〈原 著〉

痴呆患者の予後と脳血流量、脳萎縮との関連について

岡田 和悟 小林 祥泰 山口 修平 木谷 光博
有元佐多雄 下手 公一 勝部 知子 恒松徳五郎

〈要 旨〉 痴呆患者の予後は不良であり、5年後の死亡率はほぼ80%と報告されている。また、痴呆患者の脳血流量低下の経過はその病型によって異なることが報告されている。我々はすでに痴呆患者のCT上の脳萎縮と¹³³Xe吸入法による脳血流量を同時に検討し、痴呆の程度に対するそれらの関係が病型により異なることを報告してきた。今回は、上記についてすでに検討した35例の痴呆患者（多発梗塞性痴呆（MID）22例、アルツハイマー型痴呆（DAT）13例）の平均18カ月後（3～48カ月）の予後調査を行った。

〔結果〕 1) 調査期間中にDATでは13例中3例が、MIDでは22例中8例が死亡した。2) DATにおいては、死亡例は生存例に比し有意に高齢であった。3) DATの悪化、死亡群は不変群に比し有意に脳萎縮が強く、また両側頭頂葉で不変群に比し有意な脳血流量低下が認められた。4) MIDでは死亡例で生存例（悪化+不変群）に比し有意な全脳血流量低下が認められたが、脳萎縮に差はみられなかった。以上より痴呆の予後と脳血流量、脳萎縮の関係は病型により異なることが示唆された。

Key words : 痴呆の予後, アルツハイマー型痴呆, 多発梗塞性痴呆, 脳萎縮, 脳血流量

緒 言

痴呆患者の予後に関してはGoldfarb¹⁾, Nielsen²⁾, Kay³⁾らの報告がみられるが、我が国においては長谷川⁴⁾の報告がみられるのみである。これらの報告では5年後の死亡率は73～87.4%であるとしており、その予後は不良であることが知られている。長谷川らによれば、高度痴呆、失禁、寝たきりの要因により死亡率が増加するとされている。また痴呆患者の予後は痴呆の大半を占める二つの病型即ちアルツハイマー型痴呆（以下DATと略す）と多発梗塞性痴呆（以下MIDと略す）に分けて検討しても変わらないとされている。しかし近年、Barclayら⁵⁾はMIDがDATに比べ死亡率が高いと報告している。また痴呆患者の発症前から脳血流量の変化を追跡したRogersら⁶⁾は痴呆の病型によりそのパターンは異なるとしている。我々はこれまでに痴呆患者の脳萎縮と脳血流量を同時に検討し、痴呆の程度とそれらの関係が病型により異なることを報告⁷⁾してきた。今回、35例の痴呆患者について平均18カ月後の予後調査を行い、痴呆の予後と脳血流量、脳

萎縮の関係について病型別に検討した。

対 象

臨床症状、HachinskiのIschemic score⁸⁾、CTスキャン等によりDSM IIIに準じて診断したアルツハイマー型痴呆13例（男6例、女7例、初診時平均67歳）および多発梗塞性痴呆22例（男15例、女7例、同72歳）の計35例を対象とした。追跡期間は3～48カ月、平均18カ月である。いずれも初診時、独歩可能な初期から中期の痴呆患者で、4例が老人ホーム入所ないし入院例であり、他はすべて家庭介護例である。MIDに関しては、脳萎縮を定量化するため、皮質梗塞例は除外した。

方 法

1) 知的精神機能の評価：言語性知能の指標として長谷川式簡易知的機能診査スケールを、日常生活動作障害度の指標としてHachinskiのADLスコア⁸⁾を用いた。

2) 脳萎縮の評価：初診時のCTフィルムで、既に報告した⁹⁾digitizerを用いた二次元的な脳萎縮度（Brain Atrophy Index: BAI）を測定した（図1）。これまでの検討より、脳萎縮の指標としては松果体を通る基底核レベルでのBAIを用いた。

K. Okada, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, M. Kitani,
S. Arimoto, K. Shimode, T. Tsunematsu : 島根医
科大学第三内科

受付日. 1986. 10. 20.

