

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08934

研究課題名(和文) 頭蓋内脳動脈の拡張性変化における責任因子と認知症への影響に関する研究

研究課題名(英文) Associations among intracranial dilative arteriopathy, dementia and risk factors for these conditions

研究代表者

市川 博雄 (Ichikawa, Hiroo)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：70296953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Alzheimer型認知症患者を対象に、脳MRIにおける頭蓋内脳動脈の血管径を計測し、脳萎縮度を示すパラメータとの相関を統計学的に検討した。脳萎縮度のパラメータにはVSRADにおける内側側頭部関心領域内萎縮度、全脳萎縮領域の割合を用いた。血管径と同一時期に評価した脳萎縮度の各パラメータの間にはいずれも有意な相関はなかった。一方、経過を追って脳MRIを撮像した例において上記脳萎縮度の年間増加率を算出し脳動脈の血管径と比較したところ、内頸動脈の血管径との間にいずれも有意な相関を認めた。頭蓋内脳動脈の拡張性変化が脳萎縮ひいては認知症の進行に影響する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To assess the association between dilative arteriopathy and brain atrophy related to dementia, the diameter of the intracranial cerebral artery and parameters of brain atrophy measured on MRI were examined in patients with Alzheimer-type dementia. Brain atrophy parameters were evaluated using a voxel-based analysis system specific for Alzheimer's disease (VSRAD), including volume of interest (VOI) atrophy in medial temporal structures and extent of gray matter atrophy. Statistical analyses showed no significant association between the cerebral arterial diameter and VSRAD parameters on MRI examined simultaneously. However, further studies with chronological assessment of brain atrophy showed that the diameter of the internal carotid artery was significantly correlated with annual changes in brain atrophy parameters. These results suggest that intracranial dilative arteriopathy may affect progression of brain atrophy leading to dementia.

研究分野：脳血管障害，神経変性疾患，認知症

キーワード：頭蓋内脳動脈 拡張性動脈硬化 脳萎縮 認知症 Alzheimer病

1. 研究開始当初の背景

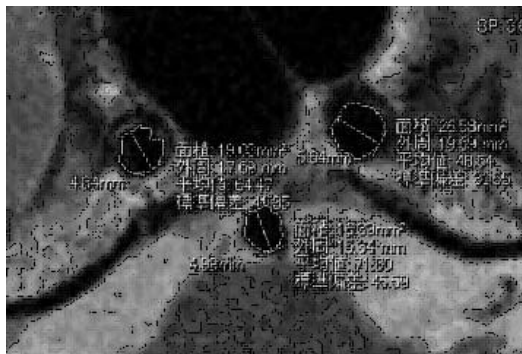
多発性脳梗塞などの脳血管障害やその危険因子が Alzheimer 病をはじめとする変性性認知症の発症においても重視されてきている。また、血管の狭窄性変化である頸動脈狭窄症と認知機能との関連性も報告されている。一方、動脈瘤を除いた脳動脈の拡張性変化を示す拡張性脳動脈硬化症 (dilative arteriopathy) については、その臨床的意義が必ずしも明らかではなく、認知機能障害との関連性はこれまで検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では dilative arteriopathy の臨床的意義を探るとともに、認知症性疾患における脳萎縮や認知機能障害との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

対象は認知機能障害が疑われる患者、もの忘れをはじめとする認知症の精査で受診した外来患者とした。MMSE, HDS-R を用いた認知機能の評価を行い、動脈硬化性因子をはじめとする患者背景を調査するほか、voxel-based specific analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) を含む脳 MRI 検査を実施した。脳 MRI における血管径および面積を下図のように計測するとともに、脳 MRI における脳萎縮および深部白質病変 (deep white matter hyperintensity: DWMH) 等の脳血管病変の有無および程度を評価した。脳血管径および面積は橋中央のレベルで図のように計測した。DWMH については Fazekas ら(1987)の分類を用いて grade 0~3 の4段階で評価した。VSRAD におけるパラメータは内側側頭部 volume of interest (VOI) 内萎縮度、全脳萎縮領域の割合を用いた。



得られた結果を解析し、脳動脈の拡張性変化の臨床的意義および脳萎縮との関連性を検討した。

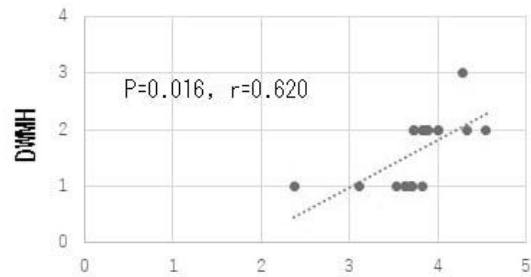
4. 研究成果

Alzheimer 型認知症患者 23 例(男性 4 例, 女性 19 例)のデータを解析した。年齢は 72~92 (中央値 81) 歳であり, MRI で計測した血管径は内頸動脈(左右平均) 3.0~4.6(中

央値 3.8)mm, 脳底動脈 0.8~4.0(中央値 2.6) mm, 面積は内頸動脈(左右平均) 11.3~22.2 (中央値 16.5)mm<sup>2</sup>, 脳底動脈 1.4~18.6(中央値 7.6)mm<sup>2</sup>であった。DWMH のグレードは 1~3(中央値 2)であった。VSRAD におけるパラメータは volume for interest (VOI) 内萎縮度 0.7~5.4(中央値 2.1), 全脳萎縮領域の割合 4.4~16.9(中央値 8.8), であった。

