

## 老年期痴呆における大脳白質病変の血液脳関門の障害に関する研究

新藤博明<sup>1)</sup> 羽生春夫<sup>2)</sup> 清水聡一郎<sup>2)</sup>  
岩本俊彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学放射線医学講座

<sup>2)</sup>東京医科大学老年病学講座

(指導: 阿部公彦主任教授)

**【要旨】** ビンスワンガー病 (BD) とアルツハイマー病 (AD) の大脳白質病変における血液脳関門 (BBB) の障害について、造影 MRI を用いて比較検討した。対象は広範な periventricular hyperintensity (PVH) 病変を有する BD 21 例と AD 10 例で、同年齢のコントロール (C) 14 例と比較した。MRI による造影剤投与前後の T1 値を測定し、T1 値変化率%  $\{( \text{造影後 T1 値} - \text{造影前 T1 値} ) \times 100 / \text{造影前 T1 値} \}$  から BBB の障害の程度を評価した。さらに、magnetization transfer ratio (MTR%)  $\{ (\text{Moff} \cdot \text{Mon}) \times 100 / \text{Moff} \}$  (Moff、Mon は off-resonance パルス照射前後の信号強度) を求め、組織障害の程度の指標とした。BD 群や AD 群の側脳室前角周囲の PVH 病変について、T1 値変化率は C 群と比べてともに有意に大となり、特に BD 群では AD 群よりも大きかった。MTR は、C 群と比べて BD 群、AD 群ともに有意な低値を示し、特に BD 群でより低値となった。知的機能障害との関連では、BD 群で T1 値変化率や MTR と MMSE スコアとの間に有意な相関を認めしたが、AD 群では有意な相関を認めなかった。PVH 領域の T1 値変化率と MTR との間には、BD 群、AD 群ともに有意な相関を認めた。

以上の成績から、BD や AD の PVH 領域では BBB の障害が推測され、特に BD でより高度であると考えられた。これらは組織障害の程度と関連し、さらに BD では知的機能障害との関連もみられた。両疾患における PVH 領域の BBB の障害や組織障害の程度およびその臨床的意義については相違があると考えられた。

### はじめに

脳血管性痴呆やビンスワンガー病 (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、病態特徴的な所見と考えられる。一方、アルツハイマー病 (AD) でも、種々の程度の大脳白質病変のみられることが病理学的研究<sup>1)</sup> や画像診断<sup>2)</sup> などから明らかにされているが、両疾患における白質病変の成因や病態の相違については不明な点が多い。著者らはこれまで、MRI による拡散強調画像から水分子の拡散係数の測定をとおして組織構築学的に<sup>3)</sup>、また自由水と高分子結合水の磁化飽和移動の差を利用した magnetization transfer 法から分子構造的に<sup>4)</sup>、両者の病態の相違を検

討してきた。

今回、大脳白質病変の成因として、血液脳関門 (blood-brain barrier、以下 BBB と略す) の障害や血管透過性の亢進にともなう組織障害の関与を明らかにする目的で、造影 MRI による T1 緩和時間の短縮効果を利用して両疾患で比較検討した。さらに、magnetization transfer 法から大脳白質病変の組織障害の程度を評価し、BBB の障害との関連についてもあわせて検討した。

### 対象と方法

対象は MRI T2 強調画像から辺縁不整で融合傾向をもつ広範な periventricular hyperintensity (PVH) 病

2005 年 2 月 25 日受付、2005 年 5 月 31 日受理

キーワード: ビンスワンガー病、アルツハイマー病、大脳白質、血液脳関門、MRI

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学放射線医学講座 TEL03-3342-6111 内 5818)

変 (Fazekas 分類<sup>5)</sup> で grade 3 に相当) を認める BD 21 例 (平均年齢 79.7 歳、男性 12 例、女性 9 例) と AD 10 例 (平均年齢 78.9 歳、男性 3 例、女性 7 例) である。BD の診断は、DSM-IV<sup>6)</sup>、Bennett ら<sup>7)</sup> の診断基準により、AD の診断は DSM-IV<sup>6)</sup> によった。Hachinski<sup>8)</sup> の虚血スコアは、BD 群はすべて 7 点以上であり、AD 群は 4 点未満であった。さらに、両者の診断や鑑別には SPECT 検査所見も参考にし、AD では特徴的な側頭頭頂葉または後部帯状回の血流低下所見を認めるものに限った<sup>9)</sup>。知的機能障害の程度は、Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>10)</sup> から評価した。さらに、造影 MRI 検査がなされた急性期から亜急性期の脳梗塞患者 14 例 (平均年齢 78.6 歳、男性 8 例、女性 6 例、発症後 3 日～30 日) を対照とした (C 群)。C 群は梗塞巣以外に PVH 病変はなく、痴呆も認められず、MMSE スコアは 26 点以上であった。AD 群 BD 群においては、最近 2 ケ月以内に脳梗塞発作を認めた患者及び臨床的、放射線学的に水頭症と診断された症例は対象から除外した。またすべての患者について、造影剤を用いた頭部 MRI 検査の承諾を文書にて得た。

