<原 著>

健常高齢者の大脳白質障害と知的機能、血圧の関連について

山下 一也 小林 祥泰 福田 準
小出 博己 岡田 和悟 恒松徳五郎

<要 約> 健常老人を対象に、MRI 上での白質障害と知的機能との関連について検討した。対象は老人会に所属し社会活動を活発にしている、脳疾患の既往がなくかつ神経学的に明らかな異常を認めない健常老人39名（64歳～85歳、平均年齢75.0歳、男性21名、女性18名）で、MRI（0.15Tesla）上、潜在性脳血管障害を有さないものを対象とした。白質障害の程度は、MRI にて、基底核及び側脳室体部を通る水平断 T_1 計算画像を撮影し、 T_1 値が400msec 以上の値をもつ白質の部位から側脳室辺縁までの距離を計測することにより、白質障害の範囲を定量化した。基底核を通るスライスでは側脳室前角からの距離を測定し、側脳室体部を通るスライスでは体部前方、中央部及び後部からの距離を測定し白質障害の指標とした。知的機能については長谷川式簡易知能スケール(HDS)、Kohs' block design test (Kohs' test) を用いて測定した。1) 前頭葉白質障害の範囲と年齢の関係では、加齢とともに白質障害の範囲が広がっていくことが示された。2) 白質障害の範囲と HDS および Kohs' test との間には有意な相関は認められなかった。3) 白質障害の範囲と血圧の関係では、前頭葉白質障害の範囲と平均血圧には有意な正相関がみられた。

すなわち、健常老人では、白質障害と知的機能とはあまり関連がみられなかったが、前頭葉白質障害と平均血圧とは何らかの関連がある可能性が示唆された。

Key words : 白質障害、知的機能、健常高齢者、MRI、血圧

結 言

対 象

近年、CT や MRI の普及に伴い、大脳白質病変の検出ができるようになり、大脳の白質障害が注目を浴びてきている。さらに最近では、瀰漫性白質血管障害 (diffuse vascular leukoencephalopathy)¹⁾ や leuko-araiosis²⁾ の概念が提唱されるに至り、特に、脳血管性痴呆では、大脳白質病変が重要な意義を持つことが指摘されている。また、健常高齢者においても、瀰漫性の白質病変をみることはまれではなく、これは脳室周囲、特に、側脳室前角周囲にしばしばみられる。しかし、いままでのところ、健常老人において、大脳の白質障害と知的機能、血圧の関連について詳細に検討した報告は少ない。今回、われわれは、MRI 上明らかな梗塞を持たない健常老人を対象に、MRI での白質障害と長谷川式簡易知能スケール (HDS)、Kohs' block design test (Kohs' test)、血圧との関連について検討したので報告する。

対象は島根医科大学と島根難病研究所が行っている地域健診受診者の中から、近隣の老人会に所属し社会的に活発で、脳疾患の既往がなく、自他覚症状を有さず内科の一般身体所見および神経学的に明らかな異常を認めず、MRI（0.15Tesla, MRT-15, Toshiba）上潜在性脳血管障害を有さない健常老人39名（64歳～85歳、平均年齢75.0歳、男性21名、女性18名）とした。このうち男性5名、女性6名が高血圧にて内服治療中であるが、現在ほぼ血圧の管理は良好である。その他糖尿病、高脂血症などの既往歴は全員認められなかった。

方 法

1. 大脳白質障害の程度

MRI にて、基底核及び側脳室体部を通る水平断 T_1 計算画像を撮影した。Fukuda らの方法³⁾にて、図1のように、 T_1 値が400msec 以上の値をもつ白質の部位から側脳室辺縁までの距離を計測することにより、白質障害の範囲を定量化した（正常と思われる白質 T_1 値は

K. Yamashita, S. Kobayashi, H. Fukuda, H. Koide,
K. Okada, T. Tsunematsu : 島根医科大学第三内科
受付日 : 1990. 10. 25, 採用日 : 1991. 2. 14

図1 白質障害の程度は、基底核及び側脳室体部を通るMRI水平断T₁計算画像にて、図のように、T₁値が400msec以上の値をもつ白質の部位から側脳室辺縁までの距離を計測することにより、白質障害の範囲を定量化した。図のNo. 1~4の合計を前頭葉白質障害の程度の指標とし、1~8まですべての測定値の合計を全白質障害の指標とした。

300msec以下であり、T₁値が400msec以上の部位はほぼT₂強調画像におけるhigh intensity areaに相当する。基底核を通るスライスでは側脳室前角からの距離を測定し、側脳室体部を通るスライスでは体部前方、中央部及び後部からの距離を測定した。以上8カ所の測定値のうち1~4の合計を大脳の前方部分(前頭葉)における白質障害の程度の指標とし、また1~8まですべての合計を白質障害の程度の指標とした。

