

塩酸ドネペジルと在宅テレビゲーム訓練により言語性ワーキングメモリ容量の改善が認められた頭部外傷後遺症の一例

加藤元一郎¹⁾ 斎藤 文恵¹⁾ 立石 雅子²⁾ 新藤恵一郎²⁾ 鹿島 晴雄¹⁾

はじめに

頭部外傷後、微細ではあるが明らかな脳機能障害を呈した若年男性に対して、認知薬物療法と認知訓練を施行した。本例は、復職中のケースであり通常の業務はなんとか行うことができていたが、仕事の速度や効率が病前より低下していることに悩んでいた。ほぼ完全に病前の能力に復帰したいという患者本人の強い要望と妻からの他覚的な意見に基づき、認知薬物療法と認知訓練とが計画された。

1. 症 例

症例は39歳、男性、大学卒業後、出版業に携わる。1999年7月3日、交通事故による頭部外傷により意識障害を示し、某院入院。CT上、左側頭頂葉を中心とした外傷性クモ膜下出血を認める。病初期、軽度の失語、注意障害、健忘を認めるが、徐々に改善し、言語も知的機能もほぼ実用レベルとなり、2000年10月より復職。2000年12月に当科初診。初診時(受傷後18ヵ月)における臨床的神経心理学症状を表1に示す。固有名

詞を中心とした語想起障害、文の軽度の理解障害、計算障害、漢字に目立つ軽度の失書、言語性ワーキングメモリの障害、語やアイデアの流暢性の障害、エピソード記憶の検索における明晰度の障害が認められた。明らかな手指失認と左右見当識障害は認められないものの、軽度のゲルストマン症候群を核とした認知障害と考えられた。精神症状としては、明らかな異常は認めず、うつ状態も存在しなかった。

受傷後18ヵ月におけるCTおよびMRI所見では、明らかな異常を認めなかった。図1にMRI画像(T1強調画像)を示す。

2. 神経心理学的所見

表2と3に、受傷後2-3ヵ月(1999.8~10月)と受傷後18ヵ月(2000.10~11月)における神経心理学検査の成績を示す。病初期より、知的機能や前頭葉機能に関する検査の結果は良好であり、受傷後18ヵ月において、注意機能および長期記憶(特に言語性記憶)の回復が認められている。また、表4に、受傷後18ヵ月におけるワー

表1 発症後18ヵ月における症状

- | |
|--|
| 1) 固有名詞が想起できない |
| 2) 長くて複雑な文章(複文など)が理解しにくい |
| 3) 暗算障害 |
| 4) 軽度の失書(漢字の書き間違い) |
| 5) 仕事の処理速度が遅く、一度に多くのことを処理できない
(特に、何かをしながら別のことを同時に行うことができない) |
| 6) スマートで適切な文章表現や会話が浮かばない |
| 7) 過去の出来事のイメージが鮮明に想起できない |

