

■原著

神経ベーチェット病における神経心理学的所見の検討

海野 聡子* 永井 知代子* 岩田 誠*

要旨：神経ベーチェット病患者8例の神経心理学的所見について検討した。程度は異なるが共通して記憶障害があり、言語性／視覚性両課題における遅延再生の障害が特徴的であった。8例中4例に遂行機能検査での成績の低下があった。明白な人格変化を呈したのは1例であった。脳血流 SPECT では、前頭葉、側頭葉の血流低下があり、これらの障害を反映していた一方で、頭部 MRI 所見は、視床、基底核、脳幹などの皮質下構造の病変の検出にとどまり、これらの障害と対応していなかった。したがって、神経ベーチェット病の記憶障害の神経基盤は、頭部 MRI で検出される皮質下構造の病変のみならず、大脳皮質の機能障害も関与していることが示唆された。

(高次脳機能研究 23(3) : 224~230, 2003)

Key Words : 神経ベーチェット病, 神経心理学的所見, 記憶障害
neuro-Behçet's disease, neuropsychological findings, memory impairment

はじめに

ベーチェット病は再発性口腔潰瘍、陰部潰瘍、ブドウ膜炎、結節性紅斑を主症状とする炎症性全身性疾患である。病因は不明であるが、免疫学的機序が推測されている。ベーチェット病患者の約10% (稲葉ら 2000) が中枢神経症状を合併し、神経ベーチェット病と呼ばれる。中枢神経症状は脳実質内病変にもとづく巣症状や、髄膜炎、頭蓋内圧亢進など脳実質外病変にもとづく症状が多発して出現する (Akman-Demir ら 1999)。病変は灰白質、白質にみられ、中枢神経系のどの部位にも出現しうる (Kalimo ら 1997)。

日常診療上神経ベーチェット病患者がさまざまな神経心理学的所見を呈することはまれでない。本邦では、神経ベーチェット病患者の約半数に人格変化、記憶力障害、痴呆が出現し、ベーチェット病の活動性とはかならずしも並行せず、進行性であるとされるが (緑川ら 1969, 清水 1972, 十束 1981, 友竹ら 1996, 稲葉ら 2000), 神経心理学的所見に関して、バッテリー検査を用いて系統

的に評価した報告は少ない。

そこでわれわれは、神経ベーチェット病患者8例を対象に、知能、言語、遂行機能、記憶などの神経心理学的検査を各種施行し、神経ベーチェット病に特徴的な所見があるかどうかを検討した。

I. 対象と方法

当科に入院歴のある慢性期の神経ベーチェット病患者8例を対象とした。表1に各症例のまとめを示す。平均年齢は 44.6 ± 12.8 歳、男性5例、女性3例。7例が右利き、1例が左利きであり、教育歴は 13.4 ± 1.8 年であった。神経心理学的所見の評価時期は、ベーチェット病の発症から 12.8 ± 4.8 年、神経ベーチェット病の発症から 4.9 ± 3.4 年であった。神経学的所見、画像所見は神経心理学的検査の評価時点のものである。頭部 MRI は全例に、脳血流 SPECT を4例に実施した。核種は、症例2は 99mTc-ECD 、症例1, 5, 8は 99mTc-HMPAO を使用した。

神経心理学的評価には表2に示す検査を用いた。この表に呈示した以外に、言語、行為、視空

*東京女子医科大学脳神経センター 神経内科 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

受稿日 2002年12月5日
受理日 2003年2月12日

表 1 各症例のまとめ

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢	46 歳	49 歳	36 歳	53 歳	32 歳	62 歳	56 歳	25 歳
性	F	M	F	M	F	M	M	M
利き手	右	右	右	右	右	右	右	左
教育歴	12 年	15 年	12 年	12 年	12 年	16 年	12 年	14 年
初発年齢	33 歳	32 歳	25 歳	47 歳	20 歳	44 歳	45 歳	15 歳
主症状								
口腔潰瘍	+		+	+		+	+	+
陰部潰瘍	+		+	+	+			+
ブドウ膜炎	+	+	+	+		+	+	+
結節性紅斑	+		+	+				+
副症状			腸管		腸管			
神経症状 発現まで	12 年	15 年	8 年	1 年	4 年	13 年	4 年	1 年
神経学的所見	錐体路徴候 運動失調	構音障害 錐体路徴候 運動失調	筋力低下 錐体路徴候 髄膜刺激症状	錐体路徴候 運動失調	筋力低下 錐体路徴候 Romberg 徴候陽性	構音障害 筋力低下 錐体路徴候	構音障害 錐体路徴候	右手動弁, 左盲 髄膜刺激症状