図1 Digitizer 法による脳萎縮の定量的評価法。脳実質/頭蓋内断面積比 (BAI) と脳室/脳断面積比 (VAI) の測定法。

3) 局所脳血流量：初診時¹³³Xe 吸入法により, 16ch-NOVO-Cerebrograph にて測定し Fourier 解析を用いて皮質血流量 (F1 値) を算出した。

4) 予後調査：全例を臨床症状の変化により, ほぼ不変群, 悪化群, 死亡群の 3 群に分類した。外来通院例以外については電話によるアンケート調査を行った。

得られた結果の統計学的検定には Student's t test を用いた。

結 果

1) 予後：表 1 に示すようにアルツハイマー型痴呆 (DAT) では 13 例中不変 7 例, 悪化 3 例, 死亡 3 例であり, 一方多発梗塞性痴呆 (MID) では各々 11 例, 3 例, 8 例であった。DAT の 3 例の死因はそれぞれ肺炎, 心臓疾患, 突然死各 1 例であった。MID では 8 例中, 脳血管障害再発 2 例, 肺炎 2 例, 腎不全, 悪性腫瘍各 1 例, 不詳 2 例であった。

年齢別に検討すると図 2 に示すように DAT において死亡群 (79.7±12.7 歳) は生存群 (不変+悪化) (62.7±6.9 歳) に比し有意に高齢であった。MID では 3 群間に年齢による相違はみられなかった。また発症

図2 痴呆の病型別にみた年齢と予後

から受診時までの罹病期間と予後について検討したが, 各群について有意差はみられなかった。尚, DAT, MID 各 1 例ずつ剖検により病理学的に診断が確認された。

2) 初診時の痴呆の程度と予後：DAT における初診時長谷川式簡易知能検査スケール得点は, 不変

図3 痴呆の病型別にみた脳萎縮度と予後

図4 痴呆の病型別にみた全脳平均脳血流量と予後

表 1 アルツハイマー型痴呆 (DAT) と多発梗塞性痴呆 (MID) の予後と脳血流量 (rCBF) 及び脳萎縮度 (BAI)

	不変	悪化	死亡	計	初診時 rCBF ml/100g/min	初診時 BAI %
DAT	7例	3例	3例	13例	57.5±15.4*	78.4±6.3#
MID	11例	3例	8例	22例	50.4±9.8*	79.8±4.3#

*p<0.02 #no significant

図5 痴呆の病型別にみた局所脳血流量と予後

群 13.9 ± 3.6 点, 悪化群 8.7 ± 14.2 点, 死亡群 10.7 ± 5.4 点であり有意差はみられなかった。ADL スコアにおいても同様の結果であった。MID においても長谷川式得点は不変群 17.3 ± 6.3 点, 悪化群 14.3 ± 4.5 点, 死亡群 16.1 ± 6.7 点と有意差なく, ADL スコアにおいても同様であった。

3) 脳萎縮と予後: 基底核レベルのBAIを指標とした脳萎縮度では図3に示すように, DATにおいては悪化群+死亡群は不変群に比し有意に脳萎縮が強く認められた。一方, MIDにおいては3群間に有意差はみられなかった。

4) 局所脳血流量と予後: 初診時脳血流量では表1に示す様にMID群が平均 50.4 ± 9.8 ml/100g/minとDAT群の 57.5 ± 15.4 ml/100g/minに比し有意に低下していた。一方, 各群における予後との関係では図4に示すように, DATでは3群間に有意差はみられなかったが, MIDにおいては死亡群で 45.0 ± 13.1 ml/100g/minと, 生存群(不変+死亡群)の 53.4 ± 5.9 ml/100g/minに比し有意な脳血流量の低下が認められた。この低下を局所別に検討したものが図5である。DATでは死亡群の両側頭頂葉で生存群に比し有意な脳血流量低下が認められたが, MIDにおいては左後頭葉に若干の差を認めるのみで, 特徴的なpatternは示さなかった。

脳血流量と脳萎縮度の予後に対する関係を同時に示したものが図6である。DATにおいては, 悪化+死亡群における脳萎縮の進行が, またMIDにおいては死亡群における脳血流低下が特徴的な所見として示されている。

