

Binswanger 病の脳機能画像

富本 秀和¹⁾³⁾ 猪原 匡史¹⁾ 高橋 良輔¹⁾ 福山 秀直²⁾

(臨床神経, 48 : 947—950, 2008)

Key words : 白質病変, ビンスワンガー病, コリン神経系, MRI, ポジトロン画像

1. はじめに

広範な白質病変があっても、神経学的な異常を呈さないことは臨床的にしばしば経験する。最近の縦断的な研究では、白質障害は当初は無症候であっても、進行期には実行機能障害を中心として認知機能障害の原因となることが示されている¹⁾。このため、最近では広範な白質病変があり軽度の実行機能障害などの認知機能障害を呈するものを、血管性軽度認知機能障害 (Mild cognitive impairment ; MCI) として扱うことが提唱されている²⁾。本研究では、症候を呈する白質病変と無

症候のものにどのような相違があるかを神経機能画像の観点から明らかにする。

2. ビンスワンガー病と広汎白質病変

放射線学的に MRI T₂強調画像で白質が高輝度を呈する所見は、leukoaraiosis と呼称されているが、病理学的にはその多くが脱髄、グリオシス、血管周囲腔の拡大などに対応するとされ、多発性硬化症などの脱髄性疾患と比較すると軸索障害もともないやすい特徴がある。

ビンスワンガー病は広汎な白質障害を特徴とする血管性認

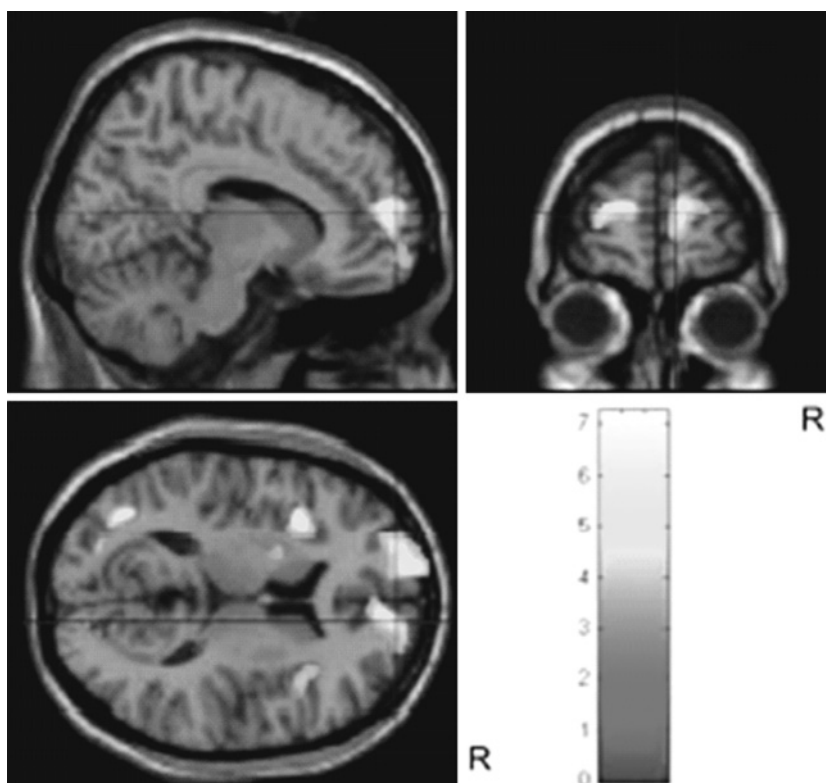


Fig. 1 ビンスワンガー病と無症候性白質病変を有する患者における FMZ の分布容積 (SPM 解析). ビンスワンガー病患者では、前頭葉の中でも前頭極領域と島前方領域に FMZ の分布容積の低下がみとめられる。

¹⁾ 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]

²⁾ 同 高次脳機能研究センター [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

³⁾ 現 三重大学大学院医学研究科・神経病態内科学 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2—174]

(受付日 : 2008 年 5 月 16 日)

