

平成11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

主任研究者

藤島 正敏 九州大学大学院医学系研究科病態機能内科学教授

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 九州大学大学院医学系研究科 病態機能内科学教授

班研究参加施設の共同研究により、大脳深部白質病変の危険因子として、血中ホモシステイン高値が関与する可能性が見い出された。また、血中トリプトファン低値が大脳深部白質病変に、*p22 phox* C242T遺伝子多型のT alleleが虚血性脳血管障害の新しい危険因子になりうることも示された。白質病変の存在は、軽度の時点から皮質の循環障害を伴い、進行すると認知機能障害を生じるが、これには皮質の血流低下が関与することが示唆された。また、白質病変の進行には、同部の虚血が先行する。高度頸動脈病変の存在によって高率に白質病変を合併するが、頸動脈内膜剥離術前後の変化は少ない。主幹脳動脈レベルの減圧機構が加齢により影響を受けることが小動物において示され、白質病変につながる細動脈での脳循環自己調節障害の一因となる可能性が考えられた。

〔研究組織〕

- 藤島正敏（九州大学大学院医学系研究科
病態機能内科学教授）
- 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と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。この目的を達するために、以下の3つのアプローチによって検討を行った。まず第一に、大脳深部白質病変発生ならびに進展に寄与する因子を、危険因子などの臨床的背景の解析から明らかにすることを試みた。このため、本年度は共通のプロトコールを作成して、本研究班に参加する全ての施設において、頭部MRIで評価した大脳深部白

質病変に関する症例登録を行った。このデータをもとに大脳深部白質病変と危険因子などの臨床的背景の関連についての解析を行った。さらに、登録した患者を対象に前向き調査による検討も進めている。また、内村は、佐賀県神埼郡脊振村在住の40歳以上の一般住民を対象として脳MRI検査を行い、大脳深部白質病変と知的機能の進展に寄与する因子について検討を行った。

第二のアプローチとして、藤島や峰松、山之内らは、大脳深部白質病変を有する健常者や患者における脳循環代謝諸量の検討を脳血流シンチ (SPECT) やポジトロンCT (PET) などを用いて行った。とくに峰松は、詳細な認知機能検査を行い、大脳深部白質病変の脳循環代謝と認知機能の関連についても検討を加えた。また、岡田は、主幹脳動脈病変が深部白質病変の原因になり得るとの仮説のもとに、頸動脈病変を有する患者で内膜剥離術 (CEA) を施行した例を対象にして、白質病変の術前後の変化を追跡調査した。

また、第三のアプローチとして、大脳深部白質病変に関しての遺伝学的ならびに実験的検討も進めた。福内は、深部白質病変の出現を遺伝子レベルから検討するため、活性酸素の産生と密接な関連を有するNADPHの遺伝子多型に注目して、虚血性脳血管障害との関連を解析し、小林は、脳血管の自己調節機構と白質病変の発症機序との関与に注目して、小動物を用いた脳動脈血管内圧と加齢による変化に関する詳細な解析を行った。

C. 研究結果

①協同研究：当研究班の各所属施設において、共通プロトコールの基準 (年齢60歳以上かつ高血圧を有し、ラクナ梗塞以外の病変を認めない) を満たして新たに登録された患者総数は67例で、そのうち大脳深部白質病変を認めたものは45例、白質病変のないものは22例であった。白質病変の有無による背景因子の比較では、血中ホモシステイン値が、白質病変群で有意に高値であった (13.3 ± 1.0

$\mu\text{mol/L}$ vs 9.8 ± 1.0 , 平均値 \pm SE)。大脳白質病変と背景因子との関係を多変量解析で検討すると、血中ホモシステインのみが白質病変と有意に相関していた。また、知的機能検査の一つである Mini-mental state examination (MMSE) に対しても、血中ホモシステインのみが多変量解析で有意な相関を示していた。

②健常高齢者の大脳白質病変の成因に関する検討 (内村)：佐賀県神埼郡脊振村在住の40歳以上の一般住民385例 (男121例、女264例、平均年齢67.2歳) のうち、深部白質病変は132例 (34.3%) に認められた。深部白質病変を有する群はない群に比し、高年齢であり、高血圧の頻度が高く、総コレステロールが高値であった。また血中トリプトファン濃度は低値 (54.5 ± 10.2 vs. $57.7 \pm 9.1 \mu\text{mol/L}$, 平均値 \pm SD) であった。以上の諸因子はロジスティック回帰分析でも独立して深部白質病変と関連があった。また、深部白質病変の程度が点状・癒合性・広汎と高度になるにつれて高年齢となり、高血圧・脳梗塞の合併頻度は増加し、逆に血中トリプトファン濃度は低下した。

③初期大脳白質病変の脳循環代謝に関する研究 (藤島)：頭部MRI (T2強調画像) で、Fazekas の分類の grade 1 あるいは2に相当する軽度の大脳深部白質病変を有する症例 (男5例、女2例、平均年齢52歳) のPET で測定した脳循環代謝諸量を、白質病変のない対照群 (男2例、女4例、平均年齢55歳) と比較すると、脳血流量 (CBF)・酸素摂取率 (OEF)・脳酸素代謝量 (CMRO_2) は、局所および半球平均ともに有意差は認められなかったが、白質病変を有する患者の局所脳血液量 (CBV) は、対照群に比し前頭葉・頭頂葉・側頭葉などの大脳皮質および線条体・尾状核などの深部灰白質で有意に増加していた。多変量回帰分析でも、白質病変は、前頭葉ならびに側頭葉のCBV増加と有意に相関していた。

④白質病変と知的機能に関する研究 (峰松)：年齢60-70歳で高血圧があり、有意な主幹脳動脈病変を合併しない13例 (男10例、女3例、平均63歳) を対象に、白質病変の重症度を、MRI T2強調画像で判定し、Fazekasの分類 grade 0-1 の白質病変 (-)群6例 (平

均年齢 61歳) と、grade 2-3 の白質病変 (+) 群 7 例 (平均年齢 65歳) の 2 群に分け、認知機能 (MMSE と SKT: Syndrom Kurz Test) と局所脳血流量 (安静時およびacetazolamide 負荷時のSPECT検査) を比較検討した。MMSEの総得点は両群とも平均28点であったが、SKTの総得点は白質病変 (+) 群 5.2点、白質病変 (-) 群 1.3点と、白質病変 (+) 群が有意に高く、軽度の認知機能障害があると判断された。安静時局所脳血流量は、深部白質および皮質のいずれも、白質病変 (+) 群では有意に低下していた。一方、acetazolamide 負荷前後の局所脳血流量変化率には、両群間に有意差はなかった。SKTの総得点と安静時局所脳血流量は皮質において有意の逆相関があり、なかでも前頭葉との相関係数が最も高かった。

