

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（松井）。対象により、老年症候群の種類も変容する可能性が示唆され、縦断的に老年症候群を追跡する重要性が示唆された。

PVH と DHMH の共通点と差異

共通点は、幻覚、妄想、歩行障害、つまづき、頻尿、尿失禁、嚥下障害であった。

相違点は、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、DWMH では、食欲低下、便秘といった自律神経症状がみられた。

考察と次年度以降の展望

今回、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、DWMH では、パーキンソン症状は呈さず、非特異的な自律神経症状で、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。

昨年、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が、認知機能との関連では、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。

意欲との関連でも、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。一方主観的抑鬱とは無関係で、前頭葉以外に、深部白質病変が、意欲に関連する新しい治験と考えられる。

次年度以降、縦断的検索によって、より因果関係についての結果がえられることが期待される。

遺伝子多形との関連では、従来の動脈硬化や高血圧の危険因子とされている遺伝多形の一部に関連する可能性は残るものの、逆の結果も得られており、全く別の機序も考慮する可能性もある。今後症例を増やし検討したい。

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) 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

分担研究者 秋下雅弘 杏林大学高齢医学 非常勤講師

【研究要旨】昨年度、脳皮質下虚血病変の一つである脳室周囲白質病変と脈波速度との間に關連を認め、大血管の壁硬化度が脳皮質下虚血病変の進展に關与する可能性を報告した。今年度は、当科物忘れ外来通院中の患者 170 名を対象として、脳皮質下虚血病変の危険因子に關する検討、および同病変と老年症候群との關連について解析を行なった。脳皮質下虚血病変の危険因子に關する検討では、脳皮質下虚血病変の重症度と血圧指標との間に關連が認められた。また、脳皮質下虚血病変と老年症候群に關する解析では、脳室周囲白質病変の重症度スコアと歩行障害、つまづき、転倒、尿失禁、頻尿との間に關連を認めた一方で、深部白質病変の重症度スコアは老年症候群のいずれとも關連しなかった。以上より、血管性痴呆を除いた認知機能障害患者において、脳皮質下虚血病変の進展に血圧因子が關与すること、および脳室周囲白質病変の重症度は老年症候群の一部に關係することが示唆された。今後、縦断的に検討を行う必要がある。

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關連があるとされる。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传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。我々は昨年度、脳皮質下虚血病変の一つである脳室周囲白質病変と脈波速度との間に關連を認め、大血管の壁硬化度が脳皮質下虚血病変の進展に關与する可能性を報告した。

今年度は、より多数の症例を対象に横断的解析を行い、脳皮質下虚血病変の危険因子に關して詳しく検討するとともに、同病変と老年症候群との關連についての解析を

行なった。すなわち、脳室周囲白質病変 (periventricular high intensity, PVH) および深部白質病変 (deep white matter hyperintensity, DWMH) を脳 MRI により定量的に評価し、高血圧、糖尿病、高脂血症、老年症候群 19 項目の有無の調査と血圧および動脈壁硬化度の指標である脈波伝播速度 (pulse wave velocity, PWV) の測定を行い、脳皮質下虚血病変と各因子との關連をみた。

B. 研究方法

1. 対象：アルツハイマー型痴呆または軽度認知機能障害と診断された、杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の 170 名 (男性 53 名、女性 117 名、76 ± 8 歳) を対象とし、血管性痴呆 (Hachinski 虚血スコアで 7 点以上) の症例は除外した。認知機能に關しては、改訂長谷川式知能評価スケール (HDSR) で

30点満点中 20 ± 6 点（平均 \pm SD）、Mini-mental state examination 22 ± 5 点（平均 \pm SD）と軽度－中等度の認知機能の低下を認めた。

2. 評価項目：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。高血圧、糖尿病、高脂血症の有無の調査を行なうと共に、コーリンメディカルテクノロジー製 form PWV/ABI を用い、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、上腕－下腿 PWV（baPWV）、心臓－右上腕 PWV（hbPWV）、上下肢血圧比（Ankle Brachial pressure Index, ABI）を解析に用いた。

老年症候群 19 項目（幻覚、妄想、不眠、めまい、麻痺、痺れ、歩行障害、つまづき、転倒、尿失禁、頻尿、便秘、食欲低下、体重減少、無気力様顔貌、言語機能障害、嚥下機能障害、振戦、筋固縮）の有無の調査を行った。その後、頻度 10% 以上の老年症候群 14 項目について脳皮質下虚血病変との関連についての解析を行なった。

3. 統計解析：単相関は Pearson の相関係数により解析した。PVH スコアおよび DWMH スコアとその危険因子に関する解析は重回帰分析により、老年症候群と PVH スコアおよび DWMH スコアとの関連はロジスティック回帰分析により行った。P<0.05 を有意差ありと判定した。

杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の 83 名（男性 30 名、女性 53 名、 77 ± 6 歳）を対象とし、血管性痴呆（Hachinski 虚血スコアで 7 点以上）の症例は除外した。

C. 研究結果

1. 脳皮質下虚血病変の危険因子：症例全体 170 名で、PVH スコア 7.4 ± 3.9 （平均 \pm SD）、DWMH スコア 47.7 ± 41.0 であり、PVH スコアと DWMH スコアの間の相関係数は 0.431（ $p < 0.001$ ）であった。

脳皮質下虚血病変の危険因子として、動脈硬化危険因子である年齢、性別および高血圧症（42%）、糖尿病（16%）、高脂血症（45%）の有無について検討した。これらの因子を独立変数とし、PVH スコアもしくは DWMH スコアを従属変数とした重回帰分析を行うと、年齢と高血圧症の有無が PVH スコアおよび DWMH スコアの独立した決定因子であった（表 1）。さらに、血圧に関連する指標として、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、baPWV、hbPWV または ABI を年齢、性別と共に独立変数とした重回帰分析を行なったところ、PVH スコアには拡張期血圧および ABI が有意に関連し、DWMH スコアには収縮期および拡張期血圧、hbPWV が有意に関連した（表 2）。

2. 脳皮質下虚血病変と老年症候群：83 名（男性 30 名、女性 53 名、 77 ± 6 歳）について解析を行い、PVH スコア 7.4 ± 3.6 、DWMH スコア 53.5 ± 41.0 であった。頻度が 10% を越えた老年症候群は幻覚（10.6%）、妄想（16.0%）、不眠（19.4%）、めまい（18.1%）、痺れ（17.6%）、歩行障害（27.7%）、つまづき（40.4%）、転倒（21.3%）、尿失禁（21.3%）、頻尿（34.0%）、便秘（34.0%）、食欲低下（19.1%）、体重減少（25.3%）、無気力様顔貌（13.5%）の計 14 項目であり、これら老年症候群 14 項目と脳皮質下虚血病変との関連について解析を行なった。

