

平成10年度厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業 総括研究報告書

加齢による脳血管病変の進展とその臨床的意義に関する研究

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

加齢による脳血管病変の進展とその臨床的意義に関する研究

主任研究者 藤島 正敏 九州大学医学部第二内科教授

脳卒中の危険因子は壮年から初老期において意義が高く、ACE遺伝子多型は一部の脳動脈硬化に影響を与える可能性がある。MRI fast FLAIR法は、大脳白質病変や小梗塞をより明瞭に描出することができる。ラクナ梗塞患者の重症白質病変例では、明らかな痴呆がなくても白質の局所脳血流量は低下し、軽度の認知機能障害が存在するが、健常高齢者の大脳深部白質病変では必ずしも脳血流の明らかな減少はない。また、高血圧患者にみられる大脳深部白質病変では、乳酸の上昇を伴うような循環障害はみられない。

〔研究組織〕

- 藤島正敏（九州大学医学部第二内科教授）
- 内村英幸（国立肥前療養所所長）
- 岡田 靖（国立病院九州医療センター
内科医長）
- 小林祥泰（島根医科大学第三内科教授）
- 福内靖男（慶應義塾大学医学部神経内科
教授）
- 峰松一夫（国立循環器病センター内科
脳血管部門部長）
- 山之内博（東京都老人医療センター神経
内科部長）

A. 研究目的

頭部CTやMRIなどの画像上、大脳深部白質に認められる病変（深部白質病変）は、加齢とともに増加することが知られているが、その病態生理学的意義の解明は未だ十分でない。深部白質病変は加齢の他にも、高血圧やアルツハイマー病などに関連を有するとされ、その成立機序は多様である。しかしながら、高血圧性脳血管病変を基盤とした脳虚血の関与が示唆される症例に遭遇する機会は少なくない。かかる症例では、深部白質病変と知的機能障害との間に密接な関連が存在することも指摘されている。以上

のような背景から、高齢者における大脳白質病変の成り立ちや臨床的意義を明らかにすることは、老年医学が解明すべき重要な課題の一つであろう。本研究は高齢者大脳深部白質病変の成り立ちを明らかにするとともに、成立機序に応じて、その臨床的意義、予後、予防や治療法などを検討することを目的としている。

B. 研究方法

本研究班は臨床研究を主体に研究を進めるため、脳ドック受診者などの健常高齢者や大脳深部白質病変を有する患者を対象にして、知的機能検査、脳の画像診断(CTやMRI)、脳血流量や脳代謝測定などを行い、患者の背景因子との関連を検討した。また、画像診断と剖検脳との対比ならびに遺伝子解析を行うことにより深部白質病変の病理学的側面からの検討も行った。

C. 研究結果

①脳血管性病変の加齢性変化を促進する危険因子に関する研究：無症状性病変を含む脳血管性病変に対する危険因子の意義について、脳ドック受診健常成人1,627名（平均56.9±8.5歳）、地域脳検診受診健常高齢者242名（均74.9±6.3歳）

および脳卒中入院患者225名(平均 81.0 ± 4.2 歳)を対象として検討した。無症候性脳梗塞や側脳質周囲高信号域(PVH)などの無症候性脳血管病変は、加齢とともに増加し、65歳未満の10%程度に比し、65歳以上では30%強と、健常成人における頻度は65歳頃から急激に増加していた。無症候性脳梗塞には高血圧と年齢の関与が、PVHには加齢の関与が重要であった。脳卒中の発症年齢毎にみた危険因子の検討では、高齢になるに従ってその保有率は低下し、健常高齢者群でも、75歳以上、85歳以上と年齢が進むにつれて減少していた。

②大脳白質病変の発生・進展要因とその対策に関する研究：ラクナ梗塞159例を対象としたretrospective studyにおいて、白質病変の重症度に関連する有意の危険因子は、加齢と高血圧であった。年齢が60~69歳で、高血圧を有し明らかな痴呆のない例を対象に、認知機能(SKT)と定量的 SPECT 検査による脳循環予備能の評価をprospectiveに行い、白質病変の重症度との関連を検討した。重症白質病変例では、白質の局所脳血流量は低下し、軽度の認知機能障害を伴っていた。しかしながら、白質病変の重症度とacetazolamide (ACZ) 負荷SPECT検査でみた脳循環予備能との間には有意の関連を認めなかった。

③健常高齢者における深部白質病変の臨床的意義に関する研究：佐賀県神埼郡在住の60歳以上の健常高齢者178名(男性37名、女性141名、平均年齢77歳)を対象に、MRI 検査を行い、深部白質病変を判定した。Fazekas分類Grade 3に相当する広汎な白質病変を有する症例は、全体の4%(6例)に認められた。これら広汎病変例と深部白質病変を認めなかった5例(対照群)に対して、Xe/CT法により脳血流測定を行った。広汎病変群の深部白質の脳血流は 20.7 ± 5.1 ml/100g/ minで、対照群の 24.3 ± 4.3 と比較し、平均値で15%低い値であったが、その差は有意差には至らなかった。また、皮質血流は、両群間に差を認めなかった。この成績は、既に

報告されているビンスワンガー型脳血管性痴呆例における30-40%の血流減少とは明らかに異なる結果であった。しかし、多変量解析の結果では、深部白質病変は簡易知的機能検査に対して、独立した因子として影響していた。

④Magnetic resonance spectroscopy (MRS) による大脳深部白質病変の検討：深部大脳白質病変の形成には白質の循環障害が関与するとの見方が有力である。虚血組織では乳酸の産生が増加していると予想されるため、深部大脳白質病変を呈する領域において、組織乳酸レベルをMRSを用いて検討した。深部白質病変のない白質(放線冠または半卵円中心)において、lactate/choline比の平均は約0.3であり、0-0.7の範囲に分布した(平均 $\pm 2SD$)。明らかな部位差は認めなかった。一方、深部大脳白質病変を有する白質において、lactate/choline比は特に高値を示すことはなく、組織乳酸濃度が上昇していることを示唆する所見は得られなかった。

⑤主幹脳動脈の狭窄性病変と大脳深部白質病変との関連に関する研究：頸動脈内膜剥離術(CEA)を施行した13例について、術後の高次脳機能の変化を明らかにする目的で、手術前後でミニメンタルテスト(MMSE)、Kohrs立方体テスト、三宅式言語記銘テストおよびBenton視覚記銘テストを行い、比較検討した。MMSEでは、平均で術前27.8から術後26.3と低下の傾向を認めた。Kohrs、言語記銘には有意な変化は認められなかった。視覚記銘で即時再生において改善が認められた。個々の症例についてみると改善、悪化がいずれもみられた。

⑥アンジオテンシン変換酵素(ACE)の遺伝子多型と大脳白質病変に関する研究：ACE遺伝子多型と脳動脈硬化、脳血管障害との関係を422例を対象に検討した。中大脳動脈硬化度は、DD型が他の2型(ID型、II型)に比し有意に高度であったが、脳底動脈では遺伝子多型による有意差はみられなかった。脳血管障害全体の頻度、

出血や梗塞の頻度は遺伝子多型との間に有意な関連はみられなかった。

⑦MRI fast FLAIR画像上虚血性病変とされる無症候性白質病変の病理学的検討：fast FLAIR法で無症候性脳梗塞と考えられる病変の病理学的所見に関して検討した。対象は明らかな神経疾患を有さず、生前に施行された頭部MRI fast FLAIRで無症候の虚血性病変と考えられる白質高信号を呈する患者とした。その結果、本法で高信号を呈した部位に一致して、大脳白質の髄鞘の淡明化、グリオシス、血管周囲腔の拡大を認めた。またT2強調画像と比較してもより明瞭な画像を得ることができた。さらにこの病変に隠れた小梗塞も本法を用いれば検出できる場合があった。