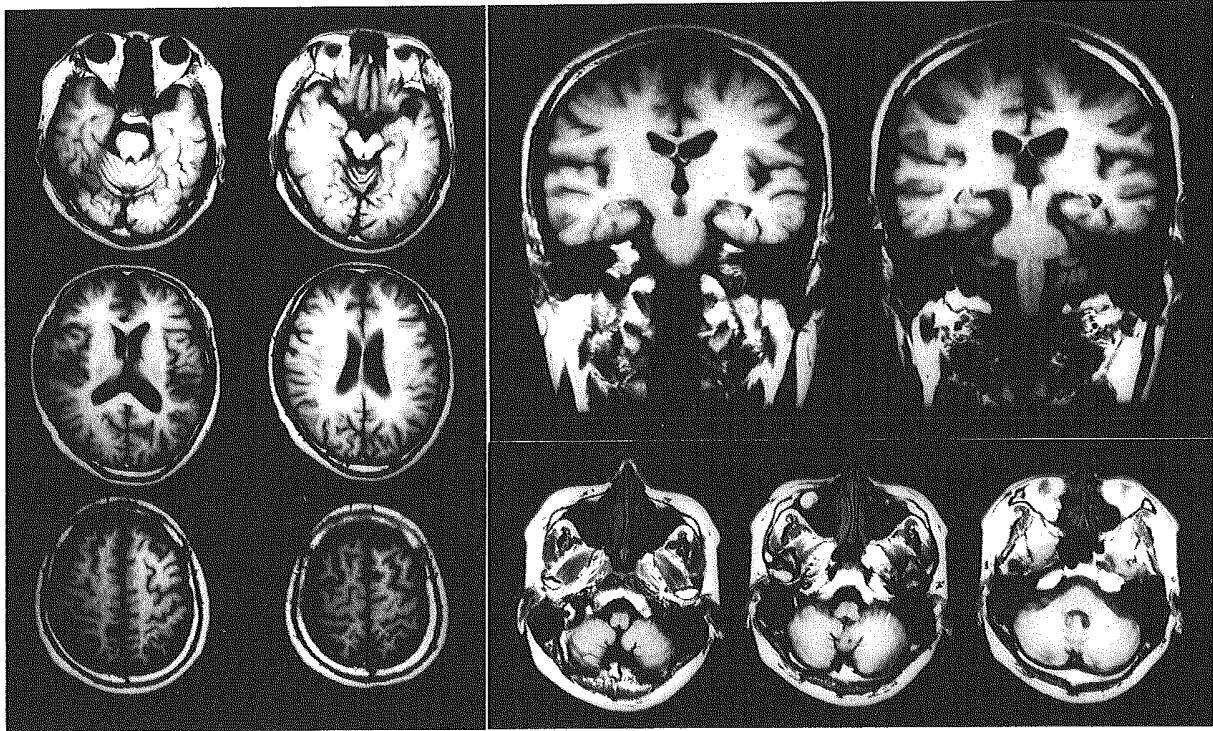


図1 症例のMR画像 (T1強調画像)

表2 受傷後2-3ヵ月 (1999.8~10月) と受傷後18ヵ月 (2000.10~11月) における神経心理学検査の成績 (1)

		神経心理学的評価 (1)	1999.8~10月	2000.10~11月
言語・計算	低頻度語呼称成績		25/30	30/30
	SLTA 計算		5-3-3-5	5-5-5-5
知的機能	WAIS-R	VIQ	117	117
		PIQ	93	100
	Kohs 立方体検査		78	110
	Raven CPM		30/36	36/36
前頭葉機能	WCST (カテゴリー)		5	6

キングメモリ課題と流暢性に関する検査の結果を示す^{3,6,8)}。Reading Span Testの結果は不良であり、IQや長期記憶検査の成績に比較して成績低下していた。この所見は、言語性ワーキングメモリにおける中枢実行系(同時処理)の機能の障害を示唆している。その他の作働記憶の結果は良好であった。Spatial Working Memoryの遅延想起がやや低下しているのは、数の提示速度が速いため減算判断が困難だったことの影響が考えられた。流暢性課題においては、アイデアやデザインの流暢性において課題依存的な傾向が強く、いわ

ゆる発散性思考が障害されていると考えられた。

3. 方法

本例の有する言語性ワーキングメモリの障害、アイデアの流暢性の障害に注目した。これらの障害は、職業上の能力障害に直接関連をもつ障害と考えられたからである。本例に対し、受傷後18ヵ月から約3ヵ月間、1) 毎日日記をつける、2) Play station 2によるテレビゲームを妻との

表3 受傷後2-3ヵ月(1999.8~10月)と受傷後18ヵ月(2000.10~11月)における神経心理学検査の成績(2)

	神経心理学的評価(2)	1999.8~10月	2000.10~11月
注意機能	抹消検査 3 errors	1/114	1/114
	か errors	7/114	3/114
	Symbol Digit MT 到達数	35	50
	Trail Making Test B	2'56"	1'53"
記憶機能	WMS-R 言語性記憶	72	80
	視覚性記憶	91	94
	一般的記憶	77	86
	注意/集中	91	100
	遅延再生	76	90
	logical memory 即時	16/50	22/50
	遅延	3/50	15/50
	Rey 15 語テスト 即時再生	6-10-6-10-12/15	7-9-12-12-14/15
再認	fn 1 fp 0	fn 0 fp 0	

