

プレナリーセッション1

アルツハイマー病診療の
スキルアップを考える

— この症例をどう診るか —

繁田雅弘*¹, 鈴木正彦*², 見市義亮*³
櫻井 孝*⁴, 高屋雅彦*⁵, 浦上克哉*⁶

抄 録

認知症医療の実践におけるコンセンサスを得る目的で、アルツハイマー病研究会に参加した医師を対象とし、症例を提示して認知症医療の実地判断について尋ねた。診断や治療、マネジメント等に関する種々の判断についてトータライザーを通して回答を得、そのつどリアルタイムで表示して議論した。

Key words : 診療拒否, 脳血管性認知症, 進行性核上性麻痺, 若年性認知症, 遺伝子診断

緒 言

本報告はアルツハイマー病研究会に参加した医師に、認知症疾患が疑われる症例を提示して、診断・治療・マネジメント等に関する質問を行って回答を得たものである。この試みは、実地臨床におけるさまざまな考え方や視点を相互に認識し、今後のコンセンサスに寄与することを目的としたものである。それぞれの症例について症例提示の途中で参加医師に問いかけ、回答結果をそのつどリアルタイムで表示した。提示された症例は、病理学的所見などを含め確定診断が得られていないものも含まれている。それは、実地臨床で遭遇す

る症例に対する考え方や視点を問うことを重視したためである。

I. 回答者

数十秒という限られた時間での回答を集計するため、またセッションの中途退席や途中参加などがあるため、各設問について回答数の合計が一致していない。表1に対象者の特性を示した。年齢については40歳代が最多で、病院勤務者が半数を超えた。また診療科については精神科と神経内科が多数を占め、なおかつ経験年数は20年以上をもつ対象が全体の半数を占めた。

症例はあらかじめ4例用意された。これらの症例の途中経過を提示しつつ、診断や治療方針を会場の医師に尋ね、回答は手元のリモコンのボタンを使って選択肢から選ぶこととした。トータライザーを用いてリアルタイムで集計し、そのつど表示した。各症例についての設問と各選択肢の回答数(割合)も文中に示した。当日は、症例のさまざまなデータが提示されたが、本稿では紙幅の関係で一部を省略した。また現病歴等についてもで

*1 Masahiro Shigeta : 首都大学東京大学院人間健康科学研究科

*2 Masahiko Suzuki : 東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科

*3 Yoshiaki Miichi : 神戸大学医学部総合内科

*4 Takashi Sakurai : 独立行政法人国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

*5 Masahiko Takaya : 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

*6 Katsuya Urakami : 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座

*1 〒118-8551 東京都荒川区東尾久7-2-10

表1 対象の内訳

		人数
年 齢	30歳未満	32人
	30歳代	144
	40歳代	236
	50歳代	196
	60歳以上	80
回答者計		688人
所 属	大学・研究機関	95人
	大学病院	117
	病院勤務	460
	診療所	83
	介護関連施設	23
回答者計		778人
診療領域	精神科	338人
	神経内科	255
	老年科・老年病科	29
	脳神経外科	51
	一般内科	54
その他	69	
回答者計		796人
経験年数	5年未満	51人
	5～10年未満	87
	10～15年未満	119
	15～20年未満	119
	20～25年未満	162
25年以上	259	
回答者計		797人

きるかぎり内容を損なわないように切り詰めた。

II. 症例と回答結果

〈症例1〉74歳，男性，大学名誉教授

●主訴（妻）

この2～3年もの忘れがある。

●主訴（本人）

家族がしつこく受診を勧めるので仕方なく来たが，診察の必要はない。

●表情・態度

礼節は保たれるが，緊張がある。多少の戸惑いもうかがえる。

●教育歴

大学院博士課程修了

●同居者

妻：69歳，主婦。

こうした症例に，設問1「まず，どのような説明をするか」を会場に尋ねた（表2）。

集計結果をみると，鑑別診断の必要性や，治療によるメリットを説明する医師は少なく，6割を超える医師は健診のつもりで診察を受けるように説得していた。担当医は，まず次の点について説明した。第1に，気が進まなかったにせよ，結果として病院に来たのは自分でも心配しているからではないか，その心配について話していただきたいと話し，第2に，奥さんや娘さんが希望しておられるので，その気持ちを汲んで診察を受けてはどうかと説得した。しかし本人の反応はなかった。

妻の話では，2～3年前からもの忘れがあり，好きだった日曜大工も昨年にはほとんどしなくなっていた。元来マイペースで無口であるが，話がきちんと理解できていない様子がうかがえた。また家族との約束に先日初めて遅れたという。本人によれば，記憶力の低下は歳のせいだ，生活に困るほどではないとのことであった。かりに認知症だとしても，治療法はないと聞いている，治療法がないなら調べても意味がないとのことであった。Mini-Mental State Examination (MMSE) は22点であった（やや非協力的であった）。時間見当識と場所見当識と遅延再生で誤答した。Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease (FAST) はstage 4であった。家族の希望も踏まえてMRIを予約した。

第2回の面接では，何年か前に，某大学病院を受診し，MRI，SPECT，誘発電位等の検査を受け，心配はないと言われたとのことであった。担当医は，そのときは異常がなくても，その後症状が目立ってきているのではないかと，以前に心配したときにあった症状はいまでもあるはず，それを考えてほしいと話したところ，あのときは心配のし過ぎだった，気分も落ち込んで悪いほうに考えていたと本人は答えた。

担当医から，検査結果，症状，経過，MRIから，

表2 設問1と回答結果

設問：まず、どのような説明をするか	人数 (%)
1. 健康診断のつもりで診察を受けることを勧める	505 (61)
2. 治療によって完治する認知症もあり、鑑別診断が必要であることを強調して診察を勧める	60 (7)
3. アルツハイマー型認知症であっても治療のメリットがあることを強調して診察を勧める	11 (1)
4. 家族の心配を強調し、診察を受けることを勧める	231 (28)
5. その他	20 (2)
計	827

表3 設問2と回答結果

設問：認知症であることを認めない患者へのドネベジル処方の説明について	人数 (%)
1. あなたはアルツハイマー型認知症です。これはその薬です	103 (8)
2. これはもの忘れを改善する薬です	368 (30)
3. これは認知症を予防する薬です	243 (20)
4. これは脳の老化を防止する薬です	327 (26)
5. その他	196 (16)
計	1,237

病気を疑うべきであること、考えられる病気のひとつとしてアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) が挙げられる、もしそうであれば、薬を飲むことが有効であり、しかもリハビリテーションなどを並行して行えば、さらに効果が上がるといった説明を行った。薬を飲むことは、気分を安定させる作用もある、いま自分でできることをこれからも続けていくために、治療を受けるべきだという説明を再三にわたって行った。納得は得られなかったが、家族の要望を踏まえ、ドネベジル塩酸塩 (以下、ドネベジル) を処方した。会場に、設問2「認知症であることを認めない患者へのドネベジル処方の説明についてどのように行うか」を尋ねた (表3)。

集計結果では、認知症であることを認めない患者に対しても、ADであることを告げ、その治療薬であることを話したうえで処方している医師が少数ながら存在していることが示された。

担当医は次のことを患者に説明した。あなたと意見の一致をみることはできなかったが、治療を

受ける必要があると担当医として判断した。家族の賛同も得られたので、治療薬を処方して次回の診察を予約した。

3回目の診察は1か月後であった。本人は、処方された薬は飲んでいなかった。本人によれば、知り合いの医者に聞いたところ、治療しても治らない、悪化も止められない、少々遅くするくらいでは意味がないと言われた。「自分としては、いまいろいろなことを忘れないように気を張って生活している。薬を飲むことは自分が認知症であることを認めることになる、認めたら緊張感がなくなって本当にほけてしまう気がする。緊張感もっているからこそ今の自分を保っている」と話した。それに対し担当医は次のような説明を行った。「あなたは自分が認知症ではないと考えている。私は認知症だと考えている。その点は意見が合わないし、合意はむずかしい。それはそれとして、薬を飲むことでご家族が納得し、かつ副作用も出ないのであれば、服薬することでのデメリットはないのではないかと。服薬してもよいのではな