⑤血管性白質障害の病態生理に関する研究 (山之内): MRI T2強調画像上白質に広範な高信号領域を認め、高血圧があり、明らかな神経症状を欠くか極めて軽い 5 例 (年齢 70.4±6.3 歳) を対象とし、PET とMRIを施行後、最低 3 年間経過観察した。うち 3 例についてはPETの再検査を行った。測定結果は正常対照 5 例 (年齢 67.6±5.5歳) と比較し、PET とMRIのパラメータをコンピュータ上で 3 次元的に重ね合わせて対応関係を調べた。白質高信号領域の辺縁部では CBF の低下に対して CMRO₂ の低下は軽く、その結果OEFが上昇して misery perfusion を呈しているところがみられた。これに対し、白質病変の中央部では CBF、CMRO₂ はともに低下しており、OEF は正常かむしろ低下していた。一方 CBV は白質の辺縁部で増加しているが中央部ではさらに増加する傾向がみられた。5 例のうち 1 例はリスクの管理を行ったにも関わらず進行性に悪化し、初回の検査で OEFが上昇していた辺縁部に白質障害が広がっていることが判明した。

⑥頸動脈狭窄を伴う脳血管障害患者の白質病変に関する研究 (岡田): 頸動脈の高度狭窄か潰瘍病変に対してCEAを受けた55例 (男53、女3、平均年齢69歳) を対象に、術前および術後1カ月目にSPECTを行った。また1年以上の経過を観察しえた31例 (男29、女

2、平均年齢69歳) について脳実質病変の評価を行った。脳血流シンチでは術前に安静時低灌流がみられたものが53%で、術後31%までに改善した。さらに acetazolamide 負荷による脳循環予備能の低下は術前は33%にみられたが、この全例で術後に改善がみられた。白質病変の長期変化検討をした例では、術前の深部白質病変は94%にみられ、punctate のタイプが大部分 (90%) であった。片側優位性白質病変は55%にみられた。さらに1年間の経過中白質病変の有意な増加を示した例は認められず、2例においてのみ白質病変の大きさの変化がみられた。

⑦NADPH oxidase p22 phox遺伝子多型の解析に関する研究 (福内): 虚血性脳血管障害患者(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作) 226 例 (年齢 58±8 歳) と年齢、性別を一致させた健常者 301 例 (年齢 59±4 歳) より末梢血採血を行い、PCR 法によりNADPH oxidase p22 phox 遺伝子のexon4を増幅し、C242T遺伝子多型を解析した。虚血性脳血管障害患者においてCC型、CT型+TT型はそれぞれ177 名 (78.3%)、46+3 名 (21.7%)で、健常者の261 名 (86.7%)、38+2 名 (13.3%) と比較し、CT+TT型を有する頻度が有意に高値であった。病型別の検討では、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作においてそれぞれオッズ比は、2.22 (p=0.015)、1.71 (p=0.046)、1.37 (p=0.306)であった。また、他の危険因子を含めたロジスティック回帰分析においても有意差を認めた(p=0.02)。

⑧脳血管性白質病変と脳血管自己調節機構の関連についての研究 (小林): 雄 Sprague-Dawley ラットを用い、12-13週齢 (n=5)、20-21週齢 (n=5) の二群に分け、マイクロプレッシャー法にて遠位部中大脳動脈の血管内圧を測定した。全身平均血圧は両者に有意差は認められなかった。一方、14週における遠位部中大脳動脈血管内圧は76.0mmHg、20週における遠位部中大脳動脈血管内圧は89.0mmHgと有意差を認め、体重の増加および加齢的变化により全身血圧がほぼ一定であるにも関わらず、同じ部位での血管内圧が変化していることが示された。また全身血圧の

変動を考慮し、全身平均血圧に対する遠位部中大脳動脈血管内圧の比について検討してみると、14週で0.749、20週で0.843と有意差を認めた。

D. 考察

①研究班に所属する全ての施設で、共通プロトコールに則った患者登録を行い、その背景因子や危険因子を大脳深部白質病変や知的機能との関係で検討したところ、白質病変の存在と血中ホモシステイン濃度高値との間に有意な相関関係が得られた。血中ホモシステインは、最近、動脈硬化の新たな危険因子の一つとして注目されているが、大脳深部白質病変との関係を明らかにしたのは、本研究が初めてである。さらに、本研究では、血中ホモシステイン濃度が、MMSEを指標とした知的機能と負の相関関係にあることも明らかにした。血中ホモシステイン濃度と認知機能障害との関連も示唆されており、神経細胞障害が一義的であるのか、あるいは血管病変に基づく脳循環障害によるものかは、今後の検討課題である。現在、今回登録した患者の経過観察を行っており、白質病変や知的機能の推移をさらに検討することで、両者の関係やその成立機序に関する新たな知見が得られることが期待される。

②健常高齢者の白質病変の成因として加齢が重要であることが再確認され、血管危険因子以外の要因として血中トリプトファン低値が深部白質病変に関連するという新知見を得た。初年度の結果からは明らかではなかったが、高血圧など血管危険因子もやはり深部白質病変の成因として働いていることが示唆された。加齢や高血圧以外では、これまでに深部白質病変と血液凝固関連物質(フィブリノーゲンとVIIc因子)の増加や、抗酸化物質であるビタミンEの減少との関連が報告されているが、深部白質病変の成因に関する研究は少ない。血中トリプトファン濃度が低値である理由やどのような機序により白質病変をもたらすのかはまったく不明と言わざるを得ない。今後この点に関してさらに検討を進める必要がある。

③Fazekas分類で1-2の軽度の大脳白質病変を有

する患者では、PETで測定した脳血流量には変化が認められないが、大脳皮質や深部灰白質の局所脳血液量の有意な増加が認められ、とくに前頭葉や側頭葉では、年齢や他の動脈硬化の危険因子の影響を考慮しても有意な増加を示していた。局所灌流圧が低下すると、血管の拡張が生じ脳血液量が増加することが判明しており、今回の大脳深部白質病変を有する症例での脳血液量の有意な増加は、大脳皮質ならびに深部灰白質に灌流圧の低下に伴う代償的な血管拡張が生じていること、また、白質のみの障害ではなく、大脳皮質にも循環障害が起こっていることを示唆している。血管病の危険因子を有する患者にみられる深部白質病変は、早い段階の脳循環障害を反映している可能性があり、さらに循環障害が進行すれば、脳梗塞や知的機能障害が顕在化するものと予想される。

④高血圧合併例で、主幹脳動脈病変のない例を対象として、大脳白質病変と認知機能、および脳循環予備能に関するprospectiveな研究を行った結果、高度白質病変例では、MMSEが正常であるにも関わらず、SKTで認知機能障害が検出された。MMSEでは判定されない程度の軽い認知機能障害であっても、SKTにて明瞭に捉えることが可能であることが示された。また、SKTの総得点と安静時局所脳血流量は皮質(とくに前頭葉)において有意の逆相関があるという結果を得たが、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他の研究成績とも一致する。今後、白質病変の臨床的意義をさらに明らかにするためには、関連する危険因子や血管病変をマッチさせた上で、白質病変の重症度別に、軽度の変化に鋭敏な認知機能検査や空間分解能に優れた脳循環代謝測定法を用い、長期にわたる追跡が必要と思われる。

⑤PVHの辺縁部でOEFの上昇がみられたことから、PVHの出現に白質の虚血が関与している可能性が示唆された。このことは、PVHが経過とともに拡大した症例のOEFの変化によっても裏付けられた。一方、MRI T1画像が低信号となっておらず、画像

診断上梗塞ではないことが確認されるPVHの中央部において血流、酸素代謝がともに低下していることは、この領域である程度の細胞障害が既に生じていると考えられる。しかし、PVH中央部のCBVの増加は虚血状態と考えられる辺縁部よりもさらに高度であり、PVH中心部における組織障害の原因が単純な虚血のみではないという可能性も考えられる。今後の症例の積み重ねと、病理所見との詳細な対比が必要となろう。

