
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 in Alzheimer's disease with frontal hypoperfusion

大分大学総合内科学第三講座

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

1. はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) における前頭葉の血流低下は症状の進行による変化といわれているが^{1, 2)}、最近の検討では、抑うつ症状などの精神症状、症状の進行、治療効果との関連が報告されている^{3, 4, 5)}。今回、我々は、前頭葉血流の低下の有無による意欲、日常生活活動 (ADL)、認知機能および治療効果の違いを検討した。前頭葉血流低下の臨床症状や治療への影響を明らかにすることは、治療方針を決定する上で重要であると考えられる。

2. 対象

2006年1月から2008年12月までに物忘れ外来を受診し、以下の条件を満たす28名を対象とした。

1. NINCDS-ADRDA 診断基準で probable アルツハイマー病を満たす
2. Hachinski ischaemic score 4 以下
3. 頭部CTまたはMRIで側頭葉内側面に萎縮を認める
4. 脳血流 SPECT で疾患特異領域 (後部帯状回、側頭・頭頂葉) に脳血流低下を認める
5. 1年以上の経過観察

全例とも脳血流 SPECT 検査施行後に塩酸ドネペジルを開始し、6か月ごとにMMSEを評価した。2年経過した症例は、治療後の脳血流 SPECT を施行した。認知機能が正常であり、MRIで異常を認めない高齢者 (n=15, 平均年齢 76.1±5.4 歳) の脳血流

SPECT 画像をコントロールデータとして用いた。

3. 方法

(1) 臨床評価

評価項目としては、Mini-mental state examination (MMSE)、Disability Assessment for Dementia (DAD)、Clinical Assessment for spontaneity (CAS) により、認知機能、日常生活活動、意欲を検討した。Clinical Assessment for spontaneity (CAS: Brain Functional Test 委員会) は、頭部外傷や脳血管障害患者の意欲や発動性を評価する質問形式の方法である。

(2) 脳血流 SPECT

トレーサーとして 99mTc-ethyl cysteinate dimer (99mTc-ECD) を使用して SPECT を施行し、個人評価には e-ZIS (easy Z-score imaging system) を用い、得られたデータと正常データベースの平均値と標準偏差を用いて脳表 pixel ごとに Z-score を算出しこの Z-score 画像から脳血流低下部位を検出した。各個人の e-ZIS 画像所見から疾患特異領域 (後部帯状回および側頭頭頂葉) のみに血流低下を認める群<前頭葉血流低下 (-) 群: n=14>と疾患特異領域に加えて前頭葉の血流低下を認める群<前頭葉血流低下 (+) 群: n=14>の2群に分類した。各両群間の脳血流 SPECT を SPM 8 (Statistical Parametric Mapping) を用いて解析して前頭葉血流に有意差があることを確認した (p<0.01)。

* Noriyuki Kimura: Department of Internal Medicine III, Oita University, Faculty of Medicine, Oita, Japan.

(3) 各評価項目と臨床経過の2群間比較

2群間における各評価項目の相違を比較検討した。さらに、各群で塩酸ドネペジルの内服を開始後のMMSEの変化を比較検討した。

(4) 2年間の治療による脳血流量の変化

各群における初診時と2年後の脳血流量の変化を検討した。脳血流量は、3DSRT解析で関心領域を設定して測定した。

(5) 統計解析

2群間における年齢、性別、罹病期間、教育年数および各評価項目の相違は、Mann-Whitney U検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。経過にともなうMMSEの変化はWilcoxon signed-ranks testを行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。脳血流量の変化は、対応のあるt検定を行い、 $p < 0.01$ を有意差ありとした。

4. 結果

表1に患者背景を示す。平均年齢は、年齢 77.1

± 7.0 歳と高齢であり、MMSE 20.3 ± 4.2 と軽度から中等度の認知機能障害を認めた。前頭葉血流低下の有無により分けた2群では、年齢、罹病期間、教育年数に有意差を認めなかった(表2)。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の血流が低下していた(図1A, B)。前頭葉血流低下(+)群は、前頭葉血流低下(-)群に比して、前頭葉背外側部に有意な血流低下を認めた(図2)。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3)。塩酸ドネペジルによる治療経過は、両群とも初診時と比較して1年後からMMSEに有意な低下を認めた。前頭葉血流低下(+)群は、前頭葉血流低下(-)群に比してMMSEの低下が高度であったが、有意差はなかった(図4)。治療開始2年後の脳血流量は、両群ともすべての関心領域で低下しており、変化量に有意差はなかった(図5)。

