

ラクナ梗塞後の急激な認知機能低下の早期発見に関する研究 (26-1)

主任研究者 新畑 豊 独立行政法人国立長寿医療研究センター
脳機能診療部 部長

研究要旨

脳血管障害 (CVD) は加齢とともに増加し、高齢者の運動機能や認知機能低下の原因として重要な疾患である。血管性認知症 (VaD) は、CVD を原因として認知症を呈する病態であり、古くは本邦の認知症の原因の中で最大のものとされてきたが、VaD の多くにアルツハイマー病 (AD) が共存する可能性が言われ、その概念の独立性も問題となっている。またアミロイド病変による CVD 患者の症状修飾や長期予後に与える影響は不明瞭な点も多い。本研究では、CVD を有し認知機能低下を持つ患者に関して、PiB-PET を用いてアミロイド病変の有無を調べるとともに、長期予後の追跡調査を行う。脳血流シンチグラム、脳 MRI による梗塞や出血の変化、認知機能変化について、横断的および縦断的变化の解析を行い、アルツハイマー病変合併例と非合併例、認知機能の安定例と急激悪化例などの臨床的差異等を明らかにしていく。また、アミロイド PET 結果のフィードバックにより、より一般的検査での AD 合併例と非合併例の診断精度の向上を図ることを目的としている。

本年度は、小血管型認知症の脳血流変化と脳 MRI の変化につき解析を実施した。

Subcortical Vascular dementia (SVaD) 32 例の PiB-PET の結果、約 44% にアミロイド蓄積陽性例の存在がみられた。脳血流分布パターンの解析では、AD パターンまたはその疑いがあるとされた例が全体の 68% で、そのうちの 59% がアミロイド蓄積陰性であり、脳血流より AD 合併、非合併を判断するのは現時点では難しいと考えられる結果であった。SPECT の 1 年の変化として、前頭葉を含めた血流低下の進行がみられたが、その程度は PiB 陽性者でより広範囲であった。脳 MRI T2* 画像の微小出血は小血管病変をもつ認知症の 60% 程度に存在がみられたが、AD に多いとされる皮質一皮質下の微小出血の頻度は PiB 陽性と陰性で明らかな差がなかった。今後さらに認知機能障害の軽微な例を含めた広い症例の集積と追跡を進める予定である。

主任研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 部長

分担研究者

堀部 賢太郎 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部

A. 研究目的

脳血管障害（CVD）は加齢とともに増加し、高齢者の運動機能や認知機能低下の原因として重要な疾患である。血管性認知症（VaD）は、CVDを原因として認知症を呈する病態であり、1990年代までは本邦の認知症の原因の中で最大のものとされてきたが¹⁾、VaDの多くにアルツハイマー病（AD）が共存する可能性が言われ、その概念の独立性も問題となっている²⁾。臨床的には、軽微なCVDで急激に認知機能悪化がみられる場合があるが、これを純粋なVaDととらえるかは疑問も残されたままである。

VaDの概念が不明確な理由として、ADの合併があるものと、そうでないものを、臨床的に区別をして論ずることが困難であったことも大きい。その一方、脳のアミロイド沈着は認知機能が正常の高齢者においてもみられることが知られるに至ったが、アミロイド病変によるCVD患者の症状修飾や長期予後に与える影響に関する生前の検討は少なく不明瞭である。本研究では、ラクナ梗塞を主体とするCVDを有し認知機能低下を持つ患者に関して、PETを用いてアミロイド病変の有無を調べるとともに、5年間程度の長期予後の追跡調査を行う。認知機能低下や自覚症状、脳MRI画像での梗塞や出血程度、総血流分布パターン等の検討を行い、アミロイド病変の影響、認知機能安定例と急激悪化例の差異を明らかとする。また、PET検査結果のフィードバックにより、より一般的な検査でAD合併例と非合併例の診断精度の向上を図る。