⑥これまでの検討から頸動脈狭窄の狭窄度と脳循環障害の関係は指摘されていたが、本邦においては、高度狭窄例が少ないために十分な検討はなされていなかった。今回の検討で、厳密なNASCET法による計測に基づいたCEA対象症例では、約1/2の症例に脳血流の低下が、また約1/3の症例に脳循環予備能の低下が認められることが明らかになった。これらの症例の脳循環予備能は手術によって改善しており、潜在的な血流不全が長期に持続することが理解される。無症候性脳虚血病変については、今回1年後の長期観察例についての梗塞、白質病変の変化を検討したが、明らかな増加を認めなかった。病変の大きさが変化した例についてもスライスレベルの差異、急性期以降の病巣変化である可能性があり、今回明らかにできなかった。しかしCEA手術前後で、少なくとも通常のT1、T2強調画像では大脳白質病変の増加、あるいは片側優位性の増強などの変化はみられなかった。今後はdiffusion MRI等も加えて検討する必要がある。

⑦NADPH oxidase *p22 phox*のC242T遺伝子多型のT alleleの頻度は、健常者に比べ虚血性脳血管障害患者において、アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞・一過性脳虚血発作の順に高い傾向が認められた。さらに、ロジスティック回帰分析にて虚血性脳血管障害の独立した危険因子であることも示唆された。

⑧びまん性白質障害患者の剖検脳では髄膜血管、脳実質血管の血管径は、白質障害のない例と差がなく、むしろ細動脈の中膜筋細胞の減少が著明で、内膜は比較的良好に保たれていることから、細動脈レベ

ルでの血管壁弾力性の障害が脳循環自己調節機構障害を介して白質障害に関与している可能性を報告している。そこで高血圧による血管への圧力負荷が脳血管自己調節機構を障害する初期段階の機序の仮説として主幹脳動脈から脳軟膜動脈までの減圧機構の障害が存在する可能性を考えた。今回の検討で、若年ラットでは加齢ラットに比較し中大脳動脈で有意な減圧が認められたことから、全身血圧の変動の影響は加齢によって、より細動脈に及びやすい状態になると考えられる。今回の実験は正常血圧ラットによるもので高血圧負荷による血管変化がなく減圧機構の障害については検討できないが、加齢により中大脳動脈レベルまでの減圧機構に変化が生じることは、今後の脳卒中易発症性ラット等における検討の際に重要な知見と思われる。

E. 結論

①研究班所属施設における協同研究により、60歳以上で高血圧を有する患者の大脳白質病変の存在ならびに知的機能悪化には、血中ホモシステイン濃度が高値であることが有意に相関しており、新たな危険因子として注目すべきであることが示唆された。

②大脳深部白質病変の成因としては高血圧など血管危険因子とともに血管危険因子以外の要因(加齢・血中トリプトファン低値)も重要であることが示された。

③軽度の大脳深部白質病変を有する患者でも、大脳皮質に脳循環障害を来している可能性が示唆された。

④高度白質病変例では、深部白質および皮質の局所脳血流量の低下とSKTで検出可能な認知機能障害が存在し、認知機能障害の程度と皮質、とくに前頭葉の局所脳血流量には有意の逆相関があった。

⑤PVHの出現と進展には白質の虚血が先行する。

⑥CEA適応の頸動脈高度狭窄患者では、大脳白質病変が90%以上にみられ、半数は片側優位性があるが、手術前後で明らかな変化は示さない。

⑦*p22 phox* C242T遺伝子多型のT alleleは、虚血性脳血管障害の新しい危険因子となりうることを示唆

された。

⑧主幹脳動脈レベルの減圧機構が加齢により影響を受けることが示唆され、白質病変につながる細動脈での脳循環自己調節障害の一因となる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, Fujishima M: Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 52:29-33,1999
2. Goda H, Yao H, Nakane H, Fukuda K, Nakahara T, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M: Cerebral blood flow threshold and regional heterogeneity of heat shock protein 72 induction following transient forebrain ischemia in rats. *Neurochem Res* 24:679-683,1999
3. 大星博明, 井林雪郎, Donald D Heistad, 藤島正敏: 脳血管障害への遺伝子治療の試み -非増殖性 adenoviral vector を用いた脳血管への遺伝子導入 - *Brain Hypoxia* 13:17-23,1999
4. Ibayashi S, Nagao T, Kuwabara Y, Sasaki M, Fujisjima M: Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoaraiosis: Is disconnection the answer? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9:22-26,2000
5. 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
6. Yao H, Yuzuriha T, Fukuda K, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M: Cerebral blood flow in non-demented elderly subjects with extensive deep white matter lesions on MRI. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, in press
7. 横田千晶、長谷川泰弘、峰松一夫、山口武典：主幹脳動脈病変例における脳循環予備力障害と

大脳白質病変、無症候性脳梗塞の進展。脳卒中 21:225-231,1999

8. Ito D, Murata M, Watanabe K, Yoshida T, Saito I, Tanahashi N, Fukuuchi Y: C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 phox gene and ischemic cerebrovascular disease in Japanese population. *Stroke*, in press
9. Okada K, Wu L-H, Kobayashi S: Diffusion-weighted MRI in severe leukoaraiosis. *Stroke* 30:478-479,1999
10. Yamashita K, Kobayashi S, Yamaguchi S: Ocular convergence and periventricular hyperintensity on magnetic imaging in adults. *Jpn J Appl Physiol* 29:237-240,1999
11. Notsu Y, Nabika T, Park HY, Masuda J, Kobayashi S: Evaluation of genetic risk factor for silent brain infarction. *Stroke* 30:1881-1886,1999
12. Yamashita K, Iijima K, Kobayashi S: Relationship among activities of daily living, apathy, and subjective well-being in elderly people living alone in a rural town. *Gerontology* 45:279-282,1999
13. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, Shimode K, Nagasaki M: Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurology* 246:661-666,1999
14. Takahashi K, Kitani M, Fukuda H, Kobayashi S: Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography. *Acta Neurol Scand* 100:395-399,1999

研究協力者

九州大学大学院医学系研究科病態機能内科学
井林雪郎、大星博明、久留島秀朗

国立肥前療養所

八尾博史

国立病院九州医療センター

岸川和裕、荒川修治、鴨打正浩、井上亨
島根医科大学第三内科

飯島献一、松井龍吉
東京都老人総合研究所
石井賢二

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

大脳深部白質病変を有する患者の脳循環代謝ならびに知的機能の
増悪因子に関する研究

分担研究者 藤島正敏 九州大学大学院医学系研究科 病態機能内科学教授

大脳深部白質病変と知的機能障害との関係を明らかにする目的で、軽度の大脳深部白質病変を有する患者の局所脳循環代謝をポジトロンCTを用いて検討した。白質病変を有さない対照群と比較し、前頭葉および側頭葉の脳血液量が有意に増加しており、軽度の白質病変によっても大脳皮質の脳循環が障害される可能性が示唆された。また、本研究班の参加施設全体で、大脳深部白質病変に関する症例登録を行い、前向き研究を開始した。登録症例の解析から、白質病変の存在および知的機能低下が血中ホモシステイン濃度高値と有意に相関することが認められ、新たな危険因子としての重要性が示唆された。

