

## 失語症と半側空間無視の認知薬物療法

田中 裕\*

**Key Words :**薬物療法, 失語症, 半側空間無視, ドパミン, アセチルコリン  
pharmacotherapy, aphasia, unilateral spatial neglect, dopamine, acetylcholine

失語症の解剖学的検討や、失語症を神経回路網との関係からみた研究は多く見られるが、神経薬理学的な検討は数少ない。現在、失語症のリハビリは、言語訓練が主である。薬物療法が、補助的に失語症のリハビリに効果があるか検討するために、言語を神経薬理学的な関係から検討を行った。Broca 失語症に、ドパミンアゴニストである、bromocriptine を投与すると、呼称能力の改善と保続の減少がみられた。Wernicke 失語症に中枢性コリン系賦活薬の aniracetam を投与すると、呼称能力の改善がみられた。前者の呼称能力の改善は、ドパミン系が、言語を output する際の賦活と開始に重要な関係があることを示唆し、後者は、アセチルコリン系が意味性記憶に重要で、その働きを賦活することで呼称能力の改善をきたしたと推測され、両系は異なる機序で anomia に関係していると考えられた。さらに、半側空間無視(USN)の機序として、運動障害説、注意障害説があり、いずれもがドパミン系との関係があることから、USN の薬物療法にもドパミンアゴニストの有効性が示唆された。

### I. 失語症の薬物療法

今まで、言語と大脳の解剖学的局在との関係をみた研究は多く、さらに言語を神経回路網で説明しようとする報告 (Mesulam, 1990) がみられるようになってきたが、神経伝達物質と言語の関係を論じた論文は少ない。1988 年、失語症患者の流暢性が、ドパミンアゴニストである bromocriptine の投与で改善したという Albert らの報告以来、失語症のドパミン療法が報告されてきた。最近ではアセチルコリン系と失語症の関係も注目されてきている (Tanaka et al., 1997)。

その後、われわれは、言語と神経薬理学的な関係に対し、二つの仮説を提唱してきた。失語症の中核症状の一つである呼称障害 anomia の原因を考えてみると、lexical access への障害、言語記憶の障害、speech output の障害が考えられる。それを、神経薬理学的に解釈すると、その物の名前が思い出せないという記憶との関係を考えるもの、すなわち、アセチルコリン系の関与するものと、名前がわかっていても、output の問題で名前が出てこないもの、つまり運動系との関係であるドパミン系の関与が考えられる。これは、ドパミン系は、言語の output の賦活と開始に重要な関係があり、もう一方のアセチルコリン系は意味性記憶に重要で、両者が別々の機序で anomia に

\*百瀬クリニック (〒 636-0933 奈良県生駒郡平群町下垣内 124) Yutaka Tanaka : Momose Clinic, 124 Shimogaito, Heguri-cho, Ikoma-gun, Nara 636-0933

Pharmacotherapy for aphasia and unilateral spatial neglect.

関係しているというものである。

### 1. Dopamine system

ドパミンと認知機能にはどんな関係があるかということをまとめてみると、ドパミンは、運動と認知系の表出、モチベーション、運動の準備・開始、スピード、より高度な機能を統合したり、並べたりする機能、ワーキングメモリーなどに関係することが推測される。次に、ドパミンと言語について考えてみる。われわれの仮説は、ドパミン系は、会話の開始 (initiation) と構音 (articulation)，つまり言語の output を介して呼称に関係するというものである。

#### a. 解剖学的データ

少なくとも三つの経路 (striatonigral, mesocortical, mesolimbic dopaminergic system) が言語に関係し、この系は中脳被蓋から、尾状核、基底核、皮質（特に補足運動野を含む前頭葉）や辺縁系に投射している。補足運動野と言語についての研究は数多くある。Penfield ら (1954) は、補足運動野と下運動皮質が言語の產生に重要であることを指摘していた。Lüders ら (1991) は、皮質に電極を植え込む研究で、補足運動野に刺激を与え、弱い刺激では、会話が遅くなり、anomia が生じ、高頻度刺激では、speech arrest がみられることを見出した。Wise ら (1991) は、前頭葉の賦活が後方言語野（特に Wernicke 野）からの言語情報を引き出す過程に関係していると報告している。

中脳皮質ドパミン系は、dorsofrontal 領域に多く分布し、ここは上述したように、会話の開始に関係していることから、ドパミンと言語の関係が示唆される。さらに CT による検討で、subcallosal fasciculus（補足運動野と前帯状回をつなぐ線維が通る）の病変が非流暢性失語をきたすことが指摘されている (Naeser et al., 1989)。Striatonigral system は会話の開始と維持に重要な働きを担っている。Striatonigral system と mesolimbic system は種特異性の motivational behavior にとって重要であり、striatum や視床

の病変が会話や言語の異常をきたすことはよく知られている (Bachman et al., 1984)。

以上のことから、会話や言語に二つのドパミン系が関係している可能性が推測される。ひとつは、mesocortical projection で、この系は言語の形成にとって重要であること、もうひとつは striatonigral and mesolimbic system で、この系は会話を含む行動や運動の開始に重要な役割を果たしている。