図6 痴呆の病型別にみた脳血流量, 脳萎縮と予後との関係

考 案

痴呆患者の予後に関する報告としてはGoldfarb¹⁾は64歳以上の施設老人1,280名を対象として7年間の追跡調査を行い5年後では中等度痴呆例で死亡率は78%, 高度痴呆例で90%, 7年後ではそれぞれ88%, 94%と全体の死亡率5年後73%, 7年後82%に比して痴呆が高度となるに従い死亡率が高くなるとしてい

る。Nielsen ら²⁾は地域在住の65歳以上の994名について15年間の調査を行い、生存期間は高度痴呆で平均2.6年、中等度痴呆で4.8年と精神疾患のない例の7.6年に比し有意に短いとしている。また Kay³⁾は精神病院における老年痴呆41名、脳血管性痴呆41名の5年後の死亡率は82%であり非痴呆群の33%に比し有意に高かったとしている。我が国における痴呆の追跡調査としては長谷川ら⁴⁾の報告をみるのみであるが、それによれば地域在住老人433名についての5年後の予後調査を行い老化性痴呆の死亡率は87.4%と非老化性痴呆37.5%に比べ有意に高く、高度痴呆、失禁、寝たきりなどの要因により死亡率が増加すると述べている。また、老年痴呆と脳血管性痴呆に分けて検討した結果では予後に大きな差はみられなかったとしている。

今回の我々の検討は平均18カ月の比較的短い追跡期間であったが、DATで23.1%、MIDで36.4%の死亡率とMIDで高率であった。Barclay らは199例のDAT、69例のMID、43例の混合性痴呆について5年以上追跡し発症よりの50%生存期間はDATの8.1年にに対しMIDでは6.7年と短かったとしており、我々の結果と一致していた。

これまでの報告では痴呆が高度になるにつれ死亡率も上昇するとされているが、今回の我々の検討ではDAT、MID共痴呆の程度と死亡率との間に関係はみられなかった。これは対象とした患者が初診時独歩可能な初期から中期の患者であり寝たきり、失禁などの重症例を含んでいないためと考えられる。

痴呆患者における脳萎縮に関しては病型によりその機序が異なっていると考えられる。Ladurner ら¹⁰⁾及び我々の検討によればMIDにおいては、脳萎縮の進行と知能の低下は同時に進行するが、DATにおいてはDamasio ら¹¹⁾、Melamed ら¹²⁾の報告のごとくMID程には知能と脳萎縮は相関しないようである。一方、今回の検討で得られたDATの悪化、死亡群における脳萎縮の有意な進行はDATにおける予後を判定する上での一つの指標となりうると思われる。

また、痴呆患者における脳血流量に関してHachinski⁸⁾は¹³³Xe吸入法により検討した結果、DATは正常と変わらないがMIDでは明らかに低下していたとし、その低下は痴呆の程度ともよく相関したとしている。脳血流量の変化を追跡した報告として、Barclay¹³⁾は23例のDATで脳血流量の変化率は $-0.60\text{ml}/100\text{g}/\text{min}/\text{月}$ 、8例の血管性痴呆で $-0.43\text{ml}/100\text{g}/\text{min}/\text{月}$ といずれも正常例の $-0.013\text{ml}/100\text{g}/\text{min}/\text{月}$ に比べ

明らかに血流低下の促進がみられるとしている。Rogers ら⁹⁾は181例のボランティアを7年間追跡し、6例のDATと10例のMIDの発症をみ、そのうちMIDでは発症以前より脳血流量低下がみられるがDATでは発症後に急速に低下するとしている。今回の結果ではMIDにおいては高度の脳血流低下は予後不良を示唆していた。一方、DATでは全脳平均血流量では有意差はみられなかったが、予後不良群(悪化+死亡)で両側頭頂葉における局所脳血流量の低下が示されたことは興味ある点である。しかしその意味づけについては今後の検討が必要であると考えられる。

