

日本人における大脳白質病変の老年症候群に及ぼす作用と危険因子の解明に関する研究
(25-6)

主任研究者 櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

研究要旨

大脳白質病変は認知障害や歩行障害（転倒）のみならず、嚥下障害、排尿障害、行動心理症状など、様々な老年症候群の原因となる。高齢者における白質病変の病態は多様であるが、その多くは循環障害に基づく予防可能な病変である。このため脳の白質病変を抑制する手段を得ることは、高齢者医療の様々な課題を解決するキーとなる。

私たちは長寿医療研究開発費（22-5）により、白質病変の局在と老年症候群との関連、また危険因子（血圧日内変動、睡眠障害、凝固異常、酸化ストレス、炎症、ホモシステインなど）を明らかにした。また従来の白質病変の解析では、目視法が主たる測定方法であり限界があった。このため海外より自動解析システムを導入し、大量のMRIデータを高速で解析することが可能になった。そこで本研究の達成目標は以下の通りである。

- ① 本人の白質病変の natural history を示す（塩川）
- ② 代表的な白質病変のリスクである高血圧、糖尿病、認知症コホートにおいて、白質病変の危険因子を解明する（苅尾、荒木、櫻井、神崎、羽生、盛）
- ③ 血管性認知症（皮質下性）の病態解析と診断補助ツールの作成（富本）
- ④ MR画像と皮質下病変の病態（病理）を比較し体系化する（徳丸）
- ⑤ 臨床で得られた白質病変の危険因子について、動物実験で薬物の効果を検証する（盛）

主任研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター（もの忘れセンター長）

分担研究者

富本 秀和 三重大学医学部（教授）
羽生 春夫 東京医科大学（教授）
塩川 芳昭 杏林大学医学部（脳神経外科教授・脳卒中センター長）
神崎 恒一 杏林大学医学部（教授）
苅尾 七臣 自治医科大学（教授）
荒木 厚 東京都健康長寿医療センター（内科総括部長）
徳丸 阿耶 東京都健康長寿医療センター（部長）

【H25 年度の研究進捗まとめ】

1) アルツハイマー型認知症における白質病変と老年症候群に関する研究（櫻井）

目的：白質病変を自動解析システム（SNIPER）を用いて解析し、健忘型軽度認知障害～アルツハイマー型認知症（AD）を対象に、白質病変と身体疾患との関連を明らかにする。

方法：1) 65 歳から 85 歳までの 163 名を対象に、目視法と自動解析法による白質病変の解析を行い、両者の相関を検証した。2) 653 名の AD を対象に、白質病変と老年症候群（身体疾患）との関連を検証した。

結果：1) PVH, DWMH とも目視法と自動計測は良好な相関を示した。2) 転倒、運動麻痺、排尿障害、誤嚥、意識障害、言語障害があるものでは、白質病変が有意に多く、浮腫、振戦では脳萎縮が強かった。そこで各老年症候群の有無を目的変数としたロジスティック解析を行い、危険因子を調べたところ、転倒は白質病変（後頭葉）、言語障害、誤嚥、意識障害、尿失禁は前頭葉の白質病変と有意に関連することが明らかになった。一方、頻尿は脳室拡大と関連した（下表）。

	モデル1	モデル2
転倒	LES、女性、年齢	LES occipital、女性、年齢
言語障害	LES、男性	LES frontal、男性
誤嚥	LES	PVL frontal
意識障害	LES	PVL frontal
頻尿	VCL	VCL
尿失禁	LES, VCL (MMSE)	PVL frontal, VCL (MMSE)

モデル1: 年齢、性別、LES、IC、PAR、VCL、CSFの体積

モデル2: モデル1に加え、部位別項目(Frontal, Parietal, Temporal, Occipital)

考察：転倒と前頭葉の白質病変との関連がこれまで指摘されている。今回の結果からは、前頭葉の白質病変は歩行機能と関連し、転倒は後頭葉の病変が関連した。言語障害、誤嚥、尿失禁が前頭葉の病変と関連することは、これまでの知見とも一致する。

AD の経過では、さまざまな身体疾患が生じて、患者や介護者の負担を増長させる。少なくとも上記の老年症候群は、脳内の血管病変と強く関連していることが明らかになった。白質病変は主に脳の小血管の虚血性病変によるものであり、予防することが可能であろう。白質病変の危険因子を明らかにすることが課題である。