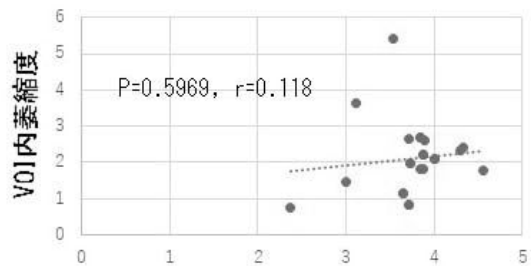
上記の結果を基に、左右内頸動脈径・面積の平均値および脳底動脈血管径・面積との DWMH や VSRAD における各パラメータである VOI 内萎縮度, 全脳萎縮領域の割合との相関を統計学的に検討した。その結果、内頸動脈の血管径と DWMH の程度との間に有意な相関が認められたが (P=0.016), VSRAD における各パラメータとの間にはいずれも有意な相関は認められなかった。

血管径とDWMHとの相関



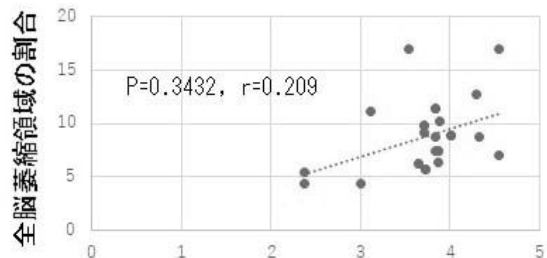
内頸動脈(左右平均)血管径(mm)

血管径とVOI内萎縮度との相関



内頸動脈(左右平均)血管径(mm)

血管径と脳萎縮領域の割合との相関



内頸動脈(左右平均)血管径(mm)

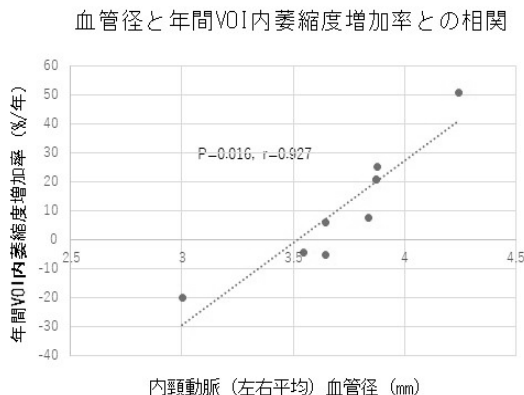
脳底動脈に関しても、同様であり、VSRADにおける各パラメータとの間に有意な相関はなかった。これらの結果は横断面の面積での検討でも同様であった。

以上の結果を受け、VSRADを含めた脳MRI画像を経時的に実施した9例(76~92歳、男性1例、女性8例)を対象に、脳血管径・面積と脳萎縮の経時変化との関係を検討した。脳萎縮の経時変化の指標としては、年間の萎縮増大率を次のように計算し、

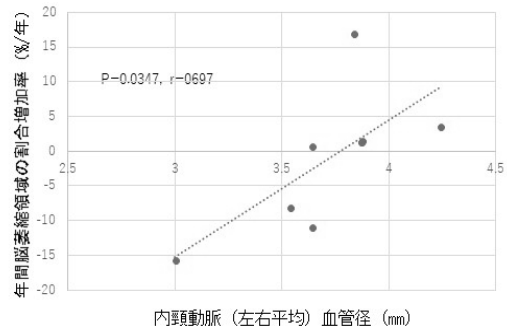
年間VOI内萎縮度増加率、年間全脳萎縮領域の割合増加率を指標として用いた。すなわち、  

$$\text{年間VOI内萎縮度増加率}(\%/年) = \frac{(\text{最初に撮像したMRI画像におけるVOI内萎縮度} - \text{次に撮像したMRI画像におけるVOI内萎縮度}) \div \text{最初に撮像したMRI画像におけるVOI内萎縮度} \div \text{MRI実施間隔年数}}{(\text{最初に撮像したMRI画像における全脳萎縮領域の割合} - \text{次に撮像したMRI画像における全脳萎縮領域の割合}) \div \text{最初に撮像したMRI画像における全脳萎縮領域の割合} \div \text{MRI実施間隔年数}} \times 100$$
 9例における血管径は内頸動脈(左右平均)3.0~4.2(中央値3.8)mm、脳底動脈0.8~4.0(中央値2.6)mm、面積は内頸動脈(左右平均)12.9~19.4(中央値16.6)mm<sup>2</sup>、脳底動脈1.4~16.9(中央値8.9)mm<sup>2</sup>であった。VSRADにおける年間VOI内萎縮度増加率-19.8~50.9(中央値8.0)%/年、年間全脳萎縮領域の割合増加率-15.6~16.9(中央値1.3)%/年であった。

その結果、年間VOI内萎縮度増加率と内頸動脈径の左右平均値との間に有意な相関が認められた( $P < 0.0001$ )。また、年間全脳萎縮領域の割合増加率と内頸動脈径の左右平均値との間にも有意な相関が認められた( $P = 0.0347$ )。内頸動脈の面積、脳底動脈の血管径・面積とは有意な相関は認められなかった。



血管径と年間脳萎縮領域の割合増加率との相関



以上、脳血管径とDWMHとの間における有意な相関は、自身が過去に実施した研究成果と同様であり、再現性のある結果であった。一方、VSRADにおけるパラメータとの直接比較においては有意な相関はみられなかったが、経時的な変化との比較においては有意な相関が認められた。Dilative arteriopathyと脳萎縮の進行とは有意な関連性があることが示され、ひいては認知症の進行と関連する可能性が示唆された。今後は症例数を蓄積し継続的な検討を実施していく予定である。

#### 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 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)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川博雄 ( ICHIKAWA, HIROO )

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：70296953

(2) 研究分担者

井上 学 ( INOUE, MANABU )

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：60439362

(3) 連携研究者

(        )

研究者番号：

(4) 研究協力者

(        )