表4 ワーキングメモリ課題と流暢性に関する検査の結果

作働記憶	Reading Span Test	2文 4/5 3文 1/5
	Memory Span Test	仮名7文字 数字8 高具体性漢字6 低具体性漢字5
	Spatial Working Memory	即時想起:100% 遅延想起:75% 減算判断75% (false positive 1)
	Dual Task (mental rotation)	単独1:85% 同時:80% (意味判断90%) 単独2:95%
	Brown Peterson Task	15秒干渉後:動物 33231 乗物 33222 果物 33332
流暢性	Word Fluency Test (/1 min.)	initial:し 10 い 14 れ 5 category:動物 10 乗物 11 果物 11
	Idea Fluency Test (/5 min.)	缶詰の空き缶:20 比較的バラエティに富んでいる 煉瓦:14 ほとんどが課題依存的発想
	Design Fluency Test (/5 min.)	1回目:26 量的には多いが質的には課題依存型 (4点のつくる正方形にとらわれた幾何学的発想) 2回目:23 上記を指摘して再施行するが同様の傾向

試合形式で1日1時間から4時間行う,という認知訓練を施行し,同時に,認知薬物療法として塩酸ドネペジル5mg/日を服用した。訓練の前後で,ワーキングメモリと流暢性に関する神経心理学的評価を施行した。

また,Patlak法を用いた^{99m}ECD-SPECTと施行し訓練前後(2000年12月と2001年4月)で比較した。SPECT画像の分析には,別に作成したノーマルデータベースから同年代の健常群10例を選択後,SPM(Statistical Parametric Mapping)を用いた標準脳による解析により,Jackknife検定を施行し,本例における脳血流量低

下部位を検討した。

4. 結 果

神経心理学的評価の結果を表5に示す。流暢性の課題成績に変化は認められなかったが,Reading Span Testの成績は,明らかに改善した。すなわち,訓練前では,3文条件での課題達成はほとんど不可能であったが,訓練後ではこの条件での想起が80%可能になり,4文条件での想起も一部可能となった。この改善は,日常生活上にお

表5 ワーキングメモリ課題・流暢性課題の成績の変化

			訓練前	訓練後
作動記憶	Reading Span Test		スパン数2 (2文 4/5, 3文 1/5)	スパン数3 (2文 5/5, 3文 3/5, 4文 1/5)
	Dual Task (mental rotation +意味判断)	単独1	85%	85%
		同時(意味)	80% (90%)	90% (100%)
	単独2	95%	100%	
流暢性	Word Fluency Test (/3 min.)	initial	29	31
		category	32	34
	Idea Fluency Test (/5 min.)	空き缶	20	24
		煉瓦	14	18
	Design Fluency Test (/5 min.)		26	27

いても認められ、仕事上も自覚的な改善が本人と妻から訴えられた。

図2, 図3, 図4に、訓練前後のSPECT画像を示す(2000は訓練前を, 2001は訓練後を示す)。訓練前のイメージ(2000)において、右側の小脳に血流低下を認めた(図2)。これは、左側頭頭頂葉損傷に伴い、交叉性遠隔性大脳-小脳ディアスキューシス(crossed cerebral-cerebellar diaschisis)が生じ、それが残存したものと考えられた。しかし、訓練後(2001)では、なおも小脳への集積は非対称であるものの、両側の小脳の血流は訓練前(2000)に比較して回復している。また、訓練前のイメージ(2000)において、左側の側頭葉外側下部と左側の側頭・頭頂葉に集積低下を認める。しかし、訓練後(2001)では、その血流低下の回復を認めた(図3, 4)。

次に、SPMを用いたJackknife検定の結果図5に示す。また、図6にrenderingした画像を示す。訓練前(2000)では、右側に強い両側の小脳半球の血流低下が検出されたが、訓練後(2001)では、その血流低下領域が明らかに小さくなっている。側頭葉および頭頂葉における血流変化はSPM解析では検出されなかった。

5. 考 察

以上、塩酸ドネペジル(5 mg/日)と在宅テレビゲーム訓練を3ヵ月間施行したことにより、言語性ワーキングメモリ容量の改善が認められた外傷性脳損傷のケースを報告した。この効果は、日常生活にも汎化した。回復の脳基盤としては、両側の小脳の血流回復が、脳SPECT画像から想定された。また、SPMによる解析では検出されなかったが、言語性ワーキングメモリ容量の改善には左側の側頭頭頂葉の機能回復も関与した可能性もある。本例の回復は、受傷後18ヵ月の時点で生じたものであり、自然回復は考えにくく、塩酸ドネペジル(5 mg/日)と在宅認知訓練による効果と考えられる。しかし、この両者のどちらがより効果的であったかは判定不能である。また、本報告の小脳の血流回復は、薬剤と訓練によるディアスキューシスの解除によりもたらされたと考えることもできる。

