

長寿医療研究開発費 平成 29 年度 総括研究報告

高齢者における認知症や脳血管障害の発症に脳小血管病が関与する
臨床的意義の解明に関する研究 (28-15)

主任研究者 佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長

研究要旨

脳卒中と認知症のクロストークは本邦のみならず、世界的にも注目されており、大規模な研究活動が各国で展開されている。本研究では、①血管機能検査などを用いた認知症のリスク因子解析、②アミロイド関連バイオマーカーと白質病変との関連の解析、③拡散テンソル画像などの MRI 新規撮像法を用いた白質解析、等を計画し、画像診断学や血管生理学、生化学、高齢者医学、神経内科学など多彩な視点から分担して、本邦ならではの視点から脳小血管病の解明を目指している。

主任研究者

佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター センター長

荒木 厚 東京都健康長寿医療センター 内科総括部長

苅尾 七臣 自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門 教授

北川 一夫 東京女子医科大学 医学部神経内科学 教授

神崎 恒一 杏林大学 医学部高齢医学 教授

塩川 芳昭 杏林大学 医学部脳神経外科 教授

富本 秀和 三重大学 医学部神経病態内科学認知症医療学 教授

八木田 佳樹 川崎医科大学 脳卒中医学 教授

A. 研究目的

目的：認知症と脳血管障害の共通のリスク因子である脳小血管病の病態解明

必要性：高齢化社会の到来に向けて、認知症と脳卒中（脳血管障害）への対策は医学的・社会的に重要である。その共通基盤である脳小血管病の病態を解明し、進展予防につながるメカニズムを解明することで治療応用に発展しうる。また、脳小血管病は糖尿病やフレイル、老年症候群との関連も示唆されており、脳小血管病の病態解明によって、様々な研究テーマへの知見の応用も可能である。

特色：本研究班は、神経内科学（北川・富本）、脳卒中学（八木田）、脳神経外科学（塩川）、老年内科学（神崎・櫻井）、糖尿病学（荒木）、循環器内科学（苅尾）など、多方面のエキスパートを分担研究者に迎えている点が特徴である。多方面からの研究視点から脳小血管病の病態を多面的に解明し、新しい研究成果が期待できる。

独創的な点：①認知症バイオマーカーの脳小血管病患者での解析、②拡散テンソル画像や大脳白質病変定量ソフトなどを用いた大脳白質病変の解析、③アミロイド血管症を背景にした脳血管障害や認知機能障害の解明、などのテーマに新規性がある。脳卒中学と認知症学のクロスオーバーによって、新機軸での研究推進が期待できる。

B. 研究方法

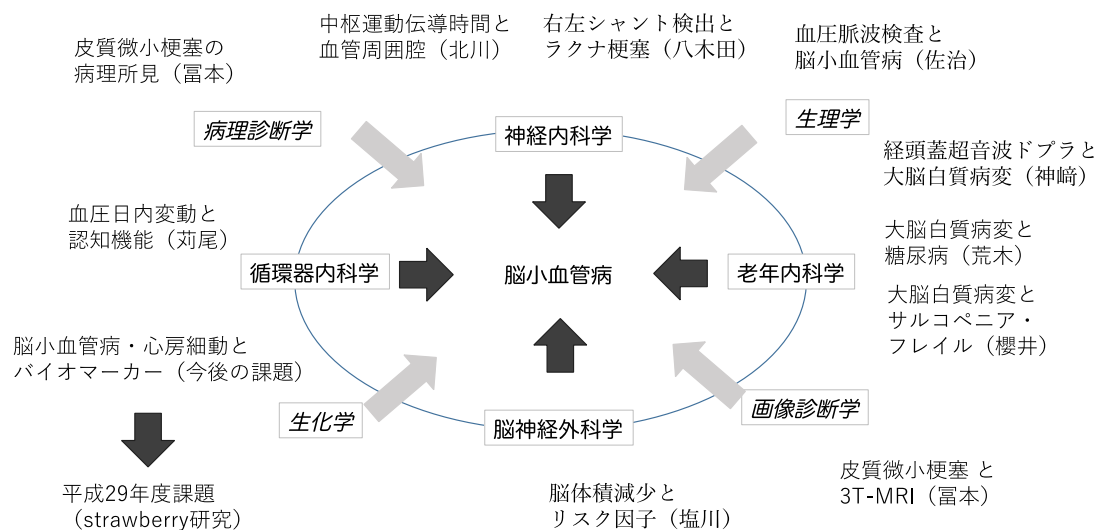
（1）班員の専門領域で研究テーマを以下のように分担、各施設で研究を実施している。得られた研究結果を解析し、脳小血管病の解明につながる糸口とする。