D. 考察

①無症候性脳梗塞に対する危険因子は、症候を呈する脳梗塞の危険因子と内容的に同等であるとする報告もあるが、その重みは一様ではないと思われる。大規模疫学調査に共通して挙げられる因子は、高血圧と加齢であり、我々の検討でも、高血圧の既往と加齢が無症候性脳梗塞に対する独立した危険因子と考えられた。また、Copenhagen Stroke Study では、年齢のみがleukoaraiosisの生成に寄与する唯一の有意な要素であったが、我々の検討でも、高齢者では加齢のみがPVHに関する寄与因子であった。高血圧、糖尿病、喫煙などの危険因子は、壮年から初老期において意義が高く、75歳以上の高齢者では、これらの危険因子としての意義は異なっていると考えられた。

②ラクナ梗塞患者の白質病変の重症度に対する有意な危険因子が加齢と高血圧であったことは、これまでの他の研究と一致した。また、同患者の重症白質病変例では、明らかな痴呆がなくても、軽度の認知機能障害が存在することが明らかとなった。これまでの研究でも、白質病変の重症度と注意機能、前

頭葉機能、動作性認知機能などの低下とが関連するという成績が多い。かかるわずかな機能障害を検出するには、時間のかかるより細かな検査が必要とされてきたが、今回用いたSKTは比較的短時間で行えるにもかかわらず、白質病変の影響を明瞭に捉えることが可能であった。一方、白質病変における血管反応性については、ACZ反応性は保たれていてもPET検査の酸素摂取率が上昇する例もあることから、今後症例を重ね、またPETによる評価を追加して明らかにすべきと考えられた。

③健常高齢者に大脳深部白質病変のみがみられた場合、白質病変が広汎でも知的機能や脳血流に及ぼす影響は軽度で、長期間の高血圧や多発性ラクナ梗塞を合併した場合に、ヒンスワンガー型脳血管痴呆を発症する可能性が高いのではないかと考えられた。今回の結果からは、血管性痴呆の進展予防のためには高血圧などの血管危険因子のコントロールが重要と考えられた。また、知的機能の低下の原因として、MRI所見では、深部白質病変が重要であると考えられた。

④大脳深部白質病変の成因が白質の虚血であるならば、白質病変の存在する脳局所で乳酸濃度が上昇することが予想される。しかし、今回の検討では深部白質病変の存在する領域でlactate/choline比が上昇しているという所見は得られなかった。この結果は、少なくとも乳酸濃度の上昇を伴うようなレベルの虚血は、高血圧患者にみられる深部白質病変の成因として考えにくいことを示唆している。しかし、もっと早い段階の循環障害を反映している可能性もあり、さらに循環障害が進行すると知的機能障害が顕在化するものと予想される。今後、症例数を増やして、様々な病期・病態の白質病変を検討することが必要と考えられる。

⑤CEAの手術の悪影響については、術中低血圧や微小塞栓が悪化の原因として考えられ、一方、好影響の要因としては、狭窄解除による血流増加と循環改善が予測される。112例のCEA

患者を対象とした報告では、術後早期には80%の症例で何らかの検査に低下がみられ、一方で60%の症例に別の検査で改善がみられ、慢性期になるにつれ改善例の割合が増加したとされる。また検査の個別解析では言語記銘テストに術後低下例が多く、行動テストに改善例が多いと述べられている。我々の評価では言語記銘テストには変化はなく、むしろ視覚記銘テストに改善がみられ、言語記銘は不変であった。MMSEでは主に計算項目の悪化がみられた。今後さらに症例を増やしてMRI像の変化および脳血流量の変化とともに検討を続ける必要がある。

⑥ACE遺伝子多型と動脈硬化性疾患との関連については、血圧を介した作用、局所循環調節作用を介した作用、線溶系抑制作用を介した作用などが考えられ、D型が動脈硬化促進、血栓形成傾向を有する可能性が指摘されている。ACE遺伝子多型と脳血管障害との関係についての剖検例を対象とした報告は、Rasmussenらのもの以外は見当たらないが、それによればDD型がID型、II型より動脈硬化が高度であったと述べている。我々の検討でも中大脳動脈において同様な結果が得られたが、脳底動脈では有意な関連はみられなかった。このことは動脈硬化の危険因子が動脈により異なっている可能性を示唆している。また、ACE遺伝子多型と中大脳動脈との関係は性別や高血圧の有無別に検討すると不明瞭化し、ACE遺伝子多型の脳動脈硬化に及ぼす影響は弱い可能性がある。

⑦最近施行されることの多いfast FLAIR法は脳脊髄液の信号を抑制することで、T2強調画像ではともに高信号を呈するラクナ梗塞と血管周囲腔拡大を鑑別するのに有用であるとされている。本例では基底核および深部白質の小梗塞をfast FLAIR法で識別することができた。特にT2強調画像では明確ではない病変を描出できたことは価値あるものと考えられる。しかし深部白質の慢性高信号域に隠れた小梗塞はfast

FLAIR法でも描出は困難である可能性もある。また基底核に認められた多数の血管周囲腔拡大は、小梗塞がないにもかかわらずfast FLAIR法で高信号が混在した画像を呈した。その原因は明らかではないが、少なくとも基底核病変に関してはさらに解析を要するであろう。側脳室周囲のcapsやrimsはfast FLAIR法を用いることで、T2強調画像以上に病変を明瞭にとらえることができると考えられる。

E. 結論

①脳卒中の危険因子は壮年から初老期において意義が高く、75歳以上の高齢者では危険因子としての意義は異なっている。②ラクナ梗塞患者の重症白質病変例では、明らかな痴呆がなくても白質の局所脳血流量は低下し、軽度の認知機能障害が存在した。白質病変の重症度と脳循環予備能との関連はなかった。③健康高齢者では、大脳深部白質病変が広汎であっても必ずしも脳血流量の明らかな減少はない。しかし、ごく軽度の知的機能障害を引き起こしている可能性が示唆された。④高血圧患者にみられる大脳深部白質病変は、乳酸の上昇を伴うような循環障害と関連しているとは必ずしも言いがたい。⑤CEA患者では、個々の症例で術後の高次脳機能の変化に差異がみられる。術後早期に簡易知的機能の軽度悪化例が経験されたが、動作性試験や視覚記銘テストに改善例もある。⑥ACE遺伝子多型は一部の脳動脈硬化に影響を与える可能性があるが、脳血管障害の発症とは直接関係しないと考えられた。⑦fast FLAIR法は、T2強調画像と比較して大脳白質の病変をより明瞭に描出することかでき、慢性の白質病変に隠れた小梗塞を検出できる可能性があることから、白質の虚血性病変を検討するうえで有用な撮像法と考えられた。

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) による大脳深部白質病変の検討

分担研究者 藤島正敏 九州大学医学部第二内科教授

深部大脳白質病変の形成には白質の循環障害が関与するとの見方が有力である。虚血組織では乳酸の産生が増加していると予想されるため、深部大脳白質病変を呈する領域において、組織乳酸レベルをMRSを用いて検討した。深部白質病変のない白質（放線冠または半卵円中心）において、lactate/choline比の平均は約0.3であり、0-0.7の範囲に分布した(平均 \pm 2SD)。明らかな部位差は認めなかった。一方、深部大脳白質病変を有する白質において、lactate/choline比は特に高値を示すことはなく、組織乳酸濃度が上昇していることを示唆する所見は得られなかった。かかる結果は、白質病変形成に乳酸の上昇を伴うほどの虚血が関与する可能性は低いことを示唆している。

