

厚生労働科学研究費補助金

痴呆・骨折臨床研究事業

ICD-10分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 長田 乾

秋田県立脳血管研究センター

平成17(2005)年 3月

## 別添 2

### 目 次

I. 総括研究報告	
ICD-10分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究	1
長田 乾	
II. 分担研究報告	
脳血管性痴呆のアセチルコリン受容体画像に関する研究	7
長田 乾	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	9
IV. 研究成果の刊行物・別刷	11

## 別添 3

### 厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業) (総括・分担)研究報告書

## ICD-10分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究

主任研究者 長田 乾

秋田県立脳血管研究センター 神経内科研究部長

### 総括研究報告

#### 1. 研究目的

脳血管性痴呆は、極めて臨床的な概念で、脳血管障害の様々な臨床病型を基盤とするために、その臨床像も多様である。また脳循環代謝測定においてもアルツハイマー病のような特徴的所見を示さないことから、脳血管性痴呆の診断は、主治医の臨床的印象に委ねられている点は否めない。また、既存の診断基準ではアルツハイマー病との鑑別診断が困難な場合も多々あり、診断基準の見直しが望まれている。一方、脳血管性痴呆は、その成因から常にアルツハイマー病と対照的な存在として扱われ、わが国ではとくに脳血管障害の発症が多いことから、アルツハイマー病に比べて脳血管性痴呆の割合が多いと考えられてきた。しかしながら、最近の疫学的研究や臨床像の解析から、アルツハイマー病が脳血管障害と共通の危険因子を有することが明らかにされ、アルツハイマー病と脳血管障害が重ね合わさる病態の存在も受け容れられるようになっている。

一般には、脳血管性痴呆は、脳卒中の二次予防により病状の進行を抑制あるいは改善することも可能な所謂「治療可能な痴呆症」として認識されているが、脳血管性痴呆の臨床診断が不確実な状況では、適切な治療へと導くことも困難となる。そこで、脳血管性痴呆の病態を明らかにして、鑑別診断をより確実にすることは、治療可能な痴呆症を早期に診断して、適切な治療へ導くうえできわめて重要な研究である。

脳血管性痴呆はきわめて臨床的な概念で、遺伝子解析や画像診断のみからは容易に診断が行

えないことから、本研究では脳血管性痴呆やアルツハイマー病の診療や研究の最先端に居る12の医療施設を連携して、臨床医がいかなる臨床像に対して脳血管性痴呆と診断しているかを調査して、その背景にある病態を明らかにするとともに、脳血管性痴呆に係わる医療手順を整理することを目的としている。今回の研究成果は、脳血管性痴呆の診断をより確実にする上で有用な情報を提供するとともに、日常臨床の場において有効な診断手順を早い時期に選択して、早期診断に結びつけることが可能になるものと期待される。

脳血管性痴呆の正確な診断は、治療法の確立につながり、さらには老人の「生活の質」を向上し、健康寿命の延長にも益すると考えられる。

#### 2. 研究組織

主任研究者

長田 乾 秋田県立脳血管研究センター

分担研究者

横山絵里子 秋田県立リハビリ精神医療センター

清水徹男 秋田大学精神医学

寺山靖夫 岩手医科大学神経内科

平田幸一 獨協医科大学神経内科

荒井啓行 東北大学大学院先進漢方医学

山田正仁 金沢大学大学院神経内科

内海裕也 東京医科大学第三内科

鷲見幸彦 国立長寿医療センター神経内科

水野敏樹 京都府立医科大学神経内科

川畑信也 成田記念病院神経内科

立花久大 兵庫医科大学総合内科学

前田哲也 秋田県立脳血管研究センター

### 3. 研究成果

本年度の研究成果は、後向き研究および前向き研究について、市販のデータベース・ソフトウェアを利用して、プロトコルをまとめたことである。

「脳血管性痴呆」の臨床診断は主治医の臨床的印象に委ねられることが多いことから、プロトコルの作成に当たって、臨床医がいかなる特徴に注目して鑑別診断を行っているかと言う実態を明らかにすべく、アルツハイマー病や脳血管性痴呆の日常診療を担当している神経内科医や精神科医に対して簡単なアンケートを行い、特徴抽出に適した項目の洗い出しを行った。まず、知的機能障害に関しては、アルツハイマー病が専ら物忘れ・記憶障害で発症することが多いのに対して、脳血管性痴呆症例では、①必ずしも記憶障害から始まらない、さらには、記憶障害に加えて、②注意障害・実行機能障害・認知障害などが存在すると云う回答が多かったことから、調査項目に、こうした情報を盛り込むことになった。

次に、脳血管障害の存在に関する印象としては、脳血管性痴呆では、①仮性球麻痺、②片麻痺、③情動失禁、④錐体外路症状などの神経脱落症状が早期から出現することを特徴として捉えている状況が明らかになった。さらに、CTやMRIなどの画像診断で脳血管性病変が明らかに存在することが特徴として挙げられた。

臨床経過に関する印象では、脳血管性痴呆では、①急性発症、すなわち認知機能の急速な低下があること、②脳卒中再発などに起因する認知機能障害の階段状の進行が見られることが特徴と見做されることが多いことが明らかになった。一方、③長期にわたる緩徐進行性の経過は、アルツハイマー病の特徴と云う印象が強く、脳血管性痴呆らしくない臨床症状として捉えられていた。

以上の、予備調査の結果を踏まえて、後向き研究では、脳血管性痴呆の臨床像の特徴抽出をすべく、プロトコルの内容が検討された。

後向き研究

後向き研究では、各施設で過去5年間にDSM-IVおよびNINDS-AIRENの診断基準に基づいて脳血管性痴呆と診断された症例を対象に、目標例数は200例として、脳血管性痴呆の臨床像の特徴抽出にもっとも適した診断手順および臨床経過に係わる項目について調査する。

患者背景に関する登録項目は、初診時の年齢、性別、教育年数、職業、脳血管障害の初発年齢、脳血管障害の再発の有無、痴呆と診断された年齢、既往歴および合併症として、脳梗塞、脳出血、頭部外傷、高血圧、低血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、虚血性心疾患、喫煙歴、飲酒歴の有無および明らかになったときの年齢を含めた。

観察項目には、①神経学的所見、②神経心理学的検査結果、③精神症状、④MRIもしくはCTによる解剖学的画像所見、⑤SPECTによる機能的画像所見を含めた。神経学的所見には、構音障害、嚥下障害、情動失禁、失語症、半側空間無視、注意障害、病態失認、片麻痺および歩行状態、感覚障害、筋緊張異常、不随意運動、運動失調、姿勢異常、歩行障害、尿失禁、便失禁などを充て、総合的に脳血管性パーキンソンズム、および仮性球麻痺の診断を下したか否かの判断を問う項目も追加した。神経心理学的検査は、現在最も普及している長谷川式簡易痴呆スケールおよびミニメンタルテストの成績を用いた。

精神症状には、幻覚、妄想、興奮、抑鬱、不安、焦燥、多幸、無感情、脱抑制、情動失禁(神経学的所見と重複)、徘徊、常同行為、不潔行為、性的異常行動、夜間譫妄、不眠・夜間覚醒、昼夜逆転、暴言・暴力、病識欠如、介護への抵抗などの症状を含めた。

MRIもしくはCTの画像診断では、脳萎縮の程度、脳梗塞の有無(皮質梗塞の有無、ラクナ梗塞の有無およびその部位、単発・多発の別)、脳出血の有無(基底核・視床・皮質下・脳幹などの部位、単発・多発の別)、くも膜下出血の有無、脳室周囲の白質病変の有無および程度、深部白質病変の有無および程度を含めた。さらに、MRA施行例では、

主幹動脈閉塞の有無、高度狭窄病変の有無に関する項目を加えた。

以上の解剖学的画像所見に基づいて、脳血管性痴呆のNINDS-AIREN分類に従った診断名を記載するように設定した。①多発梗塞性痴呆(皮質性脳血管性痴呆):細動脈病変に基づく脳血管性痴呆、ピンスワンガー病、②単発梗塞による血管性痴呆:皮質病変・皮質下病変、③低灌流性痴呆、④脳出血性痴呆、⑤分類困難