- ① 認知症のリスク因子の解析
- ② バイオマーカーと脳小血管病との関連の解析
- ③ MRI を用いた白質解析

（2）脳小血管病と心房細動に関する多施設共同研究を、研究班中心に実施している。心房細動は脳小血管病に関連し、認知機能障害のリスクとなるため、これを解明する。

本研究班の研究課題と脳小血管病との関係図：

研究課題と班員の間を関係図で示した。班全体の取り組みとして、脳小血管病と心房細動、バイオマーカーの関連について解明すべく、多施設共同研究を実施している。関係図では「循環器内科学」と「生化学」の空欄を埋める研究課題になる。新規バイオマーカーの解析も今後の視野にいれている。



(倫理面への配慮)

<臨床研究>厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従う。

- ① 個人情報保護：患者データは匿名化して情報管理者が保存する。
- ② 対象者の不利益：本研究は観察研究であり、研究参加による危険性は特にない。
- ③ 説明と理解 (インフォームド・コンセント)：倫理委員会で承認されたプロトコールに従って被検者に説明して、被検者の自由意思に基づいた同意を文章で得る。認知症患者を対象とする場合は代諾者 (スタディパートナー) にも説明し同意を得る。
- ④ 個人情報保護：患者データは連結可能匿名化して情報管理者が保存する。
- ⑤ 実験、およびデータの品質管理：本試験の完全性、正確性、信頼性を保証するために、(1)被験者からの文書による同意、被験者の的確性を確認するため、回収された症例のデータの記載内容を確認し、必要に応じて症例報告書の変更または修正を担当医師に文書で依頼する。(2)また必要に応じてモニタリングを実施することもある。

C. 研究結果

1. 認知症のリスク因子の解析

大脳白質病変

東京都健康長寿医療センターの65歳以上の高齢2型糖尿病を伴う外来通院患者を対象にした縦断研究でエントリー時及び3年後に臨床データを計測した。これまでに178名の糖尿病患者を登録した。白質自動解析システム(SNIPER)を用いて白質病変容積を計測し登録時横断調査を行った。この結果は、Front Aging Neurosci に採択された。本研究は高齢糖尿病患者において、WMHと認知機能の低下の関連を示した初の報告である。

また、拡散テンソル画像解析(DTI)を用いて検討し、白質の統合性異常は認知機能低下と関連した。認知症と関連する白質異常の部位としては、前視床放線、帯状束、脳梁(大鉗子)、鉤状束などが多かったが、正常加齢において脳梁や鉤状束は記憶や実行機能と関連し、帯状束は記憶や情報処理速度と関連する報告がある。糖尿病患者では実行機能障害を伴うものが多いが、GA/HbA1c 高値が前視床放線と関連したことより、血糖変動が前視床放線の白質障害を誘発し、実行機能障害を引き起こす可能性が示唆された。

ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は症候性脳小血管病の代表的な疾患である。古典的な危険因子以外の危険因子として卵円孔開存に注目して、その意義を明らかにした卵円孔開存を合併したラクナ梗塞は高血圧など既知の危険因子の保有率が低かった。また再発が少ない傾向にあった。穿通枝の細動脈硬化とは別の機序で発症している例が含まれているものと考察した。

高血圧

自治医科大学の高血圧を合併した高齢心不全患者を対象に、身体的・精神認知的虚弱の評価、および心機能・神経体液性因子、マルチセンサー自由行動下血圧計による血行動態・身体活動、骨格筋・脳の状態を評価する。運動療法での介入を行い、これらの因子の改善度、身体的・精神認知的虚弱の改善に関わる因子を同定する。研究計画は平成 29 年 6 月に承認された。目標人数を 50 名に設定し患者登録中である。

