

20030173

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業研究報告書

老年症候群に關与する脳皮質下虚血病變の危険因子解明に關する縦断研究

(課題番号:H15-長寿-013)

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鳥羽 研二

平成 16(2004)年4月

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老年症候群に関与する脳皮質下虚血病変の危険因子解明に関する縦断研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鳥羽 研二

平成 16(2004)年4月

主任研究者 鳥羽 研二(杏林大学高齢医学教授)

分担研究者

1. 森本 茂人 (金沢医科大学・老年病学 教授)
2. 岩本俊彦 (東京医科大学 老年病科 教授)
3. 西永正典 (高知医大老年科 助教授)
4. 秋下 雅弘 (杏林大学高齢医学 助教授)
5. 葛谷雅文 (名古屋大学老年科学 助教授)
6. 長野 宏一郎 (東京大学医学部付属病院医療福祉部 講師)
7. 勝谷 友宏 (大阪大学 加齢医学 講師)
8. 武地 一 (京都大学医学部付属病院 老年内科 助手)
9. 横手 幸太郎(千葉大学医学部第二内科 助手)
10. 松井敏史 (東北大学医学部付属病院 老年呼吸器内科 助手)

研究協力者

- 近藤宇史(長崎大学原研生化学 教授)
長谷川浩(杏林大学高齢医学 助手)
馬場 幸(杏林大学高齢医学 助手)
園原和樹(杏林大学高齢医学 大学院生)
町田綾子(杏林大学高齢医学言語聴覚士)
小林久美子(杏林大学高齢医学 臨床検査技師)
澤野真理子(杏林大学高齢医学 臨床検査技師)

目 次

I. 総括研究報告書	鳥羽研二（杏林大学高齢医学教授）	3～13P
老年症候群に關与する脳皮質下虚血病變の危険因子解明に關する縦断研究		
1. 要旨		
2. 目的、研究の位置づけ、準備状況		
3. 対象と方法		
4. 成績		
4-1) 動脈硬化と白質病變の成因		
4-2) 脳皮質下虚血病變と総合機能評価と老年症候群		
4-3) 脳皮質下虚血病變の危険因子としての遺伝子多型・液性因子		
5. 考察と次年度以降の展望		
II. 分担研究報告書		14～59P
1. 脳皮質下虚血病變の動脈硬化疾患における位置づけ		
1-1) 岩本俊彦（東京医科大学 老年病科 教授）		
1-2) 秋下雅弘（杏林大学高齢医学 助教授）		
2. 脳皮質下虚血病變と総合機能評価・老年症候群		
2-1) 外来患者における脳皮質下虚血病變と総合機能評価・老年症候群		
2-1-1) 長野宏一朗（東京大学医療社会福祉部 講師）		
2-1-2) 秋下雅弘（杏林大学高齢医学 助教授）		
2-1-3) 葛谷雅文（名古屋大学老年科 助教授）		
2-1-4) 松井敏史（東北大学医学部附属病院 老年呼吸器内科 助手）		
2-1-5) 武地 一（京都大学医学部附属病院 老年内科 助手）		
2-2) 施設入所者における脳皮質下虚血病變と老年症候群		
森本茂人（金沢医科大学・老年病学 教授）		
3. 脳皮質下虚血病變の危険因子としての遺伝子多型・液性因子		
3-1) 勝谷友宏（大阪大学 加齢医学 講師）		
3-3) 西永正典（高知医大老年科 助教授）		
3-3) 秋下雅弘（杏林大学高齢医学 助教授）		
3-4) 横手幸太郎（千葉大学医学部第二内科 助手）		
III. 研究成果の刊行に關する一覧表		60～66P
IV. 研究成果の刊行物・別刷		67～

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

老年症候群に關与する脳皮質下虚血病變の危険因子解明に關する縦断研究

主任研究者 鳥羽 研二 杏林大学高齢医学教授

1. 研究要旨

最近、認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されている。なかでも、後期高齢者では70%以上の高頻度で出現する脳皮質下虚血病變は、痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿など重要な老年症候群と密接な関連があるが、大血管障害のような危険因子や、遺伝的負荷素因は殆ど解明されていない。当研究はこの解明のため、外来及び入院700症例において、MRIによる脳皮質下虚血病變と老年症候群、ADLや認知機能などの生活関連機能評価を横断調査(1年目)及び縦断的に記録し(2、3年目)、これらを従属変数として、老化関連因子である高血圧・動脈硬化・酸化ストレス・痴呆関連の遺伝子多型や、液性因子の關与を解析する。候補因子は、既に確保した4700名以上の多数の在宅住民、施設のフィールド(仙台、名古屋、金沢、高知)において、老年症候群の発生、ADL低下に關連するかどうかを縦断的に検証する。本年度では、傍側脳室の白質病變と早朝覚醒の新たな関連(Matui, JAGS 2003)や日本人において脳皮質下病變リスクを高める食塩感受性遺伝子多型頻度が高いこと(Katsuya, Hypertension Research, 2003)、酸化ストレス応答遺伝子である内皮型一酸化窒素(eNOS)遺伝子が高齢者の脈圧、認知機能低下に及ぼす影響(Katsuya, Geriatrics and Gerontology International, 2003)を報告した。また、PVHの重症度は認知機能、基本的ADLおよび意欲と負の相関関係にあり、重回帰分析でも独立した関連であることが確認された。また、PVHの重症度は脈波伝播速度と関連した。睡眠時無呼吸と脳室周囲透亮像の密接な関連やアルツハイマー型痴呆においても白質病變は精神運動速度に強く關与している成績を得ている。本研究は、総合的機能評価を用い、「遺伝的素因や液性因子は生活自立や老年症候群と關連する」という仮説を共通の画像評価を大規模に実施することにより実証しようとする、内外で初めての研究であり、本研究によって解明された因子は、老年症候群の予防を通じ、医療費の抑制に寄与するばかりではなく、生活自立期間の延長により、介護予防など国民福祉に貢献できるものと確信する。

2. 目的

急増する75歳以上の後期高齢者において、最低限の生活自立(基本的ADL)の確保はもちろん、社会的自立(手段的ADL、社会的ADL)の保持が介護保険

を含め、医療福祉政策の重要課題と位置づけられる。我々は基本的ADLは、失禁、転倒、めまいなど老年症候群の數に逆比例し、社会的自立は、認知機能低下やうつが阻害要因で