SPECTによる機能的画像診断では、水平断の視察的診断・視覚的印象に基づいて、側頭・頭頂葉皮質。後部帯状回、前頭葉、後頭葉の低灌流について記載するように設定した。さらに、健常ボランティアの成績を対照に、3D-SSPやeZISなどの三次元的統計学的画像解析を行った症例では、同様に、側頭・頭頂葉皮質。後部帯状回、前頭葉、後頭葉の低灌流について記載するように設定した。以上の脳循環代謝所見に基づいて、①前頭葉の低灌流(血流低下)を脳血管性痴呆の特徴と考えるならば、その特徴を備えているか否か、さらに、②頭頂・側頭連合あるいは後部帯状回の低灌流を初期のアルツハイマー病の特徴と見做すならば、当該症例は、本例はアルツハイマー病あるいは脳血管性痴呆の何れに診断される可能性が高いかについての質問項目を設けた。

アルツハイマー病と血管性痴呆の臨床的鑑別の目安としてよく使われるハッチンスキー・スコアの点数も記載するように設定した。

ここで、ICD分類のどの類型に合致するか、あるいはどの類型に最も近いか、について記載する項目を設けた。F01.0 急性発症の脳血管性痴呆、F01.1 多発梗塞性痴呆、F01.2 皮質下血管性痴呆、F01.3 皮質・皮質下混合型痴呆、F01.8 その他の血管性痴呆、F01.9 血管性痴呆(詳細不明)の6類型から選択する方式とした。

診断に至った根拠に関する設問では、初発症状として、記憶障害ではない、注意障害、失語症、臨床像の特徴として、仮性球麻痺、情動失禁、脳血管性パーキンソニズム、片麻痺、最も参考にした

画像所見として、CT、MRI、SPECT、臨床症状と脳血管病変の関連性の有無、アルツハイマー病らしくない特徴として、病初期の失禁、歩行障害、パーキンソニズム(錐体外路症状)に関する項目を設定した。さらに、アルツハイマー病と重複する可能性について問う項目を設定し、純粋な脳血管性痴呆とみなすことが出来るか否か、アルツハイマー病との合併を否定できるか否かの設問を置いた。

治療に関する調査項目では、薬物治療の有無に関する設問に加えて、ドネペジル投与の有無、脳卒中危険因子としての生活習慣病の治療の有無、抗血小板薬投与の有無などに関する設問を含めた。

症例登録に際しては、個人名や各施設における病歴番号を使用せずに、各施設の登録順に割り振られる症例番号を用いる方針とし、可能な限り個人情報が使われないように設定した。また、後向き研究は、すでに退院した症例やあるいはすでに死亡した症例も含まれることになるが、本人あるいは家族・介護者に対して、本研究の趣旨、研究の概要や研究参加に係わる利益・不利益などの事項についてよく説明して、本研究に参加することについての同意を得ることを前提とした。

後向き研究は、以上のプロトコルをデータベース・ソフトウェア(ファイルメーカー)に組み込み、各施設に配布して、各施設で倫理委員会の承認を得た後に症例登録を開始した。

#### 前向き研究

前向き研究ではDSM-IVおよびNINDS-AIRENの診断基準に基づいて脳血管性痴呆およびアルツハイマー病と診断された症例を対象として3年間の追跡調査を行う。解析対象となる目標例数は3年間で計200例とし、内訳は脳血管性痴呆とアルツハイマー病各々100例とした。本研究に先立って、本人およびその家族・介護者に研究の概要や研究参加に係わる利益・不利益などの事項について十分に説明し、文書で同意を得る。データ収集に当たっては、データベース・ソフトウェアを活用して、

共通のプロトコールに則って、以下の臨床データを経時的に観察して入力する。

患者背景に関する登録項目は、初診時の年齢、性別、教育年数、職業、明らかな脳卒中イベントの有無、脳血管障害の初発年齢、脳血管障害の再発の有無、痴呆の初発症状(記憶障害・実行機能障害・注意障害・人格変化・精神症状・その他)、痴呆と診断された年齢、既往歴および合併症として、脳梗塞、脳出血、頭部外傷、高血圧、低血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、虚血性心疾患、喫煙歴、飲酒歴の有無および明らかになったときの年齢、痴呆の家族歴を含めた。

アルツハイマー病と血管性痴呆の臨床的鑑別の目安としてよく使われるハッチンスキー・スコアの点数も記載するように設定した。

観察項目には、後向き研究と同様に、①神経学的所見、②神経心理学的検査結果、③精神症状、④MRIもしくはCTによる解剖学的画像所見、⑤SPECTによる機能的画像所見を含めた。

神経学的所見には、構音障害、嚥下障害、情動失禁、失語症、半側空間無視、注意障害、病態失認、片麻痺および歩行状態、感覚障害、筋緊張異常、不随意運動、運動失調、姿勢異常、歩行障害(小刻み歩行・竦み現象・幅広歩行)、尿失禁、便失禁などの項目を置き、登録時、1年後、2年後、3年後の時点で評価するように設定した。さらに、それぞれの評価時点において、総合的に脳血管性パーキンソニズム、および仮性球麻痺の診断を下したか否かの判断を問う項目も追加した。

神経心理学的検査は、現在最も普及している長谷川式簡易痴呆スケールおよびミニメンタルテストの成績を用いた。非言語性認知機能評価法として、時計描画試験を加えた。ベントン視覚記銘力検査も可能な施設で追加するように設定した。時計描画試験の評価法は、0から5点(満点)までの6段階で評価するShulmanの6段階評価法を採用した。

精神症状には、幻覚、妄想、興奮、抑鬱、不安、焦燥、多幸、無感情、脱抑制、情動失禁(神経学的所見と重複)、徘徊、常同行為、不潔行為、性的

異常行動、夜間譫妄、不眠・夜間覚醒、昼夜逆転、暴言・暴力、病識欠如、介護への抵抗などの症状を含め、登録時、1年後、2年後、3年後の時点で評価するように設定した。

血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、心房細動の有無、およびヘマトクリット値、空腹時血糖、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪など脳卒中の危険因子に関連する臨床検査データ。高感度CRP、フィブリノゲンの炎症マーカーについても、登録時、6ヵ月後、1年後、2年後、3年後の時点で記入するように設定した。また、ホモシステインとアポリポ蛋白Eの臨床表現については、登録時点で検査するように設定した。

MRIの画像診断では、T1強調画像、T2強調画像に加えて、頭蓋内および頸部のMRAを撮像するようにした。登録時点および、観察期間中の任意の時点でフォローアップ検査を行うように設定した。観察項目は、脳萎縮の程度、脳梗塞の有無(皮質梗塞の有無、ラクナ梗塞の有無およびその部位、単発・多発の別)、脳出血の有無(基底核・視床・皮質下・脳幹などの部位、単発・多発の別)、くも膜下出血の有無、脳室周囲の白質病変の有無および程度、深部白質病変の有無および程度を含めた。さらに、MRA所見については、頭蓋内主幹動脈閉塞の有無および高度狭窄病変の有無とその程度、同様に頸部主幹動脈の閉塞の有無、狭窄病変の有無とその程度に関する項目を加えた。

以上の解剖学的画像所見に基づいて、脳血管性痴呆のNINDS-AIREN分類に従った診断名を記載するように設定した。①多発梗塞性痴呆(皮質性脳血管性痴呆):細動脈病変に基づく脳血管性痴呆、ビンスワンガー病、②単発梗塞による血管性痴呆:皮質病変・皮質下病変、③低灌流性痴呆、④脳出血性痴呆、⑤分類困難

SPECTによる機能的画像診断は、登録時点と観察期間中の任意の時点でフォローアップ検査を行うように設定した。水平断の視察的診断・視覚的印象に基づいて、側頭・頭頂葉皮質。後部帯状回、

前頭葉、後頭葉の低灌流について記載するように設定した。さらに、健常ボランティアの成績を対照に、3D-SSPやeZISなどの三次元的統計学的画像解析を行った症例では、同様に、側頭・頭頂葉皮質。後部帯状回、前頭葉、後頭葉の低灌流について記載するように設定した。

