
筋萎縮性側索硬化症における 高次脳機能の検討 —書字を中心として—

Screening of cognitive function in ALS patients.
-Are ALS patients impaired writing?-

秋本幸子^{1*}(助教) 濱田晋輔¹ 大槻美佳²(准教授) 田村 至²(講師)

志賀 哲³(講師) 矢部一郎¹(准教授) 佐々木秀直¹(教授)

1. はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) は進行性の筋萎縮、筋力低下、錐体路徴候などを示す神経変性疾患の一種であり、病理学的には上位・下位運動ニューロンの選択的脱落が特徴である。ごく一部の患者で認知症を伴うことが早くから知られていたが、近年、軽度の高次脳機能障害を合併する率が従来考えられていたよりも高いことが分かってきた^{1,2,3}。認知症を伴う ALS において書字障害の報告が本邦から相次いでいる^{4,5,6}。筆者らも認知症や失語の存在を疑わなかった患者に意外にも書字に障害が存在するのを発見する機会があり、認知症を伴わない ALS における書字障害について検討を行った。また、書字障害の責任病巣を特定するため、フルマゼニル PET を用いて関連解析を行った。

2. 方法

北海道大学病院または北祐会神経内科病院に通院中の発症5年以内の孤発性 ALS のうち、同意の得られた18症例に対し高次機能、書字機能の検査を行った。呼吸機能障害や明らかな認知症のある患者は解

析から除外した。対照群として50-70歳代で神経疾患の既往ない男女16名についても同様の検査を行い比較検討した。

書字に関する異常を点数化するために、独自の指標として誤記率を考案した。これは4種類の課題作文を行い、次のように算出した。

誤記率 = (文字レベルの誤りの数 + 文レベルの誤りの数) ÷ 総語数 × 100 (%)

フルマゼニル PET は Siemens EXACT HR+ を使用し、¹¹C フルマゼニル 370MBq を静注後、60分間ダイナミック収集結合能を reference tissue method で算出した。各検査の高得点群と低得点群を対比しベンゾジアゼピン受容体結合能が変化している領域について SPM2 を用いて探索した。

3. 結果

患者群と対照群のプロフィールを表1に示す。両者間に年齢、教育歴の有意差はなかった。全般性知能の指標としてレーブン色彩マトリシス試験 (RPCM) を行ったが、両者間に有意差は見られなかった。

1 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科

2 北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科

3 北海道大学大学院医学研究科核医学講座

* Sachiko Tsuji-Akimoto, MD, PhD: Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan.
現) 客員臨床医師

患者群の初発部位は脳幹領域 10 名、頸髄領域 6 名、腰仙髄領域 1 名、複数領域 1 名であった。罹病期間の平均は 19.4 ± 7.0 ヶ月、検査時の ALS 機能スコア (ALSFRSR) は 34.7 ± 7.5 であった。

患者群、対照群の高次脳機能スクリーニング検査の結果を表 2 に示す。特に患者群で得点の低かった検査として、絵画配列と課題作文における総誤記率が挙げられる。絵画配列はウェクスラー成人知能検査 (WAIS-R) で使用される絵画配列のうち 3~5 番の 3 題を行い、3 点満点で採点した。また、Western Aphasia Battery の文理解 (WAB-IIC)、小学 3 年生までに学習する常用漢字の書き取りでも患者群で有意に得点が低下していた。課題作文における誤りの内容を詳しく点検すると、文法的な問題と文字レベルの問題に大別された。それぞれにおける間違いのパターンと実例を表 3 に示す。特に多い誤りとして、(1) 脱字、(2) 主語のない文が挙げられる (図 1)。

フルマゼニル PET において、誤記率の高い患者群では前部帯状回において有意な BZ 結合能の低下を来していた (図 2, 3, $p=0.002$, $r=-0.852$)。

4. 考 察

ALS の高次脳機能障害の合併は従来考えられていたよりも多いことが 2000 年以降多くの論文で提示されている^{1,2,3)}。中でも、本邦において書字障害は近年注目されており、認知症合併症例や球麻痺型 ALS にしばしば見られることが報告されている^{4,5,6)}。過去の報告でも脱字が多いのが特徴的であると指摘されている。責任病巣としては前頭葉との関連が考えられているが、少数例の SPECT 検査を論拠としており確定できていない。前部帯状回はエラーの検出、競合課題の遂行、注意力の保持、情動的反応の調節、課題予測などに関わる領域として知られているが、直接書字や言語と関連しているという報告は

