀なくされている。

厚生労働省の研究班 HP での NHALE 予後欄²⁴⁾では, Barthel index が使用され, 精神・知能・記憶・運動障害の検査項目の中では他の項目に比べ記憶障害が約 60% と高頻度に障害されている点が指摘されている。

生命的な予後はヘルペス脳炎に比べよいと思われるが社会復帰の点では必ずしも良好とはいえない。さらには, 急性期言動異常の頻度が高く, web 上のヘルペス脳炎・周辺疾患患者の情報交換の場 (SAKURA <http://homepage2.nifty.com/~sakura2001/>) には多くの相談が寄せられ, 後遺症としても問題になっている。村上³⁶⁾はヘルペス脳炎後遺症の検討において, 脱抑制的言動, 発動性低下など性格変化, 病識欠如などが社会復帰の妨げになると考察している。今後, ヘルペス脳炎後遺症と同様に, NHALE における情動・人格変化などの後遺症の把握・治療への手がかりを求めた多施設での共同研究が重要となると考える。

おわりに

NHALE は多彩な成因・病態が報告され, 多くの亜型群を形成しているが, 異常言動で発症する GluR ϵ 2 抗体陽性例が主要な一群を占めているものと考えられる。NHALE および類縁疾患 3 症例を提示し, 最近の知見を中心に臨床所見, 鑑別, 予後/後遺症について言及した。

特徴的とされる言動異常は, 思考滅裂, 妄想, 幻覚な

どの統合失調症様などで、それらの後に痙攣・痙攣重積、自律神経症状が続く。髄膜刺激症候は軽度にとどまる。画像所見では、海馬・扁桃体など大脳辺縁系に両側性で限局する傾向がみられる。髄液細胞増加は軽度のことが多く、一部細胞増加を欠く。

予後的には比較的良好とされるが、ヘルペス脳炎との鑑別は抗ヘルペスウイルス薬か免疫療法かの治療の選択上重要である。後遺症には記憶障害が約60%と高頻度に障害されているが、急性期の言動異常の頻度の高い点を考慮すると人格・情動異常にも注意を払う必要がある。

付記

本研究は、厚生労働科学研究費(急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究, H 20-こころ一般-021) の補助による。

文 献

- Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, et al: Non-herpetic acute limbic encephalitis. *Intern Med* 43: 42-48, 2004
- Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, et al: Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis. *Cytokine* 44: 149-153, 2008
- 特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—その I. *神経内科* 59: 1-56, 2003
- 非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) 再考. *Neuroinfection* 12: 28-52, 2007
- 庄司紘史, 西口明子, 滝田杏児, 市山高志, 本藤 良: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とは. *Clin Neurosci* 26: 502-505, 2008
- 庄司紘史, 迫 香織, 田中 良, 小池文彦, 中原啓介, 他: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の後遺症の検討. *国際医療福祉大福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要* 5: 11-17, 2009
- 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (AMED-ARLE). *Neuroinfection* 10: 44-46, 2005
- 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, 脇田賢治, 橋爪龍磨, 他: 抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$, $\epsilon 2$ 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例. *臨床神経* 45: 657-662, 2005
- 能登祐一, 森 敏, 川上 理, 山田圭介, 高橋幸利: MRI で経過を追った非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例. *神経内科* 68: 379-382, 2008
- Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y: Acute limbic encephalitis: a new entity? *Neurosci Lett* 394: 5-8, 2006
- Takahashi Y, Mori H, Mishima M, Watanabe M, Kondo N, et al: Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR $\epsilon 2$ in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 46 (Suppl 5): 152-158, 2005
- Sakuma H: Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 31: 510-514, 2009
- 甲斐 太, 和田健二, 高橋幸利, 中島健二: 抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎 (MERS) の 1 例. *神経内科* 71: 397-401, 2009
- 高橋幸利, 西村成子, 角替央野: 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン受容体自己免疫の病態. *Clin Neurosci* 26: 508-511, 2008
- Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, et al: Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 256: 1846-1850, 2009
- 三木健司, 亀井 聡: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態と治療. *日医事新報* 4459: 50-53, 2009
- Dalmau J, Turzen E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007
- 飯塚高浩: 抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎の病態. *Clin Neurosci* 26: 516-522, 2008
- 宗像 紳, 南雲清美, 正岡直樹, 杉谷雅彦, 小島重幸: 脳炎治癒後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例. *神経内科* 59: 112-116, 2003
- 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩* 48: 827-836, 2004
- 石浦浩之, 山本知孝, 辻 省次: 腫瘍非合併例における抗 NMDA 受容体脳炎. *最新医学* 64: 1553-1559, 2009
- Wada-Isoe K, Kusumi M, Kai T, Awaki E, Shimoda M, et al: Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *Eur J Neurol* 15: 1075-1079, 2008
- 川嶋将司, 片田栄一, 高橋幸利, 小鹿幸生: 高齢発症の抗グルタミン酸受容体抗体陽性, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *神経内科* 68: 179-182, 2008
- 高橋幸利: 「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム. 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業 急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究 (H 20-こころ一般-021), 2009 <http://www.shizuokamind.org/images/stories/pdf/06-1-2-15.pdf>
- 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, 綾部光芳, 酒井宏一郎: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *神経内科* 59: 9-13, 2003
- 長嶋和郎: personal communication. 2009. 9
- 和田裕子, 高橋竜一, 柳原千枝, 西村 洋, 高橋幸利: 急性期の大量ステロイド投与が奏効した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性脳炎の 1 例. *No to Shinkei* 59: 527-532, 2007