表4 設問3と回答結果

設問：不穏・焦燥・攻撃性などに対して薬物療法を行う場合の第1選択は	人数(%)
1. ドネペジルの減量または中止	274 (31)
2. ドネペジルの増量	44 (5)
3. ドネペジルの用量は変更せず、向精神薬などを追加する	507 (58)
4. その他	50 (6)
計	875

表5 設問4と回答結果

設問：抗精神病薬を使う際に、本人にどのような説明を行っているか	人数(%)
1. ストレス軽減のための薬である	211 (14)
2. 気分安定や緊張緩和の薬である	769 (50)
3. よく眠れるようになる薬である	299 (20)
4. 認知症の方が服用する薬である	11 (1)
5. 家族にのみ説明する	176 (12)
6. その他	60 (4)
計	1,526

いか」と説明した。その後、徐々に服薬をするようになっていったとのことであった。3か月後の診察で、妻によれば、もの忘れについては目立った悪化は認めていないが、介護保険のサービスは本人が嫌がり、利用していないとのことであった。担当医も、こうした高学歴の人に勧められるサービスがないと感じられたため、無理に勧める気持ちになれなかった。

先日、小学2年生の孫（男児）とささいな口論をし、孫の頭を平手で叩いた。また、最近、道を歩いている際に唾を吐くという、大学名誉教授にはふさわしくない行動がみられるようになっていった。妻が注意すると、乱暴な言葉で返してくることも増えた。妻によれば、患者は言いたいことが言えず、もどかしい思いをしているようだ。買い物でいつもいらいらして声を荒立てる。家の中でも専門書を持って歩き回り、その本をどこかに置いてしまっただけで見当たらないと暴力を振るうことがあるという。これに対し介護サービスや気分転換を勧めても本人は受け入れることができなかった。対応上の工夫に関しても妻はいろいろと試みたが、精神的負担が著しく増していたため、

薬物療法を行うことにした。

会場の医師に、設問3「こうした不穏・焦燥・攻撃性を伴う患者の薬物療法について」を尋ねた（表4）。

集計結果をみると、少数ながらドネペジルを増量すると答えた医師が存在した。不穏や興奮が、情緒的な不安定に基づくものではなく、混乱や戸惑いが目立つ場合には認知機能に対する治療薬であるドネペジルが効を奏することがあるためであろう。

本症例では、ドネペジルの処方に変更せず、リスペリドン0.5 mgを開始した。2週間程度の間隔で用量を増減した。いったん1.5 mgまで増量したところ過鎮静となった。その後、家族が対応に慣れてきたこともあり、最終的には0.5 mgで3か月程度服薬を継続しながら穏やか状態であることを確認しリスペリドンは中止した。

続いて、設問4「抗精神病薬を使う際に、本人にどのような説明を行っているか」を尋ねた（表5）。

集計結果をみると、気分の安定や緊張緩和の薬であると説明している医師が半数を占めた。抗精

表6 症例2の所見サマリー（認知機能評価を除く）

・意欲減退, 自発性低下, 感情の平坦化
・動作緩慢
・歩行障害 (軽度開脚小刻み, すり足ですくみ傾向)
・後方への易転倒傾向, 軽度前傾前屈姿勢
・Mann テスト陽性
・仮面様顔貌, Myerson 徴候陽性, 瞬目数低下, 小声
・右上下肢軽度麻痺, 右上下肢深部腱反射軽度亢進
・両側 Chaddock 反射陽性
・口とがらし反射陽性, 軽度 Gegenhalten あり

神病薬は、選択肢のようにストレス軽減や睡眠を改善する作用もあり、これらの説明も決して誤ってはいないが、多くの医師はできるかぎり適切な説明を心がけていることが示された。

その後の診療で、折にふれて自分の状態をどのように受け止めているのか、または考えているのか尋ねたが、病気であるとは考えていないとのことであった。病気でないのであれば、どうして服薬しているのか尋ねると、飲んだほうが家族が安心するし、納得するからといった返答があった。

本症例に関する質疑においては次の質問や助言が得られた。まず告知に関しては、家族から同意を得て行っているとの経験談が披露された。家族の心情を考えれば、望ましい手続きといえるが、この場合は、告知率は低くなるとのことであった。診療拒否に関しては、配偶者が健在であれば、2人で一緒に健診に参加すると工夫が披露された。病気に関する家族への説明に関して、時間をかけて丁寧に説明すると、当初予想したよりもより詳しく家族が理解できているとの経験談も披露された。抗精神病薬の使用に際しては、説明書を作成しておき、それを使って家族から同意を得るとの工夫も披露された。

〈症例2〉79歳, 女性, 右利き, 学歴8年

●主訴

歩行障害, もの忘れ

●現病歴

70歳ごろから日常生活動作が緩慢になった。75歳ごろから歩行時のふらつきを訴え、時々転

表7 症例2のMMSEとハッチンスキースコア

MMSE 14/30	修正ハッチンスキー 虚血スコア 7/12
時間の見当識 0/5	急激発症 0/2
場所の見当識 1/5	段階的悪化 1/1
即時想起 3/3	身体的愁訴 1/1
計算 1/5	情緒不安定 0/1
遅延再生 1/3	高血圧の既往 1/1
物品呼称 2/2	脳卒中の病歴 0/2
文の復唱 1/1	局所神経症状 2/2
口頭指示 3/3	局所神経学的徴候 2/2
書字指示 0/1	
自発書字 1/1	
図型模写 1/1	

倒するようになった。また、もの忘れを自覚し、興味の減退が明らかとなった。78歳, 家事全般がおろそかになり、買い物ができなくなった。物盗られ妄想が出現。79歳, 自分の居場所がわからなくなることもあった。

●既往歴

高血圧, 狭心症

●常用薬

カンデサルタン (降圧薬) 8mg/朝1回
所見のサマリーを表6に示した。

●歩行状態のビデオ提示

両手を少し広げての開脚歩行であった。方向転換も不安定で両手でバランスをとっていた。何とか直立はできるがMannテスト等では不安定で倒れてしまう。易転倒傾向は後方に顕著であった。

MMSEとハッチンスキースコアの結果を表7に示した。設問5「この時点で診断をどのように考えるか」を会場に尋ねた (表8)。

画像所見 (FLAIR, IMP-SPECT, 両者の合成) を図1に示した。

上段のFLAIR画像では側脳室周囲を中心とするPVHと、基底核に多発するラクナ梗塞、それから右半身の軽度の麻痺を説明しうる左側放射線冠 (corona radiata) 付近の所見が指摘されると考えられる。VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis system for Alzheimer's Disease) のスコ

表 8 設問 5 と回答結果

設問：この患者さんの画像はまだ手元にありません。この時点での臨床診断を下しますか	人数 (%)
1. 脳血管障害	213 (12)
2. 脳血管性認知症	642 (37)
3. アルツハイマー型認知症	149 (9)
4. レビー小体型認知症	407 (24)
5. 正常圧水頭症	320 (18)
計	1,731

