

G. 進行性核上性麻痺

●進行性核上性麻痺とは

進行性核上性麻痺は、慢性進行性の神経変性疾患である。難病（厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の対象疾患）に指定されている。

●診断のすすめ方

a. 臨床症状

40歳以降に発症することが多く、初期症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれである。進行するにつれて垂直性核上性眼球運動障害、四肢よりも体幹・頸部に目立つ筋強剛（反り返った姿勢、頸部の後屈）、易転倒性、構音障害や嚥下障害、認知症が出現する。徐々に無動、歩行障害が悪化し、寝たきりとなる。

本疾患でみられる認知症はいわゆる「皮質下性認知症」であり、思考緩慢、自発性低下、注意障害など前頭葉性の認知障害が目立つ。

b. 画像所見

脳画像検査では、中脳被蓋や脳幹部の萎縮、第3脳室の拡大がみられる（図1）。

●主な治療法

有効な治療法はない。パーキンソン病と異なり、L-ドーパも著効しない。

H. 正常圧水頭症

●正常圧水頭症とは

水頭症とは、脳脊髄液の産生、循環、吸収のいずれかの異常によって髄液が頭蓋腔内に貯まり、脳室が拡大する病態である。通常、水頭症では髄液圧が上がることが多いが、髄液圧が正常範囲内のものがあり、これを正常圧水頭症とよぶ。

正常圧水頭症は、さらに臨床的にも膜下出血、頭部外傷、髄膜炎などの先行疾患に引き続いて起こる二次性正常圧水頭症と、先行疾患が明らかでなく通常は高齢になって出現する特発性正常圧水頭症とに分けられる。

正常圧水頭症はシャント術によって症状が改善しうるため、治療可能な認知症の代表的な疾患とされている。

●症状

水頭症では脳室が拡大し、脳を圧迫することによって症状が出現すると考えられている。髄液圧が高くなっている水頭症では、頭痛、嘔吐、視神経の圧迫による視力異常などの頭蓋内圧亢進症状が出現するが、正常圧水頭症では急激な頭蓋内圧亢進症状をきたすことはなく、緩徐進行性に3徴とよばれる歩行障害、認知障害、排尿障害が出現する。

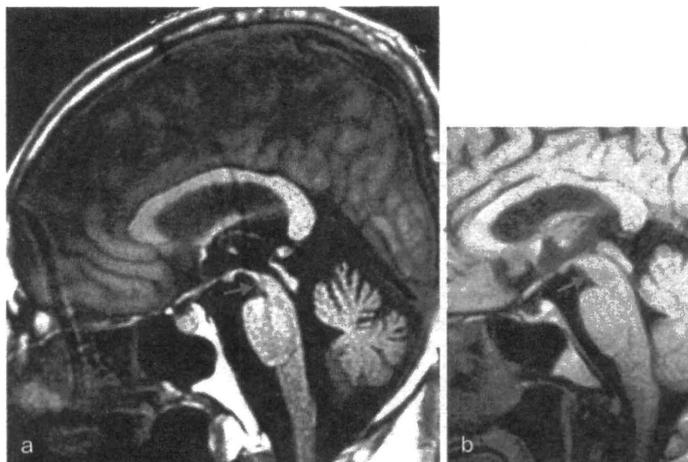


図1 進行性核上性麻痺の頭部MRI T1強調画像
a: 正中矢状断では中脳被蓋の萎縮（矢印）がみられる。
b: 健常者の同部位画像

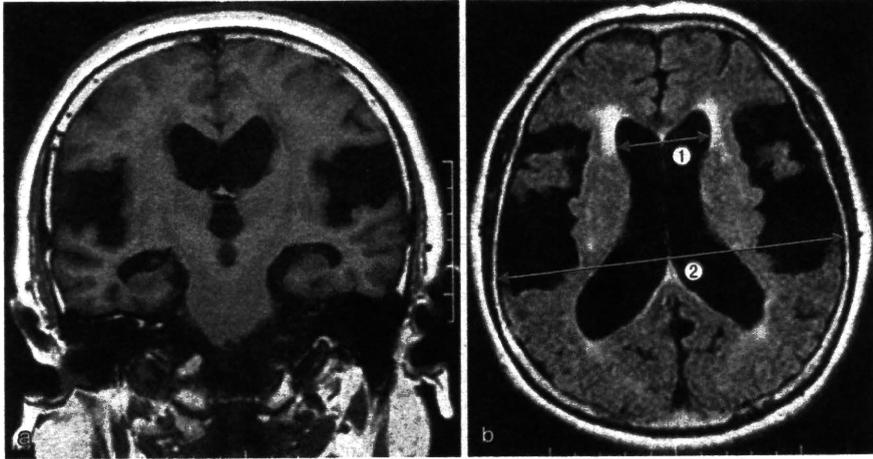


図 1 特発性正常圧水頭症患者の MRI
a: T1 強調画像, 冠状断. b: FLAIR 画像, 水平断. ①が側脳室前角幅, ②が頭蓋内腔幅, Evans index=①/② である.

a. 歩行障害

一歩の幅が狭くなり, 左右の足の幅が広がり, 足を十分に高く上げられなくなる. 歩行は外股でゆっくりとなり不安定で転倒しやすくなる. とくに, 起立時や方向転換時に不安定になる. パーキンソン病とは異なり, 号令や目印となる線などの外的なきっかけによる歩行の改善効果は少ない.

b. 認知障害

注意障害, 作動記憶障害が中心である. 患者は集中することが苦手になり暗算などが不得手となる. また, 持っていくべき物を忘れるなど物忘れを訴える患者も多い. しかし誰かが会いに来たとか食事をしたというような日常的なできごとについては覚えていることが多く, 記憶障害は一般的に軽度である.

さらに会話や動作がゆっくりとなるというような精神運動速度の低下が目立つこともある. 意欲, 発動性, 活動性の低下も特徴的な症状である.

c. 排尿障害

排尿障害については, 頻尿で始まりその後, 尿失禁を認めることが多い. 尿失禁は急に尿意をもよおし, トイレに行こうとしても我慢しきれずに漏らしてしまう切迫性尿失禁である. これに加え, 歩行障害のためにトイレにたどり着くまでに時間がかかるという機能性尿失禁の要素も加わっていると考えられている.

●診断のすすめ方

a. 神経画像検査

CT や MRI では脳室の拡大がみられ, エバンス・インデックス (Evans index: 側脳室前角幅/頭蓋内腔幅比) が 0.3 を超えることが多い (図 1). シルビウス裂の拡大も認める. また特発性正常圧水頭症では MRI 冠状断像で高位円蓋部の脳溝とくも膜下腔の狭小化も認める.

MRI 上で脳室周囲および深部に白質変化が高頻度に認められ, かつその程度も強い.