2) 血管性認知症（皮質下性）の病態解析と診断補助ツールの作成（冨本）

皮質下小管性病変（白質病変、ラクナ）の認知機能に及ぼす影響を定量的に解析し、それぞれの血管病変と認知機能障害の関連を解明する。この目的のため、白質病変の定量的

な解析が可能で、かつ同一 ROI における局所脳血流と比較可能な白質病変解析ソフトを開発した。

本解析ソフトの妥当性を検証するため、皮質・白質病変を有する多発性硬化症患者 20 名を対象とし、各脳コンパートメントの定量解析を試みた。MS の皮質病変は double inversion recovery (DIR) 画像で評価した。病型は Nelson らの分類に従って、皮質病変限局型、混合型（皮質病変＋皮質下白質病変が同程度）、傍皮質型（皮質下白質病変が主体）に分類した。頭部 MRI で病巣はそれぞれ皮質病変限局型 7、混合型 6、傍皮質型 16 個が観察され、全体で 29 個であった。Mask 画像（3D SRT 用）を使用し全脳容積に対する皮質容積の割合（%）を算出すると、皮質病変あり群（皮質病変限局型＋混合型）では $43.67 \pm 7.06\%$ 、皮質病変なし群（傍皮質型）では $44.02 \pm 4.87\%$ と皮質萎縮の程度に両群で差を認めなかった。一方、全脳容積に対する白質容積の割合（%）は、皮質病変あり群で $29.74 \pm 2.99\%$ 、皮質病変なし群では $32.82 \pm 3.09\%$ であり、皮質病変あり群で白質萎縮が進行している結果であった（ $P=0.043$ ）。さらに、神経機能の評価尺度である EDSS スコアは皮質病変あり群はなし群に比べて有意に高く、皮質病変あり群は機能障害の進行期にあることが推測された。

皮質病変あり群の白質容積が小さいことから、白質の慢性炎症の進行が皮質病変形成と神経機能に影響していることが示唆された。また、今回の検討から白質病変解析ソフトの妥当性・有用性が示され、今後皮質下血管性認知症の白質病変解析に応用可能と考えられた。

3) 白質病変および認知症化の危険因子と病態解析（羽生）

本研究では、①高齢のアルツハイマー (AD) や白質病変を有する AD 患者における酸化ストレスの関与、②高齢者総合機能評価 (CGA) の 1 つである Dr. SUPERMAN を用いて、白質病変と各課題の障害度との関連、③シナプス密度を反映する非特異的ベンゾジアゼピン受容体結合能を評価できる IMZ (ヨーマゼニル) -SPECT を用いて、白質病変を伴う AD と血管性認知症や混合型認知症との相違、について検討した。

- ①認知機能障害を認めない高齢者と比べて、アルツハイマー病 (AD) では酸化ストレス度が高く、大脳白質病変が加わるとさらに高くなり、MMSE との有意な相関もみられたことから、酸化ストレスが AD の白質病変や認知機能へ及ぼす影響が推測された。
- ②高齢者総合的機能評価 (CGA) 簡易版である Dr. SUPERMAN を用いて、各課題の障害度をスコア化し I 軸（視覚、聴覚、理解力）、II 軸（同居、服薬状況）、III 軸（精神機能）、IV 軸（上肢・下肢機能）、V 軸（摂食・嚥下機能）、VI 軸（排尿機能）、VII 軸（ADL）、VIII 軸（栄養）に分けると、高度白質病変が II 軸、III 軸、VI 軸を除くあらゆる側面で障害性に作用し、老年症候群の主因となっていることを示していた。
- ③シナプス密度を反映する非特異的ベンゾジアゼピン受容体結合能を評価できる IMZ (ヨーマゼニル) -SPECT を用いると、白質病変を伴う AD と比較して血管性認知症や混合型認知症では前頭葉の有意な集積低下がみられ、神経細胞の integrity の障害を反映して

