

—研究助成報告書—

無症候性脳病変とその危険因子の検討：検診データからの解析

一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北福島病院 脳神経外科

研究代表者：佐藤光夫

研究協力者：生沼雅博、仲野雅幸、浅利 潤

連絡先：〒960-2102 福島市荒井北三丁目 1-13

財団法人脳神経疾患研究所附属南東北福島病院 脳神経外科

佐藤 光夫

Tel:024-593-5100 e-mail:m-sato@f-str.jp

【はじめに】

脳検診の受診者の主な関心は、脳卒中と軽度認知症の早期発見とその予防であり、そのためには Magnetic resonance imaging (MRI) による詳細な画像検査と危険因子の検索は必須である。われわれは当院での MRI 撮像法を増やし、脳検診体制を充実させることにより、様々な無症候性脳病変の診断率の向上に寄与したことを検証し、それを報告した¹⁾。

脳検診の MRI にて検出できる無症候性脳病変の代表的なものに、無症候性脳梗塞(ラクナ梗塞と皮質梗塞)、無症候性微小出血、無症候性大脳深部白質病変 (white matter hyperintensity: WMH)、脳萎縮がある。また、同時に magnetic resonance angiography (MRA) の撮像により血管病変として無症候性頸部、あるいは主幹動脈狭窄、無症候性未破裂脳動脈瘤が検出されることがある²⁾。これらの画像上の進展は将来の脳卒中や認知機能低下に関連することが示唆されており、その危険因子の管理は予防医学の観点からも極めて重要である。

無症候性脳病変は症候性の脳血管疾患をすでに有する母集団では詳細な検討はされているものの、脳検診レベルでの疫学的な発症頻度、危険因子との関連性に関する報告は未だ少ない^{3, 4)}。そこで今回、われわれは当院で脳検診を受けた受診者を対象に上述した無症候性の 8 疾患に対し、年齢、性別、喫煙、飲酒、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎障害との関連性について検討したので、ここに報告する。

【対象と方法】

平成 27 年 1 月から同年 12 月までの 1 年間に当院で MRI による脳検診を受け、その際に企業検診や市民検診などにより、血液、尿検査を受けた検診者 182 名

(男性 147 名、女性 35 名) を対象とした。年齢は 31~82 歳で平均年齢 55.2 歳であった。10 歳毎の年代別では 30 歳代 7 名 (3.8%)、40 歳代 44 名 (24.2%)、50 歳代 66 名 (36.3%)、60 歳代 55 名 (30.2%)、70 歳代 8 名 (4.4%)、80 歳代 2 名 (1.1%) という年齢構成であった。

MRI 検査に用いた機種は GE 社製 SIGNA Infinity Excite (1.5 テスラ) である。MRI 検査の撮像法は T1 強調画像 (coronal image)、T2 強調画像 (axial image)、fluid-attenuated inversion recovery 画像 (axial image)、T2 スター強調画像 (axial) の 4 種類で、MRA 検査の撮像法は動脈血流による信号増強効果を利用した time-of-flight 法を用いた。MRA の撮影条件は TR: 40 msec、TE: 2.3 msec、flip angle: 25°、FOV: 20 cm、slice thickness: 1.0 mm、scan time: 3.5 分、matrix: 288×160、slab: 10.5cm である。初期観察は maximum intensity projection 画像で行い、未破裂脳動脈瘤が疑わしい場合にはさらに surface rendering 法による three-dimensional MRA を作成し、大きさ、bleb の有無、周囲血管との関係など詳細な検討を行った⁵⁾。

今回の検討項目は 1) 無症候性脳梗塞 (皮質梗塞及びラクナ梗塞)、微小脳出血、WMH、脳萎縮、頸部頸動脈と頭蓋内主幹動脈の狭窄・閉塞、未破裂脳動脈瘤の有無についてと、2) 上記無症候性脳病変に対する年齢、性別、喫煙、飲酒、肥満、血圧値、血糖値 (Hemoglobin A1c: HgA1c 含む)、脂質代謝 (総コレステロール、High-density lipoprotein cholesterol: HDL-コレステロール、Low-density lipoprotein cholesterol: LDL-コレステロール、中性脂肪)、尿酸値、腎機能 (クレアチニン値)、尿たんぱくの有無との関連性についてである。これらに対し、各種の統計学的解析を行い、無症候性脳病変とその危険因子の有無を検討した。

【結 果】

- 1) 受診時の随時血圧測定(140/90 mmHg 以上を高血圧とする)と体重測定 (body mass index 25%以上を肥満とする) 及び受診者の申告による危険因子の有病者数とその頻度は、高血圧 65 名(35.7%)、喫煙 46 名(25.3%)、肥満 44 名(24.2%)、脂質異常症 25 名(13.7%)、糖尿病 20 名(11.0%)の順であった。
- 2) MRI で検出された無症候性病変は WMH が 25 名(13.7%)と最も多く、次いでラクナ梗塞と脳萎縮が各々9名(4.9%)であった。以降は微小脳出血4名(2.2%)、皮質梗塞 2 名(1.1%)の順であった(図 1)。一方、MRA で検出されたのは、頭蓋内主幹動脈の狭窄と未破裂脳動脈瘤が各々4 名(2.2%)、頸部頸動脈狭窄 1 名(0.5%)であった(図 2)。
- 3) 各種測定値の平均は収縮期血圧 121.6 mmHg、拡張期血圧 72.0 mmHg、総コレステロール 205.3 mg/dl、HDL-コレステロール 60.1 mg/dl、LDL-コレステロール 126.9 mg/dl、中性脂肪 143.6 mg/dl、随時血糖値 107.9 mg/dl、H_gA_{1c} 6.0%、尿酸値 5.8mg/dl、クレアチニン値 0.79mg/dl であった(表 1)。また、尿たんぱく異常者は 35 名(19.2%) (内訳は± : 30 名、+ : 4 名、++ : 1 名)であった。
- 4) MRI & MRA で観察された上記異常所見と各種測定値における平均値との相関を検討した。まず、収縮期血圧値では微小脳出血ありの受診者(平均収縮期圧 131.5 mmHg)は異常なしの受診者(平均収縮期圧 121.5 mmHg)に比べ有意に高かったが、拡張期圧では相関はみられなかった(表 2)。総コレステロールでは異常の有無で関連はなかった。中性脂肪では全項目で異常ありの受診者の方が異常なしの受診者より低値であり、特に皮質梗塞、頸動脈狭窄、脳動脈狭窄ではその傾向が顕著であったが、有意差はみられなかった(表 3)。HDL-コレステロールでは皮質梗塞と脳萎縮ありの受診者ではない受診者に比べ高い傾向にあったが、