表1 結果 症例のまとめ

性別(男:女)	13:15	
年齢(歳)	77.1 \pm 7.0	(56~87)
罹病期間(月)	19.1 \pm 10.6	(6-36)
教育(年)	10.3 \pm 2.9	(6-16)
MMSE	20.3 \pm 4.2	(14-2)
DAD(%)	61.2 \pm 24.7	(20-90)
CAS(%)	49.6 \pm 25.8	(12.1-90.9)

表2 前頭葉血流低下で分類した2群の臨床背景

	前頭葉血流低下あり(n=14)	前頭葉血流低下なし(n=14)	p value
年齢(年)	78.4 \pm 7.0	75.9 \pm 7.0	0.22
性(男:女)	5 : 9	8 : 6	
罹病期間(月)	18.9 \pm 11.0	19.3 \pm 10.6	0.85
教育(年)	10.0 \pm 2.7	10.7 \pm 3.2	0.70
MMSE score	19.1 \pm 4.3	21.6 \pm 3.9	0.07
平均脳血流量 (milliliters per 100 g/min)	38.6 \pm 2.9	38.1 \pm 4.1	0.71

【前頭葉血流低下あり群 — コントロール群】

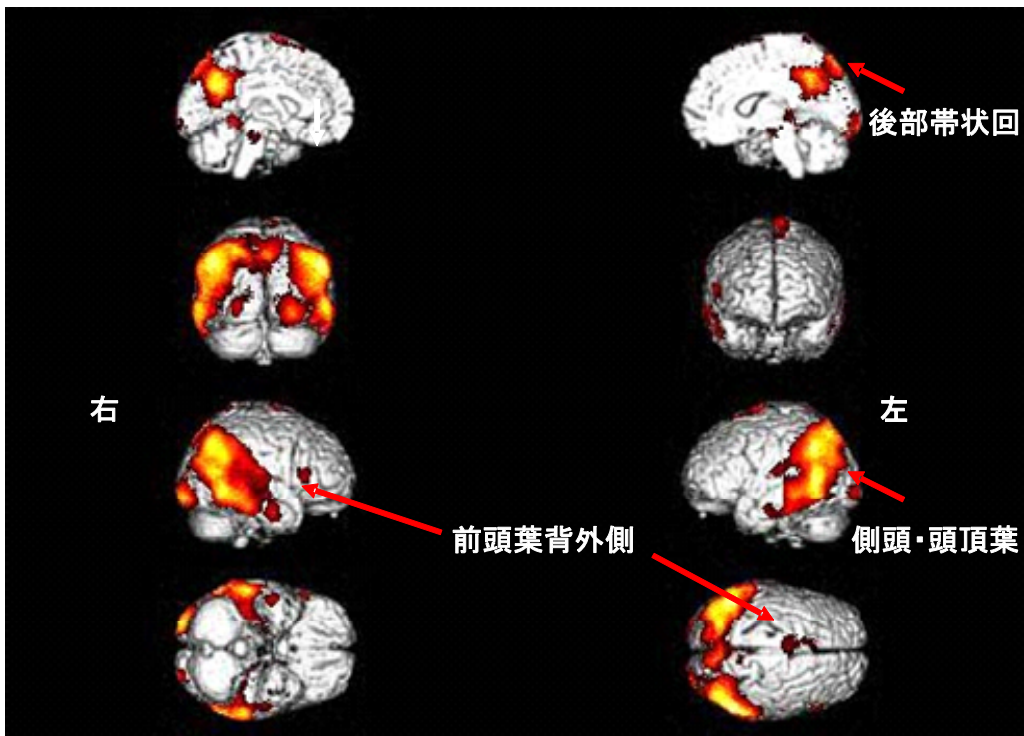


図 1A 前頭葉血流低下 (+) 群の脳血流低下部位 (SPM 8 解析)

