

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790654

研究課題名(和文) 高齢者の無症候性脳所見が日常生活機能障害に及ぼす影響の縦断的評価

研究課題名(英文) Silent cerebrovascular lesions of the elderly and longitudinal decline of higher-level daily functions.

研究代表者

富田 尚希 (Tomita, Naoki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：00552796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：一般地域住民コホートにおいて、高次の日常生活活動指標の経時変化と、ラクナ梗塞・大脳白質病変の間には有意な関連があることが示された。オッズ比は白質病変よりもラクナ梗塞で大きくなったが、ラクナ梗塞が神経細胞障害であるのに対し、大脳白質病変は当初は髄鞘障害にとどまるため無症候の期間が続き、軸索障害にまで進行したところで皮質神経細胞の機能障害をきたして症候が顕在化する原因と推測される。知的能動性の低下がラクナ梗塞とのみ有意な関連を示していた。これは白質病変に比べ、ラクナ梗塞による変化が知的能動性の障害を介する割合が大きいことを示唆していると推測される。

研究成果の概要(英文)：At the community-based cohort, both lacunar infarcts and white matter hyperintensity were significantly associated with the decline of higher-level daily functions after 7-year follow-up. Lacunar infarcts were strongly associated with the decline, rather than white matter hyperintensity. Lacunar infarcts were related to decline in intellectual activity.

研究分野：老年医学

キーワード：大脳白質病変 無症候性脳梗塞 脳萎縮 無症候性脳出血 脳微小出血 手段的ADL 老年症候群

1. 研究開始当初の背景

健常な高齢者を対象に頭部 MRI 検査を行うと、(1) 無症候性脳梗塞、(2) 大脳白質病変、(3) 脳萎縮、(4) 微小脳出血といった異常所見が見られることが多い。これらは外見上明らかな臨床症候を来さない異常所見という意味で「無症候性脳所見」と呼ぶことができる。高齢者で高頻度に見られる所見であるにも関わらず、その臨床的意義は十分に判明しているとは言えないのが現状である。臨床的意義を明確にできない最大の理由は、これらの所見が純粹に病的な変化のみではなく、「生理的な加齢変化」の側面も併せ持つ、ということである。画像所見のみから背景の病態を明らかにすることには限界があるが、所見に対する介入の必要性について疫学的に検討することは可能である。

高齢者の保健・医療において最も重要な目標は、日常生活機能障害 (disability) の発生を予防して自立した生活の継続を可能にすることである。高齢者の日常生活機能障害の発生につながる可能性がある一連の症候は「老年症候群」としてまとめられる。具体的には、(1) 認知症・うつなどの精神障害、(2) 歩行障害・ふらつき・めまい・嚥下障害などの運動障害、(3) 尿失禁などの排尿障害が含まれる。老年症候群と無症候性脳所見との関連については研究が蓄積されてきている。

無症候性脳所見が老年症候群の発生から基本的な生活活動 (Basic ADL) の低下につながることに比べ、より高次元の生活活動 (Instrumental ADL: IADL) に無症候性脳所見がどのようなメカニズムでどの程度寄与するのかについては、病院受診者を対象とした検討はなされているものの、一般地域住民を対象にした検討は十分に行われていない。無症候性脳所見の多くは小血管病変とされるが、大脳白質病変は皮質神経細胞の変性に続く二次変性や髄液循環障害によるものも病理検討で指摘されている。小血管病変のリスクファクターは加齢と高血圧が指摘されているが、病院受診者では白質病変の原因として病的要因の割合が地域住民とは異なる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、特定の無症候性脳所見と、高次の日常生活活動の経時変化との関連について、一般住民を対象に検討することを目的に計画した。具体的には、無症候性脳所見がその後の日常生活機能障害の発生につながる可能性を明らかにすることを念頭に研究計画を立てた。これらの検討を通じ、無症候性脳所見が発見された場合の高齢者の指導内容をより充実させることを目指したものである。

3. 研究の方法

本研究では、一般地域住民を対象に行っている脳画像健診の所見と一般検査・日常生活機

能を含む調査の2時点での経時的記録の変化から、互いの関連性を検討することとした。当初研究対象として作業を行っていた宮城県牡鹿郡女川町の脳健診コホートが東日本大震災により継続不能となった経緯から、既存のコホートとして多くの研究成果を挙げている岩手県花巻市の大迫研究コホート (主任研究者: 今井潤先生) を対象とさせていただき検討を行うこととなった。大迫研究は1986年に開始された循環器疾患の包括的な疫学研究で岩手県花巻市大迫町の一般住民を対象とした長期前向きコホート研究である。同意が得られた参加者については頭部単純MRI撮像 (0.5テスラ、スライス厚10mm、冠状断) を行っており、この検査結果をもとに、無症候性脳所見を以下のように定義した。

ラクナ脳梗塞

T1 強調像にて低信号、T2 強調像にて高信号の、大きさが3mm以上15mm未満のもので、症状を伴う脳梗塞や一過性脳虚血発作 (TIA) の既往を伴わないもの。T2 強調像で高信号のみの所見はラクナ梗塞とは考えない。

