

アルツハイマー病における 前頭葉血流低下の臨床的意義

Clinical findings correlated with decreased frontal cerebral blood flow
in Alzheimer disease.

大分大学医学部 脳・神経機能統御講座（第三内科）

木村成志* 増田曜章 竹丸 誠 岡崎敏郎 迫 祐介
花岡拓哉 中村憲一郎 荒川竜樹 熊本俊秀

はじめに

脳機能画像診断法の一つであるsingle photon emission computed tomography (SPECT)による脳代謝や脳血流画像は、認知症の早期診断、重症度、治療効果などの判定に有用であり、Easy Z-score imaging system (eZIS)などの画像統計解析法も開発されている¹⁾。アルツハイマー病 (AD) では、後部帯状回および側頭頭頂葉の血流低下が診断に有用な疾患特異領域として注目されている²⁾。これに対して前頭葉の血流低下は、病気の進行やアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬による治療効果に影響することが報告されており³⁻⁵⁾、前頭葉血流が低下した患者の臨床的特徴を明らかにすることは治療方針を検討するうえで重要である。

対象および方法

2006年1月から2007年12月までに、NINCDS-ADRDA の診断基準⁶⁾でprobableアルツハイマー病と診断され、頭部CTまたはMRIで側頭葉内側面に萎縮を認めた患者のうち、e-ZIS解析画像で疾患特異領域（後部帯状回・楔前部・頭頂葉）に脳血流低下を認めた25名を対象とした。認知症の評価項目としては、Mini-mental state examination (MMSE)、Disability Assessment for Dementia (DAD) による認知機能や日常生活活動の評価に加えて、Clinical Assessment for spontaneity (CAS)、Trail

Making Test part A (TMT-A)により意欲、注意などの前頭葉機能を検討した。SPECTは、トレーサーとして99mTc-ethyl cysteinate dimer (99mTc-ECD)を使用し、個人解析にe-ZIS、グループ解析にSPM99 (Statistical Parametric Mapping) を用いて検討した。正常画像データベースには、MMSEが正常でMRIで異常がない高齢者 (n=16、平均年齢 74.3 ± 7.0歳) のSPECTデータを用いた。対象を前頭葉血流低下の有無により前頭葉血流低下 (+)群と前頭葉血流低下 (-)群の2群に分類した。2群間の各神経心理検査をMann-Whitney U検定を用いて群間比較を行い、p < 0.05を有意差ありとした。さらに、各群でAChE阻害薬による治療を開始して6ヶ月以上経過している症例においてMMSEの経過を比較検討した。

結果

表1に各群の患者背景を示す。平均年齢は、

表1 対象患者のまとめ

平均年齢は、年齢 76.5 ± 7.3歳と高齢であり、認知機能はMMSE 20.3 ± 4.6と軽度から中等度の低下を認めた。

性別 (男:女)	13:12	
年齢 (歳)	76.5 ± 7.3	(56 ~ 87)
MMSE	20.3 ± 4.6	(9-27)
DAD	57.3 ± 25.7	(5-94.2)
TMT (秒)	137.2 ± 70.3	(39-275)
CAS	49.6 ± 27.5	(12.1-87.8)

* Noriyuki Kimura: Department of Neurology and Neuromuscular Disorders, Oita University, Faculty of Medicine

年齢 76.5±7.3歳と高齢であり、認知機能はMMSE 20.3±4.6と軽度から中等度の低下を認めた。前頭葉の血流低下により分類した2群では、年齢と罹病期間に有意差を認めなかった。SPM解析では、前頭葉血流低下(-)群、前頭葉血流低下(+)群とも正常コントロールと比較して後部帯状回や側頭頭頂葉に血流低下が見られた。前頭葉血流低下(+)群と前頭葉血流低下(-)群の比較では、前頭葉血流低下(+)群において右前頭葉背外側部に有意な血流低下を認めた (図1)。両群間における評価項目の比較ではMMSEに有意差はなかったが、CASとDADは前頭葉血流低下(+)群で有意に低下していた (図2)。TMTは、有意はないものの前頭葉血流低下(+)群で低下する傾向が見られた。AChE阻害薬による治療経過では、前頭葉血流低下(-)群でMMSEが低下する傾向が見られた (図3)。