【前頭葉血流低下なし群 — コントロール群】

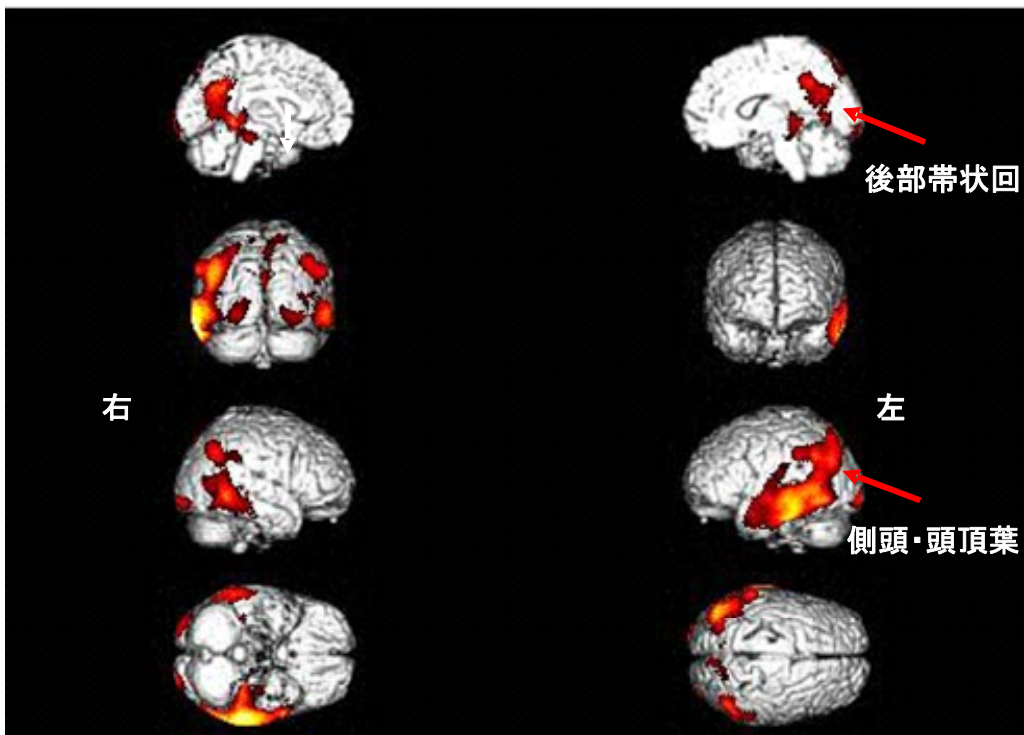


図 1B 前頭葉血流低下 (-) 群の脳血流低下部位 (SPM 8 解析)

【前頭葉血流低下あり群 — 前頭葉血流低下なし群】

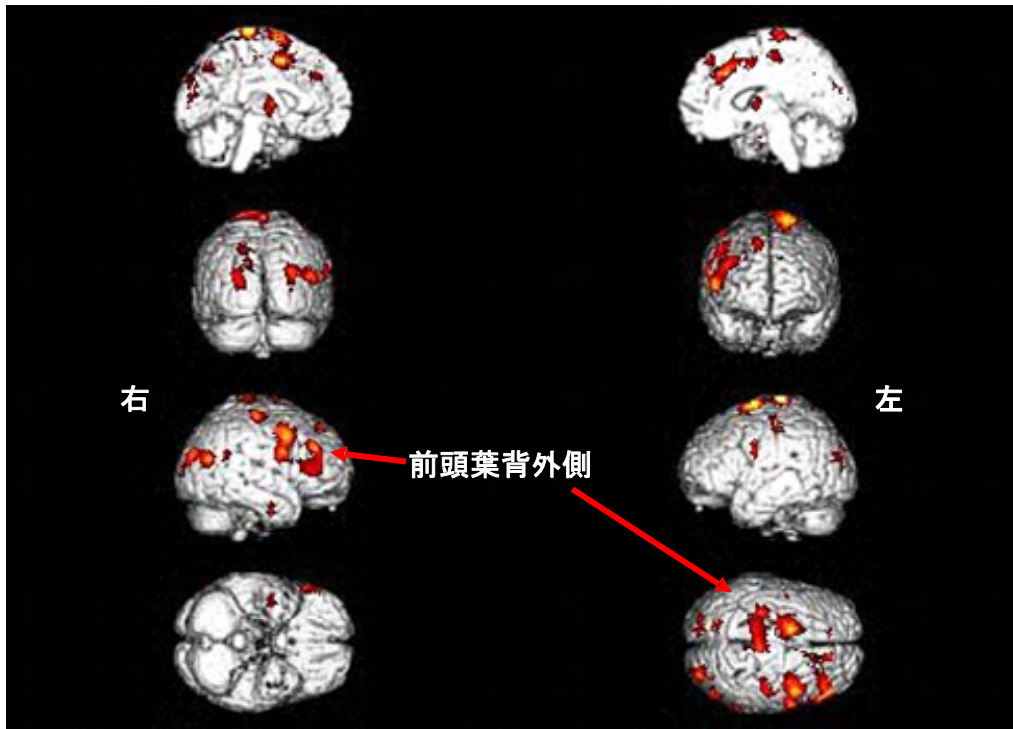


図2 2群間の脳血流量の相違 (SPM 8 解析)