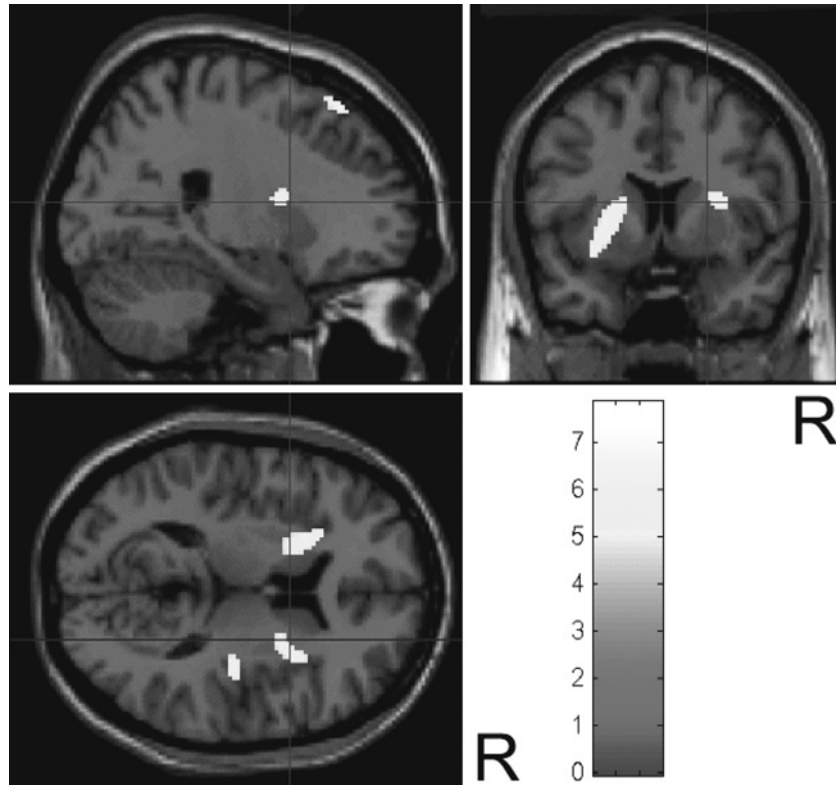


Fig. 2 パーキンソンニズムあり群となし群の患者における FMZ の分布容積 (SPM 解析). パーキンソンニズムあり群患者ではなし群患者に比較して, 線条体, 右運動前野に FMZ の分布容積の低下がみとめられる.

知症の一病型である. 大小の皮質梗塞が多発する多発梗塞性認知症 (Multi infarct dementia ; MID) は欧米では血管性認知症の主要な病型であるが, 日本では白質病変・ラクナ梗塞などの小血管病変の多発による皮質下血管性認知症 (SVD) が約半数を占めている. この中で, ビンスワンガー病は SVD の範疇に属し, 著明な白質病変を呈するものを指している.

3. 広汎白質病変の診断的意義

脳血流を長期慢性的に低下させることで, 白質病変や認知機能障害を実験的に再現可能であり, 慢性脳虚血は白質病変の原因と考えられる^{3)~5)}. 白質病変の主要な危険因子は加齢と高血圧であり, 若年者で白質病変をみとめることは通常はまれである. 若年者で虚血性広汎白質があり, かつ家族歴をみとめればあいは CADASIL, CARASIL などの遺伝性虚血性白質脳症を鑑別する必要がある. CADASIL の責任遺伝子 Notch3 は巨大遺伝子であり, CARASIL については責任遺伝子が特定されていない状況のため, 画像診断スクリーニングの役割は重要である.

この目的で, CADASIL の診断に有用とされる外包, 内側前頭極, 側頭極の病変⁶⁾について, 各々の特異性を検討した. CADASIL 7 例, 認知症をともなわない広汎白質病変 27 例, ビンスワンガー病 24 例のうち, 側頭極病変は CADASIL 全例に

みとめたが, その他の群では各一例に留まり CADASIL に高い特異性を示した. いっぽう, 内側前頭極, 外包病変はいずれの群でも高率で特異性は低いと考えられ, 側頭極病変が CADASIL 診断マーカーとして有用と考えられた. 39 歳女性の CARASIL 患者でも側頭極病変はみとめられ, 遺伝性白質脳症の診断に対して全般的に有用であった.

