

図5. 82歳、男性 脳血管病変を伴うアルツハイマー病。MRI T₂強調画像。

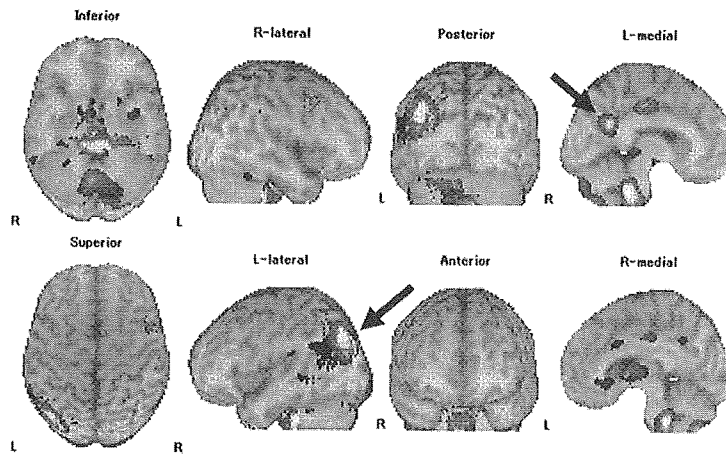


図6. 82歳、男性 脳血管病変を伴うアルツハイマー病。^{99m}Tc-ECD eZISによる解析。

ている。本例のようなケースでは、脳血管障害の二次予防とともにアルツハイマー病に対する薬物療法ならびに非薬物療法をも積極的に取り入れた対応が必要となってくる。当然な事であるが抗痴呆薬の早期からの使用に躊躇すべきではない。

“痴呆性疾患の診断イコール脳SPECTが有効”といった単純な診断技法は、今日の医療経済状況を考慮するともはや適切な考え方ではない。臨床医にとって重要なことは、最小限の検査でより正確な診断を下し適切な治療を行うことである。痴呆性疾患においても適応を充分考慮した上で脳SPECTを施行すべきと考える。

文献

- 1) 川畑信也, 吉川あゆみ, 後藤千春. (1998)「物忘れチェック外来」からみた老年期痴呆の臨床的検討. 神経内科 49, 149-154.
- 2) 川畑信也, 後藤千春, 横山さくら. (2002) 神経内科からみた「物忘れチェック外来」— 現況と今後の展望 —. 精神科治療学 17, 769-775.
- 3) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. (2001) Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56, 1143-1153.
- 4) 川畑信也, 後藤千春. (2001) アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆における認知機能障害の比較— Alzheimer's disease assessment scale 認知機能下位検査日本版 (ADAS-J cog.) での検討 —. 神経心理学 17, 69-75.

- 5) 川畑信也, 吉川あゆみ, 後藤千春. (2000) 年齢層別からみた健常者認知機能の変化—Syndrom Kurztest (SKT) による検討—. 神経心理学 16, 185-192.
- 6) 川畑信也, 後藤千春. (2000) アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆における認知機能障害の比較—Syndrom Kurztest (SKT) による軽症例での検討—. 神経心理学 16, 231-238.
- 7) 川畑信也, 大東信幸, 後藤千春, 横山さくら. (2001) Statistical parametric mapping (SPM) からみた Alzheimer 型痴呆の脳循環動態. 神経内科 55, 377-382.
- 8) Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S, Takasaki M. (2004) Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31, 975-980.
- 9) 川畑信也, 大東信幸. (2001) MRI と SPECT からみた痴呆性疾患—脳血管性痴呆を中心として—. 精神科治療学 16, 1189-1199.
- 10) 川畑信也. (2002) 神経内科からみたアルツハイマー病と脳血管性痴呆の画像診断. 日本放射線技術学会雑誌 58, 1335-1343.
- 11) 川畑信也, 後藤千春, 横山さくら. (2001) アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆における認知機能障害の比較—Mini-mental state examination (MMSE) からみた検討—. 神経心理学 17, 223-229.
- 12) 川畑信也, 後藤千春, 横山さくら. (2001) 軽度 Alzheimer 病における認知機能障害—多変量解析による検討—. 神経内科 55, 456-462.
- 13) 川畑信也, 後藤千春, 横山さくら. (2002) 脳血管性痴呆における認知機能障害—多変量解析による検討—. 神経内科 56, 502-507.
- 14) 川畑信也, 横山さくら, 彦坂しのぶ. (2003) Mini-Mental State Examination (MMSE). In: 痴呆症学 I 日本臨牀社 192-197.
- 15) Wolf H, Jelic V, Gertz H-J, Nordberg A, Julin P, Wahlund L-O. (2003) A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. Acta Neurol Scand 2003 107 (suppl 179), 52-76.
- 16) Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, Blass JP. (1998) Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. J Am Geriatr Soc 46, 597-604.



脳血管障害を伴う痴呆の臨床的検討* —脳血管性痴呆の再検討—

川畑 信也** 大東 信幸***
大城 さくら**** 彦坂 しのぶ****

Key Words : Alzheimer disease, cerebrovascular disease, mixed dementia, vascular dementia

はじめに

脳血管性痴呆(以下, VaDと略)は, Alzheimer病(以下, ADと略)と並んで痴呆をひき起こす2大疾患といわれている。従来, 痴呆診断では, ADとVaDは互いを鑑別し除外すること, すなわち, 両者を対立軸として除外診断することが重視されてきた。しかしながら, VaDのなかで痴呆症状が緩徐に進行悪化していく症例がみられる, VaDと診断される以前に物忘れなどの痴呆症状がすでに存在する症例がみられるなど両者の異同に苦慮することは, 臨床家ならば必ず経験することである。本検討では, VaDと診断されるあるいは診断される可能性が高い脳血管障害に由来する局所神経症状を伴う痴呆患者を対象に病態の再検討を行った。

対象と症例解析

対象は, 当院で開設している「物忘れ外来」¹⁾²⁾ならびに神経内科外来を2000年から2002年の期間内に受診した脳血管障害を伴う痴呆24名である。表1に, 受診時年齢, 性別, 局所神経症状, 初発症状として気づかれた痴呆症状, 進展様式

(脳血管障害と痴呆症状との時間的関連, 括弧内は両者の間隔を示す), MRI所見, 脳血流SPECTでみられる脳血流低下部位, 想定される病態について記載した。対象は, 68歳から88歳に分布し, 平均77.8±6.0歳であった。男性18名, 女性6名である。症例24(初診後すぐに転院)を除くいずれも初診から少なくとも1年以上経過を観察できた症例である。

VaDの臨床診断は, NINDS-AIRENの診断基準³⁾に準拠した。脳血管障害を伴うADは; 脳血管障害に起因する局所神経症状と認知機能障害を示す患者のなかで, ①NINCDS-ADRDAの診断基準⁴⁾のなかでpossible ADに該当する, ②該当する脳血管障害発症後も認知機能障害が緩徐に悪化する, ③脳血流SPECTでADに特徴的とされる楔前部から帯状回後部あるいは頭頂葉後部で脳血流の低下がみられ, なおかつ, それらが脳血管障害と関連しない, ④脳血管障害発症前からADを想定させる痴呆症状が確認される4条件で, ①と②を必須条件とし, さらに③, ④のいずれかを示す場合とした。

NINDS-AIRENの診断基準に合致する典型的なVaDは10名であった(症例1から10)。その内訳

* Clinical study of dementia with cerebrovascular disease. (Accepted April 17, 2004).

** Nobuya KAWAHATA, M.D., ***Nobuyuki DAITOH, R.T., ****Sakura OHSHIRO, S.T. & ****Shinobu HIKOSAKA, S.T.: 成田記念病院神経内科, ***放射線科, ****言語療法室[☎441-8021 愛知県豊橋市白河町78]; Departments of Neurology, ***Radiology and ****Speech Therapy, Narita Memorial Hospital, Toyohashi, Aichi 441-8021, Japan.

