

Handbook for  
diagnosis on neurology

脳神経内科診断  
ハンドブック 

編著 ● **下畑享良** 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野教授

中外医学社

## 第2版 序文

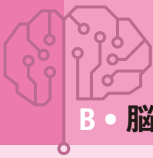
初版の発行から2年が経過しました。この間、本書が多くの皆様に受け入れられ、脳神経内科の診療や研鑽、そして研究に貢献していることを知り、大変嬉しく思っています。

しかし、発行後間もなく、診断基準や病型分類にさまざまな改訂があったことを踏まえ、早急な改訂を行うことにいたしました。初版の序文で触れました通り、脳神経疾患領域はまさに「病態修飾療法の時代」へと突入しており、より早期かつ正確な診断、より適切な分類と評価がますます求められています。改訂を通じて、本領域の急速な変化と進歩を改めて実感いたしました。

第2版では、自己免疫性てんかんに関する新しい章を加え、頭痛に関しても国際分類やガイドラインの変更に伴う大幅な改訂を行いました。また、それら以外のいくつかの項目においても全面的な改訂を実施いたしました。改訂作業は短期間で行いましたが、著者の皆様の熱意ある取り組みとご丁寧な対応に厚く御礼申し上げます。さらに改訂作業に尽力いただいた中外医学社のスタッフの皆様に深謝いたします。

2024年2月

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 下畑 享良



## 2. 脳小血管病（遺伝性を含む）

### 1 ミニマム・エッセンス

#### ▶ 重要な診断基準

孤発性一なし

遺伝性一 CADASIL：水田らの基準<sup>1)</sup>，難病情報センター<sup>2)</sup> [診断基準▶①]

CARASIL：小野寺らの基準<sup>3)</sup>，難病情報センター<sup>4)</sup> [診断基準▶②]

Fabry 病：小児慢性特定疾病情報センター<sup>5)</sup> [診断基準▶③]

#### ▶ 重要な重症度評価

脳小血管病（SVD）スコア

#### ▶ 解説

SVD は加齢，環境要因，遺伝的要因を背景とする脳小血管の病理変化によって起こる様々な疾病や症候を包括する概念である。したがって，虚血性脳卒中の約3割，出血性脳卒中のほぼすべて，さらには血管性認知症の半数近くが脳小血管病によって引き起こされる。したがって，それらをすべて包括する診断基準は存在しないが，いくつかの遺伝性 SVD については診断基準が策定されている。

### 2 診断基準

#### ▶ 基本的事項

SVD は，脳の小血管，すなわち，小動脈，細動脈，細静脈，毛細血管に影響を及ぼす様々な病理変化を包括した概念である。よって，脳小血管病変に由来する様々な疾病や症候，すなわち，脳卒中，認知障害，歩行障害，アパシー，うつ，錐体外路症状などをきたすため，症候学的に本病態を1つの診断基準で規定することはきわめて困難である。

一方で，頭部 MRI では，SVD によって生じる脳実質の変化を捉えることが比較的容易である（それでも，脳小血管自体の変化はみていない）ことから，頭部 MRI による SVD スコアが重症度評価に用いられている。

SVD の一角を占める遺伝性 SVD に関しては，診断基準が存在する。遺伝性 SVD の中で最も頻度が高い，皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体顕性（優性）脳動脈症（Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL） [診断基準▶①]<sup>1)</sup>，さらには，禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体潜性（劣性）白質脳症（Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CARASIL） [診断基準▶②] の診断基準を示す<sup>3)</sup>。また，X連鎖性の Fabry 病については，酵素補充療法の有用性が確立されているの

**診断基準▶① 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体顕性脳動脈症（CADASIL）の診断基準**

1. 55歳以下の発症（大脳白質病変もしくは2の臨床症状）
2. 下記のうち、2つ以上の臨床症状
  - a. 皮質下性認知症、錐体路徴候または偽性球麻痺
  - b. 神経症状を伴う脳卒中様発作
  - c. うつ症状
  - d. 片頭痛
3. 常染色体顕性遺伝形式
4. MRI/CTで、側頭極を含む大脳白質病変
5. 白質ジストロフィーを除外できる（副腎白質ジストロフィー（ALD）、異染性白質ジストロフィー（MLD）など）

