脳の老化と無症候性脳血管障害

小林 祥泰

Key words：無症候性脳血管障害，認知機能，社会的活動性，前頭葉機能，脳卒中危険因子

(日老医誌 2004；41：496—499)

はじめに

脳の老化は従来，神経細胞の老化すなわち減少が主体のように考えられていたが，MRIの普及に伴って無症候性脳血管障害が加齢と共に増加することが明らかとなり，大脳白質障害などによる神経ネットワーク機能の障害が注目されるようになった。このような障害で最も生じやすいのは記憶よりも前頭前野機能障害である。かつては無症候性脳血管障害を考慮しないで，一律に加齢と共に認知機能は低下するというデータが報告されていたが，無症候性脳血管障害の有無で脳の老化度が大きく異なることが最近明らかにされつつある。ここでは最近の大規模コホート研究結果に，筆者らが長年追跡調査を行ってきた脳ドック等の結果も加えてまとめてみたい。

無症候性脳血管障害は脳卒中の高危険群

脳の老化の個人差を考える上で最も重要なものの一つは無症候性脳血管障害の有無である。なぜならそれが脳卒中発症の危険因子であるだけでなく認知機能低下に関与しているからである。最近のRotterdam Scan Study¹⁾によると，1,077例の成人を平均4.2年追跡調査した結果，56例（6%）が脳卒中を発症し，無症候性脳梗塞がある群では，ない群に比べて5倍も脳卒中の発症頻度が高く，脳卒中の独立した危険因子であるとしている（ハザード比3.9，95%信頼区間2.3～6.8）。また脳室周囲高信号域（PVH）や大脳の深部白質病変の高度なものも脳卒中の危険因子であると報告している（PVHのハザード比4.7，95%信頼区間2.0～11.2。大脳深部白質病変のハザード比3.6，95%信頼区間1.4～9.2）。無症候性脳梗塞に関しては筆者ら²⁾がすでに脳ドックの追跡調査で報

告した結果と一致している。その後の筆者らの検討³⁾ではRotterdam Scan Studyと同様，PVHが強い関与を示し，また深部白質病変も軽度ながら有意に関与していることが明らかになった。延原ら⁴⁾は外来，入院患者でCT上ラクナ梗塞を認めた267例について，平均6年間の追跡調査を行い，脳卒中発症頻度を検討したところ，無症候性脳梗塞群（143例）で脳梗塞9例，脳出血2例（年間脳卒中発症率1.73%）の発症があり，症候性脳梗塞群（124例）では脳梗塞10例，脳出血6例（年間発症率2.53%）であったが，無症候性脳梗塞群のうち高血圧などの危険因子を有さない群では脳卒中の発症はみられず，逆に危険因子を有する群では年間脳卒中発症率は2.78%と症候性脳梗塞群と同等であったことから，無症候性脳梗塞の有無だけでなく危険因子の関与が予後に大きく関与しているとしている。筆者らの追跡調査³⁾でも，図1のように同じ無症候性脳梗塞でも高血圧と脳卒中家族歴をすべて有する群では脳卒中発症率が3倍以上に上昇することが明らかになっている。

筆者らは1988年にMRIによる脳ドックを開設し⁵⁾，1992年から予後調査を継続して行ってきた。2002年度は3,038例の受診者のうち2,793例（初回受診時平均年齢58歳）が追跡調査可能であり，追跡期間は最長14年，平均5.6年であった。脳卒中発症は65例で内訳は，脳梗塞60例，脳出血14例，TIA11例，くも膜下出血10例，その他1例であった。脳卒中発症の危険は症候性脳梗塞群で最も高く，無症候性脳梗塞群は症候性脳梗塞群と脳梗塞なし群の中間であり，脳梗塞なし群より有意に高率であった。またPVHと大脳深部白質病変も高度になれば脳卒中の発症率が有意に増加する事が示された。