表1 脳血管障害を伴う痴呆24名の臨床像

年齢	性	局所神経症状	痴呆症状	進展様式	画像所見	脳血流SPECT(低下部位)	経過	病態
1	I.H. 69	男	構音障害 左不全片麻痺 開脚歩行	物忘れ	脳梗塞(3回)→痴呆(1か月)	多発性ラクナ梗塞	左>右頭頂葉後部 帯状回後部	不変 細血管病変に伴う痴呆
2	M.Y. 68	男	右上下肢筋強剛 不安定・すくみ歩行	思い違いの言動	明らかかな脳血管障害発作なし	左基底核, 右尾状核 深部白質にラクナ梗塞	不変 まだら状	不変 細血管病変に伴う痴呆
3	M.K. 77	男	左上下肢で筋強剛	電気の消し忘れ	明らかかな脳血管障害発作なし	右尾状核	緩徐悪化	細血管病変に伴う痴呆
4	T.S. 82	男	構音障害 開脚歩行	書き忘れ	明らかかな脳血管障害発作なし	多発性ラクナ梗塞	不変	細血管病変に伴う痴呆
5	Y.I. 69	男	四肢筋強剛 歩行障害	尿失禁 失見当識	脳梗塞(3回)→痴呆症状	ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	細血管病変に伴う痴呆
6	S.T. 75	男	左不全片麻痺 開脚歩行	物忘れ	脳梗塞(4回)→痴呆(不明)	ラクナ梗塞多発	不変	細血管病変に伴う痴呆
7	Y.T. 87	男	左>右上下肢筋強剛 構音障害 小股歩行	物忘れ	痴呆症状→意識消失	両側前頭葉	緩徐悪化	細血管病変に伴う痴呆 (Binswanger病)
8	T.K. 81	女	下肢>上肢筋強剛 発話減退 尿失禁 動作緩慢	自発性低下 庭で放尿	緩徐に進展	大脳白質にびまん性高 信号域(T2強調画像)	緩徐悪化	細血管病変に伴う痴呆 (Binswanger病)
9	F.K. 84	男	右同名性半盲	トイレの場所わからない	脳梗塞→痴呆症状(5か月)	左深部白質にラクナ梗塞	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
10	Y.Y. 68	男	左不全片麻痺 左感覚低下	失見当識 尿失禁	脳血管障害発作の時期不明	右頭頂葉梗塞	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
11	T.H. 77	男	右不全片麻痺 右手のしびれ	洋服を着られない(痴呆症状発現時同期定困難)	痴呆症状→脳梗塞(9か月)	ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
12	Y.A. 81	女	着衣失行	物忘れ	痴呆症状→脳梗塞(3年)	右頭頂葉梗塞	不変	脳血管障害を伴うAD
13	Y.E. 83	男	構音障害 開脚歩行	計算障害 放尿	痴呆症状→脳梗塞	両側頭頂葉, 側頭葉	不変	脳血管障害を伴うAD
14	I.K. 75	女	下肢>>上肢筋強剛	易怒性 失見当識	痴呆症状→視床出血(2年)	左視床出血	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
15	I.N. 73	男	構音障害 右感覚障害	とんちんかんなん行動	痴呆症状→脳梗塞	右視床出血	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
16	S.A. 74	女	左不全片麻痺	物忘れ 易怒性	視床出血→痴呆症状(1月)	ラクナ梗塞2個	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
17	T.S. 86	女	構音障害 左不全片麻痺	計算ができな	痴呆症状→痴呆症状(13年)	ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
18	K.S. 80	男	左半身感覚低下 構音障害 左不全片麻痺 下肢筋強剛	トイレに洗濯物を流す 独語 被害妄想 手紙を書けない	痴呆症状→痴呆症状(2年)	左皮質下出血	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD
19	S.T. 74	男	左上下肢筋強剛 歩行障害	物盗られ妄想	時間的関連が不明	ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD?
20	S.S. 78	女	嚔下・構音障害 右不全片麻痺	物忘れ	時間的関連が不明	左後頭葉梗塞	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD?
21	K.S. 88	男	右不全片麻痺	計算障害 重ね着	脳梗塞→痴呆症状(1月)	ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	VaD経過中にAD発症?
22	N.A. 75	男	開脚歩行	幻視	意識障害後から痴呆症状	両側基底核, 視床に ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	脳血管障害を伴うAD 判別困難
23	S.Y. 80	男	構音障害 右不全片麻痺	夜中に着替える	脳梗塞→痴呆症状(1年)	ラクナ梗塞多発	緩徐悪化	判別困難
24	H.T. 83	男	四肢筋強剛 尿失禁 下肢>>上肢筋強剛 嚔下困難 小股すり足歩行	とんちんかんんな話が多い 自発性低下 夜間尿失禁	明らかかな脳血管障害発作なし	両側頭頂葉後部から 楔部, 帯状回後部	不明	判別困難

AD: Alzheimer病 VaD:脳血管性痴呆 SSID: strategic single infarct dementia

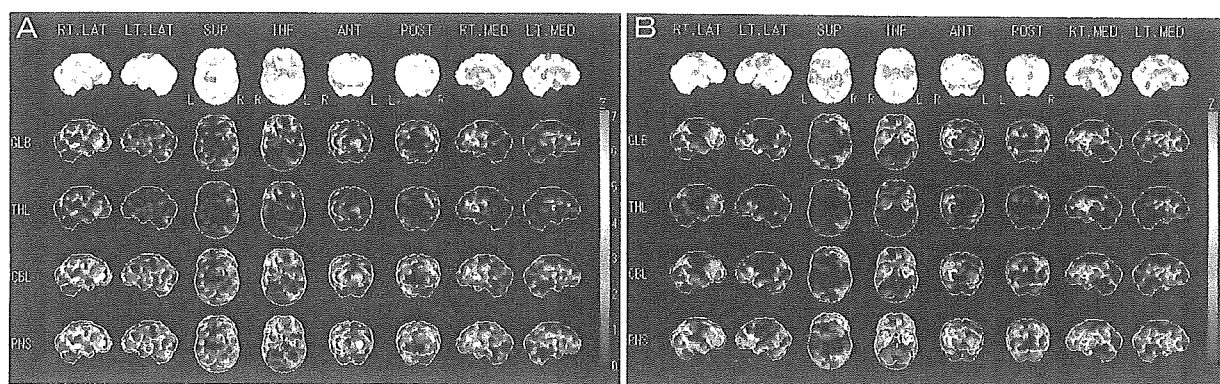


図1 症例5:69歳, 男性の脳血流SPECT
A: 初診時の脳血流SPECT. B: 6年後の脳血流SPECT. ¹²³I-IMP 3D-SSP.

は、細血管病変に伴う痴呆8名(多発性ラクナ梗塞による痴呆6名, Binswanger病2名), 痴呆の成立に重要な領域の限局性梗塞による痴呆strategic single infarct dementia(以下, SSIDと略)2名であった。脳血管障害発症前から痴呆症状の存在が疑われ, その後, 脳血管障害を発症した症例5名(症例11から15), 脳血管障害発症後に痴呆症状に気づかれたが, 痴呆症状の緩徐な進行・悪化や脳血流SPECTからADの併存が疑われる症例3名(症例16から18), 明らかな脳血管障害の既往が認められず, 神経症状と痴呆症状の時間的関連を確認できない症例2名(症例19, 20). VaDと診断された3年後から痴呆症状の漸次悪化がみられ, ADの併発が疑われた1名(症例21), ADかVaDかの判別困難な症例3名(症例22から24)であった。

症例呈示

症例5:69歳, 男性. X年7月, 一過性全健忘で初診となった。MRIで右基底核と両側傍側脳室深部白質に無症候性ラクナ梗塞が多発しており抗血小板療法が開始された。脳血流SPECTではまだら状に脳血流の低下がみられた(図1-A)。認知機能に異常はみられず, 以前からの仕事(保険業務)に支障を認めなかった。X+1年1月, 構音障害と左不全片麻痺で10日間入院。退院後やや小股歩行となったが, 2月に施行した神経心理学的検査では, Mini-Mental State Examination (MMSE)28点, Alzheimer's Disease Assessment Scale認知機能下位検査日本版(ADAS-J cog.)10点, 改訂長谷川式簡易痴呆評価スケール(HDS-R)22

点を示し明らかな痴呆症状はみられなかった。X+2年3月, 右不全片麻痺が出現し, MRIで左傍側脳室深部白質に新たなラクナ梗塞が出現した。6月頃から食欲の低下, 「元気がでない」, 「一向によくならん」などの訴えがみられ抑うつ状態が疑われ, 11月頃から動作緩慢や四肢筋強剛, 後方へ倒れやすい症状がみられ始め, 脳血管性パーキンソニズムの診断で塩酸アママンタジン100mg/日が開始された。X+3年1月から大腸癌の手術で6カ月間入院, その後, 自発性の低下や易怒性, 台所で排便をするなどの精神症状の出現と脳血管性パーキンソニズムの悪化がみられた。MMSE20点, ADAS-J cog.23点, HDS-R12点と認知機能障害の悪化もみられた。X+4年に入ると無断外出や尿失禁, 徘徊などの症状も加わり在宅生活に大きな支障がみられ始めた。X+2年以来明らかな脳梗塞の発作はみられなかったが, X+5年3月, MMSE19点, ADAS-J cog.30点, X+6年8月, MMSE12点, ADAS-J cog.46点と認知機能障害は緩徐に悪化している。初診から6年後の脳血流SPECTでは, 両側前頭葉を中心に脳血流の低下が進展していた(図1-B)。神経症状悪化のためX+6年11月から臥床状態である。本例は, 無症候性脳梗塞から症候性脳梗塞, さらに脳血管性痴呆に進展した症例で, NINDS-AIRENの診断基準では細血管病変に伴う痴呆と診断される。

症例12:81歳, 女性. 78歳頃から外出しませんが, 家で何もせずじっとしていることが多くなった。79歳頃から近くのスーパーなどに出かけると迷子となる, 昼間うとうとし夜起きてい

