

パーキンソン病の脳血流パターンと 認知障害についての検討

田丸 冬彦

長野県厚生連リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科

A Study of the Cerebral Blood Flow Pattern and Cognitive Deficit in Parkinson's Disease

Fuyuhiko TAMARU

Department of Neurology, Kakeyu Rehabilitation Center and Clinic

Cerebral blood flow pattern in Parkinson's disease was examined by ^{123}I -IMP SPECT to determine whether the deficit in cognitive function is reflected in it. The patient group with Parkinson's disease showed deterioration in intelligence (Minimental state examination, Raven's Colored Progressive Matrices) and frontal lobe test (the Wisconsin Card Sorting Test). Though the uptake ratio of prefrontal area/occipital area in ^{123}I -IMP SPECT study varied widely in the Parkinson's disease group compared to the normal control group, there was no significant difference in the mean. Selective depletion of frontal lobe blood flow was not confirmed in this study. There was no correlation between cerebral blood flow pattern and cognitive functions including frontal lobe function and intelligence. We concluded that the deficit in cognitive function was not reflected in the cerebral blood flow pattern in Parkinson's disease. *Shinshu Med J* 45: 279-287, 1997

(Received for publication March 31, 1997)

Key words: Parkinson's disease, cognitive function, frontal lobe function, cerebral blood flow, SPECT

パーキンソン病, 認知機能, 前頭葉機能, 脳血流, SPECT

I はじめに

パーキンソン病は群全体としてとらえた場合、前頭葉機能に異常があるという報告が多い。主として神経心理学的な検索に基づくものであり、Wisconsin Card Sorting Test のような前頭葉損傷を鋭敏に捉えたとされているテストの成績の低下の報告は多数ある¹⁾²⁾。また前頭前野が重要な役割を担っている実行機能を評価する Tower of London などのパズルのような課題の解決の障害があることもしばしば報告されて

いる³⁾。しかし通常、パーキンソン病の大脳皮質には目立った病理学的変化は認められてはいない。そこでパーキンソン病の認知異常が生じるメカニズムに関心が集まっている。

パーキンソン病をはじめとして進行性核上麻痺、線条体黒質変性症、ハンチントン病、脳血管障害などにより大脳基底核や視床、脳幹諸核などに主たる病変を生じた患者には、さまざまな認知異常が見られ、それらの疾患に共通する認知障害の特徴について、「皮質下痴呆」という呼称が与えられている。その特徴は、抑うつなどの感情障害、思考の緩慢さに加えて、忘れっぽく、知っているはずの知識を自発的に利用することが困難であることといわれている。それらの特徴は

別刷請求先：田丸 冬彦

〒381 長野市大字下駒沢618-1

長野県身体障害者リハビリテーションセンター

前頭葉損傷患者が示す認知障害の特徴と類似していることが指摘されている⁴⁾。そこで、基底核と大脳皮質、ことに前頭葉との関連がどうなっているのかに興味が集まっている。

特に有望視されているのは、meso-cortico-limbic dopaminergic systemによるドーパミンの皮質投射の減少による大脳皮質機能の低下⁵⁾、および近年明らかとなってきたcortico-striato-pallido-thalamo-cortical loopの線条体でのドーパミン欠乏による機能障害による認知機能の異常の可能性である⁶⁾。これらについて動物による生理学的な実験や生化学的な検討は多数行われているが⁷⁻¹⁰⁾、ヒトでの検討は間接的な手段に頼らざるを得ない。現在のところ、脳組織の活動性を評価する手段として臨床的に用いられている検査は脳血流、脳代謝を計測するものである。皮質下痲呆を生じる代表的疾患である進行性核上痲痺では前頭葉血流が低下するという報告が多くみられ、基底核と前頭葉の関連性を示す臨床面での根拠のひとつとなっている¹⁰⁻¹²⁾。しかし、パーキンソン病の脳血流・代謝については、大脳皮質血流異常の有無、認知検査成績との関連の有無についての普遍的な見解は得られてはいない。また検討の手段についても、前頭葉機能検査の代表格でありパーキンソン病で異常を示すことがよく知られているWisconsin Card Sorting Testと脳血流の関連についての報告が見られないなど、方法論的にも十分に検討されているとはいえない。