以上の結果より定量的な脳萎縮の評価、脳血流量の測定は痴呆の病型の診断のみならず予後の推定にも有用であることが示された。

文 献

- 1) Goldfarb AI: Predicting mortality in the institutionalized aged. Arch Gen Psychiat 21: 172—176, 1969.
- 2) Nielsen J, Homma A, B-Henriksen: Follow-up 15 years after a geronto-psychiatric prevalence study. Conditions concerning death, cause of death, and life expectancy in relation to psychiatric diagnosis. J Geront 32: 554—561, 1977.
- 3) Kay DWK: Outcome and cause of death in mental disorders of old age: A longterm follow-up of functional and organic psychoses. Acta Psychiat Scand 38: 249—276, 1962.
- 4) 長谷川和夫, 本間 昭, 尹 美淑ら: 老化性痴呆の追跡調査—5年後の予後. 日老会誌 17: 630—637, 1980.
- 5) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J: Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. Neurology 35: 834—840, 1985.
- 6) Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, Mahurin RK, Judd BW: Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. Neurology 36: 1—6, 1986.
- 7) 岡田和悟, 小林祥泰, 山口修平, 木谷光博, 恒松徳五郎: 穿通枝領域多発梗塞性痴呆におけるCT所見と局所脳循環. 脳卒中 7: 418—424, 1985.
- 8) Hachinski VL, Iliff LD, Zilhka E, et al: Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 32: 632—637, 1975.

- 9) 木谷光博, 小林祥泰, 山口修平, 勝部知子, 岡田和悟, 村田昭博, 恒松徳五郎 : CT scan による大脳の加齢性萎縮の検討—Digitizer による断面積比を用いた—, CT 研究 6 : 659—666, 1984.
- 10) Ladurner G, Sager WD, Flooh E : Computer-tomography and vascular (Multiinfarct) dementia : A qualitative and quantitative investigation. The aging brain (edited by Hoyer S), Springer-Verlag Berlin heidelberg, 1982.
- 11) Damasio H, Eslinger P, Damasio AR, Rizzo M, Huang HK, Demeter S : Quantitative computed tomographic analysis in the diagnosis of dementia. Arch Neurol 40 : 715—719, 1983.
- 12) Melamed E, Iavvy S, Siew F, Bentin S, Cooper G : Correlation between regional cerebral blood flow and brain atrophy in dementia. Combined study with ¹³³Xe inhalation and computed tomography, J Neurol Neurosurg Psychiatry 41 : 894—899, 1978.
- 13) Barclay L, Zecov A, Blass JP, McDowell F : Rates of decrease of cerebral blood flow in progressive dementias. Neurology 34 : 1555—1560, 1984.

Abstract

The Relationship Between Prognosis, Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) and Brain Atrophy in Dementia

Kazunori Okada, Shoutain Kobayashi, Shuhei Yamaguchi, Mituhiko Kitani,
Satao Arimoto, Kouichi Shimode and Tokugoro Tsunematsu

The prognosis of dementia has generally been regarded as poor, and its five year mortality rate is reported to be about 80%. Recently, Barclay and Rogers have reported that the pattern of rCBF reduction is different between multiinfarct dementia (MID) and dementia of the Alzheimer type (DAT). We studied the relationship between prognosis, brain atrophy and cerebral blood flow in thirty-five demented patients (22 MID and 13 DAT) by using bi-dimensional brain atrophy indices and the ¹³³Xe inhalation method. The mean follow-up period was 18 months. MID group showed significantly lower rCBF than DAT group at start point. Three patients of DAT and eight patients of MID were died. In MID, two patients died because of recurrent cerebrovascular accident, and others died because of infectious disease, renal

failure, and unknown causes. In DAT, patients were died because of infectious disease, cardiac failure, and sudden death. The rCBF reduction in the bilateral parietal regions related with poor prognosis of DAT. In MID, the reduction of rCBF were more marked and diffuse pattern than that of DAT and patients who showed lower rCBF had poor prognosis. Mortality rate was getting higher with advancing brain atrophy in DAT, but MID showed no such relationship. These results indicated that the quantitative evaluation of the brain atrophy and rCBF measurement may be useful not only to diagnose the type of dementia but also to suppose the prognosis of the demented patients.

key words: *brain atrophy, cerebral blood flow, multi-infarct dementia (MID), dementia of the Alzheimer type (DAT), prognosis in dementia*

(Jpn. J. Geriatr 24: 284—288, 1987)

The 3rd Internal Medicine, Shimane Medical University