B. 研究方法

脳血管障害患者は従来のVaD基準に相当しない軽微な認知機能障害を持つVCI例³⁾、および従来よりのVaDに診断基準であるNINDS-AIRENのPossible VaDおよびProbable VaDに相当する症例とする⁴⁾。脳血管障害の病態は、脳血管性認知症の代表的病態と考えられている小血管病変（多発ラクナ梗塞に加え、いわゆるBinswanger病を含む）例を対象の中心とするが、血管障害が認知症症状の成立に関連するかが解釈に難しい認知症の成立に重要な領域の孤発性梗塞例も含め症例の集積と追跡を実施している。¹¹C-Pittsburgh Compound B (¹¹C-PiB) PETによって脳内病的アミロイド蓄積の有無の評価を行った。 β アミロイド蓄積の有無により2つのサブクラス（アミロイド陽性、および陰性群）に分類し、1) 脳血流SPECTによる機能的病変部位の評価、2) MRIによる脳梗塞、微小出血病変、白質病変、海馬萎縮度の評価、3) 認知機能評価を行う。横断的解析とともに、PiB-PETを除く一般評価（脳MRI、脳血流シンチグラム、臨床的評価）を1年毎に縦断に行う。平成24年度研究までに既参加のVaD例の追跡調査を引き続き行う。

（倫理面への配慮）

本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、独立行政法人国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認の下に行なう。

C. 研究結果

新畑は PiB PET と SPECT の解析を、堀部は MRI に関する解析を行った。PiB-PET による脳アミロイド蓄積の評価を行った臨床的 VaD および VCI43 例の内訳は、血管障害タイプとしては strategic infarction 11 例、small vessel type が 32 例であった。本年度の解析はこのうち病態が比較的均質であると考えられる SVaD を対象とし実施した。

1. 脳血流 SPECT の解析

1) SVAD のアミロイド病変陽性率

32 例の SVAD において PiB-PET の結果 PiB 陽性と判断された例は 44% で、PiB 陰性が 53%) であった。大脳皮質の部分的集積のみで PiB 擬陽性と判断された例が 1 例みられた。

2) アミロイド陽性群と陰性群の脳血流パターン分析

脳血流低下のパターン分析では、後部帯状回および頭頂側頭葉両方の低下があるものを AD 型、前記所見の一方のみもしくは所見が不明瞭なものを AD 疑い型、他部位の低下のみのものを非 AD 型とした場合に、SVaD 全体の 69% に AD 型、または AD 疑い型の脳血流低下パターンがみられた。アミロイド陰性の 18 例に限ってみた場合においても、AD 型もしくは AD 疑い型を呈する割合は 72% であり、非 AD 型は 28% であった。また、逆に SPECT で非 AD と判断された例の 50% が PiB 陽性であった。

3) 脳血流パターンの PiB 陽性者と陰性者の比較

PiB 陽性群、陰性群各々について脳血流の平均画像を作成し 3D-SSP 正常者データベースとの比較した場合、ともに前頭葉内側面の低下がみられた。頭頂一側頭連合野、前頭連合野の低下は、両群ともに見られるが、PiB 陽性群にややその程度が強くみられた。両者ともに後部帯状回の低下は不明瞭であった。

4) 1 年の間隔を置いて脳血流 SPECT を実施した SVaD 例のうち PiB 陽性 4 例と陰性 4 例に関して、Spatial parametric mapping を用いて 1 年の縦断的变化を検討した。結果として PiB 陽性例では前頭葉内外側面、側頭葉内側の血流低下進行がみられた。同一条件での解析で、PiB 陰性群の縦断的血流変化範囲はより狭い範囲に限局され、側頭葉内側付近の変化も見られなかった。

2. 脳 MRI の解析

脳深部の微小出血は PiB 陽性例の 62%、陰性例に 61% にみられた。皮質一皮質直下の微小出血を有する頻度は深部微小出血より低頻度であり PiB 陽性群で 43%、陰性群で 56% に見られた。深部 皮質一皮質直下 とともに存在するものは、PiB 陽性の 12.5%、陰性の 22% であった。PVH grade は軽度から高度まで、比較的均等にみられ、PiB 陽性、陰性での違いは明らかではなかった。深部皮質下白質病変の程度の分布も両群に明らかな差は見られなかった。