考察

我々の結果からは、疾患特異領域に加えて前頭葉血流の低下を認めるAD患者では、血流の低下していない患者と比較して意欲、ADLおよび注意力が低下しており、AChE阻害薬により認知機能が改善しにくい傾向があることが示され、意欲、注意および治療効果に関しては過去の報告と一致していた⁴⁻⁸⁾。ADLは、側頭葉および頭頂葉機能との関連が報告されているが⁸⁾、我々の結果からは前頭葉機能と関連することが示唆された。ADにおける前頭葉血流の低下は、MMSEなどの認知機能検査には反映されにくい精神症状や生活機能などの介護に関係する症状や治療効果に影響していると考えられた。また、我々の検討では2群間の年齢、罹病期間、MMSE値に有意差がないことから、前頭葉血流の低下が加齢や病期によるものではないと考えられた。前頭葉の血流低下により意欲、注意および日常生活活動がより強く障害され

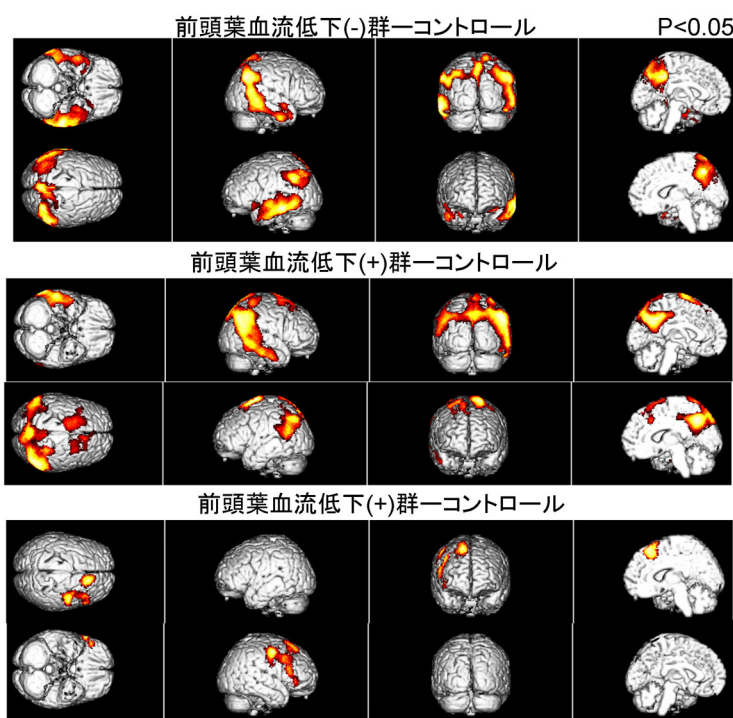


図1 SPM解析

前頭葉血流低下(-)群、前頭葉血流低下(+)群とも正常コントロールと比較して後部帯状回や側頭頭頂葉に血流低下が見られた。前頭葉血流低下(+)群と前頭葉血流低下(-)群の比較では、前頭葉血流低下(+)群において右前頭葉背外側部に有意な血流低下を認めた。