#### b. 臨床データ（表 1）

言語とドパミンとの関係の論文は古くからある。Bachman ら (1990) が失語症の薬物療法をまとめているが、歴史的にみると、最も古いものに、cashew nut (Anacardium) があり、その後、催眠療法、amytal, caffeine, dibazol, phenamine, glutamic acid などが続く (Linn, 1947; Solomonovici et al., 1962; Mimura et al., 1997)。Gheorghita ら (1977), Voinescu らは (1978)，失語症の薬物療法として、失語症患者に pyrithioxine, lucidril, acetylsalicylic acid, ephedrine, caffeine をそれぞれ投与し、失語症の症状（復唱、呼称、読み、書字、認知、総合点）を検討した。その結果、異なる言語の要素には異なった薬物が有効であることがわかった。その中で、caffeine は認知のすべての点で最も効果的であったが、その効果は長く続かなかった。一方、pyrithioxine が失語症には最も効果があった。彼らはその効果は、皮質の代謝の亢進にあると推測したが、その他の研究では、pyrithioxine は中枢神経系のドパミン系の活性を高めることが指摘されている (Stoica et al., 1972)。アメリカでは、Benson (1970) が dextroamphetamine を失語症患者に投与して効果があったとし、Samuels は L-dopa/carbidopa の合剤を非流暢性失語患者に投与し、その有効性を報告している。

1988 年、Albert らが、ドパミンアゴニストである bromocriptine を超皮質性運動失語の 62 歳の患者に投与して、薬剤投与前、投与中、投与中止後に言語機能を評価した。その結果、会話の開始や休止を含む流暢性が改善した。この報告が最

表1 これまでの失語症・言語に対するドパミン系賦活薬の報告

報告者	薬剤	対象	改善した言語機能
Linn	sodium amyral	BI	vocabulary, word of choice
		V	fluency, attention
Bergman	sodium amyral	V etc	fluency*
Solomonovici	imipramine	A	language
Kryshova	cafein	A	language
Gheorghita	pyritthione lucidril acetylsalicilic acid caffeine ephedrine	A	repetition, naming reading, writing reception
Tanaka	L-dopa	A	naming, fluency
Albert	bromocriptine	A	intiation, naming, fluency
Sabe	bromocriptine	A	fluency
Gupta	bromocriptine	A	fluency
Walker-Watson	amphetamine	A	language
Liebson	L-dopa & bromocriptine	BI	dysarthria

\*many patients felt they were more fluent.

BI: 脳損傷, V: 脳血管障害, A: 失語症

近の失語症の薬物療法の幕開けとなり、その後、同じグループの Bachman ら (1988) が mixed anterior aphasia と重度 Broca 失語患者に bromocriptine を投与して、失語症検査バッテリーでは有意な改善は得られなかつたが、日常会話の改善が見られた2例を報告した。Gupta ら (1992) は、2例の非流暢性失語患者に bromocriptine を投与後、流暢性の改善が見られたことを報告した。Sabe ら (1992) の報告でも、中等度の非流暢性失語患者を対象に、bromocriptine を 30 mg~60 mg/日投与したところ、言語機能が改善している。Walker-Batson ら (1991) は、d-amphetamine の投与で、失語症患者の言語機能の改善を示した。

日本では、1991年、われわれが L-dopa の投与で5例の失語患者のうち3例で語の列挙の成績が改善し、家族とのコミュニケーションがとりやすくなつたことを報告した。その後、その効果には限界があることも示した(田中ら、1993)。

このように、多くの薬剤はカテコラミンの活性を賦活するもので、言語機能の改善とドパミン系とが関係があることが推測される。この所見は、ドパミン系が言語機能とりわけ、呼称と会話の開始に重要な関係があることを示唆している。

しかし、否定的な論文があることも重要なことである。1994年、Small はこれまでの失語症の薬物療法の報告は、方法論的に薬理学的に問題があることを指摘した。MacLennan ら (1990) は、bromocriptine の placebo-controlled study を行ったところ、有意な効果はなかったと結論している。Gupta ら (1995) は、bromocriptine の研究を続け、bromocriptine の単独投与では有意な効果はなく monotherapy は推奨できないとしているが、この研究では20例中8例が5年以上経過した慢性期に投与しており、ここに問題がありそうである。さらに同年、Sabe ら (1995) も追加研究で、bromocriptine を1日 60 mg 投与したが、有意な効果がなかつたことを指摘している。しかし、この投与量では bromocriptine がドパミンアゴニストとして働くよりドパミンアンタゴニストとして働いている可能性がある。事実この論文では、3.5 mg の投与では pause と Boston Naming Test の成績の改善をみている。

#### c. Broca 失語症の anomia に対するドパミンアゴニストの効果

ここに、われわれの最近のデータを示す。われわれの仮説に基づいて、word production sys-

temつまり initiation と activation の障害が主である, Broca 失語症に限定し, bromocriptine の効果をみた。対象は, 10 例の Broca 失語患者で, 方法は無作為, 検者・被検者の二重盲検法, bromocriptine とコントロール薬 (nilvadipine) のクロスオーバー試験を施行した。各薬剤 4 週間投与, 両者の間には 4 週間の休薬期間を設け, 薬剤投与前後に神経心理学的検査を施行した。検査項目は, 言語検査として Western Aphasia Battery (WAB), Boston Naming Test (BNT), Action Naming Test, カテゴリー (動物名と野菜) と語頭音 (「か」と「た」で始まる名詞) による語の列挙数 (それぞれ 1 分間に列挙した数の平均) を数えた。非言語検査として, Wechsler Memory Scale (WMS), 文字の pointing span, 5 物品の視覚性記憶検査, 運動速度の検査を施行した。

