

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： $<10\text{mg/dl}$, $n=70$, Q2群： $10\text{--}18\text{mg/dl}$, $n=87$, Q3群： $19\text{--}37\text{mg/dl}$, $n=92$, Q4: $37\text{mg/dl}<$, $n=81$ 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, $p=0.0086$ ）。

4-4-4) 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。

4-4-5) 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。

4-4-6)

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。

4-5) 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。

II 分担研究報告書

1-1)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

虚弱高齢者睡眠時無呼吸症候群における脳虚血性障害の類型別比較

分担研究者 森本茂人 金沢医科大学高齢医学教授

研究要旨：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は男女とも 32%と多く、このうち8割は混合型（54%）およびChyne-Stokes呼吸（26%）などの中枢型の病態を呈し、これらの例では高率に脳質周囲透亮像を示した。一方、閉塞型（20%）では逆に脳質周囲透亮像、ラクナ梗塞、脳質拡大は有意に低頻度であり、脳虚血性障害を有さない例が閉塞型として残りうる可能性がある。

A. 研究目的

青壮年者における睡眠時無呼吸症候群の病態については多数の報告があり、その罹患率は人口の数%であること、多くは閉塞型(OSHAS)であること、脳心血管系疾患の危険因子になることが知られている。しかし、高齢者の睡眠時無呼吸症候群の罹患率は高いことが漠然と知られているものの、その詳しい病態は不明である。本研究においては老人病院入院中の虚弱高齢者における本症候群の罹患率および詳細な病態を明らかにする。

B. 研究方法

対象は長期療養型老人病院に6ヶ月以上入院中の65歳以上の虚弱高齢者で、本人あるいは家族より睡眠時無呼吸の検討に同意を得た例とした。睡眠時無呼吸は指先酸素飽和度測定器（PULSOX-

M24）により午後9時から翌朝7時まで5秒間隔で指先酸素飽和度を測定し、酸素飽和度が3%以上低下した例を無呼吸症候群候補とし、さらに指先酸素飽和度測定器、鼻孔部気流速度計、胸部・腹部呼吸運動測定装置を装着した携帯型ソムノグラフィー（MORPHEUS）を用いて同時間帯測定し、10秒以上の完全気流停止を無呼吸、10秒以上の50%以上気流速度低下あるいは3%以上の指先酸素飽和度低下を低呼吸とし、就寝時間帯1時間当たりの両者を合わせた発現（AHI）平均5回以上例を睡眠時無呼吸症候群と診断した。睡眠時無呼吸症候群の重症度は5回/時間 \leq AHI $<$ 15/時間を軽症、15/時間 \leq AHI $<$ 30/時間を中等症、AHI \geq 30を重症とした。また睡眠時無呼吸症候群を閉塞型（OSAHS: 気流は停止するが呼吸運動は継続するもの）、中枢型（CSAHS: 気

流、呼吸運動とも停止するもの)、混合型 (MSAHS: 最初中枢方で始まり次第に閉塞型に移行するもの) の3群に分類し、中枢型はさらに Cheyne-Stokes 呼吸症候群 (CSBS: 紡錘形の呼吸型を呈するもの) と特発性中枢型 (ICSAHS: これ以外のもの) に2分した。

睡眠時無呼吸に関与する可能性のある交絡因子として、高血圧 (血圧 \geq 140/90 mmHg、または降圧薬治療)、虚血性心疾患 (心電図または冠拡張薬治療)、慢性心不全 (心エコー検査による駆出率 $<$ 50%)、糖尿病 (空腹時血糖 \geq 126 mg/dl または抗糖尿病薬治療)、認知症 (Minimal State Examination \leq 23)、脳出血または脳梗塞の既往、低アルブミン血症 (血清アルブミン値 $<$ 3.0 g/dl)、寝たきり (端坐位不可) につき臨床調査した。統計は2群比較には Mann-Whitney U 検定あるいは χ^2 検定を用い、3群以上比較には Kruskal-Wallis 検定の後、Mann-Whitney U 検定あるいは χ^2 検定を用いた。頭部 CT 上、脳室周囲透亮像、脳室拡大、大脳皮質欠損はそれぞれ 0 : なし、1 : 軽度、2 : 重度、に分類した。また胸部正面 X 線上、大動脈弓石灰化は、0 : なし、1 : 斑状、2 : 線状、3、円周状、に分類した。

(倫理面への配慮) 本研究は本人あるいは家族の同意の得られた例のみが参加したとともに、上記検査は睡眠時無呼吸に通常臨床で行われている非侵襲的検査であり、倫理的に何ら問題はない。

C. 研究結果

本研究に同意した対象例は 145 例 (男性 38 例、平均年齢 (\pm SD) 79 \pm 10 years、

女性 107 例、82 \pm 8 歳) である。上記睡眠時無呼吸症候群の診断基準に合致する例は 46 例 (男性 12 例、平均年齢 (\pm SD) 79 \pm 10 歳、女性 34 例、81 \pm 8 歳) で、罹患率は男女ともに 32% で、また軽症例数 (%) / 中等症/重症は男性で: 5 (13.2%)/6 (15.8%)/1 (2.6%)、女性で 12 (11.2%)/13 (12.1%)/9 (8.4%) と、ともに男女差を認めなかった。一方、睡眠時無呼吸症候群 46 例の類型分類では、MSAHS 25 例 (54%)、CSBS 12 例 (26%) で、共に中枢に関与する例が 8 割で、OSAHS は 9 例 (20%) と少数であった。Kruskal-Wallis 検定により、青壮年期無呼吸症候群に関与する因子、すなわち高血圧、虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病、あるいは老年症候群としての認知症、低栄養、寝たきりなどの、それぞれの睡眠時無呼吸類型 (表 1) への関与は認められなかった。一方、表 1 に示すごとく、対照群に比し、MSAHS では脳室周囲透亮像 (PVL) の有意の高頻度 ($p=0.001$)、CSBS 群および OSAHS 群では胸部 X 線像大動脈弓部石灰化の有意の高頻度 ($p<0.001$)、さらに CSBS 群では慢性心不全の有意の高頻度 ($p=0.001$) を認め、逆に OSAHS 群では対象群に比較してラクナ梗塞および脳質拡大の有意の低頻度 ($p<0.001$)、MSAHS 群に比して PVL の有意の低頻度 ($p=0.001$)、CSBS 群に比してもラクナ梗塞および脳質拡大の有意の低頻度 ($p<0.001$) を認めた

D. 考察

高齢者においては 32% に睡眠時無呼吸を認め、このうちの 8 割は中枢性無呼吸

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数%前後に睡眠時無呼吸が認められるのに比し、その病態、頻度とも異報告されているが、発症率は遙かに高く、またその類型では MSAHS、CSBS など中枢性の要因が関与する例が大多数となり、特に MSAHS では PVL の関与が強く示唆された。これら高齢者で中枢性無呼吸を示す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、

