

振戦 5.3%、筋固縮 3.2%であった。

## 2) 加齢との関係

### I. 年齢と総合的機能評価

年齢と総合的機能評価との関係について、Pearson 相関係数の検定 (有意水準 = 0.05) を用いて解析した。年齢と MMSE ( $R = -0.291$ ,  $P < 0.0001$ )、および年齢と VI ( $R = -0.264$ ,  $P < 0.0001$ ) の間に負の相関関係を認めたが、年齢と GDS ( $R = -0.029$ ,  $P = 0.649$ ) との間に明らかな相関関係は認められなかった。

### II. 年齢と脳皮質下虚血病変

年齢と脳皮質下虚血病変との関係について Pearson 相関係数の検定 (有意水準 = 0.05) を用いて解析した。年齢と PVH スコア ( $R = 0.338$ ,  $P < 0.0001$ )、年齢と DWMH スコア ( $R = 0.283$ ,  $P < 0.0001$ ) との間に正の相関関係を認めた [図 6、7 参照]。

図 6 . 年齢と PVH の関係

図 7 . 年齢と DWMH の関係

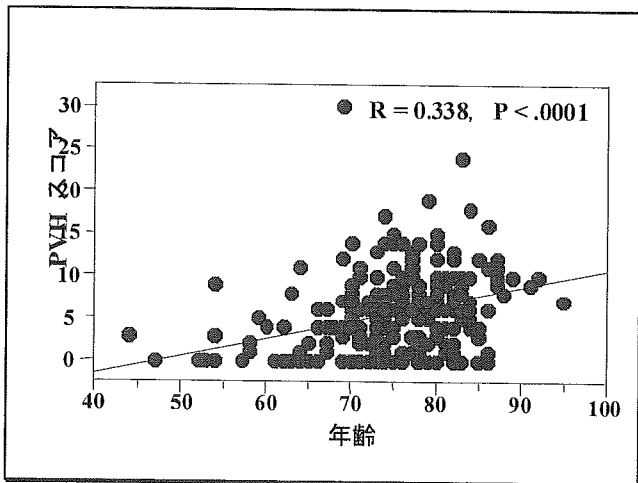
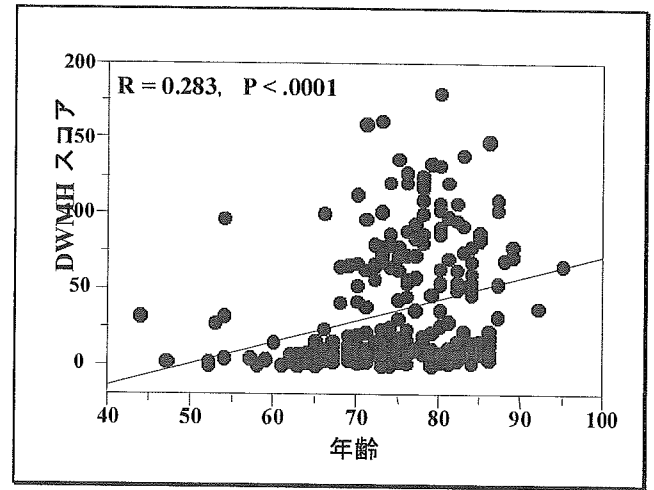
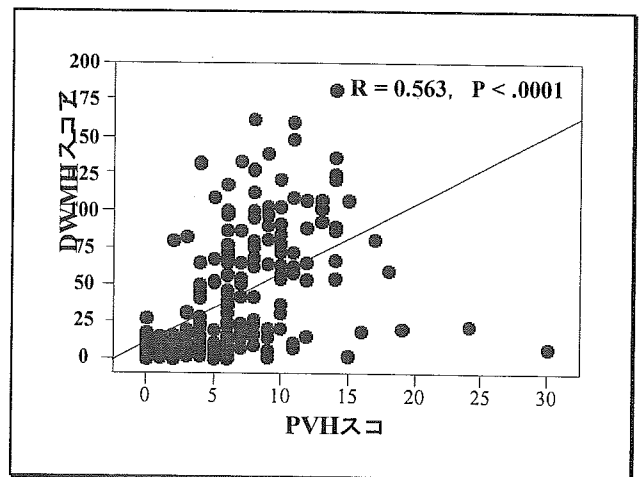


図 8. PVH と DWMH の関係



### 3) 脳皮質下虚血病変の相互関係

PVH と DWMH との関係について Pearson 相関係数の検定 (有意水準 = 0.05) を用いて解析した。PVH スコアと DWMH スコア ( $R = 0.563$ ,  $P < 0.0001$ ) との間に正の相関関係を認めた [図 8 参照]



## 4) 総合的機能評価と脳皮質下虚血病変

### I. 総合的機能評価と PVH との関係

総合的機能評価と PVH との関係について Pearson 相関係数の検定 (有意水準 = 0.05) を用

いて解析した。PVH スコアと MMSE ( $R = -0.380$ ,  $P < 0.0001$ )、および PVH スコアと VI ( $R = -0.432$ ,  $P < 0.0001$ ) の間に負の相関関係を認められたが、PVH スコアと GDS ( $R = 0.022$ ,  $P = 0.732$ ) との間に明らかな相関関係は認められなかった。

さらに PVH スコアとうつとの関係については、GDS10 点以上をうつ状態あり群、GDS9 点以下をうつ状態なし群として、PVH スコアとうつの有無の関連について t 検定 (有意水準 = 0.05) を用いて再検討したが、PVH スコアとうつとの間に明らかな相関関係は認められなかった ( $P = 0.993$ )。

## II. 総合的機能評価と DWMH の関係

総合的機能評価と DWMH との関係について Pearson 相関係数の検定 (有意水準 = 0.05) を用いて解析した。DWMH スコアと MMSE ( $R = -0.272$ ,  $P < 0.0001$ )、および DWMH スコアと VI ( $R = -0.184$ ,  $P = 0.007$ ) との間に負の相関関係を認められたが、DWMH スコアと GDS ( $R = -0.066$ ,  $P = 0.309$ ) との間に明らかな相関関係は認められなかった。

さらに DWMH スコアとうつとの関係については、GDS10 点以上をうつ状態あり群、GDS9 点以下をうつ状態なし群として、PVH スコアとうつの有無との関連について t 検定 (有意水準 = 0.05) を用いて再検討したところ、DWMH の増加に伴いうつが悪化する傾向がみられたが、その差は有意ではなかった ( $P = 0.094$ )。

## III. 前頭葉機能検査と脳皮質下虚血病変の関係

前頭葉の機能を評価する方法として、計算 (10 から 7 を引く計算を繰り返して行なう) [34] や、語想起 (知っている野菜の名前をできるだけ多く言ってもらおう) がある。本研究において計算および語想起を評価したものが 172 名おり、これらの指標と脳皮質下虚血病変の関連について Pearson 相関係数の検定 (有意水準 = 0.05) を用いて検討した。PVH スコアと計算 ( $R = -0.156$ ,  $P = 0.042$ )、および PVH スコアと語想起 ( $R = -0.216$ ,  $P = 0.004$ ) との間に負の相関関係を認めた。しかし、DWMH スコアと語想起および計算との間には明らかな相関関係は認められなかった。

表 3. 老年症候群と PVH の関係

## IV. 認知機能障害を規定する因子

認知機能障害の有無 (MMSE24 点以上を認知機能障害なし、23 点以下を認知機能障害あり) を従属変数、PVH スコア、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳卒中既往を独立変数としたロジステック重回帰分析 (有意水準 = 0.05) の結果、PVH スコアは認知機能障害に独立して影響する因子であった (odds 比 = 1.185,  $p < 0.001$ )。

次に、認知機能障害の有無を従属変数、DWMH スコア、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳卒中既往を独立変数としたロジステック重回帰分析の結果、DWMH スコアは認知機能障害に独立して影響する因子であった (odds 比 = 1.010,  $p = 0.042$ )。