有意差はみられなかった。LDL-コレステロールでは皮質梗塞ありの受診者はなしの受診者より低い傾向にあり、一方、脳動脈瘤では異常ありの受診者のほうが異常なしの受診者より高い傾向にあったが、有意差はなかった（表 4）。血糖値と HgA1c ではともにラクナ梗塞と微小脳出血で異常ありの受診者の方が異常なしの受診者より傾向はあったが、有意差はなかった（表 5）。尿酸値とクレアチニン値に関しては、いずれの異常所見との相関はなかった（表 6）。尿たんぱくは頸動脈狭窄と脳動脈瘤を有する受診者では検出されなく、検出された受診者においてもその他 6 項目の異常所見との相関はなかった（表 7）。

【考 察】

当院では 1997 年 10 月から脳検診をスタートさせたが、その内容は問診（脳卒中を含めた既往歴、家族歴、生活歴、飲酒や喫煙などの嗜好歴など）と血圧・脈拍測定、体重測定を行い、頭部 MRI 診断（T2 強調画像の axial 像）と頭部・頸部の MRA 診断のみを行ってきた。われわれはこの検査で主に無症候性脳梗塞や脳腫瘍、脳萎縮、頸部や脳主幹動脈の狭窄や未破裂脳動脈瘤の検出を主な目的としてきた。さらに近年、WMH は特に高度な脳室周囲高信号域を有する例は脳卒中発症の高危険群であること、さらに認知機能や前頭葉機能低下をきたす可能性が指摘され、その臨床的意義の理解が急速に進歩した⁴⁾。この診断には T2 強調画像に加え、FLAIR 画像の重要性が増しており、当院でも新たに検診画像に組み入れた。また、無症候性微小出血は大脳白質病変、無症候性ラクナ梗塞と同じく、脳細動脈レベルのリポヒアリノーシスに起因する病変で、脳出血のみならず虚血性脳卒中の危険因子と最近では考えられるようになり、注目を集めている⁷⁾。この診断には T2 スター画像が最適であり、われわれも新たに検診画像に組み入れた。平成 25 年度に報告した当院のデータでは脳検診上の有病率は

WMH 11.6%、脳萎縮 5.4%、無症候性脳梗塞 3.4%、無症候性の頸部、及び脳主幹動脈狭窄 2.8%、無症候性脳動脈瘤 1.2%であったが¹⁾、今回の検討でも有病率は WMH の頻度が最も高く、次いで脳梗塞、脳萎縮、血管狭窄の順に有病率が高く、前回同様の傾向にあった。

今回の検討では、新たに血液・尿検査を施行した患者を対象に測定した項目での危険因子の検討を行った。有病者が1~2名という項目もあり、有意差検定は施行できない項目もあったが、唯一、微小脳出血において所見ありが所見なしより収縮期血圧が高いという結果が得られた。しかし、その中央値はいわゆる高血圧の範疇ではないが、この結果は微小脳出血を有する受診者ではさらに徹底した血圧管理が必要であるというメッセージを出されたと我々は認識している。

有病者が比較的多い無症候性脳梗塞と WMH は共に脳小血管病 (small vessel disease) が基盤となっており、脳卒中発症の危険因子の一つである。欧米の大規模コホート研究⁷⁾やわが国の脳ドックのデータ⁸⁾でも無症候性脳梗塞のある人の脳卒中発症リスクのハザード比は3.7~4倍と報告されている。もちろん、無症候性脳梗塞、脳卒中のいずれも加齢および高血圧が重大な危険因子であるが、年齢や血圧と独立して無症候性脳梗塞が脳卒中の危険因子であることを示している。一方、WMH では無症候性脳梗塞よりも低いものの、やはり脳卒中発症の独立した危険因子である (ハザード比 2.7~3.6)。また、近年は虚血性脳卒中発症患者の ADL 予後や転倒リスクにも関連性があるとされる。微小脳出血は症候性脳出血および脳梗塞の重要な危険因子とされる。Bokura, et al によると微小脳出血は脳出血 (ハザード比 56.9) と脳梗塞 (ハザード比 3.9) の独立した危険因子であることを報告している⁶⁾。以上より、微小脳出血を有する場合は脳出血の危険性が増すことから、特に収縮期血圧のコントロールを積極的に行い、

抗血小板剤の投与は慎重に行うべきと考える。

【まとめ】

脳検診において無症候性脳病変の有無を検討し、その危険因子を把握するとともに認知機能障害をスクリーニングすることは、脳卒中の予知予防だけでなく認知症の早期発見や予防にも役立つ可能性がある。

我々が診療圏としている福島県の県北地区の50歳代以降の住民では無症候性脳梗塞、未破裂脳動脈瘤、頸部・頭蓋内主幹動脈狭窄所見より、WMHと脳萎縮の有病率が高く、今後は症候性の脳出血・脳梗塞、認知障害のリスクファクターとして、治療介入が必要になる可能性がある。

