<原 著>

老年期痴呆における大脳白質病変の拡散異方性

羽生 春夫¹⁾ 新藤 博明²⁾ 柿崎 大²⁾
阿部 公彦²⁾ 岩本 俊彦¹⁾ 高崎 優¹⁾

<要 旨> 老年期痴呆における大脳白質病変の病態について、MRI 拡散強調画像から組織内水分子の拡散の測定をとおして検討した。対象は T2強調画像から側脳室周囲に高信号域病変(PVH)を認めるビンズワングー病(BD) 10例とアルツハイマー病(AD) 8例、および PVH を認めない健常老年者(C) 8例である。側脳室体部レベルの前方白質と後方白質で傾斜磁場を左右方向に印加した場合の拡散係数 ADC (L-R) と前後方向に印加した場合の拡散係数 ADC (A-P) を計測し、さらに anisotropic ratio (AR) = $\text{ADC (L-R)} \times 100 / \text{ADC (A-P)}$ (%) を求め、拡散異方性の評価とした。BD 群、AD 群の前方白質、後方白質における PVH 領域の ADC 値は C 群に比し有意に高値となったが、BD 群と AD 群の間には相違を認めなかった。AR についても C 群に比し、BD 群、AD 群で有意に高値となったが、さらに前方白質では BD 群が AD 群に比較し、後方白質では AD 群が BD 群に比較しそれぞれ有意に高値となった。改訂長谷川式スコアと ADC 値との関連については、BD 群の前方白質で有意な負の相関係数が得られたが、AD 群については関連を認めなかった。

以上より、BD や AD の大脳深部白質では髄鞘や神経線維の脱落を含む組織崩壊が生じ、特に BD では前方白質で、AD では後方白質でこれらの変化がより大きいと考えられた。このことは両者の白質病変の病態の局所的な相違を示唆するとともに、鑑別診断の一助にもなり得ると考えられた。また、BD では前方白質における組織崩壊の程度と知的機能障害との関連が示唆され、両疾患における白質病変の臨床的意義の相違が推測された。

Key words : アルツハイマー病、ビンズワングー病、大脳白質、MRI、拡散異方性

緒 言

脳血管性痴呆やビンズワングー病(BD)では大脳深部白質に梗塞巣や広範な虚血性病変が出現し、これは病態特徴的な所見と考えられている。一方、主として大脳皮質の病理学的変性に基づくアルツハイマー病(AD)でも、種々の白質病変のみられることが最近の病理学的研究^{1)~5)}や画像診断の進歩^{5)~7)}などから明らかにされている。これら両疾患の白質病変の病態については相違があるものと推察されるが、通常の画像検査からその相違を明らかにすることは困難である。

最近、MRI 技術の進歩から生体内の分子拡散の状態を画像として描出できる拡散強調画像(diffusion-weighted image, 以下 DWI)が登場し、組織内水分子

の拡散の測定が可能となってきた⁸⁾。分子拡散の程度は組織構築の変化などから違いが生じることから、ある程度の組織性状診断が可能となる点でその有用性が期待されている。すでに臨床的にも、脳梗塞⁹⁾¹⁰⁾や種々の大脳白質病変¹¹⁾¹²⁾における病態の解析などに本検査が活用されている。

今回、両疾患における大脳白質病変の病態の相違について、DWI から組織内水分子の拡散の測定をとおして検討したので報告する。

対 象

対象は臨床的に診断された BD 10例(男性 3 例、女性 7 例、年齢 77.7 ± 7.6 歳)と AD 8 例(男性 2 例、女性 6 例、年齢 74.5 ± 8.8 歳)、および健常老年者(C) 8 例(男性 3 例、女性 5 例、年齢 76.9 ± 7.5 歳)である。BD は Bennett ら¹³⁾の診断基準を一部改変した我々の臨床診断基準¹⁴⁾に合致したもので、白質病変の程度は Kinkel ら¹⁵⁾の severe leukoencephalopathy にほぼ相当し、MRIT2強調画像による側脳室周囲の高信号域