塩酸ドネペジルは、コリン作動系の薬剤である。脳内アセチルコリン系は、言語機能との関連が深く、とくに語の列挙や呼称能力に関与するとされている^{1,10)}。また、コリン刺激性の薬剤が言語機能に関連するメカニズムとして、発語の開始を含む言語の産生能力や言語性ワーキングメモリ

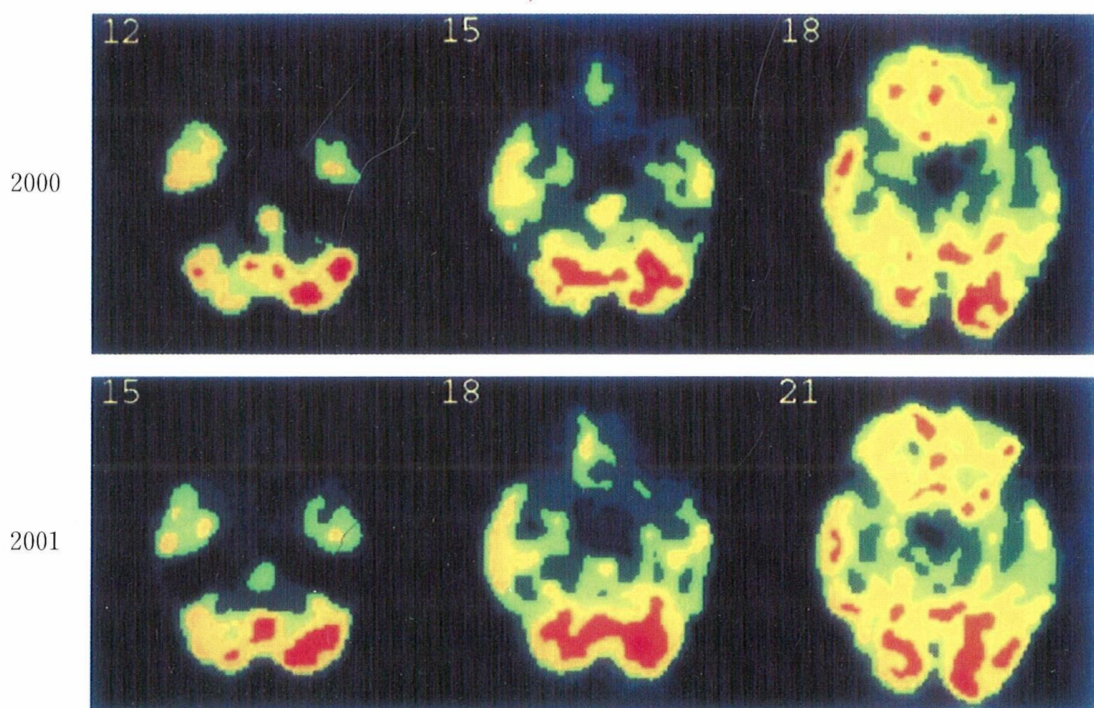


図2 症例の SPECT 画像- 1)

向かって右側が左半球である。訓練前のイメージ (2000) において、右側の小脳に血流低下を認める。訓練後 (2001) では、なおも小脳への集積は非対称であるものの、その血流は訓練前 (2000) に比較して回復している。