A. 研究目的

(1) 大脳深部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おり、高度の大脳深部白質病変を有する高血圧患者の脳循環代謝に関しては、白質のみならず大脳皮質の脳血流も低下することが報告されている (Yao et al, Stroke 1992; Kuwabara et al, Ann Nucl Med 1996)。その機序として、白質の循環不全に続発した神経線維連絡の障害 (disconnection) が有力視されてきたが、その機序は未だ明らかではない。我々は、昨年までの研究で、中等度以上の大脳深部白質病変を有する患者の検討から、大脳皮質における一次的な循環不全が知的機能障害をもたらしている可能を示唆する所見を見出し、報告を行っている (Ibayashi et al, J Stroke Cerebrovasc Dis 2000)。しかしながら、大脳深部白質病変が比較的軽度な症例については、その脳循環代謝諸量に及ぼす影響は明らかでなく、また、大脳深部白質病変が脳循環代謝に影響を及ぼしやすい脳内部位に関しても定説はない。以上のような背景に基づき、我々は初期の大脳深部白質病変と局所脳循環代謝との関係を明らかにするため、局所脳循環代謝を定量的に測定可能なポジト

ロンCTを用いてさらなる検討を行った。

(2) これまでに大脳深部白質病変に関する研究は多くの施設で行われているが、その成立機序に関しては、未だ不明の点も多い。その要因として、一施設での検討では、症例数や研究態勢の不足および客観性などの問題を有していると考えられる。そこで当研究班では、班全体の共通プロトコールを作成し、全ての参加施設において大脳深部白質病変に関する症例登録を行い、白質病変と背景因子に関する解析を行った。本研究は、今後さらに前向き研究として長期経過観察を行うことで、大脳深部白質病変の成立・進行の機序を究明できると考えられる。

B. 研究方法

(1) 対象は、血管病の危険因子を有し当院で Positron CT (PET) を施行しえた症例のうち、頭部 MRIで異常所見を呈さない対照群6名と、MRI上軽度の大脳深部白質病変以外に局在病変を認めない白質病変群7名を対象として、脳循環代謝の検討を行った。頭部MRIで認める深部白質病変は、Fazekasの分類のGrade 1あるいは2に相当するもののみを今回の検討対象とした。すべての症例にPETを施行し、

大脳皮質、深部灰白質、深部白質などの脳内の関心領域を設定した。PET 装置は島津社製 HEADTOME-IIIを用い、局所脳血流量の測定には、 $H_2^{15}O$ 持続静注法を、局所酸素摂取率と局所酸素消費量の測定には、 $^{15}O_2$ 持続吸入による ^{15}O 平衡法を用いた。また、局所脳血液量の測定には、 $C^{15}O$ 1回吸入法を使用した。脳局所 PET 諸量の比較検討には、両半球の対応する関心領域の平均値を用いた。

(2) 研究班の所属施設で、60歳以上かつ高血圧を有するものを対象とし、頭部MRIで大脳深部白質病変を評価し、Fazekasらの分類でGrade 0(白質病変なし)あるいはGrade 1以上(白質病変あり)に分類した。明らかな主幹脳動脈病変、ラクナ以外の脳梗塞、変性性痴呆を有するものは除外した。患者の背景因子、血圧、臨床検査値、知的機能検査(MMSE)、情動検査(Zung test)を評価し、大脳深部白質病変との関係を検討した。これらの登録患者はさらに、前向き研究として経過観察を行っている。

C. 研究結果

(1) 大脳深部白質病変のない対照群6名(男2名、女4名、平均年齢55歳)には、高脂血症を有するものが2名含まれていたが、高血圧・糖尿病・脳血管障害の既往を有するものはいなかった。大脳深部白質病変を有する症例は、男5名、女2名(平均年齢52歳)からなり、高血圧3例、糖尿病2例、高脂血症3例、一過性脳虚血発作の既往2例を有していた。患者の局所脳血流量・酸素摂取率・脳酸素代謝量は、白質病変のない対照群と比較して、局所および半球平均ともに有意差は認められなかった。しかしながら、白質病変を有する患者では、対照群に比し、前頭葉(3.5 ± 0.3 ml/100g vs. 2.7 ± 0.1)・頭頂葉(3.4 ± 0.2 vs. 2.8 ± 0.1)・側頭葉(3.4 ± 0.2 vs. 2.9 ± 0.1)などの大脳皮質および線条体(3.7 ± 0.4 vs. 2.7 ± 0.1)・尾状核(3.4 ± 0.4 vs. 2.4 ± 0.1)などの深部灰白質の局所脳血液量が有意に増加していた。局所脳血液量と背景因子に関して重回帰分析を行うと、年齢や高血圧・糖尿病・高脂血症の影響を考慮しても、白質病変を有する群で前頭葉ならびに側頭葉の脳血

液量は有意に増加していた。

(2) 共通プロトコールの基準を満たし、当研究班の所属施設で登録された患者総数は67例で、そのうち大脳深部白質病変を認めたものは45例、白質病変のないものは22例であった。白質病変の有無による背景因子の比較では、年齢・性には差はなかったが、白質病変のある群ではない群に比べ脳血管障害の既往が多かった(30 vs 11)。また、血圧・ヘモグロビン・主要な臨床生化学検査に差は認められなかったが、血中ホモシステイン値が、白質病変群で有意に高値であった(13.3 ± 1.0 μ mol/L vs 9.8 ± 1.0 , 平均値 \pm SE)。また、白質病変群で簡易知的機能テスト(MMSE)の点数が低い傾向がみられたが(26.3 ± 0.7 vs 28.2 ± 0.5)、うつ傾向の指標となるZung testでは、差は認められなかった。

大脳白質病変と背景因子との関係を多変量解析で検討すると、血中ホモシステインのみが白質病変と有意に相関しており、そのオッズ比は1.35であった。また、MMSEに対しては、単変量回帰分析では、ヘモグロビン($p < 0.0005$)と血中アルブミン($p < 0.005$)が正相関を、年齢($p < 0.0007$)と血中ホモシステイン($p < 0.0001$)が負の相関を示していたが、多変量解析で検討すると、血中ホモシステインのみが有意(オッズ比1.28)な相関を示していた。

D. 考察

(1) 今回の検討では、Fazekas分類で1-2の大脳白質病変を有する患者では、脳血流量には変化が認められないが、大脳皮質や深部灰白質の局所脳血液量の有意な増加が認められ、とくに前頭葉や側頭葉では、年齢や他の動脈硬化の危険因子の影響を考慮しても有意な増加を示していた。このことは、軽度の大脳深部白質病変であっても局所脳循環に影響を及ぼしうることを示している。

今回の結果は、急性あるいは慢性の脳虚血の際に認められる軽度の脳灌流圧低下の所見に矛盾しない。すなわち、局所灌流圧が低下すると、まず血管の拡張が生じ脳血液量が増加することが判明している。