ロジスティック単回帰分析では PVH スコアと歩行障害、つまづき、転倒、尿失禁、

頻尿との間に有意な関連を認めたが、DWMHスコアは老年症候群のいずれとも関連しなかった（表3）。次に、単回帰分析でPVHスコアと関連を認めた老年症候群5項目（歩行障害、つまづき、転倒、尿失禁、頻尿）について、年齢・性で調整してPVHの総点数および部位別（前方、横方、後方）点数との関係についてロジスティック重回帰分析を行なった。すると、歩行障害とPVHの横方合計、つまづきとPVHの横方および後方合計、転倒とPVHの横方および後方合計、尿失禁とPVHの後方合計、頻尿とPVHの横方および後方合計との間に有意な関連を認めた（表4）。

D. 考察

脳皮質下虚血病変の危険因子に関する検討では、脳皮質下虚血病変の重症度に年齢の他、高血圧および血圧指標が関連した。この結果は、昨年度PVHとbaPWVとの間に関連がみられた結果と一致するものであり、血圧因子の重要性を示唆するものである。逆に、高脂血症と糖尿病はPVHスコアおよびDWMHスコアと関連しなかった。高血圧でもそうであるように高脂血症、糖尿病患者の多くが治療されており、治療薬の影響を排除できないものの、大血管の動脈硬化と脳皮質下虚血病変を来す微小血管病変とは成り立ちや危険因子が多少異なるのかもしれない。高脂血症や糖尿病が本当に脳皮質下虚血病変に関連しないかどうかは、物忘れ外来患者ではなく健常高齢者を主体としたより大規模な集団の研究で明らかにできると思われる。一方、介入を考えた場合、血圧管理が脳皮質下虚血病変の進行予防に重要らしい。血管障害に対する介入試験で脳梗塞とは独立して認知機能障害の進行を抑制できたのは、高齢者収縮期高血圧患者対象にカルシウム拮抗薬ニトレ

ンジピンの効果をみたSyst-Eurだけである。今後、アンジオテンシン抑制薬など他の降圧薬でも脳皮質下虚血病変とそれに伴う認知機能障害に対する有効性をみていく必要があるだろう。

本研究では、次に、脳皮質下虚血病変が認知機能障害以外のどのような老年症候群に関連するかについて検討した。DWMHスコアは関連がみられなかったものの、PVHスコアは歩行障害、つまづき、転倒という運動機能に関わる項目および尿失禁、頻尿という排尿関連項目と関連した。どちらも介護／自立に深く関わる項目であり、介護予防という観点からも脳皮質下虚血病変の重要性を示す結果である。さらにPVHの部位別検討では、前方ではなく横方または後方のPVHスコアが各症候と関連した。支配領域と関係した局在が重要なのか単に進行度と関係するのか、今後部位別の詳しい検討と、因果関係を明らかにする縦断研究が必要である。

E. 結論

脳皮質下虚血病変には高血圧の存在および血圧指標が関係する。また、脳室周囲白質病変は運動障害や排尿障害の一因となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Nakai R, Toba K. Effects of physical exercise on plasma concentrations of sex hormones in elderly women with dementia. J Am Geriatr Soc in press.

2) Watanabe T, Miyahara Y, Akishita M, Nakaoka T, Yamashita N, Iijima K, Kim H, Kozaki K, Ouchi Y. Inhibitory effect of low-dose estrogen on neointimal formation after balloon injury of rat carotid artery. Eur J Pharmacol. 502:265-270, 2004.10.

3) Mita Y, Akishita M, Tanaka K, Yamada S, Nakai R, Tanaka E, Nakamura T, Toba K. Improvement of inappropriate prescribing and adverse drug withdrawal events after admission to long-term care facilities. Geriatr Gerontol Int. 4:146-150, 2004.

4) Watanabe T, Akishita M, Nakaoka T, He H, Miyahara Y, Yamashita N, Wada Y, Aburatani H, Yoshizumi M, Kozaki K, Ouchi Y. Caveolin-1, Id3a and two LIM protein genes are upregulated by estrogen in vascular smooth muscle cells. Life Sci. 75:1219-29, 2004.7.

5) Nagai K, Akishita M, Machida A, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in

non-vascular dementia. J Am Geriatr Soc 52:1037-8, 2004.6.

2. 学会発表

1) 秋下雅弘, 山田思鶴, 鳥羽研二: 虚弱高齢女性におけるアンドロゲン濃度と日常生活機能との関係および運動療法の効果 (2004.6.25). 日本内分泌学会総会 (京都)

2) 小林久美子, 秋下雅弘, 鳥羽研二: 高齢男性患者におけるアンドロゲン濃度と脈波伝播速度 (2004.6.25). 日本内分泌学会総会 (京都)

3) 園原和樹, 秋下雅弘, 青木千夏, 町田綾子, 小林久美子, 大荷満生, 鳥羽研二: 痴呆患者における脳室周囲白質病変と認知機能および脈波速度との関係 (2004.6.18). 日本老年医学会総会 (千葉)

4) 小林久美子, 秋下雅弘, 山田思鶴, 西谷弘美, 園原和樹, 大荷満生, 鳥羽研二: 遺伝子多型解析による長寿関連遺伝子の検索 (2004.6.18). 日本老年医学会総会 (千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

1-2) . 血小板凝集能の面からみた脳皮質下虚血性病変の病態と予後

分担研究者 岩本 俊彦 東京医科大学教授

研究要旨

血小板凝集能の面から脳皮質下虚血性病変の病態と予後について縦断的に検討した。すなわち、画像上、高度白質病変を認めた脳梗塞例 (LA 群) の血小板凝集能を測定した後、その予後を 5.5 年間追跡調査した。対照には白質病変のないラクナ梗塞を用いると、LA 群は対照群より ADP 凝集能亢進例が多く、年間死亡率は 6.5 % (対照群 2.9%) であった。経過中に肺炎、脳梗塞再発で死亡したが、LA 群の中でも凝集能亢進例の死亡率が有意に高かった。以上の成績は凝集能亢進が白質病変の循環障害を増悪させた可能性を示唆し、その予防には抗血小板療法適否の検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

脳深部白質病変は頭部 MR 画像でよく描出され、脳梗塞に随伴するものの多くは虚血性変化と考えられる。この白質病変の画像変化には脳室周囲にみられる periventricular hyperintensity と深部白質にみられる deep white-matter hyperintensity が含まれ、leuko-araiosis と総称されている。これらの変化が高度となれば、Binswanger 病の特徴的変化としてのびまん性白質病変となる。この白質病変は、一般には、白質内細小動脈の高血圧性変化によって招来された虚血性病変と考えられ、循環障害の成り立ちには様々な原因や誘因の関与が示されている。例えば、灌流圧の低下、凝固・線溶系の異常などで、血小板機能の面から白質虚血との関連を検討した報告もあるが、血小板機能の如何が予後にどのような影響を及ぼすかに言及した報告は皆無である。もし、予後に影響するのであれば、白質虚血の予防とともに、予後を改善する治療法を検討する必要がある。そこで、脳梗塞に随伴してみられた高度白質病変例の予後と血小板凝集能との関連を明らかにする目的で、これらの血小板凝集能および予後追跡調査を行なった。

