

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月21日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09064

研究課題名(和文) 正常者のMRI大脳白質所見に影響を及ぼす健康阻害因子に関する研究

研究課題名(英文) Identifying Risk Factors For Development of Deep Subcortical White Matter Hyperintensity On Brain Magnetic Resonance Imaging

研究代表者

荒井 孝子 (ARAI, Kyoko)

静岡県立大学・看護学部・教授

研究者番号：90405580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、高次脳機能の低下に関わることが知られている大脳白質変化(DSWMH)の発生、進展の危険因子を明らかにした。二項ロジスティック分析で検討し、白質病変の癒合、悪化には、年齢、高血圧が圧倒的に強い危険因子であった。5年未満観察また5年以上経過を観察した同一例におけるDSWMH変化の検討より、発生、進展の危険因子として年齢、高血圧が強く選択され、糖尿病も一部関与していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳白質変化(DSWMH)が、高次脳機能の低下に関わることは以前から多くの指摘があり、この出現、進展に関わる主因子を明らかにすれば、高次脳機能の低下を予防することが出来、社会的に極めて意義が大きい。この研究で、白質変化の関わる因子は、アテローム性動脈硬化の因子でなく、細動脈硬化による脳穿通枝動脈領域の他の病変、脳出血、ラクナ梗塞で従来から指摘される因子と同じであることが明らかになった。年齢はさげがたい因子であり、高血圧症にならないための保健・生活指導、教育が重要と考えられる。早期から血圧高値に対策し、最近の世界的流れにある130/80mmHg未満を維持する生活指導が重要であることも一致する。

研究成果の概要(英文)： We have examined the data of 1,934 individuals for whom multiple attendances for health check-ups with brain health screening were available, including data available from before the present study. The factors determining the speed and depth of this progression were clarified through the inclusion of prior data on the same cohort, comparing changes occurring in individual cases within 5 years with cases in which changes appeared after 5 or more years.

Among the risk factors for the development and progression of DSWMH, age (aging) and hypertension were found to be overwhelmingly highly correlated according to the adjusted odds ratio by binary logistic analysis. Thus it has become clear that these are the key risk factors in the process of white matter lesions in the brain appearing, coalescing and growing larger. Furthermore, it has been revealed that HbA1C, which reflects the diabetic state and glucose metabolic state, is also involved.

研究分野：社会環境医学、環境看護学、予防看護、基礎看護学

キーワード：大脳白質虚血性変化 認知機能低下 年齢 高血圧 糖尿病 生活習慣 危険因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、健康診断や人間ドックを受ける際に脳ドックを併せて受診する人が増え、いわゆる“正常人”に MRI 画像検査、特に FLAIR 画像で大脳白質に高信号の斑状ないし点状の変化が指摘されることが少なくない。この白質虚血性病変(DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)は T2 強調画像時代の大脳白質の所見が無症候性脳梗塞とされた報告もあり、無症候性脳梗塞あるいはかくれ脳梗塞と安易に診断され不安を煽る結果となっていた。一方、ロッテルダム研究¹⁾などで、白質虚血性病変が高次脳機能の障害に関与していることが指摘され、メタアナリシス分析²⁾でも明らかになっている。従って、その程度が酷くなることが、いわゆるわれわれ正常者が年と共に、物忘れがひどくなるもとであることが考えられる。

しかし、このような白質所見が、正常者ではどの年齢から出現するのか、年齢と共にどの程度、いかなる頻度で増加するのかなど不明な点が多かった。そこで、脳ドックを受診した連続 10,000 例以上の正常者データを解析、分析した。正常者の白質変化の分布、頻度を数値的な解明することに加え、いわゆる生活習慣での健康阻害因子である高血圧、脂質異常症、糖尿病、糖代謝障害、喫煙、慢性腎臓病(CKD)など種々の因子との関係を明確にして、DSWMH を発生させ、進展させる因子を明らかにする。この健康阻害因子を予防段階で防止して DSWMH の発生、進展をおくらせ、できれば阻止することは、物忘れなど高次脳機能障害を防止し、ひいては血管性認知症の防止につながると考えた。

2. 研究の目的

正常者に見られる白質所見の範囲はいかなる状態か、基準範囲の定量的な検討を行う。すなわち、多数の正常データを元に正常者の白質所見の実態を数値的に扱い、正常群を生活習慣病に係わる種々の健康阻害因子の有無で亜分類して、白質所見を進展させる因子を詳細に検討する。それにより、どの健康阻害因子が重要か、問題になるか解析し、その健康阻害因子を予防段階で防止して DSWMH の発生をおくらせ、進展をできれば阻止して物忘れなど高次脳機能障害を防止し血管性認知症の防止につながる重要な基礎研究となることを目的にした。