さらに脳灌流圧が低下すると血管拡張による代償は困難となり、脳血流量が低下し始める。今回の大脳深部白質病変を有する症例での検討では、対照群と比較して局所脳血流量には変化は認められず、著明な脳灌流圧の低下は存在しないと考えられる。しかしながら、脳血液量の有意な増加は、大脳皮質ならびに深部灰白質に認められており、大脳深部白質病変が例え軽度であっても、同部に灌流圧の低下に伴う代償的な血管拡張が生じていること、また、白質のみの障害ではなく、大脳皮質にも循環障害が起こっていることを示唆している。血管病の危険因子を有する患者にみられる深部白質病変は、早い段階の脳循環障害を反映している可能性があり、さらに循環障害が進行すれば、脳梗塞や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、さまざまな病期・病態の白質病変の脳循環代謝を検討することが必要と考える。

(2) 今回、大脳白質病変の成立機序ならびにその推移を検討すべく、当研究班に所属する全ての施設で、共通プロトコールに則った患者登録を行い、その背景因子や危険因子を大脳深部白質病変や知的機能との関係で検討したところ、白質病変の存在と血中ホモシステイン濃度高値との間の有意な関係が得られた。血中ホモシステインは、最近、動脈硬化の新たな危険因子の一つとして注目されているが、大脳深部白質病変との関係を明らかにしたのは、本研究が初めてである。さらに、本研究では、血中ホモシステイン濃度が、MMSE を指標とした知的機能と負の相関関係にあることも明らかにした。最近の報告では、血中ホモシステイン濃度と認知機能障害との関連も示唆されており、神経細胞障害が一義的であるのか、あるいは血管病変に基づく脳循環障害によるものかは、今回の検討では明らかではない。現在、今回登録した患者の経過観察を行っており、白質病変や知的機能の推移をさらに検討することで、両者の関係やその成立機序に関する新たな知見が得られることが期待される。

E. 結論

(1) 軽度の大脳深部白質病変を有する患者でも、大脳白質に脳循環障害を来たしている可能性が示唆された。

(2) 当研究班所属施設における協同研究により、60歳以上で高血圧を有する患者の大脳白質病変の存在ならびに知的機能悪化には、血中ホモシステイン濃度が高値であることが有意に相関しており、新たな危険因子として注目すべきであることが示唆された。

1. Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, Fujishima M: Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 52:29-33,1999
2. Goda H, Yao H, Nakane H, Fukuda K, Nakahara T, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M: Cerebral blood flow threshold and regional heterogeneity of heat shock protein 72 induction following transient forebrain ischemia in rats. *Neurochem Res* 24:679- 683,1999
3. 大星博明, 井林雪郎, Donald D Heistad, 藤島正敏: 脳血管障害への遺伝子治療の試み -非増殖性 adenoviral vector を用いた脳血管への遺伝子導入- *Brain Hypoxia* 13:17-23,1999
4. Ibayashi S, Nagao T, Kuwabara Y, Sasaki M, Fujisjima M: Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoaraiosis: Is disconnection the answer? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9:22-26, 2000

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究協力者

井林雪郎

大星博明

久留島秀朗

健常高齢者における深部白質病変の臨床的意義

—健常高齢者の大脳白質病変の成因に関する検討—

分担研究者 内村英幸 国立肥前療養所 所長

研究要旨：地域在住の40歳以上健常成人385例のMRIの所見を解析し、大脳深部白質病変の成因としては高血圧など血管危険因子とともに血管危険因子以外の要因（加齢・血中トリプトファン低値）も重要であることが示された。血中トリプトファン低値により白質病変が発症する機序についてさらに詳細に検討をしていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

大脳深部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いるが、このような白質病変の成因に関しては不明の点も多い。大脳白質病変の成因としては高血圧など血管危険因子が重要であると考えられているが、最近我々は本長寿科学研究事業において血中トリプトファン低値と同病変の関連について報告した（Yao et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999）。今回は平成9年度から11年度の本研究事業において脳MRI検査を行った地域在住の健常成人の所見から、深部白質病変の成因が古典的血管危険因子のみで説明できるか否かについて検討した。

B. 研究方法

佐賀県神埼郡脊振村在住の40歳以上の385例（男121例、女264例、平均年齢67.2歳）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を行った。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。血中アミノ酸分析も全例に行った。

深部白質病変の有無に関わる諸因子について連続量はt-testを、非連続量については χ^2 乗検定を行い、これらの単変量解析において有意差があり、臨床的に重要と考えられる項目を選択し、多変量解析（ロジスティック回帰分析）により深部白質病変と独立して関連する要因を検定した。

倫理面への配慮に関しては、MRI健診について説明し、全員から文書による同意を得た。また、個人情報の秘密保持には十分に配慮した。

C. 研究結果

深部白質病変は132例（34.3%）にみとめられた。深部白質病変を有する群は無い群に比し、高年齢（72.5 vs. 64.4歳）であり、高血圧の頻度が高く（42.4 vs. 22.1%）、総コレステロールが高値（200.0 vs. 191.7 mg/dL）であった。また血中トリプトファン濃度は低値（ 54.5 ± 10.2 vs. $57.7 \pm 9.1 \mu\text{mol/L}$ 、平均値 \pm S.D.）であった。以上の諸因子はロジスティック回帰分析でも独立して深部白質病変と関連があった。

深部白質病変の程度が点状・ゆ合性・広汎と高度になるにつれて高年齢となり、高血圧・脳梗塞の合併頻度は増加し、逆に血中トリプトファン濃度は低下した。トリプトファン濃度と年齢には有意な相関は無かった。

D. 考察

以上より、健常高齢者の白質病変の成因として従来言われているように加齢が重要であることが再確認された。血管危険因子以外の要因として血中トリプトファン低値が深部白質病変に関連するという新知見をえた。初年度の結果からは明らかではなかったが、高血圧など血管危険因子もやはり深部白質病変の成因として働いていることが示唆された。

加齢や高血圧以外では、これまでに深部白質病変と血液凝固関連物質（フィブリノーゲンとVIIc因子）の増加や、抗酸化物質であるビタミンEの減少との関連が報告されているが、深部白質病変の成因に関する研究は少ない。今回の検討における新知見は深部白質病変と血中トリプトファン濃度の低下の関連が示唆されたことである。現在のところそれが低値である理由やどのような機序により白質病変をもたらすのかはまったく不明といわざるをえない。今後この点に関してさらに検討を進める必要がある。ただし本研究は断面調査であるので、原因か結果か、また単なる偶然の関連であるかの解釈には慎重でなければならない。

E. 結論

大脳深部白質病変の成因としては高血圧など血管危険因子とともに血管危険因子以外の要因（加齢・血中トリプトファン低値）も重要であることが示された。血中トリプトファン低値により白質病変が発症する機序についてさらに詳細に検討をしていく必要がある。

謝辞：本研究は佐賀県脊振村保健福祉課および佐賀県中部保健所（江崎武春所長）の協力により行われた。

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

Yao H, Yuzuriha T, Fukuda K, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M: Cerebral blood flow in non-demented elderly subjects with extensive deep white matter lesions on MRI. J Stroke Cerebrovasc Dis (in press)

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

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)