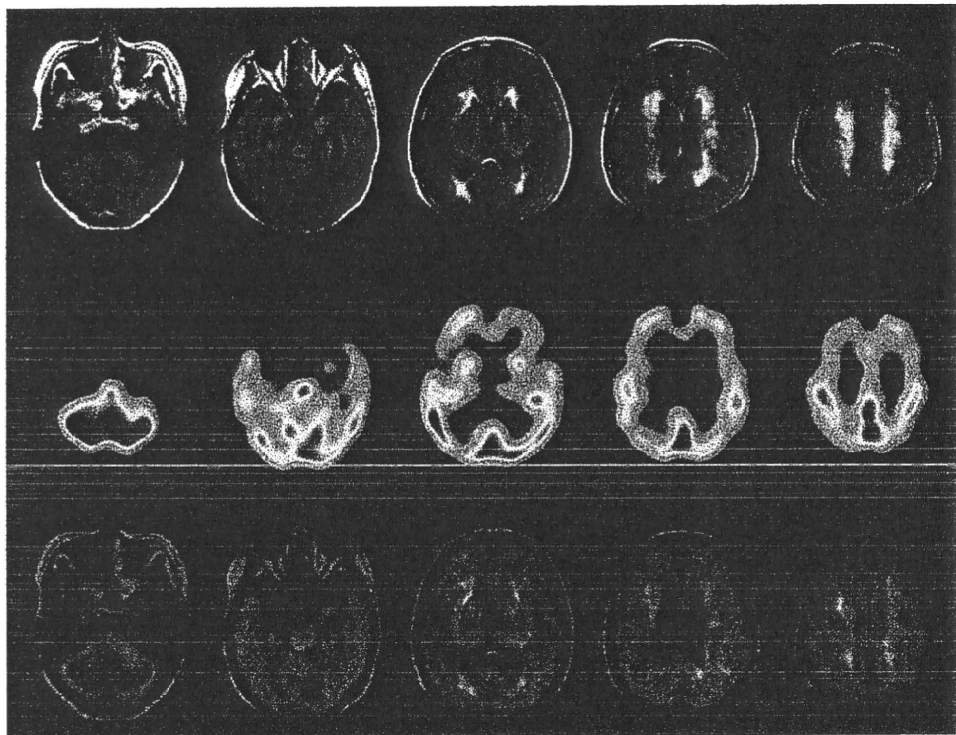


図 1 症例 2 の画像所見 (FLAIR, IMP-SPECT, 両者の合成)

アは 2.82 であり、側脳室の下角の開大が指摘されると思われた。IMP-SPECT では、両側の前頭葉を中心として血流の低下がみられ、さらに、両側頭頂葉から側頭葉にかけての血流低下が指摘される。下段の MRI と SPECT の合成画像では、これらの所見が脳血管障害ではないということが示唆されると思われた。

画像診断を提示したところで、設問 6「最も考えられる診断はどれか」を再度尋ねた (表 9)。

本症例において、ドネペジル塩酸塩の使用を検討するか否かを参加医師に尋ねたところ、940 人

から回答が得られ、9 割近くの 838 人は検討するとしたが、検討しないとの回答の者も 102 人いた。

最後に、アルツハイマー型認知症と脳血管障害との関連を示唆する先行研究の一部を紹介すると、たとえば、アルツハイマー型認知症の 3~4 割に脳梗塞が合併すること¹⁴⁾、アルツハイマー型認知症の発症と重症度に脳血管障害が影響を与えること¹²⁾、高血圧や高コレステロール血症などが発症に関与すること⁵⁾、糖尿病は発症リスクを 2 倍にすること^{9,15)}、アミロイドアンギオパチー、微小梗塞、出血、白質病変を伴う¹¹⁾といった報告があ

表9 設問6と回答結果

設問：最も考えられる診断はどれか	人数 (%)
1. 脳血管性認知症	196 (21)
2. 脳血管障害+アルツハイマー型認知症	310 (34)
3. 脳血管性認知症+アルツハイマー型認知症	393 (43)
4. アルツハイマー型認知症	22 (2)
計	921

る。一方、脳血管性認知症の患者におけるβ42アミロイド総量は75歳以上のAD患者に匹敵するという報告¹³⁾や、CSFタウタンパク量は増加しているといった報告¹⁴⁾もある。すなわち、アルツハイマー型認知症における血管障害の要因、および脳血管性認知症における変性性の要因に関する報告から、両疾患の鑑別や疾患の定義に関しても今後とも議論していく必要があると考えられた。

● 質疑

症候に関して、眼球運動障害の有無について質問がなされたが、みられていないとのことであった。遅延再生でわずかであるが得点しているが、アルツハイマー型認知症として不自然ではないかとの意見があった。検査所見に関しては、心筋シンチグラムに関する質問があったが、とくに有意な所見は認めなかったとのことであった。脳脊髄液マーカーやアミロイドイメージングに関する質問が出されたが、施行していないとのことであった。治療に関しては、脳血管障害が存在することから抗血小板凝集薬などの治療を行うべきとの意見があった。

〈症例3〉初診時78歳、男性、右利き、中学校卒

● 主訴

もの忘れ

● 家族歴

父に脳血管障害

● 既往歴

73歳時、2型糖尿病、高血圧、骨粗鬆症。78歳時、急性心不全にて他院に入院歴あり。

● 生活歴

定年まで車の運転手。50歳まで喫煙、飲酒は1日ビール350ml程度。

● 現病歴

76歳ごろより動作が遅くなり、いらいらしやすくなり怒りっぽくなってきた。77歳ごろからキャッシュカードを置き忘れ紛失する、日付けがわからなくなることがあった。また、同じことを繰り返して話すようになった。このころから新しい電気製品の使い方を何度も説明されてもわからないことがあった。78歳の春からパソコンの使用ができなくなり、食事中食べこぼしが出現したため当院を受診。本人にももの忘れの自覚は乏しく、家族は内服薬管理はできていると話した。精査のため同年某日当院当科入院となった。

● 初診時内服薬

ボグリボース0.9mg/日、グリベンクラミド10mg/日、テルミサルタン40mg/日、ニフェジピン40mg/日

● 一般理学所見

身長152cm、体重61.5kg、BMI27.3kg/m²。血圧148/78mmHg。ほかに特記所見なし。

● 神経学的異常所見のまとめ

- ①垂直、水平方向の核上性眼球運動障害
- ②下顎反射亢進
- ③両股、膝関節の軽度筋強剛あり
- ④両下肢軽度振動覚低下
- ⑤両下肢腱反射低下
- ⑥両側Babinski徴候陽性

● 血液生化学検査

随時血糖149mg/dl、HbA_{1c}6.7% (JDS値) 以

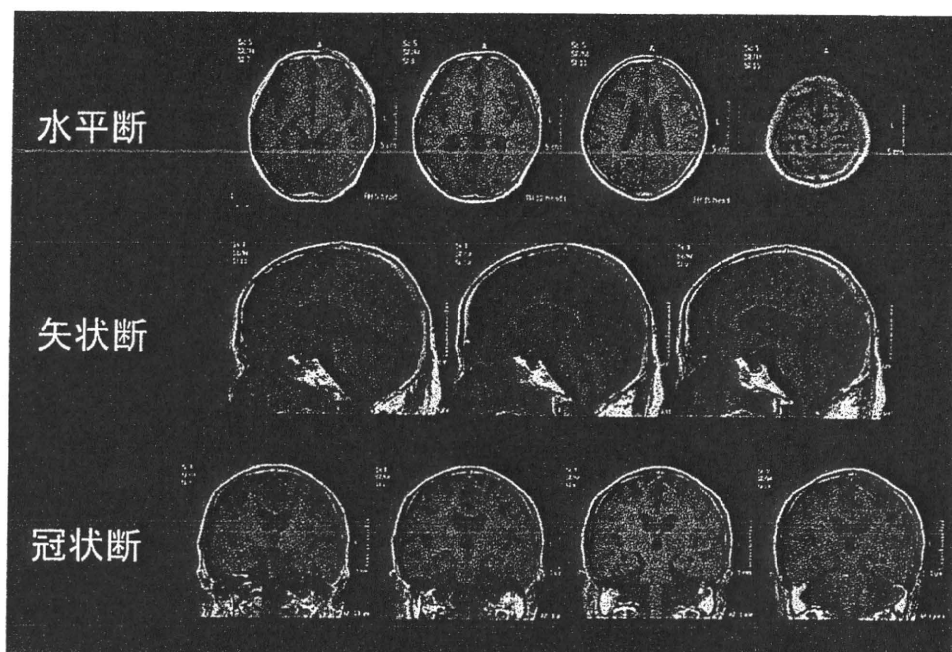


図2 症例3の頭部MRI (T₁強調画像)

表10 設問7と回答結果

設問：最も疑われる疾患はどれか	人数 (%)
1. アルツハイマー型認知症	80 (9)
2. 血管性認知症	143 (15)
3. レビー小体型認知症	24 (3)
4. 進行性核上性麻痺	634 (68)
5. 糖尿病による認知機能低下	53 (6)
計	934

外異常なし。

●神経心理検査

(1) HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) 20/30, MMSE 23/30. 時間 3/5, 場所 5/5, 語の流暢性 0/5, 三段階命令 2/3, 遅延再生 2/3 (ヒント改善 5/6), 視覚性記憶 4/5, 計算 2/5, 逆唱 1/2.