脳槽造影では造影剤の脳室内逆流と脳表停滞が典型的な所見であるが, これらの所見は二次性正常圧水頭症で多くみられる.

b. 髄液検査

髄液圧は 20 cm H₂O 以下で正常でなければならない. 髄液所見も正常で, 性状は水様透明, 細胞数, タンパク値も正常である.

c. 髄液排除試験

髄液循環障害の存在を明らかにする検査として, 髄液排除試験, 髄液持続排除法, 頭蓋内圧持続測定, 髄液腔容積負荷試験などがある. この中で, 簡便でもっともよく行われているのは髄液排除試験で, 腰椎穿刺による髄液排除の前後になんらかの症状評価を行い, 髄液排除によって症状が改善するか否かをみる検査である. 髄液排除試験には世界的に広く用いられている標準的な方法はないが, わが国の特発性正常圧水頭症診療ガイドラインでは 1 回の腰椎穿刺

により 30 mL の髄液を排除する方法を推奨している。

髄液排除試験はシャント術の効果判定のためにも有効で、髄液排除により症状が改善した患者はシャント術で改善する確率が高いためシャント術を考慮する。しかし、本法の欠点は髄液排除後に症状改善がみられなくてもシャント術が有効な患者がいる、すなわち偽陰性例があることである。髄液排除試験の偽陰性を減らす方法としては、1 回の髄液排除量を増やすこと、より鋭敏な評価を髄液排除の前後に行うことなどが提案されている。

もしも髄液排除によって症状の改善を認めなければ、

- ①経過観察を行う
 - ②再度髄液排除試験を行う
 - ③髄液持続排除法、頭蓋内圧持続測定、髄液腔容積負荷試験などの追加検査を行う
- のどれかを選択する。②、③で症状が改善した場合はやはりシャント術を考慮する。

●主な治療法

●シャント術

正常圧水頭症の治療法はシャント術である。手術が実施できない患者に対して腰椎穿刺による髄液排除を繰り返すことで症状改善が持続する例もあるが、長期効果は期待しがたい。

a. シャント術術式

シャント術には、脳室腹腔短絡術 (VP シャント術: ventriculo-peritoneal shunt)、脳室心房短絡術 (VA シャント術: ventriculo-atrial shunt)、腰椎くも膜下腔腹腔短絡術 (LP シャント術: lumbo-peritoneal shunt) がある。3つの手術法の効果に差はないとされているが、現在は VP シャント術がもっともよく行われている。

心疾患のある患者に VA シャント術は好ましくなく、脊椎の変化が強い患者、腰仙部に褥瘡のある患者に LP シャント術は好ましくない。

b. シャントシステム

シャント術に用いられるシャントシステムには固定式差圧バルブ、自動可変抵抗バルブ、可変式差圧バルブがある。

固定式差圧バルブはバルブ流入部と流出部の差圧により流量が規定される。単純なメカニズムと低コストであることが特徴である。

自動可変抵抗バルブは圧により内部抵抗が自動的に変化する機能をもたせたバルブである。

可変式差圧バルブは近年、数多く使用されており、患者に設置したあとも必要に応じて医師が差圧を調整できるバルブである。

特発性正常圧水頭症では差圧を変更することが多いため可変式差圧バルブが推奨される。ただし、可変式差圧バルブは磁石によって設定圧が変化する可能性があるため、MRI 撮影後には設定圧が変化していないか否かを確認する必要がある。

●治療効果

シャント術によってすべての患者のすべての症状が改善するわけではない。各症状に対するシャント術の効果についてはさまざまな報告がなされているが、歩行障害がもっとも良好で、58～90%の患者で改善すると報告されている。また、認知障害は 29～80%、排尿障害は 20～78%の患者で改善を認めると報告されている。研究報告によって改善率の差が大きいのは、対象となった患者の違いと「改善」の定義の違いによると考えられる。

術後改善が明瞭となる時期は症状によって異なり、歩行障害と排尿障害は術後早期に改善する。これに対して認知障害は 1 年くらいをかけてゆっくりと改善する。

●合併症

シャント術の合併症としては、感染、シャント機能不全、髄液過剰流出による頭痛や硬膜下水腫・血腫などがある。なんらかの合併症が起こる確率は 18.3%とされている。感染症の合併率は 4～15%の範囲で、シャントの閉塞発生率は可変式差圧バルブで 2%あるいは 30%と報告されている。硬膜下水腫・血腫の合併率は 6%、あるいは 14.5%とされているが、大半はシャント圧設定を上昇させることで軽快し、最終的に手術を要する患者は 1.4～2.7%である。

III. 精神疾患における前頭葉の構造と機能

1. 認知症

はじめに

認知症とは、一度、正常なレベルにまで発達した精神機能が、なんらかの器質的な脳の障害のために病的に低下した状態である。認知症の原因疾患にはいろいろなものがあるが、それぞれの疾患によって侵されやすい脳領域がおおむね決まっている。したがって、それぞれの疾患ごとによくみられる症状も決まっている。

本項では、前頭葉症状が目立つ、あるいは前頭葉に顕著な障害を有する認知症をとりあげ、それぞれの画像検査を提示しながら症状を概説する。

前頭側頭葉変性症

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) は、性格変化や行動異常を中核的症狀とする変性性認知症である。これまで Pick 病、前頭側頭型認知症などいろいろな概念や呼称で呼ばれていたが、現在は FTLD と包括的にとらえる診断基準が最もよく用いられている¹⁾。FTLD は、臨床的に前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)、意味認知症 (semantic dementia : SD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PNFA) に分類されている。すべての病型で発症、進行は緩徐である。そして人格変化、精神行動障害が顕著であるが、記憶障害、見当識障害、視空間認知障害などの認知機能障害は比較的軽度である。上記3型のなかで、SD の病変の主座は側頭葉にあるので、ここでは前頭葉に病変の主座がある FTD と PNFA について解説する。

前頭側頭型認知症 (FTD)

FTLD の中核的な病型で、表1の臨床的診断特徴に示されているように、さまざまな前頭葉性の行動障害が認められる。基本的には、意欲や活動性は低下しており、衛生や整容にも無頓着になる。たとえば、診察中に診療者が質問しても、よく考えずに「知らん」「わからん」と単純に答えることがある。その一方で、非常に自己中心的で、したいことはせずにはいられない一面もある。たとえば、店先に並んでいるお饅頭を食べたくなると制止することができず、お金を払わずに食べてしまうことがある。ま

表 1 前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的診断特徴

1. 中核的特徴 (すべて必要)
- ① 潜行性に発症し徐々に進行
 - ② 早期からの社会的対人関係の低下
 - ③ 早期からの対人接触の調整障害
 - ④ 早期からの情動の鈍麻
 - ⑤ 早期からの病識の低下
2. 支持する診断的特徴
- | | |
|--|---|
| <p>A. 行動異常</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 衛生・整容の障害 ② 思考の硬直化・柔軟性の消失 ③ 易転導性と維持困難 ④ 口唇傾向・食行動変化 ⑤ 保続的・常同的行動 <p>B. 発話と言語</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 発話量の変化 <ul style="list-style-type: none"> (a) 自発性の低下と発話の簡略化 (b) 発話の亢進 ② 常同的発話 ③ 反響言語 ④ 保続 ⑤ 緘黙 | <p>C. 身体所見</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 原始反射 ② 失禁 ③ 無動・固縮・振戦 ④ 低く不安定な血圧 <p>D. 検査所見</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 神経心理学的検査：重度の健忘・失語・空間認知障害は伴わないが前頭葉テストでは障害が明らかになる ② 脳波検査：正常 ③ 脳画像検査 (形態 / 機能画像)：著明な前頭葉, または側頭葉前部部の異常 |
|--|---|

た思考のパターンは硬直的で柔軟性に欠ける。症状としては、同じことをし続ける保続的、あるいは常同的行動として認められる。膝をさすり続ける、同じ物を食べ続ける、同じ話を繰り返す、などである。また注意すべき対象に注意を集中し続けることができず、容易に周囲の刺激に注意がそらされてしまう。そして被影響性の亢進と呼ばれるさまざまな症状も認められる。甘いものを好むようになるという食事の好みの変化も認める。食事の際に詰め込み食べをすることがあるため窒息に注意する必要がある。特に運動神経疾患を合併する FTD 例では球麻痺症状を伴うために窒息死する確率が高く、より注意が必要である。