## V. 意欲を規定する因子

意欲低下の有無 (VI10 点を意欲低下なし、9 点以下を意欲低下あり) を従属変数、PVH スコア、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳卒中既往を独立変数としたロジステック重回帰分析 (有意水準 = 0.05) の結果、PVH スコアは意欲低下に独立して影響する因子であった (odds 比 = 1.260,  $p < 0.0001$ )。

また、意欲低下の有無を従属変数、DWMH スコア、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳卒中既往を独立変数としたロジステック重回帰分析 (有意水準 = 0.05) の結果、DWMH スコアは意欲低下に独立して影響する因子であった (odds 比 = 1.025,  $p < 0.001$ )。

## 5) 老年症候群と脳皮質下虚血病変

### I. 老年症候群と PVH の関係

老年症候群と PVH との関係について t 検定 (有意水準 = 0.05) を用いて解析した。PVH スコアと幻覚 ( $p = 0.004$ )、妄想 ( $p = 0.010$ )、歩行障害 ( $p = 0.003$ )、つまづき ( $p = 0.001$ )、転倒 ( $p = 0.012$ )、頻尿 ( $p < 0.0001$ )、尿失禁 ( $p = 0.002$ )、体重減少 ( $p = 0.012$ )、無気力 ( $p = 0.029$ )、嚥下機能障害 ( $p = 0.001$ )、振戦 ( $p = 0.003$ )、筋固縮 ( $p = 0.023$ ) との間に関連を認めた [表 3 参照]。

	PVH score		
	あり群	/	p
幻覚*	8.5±5.9	4.4±4.7	0.004
妄想*	7.6±5.2	4.4±4.8	0.010
不眠	4.2±3.6	4.7±4.9	0.561
めま	6.1±6.5	4.4±4.4	0.062
麻痺	8.5±4.8	4.6±4.9	0.119
痺れ	5.1±4.6	4.6±4.8	0.616
歩行障害 *	6.7±5.1	4.2±4.7	0.003
つまづき *	6.4±4.5	3.9±4.9	0.001
転倒*	6.6±4.9	4.3±4.8	0.012

\*有意差

	PVH score		
	あり群	/	p
頻尿*	8.0±5.8	3.8±4.2	<0.0001
尿失禁 *	7.5±5.1	4.3±4.8	0.002
便秘	5.8±4.3	4.4±5.1	0.080
食欲低	6.1±4.4	4.5±5.0	0.120
体重減少 *	6.9±4.1	4.4±5.0	0.012
無気力 *	7.4±3.6	4.4±5.0	0.029
言語機能	5.6±5.2	4.5±4.7	0.624
嚥下機能 *	12.2±4.4	4.5±4.8	0.001
振戦*	9.1±6.5	4.4±4.7	0.003
筋固 *	9.2±4.8	4.5±4.9	0.023

さらに、老年症候群の有無を従属変数、PVH スコア、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳卒中既往を独立変数としたロジスティック重回帰分析 (有意水準 = 0.05) の結果、幻覚 (odds 比 = 1.119, p = 0.043)、つまづき (odds 比 = 1.110, p = 0.005)、頻尿 (odds 比 = 1.168, p = 0.001)、尿失禁 (odds 比 = 1.107, p = 0.022)、体重減少 (odds 比 = 1.136, p = 0.007)、無気力 (odds 比 = 1.138, p = 0.027)、嚥下機能障害 (odds 比 = 1.352, p = 0.019) の 7 項目において、PVH スコアが独立して影響する因

子であった。

## II. 老年症候群と DWMH の関係

老年症候群と DWMH との関係について t 検定 (有意水準 = 0.05) を用いて解析した。DWMH スコアと幻覚 (P = 0.003)、妄想 (P = 0.003)、歩行障害 (P = 0.013)、つまづき (P = 0.005)、転倒 (P = 0.011)、頻尿 (P = 0.044)、尿失禁 (P = 0.002)、便秘 (P = 0.004) との間に関連を認めた [表 4 参照]。

表 4. 老年症候群と DWMH の関係

	DWMH score		
	あり群	/ なし	p
幻覚*	59.8±43.9	28.6±35.4	0.003
妄想*	56.1±37.6	28.2±35.9	0.003
不眠	31.4±36.0	31.3±37.6	0.980
めま	33.4±38.1	30.7±37.0	0.700
麻痺	59.5±47.2	30.1±36.3	0.112
痺れ	34.6±40.0	29.9±36.0	0.522
歩行障害 *	43.3±41.7	27.5±34.9	0.013
つまづき *	42.1±43.7	25.9±32.4	0.005
転倒*	45.8±43.1	28.0±35.0	0.011

\*有意差

	DWMH score		
	あり群	/ なし	p
頻尿*	41.5±41.0	28.3±35.6	0.044
尿失禁 *	52.4±44.9	27.8±34.7	0.002
便秘*	44.5±45.1	26.6±32.9	0.004
食欲低	42.1±42.6	29.4±36.0	0.107
体重減少	40.7±41.3	29.6±36.3	0.152
無気力	30.7±28.1	30.3±37.6	0.971
言語機能	35.3±48.0	30.5±36.9	0.799
嚥下機能	44.6±34.6	30.4±37.1	0.397
振戦	45.0±38.1	30.0±36.9	0.237
筋固	48.7±43.4	30.2±36.7	0.229

さらに、老年症候群の有無を従属変数、DWMH スコア、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、脳卒中既往を独立変数としたロジスティック重回帰分析 (有意水準 = 0.05) の結果、幻覚 (odds 比 = 1.017, p = 0.020)、妄想 (odds 比 = 1.016, p = 0.024)、つまづき (odds 比 = 1.011, p = 0.020)、尿失禁 (odds 比 = 1.016, p = 0.008)、便秘 (odds 比 =

1.011, p = 0.025) の 5 項目において、DWMH スコアが独立して影響する因子であった。

## 【4. 考察】

### 1) 脳皮質下虚血病変と総合的機能評価

一般に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、加齢、高血圧症と脳血管障害、歩行障害や転倒との関連が報告されている。本研究においても脳皮質下虚血病変と加齢との間に正の相関関係を認め、従来の報告と同様に [11、17、18] 加齢と共に脳皮質下虚血病変が増加することが示された。

本研究における対象者の平均年齢は 74.5 ± 7.8 歳、65 歳以上の高齢者の割合は 88.1% であり、高齢者を多く含む集団を対象としている。鳥羽らは『高齢者は①複数の疾患を抱えている、②慢性疾患に罹ることが多く、現在の医学では病前の状態に完全に返ることが難しい、③疾患により生活の質（Quality Of Life ; QOL）が損なわれる、④QOL の低下がさらに症状の改善を阻害するという悪循環に陥りやすく、疾患を含めた高齢者個人の全体像を把握し、疾患の治療と平行して QOL の維持を図るとともに、QOL の悪化を予防する必要がある。その全体像把握のために施行するのが、①日常生活活動度（Activity of Daily Living ; ADL）、②手段的日常生活活動度（Instrumental ADL ; IADL）、③認知機能、④気分・情緒・幸福度、⑤コミュニケーション能力、⑥社会的環境（家庭環境、介護者、支援体制など）を基本的構成成分とした高齢者総合的機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment ; CGA）である』としている [30、35、36]。本研究では対象に高齢者を多く含むことから、CGA の中から①認知機能（MMSE）、②うつ（GDS15）、③意欲（VI）の3項目の評価を行い、脳皮質下虚血病変と総合機能評価の関連について検討した。

脳皮質下虚血病変と認知機能に関しては、従来の検討において脳皮質下虚血病変が認知機能障害と関連すると報告されている [3、6、25]。本研究では脳皮質下虚血病変と MMSE との間に負の相関関係を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重回帰分析においても、脳皮質下虚血病変は認知機能低下に独立して影響を与える因子であることが判明し、従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変と認知機能障害との関連が示された。脳皮質下虚血病変が認知機能低下を来す機序や責任病巣については明らかにされていない。しかし、従来の検討において脳血管性痴呆における認知機能低下に前頭葉領域の血流低下が関連するとの報告や [37]、脳皮質下虚血病変が前頭葉の血流低下と関連するとの報告があり [15、38、39]、また、認知機能障害の発症機序に PVH による前頭葉の血流低下の関与が示唆