あることを明らかにしてきた。また基本的 ADL や認知機能は、栄養・ホルモンなど液性因子と相関をもつが、社会的自立は長寿県での較差が大きく、社会参加などの因子が指摘されているが、遺伝因子や液性因子の関与は不明である。

最近、認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されている。アルツハイマー病においても、高血圧などの血管因子が進展に重要な役割を演ずることが判明したが、30歳ころから加齢により増加し、後期高齢者では70%以上の高頻度で出現する脳皮質下虚血病変は、痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿、嚥下障害などの老年症候群と密接な関連があるが、危険因子や、遺伝的負荷素因は殆ど解明されていない。危険因子が解明されれば、遺伝子多型に関しては、慢性疾患の老年症候群合併予防に有効な薬剤選択に指針を与えるものであり、液性危険因子の解明は、薬物療法のみならず、栄養療法や運動療法による介入によって改善可能な戦略の開発に結びつき、ひいては、医療費削減、介護保険費用の増大に歯止めをかけるなど、国民福祉に多大な貢献を可能にすると確信する。

研究の位置づけ

従来の内外の遺伝子多型や液性因子の研究は、疾患の発症と生命予後に重点をおいて研究されてきた。

日常生活機能低下をもたらす3大疾患では、脳血管障害:ACE (Kario,1996),ホモシステ

イン代謝酵素 MTHFR(Morita,1998)痴呆: apoE(Nunomura,1996),プレセニリン(Nishiwaki,1997)、骨粗鬆症: エストロゲン受容体(Kobayashi S,1996)、ビタミン D 受容体(Tokita A,1996)などが示されている。しかしながら、脳血管障害でも、廃用症候群といわれる痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿など重要な老年症候群の発生に密接な関連が示唆される皮質下虚血病変の遺伝子多型、酸化ストレスを含め、液性因子の解明は殆どなされていない。痴呆においても、その進行を規定する因子、問題行動や、虚弱になりやすい因子の解明は全くなされていない。骨粗鬆症においても、歩行障害や転倒など骨折に直結する危険因子の抽出は極めて不十分である。本研究の特色と独創性は、高齢者日常生活機能測定(CGA)を在宅、外来、施設などで長年実施し、さらに動脈硬化疾患や痴呆などで、遺伝子多型・栄養ホルモンなどの液性因子の関与を論文発表した実績のある班員で班を構成し、共通のプロトコールのもとに、老年症候群、日常生活機能低下に関与する、遺伝子多型・液性因子を画像解析をもとに大規模な縦断的調査によって解明することにある

準備状況

当研究班員は、1)生活機能評価、2)慢性疾患と遺伝子多型、液性因子、画像解析研究を多角的に行ってきた。1)生活機能: 1900名の地域高齢者の10年間縦断研究

で転倒、うつを機能低下因子として抽出し、1100名の施設縦断調査で機能低下因子で転倒、意欲の低下を抽出(鳥羽他;寝たきりプロセスの解明研究班報告書2002)。心不全患者のCGAによるADL改善・医療費節減(西永:日老医誌2000)、痴呆と加齢による記憶低下の鑑別評価法(武地)、意欲の指標の開発(鳥羽:GGI2002)

2) 遺伝子多型、液性因子: ACE DDは肺炎のハイリスク(森本 Am J Med2002)、男性高血圧の危険因子(勝谷 Circulation 2000)、アンジオテンシノーゲンと虚血性心疾患(勝谷 Lancet 1995)、メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型と頸動脈硬化(勝谷 Stroke in press)、小脳プルキンエ細胞シナプス可塑性にグルタミン受容体が関与(武地)、酸化ストレス関連 PON1 遺伝子多型がパーキンソンと関連(鳥羽 GGI 2002)、ホモシステインは無症候性脳梗塞の危険因子(荒井 JAGS 2002)、痴呆進展のポジトロン CT の解析(武地)、などである。本年度研究においても、ADL 意欲、認知機能は Free Testosterone と相関(秋下、鳥羽 JAGS,2003)。傍側脳室の白質病変と早朝覚醒の新たな関連(松井、JAGS 2003)や睡眠時無呼吸と脳室周囲透亮像の密接な関連(森本)、日本人において脳皮質下病変リスクを高める食塩感受性遺伝子多型頻度が高いこと(勝谷, Hypertension Research, 2003)、酸化ストレス応答遺伝子である内皮型一酸化窒素(eNOS)遺伝子が高齢者の脈圧、認知機能

低下に及ぼす影響(勝谷, Geriatrics and Gerontology International, 2003)を報告した。また、PVHの重症度は認知機能、基本的ADLおよび意欲と負の相関関係にあり、重回帰分析でも独立した関連であることが確認され、PVHの重症度は脈波伝播速度と関連した(秋下、鳥羽)。さらに、アルツハイマー型痴呆においても白質病変は精神運動速度に強く関与している成績(葛谷)や、脈波伝播速度が認知機能と逆相関する成績(秋下)を得ている。当該研究に必要な研究フィールドも、在宅4700人(香北町、仙台市、名古屋市、金沢市)、施設700名(5大学外来、入院症例)など大規模の研究を実行できる体制が準備出来ている。

3. 対象と方法

I) 研究年度計画外来及び地域5400症例において、MRIによる脳皮質下虚血病変(外来、入院のみ)と老年症候群、ADLや認知機能などの生活関連機能評価を横断調査(平成15年度)及び縦断的に記録し(平成16,17年度年目)、これらを従属変数として、老化関連因子である高血圧・動脈硬化・酸化ストレス・痴呆関連の遺伝子多型や、液性因子の関与を解析する。

II) 対象と分担 地域CGAと危険因子: 仙台市地域高齢者1200名(荒井)、高知県K町高齢者500名(西永)、名古屋市訪問看護利用者1000名(葛谷)、金沢市介護施設利用者2000名(森本)画像、CGA、老年症候群、危険因子: 杏林大学外来200名

(秋下)、東京大学外来・入院100名(長野)、京都大学外来 100 名(武地)、大阪大学外来・入院 200 名(勝谷)、東北大学外来 100 名(荒井)研究は共通のプロトコールを明確にし、期間内に一致した成績が残せるように立案した。