2. 知的機能

言語性知能はHDSで、動作性知能はKohs' testにて評価した。

3. 血圧測定

血圧は健診受診時に安静仰臥位にて測定し、平均血圧を算出した。

統計処理は、Student t testを用いた。

結 果

1) 白質障害の範囲と年齢の関係(図2)

加齢とともに前頭葉白質障害の範囲が広がっていくことが示された($r=0.34$, $p<0.05$)。しかし、年齢と全白質障害の範囲とは有意な相関は認められなかった。

2) 白質障害の範囲と知的機能(図3)

白質障害の範囲とHDS, Kohs' testとは有意な相関が認められなかった。

3) 白質障害の範囲と血圧の関係(図4)

図2 白質障害の範囲と年齢の関係。加齢とともに前頭葉白質障害の範囲が広がっていくことが示された。(N.S.: no significant difference)

前頭葉白質障害の範囲と平均血圧とは有意な相関を示し($r=0.38$, $p<0.02$)、また、全白質障害の範囲と平均血圧は相関の傾向がみられた($r=0.30$, $0.5<p<$

図3 白質障害の範囲と長谷川式簡易知能スケール, Kohs' block design test との関係。白質障害の範囲と長谷川式簡易知能スケール, Kohs' block design test との間には有意な相関がみられなかった。

1.0)。

考 察

Binswanger は脳血管性痴呆の亜型として、大脳白質の瀰漫性脱髄を主要所見とする病態を記載した⁴⁾。しかし、病理学的記載も極めて簡単であったため、その病態についての独立性については問題を残し、Binswanger 病では lacune を高率に合併するとの報告⁵⁾や多発梗塞性痴呆と同一のものとする報告⁶⁾もなされている。最近、これら白質障害を東儀ら¹⁾、Hachinski ら²⁾はそれぞれ瀰漫性白質血管障害 (Diffuse vascular leukoencephalopathy), leuko-araiosis と呼ぶことを提唱している。しかし、Tomonaga ら⁶⁾の剖検例での検討では、大脳白質の不全軟化は高齢者で無症状の例でも多くみられ、Binswanger 病にみられるような変化そのものは、高齢者では特異な病態ではないとしている。さらに、MRI 上において、健常老人の20~30%に白質障害がみられるという報告⁷⁾もあり、白質障害が高齢者ではけっしてまれではないということがいわれている。

MRI の T₂強調画像において、脳室周囲の白質の high intensity は、必ずしも CT 上みられる白質の瀰漫性の低吸収域と一致するとは限らないが、病理学的所見との対比については、これまでいくつかの報告がなされている。Awad ら⁸⁾は、神経学的な原因以外で死亡した患者の剖検例の検討で、MRI 上の皮質下病変に相当する部位は病理学的に、血管周囲腔の拡大、動脈硬化、血管拡張、état criblé がみられ、gliosis や小梗塞が散在性に認められていたと報告している。また、Marshall ら⁹⁾も同様に、MRI 上の脳室周囲の high intensity は剖検例との対比で、深部白質の梗塞や gliosis などであったとしている。今回われわれの検討した T₁計算画像での白質障害の範囲は、脳室周囲の脳梗塞巣が含まれている可能性があるにはしても、健常成人では Hachinski ら²⁾の提唱している leuko-araiosis とほぼ同一と考えられ、同様の病理像がみられるものと予想される。

画像上でも大脳白質の加齢性変化を検討した報告がなされており、健常成人においては、加齢とともに特に高齢では、深部白質あるいは灰白質の CT 値が低下

図4 白質障害の範囲と血圧の関係。前頭葉白質障害の範囲と平均血圧とは有意な正相関がみられた。

したり¹⁰⁾、白質線維束が減少する¹¹⁾とされている。今回のわれわれの結果でも、健常成人において、加齢とともに特に前頭葉白質の障害が進行することが示唆された。

白質障害が知的機能にどのような影響を与えるかは、血管性痴呆や Alzheimer 型痴呆などではすでに多くの検討がなされているが、健常成人については報告が少ない。Kobari ら¹²⁾は、健常成人での、CT 上 leuko-araiosis の有無でみた検討では、leuko-araiosis と関係するのは年齢と脳萎縮であり、Cognitive capacity screening examination でみた認知機能については関連を認めないと報告している。今回のわれわれの検討では、白質障害の程度を MRI の T₁ 計算画像上で定量化し、知的機能の評価に言語性には HDS を、動作性には Kohs' test を用いたが、白質障害とこれら HDS, Kohs' test には有意の相関がみられなかった。すなわち、健常成人では、白質障害の程度と知的機能との間にはあまり関連を認めないと思われる。

白質障害の原因としては、いくつかの因子が検討され、年齢、脳卒中の既往があること、高血圧、糖尿病、喫煙、高脂血症および心疾患などが重要とされている¹³⁾。また、小林ら¹⁴⁾は、Binswanger 病以外の血管性痴呆の白質障害の程度と血圧、ことに拡張期血圧と有意な相関が認められたことを報告している。今回のわれわれの健常人の検討でも、前頭葉白質障害の程度と血圧との間には有意な相関が得られた。Ishii ら¹⁵⁾によると、脳血管性痴呆では前頭葉症状を呈することが多く、これは前頭葉白質の不全軟化が起因しているとしている。すなわち、前頭葉への連合線維の障害がおこるものと思われ、前頭葉白質障害の進展予防は極めて重要であるが、白質障害、特に前頭葉の白質障害には血圧に関連している可能性があることが今回の検討で示唆された。しかし、白質障害と血圧の関係については単純なものではなく、随時血圧よりも血圧の変動、過去の血圧および夜間の低血圧などとの関連についての議論があり、血圧管理の問題に関しては今後さらに検討を要する。

謝辞：稿を終えるにあたり、御協力を頂いた島根難病研究所の皆様へ深謝します。

文 献

- 1) 東儀英夫, 佐々木一裕, 千葉健一, 田村乾一, 木村文祥, 木村宗孝: 脳血管痴呆—その病理と成因—. 日本臨床 43 : 1442—1449, 1985.
- 2) Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leuko-araiosis. Arch Neurol 44 : 21—23, 1987.
- 3) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T: Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. Stroke 21 : 1143—1149, 1990.
- 4) Binswanger O: Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl Klin Wochenschr 31 : 1103—1105, 1137—1139, 1180—1186, 1894.
- 5) Babikian V, Ropper AH: Binswanger's disease: A review. Stroke 18 : 2—12, 1987.
- 6) Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohogi H, Kameyama M: Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. J Am Geriatr Soc 30 : 524—529, 1982.
- 7) Kirkpatrick JB, Hayman LA: White-matter

- lesions in MR imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: Possible pathologic basis. *Neuroradiology* 162 : 509—511, 1987.
- 8) Awad JA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA : Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Post-mortem pathological correlations. *Stroke* 17 : 1090—1097, 1986.
 - 9) Marshall VG, Bradley WG, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH : Deep white matter infarction: Correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 167 : 517—522, 1988.
 - 10) Fukuda H, Kobayashi S, Koide H, Yamaguchi S, Okada K, Shimode K, Tsunematsu T, Komatsu A : Age-related changes in cerebral white matter measured by computed cranial tomography. *Comp Medical Imaging Graphics* 14 : 79—84, 1990.
 - 11) 吉井文均, Duara R : 磁気共鳴画像による大脳白質線維束の計測. *臨床神経* 29 : 513—516, 1989.
 - 12) Kobari M, Meyer JS, Ichijo M : Leuko-araiosis, cerebral atrophy, and cerebral perfusion in normal aging. *Arch Neurol* 47 : 161—165, 1990.
 - 13) Lechner H, Schmidt R, Bertha G, Justich E, Offenbacher H, Schneider G : Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 19 : 263—265, 1988.
 - 14) 小林祥泰, 福田 準, 岡田和悟, 山口修平, 小出博己, 須山信夫, 卜蔵浩和, 恒松徳五郎 : 穿通枝領域多発性梗塞における白質障害と血圧及び知的機能との関連. 厚生省痴呆疾患対策調査研究費, 平成元年度研究報告書, 【3】痴呆疾患の治療法開発に関する研究, p111—120, 1990.
 - 15) Ishii N, Nishihara Y, Imamura T : Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? *Neurology* 36 : 340—345, 1986.

Abstract

The Relationship between Cerebral White Matter Changes, Mental Function and Blood Pressure in Normal Elderly

Kazuya Yamashita, Shotai Kobayashi, Hitoshi Fukuda, Hiromi Koide,
Kazunori Okada and Tokugoro Tsunematsu

The authors examined the relationship between cerebral white matter changes and mental function, blood pressure in 39 neurologically normal aged (21 males, 18 females, mean age 75.0 years) who had no latent lesions on MRI images. The severity of cerebral white matter changes was estimated by T₁ value images on MRI and was measured in the bilateral frontal lobe on an axial slice at the level of the basal ganglia and in the bilateral anterior, middle, and posterior portions on axial slices at the level of the body of the lateral ventricle (Figure 1). Mental function was measured by the Hasegawa's dementia rating scale (HDS) and Kohs'

block design test (Kohs' test). The severity of cerebral frontal white matter changes increased significantly with age ($p < 0.05$) (Figure 2). However there was no significant correlation between the severity of cerebral white matter changes and HDS, Kohs' test (Figure 3). The severity of frontal white matter changes correlated with the mean arterial blood pressure ($p < 0.02$) (Figure 4). These results suggest that the severity of cerebral white matter changes is not related with mental function in the normal elderly, and that the severity of frontal white matter lesions is related with mean arterial blood pressure.

key words: *cerebral white matter changes, mental function, normal aged, MRI, blood pressure*

(*Jpn J Geriatr* 28: 546—550, 1991)

Third Division of Internal Medicine, Shimane Medical University