FTD は神経病理学的には、前頭葉変性症型、Pick 型、運動神経疾患型に分類される。前頭葉変性症型の場合、前頭葉萎縮は軽度で楔形の限局性の萎縮は呈さない。組織学的には Pick 小体や Pick 細胞は認めないが、皮質の細胞消失と空胞形成、皮質と皮質下白質の軽度～中等度のグリオーシスを認める。Pick 型では楔形の限局性の萎縮を呈し MRI で明らかになる (図 1)。また典型的には Pick 小体や Pick 細胞を有し、皮質と皮質下白質のグリオーシスも強い。運動神経疾患型の病理所見は前頭葉変性症型のそれと類似しているが、頸部と胸部に強い脊髄の運動神経変性を認める。これと関連して臨床症状は球麻痺と上肢の運動障害が顕著で下肢の運動障害

Key words

被影響性の亢進

本来ならば無視すべき周囲の刺激に対して反応してしまう症状の総称である。特に目の前に置かれた物品を使用せずにはいられない症状を「利用行動」という。また眼前の人たちの行動を真似せずにはいられない場合は「模倣行動」という。診察者が真似しないようにと注意した後でも真似してしまう。一部の患者ではやめようと思っても真似してしまうと説明する患者もいる。その他、目に入る文字を読まずにいられない「強迫的音読」もある。

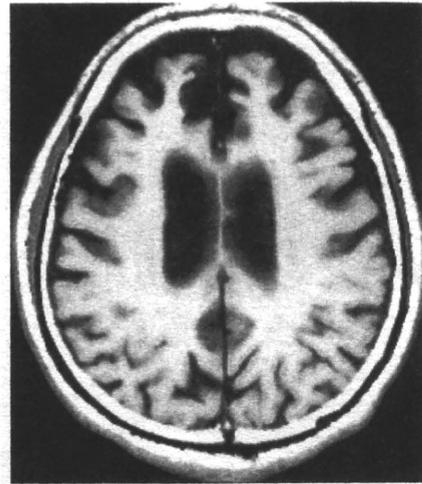


図 1 前頭側頭型認知症(Pick 型)の MR 画像

前頭葉の限局性の萎縮を認める。

はこれよりは軽い。MRI で強い限局性の前頭葉萎縮を認めない前頭葉変性症型、運動神経疾患型でも、SPECT や PET などの機能画像検査を行うと前頭葉を中心とした限局性の機能低下を認める。逆にこれらの画像学的異常所見を認めない場合は、FTD とは診断しにくい。

McMurtray ら²⁾ は、FTD 患者を対象にさまざまな行動障害と SPECT の脳血流低下部位との関係を検討している。その結果、無為は前頭葉機能低下と関連し、軽躁状態は側頭葉の機能低下と関連した。さらに前頭葉については、左半球の障害と衛生意識の低下とが関連し、右半球の障害と病識低下、被影響性の亢進が関連した。さらに右前頭葉の低下と手をさする、手を叩く、体を揺する、しかめ面をする、口をすぼめたり音を立ててあげたりするというような単純な常同行動とが関連した。一方、左側頭葉の機能低下は繰り返し確認、掃除、物の収集、儀式行動のような複雑な強迫的、常同行動と関連した。このように一連の精神行動障害としてとらえられがちな FTD の症状についても、障害部位による差が存在する可能性があると考えられる。

進行性非流暢性失語 (PNFA)

PNFA で最も目立つ認知機能障害は名前の通り非流暢性失語である。語想起障害で発症することが多く、徐々に悪化していく。失語症状については、発語は努力性で、プロソディー障害、構音障害を呈し、音韻性錯語、失名辞、失文法、口部顔面失行を伴うことが多い(表 2)。復唱の障害、書字障害、計算障害なども加わる。

PNFA では優位半球の Broca 領域、中心前回などの前頭葉に加えて、上側頭回、縁上回を含む Sylvius 裂周囲に限局性の萎縮を認めることが多く、これら言語関連部位の損傷によって症状が出現していると考えられる。病理学的には限局性萎縮部位に皮質神経細胞の脱落とグリオーシス、皮質

表2 進行性非流暢性失語 (PNFA) の臨床的診断特徴

1. 中核的特徴 (すべて必要)	
A. 潜行性に発症し徐々に進行	
B. 以下のうち少なくとも1つを伴う非流暢性の自発話	
<ul style="list-style-type: none"> ● 失文法 ● 音韻性錯語 ● 失名辞 	
2. 支持する診断的特徴	
A. 発話と言語	C. 身体所見
<ul style="list-style-type: none"> ● 吃 / 口部失行 ● 復唱障害 ● 失読・失書 ● 早期には語義は障害されない ● 後期の緘黙 	<ul style="list-style-type: none"> ● 後期の原始反射 ● 無動・固縮・振戦
B. 行動	D. 検査所見
<ul style="list-style-type: none"> ● 早期には社会的技能は保たれる ● 後期には前頭側頭型認知症 (FTD) と同様の行動変化を認める 	<ul style="list-style-type: none"> ● 神経心理学的検査: 重度の健忘・空間認知障害を伴わない非流暢性失語 ● 脳波検査: 正常か軽度の非対称性徐波化 ● 脳画像検査 (形態 / 機能画像): 優位半球に強い非対称性異常

表層の海綿状変化を伴う非特異的变化を認めることが多いが、Pick 病、皮質基底核変性症、Alzheimer 病、Creutzfeldt-Jakob 病などの所見を呈することもある。

経過は原因疾患によって異なるが、典型例では、失語症から認知症への移行は緩徐で、明らかな健忘症、病識の障害、人格変化が起こるのは末期で、日常生活活動能力も高いまま維持されやすい。

血管性認知症

血管性認知症 (vascular dementia: VaD) とは、血管障害によって認知症の状態になる病態である。当然のことながら、どの部位に血管障害が生じたかによって症状は異なり、前頭葉に広範な脳梗塞や脳出血が生じたら粗大な前頭葉症状を呈する。しかし比較的小さな病変でも明らかな前頭葉症状を呈する場合がある。ここでは前頭葉のなかで特に重要な前脳基底部の血管障害によって生じる症状について説明する。また遠隔効果により前頭葉症状が生じやすい基底核と視床の脳梗塞例について解説する。

前脳基底部損傷

前脳基底部とは、前頭葉腹側面内側の後方、大脳基底核の前方に及ぶ領域で、ここには Meynert 基底核、Broca 対角帯核、中隔核、側坐核などのコリン作動性神経が集まっている。大脳辺縁系から入力を受け大脳皮質の広範囲に出力する重要な部位である。この部位の損傷は前交通動脈瘤ま