されるとの報告から [15、39、40]、脳皮質下虚血病変による認知機能障害の発症機序に前頭葉の血流低下が関与しているものと考えられる。

脳皮質下虚血病変と前頭葉機能に関しては、従来の検討において脳皮質下虚血病変が注意機能障害や情報処理の遅れと関連するとの報告があり [5、6、17]、Junque らは脳皮質下虚血病変が前頭葉機能の障害を意味する原始反射の出現と関連すると報告し [3、25]、山内は脳皮質下病変が前頭葉機能検査の1つである語想起の低下と関連したと報告している [41]。本研究においても前頭葉機能と関連する計算や語想起と PVH との間に負の相関関係を認め、従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変が前頭葉機能低下と関連することが示された。遂行機能もまた前頭葉機能の1つであり、認知機能の一翼を担っている。遂行機能とは『目標に対して計画を立案し、状況の変化に対して適切な判断や行動を行い、目標を達成する能力』と定義され、選択的注意 (selective attention)、セットの転換 (set shifting)、流暢性 (fluency)、決断力 (decision making) の4つの要素より構成される（なお、前述の前頭葉機能の指標である計算が選択的注意に、語想起が流暢性にそれぞれ相当する） [42]。前頭葉には前頭葉一大脳基底核－視床をつなぐ frontal-subcortical circuit が存在し、遂行機能に関与していることから、脳皮質下虚血病変により frontal-subcortical circuit が障害され、遂行機能障害を来した結果、認知機能が低下するものと考えられる [7、43]。

脳皮質下虚血病変と意欲に関しては、従来の検討において脳皮質下虚血病変がうつ傾向 [44、45、46] や意欲低下 [21、47] と関連すると報告されている。本研究では脳皮質下虚血病変と VI との間に負の相関関係を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重回帰分析においても、脳皮質下虚血病変は意欲低下に独立して影響を与える因子であることが判明した。同様に、PVH と老年症候群の1つである無気力との間に関連を認めている。以上より、本研究では従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変が意欲低下と関連するものと考えられる。脳皮質下虚血病変が意欲低下を来す機序や責任病巣については明らかにされていない。しかし、従来の検討において、前頭葉の血流低下が脳皮質下虚血病変と関連することが報告されている [15、38、39]。一方で、脳梗塞後の意欲低下 [48] や Alzheimer 病における意欲低下 [72] に前頭葉領域の血流低下が関連することが報告されており、Joseph は無気力と前頭葉の機能障害との関連を指摘している

[44]。これらの報告を総合して判断すると、脳皮質下虚血病変による意欲低下に前頭葉の血流低下が関与しているものと考えられる。前頭葉領域においてどの部位が無気力と関連するかについては、下田らうつ病と前頭葉の血流低下との関連を指摘した上で、前頭葉の中でも特に背外側前頭前野、外側眼窩前頭野、前部帯状回の3領域の血流低下が重要であると報告している [74]。Cummings は脳内には前頭葉皮質-大脳基底核-視床を結ぶ5種類の閉鎖回路 (frontal-subcortical circuit) が存在し、中でも背外側前頭野に始まる回路がうつと関連し、前部帯状回に始まる回路が無気力と関連すると述べている [75]。一方で、酒寄らは前角周囲 PVH と前頭葉の血流低下が関連すると報告し [39]、ト蔵らは前角周囲 PVH とうつとの関連を指摘している [44]。また、Starkstein らは大脳基底核領域における DWMH と無気力が関連し、また同病変と前頭葉および大脳基底核の血流低下が関連することから、脳皮質下虚血病変により無気力を来たす機序として frontal-subcortical circuit の障害が示唆されるとしている [21]。これらの報告を総合して判断すると、脳皮質下虚血病変により frontal-subcortical circuit が障害された結果、背外側前頭野と前部帯状回の機能低下を来たし、うつや意欲の低下を招くことが考えられる [7, 43]。

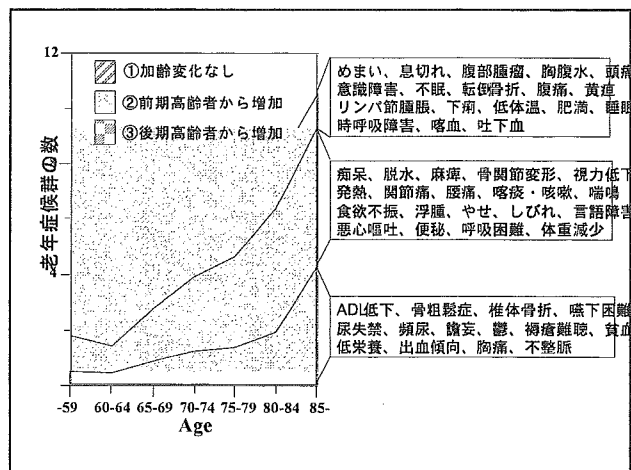
また、今回の研究において DWMH の増加によりうつを来たす傾向を認めたものの、明らかな有意差は認められなかった。従来の検討においてうつ病は

性差 [76] や加齢 [77]、脂質代謝異常 [49, 50]、糖尿病、虚血性心疾患、Alzheimer 病、Parkinson 病、薬物など様々な要因により発症することが報告されている [51]。本研究では対象の選定において①高齢者が多く含まれている (高齢化率 88.1%)、②女性が多い (男女比約 1 : 2)、③Alzheimer 病を含む認知症の合併が多い (認知機能障害の合併率 47.5%)、④高血圧や高脂血症の合併が多い (合併率は高血圧 50.7%、高脂血症 50.0%)、⑤併用薬剤などうつと関連する要因が多く含まれ、脳皮質下虚血病変のうつに対する影響を独立に見ることは困難であった。

## 2) 脳皮質下虚血病変と老年症候群

鳥羽らは『高齢者に頻度が高く治療と同時にケアが必要となる一連の症候を老年症候群と呼び、図 9 に示すごとく高齢者は① ~ ③に分類される老年症候群を複数持ち合わせた複雑な疾患構造を持ち、医療と介護は不可分である』としている [52, 53]。先の解析と同様に、本研究では対象に高齢者を多く含むことから、老年症候群の中から神経系疾患との関連が指摘される 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、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) について調査を行い、脳皮質下虚血病変との関連について検討を行なった。

図 9. 3つの老年症候群の分類と加齢変化



PVHと老年症候群に関する検討では、PVHと幻覚、妄想、歩行障害、つまづき、転倒、頻尿、尿失禁、体重減少、無気力、嚥下機能障害、振戦、筋固縮との間に関連を認めた。また、DWMHと老年症候群に関する検討ではDWMHと幻覚、妄想、歩行障害、つまづき、転倒、頻尿、尿失禁、便秘との間に関連を認めた。以上より、本研究においては脳皮質下虚血病変と精神的症状（幻覚・妄想）と、歩行機能の低下（歩行障害・つまづき・転倒）、排尿障害（頻尿・尿失禁）、Parkinsonism（嚥下機能障害・振戦・筋固縮）との間に関連があるものと考えられる。

脳皮質下虚血病変と精神的症状に関しては、本研究では脳皮質下虚血病変と幻覚、妄想との間に関連を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重回帰分析においても、脳皮質下虚血病変は幻覚に独立して影響を与える因子であることが判明し、脳皮質下虚血病変と精神的症状との関連が示された。従来の検討では脳皮質下虚血病変と精神障害について関連があるとする報告 [8, 24] と、関連はないとする報告 [10, 54] があり、脳皮質下虚血病変と精神障害の関連性について統一した見解はない。

脳皮質下虚血病変と歩行機能に関しては、

老年症候群は大きく3つに分類される。①主に急性疾患に付随する症候で、若い人と同じぐらいの頻度で起こるが、対処方法は高齢者では若い人と違って工夫が必要な症候群。②主に慢性疾患に付随する症候で、65歳以上の前期高齢者から徐々に増加する症候群。③75歳以上の後期高齢者に急増する症候で、ADL低下と密接な関連を持ち、介護が重要となる一連の症候群。