III) 共通プロトコール

①総合的機能評価方法； 基本的日常生活活動度 (Barthel Index), 手段的日常生活活動度 (Lawton) 認知機能 (MMSE), うつ (Geriatric Depression Scale)・意欲 (Vitality Index),

転倒、失禁、頻尿、歩行障害、嚥下障害など認知機能に関連し前期高齢者以降増加する 21 項目の調査、血管障害危険因子 (年齢、性、DM, HT, 高脂血症、喫煙、既往)を必須共通調査項目とする。

②外来・入院施設における共通項目； MRI によりラクナ梗塞を定量し、皮質下の高信号域 (PVH) を Fazekas の原法 (Neurology,1993) で分類、脳室拡大は LeMay 法(AJR,1984)、皮質萎縮は3段階半定量法にて行う(分担:秋下、武地、勝谷、荒井、長野)。

③在宅、介護施設における共通項目；社会的背景(照明、段差、介護者など 15 項目)と介護保険関連

情報；要介護度、自立度 JABC ランク(分担:森本、西永、荒井、葛谷)

④遺伝子多型の調査項目；

1) アンジオテンシン I 変換酵素遺伝子挿入(I)/欠失(D) (insertion/ deletion)

2) アンジオテンシノーゲン遺伝子M235T および T+31C

3) レニン遺伝子 Mbo I、

4) アンジオテンシン II 1 型受容体遺伝子 A1166C、

5) $\beta 2$ 受容体 遺伝子 Arg16Gly および Gln26Glu

6) メチレンテトラアルデヒド葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子 C677T、

7) アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH)2 遺伝子

8) 低比重リポ蛋白受容体遺伝子 C1773T、

9) エンドセリン遺伝子

10) アデュシン 遺伝子 Gly460 Trp、

11) アポ蛋白 E 遺伝子、

12) ヒトキマーゼ遺伝子

13) セロトニントランスポータープロモーター

14) クロトー遺伝子、

15) スーパーオキシド還元酵素遺伝子、

16) HOGG1

17) IDFR1

18) パラオキシナーゼ PON1 遺伝子

⑤ 液性因子調査項目；血漿ホモシステイン、ビタミン B12、葉酸、脳性 Na 利尿ホルモン、エストラジオール、テストステロン、DHEA、栄養因子 (TC, ChE, Alb)

倫理面への配慮

全ての調査において、各施設の倫理委員会の許可を得ることとする。

倫理委員会通過状況： 大阪大学(勝谷)、

東北大学(松井)、杏林大学(秋下)、千葉大学(横手)は倫理委員会で承認。残りの施設は審議中、または再審査となっている。患者のサンプル解析においては、事前に文書で本人に説明と同意を得ることとし、不参加の場合でもなんらの不便、不都合とならないことを伝える。解析の際にも患者のプライバシーに配慮し臨床経過が個人と結びつかないようにデータを管理する

4. 成績

4-1) 動脈硬化と白質病変の成因

非侵襲的動脈硬化測定診断と脳画像との関連研究

脳の広範な白質虚血性病変は画像上、PVL、PVHあるいはleuko-araiosisとして観察される。その代表が脳血管性痴呆のひとつであるビンスワンガー病であるが、このような白質変化があっても痴呆のない高齢者もみられ、白質変化の臨床的意義は十分に解明されていない。しかし、虚血による構造破壊と機能低下との間の解離には閾値が存在することも想定され、白質病変は痴呆ばかりでなく、ビンスワンガー病でみられる神経脱落症状に深く関わっていることは間違いない。そこで、脳虚血性白質病変を循環障害としてみた場合、その成因については、血管病変、血行力学(灌流圧)および血液性状の変化(血液凝固、血小板)これらの危険因子である液性因子(血管作動性物質など動脈硬化危険因子)、遺伝子多形の各側面から検討する必要がある。

脳虚血性白質病変の成因

4-1-1) 血管病変と血行力学要因

ビンスワンガー型白質病変

MRI 画像上、大脳半球白質の広範な変化を認めるビンスワンガー型は脳血管撮影にてICA-MCA 病変を認めた 346 例中 30 例にみられた。経過中の平均動脈圧をみるとビンスワンガー型では変動差が大きく、最低平均動脈圧が低かった。一方、ビンスワンガー型では脳血流量の低下は軽く、深部白質は心臓より最も遠位にあるため、灌流圧の低下で虚血を生じ得る可能性がある(岩本)

脳室周囲白質病変

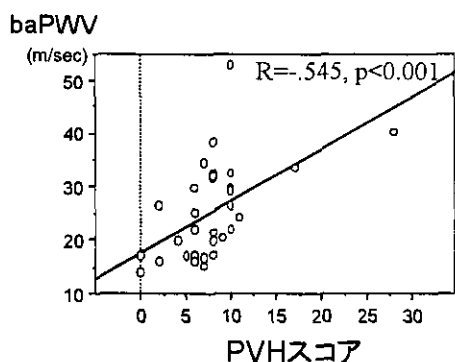
4-1-2) CT 画像上脳室周囲の低吸収域(PVL)

PVL が広範な例(びまん性 PVL 群)では下肢動脈病変(上肢下肢血圧比:ABPI が低値)も高率にみられ、白質病変と頭蓋外-動脈病変との関連を示唆する。指尖容積脈波の二次微分波形(SDPTG)で大動脈における壁伸展性、末梢血管抵抗を表す指標を 60 歳以上の外来患者 307 例について PVL の部位、程度との関連を求めたところ、大動脈における壁伸展性の増大、末梢血管抵抗の亢進と関連していた。特に、前方部分の PVL ではこれらの変化が著しく、前頭葉深部白質は血行力学的ストレスを受けやすいことが示唆された。(文献4)(岩本)

4-1-3) MRI 上の脳室周囲高信号域

(PVH)の成因に関する臨床的検討では、初発脳血栓103例のMRよりPVHの広がり度で4型(none, rims/caps, patchy, diffuse)に分けると patchy はラクナ梗塞との、diffuse は脳主幹動脈病変との密接な関連が示された。これらの所見より patchy は小動脈病変による虚血の多発、癒合性変化が、diffuse は脳主幹動脈病変に基づく血行力学的な成因が考えられた(岩本)。PVHと