<診断のカテゴリー>

definite

- 3, 4を満たし、*NOTCH3* 遺伝子の変異、または皮膚などの組織における電子顕微鏡所見でGOM（オスミウムに濃染する顆粒）を認める。

注:

- 1) *NOTCH3* 遺伝子の変異はEGF様リピートのCysteineのアミノ酸置換を伴う変異。その他の変異に関しては、原因とするためには、家系内での解析をふまえ判断する。
- 2) 凍結切片を用いた、抗Notch3抗体による免疫染色法では、血管壁内に陽性の凝集体を認める。本方法は、熟練した施設では有用な方法であり、今後GOMに代わる可能性もある。

probable

上記の5項目をすべて満たすが、*NOTCH3* 遺伝子の変異の解析または電子顕微鏡でGOMの検索が行われていない。

possible

4を満たし（側頭極病変の有無は問わない）、1または2の臨床症状の最低1つを満たし、3が否定できないもの（両親の病歴が不明など）。

(Mizuta I, et al. J Neurol Sci. 2017; 381: 62-7<sup>1)</sup>)

**診断基準▶② 禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体潜性白質脳症（CARASIL）の診断基準**

1. 55歳以下の発症（大脳白質病変または中枢神経病変に由来する臨床症候）
2. 下記のうち、2つ以上の臨床症候ないし検査所見
  - a. 皮質下性認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の1つ以上
  - b. 禿頭（アジア系人種40歳以下）
  - c. 変形性脊椎症または急性腰痛
3. 常染色体潜性遺伝形式または孤発例
4. MRI/CTで、広汎な大脳白質病変（側頭極を含むことがある）
5. 白質ジストロフィーを除外できる（副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィーなど）

<診断のカテゴリー>

definite: 3, 4を満たし、*HTRA1* 遺伝子変異を認める。

probable: 5項目をすべて満たすが、*HTRA1* 遺伝子の変異検索が行われていない。

possible: 3, 4を満たし、1または2-b, 2-cのいずれかを伴うもの。

除外項目

顕性遺伝形式

10歳未満での神経症状の発症

(難病情報センター. [https://www.nanbyou.or.jp/entry/4550<sup>4\)</sup>](https://www.nanbyou.or.jp/entry/4550<sup>4)</sup))

表1 遺伝性脳小血管病の責任遺伝子と臨床的特徴

	CADASIL	CARASIL	HTRA1 ヘテロ接合体 (CADASIL2)	Fabry 病	CARASAL	PADMAL
責任遺伝子	<i>NOTCH3</i>	<i>HTRA1</i>	<i>HTRA1</i>	<i>GLA</i>	<i>CTSA</i>	<i>COL4A1</i>
遺伝形式	常染色体顕性	常染色体潜性	常染色体顕性	X連鎖性*	常染色体顕性	常染色体顕性
脳卒中	平均45~50歳で初発	平均31歳で初発	平均52歳で初発	平均、男性40歳、女性46歳で発症。頻度は男女とも約20%	平均54歳で初発	平均41歳で初発
認知症	50~60歳で発症、約75%	平均35歳で発症し、約70%	平均51歳で発症し、全例	男性（平均44歳）の約30%が軽度から中等度の認知機能障害、女性（平均52歳）に認知機能障害なし	遅発性に、軽度の認知機能低下が62%	認知機能低下は50%に見られるも、認知症は5.6%
その他の臨床的特徴	片頭痛（変異部位により頻度が異なり、5~77%）	早発性禿頭（69%）、早発性変形性脊椎症（100%）	早発性禿頭（38%）、早発性変形性脊椎症（頻度不明）	四肢疼痛、被角血管腫・低汗症、心機能障害、蛋白尿・腎障害	治療抵抗性の高血圧	特になし
頭部MRI所見	ラクナ梗塞、白質病変（前側頭極、外包が特徴的）、微小出血	CADASILと同様+橋~中小脳脚の弓状白質病変（arc sign）	CARASILよりも軽微な変化、前側頭極の白質病変なし	ラクナ梗塞、白質病変、視床枕の高信号、脳底動脈の拡張（dolichoectasia）、微小出血（30%）	基底核レベル、橋、中脳赤核周辺に白質病変が顕著だが、前側頭極には見られない。微小出血（50%）	橋梗塞が顕著+白質病変（前側頭極にも約半数）、微小出血まれ

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

CARASIL: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

CARASAL: Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy.