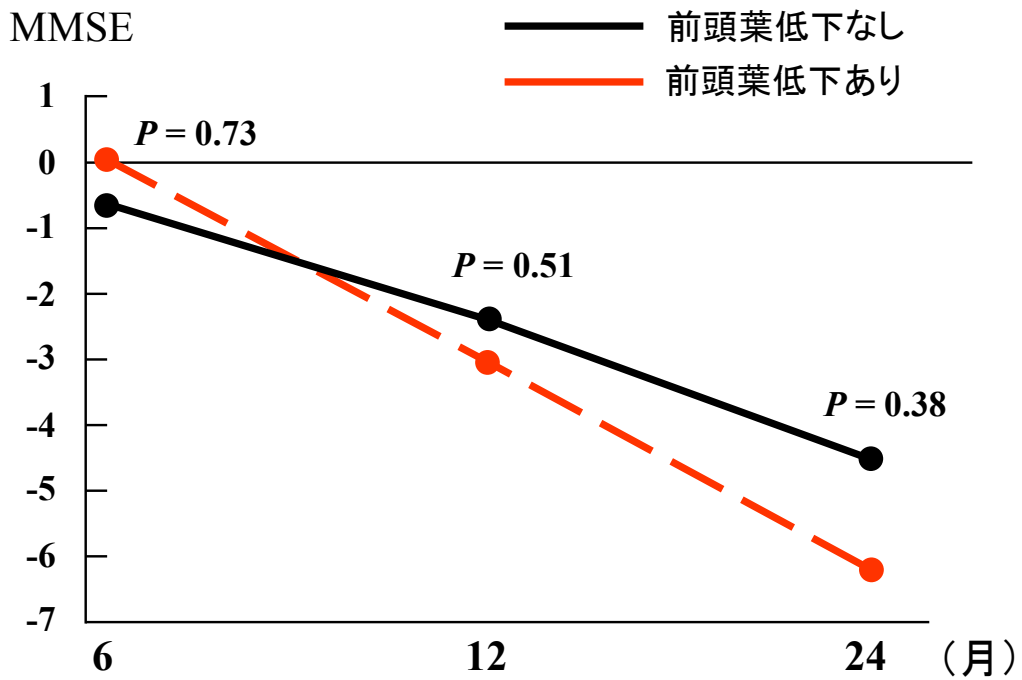


図3 MMSE の経過

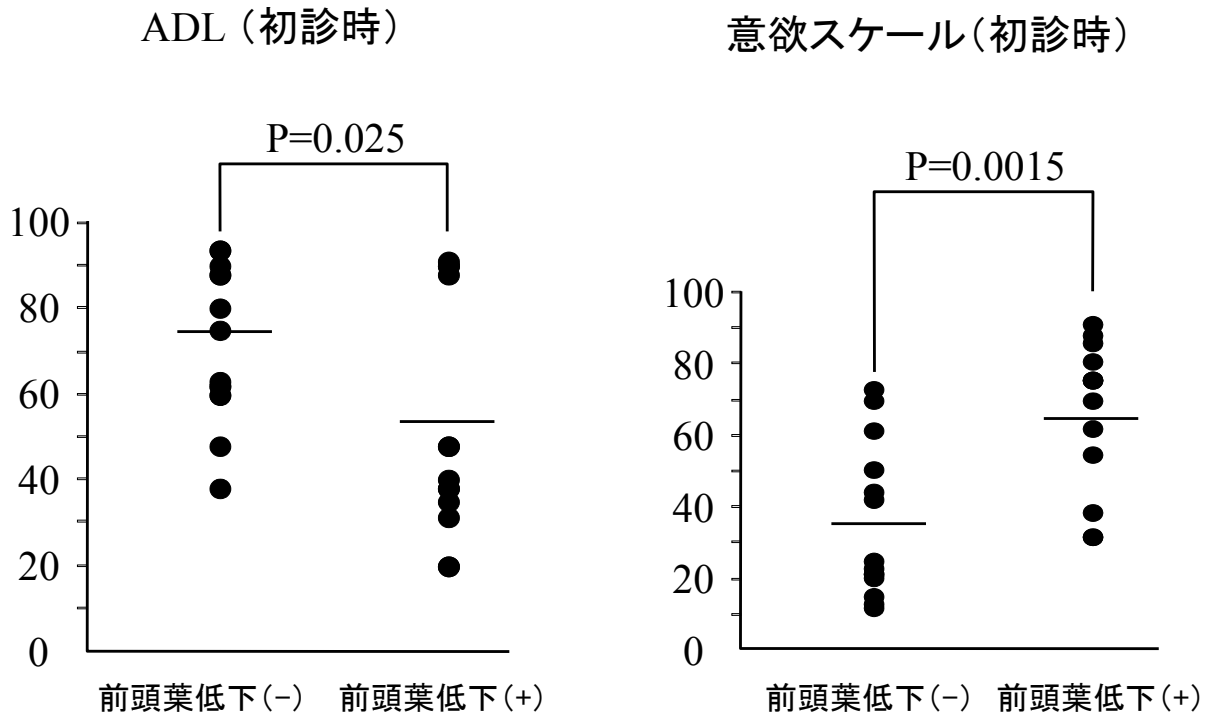


図4

部位	前頭葉血流低下あり(n=8)	前頭葉血流低下なし(n=11)	p value
	rCBF(変化量)	rCBF(変化量)	
脳梁辺縁	-4.9 ± 5.7	-3.4 ± 5.1	0.8
中心前	-4.3 ± 5.6	-3.1 ± 5.0	0.74
頭頂	-3.0 ± 5.3	-2.2 ± 3.7	0.87
角回	-2.9 ± 6.1	-1.8 ± 3.5	0.8
側頭	-3.3 ± 4.3	-2.1 ± 3.5	0.74
脳梁周囲	-2.9 ± 5.9	-2.7 ± 4.2	0.93
海馬	-2.9 ± 3.9	-2.5 ± 3.5	0.93

図5 初診時と2年後の脳血流量

5. 考察

今回の検討から前頭葉の血流低下を認める AD 患者では、意欲と ADL が低下し、塩酸ドネペジル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た。AD における前頭葉の血流低下は加齢に伴う変化や病気の進行による影響といわれている^{3,4,5)}。しかし、前頭葉血流低下の異なる 2 群は、年齢、罹病期間、初診時の MMSE に有意な違いがないことから、前頭葉の血流低下は加齢や経過によるものではないと考えられた。

意欲低下は、AD でよく見られる精神・行動障害であり、ADL や認知機能に影響するため治療、介護において問題となる。我々の症例においても CAS は、DAD と有意な相関がみられた (MMSE: $p=0.02$, DAD: $p=0.004$, Spearman's rank correlation)。意欲低下と脳血流の検討では、帯状回前部、前頭前野、眼窩回などの前頭葉血流との関連が報告されている⁸⁾。また、ADL は病理学的に前頭葉眼窩面、側頭葉、頭頂葉の病変との関連が推測されている⁸⁾。一方、MMSE と脳血流の検討では、海馬を含む側頭葉や頭頂葉との関連が報告されている。我々の検討においても前頭葉の血流低下は、意欲や ADL と関連することが示されたが、MMSE との関連はみられなかった。従って、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日常生活活動に影響している可能性が考えられた。

前頭葉の脳血流と塩酸ドネペジルによる治療効果に関しては、症状改善群では前頭葉の血流が保持されていることが報告されている^{5,6,7)}。我々の検討でも前頭葉の血流が低下している群は、MMSE の低下が高度であったが、有意差はみられなかった。また、治療後の脳血流は、両群ともすべての関心領域で低下しており、有意差はみられなかった。今後、さらに症例数を増やした検討が必要であるが、前頭葉の血流低下が見られる症例では、治療に対する反応が悪い可能性があるため塩酸ドネペジルに加えて認知リハビリテーションなどによる積極的な治療が必要であると考えられた。

6. おわりに

AD における前頭葉の血流低下は、意欲や ADL の低下と関連している。前頭葉の血流低下を認める症例は、塩酸ドネペジル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が必要であると考えられる。

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(1-2): 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(1): 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): 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(2): 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(4): 177-82, 2003
- 6) Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M: Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 42(10): 1441-5, 2001
- 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(11): 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* 252(3): 283-90, 2005

この論文は、平成 22 年 7 月 31 日 (土) 第 24 回老年期認知症研究会で発表された内容です。