図1. 脳 MRIによる PVHとPWVとの関係

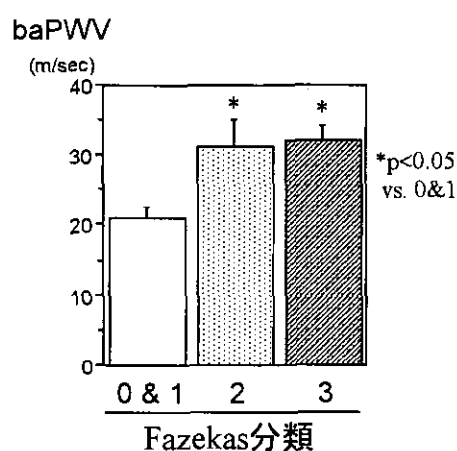


また、PVHスコアは、年齢、収縮期血圧を独立変数とした重回帰分析でもbaPWVの有意な決定因子であった($\beta = -0.473$, $p < 0.05$) (秋下)。

以上の成績から、広範な虚血性白質病変は高齢者のなかでも動脈硬化が高度に進展した病態で観察され、高齢者では脳内小血管病変のみならず大血管に生じた動脈硬化が血行力学的な機序で脳虚血性白質病変を惹起する可能性がある。

4-2) 脳皮質下虚血病変と総合機能評価と老年症候群

脈波速度 baPWV との関係については、PVHスコア、Fazekas分類いずれによっても、PVHが重症である方がbaPWVが高値であるという結果であった(図1)。



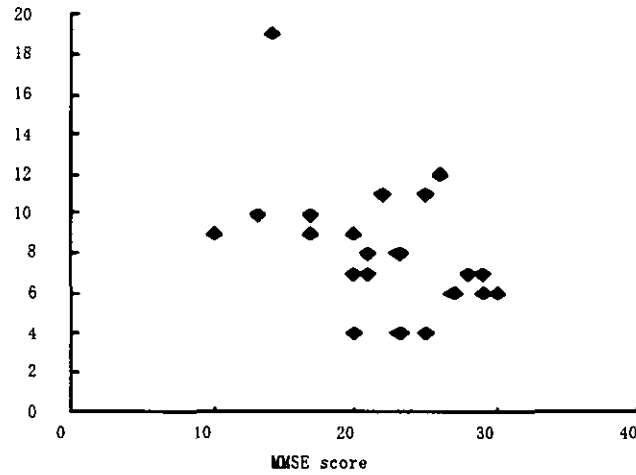
脳皮質下虚血病変と機能評価、老年症候群

4-2-1) 総合機能評価各項目との関連

認知機能に関して、PVHとの関連を示唆する研究が複数の研究者から得られた。

皮質下の高信号域(PVH)をFazekas原法で分類した脳皮質下虚血病変の重症度やPVHスコアは痴呆の重症度(MMSE)と有意な負の相関を示した(長野、葛谷)。図は葛谷の成績を示す($r = -0.45$, $p = 0.015$)。

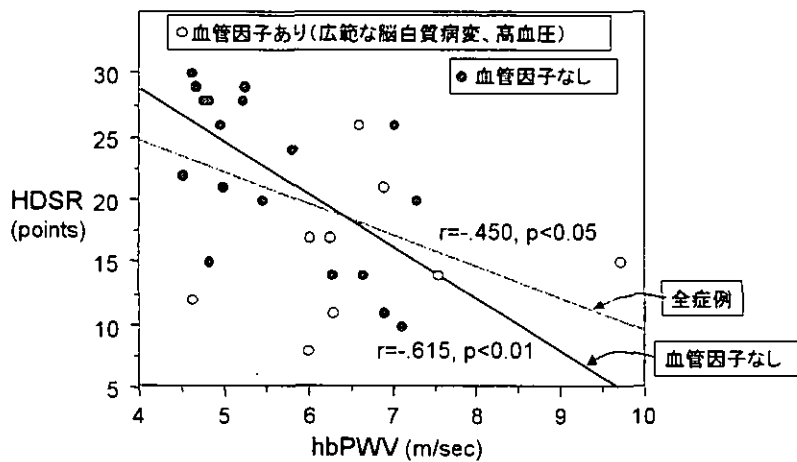
PVHスコアとMMSEとの関連



アルツハイマー型痴呆患者におけるPVHのFazekas分類(rims(1), smooth halo(2), irregular PVH(3))で解析すると、WAIS-R符号スコアにおいて、PVHの重症度は符号テストが低い結果に関連があり(p=0.03)、アルツハイマー型痴呆においても白質病変が、特異的な認知機

能(精神運動速度)の低下に影響を及ぼし臨床像に反映されている可能性が示唆された(葛谷)。
脈波速度と認知機能を血管病変の合併の有無で2群分類すると、いずれの群でも、

図2. PWVと認知機能との関連



認知機能と脈波速度は有意の負の相関

を示したが、PVHや広範な白質病変合

併ではより脈波速度が亢進していた(秋下)〔図 2〕

より早期の病変との関連において、武知は、鋭敏な認知指標である新規に開発した視覚性連合記憶をみる室内画記憶検査が従来から用いられていた Mini-Mental State Examination や言語性のカテゴリ一手がかり付き記憶検査に比較して簡便かつ感度・特異度において高い妥当性を示すことを示した。

4-2-2) 脳皮質下虚血病変と老年症候群

不眠と白質病変(松井)

宮城県女川町在住の健常高齢者 168 人(男 53 人、女 83 人、平均年齢 69 才)に頭部 MRI を施行し、抑うつと認知機能障害がない 136 人を解析対象とした。

睡眠障害の項目として①不眠の訴え、②入眠障害の訴え、③早朝覚醒の訴え、④不眠の訴えはないが早朝に目が覚めてしまう、の 4 項目を調べた無症候性脳梗塞は 35 名(25%)に認められ、76 名(54%)に深部白質病変を、46 名(34%)に傍側脳室の白質病変を認めた。脳内病変と不眠全般の訴えとは関連がなかったが、年齢・性別で補正しても、傍側脳室の白質病変が存在すると約 2.5 倍(95%信頼区間 1.10-5.79)、早朝に目が覚めてしまうという結果を得た。傍側脳室には神経細胞をつなぐ比較的長い線