【謝 辞】

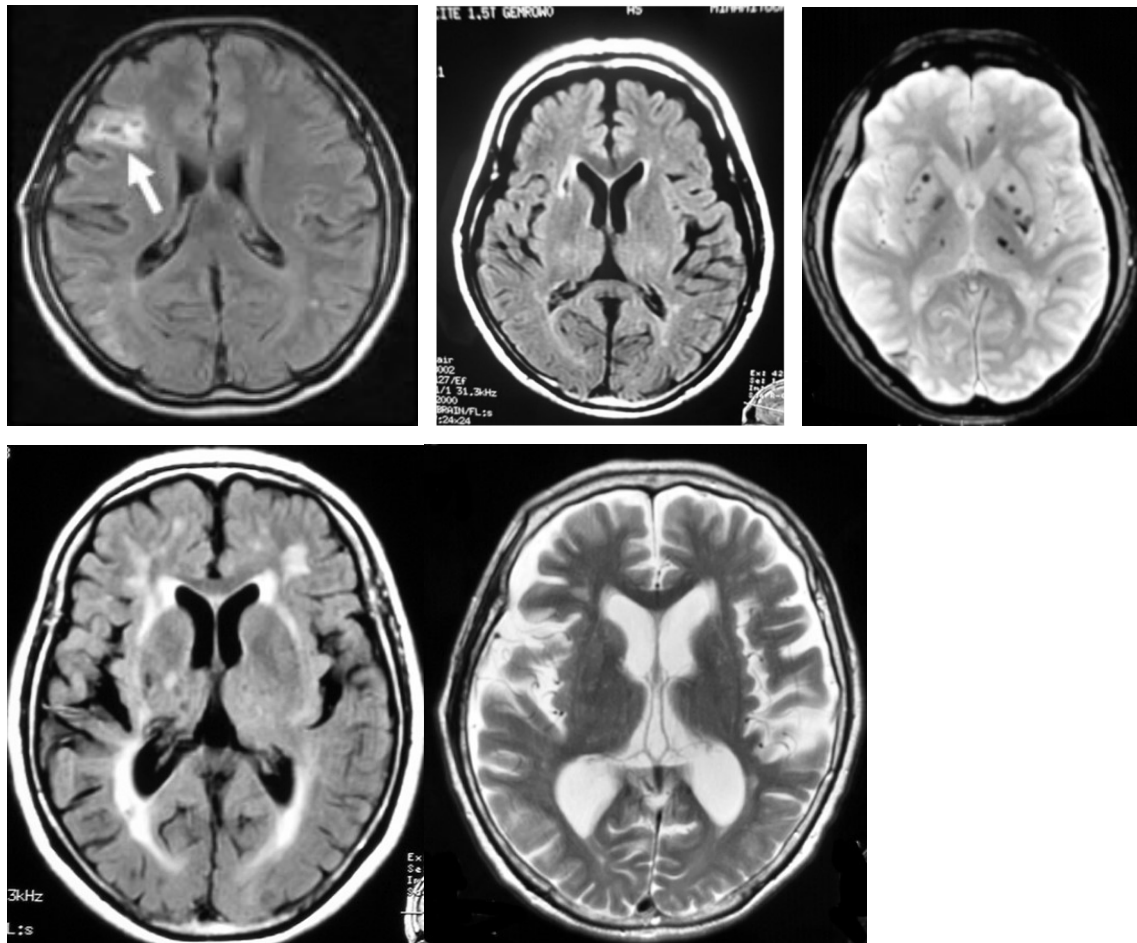
本研究は、公益財団法人福島県労働保健センターの平成26年度産業医学・産業保健調査研究助成によって行われた。

【文 献】

- 1) 佐藤光夫、生沼雅博、仲野雅幸、他：脳検診の現状分析と検診精度向上のための取り組みについて、公益財団法人福島県労働保健センター平成25年度事業報告、pp79-86、2014
- 2) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編：脳ドックのガイドライン2014改訂版・第4版、響文社、札幌、2014
- 3) 小林祥泰：脳ドックにおける無症候性脳梗塞. 臨神経 32:1367-1369, 1992
- 4) 正名好之、岩本文徳、山田正信、他：脳ドック検診における白質病変と無症候性ラクナ梗塞の頻度と危険因子. Brain and Nerve 55:1027-1032, 2003
- 5) Sato M, Oinuma M, Nakano M, et al: Unruptured intracranial aneurysms: surgical outcome and long-term follow-up study. *Neurosurg. Emerg* 20, 27-34, 2015
- 6) Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al: Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* 42:1867-1871, 2011

- 7) 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* 34:1126-1129, 2003
- 8) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al: Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 15:57-63, 2006

図1 MRIで観察された異常所見



上段左：皮質梗塞（右前頭葉の矢印部位が梗塞巣）、上段中央：ラクナ梗塞（右側脳室前角周囲に小梗塞巣）、上段右：脳微小出血：左右基底核に点状の小さな出血痕を多数認める、下段左：脳深部白質病変（深部皮質下白質病変と脳室周囲病変を認める）、下段右：脳萎縮（両側の前頭葉と側頭葉が萎縮がみられる）