MRI は Magnetom Symphony (1.5T、Siemens 社製) を用い、fast SE 法による軸位 T2 強調画像 (TR 3,000 ms/TE 102 ms) から PVH 病変を評価した。スライス厚は 8 mm (gap 2 mm) で、マトリックスは 256×154、FOV は 25 cm である。側脳室体部のスライス上で、両側の側脳室周囲にみられる PVH 面積を計測し、頭蓋内腔面積で除して PVH 面積比 (PVH 面積/頭蓋内腔面積) を求めた。

BBB の障害は、Gd-DTPA (meglumine gadopentate, 0.1 mmol/kg) 静注後の T1 緩和時間 (以下 T1 値) の変化率から評価した。下記に示すように

$$\text{T1 値変化率 (\%)} = (\text{造影後 T1 値} - \text{造影前 T1 値}) \times 100 / \text{造影前 T1 値}$$

を指標とした。T1 値は TR の異なる fast SE 法 (TR 300 ms/TE 24 ms、TR 3,000 ms/TE 24 ms) から求めた。Gd-DTPA は正常の BBB は通過しないが、その機能の障害された部位では血管外に漏出する。これは局所の磁場勾配を変化させ、T1 値を短縮させることから、BBB の破綻部位を検出することが可能となる<sup>11)</sup>。あらかじめ、造影剤投与後の至適測定時間を決定するため、3 例の BD 患者について、造影前から 5、10、15、20、30 分後の T1 値を経時的に測定した。その結果、15 分後における T1 値の短縮効果が最大となったことか

ら、本研究では造影 15 分後の T1 値を採用した<sup>12)</sup>。この方法では、T1 値変化率が大きくなるほど BBB の機能障害が高度であることを示す<sup>12)</sup>。

PVH 病変の組織障害の程度は、magnetization transfer 法から評価し、下記に示すように

$$\text{magnetization transfer ratio (MTR(\%))} = (\text{Moff} - \text{Mon}) \times 100 / \text{Moff}$$

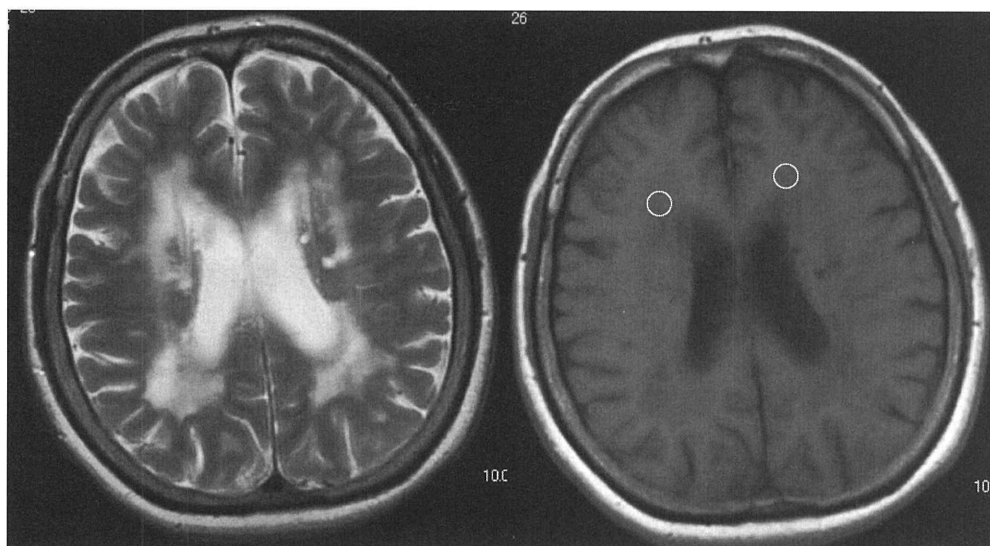
(Moff = off-resonance パルス照射前、Mon = off-resonance パルス照射後) を指標とした。撮像は、2D-GRE 法 (TR 300/TE 18、FA = 60°) により、off-resonance パルスは、Gaussian type の波形で、パルス強度は FA 540°、1.5 KHz 離れた部位に 150 Hz の帯域幅で 2.5 ms 間照射した。MTR は、高分子結合プロトンと自由プロトンの総和に対する高分子結合プロトンの割合を反映し、大脳白質で高分子結合プロトンを構成するのは主としてミエリンであることから、これが低下するほど髄鞘の崩壊を含む組織障害が高度であることを示す<sup>13)</sup>。