本法は大脳白質病変を伴う認知症の鑑別や病態評価に有用であると考えられた。

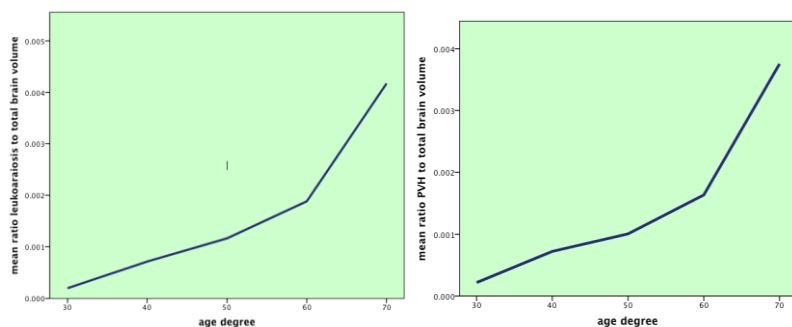
4) 日本人における皮質下病変の分布、臨床的な意義、危険因子を脳ドックで集められた健常人 MRI 画像の解析 (塩川)

研究目的：日本人における皮質下病変の分布、臨床的な意義、危険因子を脳ドックで集められた健常人の MRI 画像の解析により明らかにする。

方法：脳ドック(富士脳障害研究所付属病院)を受診した健常人 1178 名(男性 688 人、女性 489 人、平均 56.6 歳)を対象とした、非ランダム化 後ろ向き横断研究である。① 皮質下病変と年齢・性別、血圧、体組成などの危険因子との関連を明らかにする。② 白質の体積を測定するシステムのプログラムを併用し、日本人におけるその妥当性を検証する。

結果：白質の体積を測定する自動解析プログラムを用いて、皮質下病変の体積、脳萎縮を計測し、200 名までの日本人における白質病変の分布から皮質下病変の程度、部位と危険因子との関連を検証する中間解析を行った。

結果/考察：自動解析プログラム(SNIPER)の測定結果は現在脳ドックで広く使用されている Fazekas 分類と良好な相関を示した($p < 0.01$)。年齢階層別では白質病変と年齢階層の正の相関が見られ($p < 0.01$)特に 60 代から約 3 倍にまで増加が加速した(図)。



日本人健常人における白質病変の推移は PVH/DWMH とともに心脳血管疾患の死亡率と酷似しており、脈管動脈硬化性病変が臨床的顕在化するピークと一致していることから、今回の研究により白質病変の成因が動脈硬化に大きく依存している可能性が示唆された。

頭葉部位別解析では前頭・頭頂葉に比べ側頭葉は加齢による病変の増加が乏しく、後頭葉は若年から増加し後半緩い曲線となった。白質病変のなかでも側頭葉は年齢の影響が少なく、また後頭葉も他の部位と異なる増加曲線を描いていた。前頭葉・頭頂葉の白質病変は解剖学的に主に主幹動脈からの穿通枝と皮質枝の terminal border zone にあたるため、側頭葉、後頭葉の白質病変とは発症要因と進行が異なることが考えられた。

頭葉部位別のリスク因子多変量解析結果では前頭葉・頭頂葉は年齢や血圧の影響を強く受けているが、後頭葉・側頭葉は影響が少なかった。今回の結果で日本人健常人の白質病変の進行は血圧や加齢の因子を中心に末梢微小血管の動脈硬化・慢性虚血を主たる要因として発症していることが考えられた。

5) 認知症患者を対象とした皮質下病変の危険因子の解析（液性因子）および動脈硬化指標との関連（神崎）

目的：大脳皮質下白質病変は循環障害に基づく病変であり、背景に動脈硬化の存在が影響する。したがって、両者の関係を明らかにできれば、動脈硬化の適切な管理によって皮質下病変の形成・進展を抑制できると期待される。そこで皮質下病変と動脈硬化関連血管因子との関係を調べるべく、以下2つの研究を計画した。

1) 動脈硬化関連液性因子と大脳皮質下病変との検討：近年脂肪酸と動脈硬化との関連について研究が広がっている。なかでも必須脂肪酸であるエイコサペンタエン酸（EPA）とアラキドン酸（AA）、および両者の比である EPA/AA 比は心血管イベントに対するリスク指標となり得ることが様々な疫学調査で示されている。大脳皮質下病変の形成に動脈硬化が影響することを考慮すると、血中脂肪酸分画と皮質下病変とも関連すると推測できる。そこでこれらの関係を調べるために、杏林大学病院もの忘れセンター受診者において空腹時採血を行ったのち脂肪酸分画を測定し、皮質下病変との関連が見られるかどうか検討を行った。