図 2 MRA で観察された異常所見

上段右：頭蓋内主幹動脈狭窄（右中大脳動脈 M1 部の狭窄を認める、矢印）

下段右：未破裂脳動脈瘤（左中大脳動脈分岐部に 7 mm サイズの嚢状動脈瘤を認める、矢印）

左：頸部頸動脈狭窄（右頸部内頸動脈起始部に狭窄病変を認める、サークルで示す）

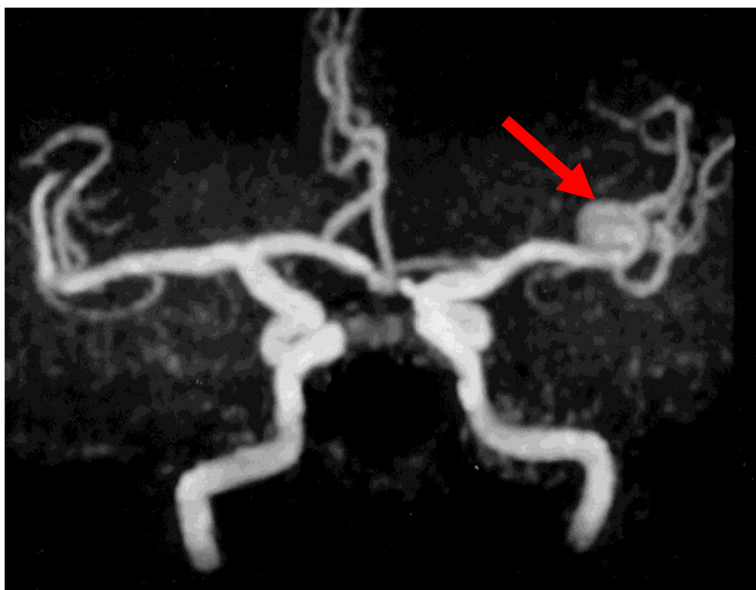
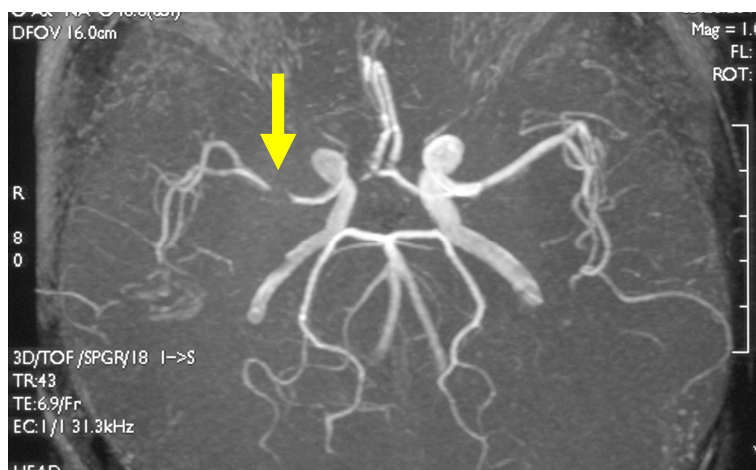


表1 Baseline characteristics

Characteristics	number
Number of patients	182
Age, years	55.2±10.4
Male sex, %	80.8
Hypertension, %	35.7
Hyperlipidemia, %	13.7
Diabetes, %	11.0
Obesity, %	24.2
Smoking, %	25.3
Systolic blood pressure, mmHg	121.6±21.9
Diastolic blood pressure, mmHg	72.0±12.6
Total cholesterol, mg/dl	205.3
HDL-cholesterol, mg/dl	60.1±18.9
LDL-cholesterol, mg/dl	126.9±32.6
Triglyceride, mg/dl	143.6±86.8
Blood sugar, mg/dl	107.9±30.9
Hemoglobin A1c, %	6.0±0.68
Uric acid, mg/dl	5.8±1.1
Creatinine, mg/dl	0.79±0.14

Data were presented as means ± standard deviation or as percentages.

表 2 MRI & MRA における異常所見と血圧値との関係

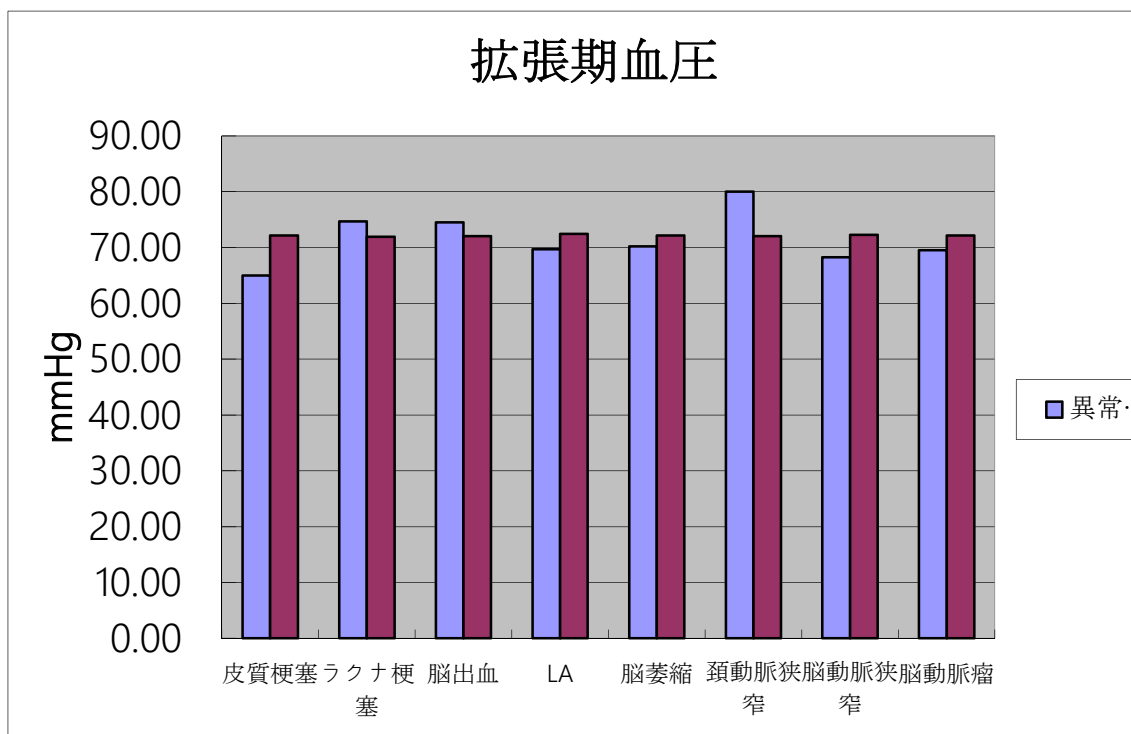
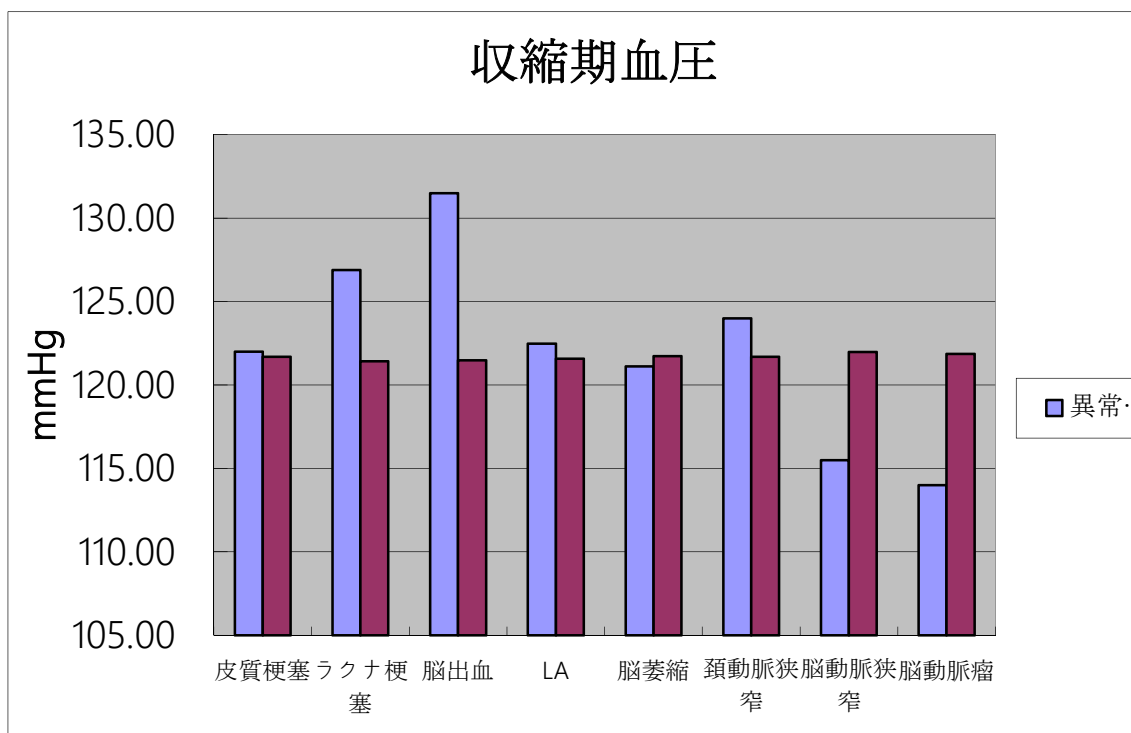