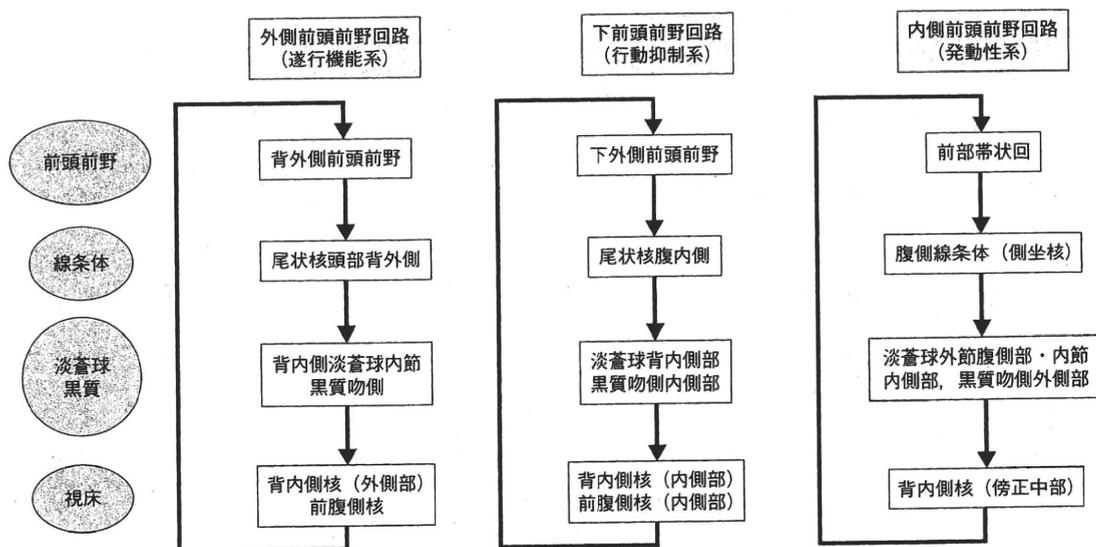


図2 前頭葉基底核視床回路

たは前大脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血で起こることが多く、出血自体の物理的損傷、血管攣縮や動脈瘤のクリッピングに伴う脳梗塞などが関連する。

この領域の障害で無気力、易刺激性、攻撃性などの人格変化や抽象思考、問題解決能力の障害などの前頭葉症状が生じる。また前向健忘と逆向健忘を認めるが、自由再生が障害される一方で、手がかり再生、再認は比較的良好という特徴をもつ。また個々の出来事は覚えているが、出来事と出来事の関係や時間的順序がわからないという特徴を有する。さまざまな情報が混乱した空想作話が目立つなどの特徴ももつ。これらの特徴は純粹健忘症例の記憶障害とは異なるもので前頭葉障害が関与していると考えられている。

基底核梗塞

両側基底核の障害で前頭葉機能障害が生じることは以前から知られていたが、Cummings³⁾はこの基底核の障害とそれに認められる症状を前頭葉基底核視床回路(図2)という形で整理した。前頭葉基底核視床回路には前頭前野、線条体、淡蒼球・黒質、視床それぞれの異なる領域を通る3つの回路が存在する。すなわち遂行機能をつかさどる外側前頭前野回路、行動抑制をつかさどる下前頭前野回路、発動をつかさどる内側前頭前野回路である。この回路の意味するところは、たとえば、外側前頭前野回路を構成する領域のどこかに損傷を被れば、その損傷部位が4領域のどの部位であれ遂行機能系の障害が生じるということである。それぞれの系の損傷によって生じる具体的な症状は、遂行機能系では遂行機能障害、注意障害、

作動記憶障害（ワーキングメモリー障害）、語想起障害、記憶障害など、行動抑制系では脱抑制、易怒性、易興奮性、性格変化など、発動性系では意欲低下、感情鈍麻、抑うつなどである。3つの回路の位置については、Burrussら⁴⁾のspecial reportがわかりやすい。

視床梗塞

視床は複数の核から構成される構造物であるが、そのなかで視床前核と視床背内側核が認知機能には重要である。視床前核は極動脈で栄養され、視床背内側核は傍正中動脈で栄養されている。傍正中動脈は左右共通幹で起始することがあるため、1か所の閉塞で両側性梗塞が起こりうる。

●視床前核

視床前核は記憶の回路である Papez の回路に含まれるため、この部位の障害によって記憶障害が生じることはよく知られている。さらに視床前核の損傷による遠隔効果のために前頭葉と側頭葉の機能低下も生じる（図3）。そして両部位の機能低下に由来すると考えられる発動性の低下、無為、遂行機能障害、喚語困難などが生じる。

●視床背内側核

視床背内側核は前述の前頭葉基底核視床回路のすべての回路を構成する構造物である。したがって、遂行機能障害、行動抑制障害、発動性障害すべての前頭葉症状を呈しうる。これに加えて記憶・情動の回路である Yakovlev の回路を構成する構造物でもあるため記憶障害も呈する。

特発性正常圧水頭症

正常圧水頭症（normal pressure hydrocephalus : NPH）は Hakim と Adams が 1965 年に報告した臨床概念で、古典的には、歩行障害、認知障害、尿失禁の三徴を有し、脳室拡大はあるが、髄液圧は正常範囲内で、髄液短絡術によって症状が改善する病態である。先行疾患が明らかでないものを特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH）と呼び、近年、地域在住の高齢者 200 人に 1 人の頻度で生じる比較的高頻度の疾患である可能性が指摘され⁹⁾、注目されている。

iNPH の歩行障害は歩幅の減少（petit-pas gait）、足の挙上低下（magnet gait）、歩隔の拡大（broad-based gait）が三大特徴である。歩行はやや外股で、ゆっくりで、不安定である。起立時や方向転換時には特に不安定になり、転倒することもある。Parkinson 病とは異なり、号令や目印となる線などの外的なきっかけによる歩行の改善効果は少ない。認知障害は思考速度・反応速度・作業速度の低下が最も顕著な特徴である。これに加え注意機能の障害、語想起能力の障害などの前頭葉機能関連障害が目立つ。記憶障害も認めるが、再生の障害と比較すると再認の障害は軽度で前頭葉障