にしていた。成人例の SAHS 発症率 1~7%と報告され、またその大多数は OSAHS と

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、高齢者においても OSAHS を示す例では逆にラクナ梗塞や脳質周囲透亮象の発症が少なく、脳虚血の関与が少ない例が OSAHS として残りうる可能性が示唆された。

表 1. 高齢者対照群、各睡眠時無呼吸群における臨床背景、頭部 CT 検査、胸部 X線像の比較

	対照群 (n=99)	OSAHS (n=9)	CSBS (n=12)	MSAHS (n=25)	Kruskal- Wallis p
臨床背景					
年齢: 歳	81 ± 8	79 ± 9	81 ± 11	82 ± 8	0.905
男性/女性	26/73	2/7	4/8	6/19	0.930
BMI: kg/m ²	18.3 ± 3.7	21.4 ± 2.6	19.2 ± 2.4	19.3 ± 4.4	0.225
主要合併症					
高血圧: n (%)	44 (44%)	3 (33%)	4 (33%)	14 (56%)	0.499
虚血性心疾患: n (%)	5 (5%)	1 (11%)	3 (25%)	1 (4%)	0.066
慢性心不全: n (%)	8 (8%)	1 (11%)	5 (42%)*	2 (8%)	0.006
糖尿病: n (%)	13 (13%)	1 (11%)	1 (8%)	6 (24%)	0.492
認知症: n (%)	83 (84%)	1 (8%)	1 (8%)	6 (8%)	0.130
脳卒中慢性期: n (%)	62 (63%)	7 (78%)	11 (92%)	11 (44%)	0.031
低アルブミン血症: n (%)	15 (15%)	1 (11%)	0 (0%)	3 (12%)	0.529
寝たきり: n (%)	66 (67%)	6 (67%)	9 (75%)	16 (64%)	0.930
頭部 CT 検査					
脳質周囲透亮象: n (%)	71 (72%)	3 (33%)	11 (92%)	24 (95%)*#	0.001
ラクナ梗塞 n (%)	85 (86%)	3 (33%)*+	12 (100%)	21 (84%)	<0.001
大脳皮質欠損 n (%)	40 (40%)	4 (44%)	5 (42%)	7 (28%)	0.685
脳質拡大: n (%)	60 (61%)	3 (33%)*	8 (67%)	14 (56%)	0.407
胸部 X線正面像					
大動脈弓石灰化: n (%)	45 (46%)	9 (100%)*	12 (100%)*	18 (72%)	<0.001

年齢および BMI (body mass index) は 平均 ± 標準偏差 (SD) で表示. SAHS: 睡眠時無呼吸、

OSAHS: 閉塞型, CSBS: Cheyne-Stokes 呼吸症候群, MSAHS: 混合型. 統計は calculated by Kruskal-Wallis test の後、Mann-Whitney U 試験または χ^2 試験を行い、さらに Bonferroni の補正により $P < 0.008$ を統計的有意とした。* vs. 対照群, # vs. OSAHS, および + vs. CSBS.

E. 結論

老人病院入院中の虚弱高齢者においては睡眠時無呼吸が3割以上と多発するが、中枢性関与の混合型、Cheyne-Stokes型が8割を占め、これらには脳虚血性変化、特に虚血性白質変性が強く関与していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 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) 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
- 4) Kanda T., Saegusa S., Takahashi T., Yu Fei, Morimoto S., Nakahashi T., Iwai K., Matsumoto M. Reduced-Energy Diet Improves the Survival of Viral Myocarditis in Obese Mice: Relation to Cardiac Adiponectin Expression Circulation Research 97(2):27-28, 2005
- 5) Takahashi T., Shi-jie Zu, Sumino H., Saegusa S., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Kanda T. Inhibition of cyclooxygenase-2 enhances myocardial damage in a mouse model of viral myocarditis Life Sciences 78:195-204, 2005
- 6) Kanda T., Takahashi T., Sumino H., Nakahashi T., Iwai K., Morimoto S., Matsumoto M. Hypoadiponectinemia in Bedridden Female Patients Younger Than 75 J Amn Geriat. Soc. 53:2039-2041, 2005
- 7) Takamoto S., Saeki S., Yabumoto Y., Masaki H., Onishi T., Morimoto S., Matsumoto M., Takahashi T., Kanda T. Spontaneous Fractures of Long Bones Associated with Joint contractures in Bedridden Elderly Inpatients: Clinical Features and Outcome J Am Geriat. Soc. 53:1439-1441, 2005
- 8) Morimoto S., Takahashi T., Kanda T., Okaishi K., Oguro M., Murai H., Nishimura Y., Noumura K., Tsuchiya H., Ohashi I., Matsumoto M. Electromagnetic Fields Inhibit Endothelin-1 Production Stimulated by Thrombin in Endothelial Cells Journal of International Medical Research 33:545-554, 2005
- 9) Arai H., Akishita M., Teramoto S., Arai H., Mizukami K., Morimoto S., Toba K. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals Geriatr Gerontol Int 5:293-297, 2005
- 10) Takashi T., Fei Yu, Shi-jie Zhu, Moriya J., Sumino H., Morimoto S., Yamaguchi N., Kanda T. Beneficial Effect of Brewers' Yeast Extract on Daily Activity in a Murine Model of Chronic

Fatigue Syndrome eCAM 2006 1-7,2006

11) Takahashi T., Fei Yu, Saegusa S., Sumino H., Nakahashi T., Iwai K., **Morimoto S.**, Kurabayashi M. Kanda K. Impaired Expression of Cardiac Adiponectin in Leptin- DEficient Mice With Viral Myocarditis International Heart Journal 47(1):107-123, 2006

12) Honda H., Iwabashi J., Kashiwagi T., Imamura Y., Hamad N., Anraku T., Ueda S., Kanda T., Takahash T., **Morimoto S.** Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in Elderly Inpatients in Japan JAGS 54(1):177-180,2006

森本茂人 「高血圧」 高齢者の安全な薬物療法ーガイドライン 2005ー メディカルビュー社 86-105, 2005

13) 中橋 毅、**森本茂人**、松本正幸 「第Ⅲ編 高齢のお客様・障害のあるお客様の理解と接客・援助 第1章「高齢のお客様への接客・援助」」 ハートフル美容師養成研修用テキスト 中央法規出版(株) 61-103, 2005

14) **森本茂人** 「副甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、無症候性副甲状腺機能亢進症」 最新医学大辞典第3版(医歯薬出版編) 医歯薬出版 1601,1795, 2005

15) **森本茂人** 「第3章 現代社会と疾病 I. 老人性疾患」 新版 介護福祉士養成講座 医学一般(福祉士養成講座編集委員会) 中央法規 40-50, 2005

