

2.005 00280A

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 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鳥羽 研二

平成 18(2006)年 4 月

厚生労働科学研究費補助金
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 17 年度 総括・分担研究報告書

平成 18 年 (2006) 4 月 10 日

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 非常勤講師)
5. 葛谷雅文 (名古屋大学老年科学 助教授)
6. 土屋一洋 (杏林大学医学部放射線科 助教授)
7. 神崎恒一 (杏林大学医学部放射線科 助教授)
8. 長野 宏一朗 (東京大学医学部付属病院医療福祉部 講師)
9. 勝谷 友宏 (大阪大学 加齢医学 講師)
10. 武地 一 (京都大学医学部付属病院 老年内科 助手)
11. 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)
永井久美子 (杏林大学高齢医学 臨床検査技師)
山下泰生 (九州大学病院 放射線部)
有村秀孝 (九州大学 保健学科)

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		1~19
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) 脳皮質下虚血病變と老年症候群		
4-2) 脳皮質下虚血病變と総合機能評価		
4-3) 脳皮質下虚血病變の成因		
4-4) 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		
4-5) 病變の定量的診断方法の開発		
5. 考察と成果の臨床的利用		
II. 分担研究報告書		20~73
1. 脳皮質下虚血病變の成因、病態、予後		
1-1) 森本 茂人（金沢医科大学・老年病学 教授）		
1-2) 神崎恒一（杏林大学高齢医学 助教授）		
1-3) 横手 幸太郎（千葉大学医学部第二内科 助手）		
2. 脳皮質下虚血病變と総合機能評価		
2-1) 鳥羽研二（杏林大学高齢医学 教授）		
2-2) 葛谷雅文（名古屋大学老年科 助教授）		
2-3) 長野宏一朗（東京大学医療社会福祉部 講師）		
2-4) 武地 一（京都大学医学部付属病院 老年内科 助手）		
2-5) 岩本俊彦（東京医科大学 老年病科 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 老年腎臓内科 講師）		
3-2) 岩本俊彦（東京医科大学 老年病科 教授）		
3-3) 岩本俊彦（東京医科大学 老年病科 教授）		
4. 脳皮質下虚血病變のコンピューターによる新しい定量的診断		
3-4) 土屋一洋（杏林大学医学部放射線科 助教授）		
III. 研究成果の刊行に關する一覧表		74~
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関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。昨年度までに、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た。また、老年症候群との関連において幻覚、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。

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、深部白質病變が、意欲に關連する新しい治験と考えられる。

本年度において、白質病變の成因として、PVHでは、肥満度に関しては「痩せ」でPVHが強く、肥満者には少なかった（ $p < 0.05$ ）。高血圧は関連がなく、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では差がなかった。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。DHMHでは、女性に強い傾向を認めた（ $p = 0.066$ ）。瘰癧の有無では、

療瘦者に DHMH が有意に強かった。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。多変量解析において、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。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。

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、年齢以外にの因子は重要性が低かった。

遺伝子多形との関連では、アンジオテンシン II 1 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。また、 β 2 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。

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。

本研究によって解明された結果は、老年症候群の予防、生活自立期間の延長により医療費の抑制に寄与するばかりではなく、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。脳皮質下虚血病変は頭部 MRI T1 強調画像にて等信号域かつ T2 強調画像にて高信号域を示す病変 (頭部 CT 画像においては淡い低吸収域を示す病変) と定義され、大脳白質および大脳皮質の脳血流低下と関連を認めることから背景に虚血性変化が存在することが示唆されている。また、同病変は加齢、高血圧症と脳血管障害、歩行障害や転倒、尿失禁との関連が報告されている。しかし、

認知機能との関連については痴呆との関連が示唆されるものの、正常な脳の加齢変化に伴って出現する無症候性の放射線学的所見であるのか、もしくは痴呆症状の発現あるいは増悪に関与しているのかについて統一した見解はない。

また、脳皮質下虚血病変は放射線学的所見より脳室周囲と連続する脳室周囲高信号域（periventricular hyperintensity、以下PVH）と、脳室周囲と連続性のない深部白質病変（deep white matter hyperintensity、以下DWMH）の2つに分類される。これらの病変は加齢に伴い増加し、互いに関連を認めるものの、その特徴や差異については明確にされていない。