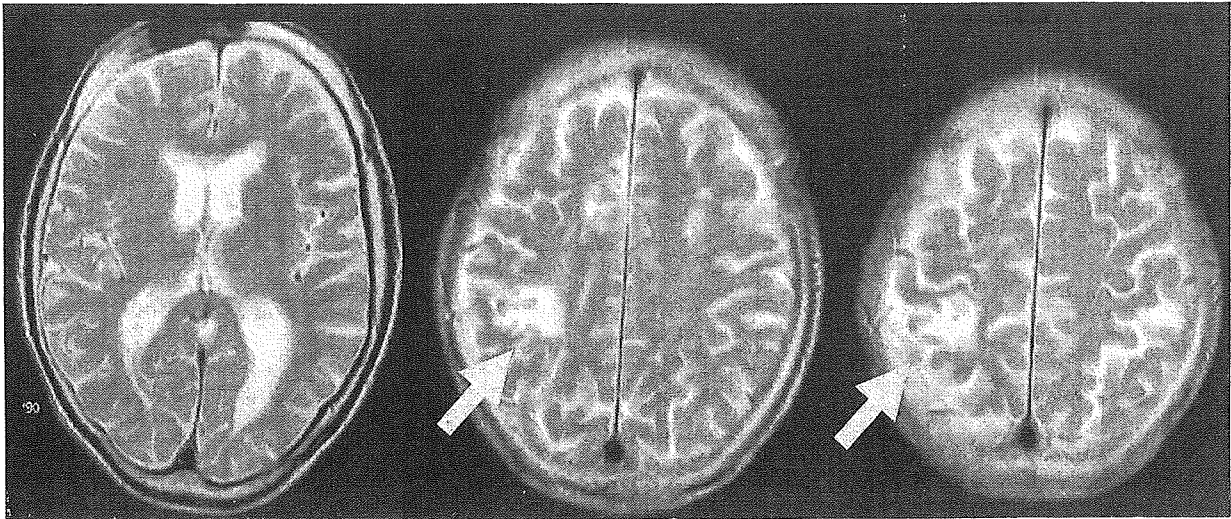


図2 症例12：81歳，女性のMRI T2強調画像
右頭頂葉後部に梗塞巣がみられる。

ることに気づかれていたが，家族は年齢のせいと考え放置していた．初診の2カ月前，突然服をうまく着られないことに家族が気づき「物忘れ外来」に受診となった．神経学的には明らかな運動感覚障害はみられない．MMSEは20点，ADAS-J cogは19点であった．MRI(図2)で右頭頂葉後部に陳旧性脳梗塞がみられ，受診の動機となった着衣失行はこの病変に起因する可能性が考えられる．SSIDを疑ったが，家族からの病歴で着衣失行がみられる3年前から自発性の低下や場所に対する失見当識，昼夜逆転傾向がみられることが判明した．この頃からADの臨床症状を示し始めていたことが推測され，脳血管障害を伴うADと診断するのが妥当と考えられる．

症例13：83歳，男性．X年12月末，右下肢のひきずり歩行に気づかれる．これまではゲートボールなどに積極的に参加していたが，以降はまったく余暇活動に関心を示さず外出することもなくなった．X+1年に入ると，紙幣を何回も数えるが計算ができない，夜間放尿，易怒性，トイレと風呂場がわからないなどの症状がみられ，同年5月「物忘れ外来」を受診した．神経学的には，軽度構音障害と下肢>>上肢筋強剛，右>左上下肢の協調運動障害がみられた．歩行は，両上肢を大きく振り開脚歩行で緩徐，不安定，後方へ転倒しやすい状態であった．MMSEは8点，ADAS-J cogは中途打ち切りとなった．MRIでは，両側基底核にラクナ梗塞が認められ，脳

血流SPECTでは，両側頭頂葉から側頭葉にかけて脳血流の広範な低下がみられた(図3)．臨床症状から，痴呆に脳血管性パーキンソニズム，尿失禁を合併するVaDを疑ったが，脳血流SPECTは進行期ADに特徴的な所見がみられた．そこで，家族から詳細な病歴を再度聴取したところ，歩行障害に気づかれたX年12月の1年位前から物忘れがみられ，以前はおしゃべりな性格であったが徐々に口数が少なくなり，おかしいと感じていたことが判明した．MMSEは初診時22点であったが，6カ月後には19点に，ADAS-J cogは12点から15点へ悪化している．本例は，NINDS-AIRENが唱える，①痴呆の存在，②脳血管障害の存在，③脳血管障害発症後3カ月以内に痴呆症状を出現する，3条件を満たすことからVaDと診断してもよい症例である．しかし，脳血管障害発症1年前から痴呆症状の存在が疑われること，経時的な神経心理学的検査で痴呆症状の悪化が確認されること，脳血流SPECTでADに特徴的な脳血流低下がみられることから，AD病変が先行し脳血管障害の発現によって痴呆症状が顕在化した病態が想定される．

症例24：83歳，男性．68歳時，高血圧と狭心症を指摘され加療中であった．80歳頃から自発性の低下がみられ，1日中テレビを観てボーとしているか寝ていることが多くなった．坐位からスムーズに立ち上がれない，会話が聞き取りにくい，夜間に尿失禁がみられるなどの症状がみ

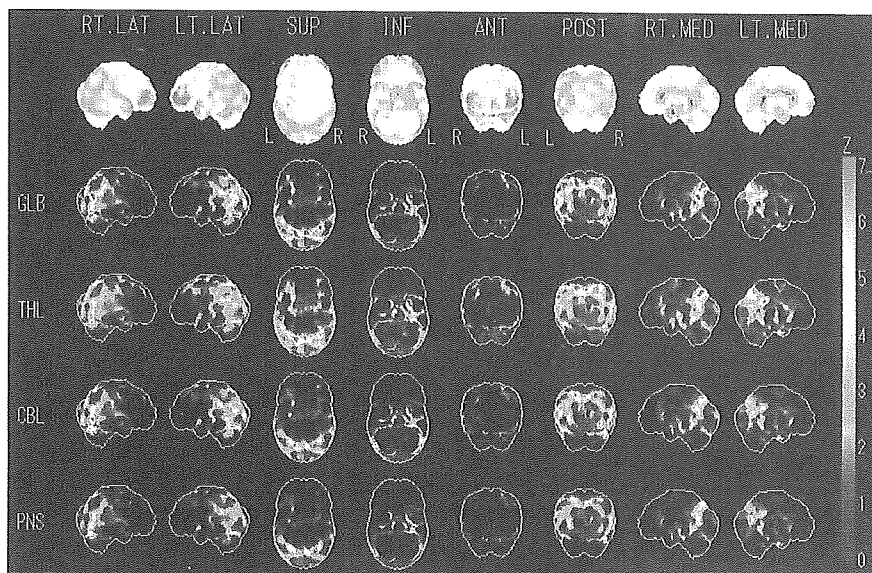


図3 症例13：83歳，男性の脳SPECTとMRI

脳血流SPECT(¹²³I-MP 3D-SSP)で両側頭頂葉から側頭葉にかけて脳血流の低下，MRI(T2強調画像)で両側基底核にラクナ梗塞がみられる。

られ「物忘れ外来」受診となった。既往歴で明らかな脳血管障害の発作には気づかれていない。神経学的には、仮面様顔貌，小声で単調な発語，下肢>>上肢で中等度筋強剛，腕振りに乏しく小股すり足，不安定歩行で嚙下困難もみられた。MMSE 9点，ADAS-J cog.32点であった。MRIでは，両側基底核と左視床，左傍側脳室深部白質にラクナ梗塞がみられた。脳血流SPECTは，両側頭頂葉後部から楔前部，帯状回後部，後頭葉にかけて脳血流の広範な低下が認められた(図4)。本例は，臨床症状ならびにMRIから脳血管性パーキンソニズムに痴呆症状を伴った病態が想定される。VaDならばNINDS-AIRENが提唱するBinswanger病に該当する病態と考えられるが，脳血流SPECTはADを考えさせる結果であった。

考 察

脳血管障害を伴う痴呆やVaDの臨床診断の経験から，①VaDのなかで痴呆症状に進行性の悪化を示す患者がみられる，ADを始めとする変性痴呆の可能性はないのか？②脳血管障害発症前に周

囲に気づかれない軽度で進行性の痴呆症状が存在していた可能性はないのか？などの疑問点が浮かんでくる。このような疑問から，従来VaDと診断されてきたあるいは診断される可能性が高い脳血管障害を伴う痴呆について詳細な病歴聴取と臨床経過，画像診断の視点から病態の再検討を行った。

対象24名のなかでNINDS-AIRENの診断基準に合致する典型的なVaDは10名であった。症例1から6は多発性ラクナ梗塞に起因するVaDと診断されるが，症例3と5では痴呆症状の緩徐な悪化がみられる。NINDS-AIRENの診断基準では，記憶障害を含む認知機能障害の進行性悪化はVaDらしくないあるいはVaDの診断を不確かとする所見としてあげられている。しかし，VaDといえども認知機能障害が緩徐に進行・悪化する場合は多く，Erkinjunttiらが提唱しているsubcortical vascular dementiaの概念⁵⁾では認知機能障害の浮動性と進行性悪化を特徴とするとされている。SSIDは2名みられたが，Leysら⁶⁾は，SSIDの報告は少数例の検討であつたり長期的な経過観察が行わ

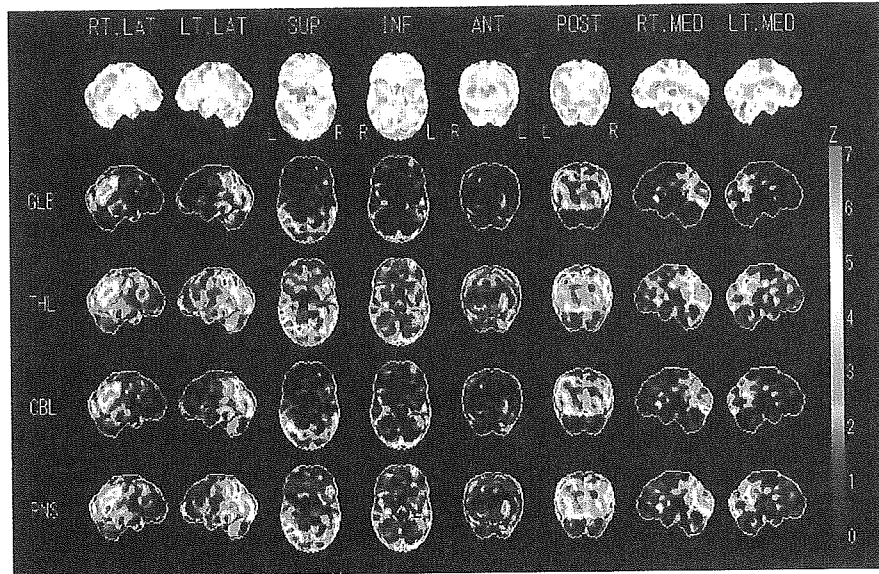


図4 症例24：83歳，男性の
脳SPECTとMRI

脳血流SPECT(^{123}I -IMP 3D-SSP)で両側頭頂葉後部から楔前部，帯状回後部，後頭葉にかけて広範な脳血流の低下，MRI(上段：T1強調画像，下段：T2強調画像)で両側基底核と左視床，左傍側脳室深部白質にラクナ梗塞が認められる。

