

Clinical Characteristics of Vascular Dementia

SHOTAI KOBAYASHI, NOBUO SUYAMA, and SHUHEI YAMAGUCHI

Summary. Vascular dementia (VD) is the most common type of dementia in elderly Japanese, but recently senile dementia of Alzheimer type (SDAT) has increased with the prolongation of average life span. We investigated the characteristics of VD using a neuropsychological battery, electrophysiological examinations, and neuroimaging. VD and SDAT were diagnosed by DSM-IV and ADDTC-92. The depressive state was evaluated by Zung's self-rating depression scale. Event-related evoked potential P3 was examined using the modified odd-ball task. Visuospatial attention was evaluated by eye camera, and Regional cerebral blood flow (rCBF) was examined by SPECT. Depressive state was observed to be significantly higher in the VD group than in the SDAT group (48% vs. 25%). Latency of novelty P3, which related frontal lobe function, was significantly prolonged in VD and that of target P3, which related temporoparietal lobe function, was prolonged in SDAT. Visuospatial attention was unstable against target in VD and fixed on central target in SDAT, and the rCBF study revealed frontal dominant reduction of CBF in VD and temporoparietal reduction in SDAT. We concluded that VD is mainly characterized by frontal dysfunction caused by subcortical disconnection.

Keywords. Vascular dementia, Dementia of Alzheimer type, Subcortical dementia, Neuroimaging, Cerebral blood flow

Introduction

Vascular dementia (VD) is the most common type of dementia in Japanese elderly, but recently dementia of Alzheimer type (DAT) has increased, especially in women, with prolongation of average life span. It has been known that the characteristic feature of VD was subcortical dementia, while that of DAT was cortical dementia. We investigated the characteristics of VD using neuroimaging, electrophysiological examinations, and a neuropsychological battery.

Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University, 89-1 Enyacho, Izumo, Shimane 693-8501, Japan

Subjects and Methods

VD and DAT were diagnosed by DSM-IV and ADDTC-92. Cognitive function was evaluated by Hasegawa's dementia rating scale (HDRS; full score, 30). Karasawa's dementia stage (stage 1–4) was used for grading of dementia.

The regional cerebral blood flow (rCBF) pattern was qualitatively evaluated by SPECT (HMPAO) in 20 VD and 36 DAT patients. Event-related evoked potential target P3 was examined using a modified odd-ball task, and novelty P3, which reflected frontal function, also examined in 16 VD and 16 DAT patients. Visuospatial attention was evaluated by eye camera. Optic fixation and gaze shift were examined in 7 VD and 7 DAT patients. Depressive state was evaluated by Zung's self-rating depression scale (SDS) in 52 VD patients and 79 DAT patients. Apathy state was evaluated in 51 VD patients and 194 nondemented stroke patients by an apathy scale [1,2].

Results

In this study, VD of multilacunar infarcts with marked frontal confluent white matter lesions (Binswanger's type) was the most common type in VD patients. SPECT study revealed frontal dominant reduction of rCBF in VD of Binswanger's type. The pattern of bilateral frontal rCBF reduction was prominent with advanced dementia stage (Fig. 1). In contrast, DAT showed temporoparietoccipital (T-P-O) rCBF reduction at early to middle stage (stage 1–3). Unilateral T-P-O rCBF reduction was more common in stage 1 than in stages 2 and 3. Frontal rCBF reduction usually developed late (Fig. 2). ERP study revealed that amplitude, latency, and scalp topography of target P3 were comparatively affected by both VD and DAT. However, the amplitude of the novelty P3 was markedly reduced in VD but not in DAT. Target P3 latency was

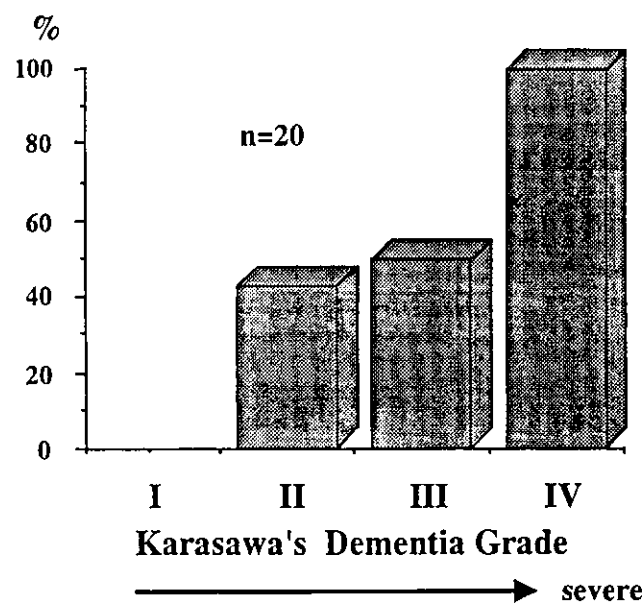


FIG. 1. Frontal cerebral blood flow (CBF) reduction in vascular dementia (VD)

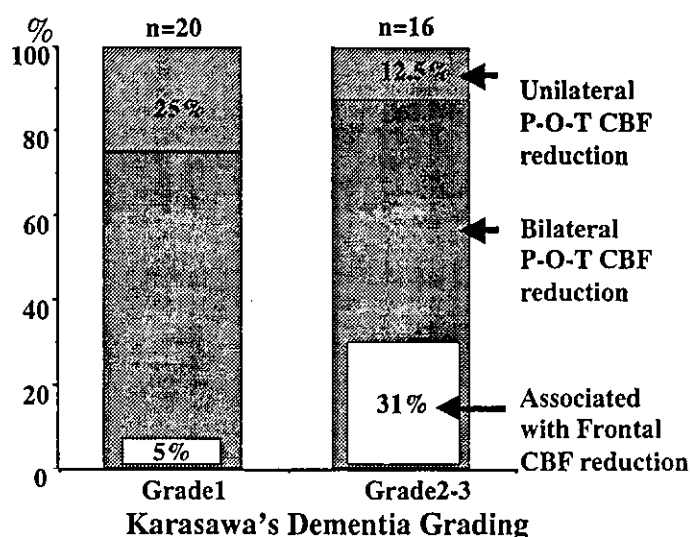


FIG. 2. SPECT pattern in dementia of Alzheimer type. P-O-T, parietoccipitotemporal

prolonged in both VD and DAT, whereas the novelty P3 latency was only prolonged in VD. Visuospatial attention detected by eye camera revealed hypooptic fixation for target in center and disturbance of gaze shift with fixation against shifting target in VD. In contrast, DAT showed normal on center target, but hyperfixation for shifting target. The depressive state was observed to be significantly higher in the VD group than in the DAT group (48% versus 25%). Incidence of apathetic state was significantly higher in VD than in nondemented stroke patients (68.6% versus 38.7%).

Discussion

VD is generally classified as subcortical dementia. Characteristics of subcortical dementia are forgetfulness, slowing of thought process, emotional or personality changes, and impaired ability to manipulate acquired knowledge. These disturbances are related to frontal dysfunction. In our SPECT study, VD with subcortical lesions showed frontal rCBF reduction, and this reduction pattern was prominent with advancing of dementia. This frontal rCBF reduction was thought to be caused by severe frontal subcortical white matter lesions. These lesions caused frontal hypometabolism due to functional disconnection in the circuit between the basal ganglia/thalamus and frontal cortex. Most DAT patients showed rCBF reduction in temporoparietoccipital regions in the early to middle stage, and frontal rCBF reduction developed in the late stage. ERP studies showed low amplitude with prolonged latency of novelty P3 only in VD, not in DAT [3]. The novelty P3 is known to reflect frontal cognitive function. This result also demonstrated that VD had frontal dysfunction. Visuospatial attention studies using the eye camera showed optic hypofixation for both central target and shifting target in VD; this means that disturbance of attention and concentration exists in VD. These disturbances are known to be caused by frontal dysfunction. On the other hand, DAT showed hyperfixation on central target and disturbance of gaze shift. The extreme type of this disturbance, called the Balint

syndrome, caused by bilateral temporoccipital cortical lesions. Neuropsychological study revealed that the depressive state was significantly more common in VD than in DAT. The apathetic state is also a common feature in VD. These emotional or personality changes are known to be characteristic in VD and to be related to frontal dysfunction.

We conclude that VD is characterized mainly by frontal dysfunction caused by subcortical disconnection.