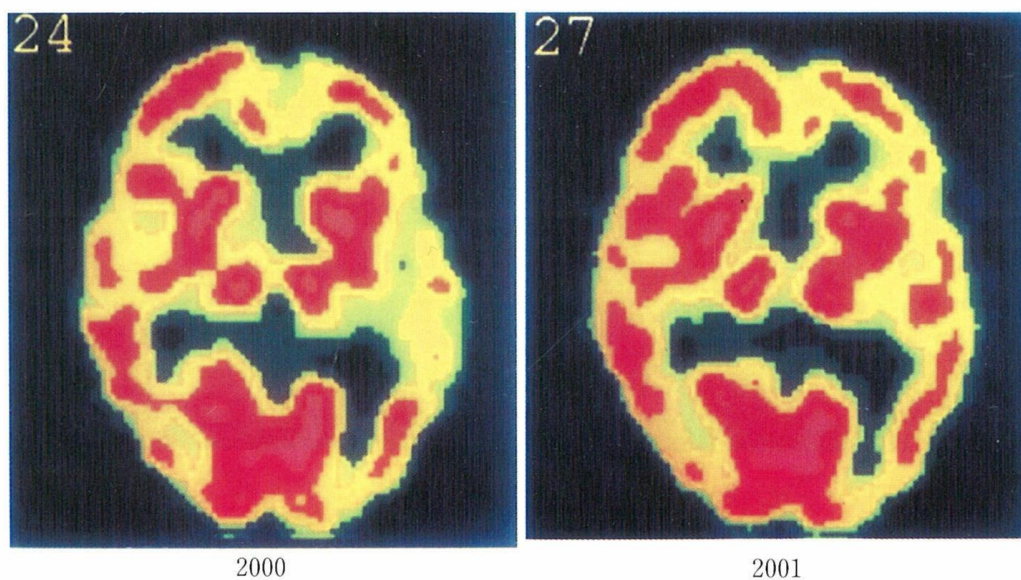


図3 症例の SPECT 画像- 2)

向かって右側が左半球。訓練前のイメージ (2000) において、左側の側頭葉外側下部に集積低下を認める。しかし、訓練後 (2001) では、その血流低下の回復を認める。

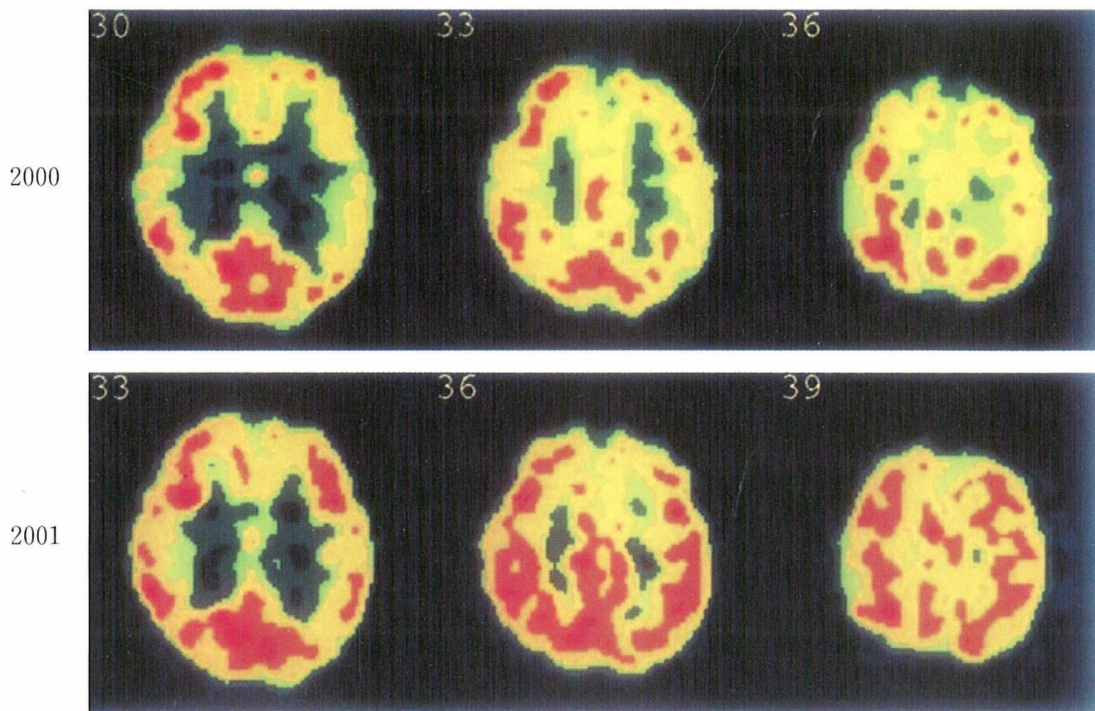


図4 症例の SPECT 画像- 3)

向かって右側が左半球。訓練前のイメージ (2000) において、左側の側頭・頭頂葉に集積の低下を認めるが、訓練後 (2001) では、その血流低下が回復している。