BD 群および AD 群で広範な PVH 病変が共通して認められたのは、側脳室前角周囲の前頭葉深部白質であったことから、本研究では側脳室前角周囲の PVH 病変を検討対象とした。すなわち、既報<sup>12)</sup> のように BD 群、AD 群では両側の側脳室前角周囲の PVH 領域内に 5～7 mm の円形の関心領域を設定し (Fig. 1)、C 群でも同様の関心領域を T2 強調画像にて高信号域病変を認めない前頭葉深部白質内 (normal white matter、NWM と略す) に設定した。したがって、BD 患者の側脳室前角周囲の白質病変 (PVH-BD)、AD 患者の側脳室前角周囲の白質病変 (PVH-AD)、および C 群の側脳室前角周囲の正常白質 (NWM-C) について造影前後の T1 値、T1 値変化率、MTR を測定した。

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  $\chi^2$  検定と Student's *t* 検定により、3 群間の比較には分散分析と多重比較 (ANOVA と Scheffe's F test) を用いた。造影前後の T1 値の変化は、Wilcoxon の符号付順位検定によった。MMSE スコアと各パラメーターとの相関は Spearman の順位相関を、T1 値変化率と MTR との相関は Pearson の相関を用いた。

## 成 績

Table 1 に対象患者の背景因子を示す。3 群間で年齢に相違はなく、性別による比較では C 群と BD 群でや



**Fig. 1** Axial T2 weighted-image (78-year-old woman with BD) shows extensive PVH lesions on the frontal white matter (left). Corresponding T1 image (T1 before the injection of Gd-DTPA) showing the regions of interest placed on the frontal white matter (right).

**Table 1** Characteristics of subjects

	Controls	BD	AD
Patients, number	14	21	10
Age, years	78.6 ± 4.0 <sup>a)</sup>	79.7 ± 5.2 <sup>a)</sup>	78.9 ± 4.4 <sup>a)</sup>
Sex (men/women)	8 / 6	12 / 9	3 / 7
PVH area ratio (%)	-	6.4 ± 2.1 <sup>a)</sup>	4.2 ± 1.7 <sup>a)</sup>
MMSE score	≥ 26	19.0 ± 3.6 <sup>a)</sup>	18.3 ± 5.0 <sup>a)</sup>
Risk factor HT	11 (79%)	16 (76%)	6 (60%)
DM	2 (14%)	3 (14%)	2 (20%)
Heart disease	4 (29%)	5 (24%)	2 (20%)

BD: Binswanger's disease, AD: Alzheimer's disease

<sup>a)</sup> mean ± standard deviations

MMSE: Mini-Mental State Examination

HT=hypertension, DM=diabetes mellitus

\* $p < 0.05$  compared with AD

**Table 2** Mean T1 before and after Gd-DTPA administration, T1 change, and MTR in normal white matter of control subjects and in areas of PVH in patients with BD and AD

	NWM-C	PVH-BD	PVH-AD
T1pre (ms)	1,183 ± 88 <sup>a)</sup>	1,787 ± 23 <sup>a)</sup> ***	1,654 ± 312 <sup>a)</sup> ***
T1post (ms)	1,168 ± 80 <sup>a)</sup>	1,666 ± 210 <sup>a)</sup> *** <sup>a)</sup>	1,581 ± 285 <sup>a)</sup> *** <sup>b)</sup>
T1 change (%)	-1.2 ± 2.2 <sup>a)</sup>	-6.6 ± 2.1 <sup>a)</sup> *** <sup>#)</sup>	-4.3 ± 2.1 <sup>a)</sup> **
MTR (%)	27.5 ± 0.9 <sup>a)</sup> (n=10)	20.2 ± 1.6 <sup>a)</sup> (n=15)*** <sup>#)</sup>	23.6 ± 3.5 <sup>a)</sup> (n=8)*