次に、脳皮質下虚血病変と同様にleukoaraiosisを認める疾患に正常圧水頭症とBinswanger病がある。正常圧水頭症は脳脊髄液の循環障害による脳室拡大を認める一方で、髄液圧は正常な病態と定義され、痴呆、歩行障害、尿失禁を主症状とする。一方、Binswanger病は頭部画像上において白質領域を中心に側脳室周辺から半卵円中心にわたる広範囲なleukoaraiosisを認め、認知機能障害や不全片麻痺など多彩な症状を示す疾患である。近年、脳皮質下虚血病変とこれらの疾患の関連についての関心が高まっているが、まだ、すべての病態の解明には至っておらず、統一された見解もない。

これらの病態の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。

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

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

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187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) β 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) 画像解析)

皮質下虚血病変と脳梗塞については、判断が統一されるよう、フィルムを持ち寄って、勉強会を開催した。

I-① PVH スコア

PVH については Junque らの分類に準じて評価を行った [25]。図 1 に示すごとく、a～e の 5 部位 (a = 前角周囲、b = 側脳室体部周囲、c = 後角周囲、d = 半卵円中心前半、e = 半卵円中心後半) について PVH の半定量的評価を行った。すなわち、PVH の広がり側脳室辺縁から

皮質表面までの距離に対して、なしを0点、25%未満を1点、50%未満を2点、75%未満を3点、75%以上を4点とし、左右大脳半球別に計10箇所について評価を行い、合計得点をPVHスコアとした。

I-② DWMH スコア

DWMHについては de Groot らの分類に準じて評価を行った [6]。図4に示すごとく、f~jの5部位 (f = 前頭葉、g = 側頭葉、h = 頭頂葉、i = 後頭葉、j = 基底核部) について DWMH の定量的評価を行った。すなわち、DWMH の大きさが 1~3 mm までのものを 1 点、3~10mm までのものを 2 点、10mm を超えるものを 3 点とし、左右大脳半球別に計 10 箇所について評価を行い、合計得点を DWMH スコアとした。

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) 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1)。

(表1)

	PVH と老年症候群		有意差 p
	PVH スコア	(mean ± SD)	
	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 2)。

(表 2)

DWMH と老年症候群

	DWMH スコア (mean±SD)		有意差 p
	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±3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眼が覚めてしまう、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（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。

脳白質虚血を表す脳室周囲透亮像の出現頻度は、老人病院入院中高齢者（平均年齢81歳）で対照群（71/97例：73%）に比し、Polysomnographyにより分類した睡眠時無呼吸（SAS）例46例のうち、閉塞型（3/9例：33%）で有意（ $p=0.021$ ）に低く、高齢者で著増する中枢関与の混合型（24/25例：96%）お

よびChyne-Stokes型（11/12例：92%）で有意（ $p=0.008$ ）に高いことを見いだした。

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

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。

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知見と考えられる。

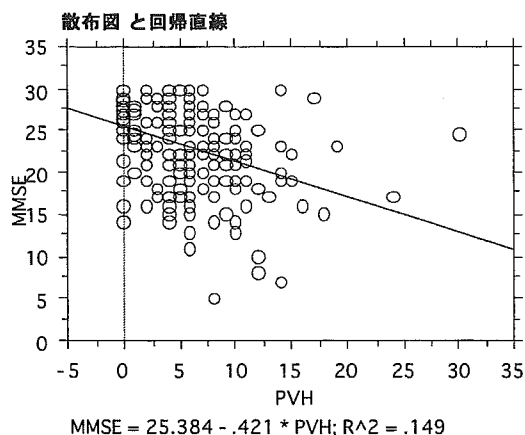
4-2. 脳皮質下虚血病変と総合機能評価
対象症例は、256例（男性92例、女性162例）、年齢は74.37±7.52（SD）歳である。

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。

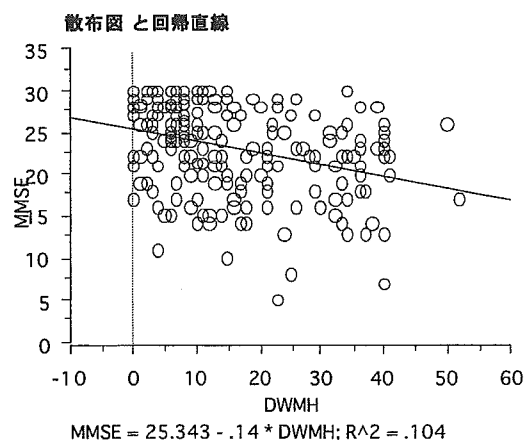
皮質下の高信号域（PVH）をJunqu_の重症度分類（PVHスコア、0-40）で評価すると痴呆の重症度（MMSE）と有意な負の相関を示した（図1）（ $r=-0.39$, $p<0.01$ ）。