本研究ではパーキンソン病群の脳血流パターンの異常の有無、ことに前頭葉血流の低下の有無を検討し、さらに臨床的な前頭葉機能検査と脳血流との関連性を明確にすることを目的として検討を行った。

II 対象と方法

A 対象

対象は臨床的にパーキンソン病とされた患者18名(年齢42歳から81歳、平均64.3±8.8歳)であった。症例の選択としては鹿牧湯病院神経内科を受診し、複数の神経内科医によりパーキンソン病と臨床診断された症例で、著しい知的障害のないものとした。画像診断上明らかな虚血性脳病変を認めた症例は除外した。重症度はHoehn-Yahr stageにてI度1名、II度10名、III度6名、IV度1名であり、比較的軽症ないし中等症の患者が主体であった。

知能、前頭葉機能についての比較対照は健常成人22名とした(年齢43歳から74歳、平均63.1±8.7歳)。パ

表1 パーキンソン病らしき指数

Ward CDとGibb WR¹⁴⁾より著者改変。

下記の1から5までの各項目について該当する場合にそれぞれ1点を与え、合計得点をパーキンソン病らしき指数とする。

- | | |
|---|------------------------|
| 1 | 緩徐進行性である |
| 2 | 安静時振戦、筋強剛、無動のうち2つ以上がある |
| 3 | 以下のうちいずれかに該当する |
| a | 前傾前屈姿勢 |
| b | 病初期からの安静時振戦の存在 |
| 4 | レボドパ治療に対する顕著な反応がある |
| 5 | 以下のいずれの所見もない |
| a | 失調、筋緊張低下 |
| b | Babinski 徴候 |
| c | 前頭葉症状(把握反射、自発性の低下など) |
| d | 早期から転倒しやすい |
| e | CTやMRIでの多発性大脳病巣 |
| f | 似たような症状を引き起こす他の原因 |

ーキンソン病群との年齢構成にT検定にて有意差はなかった($t=0.446$, $p=0.968$)。

脳血流については、痲呆や痲痺、失調、錐体外路症状などのない健常成人7名(年齢27歳から72歳、平均54.1±13.7歳)、パーキンソニズムを伴った脊髄小脳変性症(オリブ橋小脳萎縮症、以下OPCA)5名(年齢44歳から66歳、平均56.8±9.1歳)、進行性核上痲痺3名(年齢49, 65, 67歳)と比較した。パーキンソン病群との年齢構成についてはマッチングは行わなかった。全体としてはパーキンソン病群は健常群や脊髄小脳変性症群に比べて、10歳ほど高齢である。

上記全被験者に対して検査の意義についての説明を行い被験者となることについての同意を得た。

B 方法

1 臨床評価

臨床評価として年齢、発病年齢、罹病期間、疾患進行段階としてHoehn and Yahr's stage、運動障害の重症度の指標としてWebster's rating scaleを用いた¹³⁾。

パーキンソン病の診断は臨床症状と経過、治療薬の有効性により確実に行われる症例が多く、本研究の対象はそうにして診断された症例とした。なお診断の妥当性の評価としてWardとGibb¹⁴⁾が提唱した研究用パーキンソン病診断基準に準拠して独自に考案したパーキンソン病らしき指数を算出した(表1)。

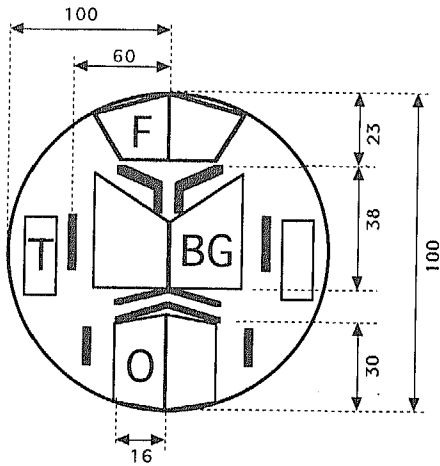


図1 関心領域の設定
OM-line上5cmの平面での関心領域。

認知機能検査については、minimal state examination¹⁵⁾、Raven's colored progressive matrices¹⁶⁾、前頭葉機能検査として Wisconsin Card Sorting Test (modified by Nelson)¹⁷⁾、抑うつについて SDS¹⁸⁾ を用いて評価を行った。