従来の検討において脳皮質下虚血病変が歩行障害や転倒と関連すると報告され [20, 21, 22]、中でも Baloh らは脳皮質下虚血病変の8年間の経過観察において脳皮質下病変の重症度が歩行障害の進行と関連したことを報告している [22]。本研究では脳皮質下虚血病変と歩行障害、つまづき、転倒との間に関連を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重回帰分析においても、脳皮質下虚血病変はつまづきに独立して影響を与える因子であることが判明し、従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変と歩行機能低下との関連が示された。脳皮質下虚血病変が歩行機能の低下を来す機序や責任病巣については明らかにされていない。しかし、従来の検討において足立らは前頭部 PVH と歩行障害との関連を報告し [20]、Hennerici らは前頭部における脳皮質下虚血病変と歩行異常が関連することから、歩行障害の原因として脳皮質下虚血病変により frontal-subcortical circuit が障害されることが考えられるとしている [7, 55]。また従来の検討において加齢、認知機能障害、薬剤、体性痛、感覚障害、関節変形、筋骨格の異常、起立性低血圧等が歩行障害の原因となることが指摘されている。また、脳皮質下虚血病変における歩行機能の低下の原因として parkinsonism を指摘する者もあり [12, 21]、今後はこれらの病変を踏まえた上で脳皮質下虚血病変と歩行機能低下の関連

を再検討することが望ましいものとする。

脳皮質下虚血病変と排尿障害に関しては、従来の検討において脳皮質下虚血病変が排尿障害と関連すると報告されている [7、23、24]。本研究では脳皮質下虚血病変と頻尿、尿失禁との間に関連を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重回帰分析においても、PVH は頻尿および尿失禁に独立して影響を与える因子であり、DWMH についても尿失禁に独立して影響を与える因子であることが判明し、従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変と排尿障害との関連が示された。脳皮質下虚血病変が排尿障害を来たす機序や責任病巣については明らかにされていない。しかし、従来の検討において黒岩は腫瘍や外傷、脳血管障害などによる前頭葉障害により排尿障害を来たすと報告し [56]、亀山らは脳血管障害後の尿失禁は前頭葉、視床内側などの病変に多く、特に前頭葉の血管障害では前頭葉白質障害により尿失禁を来たすことが示唆されるとしている [57]。また、榊原らは仙髄、橋、前頭葉に排尿中枢が存在し、前頭葉排尿中枢は橋排尿中枢を介して排尿反射を抑制していると報告しており [58]、これらの報告を総合して判断すると、排尿障害の原因として脳皮質下虚血病変により前頭葉排尿中枢—橋排尿中枢の間の神経連絡が障害されることが考えられる [7、43]。

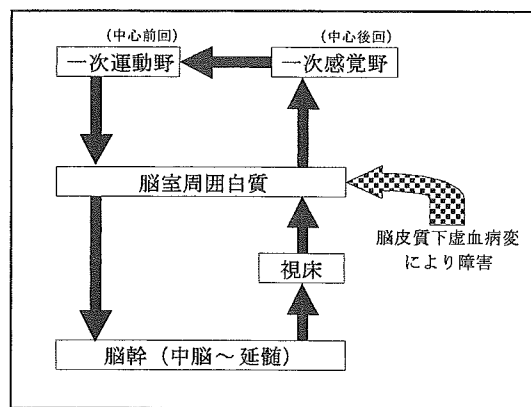
脳皮質下虚血病変と parkinsonism に関しては、従来の検討において脳皮質下虚血病変が parkinsonism と関連すると報告されている [9、12、21]。本研究では PVH と嚥下機能障害、振戦、筋固縮との間に関連を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重

回帰分析においても、PVH は嚥下機能障害に独立して影響を与える因子であることが判明し、従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変と parkinsonism との関連が示された。脳皮質下虚血病変が parkinsonism を来たす機序や責任病巣については明らかにされていない。しかし、従来の検討において橋本は一次運動野、前運動野、運動補足野、体性感覚野に始まり基底核を經由して視床に至る frontal-subcortical circuit の障害により Parkinson 症状を生じると報告している [59]。一方で、北村らは Parkinson 病では前頭葉血流が低下していることを報告し [60]、Starkstein らは大脳基底核領域における DWMH と parkinsonism が関連し、また同病変と前頭葉および大脳基底核の血流低下が関連することから、脳皮質下虚血病変により parkinsonism を来たす機序として frontal-subcortical circuit の障害が示唆されるとしている [21]。これらの報告を総合して判断すると、parkinsonism の原因として脳皮質下虚血病変により frontal-subcortical circuit が障害されることが考えられる [21、43]。また、本研究では parkinsonism は PVH とのみ関連したが、Piccini らは歩行障害を含めた parkinsonism は PVH と関連するが、DWMH は関連を認めなかったと報告している [12]。一方で、Starkstein らは大脳基底核領域における DWMH が parkinsonism と関連すると報告しており [21]、脳皮質下虚血病変と parkinson の関連性について統一した見解はない。本研究では PVH と DWMH 共に合計得点のみを解析に用いている。今後は症例を増やして脳皮質下虚血病変と parkinsonism の関係を再検討すると共に、大脳半球における脳皮質下虚血病変の存在部

位をもとに PVH、DWMH の部位別解析を行なう必要性があると考える。

脳皮質下虚血病変と嚥下機能障害については、本研究では前述の如く parkinsonism の一症状として取り扱っているが、従来の検討において脳皮質下虚血病変と嚥下機能障害についての報告は少ない。Levine らは健常者を対象とした検討において、PVH が嚥下時間の遷延と関連したと報告し [61]、岩本らは PVH と嚥下機能障害が関連すると報告している [62]。本研究においても PVH と嚥下機能障害との間に関連を認めた。また、年齢を含む諸因子を独立変数とした重回帰分析においても、PVH は嚥下機能障害に独立して影響を与える因子であり、従来の報告と同様に脳皮質下虚血病変と嚥下機能障害との関連が示された。脳皮質下虚血病変が嚥下機能障害を来す機序や責任病巣については明らかにされていない。しかし、従来の検討において Daniels らは大脳半球の前方領域および側脳室前角周囲の白質領域の梗塞と嚥下機能障害との間に関連を認め、大脳皮質と脳幹部を継ぐ連絡繊維である白質の障害が嚥下機能障害に関連することが示唆されるとしている [63]。脳皮質下虚血病変が脳梗塞と同様に白質の障害を来すことより、嚥下機能障害の原因として脳皮質下虚血病変により大脳皮質-脳幹部を継ぐ連絡繊維が障害されることが考えられる [図 10、63 の図を一部改変して使用]。

図 10. 脳皮質下病変と嚥下機能障害のモデル



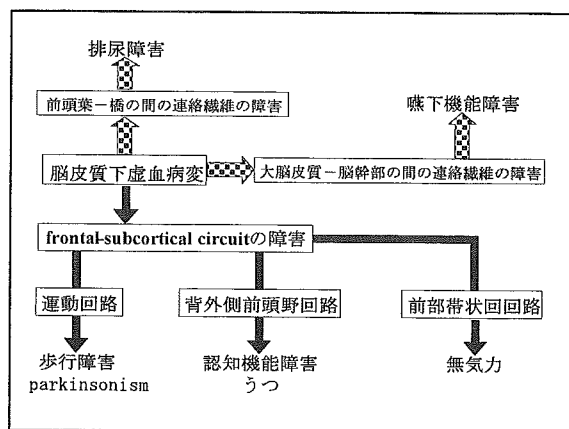
### 3) 脳皮質下虚血病変の病態生理

脳皮質下虚血病変の原因については、虚血、炎症、中毒、代謝性疾患、感染、変性などさまざまなものが原因として示唆されている。従来の検討において脳皮質下虚血病変が高血圧や動脈硬化と関連するとの報告や [3、7、19]、脳血管障害と関連すると報告されている [19、38]。井坂らは安静時の脳血流量は PVH 存在群と非存在群において有意差を認めなかったが、acetazolamide (Diamox) 静注後の脳血管拡張予備能が PVH 存在群で低下しており、PVH 領域では微小循環障害に起因する灌流圧低下があると報告している [64]。また、Oishi らは脳虚血と関連する脳脊髄液中のグルタミン酸が leukoaraiosis のある患者において上昇していることを報告しており [16]、以上を総合して考えると、脳皮質下虚血病変は大脳白質における虚血を反映した病態であるものと考えられる [3、7]。