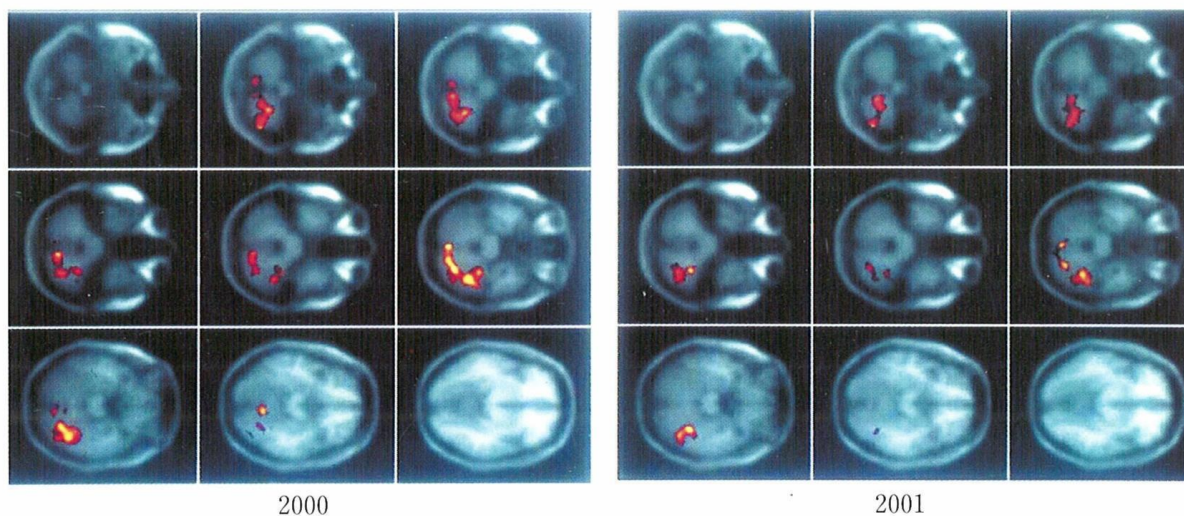


図5 症例の SPECT 画像の SPM による解析

各画像の下半分が右半球を示す。赤色の部分が、コントロールに比較して集積が低下している領域を示す。訓練前 (2000) では、右側に強い両側の小脳半球の血流低下が検出されたが、訓練後 (2001) では、その血流低下領域が明らかに小さくなっている。側頭葉および頭頂葉における血流変化は SPM 解析では検出されなかった。