VSRAD による側頭葉内側部の萎縮に関する Z 値は PiB 陽性で 1.62 ± 0.68 、陰性 1.31

±1.11 であり PiB 陽性群にやや萎縮が目立ったが、統計学的に有意な差ではなかった。Evans ratio, Cella Media Index などの脳室拡大に関するパラメーターは PiB 陽性者、陰性者で差はなかった。

D. 考察と結論

Strategic infarction の例は、症例による梗塞位置の差があり、病態が不均一であるため、今回の解析は VaD のサブタイプとして、画像所見などが比較的均質な SVaD に着目して画像解析を行った。MRI における微小出血、特に大脳皮質一皮質直下のものはアミロイド血管症にみられやすい所見であり、アルツハイマー病に多くみられやすい所見であると考えられてきたが^{5, 6)}、今回の検討では PiB-PET で確認される皮質のアミロイド蓄積、すなわちアルツハイマー病理を有する状態との関連は明らかでなかった。脳深部を含め微小出血は、小血管病変をもつ認知症の 60%程度に存在することが明らかとなり、症候性脳出血などでの脳機能悪化の危険因子が高い群であるとはいえるが、アミロイド蓄積の有無との関連は明らかでなく、高血圧性の血管変性等他の成因による微小出血が多く含まれるものと考えられる。さらに経過とともに微小出血の数の変化がみられるかなど、定量的な検討を加味していく予定である。

一方、脳血流シンチグラムについてであるが、VaD の脳血流低下部位の特徴は、脳血管障害の状態に応じて変わるため、定型的なものはあまりないが、比較的病態が均一と考えられる SVaD では前頭様優位の低下が言われている⁷⁾。その一方、アルツハイマー病認知症では後部帯状回、側頭一頭頂連合野の血流がみられ、症状の進行とともに前頭連合野の血流がみられるのか一般的な所見である。SVaD の脳血流シンチグラムの検討では、各々の例の低下部位のパターン解析では、PiB 陽性例と陰性例ともに AD を否定できない血流パターンを呈する例が多くみられた。各群の平均画像を正常データベースと比較した場合には前頭葉内側面の低下等、SVaD で見られやすいと考えられる所見は両者ともにみられた。アミロイド陽性の SVaD は、1. 無症候状態のアルツハイマー病が合併しており、その症状を出しておらず CVD のみが症状を出しているケース、2. アルツハイマー病があり、CVD により急激に症状が顕在化したケース、3. 認知症としての症状はアルツハイマー病によるものが中心となっているケースなど、種々の段階のものが存在しうる可能性が考えられるが、脳血流低下パターンは、微小血管障害による血流低下の影響が共通にみられているものと推察された。1年間の継時的な変化では、少数例の検討であるが、前頭葉血流低下の進行がみられ、この範囲はむしろ PiB 陽性群に広い傾向がみられた。PiB 陽性例では神経変性がより進みやすいであろうことを反映している可能性が推察された。さらに長期の継時的な変化で脳血流変化としてアルツハイマー病の変化がとらえられやすくなるのか、認知機能低下がより早く進むのか等、検討が必要である。

さらに追跡をすすめ、より軽度なケースからの長期の変化を明らかにしていくことが、病態をより明確にしていくと考えられ、症例の集積を進める予定である。

参考文献

- 1) Kiyohara Y., et al.: "Changing patterns in the prevalence of dementia in a Japanese community: the Hisayama study." Gerontology 40 Suppl 2: 29-35, 1994.
- 2) Jellinger K A: "The pathology of vascular dementia: a critical update." J Alzheimers Dis 14 : 107-23, 2008.
- 3) O'Brien, J.T., Vascular cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry 14(9): 724-33, 2006.
- 4) Roman G C, et al.: "Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop." Neurology 43(2): 250-60, 1993.
- 5) Cordonnier, C. and W. M. van der Flier," Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? " Brain 134(Pt 2): p. 335-44, 2011.
- 6) Thal, D.R., et al., Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 115(6): p. 599-609, 2008.
- 7) Yang, D.W., et al., "Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: adaptation of statistical parametric mapping. " J Neurol Sci 203-204: 199-205 , 2002.