2 脳血流パターン測定

10分間の安静臥床の後、トレーサーとしてN-isopropyl-p-(123)-iodoamphetamine (以下IMP) を111から170MBq静注し、頭部専用多検出器型SPECT装置 (Tomomatic64, デンマーク メディマチック社製) を用いて、OM-lineに平行で外耳道孔から1cm, 5cm, 9cm 頭側の3断面についての、静注後7分経過した時点から6分間かけて同時検出によるSPECT撮像を行い、脳血流と直線的な相関を示すとされている早期画像を得た。

画像の半定量的評価のため、図1に示す関心領域 (OM line上5cm平面の半球、前頭前野、基底核領

域、側頭葉、後頭葉、OM line上1cm平面の小脳、OM line上9cm平面の前頭運動野および補足運動野) についての平均カウント値を求めた。前頭前野の定義については Brodmann area 9,10,46に限定し¹⁹⁾、Damasio H と Damasio AR²⁰⁾ のアトラスにより OM-line 0度で上方5cmの断面における9,10,46野皮質とその皮質下構造に該当すると推測される部位を設定した。

我々が用いた装置ではIMP-SPECTでの絶対血流値は求めることができないので、関心領域の脳内各部位間での相対的血流値を算出した。全被験者による予備的データ処理では、OM-line上5cm平面の全脳カウントに対する各関心領域カウントの比では、前頭葉外側面 (前頭前野) と前頭葉内側面、後頭葉と小脳がそれぞれ正の相関を示し、前頭葉と後頭葉の間にはやや強い負の相関がみられた (表2)。つまり、大脳内では前頭葉領域と後頭葉領域の間で血流の配分に傾斜がみられた。そこで後頭葉関心領域平均値を各症例の基準値として用い、各関心領域の平均値を後頭葉平均値で除した百分率を相対的血流値として用いた。この方法を用いた主な理由は、①本研究では全脳血流における前頭葉血流の相対的低下の有無についての評価が必要なこと、②前頭葉と負の相関を示す後方領域を基準点とすることで前方血流の変動が明瞭となると予測されたこと、③脊髄小脳変性症という小脳機能の低下が問題となりうる対象を含むことから小脳は基準値としては使用し難いこと、④側頭葉についてはパーキンソン病に合併しうるアルツハイマー病的な変化がとらえられる可能性があることの4つである。

3 統計処理

パーキンソン病と健常群の知能、前頭葉機能検査の比較については、得点分布の偏り、検査の天井効果、得点が離散変量であることなど、分布の正規性に問題があることから Mann-Whitney のU検定を用いた。

表2 全被験者による各関心領域の全脳平均値比についての領域間相関

	前頭前野	前頭葉内側	基底核	側頭葉	後頭葉	小脳
前頭前野	1					
前頭葉内側	0.480	1				
基底核	0.093	-0.081	1			
側頭葉	0.126	0.309	-0.041	1		
後頭葉	-0.603	-0.267	-0.530	-0.184	1	
小脳	-0.220	-0.104	-0.202	-0.258	0.478	1

網掛け部分は5%水準で有意

パーキンソン病と正常群との脳血流値の比較については正常群の症例数が少なく、被験者群の血流値の分布が不明であることから、分布の適合度のノンパラメトリックな検定であるKolmogorov-Smirnovの検定を用いた。パーキンソン病群内での各種パラメーター間の関連についてはPearsonの相関係数を用いた。なお、上記4群のうち、脊髄小脳変性症と進行性核上麻痺については症例数が少ないため、統計学的な処理の対象とはせず、参考値として付加した。

III 結 果

A パーキンソン病群と健常群との認知機能の比較

1 Raven's colored progressive matrices (最高得点 36点)

患者群は18点から34点に分布した(平均26.3点, 標準偏差5.1点)。健常群では27点から36点に分布しており, 天井効果がみられた(平均32.4点, 標準偏差2.4点)。Mann-WhitneyのU検定にて平均値が有意にパーキンソン病群で低かった($U=43.5, p<0.0001$)。

2 Wisconsin Card Sorting Test

a カテゴリー数

パーキンソン病群は平均3.9点, 標準偏差1.6点, 健常群では平均4.8点, 標準偏差1.3点で, U検定では $U=126.5, p=0.04$ で, 平均値の差は有意であった。パーキンソン病群では前頭葉機能が有意に低かった。

b 保続性エラー率

パーキンソン病群は平均25.1%, 標準偏差10.8%, 健常群は平均13.0%, 標準偏差11.7%で, 平均値の差はU検定で有意であった($U=80.0, p=0.001$)。パーキンソン病群では保続性エラーが有意に多かった。

B 脳血流パターン (図2, 表3)

図2に示したように, 各関心領域の群内平均値と比較した場合, パーキンソン病と健常群との間には差がなかった。一方, 脊髄小脳変性症群(OPCA)では

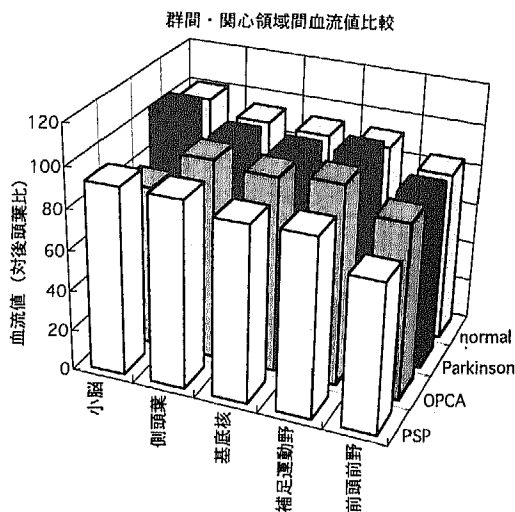


図2 疾患ごとの各関心領域間の相対的血流値の比較 (対後頭葉比)

パーキンソン病群 (Parkinson) は正常群 (normal) とパターンに差はない。脊髄小脳変性症群 (OPCA) では小脳血流値が明らかに低い。進行性核上麻痺群 (PSP) は前頭葉血流値が明らかに低い。

小脳血流が明らかに低下しており, 進行性核上麻痺群では前頭葉血流が低下していた。

さらにパーキンソン病群内での分布についてみると, 表3に示したように, 前頭前野については対後頭葉比血流値は中央値としては健常群と差がないものの, 健常群に比べて分布が広がった。同様の状態は側頭葉, 基底核部についても認められた。しかしいずれの領域についても, 分布の適合度検定では両群の分布の差は有意とはいえなかった。一方, 前頭葉内側部, すなわち補足運動野・運動前野を含む領域についてはパーキンソン病群の血流値が高く, 10%水準では有意であった。小脳血流については分布, 中央値ともに両群間で

表3 パーキンソン病群と正常群との関心領域ごとの分布および平均値の差の検定

	健常群 n=7		パーキンソン病群 n=18		Kolmogorov-Smirnovの検定	
	中央値	四分位間幅	中央値	四分位間幅	最大差	p値
前頭前野	84.0	3.5	86.0	13.0	0.413	0.359
前頭葉内側	91.0	4.3	99.5	10.0	0.579	0.068
基底核	93.0	4.3	95.0	11.0	0.444	0.273
側頭葉	93.0	3.8	95.0	12.0	0.389	0.436
小 脳	98.0	8.8	101.0	10.0	0.460	0.236

表4 パーキンソン病群内での臨床的指標および脳血流値の相関

	AGE	ONST	DUR	DOPA	ARTN	HY	PP	WEB	MMS	RAV	CAT	PN	SDS	F	SMA	BG	T	CBL
AGE	1.00																	
ONST	0.90	1.00																
DUR	-0.37	-0.75	1.00															
DOPA	-0.04	-0.28	0.54	1.00														
ARTN	-0.54	-0.64	0.56	0.44	1.00													
HY	0.19	0.04	0.22	0.64	0.26	1.00												
PP	-0.51	-0.46	0.20	0.15	0.26	-0.18	1.00											
WEB	0.44	0.42	-0.21	0.17	-0.06	0.68	0.61	1.00										
MMS	-0.59	-0.52	0.30	0.08	0.34	0.26	0.34	0.07	1.00									
RAV	-0.49	-0.56	0.37	0.23	0.18	0.14	0.31	0.01	0.59	1.00								
CAT	0.06	0.12	-0.20	-0.32	-0.24	-0.03	-0.06	0.10	0.43	0.22	1.00							
PN	-0.07	0.03	-0.24	-0.34	0.10	-0.23	0.00	-0.07	0.16	-0.21	-0.50	1.00						
SDS	0.42	0.34	-0.08	0.47	-0.23	0.44	-0.26	0.37	-0.46	-0.12	-0.12	-0.44	1.00					
F	0.18	0.11	0.03	-0.07	-0.06	-0.04	-0.36	0.28	-0.24	-0.21	-0.53	0.48	-0.10	1.00				
SMA	0.22	0.14	0.04	0.04	0.08	-0.09	-0.39	0.19	-0.25	-0.30	-0.44	0.30	-0.09	0.81	1.00			
BG	0.09	-0.01	0.15	0.03	-0.02	0.05	-0.49	0.17	-0.40	-0.26	-0.37	-0.02	0.15	0.70	0.72	1.00		
T	0.08	-0.11	0.36	0.09	0.14	0.10	-0.40	0.26	-0.17	-0.24	-0.44	0.19	-0.04	0.78	0.79	0.87	1.00	
CBL	0.34	0.22	0.04	-0.03	-0.14	-0.08	0.00	-0.28	-0.47	-0.66	0.14	-0.29	0.20	-0.18	-0.10	0.00	-0.13	1.00