Bromocriptine を投与した時は, 語頭音・カテゴリーでも有意に語の列挙数が増加したが, コントロール薬剤では増加が見られなかった。WAB による失語の重症度と語の列挙数の関係をみると, 失語症状が軽度な症例で語の列挙数が増加した。BNT での呼称数は, bromocriptine 投与時に有意に増加し, WAB の成績が良好なものほど, 呼称数の増加がみられた (図 1)。つまり, 失語の重症度が軽度な症例で bromocriptine が有効であることが推測された。保続との関係をみると (図 2), bromocriptine 投与後, 保続も有意に減少し, 保続が減少した症例で, BNT の呼称数が増加したが, 錯語とは関係がなかった。

保続と呼称の関係はいろいろ報告されているが, 一般的に言語性保続は呼称する言語過程の中斷と関係し, その保続は目標語に意味的に関連したものが出るといわれている。これまで, ドパミン系と保続の関係は, 痴呆患者や失語症での検討があり (Imamura et al., 1998; Sandson J & Albert ML, 1987), ドパミン系を刺激すると, 注意力が改善され, 保続が減少するという仮説, ドパミンがワーキングメモリーに関係し, それが単語の引き出し, さらに保続に関連するという仮説が考えられている。

Broca 失語に対するドパミンアゴニスト療法

をまとめると, 一つは軽症の Broca 失語の呼称能力を有意に改善させること, 二つ目は, その保続の改善が呼称能力の改善と関係があることが推測された。

それでは, ドパミンと言語の関係はどこにあるかという疑問ができる。ドパミンは, 直接一次言語中枢である, Broca 野, Wernicke 野に働くのではなく, 言語に関してドパミン系の働く一番重要な場所は, 補足運動野と考えられる。左補足運動野が障害されると超皮質性運動失語をきたすことはよく知られている。補足運動野はそのネットワークを通じて会話の開始 (speech initiation), 流暢性 (speech fluency), 会話の量 (speech volume), 構音 (articulation) のコントロール, speech motor planning に重要な場所と考えられ, そのネットワークに最も関係しているのがドパミンである (Tanaka & Bachman, 2000)。

## 2. Acetylcholinergic system

Mesulam は, Wernicke 野は, 神経一言語回路網の semantic-lexical pole に位置していると考えた (Mesulam, 1990)。Anomia は失語症の中核症状であるが, 失語のタイプによって anomia をきたす機序は異なると考えられる。われわれは, Wernicke 失語の anomia は記憶の回路と共に通の回路の異常によるものと推測している。つまり, Wernicke 失語の anomia はアセチルコリン系の障害によるものと考えている。

アセチルコリン系が言語に関係するという根拠はいくつかある。Anomia は, アルツハイマー病で見られる症状で, アルツハイマー病では Choline acetyltransferase 活性が低下している (Amaducci et al., 1981; Sorbi et al., 1984)。Anomia と言語記憶の低下が左側頭葉の障害でおこる (Albert, 1989; Milner, 1978)。Choline acetyltransferase 活性が右側頭葉よりも左側頭葉 (言語野がある) で高い (Amaducci et al., 1981; Sorbi et al., 1984)。抗コリン薬である scopolamine を健常者に投与したら, 注意力や記