無症候性脳血管障害は

アルツハイマー型痴呆の高危険群？

またRotterdam Scan Study⁶⁾で無症候性脳梗塞有り群では年，性，教育歴，MRI所見を調整しても痴呆にな

図1 高血圧、脳卒中家族歴と無症候性脳梗塞の有無でみた脳ドック受診者における脳卒中発症頻度の比較
これら3つを有する群で明らかに発症頻度が高いことを示す。

るオッズ比は2.03 (0.91~4.55) と、脳室周囲高信号域の1.47 (0.92~2.35)、深部白質病変の0.92 (0.65~1.29) に比し、明らかに有意な痴呆の危険因子であったとされている。この結果で無症候性脳梗塞は、それが無いものに比べて2倍以上痴呆になる危険が高いとしている点は注目すべき点である。しかし、痴呆発症例30例中26例が血管性痴呆でなくアルツハイマー型痴呆であることが問題になる。これは基礎にある潜在性アルツハイマー型痴呆性変化が血管病変により促進され顕在化が早まったものと推測されるが詳細については今後の検討が必要であろう。ちなみに筆者ら⁷⁾の地域高齢者の6~9年の追跡調査では、例数は少ないが社会的不活発群 (n=22) で無症候性脳梗塞が多く、社会的活発群 (n=46) に比し痴呆発症率が27%対7%と有意に高率であった。また、MRIを検査出来た例では、痴呆の病型は前者で血管性痴呆が多く、後者でアルツハイマー型痴呆が多かった。少数例の検討ではあるが、欧米と日本では無症候性脳血管障害の痴呆に与える影響が異なる可能性を示唆している。

無症候性脳梗塞と認知機能

無症候性脳梗塞が認知機能に影響を与えるかどうかについては認知機能の検査方法や対象の背景が異なることもあり議論の多いところである。欧米では白質の不規則

に癒合する病変と認知機能の間に有意な関連があることや、健常者の大脳白質病変がとくにスピードを要求される認知機能低下に関与していることが報告されている。筆者らの脳ドックの健常成人における検討でも、無症候性脳梗塞の有無で岡部式簡易知能尺度 (Wechsler memory scaleの改変短縮版)、前頭葉機能も含まれる動作性知能検査であるKohs' Block Design Testの成績を比較すると一応有意差は出るものの、年齢を加えて多変量解析を行うとその差は消失した。しかし、脳室周囲高信号域 (PVH) の程度との関係を見ると年齢を加味しても有意な影響を認めた。無症候性脳梗塞とPVHの合併は約60%にみられるが、認知機能に関しては小さなラクナ様病変よりも白質障害がより強く関係している可能性が考えられる。図2のようにPVHの明らかな群ではKohs' IQと年齢の間に有意の負相関が認められた。すなわち、無症候性脳梗塞やPVHの存在は脳動脈硬化 (脳の老化) が進展していることの一つの指標であり、認知機能の加齢性低下を促進していることを示しているが、その影響はやはり白質障害の方が大きいものと考えられる⁸⁾。

無症候性脳血管障害の経年的悪化と認知機能

筆者らは1982年から地域健常高齢者の脳検診を3年ごとに継続してきた。そのうち3年から9年追跡し得た

(Kohs' Block Design Test)

図2 脳ドック受診健常者におけるPVHの有無でみたKohs' IQと年齢の相関
PVHなし群ではKohs' IQの加齢性変化はないが、PVH有り群では有意な加齢性変化を認める。

262例についてMRI所見を比較し、無症候性脳血管障害の有無とその悪化の有無で3群に分類し認知機能の経年変化を検討した⁹⁾¹⁰⁾。その結果、無症候性脳梗塞出現または増加群およびPVH増加群では言語性認知機能の指標である岡部式簡易知的評価尺度スコアが3年、6年、9年と経年的に有意に低下した。また、143例におけるWisconsin card sorting testの達成カテゴリー数は無症候性脳梗塞不変群と増加群で梗塞なし群に比し有意な経年的低下を示した。すなわち、無症候性脳血管障害の潜在性増悪は加齢性認知機能低下の促進因子になっていることが示された。