次に脳皮質下虚血病変により臨床症候を来す機序については、従来の報告において脳皮質下虚血性病変では脳虚血により大脳白質が障害され、皮質-白質間における神経連絡が機能的に遮断された結果、大脳皮質における脳血流の変化を来すことが指摘されている [65]。脳内には frontal-subcortical circuit

と呼ばれる前頭葉皮質と皮質下構造物をつなぐ神経回路が存在している。frontal-subcortical circuit は前頭葉皮質、線状体(尾状核 + 被殻)、淡蒼球、黒質、視床により構成され、①運動のプログラミングや調節に関与する運動系回路 (motor circuit)、②眼球運動に関与する眼球運動系回路 (oculomotor circuit)、③脱抑制や興奮、情緒不安定、興味の変化といった性格変化に関与する外側眼窩前頭野回路 (lateral orbitofrontal circuit)、④遂行機能とうつに関与する背外側前頭野回路 (dorsolateral prefrontal circuit)、⑤無気力に関与する前部帯状回回路 (anterior cingulate circuit) の5種類の神経回路が存在する [66, 75]。図11に示すごとく、脳皮質下虚血病変により frontal-subcortical circuit が障害された結果、遂行機能を含めた認知機能障害、うつおよび無気力、歩行障害、parkinsonism といった臨床症候を来すものと考えられる [7, 43]。一次運動野 (motor area)、補足運動野 (supplementary motor area)、運動前野 (premotor area)、一次感覚野 (somatosensory area) が運動系回路に、背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex) が背外側前頭野回路に、前部帯状回 (anterior cingulate) が前部帯状回回路にそれぞれ関与していることから [66, 75]、今後は①症例を増やして脳皮質下虚血病変と臨床症候との関係を再検討すると共に、②SPECT を用いて frontal - subcortical circuit に関与する領域の脳血流量の測定を行い、各領域の血流低下と臨床症候との関係をより具体的に検討する、③脳皮質下虚血病変を増悪させる要因と予防に寄与する因子の検討を行なう必要がある。

図 11. 脳皮質下病変と front-subcortical circuit 障害モデル



#### 4) PVH と DWMH の関係

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 PVH と、脳室周囲と連続性を認めない DWMH の2つに分類される。従来の検討ではこれらの病変は加齢に伴い増加し [11, 18]、PVH と DWMH が互いに関連することが報告されている [14, 18]。本研究においても PVH と DWMH の間に正の相関関係を認め、従来の報告と同様の結果であった。

#### 5) 脳皮質下虚血病変と正常圧水頭症、Binswanger 病

脳皮質下虚血病変と同様に頭部画像上 leukoaraiosis を認める疾患に正常圧水頭症、Binswanger 病があり、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。

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、臨床症候として痴呆、歩行障害、尿失禁を主症状とする。同疾患は健常者と比べて頭部画像上において leukoaraiosis

認めることが多いが必発症状ではない。一方、Binswanger 病は、1894 年に、Binswanger により『encephalitis subcorticalis chronica progressiva』として初めて記載された疾患で、病理学的に大脳皮質は比較的に保たれる一方で、大脳白質の著明な萎縮と高度の動脈硬化を特徴とする、進行性麻痺と鑑別すべきものとされている [67]。同疾患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、臨床症候は認知機能障害、仮性球麻痺（構音障害・嚥下機能障害）、parkinsonism（動作緩慢・筋硬直・すくみ足）、失禁、不全片麻痺など多彩な症状を示し、脳血管性痴呆の1つとして分類される [26]。

従来の報告では正常圧水頭症と前頭側頭葉の血流低下が関連するとの報告は多く、中でも馬場らは正常圧水頭症では前頭葉における血流低下が重要であると報告している [68]。一方で、Binswanger 病は前頭葉を中心とする血流低下と関連するとの報告が多く、Hanyu らは Binswanger 病では前頭葉および前部帯状回の血流低下がすると報告している [69]。Tullberg らは正常圧水頭症と Binswanger 病の比較において脳皮質下虚血病変、認知機能障害、歩行障害、尿失禁の間に明らかな差異は認められず、両疾患で来たす症状には共通性があることが示唆されるとし [13]、三宅らは Binswanger 病で認められる leukoaraiosis が正常圧水頭症でも良くみられる所見であるとした上で、軽微な頭蓋内圧上昇による細静脈の虚脱（機能的狭窄）により脳循環障害を来たす疾患が特発性正常圧水頭症、細静脈硬化による器質的な狭窄が加わって脳循環障害を来たす疾患が Binswanger 病と考えると、両疾患は極めて

類似した病態であると指摘している [70]。

また、成富は高度な PVH を有する例では著明な脳室拡大と R I システルノグラフィー上の髄液循環遅延または吸収障害の所見を認め、PVH 出現機序の一部に髄液循環または吸収障害が関与することを報告している [71]。以上を総合すると、正常圧水頭症と Binswanger 病は認知機能障害、歩行障害、尿失禁を共通症状とし、leukoaraiosis と前頭葉血流の低下を共通の病態とすることが考えられる。

本研究においても PVH と DWMH に共通する症候として認知機能障害、歩行障害、排尿障害があり、正常圧水頭症および Binswanger 病と共通する症状を有していた。Tullberg らの報告は Binswanger 病という著明な leukoaraiosis を示す疾患を対象としているのに対し、本研究では軽度～中等度の leukoaraiosis を認める症例が大多数である。また、本研究には Binswanger 病と診断されたもの 3 例と正常圧水頭症が疑われたもの (Evans Index  $\geq$  0.3) 2 例が含まれていたため、これら 5 例を対象より除いて再解析を行なったところ、脳皮質下虚血病変と総合的機能評価、および脳皮質下虚血病変と老年症候群との関係に違いはなかった。以上より、脳皮質下虚血病変と正常圧水頭症、Binswanger 病は①共通の臨床症候を有し、②血管性因子を素因として持ち、③大脳白質の障害を病態とする点で類縁疾患と考えられる。今後は症例を増やして健常高齢者における脳皮質下虚血病変とこれら 2 疾患との関連を検討すると共に、脳皮質下虚血病変の経年的変化に関する調査を通して、脳皮質下虚血病変が Binswanger 病に移行するか否かについて検討する必要がある。

#### 【5. 結語】

脳皮質下虚血病変は認知機能障害、意欲の低下、歩行機能の低下、排尿障害をはじめとする臨床症候と関連した。原因が明確ではない老年症候群の発現に脳皮質下虚血病変が関与している可能性があり、有効な脳皮質下虚血病変の進展抑制法の確立が老年症候群の発症予防につながる可能性が示唆された。

#### 【6. 引用文献】

1. Hachinski VC, Potter P, Merskey H.. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci.* 1986; 13: 533-534.
2. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol.* 1987; 44: 21-23.
3. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. *Stroke.* 1995; 26: 1293-1301.
4. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology.* 1989; 39: 1470-1474.
5. Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, Stephens S, Bradbury M, Rowan E, Kalaria R, Firbank M, Wesnes K, Ballard C. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients. *Stroke.* 2004; 35: 1270-1275.

6. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function : the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol.* 2000 ; 47 : 145-151.
7. Kuo HK, Lipsitz LA. Cerebral white matter changes and geriatric syndromes : is there a link? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004 ; 59 : 818-826.
8. Breitner JC, Husain MM, Figiel GS, Krishnan KR, Boyko OB. Cerebral white matter disease in late-onset paranoid psychosis. *Biol Psychiatry.* 1990 ; 28 : 266-274.
9. 戸村 則昭, 玉川 芳春, 加藤 敏郎, 山田 茂, 広田 紘一. Vascular Parkinsonism の computed tomography 所見. *脳と神経.* 1985 ; 37 : 1007-1012.
10. Kraft E, Winkelmann J, Trenkwalder C, Auer DP. Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1999 ; 99 : 362-367.
11. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals : their incidence and functional correlates. *Eur Neurol.* 1989 ; 29 : 164-168.
12. Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, Paoli C, Del Dotto P, Puglioli M, Rossi G, Bonuccelli U. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurol.* 1995 ; 52 : 191-194.
13. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson JE, Fredman P, Wikkelso C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease : specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand.* 2002 ; 105 : 417-426.
14. DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH) : exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke.* 2005 ; 36 : 50-55.
15. 酒寄 修, 北村 信, 赫 彰郎. 老年期痴呆と白質病変-脳循環代謝面から見た多発梗塞性痴呆とアルツハイマー型老年期痴呆における脳室周囲高信号域の臨床的意義について. 老年期痴呆研究会. 1996 ; 9 : 9-14.
16. Oishi M, Mochizuki Y. Regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid glutamate in leukoaraiosis. *J Neurol.* 1998 ; 245 : 777-780.
17. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol.* 1993 ; 50 : 818-824.
18. 渡辺 正樹, 高橋 昭, 谷口 克巳, 高田 宗春, 古瀬 和寛. 頭部 MRI 上 T<sub>2</sub> 強調画像における高信号の加齢に伴う変化-脳ドック受診者による検討. *臨床神経学.*

- 1994 ; 34 : 685-690
19. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76 : 793-796
  20. 足立 智英, 小林 祥泰, 山下 一也, 小出 博巳, 山口 修平. 高齢者の転びやすさと大脳白質障害. *臨床神経学*. 1995 ; 35 : 617-620.
  21. Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, Di Lorenzo G, Martinez A, Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1997 ; 63 : 66-73.
  22. Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol*. 2003 ; 60 : 835-839.
  23. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis : relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 ; 67 : 658-660.
  24. Tarvonen-Schroder S, Roytta M, Raiha I, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Clinical features of leuko-araiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 ; 60 : 431-436.
  25. Junque C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jodar M, Ribas JC, Vinas J, Capdevila A, Marti-Vilalta JL. Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol*. 1990 ; 47 : 151-156.
  26. 山之内 博 : ビンスワンガー型脳血管性痴呆. 老年期痴呆診療マニュアル (長谷川和夫監修). 日本医師会, 東京, 1995, 270-276.
  27. 森 悦朗, 三谷 洋子, 山鳥 重. 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有効性. *神経心理学*. 1985 ; 1 : 82-90.
  28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinical. *J Psychiat Res*. 1975 ; 12 : 189-198.
  29. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS) : Recent Evidence and development of a short version. *Clinical Gerontol*. 1986 ; 56 : 165-173.
  30. 小澤 利男. 高齢者の総合機能評価. *日本老年医学会雑誌*. 1998 ; 35 : 1-9.
  31. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale : a preliminary report. *J Psychiat Res*. 1983 ; 17 : 7-13.
  32. 鳥羽 研二. 意欲の評価. 高齢者総合的機能評価ガイドライン (鳥羽 研二監修).

- 厚生科学研究所, 東京, 2003 ; 102-106.
33. Toba K, Nakai R, Akishita M, Iijima S, Nishinaga M, Mizoguchi T, Yamada S, Yumita K, Ouchi Y. Vitality index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatrics and Gerontology International*. 2002 ; 2 : 23-29
34. Ushijima Y, Okuyama C, Mori S, Nakamura T, Kubota T, Nishimura T. Relationship between cognitive function and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun*. 2002 ; 23 : 779-784.
35. 鳥羽 研二. はじめに 本ガイドラインの意味. 高齢者総合的機能評価ガイドライン (鳥羽 研二監修). 厚生科学研究所, 東京, 2003 ; 3-5.
36. 鳥羽 研二. 高齢者総合的機能評価とは : 歴史と展望. *Geriatric medicine*. 2005 ; 43 : 549-552.
37. 荒木 俊彦, 赫 彰郎, 北村 伸. 多発性脳梗塞の痴呆発現および進行に関する研究-PET による脳循環代謝の面より. *脳卒中*. 1993 ; 15 : 261-269.
38. 越 泰彦, 北村 伸, 永積 惇, 津金澤 俊和, 赫 彰郎. 無症候性脳梗塞における局所脳血流量と脳室周囲高信号域-MID との比較. *臨床神経学*. 1996 ; 36 : 746-751.
39. 酒寄 修, 小宮山 佐, 北村 伸, 赫 彰郎. 脳室周囲高信号域 (PVH) の存在と虚血および痴呆との関連について-多発性脳梗塞例における脳循環代謝面からの検討. *脳卒中*. 1993 ; 15 : 176-188
40. 小林 祥泰. 脳血管性痴呆. 老年期痴呆研究会. 1997 ; 10 : 34-39.
41. 山内 浩. 虚血性大脳白質病変と認知機能障害. *神経心理学*. 2002 ; 18 : 21-26
42. 石合 純夫 : 遂行機能障害. 高次脳機能障害学. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2003, 203-213.
43. Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging* ; 23 : 421-431.
44. 卜蔵 浩和, 小林 祥泰, 山口 修平, 山下 一也, 小出 博己. 脳血管障害例における MRI-T<sub>2</sub> 強調画像での脳室周囲白質障害分布パターンと知的機能, うつ状態の関連について. *臨床神経学*. 1994;34 : 438-442.
45. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry*. 1990;147 : 187-189.
46. Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM, Dombeck CB, D'Souza S, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosom Res*. 2002 ; 53 : 665-676.
47. Thomas P, Hazif-Thomas C, Saccardy F, Vandermarq P. Loss of motivation and frontal dysfunction. Role of the white matter change. *Encephale*. 2004 ; 30 : 52-59.
48. Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, Takahashi K, Yamaguchi S.

- Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1997 ; 28 : 2437-2441.
49. 静 和彦, 山家 智之. 高齢高血圧患者におけるうつ状態と脂質代謝の検討. *日本老年医学会雑誌*. 2001 ; 38 : 785-790.
50. 寺尾 岳, 岡本 竜也. 低コレステロール血症はメンタルヘルスを阻害する. *九州神経精神医学*. 2003 ; 49 : 134-140.
51. 小野江 正頼, 濱田 秀伯, 千葉 裕美. 身体疾患に伴う気分障害. *臨床精神医学*. 2000 ; 29 ( 8 ) : 967-971.
52. 鳥羽 研二. 応用～痴呆の合併症を評価する～. *高齢者総合的機能評価ガイドライン* (鳥羽 研二監修). 厚生科学研究所, 東京, 2003 ; 82-84.
53. 鳥羽 研二. 100. 老年症候群, 転倒寝たきり予防のために. *精神神経*. 2005 ; 107 : 354-358.
54. 納富 昭人, 古賀 寛, 田 正, 岡山 昌. 老年痴呆における Leukoaraiosis の臨床的意義. *老年期痴呆研究会誌*. 1992 ; 6 : 151-154.
55. Hennerici MG, Oster M, Cohen S, Schwartz A, Motsch L, Daffertshofer M. Are gait disturbances and white matter degeneration early indicators of vascular dementia? *Dementia*. 1994 May- ; 5 : 197-202.
56. 黒岩 義之. 排尿障害. *神経内科*. 1992 ; 36 : 561-567.
57. 亀山 正邦, 朝長 正徳, 山之内 博, 中村 重信, 秋口 一郎, 岩辻 賢一郎, 飯嶋 節. 脳血管発作と自律神経症候. *神経内科*. 1983 ; 19 : 211-220.
58. 榊原 隆二, 芳山 充晴, 内山 智之, 服部 孝道. 排尿機構. *脳* 21. 2002 ; 5 : 15-20.
59. 橋本 隆男. Parkinson 病の病態-異常運動の生理学. *日本臨床*. 2000 ; 58 : 1994-1999.
60. 北村 伸, 氏家 隆, 黒木 副武, 坂本 静樹, 添田 敏幸, 飯尾 正明, 赫 彰郎. パーキンソン病患者の脳血流と脳酸硫代謝についての検討. *脳と神経*. 1988 ; 40 : 979-985.
61. Levine R, Robbins JA, Maser A. Periventricular white matter changes and oropharyngeal swallowing in normal individuals. *Dysphagia*.
62. 岩本 俊彦, 小沢 純子, 黄川田 雅之, 米田 陽一, 宇野 雅宣, 高崎 優, 今村 敏治. 予後からみた慢性期脳梗塞患者の嚥下機能評価と頭部 CT 所見. *日本老年医学会雑誌*. 2001 ; 38 : 651-658.
63. Daniels SK, Foundas AL. Lesion localization in acute stroke patients with risk of aspiration . *J Neuroimaging*. 1999 ; 9 : 91-98
64. 井坂 吉成, 飯地 理, 岡本 昌也, 今泉 昌利, 窪田 敬一. 無症候例における脳室周囲高信号域と脳血流量および脳血管予備能の関係. *臨床神経*. 1993 ; 33 : 870-874.
65. Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1990 ; 21 : 1694-1699.
66. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry : an update.