16) 中橋 毅、**森本茂人** 「8. 骨・関節 1. 老化にともなう骨の変化と病気」 予防とつきあい方シリーズ 老年病・認知症～長寿の秘訣～監修 荻原俊男 メディカルビュー社 151-152, 2006

17) 中橋 毅、**森本茂人** 「8. 骨・関節 2. 骨粗鬆症」 予防とつきあい方シリーズ

老年病・認知症～長寿の秘訣～監修 荻原俊男 メディカルビュー社 153-154, 2006

2. 学会発表

- 1) 森本茂人 老年者高血圧の病態と治療 2005.03 第17回日本老年麻酔学会北陸地方会
- 2) 村井 裕, 森本茂人, 能村幸司, 西村幸晴, 大黒正志, 中橋 毅, 宮内英二, 土屋 博, 岩井邦充, 松本正幸 高齢者感染症におけるカルベペネム系抗生物質の有用性の検討 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 3) 中橋 毅, 岩井邦充, 土屋 博, 宮内英二, 村井 裕, 大黒正志, 西村幸晴, 森本茂人, 松本正幸 大学病院における高齢者救急診療の現状 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 4) 中橋 毅, 森本茂人, 大黒正志, 村井裕, 西村幸晴, 岩井邦充, 宮内英二, 土屋博, 松本正幸 新研修制度における老年病教室での初期臨床研修状 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 5) 中橋 毅, 劉 衛敏, 森本茂人, 岩井邦充, 西村幸晴, 大黒正志, 村井 裕, 宮内英二, 土屋 博, 松本正幸 TGF- β 1、TNF- α および CTGF 多型と高齢者の脳梗塞や肺炎との関係 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 6) 西村幸晴, 岩井邦充, 能村幸司, 大黒正志, 村井 裕, 中橋 毅, 宮内英二, 土屋 博, 森本茂人, 松本正幸 血管平滑筋細胞の増殖・遊走に対する内因性オビオイドの作用 2005.06 第47回日本老年医学会学術集会
- 7) 岡石幸也, 森本茂人, 登坂宇津彦, 坂井

潤太、中村道寛、竹内郁登、浜田和也、西野知一、鳥羽研二、松本正幸 高齢者虚血性脳病変と睡眠時無呼吸 2005.06 第 47 回日本老年医学会学術集会

8) 森本茂人、能村幸司、大橋 功、西村幸晴、村井 裕、大黒正志、岡石幸也、中橋 毅、岩井邦充、松本正幸 培養内皮細胞からのエンドセリン-1 産生に対する電磁界刺激の影響の検討 2005.06 第 47 回日本老年医学会学術集会

9) 鳥羽研二、荒井秀典、鈴木裕介、中山勝敏、寺本信嗣、秋下雅弘、森本茂人、稲松孝思 高血圧・脳血管障害を合併する虚弱高齢者の院内肺炎発症率 2005.06 第 47 回日本老年医学会学術集会

10) 秋下雅弘、荒井秀典、鈴木裕介、寺本信嗣、森本茂人 大学病院老年科外来における併科受診と多剤併用の多施設実態調査 2005.06 第 47 回日本老年医学会学術集会

11) 森本茂人 シンポジウム 虚弱高齢者における骨折-転倒骨折、寝たきり骨折-

2005.06 第 47 回日本老年医学会学術集会

12) 森本茂人 高齢者がト`ライン 高血圧・ラクナ・白質病変 2005.06 第 47 回日本老年医学会学術集会

13) Shigeto Morimoto Past of Japan Geriatric Society 2005.10 Korea-Japan Symposium 2005(第 3 1 回韓国老年医学会総会内)

14) T.Kanda, S.Saegusa, T.Takahashi, Yu Fei, S.Morimoto, T.Nakahashi, K.Iwai, M.Matsumoto Reduced-Energy Diet Improves the Survival of Viral Myocarditis in Obese Mice: Relation to Cardiac Adiponectin Expression 2005.07 Secon Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences Keystone,CO,USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

1-2)

別紙 4

厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患等総合研究事業)

分担研究報告書

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

分担研究者 神崎 恒一 所属 杏林大学医学部高齢医学

研究要旨：脳皮質下虚血病変は認知機能障害の進展に関与するが、その危険因子はわかっていない。我々は杏林大学医学部高齢医学科物忘れ外来に通院中の患者 170 名を対象に高血圧症、高脂血症、糖尿病の合併と脳室周囲白質病変 (PVH)、深部白質病変 (DWMH) の合併について横断的に調査した。その結果、PVH、DWMH は高血圧症の有無と関連したが、高脂血症、糖尿病の有無とは関連しなかった。また、高血圧合併物忘れ患者において、降圧薬の服用と PVH、DWMH の重症度との関係について解析した結果、DWMH はレニン・アンジオテンシン阻害薬服用患者群で軽度であった。

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についてはほとんど解明されておらず、これを明らかにし、予防や治療に役立てることが本研究の意義である。

昨年、杏林大学医学部高齢医学科物忘れ外来に通院中の患者 170 名を対象に、脳皮質下虚血病変の危険因子について検討した結果、脳皮質下虚血病変の重症度と血圧関連指標との間に関連が認められることを報告した。

今回、サブ解析として薬物治療中の高血圧患者を対象として、降圧薬の種類と脳皮質下虚血病変との関連について検討した。

B. 研究方法

対象：アルツハイマー型認知症または軽度認知機能障害と診断された、杏林大学医学部高齢医学科物忘れ外来に通院中の患者 170 名（男性 53 名、女性 117 名、平均年齢 76±8 歳）を対象とし、血管性認知症（Hachinski 虚血スコアで 7 点以上）の症例は除外した。認知機能に関しては HDS-R で 20±6 点、MMSE で 22±5 点と軽度～中等度の認知機能低下の認められる患者である。

評価項目：脳 MRI を施行し、脳室周囲白質病変 (PVH)、深部白質病変 (DWMH) を各 Junque, deGroot の重症度分類で評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと、各患者より文書による同意を得て行っている。

C. 研究結果

脳皮質下虚血病変の危険因子：全体で PVH スコア 7.4±3.9 点（平均±標準誤差）、DWMH スコア 48±41 点であった。

動脈硬化の危険因子である高血圧症（合併率 43%）、高脂血症（合併率 45%）、糖尿病（合併率 16%）について、各疾患の有無（ありを

1、なしを 0）に分類して PVH スコア、DWMH スコアを比較したところ、高血圧については、高血圧群の PVH スコア 8.8±3.6 点、正常血圧群の PVH スコア 6.5±3.8 点と高血圧群の PVH スコアの方が有意に高かった ($p<0.0001$; t 検定による)。DWMH スコアについても高血圧群の方が DWMH スコアが有意に高値であった（高血圧群 66±43 点、正常血圧群 39±38 点; $p<0.0001$ ）。一方、高脂血症、糖尿病についてはいずれもあり群、なし群との間で PVH スコア、DWMH スコアに有意な違いは認められなかった。