B. 研究方法

対象は MR 画像で高度白質病変 (Fazekas 分類 grade 3 に相当) を認めたほぼ連続の初発脳梗塞 (非塞栓性脳梗塞) 35 例 (LA 群) で、対照には責任病巣以外に白質病変を認めなかったラクナ梗塞 43 例 (対照群) を用いた。(倫理面への配慮) 全例に血小板凝集能検査、頸動脈エコー検査を慢性期のほぼ同じ時期に行なって登録し、臨床所見とともに検討した。登録後に生命予後を追跡調査したが、本研究はヘルシンキ宣言に則り、登録時に研究内容の口頭同意を全患者より得た。また、追跡期間中の治療、リハビリテーションは主治医の裁量で自由とした。血小板凝集能検査は血小板凝集能測定装置 PAM-8 T (メバニクス社製) を用いて行ない、ADP (Sigma 社) 4 濃度 (終濃度 0.5 μ mol/l、1.0 μ mol/l、2.0 μ mol/l、4.0 μ mol/l) の凝集能曲線より得られた Grading-curve (GC) の型に基づいて凝集能を亢進、正常、低下の 3 段階で評価した。頸動脈エコー検査は 7.5MHz プローブの超音波診断装置 U-sonic RT4600 (GE-Yokogawa Medical System) を用い、所見はプラーク (nodular plaque、mural plaque)、

狭窄を頸動脈病変ありとして評価した。

追跡調査は登録後、平均 5.5 年間 (0.1-10.0 年) の生存の有無、経過中の抗血小板療法の有無を診療録あるいは電話による聞き取り調査に基づいて検討した。死亡例は診療録や死亡診断書、主治医への電話連絡で死亡日時、死因を確認した。統計学的解析には、両群の臨床的特徴を明らかにする目的で Student's t-検定、 χ^2 検定、Kruskal-Wallis 検定を行い、生命予後は Kaplan-Meier 法、log-rank 検定、比例ハザードモデルで解析した。検定後、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

C. 研究結果

1. 両群の背景因子

LA 群の平均年齢は 77.4 歳で (Table 1)、対照群の 77.6 歳と近似していた。男女比は LA 群 0.5、対照群 1.0 で有意差なく、罹病期間、危険因子の頻度にも差はみられなかった。ADL については両群間で差があり、自立が LA 群で 37.1% と有意に少なく、一方、全介助が 25.7% と多い傾向を示した。

表 1 Background factors of LA and control groups

	LA group	Control group	p
n	35	43	
Age (year)	77.4 ± 6.6 60_85	77.6 ± 6.4 61_88	ns
Gender (men/women)	12 / 23	23 / 20	ns
Duration of illness (year)	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.5	ns
Risk factors (%)			
Hypertension	24 (68.6)	30 (70.0)	ns
Diabetes	12 (34.3)	9 (20.9)	ns
Hyperlipidemia	16 (45.7)	13 (30.2)	ns
Activity of Daily Living (%)			0.0678
Independent	13 (37.1)	27 (62.8)	0.0210
Dependent, partially	13 (37.1)	11 (25.6)	ns
Dependent, totally	9 (25.7)	5 (11.6)	0.0944

(n ± SD)

2. 両群の頸動脈エコー所見

頸動脈病変を有する例は LA 群の 77.2% にみられ (Table 2)、対照群より多かった。特に、病変が両側の頸動脈にみられる例が LA 群で半数近くを占めて有意に多かった。なお、plaque の数では nodular

plaque が LA 群で多い傾向を示した。

3. 両群の血小板凝集所見

ADP 凝集能亢進例は LA 群の 37.1% にみられ (Table 2)、対照群より多い傾向を示した。なお、超音波所見別に ADP 凝集能を比較したが、病変なし、片側病変、両側病変の間に有意差はみられなかった。

表 2 Carotid ultrasonographic and platelet aggregability findings

	LA group	Control group	p
n	35	43	
Ultrasonographic findings (%)			
No lesion	8 (22.8)	20 (46.5)	0.0260
Unilateral lesion	11 (31.4)	14 (32.6)	ns
Bilateral lesion	16 (45.7)	9 (20.9)	0.0183
No. of plaque			
nodular	15/70	10/86	0.0752
mural	24/70	22/86	ns
No. of stenosis	2/70	1/86	ns
Platelet aggregability (%)			
Suppressed	3 (8.6)	2 (4.7)	ns
Normal	19 (54.3)	32 (74.4)	0.0527
Increased	13 (37.1)	9 (20.9)	0.0787

4. 両群の予後調査成績

追跡調査期間中、LA 群の 12 例、対照群の 7 例が死亡し (Table 3)、死亡数は LA 群で多い傾向を示した (年間死亡率は LA 群 6.5%、対照群 2.9%)。生存率曲線で見ると、累積 5 年生存率は LA 群 0.66、対照群 0.84 を示したが、log-rank 検定 ($\chi^2 = 2.841$, Df=1, $p = 0.0919$) では両群間に有意差はみられなかった。死因はいずれも肺炎が多く、次いで LA 群では脳梗塞再発による死亡が 3 例あった。

表 3 Prognosis of LA and control groups

	LA group	Control group	p
n	35	43	
Follow-up period (year)	5.3 ± 2.1 0_1_9_1	5.7 ± 2.4 0_4_10_0	ns
No. of death	12 (34.3)	7 (16.3)	0.0575
Annual mortality rate (%)	6.5	2.9	0.0919
Cause of death			
Pneumonia	8	4	
Recurrent stroke	3	1	
Myocardial infarction	1	1	
Lung cancer	0	1	
Cases with antiplatelet therapy	10 (28.6)	10 (23.3)	ns
No. of death (%) among cases with increased aggregability at registration	8 (22.9)	3 (7.0)	0.0466

(n ± SD)

経過中に抗血小板療法を施行されたものが LA 群の 10 例 28.6%、対照群の 10 例

23.3%にあった。なお、死亡したLA群の3例に抗血小板療法が施行され、対照群で抗血小板療法中に死亡したものはなかったが、両者の頻度に差はなかった。登録時に凝集能が亢進していた例の死亡数は8例22.9%で、対照群の3例7.0%より有意に多かった。