- J Psychosom Res. 2002 ; 53 : 647-654.
67. Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl Klin Wochenschr. 1894 ; 31 : 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186.
68. 馬場 元毅, 竹山 英二, 別府 俊男, 神保 実, 喜多村 孝一. 正常圧水頭症-第2報: 透過阻止率および局所脳血流測定による脳障害の重篤度の評価. 脳と神経. 1978 ; 30 : 697-703.
69. Hanyu H, Shimuzu S, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe. Cerebral blood flow patterns in Binswanger's disease: a SPECT study using three-dimensional stereotactic surface projections. J Neurol Sci. 2004 ; 220 : 79-84
70. 三宅 裕治, 梶本 宜永, 辻 雅夫, 浮田 透, 西原 賢太郎. 頭蓋内疾患に伴う treatable dementia-特発性正常圧水頭症の画像診断. 内科. 2005 ; 95 : 814-819
71. 成富 博章. 画像診断からみた白質-MRIにおける PVH の意味. 臨床神経学. 1990 ; 30 : 1345-1347.
72. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, Mena I . Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease . Arch Neurol. 1996 ; 53 : 1116-1120.
- 73 . Joseph R . Frontal lobe psychopathology: mania, depression, confabulation, catatonia, perseveration, obsessive compulsions, and schizophrenia. Psychiatry. 1999 ; 62 : 138-172.
74. 下田 健吾, 木村 真人, 森 隆夫. うつ病と前頭葉. 臨床精神医学. 2003 ; 32 : 405-412
75. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol. 1993 ; 50 : 873-880.
76. 更井 啓介. 老年期デプレッションの疫学. 老年精神医学会雑誌. 1990 ; 11 (9) : 1066-1073.
77. Stordal E, Mykletun A, Dahl AA. The association between age and depression in the general population : a multivariate examination. Acta Psychiatr Scand. 2003 ; 107 : 132-141.
- 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

## 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

白質病変を反映する精神運動速度と全般的認知機能の病型別の相関性の検討

分担研究者 葛谷 雅文 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学助教授

## 研究要旨

昨年度の研究において、アルツハイマー型認知症 (DAT) 患者ではその病初期における白質病変の関与は血管性認知症 (VD) 患者と比較して弱く、病期の進行に伴って白質病変が認知機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。本年度我々は、認知症高齢患者 102 名 (アルツハイマー型: 73 名、血管性 (VD): 11 名、混合型 (Mixed): 18 名) における MRI 画像所見から Junque' による白質病変の半定量的解析 (PVH スコア)、Fazekas による白質病変分類と、各群の認知機能検査、特に白質病変と関連のあると考えられる精神運動速度 (WAIS-R 符号問題) との相関を検討した。

PVH スコアによる画像上の白質病変の程度と WAIS-R 符号問題スコアの相関に関しては、DAT 群 ( $r=-0.32$ ,  $p=0.003$ ) < Mixed 群 ( $r=-0.50$ ,  $p=0.256$ ) < VD 群 ( $r=-0.85$ ,  $p=0.016$ ) の順に相関を認めたが、全般的認知機能 (MMSE スコア) と PVH スコアとの相関に関しては、VD 群 ( $r=-0.73$ ,  $p=0.040$ ) 以外に有意な相関を認めなかった。DAT 群のみに着目した場合、中等度以上 (MMSE20 点以下) では MMSE スコアと WAIS-R 符号問題スコアの間有意な相関を認めたが ( $r=0.61$ ,  $p=0.020$ )、軽度認知症 (MMSE21 点以上) ではその相関は弱かった ( $r=0.33$ ,  $p=0.021$ )。DAT 群を初老期発症 (AD 群  $n=9$ ) と高齢発症 (SDAT 群  $n=64$ ) に分けて検討した場合、PVH スコア、MMSE スコア、WAIS-R 符号問題スコア間の相関は SDAT 群と比較して AD 群の方が高かったが、統計的な有意性は認めなかった。

以上の結果を総合して考察すると、PVH スコアと符号問題スコアの相関の検討により、白質病変とそれを反映する認知機能との関連は、血管障害の要素が強いほど大きくなるという考えを支持するものである。昨年度の検討と同様に、DAT 患者全体における白質病変の認知機能への関与は、病期の進行に伴って強くなる可能性が今回の検討からも示唆された。初老期発症の DAT 群における白質病変の程度と認知機能の相関が高齢発症群と比較して高いことは、加齢にともない虚血性病変の関与が大きくなるのではという推論に反して興味深い結果である。しかしながら初老期発症群のサンプル数が少なく、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。近年 DAT と VD の神経病理および病因における相同性が指摘されており、実際の臨床においても画像所見を考慮しても両者の鑑別に苦慮することはよく経験する。今後は、各群の対象患者の縦断的検討により、痴呆の病期別の白質病変の関与に関する検討を計画している。

## A. 研究目的

血管性認知症における白質病変の認知機能への関与に関しては従来より指摘されているが、実際には臨床的にアルツハイマー型認知症と診断された患者においても、MRI 上の画像所見において白質病変を認める症例はかなり多く見られ、白質病変がアルツハイマー型認知症患者の臨床経過に与える影響を検討する必要性を認める。昨年度の研究に引き続き、臨床的にアルツハイマー型認知症および混合型、血管性認知症と診断された患者における神経心理テストの結果から、全般的認知機能 (MMSE) と精神運動速度 (WAIS-R 符号問題) との相関を検討した。

## B. 研究方法

2003年8月から2005年10月までの間に名古屋大学医学部附属病院老年科、物忘れ外来を受診された患者のうち、老年科認知機能評価カンファレンスにおいて認知症と診断された高齢者102名 (アルツハイマー型認知症: 74名、血管性認知症: 11名、混合型認知症: 18名) について検討を行った。当院においては物忘れを主訴に来院した患者に対して、病歴聴取、簡易認知機能評価 (MMSE) の後、一連の診断および認知機能評価のための精査を実施している。以下に検査項目を示す。

神経心理テスト

- a) WAIS-R 符号問題
- b) Stroop Test

- c) ADAS 単語直後再生、遅延再生
- d) 15 語物語文直後再生、遅延再生
- e) 動物名想起
- f) 頭文字想起
- g) Clock Drawing Test

#### 画像検査

##### 頭部 MRI

SPECT (脳血流検査) (希望者のみ)

頭部 MRI 所見 (T1, T2, Flair 画像) より本研究班において合意された以下の計測方法を用いて白質病変の評価を行った。

#### PVH (Junque') の重症度分類

側脳室辺縁より皮質下白質に広がる高信号域で、左右大脳半球別に以下の 5 部位 (前角周囲、側脳室体部周囲、後角周囲、半卵円中心前半、半卵円中心後半) において半定量的に評価。それぞれの広がりや程度に応じてスコア化して合計点を PVH の程度として評価した (0~40 点)