References

1. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al (1993) Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 24:1625–1630
2. Okada S, Kobayashi S, Yamagata S, et al (1997) Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke* 28:2437–2441
3. Yamaguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S, et al (1999) Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. *Clin Neurophysiol* 111:195–203

序 | 文

脳卒中ナビゲーター

脳卒中は死亡率こそ減少したとはいえ、発症数からみれば三大成人病(脳卒中、悪性新生物、心疾患)の中でトップを占めるわが国の国民病であり、医療費と介護費に占める比率においてもトップである。したがって、第一線の臨床医にとって脳卒中対策はきわめて重要かつ必須のものである。しかし、最近の脳卒中領域の臨床および基礎研究のめざましい進歩とともに、膨大な情報が氾濫し、脳卒中を専門領域とするわれわれでもすべてをカバーするのは困難な状況となっている。また、Evidence Based Medicine(EBM)の普及とともに、最新のEBMの情報をいかにして仕入れるかも悩みの種である。「脳卒中ナビゲーター」はこのような情報氾濫の荒海で漂いながら、南十字星ならぬ脳卒中の最新情報の道標を探し求めている多くの臨床医に目的地への最短行程を示す水先案内人である。本の形態、レイアウトもそのために独創的な工夫がなされている。まず、全章見出しが左端にあり、目的の項目を即座にみつけて開くことが出来る。そして、統一された見やすい項目立てと、見開き一頁を基本とする簡潔明瞭な解説は、ちょっと知りたいと思うことを一気に読んでしまうには最適である。また、わかりにくい略語や用語については用語解説があり、さらに調べたい人には文献や関連事項への案内が用意されている。とても気の利いた脳卒中水先案内人である。さらに、目次をみると脳卒中について臨床的に重要な項目はすべて網羅してあり、脳卒中の専門医から第一線の実地医家まで幅広い対象のニーズを満たすものである。最初の編集会議の時点では正直言ってこのように気の利いた「脳卒中ナビゲーター」が誕生するとは思っても見なかった。みんなが自分らで知りたいこと、また知って貰いたいことを提案し、どんどん追加していった結果予想以上に精密な海図をもつナビゲーターが誕生したのが実状である。第一線で活躍中の脳卒中専門家がまとめあげた脳卒中のエッセンスが海図の中に詰まっている。高血圧が脳卒中の最大の危険因子であることは多分誰でも知っている。しかし、Jカーブ現象とか non-dipper とか言われてもピンとこない方が多いと思う。疫学の Framingham 研究という名前は知っていても詳細な内容を知っている人は多くはない。しかし、50年以上の追跡調査による膨大な研究成果を本書で一覧すると本当に素晴らしいと感動する。わが国の久山町研究も然りである。欧米の膨大なガイドラインもエッセンスをきわめてわかりやすく解説してあるので、比較対象として参考になる。各種機能評価も実的なものを集めてありすぐに役立つものが多い。最後のトピックスは脳卒中医療の今後を予測するうえで参考になる。インフォームドコンセントがますます重要視される現在、急性期脳卒中を扱う病院では診断指針や画像診断、そして治療ガイドライン、EBMが手早く見られる本書を救急外来・病棟に常備すべき本として推薦したい。

2002年5月

小林祥泰

無症候性脳梗塞, 血管周囲腔拡大

小林祥泰

Silent Brain Infarction,
État criblé

無症候性脳梗塞はラクナ梗塞が主体で、脳卒中とくにラクナ梗塞と脳出血の危険因子である。加齢と高血圧が主な危険因子で、T1低信号を伴わない白質病変を高率に合併する。血管周囲腔拡大も高血圧例に高率にみられる。

概念

無症候性脳梗塞とは狭義には脳卒中発作の既往が全くないのにCTやMRIで脳梗塞がみられるもので、神経学的にもその病変に起因する症状、症候が認められないものをいう。NINDSの脳血管障害の分類第3版(CVD III)によるとclinical disordersとしてasymptomatic、無症候性をあげている。このカテゴリーは将来脳血管障害を発症する可能性が強いが現在は脳血管障害による脳あるいは網膜の症状を呈していない例を含めている。さらに、その診断に関して“無症候性の形態変化”の中にCTやMRIによる画像診断上のsilent infarction or hemorrhageとして新たな項目が加えられている。

頻度は久山町研究¹⁾では剖検により脳卒中既往のない脳梗塞(大半がラクナ梗塞)が12.9%に認められている。Longstrethら²⁾の3,660名の65歳以上の住民のMRIの検討では23%にラクナ梗塞(3mm以上)が認められ、その89%が無症候性であった。また、Shimadaらは健康高齢者(55%が高血圧)における無症候性ラクナ梗塞の頻度は47%としている。筆者らの島根難病研究所における脳ドックを受診した健康成人(平均60歳)における頻度は全体では16.6%であったが、60代から急に増加し、70代以降では35%に達する³⁾。一方、白質病変の指標である脳室周囲高信号域(PVH)については高度なものの頻度は全体では3.7%と低く、70代以降でも15.6%であった。血管周囲腔拡大の頻度は報告者によってばらつきが大きいが、筆者らの脳ドックにおける1.5T MRIでの最近の結果では血管周囲腔拡大は312名中43.6%に認められた。

発症機序

危険因子についてはLongstrethらは加齢、拡張期血圧、クレアチニン、喫煙量、50%以上頸動脈狭窄が有意な危険因子であったとしている。一方、久山町研究では加齢と収縮期血圧のみが無症候性脳梗塞とPVHの有意な危険因子で、高血圧罹病期間が無症候性脳梗塞群で有意に長かったが、その他の因子は関与していなかったとしている。筆者らの脳ドックにおける検討においても両者に対して加齢と高血圧のみが有意な危険因子であった。血管周囲腔拡大についても加齢と高血圧既往が有意な危険因子で糖尿病や高脂血症は関係していなかった。

病態

無症候性脳梗塞は脳卒中なかでもラクナ梗塞と脳出血の危険因子である。筆者らの脳ドックで1,522名について行った最長10年の調査結果について検討した結果を述べる⁴⁾。無症候性脳梗塞の頻度は15.6%であった。脳卒中発症がみられたのは44例(2.8%)であった。脳卒中の内訳は脳梗塞31例、脳出血8例、くも膜下出血3例、TIA 2例であった。無症候性脳梗塞を有する群では梗塞なし群に比して有意に脳卒中発症頻度が高率であり、脳卒中の年間発症率を計算すると無症候性脳梗塞群

用語解説——état criblé

仏語のétatは状態、cribléは篩を意味し、血管周囲腔拡大が無数にあって篩状態に見える病理所見をさす。MRIで基底核に典型的なétat cribléを認めることがある。高血圧性細動脈硬化と関連している。

用語解説——Fazekas 白質病変分類

grade 1が小斑点状、2が初期融合性病変、3が広範融合性病変である。PVHは1が前角のキャップ状または側脳室周囲の細い線状、2が側脳室全周囲にわたるスムーズPVH、3が深部白質に及ぶ不整なPVHである。

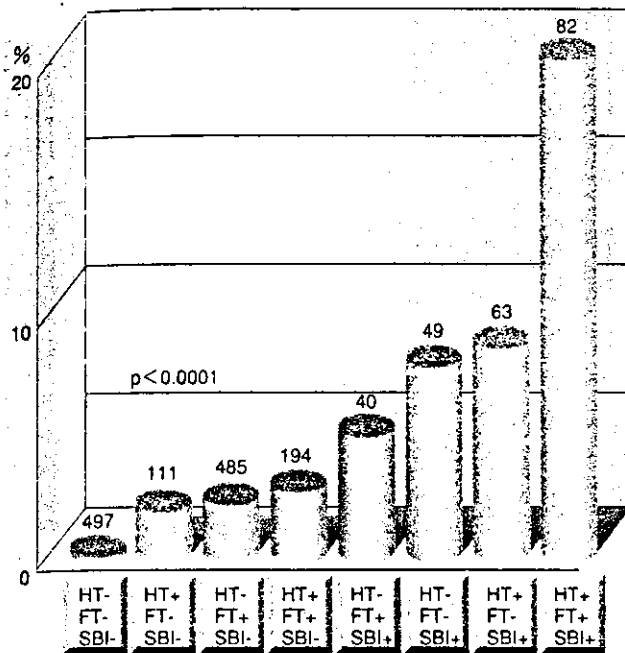


図 島根難病研究所脳ドックの追跡調査で無症候性脳梗塞(SBI)と脳卒中家族歴(CVD-FH)、高血圧既往(HT)の合併の有無でみた脳卒中発症頻度
これら3者を合併すると同じSBIでも大幅に脳卒中中のリスクが高くなることを示す。

血無
管症
周候
囲性
腔脳
拡梗
大塞

では梗塞なし群の約10倍であった。また、発症した脳卒中中の20%は脳出血であることに留意する必要がある。

無症候性脳梗塞に高血圧と脳卒中家族歴合併の有無で脳卒中発症率を検討したところ、図のように無症候性脳梗塞にこの両者を合併すると明らかに高率となった。家族性については種々の遺伝子多型が検討されているが、高血圧例で虚血性心疾患の危険因子とされるACE遺伝子多型を脳卒中家族歴の有無で比較した成績ではD allele頻度、DD genotypeが家族歴を有する群で有意に高頻度で血圧レベルと関連なく独立した脳卒中中の危険因子である可能性があるとしている。筆者らもLp(a)の遺伝子多型分析でやはり無症候性脳梗塞との関連性を見出している。