以上の脳循環代謝所見に基づいて、①前頭葉の低灌流(血流低下)を脳血管性痴呆の特徴と考えるならば、その特徴を備えているか否か、さらに、②頭頂・側頭連合あるいは後部帯状回の低灌流を初期のアルツハイマー病の特徴と見做すならば、当該症例は、本例はアルツハイマー病あるいは脳血管性痴呆の何れに診断される可能性が高いかについての質問項目を設けた。

ここで、ICD分類のどの類型に合致するか、あるいはどの類型に最も近いか、について記載する項目を設けた。脳血管性痴呆については、①F01.0 急性発症の脳血管性痴呆、②F01.1 多発梗塞性痴呆、③F01.2 皮質下血管性痴呆、④F01.3 皮質・皮質下混合型痴呆、⑤F01.8 その他の血管性痴呆、⑥F01.9 血管性痴呆(詳細不明)の6類型から、アルツハイマー病については、①F00.0 アルツハイマー病の痴呆(早発性)、②F00.1 アルツハイマー病の痴呆(晩発性)、③F00.2 アルツハイマー病の痴呆(非定型・混合型)、および④F00.9 アルツハイマー病の痴呆(詳細不明)の4類型から選択する方式とした。

脳血管性痴呆の診断に至った根拠に関する設問では、初発症状として、記憶障害ではない、注意障害、失語症、臨床像の特徴として、仮性球麻痺、情動失禁、脳血管性パーキンソニズム、片麻痺、最も参考にした画像所見として、CT、MRI、SPECT、臨床症状と脳血管病変の関連性の有無、アルツハイマー病らしくない特徴として、病初期の失禁、歩行障害、パーキンソニズム(錐体外路症状)に関する項目を設定した。さらに、アルツハイマー病と重複する可能性について問う項目を設定し、純粋な脳血管性痴呆とみなすことが出来るか否か、アルツハイマー病との合併を否定できるか否かの

設問を置いた。

アルツハイマー病の診断に至った根拠の項では、初発症状として、記憶障害、失語・失行・失認、精神症状(BPSD)、その他、臨床像の特徴では、運動障害がない、構音・嚥下障害がない、パーキンソニズムがない、最も参考にした画像診断として、CT、MRI、SPECT、臨床経過の特徴として、潜在発症、緩徐進行、さらに脳血管性痴呆らしくない症状・特徴として、緩徐進行性の臨床経過、局所神経症状がない、構音嚥下障害がない、失禁が殆んどないなどの項目を設定した。

全体像の評価として、臨床像・発症形式については、①潜在発症、②緩徐進行、③突発完成、④段階的進行、発症様式として、①脳血管障害と痴呆の発症の時間的関連性の有無、②脳卒中イベントから痴呆発症までの時間的間隔、痴呆症状の動揺性・浮動性の有無、初発症状として、①記憶障害、②失語・失行・失認、③実行機能障害、④注意障害、④精神症状、⑤人格変化、⑥その他を加えた。

転帰に関しては、①外来通院中・在宅療養中、②施設入所中・入院中、③来院せず不明、④死亡の4項目で評価するように設定した。

治療に関する調査項目では、薬物治療の有無に関する設問に加えて、ドネペジル投与の有無、脳卒中危険因子としての生活習慣病の治療の有無、抗血小板薬投与の有無などに関する設問を含めた。

観察終了時点まで臨床診断の推移として、①登録時点、観察終了時点共に脳血管性痴呆、②登録時点では脳血管性痴呆、観察終了時点ではアルツハイマー病、③登録時点、観察終了時点共にアルツハイマー病、④登録時点ではアルツハイマー病で、観察終了時点では脳血管性痴呆の④類型に当て嵌めるように設定した。

前向き研究は、以上のプロトコールをデータベース・ソフトウェア(ファイルメーカー)に組み込み、各施設に配布して、各施設で倫理委員会の承認を得た後に症例登録を開始する予定。本研究は平

成16年度から2年間の期限となっているが、アルツハイマー病との対比から脳血管性痴呆の臨床像を明らかにするためには、少なくとも3年間の観察期間が必要と考えられるために、引き続き観察を続ける。

#### 4. 倫理面への配慮

倫理面への配慮: 後ろ向き研究は、複数の医療機関における過去の患者データを用いた実態調査である。該当症例の過去の臨床データをもとに調査を行うもので、診療行為に直接的に介入するものではないが、平成14年6月17日に文部科学省および厚生労働省から告示され、平成14年7月1日から施行された「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲に該当することから、各施設の倫理審査委員会での承認を受けることを前提とする。患者データの解析時には、個人情報情報は消去し、匿名化されるため、個人情報情報の秘密は守られる。得られた結果は、医学的な研究目的以外には用いない。

具体的には、当該患者もしくはその家族に同意説明文書を郵送し、同意確認書あるいは不参加の証明を返送してもらい同意の意思を確認する。本研究への協力により、直ちに個人的利益につながることはないが、脳血管性痴呆の診断手順が明確化されれば、正確な臨床診断に基づく当該疾患の治療を受けることができる。後ろ向き研究は、介入研究ではないため、調査研究協力への同意の有無にかかわらず、当該疾患に対する診断方法や治療の変更はない。また、研究成果公表の際には、個人が特定されることはないので、個人への不利益はない。

前向き研究についても、各施設の倫理委員会の承認を得ることを前提とする。研究対象者の自発的同意と協力に調査・研究を遂行し、いずれの段階においても同意の撤回が可能であり、拒否による不利益は生じないものとする。通常の診療行為に追加して行われる遺伝子解析については、各施設の倫理要綱に従って、事前に患者本人もしくはその家族から文書で同意を得る。遺伝子解析の結

果は、本人もしくはその家族からの申し出があれば通知することができる。通常の診療行為に追加して行われる遺伝子解析や危険因子の解析に係わる費用は、本研究費から拠出するものとする。

患者データの解析時には、個人名や各施設の病歴番号などの個人情報情報は消去し、匿名化されるため、個人情報情報の秘密は守られる。得られた結果は、医学的な研究目的以外には用いない。本研究への協力により、直ちに個人的利益につながることはないが、脳血管性痴呆の診断手順が明確化されれば、正確な臨床診断に基づく当該疾患の治療を受けることができる。研究成果公表の際には、個人が特定されることはないので、個人への不利益はない。



## 分担研究報告書

ICD-10 分類に準拠した脳血管性痴呆の  
診断手順に関する研究

分担研究：脳血管性痴呆の  
アセチルコリン受容体画像に関する研究

分担研究者：長田 乾、前田哲也  
秋田県立脳血管研究センター神経内科

研究協力者：齊藤博彦（秋田県立脳血管研究センター神経内科）、高橋和弘、三浦修一、下瀬川恵久（秋田県立脳血管研究センター放射線科）

《緒言・研究の目的》アルツハイマー病では病早期よりアセチルコリン代謝の障害が起こることが明らかにされ、アセチルコリン・エステラーゼ(AChE)阻害薬が現在唯一の治療法として臨床に供されている。PET を用いた先行研究から、アセチルコリン受容体は加齢に伴って緩やかに減少する傾向はあるが、早期のアルツハイマー病ではアセチルコリン受容体の減少は軽度にとどまっていることが示され、AChE 阻害薬の有効性を裏打ちするエビデンスとなっている。PET によるアセチルコリン伝達機能の解析には、AChE 活性の評価には、 $^{11}\text{C}$ -4NMPB、 $^{11}\text{C}$ -3NMPB などを用いたムスカリン性アセチルコリン受容体の評価がある。AChE 活性に注目した研究報告は多いが、ムスカリン性アセチルコリン受容体リガンドを用いた臨床研究は数少ない。

これまでのリガンドは脳への取り込みが少ない上に、ムスカリン受容体濃度の低い小脳と比較して他の脳部位のコントラストが低く、定量測定には不向きと考えられる。当施設で開発した  $^{11}\text{C}$ -3NMPB は、定量解析に適したムスカリン性アセチルコリン受容体リガンドであり、臨床応用への有用性が期待されている。