2) Transcranial Doppler (TCD) 法による脳血流動態評価と大脳皮質下病変との関連：TCD 法はこれまで脳卒中科学分野において微小血栓モニタリングなどに用いられてきた検査法であるが、近年老年医学領域でもその有用性が注目されている。そこで当施設では TCD 機器を用いて、①初期の認知機能低下時に特徴的な脳血流動態が存在するか、②認知症の早期診断に応用可能か、③皮質下病変と関連するか、④皮質下病変と関連していた場合、病変部位に応じた老年症候群の出現予測が可能かどうか、を検討するため、高齢者に実施可能なプロトコルの作成と予備的検討を行った。

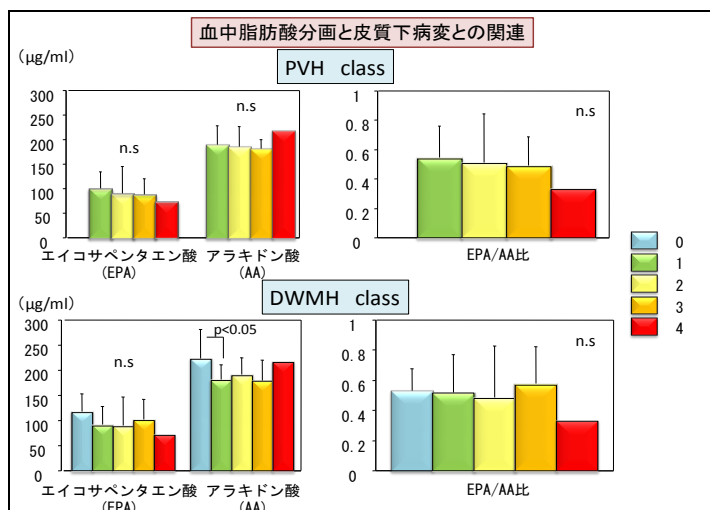
方法：＜大脳皮質下白質病変の評価＞大脳皮質下病変は脳ドックのガイドライン 2008 中の Shinohara らの方法に基づき、MRI FLAIR 画像上で、側脳室周囲の虚血病変 (PVH) と、深部白質虚血病変 (DWMH) を評価した。

＜動脈硬化関連液性因子と大脳皮質下病変との検討＞杏林大学病院もの忘れセンター初診患者 61 名を対象。血中脂肪酸分画（エイコサペンタエン酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、ジホモγリノレン酸、EPA/AA 比）を測定した。

＜TCD 法による脳血流動態評価と大脳皮質下病変との関連＞対象は当院もの忘れセンター高齢診療科通院中の 70 名。安静仰臥位をとり TCD 波形を測定した。得られた脳血流動態評価指標として中大脳動脈 (MCA) の収縮期血流速度 (MCAV sys)、拡張期血流速度 (MCAV dia)、平均血流速度 (MCAV mean)、脳血管の硬さについて Pulsatility Index (PI= (MCAV sys-MCAV dia)/MCAV mean)、血流の流れやすさの指標として CVCi (=MCAV mean/平均血圧)、抵抗について CVRi (=平均血圧/MCAV mean) の各指標を解析に用いた。得られたデータについて①症例全体での検出率や年齢との関連を確認し、次いで②脈波伝播速度 (baPWV) との相関や大脳皮質下病変 (PVH, DWMH) グレードとの関連を検討した。

結果と考察：動脈硬化関連液性因子と大脳皮質下病変との検討：今回の 61 名においては脂

脂肪酸分画のいずれの項目でも皮質下病変が高度になるに従い血中濃度が低下する傾向は見られたが、統計学的に有意ではなかった。グレード0（病変無し）や3（高度病変）といった患者が少なかったため関連がはっきりしなかった可能性もあり、症例を追加して検討する必要がある。また EPA、AA は食習慣の影響を大きく受ける。患者の嗜好や栄養摂取状況も併せて調査する必要があると考えられる。