5. LA群における凝集能亢進の有無別にみた予後

凝集能亢進群の死亡数（年間死亡率）は8例（14.1%）で非亢進群の4例（3.1%）より有意に多かった（Table 4）。

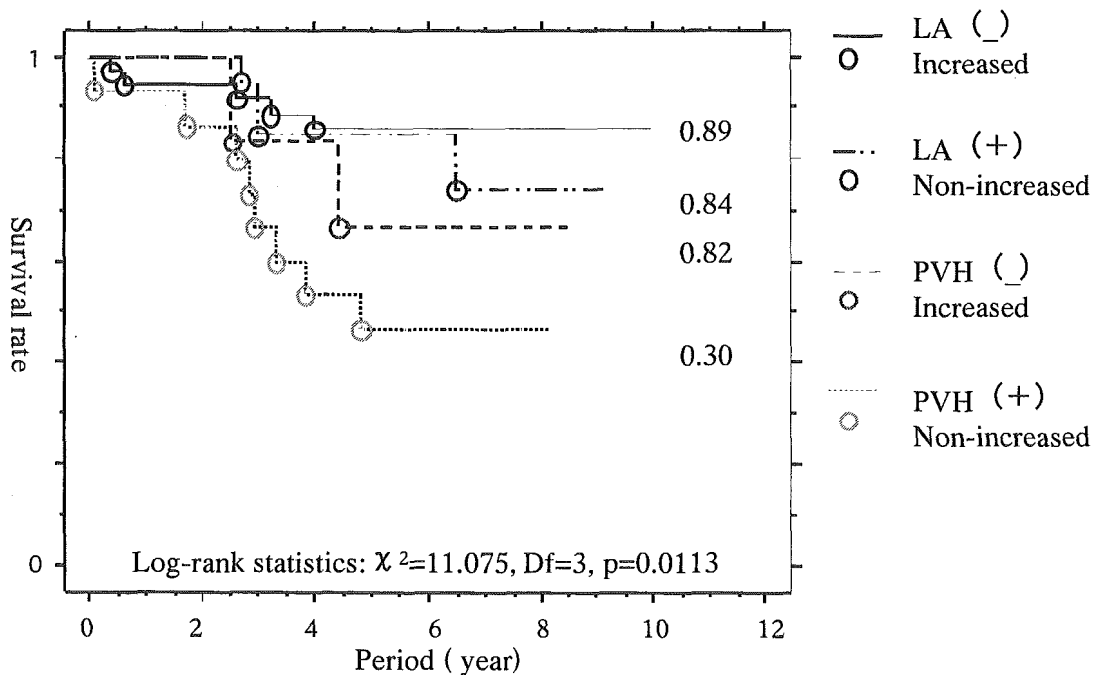
表4 Comparison of prognosis
: In the LA group with and without increased platelet aggregability

	Increased	Non-increased	p
n	13	22	
Age (year)	79.2±4.5	76.5±7.3	ns
Gender (men/women)	2/11	10/12	0.0722
Duration of illness (year)	0.8±0.4	0.8±0.5	ns
Follow-up period (year)	4.4±2.4	5.8±1.7	ns
No. of death	8	4	0.0127
Annual mortality rate (%)	14.1	3.1	0.0058
Cause of death			
Pneumonia	5 (38.4)	3 (13.8)	
Recurrent stroke	3 (23.1)	0 (0)	
Myocardial infarction	0 (0)	1 (4.6)	

(n±SD)

死因の内訳は肺炎が5例、脳梗塞の再発が3例であった。そこで、LAおよび凝集能亢進の有無別に全体の予後を検討したところ（Fig. 1）、凝集能亢進例の予後は有意に悪く（log-rank 検定 $\chi^2=8.041$ 、Df=1、 $p=0.0046$ ）、また、亢進例のハザード比も4.0（95%信頼区間下限1.6-上限9.8、 $p=0.0031$ ）と有意に高かった。

図1 Kaplan-Meier survival curves of four groups classified by the presence of LA and increased platelet aggregability



D. 考察

脳梗塞に随伴する高度の白質病変は、PET、SPECTなどの画像所見より白質の虚血性変化であることが示されている。このうち高度白質病変を呈するBinswanger病はその終末像と考えられ、病理組織学的所見から病変の本態がミエリンの機能不全と脱髄性変化であることが示され、他方、白質虚血の成り立ちには多数の要因が挙げられている。なかでも、脳実質内を穿通する細小動脈に血管腔の狭小化を伴う壁肥厚がみられたことから、高血圧が一連の変化の主役を演じているとされる。臨床的にも、高血圧、加齢が白質病変の危険因子と考えられ、疫学調査でも高血圧との関連が示されている。また、高血圧以外の血管性危険因子、例えば、糖尿病や高脂血症なども白質病変に関連する因子として指摘され、さらには、白質病変を循環障害として捉えれば、血管病変以外に灌流圧の変化や血液性状の変化も関連していることが予想される。実際に、灌流圧の変化については白質病変例で平均動脈圧が低下していたこと、血液性状の変化については白質虚血の増悪時に凝固・線溶系の異常がみられたことが指摘され、白質病変には様々な病因や病態の存在が想定される。血小板機能に関しても脳循環中の血小板放出因子を活性化の指標として測定したところ、Binswanger病で血小板の活性化が動揺性に増加してみられているが、血小板凝集能の面から白質虚血との関連を検討した報告は少ない。

そこで、高度白質病変例の血小板凝集能と予後との関連を明らかにする目的で、脳梗塞例を対象として検討した。その結果、高度白質病変例では血小板凝集能亢進例が多く、また、凝集能が亢進しているものの生命予後は不良であったというものであった。

高度白質病変例で凝集能亢進例が多かった理由として、頸動脈超音波所見で示された病変の広がりや考慮に入れると、本例では動脈硬化病変が広範であったためと考えられた。すなわち、動脈硬化は血管内皮細胞の機能低下や傷害を伴い、一般に、血小板凝集能は内皮細胞機能によって調節されているため、血管病変が広範であれば、内皮細胞機能低下の総和として血小板凝集能亢進することを意味している。Binswanger病における他臓器の動脈硬化所見でも、高い頻度で硬化性病変が観察されている。本研究では超音波所見別にADP凝集能を比較したところ、病変の程度による凝集能に差はみられなかったが、頸動脈病変例での凝集能亢進所見が報告され、高度白質病変例では動脈硬化性病変が全身に進展していることによって血小板凝集能亢進している病態が考えられた。

一方、凝集能亢進が白質病変を進展させる可能性については予後との関係を見ていく必要がある。そこで、高度白質病変群の予後を調査した結果、生存率曲線およびlog-rank検定で追跡調査期間中の死亡数が対照群より、有意差はみられなかったが、多くなる傾向を示した。これをさらに血小板凝集能の亢進、非亢進別に分けると、凝集能亢進を伴う高度白質病変群の予後は有意に悪いことが判明した。特に、死因の内訳では肺炎が6例、脳梗塞の再発が3例にみられた。このうち、死因となった肺炎は、多くの場合、誤嚥性肺炎であり、とりわけ高齢者の肺炎は脳血管障害発症後の仮性球麻痺による嚥下障害を基盤に合併しやすい。すなわち、この背景には初発脳梗塞で起こったか、脳梗塞の再発で起こったかは明らかでないが、白質病変の増悪に伴う球麻痺症状と考えると、血小板凝集能の亢進が脳病変を促進した可能性が高い。

一般に、高度白質病変を有するものでは脳卒中を合併することが多いため、高度白質病変は脳梗塞の予知因子と考えられている。これに、血小板凝集能の亢進を伴えば、より高い可能性で脳の循環障害が招来されよう。Binswanger 病変で神経症状の増悪期に抗血栓療法による治療が奏効したとする報告もみられる。したがって、凝集能亢進を示す高度白質病変例では脳梗塞の再発予防を含めた抗血小板療法の適応になることも期待される。本研究では観察期間中に抗血小板療法を施行されたものが各群の約 1/4 例にあり、死亡数には差がみられなかったが、症例数の問題もあり、抗血小板療法の有用性については今後の検討課題と考えられた。なお、その際には、白質病変例では微小出血が高率にみられることから、