NWM-C=Normal white matter in controls; PVH-BD=PVH in BD patients;

PVH-AD=PVH in AD patients <sup>a)</sup> mean ± standard deviations

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.0001$  compared with NWM-C

<sup>#)</sup>  $p < 0.05$ , <sup>##)</sup>  $p < 0.01$  compared with PVH-AD

<sup>a)</sup>  $p < 0.0001$  compared with T1pre of PVH-BD, <sup>b)</sup>  $p < 0.01$  compared with T1pre of PVH-AD

**Table 3** Correlations between MMSE score and each of MRI parameter

	PVH-BD	PVH-AD
PVH area ratio	0.29	0.15
T1 pre	-0.20	-0.30
T1 post	-0.15	-0.30
T1 change	0.66*	0.24
MTR	0.74**	0.38

PVH-BD=PVH in BD patients, PVH-AD=PVH in AD patients

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$

や男性が多かったのに対して、AD群では女性が多くみられたが有意ではなかった。PVH面積比はAD群に比べてBD群で有意に大となった。MMSEスコアはBD群とAD群で同等であった。血管性の危険因子の比較では、高血圧、糖尿病、心疾患（虚血性心疾患、不整脈）の有無に相違は認められなかった。

Table 2 に造影前 T1 値、造影後 T1 値、T1 値変化率、および MTR の比較を示す。造影前 T1 値および造影後 T1 値は、NWM-C に比べて PVH-BD、PVH-AD で有意に高く、また PVH-BD、PVH-AD の造影後 T1 値は造影前 T1 値に比べてそれぞれ有意に低下した。T1 値変化率は、NWM-C に比べて PVH-BD、PVH-AD で有意に大となり、さらに PVH-BD は PVH-AD に比べて有意に大となった。

MTR は、BD 群 15 例、AD 群 8 例、C 群 10 例で測定した。NWM-C に比べて、PVH-BD、PVH-AD で MTR は有意な低値を示し、さらに PVH-BD は PVH-AD に比べて有意に低値となった。

Table 3 に、MMSE スコアと各パラメーターとの相関係数を示す。PVH-BD では、T1 値変化率や MTR との間で有意な相関が認められたが、PVH-AD では各パラメーターとの間で有意な相関は得られなかった。なお、T1 値変化率と MTR との相関係数は、PVH-BD で  $r=0.59$  ( $p < 0.05$ ,  $n=15$ )、PVH-AD で  $r=0.73$  ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) となり、ともに有意な相関が得られた。

## 考 察

BBB の機能評価法として、臨床的には髄液／血清アルブミン値比の測定がよく用いられ、血管性痴呆や AD 患者で検討がなされている<sup>14-19</sup>。しかし、この方法では、髄液アルブミン値の上昇が大脳白質病変由来であると結論できないこと、さらに痴呆患者でしばしば観察されるような髄液循環動態の異常は、クリア

ランスの低下から髄液アルブミン値の上昇に寄与する可能性があることなどから<sup>19</sup>、老年期痴呆患者における評価法として適切とはいえない。

そこで我々は、造影剤投与前後の T1 値の測定をとおして、BD や AD 患者の大脳白質病変の BBB の障害について検討した。その結果、PVH-BD、PVH-AD ではともに T1 値変化率は大となり、これらの BBB の障害が示唆された。すでに免疫組織学的研究から、BD<sup>20</sup> や脳血管障害<sup>21</sup>) にもなう大脳白質病変では、フィブリノーゲンや免疫グロブリンの血管外への漏出が確認され、BBB の異常または透過性の亢進が示されており、我々の成績はこれら組織学的研究とも一致している。一方、AD に関しては、病理組織学的研究<sup>21</sup>)、PET<sup>22</sup>) や造影 CT<sup>23</sup>) または造影 MRI<sup>24</sup>) を用いた方法、あるいは髄液／アルブミン値比の測定<sup>14-18</sup>) などから、BBB の異常に関して一致した成績は得られていない。このような不一致は、BBB の機能評価法としての方法論的な問題の他に、対象患者の背景因子の違いによるものと推測される。概して、AD でも高血圧などの血管性危険因子を有し、白質病変が高度なほど<sup>17,18,25</sup>)、また高齢患者<sup>25</sup>) では BBB の異常を認めたとする報告が多い。今回対象とした AD 患者が、比較的高度な PVH 病変を有し、血管性危険因子も多くみられ、高齢患者であることを考慮すると、BD ほどではないにしてもある程度の BBB の異常が推測されたことは、従来の報告に矛盾しないと思われる。