Transcranial Doppler (TCD) 法による脳血流動態評価と大脳皮質下病変との関連：

- ① 高齢者における TCD の各指標と年齢との関係：対象全例において各指標の年齢との相関を確認したところ、脳血流量 MCAV dia ($r=-0.567, p<0.01$)、MCAV mean ($r=-0.345, p<0.05$) は年齢と有意な負の相関を、PI ($r=0.646, p<0.01$) は年齢と有意な正の相関を示した。CVCi ($r=-0.276, p=0.06$)、CVRi ($r=0.258, p=0.08$) についても年齢とともに変化する傾向。
- ① TCD 結果と脈波伝播速度 (baPWV) との相関：もの忘れセンター患者群において MCAV dia と baPWV との間に負の相関傾向が、CVCi および CVRi では baPWV との相関が認められた。これは動脈硬化の進行に伴い脳内の血管抵抗が上がり、血液が流れにくくなることを意味すると考えられる。脳動脈硬化を評価するには baPWV だけでは不十分であり、白質病変形成に対する動脈硬化の影響を検討するためには脳内動脈に特化した血管検査法が必要であると考えられる。
- ② TCD 結果と大脳皮質下病変 (PVH, DWMH) グレードとの相関：大脳皮質下病変との関連では PVH 中等度～高度病変群では脳血流量 (MCAV sys, dia) が軽度群より低い傾向にあった。皮質下病変は脳の小動脈硬化に起因する虚血性変化であり、皮質下病変の程度が強い症例において脳血流動態が良くないことは妥当と考えられる。一方、DWMH と TCD 指標との間には関連は見られず、PVH と DWMH とでは成因や病態は異なることが示唆された。

6. 白質病変のリスクと臨床的意義の検討：睡眠ならびに腎機能との関連（苅尾）

目的：Silverberg らのメタアナリシスにおいて、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) が高血圧の独立した危険因子であり、OSAS が 2 次性高血圧の

原因となり得る可能性を指摘した。本邦において、皮質下病変の観点から睡眠時無呼吸と脳臓器障害との関係を統合的に検討する。

方法：睡眠ポリソムノグラフィーを施行され、重度 OSAS と診断された 31 人（平均年齢 52.8 歳、男性 91%、平均 AHI：44.1 回/時間）に対し、血圧測定および CPAP 導入前後での頭部 MRI を施行した。大脳白質病変 (WMH) を脳質周囲病変 (PVH) と深部白質病変 (DWMH) に区分した。結果：CPAP 導入前後の MRI 撮像の間隔は平均 20.7 ヶ月であった。CPAP 導入前後で 6 例において、WMH は進展 (PVH または DWMH の新規発症または Grade 増大) の傾向を認めた ($p=0.08$)。特に DWMH Grade は有意な増大を示した ($p<0.05$)。DWMH Grade の増大は中枢性睡眠時無呼吸 ($r=0.48$, $p<0.01$)、Stage 2 sleep (%) ($r=0.42$, $p<0.05$)、およびレム睡眠 (%) ($r=-0.37$, $p<0.05$) と有意な相関関係を示した。重回帰分析の結果、これらの因子において中枢性無呼吸のみが DWMH Grade の増大に関与する傾向にあった (オッズ比：2.92, 95%信頼区間：0.96–8.92, $p=0.059$)。

考察と結論：Fazekas らの地域一般高齢者を対象とした 3 年間の前向き研究では約 18%に、本研究において CPAP 導入前後で約 20%に皮質下病変の進展を認めている。特に深部白質病変の進展に有意ではないが中枢性無呼吸、浅睡眠の増加およびレム睡眠の減少が関与する可能性が考えられた。

7. 糖尿病患者の心理的因子と脳白質病変との関連について (荒木)

方法：対象は 65 歳以上の高齢糖尿病患者 143 例。脳白質病変は Erkinjuntti T らの方法で、両側 24 個の局所 T2 高信号領域の白質病変をそれぞれ 0~4 段階に分類。well-being は PGC モラールスケール (以下モラール) (17 点満点) で評価。

結果：1) 脳白質病変スコアは年齢 ($r=0.26$)、血清 Cr 値 ($r=0.22$) と有意の正の相関、血清葉酸と負の相関を示した ($r=-0.19$)。2) モラールを 4 分位で最高値群 (15 点以上)、第 2 高値群 (12~14 点)、第 2 低値群 (9~11 点)、最低値群 (8 点以下) の 4 群に分けて検討すると脳白質病変スコアは最高値群 31.2 ± 9.3 、第 2 群 38.9 ± 14.7 、第 2 低値群 40.1 ± 15.2 、最低値群 43.2 ± 16.0 であり、モラールが低値であるほど脳白質病変スコアの高値を認めた ($P=0.003$)。3) 脳白質病変スコアは脳 MRI 上脳梗塞がない対照群で 32.3 ± 11.7 、無症候性脳梗塞群で 41.6 ± 13.6 、症候性脳梗塞群で 50.8 ± 15.2 であり、無症候性脳梗塞群と症候性脳梗塞群の両者は対照群と比べて有意の高値。4) 脳白質病変スコアを従属変数、年齢、性、Cr、脳梗塞、葉酸値、モラールを独立変数としては重回帰分析を行うと、脳梗塞 ($P<0.001$) とモラール低値 ($P<0.05$) の両者が脳白質病変スコアと独立に関連する因子。高齢糖尿病患者の well-being の低下は脳梗塞とは独立に脳白質病変と関連する。