表 1 対象

	ALS	コントロール	P値
人数	18	16	
男:女	9:9	5:11	
年齢 (平均±SD)	65.4±11.5	64.5±8.4	0.8007
教育歴 (平均±SD)	10.8±2.5	12.0±4.1	0.1279
レーブン色彩マトリクス (RCPM)	28.8±5.5	31.1±4.1	0.1741

表 2 高次脳機能スクリーニング結果

	ALS	CONTROL	P値
年齢	65.4	64.5	0.8007
教育歴 (年)	10.8	12.0	0.1279
順唱	6.89	8.93	0.0183
逆唱	5.61	7.67	0.0151
TMT B/A	2.91	3.01	0.8845
TMT B-A	110.3	80.3	0.2582
RCPM	28.8	31.1	0.1741
FAB-4	2.39	2.94	0.0624
FAB-5	1.72	1.94	0.6346
PASAT 3s	29.5	38.6	0.1329
PASAT 2s	22.5	32.2	0.0263
絵画配列 (WAIS-R4)	1.75	2.88	0.0094
頭頂腰 4 課題	3.71	3.81	0.6450
物品呼称	11.9	12.0	0.3332
単語理解	12	12	—
文理解 (WABIIC)	72	77.6	0.0157
復唱 (WABIII)	91.5	99.5	0.1692
かな書取	44.5	46.8	0.1395
漢字書取	36.5	46.5	0.0219
総誤記率	13.5	2.87	0.0002

表3 誤記の例

- ・ 文字レベルの誤りの例
 - 脱字
 - 音韻性錯書
 - ・ ジュース→ズース
 - ・ ヨット→よとう
 - ・ いぬ→いむ
 - 文字形態の誤り
 - ・ お → お遊 → 遊
 - 濁点の脱落
 - 文字の順序の入れ替わり
 - ギター → ギータ
 - 助詞の表記間違い
 - ・ を → お
- ・ 文レベルの誤りの例
 - 主語抜け
 - 頭尾不一致
 - 不完全な文章終了
 - 不適切な接続
 - 助詞の間違い
 - 単語のみ羅列
 - その他