維が通っており、白質病変の存在は前頭葉機能や視床下部機能に影響を与えることで高齢者の睡眠が変容する可能性が示唆された。

睡眠に無呼吸と白質病変(森本)

対象例は長期療養型老年病院に入所中の虚弱あるいは要介護老人 153 例(男性 39 例;平均年齢 79 歳、女性 114 例;平均年齢 82 歳)である。これらの例の合併症は、陳旧性脳内出血 26%、陳旧性脳梗塞 42%、虚血性心疾患 7%、高血圧 45%、痴呆 68%、寝たきり状態 67% である。

対象とした長期療養型老年病院に入院中の高齢者における睡眠時無呼吸の頻度は全体例では軽症例以上 55 例(36%)で、男性 39 例中、軽症例 3 例(8%)、中等症例 5 例(13%)、重症例 4 例(10%)、最重症例 2 例(5%)、女性例 114 中、軽症例 20 例(18%)、中等症例 9 例(8%)、重症例 6 例(5%)、最重症例 6 例(5%)と、極めて罹患率の高い病態であった。

高齢者睡眠時無呼吸への関与因子

虚弱高齢者における睡眠時無呼吸の罹患率に対する年齢の影響は認めなかった。さらに、合併症別(陳旧性脳内出血、陳旧性脳梗塞、虚血性心疾患、高血圧、痴呆、寝たきり状態)でも、睡眠時無呼吸の発症に有意差を認めなかった。一方、胸部レントゲン写真状の大動脈弓石灰化の重症度分類とは χ^2 分析にて

有意 ($\chi^2=22.5$, $p<0.001$) 相関を認め、石灰化が高度な例ほど睡眠時無呼吸の罹患頻度は高率であった。さらに、頭部CT上の脳室周囲透亮像の程度分類とは有意 ($\chi^2=22.5$, $p<0.001$) の相関を認めたものの、ラクナ梗塞、皮質欠損像の程度とは有意差を示さなかった。高齢者における睡眠時無呼吸症候群は、頻回の低酸素状態から、脳をはじめとする重要臓器の慢性虚血に関与している可能性が大きく、老年期痴呆、動脈硬化性臓器障害など各種の老年期疾患の発症に対して深い関与を有し、また脳動脈硬化症、老年症候群、易転倒性など一連の症候群を形成している可能性がある。

4-3) 脳皮質下虚血病変の危険因子としての遺伝子多型・液性因子

皮質下虚血病変のリスク高血圧、MMSE低下と遺伝子多型(勝谷)

対象者として遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大迫研究(東北大学臨床薬学との共同研究)参加者ならびに大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。

高血圧

欧米で最もよく検討されている4つの高血圧感受性遺伝子の日本人一般集団における頻度は、AGT/T235 アリルが81%(白人では45%)、ADD1/Trp460 アリルが57%(白人では15%)、CYP11B2/T-344 アリルが69%(白人では

50%)、GNB3/T825 アリルが52%(白人では25%)と全て有意に($p<0.01$)に高値であった。一方、大迫研究の高齢者(65才以上)において、eNOS/T894 アリル保有者の収縮期血圧は138.8mmHgとGG型(134.3mmHg)よりも有意($p<0.034$)に低く、脈圧($p<0.025$)、高血圧罹患($p<0.05$)とも有意な関連を示した。

認知機能

eNOS/T894 アリル保有者のMMSEスコアは有意($p<0.01$)に低く、同多型と認知機能低下との関連が示唆された。

動脈硬化指標Lp(a)と総合的機能評価(西永)

1991年に後期(75歳以上)高齢者健診を受診した330例(平均年齢 83 ± 3 歳;男152、女178)を対象とした。ADLの変化の有無等が確認された。ADLの指標として基本的ADL(歩行、階段昇降、摂食、更衣、排泄、入浴、整容の7項目21点満点)、認知機能検査としてミニメンタルテスト(MMSE:30点満)、神経行動機能検査として、Up and Goテスト、ボタンテストを用いた。血清脂質ではLp(a)以外に血清総コレステロール、HDLコレステロールを測定した。

Lp(a)はその濃度から、Q1群: <10 mg/dl, $n=70$, Q2群: $10-18$ mg/dl, $n=87$, Q3群: $19-37$ mg/dl, $n=92$, Q4: 37 mg/dl $>$, $n=81$ に分け、死亡、動脈硬化性死亡、生存例($n=223$)では、MMS2点以下に維持している場合を認知機能維

持例としてその割合を、ADL 維持は 20 点以上を自立維持と定義し、その割合をおのおのの群と比較した。

1) 総コレステロール値と脳卒中既往の割合は Lp(a)高値群で高かった(ともに $p < 0.05$)。

2) 10 年間の追跡期間中に全死亡 ($n=107$) は 4 群間に差はなかったが、脳卒中および心疾患死と定義した動脈硬化性疾患死亡は、Q4 群で多かった。

3) 認知機能維持例の割合は Q4 群 ($37 \text{ mg/dl} <$, $n=81$) と比べて、Q1 群 ($< 10 \text{ mg/dl}$, $n=70$) では有意に低く、一方、自立維持は、Q4 群で有意に高く、62% に達した。

4) 75 歳以上の高齢者が 10 年間生存して、自立を維持する要因は、基本的 ADL、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、脳卒中の既往、性別で補正すると、Q1 ($< 10 \text{ mg/dl}$, $n=70$) が年齢とともに独立した因子として残った (表 3, Odds 比 2.28, 95%CI: 1.23-4.21, $p=0.0086$)。

男性ホルモンと脈波(秋下)

前述のように脈波速度は、PVH と相関が見られた(4-1-3 参照)ため、脈波に関連する男性ホルモンを検討したところ、単相関では DHEAS、IL-6、TNF- α が baPWV と有意に相関した。また、PWV は血圧により直接影響を受けるため、収縮期血圧と各液性因子を独立変数とし baPWV を従属変数とした重回帰分析に

より検討したところ、free-T と TNF- α が有意な baPWV の決定因子であった。

血清オステオポンチンと動脈硬化疾患(横手)