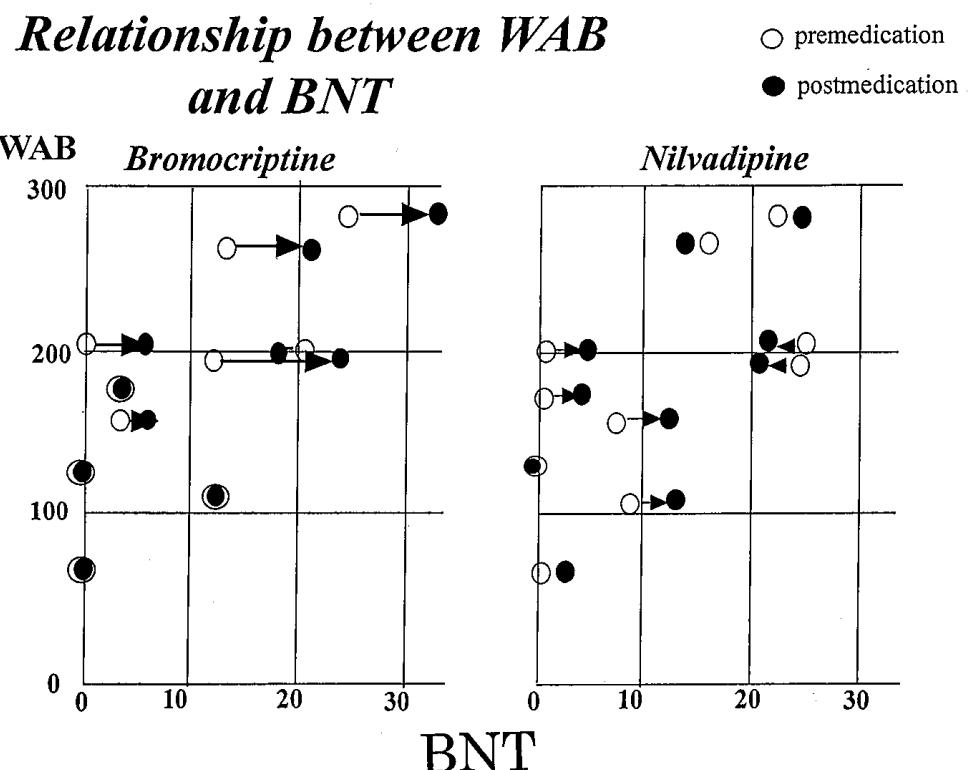


図1 Broca失語の呼称能力に対するbromocriptineの効果  
—WABとBoston Naming Test (BNT) の関係—  
WABの成績が良好なほど、BNTの改善が良好なことがわかる。

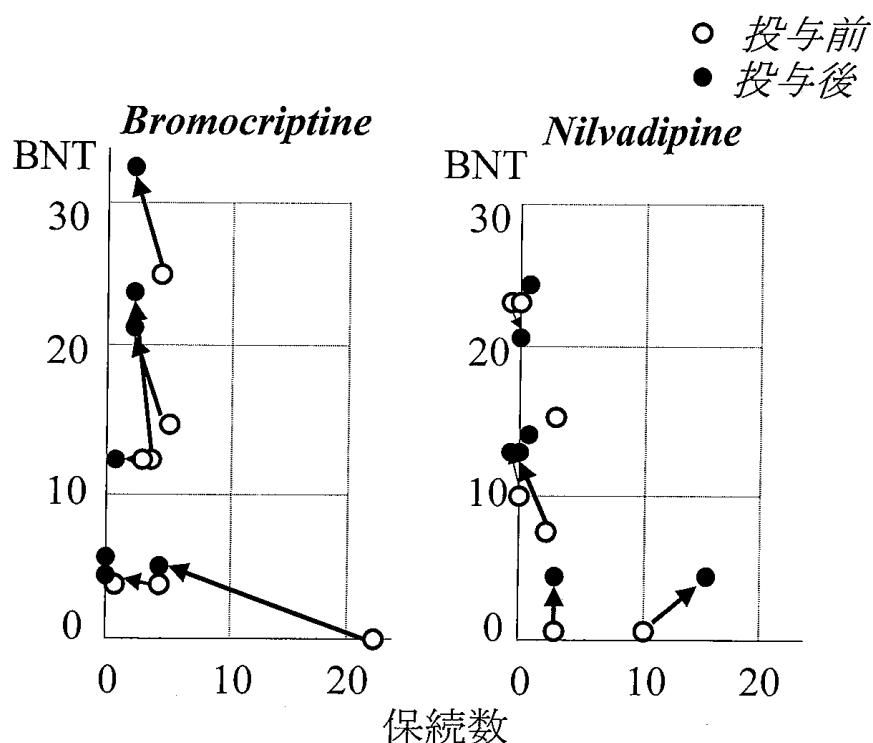


図2 保続と呼称能力の関係 (Broca失語に対するbromocriptine投与)  
保続が減少した症例に、呼称数 (Boston Naming Test) の増加がみられた。

憶障害だけでなく読みや綴り、語の列挙、呼称の成績が低下した (Aarsland et al., 1994)。逆に physostigmine (脳内のアセチルコリン濃度を高める薬剤) を投与すると、喚語困難の改善や呼称能力の改善がみられている (Cohen & Wurtman, 1975)。このように、呼称能力には発話の開始 (ドパミン系の関与) に関するものだけでなく、記憶に依存するものがあり、それがコリン系の関与であると推測している。

#### a. 解剖学的データ

Fedio らは (1974), てんかん患者の術中刺激で、側頭葉後部-頭頂葉を刺激すると呼称障害が増悪することを見出している。このことから、呼称に関係する部位が左上側頭葉後部、記憶に関係する部位が上側頭葉中部と頭頂葉下部で、呼称に関係する部位と記憶に関する部位とは近接していることがわかる。

#### b. 臨床データ (表 2)

コリン系薬剤と言語の関係について論じた論文は少ない。

Luria は (1969), galanthamine を使用し、言語機能が改善したことを報告し、その機序として、galanthamine が脳幹網様体と皮質の活性を高めたためと推測している。Luria に続いて Stolyarova は (1978), piracetam を失語症患者に投与し 35 例中 20 例で会話と言語が改善したことを見出している。Moscowitch らは (1991), ameridine で semantic aphasia 患者の聴覚理解と呼称能力の改善を示した。ドイツでは、Willmes らが (1988), piracetam 投与で失語症患者の言語能力が改善したことを報告している。わが国では樺沢らが (1994), bifemelane を投与することで失語症患者 4 例の言語機能が改善し、全例左半球の脳血流が増加していることを SPECT で示している。さらにわれわれも、bifemelane 投与で、失語症患者の呼称能力の改善を報告している (Tanaka, et al., 1997)。痴呆患者では、アルツハイマー病患者に tacrine を投与し、語想起がよくなつたことの報告がみられる (Farlow et al., 1992)。さらに、われわれも、脳血管性痴呆

患者に CDP-choline 1000 mg を 1 週間投与し、語の列挙が改善したことを認めている (田中ら, 1994)。健常者での検討では、Aarsland らが (1994), 22 人の健常人に抗コリン薬である scopolamine を投与し、読みや綴り、流暢性、呼称の能力の低下を見出し、それは dose-dependent に成績が低下していくことを示した。Dubois らは (1990), 抗コリン薬を投与した群とコントロール薬剤を投与した群を比較したところ、抗コリン薬投与群で、言語テスト、数唱、WCST の成績が有意に低下したことを示し、抗コリン薬の投与が学習・記憶に何らかの関与をしたものと推測している。

#### c. Wernicke 失語症の anomia に対するコリン系賦活薬の効果

記憶との関係による anomia を検討するためには、対象を Wernicke 失語に限って、コリン系の薬剤の有効性を検討した。対象は、Wernicke 失語 8 例 (48~79 歳、平均 69 歳), aniracetam (centrally cholinergic agent) とコントロール剤 (nilvadipine) を 4 週間投与した。方法は、無作為、検者・被検者の二重盲検法、aniracetam とコントロール薬のクロスオーバー試験を実施した。各薬剤 4 週間投与、両者の間には 4 週間の休薬期間を設け、薬剤投与前後に神経心理学的検査を実施した。検査項目は、言語検査として Western Aphasia Battery (WAB), Boston Naming Test (BNT), Action Naming Test (ANT), カテゴリー (動物名と野菜) と語頭音 (「か」と「た」で始まる名詞) による語の列挙数 (それぞれ 1 分間に列挙した数の平均) を数えた。非言語検査として、Wechsler Memory Scale (WMS), 文字の pointing span, 5 物品の視覚性記憶検査、運動速度の検査を実施した。

Aniracetam 投与後、軽度失語症群で BNT, ANT, 語の列挙 (カテゴリー) の有意な増加と、保続の有意な減少をみた。その他の項目には、有意な変化はなかった (図 3)。

この研究では、Wernicke 失語の呼称能力をコリン系薬剤の投与で、有意に改善することがわかつたが、予想に反して、言語性記憶の改善はな

表2 これまでの失語症・言語に対するコリン系賦活薬の報告

報告者	薬剤	対象	改善した言語機能
Luria	galantamine	A	articulation, paraphasia fluency, aphonia
Scolyarova	piracetam	A	speech, language
Moscowitch	ameridin	A	naming, comprehension
Willmes	piracetam	A	language
Tanaka	bifemelane	A	naming
Tanaka	CDP-choline	VD	naming, digit span fluency
Kabasawa	bifemelane	A	fluency, naming, comprehension
Farlow	tacrine	AD	naming, word finding, language
Jacob	physostigmine	M	naming

A:失語症, VD:血管性痴呆 AD:アルツハイマー病 M:記憶障害

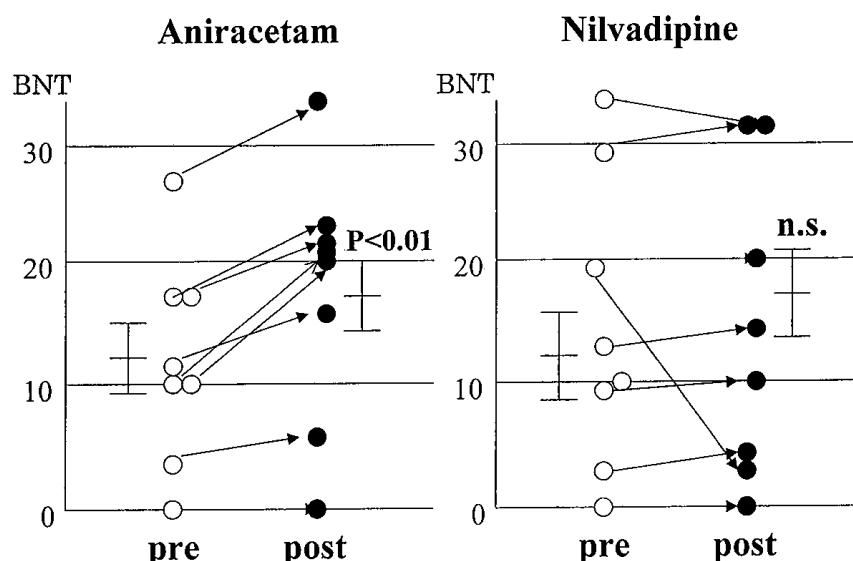


図3 Wernicke失語の呼称能力 (Boston Naming Test) に対する aniracetam の効果

Aniracetam 投与前後で、呼称数が有意に増加している。

BNT : Boston Naming Test, pre : 投与前, post : 投与後

かった。

#### d. アセチルコリンと言語

アセチルコリン系は左側頭葉と密接な関係がある。左側頭葉の言語機能は、音韻 (phonemic word sound) を単語の意味へ結びつける過程を含む。ここが障害されると anomia が生じる。さらに、左側頭葉は、前頭葉と頭頂葉の言語関連野に feed-forward にも feed-back にも結びつき、

言語の自己修正が働くかず、錯語や保続をきたす。コリン系刺激薬剤と言語との関係は、いくつかの可能性があげられる。ひとつは、皮質の活性化をきたし、phonemic strings と semantic meaning のマッチングをよくする。二つめは、側頭葉と前頭葉あるいは頭頂葉との結び付けを改善する。三つめは海馬のコリン系ニューロンの働きを強化し、その結果として記憶の働きをよくして、呼称を改善する。四つ目は、前頭葉の言語関連野の働