次に、高血圧合併群のみで（76 例）、降圧薬服用の有無、Ca 拮抗薬 (CaB) 服用の有無、レニン・アンジオテンシン阻害薬 (RAI) 服用の有無で PVH スコアの違いを見たところ、いずれも両群間で有意な違いは認められなかった。一方、DWMH スコアについては CaB, RAI 非服薬群 (32 例)、CaB 服薬群 (19 例)、RAI 服薬群 (18 例)、CaB, RAI 両服薬群 (8 例) のスコアは各 64±48 点、82±38 点、46±36 点、75±41 点であり、ANOVA 解析により CaB 服薬群と RAI 服薬群との間に有意差が認められた。

D. 考察

脳皮質下虚血病変は PVH と DWMH に分類され、これらは互いに関連し、いずれも加齢に伴い増加する。PVH も DWMH も血管性病変と考えられるが、その病態はよくわかっていない。本研究によると、いずれの病変も加齢と高血圧がリスクであり、高脂血症や糖尿病は少なくともこの“物忘れ”患者集団ではリスクとしては挙げられなかった。虚血性心疾患発症の古典的リスクファクターとはことなることから、脳皮質下虚血病変の成因は粥状動脈硬化のそれとは多少異なることが推察される。

本研究では、高血圧症と脳皮質下虚血病変との関係について、治療の見地から解析を試みた。代表的降圧薬である CaB と RAI について各薬剤の服用者と PVH, DWMH の重症度を比較したところ、PVH については CaB と RAI との間で違いは認められなかったが、DWMH については RAI 服用群の方が CaB 服

用群に比べて有意にスコアが低値であった。その原因として、降圧効果の違いの他、各薬剤の脳細小血管への作用特性の違いも念頭に置いておく必要があるかもしれない。今後症例数を増やして検討すること、横断的調査のみならず縦断変化にも注目する必要がある。

E. 結論

物忘れ外来に通院する高齢者では、高血圧症、高脂血症、糖尿病の3大動脈硬化危険因子のうち高血圧症のみが脳皮質下虚血病変発生の危険因子としてなっていた。また、高血圧を合併する物忘れ外来高齢者において、レニン・アンジオテンシン阻害薬の服用は深部白質病変の出現を抑える可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene*. 2006;25:176-85.
2. Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clin Chim Acta*. 2006;364:328-34.
3. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28:1-7.
4. Kojima T, Eto M, Yamaguchi Y, Yamaguchi K, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y. Takotsubo left ventricular dysfunction caused by a fall. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:2233-5.
5. Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Kozaki K, Horiuchi M, Toba K. Renin-angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Hypertension*. 2005;45:1188-93.

6. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69:221-6.

2. 学会発表

1. 永井久美子, 秋下雅弘, 奚航, 于威, 須藤紀子, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 酸化ストレス誘導性内皮細胞アポトーシスに対するレニン-アンジオテンシン系(RAS)の関与. 第37回日本動脈硬化学会総会 2005年7月 東京
2. 中居龍平, 浜達哉, 山田思鶴, 園原和樹, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 痴呆症高齢者における運動療法前後の脳血流変化. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京
3. 神崎恒一, 杉山陽一, 山崎智子, 町田綾子, 長谷川浩, 大荷満生, 秋下雅弘, 鳥羽研二, 井形昭弘. 運動習慣と活力度 体操三井島システム研究. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京
4. 園原和樹, 秋下雅弘, 田中克明, 小林義雄, 町田綾子, 永井久美子, 大荷満生, 神崎恒一, 鳥羽研二. 認知機能障害患者における脳皮質下虚血病変と老年症候群との関係. 第47回日本老年医学会2005年5月 東京
5. 町田綾子, 山田如子, 園原和樹, 小林義雄, 田中克明, 中居龍平, 神崎恒一, 鳥羽研二. 痴呆症例の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析による「もの忘れ外来」の効果と課題. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

1. 特許取得

なし
2. 実用新案登録

なし
3. その他

1-3) 「高齢代謝内分泌患者の脳虚血病変と認知機能に寄与する因子の検討」

分担研究者 横手 幸太郎 千葉大学助手

研究協力者 曾根崎 桐子 千葉大学大学院生

研究要旨

近年、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。千葉大学に通院する高齢代謝内分泌疾患患者 124 例を対象に、頭部 MRI による脳虚血病変の程度、認知機能、ADL、各種代謝パラメーター、動脈硬化リスクの有無や糖尿病合併症等に注目してそれぞれの関連性を検討した。動脈硬化リスクの重積に伴い PVH スコアが上昇し、PVH スコアの上昇は認知機能を有意に低下させていることがわかった。また、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、網膜症・神経障害・脳梗塞の程度が抑うつ傾向の出現と関連していた。高齢糖尿病患者における大小血管合併症の進展は、認知機能の低下に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、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、後期高齢者に 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、大血管障害のような危険因子や、遺伝的負荷素因は明らかにされていない。その解明を意図した本研究班の分担研究として、我々は千葉大学に通院する高齢患者 124 例を対象に、頭部 MRI による脳皮質下虚血病変と ADL や認知機能、各種代謝パラメーター、特に糖尿病の有無に着目した関連性の解析を行った。

B. 研究方法

平成 16 年 1 月から 12 月の期間に千葉大医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科に通院中の 60 歳以上の患者のうち、以下の検査に同意を得られた者を対象とした。

- 1) 総合機能評価 (① Mini-Mental State Examination : 以下 MMSE、② Geriatric Depression Scale : 以下 GDS、③ ADL)
- 2) 頭部 MRI 検査(皮質下白質病変 PeriVentricular High-intensity: 以下 PVH、Deep White Matter Hyperintense signals : 以下 DWMH および無症候性脳梗塞をスコア化により評価。)

総合機能評価を施行した 124 名のうち、MMSE 得点 15 点以上であった 113 名を解析対象とした。

まず、MMSE、GDS-15 をそれぞれ従属(応答)変数とし、脳虚血病変、年齢、性別、糖尿病・高脂血症・高血圧の有無を独立(説明)変数として共

分散分析を行い、さらに脳虚血病変の部位ごとに局在に応じて同様の解析を行った。

次に、対象群を非糖尿病・糖尿病群の 2 群に分類しそれぞれにつき単回帰分析または共分散分析を行った。応答従属変数を MMSE、GDS-15 とし、独立変数を年齢・性別・BMI・診察室血圧・高血圧/高脂血症/糖尿病の有無・脳梗塞/PVH/DWMH スコア・一般検査値(TC,TG,HDL-C,随時 glu,BUN,Cre)とした。なお、糖尿病群については、罹病期間・インスリン単用量・腎症・網膜症・神経障害・HbA1c をパラメーターとした追加解析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