診断・治療

わが国では無症候性脳梗塞はMRI上T2強調画像で高信号かつT1強調画像で低信号の3mm以上の限局性病変と定義されている⁵⁾。これはMRI-病理研究の結果を基に定義されたもので、これよりも小さいものを血管周囲腔拡大とみなしている。état cribléとは血管周囲腔拡大がたくさん集中して篩状にみえる状態をいう。この他にT1では正常もしくは淡い低信号のT2白質高信号がよくみられる。Fazekas分類のようにPVHとそれ以外の白質病変で分類されることが多い。白質病変の病理はラクナ梗塞、état criblé、血管周囲腔拡大、脱髄、グリオシスなどであるが、びまん性の白質病変はこのような限局性病変が融合したものかびまん性の不全軟化によるものと考えられているが正確な機序は不明である。したがって、その分類と意義についてはいまだ議論が多い。

治療に関してはラクナ梗塞では血圧管理など危険因子の管理が主体である。主幹脳動脈病変や心疾患を有する例では抗血小板・抗凝固療法の適応になる。

References

- 1) Shinkawa A, et al: Stroke 26: 350-385, 1995
- 2) Longstreth WT Jr., et al: Arch Neurol 55(9): 1217-1225, 1998
- 3) 小林祥泰: 神経研究の進歩 45: 450-460, 2001
- 4) Kobayashi S, et al: Stroke 28: 1932-1939, 1997
- 5) 澤田 穰, 他: 脳卒中 19(6): 489-493, 1998

Recommended Readings

1. 堀 和夫, 小林祥泰編: 無症候性脳血管障害と血管病変, 南山堂, 1999
2. 小林祥泰: 無症候性脳梗塞, 脳と神経 53: 319-326, 2001

関連事項

- 高血圧 ▶▶ 26 頁
- NINDS Ⅲ脳血管疾患分類 ▶▶ 50 頁
- 無症候性脳血管障害診断基準 ▶▶ 54 頁
- AHA 虚血性脳血管障害の一次予防 ▶▶ 74 頁
- MRI ▶▶ 100 頁

2. 脳血管障害の新しい内科的治療法について

2.1 はじめに

脳血管障害の診断技術はMRIを始めとする画像診断を中心にめざましく進歩し、とくに脳梗塞では超早期にペナンプラも含めた病態把握がMRIのみで短時間に正確にできるようになってきた。内科的治療の進歩が著しいのもやはり虚血性脳卒中であり、その代表格は遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター製剤 (rt-PA) による超急性期血栓溶解療法であろう。脳血管障害の治療の基本はまず発症予防であり、発症した時にはすみやかな急性期治療で進行阻止・病態改善、そしてリハビリテーションによる機能回復というのが原則である。しかし、高齢患者においては脳血管障害の予後は悪く、要介護高齢者は増加の一途をたどっている。しかし、近い将来に、この医療費・介護費増大を抑える切り札となるかも知れないのが再生医療である。中枢神経系の再生医療は従来不可能と考えられてきたが、神経幹細胞の研究が進むにつれ可能性が増大し、脳血管障害が有力なターゲットになる可能性がある。

2.2 脳血管障害の予防的内科治療

— 高血圧治療 —

脳血管障害とくに脳梗塞と脳出血の最大の危険因子は高血圧である。近年、脳血管障害を含む心血管疾患の一次予防に関する大規模介入試験が欧米で次々と行われ、高血圧患者における降圧治療が冠動脈疾患よりも脳卒中予防により有用であることが証明された。このエビデンスに基づいて米国では高血圧治療のガイドラインを改訂し、JNC VIで正常血圧をWHO (1978) の140/90以下から130/85mmHg未満とする従来よりも厳しい基準を打ち出した¹⁾。

従来は高齢者では血圧の下げすぎはむしろ脳梗塞を誘発する恐れがあるとして高めに治療されてきたが、高齢者の収縮期高血圧を対象としたCa拮抗薬では初めての大規模介入試験 (Sys-Eur)²⁾ において、高齢者のしかも収縮期高血圧であっても十分な降圧療法によって脳卒中の発症リスクが42%減少することが証明された。この研究でさらに糖尿病の有無で層別した成績では糖尿病群で86%の減少がみられ、非糖尿病群の39%減少に比し、糖尿病と高血圧合併例ではより降圧療法の効果が大いことが示されている³⁾。従来か

らの利尿薬、β遮断薬による介入試験においてもメタアナリシスにより、高齢者高血圧において有意な抑制効果が認められている⁴⁾。利尿薬では脳血管疾患、脳卒中死、心血管疾患死、全死亡のいずれもが抑制されたが、β遮断薬が有意に抑制したのは脳血管疾患のみであった。すなわち脳卒中の予防では薬剤に関係なく降圧降下が重要であることを示している。Ca拮抗薬とβ遮断薬など他の降圧治療薬の効果を比較したメタアナリシスでは両者に明らかな差は認められていない。

さらに日本も参加した、脳卒中の二次予防についての初めての国際大規模臨床試験 PROGRESS の成績⁵⁾ が昨年発表され注目を集めた。これは軽症脳梗塞や脳出血患者をACE阻害薬のペリンドプリル(必要に応じて降圧利尿薬併用)で治療し、再発抑制効果をみたものである。層別では脳梗塞で24%、脳出血では50%もの相対危険率低下が認められ、二次予防においても降圧治療の重要性が確認された。なお、問題とされたJカーブは認められなかった。また、興味深いことに再発例において認知機能低下例の頻度が治療群において有意に低いという結果も出ている。降圧目標を定める時に問題となる、主幹脳動脈狭窄・閉塞例におけるAcetazolamide (ACZ) 反応性と長期予後を検討した Yokotaら⁶⁾はACZ負荷陽性群と陰性群の間に有意差がなく、再発例では収縮期血圧が有意に高値であったことから、従来血圧を高めに維持すべきとされていた、脳循環予備能低下例でも降圧治療が有用であることを強調している。

2.3 超急性期治療

脳梗塞における画期的治療として注目されたのが、rt-PAによる血栓溶解療法である。以前から大量のウロキナーゼ等による線溶療法が試みられてきたが、血栓選択性が低く、出血性副作用が効果を上回ったため開発は中止された。当初心筋梗塞を対象に開発されたrt-PAは血栓選択性が高く有効量を投与しても比較的 안전한ため、米国のNINDSを中心にCTで出血を否定した超急性期脳梗塞を対象に実施された⁷⁾。この試験は2部に分かれており、最初の291例における24時間後のスケールの回復度には差がみられなかったが、3ヵ月後に有意な改善を認めた。第2部で発症3時間

以内の脳梗塞 333 例の患者における 3 ヶ月後の長期予後を指標とした結果で第 1 部よりもさらに有意な改善が認められ、1995 年に報告された、ヨーロッパではまだに重盲検試験で確認されていないが、ドイツ等では米国の成績を基に認可された。

症例によっては、寝たきりになる可能性のある重篤な症状が超早期 rt-PA で劇的に改善することも実際に経験しており、著効率は高いとは云えないが Brain attack 時代の開幕と騒がれた画期的な治療薬であることは間違いがない。

我々が行っている厚生科学研究費による脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study: JSSR Study)⁹⁾ により、2001 年度までに集積した約 8000 例のデータ解析による脳卒中病型別頻度では急性期脳卒中救急診療の拠点病院が多いためか、ラクナ梗塞よりもアテローム血栓性梗塞がやや多い結果となっている。アテローム血栓性梗塞には頸動脈や大動脈弓のアテローム潰瘍などからの塞栓すなわち artery to artery embolism も含まれる。この診断は頸部エコー検査や経食道心臓超音波検査まで行わないと困難な場合が多い。したがって、この集計で 4% にアテローム血栓性塞栓症が認められたことは、本研究参加施設の診断精度の高さを示している。大動脈アテローム由来の塞栓症を頸動脈アテローム由来の塞栓と分けてその他脳梗塞に分類している施設もあるの

で、実際にはもっと頻度が高い可能性がある。年齢別頻度の中央値は約 70 歳であった。急性期脳梗塞における発症から来院までの時間の分布をみると 3 時間以内が 38%、6 時間以内ではほぼ半数を占めていた。慶應大学救急部の rt-PA 適応例数の推測⁹⁾では、全国で年間約 1 万例としているが、筆者らの調査では、rt-PA が認可された場合にはもっと増加する可能性を示している。