れていないことが多い点から，高齢者SSIDではADの関与を除外できないとしている。

脳血管障害後痴呆poststroke dementiaのなかで脳血管障害発症前からすでに痴呆prestroke dementiaの認められる頻度は，Tatemichiら36.4%⁷⁾，Barbaら33.3%⁸⁾，Inzitariら40.6%⁹⁾といわれ，poststroke dementiaを示す患者のおよそ1/3は該当する脳血管障害前からすでに痴呆化しているといえる。地域住民を対象とする研究では，65歳から74歳で2%，75歳から84歳で10%に痴呆が認められ，脳血管障害患者でも同様の頻度で痴呆患者が含まれる可能性が想定される¹⁰⁾。Hénonらの報告¹¹⁾では，prestroke dementiaは加齢と女性，全般性脳萎縮，leukoaraiosisと関連するが，脳血管障害の既往歴や一過性脳虚血

発作，無症候性脳梗塞とは関連しないとされる。これらの報告は，VaDと診断される症例のなかにADを始めとする変性痴呆が混在する可能性が高いことを示唆するものといえる。本検討でも症例11から15は，脳血管障害発症前からすでに痴呆症状を示していたことが病歴から推定される。症例11と13，14では，脳血流SPECTで梗塞病変と無関係に両側あるいは片側の頭頂葉後部から側頭葉にかけて脳血流の低下が検出されている。症例12は，脳梗塞発症3年前から，自発性の低下や迷子，昼夜逆転などADを示唆する症状がみられる。症例15では，とんちんかんな行動や易怒性，物忘れを家族に気づかれた4カ月後に左不全片麻痺を発症している。いずれも脳血管障害を伴うADの可能性が高い。

症例16から18は、脳血管障害発症後に痴呆症状に気づかれているが、いずれも痴呆症状が緩徐に悪化している点は共通しており、脳血流SPECTからADを合併する可能性が高い。症例19と20は、痴呆症状と脳血管障害との時間的関連が不明で脳血流SPECTで前頭葉に脳血流低下がみられているが、痴呆症状の緩徐な進展様式からADの可能性を除外できない。

ADかVaDか判断困難な症例が3名みられた。症例22は、一過性の意識障害後に幻視や車のドアの開け方がわからない、自発性の低下などの痴呆症状が出現したものである。ADが先行し一過性の脳虚血によって痴呆症状が顕在化した可能性も考えられるが、意識障害前には痴呆症状にまったく気づかれていない。VaDと診断するには、痴呆症状が緩徐悪化していることや脳血流SPECTでADを示唆する所見がみられる点が非典型的である。症例23と24はいずれも脳血管性パーキンソニズムに痴呆症状がみられ、MRIで両側基底核や深部白質にラクナ梗塞が多発していることから細血管病変に伴う痴呆と診断を下すのが妥当かもしれない。しかし、脳血流SPECTで細血管病変に伴う痴呆に特徴的な前方域における脳血流の低下¹²⁾がまったくみられず、むしろADを示唆する両側帯状回後部から頭頂葉後部での脳血流低下が観察される¹³⁾ことから、ADあるいはVaDの択一的な臨床診断に躊躇せざるを得ない症例であった。臨床像からADとVaDを正確に鑑別することが困難なことは文献的にもしばしば指摘されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

今回、対象とした患者群は主として「物忘れ外来」を受診した患者であり、急性期病院や療養型病床群での患者群とは病態が異なる可能性も考えられ普遍的な結論を導き出すことはできない。しかしながら、今回の検討からいえることは、局所神経症状を伴う痴呆のなかでNINDS-AIRENの診断基準に合致する典型的なVaDを呈する症例は少ないようである。臨床で痴呆と診断された87名の病理を検討したNolanらの報告¹⁶⁾では、VaD13名の病理診断は、AD6名、脳血管障害を伴うAD6名、Parkinson病1名であり、VaDと臨床診断された患者のほとんどはADか脳血管障害を伴うADであった。Korczyn¹⁷⁾は、痴呆性疾患の

原因でもっとも多い病態は混合型痴呆であると指摘している。自験24症例はいずれも脳血管障害に由来すると考えられる局所神経症状に痴呆症状を伴っていたが典型的なVaDは少なく、むしろ脳血管障害を伴うADの可能性が高い症例が多数みられることが明らかとなった。

まとめ

脳血管障害に由来する局所神経症状を有する痴呆患者24名を対象に臨床症状と画像診断を通して病態の検討を行った。NINDS-AIRENの診断基準に合致する典型的な脳血管性痴呆は10名にすぎなかった。その他の症例は、脳血管障害を伴うAlzheimer病か病型判別が困難な症例であった。「物忘れ外来」や市中病院の神経内科外来を受診する脳血管障害を伴う痴呆の多くは脳血管障害を伴うAlzheimer病である可能性が高い。

文献

- 1) 川畑信也, 吉川あゆみ, 後藤千春. 「物忘れチェック外来」からみた老年期痴呆の臨床的検討. 神経内科 1998; 49: 149-54.
- 2) 川畑信也, 後藤千春, 横山さくら. 神経内科からみた「物忘れチェック外来」—現況と今後の展望—. 精神科治療学 2002; 17: 769-75.
- 3) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250-60.
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-44.
- 5) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm 2000; 59: 23-30.
- 6) Leys D, Pasquier F. How can cerebral infarcts and hemorrhages lead to dementia? J Neural Transm 2000; 59: 31-6.
- 7) Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and

clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992 ; 42 : 1185-93.

- 8) Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke* 1998 ; 29 : 2087-93.
- 9) Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. *Stroke* 2000 ; 31 : 1494-501.
- 10) Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997 ; 244 : 135-42.
- 11) Hénon H, Durieu I, Lucas C, et al. Prevalence of pre-existing dementia in consecutive stroke patients. *Neurology* 1996 ; 47 : 852-3.
- 12) 川畑信也, 大東信幸, 後藤千春, ほか. Statistical parametric mapping (SPM) からみた脳血管性痴呆の脳循環動態. *神経内科* 2002 ; 57 : 143-8.
- 13) 川畑信也, 大東信幸, 後藤千春, ほか. Statistical parametric mapping (SPM) からみたAlzheimer型痴呆の脳循環動態. *神経内科* 2001 ; 55 : 377-82.
- 14) Ransmayr G. Difficulties in the clinical diagnosis of vascular dementia and dementia of the Alzheimer type : comparison of clinical classifications. *J Neural Transm* 1998 ; 53 : 79-90.
- 15) Groves WC, Brandt J, Steinberg M, et al. Vascular dementia and Alzheimer's disease : is there a difference? A comparison of symptoms by disease duration. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2000 ; 12 : 305-15.
- 16) Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, et al. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 597-604.
- 17) Korczyn AD. Mixed dementia-the most common cause of dementia. *Ann NY Acad Sci* 2002 ; 977 : 129-34.

<Abstract>

Clinical study of dementia with cerebrovascular disease.

by

Nobuya KAWAHATA, M.D., *Nobuyuki DAITOH, R.T.

**Sakura OHSHIRO, S.T. &

**Shinobu HIKOSAKA, S.T.

from

Departments of Neurology, *Radiology and
**Speech Therapy, Narita Memorial Hospital,
Toyohashi, Aichi 441-8042, Japan.

Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD) are the most common forms of dementia. However, from clinical experience of the memory clinic, clinical distinction between the two nosological entities may be difficult in many cases. We examined twenty-four patients who had dementia with cerebrovascular disease based on findings from clinical course, MRI, and SPECT. Among 24 patients with dementia with cerebrovascular disease, eight patients were defined as small-vessel disease with dementia and two patients were diagnosed as strategic single infarct dementia according to the diagnostic criteria of NINDS-AIREN. Five patients had pre-stroke dementia and followed by frank stroke. These patients with pre-stroke dementia were assumed to have Alzheimer's disease from the results of clinical course and SPECT. Although three patients exhibited dementia syndrome after an attack of cerebrovascular disease, SPECT demonstrated the decrease of the cerebral blood flow in both posterior parietal lobes or posterior cingulate gyri and strongly suggested the possibility of coexisting AD. In three patients, clinical features suggested VaD, but the SPECT demonstrated the typical patterns of advanced AD. From the results of this study, perhaps more important is the fact that cerebrovascular disease or vascular dementia and Alzheimer's disease coexist in a large proportion of patients showing dementia with cerebrovascular disease.

* * *

診断のポイント

脳血管障害を伴う アルツハイマー型痴呆

川畑 信也

はじめに

典型的なアルツハイマー型痴呆では、痴呆症状以外の局所神経症状は末期に至るまでみられない。日常臨床で種々の局所神経症状を伴う痴呆患者を診察する機会に遭遇するが、脳血管障害を伴う痴呆イコール脳血管性痴呆と速断されている場合が多いのではないだろうか。本稿では、従来脳血管性痴呆と診断されてきた病態の再検討を通して脳血管障害を伴うアルツハイマー型痴呆の診断について日常臨床の立場から概説する。

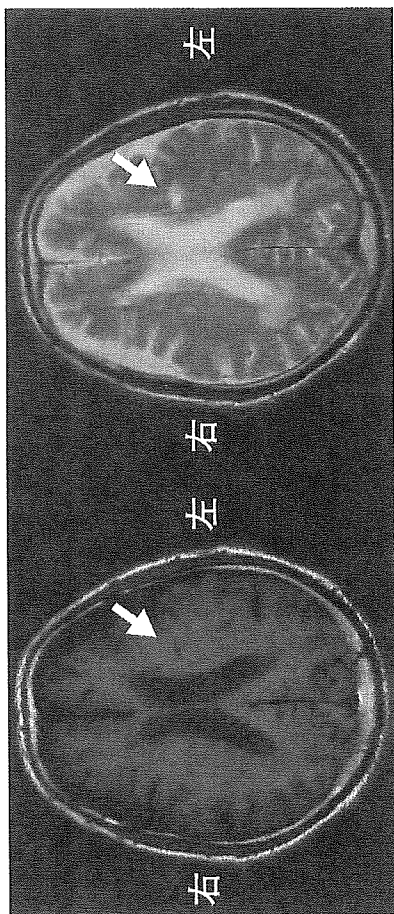
神経症状を伴うアルツハイマー型痴呆

以下に「物忘れ外来」で経験した症例を呈示し神経症状を伴うアルツハイマー型痴呆の病態について考えてみたい。

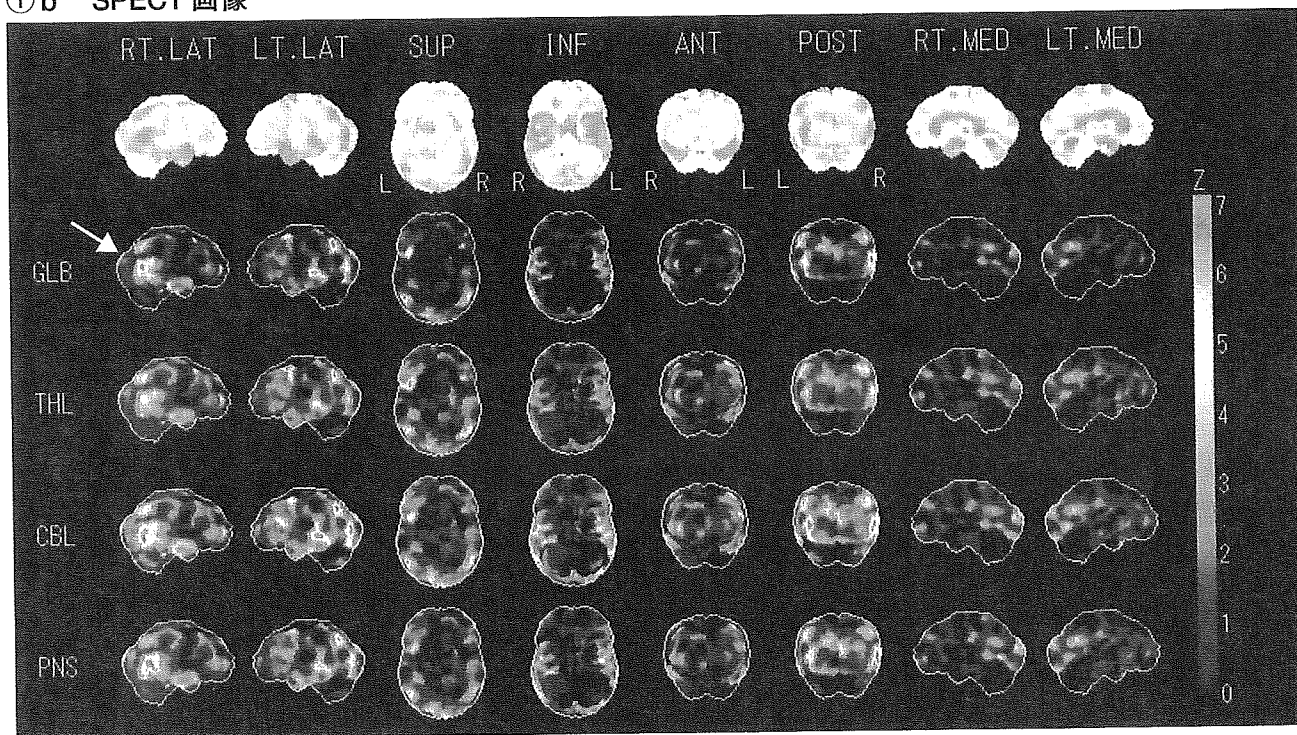
症例：70歳代後半、男性。

3年前に、高血圧を指摘され降圧剤を服用していた。平成X年暮れに右手のしびれ感と右手に持った物を落とすエピソードが出現した。平成X+1年1月から、言葉がうまく出てこない、テレビのリモコンの使い方や電気のスイッチの位置がわからないなどの症状がみられてきた。平成X+1年4月「物忘れ外来」を受診した。

① a MRI 画像



① b SPECT 画像



平成×年4月頃からすでに物忘れ、おかしなことを言うことに妻が気付いていた。

神経学的には右不全片麻痺がみられ、すり足歩行であった。四肢筋緊張は正常、感覚障害や尿失禁はない。

画像診断 (図① a b) : MRIでは、左傍側脳室深部白質にラクナ梗塞が認められた(右片麻痺の責任病巣)。脳血流SPECTでは、両側頭頂葉後部から側頭葉、帯状回後部にかけて脳血流の有意な低下がみられた。

神経心理学的検査 : 初診時、MMSEは22点であったが6カ月後には19点に低下していた。ADAS-J cogは12点から15点へ悪化していた。

症例のまとめ

①脳血管障害に起因すると考えられる右不全片麻痺の出現後に明らかな痴呆症状に気付かれている。局所神経症状ならびにMRIからは脳血管性痴呆が疑われる。

②脳血管障害を伴う痴呆21名の再検討結果

◆細血管病変に伴う痴呆	4名
◆Strategic single infarct dementia	1名
◆脳血管障害 → アルツハイマー型痴呆	5名
◆痴呆症状 → 脳血管障害	5名
◆判別困難 (アルツハイマー型痴呆? 脳血管性痴呆?)	4名
◆アルツハイマー型痴呆	1名
◆判別困難 → 脳血管障害	1名

②画像診断では、MRIでラクナ梗塞を認めるが脳血流SPECTではアルツハイマー型痴呆に合致する所見が得られた。

③妻に対する詳細な問診で、脳血管障害発作の約8カ月前から物忘れなどの痴呆症状がみられたことが明らかとなった。

④経時的な神経心理学的検査の結果から痴呆症状の緩徐な進行が認められる。

アルツハイマー型痴呆は潜在性に緩徐発症する特徴を持っており、脳梗塞の既往のみを重視すると短絡的に脳血管性痴呆と診断してしまう可能性が高い。本例も脳血管性痴呆と診断し易い症例であるが、詳細な病歴聴取と脳血流SPECT所見、脳血管障害発症後にみられる痴呆症状の緩徐な進行から基本的な病態としてアルツハイマー型痴呆の存在が強く疑われる。厳密な診断は病理学的検査を待たねばならないが、日常臨床ではアルツハイマー型痴呆の要因も視野に入れ抗痴呆薬の投与を行うべき症例と考え

られる。

Poststroke dementia (PSD) を対象に脳血管障害発症前からすでに痴呆を示す頻度を検討した報告では、Tetemichiら36・4%、Inzitariら40・6%、Barbaら33・3%の報告がみられ、PSDの1/3は脳血管障害発症以前からすでに痴呆に罹患している可能性が高い。表②に、脳血管障害を伴う痴呆21例 (従来診断基準では脳血管性痴呆と診断される症例) についてアルツハイマー型痴呆との関連から再検討を行った結果を示す。アルツハイマー型痴呆を始めとする変性痴呆の要因がみられない脳血管性痴呆はわずか5例であった。一方、脳血管障害発症後に痴呆症状が顕在化しているが、痴呆症状の緩徐な進行・悪化と脳血流SPECT所見からアルツハイマー型痴呆の併存が疑われる症例が5名、脳血管障害発症前から痴呆症状の存在(おそらくアルツハイマー型痴呆) が疑われ、その後脳血管障害を惹起した症例が5名、病歴なら

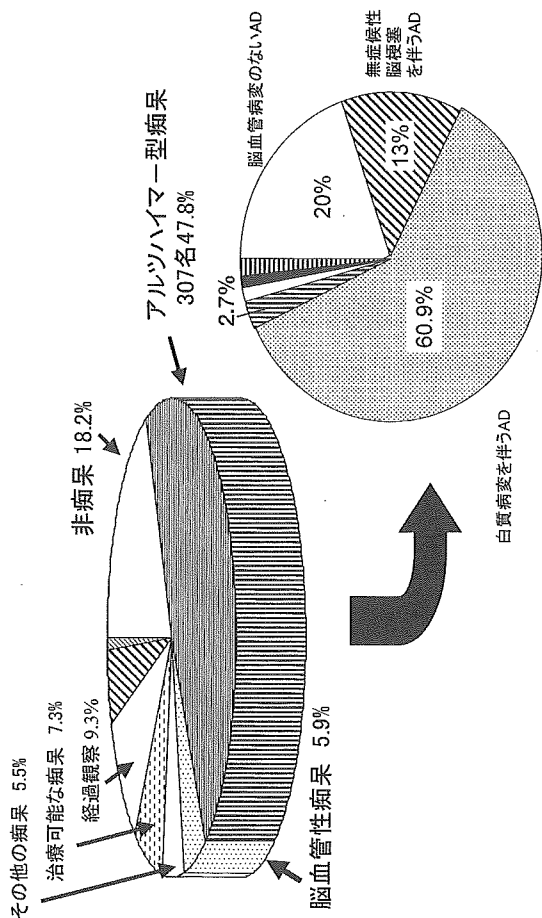
びに画像診断いずれによってもアルツハイマー型痴呆なのか脳血管性痴呆なのか鑑別することが困難な症例が4名、アルツハイマー型痴呆1名、判別困難な痴呆症状が先行し、その後脳血管障害を発症した症例1名であった。従来脳血管性痴呆と診断されてきた症例の大部分は、アルツハイマー型痴呆などの変性痴呆が先行していたり、脳血管障害が痴呆症状の顕在化や悪化の増悪因子になっている場合が予想外に多いのかもしれない。

画像診断で脳血管障害がみられる

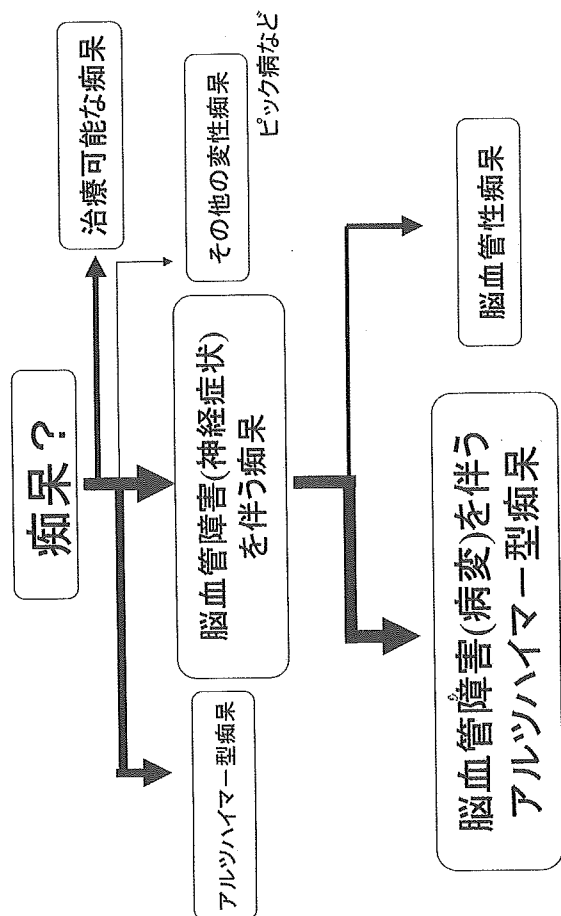
アルツハイマー型痴呆

脳血管障害の病歴がなく診察でも明らかな局所神経症状を認めないことからアルツハイマー型痴呆が疑われるが、CTやMRIで脳血管病変(無症候性脳血管障害)がみられる際にどのように考えるべきか? 図③は、「物忘れ外来」受診者642名の診断の内訳とアルツハイマー

③ 「物忘れ外来」 受診者642名の疾患内訳



④ 痴呆を疑われる患者さんの診断の流れ



型痴呆307名のMRI所見を検討したものである。MRIで無症候性ラクナ梗塞などの局所病変や白質虚血病変を全く認めないアルツハイマー型痴呆はわずか20%にすぎない。一方、無症候性ラクナ梗塞を伴うアルツハイマー型痴呆が13%、白質虚血病変を伴うアルツハイマー型痴呆が60.9%、アルツハイマー型痴呆発症後に症候性脳梗塞を生じた患者が2.7%にみられ脳血管病変を伴うアルツハイマー型痴呆は予想外に多い。画像診断で無症候性ながら脳血管病変が認められても臨床症状を充分勘案しアルツハイマー型痴呆と診断すべきと考えられる。

脳血管障害を伴う痴呆の診断手順

痴呆症状に局所神経症状を伴う患者のなかで脳血管障害を伴うアルツハイマー型痴呆を疑うポイントを以下に示す。

①臨床症状では脳血管性痴呆を疑われるが痴呆症状の緩徐な進行・増悪がみられる。

②詳細な病歴聴取によって脳血管障害発症前から物忘れや自発性の低下・意欲の減退などの痴呆症状の存在が推測される。

③皮質下痴呆の特徴である思考や操作機能の緩慢化よりも記憶障害自体の障害が目立つ。

④脳機能画像(SPECTやPET)でアルツハイマー型痴呆に特徴的とされる常状回後部から頭頂葉後部にかけて脳血流の低下が認められる。

物忘れを始めとする痴呆症状を疑われる患者が外来を受診した際の診断の流れを図④に示した。当然、まず除外しなければならない病態は、慢性硬膜下血腫や脳腫瘍、甲状腺機能低下症などに代表される治療可能な痴呆である。次のステップとして従来の診断手順では、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆を対立軸に鑑別することが強調されてきた。しかし、前記の臨床的検討から、痴呆症状以外に局所神経症状を示さない典型的なアルツハイマー型痴呆と脳血管障

害（病変）を伴う痴呆（いい換えると、痴呆症状に脳血管障害に由来する局所神経症状を合併する痴呆）を鑑別するほうが実際的ではないかと考えられる。さらに後者は、脳血管障害（病変）を伴うアルツハイマー型痴呆と典型的な脳血管性痴呆に大別される。ここで重要な点は、脳血管性痴呆と診断した症例に対しても常にアルツハイマー型痴呆の合併あるいは発現を念頭において治療を含めた対応をすることである。典型的な脳血管性痴呆は、従来いわれてきた程に多くはないのかもしれない。

まとめ

脳血管障害を伴う痴呆あるいは従来脳血管性痴呆と診断されてきた患者の大部分は、脳血管障害を伴うアルツハイマー型痴呆である可能性が大きい。

（成田記念病院 神経内科 部長）

文献

- 1) Tetemichi, TK., et al. : Dementia after stroke : baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*, 42, 1185～1193(1992)
- 2) Inzitari, D., et al. : Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*, 29, 2087～2093(1998)
- 3) Barba, R., et al. : Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. *Stroke*, 31, 1494～1501(2000)

原 著

虚血性大脳白質病変の MRI 病変分布 —CADASIL の白質病変との相違について—

富 本 秀 和* 大 谷 良* 脇 田 英 明*
林 金 嬉* 三 木 幸 雄** 水 野 敏 樹***

要旨 近年、遺伝性の虚血性白質脳症である CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) と虚血性 leukoaraiosis やBinswanger 病の白質病変では、その病変分布に相違があることが示されている。欧米の初期の検討では temporopolar region (Tp), medial frontopolar region (Fp), external capsule (EC) の3部位が CADASIL 特異病変とされた。本研究では、これら3部位における病変の出現頻度を、本邦の痴呆のない高度虚血性 leukoaraiosis 群 17 例およびBinswanger 病群 20 例について頭部 MRI 所見を検討した。両群で Tp 病変はそれぞれ 1 例のみであったが、Fp 病変はそれぞれ 12%, 50%, EC 病変は 59%, 80% と高率であった。したがって、Fp, EC 病変は虚血性白質病変でも認められ診断的意義に乏しいこと、Tp 病変は CADASIL に高率であり、遺伝子検査前のスクリーニングに有用であることが示された。

Key words : CADASIL, Binswanger's disease, leukoaraiosis, white matter, temporal lobe

はじめに

虚血性白質病変はBinswanger 病の中核病変であるが、MR 機器の高率な普及と相俟って無症候の患者でもしばしば観察されるようになった。Hachinski らは MRI で観察される白質病変を leukoaraiosis と命名し、その診断学的意義を論じている⁴⁾。高齢者や高血圧患者にみられる leukoaraiosis は、多くが小血管病変にともなう脳虚血や血管透過性の亢進が原因となり^{6,7,13)}、脳血流や血管反応性の低下と相関する^{5,9,16)}。また、病理学的には白質の変性、すなわち髄鞘・軸索の傷害、血管周囲腔の拡大やグリオーシスと一致する^{4,7,13)}。

近年、欧米において、遺伝性の虚血性白質脳症である cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) の白質病変と、Binswanger 病の虚血性白質病変では両者の分布が異なっており、temporopolar region (Tp), medial frontopolar region (Fp), external capsule (EC) の各病変が CADASIL において高頻度である

ことが指摘されている^{1,8,11)}。しかし、このような観点から白質病変分布を検討した本邦の報告はなく、欧米で指摘された事実が日本人に当てはまるかどうかは不明である。脳血管性痴呆のサブタイプには人種差があり、Binswanger 病に代表される小血管性痴呆症は、本邦を含むアジア諸国で高頻度であるとされている^{7,15)}。一方、対照的に CADASIL の報告は少ない。CADASIL の白質病変と虚血性白質病変の相違を本邦症例について明らかにすることは、両疾患の鑑別診断上も有益と考えられる。

I. 対象および方法

1. 対 象

対象は 1995 年 4 月～2003 年 3 月の期間に京都大学医学部附属病院およびその関連病院を受診し、頭部 MRI でびまん性白質病変が指摘された連続 37 症例である。白質病変の程度は Fazekas 分類³⁾に準拠して判定した。すなわち、脳室周囲病変については脳室に接する“cap”または線状の病変 (grade 1)、脳室周囲の“halo”状病変 (grade 2)、深部白質にまで及ぶ不規則