3. 研究の方法

(1) 研究対象：

正常者を含めた平成 21 年 4 月～平成 27 年 3 月までの人間ドックおよび脳ドックを受診した連続 10,812 例を対象にして分析した。

(2) 画像検査：

脳 MRI はフィリップス社製のインジェニア 3.0 テスラ (Ingenia 3.0 T) を使用した。FLAIR、T1 強調画像、T2 強調画像、T2* 強調画像、拡散強調画像 (DWI: diffusion weighted image)、厚さ 6 mm、OM ラインに水平な画像として撮影したものを使用した。頸動脈エコー検査機器は、株式会社アロカ製の Pro Sound α 10 で撮影された画像を使用した。

(3) 解析方法：

脳 MRI 画像：FLAIR、T1、T2 強調画像を主体に分析し、大脳白質所見の有無を検討した。具体的には、その頻度(総数)、存在部位(脳幹、小脳、大脳白質など)と脳全体の数量を検討する。その際、画像から換算して最大径 3 mm 以上とこれより小さい白質所見の分布等も解析する。そして、脳ドック学会 2014 のガイドラインに従って、大脳白質病変の程度をグレード 0 - 4 までの 5 段階に分類した。

頸部エコー：頸動脈のブラーク計測時は、総頸動脈 (common carotid artery: CCA)、総頸動脈から内頸動脈/外頸動脈への分岐部:頸動脈洞(Blub)、内頸動脈 (internal carotid artery: ICA) を計測の対象とした。日本脳神経超音波学会の頸部血管超音波検査ガイドラインによると、ブラークとは、1.1 mm 以上の限局した隆起性病変(血管長軸または短軸断面で隆起と認知できる血管腔への IMC の突出像)の総称であるため 1.1 mm 以上をブラークありとし、ブラークの有無、個数、動脈硬化の重症度については、日本脳神経超音波学会の頸部血管超音波検査ガイドラインに記載されているブラークスコアに基づいた動脈硬化の重症度に基づいた。

(4) 解析の対象データ：

解析した白質所見に関するデータのもとになるドック受診者には、チェック項目として、年齢、性別、現病歴、既往歴の有無(高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓病(CKD)、心筋梗塞、脳卒中、下肢動脈閉塞症)、内服歴、血液、尿タンパクの有無があり、これらを検討する。問診情報に基づく既往歴から、白質所見に影響する脳卒中や頭部外傷、頭部手術の既往のケースを除外した。

(5) 生活習慣との関連：

生命予後に関わる基礎疾患の発症には生活習慣が影響している可能性が高い。そのため、受

診時の問診情報に基づき、年齢、性別、習慣的嗜好の有無（喫煙、飲酒）およびその程度、メタボリック症候群に該当しているか、BMI、採血データ（総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、血糖、HbA1c）について、いずれが白質所見の進展に関連しているかを推計学的に解析した。

先ず、複数回の受診者は初回受診時のMRI画像で脳白質所見の程度を数量的に計測した。高血圧、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、血糖、HbA1cなどのドック健診データについて、いずれが白質所見の進展に関連しているかを推計学的に解析する。次に、複数受診例を経年的に追って白質の変化がどの程度進むかグループ間で比較検討した。加えて、頸部エコーによる頸動脈の動脈硬化を評価してその影響も分析した。正常、異常の分類は、各種学会のガイドラインに従って分類した。

（6）解析：

患者の臨床データであるため、個人情報に配慮し、画像解析はデータの保存されるサーバーに接続された当該健診施設内のPC上で行った。解析データは連結不可能匿名化された状態にし、統計的解析を行った。各因子とDSWMH発生・進展については独立したサンプルのt検定、既往歴等については²検定、3群以上のものについてはMann-WhitneyのU検定を行い、以上の検定において有意差が見られた因子からDSWMHとの関連を分析するために、二項ロジスティック回帰分析を行った。

（7）倫理的配慮：

当該健診施設内でデータ解析・分析を行うこと、ならびに匿名化を行い、個人特定の出来ない形でデータの統計分析を行った。当該健診施設の患者臨床データの学術的な使用については、患者さんにいわゆる包括同意を得ている状況で行われた。共同研究者の属する施設の患者臨床データ使用による研究許可に関しては、研究倫理申請を同病院倫理委員会に申請し、平成27年4月16日の同施設倫理委員会で承認が得られており、この共同研究に関しては、研究倫理上に問題となる状態は無い。なお、本研究に関する本学の研究倫理審査については、平成27年6月3日付けで承認された。