AGE：年齢，ONST：発病年齢，DUR：罹病期間，DOPA：L-DOPA 製剤服用量，ARTN：トリヘキソフェニジル服用量，HY：Hoehn-Yahr's stage，PP：パーキンソン病らしき指数，WEB：Webster's rating scaleの総得点，MMS：Minimental state examination，RAV：Raven's Clored Progressive Matrices，CAT：Wisconsin Card Sorting Testのカテゴリー数，PN：Wisconsin Card Sorting Testの保続性エラー率，SDS：抑うつスケール得点，以下は相対脳血流値（対後頭葉比），F：前頭葉前頭前野，SMA：前頭葉内側面，BG：基底核，T：側頭葉，CBL：小脳

の差は認めなかった。

C 脳血流，臨床的指標間の相関（表4）

1 パーキンソン病群内での関心領域間比較

前頭前野，側頭葉，基底核，前頭葉内側面は互いに高い相関を示した。小脳は他のいずれの領域とも相関がなかった。

2 臨床的指標間の関連

年齢，発病年齢と知能の間に有意な負の相関があった。罹病期間と薬物の投与量は正の相関を示した。Hoehn-Yahr 重症度とL-Dopa 製剤の使用量は正の相関を示した。発病年齢や重症度とパーキンソン病らしき指数とは負の相関があり，高齢の患者は臨床像が非典型的になる傾向がみられた。

3 脳血流と臨床的指標の関連

パーキンソン病らしき指数が高い患者，つまりパーキンソン病として典型的な患者は基底核領域の脳血流値が低い傾向を示した。

Raven's colored progressive matricesの得点と小脳の血流値が負の相関を示した。

Wisconsin Card Sorting Testのカテゴリー数と前頭前野血流は負の相関を示した。つまり，前頭前野脳

血流が高いほど前頭葉機能検査の成績は低い傾向を示した。その他の部位での血流や知能などとの関連はなかった。保続性エラーについては脳血流その他との関連はみられなかった。

IV 考 察

A 脳血流パターンについて

パーキンソン病の脳血流の研究報告は，脳血流測定法からは3種類のグループに分けられる。比較的初期から行われてきたのは¹³³Xenonの吸入による脳表血流測定あるいは¹³³Xenon吸入によるsingle-photon emission computerized tomography (SPECT)である。これらは特殊な装置が必要であることや，空間分解能が低いという欠点があるものの，脳血流値を絶対値で求められるという利点を持つ。この方法によるパーキンソン病の脳血流の報告では，大脳全体の脳血流は減少傾向を示すことで一致している²¹⁾⁻²⁵⁾。特に，Bès²³⁾の報告では，2次元法で通常認められるhyperfrontal patternがパーキンソン病群では見られないとの指摘がなされている。しかし，¹³³Xenon SPECTによるGlobus²⁴⁾の報告では，知能や認知障害と脳血