《研究の概要》血管性痴呆症例においてムスカリン性アセチルコリン受容体が保たれているか否かを明らかにするために、 $^{11}\text{C}$ -3NMPB による PET 検査を思考し、年齢を対応させた健常ボランティアおよびアルツハイマー病症例の比較検討を行った。最初に、健常成人 10 例、および軽症および中等症のアルツハイマー病 10 例を対象に  $^{11}\text{C}$ -3NMPB によるムスカリン性アセチルコリン受容体の画像化を行ったところ、図のように、健常成人(上段)と比較して、軽症のアルツハイマー病症例(下段)では、ムスカリン性アセチルコリン受容体の分布には視察的にも殆んど差はなく、三次元統計学的解析結果でも有意の差異は観察されなかった。多発性脳梗塞に基づく血管性痴呆症例では、基底核の受容体密度は比較的保たれていたが、梗塞巣にの局在対応して皮質の受容体濃度がやや低下する傾向が観察された。血管性痴呆の脳代謝病態の特徴を明らかにすべく、平成 17 年度は、さらに症例を蓄積して解析を行う予定である。



別添 5

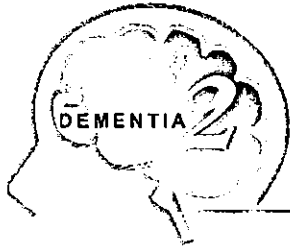
研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長田乾	脳血管障害による痴呆	松田	痴呆の画像診断	永井書店	大阪	2004	209-220
長田乾	血管性痴呆: 診断のポイント	東儀英夫	クリニシアン		東京	2004	55-63

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤美佳・長田乾 佐藤雄一・前田哲也 中瀬泰然	慢性期脳卒中患者における高感度CRP、IL6の上昇	脳卒中	26	423-429	2004



## 脳血管障害による痴呆

### ■はじめに

脳血管障害を基盤とする痴呆を血管性痴呆 (VaD) あるいは脳血管性痴呆と総称するが、その定義にはいまだ曖昧な点があり、厳密に診断することは必ずしも容易ではない。血管性痴呆は、概念のうえでは、アルツハイマー病 (AD) の対極に存在する痴呆疾患として位置づけられ、痴呆の原因を論じるときには、AD か、あるいは VaD かという二者択一の診断形式が慣習的に行われていたために、脳卒中の既往があることや画像診断で梗塞巣が検出されるときに安易に VaD と診断される傾向にあった。そして、梗塞巣や脳出血病巣が痴呆症状の形成にどれだけかかわっているかなどの、病巣と症状の因果関係も十分に議論されないまま、VaD という診断名が漠然と使用されてきたことは否めない。最近では、脳血管障害を有する痴呆症例であっても AD の変性病変が背景に存在する可能性も示され、病歴や画像所見のみから安直に VaD の診断を下すべきではないと考えられるようになり、臨床家の思い浮かべる VaD の臨床像が徐々に変貌しつつある。

定義がやや曖昧なこと、病態が多様なこと、脳卒中の臨床研究と重なり合う領域が大きいことなどから、VaD の臨床研究は、AD の研究に比べて遅れをとっていたが、ここ数年で、概念の変遷に対応して痴呆疾患の血管因子にかかわる国際会議が次々と組織され、AD を含めて、痴呆疾患における血管因子のかかわりが再認識されるようになった。本稿では、脳血管障害の画像診断と VaD の画像診断について概説する。

### I. 脳血管障害の画像診断

VaD の画像診断は、基本的には慢性期症例を対象とするが、頻度は少ないものの、急性発症の VaD も存在することから、脳梗塞急性期の画像診断を含めて紹介する。

脳血管障害の画像診断は、X 線 CT や MRI などもっぱら解剖学的病変・損傷を捉える脳形態画像と、脳血流や脳エネルギー代謝の分布を反映する single photon emission computerized tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) などの脳機能画像に大別される。一般に、血流低下 (低灌流) やエネルギー代謝の低下などの機能的変化は、形態的变化よりも早く出現し、より広範囲に分布することが知られている。

例えば、脳梗塞超急性期では、X 線 CT で明らかな低吸収域 (梗塞巣) が出現する以前から、MRI T2 強調画像 (T2WI) で病巣を捉えることができるが、それよりもさらに早い時点、す

表 1. 脳梗塞急性期の画像診断の比較

device	elapsed time from onset			
	< 1 hr	1~6 hrs	> 6 hrs	
MRI	T 1 WI	~	~	↓
	T 2 WI	~	↑	↑
	PWI	~	↑	↑↑
	DWI	↑	↑↑	↑↑
	ADC	↓↓	↓↓	↓↓
	perfusion	↓↓	↓↓	↓↓
X-ray CT	density	~	~	↓
	early sign	-	-	+
PET/SPECT	↓↓	↓↓	↓↓	

なわち脳梗塞発症直後から SPECT、PET あるいは MRI 灌流強調画像 (perfusion weighted images ; PWI) では、脳血流の低下 (低灌流) を検出することが可能である。MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted images ; DWI) でも発症間もない超急性期から虚血病変を検出可能である。脳梗塞超急性期の病巣検索には、画像診断機器の原理・性能と発症からの経過時間が深くかかわっている。脳梗塞急性期における X 線 CT、MRI、PET、SPECT による病巣検出の目安を表 1 に示す。

VaD の神経放射線学的診断において、X 線 CT や MRI による形態的画像診断では、梗塞巣の同定 (体積と個数)、梗塞巣あるいは血腫 (癥痕) の局在、白質病変 (leuko-araiosis) や脳萎縮の評価などが中心になり、一方、PET や SPECT を用いた機能的画像診断には、低灌流病巣の評価、脳循環代謝パラメータの比較、さらには健康人から得られた画像データベースとの三次元統計学的比較などが含まれる。

## 1 X 線 CT

X 線 CT は現在最も普及している神経放射線学的診断法で、頭蓋内病変を疑ったときの第一選択のスクリーニング的な検査である。最近の機器は 1 スキャン数秒で撮像が可能なることから、長時間の無動状態を維持することが困難な痴呆症例などにも短時間で検査を行うことができる。X 線低吸収域 (low density area ; LDA) は脳細胞が既に壊死に陥った部位を示しており、壊死に陥らないまでも血流が低下した部位もこれよりも広く分布しているため、X 線 CT 上の低吸収域が病変部位のすべてを表しているわけではない。また、梗塞巣の同定や局在には X 線 CT で十分に対応できるが、leuko-araiosis の拡がりや重症度の厳密な評価や脳萎縮の程度の評価は、MRI を用いた画像診断に頼らざるを得ない。

X 線 CT では発症 6 時間以内の超急性期の脳虚血を検出することは困難と考えられていたが、分解能の進歩や観察方法の工夫によって、超急性期徴候 (early sign) として比較的効率に異常を捉えることができるようになった。超急性期徴候としては、①レンズ核陰影の不明瞭化、

②皮質・髄質境界の不明瞭化、③脳実質の淡い低吸収域、④脳溝の不明瞭化、⑤閉塞血管に一致した高吸収域、などが挙げられている。

## 2 MRI

MRIは、体内に無数に存在する水素原子からの情報を利用した断層画像で、X線被曝がないことに加えて、軟部組織の分解能に優れていること、骨からのアーチファクトが少ないこと、矢状断や冠状断画像が得やすいことなど種々の点において、X線CTを凌駕することから、脳血管障害をはじめとする頭蓋内病変の診断法として広く利用されている。

MRIの原理は、水素の原子核(プロトン)が特定の電磁波(RFパルス)を受けると一旦エネルギーの高い励起状態になり、それがもとの状態に復するときMR信号を発する核磁気共鳴(Nuclear Magnetic Resonance; NMR)現象である。実際には被験者を大きな磁石(撮像装置)の中に置き、外から何種類かのRFパルスを与えて生体からの信号を捉える方法が用いられる。RFパルスが切られると励起されたプロトンのスピンはエネルギーを失いながらもとの熱平衡状態に戻る。このことを緩和現象と呼ぶ。緩和には横倒れとなった磁場のz成分が回復し増大する縦緩和(T1緩和)と、y成分が減少しゼロに近づく横緩和(T2緩和)の2つの過程がある。臨床的にT1値、T2値というのはそれぞれの緩和に要する時間のことで、それぞれの組織に固有の値であり物理的・化学的状态を反映する。したがって、MR画像は組織のプロトン密度とT1値、T2値により決定される。

