

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21591112

研究課題名(和文)脳卒中及び認知症の発症進行及び治療マーカーとしての脳細動脈病変のMRI画像化

研究課題名(英文)Cerebral arteriolar MRI as an etiological marker for stroke and cognitive impairment

研究代表者

広木 昌彦(Hiroki, Masahiko)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：30456884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：103人が追跡調査に登録された。45人が高血圧を有していた。大脳白質線状高信号病変(WM-LH)は脳体積と負の相関をラクナ梗塞(無症候性)の数と正の相関を認めた。大脳基底核高信号病変(BG-LH)はラクナ梗塞の数に有意な相関を認めた。一方これら線状高信号病変と精神機能検査成績とに相関を認めなかった。以上から、WM-LHおよびBG-LHは加齢または脳萎縮と関連することが示唆された。無症候性の脳梗塞は有症候性脳梗塞の発症および認知機能低下と関連することから、2つの線状高信号病変は潜在的に臨床的重要性を有していると考えられた。今後、残血によるバイオマーカー値を含めて多変量解析をおこなう計画である。

研究成果の概要(英文)：One hundred three subjects were registered in this study until March 31, 2014. Hypertension was found in 45. It was shown that linear hyperintensities in the cerebral white matter (LH-WM) was negatively correlated with volume and positively correlated with number of silent lacunar infarcts. Linear hyperintensities in the basal ganglia (LH-BG) was positively correlated with number of lacunar infarcts. Both LHs was not correlated with results of neuropsychological tests. It is suggested that LH-WM and LH-BG have relationship with aging and brain volume. Since silent lacunar infarct has a link with symptomatic stroke and cognitive impairment, both LHs have a potential of clinical significance. Further analyses needs to include results of serum biomarkers, to use multivariate statistical method. We also need to add number of subjects for statistical power.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：脳神経疾患 循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

世界屈指の長寿国である本邦における生命科学の目標は、疾病の克服と健康の増進により健康長寿を推進することに他ならない。脳分野における最重要課題は、脳卒中および認知症をより早期に診断し治療することと考えられる。脳卒中は本邦の死因の第3位を占め、高齢者の寝たきりの主要な原因である。脳卒中はまたアルツハイマー病とならば認知症の主要な原因である。認知症は、家族や地域社会をまきこむ深刻な社会問題になっており、高齢化が進む本邦において、予防医学の役割は非常に大きい。MRIは人体に対する非侵襲性により広く臨床医学に普及している。近年の飛躍的なMRIの進歩、特に3テスラ以上の高磁場化は、数100 μ mもの脳の微小構造の描出を可能にしている。また高磁場MRIは撮像時間を短縮するので臨床的に大いに有用である。このような理由で現在本邦で使用されている3テスラMRI機は100台を超えており、今後急速に普及していくものと思われる。

我々は、米国マサチューセッツ総合病院バイオイメージングセンターと共同で、3テスラMRI装置を用いて高血圧患者を撮影し、世界に先駆け、脳の数百マイクロメートル以下の径の動脈の動脈硬化症(細動脈硬化症)を画像化させることに取り組んできた。細動脈硬化症は脳卒中(ラクナ梗塞及び脳内出血)及び血管性認知症(脳室周囲高信号病変など)の主要な原因である。高血圧は最高頻度で最重要なリスクファクターである。しかしながら、現時点では、脳小血管そのものの画像化は困難である。そこで我々は脳小血管の周囲の変化(細動脈硬化症)の可視化にとりくんだ。

現在まで我々は、高血圧患者において、脳の細動脈の血管周囲腔およびその周囲の実質の変化が基盤の血管病変をよく反映し、この変化を明瞭に画像化できることを発見し報告してきた。今回の我々の目的は、これらの知見がどのように、脳卒中(ラクナ梗塞、脳内出血)および血管性認知症の発症の予測および治療効果の評価に役立つかを、追跡調査により明らかにすることである。