流の関連性は否定された。一方、高い空間分解能を持ち、脳代謝の検討も可能な positron emission CT による検討は、主な関心は基底核部の血流の検討に向いており、基底核血流や淡蒼球血流が増加するとする報告²⁶⁾²⁷⁾と基底核血流が低下するとする報告²⁸⁾がある。大脳皮質の血流の局所的変化についての検討は少ないが、皮質血流に異常はないという報告²⁹⁾と前頭葉の低下があるという報告²⁷⁾²⁸⁾があり、臨床症状との関連では Mayberg ら³⁰⁾により、抑うつのある患者において前頭葉眼窩面の血流低下があるという報告がなされている程度である。その後の報告は、より簡便に施行可能な¹²³I-IMP 静注による検討に移行している。この方法では血流の絶対値を求めた報告はまだ見られず、小脳あるいは後頭葉の関心領域のカウントを基準とした相対的血流値についての検討がなされている。Jagust ら³¹⁾はいくつかの認知機能検査を組み合わせ、知能全般の成績と頭頂葉、前頭葉機能や保続と前頭葉血流の関連性があることを指摘している。しかし、一方で、脳血流パターン自体には異常はないとも報告している。山本³²⁾も、簡易知能検査の成績と大脳皮質の種々の部位との関連を指摘しており、さらに前頭葉機能検査の一種とされているかなひろいテストの成績と前頭葉血流の関連を報告した。Sawada ら³³⁾の報告でも、痴呆のある群での脳血流パターンの異常が指摘されているが、前頭葉血流の低下している症例や頭頂葉の血流が低下している症例など、パターンは多様であり、痴呆の性状との対応について検討する必要がある。我々の結果では、前頭前野に関しての後頭葉血流との比を取ると、確かにパーキンソン病群全体での平均値では正常群と差がないが、血流比の分布を見ると、正常群に比べて大きくばらつく傾向があり、前頭葉血流についてパーキンソン病では異常がないとは言えない結果であった。ただし、基底核や側頭葉、前頭葉内側面に関しても同様の傾向があり、パーキンソン病の脳血流で異常があるとすれば、大脳皮質の前方領域の広い範囲にわたるものである可能性がある。当初期待された前頭前野のみの低下という結果は得られなかったのみならず、前頭葉内側面については正常群に比べて高値の傾向があったのは予想外であった。ただし得られた値が血流の絶対値ではないため、正常者よりも前頭葉内側面の血流が増加しているか否かは不明である。今回の対象患者は全例が薬物治療を受けており、脳血流パターンに及ぼす治療薬の効果が問題となる。しかしレボドパを投与した場合の急性効果としての脳

血流の増加は脳全体におよぶこと、脳酸素代謝の変化は伴わないことからレボドパによる脳血流の変化は薬による血管拡張の結果と考えられることが報告されており³⁴⁾、脳血流パターンの検討には支障はないものとする。本研究の血流値は脳内の関心領域間の相対的な高低をみていることから、脳内の広い範囲に異常があるものについては検出しがたく、後頭葉血流が相対的に高いことが異常である可能性も否定はしきれないものの、参考に示した脊髄小脳変性症では小脳の血流が低いこと、進行性核上麻痺症例では前頭葉血流値が低いことがとらえられていることをみると、血流値算出の計算法自体はほぼ妥当であると考えられる。なおパーキンソン病らしき指数と基底核部血流値が相関したことは、注目される。

一方前頭葉血流と前頭葉機能検査の結果には整合性がなかった。パーキンソン病のように基底核部に異常があることで前頭葉皮質と大脳皮質下構造とのループの機能に異常をきたす可能性がある病態の場合には、前頭葉そのものの血流値の変化としては反映されない可能性がある。皮質-基底核ループは、多数のループが並列的に働き、1つのループが1つの情報を担い、複数のループのどれを活性化し、どれを抑制するか、どの順番で切り替えていくかといった機能により、複雑な情報操作を可能にするという考え方がある³⁵⁾。その切り替え、調節に線条体でのドパミン入力が必要な役割を果たしている可能性がある。このような状況では、線条体でのドパミン欠乏は、認知機能の低下はきたすが、大脳皮質の代謝、血流の変化としては現われないことが了解しうる。この点を明確にするためには、脳血流絶対値を求められる測定方法により真の前頭葉血流低下の有無を求めること、および、前頭葉に負荷がかかる課題に対する脳血流の変化を確認することが有用と思われる。現時点では、いわゆる前頭葉機能検査とされている各種の課題が前頭葉のみで処理されているという保障はなく、調べ得た範囲ではそれらの検査により正常例で前頭葉血流が変化するか否かについての検討はなされてはいない。これらは今後の課題である。