E. 健康危険情報

本研究による健康被害は認められない。

F. 研究発表

1. 論文・著書

- 1) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, Yanagisawa K
Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition.
Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014;90(9):353-64
- 2) 患者さんとご家族から学ぶ 認知症なんでも相談室 メジカルレビュー社
2014年3月30日発行

2. 学会発表

- 1) 新畑豊, 鷺見幸彦, 武田章敬, 堀部賢太郎, 山岡朗子, 川合圭成, 梅村想, 文堂昌彦, 加藤隆司, 岩田香織, 伊藤健吾
Subcortical vascular dementiaにおけるアミロイド沈着とMRI病変, 脳血流
第55回日本神経学会学術集会, 2014.5.24 福岡
- 2) 新畑豊, 鷺見幸彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, SEAD-J study group
簡易な指標を用いたMCIよりADへの進行予測

- 第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014. 11. 30 横浜
- 3) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 加藤公子, 倉坪和泉, 文堂昌彦, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD 研究グループ
局所 amyloid- β 蓄積と大脳皮質興奮性の変化: MEG と PiB-PET 併用による検討
第 55 回日本神経学会学術集会, 2014. 5. 24 福岡
- 4) 武田章敬, 梅村想, 辻本昌史, 川合圭成, 山岡朗子, 堀部賢太郎, 新畑豊, 鷺見幸彦, 尾之内直美
認知症の方の地域での生活のしやすさや便利さに関する実態調査 (第 2 報)
Study on Dementia-Friendly Communities
第 55 回日本神経学会学術集会, 2014. 5. 24 福岡
- 5) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 新畑豊
高齢者の認知機能に影響すると予測される諸因子の検討
第 38 回日本神経心理学会総会, 2014. 9. 25 山形
- 6) 岩田香織, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 倉坪和泉, 新畑豊, 堀部賢太郎, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group
アルツハイマー病に伴う Default Mode Network 機能変化の評価法の検討
第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014. 11. 30 横浜
- 7) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 加藤公子, 文堂昌彦, 遠藤英俊, 新畑豊, 堀部賢太郎, 伊藤健吾, NIAD study group
「動き」の視覚認知の加齢変化: 認知反応時間は運動視中枢の皮質ボリュームと相関する
第 33 回 日本認知症学会学術集会, 2014. 11. 30 横浜
- 8) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 堀部賢太郎, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group
高齢者の認知機能に影響する要因の検討
第 33 回 日本認知症学会学術集会, 2014. 11. 30 横浜
- 9) 武田章敬, 堀部賢太郎, 新畑豊, 鷺見幸彦, 鳥羽研二, 高見国生, 栗田主一, 福家伸夫
家族会家族を対象とした認知症の人の身体疾患に対する医療に関する全国調査
第 33 回 日本認知症学会学術集会 2014. 11. 30 横浜
- 10) 武田章敬, 堀部賢太郎, 新畑豊, 鷺見幸彦, 鳥羽研二, 福家伸夫, 栗田主一
全国の救急告示病院を対象とした認知症の人の身体疾患に対する医療に関する調査
第 33 回 日本認知症学会学術集会 2014. 11. 30 横浜
- 11) 山中 行人, 渡辺 彰英, 近藤 正樹, 水野 俊樹, 福岡 秀記, 鷺見 幸彦, 新畑 豊, 武田 章敬, 山岡 朗子, 堀部 賢太郎, 河合 圭成, 辻本 昌史, 岡 雄太郎, 服部 裕基, 鈴木 一隆, 豊田 晴義, 袴田 直俊, 木下 茂

パーキンソン病患者のレボドパ内服増量による自発性瞬目の変化の検討
第 29 回日本眼窩疾患シンポジウム 2014. 7. 13. 浜松

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし