

パーキンソン病における cerebral microbleeds の 頻度と危険因子に関する調査

服部 信孝

山城 一雄

波田野 琢

順天堂大学 神経学講座

パーキンソン病患者における cerebral microbleeds (CMBs) の頻度とその危険因子について調査するため、当科でパーキンソン病と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2*強調画像を含む頭部 MRI を施行した 167 名の診療録について後ろ向きに調査をおこなった。パーキンソン病患者の 17.4% に CMBs を認め、そのうち深部・テント下型 CMBs は 65.5%、脳葉限局型 CMBs は 34.5% であった。多変量解析では高血圧、起立性低血圧および虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型 CMBs と関連していた。一方で抗血小板薬の使用が脳葉限局型 CMBs と関連していた。本調査によりパーキンソン病患者では自律神経障害による血圧変動が CMBs のリスクになる可能性が示唆された。CMBs は認知機能障害と関連することが報告されており、パーキンソン病における CMBs の影響について、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

Cerebral microbleeds (CMBs) は、頭部 MRI T2* 強調画像でドット状の低信号域としてみられる脳小血管病変マーカーで、病理学的検討により血管周囲の局所的なヘモジデリン沈着を反映していることが報告されている。基底核や脳幹、小脳などの穿通枝領域にみられる CMBs (深部・テント下型 CMBs) は高血圧性血管障害と関連し、脳梗塞や脳出血の患者に多く認める。一方で皮質や皮質下に限局性にみられる CMBs (脳葉限局型 CMBs) はアミロイドアンギオパチーと関連しておりアルツハイマー病患者において多く認める。CMBs の出現には年齢や高血圧、糖尿病、抗血栓薬など、様々な臨床的要因が関連している (Brain 2007: 130; 1988-2003)。

起立性低血圧はパーキンソン病 (PD) で高頻度に認める自律神経障害であるが、MRI でみられる大脳白質障害と関連していることが報告されている (J Mov Disord 2013: 6; 23-27)。今回、我々はパーキンソン病における CMBs の頻度とその危険因子について、

B. 研究方法

当科で PD と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2* 強調画像を含む頭部 MRI を施行した 185 名の診療録を後ろ向きに調査をおこなった。起立性低血圧の有無の記載がない (n = 12)、アーチファクトにより画像評価が困難 (n = 2)、50 歳以下 (n = 4) の症例は除外し、167 名について解析をおこなった。

CMBs の場所は Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) (Neurology 2009: 73; 1759-1766) を用いて評価し、深部・テント下型 CMBs と脳葉限局型 CMBs の 2 つに分類した (図 1)。

統計解析は JMP Version 9.0 (SAS Inc. Cary, NC, USA) を用いて、連続変数に関しては Student t test あるいは Mann-Whitney U test、また名義変数に関してはカイ 2 乗検定にて群間比較をおこなった。さらに CMBs と独立変数との関連性を検討するために多変量解析をおこなった。独立変数の決定には変数減少法を用いた。

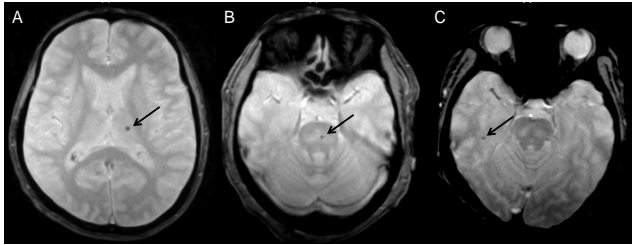


図 1. T2*強調画像にて視床(A)、橋(B)、側頭葉(C)にCMBを認める。

C. 研究結果

パーキンソン病患者の17.4%にCMBsがみられ、そのうち55.2%で1個、34.5%で2から4個、10.3%で5個以上のCMBsを認めた。CMBsの約半数は視床と基底核に認めた(表1)。CMBs(+)群のうち深部・テント下型CMBsを有する患者は65.5%、脳葉限局型CMBsを有する患者は34.5%であった。

CMBsの場所	CMBsを認めるPD患者の数	CMBsの数	CMBsの頻度
テント下			
脳幹/小脳	6	13	19.1
深部			
基底核	11	19	27.9
視床	9	16	23.5
白質	2	4	5.9
脳葉			
前頭葉	4	4	5.9
頭頂葉	0	0	0
側頭葉	8	10	14.7
後頭葉	2	2	2.9
合計	29	68	100

表 1. CMBs の場所と頻度

CMBs(+)群はCMBs(-)群と比較して年齢が有意に高く($p = 0.03$)、さらに起立性低血圧($p = 0.02$)、高血圧($p < 0.0001$)、脳梗塞の既往($p < 0.0001$)、抗血小板薬の使用($p < 0.0001$)および抗凝固薬の使用($p < 0.0001$)の頻度が有意に高かった。CMBsのタイプ別にみると深部・テント下型CMBsの有無では年齢($p = 0.04$)および高血圧($p < 0.0001$)、虚血性脳卒中の既往($p < 0.0001$)の頻度に有意差を認めた。また脳葉限局型CMBsの有無では、高血圧($p = 0.02$)、また抗血小板薬($p < 0.0001$)およ