（図1）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2）（ $r=-0.32$, $p<0.01$ ）。

（図2）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3）。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3）

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)。

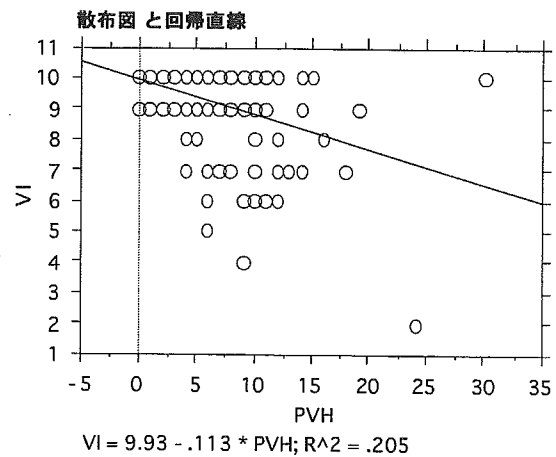
2) 意欲

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 3) 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 4)。

(表 4)

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5）。（表5）

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

4-3. 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。

4-3-1) 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 ± 7.52 (SD)歳である。

対象の背景は、身長 154 ± 8.4 、体重 52.4 ± 10.7 、BMI 21.8 ± 3.6 、SBP 146 ± 24 、DBP 74 ± 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、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。

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 ± 4.84 (0-30)

DWMH score 15.5 ± 12.1 (0-52)

Lacunar Infarction 4.8 ± 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 ± 4.91 ）、肥満者には

少なかった（ 3.98 ± 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。

また分担研究者長野は、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と認知能の重症度（MMSE）は有意な（P値：0.0031）相関を示した。また、PVHは総コレステロール値と有意な（P値：0.0422）負の相関を示した（ $n=35$ ）。

2) DWMH

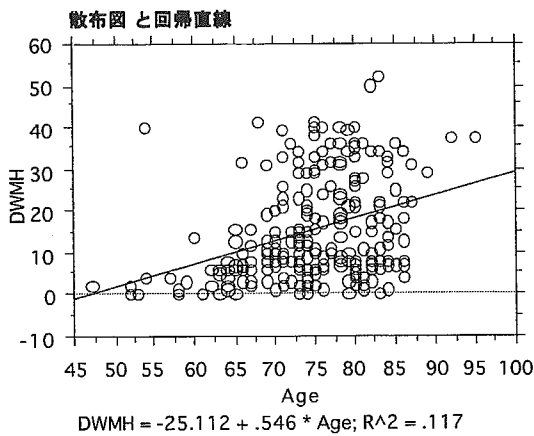
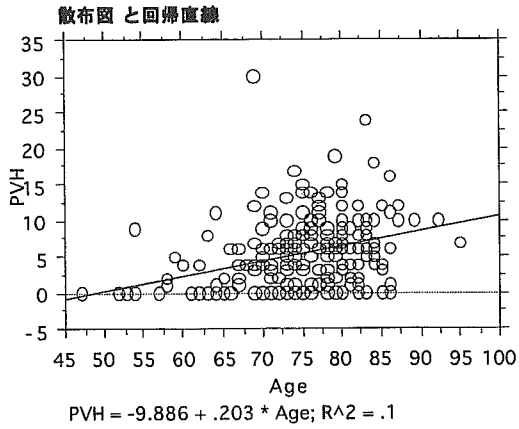
DWMHに関しては、女性に強い傾向を認めた（男性 13.7 ± 11.3 、女性 16.7 ± 12.5 （ $p=0.066$ ））。肥満の有無では関連がなかったが、痩瘦の有無では、痩瘦者にDWMHが有意に強かった（痩せ（+） 18.1 ± 12.8 、（-） 14.2 ± 11.6 、 $p=0.016$ ）。高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、喫煙、既往の動脈硬化疾患の有無との関連は認められなかった。