動脈硬化リスク(糖尿病、高血圧、高脂血症)の数の増加は PVH スコアを上昇させる傾向にあり、MMSE と PVH(F 値=7.88 $p < 0.01$)には負の(図 1)、GDS-15 と脳梗塞(F 値=5.87 $p = 0.02$)には正の有意相関が得られた。

虚血病変の局在別評価では、MMSE は、PVH の病変のうち左右前角周囲・右側脳室体部周囲・左半卵円中心後半の領域のスコアに有意相関($P < 0.05$)が見られ、GDS-15 は左右中大脳および左前大脳動脈領域の脳梗塞病変と有意相関が見られることが判った。

糖尿病群における MMSE を応答変数とした解析では、糖尿病性腎症 1 期に比して 3 期以上の群で有

意に低値を示した(図2)。また、GDS-15($r=-0.27$)、TC($r=-0.27$)、TG($r=-0.33$)、Cre($r=-0.30$)がそれぞれMMSEと相関を示した。GDS-15を応答変数とした解析では、糖尿病性網膜症(有 5.88 vs 無 3.09)および神経障害(有 6.66 vs 無 3.3)の合併症例において有意に高値を示した。また、GDS-15は脳梗塞スコアと正相関を示した($r=-0.31$)。

D. 考察

高齢糖尿病患者では、1)糖尿病性腎症の病期の進行や抑うつ傾向が認知機能の低下と関連すること、2)網膜症、神経障害の有無や頭部MRIによる脳梗塞スコアが抑うつ傾向の出現と関連することが示された。腎症の悪化と認知機能の低下の関連が、細小血管障害そのものに由来するのか、あるいは慢性的な糖尿病療養生活に起因する精神的要素に由来するのかは今後さらなる検討が必要である。

動脈硬化リスクの重積に伴いPVHスコアが上昇し、PVHスコアの上昇は認知機能を有意に低下させていることが示された。PVHの局在別評価では、左右の側脳室前角周囲の病変が特に認知機能低下と関連していた。今回の調査では、(脳梗塞や虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症など)糖尿病に合併率の高い大血管障害と認知機能との直接の関連性は得られなかったが、(現在臨床的意義が明らかとなっていない)白質病変を介して動脈硬化が認知機能低下に寄与している可能性が示唆された。糖尿病、高血圧、高脂血症といった生活習慣病と認知機能障害の関連は今後重要性が増す課題と考えられ、大脳白質病変はその手がかりを与えてくれる可能性がある。

E. 結論

高齢代謝内分泌疾患患者において、認知機能、頭部MRI所見と各種代謝パラメーターの関連を検討した。脳虚血性病変のうち側脳室前角周囲の白質病変が認知機能低下と最も関連していた。また、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。高齢糖尿病患者の大小血管合併症は、認知機能の低下に寄与する可能性がある。

F. 健康危惧情報

特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文原著

Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, Yamashita K, Sakamoto A, Kitahara M, Kawamura H, Maezawa Y,

Asaumi S, Tokuhisa T, Mori S, Saito Y. (2005) Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ Res*.96:904-912 (cover article).

Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Sonezaki K, Saito Y. (2005) Etidronate ameliorates painful soft tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 53:2038-2039.

Maezawa Y, Yokote K, Sonezaki K, Fujimoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Tokuyama T, Takemoto M, Ueda S, Kuwaki T, Mori S, Wahren J, Saito Y. (2006) Influence of C-peptide on Early Glomerular Changes in Diabetic Mice. *Diabetes Metab Res Rev*, *in press*.

Yokote K, Kobayashi K and Saito Y. (2006) Role of TGF- β /Smad3 signaling in response to vascular injury. *Trends Cardiovasc Med*, *in press*.

和文原著・総説

横手幸太郎、齋藤康。(2005) 動脈硬化. 日本臨床 63 巻増刊号 2 : 250 - 254.

横手幸太郎.(2005) PDGF - A,B. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社(東京) 199 - 200.

横手幸太郎.(2005) PDGF - C,D. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社(東京) 201 - 202.

横手幸太郎.(2005) PDGF レセプター. サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社(東京) 203 - 205.

横手幸太郎,前澤善朗,曾根崎桐子,齋藤康.(2005) 糖尿病合併症 - 腎症. *Annual Review 内分泌,代謝* 2005. 中外医学社(東京) 151-155.

前澤善朗,横手幸太郎.(2005) Cペプチドは糖尿病性腎症の初期変化を抑制する. *内分泌・糖尿病科* 20: 279-286.

横手幸太郎,齋藤康.(2005) 血管石灰化へのアプローチ: スタチン. *THE BONE* 19: 201-206.

小林一貴,横手幸太郎,齋藤康.(2005) 増殖因子とその受容体-PDGF,TGF- β -.糖尿病カレントライブラリー③ 糖尿病と動脈硬化,柏木厚典 編. 文光堂.55-59.

本城聡,横手幸太郎.(2005) 高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点-多剤併用時に気をつけること -. *Medical Practice(別冊)*22-27.

横手幸太郎, 森聖二郎. (2005) 血小板由来増殖因子(PDGF). *日本臨床* 63,増刊号 8:103-106.

徳山隆彦, 横手幸太郎, 齋藤康. (2005) シンバス

タチン. 臨床麻酔 29:1061-1063.

横手幸太郎, 小林一貴, 齋藤康. (2005) TGF- β シグナリングの役割. Molecular Medicine 42 臨時増刊号・生活習慣病の最前線:296-300.

横手幸太郎, 齋藤康. (2005) インスリンと血管平滑筋細胞. 糖尿病学の進歩, 日本糖尿病学会 編. 診断と治療社 39: 215-216.

横手幸太郎. (2005) Werner 症候群. 講義録 内分泌・代謝学, 寺本民生・片山茂裕 編, メジカルビュー社(東京),385-387.

横手幸太郎, 齋藤康. (2005) メタボリックシンドロームの治療戦略. 医薬ジャーナル 41:2485-2490.

横手幸太郎. (2005) 病的老化と性差. 日本老年医学会雑誌 42:627-629.

横手幸太郎, 齋藤康. (2005) メタボリックシンドロームの生活習慣指導: 高齢者肥満への対応と指導. 日本医事新報 4257:39-44.

横手幸太郎, 齋藤康. (2005) メタボリックシンド

ローム: 概念と展開. Mebio 23:66-71.