2. 研究の目的

1) 高血圧患者で認められる、大脳白質および大脳基底核の細動脈に沿ったMRI線状高信号病変が、無症候性病変を含む脳梗塞及び脳出血(微小出血を含む)および大脳白質高信号病変の出現および

進展のマーカーとなるかを検討する。

2) 線状高信号病変が認知機能と関連するかを検討する。

3) 線状高信号病変及び他の脳細動脈病変の指標(微小出血、ラクナ梗塞、脳室周囲高信号)と多臓器(心臓および腎臓)の細動脈病変の指標と関連するか否かを明らかにする。

4) 線状高信号病変の降圧療法の影響を明らかにする。

3. 研究の方法

【研究デザイン】

脳血管障害の既往のない高血圧患者と非高血圧患者を対象としたMRIを用いた介入追跡研究である。健診センターのドック受診者を対象にする。筑波メディカルセンター病院所有のフィリップス社製3テスラMRI装置を用いて脳断層撮影をおこなう。同時に血液尿検査、認知機能検査、超音波検査などをおこなう。3年の間隔をあけて再度MRI撮影を含め初回と同じ検査をおこなう。

【予定被験者数】

高血圧、非高血圧各々100例

【データ収集の概略】

健診データ: 血液尿、問診票、眼底、心電図、
血圧値、胸部X線、頸動脈超音波、MRI、MRA、
心臓超音波

残血清によるバイオマーカー測定

高分解能MRI撮影

認知機能検査

4. 研究成果

対象

本研究の1回目の登録者は220人(男性118人、女性102人)で、平均年齢は 56.1 ± 8.3 歳であった。そのうち高血圧症を有するものは78人で、境界型高血圧は18人あった。そのうち50人が降圧薬の内服中であった。全例に高分解能MRI撮影、精神機能検査(認知機能検査および心理検査)、残血清の取得、脳ドックデータの取得をおこなった。2回目(3年後)のデータ収集では、研究期間終了の平成25年3月31日までに登録されたものは103人(男性63人、女性40人)であった。

結果

高血圧群は非高血圧群に比較して有意に、収縮期血圧値、拡張期血圧値およびHbA1c値は高く、眼底K-W分類およびMRI大脳高信号病変分類は高度であった(Table 1)。初回と3年後の再検査との比較では(Table 2)、精神心理学的検査においてはMMSE、FAB、Zung、Apathyテストで有意な変化を認めなかった。また非高血圧群と高血圧群との

間にも有意な差を認めなかった。高分解能 MRI では、全脳、全灰白質、全白質の全ての脳体積において、非高血圧群と高血圧群とも 3 年後の再検査で有意な減少を認めた。線状高信号病変においては、大脳白質と大脳基底核の両者とも、非高血圧群と高血圧群とも 3 年後の再検査で有意な増加を認めた (Figure)。

大脳白質線状高信号病変 (WM-LH) の数と脳体積との相関検定では、有意な負の相関を全脳 ($r = -0.219, P < 0.05$) および全灰白質 ($r = -0.218, P < 0.05$) とに認めた。MRI 所見との検定では、有意な相関をラクナ梗塞の数 ($r = 0.851, P < 0.0001$) とに認めた。WM-LH の増加数は脳体積の減少と有意な相関を示した ($r = 0.222, P < 0.05$)。大脳基底核高信号病変 (BG-LH) に関しては、有意な相関を大脳白質高信号病変スコア ($r = 0.263, P < 0.01$)、ラクナ梗塞の数 ($r = 0.426, P < 0.0001$) との間に認めた。