(2) FAB (Frontal Assessment Battery) 7/18. 類似・概念化 0, 語彙の流暢性 1, 系列動作 0, 葛藤命令・干渉への感受性 2, Go-No-Go 1, 把握行動 3.

(3) コース立方体組み合わせテスト 16/31.

(4) Rey-Osterrieth 複雑図形. 模写 22.5/36 (基

準値 30.5 ± 4.5), 直後再生 16/36 (基準値 15.4 ± 6.8), 遅延再生 10/36 (基準値 15.1 ± 0.9).

(5) Trail Making Test part A 339.7秒 (基準値 70~79歳では 151.1 ± 37.3), part B 中止.

(6) Stroopテスト A 51秒 (基準値 22.5 ± 9.3), B 93.1秒 (基準値 37.1 ± 10.1), B-A 42秒.

以上より, 前頭葉機能, 視覚的記憶の障害に加えて構成障害も示唆された.

核上性眼球運動障害を示すビデオ, 診察時のビデオにおいて返答がやや遅く, 表情・発声が単調な印象であることを供覧した.

設問7「最も疑われる診断はどれか」の回答結果を表10に示す.

●画像検査

初診時の頭部MRIと脳血流SPECTを図2, 図3に示した. 頭部MRI水平断で前頭葉萎縮, 第三脳室拡大が認められ, 中脳の萎縮が疑われた. 矢状断で中脳と橋の面積の比が, 中脳1に対して橋4.7であり, やや萎縮していた. 冠状断では海馬の萎縮は目立たないが, VSRADで海馬傍回の萎縮の程度が2.06とやや萎縮を認めた. 脳血流SPECTでは前頭葉の血流低下を認めた. 3D-SSP

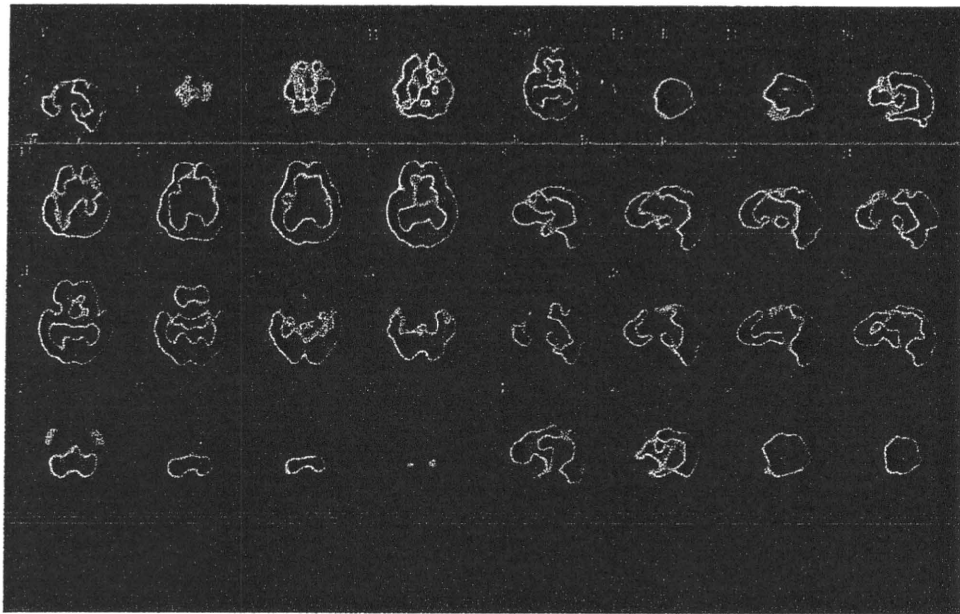


図3 症例3の脳血流 SPECT (^{123}I -IMP)

(three-dimensional stereotactic surface projection) では両側前頭葉の内側側の低下を認めた。

設問8「最も疑われる診断はどれか」の回答結果を表11に示す。

● 髄液検査

一般髄液検査は異常なく、リン酸化タウタンパクは142.8 (基準値31.3以下) pg/mlと高値、 $A\beta_{42}$ は592.8 (基準値1,005以上) pg/mlと低値であった (鳥取大学医学部生体制御学講座 谷口美也子先生、浦上克哉先生により測定)。

設問9「最も疑われる診断はどれか (複数回答可)」の回答結果を表12に示す。

● 症例提示者からのコメント

本症例の特徴をまとめると、初発症状である動作緩慢・易怒性や病歴上の実行機能障害、神経所見上の核上性眼球運動障害、股関節・膝関節の筋強剛、両側 Babinski 徴候、心理検査での前頭葉機能障害、頭部 MRI での前頭葉、中脳の萎縮、脳血流 SPECT での前頭葉血流低下は進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) を示唆した。一方、病歴上の記憶障害、時間見当識、実行機能障害や心理検査での構成障害、前頭葉機

表11 設問8と回答結果

設問：最も疑われる疾患はどれか	人数 (%)
1. アルツハイマー型認知症	86 (10)
2. 血管性認知症	43 (5)
3. レビー小体型認知症	44 (5)
4. 進行性核上性麻痺	693 (78)
5. 糖尿病による認知機能低下	22 (2)
計	888

能障害、加えて髄液検査の $A\beta_{42}$ 低値、リン酸化タウ高値はアルツハイマー型認知症 (AD) を示唆する。糖尿病による認知機能低下については随時血糖、 HbA_{1c} の上昇が比較的軽度であり否定的と考えられた²⁾。血管性認知症やレビー小体型認知症についても病歴や画像から否定的と考えられた。

認知症疾患での髄液中の $A\beta_{42}$ とリン酸化タウに関する過去の報告によると、ADでは対照と比較して $A\beta_{42}$ が低下し、リン酸化タウが増加する⁷⁾。一方、PSPでは $A\beta_{42}$ は対照と比べてやや低値であるが、リン酸化タウは対照と比較して差がないと報告されている⁷⁾。今回の症例では $A\beta_{42}$ が基準

表 12 設問 9 と回答結果

設問：最も疑われる疾患はどれか（複数回答可）	人数（%）
1. アルツハイマー型認知症	298（23）
2. 血管性認知症	86（7）
3. レビー小体型認知症	44（3）
4. 進行性核上性麻痺	820（63）
5. 糖尿病による認知機能低下	60（5）
計	1,308

値と比べて大きく低下しており，リン酸化タウは基準値と比べて高値を示しているため AD が示唆された。

過去の PSP における病理学検討では AD，レビー小体病，嗜銀顆粒性認知症などの他の変性疾患の合併を認めるものが多く，純粹に PSP の病理のみを認めたものは 21.9～47.0% と報告されている^{4,8)}。

以上から本症例は，PSP に AD を合併した症例と考えた。

●考察；質疑より

(1) 画像所見に関して，MRI 冠状断における頭頂葉の萎縮，SPECT における 3D-SSP での前頭前野，前部帯状回，中心溝周囲の血流低下から大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration；CBD）の可能性を指摘する発言があった。本例では肢節運動失行や反射性ミオクローヌス，他人の手徴候などの特徴的な症状は認めなかった。

(2) 本例の起立，歩行，易転倒性，方向転換の様子に関する質問があったが，本例は動作の緩慢のみでいずれの動作も可能であった。

(3) L-dopa の反応性についての質問があった。本例には L-dopa 製剤を 1 日 1 錠投与して 1 か月反応をみたが，Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score で投与前 15/108，投与後 16/108 と効果は認められなかった。