さらに、BD や AD 患者の PVH 領域では T1 値変化率の異常とともに、MTR の有意な低下が認められ、特に BD 群で高度であった。Magnetization transfer 法の原理やその解釈については既報<sup>13</sup>) に示すとおりであるが、大脳白質における MTR の低下はミエリンを含む組織障害が高度であることを示し、BD 群の白質障害は AD 群のそれよりも高度であると考えられた。すでに我々は、拡散強調画像を用いた検討で、前頭葉白質における拡散異方性の異常は AD よりも BD で高度であったことを報告した<sup>3</sup>)。BD や AD の大脳白質病変は T1 値に相違を認めなかったように通常の撮像法から相違を明らかにすることは困難であったが、T1 値変化率から評価した BBB の機能障害や、MTR や拡散異方性から評価した組織障害の程度には違いのあることが推測された。ただし、方法で述べたような理由から、今回の検討部位は前頭葉深部白質についてであり、AD でより高度な変化を認めやすい大脳後方白質や脳梁<sup>3,26</sup>) などにおける BD との相違については、

今後検討を加える必要があると思われる。

BD群やAD群では有意なT1値変化率を認めたが、その程度は同じ方法から測定された脳腫瘍や亜急性期脳梗塞巣（平均T1値変化率 $= -28.5 \pm 14\%$ 、 $n = 10$ ）<sup>12)</sup>に比べて軽度であった。本研究から、BBBの破綻が大脳白質病変の原因か結果かを特定することは困難であるが、ごく軽度のBBBの異常ではあっても、血漿蛋白の血管外への漏出は脳実質の破壊や組織障害として作用する可能性がある。実際に、BD群やAD群でPVH領域のT1値変化率とMTRとの間に有意な相関がみられたことは、組織障害の程度とBBBの異常とが関連していることを示唆する。また、BD群ではMMSEスコアとT1値変化率やMTRとの間に有意な相関が得られたように、BBBの異常が組織障害のみならず知的機能障害に関与する可能性もある。しかし、AD群では、各パラメーターとMMSEスコアとの間に関連を認めなかったことから、大脳白質病変の組織障害やBBBの異常が知的機能に及ぼす影響は少ないと考えられた。ADにおける大脳白質病変の成因や臨床的意義については議論が多いが、今回の対象患者のPVH病変はその性状から虚血性変化を反映したものと推測される。最近のHironoら<sup>27)</sup>の検討でも、AD患者にみられる虚血性白質病変は知的機能障害に影響を及ぼさないと報告している。今回の成績は、前頭葉白質病変についてではあるが、BBBの異常や組織障害の程度、さらにその臨床的意義などBDとADとでは異なる可能性を示している。

## 文 献

- 1) Brun A, Englund E: White matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a path-anatomical study. *Ann Neurol* **19**: 253-162, 1986
- 2) Scheltens P, Barkhof F, Valik J, Algra PR, van der Hoop RG, Nauta J, Wolters EC: White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Brain* **115**: 735-748, 1992
- 3) Hanyu H, Imon Y, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H: Regional differences in diffusion abnormalities in cerebral white matter lesions in patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **6**: 195-203, 1999
- 4) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H: Magnetization transfer ratio in cerebral white matter lesions of Binswanger's disease. *J Neurol Sci* **166**: 85-90, 1999
- 5) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenology* **149**: 351-356, 1987
- 6) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994
- 7) Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH: Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **53**: 961-965, 1990
- 8) Hachinski VC, Iliff LD, Zihka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* **32**: 632-637, 1975
- 9) 羽生春夫、浅野哲一、木暮大嗣、阿部晋衛、岩本俊彦、高崎 優: 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) をもちいた脳血流SPECTによるアルツハイマー病の診断。臨床神経 **41**: 582-587, 2001
- 10) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatry Res* **12**: 189-198, 1975
- 11) 橋本研二、山形 専、南川 順、渡部洋一、金城勝、菊池晴彦: Magnetic resonance imagingにおけるGd-DTPAの効果について。脳神経 **40**: 461-466, 1988
- 12) Hanyu H, Asano T, Tanaka Y, Iwamoto T, Takasaki M, Abe K: Increased blood-brain barrier permeability in white matter lesions of Binswanger's disease evaluated by contrast-enhanced MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord* **14**: 1-6, 2002
- 13) 羽生春夫: 脳疾患へのmagnetization transfer法の応用とその解釈。脳循環代謝 **13**: 217-225, 2001
- 14) Alafuzoff I, Adolfsson R, Bucht G, Winblad B: Albumin and immunoglobulin in plasma and cerebrospinal fluid, and blood-cerebrospinal fluid barrier function in patients with dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* **60**: 465-472, 1983
- 15) Leonardi A, Gandolfo C, Caponnette C, Arata L, Vecchia R: The integrity of the blood-brain barrier in Alzheimer's type and multi-infarct dementia evaluated by the study of albumin and IgG in serum and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* **67**: 253-261, 1985
- 16) Meccoci P, Parnetti L, Reboldi GP, Santucci C, Gaiti A, Ferri C: Blood-brain barrier in a geriatric population: barrier function in degenerative and vascular dementias. *Acta Neurol Scand* **84**: 210-213, 1991
- 17) Blennow K, Wallin A, Fredman P, Karlsson I, Gottfries CG, Svennerholm L: Blood-brain barrier disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurol Scand* **81**: 323-326, 1990
- 18) Skoog I, Wallin A, Fredman P, Hesse C, Aevarsson

- O, Karlsson I: A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds. Relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* **50**: 966-971, 1998
- 19) Pantoni L, Inzitari D, Pracucci G, Lolli F, Giordano G, Bracco L: Cerebrospinal fluid proteins in patients with leucoaraiosis: Possible abnormalities in blood-brain barrier function. *J Neurol Sci* **115**: 125-131, 1993
- 20) Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H: Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease; an immunohistochemical study. *Acta Neurolpathol* **95**: 78-84, 1998
- 21) Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, Nishimura M, Wakita H, Nakamura S: Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Stroke* **27**: 2069-2074, 1996
- 22) Schlageter NL, Carson RE, Rapoport SI: Examination of blood-brain barrier permeability in dementia of the Alzheimer type with [ $^{68}\text{Ga}$ ] EDTA and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **7**: 1-8, 1987
- 23) Caserta MT, Caccioppo D, Lapin GD, Ragin A, Groothuis DR: Blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease patients and elderly control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **10**: 78-84, 1998
- 24) Bronge L, Wahlund L-O: White matter lesions in dementia: an MRI study on blood-brain barrier dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*; **11**: 263-267, 2000
- 25) Kalaria RN: The blood-brain barrier and cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* **893**: 113-125, 1999
- 26) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Imon Y, Iwamoto T, Takasaki M: Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **167**: 37-44, 1999
- 27) Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E: Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease. A quantitative study. *Stroke* **31**: 2182-2188, 2000

## Blood-brain barrier dysfunction in white matter lesions of elderly patients with dementia

Hiroaki SHINDO<sup>1)</sup>, Haruo HANYU<sup>2)</sup>, Soichiro SHIMIZU<sup>2)</sup>

Toshihiko IWAMOTO<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Radiology, Tokyo medical University

<sup>2)</sup>Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University

### Abstract

We investigated blood-brain barrier (BBB) permeability in white matter lesions of Binswanger's and Alzheimer's disease with contrast-enhanced MRI. BBB permeability was quantified by calculation of T1 change defined as  $[(T1_{\text{post}}-T1_{\text{pre}})/T1_{\text{pre}}]$ , where T1<sub>pre</sub> and T1<sub>post</sub> represent the T1 relaxation times before and after Gd-DTPA administration. T1 changes in periventricular hyperintensity (PVH) of BD and AD patients significantly decreased in comparison with that in normal white matter of the control subjects, and PVH of BD patients showed significantly decreased T1 change compared to PVH of AD. The magnetization transfer ratio (MTR), reflecting the severity of tissue damage in the white matter, significantly decreased in PVH of BD and AD patients compared with normal white matter of the controls, with a significant decrease in PVH of BD patients compared to PVH of AD patients. T1 change and MTR for area of PVH significantly correlated with the MMSE score in BD, but not in AD. These results suggest that BBB permeability increases in areas of PVH in BD and AD. Moreover, increased BBB permeability may be related to a decline in cognitive impairment in patients with BD. BBB dysfunction and tissue damage may be more severe in areas of PVH in BD patients than that in AD patients.

---

<Key words> Binswanger's disease, Alzheimer's disease, white matter, blood-brain barrier (BBB), MRI

---