Key words

Papez の回路と Yakovlev の回路

ともに皮質と辺縁系、視床をつなぐ回路で記憶の形成に関与すると考えられている。Yakovlev の回路は情動の発現にも関与すると考えられている。

Papez の回路：海馬→脳弓→乳頭体→（乳頭体視床路）→視床前核→（視床帯状回投射）→帯状回→海馬。

Yakovlev の回路：扁桃体→（下視床脚）→視床背内側核→（前視床脚）→前頭葉眼窩皮質→鉤状束→側頭葉皮質前部（側頭極）→扁桃体。

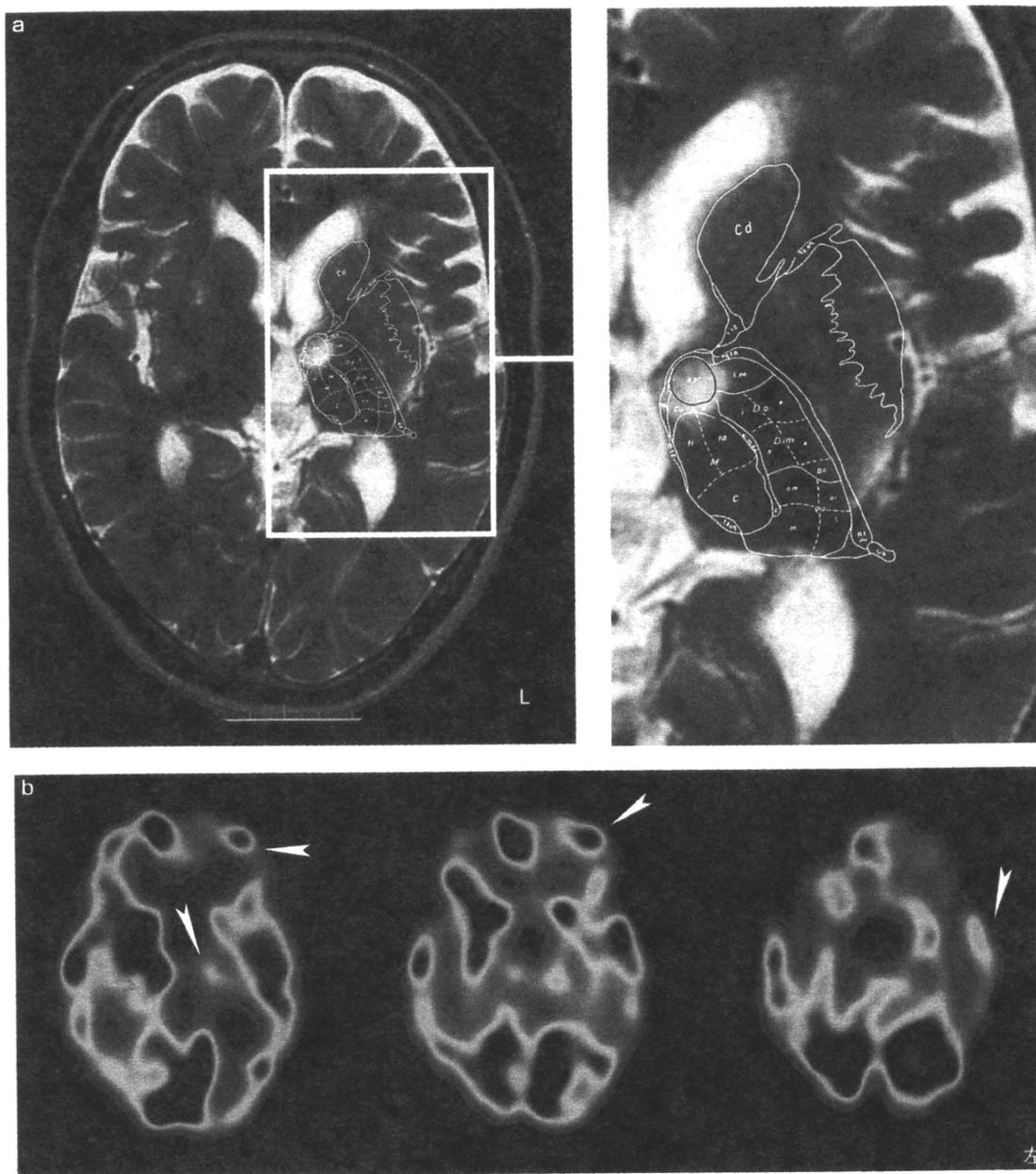


図3 左視床前核梗塞例のMR画像とSPECT画像

- a: MR画像. 左視床を中心に Shaltenbrand・Wahren⁹⁾ のアトラスを重ねている. 梗塞が左視床前核を中心とした部位にあることがわかる. 右は梗塞部を拡大した画像. 赤色で囲まれたところが, 視床前核.
- b: SPECT画像. 左視床の血流低下とともに前頭葉, 側頭葉の血流低下を認める. 矢頭は血流低下部を示している.

害性の記憶障害の様相を呈する. 排尿障害については尿が貯められなくなる蓄尿症状(過活動膀胱)が多い. すなわち夜間頻尿, 尿意切迫(いったん尿意を感じると5~15分我慢できない), 切迫性尿失禁, 昼間頻尿を認める.

これらのiNPHの三徴の責任部位としては前頭葉が重視されている.

AVIM

iNPH では、臨床症状が顕在化する前に脳室系と Sylvius 裂の拡大および高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化が MRI で認められることが知られるようになってきた。このような臨床症状は顕在化していないが、MRI 上 iNPH と考えられる状態は AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on

MRI) と呼ばれている。AVIM は、Alzheimer 病に対する健忘型軽度認知障害のような、iNPH の前駆段階と考えられる。AVIM は iNPH の病態解明の観点からも興味深い、早期治療の観点からも重要である。ただし、現在のところ AVIM の段階でシャント術を施行することは一般的ではない。

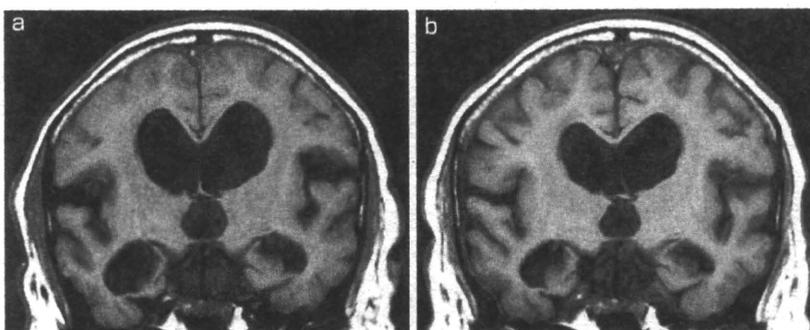


図4 特発性正常圧水頭症のMRI冠状断画像

- a: シャント術前. 側脳室, 第3脳室, Sylvius 裂の開大を認める. 高位円蓋部は狭小化している. また脳梁角が鋭角化している.
b: シャント術後. シャント術前に認められた所見のすべてに改善を認める.

iNPH の歩行障害の重症度と前頭葉機能障害の重症度とが相関しているとの報告もあり、三徴の発現機序、責任領域は重なっている可能性がある。iNPH では脳室拡大によって脳が中から外に圧迫される。特に上方向に圧迫されるようで、MRI では脳梁角の鋭角化、高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化、T2 画像での脳室周囲高信号などが認められる。また脳血流 SPECT では脳室周囲、前頭葉を中心とした不均一な血流低下を認めることが多い。そして髄液短絡術によって症状が改善した患者では、MRI における脳室拡大、Sylvius 裂の拡大、脳梁角の鋭角化、高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化が改善し(図4)、脳血流 SPECT でも血流低下が改善する。

(武田雅俊, 數井裕光)

引用文献

- 1) Neary D, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51 (6): 1546-1554.
- 2) McMurtray AM, et al. Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66 (4): 517-522.

- 3) Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993 ; 50 (8) : 873-880.
- 4) Burruss JW, et al. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology* 2000 ; 214 (1) : 227-230.
- 5) Shaltenbrand G, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart : George Thieme ; 1977.
- 6) Iseki C, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly : A prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2009 ; 277 (1-2) : 54-57.

参考文献

- 日本正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 (編). 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. 大阪 : メディカルレビュー社 ; 2004.
- Ishikawa M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica* 2008 ; 48 (Suppl) : S1-S23.

Further reading

認知症のことをより学びたい人に.

- 博野信次. 臨床認知症学入門—正しい診療・正しいリハビリテーションとケア. 京都 : 金芳堂 ; 2007.

認知症の言語障害について学びたい人に.

- 相馬芳明, 田邊敬貴. 失語の症候学. 東京 : 医学書院 ; 2003

とがあり、投射線維障害による diaschisis とされる。

脳出血性 VD の T₂強調像では、後頭葉の皮質髄質境界付近に微小出血の多発所見があれば、アミロイドアンギオパチーの存在を疑う。

c. 血液所見など

糖尿病、脂質異常症、ヘマトクリット高値、血液凝固能亢進、血小板凝集亢進などが認められる。心房細動は皮質型多発梗塞性認知症でよくみられる。また、低灌流性 VD の頸動脈エコー検査などで高度の主幹動脈病変が認められる場合がある。

10.6.4 治療

VD を発症してからの根本的治療は AD 同様困難である。VD は、脳梗塞などの同様な脳血管性のイベントが再発して中核症状も進行していくので、この脳血管性イベントの予防が重要である。また、中核症状に対する（対症療法的）な対応の可能性も指摘されてきている。

a. VD の進行抑制

VD では進行抑制すなわち脳梗塞等の予防が重要である。危険因子としての高血圧、糖尿病、心房細動、虚血性心疾患、肥満、脂質異常症、喫煙、飲酒などの除去は必須である。