PVH、白質病変との関連を調査するため、78 名のボランティアについて血清オステオポンチン(OPN)値を ELISA 法を用いて測定し、各種代謝パラメーターとの相関を検討し基礎的検討を行った。脳皮質下虚血病変の背景因子として重要な動脈硬化症の促進因子であるオステオポンチン(OPN)について①ヒトにおける血中濃度が LDL コレステロール値と逆相関すること、②糖尿病血管平滑筋細胞における発現が内因性ステロール合成経路および低分子量 G タンパク Rho の活性化に依存することを明らかにした。

血清脂質(長野)

液性因子の中では、PVH の重症度は総コレステロール値と有意な負の相関を示し、低栄養が脳皮質下虚血病変の要因となりうることが示唆された。

5. 考察と次年度以降の展望

瀬藤村で行われた、383 名の縦断研究では、年齢、男性、高血圧、貧血、低アルブミン血症、高コレステロール血症、トリプトファン低値などが危険因子として挙げられている(八尾ら、GGI2003)。コレステロールに関しては、後期高齢者と前期高齢者では、リスクが逆になるという報告があり興味深い。今回進行した全身

の動脈硬化指標である脈波速度亢進、血圧変動、収縮期低血圧などが PVH と相関がみられたが、早期の白質病変との関連を、年齢で分けて検討したい。間接的ながら、炎症性のマーカー (TNF α 、IL6) や動脈硬化の危険因子である LP(a)、オステオポンチンなど候補の液性因子が基礎的検討を終え、白質病変との関連検討が可能となった。今回、早朝覚醒、睡眠時無呼吸、認知

機能障害と PVH の関連がはじめて定量的に明らかになった。従来報告されてきた、ApoE, PON1 アンギオテンシノーゲン、以外に eNOS 遺伝子多型などの候補が上がってきたが、伝子多型の検索は主たる研究機関の倫理委員会の承認をまわって行われるため、大部分が次年度以降にならざるを得なかった。大学における遺伝子研究の倫理委員会の審議と、研究期間との関連は今後問題であろう。

II. 分担研究報告書

1. 脳皮質下虚血病変の動脈硬化疾患における位置づけ

1-1) 岩本 俊彦

【研究要旨】画像で観察される大脳白質病変と血管病変との関係を明らかにする目的で、広範な脳室周囲低吸収域(PVL)例(B型例)を対象として脳血管撮影所見、経過中の血圧値、脳血流量(Xe)、超音波所見および脈波所見を横断的に検討した。その結果、脳血管撮影で脳主幹動脈閉塞(ICA-MCA病変)を認めた346例中30例にB型がみられた。B型では経過中の平均血圧が大きく変動し、平均最小血圧が低く、これらの成績は、原因か結果かは明らかでないが、B型では血圧変動、脈圧増大を伴い、動脈壁の硬化性変化が進展していることを示した。一方、B型の脳血流量は軽度の低下を示し、その発症には脳主幹動脈病変を基盤とした血圧変動に伴う灌流圧低下の関与が示唆された。また、MR画像でみられた脳室周囲高信号域(PVH)の成り立ちを初発脳血栓103例で検討したところ、B型は脳主幹動脈病変と密接に関連することが示され、脳主幹動脈病変に基づく血行力学的な白質病変の成り立ちが考えられた。一方、B型の頭蓋外-動脈病変を超音波検査で評価したところ、頸動脈病変、下肢動脈病変(ABPI低値)が高率にみられ、B型では頭蓋外-動脈病変が進展していることが示された。また、指尖容積脈波の二次微分波形(SDPTG)で得られた指数(大動脈における壁伸展性、末梢血管抵抗)から、60歳以上の外来患者307例におけるPVLの部位、程度とこれらの指数との関連を求めたところ、PVLの程度と大動脈壁伸展性の増大、末梢血管抵抗の亢進に関連していた。特に、前方部分のPVLでこれらの変化が著しく、前頭葉深部白質は血行力学的ストレスを受けやすいことが示唆された。以上から、脳皮質下虚血病変の成り立ちとして、動脈硬化が全身性に進展とともに脳血管系にも及び、全身動脈硬化に伴う脈圧増大、血圧変動、脳主幹動脈病変が灌流圧の低下に加担して、循環系の最下流域に相当する大脳深部白質に虚血を惹起したものと考えられた。

A. はじめに

脳の広範な白質の虚血性病変は、ビンズワングー病を代表とする脳血管性痴呆で、画像上、脳室周囲の大脳半球皮質下白質の変化—CTではびまん性の低吸収域(PVL)、MRI T2強調画像では広

範な高信号域(PVH)—が臨床診断に不可欠である。一方、画像でこのような白質変化があっても、痴呆のない高齢者も多くみられ、白質変化の臨床的意義が十分に解明されているとはいえない。しかし、虚血による構造破壊と機能低下と

の間の解離には閾値が存在するという可能性も想定され、白質病変は痴呆ばかりでなく、ビンスワンガー病でみられる神経脱落症状に深く関わっていることは間違いない。

一般に、ビンスワンガー病は慢性的な虚血に起因する大脳白質の広範な髄鞘崩壊によってもたらされ、その臨床症状は多彩(高血圧を有し、発症は緩徐進行性、ときに卒中様で、階段状進行性の経過をとる性格変化や痴呆、仮性球麻痺がみられる。また片麻痺、parkinsonismなどの錐体路、錐体外路症状もみられる)であるとされる。

ビンスワンガー病の病理組織学的所見の特徴は、一般に、髄鞘染色で脱髄を示す淡明化(pallor)が大脳半球皮質下白質に広範にみられることである。これらは循環障害の結果生じた不全軟化巣とされ、脱髄性変化は慢性あるいは反復性の虚血から引き起こされたオリゴデンドログリアの機能不全によるものと考えられている。血管病変は高血圧による臓器障害のひとつとして脳内小動脈には高血圧性病変、すなわち線維性硝子様肥厚と呼ばれる細小動脈硬化が白質内の髄質枝(long cortical artery、別名white-matter penetrator)にみられ、平滑筋細胞は減少しているのが特徴とされる。狭小化した血管内腔はびまん性にみられ、毛細血管周囲にも線維化が連続し、いわゆる毛細血管線維症の病像を呈しているという。