A. 研究目的

深部大脳白質病変は高齢者の知的機能障害と密接な関連を有すると考えられているが、その成因として白質の循環障害が有力視されている。仮に白質の虚血が白質病変を形成するとすれば、病変部において乳酸の産生が高まる結果、局所乳酸濃度が上昇するものと予想される。脳局所の乳酸濃度を測定することは容易ではないが、 ^1H -magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用いることにより、局所乳酸濃度を相対値として半定量化することが可能である。以上のような背景に基づき、本研究は深部白質病変と局所乳酸濃度との関係を明らかにする目的で行われた。

B. 研究方法

対象は頭部MRIにおいて深部白質病変を呈さない患者8名（男5名、女3名、平均年齢65歳）と白質病変や白質梗塞を有する患者8名（男6名、女2名、平均年齢63歳）である。白質に病変のない群（対照群）は、めまい、基底核領域の脳梗塞などの患者からなり、白質に病変を有する患者においては、全員に高血圧を認めた。MRI (T1, T2, FLAIR) 画像と同時に、放線冠または半卵円中心のレベルで深部白質の ^1H -MRSを撮像した。関心領域は前方から後方へ向けて左右計12カ所に設定した。 ^1H -MRSから得られた信号からlactate/choline比を算出し、局所における虚血の程度を知る指標とした。

C. 研究結果

白質病変のない患者では、lactate/choline比の平均値 \pm 標準偏差は 0.3 ± 0.2 であり、部位による差は認めなかった。深部白質病変の存在する領域で、lactate/choline比の上昇を認めた例は、一例を除き存在しなかった。かかる傾向は動脈病変の主座（主幹動脈病変または細小動脈病変）と無関係であった。白質病変の存在する部位でlactate/choline比の上昇を認めた高血圧患者では、白質病変の存在しない領域でもlactate/choline比が上昇しており、白質病変の有無とlactate/choline比との相関は認められなかった。

D. 考察

大脳深部白質病変の成因が白質の虚血であるならば、ブドウ糖がピルビン酸へ代謝され、さらに乳糖へ至る結果、白質病変の存在する脳局所で乳糖濃度が上昇することが予想される。しかし、今回の検討では深部白質病変の存在する領域でlactate/choline比が上昇しているという所見は得られなかった。この結果は、少なくとも乳酸濃度の上昇を伴うようなレベルの虚血は、高血圧患者にみられる深部白質病変の成因として考えにくいことを示唆している。深部大脳白質病変に穿通枝領域の小梗塞と痴呆を伴う高血圧患者—いわゆるピンスワンガー型痴呆患者—において、白質の虚血が重要な役割を演じていることは、従来より繰り返し指摘されてきたが、今回の結果はこれと矛

盾するものではない。すなわち、高血圧患者にみられる深部白質病変は乳酸が上昇するような虚血そのものによって生じるのではなく、もっと早い段階の循環障害を反映している可能性がある。その本態が何であるかは現時点では不明であるが、さらに循環障害が進行すると知的機能障害が顕在化するものと予想される。今後、症例数を増やして、様々な病期・病態の白質病変を検討することが必要と考える。

E. 結論

¹H-MRSを用いて大脳深部白質病変と局所乳酸濃度との関連を検討した。高血圧患者にみられる大脳深部白質病変は、乳酸の上昇を伴うような循環障害と関連しているとは必ずしも言いがたいことが示された。

F 研究発表

1. Toyoda K, Ibayashi S, Yamamoto T, Kuwabara Y, Fujishima M: Auditory evoked neuromagnetic response in cerebrovascular disease: a preliminary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:777-784,1998
2. Nakane H, Ibayashi S, Fujii K, Sadoshima S, Irie K, Kitazono T, Fujishima M: Cerebral blood flow and metabolism in patients with silent brain infarction: occult misery perfusion in the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:317-321,1998
3. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujisjima M: Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 29:1806-1809,1998

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究協力者

井林雪郎
長尾哲彦
大星博明

健常高齢者における深部白質病変の臨床的意義 白質病変の脳循環動態および知的機能に及ぼす影響

内村英幸（国立肥前療養所 所長）

八尾博史、福田賢治、杠 岳文、松本 孝

（国立肥前療養所・臨床研究部）

健常高齢者のMRIの所見で広汎な深部白質病変は、178例中4%にみとめ、これらの広汎病変例6例と、まったく深部白質病変のみられなかった5例を対照群としてXe/CT法により脳血流測定を行った。広汎病変群の深部白質の脳血流は、対照群と比較し、平均値で15%低い値だったが、その差は有意差には至らなかった。また、皮質血流は、両群間に全く差をみとめなかった。また、長谷川スケール・ミニメンタルテスト（HMT）、modified Stroop test（MST）のいずれからの解析でも知的機能低下の原因として、MRI所見では深部白質病変が重要であると考えられた。

A. 研究目的

白質病変は知的機能低下やうつ病などとの関連で注目されており、特に、広汎な深部白質病変はビンズワングー型脳血管性痴呆の特徴的所見とされている。しかし、まったく痴呆とはいえない高齢者においても高度の白質病変をみることがあり、そのような場合の臨床的特徴や脳循環動態に関してはこれまで十分な検討はなされていない。ビンズワングー型脳血管性痴呆症例のポジトロンCTによる検討では、脳血流は病変のみられる深部白質において約40%減少し、粗大な病変の無い大脳皮質でも約30%減少していると報告されている。健常高齢者の白質病変のMRI所見についてまとめてみると、深部白質病変は高齢者では高頻度にもとめられ、ビンズワングー型脳血管性痴呆症例と同程度に広汎なものも2-6%にもとめられるが、このような広汎病変を有するものの臨床的特徴および脳循環動態に関しては十分検討されていない。今回は、高齢者のMRIの所見で広汎な深部白質病変を有する例の脳血流を測定する機会をえたので報告する。また、健常高齢者に偶然発見される脳梗塞や深部白質病変は知的機能低下に関与することが示唆されているが、両病変を同時に解析対象とした報告は少なく、この点についても検討した。

B. 研究方法

昨年、平均年齢77歳の高齢者178名の脳MRI検査を行い、同時に神経学的所見、血管危険因子の評価、簡易知的機能検査（長谷川スケール、ミニメンタルテスト、modified Stroop test [MST]）などを行った。長谷川スケールとミニメンタルテストは共通項目も多いため、両テストを合併させ、合計点数40点のテストとした（HMTと称する）。健常高齢者の定義は、明らかな痴呆がなく、日常生活が自立していることとした。MRI上の脳梗塞は、T2強調画像で高信号域、T1強調画像で低信号域、5 mm以上の大きさのものとした。深部白質病変およびPVHは、Fazekas分類にしたがって判定した。Fazekas分類のGrade 3に相当する広汎な白質病変は、178例中4%にみとめ、今回はこれらの広汎病変例6例と、まったく深部白質病変のみられなかった5例を対照群としてXe/CT法により脳血流測定を行った。2群間の年齢、長谷川スケール、ミニメンタルテスト、ストループテスト、血圧などの背景因子に大きな差はなかった。脳血流測定は、前方の深部白質領域と前頭葉大脳皮質で、Xe/CT法により行い、30%キセノン3分間吸入、6分間排出させ、呼気終末のキセノン濃度をモニターし、動脈血キセノン濃度の指標とした。脳CT値の変化は1分毎に測定した。脳血流値は、AZ-7000イメージ解析システムにより定量化した。

C. 研究結果

広汎病変群の深部白質の脳血流は 20.7 ± 5.1 (S.D.) ml/100g/minで、対照群の 24.3 ± 4.3 と比較し、平均値で15%低い値だったが、その差は有意差には至らなかった(図1)。また、皮質血流は、両群間に全く差をみとめなかった(それぞれ 44.3 ± 5.3 と 44.0 ± 7.1)。この成績は、ビンスワンガー型脳血管性痴呆例における30-40%の血流減少とは明らかに異なる結果であった。

今回、脳血流測定を行った広汎病変例の臨床所見を、ビンスワンガー型脳血管性痴呆自験例と比較すると、健常高齢者における広汎な白質病変例では、年齢が高く、女性に多く、高血圧の頻度や程度が比較的軽度で、脳卒中の既往やMRI上の脳梗塞の合併が少なかった。すなわち健常高齢者では、ビンスワンガー型脳血管性痴呆自験例と比べ、血管危険因子の影響が軽度であると考えられた。

HMTを従属変数として、年齢、教育歴、高血圧、脳梗塞、深部白質病変を選択し、ロジステック回帰分析を行うと、HMTと独立して関連のあったのは年齢、教育歴、深部白質病変であった。同様に、MSTとは年齢と深部白質病変が関連があった(表1、2)。

D. 考察

以上より、健常高齢者に白質病変のみがみとめられる場合は、白質病変が広汎でも知的機能や脳血流に及ぼす影響は軽度で、長期間の高血圧や多発性ラクナ梗塞を合併した場合ビンスワンガー型脳血管性痴呆を発症する可能性が高いのではないかと考えられた。

画像上ビンスワンガー型脳血管性痴呆と区別できない程の広汎な深部白質病変を有していても、痴呆のない健常高齢者では、臨床所見および脳循環動態はビンスワンガー型脳血管性痴呆とは異なっていた。今回の結果からは血管性痴呆の進展予防のためには高血圧など血管危険因子のコントロールが重要と考えられた。

HMT、MSTのいずれからの解析でも知的機能低下の原因として、MRI所見では深部白質病変が重要であると考えられた。

E. 結論

健常高齢者では、深部白質病変が広汎であっても必ずしも脳血流の明らかな減少はない。しかし、ごく軽度の知的機能低下とはいえ、白質病変は高齢者の知的機能障害を引き起こしていることが示唆された。その頻度が高いことから白質病変の予防や治療の方策を探す努力が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yao H, Yuzuriha T, Koga H, Fukuda K, Endo K, Matsumoto T, Kato A, Uchino A, Ezaki T, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M: Decreased plasma tryptophan associated with deep white matter lesions in elderly subjects.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:100-103,1999

2. 学会発表

八尾博史、杠 岳文、福田賢治、井林雪郎、内村英幸、藤島正敏：健常高齢者における深部白質病変の成因に関する検討。第23回日本脳卒中学会総会 平成10年6月25-26日 札幌
八尾博史、杠 岳文、福田賢治、井林雪郎、内村英幸、藤島正敏：広汎な深部白質病変を有する高齢者の臨床的特徴と脳循環動態に関する検討。第10回日本脳循環代謝学会総会 平成10年11月17-18日 大阪

Yao H, Yuzuriha T, Koga H, Fukuda K, Endo K, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M: Decreased plasma tryptophan associated with deep white matter lesions in non-demented elderly subjects.

24th AHA International Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Feb. 4-6, 1999

Nashville, U.S.A.

G. 知的所有権の取得状況

なし

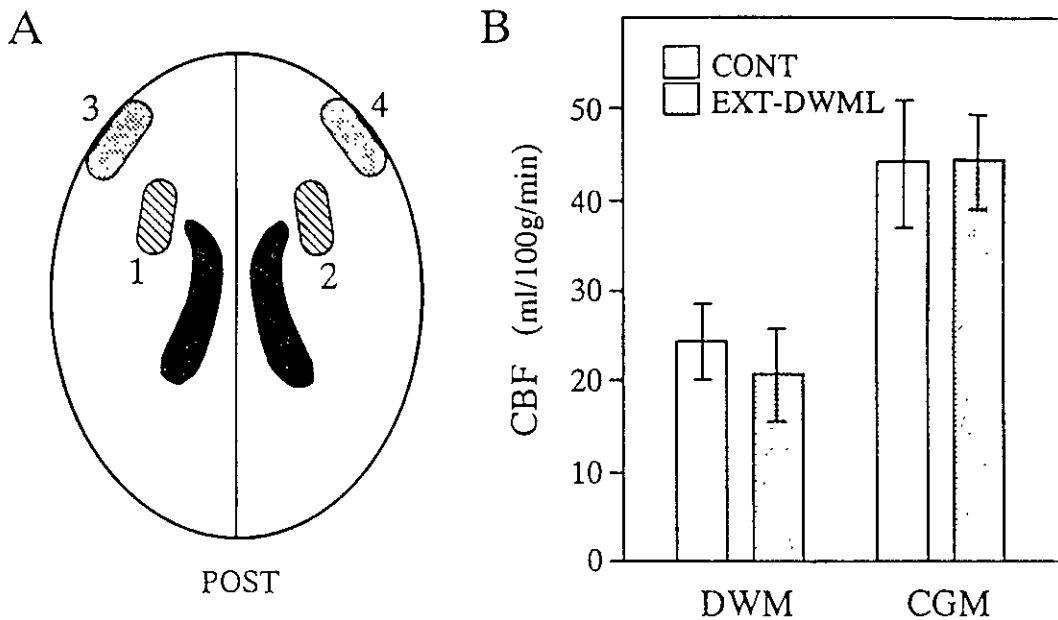


図1 脳血流測定部位と脳血流量

CBF: 脳血流、CONT: 対照群、EXT-DWML: 広汎白質病変群
DWM: 深部白質領域、CGM: 大脳皮質領域

表1 知的機能低下に關与する諸因子 (単変量解析)

	MMSE/HDS-R			MST		
	≤ 32 n=46	≥ 33 n=127	p	≥ 35 n=44	≤ 34 n=129	p
年齢 (歳)	79.2 ± 4.6	75.6 ± 5.7	<0.001	79.3 ± 5.9	75.7 ± 5.3	<0.001
教育歴 (年)	7.4 ± 1.2	8.5 ± 2.0	<0.001	8.1 ± 1.6	8.3 ± 1.9	NS
収縮期血圧	160 ± 26	148 ± 22	0.005	154 ± 24	150 ± 24	NS
拡張期血圧	77 ± 10	75 ± 11	NS	76 ± 11	75 ± 10	NS
脳梗塞*	0.8 ± 1.6	0.3 ± 0.9	0.066	1.0 ± 1.9	0.3 ± 0.6	0.020
深部白質病変**	0.9 ± 0.9	0.5 ± 0.7	0.001	1.0 ± 0.9	0.4 ± 0.7	<0.001

*脳梗塞の個数、**病変の程度 (Fazekas 分類)
値は平均値 ± SD

表2 知的機能低下に關与する諸因子 (多変量解析)

		MMSE/HDS-R			MST		
年齢	(歳)	0.0155	0.0549	0.0312	0.0032	0.0049	0.0030
教育歴	(年)	0.0072	0.0083	0.0066	NS	NS	NS
高血圧	(有無)	0.0193	-	-	0.0667	-	-
収縮期血圧		-	0.0980	NS	-	NS	NS
脳梗塞	(個数)	-	-	NS	-	-	0.0555
脳梗塞	(有無)	NS	NS	-	NS	NS	-
深部白質病変	(程度)	-	-	0.0920	-	-	0.0178
深部白質病変	(有無)	0.0261	0.0227	-	0.0038	0.0015	-

頸動脈狭窄を伴う脳血管障害患者の白質病変と 高次脳機能に関する研究

— CEA術前・術後の高次脳機能に関する検討 —

岡田 靖 (国立病院九州医療センター 臨床研究部、脳血管内科医長)

頸動脈内膜剥離術 (CEA) を施行した13例について、術後の高次脳機能の変化を明らかにする目的で、手術前後でミニメンタルテスト (MMSE)、Kohrs立方体テスト、三宅式言語記銘テストおよびBenton視覚記銘テストを行い、比較検討した。MMSEでは、平均で術前27.8から術後26.3と低下の傾向を認めた。Kohrs、言語記銘には有意な変化は認められなかった。視覚記銘で即時再生において改善が認められた。個々の症例についてみると改善、悪化がいずれもみられ、今後さらに症例を追加して画像・脳血流とともに検討を続ける必要がある。

キーワード：頸動脈狭窄症、頸動脈血栓内膜剥離術、脳虚血、大脳白質病変、高次脳機能

A. 研究目的

昨年度は頸動脈内膜剥離術 (CEA) 適応患者には狭窄側優位に白質病変および無症候性脳梗塞の発現が多くみられ、同時に同側の脳血管反応性の低下例が多いことを報告した。また術前の簡易知能検査の結果は一部の失語症例を除いてほぼ正常範囲であった。しかしCEA術後に高次脳機能に変化がみられるとする報告¹⁾も散見され、改善例においては血流増加が、悪化例については術中の悪影響の関与が予測されるが、これまで明らかにされていない。とくに本邦では高齢者、高血圧合併例が多く、頭蓋内の脳血管障害の合併頻度が高いため、CEAの高次脳機能への影響を明らかにすることは重要である。そこで本年度はCEA適応患者の種々の認知機能について術前・術後の変化を検討し、その変化を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は1996年から1998年までの間に国立病院九州医療センター脳血管内科で脳循環に関する評価を行い、同院脳神経外科でCEAを受けた患者のうち、手術前後で以下の高次脳機能検査を施行し得た13例 (男12、女1、平均年齢67.9歳) である (表1)。右狭窄病変6例、左狭窄病変7例で、11例が高度狭窄例 (NASCET測定法で70%以上) で、梗塞巣は11例に認められたが、基底核を中心としたラクナ梗塞が多く、病変のない無症候例も2例認めた。CEAは全例虚血性脳血管障害の慢性期に施行され、

術後合併症はなかった。これらの症例に術前および術後2週から1ヶ月の間にミニメンタルテスト (MMSE)、Kohrs立方体テスト、三宅式言語記銘テストおよびBenton視覚記銘テストを行った。検査は同一の臨床神経心理士 (言語聴覚士) が術前・術後とも担当した。推計学的評価は検査の評価点を術前と術後でpaired t-testにより行った。

表1. 対象症例の背景

男：女	12：1	危険因子	
平均年齢	67.9歳	高血圧	77%
狭窄側	右6：左7	糖尿病	46%
狭窄度	90~99 5例	高脂血症	54%
	80~89 3例	喫煙	77%
	70~79 3例	血管合併症	
	<70 2例	虚血性心臓病	46%
梗塞病変	11例	ASO	31%
(無症候性)	(2例)	視野欠損、黒内障	31%

C. 研究結果

(症例紹介1) 72歳の男性。軽い右麻痺のあと、頸動脈狭窄を指摘され、当院に手術目的で入院した。左内頸動脈にNASCET法で90%の狭窄を認め、右頸動脈起始部にも中等度狭窄がみられる。MRIでは左基底核に無症候性脳梗塞がみられるほか、両側前頭葉および放線冠を中心に白質病変が散在し、血流シンチでは安静時は両側前頭葉を中心に血流低下がみられ、ダイアモックス負荷では、左大脳半球にみられた血管反応性の低下は術後には改善していた。本例では術前および術後1ヶ月に神経心理学的検査を行い、MMSEで1点(28→29)、Benton視覚記銘テストでは正確数の増加(3→5)と誤謬数の減少(11

→8)、Kohrs立方体テストではIQで9ポイント(95→104)の上昇をみた。患者の自覚的な変化として耳のきこえがよくなり、散歩の際に鳥のさえずりが耳に入るようになったほか、タバコを止める意志が強固なものとなり、朝の目覚めが良くなり、右足のしびれ感が改善したと退院時手記に記されていた。

(症例紹介2) 58歳の男性。左眼の視野障害、右手脱力に物忘れなどが進行性に生じ入院。明らかな梗塞巣はないが、発症7病日MMSEは急性期で18点と低下していた。2ヶ月後の慢性期に行ったMMSEは28点と著明に改善。術後2週ではADLがすべて自立しているものの、MMSE23点と低下、三宅式言語テスト(術前8/10/10から術後5/7/8)、Benton視覚記憶テスト(術前正5誤7→術後正2誤21)、Kohrs立方体テスト(術前76.5→術後69)ともに低下していた。さらに3ヶ月後には再びMMSE28点と改善していた。

そこで今回はCEA患者の術前術後の高次脳機能の変化について13症例を対象に全体で検討した。MMSEでは、5例に術後のポイントの低下がみられ、平均では27.8から26.3と低下の傾向をみとめた(図1、表2、 $P < 0.1$)。しかしKohrs立方体テストは全体で見ると有意な変化はみられなかった(表2)。

図1. CEA前後でのMMSEの変化

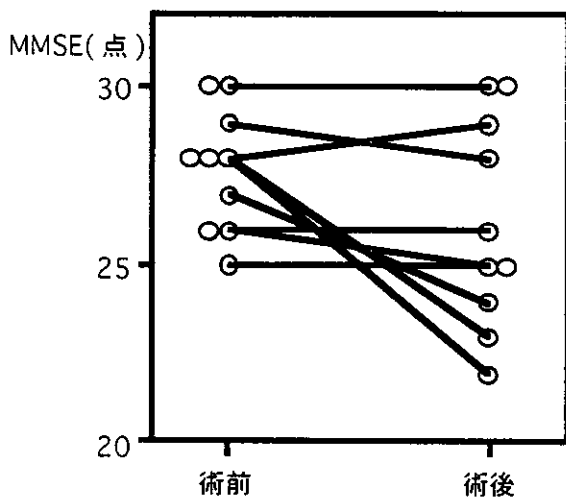


表2. CEA術前後の高次脳機能の変化

検査	CEA前	CEA後	P
MMSE	27.8 ± 1.8	26.3 ± 2.8*	0.08
Kohrs	85.3 ± 16.8	83.5 ± 19.3	0.84

表3. CEA術前後の高次脳機能の変化

三宅式言語記憶検査 (有関係)	CEA前	CEA後	P
1回目	7.5 ± 1.6	7.7 ± 2.0	0.75
2回目	9.6 ± 1.5	9.1 ± 1.4	0.21
3回目	9.9 ± 0.3	9.5 ± 1.0	0.31

表4. CEA術前後の高次脳機能の変化

Benton視覚記憶検査	CEA前	CEA後	P
即時再生 正確数	4.3 ± 1.7	5.5 ± 1.8	0.13
誤謬数	9.9 ± 3.3	7.3 ± 2.8*	0.02
遅延再生 正確数	3.6 ± 1.0	4.0 ± 1.7	0.60
誤謬数	11.4 ± 3.6	12.3 ± 5.9	0.60

三宅式言語記憶検査(有関係)も3回とも有意な変化は認められなかった(表3)。Benton視覚記憶テストではとくに即時再生において、正確数の上昇傾向と誤謬数の有意な減少が認められた(表4)。ただしこれらの変化が前値に比べて25%以上変化した症例は3例のみであった。

D. 考察

これまでの検討から個々の症例では悪化、改善いずれもあり得るものの、全体で見るとMMSEは術後、軽度悪化の傾向を認め、Benton視覚記憶検査(即時)には改善傾向が、Kohrs立方体テスト、三宅式言語記憶検査には明らかな変化は認めなかった。CEAの手術の悪影響については、術中低血圧や微小塞栓が悪化の原因として考えられ、一方、好影響の要因としては、狭窄解除による血流増加と循環改善が予測される。Heyerら¹⁾は112例のCEA患者を対象に術前、術後1週以内、1ヶ月、および5ヶ月後に各種の神経心理学的検査を行い、術後早期には80%の症例で何らかの検査に低下がみられ、一方で60%の症例に別の検査で改善がみられ、慢性期になるにつれ改善例の割合が増加することを報告した。また検査の個別解析では言語記憶テストに術後低下例が多く、行動テストに改善が多いと述べている。われわれの評価では言語記憶テストには変化はなく、むしろ視覚記憶テストに改善がみられ、言語記憶は不変であった。MMSEでは主に計算項目の

悪化がみられた。ただし症例数が少なく推計学的有意差には至っておらず、今後さらに症例を増やしてMRI画像の変化および脳血流の変化とともに検討を続ける必要がある。

E. 結 論

CEA患者では、個々の症例で術後の高次脳機能の変化に差異がみられる。術後早期（2週～1ヶ月）に簡易知的機能の軽度悪化例が経験されたが、動作性試験や視覚記銘テストに改善例もあり、さらに症例を追加して画像・脳血流の変化とともに検討を加える必要がある。

F. 文 献

1) Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, et al : Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. Stroke 29 : 1110-1115, 1998.

G. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表なし

研究協力者

岸川和裕（国立病院九州医療センター脳血管内科）
荒川修治（国立病院九州医療センター脳血管内科）
井上 亨（国立病院九州医療センター脳神経外科）
安森弘太郎（国立病院九州医療センター放射線科）
橋田幸枝（長尾病院 言語治療科）
堀尾知子（長尾病院 言語治療科）

脳血管性病変の加齢性変化を促進する危険因子に関する研究

分担研究者 小林祥泰 島根医科大学第3内科教授

無症候性病変を含む脳血管性病変に対する危険因子の意義について、脳ドック受診健常成人 1627 名 (27~81 才、平均 56.9 ± 8.5 才)、地域脳検診受診健常高齢者 242 名 (65~91 才、平均 74.9 ± 6.3 才) および脳卒中入院患者 225 名 (26~93 才、平均 81.0 ± 4.2 才) を対象として検討した。無症候性脳梗塞や側脳質周囲高信号域(PVH)などの無症候性脳血管性病変は、加齢とともに増加し、無症候性脳梗塞には高血圧と年齢の関与が、PVH には加齢の関与が重要と考えられた。高血圧、糖尿病、喫煙などの危険因子は、壮年から初老期において意義が高く、75 才以上の高齢者では、これらの危険因子としての意義は異なっていると考えられた。

A. 研究目的

脳ドックや種々の検診において、脳血管障害の既往がなく明らかな神経症状が認められなくても、無症候性脳梗塞や側脳室周囲高信号域(PVH)などの MRI 上の異常所見を発見される機会が増加している。これら無症候性の MRI 所見は、脳動脈硬化の反映と考えられており、症候性脳梗塞の発症を予見する所見とも考えられる。一般に脳梗塞あるいは脳動脈硬化の危険因子として、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などが日常臨床において重視され、それらの是正によって、脳血管障害の予防が図られている。しかしながら、高齢者においてもそれらの危険因子が壮年層と同様な意義を有するかは不明であり、無症候性脳梗塞や PVH とそれらの危険因子との関連も不明な点が多い。脳血管性病変を促進すると考えられる因子の年齢による違いを、壮年層を中心とした検診受診者、70 才代を中心とした健常高齢者および脳卒中を発症して入院した患者のそれぞれ背景の異なる 3 群について検討し、脳血管性病変形成への関与について検討した。

B. 研究方法

対象は、脳ドック受診者、高齢者検診受診者および脳卒中入院患者である。脳ドック群として、島根難病研究所で行っている脳ドック受診者のうち、脳卒中などの脳疾患既往がなく神経学的に異常のない健常成人 1627 名を、健常高齢者群として地域脳検診を受診した 242 名を対象とした。また、脳卒中群として、脳血管障害急性期に島根医大第 3 内科に入院した 225 名を調査対象とした。脳ドック群は、平均年齢 56.9 ± 8.5 才で、50 才代を中心とする比較的若い世代を中心とする集団である。健常高齢者群は、老人会やゲートボール協会、老人ホームなどの関連で脳検診を受診した 65 才以上の高齢者で、平均年齢 74.9 ± 6.3 才である。前 2 群は高齢にもかかわらず社会的活動に積極的に参加している集団であり、老人ホーム群も ADL の自立した元気な集団である。脳卒中群は、脳梗塞あるいは脳出血で当科入院した 26 才から 93 才、平均年齢 81.0 ± 4.2 才の患者である。脳ドック群、健常高齢者群、脳卒中群の 3 群について、危険因子を中心とする背景を比較検討し、それぞれの集団の持つ特徴を明らかにすることに

よって、危険因子の加齢による意義づけを明確にすることを目的とした。また、無症候性脳梗塞および PVH の評価を行ない各種危険因子の寄与率を算出した。

MRI は、脳ドック群および健常高齢者群については、シーメンス社製 0.2 テスラ永久磁石型を用いて撮影した。脳卒中群では、ジェネラルエレクトリクス社製 1.5 テスラ超伝導磁石型を用いた。無症候性脳梗塞は、原則として 3mm 以上の T2 高信号かつ T1 低信号の限局性病変とした。脳室周囲高信号域(PVH)は、0~4 度に分類し 3 度以上を明らかな PVH と判定した。動脈硬化の危険因子として、問診により高血圧既往歴、糖尿病既往歴、喫煙歴(喫煙指数:1 日の喫煙本数×喫煙年数が 200 以上)、飲酒歴(日本酒 3 合/日相当以上)、脳卒中家族歴を確認した。また、心電図、血清脂質、空腹時血糖を測定した。

脳卒中の病型は、アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓、脳出血にわけて検討した。Artery to artery embolism が疑われる例は、アテローム血栓性梗塞に分類した。

C. 研究結果

1)年齢別にみた危険因子の保有率

脳ドック群においては、高血圧の既往と、高血圧に関連した動脈硬化の反映と考えられる心電図虚血性変化および眼底の動脈硬化性変化は年齢とともにその保有率が増加した。しかし、中性脂肪高値を有するものの比率は、高齢になるにしたがって減少していた(表 1)。

表1. 脳ドック群の年齢別危険因子保有率

年齢	<50	50-64	65-74	75≤	
n	205	1150	229	43	p値
男性比率	68%	55%	59%	74%	0.0008
高血圧	11%	29%	37%	47%	0.0001
糖尿病	3%	9%	8%	7%	N.S.
TC≥220	22%	37%	31%	28%	N.S.
TG≥180	12%	11%	8%	0%	0.0452
HDL≤35	8%	8%	7%	9%	N.S.
脳卒中家族歴	47%	55%	56%	44%	N.S.
喫煙歴	27%	29%	30%	30%	N.S.
飲酒歴(3合≤)	2%	3%	3%	2%	N.S.
心電図虚血変化	6%	9%	16%	23%	0.0001
眼底動脈硬化	2%	9%	18%	25%	0.0001

健常高齢者群においては、高血圧や糖尿病、脳卒中家族歴を有するものの比率は、高年齢群において低下していたが、統計学的には有意なものではなかった。中性脂肪の高値なものの割合は、高齢になるにしたがって、脳ドック群と同様に有意に低下した(表 2)。

表2. 健常高齢者群の年齢別危険因子保有率

年齢	65-74	75-84	85≤	
n	125	99	18	p値
男性比率	52%	50%	39%	N.S.
高血圧	40%	38%	22%	N.S.
糖尿病	11%	4%	0%	N.S.
TC≥220	22%	20%	28%	N.S.
TG≥180	19%	8%	0%	0.022
HDL≤35	25%	23%	6%	N.S.
脳卒中家族歴	31%	32%	6%	N.S.
喫煙歴	40%	28%	29%	N.S.
飲酒歴(3合≤)	10%	3%	0%	N.S.
心電図虚血変化	20%	16%	28%	N.S.

脳卒中群では、高血圧、糖尿病および喫煙の保有率は、高齢発症になるにしたがって有意に低下した。しかし、心房細動の保有率は、高齢になるにしたがって有意に増加した。(表 3)

表3. 脳卒中群の年齢別危険因子の保有率

年齢	≤64	65-74	75≤	p値
n	57	92	76	
男性比率	84%	72%	69%	N.S.
高血圧	73%	70%	55%	0.0654
糖尿病	40%	32%	19%	0.0425
TC≥220	13%	17%	6%	N.S.
TG≥180	8%	3%	5%	N.S.
HDL≤35	2%	1%	0%	N.S.
脳卒中家族歴	43%	45%	55%	N.S.
喫煙歴	78%	54%	49%	0.0039
飲酒歴(3合≤)	13%	2%	3%	0.0139
心筋梗塞等	9%	16%	17%	N.S.
心房細動	7%	16%	28%	0.0094

2) 脳ドック群と健常高齢者群における年齢別の無症候性脳梗塞の頻度 (図1)

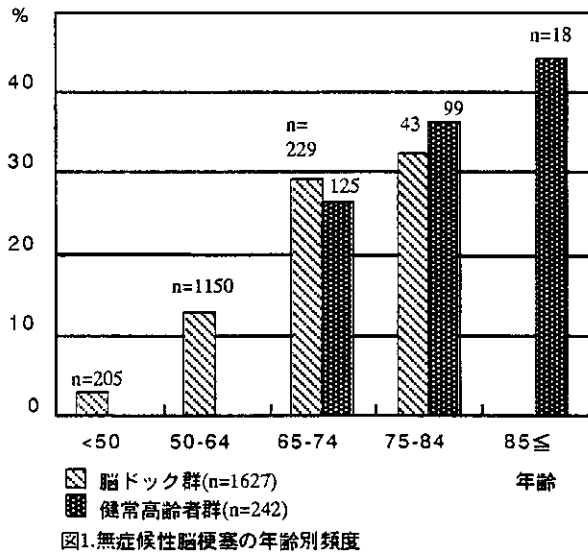


図1. 無症候性脳梗塞の年齢別頻度

MRI 上捉えられる無症候性脳梗塞の頻度が、加齢とともにどう推移するかを検討した。脳ドック群、健常高齢者群ともに加齢とともにその頻度は増加したが、65才程度を境にして、無症候性脳梗塞を有する比率が著しく増加することが示唆された。

3) 脳卒中群における年齢別の各脳卒中病型の頻度 (図2)

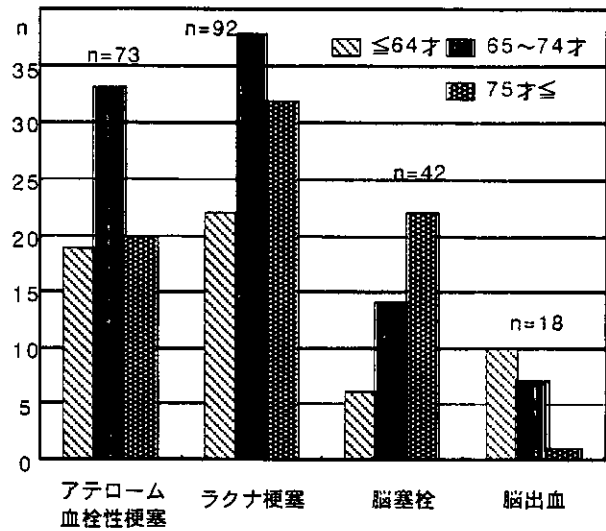


図2. 年齢別脳卒中病型

脳卒中群において、年齢群ごとの各病型の実数を示す。脳塞栓症が加齢とともに増加していることが特徴的と思われた。

4) 危険因子の無症候性脳梗塞および PVH に対する寄与率

脳ドック群と健常高齢者群において、無症候性脳梗塞と PVH に対する危険因子の関与をロジスティック多変量解析を用いて検討した。独立変数には、年齢、高血圧既往、糖尿病既往、喫煙指数 200 以上の喫煙歴の有無、高脂血症の有無、1日3合以上の飲酒習慣の有無、年齢を用い、さらに脳ドック群においては眼底の動脈硬化性変化の有無(KW IIa 以上)も独立変数に加えて検討した。

脳ドック群における無症候性脳梗塞に対するオッズ比は、高血圧既往が 2.92 倍 (95%信頼区間: 2.16-3.94; $p<0.0001$) と最も高く、眼底の動脈硬化所見が 2.06 (95%信頼区間: 1.38-3.06; $p=0.0004$) 年齢のそれは 1.08 倍 (95%信頼区間 (CI): 1.06-1.16; $p<0.0001$) と比較的弱いものにとどまっていた。PVH に対する危険因子の関与は、オッズ比で高血圧 3.17 倍 (95%CI: 1.78-5.64; $p<0.0001$)、年齢 1.16 倍 (95%CI: 1.11-1.20;

p<0.0001)であった。無症候性脳梗塞、PVH とも高血圧の関与が重要であった。

健常高齢者群では、無症候性梗塞に対し高血圧が 2.48 倍 (95%CI:1.26-4.86; p=0.008) の相対危険度であることは脳ドック群とかわらなかったが、PVH に対しては、年齢のみが 1.13 倍 (95%CI:1.11-1.20; p=0.0004) と軽度の関与を示したのみであった。

5)脳卒中病型別にみた危険因子の保有率についての検討(75 才以上の高齢発症群と 75 歳未満で発症した群の比較、図 3)

高齢者が対象として比較的多く含まれる健常高齢者群および脳卒中群においては、高血圧、糖尿病、喫煙などの危険因子の保有率は、75 才以上の高齢者においては低下していることから、75 才以上で脳卒中を発症した群と 75 才未満で発症した群では、保有する危険因子の内容が異なる可能性があると考え、75 才を境にして年齢毎の危険因子保有率について検討した。また、アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓の各病型において、発症年代の違いによる危険因子の保有率を検討した。統計学的な有意差の認められたのは、アテローム血栓性梗塞では喫煙、ラクナ梗塞では脳卒中の家族歴、心原性脳塞栓では多量飲酒のみであった。アテローム血栓性梗塞については、喫煙者が 75 才未満発症群において有意に多かった。喫煙の危険因子としての意義は比較的若い年代で強く、75 才以上の高齢における積年の効果はあまり重要ではない可能性が考えられた。ラクナ梗塞においては脳卒中の家族歴を有するものが高齢群で有意に多かった。心原性脳塞栓においては 1 日 3 合以上の多量飲酒が、75 才未満発症群において有意に高かった。脳卒中病型の年代別の検討では、脳塞

栓は高齢になるにしたがって増加しており、心房細動などの基礎疾患の加齢による増加との関連が示唆されたが、若い年代では、飲酒による心房細動の誘発による影響等も推察された。

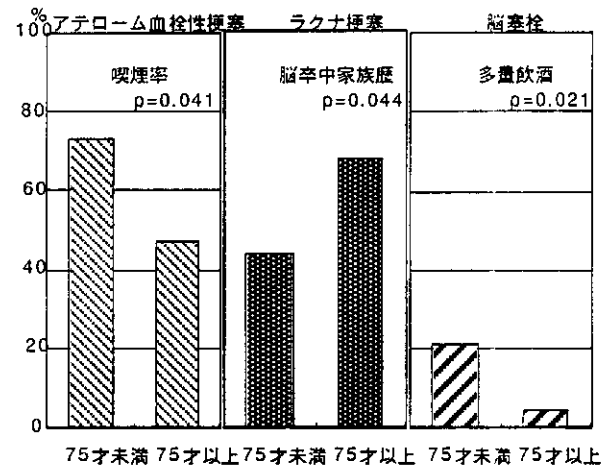


図3. 病型別年齢別の危険因子保有率

D. 考察

無症候性脳梗塞の保有率は CT、MRI、剖検例などによる報告で平均 10%から 38%程度であると言われている。報告による頻度の開きは、診断方法の感度の問題に加え、対象の年齢による影響が強く作用していると考えられる。一般に、高齢者においては無症候性脳梗塞の頻度は比較的高率で、年齢が増すにつれてその割合も高くなる。Copenhagen stroke study では、54 才以下で 16%、55-64 才で 22%、65-74 才で 30%、75 才以上で 33%と年齢が上がるにつれて増加し、平均 29%であった。また、久山町の剖検による報告では、全体の頻度は 12.9%である。我々の検討では、65 才未満の 10%程度に比し、65 才以上では 30%強と、健常成人における頻度は 65 才頃から急激に増加していた。さらに 75 才以上、85 才以上とかなりの高齢者においてもその頻度はゆるやかに増加していることがわかった。