さらに、JSSRS のデータにより、発症 3 時間以内の入院時重症度 NIH Stroke Scale (NIHSS) 6～29 の脳梗塞 681 例の予後について検討してみると modified Rankin スコアが 3 以上の予後不良例が 65.6% を占めている。すなわちこのような中等症例への対応が医療・介護保険の負担軽減に重要である。そこで、脳梗塞急性期患者 (発症 3 時間以内で入院時重症度 NIHSS 6～29) における血栓溶解療法 (tPA 静注・動注、UK 動注・大量静注) の効果を通常治療群と比較してみた (図 0.2.1)。その結果、血栓溶解療法群で有意に Rankin スコアでみた予後が改善していた。さらに発症 3 時間以内入院脳梗塞で入院時 NIHSS 6～29 の症例における、血栓溶解療法の有無による背景因子、脳卒中スケール、Rankin スコア等の比較を行った。血栓溶解療法群では入院時重症度が高いが改善幅が大きく、Rankin による予後も有意に良好であった。また、NIHSS より Japan Stroke Scale (JSS) がより鋭敏に変

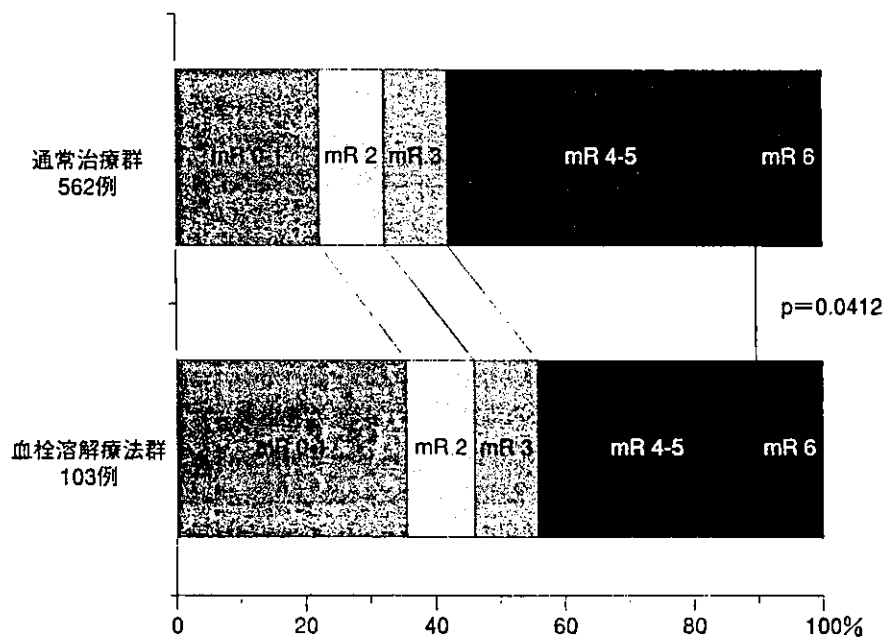


図 0.2.1 JSSRS による脳梗塞急性期患者 (発症 3 時間以内で入院時重症度 NIHSS 6～29 の症例) における血栓溶解療法 (tPA 静注・動注、UK 動注・大量静注) の効果を通常治療群と比較したもの。血栓溶解療法群で有意に退院時予後の改善が認められた。

表0.2.1 発症3時間以内入院脳梗塞で入院時NIHSS 6～29の症例における、血栓溶解療法の有無による背景因子、脳卒中スケール、退院時 modified-Rankin スコア等の比較 (JSSRS 2001)

	血栓溶解療法群	血栓溶解療法なし群	p 値
症例数	106	583	
年齢	70 ± 10	74 ± 11	p=0.0007
発症入院時間	1.2 ± 0.8	1.4 ± 0.9	p=0.0178
入院時 JSS	13.4 ± 5.1	11.5 ± 6.0	p=0.0027
退院時 JSS	16.5 ± 6.6	14.4 ± 6.7	p=0.0033
入院時 NIHSS	7.7 ± 9.7	8.6 ± 9.1	N.S.
退院時 NIHSS	11.7 ± 14	11.7 ± 12.6	N.S.
JSS 変化	-5.7 ± 9.1	-2.9 ± 7.9	p=0.0014
NIHSS 変化	-4.7 ± 13.7	-2.6 ± 10.7	p=0.0797
m-Rankin scale	2.9 ± 2.1	3.4 ± 1.8	p=0.0117

化を捉えていることが示された (表 0.2.1)¹⁰⁾。この結果は日本脳卒中学会 Stroke scale 委員会で作成した重み付けされた JSS が血栓溶解療法対象例のように中等症患者の場合には重症度変化をみるのに適していることを示すものである。

2.4 脳保護療法

脳血管が閉塞し、脳が虚血に陥ると細胞内への CA イオン流入、NA イオン流入、グルタミン酸放出、炎症反応、NOS の活性化、フリーラジカル産生などが連鎖反動的に生じ、細胞死へと進行し脳梗塞が完成する。脳保護を目指して、これらの異常現象を抑制するカルシウムチャンネル拮抗薬やグルタミン酸受容体拮抗薬など、今まで 10 数種以上の薬剤が脳血管障害急性期に試みられてきたが、臨床的に有意な成績をあげたものはなかった。その始まりは低体温療法であり、次いでバルビタール療法など脳の代謝を低下させて、虚血時の脳損傷を軽減させようとするものであった。もちろん心臓手術時などにこれらの脳保護療法が有用であることはよく知られているが、脳血管障害の患者に行うことは困難であり、合併症も多く、その臨床効果は立証されなかった。一方、バルビタールの効果の一部はフリーラジカル捕捉作用によることが示されて以来、脳代謝抑制作用の少ないフリーラジカル捕捉薬 (抗酸化薬) の探究がなされてきた。このうちたまたま日本で開発された 3 種類の抗酸化薬、中外製薬のニカラベン (AVS)、第一製薬のエブセレン、三菱東京製薬 (現三菱ウェルファーマ) のエダラボンが世界に先駆けて二重盲検臨床試験で有意な改善を認め、脳梗塞に対する脳保護薬として申請まで漕ぎ着けた。いずれも欧

米の治験に比べると発症から治療までの時間が 2～3 日以内と遅いことや評価方法が国際的でない、例数が少ないなどの問題があるが、少なくともその当時の臨床試験としては最上位にランクされるほどの有効性が証明されており、抗酸化薬は脳保護薬になりうるものと考えられる。このうち、前二者は再試験中であるが、エダラボンは昨年認可され、すでに臨床で使用されている。とくに今まで保険適応薬がグリセオールしかなかった脳塞栓症に対しても初めて適応を持つ薬剤であり、禁用されている。しかし、エダラボンが本当に中等症以上の脳塞栓で再開通後の出血性梗塞によるフリーラジカル過剰産生に起因する傷害を軽減し臨床的悪化を抑えるか否かはまだ不明である。実験的にはエダラボンは水溶性ラジカルに対してこれに強力な抗酸化活性を有するビタミン C と同等の脂質過酸化抑制作用を有し、さらに脂溶性ラジカルに対してもビタミン E と同等の抑制作用を示すことが証明されている。水溶性と脂溶性ラジカル双方に抑制効果があることは、脳血管障害における脳保護薬として重要な点である。すなわち、エダラボンはこの特性により神経細胞保護作用だけでなく血管内皮細胞障害抑制作用を有することも確認されている。血管内皮の保護は脳梗塞では極めて重要で、この障害が軽度抑えられれば、血栓溶解療法を行った場合にも、血管内皮細胞の破綻による出血性梗塞は抑制され脳浮腫も減少するはずである。そこで、筆者らが行っている JSSRS によるデータから血栓溶解療法とエダラボンの併用療法の効果を解析してみた。このデータは 2001 年末までのものであり、エダラボン発売後半年も経っていないので例数が少なく preliminary data として参考にして頂きたい。

対象は発症3時間以内に入院し、入院時重症度がNIHSS 6～29の中等～重症の脳梗塞656例である。血栓溶解療法はrt-PA静注、動注またはウロキナーゼ動注、24～42万単位単回静注のいずれかを行ったものとした。出血性梗塞の程度を3段階に分類して比較してみると、図0.2.2のように血栓溶解療法単独での頻度37%に比し、エダラボン併用群では26%と減少し、中等度例は9%と血栓溶解療法群の4%より多いが、血腫形成が明らかに少ないのが分かる。もしこれが事実であれば、rt-PAが認可された際には重篤な血腫を防ぐ有用な脳保護薬になる可能性があり、早期投与でtherapeutic windowを広げること期待できるかも知れない。また、局所線溶療法では米国のPROACT II試験で有用性が示されたがまだ認可されていない。我が国でも発症6時間以内の中大脳動脈脳塞栓症に対する局所線溶療法の有効性を検討する多施設共同ランダム化試験(MELT-Japan)が開始されている。