きに影響する。つまり、言語の產生（発語の開始を含む）、注意メカニズム（探索を含む）、いわゆるワーキングメモリーに働くという考え方である（Tanaka & Bachman, 2000）。

### まとめ

われわれは言語関連皮質・皮質下にある言語のセンターは、ドパミン系とアセチルコリン系、あるいはその両者の影響があるのではないかと推測している。補足運動野はドパミン系の中心野であり、会話の開始に重要な部位で、側頭葉はアセチルコリン系の中心部位で、記憶に関連して単語の引き出しに関係していると仮定している。もちろんその両者がそれぞれ別々に働いているのではなく、その相対的なバランスが重要になってくるものと推測している。

これまでに、失語症患者を対象に薬物が効果があったという報告と、そうでなかったという報告があるが、それはなぜであろうか。われわれは以下の要因を考えた。まず、使われている薬剤が神経伝達物質に影響することで、そのレセプターの感受性や分布、数に個人差が大きいため、個人個人によって、もっとも効果のある至適投与量が異なる可能性があげられる。次に病変部位の問題がある。言語野そのものを障害している時は効果が少ないとされる。病変の大きさでは、病変が大きくて、ニューロンやシナプス後のレセプターの障害が強ければ当然効果が少ないものと考えられる。そのほか、病変数やアルツハイマー病の合併などがあればその効果は少ないものと考えられる。つまり変性疾患であると、薬剤が働くレセプターそのものの数が減少して、作用する場所がないと考えられる。

## II. 半側空間無視に対する薬物療法

半側空間無視（USN）に対する薬物療法の報告は少ない。その原因の一つはまだUSNの機序がはっきりしていないためである。

Heilmanは（1985），intentionの調節にドパミン系が重要であることを強調している。Intentionの障害の代表例が、上行性ドパミンニュート

ロンの変性であるパーキンソン病である。動物実験では、上行性ドパミン系の一側性病変で一側性無視をきたし、ドパミン系の刺激によって行動を起こさせることや、ラットの視床下部の両側性病変で無動状態になることがわかっている（Cohen et al., 1975）。さらに一側左病変が一側の無視の原因になる。同様に、中脳のドパミン線維の起始部の障害でも一側性の無視をきたす。さらに、動物実験であるが、上行性ドパミン線維や被核の一側性の刺激で、刺激と反対側を向くことや、ラットの上行性ドパミン線維の病変で無視に似た行動の異常がみられることがわかっている（Marshall, 1971）。実験的に、ラットの間脳のドパミン系を6-OHDAで傷害を与えると sensory inattentionをきたし、刺激と反対側の無視をおこすという報告もある（Marshall, 1979）。臨床的には、両側無視であるとされる無動性無言や abuliaの症例に bromocriptineを投与して改善したという報告があり（Ross ED & Stewart RM, 1981； Tanaka et al., 1993； Hurford et al., 1998），これらのことから、半側空間無視にドパミンアゴニストが有効である可能性が推測される。

これまでのUSNの薬物療法の報告例をまとめると、ドパミンとの関係が多く見られる。臨床的には、右利きの右半球脳卒中患者でUSNのある4例を対象に、2mgのapomorphineを皮下に投与して、USNが改善したという報告や（Geminiani et al., 1998），Fleetら（1987）の報告は、2例の無視の患者にbromocriptineを投与して、2例とも神経心理学的検査の改善をみている。日本でも、岩淵ら（1989）が、USN患者にbromocriptineを投与して、12例中3例において、ADL上の改善を認め、Albert線分抹消試験、立方体と複雑図形の模写で有意な改善を示し、bromocriptineがUSNに対して効果が期待されるとしている。Hurfordらは（1998），bromocriptineをUSNの患者に投与して、その有効性を報告した。Bromocriptineや apomorphineなどのドパミン系刺激薬剤は、USNの premotor componentの一部に影響する。他に、武田ら（1984）は、USN患者にthyroid hor-

mone releasing hormone (TRH) を投与して、4例中1例のUSNに対してやや有効であったとしている。その機序としては、大脳辺縁系の障害によるinattentionをTRHが改善すると推測している。

ドパミンとUSNの関係は、ドパミンが非特異的な皮質の覚醒系に働いてUSNを改善させたのではなくて、ドパミン系とexploration of space neural circuits(空間操作の関係する系)との関係を述べる説、運動障害説との関係、注意障害と基底核の関係を述べる説がある。この中で、運動障害説は、USNが障害された脳の反対側へ向かう運動の開始が遅れるのが原因であるとする説で、ドパミンによって運動の開始が改善されるとする。注意障害説は、USNが低下した注意機能や刺激への反応性の低下によって生じるとする説で、ドパミンはこれらを改善するとされている。

ただし、失語症と同様、動物実験ではdose-response curveはえられず、非ドパミンニューロンの障害も無視や重症度、期間に関係していることがわかっている。