PADMAL: Pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy

\*Fabry 病の責任遺伝子は X 染色体上の *GLA* ( $\alpha$ -ガラクトシダーゼ) であるが、女性でも発症することがあるため、

X連鎖潜性ではなく、特にX連鎖性という。

きたが、最近ではヘテロ接合体でも発症することが明らかにされている<sup>9)</sup>。すなわち、ホモ接合体の CARASIL と比較して、ヘテロ接合体では症候や画像所見が軽くなる可能性が指摘されている。ヘテロ接合体は常染色体顕性遺伝形式をとることになるので、CARASIL と区別して CADASIL2 と呼ばれることもある。ヘテロ接合体で発症するならば、これまで考えられているよりも有病率が高く、表現型が軽微なために見逃されている可能性がある。

Fabry 病のスクリーニングでは  $\alpha$  ガラクトシダーゼ活性の測定を行うことが多い。しかし、女性では  $\alpha$  ガラクトシダーゼ活性が基準値範囲でも Fabry 病が否定できない。その場合は、遺伝子検査が必須となる<sup>9)</sup>。女性の保因者が軽症から重症までばらつく理由は、2本ある X 染色体のうち1本が不活化される—ライオニゼーション (lyonization) —現象による。この現象により、細胞によって異なった対立遺伝子が発現するモザイク状態となるため、 $\alpha$  ガラクトシダーゼ活性は組織によって違いが生じる。すなわち、血液中の酵素活性が正常であっても、心、腎、脳などの臓器で酵素活性が低ければ、男性同様、多彩な臓器障害を呈することになる。男女別の診断フローチャートを示す (図2)<sup>10)</sup>。