間認知に関する検査を施行した。

II. 結 果

1. 神経心理学的所見について

おもな検査結果を表 2 に示す。なお症例 8 は視覚障害により、視覚性課題を施行できなかったため言語性課題でのみ評価した。

知能検査の成績は、症例 2～8 において各 IQ が 85 以上で標準レベルにあり、また症例 1 は各 IQ が 80 前後ではあったが、職業、教育歴から推測される知的レベルにあると思われ、全例とも知能低下はないと判断した。明らかな失語、失行、失認、視空間認知の障害はなかった。

遂行機能検査では、8 例中 4 例に成績低下が認められたが、共通して障害された項目はなく、このうち 2 例の成績低下は軽度であった。症例 1 は、WCST, SDMT, 語想起の項目で成績が低下し、概念の転換障害、精神運動速度の遅延、流暢性の障害を認めた。症例 2 は、Stroop test, SDMT, TMT B, 語想起の項目で成績が低下し、ステレオタイプの抑制障害、精神運動速度の遅延、流暢性の障害を認めた。

記憶障害は全例で認められた。共通して成績が低下していたのは、三宅式無関連対語、WMS-R の遅延再生、ReyAVLT における遅延再生で

あった。言語性／視覚性両課題で、症例により程度は軽度から重度までと異なっていたが記銘力障害があり、遅延再生は不良であった。再認は比較的保持される症例と障害される症例があった。全例で即時記憶は保たれていた。また、症例 2 は言語性課題でとくに障害された重度の記銘力障害と、約 1 年の逆行性健忘が認められた。

7 例は明らかな人格変化はなく、注意集中力は保たれ、問題行動はなかった。症例 2 は病前と比較すると明らかに無気力となっており、検査場面では意欲に乏しく、人格変化をきたしたと考えられた。

2. 画像所見について

各症例の頭部 MRI T₂強調画像における高信号域の分布を示す(表 3)。頭部 MRI では、左右両側に病変の分布があり動脈支配とは一致していなかった。大脳深部白質、視床、基底核、中脳、橋、延髄に多発性の境界明瞭な小病変を認めた。症例 2 は、視床前内側部にほかの症例より比較的大きな病変を認めた。症例 5 は脳幹の軽度の萎縮を伴っていた。全例とも大脳皮質に病変は認められなかった。