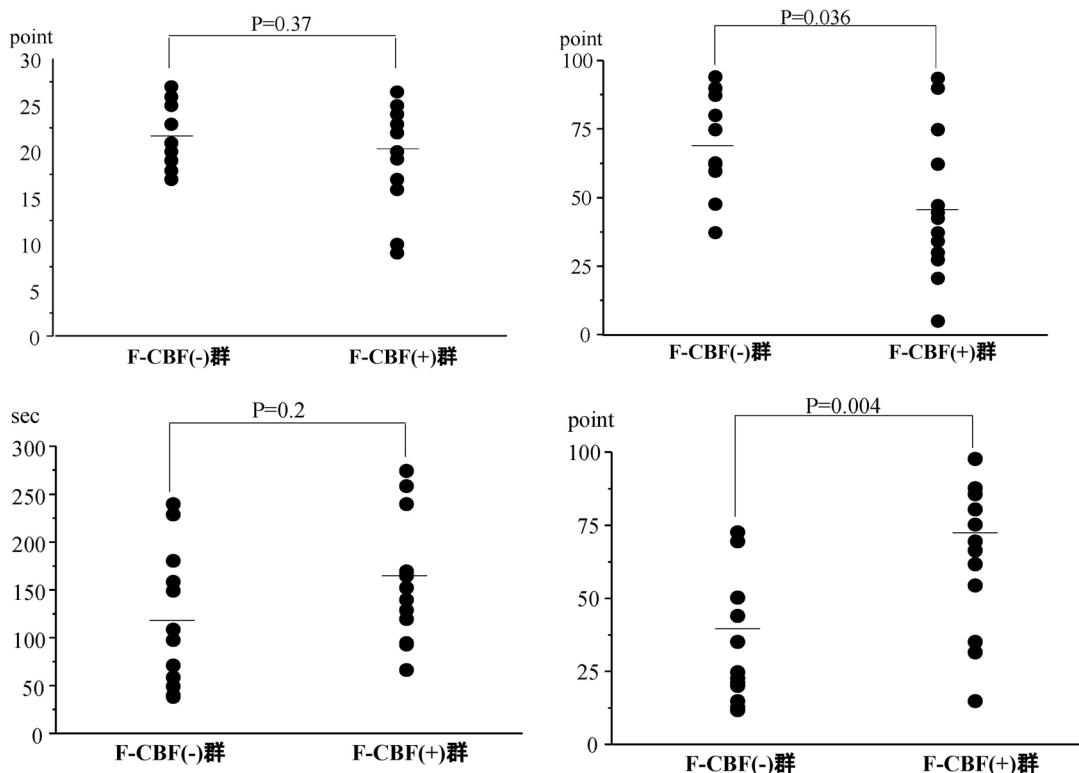


図 2 2 群間の評価スケールの比較

MMSEに有意差はなかったが、CASとDADは前頭葉血流低下(+)群で有意に低下していた。TMTは、有意はないものの前頭葉血流低下(+)群で低下する傾向が見られた。

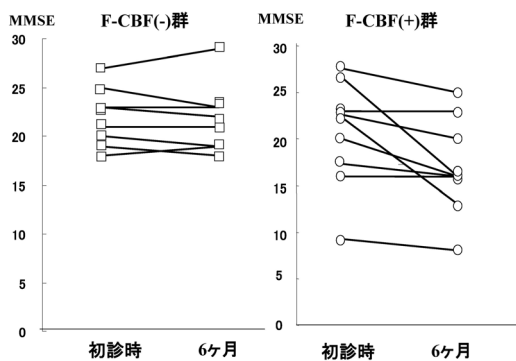


図 3 2 群間の治療効果の比較

ChE阻害薬による治療経過では、前頭葉血流低下(+)群でMMSEが低下する傾向が見られた

た患者では、早期からAChE阻害薬に加えて認知リハビリテーションやデイサービスなどによる積極的な介入が必要であると考えられた。

おわりに

ADにおける前頭葉の血流低下は、ADL障害や意欲低下などの介護に関連する症状や治療効果と関連している。前頭葉の血流低下によりADLや意欲の低下を認める患者では、AChE阻害薬による治療で改善しにくいことが予測されるため、早期からより積極的な治療や介護が必要である。

文献

- 1) Waragai M, Yamada T, Matsuda H: Evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative diseases. J Neurol Sci. 260: 57-64, 2007.

- 2) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42: 85-94, 1997.
- 3) Nagahama Y, Nabatame H, Okina T, Yamauchi H, Narita M, Fujimoto N, Murakami M, Fukuyama H, Matsuda M: Cerebral correlates of the progression rate of the cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 50: 1-9, 2003.
- 4) Mega MS, Dinov ID, Lee L, O'Connor SM, Masterman DM, Wilen B, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL: Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 209-18, 2000.
- 5) Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15: 177-82, 2003.
- 6) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman 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 Service Task Force on Alzheimer' disease. *Neurology* 34:939-44, 1984.
- 7) Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, Mena I: Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 53: 1116-20, 1996.
- 8) Salmon E, Lespagnard S, Marique P, Peeters F, Herholz K, Perani D, Holthoff V, Kalbe E, Anchisi D, Adam S, Collette F, Garraux G: Cerebral metabolic correlates of four dementia scales in Alzheimer's disease. *J Neurol* Mar 252: 283-90, 2005.

この論文は、平成20年6月14日(土)第17回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。