出血性合併症に留意する必要もある。

E. 結論

高度白質病変例でも血小板凝集能が亢進している場合に予後が悪く、肺炎や脳梗塞の再発で死亡した。このような例では血管病変が進展している病態と同時に、白質病変や脳病変が凝集能の亢進によって増悪される可能性が示唆された。したがって、脳梗塞に随伴する高度白質病変例では血管病変とともに血小板凝集能を評価することが予後判定に役立ち、また、適切な抗血小板療法が脳病変の進展を予防する可能性があると考えられた。

F. 健康危惧情報

本研究は日常診療範囲内であるため健康被害の問題は発生しない。

1-3) 地域在住後期高齢者における脳皮質下病変・家庭血圧と機能予後

要介護予測検査 (Up & Go test) との関連

分担研究者 西永 正典 高知大学助教授 (老年病学)

研究要旨

地域在住の75歳以上の後期高齢者の脳皮質下病変・家庭血圧と要介護予測検査であるUp&Go testとの関連について横断的に検討した。横断研究の限界はあるものの、地域在住自立健常後期高齢者の要介護予測指標 (Up&Go test) には、家庭収縮血圧高値とともに脳皮質下進行病変のうちのとくに、PVH score との関連が明らかになり、過去の家庭血圧値を含めた縦断的解析がさらに必要であると考えられる。

A. 研究目的

MRIによる皮質下病変は一見健常な高齢者においてよく認められ、高血圧との関連も指摘されている。しかし、脳皮質下病変と血圧および要介護の観点から検討した報告は少ない。また、要介護状態出現の予測には、簡便な検査であるUp and Go testが有用であることを、同じ地域在住の高齢者で明らかにした (Okumiya K, et al.; JAGS1999)。そこで、今回我々は、MRIによる脳皮質下病変と家庭血圧および要介護の予測検査であるUp&Goテストとの関連について横断的に検討した。

B. 研究方法

高知県K町在住75歳以上の高齢者に自記式アンケートとCGA健診を実施、脳ドック・家庭血圧プログラムに参加した脳・心疾患の既往のない、自立健常高齢者78例 (男25、女53、平均年齢 82 ± 4 歳)を対象とした。家庭血圧測定は上腕オシロメトリック法による自動血圧計 (HEM-755C; オムロン社製)を用い、少なくとも5分以上の安静後、座位で朝 (起床時)、夕 (就寝前) 2回ずつ、平日の連続14日間測定し、平均収縮期血圧 (SBP)、平均拡張期血圧 (DBP)、平均脈拍数 (HR) を算出した。

脳MRI検査は1.5T (Shimazu社製)で、T1, T2、およびFLAIR、MRAを撮像し、読影には脳放射線専門医と神経内科専門医があたり、両者の所見が一致しない症例に関しては、老年病専門医の3者の協議で脳皮質下病変の評価を行った。身体機能は基本的ADL (歩行、階段昇降、食事、更衣、排便排尿、入浴、整容: 21点満点)、認知機能にはミニメンタルテストを、うつ尺度には、GDS15、主観的健康感にはVAS (Visual Analogue Scale) を用いて評価した。また、要介護状態の予測指標として有用なUp & Go testを用いて、独居持続困難である14秒以上を要介護予測状態とした。

(倫理面への配慮)

高知大学医学部倫理委員会において本研究を含めた住民調査に関する承認を得ている。また、毎年、対象者アンケート調査実施時に文書による同意取得を行っている。個人が特定されるようなデータの公表は行わない。また、今回の脳ドック・家庭血圧プログラム参加者全員に文書による同意と、MRI禁忌症例の除外を行った。

C. 研究結果

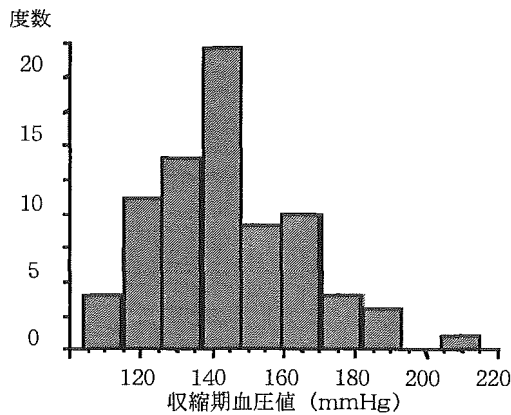
(1) 平均年齢は82歳、3分の2が女性であったが、基本的ADL(21点満点)およびMMS(30点満点)で対象参加者全員が正常範囲であった(表1)。

表1:
対象 (n=78)

Age (1992), y	82.0 ± 4.3
Men sex, n(%)	25 (32.1)
SBP (mmHg)	144 ± 21
DBP (mmHg)	77 ± 11
PR (/min)	70 ± 10
2004 Basic ADL (full score: 21)	20.6 ± 0.8
2004 MMS (full score: 30)	27.4 ± 3.0
2004 Up & Go (s)	14.8 ± 4.4

家庭収縮期血圧の平均は144mmHgであり、中央値は141mmHgであり、約半数の対象が日本高血圧学会の基準(135mmHg)を越えていた(図1)。

図1: 家庭収縮期血圧の分布



(2) PVHおよびDWMH scoreと年齢、認知機能(MMS)およびUp&Go testと年齢の相関はこの集団では見られなかった(図2、3)。

図2 年齢とPVH Score

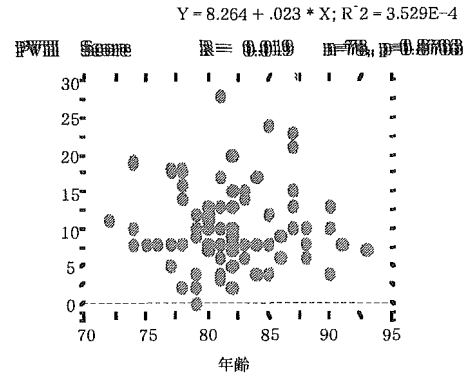
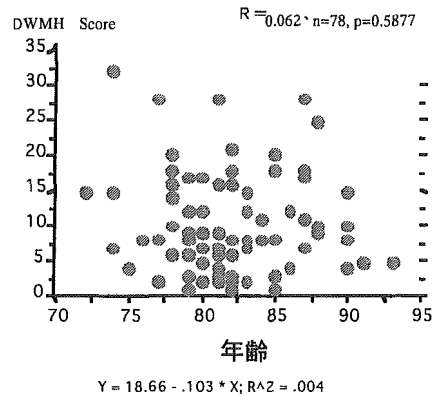
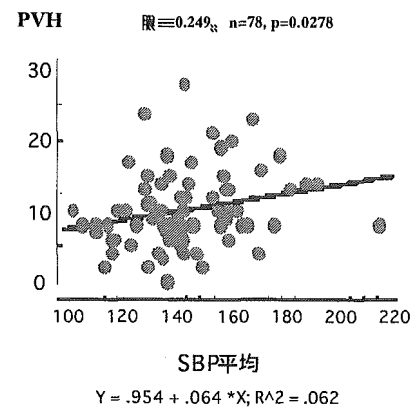