2.5 脳梗塞急性期における抗凝固療法、抗血小板療法

抗凝固療法としては従来からの未分画ヘパリン、血小板減少症を生じにくく用量依存性のよい低分子ヘパリンが国際的に使用され多くの大規模試験が行われてきた。Cochrane Stroke Group (CSG)が抗凝固療法中の脳梗塞の再発を解析した結果では、未分画ヘパリン皮下注により再発は有意に抑制されたが、低分子ヘパリンでは有意な減少がみられなかったという。一方、未分画ヘパリン治療中には症候性頭蓋内出血が有意に増加し、低分子ヘパリンでも増加傾向がみられた。最終的な予後改善効果についてはいずれの抗凝固薬にも認められなかった¹⁴⁾。大規模なTOASTによる低分子ヘパリンノイド静注療法の検討では、全体としては有意な効果はなかったが、病型別のサブ解析でアテローム血栓性梗塞でのみ3ヵ月後の予後が有意に改善されたという¹⁵⁾。我が国で開発された、トロンビン分子に直

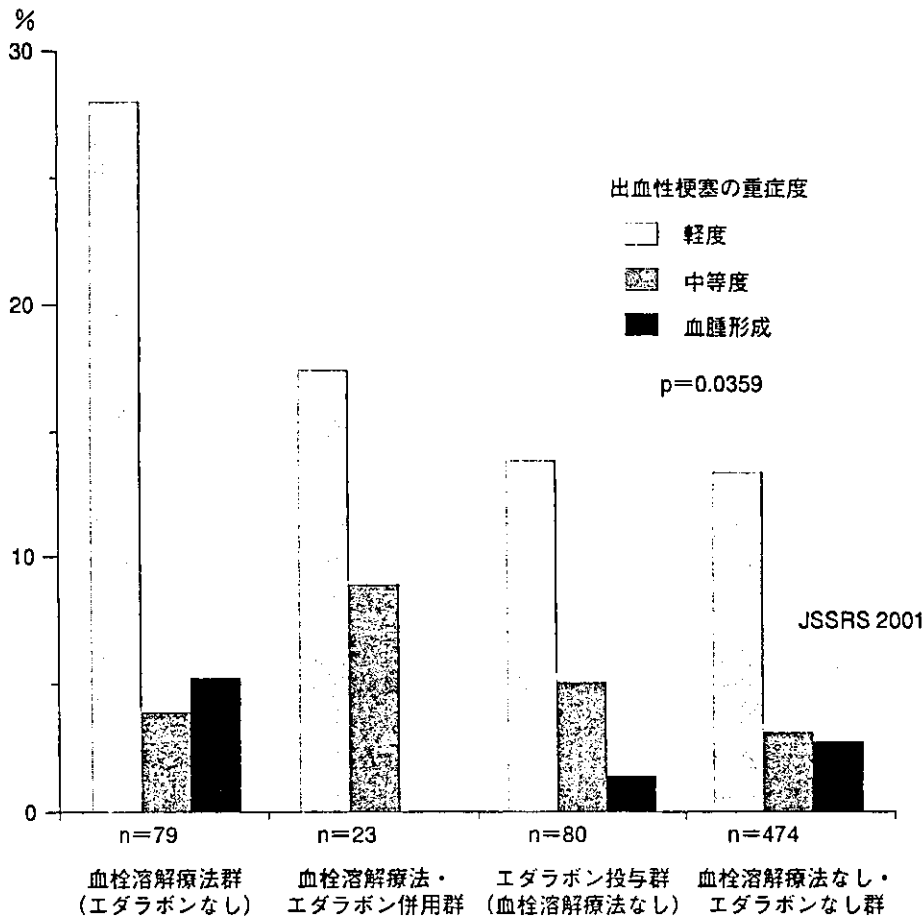


図0.2.2 血栓溶解療法とエダラボンの併用が発症3時間以内の入院時重症度NIHSS 6～29の患者群で出血性梗塞に影響を与えるかどうかを検討した結果。

例数は少ないが、血栓溶解療法とエダラボン併用群では血栓溶解療法単独群に比し血腫形成頻度が著減しており、併用効果がある可能性が示唆された。

接結合してトロンビン活性を特異的に阻害するアルガトロバンは、未分画ヘパリンにみられる欠点がなく、しかも血栓に結合したトロンビンをも抑制する作用機序的には画期的な抗トロンビン薬である¹⁰⁾。すでに米国ではヘパリンによる血小板減少症をきたした例の治療薬として使用されている。また、現在米国で急性期脳梗塞を対象とした第2相試験(Argatroban in Ischemic Stroke Study I)が開始されている。しかし、それ以外は日本における市販後調査のオザグレルとの比較試験で投与4週後の改善度に有意差を認めなかったというデータがあるのみでCSGで十分解析できるほどのデータが揃っていないのが現状である。ちなみに筆者らの脳卒中急性期患者データベースによるアルガトロバンの急性期脳梗塞5404例における使用頻度は18%でオザグレルの33%に比し約半分である。

急性期のアスピリンによる抗血小板療法について、International Stroke Trial (IST)¹³⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)¹⁴⁾を含む大規模試験のメタアナリシスの結果では、治療期間中の脳梗塞の再発はアスピリンにより有意に減少し、その期間内の頭蓋内出血の増加はわずかであったため、治療期間中の死亡または再発は有意に減少した。最終的な転帰不良例の頻度は、わずかに7%程度リスク減少ではあるが有意に低下したという。英国の脳卒中ガイドラインでは脳梗塞に対する唯一の薬がアスピリンであるが、我が国では静脈内投与の抗血小板薬として、前述したようにオザグレルが多用されており、かなり事情が異なっている。究極の抗血小板薬として注目されている、GP II b/III a 阻害薬は血小板凝集の最終共通経路であるGP II b/III a へのフィブリノゲンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である。現在、発症後24時間以内の脳梗塞を対象としたGP II b/III a のモノクローナル抗体(ab-cizimab)の臨床試験が進行中であるが¹⁵⁾、急性冠動脈症候群で行われた合成GP II b/III a 阻害薬の臨床試験や頸動脈のステント設置術における脳虚血性合併症抑制試験¹⁶⁾などがいずれも否定的な結果に終わっていることから、脳梗塞においても楽観は許されない状況にある。

2.6 脳血管障害に対する漢方薬のエビデンス

脳血管障害とくに脳梗塞の再発予防や慢性期におけるうつ状態やアパシー(やる気低下)、痴呆の治療に副作用の少ない漢方薬による治療が試みられている。

富山医科薬科大学と漢診療講座の寺澤らにより漢方薬としては初めて釣藤散の脳血管性痴呆(139例)に

対する二重盲検試験が行われ、3ヵ月投与においてその有意な効果が証明された¹⁷⁾。釣藤散は内皮非依存性のCaチャンネル拮抗作用およびNOが関与する内皮依存性血管拡張作用を有し、また抗酸化作用を有することなどが明らかにされ、最近ではセロトニンの再取り込み抑制作用も証明されている。臨床的にも筆者らが、脳卒中後、軽度の認知機能障害を来した患者に釣藤散7.5g/日を12週間投与し、その前後で事象関連電位P3(標的刺激に対するtarget P3および新奇刺激に対するnovelty P3)を高解像度脳波記録装置により検討した結果では、投与後に有意な振幅の増加およびその頭皮上分布がより前方に移動し前頭葉の賦活を認めている¹⁸⁾。

また、オープン試験ではあるが、厚生科学研究事業で無症候性脳梗塞患者142例に桂枝茯苓丸を3ヵ月間投与し、Zungのself-rating depression scale (SDS)とApathy scale(やる気スコア)、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)を評価した研究では頭重感などの自覚症状の改善と共に、SDSは38.4から35.5、やる気スコアは13.1から11.7といずれも有意に改善し、HDS-Rも25.5から27.3と有意な改善を認めている^{19,20)}。その裏付けとして筆者らが行った桂枝茯苓丸の無症候性脳梗塞例における脳血流への影響をみる臨床試験でも、70才以下の虚証でない例においては有意な脳血流の増加を認めた。しかし、高齢で虚証の例では不変またはやや減少傾向を示した。すなわち、脳梗塞例においては桂枝茯苓丸は証により適応を考慮する必要がある²¹⁾。桂枝茯苓丸には血液レオロジー因子の改善作用、血小板凝集抑制作用があり、血管拡張作用、抗酸化作用なども証明されている。これらのエビデンスをもとに脳出血後の脳梗塞の再発予防など強力な抗血小板薬が使いにくい症例や軽度の血管性うつ状態などを中心に漢方治療が普及していく可能性がある。

2.7 ボトックスによる筋痙直緩和治療

眼瞼痙攣や斜頸に保険適応のあるボトックス(ボツリヌストキシン)を脳血管障害後の片麻痺で痙性の高度な症例に筋肉内投与し、臨床的、電気生理学的に有意な痙性の改善を認めたという報告が最近相次いでなされている²²⁾。運動機能改善と共に痙性に伴っていた痛みなどの軽減がみられ、一部の症例では中枢性疼痛類似症状の改善もみられQOLが著明に改善したと報告されている。日本ではまだ適応になっていないが、ボトックスは施設限定の治療法であり比較的早く適応になる可能性もある。

2.8 脳血管障害における再生医療の展望

脳血管障害では片麻痺等の後遺症が高率に残ることが心筋梗塞との大きな違いである。筆者らの JSSRS のデータによると Rankin スコアが 3~4 の中等度予後不良例は脳梗塞の約 20% を占めていた。すなわちこのような中等症例の後遺症軽減が今後の課題であり、比較的近い将来に期待されているのが再生医療である。従来は脳の神経細胞は再生しないとされてきたが、最近の研究で成人脳にも神経幹細胞が存在し、剖検脳からその培養が可能であり、培養条件により神経系細胞への分化することが明らかにされた²⁸⁾。実験的には多くの研究がなされ、ラットの一過性脳虚血モデルにおいて、再灌流後 24 時間の時点で骨髄間質細胞を虚血境界領域（ペナンプラ）に移植したところ、神経症状の改善を認め、移植した細胞は広く分布し、その一部は神経細胞、アストログリアに分化したことが確認されたという報告がある²⁹⁾。同じモデルにおいて骨髄間質細胞を脳に直接入れるのではなく、経静脈的あるいは頸動脈内投与しても同様に神経症状の改善を認めたという報告もある²⁹⁾。同様のモデルでヒトの臍帯血の経静脈投与によっても改善が得られたという報告もある²⁹⁾。胎児の ES 細胞を使うのではなく、自己の骨髄細胞もしくは末梢血幹細胞を用いて再生医療が可能となれば、安全性と倫理上の問題が解決されることになり、極めて実用的な戦略である。まだ多くの解決すべき問題が残ってはいるが、脳梗塞に対する再生医療は一昔前には思いもよらなかった画期的な治療であり、今後の発展を期待したい。神経再生と機能回復の関係を検討する上で、病巣部位や大きさの異なる多くの症例における機能的 MRI による経時的変化の解析は今後重要な課題である。

2.9 おわりに

脳血管障害の最近の治療のトピックスについて述べてきたが、脳という極めて複雑で脆い器官を扱うだけに、その治療学の進歩のスピードが遅いのは致し方ない。しかし、最近、再生医療も含めて夢が現実になる可能性が高まってきた。是非、これらが正夢になることを願っている。

文献

- 1) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997
- 2) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al: Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-764, 1997
- 3) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al: Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340: 677-684, 1999
- 4) Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U, et al: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systemic review. *JAMA* 279: 1903-1907, 1998
- 5) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358(9287): 1033-1041, 2001
- 6) Yokota C, Hasegawa Y, Minematsu K, et al: Effect of acetazolamide reactivity on long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusive diseases. *Stroke* 29: 640-644, 1998
- 7) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995
- 8) 小林祥泰：脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究。健康科学総合研究事業平成 13 年度研究報告書、2002
- 9) 山口啓二、堀進悟：脳梗塞超急性期血栓溶解療法の需要。日本救急医学会雑誌 11: 533, 2000 (抄録)
- 10) 小林祥泰：全国脳卒中データバンク構築に向けて。脳卒中 2002、印刷中
- 11) Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al: Anticoagulants for acute ischemic stroke (Review). The Cochrane database of systemic reviews. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2000
- 12) TOAST Investigators: Low molecular weight heparinoid, Org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279: 1265-1272, 1998
- 13) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349(9065): 1569-1581, 1997
- 14) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997
- 15) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators.: Abciximab in acute ischemic stroke: a random-

- ized, double-blind, placebo- controlled, dose-escalation study. *Stroke* **31**(3): 601-609, 2000
- 16) Hofmann R, Kerschner K, Steinwender C, et al: Abciximab bolus injection does not reduce cerebral ischemic complications of elective carotid artery stenting: a randomized study. *Stroke* **33**: 725-727, 2002
- 17) Terasawa K, Shimada Y, Kita A, et al: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* **4**: 15-22, 1997
- 18) 小林祥泰：脳卒中後の認知障害に対する釣藤散の効果- 事象関連電位による検討。嶋田豊：高齢者の脳血管障害の予防と進展防止を目的とした漢方薬による治療法の開発。厚生科学研究費補助金、長寿科学総合研究事業平成 13 年度報告書、18-20, 2002
- 19) 嶋田豊：高齢者の脳血管障害の予防と進展防止を目的とした漢方薬による治療法の開発。厚生科学研究費補助金、長寿科学総合研究事業平成 12 年度報告書、7-10, 2001
- 20) 嶋田豊：高齢者の脳血管障害の予防と進展防止を目的とした漢方薬による治療法の開発。厚生科学研究費補助金、長寿科学総合研究事業平成 13 年度報告書、8-13, 2002
- 21) 小林祥泰：脳血管障害の脳循環、高次機能に対する漢方薬の効果に関する研究。嶋田豊：高齢者の脳血管障害の予防と進展防止を目的とした漢方薬による治療法の開発。厚生科学研究費補助金、長寿科学総合研究事業平成 12 年度報告書、11-12, 2001
- 22) Wang HC, Hsieh LF, Chi WC, et al: Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* **31**: 272-278, 2002
- 23) 本望修、上出廷治、端 和夫：神経幹細胞応用の可能性について。 *Neurological Surgery* **29**: 293-304, 2001
- 24) Chen J, Li Y, Wang L, et al: Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats." *Stroke* **3**(3): 1005-1011, 2001
- 25) Li Y, Chen J, Wang L, et al: Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. *Neurology* **56**: 1666-1672, 2001
- 26) Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al: Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. *Stroke* **32** (11): 2682-2688, 2001

(小林祥泰)

脳血管性痴呆*

Vascular Dementia

小林祥泰 高橋医科大学教授・第3内科

脳血管性痴呆はすべての脳血管障害に起因する痴呆の総称であるが、大梗塞で遷延性意識障害と鑑別困難な例は今回の診断対象から除外した。一般に痴呆の診断が問題になるような脳血管性痴呆の大半は皮質下性痴呆である。

診断のポイント(表1, 2)

- ①脳血管障害の既往があるか高血圧などの危険因子を有する(高率)。
- ②構音障害(仮性球麻痺)、歩行障害(パーキンソニズム)がある。
- ③うつ状態、意欲低下(やる気のなさ)が目立つ(60%以上)。
- ④記憶障害は比較的軽度で遂行障害が目立つ(前頭葉皮質下機能障害)。
- ⑤画像診断で痴呆をきたしうる脳血管性病変がある(必須)。

移送の判断基準

重症脳卒中発作に続発したもの以外は、他の原因を除外するためできるだけ専門医で神経心理学的検査とMRIやSPECTなどの画像診断を受けさせて診断を確定させる必要がある。

症候の診かた

- ①初期にはやる気低下、うつ状態に注目
- ②構音障害、嚥下障害など仮性球麻痺に注目
- ③歩行困難などパーキンソニズムに注目
- ④疑ったら必ず長谷川式簡易痴呆スケールなどで評価

表1 脳血管性痴呆の定義と分類(NINDS-AIREN 国際ワークショップ 1993)

定義: 次の3項目を満たすこと

1. 痴呆があること
2. 病歴・臨床所見・脳画像診断から脳血管障害があること
3. 両者の関連があること

分類:

1. 多発梗塞性痴呆(多発性の大きな完全梗塞によるもの)
2. 痴呆の成立に重要な部位の単発梗塞による痴呆
3. 小血管病変による梗塞に伴う痴呆(Binswanger型脳血管性痴呆を含む)
4. 低灌流によるもの(低血圧・心停止によるもの, 傍脳室白質を含む境界領域の限局性虚血によるものを含む)
5. 脳出血による痴呆
6. その他(上記病変の組み合わせ, ないし他の要因によるもの)

表2 ADDTC(Alzheimer's disease diagnosis & treatment center of California, 1992)による虚血性脳血管性痴呆における痴呆の診断

1. 以前の知的機能レベルから低下する
2. 患者の日常習慣的なことが広く障害
3. 知的行動のみに限らない
4. 意識レベルとは無関係

障害は既往歴, インタルテスト, 神経心理学的検査でも証明される

検査とその所見の読みかた

①認知機能検査

- ①初診時に長谷川式簡易痴呆スケールで10点以下は疑
- ②失語, 失行, 失認はむしろ稀
- ③かなひろい検査など前頭葉機能検査で低下が目立つ

②心理検査

- ①Zungの自己記入式抑うつ度検査でうつ状態
- ②やる気スコア(小林)(apathy scale)でやる気低下

③CT, MRI(図1, 2)

- ①多発ラクナ梗塞(特に前頭葉皮質下, 基底核)+脳萎縮
- ②びまん性白質障害(特に前角周囲に強いもの)+脳萎縮
- ③側頭葉から後頭葉の広範梗塞(境界領域梗塞含む)

④SPECT

皮質下性痴呆型では前頭葉血流低下パターンが特徴的(図3)

確定診断のポイント

- ①痴呆の存在
- ②画像診断で上記の脳血管障害性病変の存在

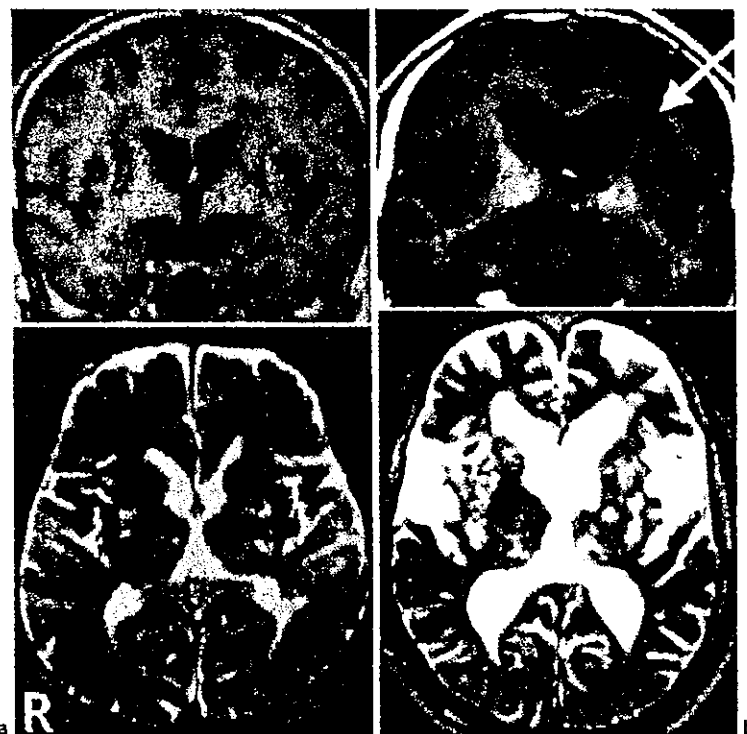


図1 多発ラクナ梗塞性痴呆と同年齢で痴呆のない多発ラクナ梗塞例のMRIの対比
脳血管性痴呆例(b)では非痴呆例(a)に比して脳萎縮が強く, 特に左尾状核の萎縮が高度であることがわかる。

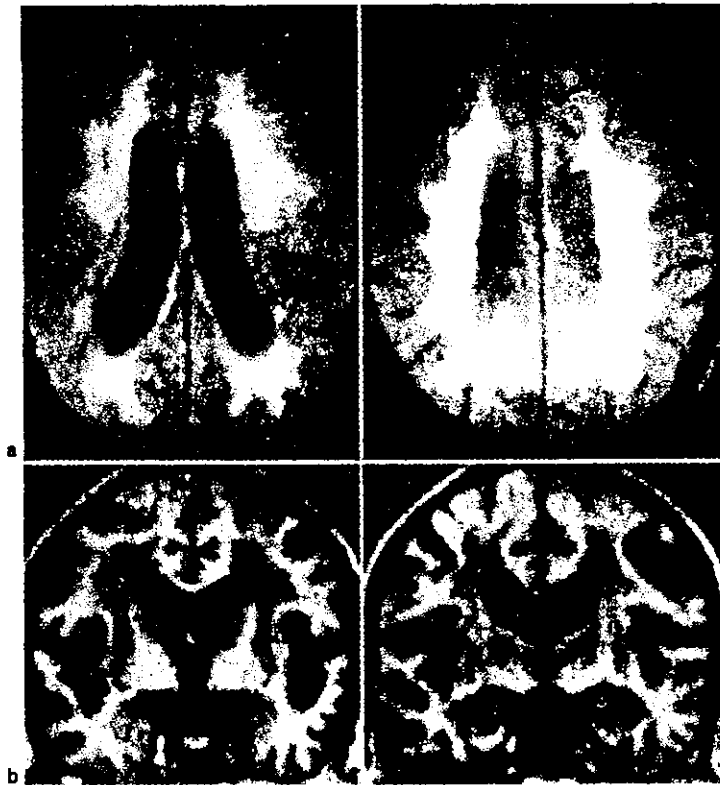


図2 Binswanger 型痴呆の MRI 所見
びまん性で高度な白質障害がみられ、多発性ラクナ梗塞と脳萎縮が認められるのが特徴である。
a: proton 密度画像, b: T₁ 強調画像

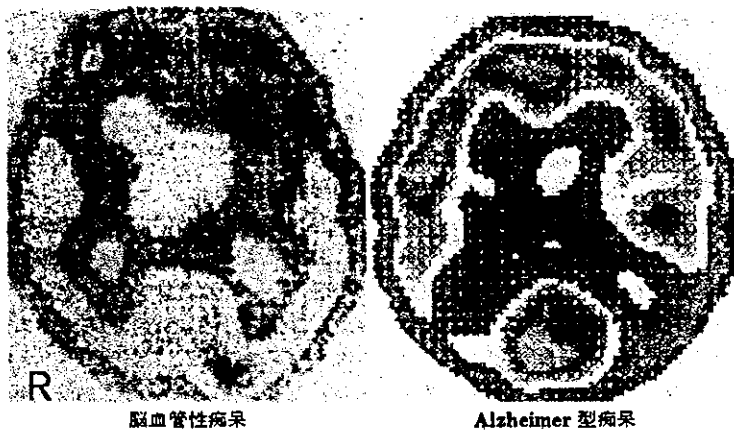


図3 脳血管性痴呆と Alzheimer 型痴呆の SPECT 所見
左に脳血管性痴呆(Binswanger 型痴呆)にみられた典型的な前頭葉血流低下パターンを示す。右に示した Alzheimer 型痴呆の側頭-頭頂葉血流低下パターンと対照的である。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

- ① Alzheimer 型痴呆 (⇒ 1338 頁)
 - ①記憶障害で初発し進行性経過
 - ②構音障害や運動障害がみられない
 - ③うつ状態など感情障害は稀でむしろ多幸的
- ②慢性硬膜下血腫 (⇒ 576 頁)
 - ①痴呆の経過が数週間以内と亜急性である
 - ②痴呆が高度になる前に意識障害をきたす
 - ③1~2 か月前に頭部外傷があることが多い
- ③正常圧水頭症 (⇒ 586 頁)
 - ①くも膜下出血や頭部外傷後亜急性に発症
 - ②非特異的な歩行困難で初発、遅れて尿失禁
 - ③痴呆は比較的軽度で遅れて出現
- ④高齢者の甲状腺機能低下症
 - ①血圧が低め、徐脈
 - ②皮膚乾燥、脱毛
 - ③痴呆は比較的軽度

なかなか診断がつかないとき試みること

- ①数か月経過をみて記憶障害が進行性なら Alzheimer 型痴呆
- ②痴呆をきたすに十分な血管性病変があって上記なら混合型痴呆
- ③塩酸アマンタジンで認知機能などが改善すれば脳血管性痴呆
- ④脳卒中中の危険因子を詳細に検索
- ⑤ Sjögren 脳症、血管炎などについて検索(まず血沈、蛋白分画)
- ⑥甲状腺機能検査
- ⑦脳波(徐波化が高度なら代謝性脳症)

予後判定の基準

病期別の明確な判定基準はないが、脳卒中後3か月の時点で痴呆が存在すると、痴呆がなかった群に比して死亡の相対危険度が約3倍にもなり、痴呆は運動麻痺の程度とは独立した生命予後の危険因子であるとされている。また77歳以上の痴呆例と非痴呆例で比較した研究では痴呆例の5年間の死亡は70%に及び、Alzheimer 型痴呆で非痴呆例に比し死亡のオッズ比が2.0であるのに比し、脳血管性痴呆では3.3と明らかに高い。

合併症・続発症の診断

- ①誤嚥性肺炎：多発ラクナ梗塞性痴呆では、仮性球麻痺を伴いやすく肺炎をきたしやすい。水分にむせやすいので、まず飲水テストを行う。
- ②転倒：パーキンソニズムがあると転倒しやすいので、常

に慢性硬膜下血腫に注意。

- ③起立性低血圧：白質障害が高度な Binswanger 型痴呆(図2)では、起立性低血圧とともに脳循環自己調節機構障害がみられることが多いので、臥位と立位血圧をときどき測定しておく。

経過観察のための検査・処置

- ①長谷川式簡易知能スケール、Zung の抑うつ度スケールなどで評価
- ②頭部 CT、MRI 検査で病巣増加、萎縮進行などを評価
- ③高血圧などの基礎疾患の適切な管理で進行抑制
- ④塞栓源の明らかな例、高度血管狭窄例では心・血管超音波検査と抗凝固、抗血小板療法