## ▶ 診断基準の問題点

上述したように、SVD をすべて包括する診断基準は存在しない。遺伝性 SVD に関しては、表現型

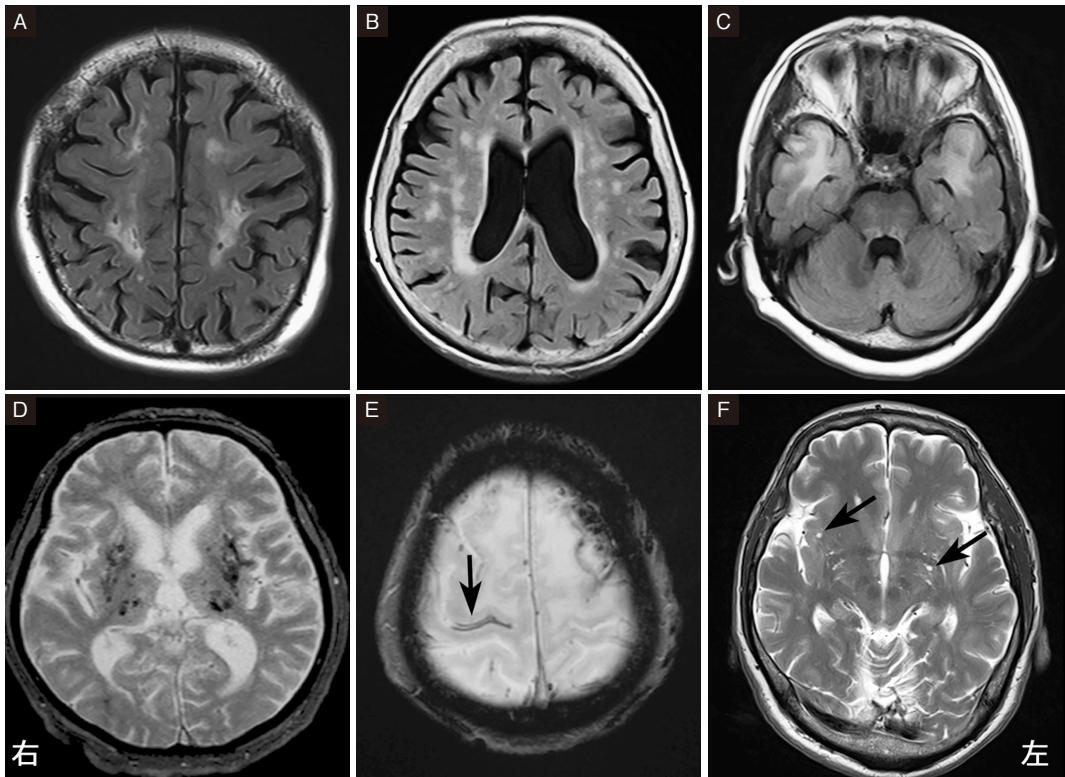


図1 脳小血管病の様々な画像所見

- A: ラクナ梗塞. MRI-FLAIR 画像で、内部に低信号を含むラクナ梗塞の多発を認める。  
 B: 大脳白質病変. MRI-FLAIR 画像で、脳室周囲および大脳深部に白質病変を認める。  
 C: 側頭極の白質病変. MRI-FLAIR 画像で、CADASIL に特徴的とされる側頭極の白質病変を認める。  
 D: 微小出血. MRI-T2\*強調画像で、基底核領域および視床に多発する深部微小出血を認める。  
 E: 脳表へモジデリン沈着. MRI-T2\*強調画像で、典型的な track-like appearance (矢印) を認める。  
 F: 血管周囲腔の拡大. MRI-T2 強調画像で、整形均質な高信号域 (矢印) を認める。

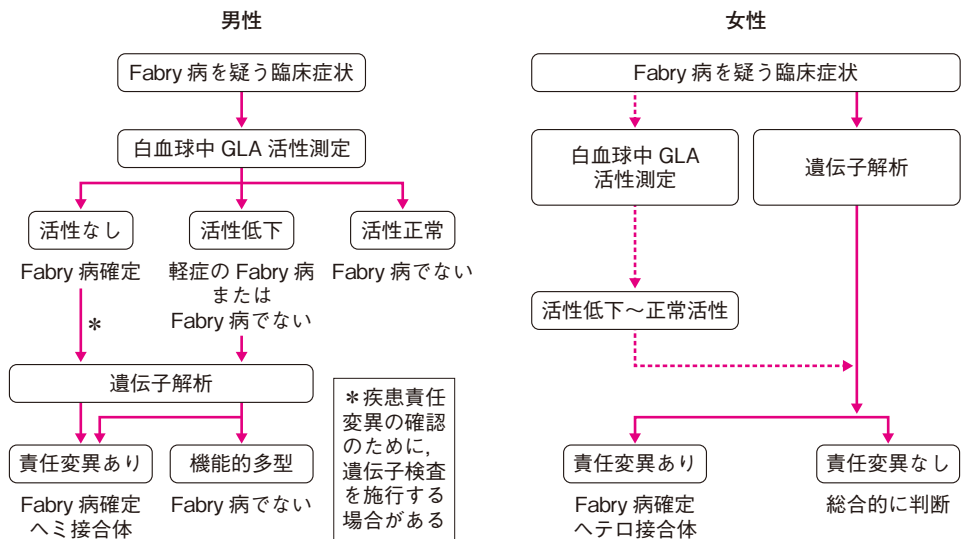


図2 Fabry病診断のフローチャート (猪原匡史, 神経治療, 2019; 36: 140-4<sup>10)</sup>)

## 2. II型 SVD

中膜平滑筋層を中心にβアミロイドが沈着した病態である，CAAを指す．CAAにも亜分類があり，毛細血管にAβの沈着がみられるものをI型，細動脈より近位にAβの沈着がみられるもの（毛細血管に沈着がみられないもの）をII型と分類する．CAAの臨床診断のために，Boston診断基準が知られている（他項参照）．

## 3. III型 SVD

遺伝性血管性認知症であるCADASIL，CARASILなどを含む．CADASILはNOTCH3遺伝子の変異に伴う常染色体顕性遺伝病で，血管平滑筋の変性の結果，40歳から60歳に繰り返す皮質下梗塞を起こし，認知機能が悪化する<sup>15)</sup>．CADASIL脳内には毛細血管を含む脳小血管壁にNOTCH3の細胞外ドメインを含む多数のオスミウム好性顆粒状物質が沈着する．一方，CARASILはHTRA1遺伝子変異が原因遺伝子として同定されており，TGF-βシグナルの亢進とその結果起こる血管壁の線維化がその病態の一端を説明し得る<sup>16)</sup>．2疾患の病態研究から得られた知見の共通項を特定することで，広く孤発性SVD全体を含む難治性血管障害の治療法開発に与ることが期待される．