* 京都大学大学院医学研究科・臨床神経学 ** 京都大学医学部神経内科・放射線診断学 *** 京都府立医科大学・脳血管系老化研究センター・神経内科 (2004 年 9 月 29 日受稿)

〔連絡先〕 富本秀和：京都大学大学院医学研究科・臨床神経学 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

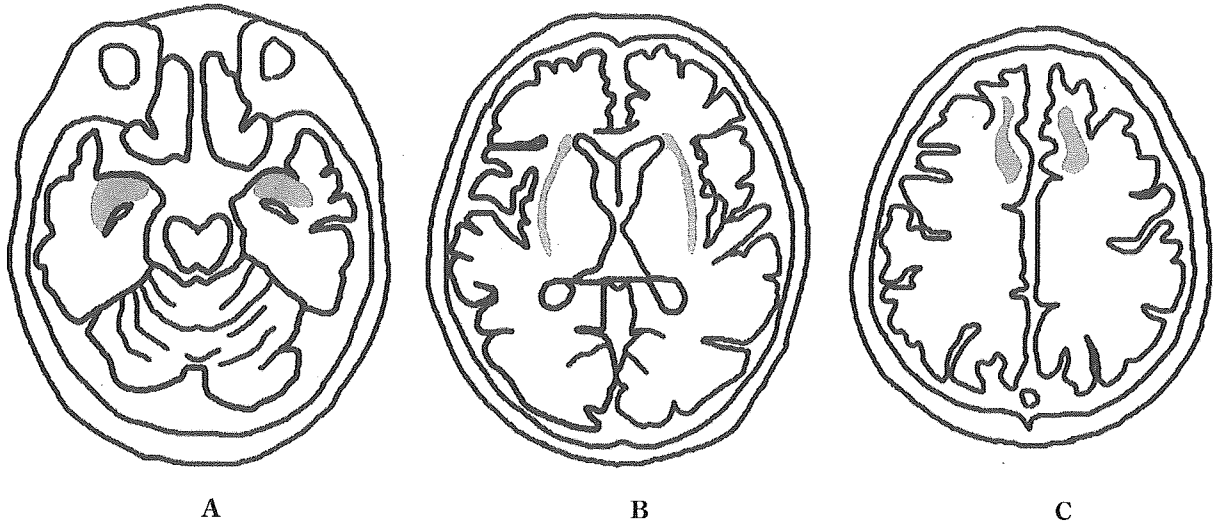


Fig. 1 Schematic drawings of the representative white matter lesions in each slices. A : temporopolar lesion (Tp); B : external capsular lesion (EC); C : medial frontopolar lesion (Fp).

病変(grade 3)に分類した。深部白質病変については、散在する点状病変(grade 1)、一部融合する斑状病変(grade 2)、粗大な融合性病変(grade 3)に分類し、対象はすべて grade 3 に相当した。全症例は痴呆の有無によって痴呆のない虚血性 leukoaraiosis 群と痴呆群に分類した。痴呆群は Bennett らのピンスワンガー病診断基準²⁾に相当した。虚血性 leukoaraiosis 群については、さらに無症候の患者とパーキンソン症候を有する患者に分類した。

いっぽう、CADASIL の自験一家系を比較のため呈示した。家系の発端者は 38 歳女性で、1999 年 10 月左下肢のしびれ感のため当院に精査目的で入院し、びまん性白質病変を指摘された。発端者とその母親(63 歳)はいずれも高血圧、糖尿病、高脂血症などの心血管系危険因子がなく、長谷川式簡易痴呆スケール、ウェクスラー成人知能評価スケール改訂版(WAIS-R)は正常範囲内であった。母親はびまん性白質病変にくわえ、2003 年、中大脳動脈領域の脳梗塞発症後に痴呆を呈し、Notch 3 遺伝子の exon 4 に P167S のミスセンス変異を認めている。

2. 方法

撮像は 1.5 T-MR unit (Signa Horizon ; GE Medical Systems)で行った。白質病変は T2 強調および FLAIR 画像で Fazekas 分類に準拠して評価し、1)前角の脳室周囲白質、2)後角の脳室周囲白質、3)放線冠・半卵円中心などの脳室体部に面する深部白質、の 3 領域いずれかが Fazekas 分類で grade 3 に該当した。

白質病変の評価は 2 名の神経内科専門医が行い、前角周囲白質、後角周囲白質、深部白質(放線冠・半卵円

中心)のほか、CADASIL で特有とされた Tp, EC, Fp の 3 領域 (Fig. 1A-C) を対象とした。Fazekas 分類で grade 2 以上の白質病変を有するものを病変ありと判定し、Tp・Fp 病変は皮髄境界直下に及ぶ白質領域で評価した。EC 病変は島全長の 1/4 以下を grade 1, 1/4-1/2 を grade 2, 1/2 以上を grade 3 とした。統計学的検討は unpaired T 検定および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

II. 結果

Fig. 2 に CADASIL 自験例、虚血性 leukoaraiosis、ピンスワンガー病のそれぞれの典型的 MRI T2 強調画像を示した。CADASIL 患者(63 歳)では白質病変を脳室周囲、深部白質に広汎に認め、Tp・Fp・EC 領域にも及んでいた (Fig. 2A)。いっぽう、虚血性 leukoaraiosis (76 歳, Fig. 2B)、あるいはピンスワンガー病患者 (76 歳, Fig. 2C) では CADASIL 患者と同様の脳室周囲・深部白質病変を呈し、Fp・EC 病変を有するものの、Tp 病変は欠いていた。

虚血性 leukoaraiosis 群とピンスワンガー病群の患者背景を Table 1 に示した。虚血性 leukoaraiosis 群 17 名のうち 4 名で寡動・固縮・姿勢反射障害などのパーキンソニズムを認めたが、他の 13 名は無症候であった(無症候群)。無症候群とピンスワンガー病群で年齢に有意差を認めなかった。しかし、ピンスワンガー病群は、当然ではあるが、長谷川式簡易痴呆評価スケールが有意に低値であり、高血圧症がより高率に認められた。白質病変の程度を比較すると、ピンスワンガー病群は無症候群と比べ、右前角周囲白質で病変が

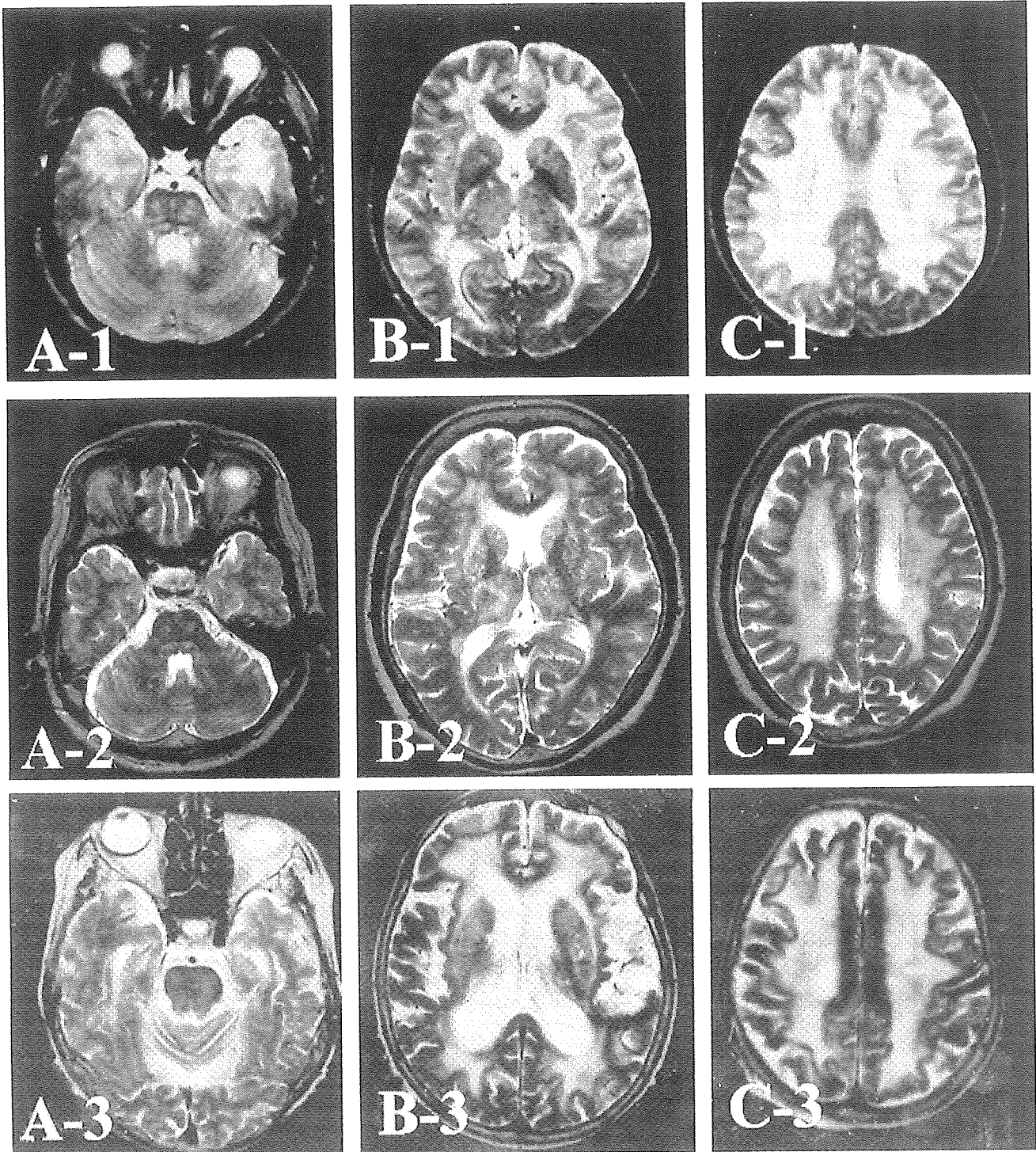


Fig. 2 MRI T2-weighted images of a patient with CADASIL (A-1, B-1 and C-1 ; patient No. 1, 63 y.o.), a patient with ischemic leukoariosis (A-2, B-2 and C-2, patient No. 2, 76 y.o.) and a patient with Binswanger's disease (A-3, B-3 and C-3 ; patient No. 3, 76 y.o.). The patient No. 1 has a marked leukoariosis in the periventricular and deep white matter, which is extending into the temporopolar region, the external capsule and medial frontopolar region, while no lesions are found in the Tp region of the patient No. 2 and 3.