頸動脈高度狭窄病変を伴う患者の脳循環動態、大脳白質病変および高次脳機能を評価する目的で、CEA適応患者55例（男53、女、平均年齢69歳）の血管狭窄度を評価し、手術前および術後に脳血流シンチを行い、合わせてMRIおよび高次脳機能検査を行い比較検討した。53%に脳血流低下、33%に脳循環予備能の低下がみられ、脳循環予備能低下は全例術後に回復した。大脳白質病変は90%以上にみられ、55%には片側優位性があるが、術後1年で明らかな変化は示さなかった。コース立方体テスト、ベントン視覚記銘テストにおいて有意な改善が認められた（ $p < 0.01$ ）。潜在性の脳循環障害の関与が示唆される高次脳機能の改善については、今後白質病変の変化とともにさらに長期的な検討を要する。

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

表1 CEA55症例の特徴

九州医療センター脳血管内科 1994-1999

対象患者	55例	危険因子	
男：女	53：2	高血圧	46 (80%)
年齢	69.7 ± 7.5	糖尿病	17 (31%)
頸動脈狭窄度		高脂血症	36 (65%)
平均	77.8%	喫煙	45 (82%)

TMB : Transient Monocular Blindness

A. 研究目的

これまで脳主幹動脈病変に伴う大脳白質病変の進展に関する研究を行ってきた。とくに近年は本邦でも頸動脈血栓内膜剥離術（CEA）を施行する例がまれではなくなっている。とくに本邦のCEA患者は高齢者や高血圧性変化で頭蓋内の白質病変などの脳血管病変の合併頻度が高く、CEA患者の脳循環動態、白質病変および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。昨年度は頸動脈内膜剥離術（CEA）を施行した少数例について、手術前後で各種高次脳機能検査を行い、比較検討した。ミニメンタルテスト(MMSE)、コース立方体テスト(Kohrs)、三宅式言語記銘検査(言語記銘)には有意な変化は認められなかったが、ベントン視覚記銘テスト(ベントン)において改善の傾向が認められた。今回はさらに症例を追加して狭窄度と脳循環障害障害及び大脳白質病変の変化と合わせて検討した。

B. 研究方法

対象は1994年から1999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血管撮影による血管狭窄度の評価および脳循環に関する評価(Acetazolamide 負荷脳血流シンチ)を行い、NASCET計測で70%以上の狭窄か、臨床上問題となる潰瘍病変を有し、同院脳神経外科でCEAを受けた55例(男53、女3、平均年齢69歳)である(表1)。

これらの症例に術前及び術後1カ月目に99mTc-HMPAOによるSPECTを行い、hypoperfusionの有無及びAcetazolamide負荷後のperfusion reserveについて評価した。評価は放射線科医がblindで行った。次にこれらの症例のうち、1年以上の経過を観察しえた31例(男29、女2、平均69才)について脳実質病変の評価を行った¹⁾。また17例に術前後の高次脳機能検査を施行した。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MMSE、Kohrs、言語記銘テストおよび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。

C. 研究結果

脳血流シンチでは安静時の低灌流がみられたものが53%で、うち13例が術後の低灌流が消失し、術後16例(31%)までに改善した。さらにAcetazolamide 負荷による脳循環予備能(perfusion reserve)の低下は術後は18例(33%)にみられたが、この全例で術後は改善がみられた(表2)。脳循環予備能の低下群及び正常群で背景を比較したが、頸動脈の平均狭窄度でやや前者が高

いものの有意差は認めなかった(表3)。しかし患側に90%以上の狭窄を有する比率は明らかに低下群に多かった(表4)。

表2 術前後の脳血流シンチ所見

	安静時	低灌流	正常
hypoperfusion	術前	29例(53%)	26例(47%)
	術後	16例(31%)	39例(69%)
perfusion reserve	術前	低下 33%	正常 67%
	術後	0%	100%

表3 脳循環予備能低下群及び正常群の背景

症例数	低下群	正常群	p値
年齢	69.8 ± 8.0	66.1 ± 7.3	NS
男:女	18:0	35:2	NS
平均狭窄度	86.7%	73.4%	NS
危険因子			
糖尿病	8 (44%)	9 (31%)	NS
高血圧	16 (89%)	30 (80%)	NS
高脂血症	10 (56%)	26 (65%)	NS
喫煙	15 (83%)	30 (82%)	NS

表4 脳循環予備能と狭窄度との関係

症例数	患側狭窄度(平均)	90%以上狭窄(%)
低下群 18	86.6%	8 (44%)
正常群 37	73.4%	3 (8%)
全症例 55	77.8%	11 (20%)

つぎに白質病変の長期変化検討をした31例の血管病変のまとめを示す(表5)。脳梗塞は31例中28例(90%)にみられた。このうち症候性は13例でむしろ無症候性例が15例と多かった。深部白質病変は29例(94%)にみられ、punctateが26例(90%)と大部分をしめ、confluent typeはまれであった。脳室周囲高信号域(PVH)は21例(68%)にみられたが、高度の例(irregular halo)は少なかった。片側優位性白質病変は17例(55%)にみられ、梗塞、深部白質病変が大部分をしめ、PVHはまれであった。さらに1年間の経過中白質病変の有意な増加を示した例は認められず、2例においてのみ白質病変の大きさの変化がみられた。

表5 脳血管性病変のまとめ

脳梗塞	28 (90%)	脳室周囲(PVH)	21 (68%)
症候性	13	I (cap)	10
無症候性	15	II	9
深部白質(DWMH)	29 (94%)	III (irreg halo)	2
I (punctate)	11	片側優位性白質病変	
II	15	あり	17 (55%)
III (confluent)	3	なし	14

DWMH : deep white matter hyperintensity
PVH : periventricular hyperintensity

さらに高次脳機能の17例の結果について示す(表6)。HDSR、MMSEは前回同様術前後に変化を認めなかったが、今回のペントン視覚記憶に加えてKohrs立方体テストについても術後有意に改善がみられた(表6、図1、2)。Kohrs立方体テストではコースIQが術前80.4 ± 22.9から85.5 ± 21.4まで有意に増加した(p < 0.01)。またペントン視覚記憶でも即時再生誤謬数で傾向、遅延再生で正解数は術前3.6 ± 1.4から術後4.4 ± 1.7まで有意に増加した(p < 0.01)(図2)。

表6 高次脳機能検査

	術前	術後	p値
HDSR	25.4 ± 4.4	26.1 ± 3.9	NS
MMSE	25.3 ± 3.8	26.2 ± 3.9	NS
Kohrs	80.4 ± 22.9	85.5 ± 21.4	< 0.01
三宅式(3回目)	9.0 ± 2.0	9.2 ± 1.6	NS
ペントン			
即時再生正解数	4.8 ± 1.7	5.1 ± 2.1	NS
即時再生誤謬数	9.4 ± 4.0	7.6 ± 3.8	0.6
遅延再生正解数	3.6 ± 1.4	4.4 ± 1.7	< 0.01
遅延再生誤謬数	11.8 ± 4.5	10.6 ± 5.3	NS