## 4. IV型 SVD

炎症性あるいは免疫介在性のSVD．種々の血管炎（Churg-Strauss syndromeやANCA関連血管炎など）や膠原病（SLEやSjögren症候群など）に伴うSVDを指す．

## 5. V型 SVD (venous collagenosis)

側脳室周辺，特に側脳室の上側角に接した白質にみられる上衣下の脳内静脈壁の線維化は特にperiventricular venous collagenosisと言われる．高齢者の脳にみられることが多く，この領域の静脈・小静脈壁には線維性肥厚が種々の程度に起こり，炎症性細胞浸潤を伴うことはないが，内腔閉塞に至ることもある．I型とは別個のものである．MRI上のleukoaraiosisがみられる脳にこの静脈変化が出現することが多い<sup>17)</sup>．

## 6. VI型 SVD (その他のSVD)

放射線照射後の血管症やAlzheimer病でもアミロイドによらない血管変性などを含む．

# 4 重症度分類

頭部MRIによりSVDの結果として起こる脳実質の変化を捉えることにより，SVDの重症度を評価することが可能である．すなわち，頭部MRIに見られる大脳白質病変，ラクナ，微小出血，血管周囲腔拡張の4つの所見がそれぞれ中等度以上であった場合に1点を付し，その合計0～4点をSVDスコアとする<sup>18)</sup>．

- 大脳白質病変：FLAIR画像（もしくはT2強調画像）において，深部白質のFazekasスケールが2または3，もしくは脳室周囲白質のFazekasスケールが3
- ラクナ：T2強調画像で高信号，FLAIR画像/T1強調画像で低信号を示し，脳脊髄液と等信号の，径15mm未満の皮質下小病変が1個以上
- 微小出血：T2\*強調画像で，小脳，脳幹，基底核，白質，皮質皮質下境界にみられる5mm未満の均一で円形の低信号病変が1個以上
- 血管周囲腔：T2強調画像で，基底核（数が多い側）に径が3mm未満の点状高信号が11個以上

最近発表されたSVDの画像指針STRIVE-2では，これら4つの代表的なSVD変化に加えて，脳表シデローシス，皮質微小梗塞も並んで重要視されるようになっている<sup>19)</sup>．

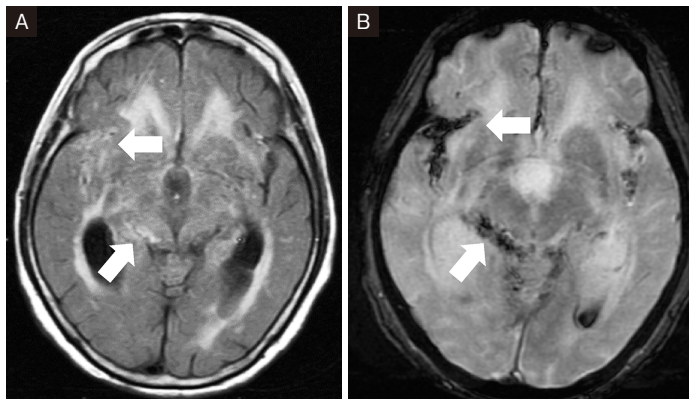
## 2 診断基準

### ▶ 基本的事項

重要な臨床症状は突然の激しい頭痛であり、時に嘔吐を伴い重症例では意識障害を呈する。突発的に生じる（頭痛が生じた時刻が特定できる）ことと、「トンカチやバットで頭を殴られるような痛み」や「人生で最も強い痛み」と表現可能な激しい頭痛が特徴的である。神経学的には髄膜刺激症状を呈し、瘤の物理的圧迫もしくは脳実質内に血腫を伴う場合 **図 2B** に巣症状を認める。このような症例で神経画像検査上くも膜下腔に出血を認めた場合に診断は確定する。画像所見に乏しいが臨床的にも膜下出血を強く疑う場合は、腰椎穿刺で血性髄液の有無を確認する。