4．研究成果

（1）まず白質病変が出現し、やがて癒合して大きくなる過程に及ぼす影響について分析した。対象となるドック受診者のうち、複数回を受診しているケースのうち初回受診者は2,008例で、このうち脳腫瘍、転換、頭部外傷など脳内病変を引き起こしている可能性のある除外例を除いた1,934例を対象として分析した。DSWMHのグレード0-3、と癒合の見られるグレード4、5の2群に分けて、各種検定および2項ロジスティック分析をおこなった。この結果、年齢と高血圧の有無が選択された。年齢の調整オッズ比は1.103（95%信頼区間1.085-1.121）、高血圧の調整オッズ比は3.158（95%信頼区間2.283-4.368）であった。この2者によるHosmer-Lemeshow検定は $p=0.368$ で適合していることが示され、判別率中率は89.4%であった。このことから、高血圧、年齢が、白質変化DSWMHの癒合に影響をもたらす因子と考えられた。正常者すなわち、白質変化のまったくないいわゆるスーパーノーマルのグループは、やがて年齢が進み、40歳代から3mm以下の小さい白質変化が数個出現し始める。次いで、次第に4mm以上の大きな変化も現れ、60代では10-20個にも及ぶ白質変化の個数増加の経過をとり、ついには癒合していくことが多数例の検討から明らかになった。

（2）次に、DSWMHを出現させ、進展させる因子の分析をおこなった。対象となるドック受診者9,276例のうち、複数回の受診をした同一例1,931例で分析した。これまでの平均3-4年の経過観察で、DSWMHが進展することはSchmidt Rら³⁾、van Dijk EJら⁴⁾の報告で明らかである。そこで、本研究では、初回から5年以上の間隔で再度のMRI検査を受けているケースを対象に検討した。5年から7年までの長期にわたり脳ドックを受診し、MRIの変化の有無やその程度を、脳ドック学会ガイドラインによりDSWMHのグレード分類をおこなった。この長期観察例を中心に、DSWMHを出現させる危険因子を検討した。DSWMHの程度を進展させ癒合に至らせる因子として、年齢（加齢）、高血圧が圧倒的に強い因子であることはすでに示されていることより、予防の上で不可避である年齢の因子を除いて検討する為に60歳未満のグループに限定した集団において各種検定および二項ロジスティック分析をおこなった。その結果、高血圧症（ $p=0.013$ ）はオッズ比1.356（95%信頼区間1.096-2.152）であり、HbA1C（ $p=0.026$ ）オッズ比1.399（95%信頼区間1.041-1.880）、尿酸（ $p=0.030$ ）オッズ比1.136（95%信頼区間1.013-1.274）であった。他の検討を合わせると、DSWMHの発生と進展には、年齢を除くと、高血圧、HbA1C（糖代謝状態）が重要な因子であることが明らかになった。

（3）頸動脈における超音波エコーの程度と、DSWMHとの程度を二項ロジスティック分析で検討したが、両者には明らかな関係が見られなかった。頸動脈のプラークはいわゆる動脈硬化であり、そのリスクは年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、慢性腎臓病（CKD）等が良く知られている。これらは、DSWMHの危険因子とは一致していないことが明らかになった。

(4) 研究の総括：

白質変化の関わる主な因子を明らかにした一連の本研究から、DSWMH の出現、進展、癒合に関わる因子は、アテローム性動脈硬化の危険因子として知られる、高血圧、糖尿病、高脂血症、慢性腎臓病、喫煙とは異なり、年齢と高血圧、糖代謝（HbA1C）の程度であった。これには、いわゆる動脈硬化の危険因子として以前から指摘されてきた、高脂血症、糖尿病、CKD、喫煙などが関与していないことを示しており、極めて注目すべきである。

DSWMH の出現は、脳穿通枝動脈領域の細動脈硬化を反映する病変と関わっていると考えられる。この領域の病変として知られる脳出血には高血圧が圧倒的な危険因子として知られている。一方、ラクナ梗塞のリスクは高齢、高血圧であることが知られているが、軽度の段階からの糖代謝の障害が DSWMH と関係することが明らかになった。糖尿病はいわゆる大血管の動脈硬化に加え、腎糸球体変化による糖尿病性腎症、末梢神経の栄養血管障害によるニューロパチー、眼底の小血管障害による眼底出血から失明を来す細動脈病変をもとらすことも知られていることから極めて興味深い結果である。