Table 1 Baseline clinical and MRI characteristics

	NonHT	HT	
No (2nd study)	58 (58)	45 (45)	
Clinical characteristics			
Age, years	55.1 ± 8.5	57.9 ± 8.2	ns
2nd study, years	58.2 ± 8.5	60.9 ± 8.1	ns
Male, %	60.3	62.2	ns
Body mass index	23.1 ± 3.6	23.8 ± 3.2	ns
Systolic blood pressure, mmHg	120 ± 18	133 ± 14	<0.0001
Diastolic blood pressure, mmHg	75 ± 13	86 ± 10	<0.0001
Antihypertensive medications, (%)	0 (0)	25 (55.6)	ns
Fasting plasma glucose	94 ± 25	101 ± 33	ns
HbA1c	5.4 ± 1.0	5.7 ± 1.1	0.0249
Serum creatinine, mg/dl	0.80 ± 0.17	0.78 ± 0.17	ns
LDL-cholesterol	132 ± 33	127 ± 32	ns
Triglyceride	115 ± 67	108 ± 50	ns
C-reactive protein	0.08 ±	0.12 ±	ns
ECG abnormality, (%)	10 (17.2)	17 (37.8)	ns
Retinal fundus, K-W	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.0286
Carotid artery			
Plaque score	3.0 ± 3.9	3.4 ± 4.1	ns
Maximum IMT (mm)	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.5	ns
MRI characteristics			
Lacunar infarcts	0.09 ± 0.25	0.07 ± 0.25	ns

White matter hyperintensities, score (0-3)	0.49 (0.59)	0.74 (0.56)	0.0207
--	-------------	-------------	--------

Table 2 Results of high-resolution MRI and psychological tests

	1st study		2nd study		1st-2nd change	
	NonHT	HT	NonHT	HT	NonHT	HT
Psychological tests						
Mini-mental state examination	28.9	28.8	28.9	29.0	-0.1	-0.3
Frontal assessment battery	16.3	16.2	16.4	16.6	-0.1	-0.4
Zung self-rating depression scale	33.4	35.1	33.3	35.3	0.1	-0.2
Starkstein apathy scale	9.0	10.6	9.4	11.3	-0.49	-0.7
High-resolution MRI						
Normalized brain volume, cm ³						
Whole brain	1408	1385	1311*	1288*	97	96
Gray matter	670	661	649†	638‡	21	25
White matter	738	724	662*	650*	76	73
Perivascular spaces, n						
Cerebral white matter	9.8	9.8	11.0*	10.8*	1.2	1.0
Basal ganglia	3.2	3.2	3.9*	3.6**	0.6	0.5

*, $P < 0.0001$; **, $P < 0.001$; †, $P < 0.01$; ‡, $P < 0.05$

考 察

大脳白質線状高信号病変 (WM-LH) および大脳基底核高信号病変 (BG-LH) は、加齢または脳萎縮とともに出現頻度が増すことが示された。しかしながらこれら高信号病変は精神機能検査と相関は示さなかった。その一方で WM-LH が全灰白質に負の相関を示したということは、WM-LH が加齢による脳機能の低下を示している可能性がある。WM-LH が一般的な精神機能検査よりも、早期の機能低下を反映する可能性がある。大脳基底核高信号病変 (BG-LH) が大脳白質高信号病変と関係がしめされた。前者は穿通枝動脈で後者は髄質動脈領域であり、異なる血管系であるが両者に共通の病理学的が存在するものと思われる。また WM-LH および BG-LH ともにラクナ梗塞の数と相関を示した。このことは、2 つの線状高信号病変が、脳梗塞とくにラクナ梗塞の発症のマーカーとなる可能性がある。現在までのところ 3 年間の追跡期間中に症候性の脳梗塞を発症した例はない。しかし無症候性の脳梗塞は、有症候性脳梗塞発症に大きく関連が

あり、また認知機能低下と大きく関連があることが知られている。したがって2つの線状高信号病変は潜在的に臨床的重要性を有していると考えられた。

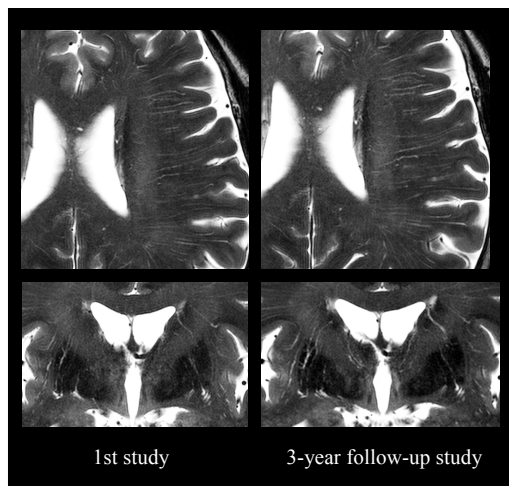


Figure. Linear Hyperintensities in the cerebral white matter (upper row) and basal ganglia (lower row).

しかしながら WM-LH および BG-LH は精神機能検査と相関は示さなかった。この理由としては、3年間で4つの精神機能検査は全て変化を示さなかったことがあげられる。本研究の対象者は、無症候性の患者であり、年齢も比較的若く、3年の間隔では精神機能は維持されているものと考えられる。またまだ必要なサンプルサイズに達していないことで、統計学的な問題も考えられる。計画では必要な数は200と見積もっており(各群100人)今後2014年9月まで、実験を継続し、線状高信号病変と精神機能検査の関連を明らかにしていく。ここでは単変量解析のみをおこなったが、多変量解析をおこなう必要がある。また残血清によるバイオマーカーは現在測定中である。この結果により、線状高信号病変とラクナ梗塞および大脳白質高信号病変との関連の詳細が明らかになるものと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

Akter S, Jesmin S, Rahman MM, Islam MM, Khatun MT, Yamaguchi N, Akashi H, Mizutani T. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *PLoS One*. 2013 8(8):e68319. 査読あり
DOI: 10.1371/journal.pone.0068319.

Jesmin S, Islam AS, Akter S, Islam MM, Sultana SN, Yamaguchi N, Okazaki O, Moroi M, Hiroe M, Kimura S,

Watanabe T, Saturo K, Mizutani T. Metabolic syndrome among pre- and post-menopausal rural women in Bangladesh: result from a population-based study. *BMC Res Notes*. 2013 6:157. 査読あり

Jesmin S1, Akter S, Rahman MM, Islam MM, Islam AM, Sultana SN, Mowa CN, Yamaguchi N, Okazaki O, Saturo K, Kimura S, Hiroe M, Mizutani T, Moroi M. Disruption of components of vascular endothelial growth factor angiogenic signalling system in metabolic syndrome. Findings from a study conducted in rural Bangladeshi women. *Thromb Haemost*. 2013 109:696-705. 査読なし
DOI: 10.1160/TH12-09-0654.

〔学会発表〕(計4件)

シルジニピン(Cil)による糖尿病性腎症における抗蛋白尿効果。山木万里郎、山口直人。

第56回日本腎臓学会学術総会。2013年5月(東京)
99mTc-ECD SPECT法による全脳平均血流測定値と慢性腎臓病関連臨床指標との関連。山口直人、廣木昌彦。
第56回日本腎臓学会学術総会

2013年5月(東京)

Assessment of circulatory endothelin-1 level among pre- and post-menopausal rural women in Bangladesh: result from a population-based study.

Khatun T, Jesmin S, Yamaguchi N.

Thirteenth International Conference on Endothelin 201309 (Tokyo)

Potential amelioration of upregulated renal HIF1alpha-Endothelin 1 system through landiolol hydrochloride in a rat model of endotoxemia: a possible linkage to the increased renal vascular resistance based on renal microcirculation alteration in sepsis. Ogura Y, Jesmin S, Yamaguchi N. Thirteenth International Conference on Endothelin.201309 (Tokyo)

〔図書〕(計1件)

Jesmin S, Rahman A, Mamun AA, Yamaguchi N. Chapter 12. Development of Therapeutic Strategy to Restore Coronary Microcirculation and VEGF Signaling Cascade in Diabetes Mellitus. A holistic approach to diagnosis and treatment. Apple Academic Press. 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

広木 昌彦 (HIROKI, Masahiko)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号: 30456884

(2)研究分担者

山口 直人 (YAMAGUCHI, Naoto)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号: 40239900