T1強調画像では、T1値の長い水は低信号(黒)になり、T1の短い脂肪は高信号(白)になる。一方、T2強調画像では、T2値の長い水は高信号(白)になり、T2の短い脂肪は低信号(黒)になる。画像が鮮明なT1強調画像には解剖学的情報が多く含まれ、脳回や脳溝の同定に有用である。これに対して画像の鮮明さではT1強調画像にやや劣るものの、T2強調画像には脳組織の病的な変化を捉えるのに有用でもある。

表 2. MRI 上の白質病変の評価基準

Perventricular hyperintensities around frontal/occipital horns
Small frontal/occipital caps : 5 mm or less
large frontal/occipital caps : 6~10 mm
Extending frontal/occipital caps : >10 mm as measured parallel to ventricle
Perventricular hyperintensities along the lateral ventricles
Thin lining : 5 mm or less
Smooth halo : 6~10 mm
Irregular halo : >10 mm broad, irregular margins and extends into DWM
Hyperintensities in other WM areas
Small frontal lesions : 5 mm, mostly rounded
Large focal lesions : 6~10 mm, mostly rounded
Confluent hyperintensities : 11~25 mm, irregular shaped
Diffusely confluent hyperintensities : >25 mm, irregular shaped
Extensive WM changes : diffuse hyperintensities without focal lesions
DWM : deep white matter WM : white matter (文献5)より引用

痴呆疾患によくみられる脳質周囲や深部の leuko-araiosis の評価には T2 強調画像が有用である。T2 強調画像所見の用語を引用して、hyperintensities (HIs) は leuko-araiosis と同義語として用いられている。leuko-araiosis の重症度の評価には、ほとんどの場合 T2 強調画像が用いられている。leuko-araiosis の形状は、帽子状 (cap)、縁状 (rim/lining)、暈状 (halo)、斑点状 (punctate)、融合性・接合性 (confluent/contiguous) などの用語で分類されている。leuko-araiosis の拡がり、幅が 5 mm、10 mm、25 mm などの測定値で表現されたり、あるいは広範な場合には白質全体の 25% 以上とそれ未満に分類されている。Scheltens<sup>2)</sup>らによって提唱されている白質病変 (hyperintensities) の評価基準を表 2 に示す。

Leuko-araiosis は脳卒中の危険因子の 1 つとみなされ、年齢、脳卒中の既往、拡張期血圧、利尿剤の使用、内頸動脈の壁の厚さなどと相関することが知られている<sup>3)4)</sup>。AD、前頭側頭葉型痴呆 (frontotemporal dementia ; FTD) と VaD の深部の leuko-araiosis を比較した研究では、深部の leuko-araiosis は、VaD で最も強く認められ、特異性は高かったが、感度は低いという結果となり、深部の leuko-araiosis の重症度のみから VaD を抽出することは困難であった。しかしながら、ラクナ梗塞の存在と重症の深部の leuko-araiosis の組み合わせは、VaD に特異的な所見とみなされた<sup>5)</sup>。

水プロトンのブラウン運動を検出する拡散強調画像は、EPI (Echo-Planar Imaging) 法の導入により、これまで画像化が困難であった脳虚血急性期の細胞毒性浮腫を検出することが可能となった。脳梗塞急性期の DWI は、みかけの拡散係数 (Apparent Diffusion Coefficient ; ADC) の低下を反映して、高信号として捉えることができる。脳梗塞超急性期の画像診断において、DWI は鋭敏に新鮮病巣を検出し、しかも撮像に要する時間が比較的短いことも大きな利点である。

図 1 は、心原性脳塞栓による右内頸動脈閉塞症の 70 歳男性の画像所見である。心房細動を有し、突然に軽度の左片麻痺と構音障害を呈して、発症から 40 分で救急入院し、その後意識障害が進行した。発症 40 分後の X 線 CT では、低吸収域や超急性期徴候も認められない。発症 60

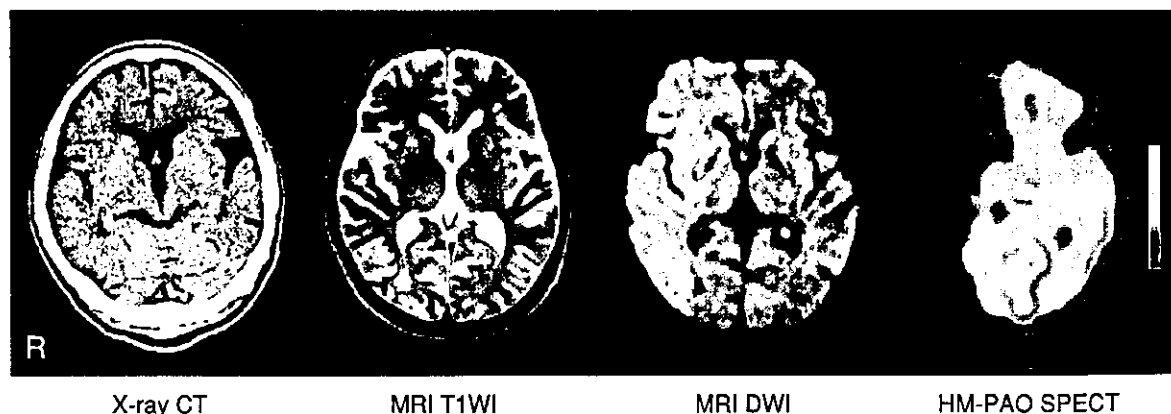


図 1. 右内頸動脈閉塞症の 70 歳男性の画像所見

X 線 CT では、低吸収域や超急性期徴候も認められない。T2 強調画像 (T2 WI) では信号強度の明らかな変化は捉えられないが、拡散強調画像 (DWI) では右前頭葉から、右側頭葉、右後頭葉に至る広範な領域の皮質・皮質下に高信号病変を認め、<sup>99m</sup>Tc-HM PAO による SPECT は、右半球全体は著しい低灌流を示した。

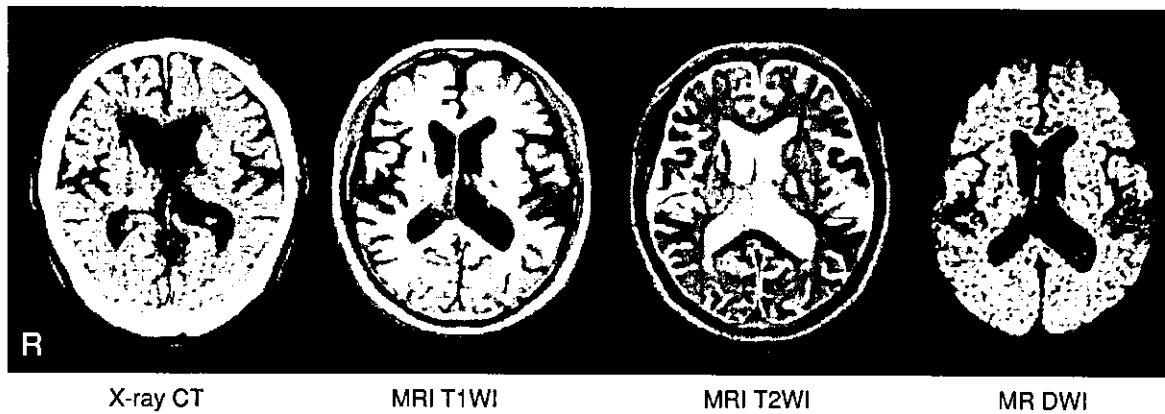


図 2. 多発性脳梗塞の 68 歳、男性の画像所見

X 線 CT、T 1 強調画像(T 1 WI)、T 2 強調画像(T 2 WI)では、両側の基底核領域や深部白質に小梗塞が散在し、新鮮梗塞を同定することは困難であったが、拡散強調画像(DWI)では、左内包後脚から放線冠に小さな高信号域が検出された。

分後の T 2 強調画像(T 2 WI)では信号強度の明らかな変化は捉えられないが、DWI では右前頭葉から、右側頭葉、右後頭葉に至る広範な領域の皮質・皮質下に高信号病変を認める。発症 90 分後に撮像した<sup>99m</sup>Tc-HM PAO を用いた SPECT では、右半球全体は著しい低灌流を示した。脳血管撮影では、右内頸動脈は起始部付近で途絶しており、本例は心原性脳塞栓による右内頸動脈閉塞と診断された。発症 24 時間後には意識障害が進行し昏睡状態となり、X 線 CT で右半球全体に及ぶ広範な梗塞巣が認められた。超急性期に DWI で示された高信号病巣は、後に出現する梗塞巣を反映していた。

図 2 は、多発性脳梗塞の再発例で右片麻痺と仮性球麻痺を呈した 68 歳、男性の急性期における MRI 所見である。X 線 CT、T 2 強調画像(T 1 WI)、T 2 強調画像(T 2 WI)では、両側の基底核領域や深部白質に小梗塞が散在し、今回の右片麻痺の責任病巣を同定することは困難であったが、拡散強調画像(DWI)では、左内包後脚から放線冠にかけて小さな高信号域が検出され、数日以内に起こった脳梗塞であることを示しており、今回の右片麻痺の責任病巣とみなすことができた。多発性病巣の中から最近起こった虚血性病変を検出する場合にも、DWI は極めて有用な診断方法である。

T 2 は画像を構成する組織の「自然の」あるいは「真の」T 2 であるのに対して、T 2\*(star)は観察上の T 2 とみなされており、組織あるいは組織内に存在する他の物質によって生じる磁場の歪みによって磁場の不均一が生まれる。この原理を応用した T 2\*強調画像は、脳組織内に残存するヘモジデリン(鉄)を低信号域として描出することから、脳出血、特に陳旧性脳出血の診断に有用な方法である。

左側頭葉の皮質下出血により軽症の感覚失語を呈した 62 歳、男性の MRI 画像を図 3 に示す。T 2 WI では左上側頭回皮質下と左被殻にスリット状の高信号域があり、両側の基底核領域に小さな高信号域が散在し、多発性ラクナ梗塞のような像を呈している。ところが、T 2\*強調画像(下段)では、左上側頭回皮質・皮質下に低信号域があり、さらに左側脳室三角部近傍と左被殻にスリット状の低信号域が観察される。上のスライスでは両側の基底核部や左後頭葉、両

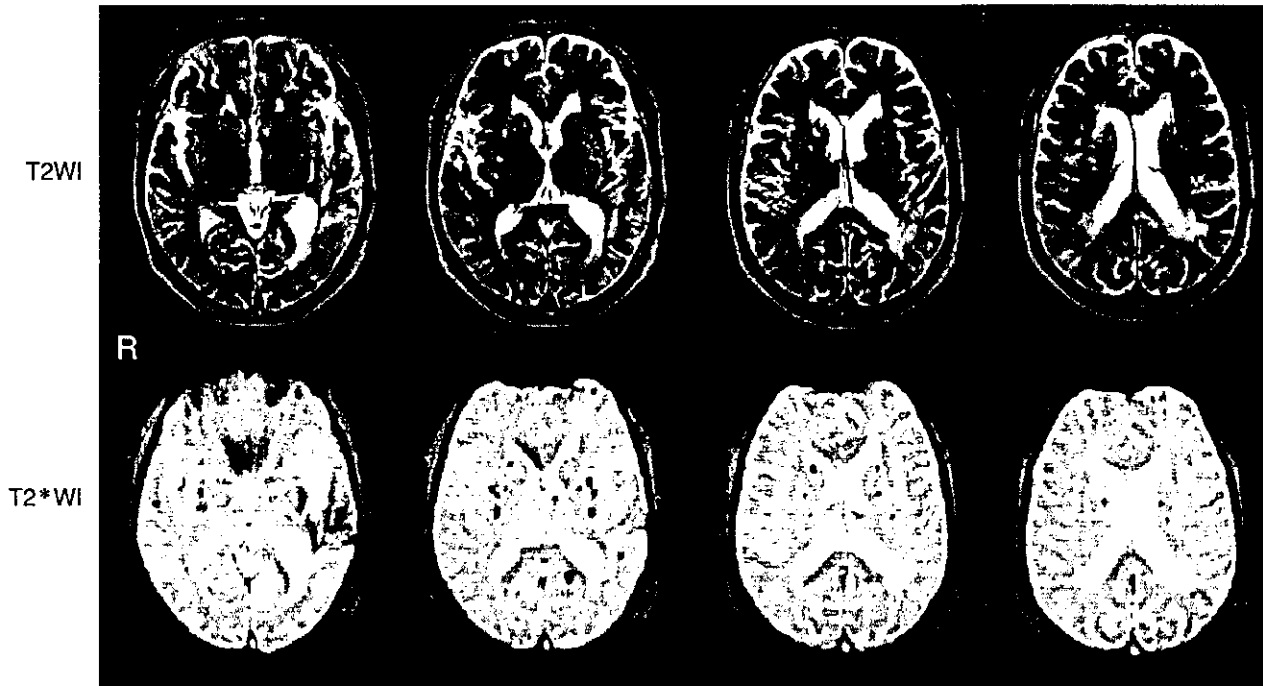


図 3. 左側頭葉皮質下出血の 62 歳、男性における MRI 画像

T2WI(上段)では左上側頭回皮質下と左被殻にスリット状の高信号域に加えて、両側の基底核領域に小さな高信号域が散在し、多発性ラクナ梗塞のような像を呈しているが、T2\*強調画像(下段)では、左上側頭回皮質皮質下、左側脳室三角部近傍、左被殻のスリット状の低信号域、および両側の基底核部や左後頭葉、両側の放線冠の小さな円形の低信号域は陳旧性の脳出血であることを示唆している。

側の放線冠に小さな円形の低信号域が多数認められる。こうした低信号病巣は、ヘモジデリンの沈着を伴う病巣で、陳旧性の脳出血であることを示唆している。すなわち、T2WIでは、あたかも多発性ラクナ梗塞のようにみられたが、その小病変の多くは小さな脳出血であった。T2WIとT1WIの組み合わせのみでは、鑑別困難な陳旧性の小さな出血性病変の検出にはT2\*画像が極めて有用である。

ガドリニウムなどの造影剤を頸静脈的に急速投与して、組織の灌流状態を非侵襲的に評価する方法が、灌流強調画像(PWI)である。造影剤(磁性体)は局所の磁場を歪めて、T2\*画像上の信号強度を低下させることから、T2\*強調画像の経時的变化を解析することで、局所の循環動態を評価することが可能になる。PWIは、脳血流画像であり、脳梗塞超急性期からその変化を捉えることが可能で、核種を用いない脳循環測定法として注目されている。

SE法では、血管の中の速い血流は装置が信号を捉える前に流れ去ってしまうため無信号域(flow void)となって現れる。この信号の変化を逆に利用して血管のみを再構成し画像化したものがMRA(Magnetic Resonance Angiography)である。空間分解能では従来の脳血管撮影には及ばないが、非侵襲的に比較的短時間に血管の性状を把握することが可能な点はMRAの大きな利点である。

### 3 SPECT

SPECTは、PETに比べると比較的エネルギーの低い $\gamma$ 線を検出するために、画像の分解



能、定量性ともに劣るが、市販の  $\gamma$  線放出核種を利用することから検査ははるかに簡便でしかもコストも低い。 $^{133}\text{Xe}$ 、 $^{123}\text{I}$ -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD、 $^{123}\text{I}$ -IMZ など単光子 (single photon)、すなわち  $\gamma$  線を放出する核種で標識した物質を投与し、体内から放出される  $\gamma$  線を体外計測し断層画像を得る。

$^{133}\text{Xe}$  は拡散型トレーサ (diffusible tracer) と呼ばれ、CBF の絶対値を求めることができる。基本的には CBF の相対値を反映する  $^{123}\text{I}$ -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は蓄積型トレーサ (retention tracer) あるいは微小塞栓粒子 (microsphere) 法と呼ばれる。中枢ベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合する  $^{123}\text{I}$ -IMZ は、脳代謝を反映するトレーサとして注目されている。

$^{133}\text{Xe}$  クリアランス法は、画像の解像力は劣るが脳血流量の絶対値を得ることができる。 $^{133}\text{Xe}$  は拡散型トレーサと呼ばれ、静注または吸入により投与し、血流によって脳に運ばれ脳組織に分配され、洗い出される。このときの洗い出される (クリアランス) 速度から脳血流量を計算する。したがって、30 秒程度の短時間に測定することが可能である。