薬物療法としては、原因が非心原性のアテローム血栓性脳梗塞の場合、アスピリン 75-150 mg が推奨される (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)。また、原因が非弁膜性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAf) などの心原性脳梗塞の場合、ワーファリン® 1-4 mg が第一選択となるが (EAFT Study Group, 1993)、プロトロンビン時間 INR で 2.0-3.0 が至適用量とされている (Stroke Prevention in AF Investigators, 1996)。なお、高齢者では出血合併症の頻度が上がるため、INR で 1.6-2.6 の範囲で使用することが推奨されている (Yasaka, Minematsu and Yamaguchi, 2001)。

b. 中核症状に対する（対症療法的）な対応

脳血管性認知症剖検脳でアセチルコリン濃度の低下が観察されたり、患者の脳脊髄液中でアセチルコリン濃度が低下したりする観察から、脳血管性認知症にもコリンエステラーゼ阻害薬を symptomatic drug として使用できる可能性がある。保健適用外であるが、ドネペジルが脳血管性認知症の症状改善に一定の効果を示すとされている (Wilkinson *et al.*, 2003)。

10.7 その他の認知症

近年、認知症の原因疾患に対する研究が進み、アルツハイマー病と血管性認知症以外の認知症についての知見も集積されてきた。また臨床診断基準も整理されてきた。本項ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と血管性認知症 (vascular dementia: VD) 以外の比較的頻度の多い認知症を取り上げ、臨床症状、特徴的な神経画像所見および臨床診断基準をまとめる。

10.7.1 レヴィー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)

DLB はわが国の小阪らが初めて報告した疾患 (Kosaka *et al.*, 1976) で、AD, VD に次いで 3 番目に多い認知症とされている。病理学的にはレヴィー小体の広範な出現が特徴である。レヴィー小体の本

表9 DLBの臨床診断基準

-
1. 必須症状
 - ・社会的・職業的機能に障害を及ぼす程度の進行性の認知機能障害が存在すること。初期には顕著な記憶障害が目立たないこともあるが、進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間機能の障害がとくに目立つこともある。
 2. 中核症状 (probable DLBには二つが、possible DLBには一つが必要)
 - ・注意や覚醒レベルの著明な変化を伴う認知機能の変動
 - ・繰り返し現れる詳細で具体的な内容の幻視
 - ・特発性のパーキンソニズム
 3. 示唆症状 (一つ以上の中核症状に一つ以上の示唆症状が加われば probable DLB と診断される。中核症状はまったくないが一つ以上の示唆症状があれば possible DLB と診断できる)
 - ・REM 睡眠行動異常
 - ・抗精神病薬への過敏性の亢進
 - ・SPECT や PET で認められる基底核へのドーパミンの取り込み低下
 4. 支持症状
 - ・繰り返す転倒や失神
 - ・一過性の原因がはっきりしない意識障害
 - ・重度の自律神経障害 (例: 起立性低血圧, 排尿障害)
 - ・幻視以外の幻覚
 - ・系統的な妄想
 - ・抑うつ
 - ・CT/MRI での側頭葉内側部の構造が比較的保たれていること
 - ・SPECT/PET で明らかになる後頭葉を含む全般的な血流/代謝の低下
 - ・MIBG 心筋シンチグラフィ取り込みの低下
 - ・脳波上, 側頭葉の一過性鋭波を伴う著明な徐波活動
-

態は不明であるが、その構成成分が α シヌクレインであることがわかってきた。

もっとも新しい診断基準 (McKeith *et al.*, 2005) (表9) では臨床症状と神経画像所見とから、possible DLB または probable DLB の2段階に診断するようになっている。臨床的には probable DLB の診断基準を満たした場合に DLB と診断する。特徴的な臨床症状は診断基準の中核症状に取り上げられている三徴、すなわち認知機能の変動、幻視、特発性パーキンソニズムである。幻視は他の認知症では頻度が少ない症状であるため鑑別にとくに重要である。人や小動物がみえるということが多く、せん妄のないときでも認められる。診断基準には含まれていないが、誤認妄想が認められるのも特徴である。病初期から自分の家を自分の家でないといったり、家人を家人でないとか偽物であるといったりする。発症、進行は緩徐で、AD と同様に記憶障害も認められるが AD と比較すると記憶障害、とくに再生の障害が軽い。一方、DLB では AD よりも視覚認知障害が強い。たとえば、いくつかの物品の線画が重ねて描かれた錯綜図からそれぞれの線画を弁別することができなくなる。また図形の模写が苦手になる。そしてこの視覚認知障害が DLB の幻視や一部の誤認妄想の発現に関与している可能性がある。

magnetic resonance imaging (MRI) では、びまん性の脳萎縮が認められる。AD と比較すると海馬領域の萎縮は軽度で、側脳室下角の拡大も軽度である。positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) は診断に有用で、後頭葉領域の機能低下が特徴的な所見である (図6)。最近、鑑別診断に metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィも利用されている。DLB では MIBG の取り込みが著しく低下する。

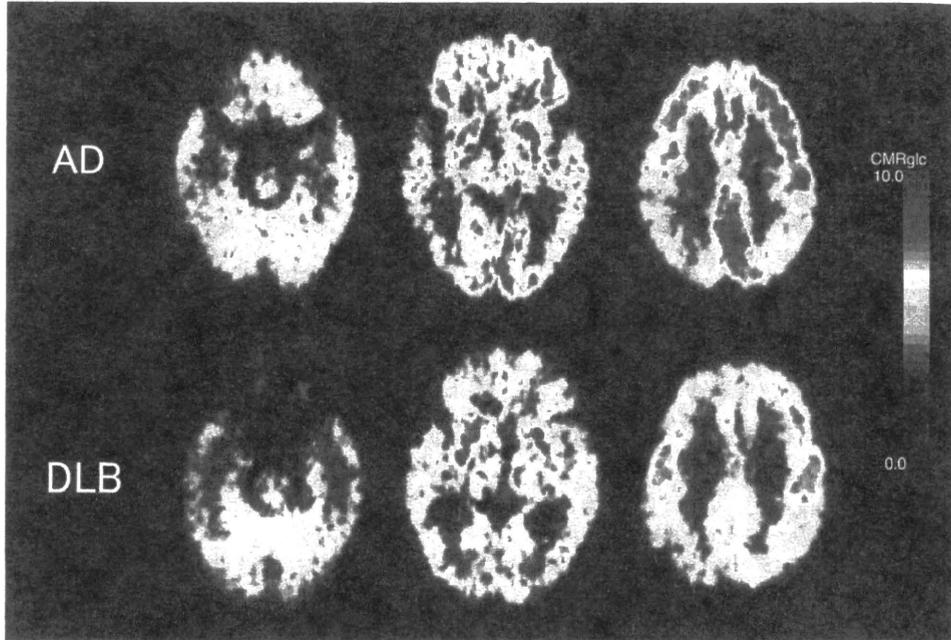


図6 DLB患者とAD患者とのFDG-PET画像の比較。
上の段のADの画像と比べるとDLBでは後頭葉の糖代謝低下が著しい。

治療薬としては、保険適用はないが、コリンエステラーゼ阻害薬が有効である。DLBでは幻視や認知機能の変動が著しく改善することがあり、ADよりもよく効くとの印象をもつ臨床家は多い。DLBではマイネルト基底核の神経細胞の脱落がADよりも顕著でアセチルコリン系の障害が強いためと考えられている。DLBでは精神行動障害が顕著であるため抗精神病薬を使用せざるをえないことがある。しかし示唆症状に明記されているように抗精神病薬に対する過敏性を有する。このため、少量の抗精神病薬の投与によって起立性低血圧などが生じ、転倒、骨折が起こることもある。したがって、やむを得ない場合に限り、副作用の少ない非定型抗精神病薬を細心の注意を払いながら投与する態度が必要である。