2. 学会発表

国際学会

2005年6月 米国糖尿病学会(米国、サンディエゴ)にて発表。

国内学会

2005年6月 日本老年医学会学術集会(東京)において発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

要旨

脳皮質下虚血病変と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なった。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 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。

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。

【1. 目的】

近年の医療機械の発達は老年医学の発展に寄与してきた。computed tomography (CT) および magnetic resonance imaging (MRI) により頭蓋内の微細な構造を知ることができるようになった結果、老年期痴呆性疾患や健常高齢者において大脳深部の白質に様々な程度の白質病変が認められることが明らかとなった。1986年 Hachinski らは頭部 CT 画像にて低吸収、頭部 MRI T2 強調画像にて高信号として描出される白質の変化を leukoaraiosis と呼ぶことを提唱したが [1, 2, 3]、同病変は他に white matter hyperintensity (WMH) [4, 5]、white matter lesions (WMLs) [6, 7, 8]、periventricular white matter lesions [6, 7]、periventricular lucency (PVL) [9, 10]、periventricular hyperintensity (PVH) [11, 12, 13]、subcortical white matter lesions [6, 7]、deep white matter hyperintensity (DWMH) [11, 13, 14] と呼ばれることもあり、いまだ用語ならびに定義は統一されていない。なお、本研究では白質病変を『脳皮質下に存在する虚血性変化に基づく病変』との意義を込めて、脳皮質下虚血病変と呼称する。

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 [7, 15, 16]。また、同病変は加齢 [11, 17, 18]、高血圧症と脳血管障害 [2, 3, 19]、歩行障害や転倒 [20, 21, 22]、尿失禁 [7, 23, 24]。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 [3, 6, 25]、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 [2, 3, 4]、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 [11, 18]、互いに関連を認めるものの [14, 18]、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 [26]。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。

そこで今回我々は、脳皮質下虚血病変と臨床症候との関連についての検討を行い、併せて脳皮質下虚血病変と正常圧水頭症、Binswanger 病の関連について文献的考察を加えて検討した。

【2. 対象&方法】

1) 対象

対象は 2004 年 1 月から 2005 年 1 月までの間に杏林大学病院高齢医学科物忘れ外来を受診した患者 187 名、名古屋大学医学部附属病院老年科物忘れ外来を受診した患者 25 名、千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科外来を受診した患者 74 名の計 286 名（男性 103 名、女性 183 名、74.5±7.8 歳）である。なお本研究は同期間において研究に同意を得られたもの全員を対象とし、合併症や検査所見上の除外基準は設けなかった。

2) 方法

I. 脳皮質下虚血病変および脳梗塞の評価

脳皮質下虚血病変および脳梗塞の評価のために、東芝社製 MRI（1.5 テスラー、パルス系列は T1 強調画像として TR = 496msec / TE = 12msec、T2 強調画像として TR = 4280msec / TE = 105msec、Flair 画像として TR = 8000msec / TE = 105msec、スライス厚 = 5mm）を用い、T1 強調画像と T2 強調画像（または Flair 法）水平

断の撮影を行なった。

脳皮質下虚血病変と脳梗塞の鑑別については、T1 強調画像にて等信号域かつ T2 強調画像（または Flair 画像）にて高信号域を示す病変を脳皮質下虚血病変、T1 強調画像にて低信号域かつ T2 強調画像（または Flair 画像）にて高信号域を示す病変を脳梗塞として評価した [図 1 参照]。その後、脳皮質下虚血病変については、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）に分類した [図 2 参照]。