心房細動

国立長寿医療研究センターでは、認知症全般に関するオレンジレジストリ研究システムを構築した。オレンジレジストリと、この班研究の基盤を応用した心房細動と脳小血管病に関する多施設共同研究プランをまとめ研究を開始した(レジストリデータに基づいた経口抗凝固薬を適切に選択するための研究: strawberry 研究)。倫理・利益相反委員会で 2017 年 3 月に承認され、UMIN へ登録(UMIN000025721)、症例登録システム、データベースを整備した。平成 29 年 7 月から患者登録を開始し約 60 名の同意を取得した。

2. バイオマーカーと脳小血管病との関連の解析

脈波

近年の研究結果から、加齢や高血圧以外にも、arterial stiffness が白質病変など脳小血管病のリスク因子となることを見出した。arterial stiffness は心血管イベントや脳卒中の危険因子になり、血管内皮障害が重要な役割を担うと考えられているが、本研究結果から、病態を説明する機序として「津波モデル」を論文として報告した。

脳磁気刺激

脳小血管病変と磁気刺激の指標である CMCT (central motor conduction time) の関連性を評価するため、40 歳以上で頭部 MRI を過去 1 年以内に実施し脳血管障害性変化が確認された東京女子医大の患者 138 人を解析した。頭部 MRI では、①白質病変は脳室周囲病変、深部皮質下白質病変に、②ラクナ梗塞、微小出血は重症度ごとに、③血管周囲腔は基底核および白質で分類して評価した。非症候性群では、CMCT と白質血管周囲腔数で統計学的に優位な関連を示したが、他の脳症血管病変との関連はなかった。また、白質血管周囲腔拡大と CMCT とで優位に相関した。血管周囲腔の拡大により錐体路を通る神経線維連絡の機械的な圧迫を生じ、脳卒中の既往があるとより明白に CMCT の延長に寄与する可能性が考えられた。

経頭蓋超音波ドップラー

経頭蓋超音波ドップラー (TCD) は頭蓋内血管の硬化の評価および脳血流動態の評価に有用である。杏林大学もの忘れセンター初診患者のうち MRI 画像上で大梗塞を認めない 81 名を対象に、初診時に認知機能検査 (MMSE) などに加えて TCD を行った。MMSE を従属変数に、年齢、性別、教育年数を共変量に含めた重回帰分析の結果、TCD 指標は認知機能低下や認知症の病型と関連した。また、転倒リスクスコアは大脳白質病変と相関した。今後、大脳白質病変、自律神経活動低下と老年症候群との関連について検討する。

3. MRI を用いた白質解析

国立長寿医療研究センターでは、もの忘れセンターの臨床データで大脳白質病変とフレイルとの関連を解析し、学会・論文発表した。コグニティブフレイルは、大脳白質病変が多いことが明らかになり、フレイルと認知障害の共通のメカニズムとして白質病変が関与している可能性が示唆された。

三重大学では脳画像と病理面から検討した。また、大脳白質病変の自動解析ソフトを開発した (頭部 MRI 画像の容積自動定量解析および頭部 MRI 画像と脳血流 SPECT 画像の fusion 画像作成を同時に自動施行できる診断補助ツールを用いた病態解析法)。脳アミロイド血管症の患者剖検脳を対象とし、3Tesla MRI による画像化技術の病理組織学的バリデーション研究を行った。3 Tesla MRI で脳アミロイド血管症 10 剖検脳について MRI 撮像を行い、信号異常部位を調べた。剖検脳をパラフィン包埋して切片とし、信号異常部位に一致する部位を組織化学的に同定した。T2*強調画像で検出される円形の低信号域は組織学的に小血管周囲の陳旧血腫や血管周囲のヘモジデリン陽性マクロファージの集簇に対応した。FLAIR 画像で検出される径 1 mm 以上の高信号域は、組織学的には CMI に対応し、しばしばその周囲にアミロイド β 陽性の変性血管を認めた。結果、3Tesla MRI による画像化技術による微小血管病変の検出法の妥当性が証明された。