以上の結果から、この DSWMH の出現と進展、ひいては高次認知機能の低下を予防するには、年齢と高血圧が強い影響を持っていることが示されたが、年齢は不可避な因子であり予防の対象となりがたい。そこで、高血圧症の管理が非常に重要な意味をもつ。高血圧に至らないように早い段階から生活習慣などを改善して正常血圧を維持することが重要であり、そのための保健指導、生活指導を含めた健康教育こそが今後は極めて重要であることを示した。最近の高血圧に関する世界的な流れとして、脳・心血管障害の予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に維持する生活指導が重要であるとされており、このことを支持する結果でもある。この正常血圧の維持に加えて、糖代謝の悪化をさける生活指導をいち早く行うことも重要であることを示す結果となった。

最終的に、早期からの健康教育の取り組みは、DSWMH の出現を遅らせ、ひいては認知機能低下を予防することにつながると考えられる。

< 引用文献 >

De Groot JC, de Leeuw F-E, Qudkerk M et al: Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction. The Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 2001; 56: 1539-1545

DeBette S, and Markus HS; The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; online first: 1-9

Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, et al. MRI white matter hyperintensities. Three-year follow-up of The Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*, 1999; 53: 132-139

Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to the risk factors and cognitive consequences. *Rotterdam Scan Study. Stroke* 2008; 39: 2712-2719

5 . 主な発表論文等

[学会発表](計9件)

深澤春奈、荒井孝子、松浦明美、鶴田陽子、東野定律、武田英孝、Tamerlan Babayev、池田俊也、天野隆弘、経年変化から検討した正常者大脳白質変化の進展に関わるリスクについて、第 60 回人間ドック学会学術大会、2019 年 7 月予定（採択）

鶴田陽子、荒井孝子、松浦明美、深澤春奈、東野定律、武田英孝、Tamerlan Babayev、池田俊也、天野隆弘、正常者の大脳白質変化における頸動脈プラークの影響について、第 60 回人間ドック学会学術大会、2019 年 7 月予定（採択）

西山こころ、荒井孝子、松浦明美、伊藤暖、東野定律、武田英孝、池田俊也、天野隆弘、‘正常者の“白質病変”に関する研究—eGFR を中心にした検討—、第 59 回人間ドック学会学術大会、2018 年 8 月

伊藤暖、荒井孝子、松浦明美、西山こころ、東野定律、武田英孝、池田俊也、天野隆弘、‘正常者’における“白質病変”出現に関する研究—経過からの検討—、第 59 回人間ドック学会学術大会、2018 年 8 月

西本祥仁、荒井孝子、松浦明美、東野定律、武田英孝、茅嶋恭代、天野隆弘、初回脳ドック受診時における深部皮質下白質病変（DSWMH）出現に影響する因子の大規模集団における検索、第 43 回日本脳卒中学会学術集会、2018 年 3 月

海野夢菜、荒井孝子、松浦明美、青山佳代、東野定律、武田英孝、天野隆弘、正常者の深部皮質下白質病変（DSWMH）を進展させる因子の検討—、第 58 回人間ドック学会学術大会、2017 年 8 月

青山佳代、荒井孝子、松浦明美、海野夢菜、東野定律、武田英孝、天野隆弘、正常者の深部皮質下白質病変（DSWMH）の出現に関わる因子の検討—、第 58 回人間ドック学会学術大会、

2017年8月

朝倉佳菜、荒井孝子、松浦明美、長谷保菜、武田英孝、天野隆弘、正常者の大脳白質における深部皮質下病変に関する研究—第1報 - 既往歴を含む人間ドックからみた影響、第57回人間ドック学会学術大会、2016年7月

長谷保菜、荒井孝子、松浦明美、朝倉佳菜、武田英孝、天野隆弘、正常者の大脳白質における深部皮質下病変に関する研究—第2報 - 人間ドックデータからみた生活習慣に係わる因子の検討、第57回人間ドック学会学術大会、2016年7月

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：松浦 明美

ローマ字氏名：MATSUURA, Akemi

所属研究機関名：静岡県立大学

部局名：看護学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：20721533

研究分担者氏名：武田 英孝

ローマ字氏名：TAKEDA, Hidetaka

所属研究機関名：国際医療福祉大学

部局名：臨床医学研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：70245489

研究分担者氏名：池田 俊也

ローマ字氏名：IKEDA, Shunya

所属研究機関名：国際医療福祉大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：90193200

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：天野 隆弘

ローマ字氏名：AMANO, Takahiro

研究協力者氏名：東野 定律

ローマ字氏名：HIGASHINO, Sadanori

研究協力者氏名：タメルラン ババエフ

ローマ字氏名：Tamerlan, Babayev

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。