(4) ドネペジル塩酸塩の使用についての質問があった。本例では急性心不全の入院歴があったため使用しなかった。

(5) 座長より，CBD でも髄液中のリン酸化タウが上昇することはあるが，AD のなかでも上位に位置するほどまで上がる例はなく，本例は PSP に AD の合併と考えてよいのではとのコメントがあった。

〈症例 4〉初診時 30 歳代後半，女性，右利き

●主訴

もの忘れ，お釣りの計算ができない。

●生活歴・病歴

大学卒業後，10 年あまり販売員の仕事をを行い，その後結婚し専業主婦となった。現在，2 児の母親。X-2 年ころより，もの忘れ，了解障害，計算障害を認めた。また，自発性の低下も認めた。X 年，近医受診後，当科紹介受診となったが，初診時以降も診察・検査には協力的であり，礼容は保たれていた。

●初診時の検査所見

MMSE 12/30（見当識：+ 3，単語記銘：+ 3，3 段階命令：+ 2，書字作文：+ 1，読字理解：+ 1，物品呼称：+ 2）。

Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-cog) 15.6/70（単語再生：+ 6.3，言語の聴覚的理解：+ 1，口頭命令に従う：+ 3，構成行為：+ 1，観念行為：+ 1，見当識：+ 3，単語再生：+ 0.3）。

FAB 7/18（word fluency：+ 1，運動系列：+ 1，two-one tapping：+ 1，go/no-go：+ 1，把握反射：+ 3）。

神経学的所見：特記すべき所見なし。

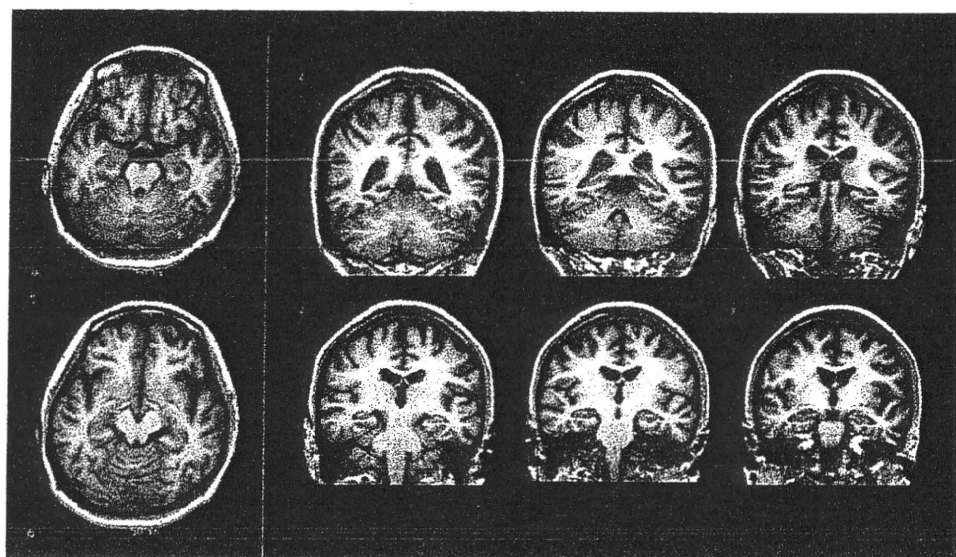


図4 症例4の初診時の頭部MRI

表13 設問10と回答結果

設問：この時点で最も疑われる疾患はどれか	人数 (%)
1. 甲状腺機能低下症	127 (14)
2. 神経梅毒	41 (5)
3. アルツハイマー病	266 (29)
4. うつ病	198 (22)
5. 前頭側頭葉変性症	270 (30)
計	902

判断力に関する以下の質問を行った。「近所の家が火事になっていたらどうしますか」という質問に対して、「消防車を呼びますよね。消防車を呼んで、それでとりあえず、消防車を呼んで、で、そのあとに近所の人とかの混乱を避けるために、ちょっと、手伝い言うたら変なんですけど」と答えた。上記のほか、「借りてきた傘をなくしたら、あなたはどうすべきですか」「宛名があり、切手の貼った封がされている郵便封筒を拾ったらどうすべきですか」との質問に対しても、それぞれ、「その方に謝って弁償する」「郵便局の方に持っていく」と、3つすべての質問に対して適切な答えをした。初診時の頭部MRIを図4に示す。

この時点で、臨床診断についての質問（設問10）を行ったところ、表13のような結果であっ

た。

さらに、続けて認知機能検査を行ったところ、ウェクスラー記憶検査改訂版（Wechsler Memory Scale-Revised；WMS-R）素点においては、数唱が7/24（順唱4桁、逆唱2桁）、視覚性記憶範囲が6/26（同順序3桁、逆順序2桁）、論理的記憶Ⅰ：1/50、論理的記憶Ⅱ：0/50という結果であった。ウェクスラー成人知能検査改訂版（Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised；WAIS-R）短縮版においては、4検査評価合計の素点が8（推定IQ：44）であり、下位項目の評価点は、それぞれ、知識：3、類似：3、絵画完成：1、符号：1であった。Japanese Adult Reading Test（JART）では、推定病前IQが98.1であった。レーブン色彩マトリシス検査では19/37と低得点であり、Rey-Osterrieth複雑図形（Rey-Osterrieth Complex Figure Test；ROCFT）では、模写課題において構成障害を認め（図5）、3分後再生課題において再生はまったく不可であった。

以上のように、本症例では構成障害と記憶障害が顕著であったにもかかわらず、相貌の認知と記憶は比較的保たれていた。X年の初診時以降、1、2か月に1回会う担当医の顔を覚えており、MMSEが0/30となった時点においても同様であっ

見本

模写

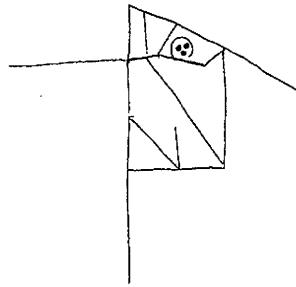
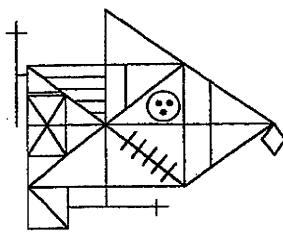


図5 症例4のRey-Osterrieth複雑図形(ROCFT)

表14 設問11と回答結果

設問：この時点で最も疑われる疾患はどれか	人数 (%)
1. 甲状腺機能低下症	39 (4)
2. 神経梅毒	40 (4)
3. アルツハイマー病	395 (43)
4. うつ病	50 (5)
5. 前頭側頭葉変性症	400 (43)
計	924

た。標準高次視知覚検査 (Visual Perception Test for Agnosia ; VPTA) の熟知相貌認知検査を行うと (X年), 16点中失点は1点のみであり, リバーミード行動記憶検査 (Revermead Behavioral Memory Test ; RBMT) の顔写真問題 (X + 1.3年) においては, 素点が5/5, スクリーニング点は1/1, 標準プロフィール点は2/2と満点であったにもかかわらず, RBMTの他の下位項目においては, スクリーニング点, 標準プロフィール点はすべて0点であり著しい記憶障害を認めた。検査時の会話において, 「(携帯電話の話がでたあとで) 携帯電話は使いますか」の問いには, 場合わけ的な反応が認められた (発表時にビデオにて提示)。この時点で, 再び, 臨床診断についての質問 (設問11) を行ったところ, 表14のような結果であった。

他の検査所見は以下のものであった。血液検査にて, TSH, FT₃, FT₄: 基準値内, TPHA, STS: negative, 抗核抗体: 基準値内であり, 遺伝子検査では, プレセニリン-1 (presenilin 1 ; PS-1) の