表3 MRI & MRA で観察された異常所見の有無と総コレステロールと中性脂肪との関係

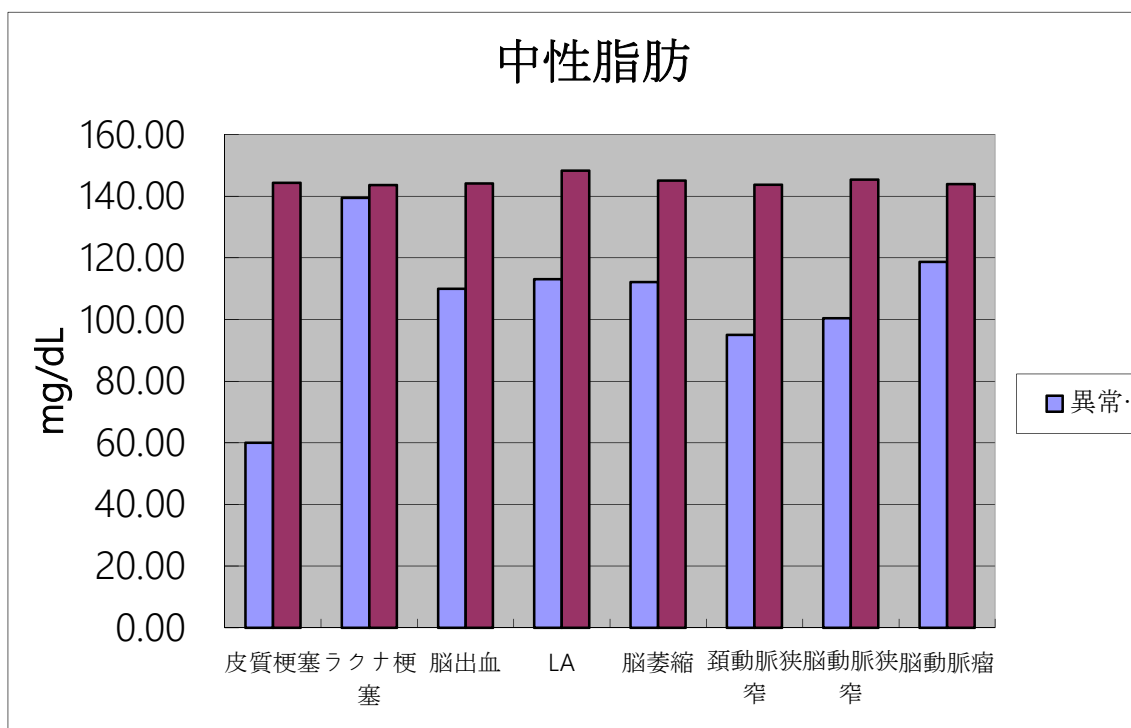
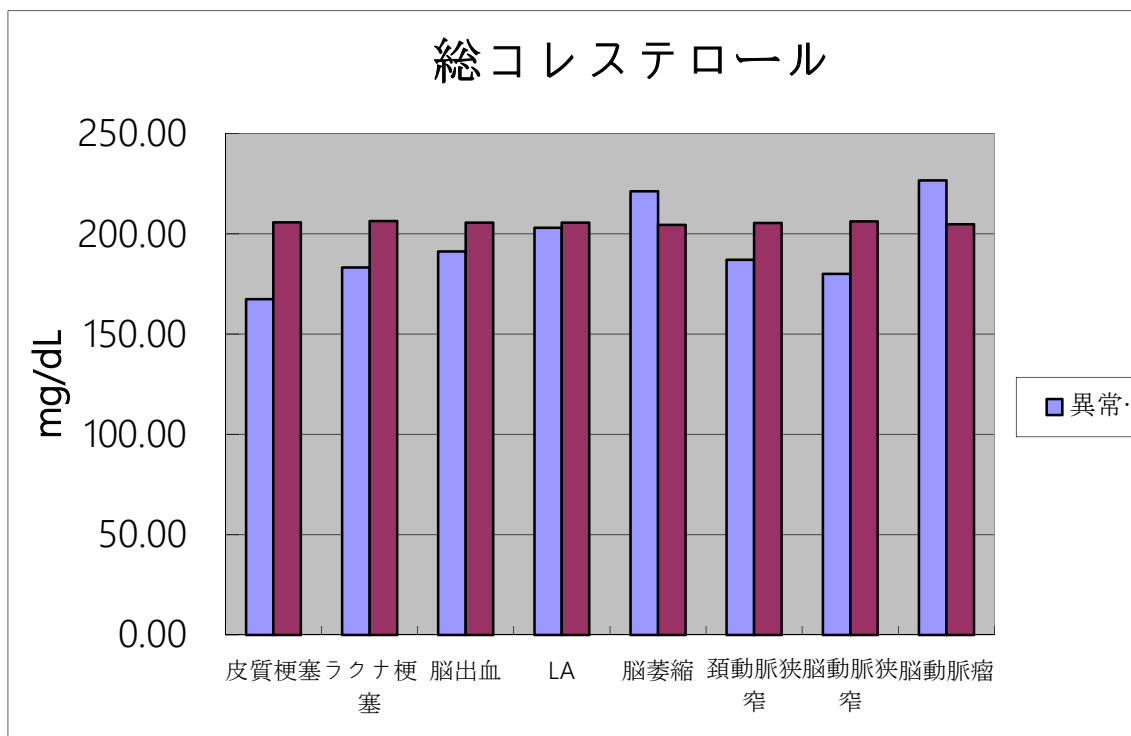