1) H. Hanyu, T. Iwamoto, M. Takasaki : 東京医科大学老年科

2) H. Shindo, D. Kakizaki, K. Abe : 東京医科大学放射線科

受付日 : 1996. 4. 23, 採用日 : 1996. 7. 3

periventricular hyperintensity (PVH) 病変は広範かつ高度であった。AD は NINCDS-ADRDA¹⁶⁾の診断基準から全例 probable と診断された患者で、65歳未満の初老期発症が3例、65歳以降の老年期発症が5例である。AD 群の PVH の程度は Fazekas ら⁹⁾の分類から深部白質にまで進展する不規則な PVH、すなわち grade 3 に相当するものに限った。なお、Hachinski¹⁷⁾の虚血スコアは BD 群はすべて9点以上で、AD 群は4点未満であった。さらに、両者の診断や鑑別に際して、SPECT (single photon emission CT) 検査から BD では前頭葉またはより広範な大脳皮質領域の血流低下が、AD では側頭頭頂葉の血流低下が確認された¹⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。C 群は頭痛やめまいなどの精査目的に受診した患者で、他覚的な神経学的異常や知的機能障害がなく、MRIT2強調画像でも PVH や深部白質にほとんど異常を認めなかった老年者である。

MRI は Magnex 150 HP (1.5T、島津社製)を用い、DWI は Le Bihan ら⁸⁾の方法に準拠した、spin echo 法 T2強調画像シーケンス (心電図同期、TR=2～3心拍、TE=140ms)において180度パルスの前後に8mT/m の motion probing gradient を体軸の前後方向と左右方向に印加した。FOV 25×25cm、マトリックス 256×179、加算回数1回で行い、スライス厚8mm で、OM ラインにほぼ平行な軸位断を得た。同一断面において、傾斜磁場を印加して得た信号強度 (S₁)、傾斜磁場を印加しないで得た信号強度 (S₀) およびそれぞれの傾斜磁場によって決定される gradient factor b (b₁, b₀) から次式により拡散係数 (apparent diffusion

coefficient, 以下 ADC) を算出した。
$$ADC \text{ (mm}^2/\text{s)} = \ln (S_0/S_1)/(b_1 - b_0)$$

ここで、前後方向の傾斜磁場については、b₀は3sec/mm², b₁は451sec/mm², 左右方向については b₀は3sec/mm², b₁は404sec/mm²である。
ADC は側脳室体部レベルで両側の側脳室前角周囲の前頭葉深部白質 (前方白質) と後角周囲の側頭、頭頂葉深部白質 (後方白質) から求めた。BD 群、AD 群では PVH に相当する部位に径5～7mm 前後の小円形の関心領域を両側に複数個ずつ設定し、それらの平均から求めた。また印加した傾斜磁場の前後方向と左右方向の ADC 値から、下記に示すような方法で anisotropic ratio (AR) を求め、拡散異方性 (diffusion anisotropy) の評価とした¹¹⁾¹²⁾。
$$AR \text{ (\%)} = \text{左右方向の ADC} \times 100 /$$

前後方向の ADC

患者群では痴呆の程度を改訂長谷川式スコア (HDS-R) から評価し、各領域の ADC 値や AR との関連を検討した。

成績は平均±標準偏差で表し、統計学的解析として2群間の比較には Mann-Whitney の U 検定、χ²検定により、3群間の比較には ANOVA (post-hoc Scheffe F-test) を用いた。HDS-R と各領域の相関には Pearson の相関係数を用い、危険率5%以下を有意と判定した。

成 績

対象の間で年齢、性に相違はみられなかった。BD 群

表1 各群の ADC 値と anisotropic ratio

	Controls(n=8)	BD(n=10)	AD(n=8)
Anterior white matter			
ADC (L-R) (10 ⁻³ mm ² /sec)	0.75±0.11	1.57±0.18***	1.55±0.20***
ADC (A-P) (10 ⁻³ mm ² /sec)	0.98±0.21	1.53±0.19***	1.65±0.21***
Anisotropic ratio (%)	78±10	103±4***†	94±6**
Posterior white matter			
ADC (L-R) (10 ⁻³ mm ² /sec)	0.63±0.13	1.30±0.24***	1.49±0.13***
ADC (A-P) (10 ⁻³ mm ² /sec)	1.09±0.14	1.64±0.17***	1.49±0.09***
Anisotropic ratio (%)	58±7	79±12**	100±5***‡

Values are mean±SD
ADC: apparent diffusion coefficient, L-R: left-right direction, A-P: anterior-posterior direction
*p<0.01, **p<0.001, ***p<0.0001 compared with controls
†p<0.05, ‡p<0.001 difference between AD and BD groups

の HDS-R は 13.8 ± 5.0 , AD 群は 9.9 ± 5.3 となり, AD 群でやや低値となったが有意ではなかった. 危険因子としての高血圧, 糖尿病はそれぞれ C 群が 4 例, 1 例, AD 群が 2 例, 1 例, BD 群が 9 例, 1 例で, 高血圧例は AD 群に比し BD 群で有意に多かった ($\chi^2=5.40$, $p<0.05$).

前方白質および後方白質について各群の ADC 値と AR を表 1 に示す. 傾斜磁場を左右方向に印加した場合でも, 前後方向に印加した場合でも同様に C 群に比し AD 群, BD 群で ADC 値は有意な高値を示したが, AD 群と BD 群の間で相違は認められなかった. AR についても C 群に比し AD 群, BD 群で有意に高くなったが, 両者の比較では前方白質で BD 群が有意に

高く, 後方白質では AD 群が有意に高くなった (図 1). すなわち, 拡散異方性の程度は両者で局所的な相違がみられた.

次に, 前方, 後方白質の ADC 値や AR と HDS-R との関連を検討した (表 2). AD では有意な相関は得られなかったが, BD では前方白質の ADC 値と HDS-R との間に有意な相関係数が得られた. したがって, BD では前方白質の組織崩壊の程度と知的機能障害との関連が示唆された. 図 2 に BD 群, AD 群の代表的 MRI 像を示す.

考 察

水分子の拡散運動は組織構築による影響を受けることから, 拡散の測定をとおして組織構造の変化を推測することができる. さらに, 大脳白質では有髄線維の走行に垂直な方向への拡散は, 平行な方向への拡散に比べて髄鞘などの存在から制限を受ける. これは拡散異方性と呼ばれ, その評価から脱髄性変化の有無を知ることが可能となる²⁰⁾. したがって, 分子拡散の状態を知ることによって, 従来の画像診断では評価の困難な組織の性状を推測し得る情報が得られる. 今回, このような DWI の有用性を活用して, AD と BD の大脳白質病変の病態について解析した.

その結果, 両者共に深部白質で ADC 値は有意に高く, これは組織の崩壊に伴い水分子の拡散運動が亢進した結果を反映したものと考えられた. 一方, 前方,

表 2 改訂長谷川式スコアとの相関係数

	BD	AD
Anterior white matter		
ADC (L-P)	-0.748*	-0.402
ADC (A-P)	-0.681*	-0.545
Anisotropic ratio	-0.056	-0.140
Posterior white matter		
ADC (L-R)	-0.414	-0.479
ASC (A-P)	-0.178	-0.314
Anisotropic ratio	-0.232	-0.345

ADC: apparent diffusion coefficient, L-R: left-right direction, A-P: anterior-posterior direction

* $p<0.05$

図 1 拡散異方性の局所的相違. 前方白質では BD 群の AR が高く, 後方白質では AD 群の AR が高い.

図2 BD群, AD群のT2強調画像(T2WI)とADC画像.

aはBD(85歳, 女性), bはAD(83歳, 女性)で, 両症例ともPVH領域はADC画像から高信号となり, 拡散係数は高値を示した.

後方白質では解剖学的に前後方向に走行する神経線維が比較的多く(superior longitudinal fasciculus, superior occipitofrontal fasciculus など)²¹⁾, 傾斜磁場を前後方向に印加した場合に比べ, 左右方向に印加した場合には髄鞘などから拡散の制限を受ける. すなわち, C群のADC値が左右方向でより低く, ARの平均が前

方白質で78%, 後方白質で58%となったように拡散異方性の存在が確認された. しかし, BD群, AD群のARはC群に比し有意に大となった. 特にBD群ではARの平均が前方白質で103%とAD群との比較からも高く, またAD群では後方白質で100%とBD群との比較からも高くなったように, 健常者でみられた拡散異

方性は消失していた。以上の成績から、両群の PVH 領域では髄鞘の崩壊を含む神経線維の脱落を示唆する組織崩壊が生じ、さらに BD では前方白質で、AD では後方白質でより高度の髄鞘崩壊が生じていることが推測された。

病理学的に、BD の大脳深部白質では広範な髄鞘の崩壊を中心とし、一部軸索や神経線維そのものの減少がみられ、さらに種々の程度の小梗塞の合併が特徴として挙げられる²²⁾。一方、AD でも一部著明な線維性グリオーシスの所見を指摘する報告もみられるが³⁾、髄鞘の淡明化と種々の程度の軸索や神経線維の減少が一般的な組織所見とされ、さらに白質病変が高度になると BD に類似した不完全梗塞の所見となることも示されている¹²⁾。このような組織所見は直接拡散の亢進につながると考えられる。白質病変の拡がり、は、危険因子を多く有する BD で広範囲にみられ、この点で AD との相違は明らかであるが、両群で ADC 値の亢進が同等にみられたことから、PVH 領域についてはほぼ同様な組織崩壊が生じていることが推測された。これは、両群の白質病変が病理組織学的には区別できないとする Brun ら¹⁾、Ferrer ら²⁾の報告にも一致する。

しかし、前方白質と後方白質では拡散異方性の程度に相違がみられ、局所的な病態の相違が示唆されるとともに、両者の鑑別診断の一助にもなり得ると考えられた。BD では前頭葉深部白質に虚血性病変が好発することから、前方白質でより高度な髄鞘の脱落が生じていることが予測される。一方 AD では、側頭葉、頭頂葉連合野に病理学的な変性所見が強く、脳血流や代謝の低下もこの領域で著しい。白質病変もこれら後方領域で強くみられることが多く、その成因として大脳皮質病変に続発する二次的なワーラー変性の関与も推測されている⁵⁾。我々はすでに DWI による検討から、AD では T2 強調画像で異常の認められないような深部白質でも軽度の拡散係数の亢進と拡散異方性の低下がみられ、脱髄性変化の生じている可能性を報告した¹²⁾。したがって、PVH として観察される後方白質では、前述した不完全梗塞にこのような脱髄が加わり、その結果として拡散異方性の消失につながったとも考えられる。なおこの点に関して、最近の MR スペクトロスコピーによる検討でも AD では後方白質でニューロンに特有な N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の低下がみられ軸索の消失が推測されたが、脳血管性痴呆では前頭葉で NAA の低下がみられるなど²³⁾、今回の成績と同様な局所的相違が報告されてい

る。両疾患の深部白質では類似した組織崩壊が生じていても、局所的には質的に異なった変化である可能性もあり、更なる検討が望まれる。

白質病変の臨床的意義についても両者で相違がみられた。BD では前方白質の ADC 値と HDS-R との有意な相関から、前方白質の組織崩壊の程度が知的機能障害に影響していることが推測された。しかし、AD ではこのような関連はなく、白質病変の成因がより副次的な、あるいは大脳皮質病変とは直接関係のない併発的な組織障害としての理解が妥当と考えられた。

文 献

- 1) Brun A, Englund E: A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986; 19: 253—262.
- 2) Ferrer I, Bella R, Serrano MT, Marti E, Guionnet N: Arteriosclerotic leukoencephalopathy in the elderly and its relation to white matter lesions in Binswanger's disease, multi-infarct encephalopathy and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1990; 98: 37—50.
- 3) 松下正明: Alzheimer 病における限局性脳萎縮と大脳白質病変。病理と臨床 1983; 1: 459—471.
- 4) 岩村 久: Alzheimer 病の大脳白質病変—病理組織学および定量的研究。関西医大誌 1989; 41: 238—253.
- 5) Leys D, Pruvo JP, Parent M, Vermersch P, Soetaert G, Steinling M, et al: Could wallerian degeneration contribute to "leuko-araiosis" in subjects free of any vascular disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 46—50.
- 6) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJN* 1987; 149: 351—356.
- 7) Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ, Diaz JF, Fox AJ, Hachinski VC, et al: Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the Brain. *Arch Neurol* 1991; 48: 1015—1021.
- 8) Le Bihan D, Breton EL, Lallmand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M: MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.