白質病変の評価に関しては、半定量化された PVH スコアを採用し、神経心理テストバッテリーは、全般的認知機能を反映する MMSE スコア、白質病変との高い相関が確認された WAIS-R 符号問題に関する検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

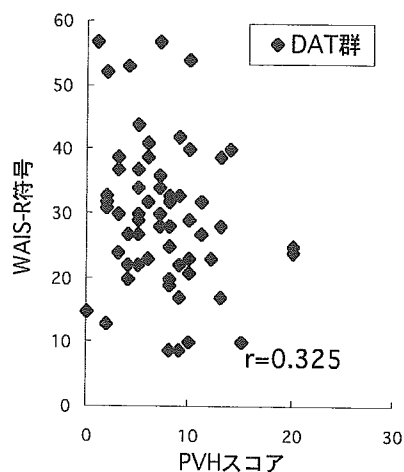
今回の研究に用いられた検査はすべて臨床診断および治療の一環として行われる Routine Examination であり、すべての参加者に対して口頭にて検査への参加の同意を得るとともに、検査の結果に関しては、個人情報として、分担研究者が厳重に管理しており、全体の結果以外には個人に関する結果は一切公表しておらず、倫理的には問題のないものと考えられた。

#### C. 研究結果

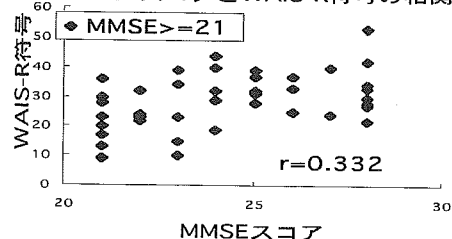
PVH スコアによる画像上の白質病変の程度と WAIS-R 符号問題スコアの相関に関しては、DAT 群 ( $r=-0.32$ ,  $p=0.003$ ) < Mixed 群 ( $r=-0.50$ ,  $p=0.256$ ) < VD 群 ( $r=-0.85$ ,  $p=0.016$ ) の順に相関を認めたが、全般的認知機能 (MMSE スコア) と PVH スコアとの相関に関しては、VD 群 ( $r=-0.73$ ,  $p=0.040$ ) 以外に有意な相関を認めなかった。DAT 群のみに着目した場合、中等度以上 (MMSE20 点以下) では MMSE スコアと WAIS-R 符号問題スコアの間で有意な相関を認めたが ( $r=0.61$ ,  $p=0.020$ )、軽度認知症 (MMSE21 点以上) ではその相関は弱かった ( $r=0.33$ ,  $p=0.021$ )。DAT 群を初老期発症 (AD 群  $n=9$ ) と高齢

発症 (SDAT 群  $n=64$ ) に分けて検討した場合、PVH スコア、MMSE スコア、WAIS-R 符号問題スコア間の相関は SDAT 群と比較して AD 群の方が高かったが、統計的な有意性は認めなかった。

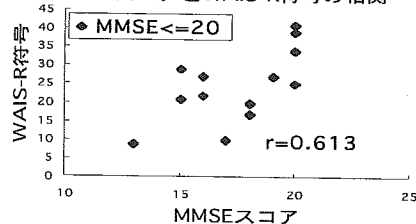
PVHスコアとWAIS-R符号との相関



MMSEスコアとWAIS-R符号の相関



MMSEスコアとWAIS-R符号の相関



#### D. 考察

PVH スコアと符号問題スコアの相関の検討により、白質病変とそれを反映する認知機能との関連は、血管障害の要素が強いほど大きくなるという考えを支持するものである。昨年度の検討と同様に、DAT 患者全体における白質病変の認知機能への関与は、病期の進行に伴って強くなる可能性が今回の検討からも示唆された。初老期発症の DAT 群における白質病変の程度と認知機能の相関が高齢発症群と比較して高いことは、加齢にともない虚血性病変の関与が大きくなるのではという推論に反して興味深い結果である。しかしながら初老期発症群のサンプル数が少なく、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。近年 DAT と VD の神経病理および病因におけ

る相同性が指摘されており、実際の臨床においても画像所見を考慮しても両者の鑑別に苦慮することはよく経験する。今後は、各群の対象患者の縦断的検討により、痴呆の病期別の白質病変の関与に関する検討を計画している。

#### E. 結論

臨床的に診断された DAT、Mixed、VD 患者において、MRI による白質病変の程度と精神運動速度、全般的認知機能との相関を検討した。PVH スコアによる画像上の白質病変の程度と WAIS-R 符号問題スコアの相関に関しては、血管障害の要素が強いほど相関が高いことが確認された。DAT 群においては認知症の進行に伴って白質病変が認知機能に与える影響が大きくなることが示唆された。

#### F. 健康危惧情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

**Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A:** Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly. *Nutrition* 21:498-503, 2005  
**Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Iguchi A. .** Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly. *Clin Nutr.* 2005;24:427-432.  
Hirakawa Y, Masuda Y, Kimata T, Uemura K, Kuzuya M, Iguchi A. Effects of home massage rehabilitation therapy for the bed-ridden elderly: a pilot trial with a three-month follow-up. *Clin Rehabil.* 2005;19:20-27.  
Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Liu Z, Di Q, Hasegawa J, Iwata M, Murohara T, Yokota M, Iguchi A. Mechanisms of the inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate on cultured human vascular smooth muscle cell invasion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1864-1870.  
Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Kimata T, Iguchi A. End-of-life care at group homes for patients with dementia in Japan Findings from an analysis of policy-related differences. *Arch Gerontol Geriatr,* 2006 in press.  
Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Kimata T, Iguchi A. Age-related Differences in the Delivery of Cardiac Management to Women Versus

Men With Acute Myocardial Infarction in Japan. *Int Heart J.* 2005 Nov;46(6):939-48.

Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Di Q, Liu Z, Sasaki T, Kanda S, Jin H, Shi GP, Murohara T, Yokota M, Iguchi A. Localization of Cysteine Protease, Cathepsin S, to the Surface of Vascular Smooth Muscle Cells by Association with Integrin  $\{\alpha\}\{\nu\}\{\beta\}3$ . *Am J Pathol.* 2006;168:685-94.

Masuda Y, Noguchi H, Kuzuya M, Inoue A, Hirakawa Y, Iguchi A, Uemura K. Comparison of medical treatments for the dying in a hospice and a geriatric hospital in Japan. *J Palliat Med.* 2006;9:152-60.

**Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Iguchi A.** Falls of the elderly are associated with burden of caregivers in Community. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 1-6

**Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Cheng XW, Iguchi A.** Underutilization of medications for chronic diseases among the oldest of community-dwelling Japanese frail elderly. *J Am Geriatr Soc* 2006. in press

**Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H.** Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *International Journal of Obesity* 2006 in press.

**Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H.** Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: A cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort. *Atherosclerosis.* 2006 Mar;185(1):183-90.

葛谷雅文、大西丈二、井口昭久 高齢者医療の現場における低栄養ならびに栄養管理に認知度の調査 日本臨床栄養学会誌 26:235-238, 2005

平川仁尚、益田雄一郎、上村和正、葛谷雅文、野口美和子、木俣貴哉、井口昭久. 全国の医学科・看護科における終末期医療・看護教育の実態調査. 日老医誌 42: 540-545

平川仁尚、益田雄一郎、植村和正、葛谷雅文、木俣貴哉、井口昭久. 癌告知および脳死・臓器移植に関する名古屋大学医学部 5 年生の意識調査. 医学教育 36 : 187-192, 2005

平川仁尚、益田雄一郎、葛谷雅文、大頭信義、梁勝則、井口明久、植村和正. 高齢者の在宅終末期ケアに関する前向き研究. ホスピスケアと在宅ケア (Hospice and Home Care) 別冊 13 (3) 220-224, 2005

榎裕美、加藤昌彦、葛谷雅文、井澤幸子、岡田希和子、井口明久. 在宅要介護高齢者における栄