- 28) 庄司紘史, 遠藤智代子, 田中 薫, 迫 香織, 小池文彦, 他: 単純ヘルペス脳炎/非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 内科 105: 151-156, 2010
- 29) 米田 誠: 橋本脳症と抗 NAE 抗体. 医学のあゆみ 223: 277-280, 2007
- 30) Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, et al: Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. Intern Med 47: 231-236, 2008
- 31) Maki T, Kokubo Y, Nishida S, Suzuki H, Kuzuhara S: An autopsy case with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). Neuropathology 28: 521-525, 2008
- 32) 臼井 徹, 西澤悦子, 鄭 秀明: 肥厚性硬膜炎を伴った非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例 神経内科 66: 464-468, 2007
- 33) 増田曜章, 木村成志, 石橋正人, 伊東真知子, 高橋幸利, 他: 髄液抗グルタミン酸受容体抗体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の 1 例. 臨床神経 49: 483-487, 2009
- 34) 田宮 愛, 深浦順一, 田中 薫, 庄司紘史, 宇都宮英綱: 単純ヘルペス脳炎の後遺症. 神経内科 69: 478-482, 2008
- 35) 庄司紘史: ヘルペス脳炎とその周辺. 永井書店, 大阪, 2009, pp 41-44
- 36) 村上秀友, 石原健司, 河村 満, 田宮 愛, 庄司紘史, 他: ヘルペス脳炎後遺症—情動・人格変化の検討(多施設研究の提案). Neuroinfection 14: 185, 2009 (抄録)

許諾済複写物シールについてのお知らせ

一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)

JCOPY が許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

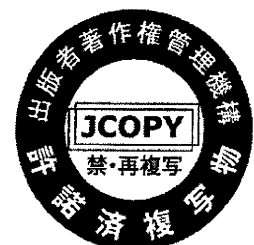
出版者著作権管理機構 (JCOPY) が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告して JCOPY がこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCOPY と利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー, DS) が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾済複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を 2009 年 7 月 1 日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
出版者著作権管理機構 (JCOPY) <http://jcopy.or.jp/>までお願い申し上げます。
電話 03-3513-6969, Fax 03-3513-6979, E-mail: info@jcopy.or.jp



シール見本(実物は直径 17mm)