治療法ワンポイント・メモ

- ①パーキンソニズムを伴う例に塩酸アマンタジン
- ②うつ状態高度例にフルボキサミン(SSRI)などの抗うつ薬
- ③仮性球麻痺を伴う例にニセルゴリンが有効ことがある
- ④やる気低下に塩酸アマンタジン、塩酸ニルバジピン、ニセルゴリン
- ⑤痙症痴呆に鈣麻散
- ⑥誤嚥性肺炎予防に ACE 阻害薬(substance P 増加)、塩酸アマンタジン

手術適応のポイント

一般的に手術適応はないが、内頸動脈や中大脳動脈閉塞例で血管予備能低下が痴呆の病態に関与していると考えられる場合は、EC-IC バイパスなど血管吻合術の適応となることがある。

さらに知っておくと役立つこと

- ①頻度

わが国では高齢化により Alzheimer 型痴呆が増加傾向にあるが、欧米に比べるとまだ脳血管性痴呆が多い。久山町研究では年齢調整後の1,000人/年当たりの痴呆発生頻度は男性で19.3、女性で20.9であり、その内訳は血管性痴呆が男性で12.2、女性で9.0、Alzheimer 型痴呆がおのおの5.1、10.9である。血管性痴呆で最も多かったのが多発ラクナ梗塞(42%)で、約半数は脳卒中既往のない例であったとされている。一方、デンマークでは痴呆発生頻度が1,000人/年当たり29.5、内訳は Alzheimer 型痴呆が66.7%、血管性痴呆が18.3%と圧倒的に Alzheimer 型痴呆が多い。
- ② Binswanger 型痴呆

脳血管性痴呆の一型で高度なびまん性白質障害を特徴とする。多発ラクナ梗塞を伴いやすく、多発ラクナ梗塞性痴

呆とかなりオーバーラップしている。典型的な皮質下性痴呆を呈し、進行すると前頭葉血流低下を示す。高血圧性細動脈硬化が原因であるが、高齢者ではアミロイドアンギオパチーによるものもみられる。

⑥ CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)

非アミロイド、非動脈硬化性細血管障害により脳梗塞およびBinswanger型痴呆と同じびまん性白質障害をきたす疾患である。家族性に起こり(優性遺伝)、若年発症で進行性であり、片頭痛の頻度が高い。Notch 3 遺伝子の変異が原因で、欧州に圧倒的に多いが日本でも数家系の報告がある。

一過性全健忘**

Transient Global Amnesia (TGA)

松永宗雄 弘前大学教授・脳神経血管病態研究施設

診断のポイント

本症は一過性に純粋な健忘のみを起こすものをいう。患者は突然、記憶の障害をきたしその間のことを全く覚えていない状態である。以下のような本症のプロフィールから診断する。

- ①年齢は問わないが、中年以降に多い。
- ②突発的な発症、著明な記憶の障害、特に近い記憶が強く復され、それに加えて種々の程度の逆行性健忘をきたす。時・場所の指耐力は侵されるが、人物に関しては保たれる。
- ③自己の置かれた状況が理解できないが、病識は有し、多くの例が困惑状態で、周囲の者に何回も同じことを反復して尋ねる。
- ④他の神経学的異常を伴わない。すなわち、神経学的局所症状を呈さず、また健忘以外の高次脳機能は障害されない。
- ⑤数時間から長くとも12時間程度の持続が多いが、稀に1日余に及ぶことがある。
- ⑥発作中の記憶障害と若干の逆行性健忘以外に後遺症を残さず回復する。

症候の診かた

①発作中に患者を診察できれば、前述した特徴的な臨床像から大半の症例において診断は容易である。しかし、多くの例が事後に受診するので、詳細な病歴聴取が極めて重要であるのは断るまでもない。なかでも発作開始時の状況やその後の経過について、目撃者から仔細漏らさず情報を得

ることに尽きる。

②既往歴や前医からの情報収集も怠ってはならない。頭部外傷や最近のてんかん発作の既往がないことの確認も重要である。

③発作中であれ、事後の受診であれ、神経学的な異常所見の有無についての注意深い診察は不可欠である。もし異常な徴候をとらえた場合、その所見が今回のエピソードと関連があるか否かについても、十分な検証が要求される。神経学的局所症状を欠くのが原則であるが、発作中には眼振、錐体路徴候、視覚異常などが一過性にみられる例があり、これだけを理由に本症を完全には除外できない。

検査とその所見の読みかた

CTやMRI、血管造影その他の画像検査、脳波などには本症に特異的な所見はない。診断のための一般検査の枠を越えるが、発作中のSPECTやPETでは、両側頭葉内側面、なかでも海馬を中心とした辺縁系の血流低下がみられる例が多い。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

真の一過性全健忘(pure TGA)と似た健忘状態は種々の病態・疾患で惹起されうる(表1)。過去、本症の原因としてもしばしば論議されてきた脳血管障害、てんかん(⇨599頁)、片頭痛(⇨118頁)などの鑑別が重要である。

- ①一過性てんかん性健忘(特に側頭葉てんかん)
 - ①脳波上の発作波(側頭葉、前頭葉)
 - ②健忘以外に単純または複雑部分発作などの既往
- ②一過性脳虚血発作(⇨568頁)
 - ①脳血管障害のリスクファクター
 - ②局所神経症状
 - ③発作の反復
- ③脳梗塞(特に後大脳動脈)
 - ④の条件①、②に加え、③画像上の梗塞巣の確認。

治療法ワンポイント・メモ

本症自体の予後は良好で、また再発する確率も非常に低いので、原則として特に積極的な治療は必要としない。

表1 一過性全健忘様状態を呈する病因・病態

1. 真の一過性全健忘(pure type=原因不明)
2. 背景疾患を有する健忘
 - 一過性てんかん性健忘：側頭葉てんかん
 - 一過性脳虚血発作
 - 脳梗塞：特に後大脳動脈梗塞
 - 脳血管造影後：特に椎骨動脈造影
 - 片頭痛
 - 頭部外傷

序 文

循環器 New Trends シリーズ6は、脳血管障害をテーマに急性期治療から予防までの新しい流れを、現在第一線で活躍中の脳卒中専門医の目を取り上げたものである。将来の展望を含めたトピックスを散りばめながら、循環器疾患を扱う医師にとって、実際の臨床に役立つよう懇切丁寧に分かりやすく解説した従来にない切り口のテキストである。

最初の「脳卒中の分類と病態」は、きわめて論理的かつ鑑別に役立つ構成で、脳塞栓の機序の図解はきわめて分かりやすく内容が濃い。診断基準も提示され、最後に膨大な脳梗塞の原因リストが掲載されている。これだけでも手元に置く価値が十分にある。脳虚血の分子生物学の進歩では、ペナンブラが存在する場合、遅延性脳梗塞容積増大がみられるという治療上重大な問題が取り上げられ、脳虚血の治療上、アストロサイトの活性化、フリーラジカルの関与に対する認識が重要であることが強調されている。さらに脳血管障害治療の夢である再生医療の進歩について、基礎から臨床への問題点をまとめてもらっているが、自己の骨髄細胞利用による脳梗塞の再生医療が手の届くところまで近づいている印象を受ける。脳卒中の画像診断の進歩には目覚ましいものがあるが、循環器専門医にも分かりやすく図解されている。

急性期・超急性期脳梗塞治療は、現在最もホットな話題であり、血栓溶解療法は Brain Attack 時代に欠かせないものである。欧米だけでなく、わが国の EBM も加え解説している。脳出血の外科的治療の適応基準、くも膜下出血の分かりやすい診断、コイル塞栓術も含めた治療法などの図解は、内科医にとって大変参考になる。慢性期の治療・再発予防では、抗血栓療法に関して、今までの膨大なエビデンスを整理して非常に分かりやすく図示している。脳卒中専門医はもちろん循環器専門医にとってもこの EBM が一目で分かる本書は、インフォームドコンセントに必携の書となるであろう。最近進歩が著しい主幹動脈狭窄症に対する外科的治療についてもステントの写真も加えてあり、分かりやすく、治療法の選択を説明する際に役立つ内容である。高血圧管理についても、わが国における 24 時間血圧の長期にわたる追跡調査に基づいた詳細なエビデンスから、種々のリスクファクターの管理まで含めた実践的な内容で、わが国の EBM を中心にまとめられている。脳卒中の予防に関する EBM では、無症候性脳血管障害の意義、また無症候性脳血管狭窄や未破裂脳動脈瘤の外科治療に関するエビデンスを分かりやすくまとめている。心房細動などの心疾患に対する予防治療はきわめて重要であり、この EBM は循環器専門医にとってとくに重要である。