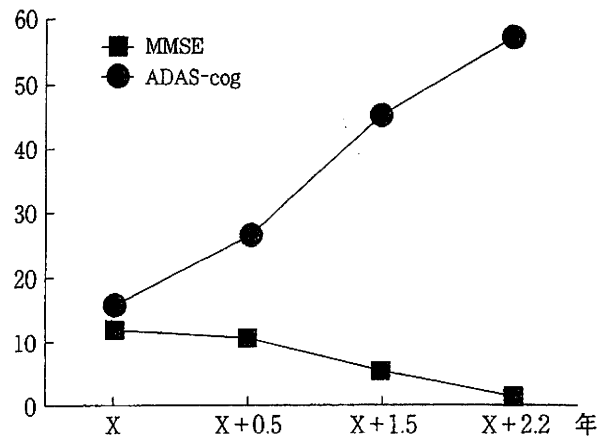


図6 症例4のMMSEとADAS-cog検査値経過

mutation (Met233Leu) を認め, アポリポタンパク E (apolipoprotein E ; ApoE) 遺伝子のタイプは $\epsilon 3/\epsilon 3$ であった。脳波検査にては, 基礎波の徐派化 (6~7Hz : occipital dominant) および徐波 (3~4Hz) の少量混入を認めた。MMSEとADAS-cogの検査値は経時的に悪化していった (図6)。VSRAD plusによるMRIデータの解析を行った (図7)。初診時において, 左側優位に両側前頭葉外側, 両側前頭葉内側, 両側頭頂葉外側に萎縮を認めており, 経時的に萎縮の進行を認めた。両側眼窩面の萎縮はほとんど認めなかった。また, 海馬傍回を関心領域とした場合に, 萎縮の程度は軽度ながら徐々に進行していることが認められた。脳血流IMP-SPECTをiSSPにて解析すると, 前頭葉, 頭頂葉, 楔前部, および後部帯状回にて左側優位に顕著な血流低下を認めた。しかし, 眼窩面, 海馬傍回, 前部帯状回には血流低下を認めず, 右側後頭葉外側部, 右側側頭葉外側部, 右側紡錘状回の血流も比較的保たれていた。

本症例では複雑図形の構成および記憶が顕著に障害されているにもかかわらず, 人の顔の認知および記憶における障害は比較的保たれていた。この理由として, 視空間認知に関係している頭頂葉には障害はあるが, 相貌認知に関係している後頭葉, 側頭葉, 紡錘状回の関連部位が比較的保たれており, さらに海馬, 前部帯状回, 眼窩面といったYakovlevの回路に関係する領域が比較的

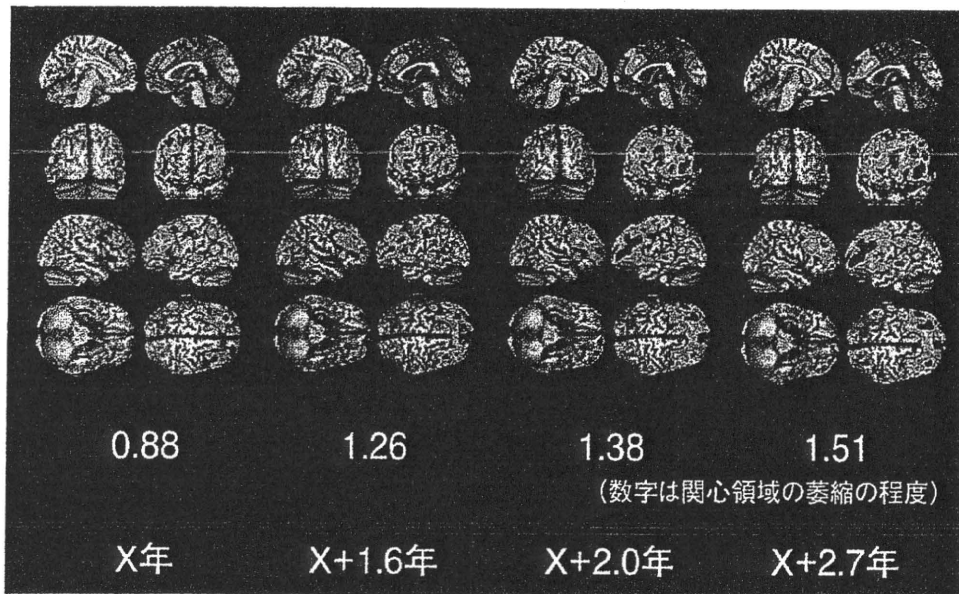


図7 症例4のMRIデータのVSRAD plusによる解析

保たれているためであろうということが推測された。

本症例と同じ mutation をもつ症例は、これまでに2例報告されているが、2例ともが前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) と AD の症状がともに顕著であった。そのうちの1例が *de novo* mutation であり、剖検にて老人斑、神経原線維変化を認め、タウとβアミロイドを認めた¹⁰⁾。他の1例の剖検はされていなかった⁶⁾。

しかし、本症例と異なる部位 (Gly183Val) に PS-1 mutation のある1症例の報告³⁾では、臨床的に FTD と診断され、病理学的には Pick body を認めるが、βアミロイドを認めなかった。本症例においては、βアミロイドが沈着しているかどうかを調べるために、PIB-PET を施行したところ、後頭葉、頭頂葉、後部帯状回、楔前部、基底核を中心に PIB の retention を認めた。

主な臨床所見をまとめると、以下のようになる。
 ①即時再生は可能であるが、遅延再生は不可 (初診時 MMSE)、
 ②場合わけ反応、
 ③自発性の低下、
 ④判断力が比較的保たれている、
 ⑤相貌の記憶が比較的保たれている、
 ⑥構成障害が顕著、
 ⑦海馬および海馬傍回の萎縮が軽度。以上の所見のなか

表15 設問12と回答結果

設問：本患者にとって必要であった支援は何であると想像するか(複数回答可)	人数
1. 介護保険制度	545
2. 成年後見制度	553
3. 障害者年金	527
4. 自立支援医療制度	392
5. NPO 法人の作業所	170
6. 若年性認知症家族会	764

で、①～③は晩発性 AD 患者において認められる。④と⑤は AD 患者には非典型的な所見であり、⑥と⑦は若年性 AD 患者にしばしば認められる所見である。これらを総合して臨床的には AD と診断した。さらには、家族歴と本症例および同胞の遺伝子検査結果より、家族性若年性 AD と診断した。

本症例の ADL に関しては、以下のものであった。排泄、食事の摂取は一人で可能であるが、着替えの際の服の選択や脱ぎ着は子どもに手伝ってもらい、入浴の際にも子どもに体を洗ってもらっている。電話の対応、買い物、食事の支度、洗濯は一人でやることは不可能であった。一人で交通機関を利用することは不可能であり、慣れている道でも迷うことがあった。金銭の扱いは不可能で

表 16 若年性認知症患者の有病率, 患者数

18～64歳人口10万人あたり47.6人(男性57.8人, 女性36.7人)
全国における若年性認知症者数は3.78万人
基礎疾患としては,
・脳血管性認知症(39.8%):1.50万人
・アルツハイマー病(25.4%):0.96万人
・頭部外傷後遺症(7.7%):0.29万人
・前頭側頭葉変性症(3.7%):0.14万人
・アルコール性認知症(3.5%):0.13万人
・レビー小体型認知症(3.0%):0.11万人
推定平均発症年齢:51.3±9.8歳(男性51.1±9.8, 女性51.6±9.6)

(厚生労働省ホームページを参考)

あった。設問12「本患者にとって必要であった支援は何であると想像しますか」との質問に対する回答結果を表15に示す。

社会的支援の実際の利用状況に関しては、以下のようにであった。介護保険では、「要介護2」であったが、介護サービスは未使用であった。成年後見制度は、申請していない。自立支援医療は受給中である。家族会から紹介された、若年性認知症支援のNPO法人を利用中である。若年性認知症コールセンターは利用中であった。「通所作業所に関しては、認知症患者が多いところでは高齢者が多く、若年者が多いところでは身体障害者が多いため、いずれにしても若年性認知症患者はきわめて少数派であり、(本患者は)浮いた存在になってしまう」と母親は感じている。厚生労働省のホームページを参考にして、全国での若年性AD患者数を推計すると、1万人弱であるが(表16)、本症例のような家族性若年性AD患者はさらに少数派であることが推察されるであろう。そのため、社会的支援が十分に行き届いていないことが現状といえるであろう。そのなかで、「若年性認知症家族会」は本患者および家族の中心的なよりどころとなっていると感じられた。