脳の老化とライフスタイル

我々は脳の老化とライフスタイルの関係について、地域在住高齢者の縦断的検討を行い、社会的活動性の高い高齢者では認知機能、脳血流の低下が軽度であることを報告してきた¹¹⁾。さらに戦略に頭を使い、闘争心をかき立てるゲートボール(GB)が脳の老化予防に有用である可能性に注目し、GB愛好高齢者におけるMRI上の無症候性脳血管障害および認知機能等について検討を行った結果を示す¹²⁾。対象はGB愛好健常高齢者(GB群)54名(男性31名、女性23名)、平均74±6歳(64~84歳)である。対照群として社会的にやや不活発とみなされる老人ホーム在住の健常高齢者21名(男性7名、女性14名)、平均77±5歳(68~85歳)を選んだ。SDSはGB群ではホーム群に比し有意に抑うつ度が低

図3 ゲートボール群(GB群)と老人ホーム群における認知機能の比較
岡部スコア、Kohs' IQ共にGB群で有意に高いことを示す。

かった。Moralの自覚的満足度についてみると前者で有意に満足度が高かった。岡部スコアはGB群でホーム群に比して有意に高値であり、Kohs' IQでも前者が有意に高値であった(図3)。認知機能については加齢による影響を考慮する必要があるため、両群間に年齢差があるため、年齢を加味した重回帰分析を行った。その結果、岡部スコアに対しては年齢は有意の因子ではなく両群間の

差のみが有意であった。Kohs' IQ に対しても同様であった。

MRI 上の無症候性脳梗塞の頻度は GB 群で 33%, ホーム群で 35% と両群間に有意差を認めなかった。しかし, PVH についてみると, 前者で PVH2 度が 24%, 3~4 度が 8% であったのに比し, 後者では各々 60%, 20% と有意に白質障害の頻度が高率であった。すなわち, ゲートボールを熱心に行っている高齢者では比較的不活発な老人ホームの健常高齢者に比して, 言語性認知機能, 動作性認知機能共に明らかに優れていた。認知機能や運動能力の差は MRI でみた脳の形態学的変化にも現れており, 無症候性脳梗塞の頻度には差がなかったが, 老人ホーム群では認知機能や歩行障害に関係するとされる大脳白質障害の程度が有意に高度であった。両群間に白質障害の危険因子とされる高血圧頻度に差がなく, 両群間にみられた白質障害の差にはライフスタイルが関与している可能性が推測される。

文 献

- 1) Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, et al.: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam scan study. *Stroke* 2003; 34: 1126—1129.
- 2) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al.: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932—1939.
- 3) 小林祥泰: 無症候性脳梗塞の臨床的意義。神経研究の進歩 2001; 45: 450—460.
- 4) 延岡幸嗣, 西丸雄也: 無症候性脳梗塞の長期予後。脳卒中 1996; 18: 302—309.
- 5) Kobayashi S, Okada K, Yamashita K, et al.: Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relationship to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* 1991; 22: 1379—1383.
- 6) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al.: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215—1222.
- 7) 小林祥泰, 山口修平, 岡田和悟, 木谷光博, 小出博己, 山下一也ほか: 社会的活動性の異なる高齢者群の痴呆発現に関する prospective study. 日本老年医学会雑誌 1994; 31: 293—298.
- 8) 小林祥泰: 無症候性脳血管障害: 近縁疾患の診断と治療; 脳血管性痴呆。日本内科学会雑誌 1997; 86: 75—78.
- 9) Yamaguchi S, Kobayashi S, Okada K, et al.: Cognitive decline associated with worsening of white matter lesions; A 6-year follow-up study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1996; 6 (suppl. 1): 106—109.
- 10) 卜蔵浩和, 小林祥泰, 山口修平ほか: 無症候性脳血管障害の増悪と認知機能およびうつ状態・意欲低下; 健常成人における長期追跡研究。第 13 回日本脳ドック学会抄録, 2004.
- 11) 小林祥泰, 山口修平, 勝部知子ほか: 正常高齢者の脳循環, 大脳機能に及ぼす社会的環境因子の影響。脳卒中 1983; 5: 338—346.
- 12) 小林祥泰: ゲートボールと脳機能についての研究。中山隼雄科学技術財団リポート 4 号: 35, 1996.