Table 1 Demographic variables of these patients.

	Ischemic leukoaraiosis		Binswanger's disease
	Asymptomatic leukoaraiosis	(Leukoaraiosis with Parkinsonism)	
Number of patients	13	(4)	20
Gender (male)	4	(2)	11
Mean age (years)	76 ± 6	74 ± 4	73 ± 8
HDSR (mean ± SD)	26.5 ± 2.6	26.3 ± 2.2	14.8 ± 5.5*
Hypertension (yes)	9	(1)	17**
Diabetes mellitus (yes)	0	(0)	3
Hyperlipidemia (yes)	8	(2)	7
Smoking (yes)	7	(1)	7
Alcohol (yes)	6	(1)	11
History of stroke (yes)	9	(0)	8

Significantly different as compared with asymptomatic leukoaraiosis group at *p<.0001 and **p<.01.

Table 2 Severity of leukoaraiosis in each brain region by Fazekas grading.

		Asymptomatic leukoaraiosis	Binswanger's disease
Number of patients		13	20
Tp	(Rt)	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.8
	(Lt)	0.2 ± 0.7	0.2 ± 0.7
Fp	(Rt)	0.9 ± 0.9	1.9 ± 1.2
	(Lt)	0.8 ± 0.5	1.8 ± 1.1
EC	(Rt)	1.8 ± 1.1	2.6 ± 0.6
	(Lt)	2.1 ± 1.1	2.3 ± 0.9
Ant. PV	(Rt)	2.6 ± 0.5	3.0 ± 0.1*
	(Lt)	2.8 ± 0.4	3.0 ± 0.2
Post. PV	(Rt)	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.3
	(Lt)	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.3
DWM	(Rt)	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.4
	(Lt)	2.9 ± 0.4	2.9 ± 0.4

Tp, temporopolar ; Fp, medial frontopolar ; EC, external capsule ; Ant. PV, anterior periventricular ; Post. PV, posterior periventricular ; DWM, deep white matter ; Rt, right ; Lt, left.

Significantly different as compared with asymptomatic leukoaraiosis group at *p<.01.

より高度であった (Table 2, p < 0.01)。

一側または両側に Grade 2 以上の有意な病変を認める症例の比率は、Fp 病変では虚血性 leukoaraiosis 群 17 例中 2 例 (12%)、ビンスワンガー病群 20 例中 10 例 (50%) であった。EC 病変に関しては虚血性 leukoaraiosis 群 10 例 (59%)、ビンスワンガー病群 18 例 (80%) と高率であった。これに対し、Tp の白質病変は虚血性 leukoaraiosis 群 1 例 (6%)、ビンスワンガー病群 1 例 (5%) のみであった。この 2 症例については詳細な病歴聴取でも家族歴を認めず、孤発例であった。

III. 考 察

CADASIL に特異度の高い病変として Tp, Fp, EC の白質病変と、皮質下血管周囲腔拡大・グリオーシス

よりなる subcortical lacunar lesion (SLL) の報告がある。O'Sullivan らは、虚血性 leukoaraiosis と CADASIL を比較し、Tp, EC 病変が CADASIL に特有であったと報告している¹¹⁾。また、非虚血性白質病変をきたす代表的疾患である多発性硬化症との鑑別においても、Tp・EC 病変の有用性が報告されている¹⁰⁾。しかし、最近では EC 病変は感度は 93% と高いものの、特異度が 45% と低く、診断ツールとしての問題点を指摘されている⁸⁾。実際、ビンスワンガー病と CADASIL の病変分布を SPM (statistical parametric mapping) 解析した結果では、Tp・Fp 病変は CADASIL に特有であったが、EC 病変については頻度に差を認めなかった¹⁾。20 ~ 40 歳代の発症年齢別に CADASIL の脳病変をみた検討でも、SLL と並び Tp 病変が早期から認

められ、この2病変の診断的意義が強調されている¹⁴⁾。

CADASILとピンスワンガー病は、主として小血管を障害する点で病理学的に共通している。しかし、CADASILでは中膜のオスミウム好性の顆粒状沈着物 (granular osmiophilic material ; GOM) が特有とされ、ピンスワンガー病に認められる fibrohyalinosis, すなわち中・外膜の線維性増殖あるいは中膜平滑筋の変性所見とは根本的に異なっている。今回の検討から、両疾患における白質病変の分布に違いがあることが本邦患者でも確認されたが、その原因として血管病変の性質および分布の相違が挙げられる。

本邦 CADASIL の Tp, Fp, EC の白質病変の頻度については、今後の症例の集積を待つ必要がある。しかし、今回の検討で虚血性 leukoaraiosis 17例、ピンスワンガー 20例を調べ、Tp 病変は各群 1例のみであり、いずれも家族歴を有さない孤発例であった。したがって、非遺伝性の虚血性白質病変で Tp 病変を認めることはあるものの、その頻度は低いと考えられる。虚血性 leukoaraiosis は一般的に前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉の順に高度であり、側頭葉は虚血性 leukoaraiosis が最も少ない部位である。したがって、Tp 病変を有する家族例は CADASIL の可能性が高い。反対に、Fp, EC 病変は虚血性白質病変で高頻度に認められ、CADASIL 診断における意義は乏しい。

Notch 3 変異の頻度を調べた英国の報告では、ラクナ梗塞 218 連続症例中で 1例に exon 4 の変異が見つかり、一般人口における頻度は 0.05% と推定されている²⁾。しかし、遺伝的に確定した CADASIL の症例報告は本邦では少なく、文献的に検索しえた範囲で 12 家系であった。欧米では *Notch 3* のミスセンス変異は CADASIL の 90% に認められ、最も確実な診断法となっている。しかし、本邦の CADASIL で *Notch 3* 変異が確認される率は 1/4 程度との報告があること¹²⁾、70% を占める exon 3, 4 変異以外にも多くの変異型があり *Notch 3* が 800 kb からなる巨大遺伝子であることを勘案すると必ずしも現実的でない。皮膚・筋生検材料の GOM の電顕検索と比べても、MRI の Tp 病変は十分な感度・特異性があり、CADASIL の診断マーカーとして重要と考えられた。

文 献

- 1) Auer DP, Putz B, Gossel C, Elbel G-K, Gasser T, Dichgans M : Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy : MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 218 : 443-451, 2001
- 2) Dong Y, Hassan A, Zhang Z, Huber D, Dalageorgou C, Markus HS : Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke* 34 : 203-206, 2003
- 3) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H : The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 12 : 915-921, 1991
- 4) Hachinski VC, Potter P, Merskey H : Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 44 : 21-23, 1987
- 5) Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K, Mukai T, Yoshida H, Sawamoto N, Inoue M, Doi T, Hashikawa K, Konishi J, Shibasaki H, Fukuyama H : Decrease in cortical benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoaraiosis : A positron emission tomography study. *Stroke* 35 : 942-947, 2004
- 6) Itasaka S, Miki Y, Tomimoto H, Kamei I, Tsutsui K : Appearance of leukoaraiosis may be attenuated with compression by a chronic subdural hematoma. *Eur J Radiol* 49 : 193-197, 2004
- 7) Jellinger K : The pathology of ischemic-vascular dementia : An update. *J Neurol Sci* 203-204 : 153-157, 2002
- 8) Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF : Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 59 : 1134-1138, 2002
- 9) Ohtani R, Tomimoto H, Kawasaki T, Yagi H, Akiguchi I, Shibasaki H : Cerebral vasomotor reactivity to postural change is impaired in patients with cerebrovascular white matter lesions. *J Neurol* 250 : 412-417, 2003
- 10) O'Riordan S, Nor AM, Hutchinson M : CADASIL imitating multiple sclerosis : The importance of MRI markers. *Mult Scler* 8 : 430-432, 2002
- 11) O'Sullivan, M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS : MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 56 : 628-634, 2001
- 12) Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima M, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T : Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan : A partial contribution of *Notch 3* mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis. *J Neurol Sci* 212 : 79-84, 2003
- 13) Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, Nishimura M, Wakita H, Nakamura S, Kimura J : Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Stroke* 27 : 2069-2074, 1996
- 14) van den Boom R, Oberstein SL, Ferrari MD, Haan J, van Buchem MA : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : MR imaging findings at different ages-3rd-6th decades. *Radiology* 229 : 683-690, 2003
- 15) Yanagihara Y : Vascular dementia in Japan. *Ann NY Acad Sci* 977 : 24-28, 2002