症例 1, 2, 5, 8 の脳血流 SPECT を示す(図 1)。症例 1 は左基底核、左側頭葉内側、症例 2 は左視床、左基底核、左前頭葉、症例 5 は左側

表 2 おもな神経心理学的所見

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	平均 (SD)
1) 知能検査									
WAIS-R 言語性 IQ	79	88	95	112	96	91	94	94	93.6 (9.2)
動作性 IQ	91	86	84	118	97	98	95	—	95.6 (11.2)
全 IQ	83	86	89	117	96	95	94	—	94.3 (11.1)
RCPM (/36)	28	27	28	35	35	31	30	—	30.6 (3.3)
2) 遂行機能検査									
WCST CA	<u>0</u>	3	5	4	6	3	3	—	3.4 (1.9)
PEN	<u>18</u>	11	1	5	1	5	6	—	6.7 (6.0)
DMS	<u>3</u>	1	1	1	0	2	1	—	1.3 (1.0)
Stroop Test	正常	低下	正常	正常	正常	正常	正常	—	
SDMT (口頭)	<u>27</u>	<u>23</u>	<u>27</u>	53	48	46	56	—	40.0 (13.9)
語想起 (動物) (/分)	13	10	13	15	12	12	13	15	12.9 (1.6)
語想起 (か) (/分)	<u>3</u>	<u>4</u>	14	10	10	6	10	11	8.3 (4.2)
TMT B (秒)	91	<u>156</u>	86	<u>145</u>	65	75	128	—	106.6 (36.0)
3) 記憶検査									
三宅式 有関連	6,8,9	5,9,9	8,10	7,9,10	4,8,9	8,9,10	7,9,10	8,9,10	25.1 (2.5)
無関連	0,1,1	0,1,2	0,4,5	1,3,5	0,1,2	0,3,5	0,2,4	0,1,1	<u>5.1</u> (2.5)
WMS-R 言語性記憶	86	52	108	78	100	82	95	87	86.0 (16.9)
視覚性記憶	85	80	81	92	94	90	104	—	89.4 (8.4)
一般記憶	83	50	100	80	98	82	98	—	84.5 (17.4)
注意	89	83	101	120	108	117	112	99	103.6 (13.1)
遅延再生	79	52	65	87	61	71	88	—	<u>71.9</u> (13.6)
順唱 (桁)	7	8	7	7	8	7	6	8	7.3 (0.1)
逆唱 (桁)	4	4	5	5	6	5	5	5	4.5 (0.8)
同順 (桁)	5	7	6	7	6	6	6	5	6.0 (0.8)
逆順 (桁)	4	4	4	6	5	5	4	4	4.5 (0.8)
ReyAVLT 記銘 (/15)	8	5	14	8	9	8	12	9	9.1 (2.8)
遅延再生 (/15)	0	0	7	2	2	0	7	0	<u>2.3</u> (3.1)
再認 (/15)	2	0	9	5	6	7	9	4	5.3 (2.6)
Rey 複雑図形 模写 (/36)	28	33	31	36	36	36	36	—	33.7 (3.2)
遅延再生 (/36)	9	22	20	32	24	20	26	—	21.9 (7.6)
BVRT 正確数	7	6	8	6	8	6	8	—	7.0 (1.0)
(形式 D) 誤謬数	4	13	3	7	2	9	3	—	5.9 (4.0)

WAIS-R: ウェクスラー成人知能検査改訂版 RCPM: レーブン色彩マトリシス検査

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

CA: カテゴリー達成数 PEN: ネルソン型保続 DMS: セット維持困難

SDMT: Symbol Digit Modality Test TMT B: Trail Making Test B 三宅式: 三宅式記銘力検査

WMS-R: ウェクスラー記憶検査改訂版 同順: 視覚性同順位 逆順: 視覚性逆順位

ReyAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test BVRT: ペントン視覚記銘検査

SD: 標準偏差 下線部: 成績低下項目

頭葉内側, 症例 8 は, 左脳幹部, 左側頭葉の血流が低下していた。全例において, 頭部 MRI でみられた病変よりも, 前頭葉, 側頭葉を含む広い範囲に血流低下が認められた。

われわれの検討から, 神経ベーチェット病患者

の神経心理学的所見は, 程度は異なるが全例に記憶障害を認め, 言語性/視覚性両課題における遅延再生障害を特徴とし, 8 例中 4 例に遂行機能検査の成績低下があり, このうち 1 例に人格変化が認められる結果を得た。症例 2 は視床性健忘に類

2003 年 9 月 30 日

(227) 49

表3 各症例の頭部 MRI における病変部位
(T₂強調画像における高信号域)

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8
大脳白質	+	+		+				
基底核	+	+	+					
内包	+		+	+				
視床	+	+	+	+				
脳幹								
中脳				+		+		+
橋						+	+	+
延髄					+			

似た病態を呈した。しかし、頭部 MRI では、これらの神経心理学的所見に対応する病変部位は、症例 2 以外は明確ではなく、神経ベーチェット病の神経心理学的所見と頭部 MRI 所見では解離が認められた。一方で脳血流 SPECT を施行した症例では、頭部 MRI で検出される病変よりも大脳皮質を含む広い範囲に脳血流の低下が認められ、神経心理学所見の神経基盤は、好発部位である皮質下構造のみならず、大脳皮質にも及んでいることが示唆された。

III. 考 察

神経ベーチェット病患者の神経心理学的所見について、経時的な変化を追った報告では (Öktem-Tanör ら 1999)、人格変化、想起困難を特徴とする記憶障害、注意障害、遂行機能障害が認められ、頭部 MRI で病変が明らかでなくてもこれらの症状は出現しており、ベーチェット病の活動性とは関係なく進行性であると指摘している。記憶障害の神経基盤として、遅延再生が障害されるが、再認は良好に保たれていたことから、彼らは皮質下痴呆を想定している。皮質下痴呆とは、皮質下構造と前頭葉の神経ネットワークの障害にもとづく、想起困難、思考の緩慢化、人格障害を特徴とし (Cummings 1995)、基底核に病変の首座をもつ変性疾患の検討から得られた概念である。病変の分布と記憶障害の特徴から、神経ベーチェット病の記憶障害の一因として皮質下構造と前頭葉ネットワーク障害の想定は可能であるが、炎症性疾患である神経ベーチェット病と病理学的背景が異なり、また Öktem-Tanör ら

(1999) は、脳血流 SPECT を施行していないので、記憶障害に対する大脳皮質病変の影響に関しては検討の余地がある。

われわれの検討でも、神経ベーチェット病患者において、共通して記憶障害を認め、遅延再生の障害が特徴的であった。しかし、再認は比較的保持される症例と障害される症例があり、記憶障害の責任病巣は均一ではないことが予測された。記憶障害の神経基盤は、頭部 MRI では検出しえないびまん性病変にもとづいており、再認が保持される症例では、Öktem-Tanör ら (1999) が指摘するような皮質下構造—前頭葉ネットワークの関与が、また再認が障害される症例や記銘力が重度に障害される症例では、脳血流 SPECT で側頭葉の血流低下を伴っており、海馬を含む側頭葉内側の神経ネットワークの関与が推定される。症例 2 は言語性課題に優位な重度の記銘力障害と約 1 年の逆行性健忘があり、遂行機能検査の成績低下、人格変化を伴い、視床性健忘に類似した病態を呈し、頭部 MRI にて左視床前内側部の異常信号域があったが、脳血流 SPECT にて左視床、左前頭葉の血流低下を伴っており、症例 2 の記憶障害には前頭葉の機能障害が加味されていると考えられた。

神経ベーチェット病の中枢神経病変が、大脳皮質に及んでいることは、病理学的所見から支持される。神経ベーチェット病の病理学的所見は、小血管周囲へのリンパ球主体の浸潤を伴う亜急性、慢性炎症性病変であり、脱髄とグリオーシスをきたし (坂根ら 1995)、経過中消退する perilesional edema がみられるのが特徴である。血管炎や、小血栓による虚血性病変を生じることもある。これらの病変は明らかに静脈優位である。好発部位は、脳幹を中心として、視床、基底核などの皮質下構造であり (十束ら 1972)、この部位にある病変は、頭部 MRI で十分検出可能である。これは脳幹の静脈系の一部が一方向性であるため、静脈系に炎症性閉塞や鬱血を生じると、容易に破綻することによる (Koçer ら 1999)。剖検では、大脳皮質に散在性の小病巣が多発する例や、生前人格変化や記銘力低下があつて、海馬を含む側頭葉内側に病巣の分布を認めた例がある

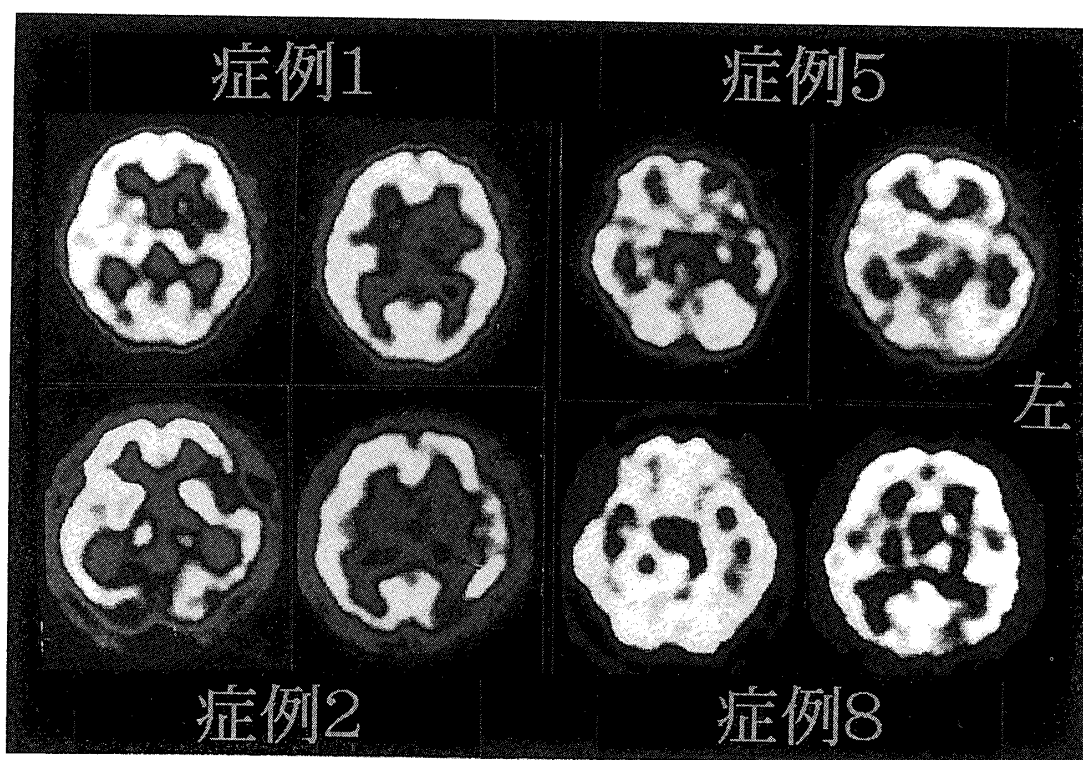


図1 脳血流 SPECT (症例2は 99 mTc-ECD, 症例1,5,8は 99 mTc-HMPAO を使用)

(十束ら 1972, 馬場ら 1977)。しかし静脈系の解剖学的特徴と、経過中炎症性浮腫が消退する病理学的特徴から、頭部 MRI では大脳皮質に存在する小病変の検出に限界があると推測される。

神経ベーチェット病の大脳皮質病変を検出する能力は、頭部 MRI よりも脳血流 SPECT のほうが優れている (Kao ら 1998)。Nobil ら (2002) は、神経ベーチェット病のような炎症性全身性疾患では、血管炎や小血栓による虚血や、直接的に神経細胞が障害されて生じる局所的な代謝の低下などが、病理学的基盤は異なるにもかかわらず、両者とも血流低下として現れ、pre clinical な状態での病変の検出に有用であるとしている。また、痴呆や人格変化を呈し、脳血流 SPECT にて前頭葉、側頭葉の血流低下があった症例 (新井ら 1992) や、コルサコフ症候群に類似した症状を呈し、頭部 MRI の異常はなく、脳血流 SPECT で両側前頭部・脳幹部の血流低下を認めた症例 (三村ら 2000) が報告され、脳血流 SPECT 所見と神経心理学的所見との関連性が示唆される。

神経ベーチェット病患者 8 例の神経心理学的所

見は、共通して記憶障害があり、言語性／視覚性両課題で遅延再生が障害されているのが特徴的であった。神経基盤としては、好発部位である皮質下構造の病変のみならず、前頭葉、側頭葉などの大脳皮質の機能障害も関与していることが示唆された。頭部 MRI で病変が検出されるよりも早期に神経心理学的所見の異常が認められ、神経ベーチェット病患者に対する神経心理学的評価は臨床的に重要であると考えられた。

本論文の要旨は第 25 回日本失語症学会で発表した (2001, 大阪)。

謝辞：検査にご協力いただいた東京女子医大脳神経センター 内山由美子先生、日本女子大学大学院 中川佳子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Akman-Demir, G., Serdaroglu, P., Tasçi, B., et al: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. Brain, 122: 2171-2181, 1999.
- 2) 新井哲明, 水上勝義, 白石博康, ほか: 痴呆, 人格変化, 脳幹症状を呈した神経ベーチェット病の 1