10.7.2 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD)

前頭葉か側頭葉に限局性の脳萎縮を認め、人格変化、脱抑制、常同症などの独特の精神行動障害を呈し社会的接触性が障害されるが、一方、記憶障害、見当識障害、視空間認知障害などの認知障害は比較的軽度の疾患である。以前はピック病と呼ばれていたが、ピック病の特徴的な病理学的所見とされていたピック嗜銀球を認めない患者が存在することがしられるようになり、ピック嗜銀球を認めない病態もピック病に含むか否かなど議論となった。その後、臨床診断基準の必要性も高まり、何度かの改訂を経て、現在、FTLDという概念で臨床診断基準が提案されている (Neary *et al.*, 1998)。この臨床診断基準ではFTLDを前頭側頭型認知症、進行性非流暢性失語、意味認知症に三分類している。

a. 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD)

FTLDの中核的な病型で、表10の臨床的診断特徴に示されているように、さまざまな前頭葉性の

表 10 FTD の臨床的診断特徴

1. 中核的特徴 (すべて必要)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 潜行性に発症し徐々に進行する ・ 早期からの社会的対人関係の低下 ・ 早期からの対人接触の調整障害 ・ 早期からの情動の鈍麻 ・ 早期からの病識の低下
2. 支持する診断的特徴
A. 行動異常
<ul style="list-style-type: none"> ・ 衛生・整容の障害 ・ 思考の硬直化・柔軟性の消失 ・ 易転導性と維持困難 ・ 口唇傾向・食行動変化 ・ 保続的・常同的行動 ・ 利用行動
B. 発話と言語
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発話量の変化 <ul style="list-style-type: none"> (a) 自発性の低下と発話の簡略化 (b) 発話の亢進 ・ 常同的発話 ・ 反響言語 ・ 保続 ・ 減黙
C. 身体所見
<ul style="list-style-type: none"> ・ 原始反射 ・ 失禁 ・ 無動・固縮・振戦 ・ 低く不安定な血圧
D. 検査所見
<ul style="list-style-type: none"> ・ 神経心理学的検査：重度の健忘・失語・空間認知障害は伴わないが前頭葉テストでは障害が明らかになる ・ 脳波検査：正常 ・ 脳画像検査 (形態/機能画像)：著明な前頭葉、または側頭葉前方部の異常

行動障害が認められる。非常に自己中心的になり、したいことはせずにはおられなくなる。逆にしたくないことはまったくしない。たとえば、店先に並んでいるお饅頭を食べたくなると制止することができず、お金を払わずに食べてしまうことがある。この行動は脱抑制と表現される。また診察中、診療者の質問に対しても十分に考えずに「知らん」、「わからん」と単純に答えることがあり、この様子は考え無精と呼ばれる。また診察途中でも帰りたくなると帰ろうとし、これは立ち去り行動と表現される。その他、単純な行為であれば膝をさする、複雑な物であれば雨戸を閉め続ける、同じ物を食べ続けるなど同じ動作をし続ける常同行動、同じことをいい続ける滞続言語も認められる。また非影響性の亢進も目立つ症状で、目に入る字を読まずにはおられなかったり、いくら制止しても診療者の真似をせずにはおられなかったり (模倣行動)、目の前の物品を使わずにはおれなかったりする (利用行動) こともある。その一方で、意欲低下、発動性の低下も認める。MRI では限局性の強い前頭葉の萎縮を認めるか (図 7)、MRI で萎縮が明らかでなくても SPECT や PET では前頭葉を中心とした限局性の機能低下を認める。

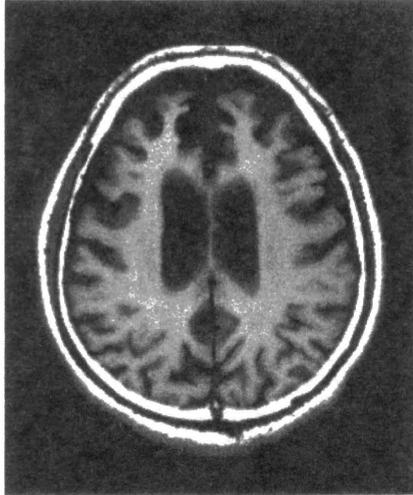


図7 FTDのMR画像
前頭葉の限局性の萎縮を認める。

表11 PAの臨床的診断特徴

1. 中核的特徴 (すべて必要)
A. 潜行性に発症し徐々に進行する
B. 以下のうち少なくとも一つを伴う非流暢性の自発話
・失文法
・音韻性錯語
・失名辞
2. 支持する診断的特徴
A. 発話と言語
・吃/口部失行
・復唱障害
・失読・失書
・早期には語義は障害されない
・後期の緘黙
B. 行動
・早期には社会的技能は保たれる
・後期にはFTDと同様の行動変化を認める
C. 身体所見
・後期の原始反射
・無動・固縮・振戦
D. 検査所見
・神経心理学的検査：重度の健忘・空間認知障害を伴わない非流暢性失語
・脳波検査：正常か軽度の非対称性徐波化
・脳画像検査(形態/機能画像)：優位半球に強い非対称性異常

b. 進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia: PNFA)

左半球シルビウス裂周囲の限局的な変性に伴って文字通り進行性の非流暢性失語が出現する病態である。発話は努力性、プロソディー障害、構音障害を有し、錯語、失名辞、失文法、口部顔面失行を伴うことが多い(表11)。失語症は語想起障害で発症することが多く、音韻性錯語も出現する。復唱の障害、書字障害、計算障害なども加わる。この病態の病理学的特徴は限局性萎縮部位に皮質神経細胞の脱落とグリオーシス、皮質表層の海綿状変化を伴う非特異的变化を認めることが多いが、ピック

病, 皮質基底核変性症, AD, クロイツフェルト・ヤコブ病などの所見を呈することもある。経過は原因疾患によって異なるが, 典型例では, 失語症から認知症への移行は緩徐で, 明らかな健忘症, 病識の障害, 人格変化が起こるのは末期で, 日常生活活動能力も高いまま維持されやすい。

c. 意味認知症 (semantic dementia: SD)

以前, 側頭葉優位型ピック病と呼ばれていた病態がこれにあたる。精神行動障害はFTDと同様であるが, 常同症状が単純な動作でなく, 時刻表的行動, それに伴う常同的周遊のようなまとまった行動であることが多い (McMurtray *et al.*, 2006)。時刻表的行動とは細かい日課を自ら決め, その日課通りに生活する強迫・常同症状である。台風の日でも同じ時間に家を出かけ, 同じコースをたどり, 途中の同じ喫茶店で同じ物を頼み, 同じ時間にそこを出て, 同じコースで帰ってくるというような症状である。

SDの臨床的診断特徴は表12のごとくであるが, 初期には語義失語を認める。これは意味記憶障害

表12 SDの臨床的診断特徴

1. 中核的特徴 (すべて必要)
A. 潜行性に発症し徐々に進行する
B-1 以下の特徴を有する言語障害
・ 進行性, 流暢性の空虚な自発話
・ 呼称障害・理解障害で示される語義の障害
・ 意味性錯語
・ 早期からの対人接触の調整障害
および, または,
B-2 以下の特徴を有する認知障害
・ 相貌失認
および, または,
・ 連合型視覚失認
C. 知覚的マッチングと模写は可能
D. 一単語の復唱は可能
E. 音読・正字法的規則単語の書き取りは可能
2. 支持する診断的特徴
A. 発話および言語
・ 発話衝動の亢進
・ 独特な語の使用
・ 音韻性錯語の欠如
・ 類音的錯読と錯書
・ 計算能力の保持
B. 行動
・ 感情移入・共感欠如
・ 狭小化した興味対象
・ 過度の儉約
C. 身体所見
・ 原始反射は欠如, または後期に出現
・ 無動・固縮・振戦
D. 検査所見
・ 神経心理学的検査:
(a) 呼称・指示の二方向性の障害, および顔と物品の認知障害により示される意味の消失
(b) 音韻と統辞, 要素的な認知過程, 空間的技能, 日常生活記憶は保持
・ 脳波検査: 正常
・ 脳画像検査 (形態/機能画像): 著明な側頭葉前部部の異常

が言語の側面にのみ目立っている早期の状態であると考えられる。発語は流暢で構音障害は認めない。復唱、文レベルの了解も良好である。しかし物の名前などの単語の意味がわからなくなる。たとえば「鉛筆」を眼前に提示して、これは何かと問うてもわからない。語頭音をヒントとして与えても正答を導き出すことは困難である。検者が「えんぴつ」と正答をいっても患者は「聞いたことがない」と回答し、この「えんぴつ」という音に既知感をもたない。場合によっては「えんぴ」と与えた語頭音をその物の名前と思い、「これはえんぴというのですね」と納得する。いくつかの物品を眼前に提示し、その中から「鉛筆」を指示するようにいっても指示できない。すなわち呼称と指示の二方向性の障害を認める。語義失語の段階では、「鉛筆」という名前はわからなくても、鉛筆が何をする物であるかを説明でき、正しく使うこともできる。しかし疾患が進行してくると、「鉛筆」が何をする物であるかがわからなくなり、使用することもできなくなる。またみたことがないといい、視覚的情報からもその物品を同定できなくなる。この段階になると意味記憶障害と判断される。疾患の進行に伴い既知感をもたず使えない言葉や物品は増えていく。

SDの典型像は側頭葉優位に楔形の強い限局性の脳萎縮を呈する症例に認められるが、語義失語は左側頭葉優位例で顕著である(図8)。一方、右側頭葉優位例では、視覚的な情報が喪失されやすく、よく知っているはずの家族や有名人の顔を見ても、誰だかわからなくなる。さらに東京タワーなどの有名な建造物もわからず、既知感ももてなくなる。病初期では相貌などの視覚情報からそれを同定することは困難であるが、その人に関する知識や建物についての知識は保持されている。声を聞くと誰であるかわかる。したがってこの段階では連合型視覚失認と考えられるのであるが、疾患の進行に伴い、その人、建物、物品についての情報も失っていき、意味記憶障害のレベルへと至る。

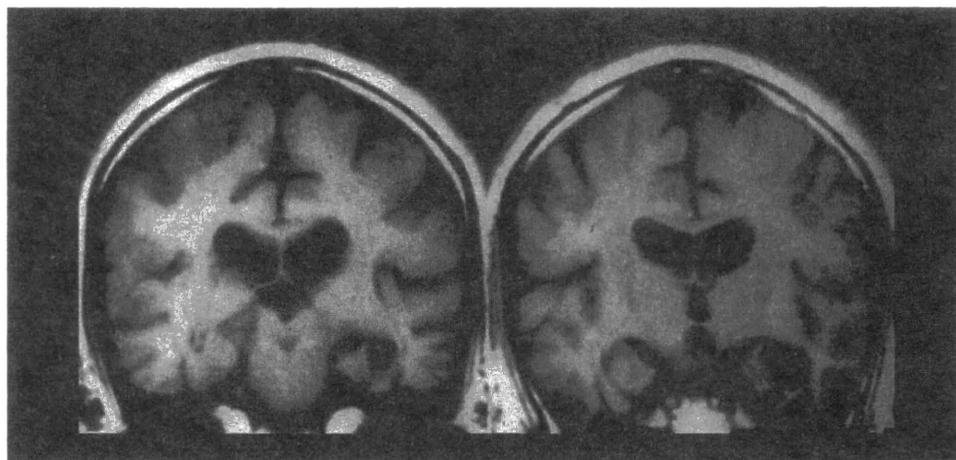


図8 左側頭葉優位型SDのMR画像
左側頭葉、とくに前方部に楔形状の限局性の脳萎縮を認める(右の画像がより前方部の画像)。

10.7.3 特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)

正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus: NPH) は Hakim, S. と Adams, R. D. *et al.* (1965) が報告した臨床概念で、古典的には、歩行障害、認知障害、尿失禁の三徴候を有し、脳室拡大はあるが、

表 13 iNPH の診断基準

I. possible iNPH
1. 必須項目
・60歳以降の発症
・歩行障害、認知障害、尿失禁の一つ以上
・脳室の拡大 (Evans index>0.3)
・髄液圧<200 mmHg, 髄液の性状が正常
・他の疾患ですべてを説明できない
・脳室拡大をきたす明らかな先行疾患 (くも膜下出血、髄膜炎、頭部外傷、先天性水頭症、中脳水道狭窄症など) がないか不明
2. 参考項目
・歩行の特徴: 小歩、すり足、不安定、方向転換時に不安定性が増大、歩行速度の低下、歩行時の外股、後方への易転倒性、検査時の後方突進現象
・緩徐進行性が多いが一時的な進行停止や増悪を認めることもある
・他の神経変性疾患・脳疾患の併存はあっても軽度
・高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化、シルビウス裂・脳底槽の拡大
・periventricular hyperlucency・periventricular hyperintensityの有無は問わない
・脳血流検査による他の認知症との鑑別
II. probable iNPH
1. 必須項目
・possible iNPHの必須項目を満たす
・以下のいずれかを認める
(a) CSF タップテストで症状の改善
(b) CSF ドレナージテストで症状の改善
(c) 髄液流出抵抗値測定や ICP モニタリングで異常と判定される
III. definite iNPH
シャント術施行後、症状の改善を認める

髄液圧は正常範囲内で、髄液短絡術によって症状が改善する病態である。先行疾患が明らかでない NPH を iNPH というが、近年、わが国で行われた地域在住の高齢者を対象にした疫学研究において iNPH は高齢者の 200 人に 1 人の頻度で生じる比較的高頻度の疾患である可能性が指摘され (Iseki *et al.*, 2009), とくに注目されている。

古典的な診断基準ではシャント術を施行しなければ、診断がつかないことになる。これでは臨床的に使用困難であるため、わが国で作成された iNPH 診療ガイドライン (2004) における診断基準 (表 13) では確度の低い順から、possible iNPH, probable iNPH, definite iNPH と段階分けして、シャント術前でも診断可能としている。三徴と神経画像所見から possible iNPH と診断する。歩行障害の特徴は、診断基準の参考項目のごとくである。認知障害については、比較的軽症の症例では、注意機能の障害、思考速度・反応速度・作業速度の低下、語想起能力の障害などの前頭葉機能関連障害、および記憶障害を認める。記憶障害は自ら思い出す再生の障害と比較すると、その刺激があったか否かを判断する再認の障害は軽度である。排尿障害についてはその内容は尿が貯められなくなる蓄尿症状 (過活動膀胱) が多い。すなわち夜間頻尿、尿意切迫 (いったん尿意を感じると 5-15 分我慢できない)、切迫性尿失禁、昼間頻尿を認める。神経画像学的所見としては、Evans' index (両側側脳室前角間最大幅/その部位における頭蓋内腔幅) >0.3 で表現される脳室の拡大が重要であるが、MRI 冠状断で明らかになる高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化も有用な所見である (Kitagaki *et al.*, 1998) (図 9)。ま