B 対象の診断上の問題

パーキンソン病の臨床診断については典型例については問題ないが、非典型例については困難な問題がある。いかに臨床的に慎重な診断を下しても、20%程度の他疾患の混入は避けたいといわれている³⁶⁾。進行性核上麻痺、黒質線条体変性症などは、振戦を欠いた

り、早期からの転倒、失調、異常反射の出現などパーキンソン病としては非典型的な症例が多いものの、パーキンソン病との臨床的区別が困難な場合がある³⁷⁾³⁸⁾。レボドパが効かないパーキンソン病症例も存在する³⁹⁾。また病初期には脊髄小脳変性症 (OPCA) もパーキンソニズムのみを呈する可能性がある。我々の対象のパーキンソン病群に関しては、臨床診断に問題を有する症例は含まれず、脳血流の小脳・後頭葉比は正常であり、OPCAと診断された群では明らかな低下が見られることから臨床診断と脳血流検査の間に矛盾はなかった。虚血性脳病変の混入についてはMRIによる除外を行っており、画像に現れない慢性的虚血を除いて混入はないと思われる。アルツハイマー病の混入については、側頭葉や頭頂葉の著しい低下パターンを示した症例はなく、知能の著しい低下症例も除外されており、検査時点では問題はないものと考えられる。Diffuse Lewy Body Disease に関しては、臨床像において、痴呆が先行し、あるいは痴呆症状が前景に立つ症例が多いことから、本研究の対象については除外されていると考えるが、混入の可能性は完全には否定はしきれない。この問題については、症例の長期追跡、病理学的検索まで待たないと結論は出ないが、現時点では被験者選択にあたって、典型的な症例以外はなるべく除外することで対応するのがよいと思われる。

日常臨床場面では、一般的には無動、筋強剛、振戦という三大徴候のうち二つを有する場合にはパーキンソン病と診断されている。Ward と Gibb¹⁴⁾ は、それ

らの基準のみでは特異性が低いことを指摘し、研究用診断基準として、レボドパ治療に良く反応すること、症状が非対称であること、発病が一側性であること、初発症状が振戦であることのうちいずれか2項目を満たすことを加えることで診断の特異性が著しく向上することを示した。本研究ではその診断基準からパーキンソン病らしき指数を算出したが、パーキンソン病らしきが高い症例で基底核血流がより低下している傾向があることは、パーキンソン病の診断の補助的手段としての脳血流検査の意義を示しているものと思われる。

V ま と め

パーキンソン病の脳血流パターンについて検討を行った。パーキンソン病群としては健常群に較べて前頭葉のみの血流低下があるという結果は得られなかった。しかし大脳皮質の広範囲な血流低下がある可能性はあり、それと認知異常が関連している可能性が高い。パーキンソン病の認知機能との関連については今後、定量的脳血流検査が有用と思われる。

本論文の要旨は第34回日本神経学会総会 (1993年6月10日、千葉) において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました柳澤信夫教授に謝意を表します。また症例の収集に当たりご協力いただいた鹿教湯病院の諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Bowen FP, Kamienny RS, Burns MM, Yahr M: Parkinsonism: effect of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 25: 701-704, 1975
- 2) Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106: 252-270, 1983
- 3) Morris R, Downes J, Sahakian BJ, Evenden JL, Heald A, Robbins TW: Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 757-766, 1988
- 4) Albert ML, Feldman RG, Willis AL: The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 121-130, 1974
- 5) Javoy-Agid F, Agid Y: Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease. *Neurology* 30: 1326-1330, 1980
- 6) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381, 1986
- 7) Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS: D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251: 947-950, 1991
- 8) Brozoski TJ, Brown R, Rosvold HE, Goldman PS: Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205: 929-932, 1979