表4 MRI & MRA で観察された異常所見と HDL/LDL-コレステロール値の関係

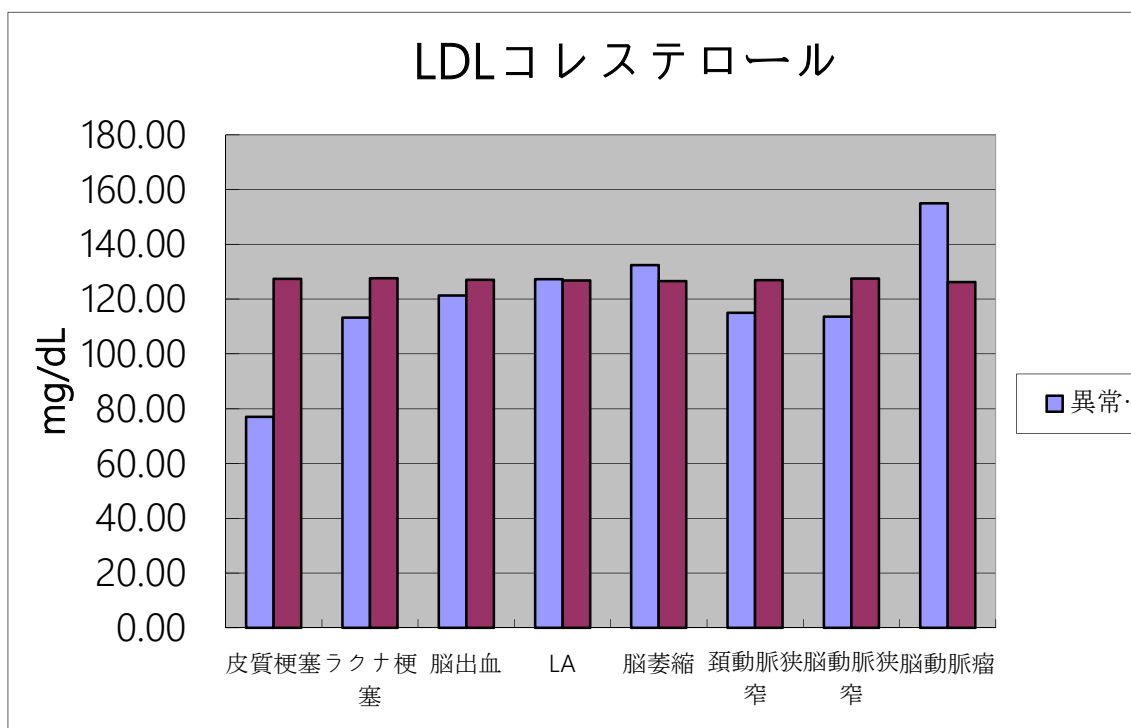
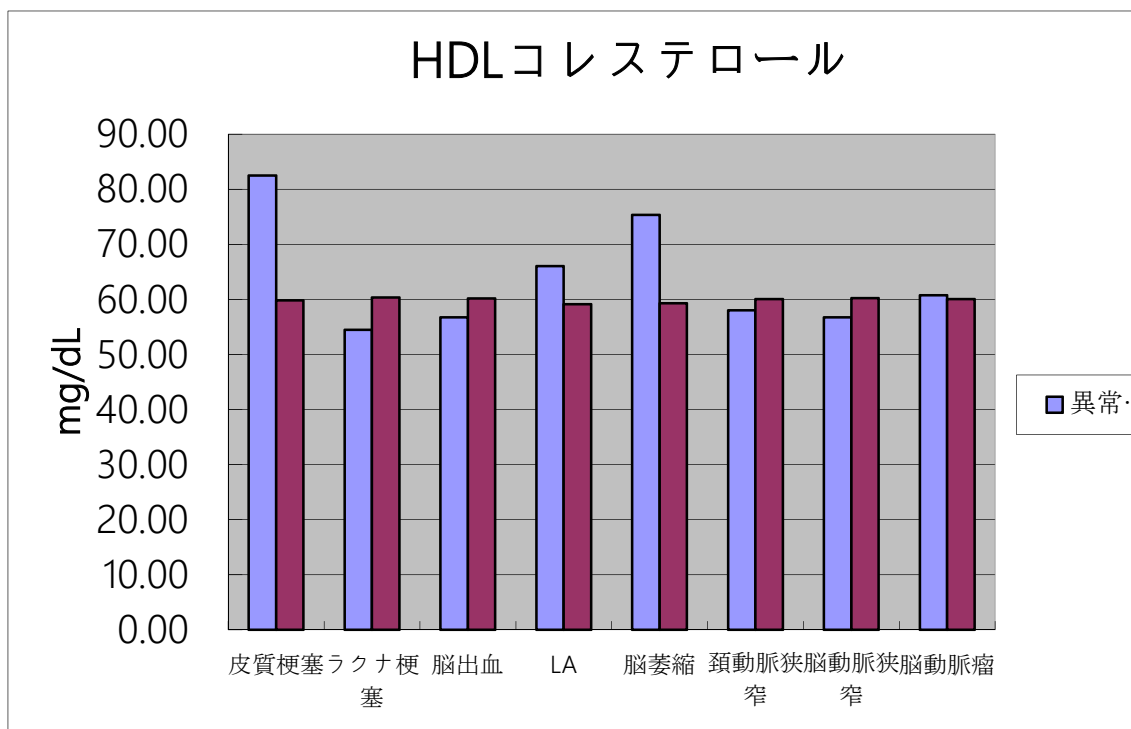


表 5 MRI & MRA で観察された異常所見と随時血糖値・HgA1c との関係

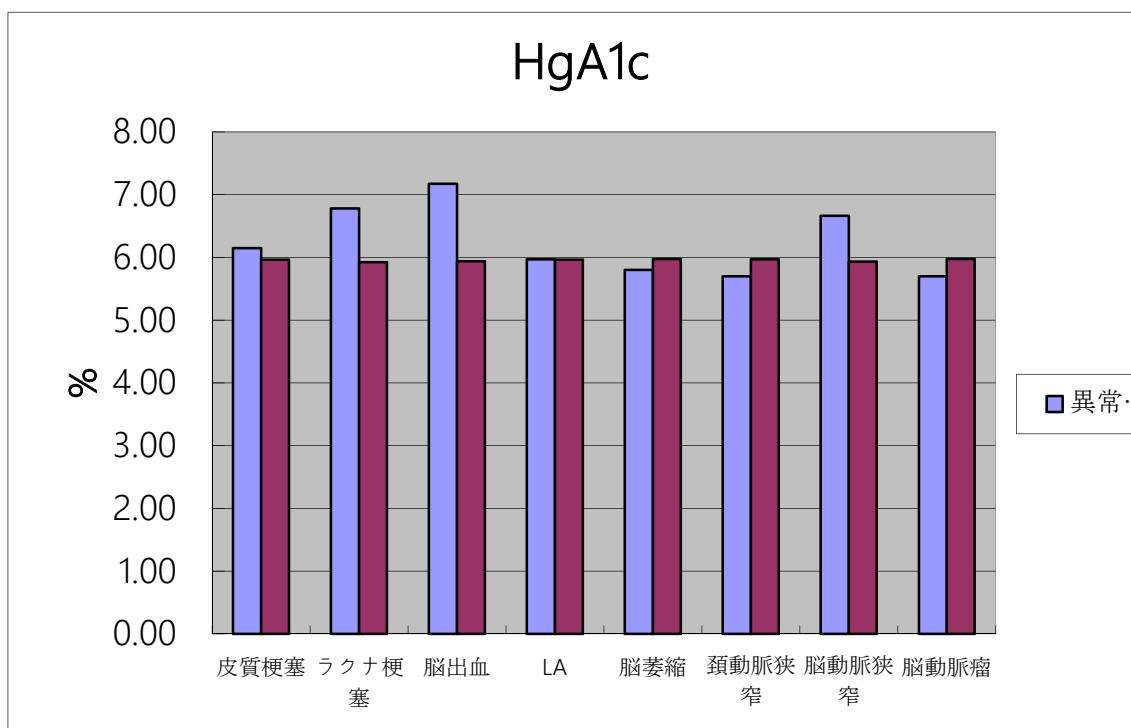
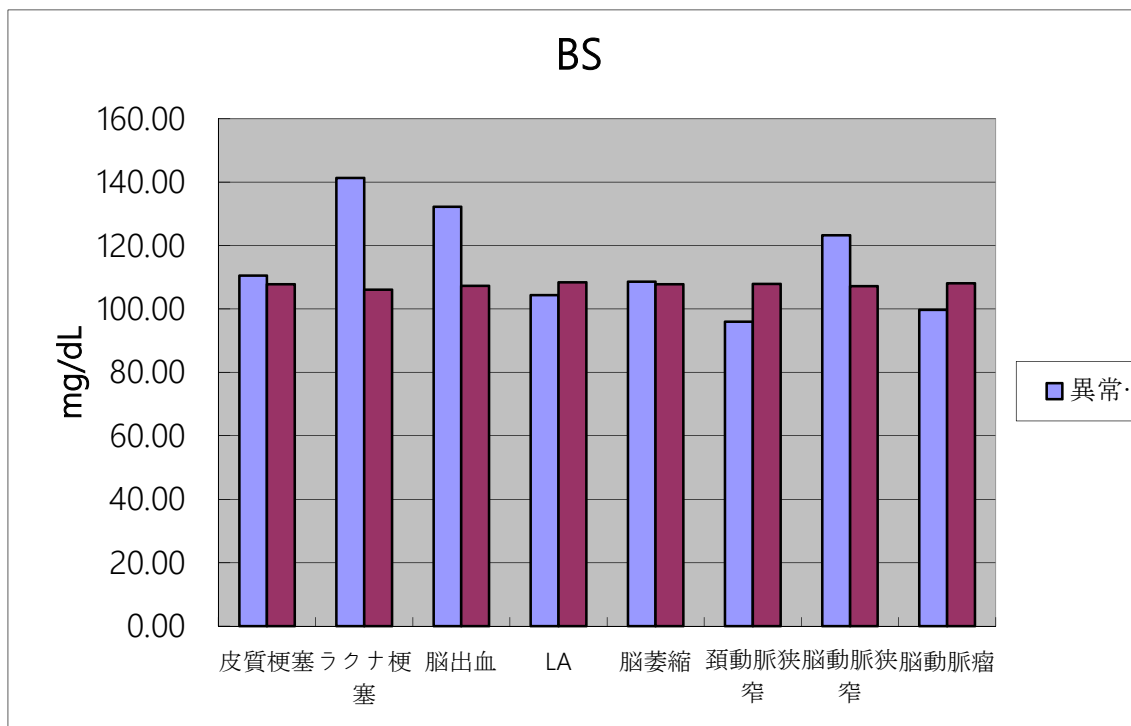


表 6 MRI & MRA で観察された異常所見と尿酸値、クレアチニン値との関係

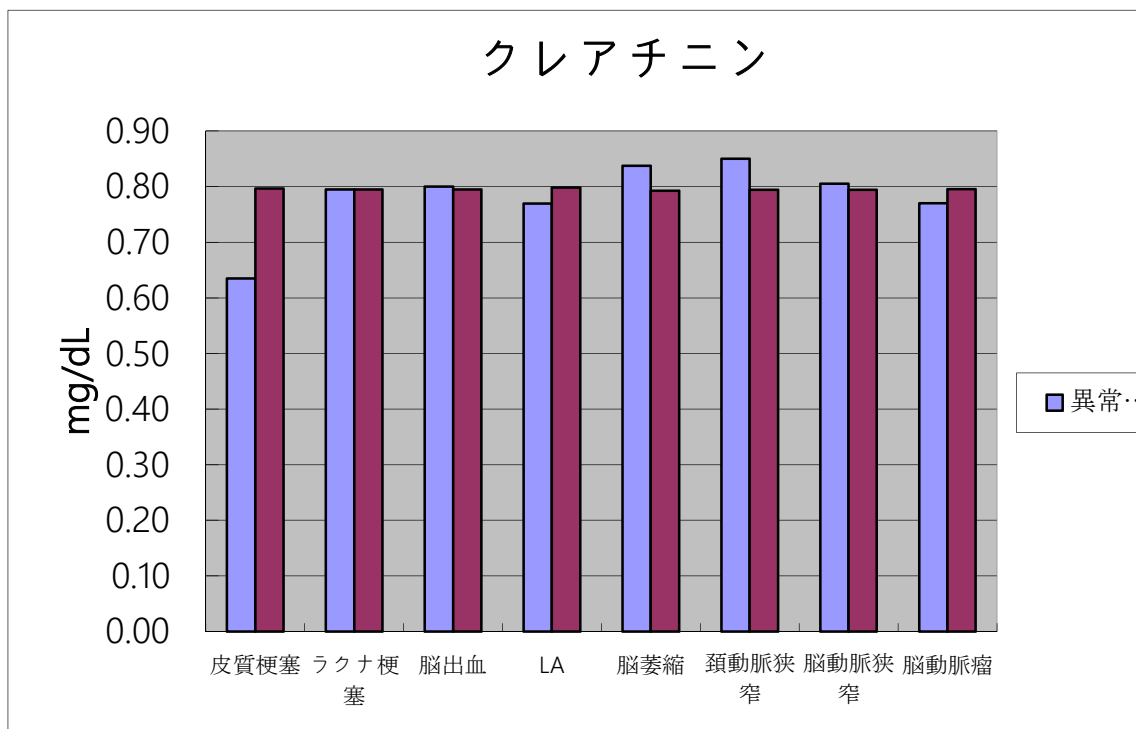
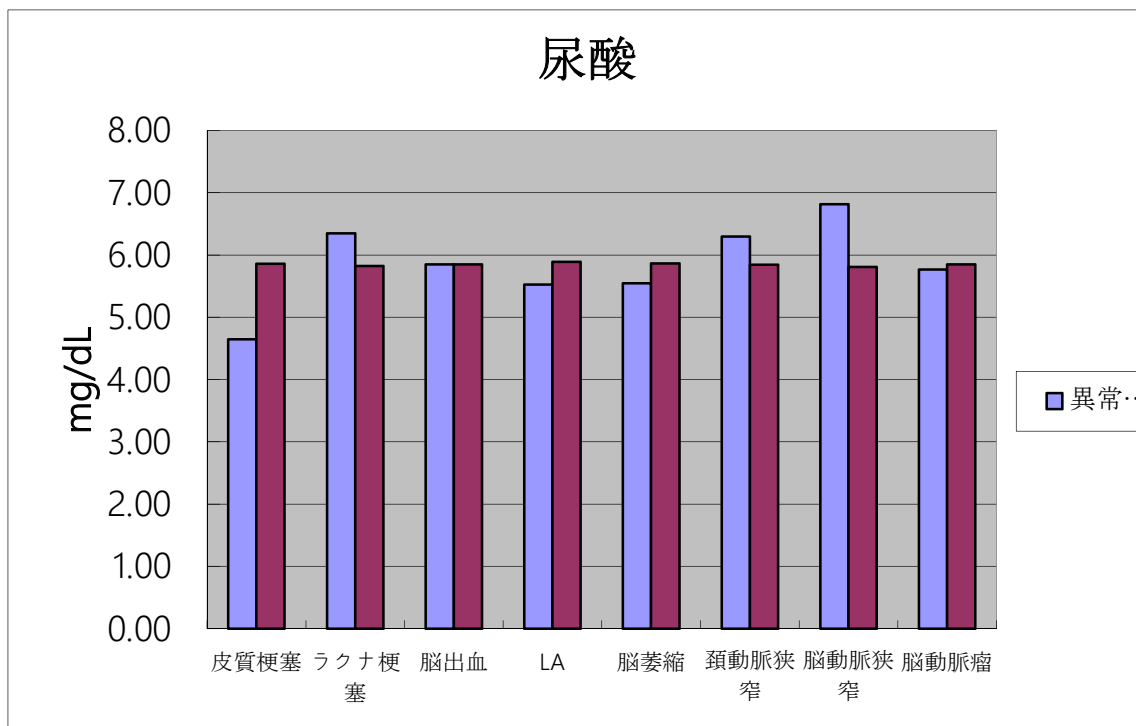


表7 MRI & MRA で観察された異常所見と尿たんぱくとの関係