このような血管病変や脳虚血性白質病

変の成り立ちについては十分に解明されているとは云い難いが、これを循環障害と捉えると、その成因の基本的要素をVirchowのtriad、すなわち血管病変、血行力学(灌流圧)および血液性状の変化(血液凝固、血小板)の各側面から検討する必要がある。そこで、PVL、PVHあるいはleuko-araiosisと称される白質病変の成因、病態について、各側面から順に臨床的な検討を加えた。

B. 研究目的

今回の研究目的は、ビンスワンガー型脳梗塞例やPVL、PVHのみられる例において、白質病変と血管病変に焦点を当て、その関係を明らかにすることである。

C. 研究方法

1. 脳血管撮影にて主幹動脈(ICA-MCA)病変を認めた346例を対象として、画像上、大脳半球白質の広範な変化をビンスワンガー型(B型)と判定した後、その経過中の血圧値、脳血流量(Xe動注法もしくは吸入法)を測定し、他の型と比較した。
2. 初発脳血栓103例のMR像よりPVHの広がり度で4型(none, rims/caps, patchy, diffuse)に分け、diffuseをB型と判定した後、その血管撮影所見、梗塞巣の広がりを他の型と比較検討した。
3. PVLと頭蓋外の動脈病変との関係は、高齢患者165例を正常CT群、PVLのみられない対照脳血栓群、PVLの限局

的な群、PVL が広範な例 (B 型) の4群に分類し、頸部および下肢動脈病変について超音波検査で検討した。すなわち、頸部超音波検査ではプラーク病変、狭窄および閉塞の有無を検索し、下肢動脈病変は ABPI で評価した。

4. 画像で PVL の評価された 60 歳以上の外来患者 307 例を対象として、PVL の広がりから4群に分類した。全例の左第二手指より得られた指尖容積脈波の二次微分波形 (SDPTG) に基づき、1心拍の波形上で順に a 波、b 波、c 波、d 波、e 波とし、基準線からの高さ、深さを5心拍の平均で求めると、b/a 比、d/a 比は各々大動脈における壁伸展性、末梢血管抵抗とされている。これらを指標として PVL の部位 (前方部分、後方部分)、程度 (高度 PVL を B 型とした) との関連を求めた。

5. 各統計解析: Student t-test、Fisher's exact probability test、ANOVA で行なった。

6. 倫理面の配慮: すべての研究は Helsinki 宣言に基づいて行なわれた。

C. 研究成果

1. 主幹動脈病変に伴ってみられた B 型脳梗塞の頻度と血圧値、脳血流量

B 型は ICA-MCA 病変 346 例中 30 例にみられた。経過中の平均動脈圧をみると平均最大血圧 125 ± 14 mmHg、平均最小血圧 89 ± 14 mmHg、平均血圧変動幅 36 ± 14 mmHg であった。これらの数値を主幹動脈閉塞による穿通枝領域梗塞と比較すると (平均最大血圧 $125 \pm$

21 mmHg、平均最小血圧 94 ± 12 mmHg、平均血圧変動幅 30 ± 12 mmHg)、B 型では平均最小血圧が低く、変動幅が大きかった。一方、脳血流量では B 型の脳血流量低下は $mCBF 32 \pm 7$ ml/100g 脳/min. で、主幹動脈閉塞による穿通枝領域梗塞と比較して軽かった ($mCBF 27 \pm 5$ ml/100g 脳/min.)。

2. 初発脳血栓 MR 画像でみられた脳室周囲高信号域 (PVH) の広がりや脳血管撮影所見からみた PVH の成因に関する臨床的検討

B 型群でみられた主幹動脈狭窄の頻度は、非 B 型群 (none, rims/caps, patchy) の頻度に比較して有意に高かった。また、B 型群では半卵円中心梗塞が多く、一方、patchy PVH では内包-放線冠のラクナ梗塞が多かった。

3. PVL と頭蓋外-動脈病変-超音波検査による頸部および下肢動脈病変の検討

B 型を示す PVL 群では 73% に両側頸動脈病変が観察され、その頻度は限局性 PVL 群の 39%、対照脳血栓群の 32%、正常 CT 群の 16% より有意に高かった。その病変の内訳は多彩であったが、壁より突出するプラーク病変 (nodular plaque) の個数が検索された動脈本数に対して B 型で多くみられた。一方、ABPI 低値 (0.9 未満) の頻度も B 型で 45% にみられ、限局性 PVL 群 22%、対照脳血栓群 29%、正常 CT 群 18% に比較して、B 型では高率であった。

4. PVL と指尖容積脈波の二次微分波

形(SDPTG)所見

大動脈壁伸展性を示す b/a 比は前方部分の B 型で -0.316 ± 0.106 と有意に高く(大動脈壁伸展性が低下)、末梢血管抵抗を示す d/a 比は -0.541 ± 0.162 と有意に低かった(末梢血管抵抗は亢進)。一方、後方部分での各比には有意差を認めなかったが、両部分が B 型を示すものでは b/a 比 -0.355 ± 0.060 、d/a 比 -0.489 ± 0.130 を示し、PVL の高度のものは大動脈における壁伸展性の増大および末梢血管抵抗の亢進に関連していた。

D. 考察

ビンスワンガー病の責任病巣として、脳内小動脈の高血圧性病変、すなわち線維性硝子様肥厚や毛細血管線維症が想定されているが、脳主幹動脈病変を有する例の 8.7% に B 型脳梗塞がみられた成績は、脳主幹動脈病変が生じた場合に、ある条件下で B 型が惹起しうる可能性を示すものである。その臨床的特徴から、B 型では血圧変動、脈圧増大を伴い、動脈壁の硬化性変化が進展していることを示す一方、脳血流量の低下はあっても軽く、梗塞を起こす程度でもなかった。したがって、この B 型の発症には、原因か結果かは未だ十分に明らかでないが、脳主幹動脈病変を基盤として脳血流量のある程度の低下が存在し、これにさらに血圧変動に伴う灌流圧の低下が加わって大脳白質に虚血性変化が招来されたものと考えられた。この考えは、深部白質が心臓より最も遠位に位置するた

め、何らかの血管病変(狭窄や閉塞)がその途中に存在すれば、灌流圧の低下とともにその部位に虚血を生じ得る可能性を示唆し、B 型の発症機転の一つに血行力学的要因が考えられた。

