

200400301A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業報告書

老年症候群に關与する脳皮質下虚血病変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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鳥羽 研二

平成 17(2005)年 4 月

厚生科学研究費補助金  
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  
( H15-長寿-013 )

平成 16 年度 総括・分担研究報告書  
平成 17 年 (2004) 4 月 10 日

主任研究者 鳥羽 研二 (杏林大学高齡医学教授)

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 (杏林大学高齡医学 非常勤講師)
5. 葛谷雅文 (名古屋大学老年科学 助教授)
6. 岩崎 剛 (東北大学医学部付属病院 先進漢方医学 助教授)
7. 長野 宏一朗 (東京大学医学部付属病院医療福祉部 講師)
8. 勝谷 友宏 (大阪大学 加齡医学 講師)
9. 武地 一 (京都大学医学部付属病院 老年内科 助手)
10. 横手 幸太郎 (千葉大学医学部第二内科 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 (杏林大学高齡医学 助手)  
馬場 幸 (杏林大学高齡医学 助手)  
園原和樹 (杏林大学高齡医学 大学院生)  
町田綾子 (杏林大学高齡医学言語聴覚士)  
永井久美子 (杏林大学高齡医学 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）	
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		1~20
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) 脳皮質下虚血病變の成因		
4-2) 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		
4-3) 脳皮質下虚血病變と総合機能評価		
4-4) 脳皮質下虚血病變と老年症候群		
5. 考察と次年度以降の展望		
II. 分担研究報告書		21~59
1. 脳皮質下虚血病變の成因、病態、予後		
1-1) 秋下雅弘（杏林大学高齢医学 非常勤講師）		
1-2) 岩本俊彦（東京医科大学 老年病科 教授）		
1-3) 西永 正典（高知医大老年科 助教授）		
1-4) 森本 茂人（金沢医科大学・老年病学 教授）		
2. 脳皮質下虚血病變と総合機能評価		
2-1) 長野宏一郎（東京大学医療社会福祉部 講師）		
2-2) 葛谷雅文（名古屋大学老年科 助教授）		
2-3) 横手 幸太郎（千葉大学医学部第二内科 助手）		
2-4) 武地 一（京都大学医学部付属病院 老年内科 助手）		
2-5) 岩崎 剛（東北大学医学部付属病院 先進漢方医学 助教授）		
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）		
3-2) 岩本俊彦（東京医科大学 老年病科 教授）		
III 研究成果の刊行に關する一覧表		60~71
IV 研究成果の刊行物・別刷		

## 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、老年症候群と密接な關連が示唆されているが、大血管障害のような危険因子や、遺傳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1154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關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、老化關連因子である高血圧・動脈硬化・酸化ストレス・痴呆關連の遺傳子多型や、液性因子の關与を解析する。候補因子は、既に確保した2000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、老年症候群の發生、ADL低下に關連するかどうかを縦断的に検証する。昨年度までに、傍側脳室の白質病變と早朝覚醒の新たな關連（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傳子多型頻度が高いこと（Katsuya, *Hypertension Research*, 2003）、酸化ストレス応答遺傳子である内皮型一酸化窒素（eNOS）遺傳子が高齢者の脈圧、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の重症度は脈波伝播速度と關連した。睡眠時無呼吸と脳室周囲透亮像の密接な關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た。

本年度においては老年症候群との關連において幻覚、妄想、歩行障害、つまづき、頻尿、尿失禁、嚥下障害が、PVHとDHMHの共通の老年症候群として初めて明らかにされた。また、PVHでは転倒、体重減少、無気力、振戦、固縮などパーキンソン症状がDHMHでは、パーキンソン症状は呈さず、非特異的な自律神經症状で、加齢に伴い高頻度に合併する消化器症状が多く合併するという結果を得た。

認知機能との關連では、既存の動脈硬化因子を加味し、年齢、性を考慮にいれても、PVHとDHMHは、認知機能（MMSE）悪化の独立した危険因子であることが明らかになった。

意欲との關連でも、PVHとDHMHは、意欲（Vitality Index）悪化の独立した危険因子であることが明らかになった。一方主觀的抑鬱とは無關係で、前頭葉以外に、深部白質病變が、意欲に關連する新しい治験と考えられる。次年度以降、縦断的檢索によって、より因果關係についての結果がえられることが期待される。

遺傳子多形との關連では、アンジオテンシン II 1型受容体遺傳子:AT1R A1166Cの解析において、AAアリル保有者はAC型よりPVHが強い傾向を認めた。また、β2受容体遺傳子:b2AR Arg16Glyにおいて、Arg/Argアリル保有者

は Gly/Gly タイプより有意に PVH が強かった。

DWMH との関連では、アンジオテンシン I 変換酵素遺伝子挿入 (I) / 欠失 (D) (insertion/ deletion) : ACE I/D との解析において、DD 型アリル保有者は強い傾向を認めたが有意ではなかった。 アンジオテンシン II 1 型受容体遺伝子: AT1R A1166C との解析において、AA 型アリル保有者はそれ以外の群より DWMH が強い傾向 ( $p=0.06$ ) を認めた。この集団の遺伝子多型発現頻度はより多数の日本人集団と変わらず (勝谷)、以上より、従来の動脈硬化や高血圧の危険因子と、PVH、DWMH の危険因子は必ずしも一致しないことが示唆される。

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関連する」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数に逆比例し、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

### 研究の進捗、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)、ADL意欲、認知機能はFree Testosteroneと相関(秋下、鳥羽JAGS,2003)。

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)。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)を得た。

本年度においても、当該研究に必要な研究フィールドも、全大学の倫理委員会の承認が得られ、本格的な縦断の研究実行できる体制が準備出来ている。

### 3. 対象と方法

1) 研究年度計画外来及び地域 5400 症例に

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：仙台市近郊地域高齢者 168 名（松井）、高知県 K 町高齢者 330 名（西永）、金沢市介護施設利用者 158 名（森本）画像、CGA、老年症候群、危険因子：杏林大学外来 74 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）、大迫町・大阪大学外来 800 名（勝谷）、東京医大外来 346 名（岩本）、名古屋大学外来 31 名（葛谷）、千葉大学外来 78 名（横手）

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、松井）

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 M 235 T 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 AT1R1166C、

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、エストラディオール、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（岩崎）、杏林大学（鳥羽）、千葉大学（横手）、東京大学（長野）、京都大学（武地）、高知医大（西永）、金沢医大（森本）、東京医大（岩本）のすべての施設で倫理委員会の承認が得られた。

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. 結果

##### 4-1. 動脈硬化と白質病変の成因

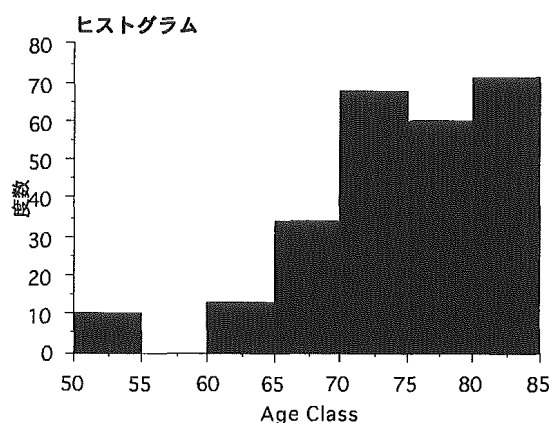
脳の広範な白質虚血性病変は画像上、PVL、PVHあるいはleuko-araiosisとして観察される。その代表が脳血管性痴呆のひとつであるBinswanger病であるが、このような白質変化があっても痴呆のない高齢者もみられ、白質変化の臨床的意義は十分に解明されていない。しかし、虚血による構造破壊と機能低下との間の解離には閾値が存在することも想定され、白質病変は痴呆ばかりでなく、Binswanger病でみられる神経脱落症状に深く関わっていることは間違いない。そこで、脳虚血性白質病変を循環障害としてみた場合、その成因については、血管病変、血行力学（灌流圧）および血液性状の変化（血液凝固、血小板）こ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。

##### 4-1-1) 成因としての動脈硬化危険因子との関連

従来の成績では、高血圧や糖尿病が白質病変の危険因子として挙げられているが、今回、白質病変の定量方法を詳細に行い、白質病変の量的変化に及ぼす影響を検討した。

対象症例は、256例（男性92例、女性162例）、年齢は $74.37 \pm 7.52$  (SD) 歳である。年齢分布を図1に示す。

(図1) 対象の年齢分布

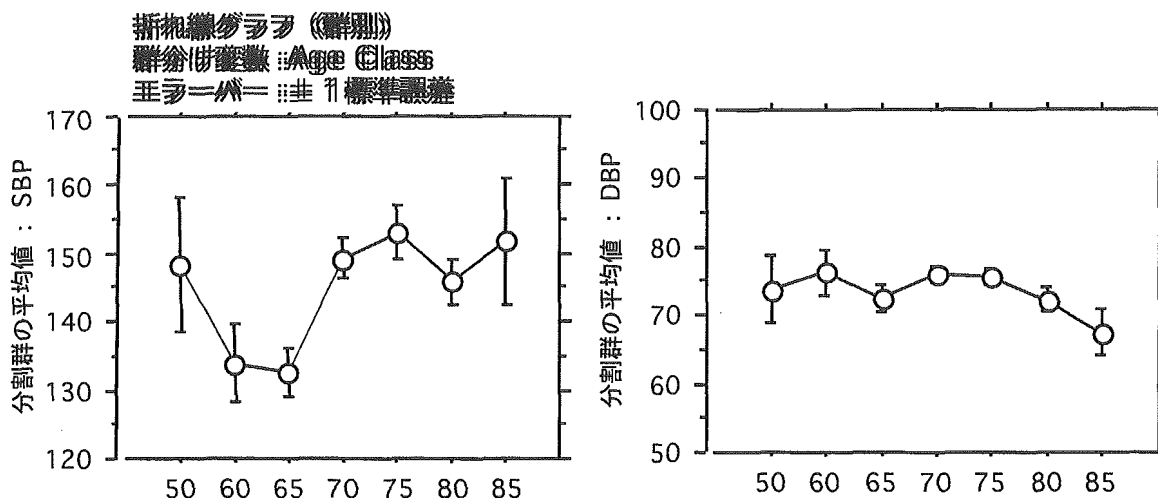


対象の背景は、身長  $154 \pm 8.4$ 、体重  $52.4 \pm 10.7$ 、BMI  $21.8 \pm 3.6$ 、SBP  $146 \pm 24$ 、DBP  $74 \pm 10$  で、血圧の年齢別変化では、65歳以降収縮期血圧が上昇し、70歳以降拡張期血圧が低下する（図2）、従来の報告と一致し、この集団は少なくとも血圧に関しては、特殊な集団ではないことが示唆される。背景疾患としては、高血圧50.4%

高脂血症49.6%、糖尿病28.5%（網膜15.7%、腎15.7%、神経8.8%）、脳血管障害12.7%（脳梗塞8.8%、脳出血3.9%）、虚血性心疾患6.9%、ASO3.9%、で喫煙は24.5%に認められた。



(図 2)



白質病変の定量的測定は脳 MRI を施行し、PVH は Junqu\_ の重症度分類 (PVH スコア、0-40)、DWMH は de Groot の重症度分類 (DWMH スコア) にしたがって評価を行った。MRI 測定結果は  
 PVH score  $5.25 \pm 4.84$  (0-30)  
 DWMH score  $15.5 \pm 12.1$  (0-52)  
 Lacunar Infarction  $4.8 \pm 12.2$  (0-106)

動脈硬化危険因子の有無で、白質病変を比較した

1) PVH

PVH に関しては、性差はなく、肥満度に関しては BMI < 20 の「痩せ」が最も PVH が強く ( $6.17 \pm 4.91$ )、肥満者には少なかった ( $3.98 \pm 3.90$ ) ( $p < 0.05$ )。

高血圧の有無は関連がなく、高脂血症 ( $p=0.073$ ) 及び糖尿病患者 ( $p=0.066$ ) で PVH が強い傾向を認めたが、糖尿病の合併症の有無 (腎症、網膜症、神経障害) では PVH の程度に差がなかった。喫煙者に多い傾向 ( $p=0.0530$ ) を認めた。既往の動脈硬化性疾患との関連では、脳梗塞患者に有意に ( $p=0.0012$ ) PVH が強かったが (脳梗塞 (+)  $5.714$ 、(-)  $1.084$ )、

脳出血、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症の有無との関連は認められなかった。

2) DWMH

DWMH に関しては、女性に強い傾向を認めた (男性  $13.7 \pm 11.3$ 、女性  $16.7 \pm 12.5$  ( $p=0.066$ ))。肥満の有無では関連がなかったが、痩瘦の有無では、痩瘦者に DWMH が有意に強かった (痩せ (+)  $18.1 \pm 12.8$ 、(-)  $14.2 \pm 11.6$ ,  $p=0.016$ )。高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、喫煙、既往の動脈硬化疾患の有無との関連は認められなかった。

3) 加齢

PVH (図 3)、DWMH (図 4) いずれも加齢との有意な相関を認めた。

図 3 加齢と PVH  $r=0.316$ ,  $p<0.01$

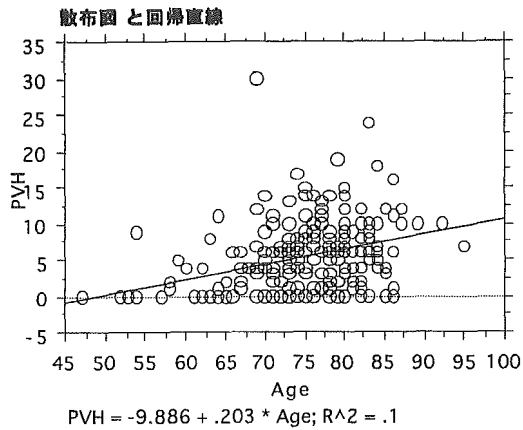
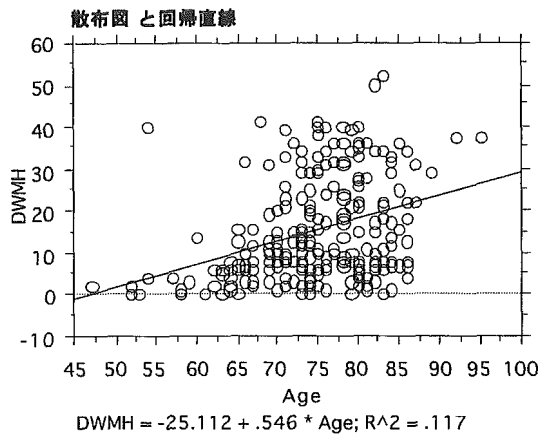


図4 加齢と DWMH  $r=0.342$ ,  
 $p<0.001$



#### 4) 多変量解析

以上の解析から  $p<0.1$  の因子を選択し、皮質下病変を従属変数として、多変量解析を施行した。

PVH では、脳梗塞の既往のみが有意な独立した危険因子として抽出された (表1)。

DWMH では、「年齢」が有意な因子で、「痩せ」が危険因子である傾向が認められた (表2)。

(表1) PVH を従属変数とした重回帰分析

#### 回帰係数

#### PVH 対 8 独立変数

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	4.284	5.105	4.284	.839	.4040
Age	.002	.056	.005	.041	.9676
BMI	-.184	.112	-.181	-1.647	.1037
Sex2	.881	.989	.117	.891	.3757
HT	1.186	.849	.152	1.396	.1666
HL	-.552	.839	-.073	-.658	.5123
DM	-.352	.842	-.047	-.418	.6768
喫煙	.757	1.088	.088	.695	.4889
脳梗塞	4.528	1.508	.329	3.002	.0036

(表2) DWMH を従属変数とした重回帰分析

回帰係数  
DWMH 対 8 独立変数

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	-2.921	5.013	-2.921	-.583	.5617
Age	.198	.055	.390	3.563	.0006
BMI	-.217	.110	-.213	-1.970	.0524
Sex2	-.412	.971	-.055	-.424	.6727
HT	-.339	.834	-.044	-.406	.6855
HL	.496	.823	.066	.602	.5487
DM	1.300	.827	.172	1.573	.1199
喫煙	.572	1.068	.066	.535	.5941
脳梗塞	2.275	1.481	.166	1.537	.1285

このように、従来の動脈硬化の危険因子では、白質病変の危険因子としては、年齢以外の因子は重要性が低かった。  
ちなみに、ラクナ梗塞に関しては、高血圧

が強い危険因子であり、高脂血症も傾向をみとめ（表3）、この集団の解析は特殊でないことが示唆された。

(表3)

回帰係数  
脳梗塞.2 対 5 独立変数

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	.886	9.075	.886	.098	.9224
Age	.003	.119	.002	.027	.9782
HT	4.725	1.926	.182	2.453	.0151
HL	3.173	1.896	.122	1.674	.0958
DM	2.221	2.041	.079	1.088	.2781
Obesity	-1.872	2.177	-.061	-.860	.3909