8. PSP (RS 症候群) と CBS 症候群鑑別のための白質解析 (徳丸)

方法：病期が match した CBS18例, RS 症例33例及び 正常対照32例. VSRAD advanceに組み込まれた SPM8 及び DARTEL を用いた組織分割 (灰白質, 白質, 脳脊髄液)。CBS, RS,

対照群をランダムに2群 (A, B群) に分割 (A 群 ; SPM8 full-factorial analysis にて白質萎縮を評価、B 群 ; A 群から得られた萎縮部位を VOI とし、同部の Z score を用いた ROC解析)。CBS 症例群は中心前回付近を含めた両側前頭葉皮質下の白質萎縮が描出された。RS 症例群は中脳に白質萎縮が描出された。MRIcron を用いて、full-factorial analysis の結果から、CBS, RS に特異的な VOI を設定。

結果: CBS-VOI (A) ; AUC = 0.99, 感度89%, 特異度100%, 精度96%。RS-VOI (B) ; AUC = 0.84, 感度81%, 特異度81%, 精度81%で対象と鑑別。CBS, RS の鑑別では、CBS-VOI (C) ; AUC = .75, 感度89%, 特異度63%にて CBS を診断、RS-VOI (D) ; AUC = 0.53, 感度88%, 特異度44%にて RS を診断した。CBS症候群では、白質にタウ病理、またグリオース等が存在する病理学的知見に合致しており、PSP-RS症候群との鑑別に役立つ可能性がある。

9. 脳穿通枝病変と薬物療法に関する実験研究・施設入居高齢者の脳血管性認知症に関する臨床研究(盛)

本分担研究は二つの研究を含む。第一の研究では、回転セリウム陽極X線微小血管造影装置の開発と小型エネルギー回収型加速器由来の逆コンプトン散乱X線を用いた微小血管造影法の開発を行い、脳白質病変に関わる脳穿通枝動脈の可視化を実現する。前者は数億円程度の費用で病院設置が期待できる。後者は放射光微小血管造影法に匹敵する高精細微小血管造影 (空間分解能 $10\mu\text{m}$) を小型化加速器で実現する。

第二の研究では、グループホーム入居者を対象として臨床研究を実施する。横断研究ではグループホーム入居者、同年代の外来通院者、脳梗塞患者間で、不飽和脂肪酸などの血液所見と心機能検査所見を比較する。前向き観察研究では不飽和脂肪酸製剤の (EPA) 投与によりグループホーム入居者の急性死亡率、動脈塞栓症合併頻度、心機能検査所見が改善するかどうかを検証する。

結果 : ①ヨード含有マイクロスフェア (直径 $15\mu\text{m}$) を麻酔下で犬の脳動脈床、冠血管床に充填した後、臓器を摘出し、回転セリウム陽極X線装置を用いて撮影をおこない、血管径 $80\text{--}400\mu\text{m}$ の脳穿通枝および心筋貫通枝を可視化できることを確認した。現在は c-kit 陽性の心筋幹細胞を冠動脈結紮領域に投与し、冠血管新生に及ぼす効果を本装置で確認できるかを検証中である。KEKにおける逆コンプトン散乱X線を用いた微小血管造影の実験開始は平成26年度以降になる。本年度は対照実験として放射光を線源とする微小血管造影実験を実施した。

②グループホーム入居者の横断的研究ではデータの解析が行われている。対照群と比較して EPA の低値、AA および LDL コレステロール高値などの特徴が明らかになりつつある。EPA 製剤を用いた前向き観察研究は投与前の血液検査、心機能検査所見を集計中である。考察と結論 : 回転セリウム陽極X線微小血管造影装置による微小血管造影法の空間分解能は $50\text{--}75\mu\text{m}$ 前後を想定している。脳穿通枝の造影に関しては臨床試験研究に向けた準備段階と位置づけている。