結 語

本研究におけるこの試みは、参加者の知識を試す問題ではなく、認知症の臨床実践において症例をどのように理解し、どのようにマネジメント

していくのか、その考えを共有するための試みとして行った。したがって回答数の多かった選択肢が一義的に正しいわけではなく、少数ながらも回答がなされた選択肢には、それなりの理由があることを無視してならないと考えられる。さまざまな症例やその質疑を通して、“正解”を選択することよりも、他の選択肢の背景にある考え方を理解することの大切さを強調しておきたい。

そして最後に、研究会に参加しトータルライザーを使ってそのつど設問に答えてくださった参加医師の皆様へ心から感謝申し上げたい。

文 献

- 1) Blennow K, Wallin A, Chong JK : Cerebrospinal fluid 'neuronal thread protein' comes from serum by passage over the blood-brain barrier. *Neurodegeneration*, 4 (2) :187-193 (1995).
- 2) Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, et al.: Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28 : 71-77 (2005).
- 3) Dermaut B, Kumar-Singh S, Engelborghs S, Theuns J, et al.: A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not β -amyloid plaques. *Ann Neurol*, 55 : 617-626 (2004).
- 4) Keith-Rokosh J, Ang LC : Progressive supranuclear palsy ; A Review of co-existing neurodegeneration. *Can J Neurol Sci*, 35 : 602-608 (2008).
- 5) Kivipelto M, Laakso MP, Tuomilehto J, Nissinen A, et al.: Hypertension and hypercholesterolaemia as

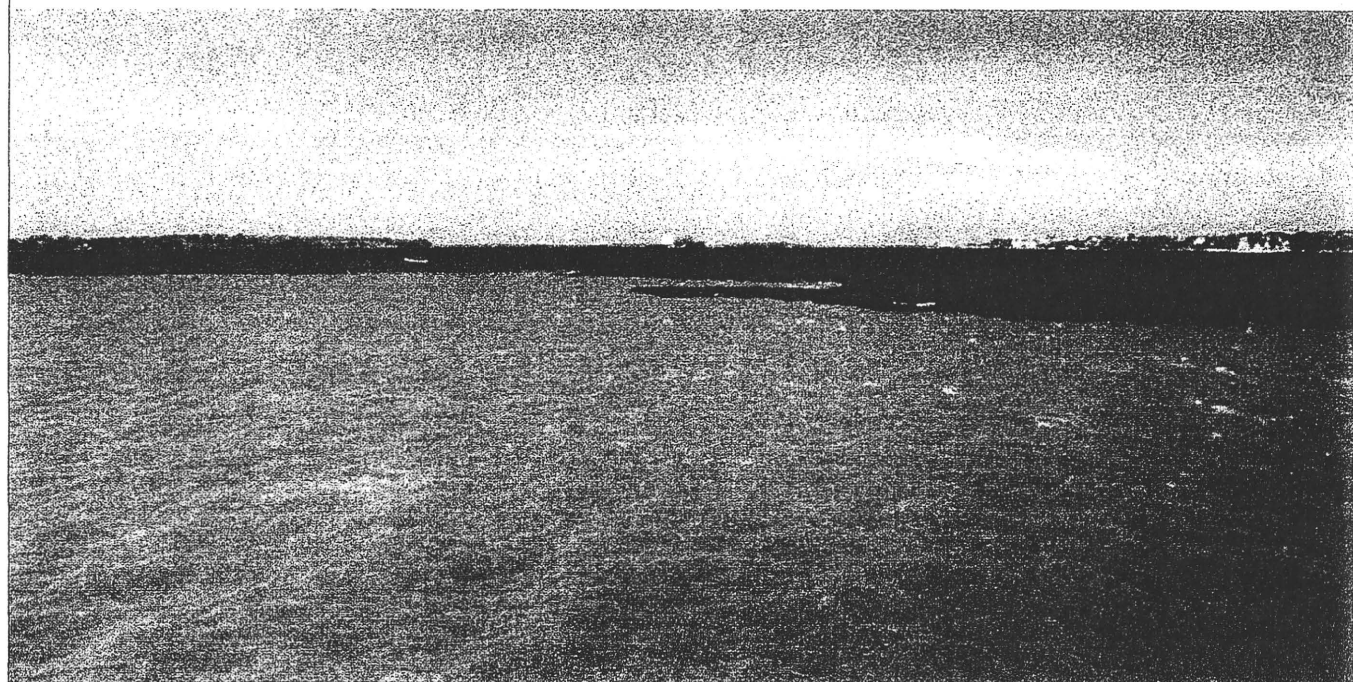
- risk factors for Alzheimer's disease ; Potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs*, **16** (7) : 435-444 (2002).
- 6) Mendez MF, McMurtray A : Frontotemporal dementia-like phenotypes associated with presenilin-1 mutations. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, **21** : 281-286 (2006).
- 7) Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, Ono K, et al.: Decreased β -amyloid peptide₄₂ in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci*, **237** : 61-65 (2005).
- 8) Oshima K, Dickson DW : Cortical Alzheimer type pathology does not influence tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Int J Clin Exp Pathol*, **2** : 399-406 (2009).
- 9) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, et al.: Diabetes mellitus and the risk of dementia ; The Rotterdam Study. *Neurology*, **53** (9) : 1937-1942 (1999).
- 10) Portet F, Dauvilliers Y, Campion D, Raux G, et al. : Very early onset AD with a de novo mutation in the presenilin 1 gene (Met 233 Leu). *Neurology*, **61** : 1136-1137 (2003).
- 11) Premkumar DR, Cohen DL, Hedera P, Friedland RP, et al.: Apolipoprotein E-epsilon4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, **148** (6) : 2083-2095 (1996).
- 12) Shao Y, Gearing M, Mirra SS : Astrocyte-apolipoprotein E associations in senile plaques in Alzheimer disease and vascular lesions ; A regional immunohistochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol*, **56** (4) : 376-381 (1997).
- 13) Shi J, Perry G, Smith MA, Friedland RP : Vascular abnormalities ; The insidious pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **21** (2) : 357-361 (2000).
- 14) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, et al.: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease ; The Nun Study. *JAMA*, **277** (10) : 813-817 (1997).
- 15) Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L : The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes*, **56** (1) : 211-216 (2007).

2010

糖尿病 大血管障害 研究報告

平成21年度

Multi Clinical Study for
Diabetic Macroangiopathy
(MSDM)



MSDM報告

M R F A C T（糖尿病大血管障害多項目
危険因子能動コントロール研究）

成人血管病研究振興財団 協賛支援

中間報告 一脳ラクナ梗塞所見の意義一

国立長寿医療研究センター

もの忘れ外来部長 櫻井 孝

はじめに

糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子である。しかし糖尿病とラクナ梗塞、糖尿病と大脳白質病変、との関連となると不明な点が残っている。ラクナ梗塞は神経巣症状を来たして発症するタイプ、無症候で偶発的に発見されるものなど多様である。一方、大脳白質病変(White matter lesions: WMLs)意義として、脳卒中のリスクであること、認知障害や認知症に関連すること、失禁、転倒などの老年症候群の原因にもなることが示されている。本稿では糖尿病における、虚血性脳血管病変、特にcerebral small vessel disease(SVD)についてこれまでの知見をまとめたい。

糖尿病の剖検脳における脳血管障害

1960-70年代の Alexらの報告では、糖尿病の脳では、小軟化巣が多くいことが記載されており、血管の内皮増殖性変化は糖尿病では2.5倍多いことが示されている。¹⁾ またAronsonらの報告では死にいたる大梗塞は非糖尿病に比べて差がなく、小梗塞、多発性梗塞が多いとされている。²⁾ わが国の亀山、宇高らのレポートでも、糖尿病では脳出血は少なく、脳梗塞で中・小梗塞および多発性梗塞が多く、死因とならない梗塞や無症候性病変が多いことが報告されている。³⁾