脳虚血性白質病変の成因

4-1-2) 血管病変と血行力学要因  
ピ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ピ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ピ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、ピ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)

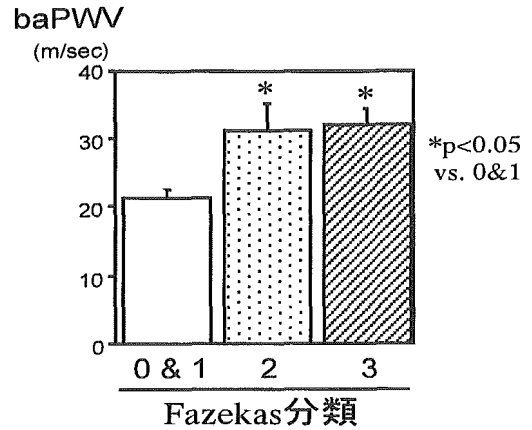
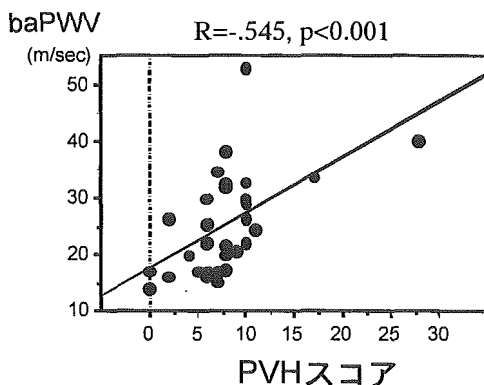
PVL が広範な例（びまん性 PVL 群）では下肢動脈病変（上肢下肢血圧比：ABPI が低値）も高率にみられ、白質病変と頭蓋外動脈病変との関連を示唆する。指尖容積

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 と脈波速度 baPWV との関連については、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 5)。

図5. 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. 脳皮質下虚血病変の危険因子としての遺伝子多型・液性因子

対象症例は、256例（男性92例、女性162例）、年齢は74.37±7.52（SD）歳である。今回解析が終了した遺伝子多型は、アンジオテンシンI変換酵素遺伝子挿入（I）/欠失（D）（insertion/deletion）：ACE I/D

アンジオテンシノーゲン遺伝子M 235 T およびT+31C：AGT M235T

アンジオテンシンII型受容体遺伝子：AT1R A1166C

アデュシン遺伝子 Gly460 Trp: ADD1 Gly460Trp

β2受容体遺伝子:b2AR Arg16Gly

β2受容体遺伝子:b2AR Gln27Glu

の6種類である。

4-2-1) PVHとの関連

アンジオテンシンII型受容体遺伝子：AT1R A1166Cの解析において、AAアリ

ル保有者はAC型よりPVHが強い傾向を認めた。

t検定（対応なし）：PVH  
群分け変数：AT1R A1166C  
仮説平均値の差=0

	平均値の差	自由度	t値	p値
AA, AC	2.142	183	1.844	.0667
AA, CC	1.220	169	.452	.6518
AC, CC	-.922	18	-.422	.6779

群情報：PVH  
群分け変数：AT1R A1166C

	度数	平均値	分散	標準偏差	標準誤差
AA	168	4.554	21.614	4.649	.359
AC	17	2.412	12.507	3.537	.858
CC	3	3.333	9.333	3.055	1.764

また、β2受容体遺伝子:b2AR Arg16Glyにおいて、Arg/Argアリル保有者はGly/Glyタイプより有意にPVHが強かった

t検定（対応なし）：PVH  
群分け変数：b2AR Arg16Gly  
仮説平均値の差=0

	平均値の差	自由度	t値	p値
Arg/Arg, Arg/Gly	1.164	128	1.358	.1767
Arg/Arg, Gly/Gly	2.062	96	2.103	.0381
Arg/Gly, Gly/Gly	.898	120	1.151	.2520

群情報：PVH  
群分け変数：b2AR Arg16Gly

	度数	平均値	分散	標準偏差	標準誤差
Arg/Arg	53	5.151	30.015	5.479	.753
Arg/Gly	77	3.987	18.276	4.275	.487
Gly/Gly	45	3.089	15.583	3.948	.588

4-2-2) DWMHとの関連

アンジオテンシンI変換酵素遺伝子挿入

(I) /欠失 (D) (insertion/deletion) : ACE I/D の解析において、DD型アリ

ル保有者は強い傾向を認めたが有意ではなかった。  
アンジオテンシン II 1 型受容体遺伝子:

AT1R A1166C との解析において、AA 型アリル保有者はそれ以外の群より DWMH が強い傾向 (p=0.06) を認めた。

t検定 (対応なし) : DWMH  
群分け変数: ACE I/D  
仮説平均値の差= 0

	平均値の差	自由度	t値	p値
DD, ID	4.157	105	1.532	.1285
DD, II	3.208	106	1.118	.2661
ID, II	-.949	167	-.543	.5875

t検定 (対応なし) : DWMH  
群分け変数: AT1R A1166C  
仮説平均値の差= 0

	平均値の差	自由度	t値	p値
AA, AC	4.069	183	1.363	.1744
AA, CC	12.167	169	1.806	.0727
AC, CC	8.098	18	1.081	.2938

群情報 : DWMH  
群分け変数: ACE I/D

	度数	平均値	分散	標準偏差	標準誤差
DD	23	17.478	187.170	13.681	2.853
ID	84	13.321	118.558	10.888	1.188
II	85	14.271	139.057	11.792	1.279

群情報 : DWMH  
群分け変数: AT1R A1166C

	度数	平均値	分散	標準偏差	標準誤差
AA	168	14.833	135.325	11.633	.898
AC	17	10.765	160.066	12.652	3.068
CC	3	2.667	6.333	2.517	1.453

以上より、従来の動脈硬化や高血圧の危険因子と、PVH、DWMHの危険因子は必ずしも一致しないことが示唆される。

他方、危険因子との関連では、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、認知機能においても 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、今後 PVH や DWMH との関連が注目される。

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 : < 10mg/dl, n=70, Q2 群 : 10-18mg/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、その割合をおのこの群と比較した。

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 mg/dl<, n=81) と比べて、Q1群 (< 10mg/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 (<10mg/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- $\alpha$  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- $\alpha$  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イド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を示唆された。

#### 4-3. 脳皮質下虚血病変と総合機能評価

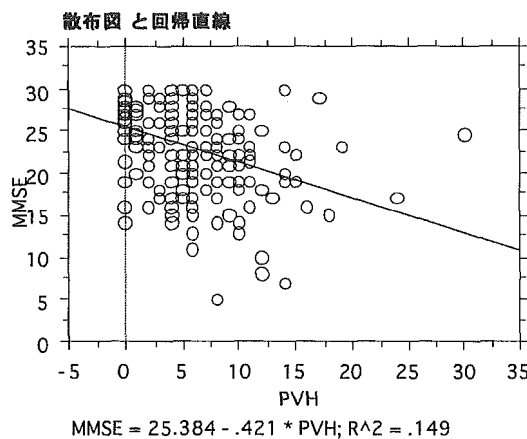
対象症例は、256例（男性92例、女性162例）、年齢は74.37±7.52（SD）歳である。

##### 1) 認知機能

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Junqu\_の重症度分類（PVHスコア、0-40）で評価すると痴呆の重症度（MMSE）と有意な負の相関を示した（図6）（ $r=-0.39$ ,  $p<0.01$ ）。

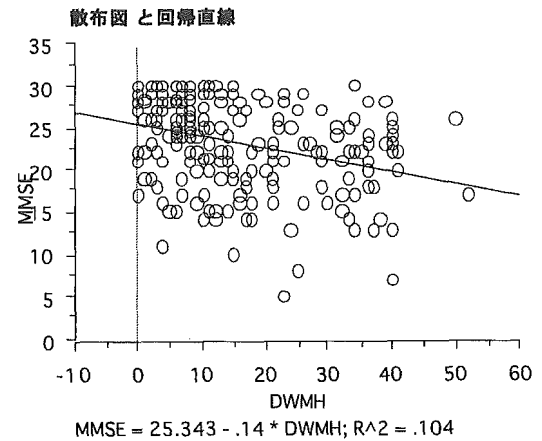
（図6）PVHと認知機能



DWMHとの関連では、de Grootの重症

度分類で評価すると痴呆の重症度（MMSE）と有意な負の相関を示した（図7）（ $r=-0.32$ ,  $p<0.01$ ）。

（図7）DWMHと認知機能



このように、白質病変は認知機能の悪化させる要因であることが示唆された。

年齢、性、肥満度、動脈硬化危険因子の疾患と、白質病変を独立変数として、認知機能への影響を多変量解析を行った。

年齢と並んで、PVH、DWMHが独立した認知機能低下の危険因子であることが判明した（表4）。興味深いことに、高齢者における肥満は認知機能と正の相関をしめし、また、高脂血症あり群は認知機能が高い傾向であった。

（表4）

##### 回帰係数

##### MMSE 対 8 独立変数

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	28.740	4.528	28.740	6.347	<.0001
Age	-.108	.051	-.149	-2.128	.0348
Sex2	-.071	.769	-.007	-.093	.9262
BMI	.211	.100	.148	2.107	.0365
HT	.353	.724	.034	.487	.6266
HL	1.367	.729	.131	1.874	.0626
DM	-.111	.786	-.010	-.141	.8883
PVH	-.252	.080	-.236	-3.170	.0018
DWMH	-.076	.031	-.181	-2.423	.0164



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、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)。

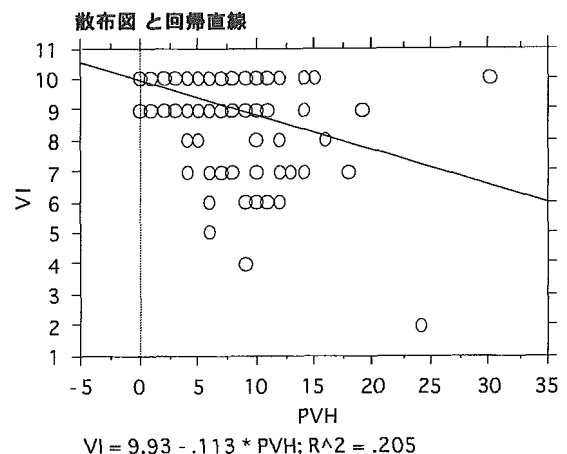
## 2) 意欲

起床、挨拶、食事、排泄、活動の 5 項目 10 点満点で採点する「意欲の指標 (Vitality Index)」と白質病変の関連を検討した。

単相関では、Vitality Index と PVH には強い負の相関を認めた (図 8)。

(図 8) PVH と

意欲



このように、白質病変は意欲の悪化させる要因であることが示唆された。

年齢、性、肥満度、動脈硬化危険因子の疾患と、白質病変を独立変数として、意欲への影響を多変量解析を行った。年齢と並んで、PVH、DWMH が独立した意欲低下の危険因子であることが判明した (表 5)。

(表 5)

### 回帰係数

#### VI 対 8 独立変数

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	11.096	1.052	11.096	10.550	<.0001
Age	-.023	.012	-.144	-1.945	.0535
Sex2	.051	.184	.020	.275	.7839
BMI	.009	.024	.028	.380	.7041
HT	-.125	.173	-.051	-.724	.4700
HL	.170	.175	.070	.969	.3339
DM	.193	.185	.074	1.046	.2971
PVH	-.120	.019	-.490	-6.167	<.0001
DWMH	.022	.008	.219	2.757	.0065

3) 抑鬱  
 抑鬱との関連を同様に解析した。  
 深部白質病変との関連は認められず、男性

であること、高脂血症があることは、抑鬱  
 の防御因子であった（表6）。

(表6)

回帰係数

GDS 対 8 独立変数

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	6.269	3.512	6.269	1.785	.0760
Age	.001	.039	.001	.014	.9891
Sex2	-1.136	.592	-.154	-1.919	.0566
BMI	-.029	.077	-.030	-.384	.7017
HT	.314	.555	.044	.565	.5725
HL	-1.130	.565	-.158	-2.000	.0470
DM	.187	.613	.024	.305	.7611
PVH	.022	.061	.030	.362	.7181
DWMH	.003	.024	.009	.106	.9159

4-4) 脳皮質下虚血病変と老年症候群

対象症例は、256例（男性92例、女性162例）、年齢は74.37±7.52（SD）歳である。

1) 老年症候群の頻度

幻覚 8.1%、妄想 9.2%、不眠 19.8%、めまい 16.2%、麻痺 3.5%、しびれ 16.5%、歩行障害 23.7%、つまづき 30.6%、転倒 16.2%  
尿失禁 13.3%、頻尿 22%、便秘

23.1%、食欲低下 14.5%、体重減少 11.6%

無気力 7.7%、言語障害 3%、嚥下障害 4.1%、振戦 5.3%、筋固縮 4.1%であった。

2) 老年症候群の有無と白質病変

2-1) PVHに関しては不眠、しびれ、便秘、食欲低下、言語障害以外のすべての老年症候群の有無で、「老年症候群あり」群にPVHが強かった(表7)。

(表7)

PVHと老年症候群

	PVH スコア (mean±SD)		有意差 p
	老年症候群 (+)	(-)	
幻覚	8.3±4.8 (12)	3.9±6.1 (149)	0.0035
妄想	7.6±5.6 (15)	3.9±4.9 (146)	0.007
不眠	3.6±3.4 (30)	4.3±5.1 (130)	0.49
めまい	5.7±7.3 (27)	4.0±4.5 (134)	0.107
麻痺	8.5±4.8 (4)	4.1±5.1 (154)	0.0869
しびれ	5.2±5.8 (27)	4.0±4.9 (131)	0.2739
歩行障害	6.3±5.2 (39)	3.6±4.9 (122)	0.0046
つまづき	6.1±4.6 (51)	3.4±5.1 (110)	0.002
転倒	6.0±5.1 (27)	3.9±5.0 (134)	0.0514
尿失禁	7.2±5.5 (21)	3.8±4.9 (140)	0.0036
頻尿	7.9±6.1 (35)	3.3±4.2 (126)	<0.0001
便秘	5.3±4.5 (38)	4.0±5.2 (123)	0.168
食欲低下	5.6±4.5 (24)	4.0±5.1 (137)	0.1562
体重減少	6.7±4.4 (19)	3.9±5.0 (142)	0.0232
無気力	7.7±3.8 (12)	3.9±5.1 (145)	0.015
言語障害	4.5±5.3 (4)	4.1±4.8 (153)	0.8708
嚥下障害	12.2±4.4 (5)	4.0±4.9 (154)	0.0003
振戦	9.3±7.3 (8)	4.0±4.8 (151)	0.0041
筋固縮	9.2±4.8 (6)	4.1±5.0 (153)	0.0154

2-2) DWMH と老年症候群

DWMH に関しては、不眠、めまい、しびれ、転倒、体重減少、無気力、言語障害、

振戦、筋固縮以外の老年症候群において、ありの群で DWNH が強かった (表 8)。

(表 8)

	DWMH と老年症候群		有意差 p
	DWMH スコア	(mean±SD)	
	老年症候群 (+)	(-)	
幻覚	21.8±14.5 (12)	12.8±10.1 (149)	0.0065
妄想	21.5±12.7 (15)	12.7±10.6 (146)	0.003
不眠	12.8±10.1 (30)	13.7±11.3 (130)	0.68
めまい	12.8±10.8 (27)	13.6±11.1 (134)	0.71
麻痺	23.0±6.6 (4)	13.2±10.9 (154)	0.077
しびれ	15.3±11.1 (27)	13.1±10.9 (131)	0.333
歩行障害	16.8±12.6 (39)	12.4±10.3 (122)	0.03
つまづき	15.6±12.6 (51)	12.5±10.3 (110)	0.0943
転倒	16.5±12.6 (27)	12.9±10.7 (134)	0.126
尿失禁	20.9±13.1 (21)	12.4±10.4 (140)	0.0009
頻尿	18.5±12.0 (35)	12.1±10.5 (126)	0.0024
便秘	17.3±13.3 (38)	12.3±10.1 (123)	0.0148
食欲低下	18.0±12.5 (24)	12.7±10.7 (137)	0.0292
体重減少	16.4±13.5 (19)	13.1±10.7 (142)	0.231
無気力	16.0±12.9 (12)	13.0±10.8 (145)	0.359
言語障害	14.0±6.3 (4)	13.2±11.0 (153)	0.894
嚥下障害	27.0±12.2 (5)	12.9±10.7 (154)	0.0045
振戦	19.0±14.3 (8)	13.0±10.8 (151)	0.1362
筋固縮	21.0±13.9 (6)	13.0±10.9 (153)	0.088

今回は、痴呆、抑鬱症例を多く含んでいる。昨年度、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成績では、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