図 1. 脳皮質下虚血病変と脳梗塞の鑑別

脳皮質下虚血病変

脳梗塞

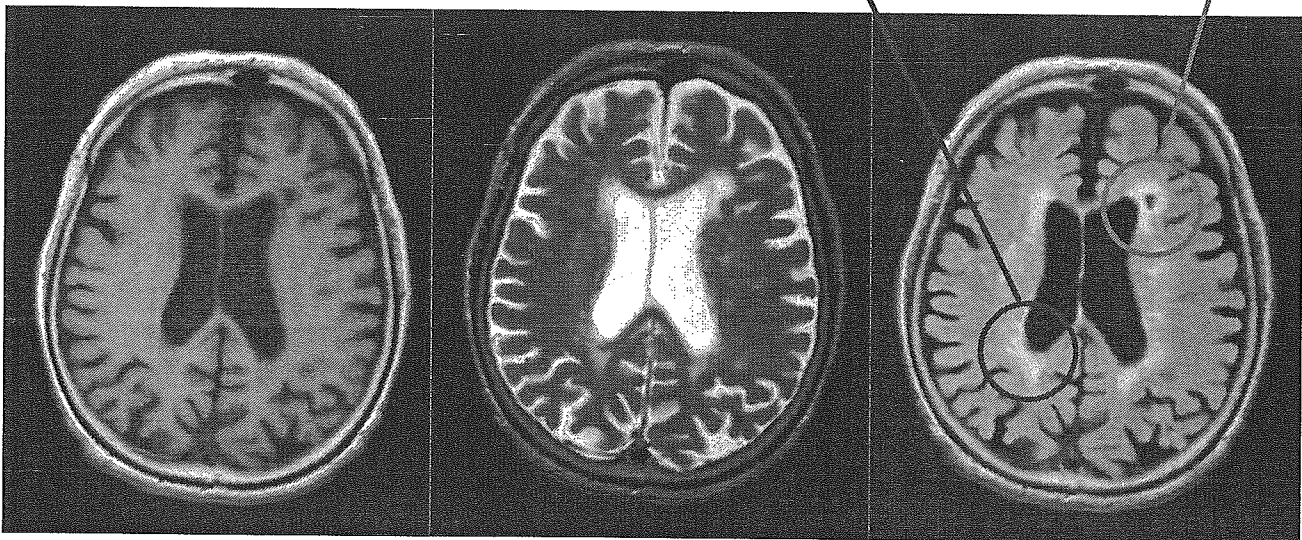


図 A. T1 強調画像

図 B. T2 強調画像

図 C. Flair 画像

頭部 MRI 画像	T1	T2 または flair
脳梗塞	低信号	高信号
脳皮質下虚血病変	等信号	高信号

図 2. PVH と DWMH の鑑別

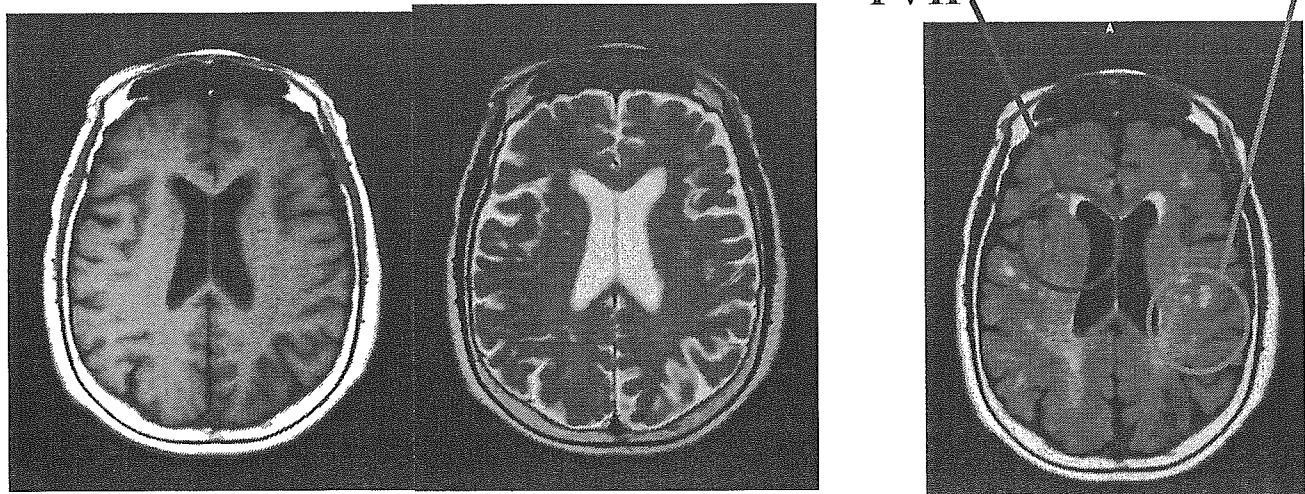


図 A. T1 強調画像

図 B. T2 強調画像

図 C. Flair 画像

I-①PVH 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 3 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。

図 3. PVH スコアの評価部位

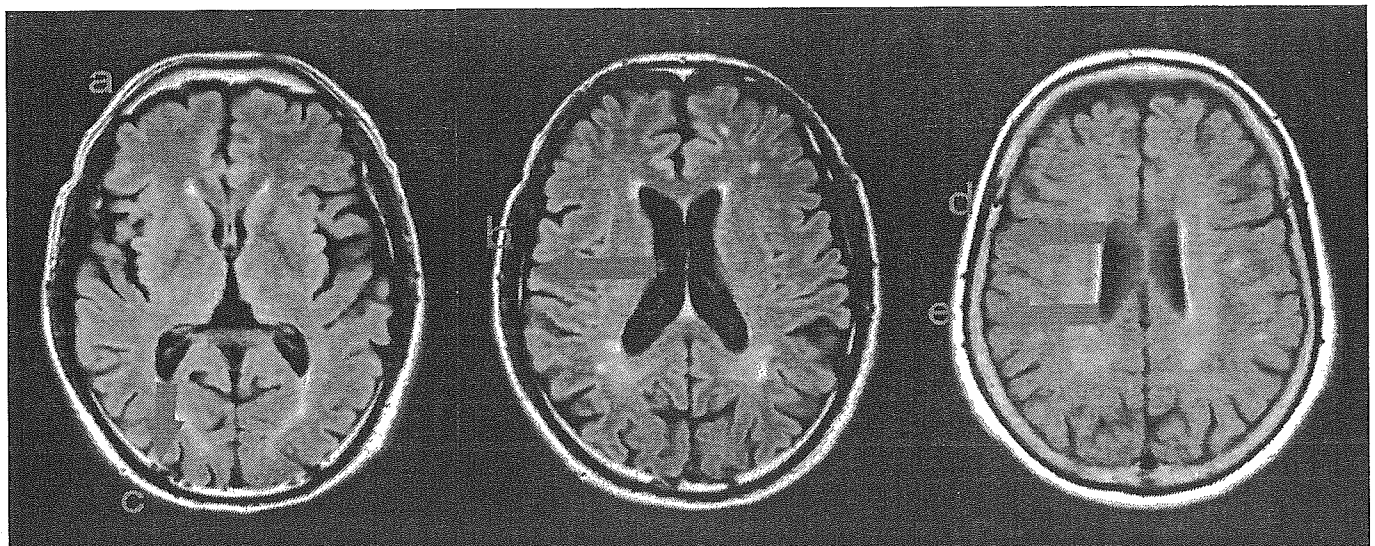


図 A. 松果体レベル

図 B. 側脳室体部レベル

図 C. 半卵円中心レベル

I-②DWMH 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 ~ 3mm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。

図 4. DWMH スコアの評価部位

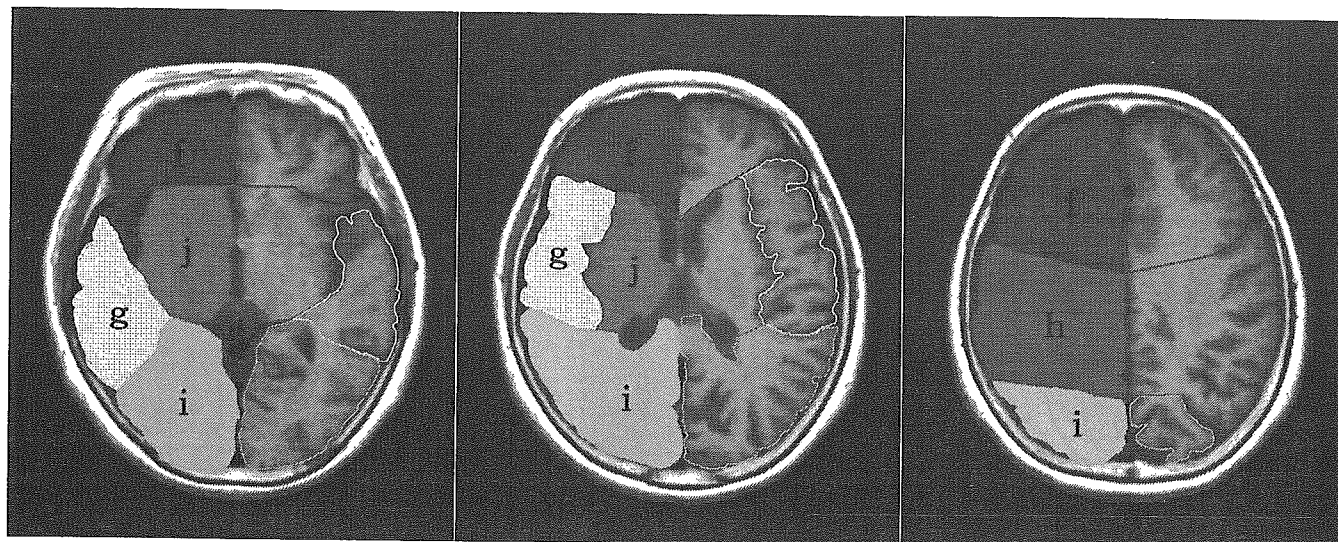


図 A. 松果体レベル

図 B. 側脳室体部レベル

図 C. 半卵円中心レベル

II. 総合的機能評価

高齢者の日常生活機能を客観的に評価するため、対象者に対して下記の項目の調査を行なった。

II-①認知機能検査

認知機能は Mini-Mental State Examination (以下 MMSE) を用いて評価した [27、28]。MMSE は見当識、記銘、注意と計算、再生言語の項目からなり、30 点満点の得点で表される。①問題数が 19 問と少なく検査時間が短いこと、②標準的な認知機能検査である Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) と相関を認めること、③再現性が高く、また反復や学習による影響が少ないことが特徴として挙げられ、多くの研究によりその信頼性が確認されており、認知症のカットオフポイントは 23/24 である [27]。