図3 DWMH Score と年齢

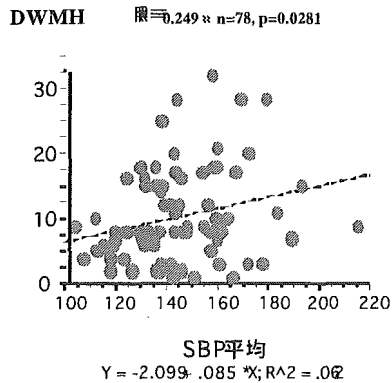


(3) PVHおよびDWMH scoreと家庭収縮期血圧の間には弱い正の相関(PVH: $r = 0.249$, $n = 78$, $p = 0.0278$, DWMH: $r = 0.249$, $n = 78$, $p = 0.0281$)が見られた(図4)。

図4 家庭SBPとPVH Score



家庭 SBP と DWMH Score



(4) 家庭血圧と PVH の各々中央値で分け、4分割 (図 5) して解析すると、3年後の要介護指標である Up&Go test > 14 (s) となる独立した規定因子は家庭収縮期血圧が高く、かつ、脳皮質下病変の強いものほど、その odds 比は高かった (表 2、3)。

図 5 Home SBPとPVH Score 中央値で分類

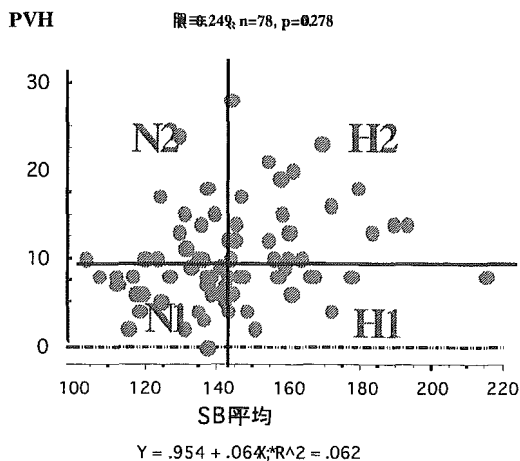


表 2 Up & Go : poor (>14s) となる要因

Factor	Adjusted Odds Ratio	95% CI	p
PVH: N2	3.181	0.662-15.285	0.1485
PVH: H1	5.495	1.174-25.731	0.0305
PVH: H2	7.692	1.717-34.463	0.0077
Age	1.164	1.022-1.324	0.0217
2004 BADL	0.716	0.357-1.435	0.3461
Gender :women	0.401	0.119-1.351	0.1404

Adjusted for Antihypertensive Therapy, Total cholesterol

表 3 Up & Go : poor (>14s) となる要因

Factor	Adjusted Odds Ratio	95% CI	p
DWMH: N2	1.339	0.306-5.852	0.6982
DWMH: H1	8.697	1.781-42.458	0.0075
DWMH: H2	2.871	0.815-10.117	0.1007
Age	1.096	0.977-1.230	0.1184
2004 BADL	0.649	0.334-1.262	0.2023
Gender :women	0.401	0.268-2.369	0.6822

Adjusted for Antihypertensive Therapy, Total cholesterol

D. 考察

高血圧が脳卒中や転倒を含めた「要介護」の独立した危険因子であることは、明らかにされてきたが、近年多くの高齢家庭で用いられている家庭血圧のデータは、健診時随時血圧における予測能力を大きく改善し、家庭血圧そのもの自体が、高齢者の生命および機能予後、すなわち要介護の発生の予測に有力な予測因子であることが、明らかになってきている文献¹⁾。しかし、皮質下病変と家庭血圧との関連は横断研究のためか、それほど強くなく、また、Up & Go test との関連もみられない。これらのことは、後期高齢者においては皮質下病変の存在が直接生活機能低下と重ならないことを示しているか、血圧の影響が断面調査のため皮質下病変と重ならないとも考えられ、高齢者における皮質下病変の縦断的検討が必要であると考えられる。

E. 結論

地域在住自立健常後期高齢者の要介護予測指標には、家庭収縮血圧高値とともに脳皮質下進行病変が関連が明らかになり、過去の家庭血圧値を含めた縦断的解析がさらに必要であると考えられる。

F. 健康危惧情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) **Nishinaga M**, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y: High morning blood pressure is associated with loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res.* 2005 (in press)

2) Takahashi T, Ishida K, Hirose D, Nagano Y, Okumiya K, **Nishinaga M**, Matsubayashi K, Doi Y, Tani T, Yamamoto H. : Trunk deformity is associated with a reduction in outdoor activities of daily living and life satisfaction in community-dwelling older people. *Osteoporos Int.* 2005;16(3):273-279.

3) Takahashi T, Ishida K, Hirose D, Nagano Y, Okumiya K, **Nishinaga M**, Doi Y, Yamamoto H.: Vertical ground reaction force shape is associated with gait parameters, timed up and go, and functional reach in elderly females. *J Rehabil Med.* 2004;36(1):42-45.

2. 学会発表

1) **Nishinaga M**: Comprehensive and

multidisciplinary approach in the management of the elderly with cardiovascular diseases (Morning Lecture). The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2004 (Tokyo).

2) **Nishinaga M**: Non-soking is a significant factor for successful aging in community-dwelling elderly over 75 years old: Ten-year longitudinal study (Featured research session). The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2004 (Tokyo).

3) **西永正典** : (シンポジウム I) 高齢者総合的機能評価ガイドライン、健康増進と介護予防, 2. 老年症候群の評価と介護予防: 生活改善に機能評価を生かす; 栄養と生活機能 (司会: 鳥羽研二、松林公蔵) 第46回日本老年医学会学術集会・総会 2004 (幕張)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) : なし

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : 特になし

1-4) 老人病院入所高齢者における虚血性脳障害と睡眠時無呼吸症候群

分担研究者 森本茂人 金沢医科大学老年病学教授

要旨

長期療養型老人病院に入院中の高齢者において、睡眠時無呼吸症候群を呈する例が4割近くと多く、このうち8割以上は中枢型の病態を呈し、これらの例では高度の脳質周囲透亮像を示した。また、高齢者無呼吸症候群例では、胸部レントゲン写真における大動脈弓石灰化、血圧日内変動における動揺性、脈圧の増大、PWVにおける脈波速度増高など、加齢に伴う動脈硬化所見と有意の関連を有していた。

A. 研究目的

高齢者の各種老年症候群の進展に、虚血性脳障害の関与が漠然と知られているものの、その詳細は調査されていない。本分担研究者らは、初年度、虚弱高齢者群において睡眠時無呼吸が約4割と高頻度に起こっており、これら高齢者無呼吸例において虚血性脳障害が多発していることを見いだした。今回、これら睡眠時無呼吸例の無呼吸の機序、背景因子につき詳細な解析を試みた。