図1 コース立方体組み合わせテスト

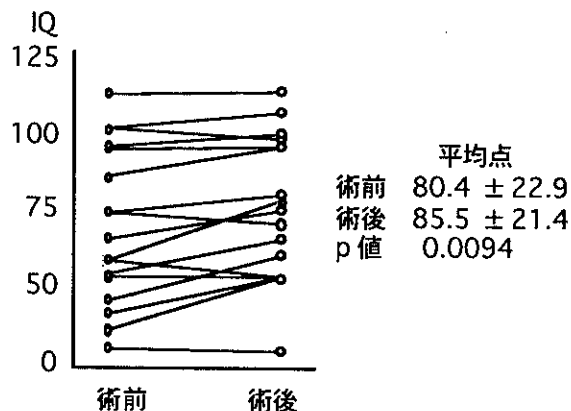
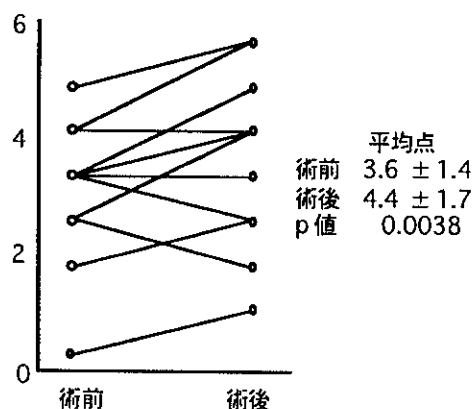


図2 ペントン遅延再生正解数



D. 考察

これまでの検討から頸動脈狭窄の狭窄度と脳循環障害の関係は指摘されていたが、本邦においては、高度狭窄例が少ないために十分な検討はなされていなかった。今回の検討で、厳密なNASCET法による計測に基づいたCEA対象症例では、約2分に1の症例に脳血流の低下が、また約3分の1の症例に脳循環予備能の低下が認められることが明らかになった。これらの症例の脳循環予備能は当然ながら手術により可逆性であり、潜在的な血流不全が長期に持続することが理解される。狭窄度との関連をみると、90%以上の狭窄では、脳循環予備能の低下を呈する頻度が著しく上昇する。これまでの狭窄と脳血流の古典的な検討でも直径2mm以下より流速、灌流圧とも低下し²⁾、CEA症例の検討では径で75%狭窄、面積で94%狭窄で40%に血流低下、径で84%、面積で96%で64%の低下が見られるとの報告がある³⁾。このことは本邦で無症候性頸動脈病変に手術を検討する際に参考となる。すなわち本邦では、CEA症例がまだ少ないことと術者の技術評価が行われていないためにACASのように60%以上の狭窄であれば手術適応ということが容易に勧められない状況であるからである。無症候性脳虚血病変については、今回1年後の長期観察例についての梗塞、白質病変の変化を検討したが、明らかな増加を認めなかった。病変の大きさが変化した例についてもスライスレベルの差異、急性期以降の病巣変化である可能性があり、今回明らかにできなかつた。しかしCEA手術前後で、すくなくとも通常のT1、T2強調画像では大脳白質病変の増加、あるいは片側優位性の増強などの変化はみられなかった。今後はdiffusion MRI等も加えて検討する必要がある。大脳高次脳機能検査においては、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、HDSRなどの簡易知能検査では明らかな異常は指摘できなかつた。これは脳循環障害がクリティカルレベルでないものが多いことと、軽症例ではこれらのテストの検出力が必ずしも高くないことなどによるのであろう。一方、今回Kohrs立方体テストで有意な改善がみられた。Kohrs立方体テストは空間認知や注意力等も要求され、一部に前頭葉機能も反映しているといわれている。軽微な注意力低下の改善を反映した可能性がある。また言語記銘検査では明らかな差を認めなかつたものの、ベントンの視覚記銘検査で有意差を認めており、このこともKohrs同様に空間認知、空間に対する注意力等の改善を反映していることが考えられる。これまで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。Owensら⁴⁾はCEAを施行した28例について術前及び術後3~10日、3~6カ月、約5ヶ月に、8つの神経心理テストを施行し、17例で術後すぐに改善を認め、虚血性の神経症状を生じた2例以外は術後3~6カ月のテストですべて改善し、無症候性の小梗塞も一時的に得点を減少させるが、CEAは術後、知的機能の一面を改善すると結論している。Heyerら⁵⁾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銘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銘テストには変化はなく、むしろ視覚記銘テストや行動(Kohrs立方体)に改善がみられた。このことは手術自体が順調に経過すれば、空間認知や前頭葉機能などで改善する可能性があることを示している。一方、Bennion RSら⁶⁾は、53例についてCEA術前及び術後3~7日、3カ月に於いて神経心理学的検査を行い、直径比75%以上の高度狭窄45例は術後早期(3~7日)にはpsychometric scoresは有意に増加するが、3カ月後には術前のレベルに戻ったとしている。結論としてCEAにより脳血流が増加し、一時神経心理テスト結果が改善するが、3ヶ月は持続しないとされている。我々の今回の検討も術後1ヶ月後の評価であり、今後さらに症例を増やして高次脳機能の長期的変化を非手術例とも比較検討し、MRI画像の長期的な脳実質病変、白質病変の変化などについて検討を続ける必要がある。

E. 結論

CEA適応の頸動脈高度狭窄患者では、約2分の1の症例に脳血流低下、3分の1の症例に脳循環予備能の低下がみられ、術後に回復する。大脳白質病変も90%以上にみられ、半数は片側優位性があるが、手術前後で明らかな変化は示さない。手術後に動作性試験や視覚記銘テストに改善がみられることから、これらの高次脳機能の低下に潜在性の脳血流の低下が関与していることが示唆された。今後、白質病変の進展について、さらに検討を加える必要がある。

F. 文献

- 1) Fazecas F, Niederkorn K, Schmidt R, et al. : White matter signal abnormalities in normal individuals ; Correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. Stroke 19 : 1285-1288, 1988.
- 2) Brice JG, Dowsett DJ, Lowe RD : Hemodynamic effects of carotid artery stenosis. BMJ 2 : 1363-1366, 1964.
- 3) Archie JP, Feldman RW.: Critical stenosis of the internal carotid artery. Surgery 89 : 67-72, 1981.
- 4) Owens M, Pressman M, Edward AE, et al. : The effect of small infarcts and carotid endarterectomy, on postoperative psychologic test performance. J Surg Res : 28:209-216, 1980
- 5) Heyer EJ, Adama DC, Solomon RA, et. al. : Neuropsychometric test changes in patients after carotid endarterectomy. Stroke 29 : 1110-1115, 1998.
- 6) Bennion RS, Owens ML, Wilson SE. : The effect of unilateral carotid endarterectomy on neuropsychological test performance in 53 patients. J Thorac Cardiovasc Surg : 26 : 21-26, 1985.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡田 靖 : 脳虚血と脳循環障害のメディエーター-接着分子 現代医療 30 : 1403-1407, 1998.
- 2) 岡田 靖 : 頸動脈狭窄・閉塞患者の虚血性心疾患. リハビリテーション医学 35 : 218-221, 1998.
- 3) 岸川和裕、岡田 靖、卯田 健、安森弘太郎 : 脳梗塞超急性期の治療-血栓溶解療法の実際 治療学 33 : 540-543, 1999.