の増強を考える見解もある⁹⁾。従って、今回の所見、すなわち、塩酸ドネペジルと在宅テレビゲー

ム訓練により Reading Span Test の成績が改善しました日常生活上の言語機能が向上したことは、

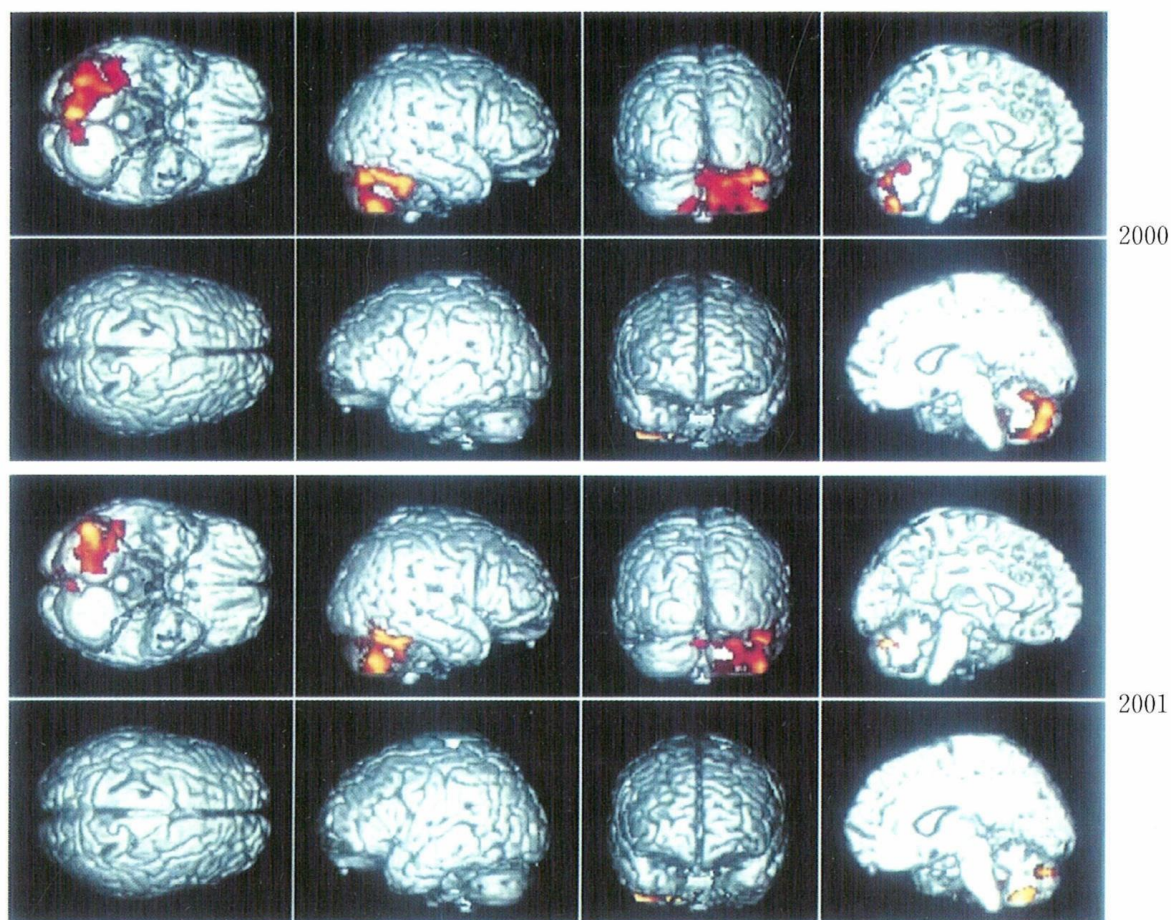


図6 症例のSPECT画像のSPM解析によるrendering画像

赤色の部分が、コントロールに比較して集積が低下している領域を示す。訓練前(2000)では、右側に強い両側の小脳半球の血流低下が検出された。訓練後(2001)では、その血流低下領域が明らかに小さくなっている。側頭葉および頭頂葉における血流変化は検出されなかった。

脳内アセチルコリン系が賦活されたために、言語性ワーキングメモリ容量が増強された結果と考えることもできよう。さらに、言語性ワーキングメモリの音韻ループの神経基盤を検討したに脳賦活研究では、上側頭葉回、前頭前野、補足運動野、縁上回、上頭頂葉小葉に加えて、小脳が活性化されている研究が多い^{2,4,5,7)}。本例でも、両側小脳の血流回復に伴って言語性ワーキングメモリの改善がもたらされた。これらの報告は、小脳の働きが言語性ワーキングメモリに何らかの役割を演じていることを示している。

文 献

- 1) Albert ML, Bachman DL, Morgan A et al : Pharmacotherapy for aphasia. *Neurology* 38 : 877-879, 1988.
- 2) Awe E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Koeppel RA, & Katz S : Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory : Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science* 7 : 25-31, 1996.
- 3) 苧阪直行編著 : 脳とワーキングメモリ, 京都大学学術出版会, 2000.
- 4) Fies JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle MF, & Peterson SE : A positron emission tomography study of the short term maintenance of verbal information. *The Journal of Neuroscience* 16 : 808-822, 1996.
- 5) Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RSJ, & Dolan RJ : Functional map-

- ping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain* 116 : 1-20, 1993.
- 6) 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 前頭葉機能検査と損傷局在, *神経心理学* 12 (2) : 80-98, 1996.
 - 7) Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ: The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362 : 342-345, 1993.
 - 8) 斎藤寿昭: 前頭葉損傷における流暢性の障害について. *慶應医学* 37 (6) : 399-409, 1996.
 - 9) Tanaka Y, Bachman DL & Miyazaki M: Pharmacotherapy for akinesia following anterior communicating artery aneurysm hemorrhage. *Jpn J Med* : 641-643, 1993.
 - 10) 田中 裕: 失語症と半側空間無視の認知薬物療法. 認知リハビリテーション研究会編, 認知リハビリテーション2001, pp 11-21, 新興医学出版社, 2001.