大脳白質病変

T2 強調像のみで高信号の所見。Fazekas の分類に従い、grade 0 (存在しない)、grade 1 (スポット状)、grade 2 (スポットどうしが一部癒合)、grade 3 (スポットが癒合) とグレード分けを行っている。側脳室周囲の小さなキャップ状の所見は正常としている。キャップ状のものでも10mmを超える大きなものは grade 2 として扱った。

日常生活活動の指標は、基本的な日常生活活動 (Basic ADL) の指標と、高次の日常生活活動 (IADL) の指標に分けて検討する必要がある。大迫で定期的に行われている調査に、Basic ADL の指標として Medical Outcome Study (MOS) が、IADL の指標として老研式活動能力指標 (TMIG) が含まれている。TMIG は13項目の設問 (総得点13点) で構成され、点数が高いほど能力が保たれていることを表す。13項目のうち、5項目が手段的自立 (狭義の IADL)、4項目が知的能動性、3項目が社会的役割とされている。

ベースラインの脳画像所見と老研式活動能力指標 (TMIG) 値の変化との関連を検討した。

本研究の研究対象は、1998年に調査を受けた4628名の参加者のうち、調査当時の年齢が60歳以上の参加者は2614名で、調査票に回答したのは2348名 (89.8%) であった。この時点で日常生活活動の指標に欠測などの不備があるもの、およびこの時点ですでに Basic ADL が低下しているもの (MOS=1: 食事・着替え・入浴・トイレに不自由があるもの)、IADL が低下しているもの

(TMIG<10: TMIG 総得点に 2 点以上の低下があるもの)を対象から除外すると、最終的に 1384 名が解析対象候補者として残った。

1998 年調査を受けた上記参加者のうち、頭部 MRI 検査施行の同意が 532 名で得られており、1997 年から 2001 年の期間中に撮影が行われている。調査票回答の不備や症候性の脳血管障害の既往、上記 ADL の低下を併せ、最終的に 161 名を解析対象から除外した。

この 532 名のうち、2005 年のフォローアップ調査では、371 名が参加可能な状態と判断されている。しかし実際に調査に参加しなかった 60 名を除く 331 名について、IADL を含むフォローアップ情報が得られていた。この 331 名を今回の研究における解析対象とした。

4. 研究成果

1998 年から 2005 年の 7 年間の経過で TMIG 総得点が 1 点以上低下したもの (TMIG 低下群) は 331 名中 60 名 (22.1%) であった。このうち 10 点以下にまで低下したもの (TMIG 高度低下群) は 29 名であった。TMIG 非低下群、TMIG 低下群のベースラインの背景特性について検討した結果、非低下群に比べ低下群では、年齢が若く、高血圧の罹患率が高く、睡眠時間が短く、健康度についての自己評価が低く、心血管疾患の既往を有する者の割合が高く、無症候性脳血管病変の存在する割合が高く、これらはすべて統計学的に有意な差であった。1998 年時点での TMIG 高得点者と低得点者との間には特に背景因子に有意な差はみられなかった。(尚、1998 年の調査のみ参加し、2005 年のフォローアップ調査に参加しなかった 40 名について同時に確認したところ、年齢、高血圧罹患率、IADL 得点、心血管疾患の既往、白質病変・ラクナ梗塞の有無において差がみられていた。)

このベースラインの背景特性の解析において TMIG 低下群と非低下群の間で有意に異なっていた因子については、調整を行わないと TMIG 低下への無症候性脳所見の影響を適切に評価できない。このため一般的な調整項目に有意差の出た因子を調整因子とした。具体的には、(1)性別、(2)年齢(5 歳ごとのカテゴリー)、(3)配偶者の有無、(4)10 年以上の教育年数、(5)睡眠時間、(6)認知機能 (MMSE) の 6 つを調整因子とした。

TMIG 得点変化と無症候性脳所見の関連を、6 つの因子を調整したうえで検討するために、多重ロジスティックモデルにあてはめて解析を行った。

TMIG 得点変化に及ぼす無症候性脳所見 (ラクナ梗塞ないし大脳白質病変のどちらか) と 6 つの因子の影響を評価するために、多重ロジスティックモデルの結果変数に TMIG 得点変化を、説明変数に 6 つの調整因子と無症候性脳所見をあてはめ、ラクナ梗塞・大脳白質病変の調整オッズ比を算出した。

ラクナ梗塞については、ラクナ梗塞が全く見られない場合とみられる場合の比較、大脳白質病変は grade 0 とそれ以上の場合の比較とした。

解析の結果、TMIG 総得点変化に及ぼすラクナ梗塞・大脳白質病変の調整オッズ比と信頼区間はそれぞれ 2.04 (1.05 - 3.95), 2.02 (1.04 - 3.94) と算出された。ベースラインの TMIG 総得点を説明変数に追加したが、結果の概略は変わらなかった。

TMIG の 3 つのサブカテゴリー (手段的自立 (狭義の IADL)、知的能動性、社会的役割) のそれぞれを結果変数とした場合、ラクナ梗塞のみが有意な関連が見られた (オッズ比 3.16 (1.27 - 7.84))。

以上の結果より、一般地域住民においても無症候性ラクナ梗塞・大脳白質病変はより高次の日常生活活動の低下と有意な関連を持つことが示された。また、TMIG サブスケールで見た場合に、知的能動性の低下がラクナ梗塞と有意な関連をもつことが示された。つまり白質病変による TMIG 変化に比べ、ラクナ梗塞による TMIG 変化が知的能動性の障害を介する割合が大きい、ということを示唆している。

ラクナ梗塞が神経細胞障害であるのに対し、大脳白質病変は当初は「髄鞘障害」ととどまるため無症候の期間が続く。「軸索障害」にまで進行したところで皮質神経細胞の機能障害をきたして症候が顕在化すると考えられている。白質病変よりもラクナ梗塞で TMIG 総得点低下に及ぼす影響の大きさ (オッズ比) が大きくなったひとつの理由と考えられる。

ラクナ梗塞・大脳白質病変ともに小血管病変 (循環障害) として扱われることが多い。頭部単純 MRI 撮影で同定される大脳白質病変は、各撮像条件における信号強度の組み合わせで定義される。その病態は一般的には「高血圧性小血管病変」としてとらえられているが、MRI 画像上の同所見がすべて高血圧性の小血管病変とは限らないことが示されている。高血圧以外の代表的な病態としてアミロイド血管症 (Cerebral Amyloid Angiopathy) がある。アミロイド血管症は、皮質内を走行する髄質動脈にアミロイドペータが沈着した結果、白質で慢性虚血が生じ白質病変を生じるというものである。この 2 つの病態は、信号強度や分布では区別をつけることが難しいとされている。アミロイド血管症は、健常高齢者で 2 - 4 割程度みられる一方で、アルツハイマー病を罹患した脳では 78 - 100%に見られることが示されている。また白質病変は小血管病変によるもの以外に脱髄や炎症によるものも存在する。これらも MRI 画像上での信号強度の定義だけでは高血圧やアミロイド血管症による小血管病変と区別がつかない。病院を受診する高齢

者の集団と一般地域在住高齢者の集団とでは、MRI 上で同様の白質病変の所見が得られたとしても、高血圧性の小血管病変以外の病態によるものの割合が病院受診高齢者の集団において高いことが予測される。本研究が一般住民の健診をベースとした結果であることの意義は大きい。

ラクナ梗塞において、TMIG 変化が知的能動性（年金などの書類が書けるか、新聞を読んでいるか、本や雑誌を読んでいるか、健康についての記事や番組に興味があるか）の障害を介する割合が大きい、という結果については、ラクナ梗塞が軸索障害にまで至っていることや、基底核の認知領域の障害で生じやすい「心的自己賦活の障害によるアパシー」がラクナ梗塞において多く含まれていた可能性が考えられる。

本研究により、「無症候性」とされているラクナ梗塞や白質病変がともに、高次の日常生活活動に影響していることが一般地域住民において示された。ラクナ梗塞や白質病変が高次の日常生活活動に影響を及ぼす神経基盤をより詳細に検討するためには、機能局在部位や神経線維、神経回路と病変との位置関係を把握することが重要である。今回の検討では、部位に関する情報を反映させることができず、今後の検討課題として残されている。また高次の日常生活活動の具体的な項目についての検討は、より詳細な指標を喪にいて検討することも必要である。

<引用文献>

The LADIS study group. 2001-2011:A Decade of the LADIS(Leukoaraiosis And Disability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? Cerebrovasc Dis 2011.

Inzitari D et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS study cohort. BMJ 2009;339:b2477.

村山繁雄ほか：大脳白質病変の再評価 老年精神医学雑誌 2010 第 21 巻増刊号
Fazekas F et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 1993; 43: 1683-9.

Tsuiji I et al. Medical cost for disability: a longitudinal observation of national health insurance beneficiaries in Japan. J Am Geriatr Soc 1999;47:470-6.

古谷野巨ほか：地域老人における活動能力の測定 - 老研式活動能力指標の開発. 日本公衆衛生雑誌 34(3):109-114, 1987.

Holland CM, Smith EE, Csapro I et al:

Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. Stroke 39: 1127-1133. 2008.

Attems J: Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. Acta Neuropathol 110: 345-359, 2005.

Levy R, Dubois B: Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex? Basal ganglia Circuits. Cerebral Cortex. 16(7):916-928. 2006.

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田 尚希 (TOMITA, Naoki)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：00552796

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

坪田 恵 (TSUBOTA, Megumi)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号：20419998

佐藤 倫宏 (SATO, Michihiro)
東北大学・大学病院・特別研究員 (PD)
研究者番号：70717892

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：60344652