び抗凝固薬の使用($p = 0.01$)の頻度に有意差を認めた(表2)。

	深部/テント下型CMBs			脳葉限局型CMBs		
	あり	なし	p値	あり	なし	p値
年齢	n = 19 73.6 ± 7.7	n = 148 69.7 ± 7.9	0.04	n = 10 72.1 ± 8.0	n = 157 70.0 ± 7.9	0.42
性別(男性)	7 (37)	74 (50)	0.28	5 (50)	76 (48)	0.92
PD罹患年数(年)	11.5 ± 6.9	10.5 ± 5.4	0.47	9.2 ± 3.5	10.7 ± 5.7	0.41
H & Y scale	3.7 ± 0.9	3.3 ± 0.9	0.06	3.0 ± 0.8	3.4 ± 0.9	0.18
認知症	9 (47)	43 (29)	0.10	2 (20)	50 (32)	0.43
高血圧	12 (63)	33 (22)	<0.0001	6 (60)	39 (25)	0.02
糖尿病	1 (5)	11 (7)	0.73	1 (10)	11 (7)	0.72
脂質異常症	5 (26)	22 (15)	0.20	2 (20)	25 (16)	0.73
起立性低血圧	9 (47)	27 (18)	0.004	2 (20)	34 (22)	0.90
虚血性脳卒中の既往	6 (32)	3 (2)	<0.0001	1 (10)	8 (5)	0.51
冠動脈疾患の既往	0 (0)	5 (3)	0.42	1 (10)	4 (3)	0.18
喫煙						
非喫煙者	14 (74)	113 (76)	0.56	9 (90)	118 (75)	0.54
元喫煙者	5 (26)	29 (20)		1 (10)	33 (21)	
喫煙者	0 (0)	6 (4)		0 (0)	6 (4)	
内服薬						
L-dopa 1日用量 (mg)	682 ± 276	594 ± 263	0.17	505 ± 186	610 ± 269	0.23
抗血小板薬	4 (21)	11 (7)	0.05	5 (50)	10 (6)	<0.0001
抗凝固薬	1 (5)	6 (4)	0.80	2 (20)	5 (3)	0.01

表 2. 臨床背景

多変量解析では、年齢(オッズ比 1.07、95%信頼区間 1.00–1.14、 $p = 0.04$)、高血圧(オッズ比 5.88、95%信頼区間 2.19–16.8、 $p < 0.001$)、虚血性脳卒中(オッズ比 16.5、95%信頼区間 2.48–150.9、 $p = 0.003$)と抗血小板薬の使用(オッズ比 8.57、95%信頼区間 2.17–35.4、 $p = 0.002$)が、CMBsと関連していた。

また高血圧(オッズ比 4.46、95%信頼区間 1.41–14.9、 $p < 0.01$)、起立性低血圧(オッズ比 5.11、95%信頼区間 1.57–17.5、 $p = 0.007$)と虚血性脳卒中の既往(オッズ比 18.5、95%信頼区間 3.58–115.5、 $p < 0.001$)が深部・テント下型CMBsと、抗血小板薬の使用(オッズ比 16.0、95%信頼区間 3.67–74.9、 $p < 0.001$)が脳葉限局型CMBsと関連を認めた(表3)。

	オッズ比	95%信頼区間	p値
深部/テント下型CMBs			
年齢	1.07	0.99-1.16	0.08
高血圧	4.46	1.41-14.9	0.01
起立性低血圧	5.11	1.57-17.5	0.007
虚血性脳卒中の既往	18.5	3.58-115.5	<0.001
脳葉限局型CMBs			
抗血小板薬	16.0	3.67-74.9	<0.001
抗凝固薬	9.35	0.96-68.4	0.053

表 3. CMBs と関連する因子 (多変量解析)

D. 考察

本研究ではパーキンソン病の17.4%にCMBsを認めた。一般住民におけるCMBsの頻度は5%で、年齢とともに頻度は増加することが報告されている。アルツハイマー病では23%と、より多くCMBsを認めることが報告されている。脳血管障害においては、脳梗塞で34%、脳出血では60%と高頻度にCMBsがみられる(Brain 2007: 130; 1988-2003)。我々の結果は、韓国より報告されたパーキンソン病におけるCMBsの頻度(17.7%)とほぼ同じであった(Eur J Neurol 2015: 22; 377-383)。しかしながら、パーキンソン病患者のCMBsの頻度が健康成人と比較して多いかどうかについては、年齢をマッチングさせた健康成人との比較が必要である。

本研究では年齢と高血圧、虚血性脳卒中の既往及び抗血小板薬の使用がCMBsと関連していた。また部位別にみた場合には、高血圧と起立性低血圧、虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型CMBsと関連し、また抗血小板薬の使用が脳葉限局型CMBsと関連していた。CMBsと高血圧および虚血性脳卒中との関連は、多くの研究から報告されている(Brain 2007: 130; 1988-2003)。CMBsと抗血小板薬と関連については、いくつかの研究において関連が示されているが、関連がないとする報告もある(Stroke 2014: 45; 2811-2817)。

本研究では起立性低血圧と深部・テント下型CMBsに関連を認めた。起立性低血圧による脳血流循環障害や臥位高血圧の合併がCMBsの形成に影響している可能性が考えられる。しかしながら本研究では臥位高血圧の有無はわからないため、今後の検討課題である。

CMBsは無症候性病変ではなく、認知症のない高齢者(Cerebrovasc Dis Extra 2014: 4; 212-220)や脳卒中患者(Stroke 2013: 44; 1267-1272)の認知機能障害と関連していることが報告されている。我々の研究ではCMBsのある患者とない患者で認知症の頻度に有意差は認めなかったが、より詳細な認知機能の評価が必要と考える。

E. 結論

パーキンソン病患者の17.4%にCMBsを認めた。深部・テント下型CMBsの頻度が高く、これらのCMBsは高血圧の他に起立性低血圧とも関連していることが示唆された。CMBsは認知機能と関連することが報告されており、パーキンソン病におけるCMBsの影響について、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, Hatano T, Nishioka K, Hattori N. The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2015;21:1076-1081.

2. 学会発表

星野泰延、山城一雄、田中亮太、波田野琢、西岡健弥、服部信孝 Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease 第56回日本神経学会学術大会 新潟 2015年5月21日

H. 知的所有権の取得状況(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