### ▶ 診断基準使用のコツ

くも膜下出血の転帰不良に関連する因子は、発症から診断までの時間である。早期診断と適切な再出血予防処置を心がける。神経画像検査では、出血が鞍上槽や Sylvius 裂などに広がる場合は容易であるが、1) 出血量が少量である場合や、2) 出血から時間が経過して血腫が洗い流されている場合には診断が困難である。頭部 CT のみでは診断が困難な症例は頭部 MRI が有用であり、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で血腫は高信号域、T2\*強調画像では明瞭な低信号域として描出される **図 3**。特に T2\*強調画像は発症から時間が経過したくも膜下出血症例でも容易に診断可能である<sup>13)</sup>。



**図 3** くも膜下出血の頭部 MRI

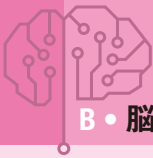
A: fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像。

B: T2\*強調画像

### ▶ 臨床亜型

くも膜下出血の診断において治療方法の決定のために出血点（動脈瘤の局在）の同定は必要不可欠である。動脈瘤は Willis 動脈輪近傍に生じることが多い。動脈瘤の局在はくも膜下腔の血腫の広がり方から想定可能である。MR angiography よりも CT angiography または脳血管撮影の方が空間分解能に優れる **図 4** ため、これらを用いて動脈瘤の位置、大きさ、形状を評価し適切な再出血予防処置を行う。





## 4. 脳アミロイドアンギオパチー

### 1 ミニマム・エッセンス

#### ▶ 重要な診断基準

改訂 Boston 診断基準 (CAA 関連脳出血の診断基準)<sup>1)</sup> [診断基準▶①]

CAA 関連炎症の診断基準<sup>2)</sup> [診断基準▶②]

#### ▶ 重要な重症度評価

日本版 modified Rankin Scale [重症度評価▶①]

#### ▶ 解説

アミロイドは、ヘマトキシリン・エオジン染色でエオジン好性の無構造の沈着物として認識され、コンゴレッドで赤橙色に染色され偏光顕微鏡下では緑色複屈折性を呈する細胞外の沈着物質である。脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) は脳限局性のアミロイドーシスで、脳実質およびくも膜下腔の血管にアミロイドが沈着することにより惹起される。CAA は前駆蛋白により A $\beta$ , ATTR, ACys, AGel, APrP, ABri/ADan, AL の 7 病型が報告されているが、そのほとんどが孤発性の A $\beta$  型 CAA であり、本稿では孤発性 A $\beta$  型 CAA について記載する。脳組織に沈着する A $\beta$  は神経細胞内でアミロイド前駆蛋白 (amyloid precursor protein: APP) から切り出されることにより産生される。A $\beta$  には A $\beta$  42 と A $\beta$  40 の 2 つの主要な分子種が存在するが、A $\beta$  42 は凝集性が高いため脳内に沈着しやすく老人斑の主要な構成成分となる。一方、A $\beta$  40 は凝集性が低いため脳間質液から動脈周囲に沿って排泄される過程で血管壁の基底膜に沈着し CAA を惹起すると推測されている<sup>3)</sup>。

孤発性 A $\beta$  型 CAA の病型としては、CAA 関連脳出血、CAA 関連炎症、一過性局所神経症状 (transient focal neurological episodes: TFNEs)、CAA 関連脳虚血、CAA 関連認知症が知られており、このうち頻度の高い CAA 関連脳出血 [診断基準▶①]、CAA 関連炎症 [診断基準▶②] について診断基準が提唱されている。

### 2 診断基準

#### ▶ 基本的事項

CAA の主要な病型である CAA 関連脳出血の診断基準は、2001 年に Knudsen らにより提唱された (Boston 診断基準)<sup>4)</sup>。Boston 診断基準では、剖検により病理学的に診断される definite CAA、生検により病理学的に診断される probable CAA with supporting pathology、臨床的に診断される probable および possible CAA に分類されている。臨床診断では、55 歳以上で他の疾患が除外され、脳葉