II-②情緒・気分

うつ状態は Geriatric Depression Scale15 (以下 GDS) を用いて評価した [29、30]。GDS は Yesavage ら [31] によって作成された 30 問からなる質問項目の中から、特にうつ症状と相関の高かった 15 項目を選出し短縮版として作成されたものであり、15 点満点の得点で表される。①問題数が 15 問と少なく検査時間が短いこと、②解答がはい／いいの二者択一の質問型式であること、③身体的障害についての質問がないことが特徴として挙げられ、多くの研究によりその信頼性が確認されており [29]、正常／うつ傾向／うつ状態のカットオフポイントは 5/6、9/10 である。

II-③意欲

意欲は Vitality Index (以下 VI) を用いて評価した [32、33]。VI は起床、意思疎通、食事、排泄、リハビリ (または日常生活における活動度) の項目からなり、10 点満点の得点で表される。①問題数が 5 問と少なく検査時間が短いこと、②介護者による観察法で評価されるため、客観性があり回答の有効性が高いこと、③生命予後との相関に優れているが特徴として挙げられる [32]。

III. 問診

問診による高血圧、糖尿病、高脂血症の合併の有無、脳卒中既往の有無の有無と、老年症候群 (老年期に現れやすい徴候の総称で、本研究では神経系との相関が指摘される幻覚、妄想、不眠、めまい、麻痺、痺れ、歩行障害、つまづき、転倒、頻尿、尿失禁、便秘、食欲低下、体重減少、無気力、言語機能障害、嚥下機能障害、振戦、筋固縮の 19 項目) の有無についての聴取を行なった。

3) 倫理面の配慮

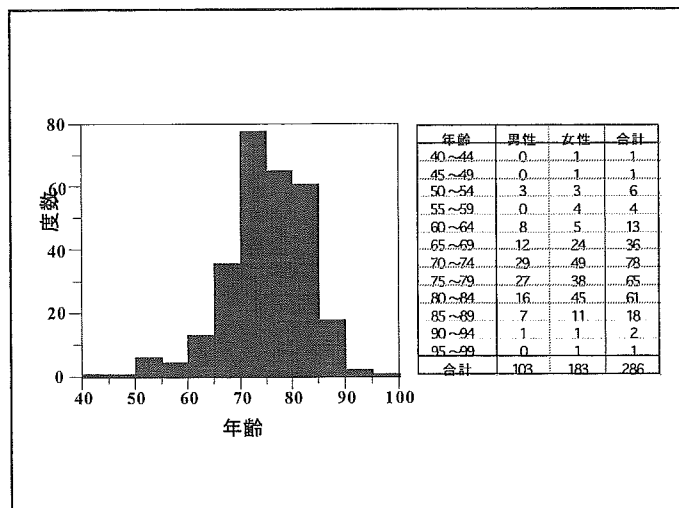
本研究の実施にあたり、調査前に杏林大学医学部をはじめとする各施設の倫理委員会の認証を得た。調査の施行に際しては、事前に文章にて本人に説明と同意を得ることとし、不参加の場合でも不便および不都合とならないことを伝えた。また、本研究では提供者が認知症のため有効なインフォームドコンセントが得られない場合があるが、その場合でも提供者本人が理解できるよう平易な言葉で説明を行なったうえで、代諾者 (主に家族) よりインフォームドコンセントの同意を得ている。データ解析の際には、患者のプライバシーに配慮し、匿名化により調査結果が個人と結びつかないようデータ管理を行

なった。

【3. 結果】

1) 患者背景

図 5. 対象群における年齢分布



I. 年齢分布

対象者の平均年齢は 74.5 ± 7.8 歳 (平均 \pm 標準誤差) で、65 歳以上の高齢者の割合は 88.1% であった [図 5 および表 1 参照]。

表 1. 患者背景① ~ 全身状態

	男性	女性	合計
年齢	74.2 ± 7.5	76.7 ± 8.0	74.5 ± 7.8
身長	162.4 ± 6.1	150.3 ± 5.8	154.6 ± 8.3
体重	60.1 ± 9.9	48.0 ± 5.8	52.4 ± 10.6
BMI	22.7 ± 3.3	21.3 ± 3.3	21.8 ± 3.3
収縮期	131.4 ± 16.7	137.5 ± 21.5	135.3 ± 20.2
拡張期	76.0 ± 11.0	76.5 ± 12.1	76.3 ± 11.8

II. 全身状態

身長 154.6 ± 8.3 cm、体重 52.4 ± 10.6 kg、BMI 21.8 ± 3.3 kg/m² と肥満傾向はなかった。また、収縮期血圧 135.3 ± 20.2 mmHg、拡張期血圧 76.3 ± 11.8 mmHg と血圧は正常範囲内にコントロールされていた [表 1 参照]。

III. 総合的機能評価

MMSE 23.1 ± 5.3 点と軽度の認知機能の低下を認め、GDS 5.0 ± 3.5 点と軽度のうつ傾向があり、VI 9.4 ± 1.2 点と軽度の意欲低下を認めた。

MMSE 23 点以下を認知機能障害ありとする [27] と、全症例における認知機能障害の合併率は 47.5% であった。また、認知機能障害者の原因疾患は Alzheimer 病 53.3%、脳血管性痴呆 16.4%、混合型痴呆 9.0%、その他疾患による痴呆 21.3% であった。

IV. 合併症

高血圧の合併は 50.7% (うち服薬率 65.4%)、糖尿病の合併は 27.4% (うち服薬率 16.1%)、高脂血症の合併は 50.0% (うち服薬率 29.6%)、脳卒中既往 10.2%、喫煙率は 22.7% であった [表 2 参照]。

表 2. 患者背景② ~ 危険因子

	男性	女性	合計
高血	51.5%	50.3%	50.7%
糖尿	38.1%	21.4%	27.4%
高脂症	38.2%	56.9%	50.0%
脳卒襲	16.5%	5.9%	10.2%
喫煙	50.0%	4.3%	22.7%

V. 脳皮質下虚血病変

PVH は全症例の 77.7% に認め、PVH スコアの平均は 5.5 ± 5.3 点であった。同様に DWMH は全症例の 96.7% に認め、DWMH スコアの合計は 35.5 ± 39.8 点であった。

VI. 老年症候群

本研究において老年症候群の有無を評価したものは 190 名おり、各症候の頻度は幻覚 6.8%、妄想 9.5%、不眠 19.0%、めまい 18.9%、麻痺 2.1%、痺れ 16.6%、歩行障害 23.2%、つまづき 32.1%、転倒 17.9%、頻尿 22.1%、尿失禁 13.8%、便秘 26.3%、食欲低下 14.7%、体重減少 14.2%、無気力 7.6%、言語機能障害 2.7%、嚥下機能障害 2.7%、