4. 白質病変と神経ネットワーク障害

白質は神経線維の投射路であるため, 軸索傷害をともなうような高度の異常は神経機能異常の原因となりうる. 前脳基底部に存在するコリン神経細胞の神経線維は外包の狭小な領域を上行して広く大脳皮質に投射する. 外包には白質病変が高頻度に存在するため, コリン神経路の障害がおこる可能性があり, 実際ビンスワンガー病患者剖検脳をコリンアセチル基転移酵素の免疫組織化学で検討した成績では, コリン神経投射路がビンスワンガー病患者脳で脱落していた⁷⁾.

白質病変が認知症やパーキンソンニズムをともなうばあい, 無症候のばあいとくらべて灰白質機能に異常を生じている可能性がある. このような観点から, 広汎白質病変を呈する 12 名の患者を認知症の有無で 2 群に分け (有り, 無し各 6 名) に分け, ベンゾジアゼピン/GABA_A 受容体のリガンドである [¹¹C] Flumazenil (FMZ) の PET をおこなった⁸⁾. 両群間で

ラクナ梗塞, 白質病変の程度に差をみとめなかったが, 有り群では無し群と比較し, 前頭・側頭・頭頂葉において FMZ-Vd (分布容積), 脳血流量が有意に低下していた (Fig. 1). さらに, パーキンソニズムの有無で分類したばあい⁹⁾, 線条体ラクナ数はパーキンソニズム有り群で多い傾向をみとめたが有意差はなかった. いっぽう, FMZ-Vd, CBF はパーキンソニズム有り群では線条体, 右運動前野において有意に低下がみとめられた (Fig. 2). 以上の結果から, 線条体, 運動前野をふくむ運動ループの機能的障害が, 白質病変にともなう脳血管性パーキンソニズムの発症に関与している可能性が示された.

5. 結 語

虚血性白質病変は広汎であれば, 脱髄や軸索傷害の原因となり, 前脳基底部コリン神経細胞から大脳皮質への投射線維や, 大脳皮質間を結ぶ交連線維・連合線維の傷害を介して皮質神経機能の低下をきたす可能性がある. 白質病変は広汎であっても無症候のことがあるが, ネットワーク障害の程度によって認知機能障害・パーキンソニズムの原因となると考えられる.

文 献

- 1) Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al: Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005; 36: 56—61
- 2) Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al: Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002; 249: 1423—1432
- 3) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al: Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 484—492
- 4) Shibata M, Ohtani R, Ihara M, et al: White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2004; 35: 2598—2603
- 5) Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, et al: Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2007; 38: 2826—2832
- 6) Auer DP, Pütz B, Gössl C, et al: Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443—451
- 7) Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, et al: Small artery dementia in Japan: radiological differences between CADASIL, leukoariosis and Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 162—169
- 8) Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K, et al: Decrease in cortical benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoariosis: a positron emission tomography study. *Stroke* 2004; 35: 942—947
- 9) Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K, et al: Association of vascular parkinsonism with impaired neuronal integrity in the striatum. *J Neural Transm* 2007; 114: 577—584

Abstract**Functional imaging in Binswanger's disease**

Hidekazu Tomimoto, M.D.¹⁾³⁾, Masafumi Ihara, M.D.¹⁾, Ryosuke Takahashi, M.D.¹⁾ and Hidenao Fukuyama, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University, Graduate School of Medicine

²⁾Human Brain Research Center, Kyoto University, Graduate School of Medicine

³⁾present address: Department of Neurology, Mie University, Graduate School of Medicine

White matter lesions are frequently observed in the elderly, and have been postulated to be responsible for dementia and parkinsonism. At first, we revealed that cholinergic pathways are damaged in the external capsule due to white matter lesions in Binswanger's disease. In addition, a flumazenil (FMZ)-PET study, a marker of benzodiazepine/GABA_A receptors, revealed that FMZ-binding was decreased in the prefrontal cortex and the insular cortex in demented patients with extensive white matter lesions. In contrast, FMZ-binding was decreased in the premotor cortex and the striatum in the patients with extensive white matter lesions and parkinsonism, as compared to those with white matter lesions but without parkinsonism. These results indicate that subcortical nerve fiber damages may impair neural networks and hence, the neural function in the corresponding gray matter.

(Clin Neurol, 48: 947—950, 2008)

Key words: white matter lesion, Binswanger's disease, cholinergic nervous system, MRI, PET