B. 研究方法

1) 対象例

対象例は長期療養型老人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。

2) 睡眠時無呼吸の診断

無呼吸の診断は、スクリーニングには24時間指先血液酸素飽和度測定装置、PULSOX-24を用い、睡眠時血液酸素飽和度<90%、脈拍の上昇により睡眠時の有無を確かめた。睡眠時無呼吸例については

終夜睡眠ポリグラフィ（Polysomnography）検査にて、睡眠時無呼吸の種類につき精査した。睡眠時無呼吸の重症度分類は、Guilleminaultの分類を用いた。すなわち、正常例（AHI<10回および最低酸素飽和度 \geq 90%、および最低酸素飽和度90%未満<5秒）、軽症例（AHI:10-19回、または最低酸素飽和度:89-85%、または最低酸素飽和度90%未満:5-19秒）、中等症例（AHI:20-29回、または最低酸素飽和度:84-75%、または最低酸素飽和度90%未満:20-44秒、または最低酸素飽和度80%未満:1-9秒）、重症例（AHI:30-49回、または最低酸素飽和度:74-60%、または最低酸素飽和度90%未満:45-129秒、または最低酸素飽和度80%未満:10-49秒）、最重症例（AHI:50回以上、または最低酸素飽和度:60%未満、または最低酸素飽和度90%未満:130秒以上、または最低酸素飽和度80%未満:50秒以上）、（ただしAHI:無呼吸低呼吸指数は夜間1時間当たりの、10秒以上の無呼吸、および3%以上の酸素飽和度の低下または50%以上の気流低下を示す低呼吸の、合計回数）により分類した。

3) 虚血性脳障害の診断

虚血性脳障害の有無および程度分類は、頭部 CT による、脳室周囲透亮像の程度、脳底動脈穿通枝領域におけるラクナ梗塞の有無および程度、内頸動脈領域における脳血管障害による皮質欠損像の有無につき計測し、それぞれの項目を、無し、軽度、重度の 3 段階に分類した。

4) 大動脈弓石灰化の診断

胸部正面レントゲン写真における大動脈弓部の動脈石灰化につき、石灰化なし、点状石灰化、線状石灰化、全周性石灰化に分類した。

5) 24 時間血圧測定

ABPM は TM-2421 を用いて測定した。
(倫理面への配慮：本研究に用いる測定法は日常臨床に用いられているものであり、倫理的に何ら問題はない。)

C. 研究結果

1) 虚弱高齢者における睡眠時無呼吸の頻度：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。

2) 高齢者睡眠時無呼吸の類型分類

高齢者無呼吸症候群 (SAS) の類型分類：これら 55 例の高齢者無呼吸症候群のうち、閉塞型は 9 例あったものの、中枢型の頻度は高く 46 例に達した。

3) 高齢者無呼吸症候群の類型分類別特徴。

これらの閉塞性 SAS 群は中枢性 SAS 群に比して比較的若年者に多く (平均年齢 73 歳 vs. 80 歳) また BMI も比較的高値 (22.4 vs. 18.1) を示した。また、中枢性 SAS 群においては対照群に比し、脳室拡大は有意に少なく、一方、脳室周囲透亮像は有意に高頻度であった。この傾向は閉塞性 SAS 群には認められなかった。

対照群に比し、中枢性 SAS 群、閉塞性 SAS 群ではともに有意の、高度の大動脈弓部石灰化、脈波速度の亢進、脈圧の増高、終日における血圧動揺性の増大を認めた (表)

表	閉塞 SAS	中枢 SAS	対照群	P 値
N (M/F)	9 (3/6)	46 (11/35)	38 (9/27)	
年齢	73	80	80	
BMI	22.4	18.1	17.8	.086
脳室拡大	0.82	0.64	1.05	.040
脳室周囲透亮像	0.18	1.36	1.02	.041
大動脈弓石灰化	2.25	2.06	1.13	.013
脈波速度・m/s	23.4	26.9	21.4	.023
脈圧・mmHg	59	65	55	.037
全日収縮期血圧平均・mmHg	129	128	131	.432
全日収縮期血圧 SD・mmHg	23	19	16	.027
全日収縮期血圧 CV・%	18	18	12	.003
昼間収縮期血圧平均・mmHg	125	123	128	.357
昼間収縮期血圧 SD・mmHg	23	28	14	.004
昼間収縮期血圧 CV・%	19	21	11	.000

(P 値は、中枢性 SAS 群と対照群との比較。二群比較は Mann-Whitney U)

D. 考察

高齢者においては4割近い例に睡眠時無呼吸を認め、このうちの8割は中性無呼吸の病態を示した。これらの病態は若年者においては閉塞性睡眠時無呼吸を中心に人口の約1%前後に睡眠時無呼吸が認められるのに比し、その病態、頻度とも異にしていた。これら高齢者中枢性無呼吸例においては高度の脳室透亮象を示す例が多く、高齢者閉塞性無呼吸例ではこれらは認められないことから、虚血性脳障害が無呼吸症候群の原因となっている可能性が強く考えられた。一方、これら高齢者の中枢性、閉塞性無呼吸症候群ともに、高度の大動脈弓部石灰化、脈波速度の亢進、脈圧の増高、終日における血圧動揺性の増大を認めたことから、頻回の低酸素状態が動脈心天性の低下を招来し、高齢者に特有な動脈硬化性病態、ひいては各種老年症候群の原因となっている可能性がある。また、特に中枢性無呼吸群は、低酸素状態自体がさらに脳虚血を増悪させている可能性がある。

E. 結論

虚弱高齢者における睡眠時無呼吸は虚血性能病変と密接な関与を有する。

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takamoto S, Morimoto S, Takahashi T, Saeki S, Yabumoto Y, Masaki H, Kanda T, Matsumoto M, Onishi T. Spontaneous fractures of long bones associated with joint contractures in bedridden elderly inpatients. Clinical features and outcome. *J Am Geriatr*

Soc in press, 2005.

2. Takahashi T., Saegusa S., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Nojima T., Kanda T. Adiponectin, T-cadherin and Tumour Necrosis Factor- α in Damaged Cardiomyocytes from Autopsy Specimens. *J Int Med Res* 33:236-244, 2005

3. Takahashi T., Saegusa S., Sumino H., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Kanda T. : Adiponectin Replacement Therapy Attenuates Myocardial Damage in Leptin-deficient Mice with Viral Myocarditis. *J Int Med Res* 33:207-214, 2005

4. Nakamura M., Morimoto S., Yang Q., Hisamatsu T., Hanai N., Nakamura Y., Mori I., Kakudo K. :Osteoclast-like cells express receptor activity modifying protein 2: application of laser capture microdissection. *J Mol Endocrinol* 34:257-261, 2005

5. Nampei A., Hashimoto J., Hayashida K., Tsuboi H., Shi K., Miyashita H., Yamada T., Matsukawa N., Matsumoto M., Morimoto S., Ogihara T., Ochi T., Yoshikawa H. Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone. *J Bone Min Metab* 22 : 176-184, 2004.

6. 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 Part7 大規模臨床試験から診た A II 受容体拮抗薬の臨床的有用を知る 2. LIFE 収縮期高

- 血圧の解析 A II 受容体拮抗薬のすべて (荻原俊男他編) 343-347, 2004
7. 岡石幸也、森本茂人、松本正幸 疾患 24 立ち上がるとふらっとする高血圧 “シミュレーション内科” 高血圧を探る (島田和幸編) 233-228, 2004
8. 森本茂人 高齢者の診療「高齢者高血圧における降圧目標の考え方」高血圧診療のコツと落とし穴 (島田和幸編) 138-139, 2004
9. 森本茂人 高齢者の診療「誤嚥性肺炎予防を考慮した高齢者血圧の治療—ACE 阻害薬の付加的作用 高血圧診療のコツと落とし穴 (島田和幸編) 148-149, 2004
10. 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 高齢者の心血管系障害の特殊性とその管理 腎と透析 56:133-136 2004
11. 大黒正志、森本茂人、松本正幸 特集：高齢者一般外来に有用な老年病診断学の知識 (1) よくみられる主訴に対する対処 めまい、ふらつき *Geriat. Med.* 42:50-54, 2004
12. 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 高血圧と高血圧性臓器障害—臓器障害の予防と管理—Ⅲ. 高血圧性臓器障害の危険因子 生活関連因子 加齢・老化 *日本臨床* 62(増刊):51-55, 2004
13. 森本茂人、高本勝之、佐伯集一、藪本恭明、村井 裕、松本正幸 老年症候群と老年医療 *日本老年医学会雑誌* 41:150-152, 2004
14. 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 高齢者感染症のすべて I. 高齢者感染症の特徴 9. 高齢者への服薬指導 *化学療法の領域* 20(増刊):62-69 2004
15. 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 高齢者によく見られる症状と徴候「脱水」 *エキスパートナース MOOK SELECT「新版」高齢者ケアマニュアル* 147-152, 2004
16. 森本茂人 第 45 回日本老年医学会学術集会記録 シンポジウムⅢ：高齢者薬物療法— 3. 遺伝子診断を生かしたテーラード 処方の可能性 1) 肺炎、高血圧 *日本老年医学会雑誌* 41:314-317, 2004
17. 中橋 毅、森本茂人、松本正幸 高齢者への服薬指導 *化学療法の領域* 20:62-69, 2004
18. 森本茂人 私の処方箋 脳血管障害 + 高血圧 ② Hypertension with cerebrovascular disease 腎と透析 57 (臨時増刊) : 378-379, 2004
19. 森本茂人 脂質摂取と新規痴呆発症— *ロツテルダム 研究 — Gerontology* 16:94-95, 2004
20. 竹越 襄、森本茂人 *Medical Tribune* 特別企画 (座談会) 実施臨床の視点から高血圧治療を考える *Medical Tribune* 55-56, 2004
21. 森本茂人、中橋 毅、村井 裕、岡石幸也、大黒正志、西村幸晴、岩井邦充、土屋 博、宮内英二、大橋 功、松本正幸 背詰圧迫骨折後の遅発性椎体圧潰、活性型ビタミン D3 による高 Ca 血症に対しアルドメートが著効を示した高齢者の 1 例 *オステオアゴ* 7:10-11, 2004
- H. 知的財産権の出現、登録状況
なし

2. 脳皮質下虚血病変と総合機能評価

2-1) 脳皮質下虚血病変と栄養、免疫能、糖尿病の関わりに関する研究調査

分担研究者 長野宏一朗 東京大学医学部附属病院

医療社会福祉部講師

研究要旨

老年症候群の関与する脳皮質下虚血病変とその危険因子としての可能性を探ることを目的に糖尿病、栄養状態、免疫能の関わりを検討した。東大病院老年病科外来通院患者 33 名を対象として、MRI による脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADL や認知機能などの生活関連機能評価を調査した。今回、糖尿病の評価として、これまでの糖尿病治療歴、空腹時血糖、ヘモグロビン A1C、栄養状態の評価として、血清アルブミン値、総コレステロール値、また免疫能として白血球リンパ球数を測定し、脳皮質下虚血病変、機能評価との関連を調査検討した。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。

A. 研究目的

後期高齢者で 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、頻尿など重要な老年症候群と密接な関連があるが、その危険因子や、遺伝的負荷素因は殆ど解明されていない。血管の虚血変化を引き起す危険因子としては、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙などがあげられる。このなかで本研究では、糖尿病に注目し、それが脳皮質下虚血病変の危険因子となりうるか、その関与を検討した。また、脳皮質下虚血病変は後期高齢者に高頻度で出現することを考慮し、低栄養、免疫力低下の関与についても同時に検討した。本研究では、MRI による脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADL や認知機能などの生活関連機能評価を調査し、同時に糖尿病、低栄養、免疫力低下関連の血液・血液生化学的検査項目、さらに遺伝子多型などの関与を解析する。

B. 研究方法

東大病院老年病科外来通院患者を対象とし、MRI による脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADL や認知機能などの生活関連機能評価を調査した。栄養状態は血清アルブミン値、総コレステロール値を測定し評価した。糖尿病は病歴の有無、空腹時血糖、HbA1C を測定し、また免疫能は白血球リンパ球数を測定し、脳皮質下虚血病変、機能評価、老年症候群との関連を検討した。

倫理面への配慮として、東京大学の倫理委員会（ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会）に諮り許可を得た。試料解析においては、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ている。遺伝子多型を調査しているが、現在予測されない重要な要因が今後発見された場合を考慮し、連結可能匿名化を行うと同

時に情報の徹底的な管理を行っている。

また、本研究では提供者が痴呆により有効なインフォームドコンセントが得られない場合があり得るが、この場合であっても提供者本人にわかるように平易な言葉で説明している。重度痴呆など本人からのインフォームドコンセントが得られない場合は、代諾者を選定し代諾者からインフォームドコンセントを得ている。

《対象と方法》

対象：東大病院老年病科外来通院患者 33人

血管障害危険因子の有無：年齢、性、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、既往

脳皮質下虚血病変：MRI 画像より皮質下高信号域 PVH 測定

(PHV スコア、

Fazekas の原法)

機能評価：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)、

老年症候群：21 項目

栄養評価：血清アルブミン値、総コレステロール

糖尿病：病歴、空腹時血糖、HbA1C

免疫能:白血球リンパ球数

C. 研究結果

対象患者 33名 (男：14名、女：19名)

調査結果

疾患別患者数

男/女	14/19	合計 33名
-----	-------	--------

	mean	SD
年齢	79.0	5.5

PVH	13.4	6.1
Fazekas	1.8	0.9

空腹時血糖	108.8	27.9
HbA1c	5.6	1.1
アルブミン	4.0	0.3
総コレステロール	206.8	36.3
血色素量	12.6	1.3
リンパ球数	1508.8	1107.5

Barthel Index	90.0	13.8
MMSE	20.3	5.8
GDS	4.4	3.1
意欲の指標	9.0	1.3
老年症候群	6.3	2.1

疾患	患者数
アルツハイマー	27
血管性痴呆	2
脳硬塞	2
脳出血	1
糖尿病	5
高血圧	14
高脂血症	10
虚血性心疾患	2
閉塞性動脈硬化症	1