### まとめ

ドパミンだけが、あるいは、アセチルコリンだけが言語や半側空間無視、あるいは大脳高次機能に関係しているのではなくて、様々な神経伝達物質が組み合わさっているものと推測するのが当然である。さらに、この薬物療法が、現在の失語症の言語訓練やその他の大脳高次機能障害のリハビリにかわるものではないことは言うまでもない。しかし、薬物療法はそれの補助になりうる可能性がある。今後、個人個人によって異なる効果にどう対処するか、薬物を単剤でするのではなくて、多剤併用でいくとき、その割合をどうするかなどが検討課題になってくる。

### 文 献

- 1) Aarsland D, Larsen JP, Reinvang I, et al.: Effects of cholinergic blockade on language in healthy young women: implications for the cholinergic hypothesis in dementia of the Alzheimer type. *Brain* 117 : 1377-1384, 1994
- 2) Albert ML, Bachman DL, Morgan A, et al.: Pharmacotherapy for aphasia. *Neurology* 38 : 877-879, 1988
- 3) Albert ML: The role of perseveration in language disorders. *J Neurolinguistics* 4 : 471-478, 1989
- 4) Amaducci L, Sorbi S, Albanese A, et al.: Choline acetyltransferase (ChAT) activity differs in right and left human temporal lobes. *Neurology* 31 : 799-805, 1981
- 5) Bachman DL & Albert ML: The dopaminergic syndromes of dementia. In *Brain Pathology*, ed by Pilleri G, and Tagliavini F, Vol I, 1984, pp. 91-113
- 6) Bachman DL & Morgan A: The role of pharmacotherapy in the treatment of aphasia: Preliminary results. *Aphasiology* 2 : 225-228, 1988
- 7) Bachman DL, Albert ML: The pharmacotherapy of aphasia: historical perspective and directions for future research. *Aphasiology* 4 : 407-413, 1990
- 8) Benson DF: Presentation 10. In *Behavioral changes in cerebrovascular disease*. ed by Benton AL, Harper & Row, New York, 1970 : p. 77
- 9) Cohen EL & Wurtman RJ: Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration. *Life Aci* 16 : 1095-1102, 1975
- 10) Corwin JV, Burcham KJ & Hix GI: Apomorphine produces an acute dose-dependent therapeutic effect on neglect produced by unilateral destruction of the posterior parietal cortex in rats. *Behavioral Brain Research* 79 : 41-49, 1996
- 11) Cummings JL: Frontal-subcortical circuit and human behavior. *Arch Neurol* 50 : 873-880, 1993
- 12) Dubois B, Bernard P, Lhermitte F, et al.: Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 28 : 117-121, 1990
- 13) Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al.: A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* 268 : 2523-2529, 1992
- 14) Fedio P & Van Buren JM: Memory deficits during electrical stimulation of the speech cortex in conscious man. *Brain and Language* 1 :

- 29-42, 1974
- 15) Fleet WS, Valenstein E, Watson RT & Heilman KM : Dopamine agonist therapy for neglect in humans. *Neurology* 37 : 1765-1770, 1987
  - 16) Geminiani G, Bottini G & Sterzi R : Dopaminergic stimulation in unilateral neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 : 344-347, 1998
  - 17) Gheorghita N : Immediate effects of neurodynamic substances on verbal performance in the treatment of aphasia. *Rev Roum Med Neurol Psychiatr* 15 : 95-101, 1977
  - 18) Gupta SR & McCoag AG : Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. *Arch Phys Med Rehabil* 73 : 373-376, 1992
  - 19) Gupta SR, McCoag AG, Scolaro C, et al. : Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. *Neurology* 45 : 2170-2173, 1995
  - 20) Heilman KM, Watson RT & Valenstein E : Neglect and related disorders. In *Clinical Neuropsychology*, ed by Vinken PJ, Valenstein E, Oxford Univ Press, New York, Oxford, 1985, pp 243-293
  - 21) Hurford P, Stringer AY & Jann B : Neuropharmacologic treatment of hemineglect : a case report comparing bromocriptine and methylphenidate. *Arch Phys Med Rehabil* 79 : 346-349, 1998
  - 22) Imamura T, Takanashi M, Hattori N, et al. : Bromocriptine treatment for perseveration in demented patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 12 : 109-113, 1998
  - 23) 岩淵 定, 上司郁男, 吉山容正, 横山 厳, 宮森孝史 : 脳卒中患者の半側空間無視に対する dopamine agonist 療法の試み. *脳卒中* 11 : 719, 1989 (abstract)
  - 24) 樺沢秀洋, 松原充隆, 紙本 薫, ほか : セレポート (塩酸ビフェメラン) の脳循環に及ぼす影響. *Geriatric Medicine* 30 : 525-533, 1992
  - 25) Linn L : Sodium amyta in treatment of aphasia. *Arch Neurol Psychol* 58 : 357-358, 1947
  - 26) Lüders H, Lesser RP, Hann J, et al. : Basal temporal language area. *Brain* 114 : 743-754, 1991
  - 27) Luria AR, Naydin VL, Tsvetkova LS, et al. : Restoration of higher cortical function following local brain damage. In *Handbook of clinical neurology*, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, Vol 3. Disorders of higher nervous activity. Amsterdam, North Holland Publishing, 1969, pp 368-433
  - 28) MacLennan DL, Nicholas LE, Morley GK, et al. : The effects of bromocriptine on speech and language function in a man with transcortical motor aphasia. In *Clinical Aphasiology*, ed by Prescott TE, Santa Fe, 1990, pp 145-155
  - 29) Marshall JF, Turner BH & Teitelbaum P : Sensory neglect produced by lateral hypothalamic damage. *Science* 174 : 523-525, 1971
  - 30) Marshall JF : Somatosensory inattention after dopamine-depleting intracerebral 6-OHDA injections : spontaneous recovery and pharmacological control. *Brain Res.* 177 : 311-324, 1979
  - 31) Mesulam MM : Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 28 : 597-613, 1990
  - 32) Milner B : Clues to the cerebral organization of memory. In *Cerebral Correlates of Conscious Experiences*, ed by Brusser PA, Rougeul-Brusser A, Elsevier, Amsterdam, 1978, pp. 139-153
  - 33) Mimura M, Albert ML & McNamara P : Towards a pharmacotherapy for aphasia. In *Handbook of Neurological Speech and Language Disorders*, ed by Kirshner HS, Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 1995, pp. 465-482
  - 34) Moscowitch L, McNamara P & Albert ML : Neurochemical correlates of aphasia. *Neurology* 41 (suppl 1) : 410, 1991
  - 35) Naeser MA, Palumbo CL, Helm-Estrabrooks N, et al. : Severe non-fluency in aphasia : Role of the medial subcallosal fasciculus plus other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 112 : 1-38, 1989
  - 36) Penfield W & Jasper H : *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown, Boston, 1954
  - 37) Ross ED & Stewart RM : Akinetic mutism from hypothalamic damage : successful treatment with a dopamine agonist. *Neurology* 31 :