杏林大学では自動解析ソフトによる大脳白質病変の定量評価で有用性を検証した。大脳白質病変定量性評価と脳体積、リスク因子との関連性を検証している。富士脳障害研究所付属病院の脳ドック受診者で、健常人 1047 名を解析した。脳体積は年齢と相関し、特にメタボリックシンドロームの指標である腹囲身長比、HbA1c での相関を示した。血圧の相関はみられたものの両者より弱かった。脳体積と大脳白質病変でも相関した。

D. 考察と結論

認知症の危険因子解明については、本班研究以外にも多種多様な研究グループでプロジェクトが展開されている。今回の研究計画では、脳血管障害を基盤にした認知症の発症機序の解明を目的にしており、心房細動や心不全などの循環器疾患、糖尿病など日常診療で接することが多い疾患を対象にしている。「患者の身近にありふれた疾患」を研究のターゲットにすることで、研究結果が迅速に国民の健康生活に資すると考えている。特に、今年度は大脳白質病変定量ソフトの開発と班研究での運用への道筋がついたことが大きな進展であった。本班会議は、多方面からの検討が特徴であるがゆえに、班全体で統合された研究結果を提示するのが難しいが、研究の目的にむけて少しずつ進捗していると考えている。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saji N, Tone S, Murotani K, Yagiya Y, Kimura K, Sakurai T. Cilostazol may decrease plasma inflammatory biomarkers in patients with recent small subcortical infarcts: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Jun;27(6):1639-1645.
2. Saji N, Sakurai T. Is gait speed a risk factor for dementia? *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Apr;17 Suppl 1:75-76.
3. Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Chen LK, Arai H. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. *Ageing Res Rev.* 2018 Jul;44:1-7.
4. Ogama N, Sakurai T, Saji N, Nakai T, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Frontal White Matter Hyperintensity is Associated with Verbal Aggressiveness in Elderly Women with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2018 Apr 11;8(1):138-150.
5. Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Hattori H, Bundo M, Ito K, Niida S, Sakurai T; MULNIAD study group. Decreased Glucose

Metabolism in Medial Prefrontal Areas is Associated with Nutritional Status in Patients with Prodromal and Early Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;60(1):225-233.

6. 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、鳥羽研二. V. II. 新たな視点・問題点 5. フレイル・サルコペニアと認知症. 実地診療のための最新認知症学 -検査・治療・予防・支援-. 株式会社日本臨牀社、p301-305, 2018.
7. 佐治直樹「認知症」シリーズ(No. 1) 認知症疾患医療センターと one stop service 医療 71(1) 37-40, 2017.
8. 佐治直樹、櫻井孝. 頸動脈狭窄と認知症. カレントセラピー. 2017, vol. 35 No. 4. P81.
9. 鈴木啓介、佐治直樹、渡辺 浩. HumanBridge で多施設参加の患者登録システムを構築し認知症研究の新たな基盤作りを推進. HOPE Vision. 2017 vol. 26, P8-9.

2. 学会発表

1. Saji N, Murotani K, Shimizu H, Uehara T, Kita Y, Toba K, Sakurai T. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. The 3rd European Stroke Organisation Conference 2017年5月16日. Prague.
2. 佐治直樹、櫻井孝、島田裕之、鈴木啓介 武田章敬、伊藤健吾、鳥羽研二. 【シンポジウム4】 認知症の先端的治療およびケアに向けた取り組み. -日本における認知症克服の取り組み- 第32回日本老年精神医学会. 平成29年6月15日. 名古屋.
3. 佐治直樹、櫻井孝、島田裕之、鈴木啓介 武田章敬、伊藤健吾、鳥羽研二. 【会長企画】 認知症、フレイルの生活機能評価の実践と研究応用. 多施設共同研究における高齢者総合機能評価の実践：オレンジレジストリ研究. 第59回日本老年医学会学術集会. 平成29年6月15日. 名古屋.
4. 佐治直樹、櫻井孝、鳥羽研二. 【シンポジウム】 なぜ、今脳小血管病が注目されているのか 「脳小血管病のサロゲートマーカー：脈波検査は有用か？」 第59回日本老年医学会学術集会. 平成29年6月15日. 名古屋.

G. 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