脳卒中の発症年齢毎にみた危険因子の検討では、高血圧、糖尿病、喫煙は、高齢になるにしたがってその保有率は低下していた。高齢発症の脳卒中では、それらの危険因子としての重みは、壮年から初老期とは異なる可能性が示唆された。また、健常高齢者群でも、統計学的な有意差を呈するには至らないが、高血圧、糖尿病、喫煙、多量飲酒は、75才以上、85才以上と年齢がすすむにつれて減少していた。今回の検討の健常高齢者は、高齢にもかかわらず社会的活動に積極的に参加できる健康状態を維持できている人々であり、社会的活動にも参加し元気に長寿を全うできる人は、結果として、危険因子を持つことの少ない人と言えるかもしれない。

無症候性脳梗塞に対する危険因子は、症候を呈する脳梗塞の危険因子と内容的に同等であるとする報告もあるが、その重みは一様ではないと思われる。Copenhagen stroke study では高血圧と加齢が、Ricci らの報告では、高血圧、男性および心電図上の虚血性変化が関与していたとされており、これらの大規模な疫学調査に共通して上げられる因子は、高血圧と加齢である。我々の検討でも、高血圧の既往、加齢が無症候性脳梗塞に対する独立した危険因子と考えられた。PVH に関しては、高齢者では高血圧の相対危険度は有意なものではなくその意義は壮年に比べて低いものと考えられた。Copenhagen stroke study の CT による検討では、Leukoaraiosis には、年齢のみがその生成に寄与する唯一の有意な要素で、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患等は関連しなかったと報告されている。PVH との関連では加齢が最も重要な寄与因子であると思われる。今回の検討は横断的なものであり、無症候性脳梗

塞や PVH などの脳血管性病変が将来的な脳梗塞の予兆となりうるかについてや、もしなるとすればどのような要素が無症候性から症候性への移行を促進するものになりうるかについては、十分な検討はできなかった。しかし、脳卒中や無症候性脳血管病変の加齢による変化をある程度たどることができたと考える。高血圧、糖尿病、喫煙などの脳卒中の危険因子は、壮年から初老期において意義が高く、75才以上の高齢者では、これらの頻度はむしろ低下しており、危険因子としての意義は異なっていると思われた。PVH や無症候性脳梗塞などの無症候性脳血管性病変の危険因子としては、高血圧と加齢が重要であると思われた。

E. 結論

脳卒中の危険因子は壮年から初老期において意義が高く、75才以上の高齢者では危険因子としての意義は異なっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

S.Kobayashi, K.Okada, H.Koide, H.Bokura, S.Yamaguchi: Subcortical Silent Brain Infarction as a Risk Factor for Clinical Stroke. Stroke 28:1933-1939, 1997.

H.Bokura, S.Kobayashi, S.Yamaguchi: Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces : a magnetic resonance imaging and pathological study. Journal of Neurology 245:116-122,1998.

S.Kobayashi: Clinical diagnosis of silent cerebrovascular diseases. Asian Medical Journal 41:261-267, 1998.

2. 学会発表

小林祥泰, 岡田和悟, 須山信夫, 脳ドック受診者における 1997 年度脳卒中発症調査, 第 7 回日本脳ドック学会総会, 1998.6.11

西勝久, 小林祥泰, 山口修平, 社会的環境因子が健常高齢者の認知機能の経年変化に与える影響, 第 40 回日本老年医学会学術集会, 1998.6.17

小林祥泰, 脳検診における無症候性脳血管障害, 第 40 回日本老年医学会学術集会, 1998.6.17

小林祥泰, 高血圧と無症候性脳梗塞, 第 23 回日本脳卒中学会総会, 1998.6.25

足立智英, 岡田和悟, 山口修平, 初発脳梗塞例における無症候性脳血管性病変の検討, 第 23 回日本脳卒中学会総会, 1998.6.26

小林祥泰, 脳ドックにおける無症候性脳梗塞, 第 39 回日本脳ドック学会, 1998.8.27

G. 知的所有権の取得状況

特になし

研究協力者

山形真吾

厚生省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

Fast FLAIR 画像上虚血性病変とされる無症候性白質病変の病理学的検討

分担研究者 福内 靖男 慶應義塾大学神経内科 教授

研究要旨 fast FLAIR 法で無症候性脳梗塞と考えられる病変の病理学的所見に関して検討した。対象は明らかな神経疾患を有さず、生前に施行された頭部 MRI fast FLAIR で無症候の虚血性病変と考えられる白質高信号を呈する患者とした。その結果 fast FLAIR 法で高信号を呈した部位に一致して、大脳白質の髄鞘の淡明化、グリオースシス、血管周囲腔拡大を認めた。また T2 強調画像と比較してもより明瞭な画像を得ることができた。さらにこの病変に隠れた小梗塞も fast FLAIR 法で検出できる場合があり、白質の虚血性病変を検討するうえで有用な撮像法と考えられた。

A. 研究目的

頭部 MRI にて無症候性脳梗塞と考えられる病変を認めることはしばしば経験される。従来は主に MRIT2 強調画像およびプロトン密度強調画像を用いて診断され、特に T2 強調画像で高信号を呈する病変を無症候性脳梗塞と診断することが多かった。また画像所見とその病理学的所見に関しては、多くの検討がなされてきた。一方近年新しい撮像法として fast fluid attenuated inversion recovery (fast FLAIR) 法が施行されることも多くなった。fast FLAIR は液体からの信号を抑制することで、虚血病変の検出に優れた撮像法とされている。しかし fast FLAIR で高信号を呈し、虚血性病変と考えられる白質病変の病理学的所見に関する検討はない。平成 10 年度はこの病変に関して病理学的に検討した。

B. 研究方法

今回の検討では 3 例が対象となった。いずれも明らかな神経疾患を有さず、生前に偶然施行された頭部 MRI fast FLAIR で無症候の虚

血性病変と考えられる白質高信号を呈した患者とした。MRI は死亡前 3 ヶ月以内に施行されたものを用いた。MRI 上白質の高信号病変と同一面で病理標本を作製した。MRI 断面と標本が一致しない場合は、追加で切片を作成した。染色は HE 染色または HE-LFB 染色を用いた。

C. 研究結果

症例 1 : 89 歳女性。脳室前角および後角周囲の白質高信号域(caps)は髄鞘の淡明化、血管周囲腔拡大、グリオースシスが主体で小動脈には高血圧性変化も認めた。Caps の中に fast FLAIR にて 5mm 程度の小病変が数個認められ、病理学的には小梗塞であった。しかしこの病変は T2 強調画像では検出できなかった。脳室周囲に沿った薄い高信号病変（いわゆる rims）は脳室上衣下のグリオースシスであった。基底核・視床は両側ともに点状の低信号域と一部高信号域を認めたが、病理学的にはすべて血管周囲腔の拡大であった。

症例 2 : 66 歳男性。症例 1 と同様に caps