- 1435-1439, 1981
- 38) Sabe L, Leiguarda R & Starkstein SE : An open -label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 42 : 1637-1638, 1992
- 39) Sabe L, Salvarezza F, Cuerva G, et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 45 : 2272-2274, 1995
- 40) Sandson J & Albert ML : Perseveration in behavioral neurology. *Neurology* 37 : 1736-1741, 1987
- 41) Small SL : Pharmacotherapy of aphasia : a critical review. *Stroke* 25 : 1282-1289, 1994
- 42) Solomonovici A, Fradis A, mihallescu L, et al. : Tratamentul cu imipramina in afrazile de origine vasculara. *Stud Cerc Neurol* 7 : 257-263, 1962
- 43) Sorbi S, Bracco L, Piacentini S, et al. : Chemical lateralization in human temporal cortex. *Monographs Neural Science* 11 : 157-162, 1984
- 44) Stoica E, Stefanescu E & Gheorghiu M : The restoration of the reactivity of higher autonomic centers by pyritohoxine administration in cerebral infarct patients. *Europ Neurol* 7 : 348-363, 1972
- 45) Stolyarova L, Kadykov A, Kistenev B, et al. : In Nootropil in Neurological and Psychiatric Practice : Materials of a Symposium, ed by Babayan EA, Lebedeva NV, Rudenko GM, et al, The role of piracetam in complex rehabilitation therapy of patients with residual manifestations of a cerebral stroke, Moscow, 26 May, 1978
- 46) 武田克彦, 作田 学, 杉下守弘, 種村 孝 : 半側空間無視の薬物療法の試み. *臨床神経* 24 : 1323, 1984 (abstract)
- 47) 田中 裕, 津田光徳, 宮崎真佐男, ほか : 失語症患者への L-dopa 療法について. *神経内科*, 34 : 532-534, 1991
- 48) 田中 裕, 宮下孟士, 宮崎真佐男, ほか : 失語症患者の予後と髄液 HVA 濃度の経時的変化との関係. *神経内科*, 38 : 42-46, 1993
- 49) Tanaka Y, Bachman DL & Miyazaki M : Pharmacotherapy for akinesia following anterior communicating artery aneurysm hemorrhage. *Jpn J Med* 32 : 641-643, 1993
- 50) 田中 裕, 峰松一夫, 平野照之, ほか : Cystidine diphosphate choline 投与による痴呆患者の脳血流量の急性変化と知的機能の変化. -An  $H_2^{15}O$ -PET study-. *臨床神経* 34 : 877-881, 1994
- 51) Tanaka Y, Miyazaki M & Albert ML : Effect of increasing cholinergic activity on naming in aphasia. *Lancet* 350 : 116-117, 1997
- 52) Tanaka Y & Bachman L : Pharmacotherapy of aphasia. In *Neurobehavior of Language and Cognition. Studies of normal aging and brain damage*, ed by Conner LT & Obler LK. Kluwer Academic Publishers, Boston-Dordrecht-London, 2000, pp 159-176
- 53) Voinescu I & Gheorghita N : Tratamentul afraziel cu imipramina. *Neurol Psihiat Neurochir (Bucharest)* 18 : 423-430, 1973
- 54) Walker-Batson D, Devous M, Curtis S, et al. : Response to amphetamine to facilitate recovery from aphasia subsequent to stroke. *Clin Aphasiology* 21 : 137-143, 1991
- 55) Willmes K, Huber W, Poeck K, et al. : Die Wirkung von Piracetam bei der logopädischen Intensivtherapie von chronisch aphasischen Patienten. In *Sonderdruck ans Wirlumgen und Wirksamkeit von Nootropika*, ed by Von Helmchen, Springer-Verlag, Berlin, 1988, pp 177-187
- 56) Wise R, Chollet F, Hadar U, et al. : Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 115 : 1803-1817, 1991