静脈内に投与された  $^{123}\text{I}$ -IMP は初回循環時に血流分布に従って脳組織に取り込まれ、組織内の濃度は投与後 30 分にはピークに達しその後長時間にわたって脳組織内に留まる。しかし、 $^{123}\text{I}$ -IMP は投与後 1 時間以内の画像 (early image) 所見と、3~4 時間後の画像 (delayed image) 所見が異なることが明らかにされている。すなわち early image で低集積であったところが delayed image で健常部位と同程度の集積に変化することがあり、再分布 (redistribution) と呼ばれている。こうした部位では  $^{123}\text{I}$ -IMP の流入と洗い出しの両方が遅延しており正常組織よりも遅れて濃度がピークに達するためと解釈されている。臨床的には再分布のみられる部位が機能回復の可能性 (viability) を有すると考えられている。また、併せて動脈採血により動脈中の RI 濃度を測定することによって脳血流量の絶対値を算出する方法も検討されている。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO は、静注後の初回循環でそのほとんどが脳組織に取り込まれ、約 1 分でピークに達しその後長時間にわたり組織内に滞留し、洗い出されることはない。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO の場合には  $^{123}\text{I}$ -IMP のような再分布は認められず、薬剤 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO) 投与直後の血流分布を反映することから、必要な時点で薬剤を投与しておけば撮像はいつでも構わないという利点がある。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO を用いた SPECT では脳血流量の絶対値を測定することは困難である。したがって、大脳半球損傷の場合には、同側の小脳半球の値 (カウント数) を基準にして、大脳半球の血流の相対値を算出する方法が広く採用されている。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は、脳組織内の濃度は静注後 2 分でピークに達し、脳内エステラーゼにより分解され水溶性化合物に変化して血液脳関門透過性を失うために、脳組織内に滞留すると考えられている。したがって、投与後の脳内分布はほとんど変化しない。しかし、 $^{123}\text{I}$ -IMP や  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO で捉えられるぜいたく灌流症候群 (luxury perfusion syndrome) は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD を用いた SPECT では観察されないことが知られており、これは病的部位における酵素活性の低下が原因と推測されている。

VaD は、多様な病型を含むために、AD のような特徴的な低灌流のパターンを示さないこと

から、3D-SSP や eZIS などの三次元統計学的解析法を用いて特徴を抽出して診断することが難しいと考えられている。

#### 4 PET

PET には、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$  などの陽電子 (positron) 放出核種で標識された化合物をトレーサとして用いる。こうした陽電子放出核種は、生体を構成する元素であり、さまざまな代謝物質を標識することができる。また、陽電子放出核種は、極めて短寿命で、 $^{15}\text{O}$  の半減期は約 2 分、 $^{11}\text{C}$  では約 20 分であることから、間隔の短い繰り返し測定に有用である。PET では、外部線源を用いて各被験者ごとに放射線の透過比率を測定 (transmission scan) して吸収補正を行う。放射線薬剤投与後に体内からの  $\gamma$  線をポジトロンカメラにより測定 (emission scan) し、動脈血中の放射線濃度との比較によって、測定すべき化合物の生体内の濃度分布を定量的に把握することができる。 $^{15}\text{O}$  標識薬剤により CBF、 $\text{CMRO}_2$ 、OEF、CBV などの測定が可能で、 $^{18}\text{F}$ -FDG により  $\text{CMRGlc}$  を求めることができる。

VaD を対象とした PET 研究のうち、画像上に関心領域を設定して行った解析では、右前頭葉背外側部皮質の脳グルコース消費量が認知機能と相関した<sup>6)</sup>。また、脳血流量の比較では、AD では側頭葉や頭頂葉で低灌流が認められるのに対して、VaD では前頭葉や帯状回で血流が低下するとしている<sup>7)</sup>。VaD では、小脳半球や一次運動野の循環代謝は保たれることも明らかにされている。

#### 5 脳循環代謝病態の基礎知識

脳虚血の病態生理を脳循環代謝測定の立場から概説する。脳のエネルギー代謝は、グルコースからアセチル CoA までの経路と、ミトコンドリア内におけるクエン酸回路 (TCA cycle) と電子伝達系と共役する酸化的リン酸化から成り立っている (図 4)。グルコースからアセチル CoA までの解糖系は、酸素を必要としないことから嫌氣的解糖系 (anaerobic glycolysis) と呼ばれ、PET では脳グルコース消費量 (cerebral metabolic rate of glucose ;  $\text{CMRGlc}$ ) として定量的に評価することができる。一方、エネルギー効率に優れたクエン酸回路を中心とする解糖系は多くの酵素を動員し酸素を必要とすることから好氣的解糖系 (aerobic glycolysis) と呼ばれ、PET では脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen ;  $\text{CMRO}_2$ ) として定量的に測定することができる。脳血流量 (cerebral blood flow ; CBF) は、健常な状態においては、エネルギー代謝とよく相関し、局所の機能活動の変化を反映している。安静状態における血液からの代謝基質の供給は、グルコースは必要量の 5~10 倍、酸素は必要量の 2~2.5 倍と考えられており、血流の僅かな変動では供給不足になることはなく、潤沢な代謝予備能が備わっている。安静覚醒状態における血液中から脳組織への酸素の取り込み、すなわち酸素摂取率 (oxygen extraction fraction ; OEF) は約 40%、グルコース摂取率 (glucose extraction fraction ; GEF) は約 20% と考えられている。