- 9) Kori A, Miyashita N, Kato M, Hikosaka O, Usui S, Matsumura M: Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. II. Deficits in voluntary saccades. *J Neuroscience* 15 : 928-941, 1995
- 10) D'Antona R, Baron JC, Samson Y, Serdaru M, Viader F, Agid Y, Cambier J: Subcortical dementia. Frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain* 108 : 785-789, 1985
- 11) Leenders KL, Frackowiak RSJ, Lees AJ : Steel-Richardson-Olszewski syndrome. Brain energy metabolism, blood flow and fluorodopa uptake measured by positron emission tomography. *Brain* 111 : 615-630, 1988
- 12) 岡田和悟, 小林祥泰, 山下一也, 福田 準, 須山信夫: 進行性核上麻痺の脳血流分布. *臨床神経学* 31 : 597-602, 1991
- 13) Webster DD: Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treatment* 5 : 257-282, 1968
- 14) Ward CD, Gibb WR: Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. In: Streifer MB (ed), *Advances in Neurology*, vol 53, pp 245-249, Raven Press, New York, 1990
- 15) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 : 189, 1975
- 16) Raven JC: Guide to using the coloured progressive matrices. Lewis, London, 1965
- 17) Nelson HE: A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12 : 313-324, 1976
- 18) Zung WKK: A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 12 : 63-70, 1965
- 19) Stuss DT, Benson DF (融 道男, 本橋伸高 訳): 前頭葉. 第1版, pp 18, 共立出版, 東京, 1990
- 20) Damasio H, Damasio AR (河内十郎 訳): 神経心理学と病巣解析. 第1版, 医学書院, 東京, 1991
- 21) Lavy S, Melamed E, Cooper G, Bentin S, Rinot Y: Regional cerebral blood flow in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 36 : 344-348, 1979
- 22) Böttcher J, Henriksen L: Regional cerebral blood flow in parkinsonism measured by 133Xenon inhalation and emission computerized tomography. Effect on regional blood flow after levodopa. *Acta Neurol Scand* 65 (Suppl 90) : 284-285, 1982
- 23) Bès A, Güell A, Fabre N, Dupui Ph, Victor G, Géraud G: Cerebral blood flow studied by Xenon-133 inhalation technique in Parkinsonism: loss of hyperfrontal pattern. *J Cereb Blood Flow Metab* 3 : 33-37, 1983
- 24) Globus M, Mildorf B, Melamed E: Cerebral blood flow and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 35 : 1135-1139, 1985
- 25) Henriksen L, Boas J: Regional cerebral blood flow in hemiparkinsonian patients. Emission computerized tomography of inhaled 133Xenon before and after levodopa. *Acta Neurol Scand* 71 : 257-266, 1985
- 26) Martin WRW, Beckman JH, Calne DB, Adam MJ, Harrop R, Rogers JG, Ruth TJ, Sayre CI, Pate BD: Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 11 : 169-173, 1984
- 27) Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, Jones T: Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 35 : 1399-1405, 1985
- 28) 北村 伸, 氏家 隆, 黒木副武, 坂本静樹, 添田敏幸, 飯尾正明, 赫 彰郎: パーキンソン病患者の脳血流と脳酸素代謝についての検討. *脳神経* 40 : 979-985, 1988
- 29) Perlmutter JS, Raichle ME: Regional blood flow in hemiparkinsonism. *Neurology* 35 : 1127-1134, 1985
- 30) Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HN, Robinson RG: Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 28 : 57-64, 1990
- 31) Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, Eberling JL, Nelson-Abbott RA: Cognitive function and regional

cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain* 115 : 521-537, 1992

- 32) 山本 清 : 123I-IMP SPECT による Parkinson 病の知的機能と局所脳血流分布の検討. *臨床神経* 32 : 1-7, 1992
- 33) Sawada H, Udaka F, Kameyama M, Seriu N, Nishinaka K, Shindou K, Kodama M, Nishitani N, Okumiya K : SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 960-963, 1992
- 34) Leenders KL, Wolfson L, Gibbs JM, Wise JS, Causon R, Jones T, Jegg NJ : The effect of L-Dopa on regional blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *Brain* 108 : 171-191, 1985
- 35) Houk JC : Information processing in modular circuits linking basal ganglia and cerebral cortex. In : Houk JC, Davis JL, Beiser DG (eds), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*, pp 3-9, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1995
- 36) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ : Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 181-184, 1992
- 37) Davis PH, Bergeron C, McLachlan DR : Atypical presentation of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 17 : 337, 1985
- 38) 葛原茂樹, 山之内博, 豊倉康夫, 嶋田裕之, 吉村正博 : パーキンソン病様の振戦を主徴とし, 眼球運動麻痺や項部ジストニアを認めなかった進行性核上性麻痺の2剖検例. *神経内科* 34 : 419-421, 1991
- 39) Mark MH, Sage JI, Dickson DW, Schwarz KO, Duboisin RC : Levodopa-nonresponsive Lewy body parkinsonism : clinicopathologic study of two cases. *Neurology* 42 : 1323-1327, 1992

(9. 3. 31 受稿)