そこで、高齢者の初発脳血栓例を対象として、MR 画像でみられた PVH の成因を脳血管撮影所見から検討した。その結果、B 型は脳主幹動脈狭窄、半卵円中心梗塞(脳主幹動脈病変によると考えられている)との密接な関連が示され、脳主幹動脈病変に基づく血行力学的な成因が裏付けられた。一方、B 型には類似しているが、不規則な広がりを示す patchy PVH は内包-放線冠のラクナ梗塞と関連し、脳主幹動脈の狭窄、閉塞は少なかったため、patchy PVH は小動脈病変による虚血の多発、癒合性変化が考えられた。したがって、白質虚血性病変でも大血管病変型と小血管病変型が別々に存在する可能性が示唆され、特に、高齢者ではこれらの虚血機序が混在している可能性があると思われた。すなわち、高齢者では多種多様な血管病変が累積し、血管病変が併発(tandem lesion)したり、合併する心不全や不整脈、降圧剤による過度の血圧低下などで灌流圧が低下したりしやすく、すでに存在する自動調節能の障害も加わって、白質の慢性的な虚血は増悪することから、高齢者における血管病変や循環動態の更なる検討や生活習慣病を含む危険因子の同定を行なう必要があると考えられる。

B型では血圧変動、脈圧増大を伴い、動脈壁の硬化性変化が進展していた成績から、頭蓋外の動脈病変をPVLの程度別に検討したところ、B型では頸動脈病変、ABPI低値が高率にみられた。一般に、頸動脈は全身、特に重要臓器の動脈硬化を反映するとされ、動脈硬化度の臓器相関は高いことが知られている。また、ABPIは下肢の血行不全を診断する指標としての精度が高く、その低値は末梢動脈閉塞症の存在を意味する。したがって、本研究成績はPVLが広範な例(B型)ほど頭蓋外-動脈病変が進展していることを示し、頭蓋外-動脈病変と白質病変との間に何らかの関連が存在していることを示唆していた。

また、超音波検査とは別に、PVLと全身の循環生理動態との関係についてSDPTGを用いて検討したところ、前方のPVLも後方のPVLもその程度は大動脈における壁伸展性の増大、末梢血管抵抗の亢進に関連し、特に、前方部分のPVLでこれらの変化が顕著であった。これらの成績のみでは両者の因果関係は明らかでないが、ひとつの解釈として、PVLの進展と壁伸展性の増大が共通の因子で促進された可能性、壁伸展性の増大がPVLの進展を促進した可能性が考えられる。de Leeuw FEらは中年期の高血圧や大動脈石灰化が数十年後のPVH形成に関与した成績を報告し、壁伸展性の増大がPVLの進展に血行力学的な影響を及ぼした可能性を示唆し、特に、前頭葉深部白質は血行力学的ス

トレスを受けやすいことが考えられた。

同様に、前方のPVLと末梢血管抵抗の亢進との関係も、全身の臓器に生じた小血管病変の一表現型と解釈され、その一部分症として脳内小動脈の線維性硝子様肥厚や毛細血管線維症が含まれている可能性が考えられた。したがって、これらの血管病変や白質虚血性病変の進展過程を明らかにするために、今後は、これらのマーカーを用いた縦断的な検討も必要である。

E. 結論

画像で観察される大脳白質病変と血管病変との関係を明らかにする目的で、広範な脳室周囲白質病変例(B型)の脳病変、脳血管撮影による血管病変、脳血流量(Xe)、経過中の血圧値、超音波所見および脈波所見を横断的に検討した。その結果、B型をびまん性変化とすると、B型では脳主幹動脈閉塞およびこれに関連する半卵円中心梗塞、平均最小血圧の低下と平均血圧の変動、脈圧増大を伴い、全身の動脈硬化性変化が進展していることを示した。一方、B型の脳血流量は軽度の低下を示した成績から、広範な虚血性白質病変(B型)は、高齢者のなかでも動脈硬化が高度に進展した病態で観察され、脳内小血管病変のみならず大血管に生じた動脈硬化が血行力学的な機序で脳虚血性白質病変を惹起した可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwamoto T, Kanetaka H, Takasaki M, Takazawa K: Hemodynamic changes in Alzheimer's and Binswanger's diseases as evaluated by second-derivative finger photoplethysmography. *Geriatrics Gerontology International*; 3:243-249. 2003

2. 学会発表

1) Iwamoto T, Miyaji H, Kiuchi A, Takasaki M: Hemodynamic study on pathophysiology of periventricular lucency using second derivative plethysmography. In 17th Congress of

the International Association of Gerontology

2) Iwamoto T: Distensibility of the aorta in relation to dementia evaluated by finger photoplethysmography. In 13th International Symposium on Atherosclerosis

3) Shinozaki K, Iwamoto T, Takasaki M: Hemodynamic changes in dementia evaluated by finger photoplethysmography. In 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

1-2) 秋下 雅弘

【研究要旨】脳皮質下虚血病変の一つである脳室周囲白質病変(PVH)と脈波速度(PWV)、液性因子、老年症候群相互の関係について解析検討した。当科物忘れ外来通院患者を対象とした検討では、PVHの重症度はPWVと有意な正相関を示した。また、PWVはTNF- α など一部の炎症性サイトカイン血中濃度および男性では遊離テストステロン濃度の低下とも関連した。さらに、PWVは認知機能障害の程度とも関連した。また、老人保健施設の男性を対象とした検討では、テストステロン濃度が日常生活活動度、認知機能、意欲と有意な相関を示し、テストステロンの低下が日常生活機能の全般的低下に関係することがわかった。以上から、大血管の壁硬化度やその液性因子が脳皮質下虚血病変の進展と認知機能障害などの老年症候群に関与することが示唆された。

A. 研究目的

認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されており、なかでも後期高齢者で高頻度に出現する脳皮質下虚血病変は、痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿、嚥下障害などの老年症候群と密

接な関連があるとされる。しかし、冠動脈疾患や脳梗塞のような大血管病変と異なり、脳皮質下虚血病変の危険因子や遺伝的素因はほとんど解明されておらず、その点を明らかにし予防や治療に役立てることが本研究の第一義である。