2. 学会発表

- 1) 岡田 靖、del Zoppo GJ、藤島正敏 : 最近注目されている血液・危険因子～接着分子、組織因子. 第24回 日本脳卒中学会総会、1999/4/23、横浜
- 2) 岡田 靖 : 脳梗塞急性期の内科的治療-リハビリテーションに関わる諸問題-. 第2回リハビリテーション科学研究会、1999/9/11、東京

研究協力者

岸川 和裕、荒川 修治、鴨打 正浩、井上 亨、

安森弘太郎、北島陽一郎、明石 一昭
長尾病院 言語療法科 橋田 幸枝、堀尾 知子、
服部 文忠
糸島医師会病院 臨床検査科 佐藤 理恵

脳血管性白質病変と脳血管自己調節機構の関連に関する研究
<ラット中大脳動脈における血管内圧に関する検討>

分担研究者：小林祥泰・島根医科大学第三内科・教授

研究協力者：飯島献一、松井龍吉

研究要旨

高血圧が血管性白質障害をきたす機序の解明のための基礎実験として、正常血圧ラットにおける中大脳動脈内圧と全身血圧較差の加齢性変化について検討した。その結果、全身平均血圧に対する遠位部中大脳動脈血管内圧比は14週令で0.749、20週令で0.843であり有意な加齢性変化を認めた。すなわち主幹脳動脈レベルの減圧機構は加齢により影響を受けることが示唆された。

A.研究目的

血管性大脳白質障害の最大の危険因子は高血圧であることはよく知られている。しかし、高血圧性細動脈硬化による血管狭窄・閉塞による虚血がびまん性白質障害を引き起こすということは考えにくい。我々はアミロイドアンギオパチーによるびまん性白質障害患者の剖検脳で多数の髄膜血管、脳実質血管の血管径を測定し、白質障害のない例に比較して血管内径に差がないこと、細動脈の中膜筋細胞の減少が著明で内膜は比較的よく保たれていることをすでに報告した [Imaoka K, J Neurology 246:661, 1999]。この結果は細動脈レベルでの血管壁弾力性の障害が脳循環自己調節機構障害を介して白質障害に関与している可能性を示唆している。一般に脳循環は血圧変化に関わらず一定に保たれるとされているが、全身血圧がそのまま細動脈に到達するかどうかについては明かでない。我々はネコで軟膜動脈血圧が全身血圧の60%であることを以前報告した [山口修平, Brain & Nerve 41: 807, 1989]。また高血圧患者では主幹脳動脈の拡張性硬化が起こり弾性が低下することはよく知られている。そこで高血圧による血管への圧力負荷が脳血管自己調節機構を障害する初期段階の機序の仮説として主幹脳動脈から脳軟膜動脈までの減圧機構の障害が存在する可能性を考えた。この仮説を証明する基礎実験として今回は正常血圧ラットを用いて成長過

程における中大脳動脈内圧について検討した。

B.研究方法

雄 Sprague-Dawley(S-D)ラットを用い、12-13週令(n=5)、20-21週令(n=5)の二群に分け、マイクロプレッシャー法にて遠位部中大脳動脈の血管内圧を測定した。ラットはウレタン 500mg/体重 kg を腹腔内投与にて麻酔し、股動静脈に PE50 のカテーテルを挿入した。股動脈からのカテーテルにより全身血圧を測定し、股静脈のカテーテルは各種薬物を投与する際に使用した。気管切開し、さらに定位脳固定台に固定後、手術用顕微鏡下に歯科用ドリルを用いて遠位部中大脳動脈を露出した。硬膜は血管内圧測定のためのガラス管挿入時に脳脊髄液がなるべく漏れ出ないように小さく切開を加え、そこから測定用ガラス管を挿入した。測定は外科的手技を加えた後、30分以上経過してから行った。血圧、体温は持続的に測定し、体温は直腸温にて 37.0℃に保つようにした。また血液ガス分析は血管内圧測定中にポータブル血液分析器 (i-STAT 200、アイ・スタット社) により測定した。血管内圧測定にはマイクロプレッシャー・システム (Model 900A、WPI 社) を用いた。挿入するガラス管は直径 2-5 μ m とし、2.0M NaCl を満たして使用した。遠位部中大脳動脈は個体によりその走行が異なるため、頭頂枝と前頭枝が分岐する部分より少し遠位の頭頂枝で測定した。

(倫理面への配慮：ラットに苦痛を与えないよう手術操作時は十分な麻酔下に行い、実験終了後は KCL 急速静注にて安楽死させた)

C.研究結果

遠位部中大脳動脈血管内圧(MCAP)測定時の生理学的諸変量はいずれも正常範囲内であった(表1)。

週令	BW(g)	Ht(%)	pH	PCO ₂	PO ₂
12-13W(n=5)	447.2	42.1	7.435	37.7	92.3
20-21W(n=5)	783.3	44.3	7.399	42.6	88.2

表1

14週における全身平均血圧(SMAP)は 101.5mmHg、20週における全身平均

血圧(SMAP)は 105.6mmHg で両者に有意差は認められなかった(図 1)。

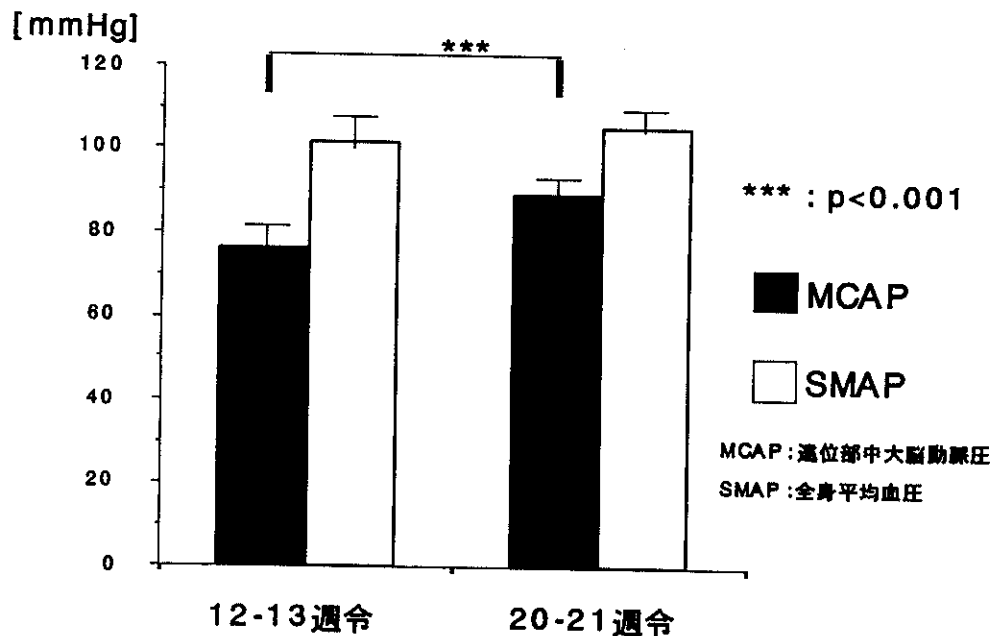


図 1 正常血圧ラットの全身平均血圧と遠位部中大脳動脈血管内圧の関係

一方、14 週における遠位部中大脳動脈血管内圧(MCAP)は 76.0mmhg、20 週における遠位部中大脳動脈血管内圧(MCAP)は 89.0mmHg と両者に有意差を認めた。体重の増加および加齢的变化により全身血圧がほぼ一定であるにもかかわらず、同じ部位での血管内圧が変化していることが示された。また全身血圧の変動を考慮し、全身平均血圧(SMAP)に対する遠位部中大脳動脈血管内圧(MCAP)の比について検討してみると、14 週で 0.749、20 週で 0.843 と有意差を認めた(図 2)。