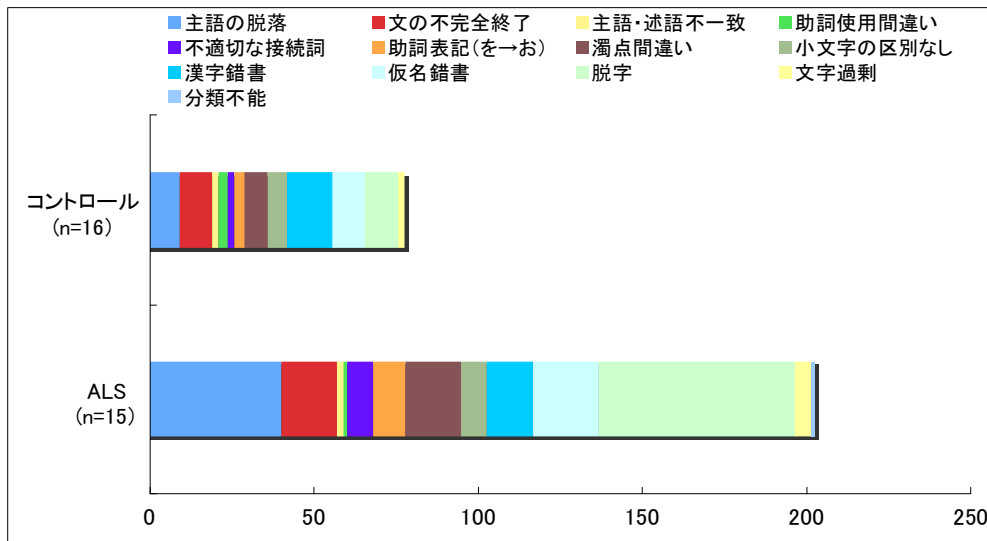


図1 誤記のタイプ

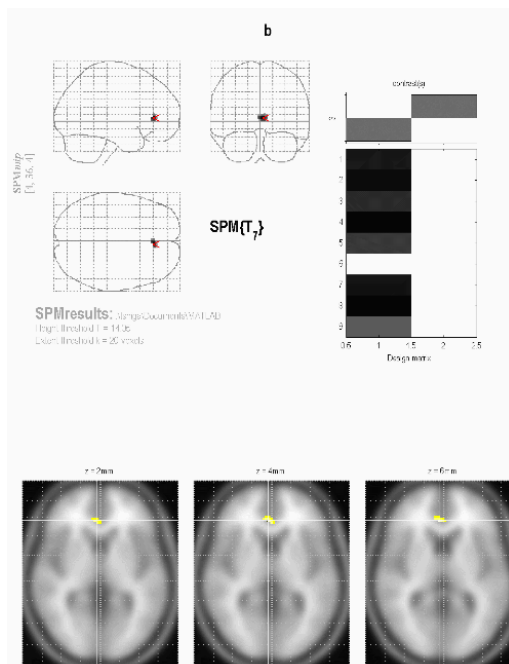


図2

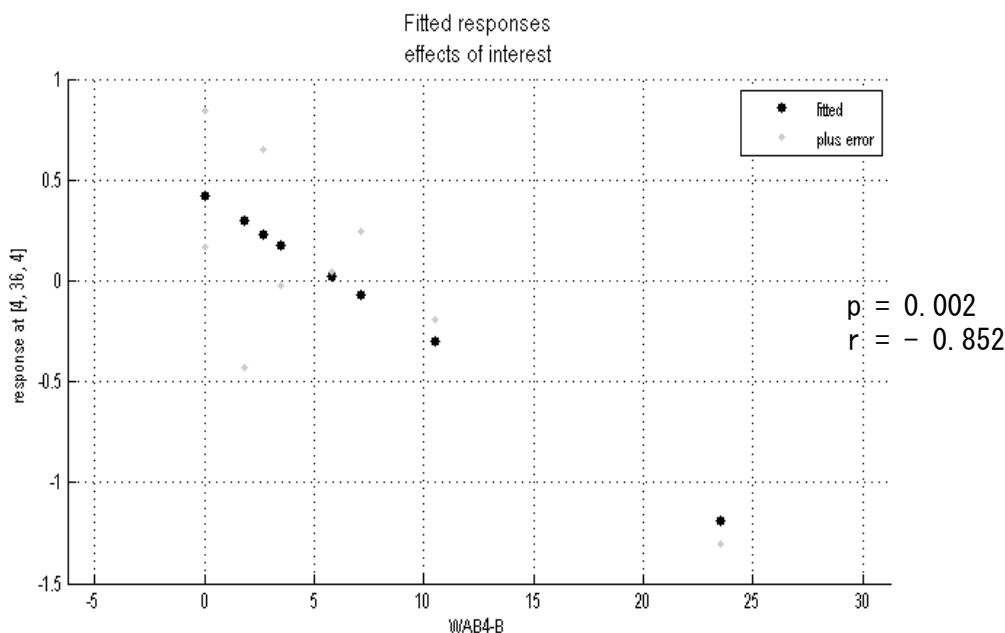


図3 WAB IV-B における誤記率と FMZ 結合能の相関

なく、書字のメカニズムにおいてどのように関与しているのか、更に検討が必要である^{7,8)}。

5. おわりに

ALS 患者とのコミュニケーションにおいて書字は重要なツールであり、誤りのパターンを知るとはコミュニケーションの改善につながると期待している。更に、書字の観察は運動ニューロン外への病変の広がりを見るのに有益な方法であり、書字障害のメカニズムの解明は ALS の病態解明にも役立つと考えられる。

参考文献

1) Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B (2003) Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 60: 1094-1097
 2) Murphy JM, Henry RG, Langmore S, Kramer JH, Miller BL, Lomen-Hoerth C (2007) Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 64: 530-534
 3) Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE (2005) Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS.

Neurology 65: 586-590

4) Ichikawa H, Koyama S, Ohno H, Ishihara K, Nagumo K, Kawamura M (2008) Writing errors and anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Behav Neurol* 19: 107-116
 5) Ichikawa H, Takahashi N, Hieda S, Kawamura M (2010) [Bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with isolated agraphia]. *Rinsho Shinkeigaku* 50: 81-86
 6) Satoh M, Takeda K, Kuzuhara S (2009) Agraphia in intellectually normal Japanese patients with ALS: omission of kana letters. *J Neurol* 256: 1455-1460
 7) Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*. 1998; 280: 747-749.
 8) van Veen V, Carter CS. Error detection, correction, and prevention in the brain: a brief review of data and theories. *Clin EEG Neurosci*. 2006; 37: 330-335.

この論文は、平成 21 年 7 月 25 日 (土) 第 23 回老年期認知症研究会、及び、平成 21 年 10 月 17 日 (土) 北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。