脳卒中に対する糖尿病の相対危険

これまでの前向き疫学研究では、糖尿病の脳卒中に対する相対危険は 2-3 倍程度である。⁴⁾ 欧米の研究では、糖尿病における脳卒中の相対危険は男性 1.8-2.2 倍、女性 2.2 倍である。わが国の久山長研究では、男性 1.6 倍、女性 3.0 倍で女性に高い。一方、糖尿病では脳梗塞の再発率も高い。⁵⁾ 脳梗塞の病型別頻度では、以前は男性、女性ともラクナ梗塞が多かったが、時代の変化とともにラクナ梗塞が減少し、アテローム血栓性、心原性塞栓症が増加している。病型別のリスクファクターでは、いずれの病型でも高血圧が最も多い危険因子であり 45-70%程度を占め、ついで糖尿病が 16-30%を占め、脂質異常がこれに次いでいる。⁶⁾

糖尿病とラクナ梗塞

ラクナ梗塞は、直径が 1.5cm 以下の小梗塞で、大脳基底核、視床、内包、放線冠、橋などの穿通枝領域に生じるものと定義される。その発症機序については、①細小動脈の硝子変性(lipohyalinosis)、②小粥腫 microatheroma)、③穿通枝近位部である主幹動脈かあの分岐部に存在するアテローム血栓(branch atheromatous disease: BAD)による穿通枝動脈の閉塞、または④主幹動脈、⑤心臓からの微少血栓による塞栓性機序が指摘されている(図 1)。Lipohyalinosis は高血圧と関連が強く 5mm 以下の梗塞を生じる。一方、microatheroma は 10mm 以上の病変を形成することが多い。

脳画像上、Et crible (血管周囲腔拡大)との鑑別が重要である。血管周囲腔拡大は大脳基底核下 1/3 に見られ、左右対称のことが多く、通常は 2mm を超えることは少ない。

糖尿病とラクナ梗塞との関連については、関連あり、関連しないという報告が混在していた。van Harten のレビューによると、糖尿病とラクナ梗塞との関連を調べた general cohort (population-based

study と case-control study) 研究では、4つの報告のうち、2 報告で有意な関連が示された。⁷⁾ また糖尿病と心血管イベントの関連を調べた 12 の vascular cohort 研究では、4 研究で症候性ラクナ梗塞との関連が、1 研究で無症候性ラクナ梗塞との関連が示された。糖尿病と神経精神疾患との関連を調べた outpatient cohort では、4 つの報告のうち、1 研究で無症候性ラクナ梗塞との関連が示されている。これらをメタアナリシスにて解析した結果(表 1)、いずれのコホートにおいても糖尿病とラクナ梗塞には有意な関連が示され、その相対危険は 1.3–2.3 倍であることが結論づけられている。

糖尿病と大脳白質病変

WMLs は MRI の進歩に伴って明らかになってきた病変である。WMLs は脳卒中発症のリスクとなることが重要である。特にラクナ梗塞が多い。MRI で観察される白質病変は、Fazekas 分類にそって解析されることが多く、深部白質病変(DWMH)と脳室周囲高信号(PVH)に分けられる(図 2)。⁸⁾ MRI では、ラクナ梗塞と同様に T2 強調画像で高信号であるが、T1 強調画像で等信号として観察される。WMLs の病理は、DWMH、PVH とともに、ミエリン皮薄化(脱髄)、血管周囲腔拡大、虚血、グリオオーシスなどが混在した病態と考えられている。WMLs の多くは虚血性循環障害であり、その病巣は穿通枝動脈のより遠位部と考えられている。

WMLs の危険因子として、年齢 血圧異常(高血圧)は知られているが、他の動脈硬化の古典的危険因子との関与は明確でない。糖尿病と白質病変との疫学的関連を調べた van Harten の総説では、これまで 27 の研究が報告されており、メタアナリシスでは、vascular cohort では関連が見られず、outpatient cohort では関連するとする報告が一つあった(表 2)。⁷⁾ 今後、population-based での大規模縦断研究が必要であろう。最近では、インスリン抵抗性、内臓脂肪、蛋白尿と WMLs との関連を示す報告もある。

私どもは糖尿病の WMLs の認知機能に及ぼす影響について解析を行った。年齢、教育年数、収縮期血圧の補正を行っても、WAIS の符号検査(注意力を反映)と頭頂葉の WMLs が、MMSE の総得点(全体的な知能を示す)と視床の WMLs が関連することを明らかにした。⁹⁾ WMLs の部位—機能連関に関するさらなる解析が必要である。

糖尿病における脳梗塞の治療

糖尿病における脳梗塞の発症予防には、糖尿病を含む危険因子(高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙)を包括的にコントロールすることが必要である。⁴⁾ UKPDS 34 では、血糖のコントロールに加えて、血圧を厳格にコントロールした群(平均 144/82mmHg)は、緩やかなコントロール群(平均 154/87mmHg)に比べて、脳卒中が 44%減少した。糖尿病では降圧目標は低めにしたほうが良いと考えられており、日本の『高血圧治療ガイドライン 2009』では糖尿病の降圧目標は 130/80mmHg 未満となっている。

また糖尿病における脳卒中発症予防には、スタチンによる脂質管理が有効であることが示されている。

糖尿病への治療介入による脳梗塞の再発予防の効果は、2007 年に発表された PROactive により初めて明らかにされた。PROactive では、脳卒中の既往のある約 1000 名の 2 型糖尿病で、ピオグリタゾン(10)を二重盲検下で含む糖尿病治療を行い、血清治療や血圧の管理などすべての最適な治療を行ったところ、ピオグリタゾン群はプラセボ群に比べて、3 年間の再発リスクを 47%有意に低下させた(図 3)。

10) PROactive のサブ解析では、HbA1c を指標とした血糖コントロールが比較的良好な群で、脳梗塞再発率が低いことが示された。

ラクナ梗塞に対する抗血小板薬療法の有効性については、わが国の篠原らのデータがある。⁵⁾

Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)は、症候性脳梗塞患者約1000人の2次予防について、プラセボを対照としたシロスタゾール(200mg/日)の効果を調べた前向き介入研究(平均1.8年追跡)である。脳卒中の年間再発率は、糖尿病では9.4%、非糖尿病では4.7%であり有意に高い結果であり、糖尿病は高血圧とは独立した危険因子であった。シロスタゾールの予防効果をみると、Relative risk reductionが41.7%であり、ラクナ梗塞を有する患者での再発予防が43.4%で有意な低下を示した。糖尿病を有する患者のみで検討すると、シロスタゾールを用いると、再発率は非糖尿病と同程度にまで改善したという。シロスタゾールは糖尿病、高血圧といった動脈硬化リスクをもつ患者において明らかな二次予防効果を有しており、ラクナ梗塞を持つ患者の再発予防に寄与したのではないかと推定された。

まとめ

糖尿病はアテローム血栓性梗塞のみならず、ラクナ梗塞のリスクでもある。一方、糖尿病と白質病変との関連については更なる解析が必要である。糖尿病はSVDを加速させる可能性があり、頭部MRIでの的確な診断が必要である。糖尿病の脳梗塞発症抑制には、血糖コントロールのみならず、高血圧、脂質異常などを包括的に管理する必要がある。脳梗塞の再発予防にはピオグリタゾンの有効性が示されている。一方、ラクナ梗塞の治療には、糖尿病でもシロスタゾールが期待される。他臓器にわたる糖尿病性血管合併症、出血性病変を十分に勘案したうえで、脳梗塞の積極的な治療的介入を行うことで、糖尿病患者のQOLが維持されることが望まれる。

文献

1. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* (1962) 25: 663-73.
2. Aronson SM. Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol*. (1973) 32: 183-96.
3. Kameyama M, Fushimi H, Udaka F. Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. (1994) 24 Suppl:S205-8.
4. 脳卒中治療ガイドライン 2009 編集 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰明、木村彰男 脳卒中合同ガイドライン委員会 共和企画 (http://www.jsts.gr.jp/guideline/025_026.pdf)
5. Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis*. (2008) 26: 63-70.
6. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T; Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis*. (2004) 18: 47-56.