脳血流量 (CBF) と脳エネルギー代謝 ( $\text{CMRO}_2$ ) は密接な関係にあり、健常な状態では並行

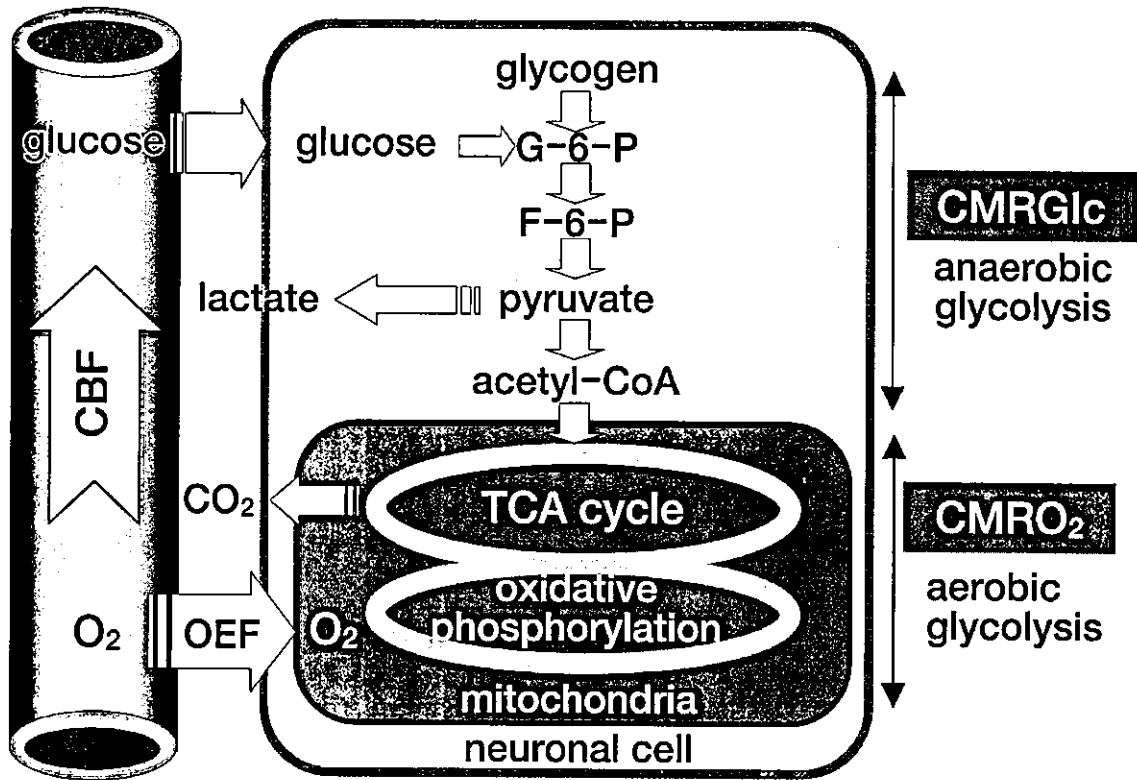


図 4. 脳循環代謝パラメータの相互関係

脳のエネルギー代謝は、グルコースからアセチル CoA までの経路と、ミトコンドリア内におけるクエン酸回路 (TCA cycle) と電子伝達系と共役する酸化的リン酸化から成り立つ。グルコースからアセチル CoA までの解糖系は、嫌氣的解糖系 (anaerobic glycolysis) と呼ばれ、PET では脳グルコース消費量 (cerebral metabolic rate of glucose; CMRGlc) として定量的に評価することができる。一方、エネルギー効率に優れた好氣的解糖系 (aerobic glycolysis) と呼ばれ、脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen; CMRO<sub>2</sub>) として定量的に測定することができる。脳血流量 (cerebral blood flow; CBF) は、健全な状態においては、エネルギー代謝とよく相関し、安静覚醒状態における酸素摂取率 (oxygen extraction fraction; OEF) は約 40%、グルコース摂取率 (glucose extraction fraction; GEF) は約 20% と考えられている。

(比例) しているが、病的な状態ではこのバランスが崩れ、脳梗塞では、両者の関係は時間経過に伴って変化する。脳梗塞超急性期には、血管閉塞により CBF が低下しても、CMRO<sub>2</sub> の低下が相対的に軽度で留まっている状態、すなわち貧困灌流症候群 (misery perfusion syndrome) が出現する<sup>8)</sup>。この状態では、OEF が上昇することで、CBF と CMRO<sub>2</sub> の均衡が維持されている。次に、亜急性期には、閉塞血管の再開通、血管透過性の亢進、血管新生、組織修復などにより局所の CBF が増加して、CMRO<sub>2</sub> に対して相対的に過剰な状態となり、ぜいたく灌流症候群 (luxury perfusion syndrome) と呼ばれる<sup>9)</sup>。この時期の CBF の上昇は、脳機能の回復を反映しているわけではない。ぜいたく灌流症候群の出現は、X 線 CT 上で低吸収域 (梗塞巣) が不明瞭化する (fogging effect) の時期に一致する。そして、慢性期には CBF と CMRO<sub>2</sub> は並行 (couple) して低下した状態を呈する典型的なパターンが知られている。

左中大脳動脈分枝閉塞により失語症と右不全片麻痺を呈した 61 歳、右利き女性の PET 所見の経時的変化を図 5 に示す。発症 5 時間後の超急性期には、左前頭葉で OEF の局所的な増加、すなわち貧困灌流症候群を呈し、発症 7 日目の亜急性期には CBF の増加により OEF は低下し、ぜいたく灌流症候群を示した。発症 28 日目の慢性期には、CBF と CMRO<sub>2</sub> はともに低下

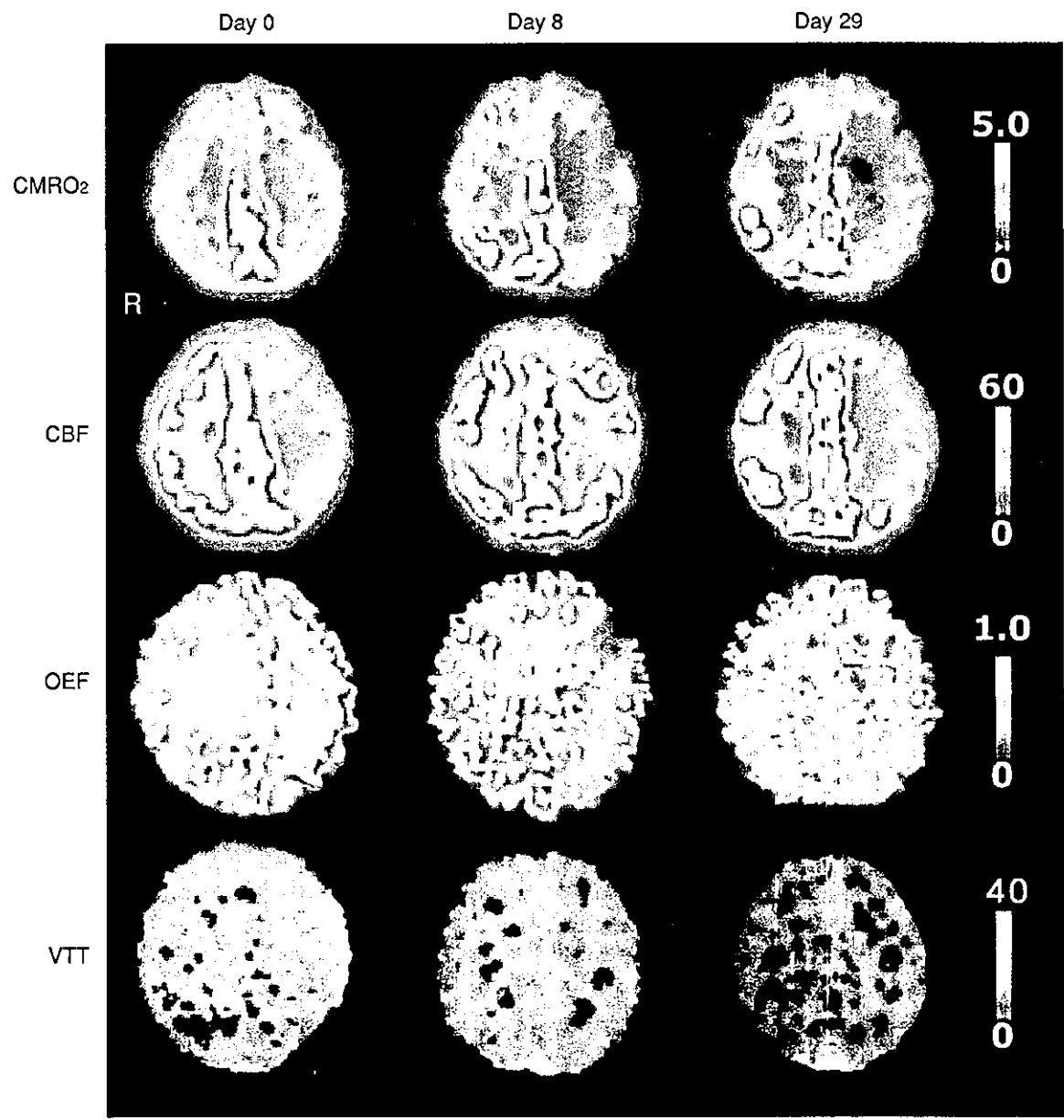


図 5. 左中大脳動脈分枝閉塞の 61 歳、女性における PET 所見の経時的変化  
 発症当日 (Day 0) には、左前頭葉で OEF の局所的な増加、すなわち貧困灌流症候群を呈し、発症 7 日目 (Day 8) には CBF の増加により OEF は低下し、ぜいたく灌流症候群を示した。発症 28 日目 (Day 29) には、CBF と  $CMRO_2$  はともに低下し、OEF に局所的な変化はみられない。

し、OEF に局所的な変化はみられない。

脳循環代謝病態の推移は、脳梗塞の病型や側副血行路の発達状態によって大きく異なり、すべての脳梗塞がこうした典型的な経過を辿るわけではない。脳梗塞急性期でも閉塞血管の再開通や頭蓋内圧の上昇などによりぜいたく灌流症候群が出現する<sup>10)11)</sup>。発症 48 時間以内の脳梗塞を対象とした臨床研究では、33%に梗塞巣あるいはその周辺領域にぜいたく灌流症候群を認められた<sup>10)</sup>。また以前は、貧困灌流症候群は脳梗塞超急性期に出現すると考えられていたが、皮質梗塞症例の 18.3%の症例では慢性期に移行しても貧困灌流症候群が存在する<sup>12)</sup>。一般に、心原性脳塞栓では超急性期には貧困灌流症候群を呈し、閉塞血管の再開通後には著しいぜいたく灌流症候群を呈するなど派手な経過を辿ることが多いのに対して、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