- Radiology 1986 ; 161 : 401—407.
- 9) Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR : Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995 ; 37 : 231—241.
 - 10) 羽生春夫, 新藤博明, 杉木修治, 柿崎 大, 阿部公彦, 岩本俊彦, 他 : 脳梗塞における拡散強調画像の有用性. *脳神経* 1996 ; 48 : 345—349.
 - 11) 羽生春夫, 新藤博明, 柿崎 大, 阿部公彦, 岩本俊彦, 高崎 優 : 拡散強調画像による Binswanger 病の脳白質病変の検討. *臨床神経* 1996 ; 36 : 442—450.
 - 12) Hanyu H, Shindo H, Kakizaki D, Abe K, Iwamoto T, Takasaki M : Increased water diffusion in cerebral white matter in Alzheimer's disease. (Submitted)
 - 13) Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH : Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 ; 53 : 961—965.
 - 14) 羽生春夫, 阿部晋衛, 新井久之, 岩本俊彦, 高崎 優 : Binswanger 型痴呆における局所脳血流量. *脳卒中* 1992 ; 14 : 122—128.
 - 15) Kinkel WR, Jacobs L, Polachini I, Bates V, Heffner RR : Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Computed tomographic, nuclear magnetic resonance, and clinical correlations. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 951—959.
 - 16) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzmann R, Price D, Stadlan EM : 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—944.
 - 17) Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al : Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975 ; 32 : 632—637.
 - 18) Hanyu H, Abe S, Arai H, Asano T, Iwamoto T, Takasaki M : Diagnostic accuracy of single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease. *Gerontology* 1993 ; 39 : 260—266.
 - 19) 羽生春夫, 中野正嗣, 阿部晋衛, 新井久之, 岩本俊彦, 高崎 優 : アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の画像所見による計量的鑑別診断. *脳神経* 1995 ; 47 : 665—670.
 - 20) Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al : Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990 ; 176 : 439—445.
 - 21) 後藤文男, 天野隆弘 : 脳皮質連絡路. *臨床のための神経機能解剖学*. 中外医学社, 東京, 1992, p52—55.
 - 22) Caplan LR : Binswanger's disease-revisited. *Neurology* 1995 ; 45 : 626—633.
 - 23) MacKay S, Meyerhoff DJ, Constans JM, Norman D, Fein G, Weiner MW : Regional Gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Arch Neurol* 1996 ; 53 : 167—174.

Abstract

Diffusional Anisotropy in Cerebral White Matter in Patients with Dementia

Haruo Hanyu¹⁾, Hiroaki Shindo²⁾, Dai Kakizaki²⁾, Kimihiko Abe²⁾,
Toshihiko Iwamoto¹⁾ and Masaru Takasaki¹⁾

We studied changes in water diffusion in cerebral white matter in 10 patients with Binswanger's disease (BD), 8 patients with Alzheimer's disease (AD) who had periventricular hyperintensity lesions on T2-weighted images, and 8 age-matched controls. The apparent diffusion coefficients measured in the anterior and posterior white matter were significantly higher in the patients than in the controls, but there was no significant difference between patients with BD and those with AD. The anisotropy ratios, defined as diffusion perpendicular to the nerve fiber

direction, were higher in the patients than in the controls. The anisotropy ratio in the anterior white matter was significantly higher in patients with BD than in those with AD, while in the posterior white matter the ratio was significantly higher in patients with AD than in those with BD. These results suggest that in BD and AD cerebral white matter lesions such as periventricular hyperintensity lesions reflect a loss of myelin and axons, and that loss of myelin occurs preferentially in the anterior white matter in BD and in the posterior white matter in AD.

Key words: *Binswanger's disease, Alzheimer's disease, Cerebral white matter, MRI, Diffusional anisotropy*

(Jpn J Geriatr 1996; 33: 761—767.)

¹⁾ Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical College

²⁾ Department of Radiology, Tokyo Medical College