3) 加齢

PVH（図4）、DWMH（図5）いずれも加齢との有意な相関を認めた。

図4 加齢と PVH $r=0.316$, $p < 0.01$

図5 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 6)。

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 7)。

(表 6) 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 7) 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、年齢以外に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、この集団の解析は特殊でないことが示唆された。

4-4. 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 1型受容体遺伝子：AT1R A1166C

アデュシン 遺伝子 Gly460 Trp: ADD1 Gly460Trp

β 2 受容体 遺伝子:b2AR Arg16Gly

β 2 受容体 遺伝子: b2AR Gln27Glu

の6種類である。

4-4-1) PVH との関連

アンジオテンシン II 1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、β 2 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

4-4-2) 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 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: AT1RA1166C 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

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

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。

t検定 (対応なし) : DWMH
 群分け変数 : Lp(a) の液性因子
 仮説平均値の差= 0

	平均値の差	自由度	t値	p値
AA, AC	1.069	169	1.806	.0727
AA, CC	1.167	169	1.806	.0727
AC, CC	0.098	169	0.171	.8697

群情報 : DWMH
 群分け変数 : Lp(a) の液性因子

	度数	平均値	分散	標準偏差	標準誤差
AA	168	10.766	160.066	12.652	3.068
AC	17	10.766	160.066	12.652	3.068
CC	3	2.667	6.333	2.517	1.453

Alzheimer 病例では S2 が少なく、S4 が多かったのに対して、血管性認知症例における高度自費病変の成因は多様であり、S3 との関連が認められた。一方、S4 との関連は認められなかった。また、plasminogen との非交差性を Western Blot 法および吸収試験によって確認後、抗 apo(a) モノクロナール抗体で apo (a) の局在を免疫組織学的に検

討したところ、老人斑と動脈硬化巣内に陽性像を認めた。

血小板マイクロパーティクル (葛谷)

大脳深部白質病変は加齢とともに出現し、動脈硬化のさまざまな危険因子、さらには動脈硬化性疾患との関連性が指摘されている。今年度血小板活性と深部白質病変との関連性を明らかにする目的で60例の高齢者の頭部MRI所見と血小板の活性化の指標として知られる血漿血小板マイクロパーティクル (PLT-m) ならびに CD40 soluble ligand (CD40L) との関係を検討した。PLT-m、CD40L のいずれも PVH score、Fasekas、梗塞巣数との間に有意な関係を見出せなかった。

糖尿病性腎症との関連 (横手)

千葉大学に通院する高齢代謝内分泌疾患患者124名を対象に、頭部MRI所見とCGAの成績、各種代謝パラメーターの関連を検討した。糖尿病患者において、腎症病期の進行が認知機能の低下と相関した。また、網膜症や神経障害の有無、脳梗塞の程度が抑うつ傾向の出現と関連していた。さらにMRIによる病変の局在に注目したところ、前角周囲や左半卵円中心部のPVHが認知機能の低下と有意に相関した。

4-5) 病変の定量的診断方法の開発 (土屋、山下、有村)

脳血管性認知障害の虚血領域はMRIの水抑制T2強調画像 (FLAIR画像) において高信号を示す。また、脳実質領域と高信号領域との面積比 (以下、高信号面積比) は、脳血管性の認知障害との相関があり、それを計測することは重要である。そこで、我々の本研究の目的は脳血管性認知障害の虚血病変の高信号領域をルーチン画像から自動検出する手法を開発し、高信号面積比

を計測することである。我々の方法は、T1強調画像とFLAIR画像との差分像 (FLAIR差分像) に基づく。FLAIR差分像で、多重しきい値処理と領域拡張法を用いて高信号領域の候補を求め、ルールベース法を用いて偽陽性を取り除き、最後に、高信号面積比を算出する。開発した手法を、脳血管性認知障害の5症例 (年齢: 78-94歳) に適用した。医師の決定したTRUTHと本法による高信号面積比を比較することで、MRIを用いた脳血管性認知障害の虚血病変の検出方法自動定量法を提案する。高信号の面積比算出が実用段階になりつつある。

5. 考察と成果の臨床的応用

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知見と考えられる。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子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。

画像解析に時間がかかることについて、九大医学部保健学科有村秀孝先生のグループと頭部 MRI の FLAIR 像や T2 強調像での脳内びまん性高信号域を半自動的に定量診断するソフトを開発済みで、班員において臨床例で動作検証と症例収集を行う予定である。