2003年9月30日

(229) 51

- 例—とくにMRとSPECTの所見について—. 臨床精神医学, 21: 405-411, 1992.
- 3) 馬場正之, 高屋豪瑩, 菅原英保: 大脳皮質に播種性小病巣を有したneuro-Behçet病の3剖検例. 神経内科, 7: 42-49, 1977.
 - 4) Cummings, J.L.: Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. Annals of New York Academy of Sciences, 769: 1-13, 1995.
 - 5) 稲葉午朗, 近藤 脩, 加来秀彦: 神経Behçet病の精神・神経症状. 神経内科, 52: 473-479, 2000.
 - 6) Kalimo, H., Kaste, M., Haltia, M.: Behçet's syndrome. In: Greenfield's Neuropathology (eds Graham, D.I., Lantos, P.L.). 6th Ed., Arnold, London, 1997, p.337.
 - 7) Kao, C.H., Lan, J.L., ChagLai, S.P., et al: Technetium-99 m-HMPAO SPECT and MRI of brain in patients with neuro-Behçet's syndrome. The Journal of Nuclear Medicine, 39: 1707-1710, 1998.
 - 8) Koçer, N., Islak, C., Siva, A., et al: CNS involvement in Neuro-Behçet syndrome; An MR study. AJNR, 20: 1015-1024, 1999.
 - 9) 緑川 隆, 十束支朗, 松本 胖, ほか: Neuro-Behçet症候群の精神症状—とくに幻覚妄想状態を呈した6例について—. 精神医学, 11: 526-534, 1969.
 - 10) 三村 将, 加藤元一郎, 斉藤文恵, ほか: 記憶障害を呈した神経ベーチェット症候群の一例. 失語症研究, 20: 64-65, 2000.
 - 11) Nobil, F., Cutolo, M., Sulli, A., et al: Brain functional involvement by perfusion SPECT in systemic sclerosis and Behçet's disease. Annals of New York Academy of Sciences, 966: 409-414, 2002.
 - 12) Öktem-Tanör, Ö., Baykan-Kurt, B., Hakan-Güvit, I., et al: Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. J Neurol, 246: 113-119, 1999.
 - 13) 坂根 剛, 岳野光洋: 神経Behçet病の臨床像と病態. 医学のあゆみ, 173: 47-52, 1995.
 - 14) 清水 保: Neuro-Behçet症候群の臨床—疫学, 臨床病理学的研究を中心として—. 神経進歩, 16: 167-178, 1972.
 - 15) 十束支朗, 矢崎光保, 朝山令次郎, ほか: Neuro-Behçet症候群の神経病理学的研究. 神経進歩, 16: 471-476, 1972.
 - 16) 十束支朗: ベーチェット病の精神神経障害—Neuro-Behçet病について—. 臨床精神医学, 10: 449-455, 1981.
 - 17) 友竹正人, 永峰 勲, 花野素典, ほか: 精神症状が前景に立った神経ベーチェット病の4症例. 九州神経精神医学, 42: 137-149, 1996.

■ Abstract

Neuropsychological findings of neuro-Behçet's disease

Satoko Unno* Chiyoko Nagai* Makoto Iwata*

Neuropsychological studies of 8 neuro-Behçet disease patients revealed memory impairment of various degree as a common abnormality in all cases. As the characteristics of the memory disturbance, delayed recall in both verbal and visual modalities are affected. Four out of these 8 cases also showed executive dysfunctions of frontal type. Personality change was noted only in one patient.

Although SPECT of the brain revealed extensive areas of hypofunction corresponding well to the neuropsychological disturbances, brain MRI showed much smaller areas of structural damage than expected from the clinical findings.

It was implied from our findings that the neuropsychological abnormalities seen in the neuro-Behçet disease were caused not only by the lesions in thalamus, basal ganglia and brain stem but also by the dysfunction of frontal and temporal cortex.

*Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University. 8-1, Kawada-cho, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan