

長澤潤平より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 578 号

学位申請者 : なが 長 さわ 澤 じゅん 潤 べい 平

学位審査論文 : Prevalence and clinicroadiological analyses of patients with Alzheimer disease coexisting multiple microbleeds

(多発性脳微小出血を有するアルツハイマー病患者の臨床放射線学的特徴)

著 者 : Junpei Nagasawa, Tetsuhito Kiyozuka, Ken Ikeda

公 表 誌 : Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 23 (9) : 2444-2449, 2014

論文内容の要旨 :

【導入】アルツハイマー病 (AD) は老年期の認知症の原因として一般的な疾患であり、その病理学的な特徴としては血管内の  $\beta$  アミロイドの沈着が挙げられる。また、脳微小出血 (Cerebral microbleeds; MBs) は MRI の T2\*強調画像で同定される、10mm 未満の円形低吸収域スポットである。これは病理学的には、破綻した細動脈から脳実質内に漏出した微量の血流分解産物ヘモジデリンの沈着を見ていると考えられている。MBs 近傍の細動脈の病理所見は主に、高血圧性細動脈症 (hypertensive arteriopathy) と脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy; CAA) の 2 つに大別される。MBs は AD を含む認知症や脳卒中中の患者でしばしば認められるが、AD と MBs の関連性については現在でも不明瞭な点が多い。そこで今回私達は多発性 MBs を有する AD 患者の臨床放射線学的所見と経過を検討した。

【方法】2009 年 1 月から 2012 年 12 月までの当院神経内科を受診した AD 患者の DSM-IV で probable AD 患者を対象に臨床所見と頭部 MRI 所見を検討した。MBs は 1.5 テスラの T2\*強調画像で脳実質内に直径 10 mm 以下の円形な低信号域と定義。その局在部位により、大脳皮質や皮質下白質に MBs を認める葉状 (L) 型と、大脳基底核、視床、脳幹、小脳に MBs を認める深部/テント下 (D/I) 型に分類した。また、L 領域と D/I 領域の MBs 数が各 8 個以上のものを多発性と定義した。

【結果】AD 患者は 559 名 (男性 238 名、女性 321 名) で、平均年齢 (SD) は 78.4 (7.7) 歳。男性 78.3 (8.1) 歳、女性 78.6 (7.5) 歳であった。1 個以上の MBs を有する患者は 133 名 (男性 55 名、女性 78 名) で、有病率は 24.0% (男性 23.1%、女性 25.0%) であった。多発性 L 型 MBs の有病率は 49 名 (8.9%)、男性 15 名 (6.3%)、女性 34 名 (10.9%) であった。多発性 D/I 型 MBs の有病率は 44 名 (8.0%)、

男性23名(9.7%)、女性21名(6.7%)であった。多重ロジスティック回帰解析では、多発性L型MBs患者では認知症の急速な進行、脳出血や脳アミロイド血管症(CAA)関連炎症の発症、1年後にMBs数の増加、無症候性皮質下出血との関連性が認められた。多発性D/I型MBs患者は高血圧の有病率が高く、大脳白質病巣がより高度であった。

【考察】今回の検討では、AD患者の24%に1個以上のMBsが認められた。過去の報告例ではAD患者におけるMBsの有病率は17%から32%とされているが、MBsと認知症の臨床経過との関連性については不明な点が多かった。これらの研究でのAD患者の大半は1個もしくは少量のMBsを有しているのみであり、少量のMBsは健常人でも見られ臨床的な意義はほとんど無いため、認知機能障害等との関連が得られなかったと考えられる。そこで今回の研究では、少量のMBsではなく、多発性のMBsとその局在分布を注目する事によって、上記の様な結果を得る事が出来た。

脳微小出血は、主に2つの経路によって産生されると考えられている。1つはアミロイド経路で、これはアミロイド $\beta$ が血管壁に沈着して起こす微小出血である。2つ目が、高血圧による血管障害や動脈硬化に起因するmicroangiopathyによって微小出血をきたしたものである。アミロイド経路では、主に皮質、皮質下の血管が障害を受けやすいため、微小出血は葉状型の分布を取りやすい。一方、高血圧性の血管障害によるものでは、大脳基底核、脳幹、小脳の血管が障害されやすい為、微小出血は深部テント下型の局在を取りやすいと予想されている。

つまり脳葉型の分布をとる多発微小出血の患者では、その病理学的基盤としてアミロイド $\beta$ が強く関わっており、その結果として脳アミロイド血管症関連炎症の発症や、それによる急激な認知機能の低下との関連が示されたと考えられる。一方で深部/テント下型の局在をとる多発微小出血では、その基礎病態として高血圧性の血管障害があるため、高血圧や動脈硬化の結果としての大脳白質病変との関連が示されたと考えられる。

【総括】多発性MBsを有するAD患者の特徴は、L型では認知症の進行が速く脳出血を発症しやすい重度なCAAであり、D/I型は高血圧性脳動脈硬化所見の併発が示唆された。多発性脳微小出血を有するAD患者では、微小出血の局在に注目する事で、その病理学的背景やリスクに関して推測する事ができ、臨床的に有意義な情報が得られると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 578 号	氏 名	長 澤 潤 平
学位審査担当者	主 査	藤 岡 俊 樹
	副 査	水 野 雅 文
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	寺 原 敦 朗
	副 査	榊 原 隆 次

学位審査論文の審査結果の要旨 :

学位審査会は平成 29 年 2 月 28 日午後 7 時 30 分から 8 時 30 分まで、医学部 3 号館 2 階ミーティングルームにて、5 名の審査員（書面審査による参加も含む）の出席の下、開催された。

研究概要：559 例のアルツハイマー病（AD）患者の頭部 MRI データと、認知機能や合併症との関連、さらに 1 年後の経過について検討した研究である。AD 患者の脳 MRI では脳内微小出血（MBs）がしばしば見られ、MBs が多い例で認知機能がより低下することが知られている。AD と同様のアミロイド  $\beta$  が沈着する脳アミロイドアンギオパチーでも血管周囲の MBs が多発することから、両者の関連が示唆されているがその意義は不明であった。著者らは、DSM-IV 基準で AD と診断された患者の脳 MRI で、MBs の頻度、数、部位について観察し、症状、生活歴や既往歴、合併症との関係を検討した。また 1 年後の認知症進行状況と頭部 MRI 所見の変化も検討した。MBs を有する症例は 133 例（M:F=55:78、24%）で脳葉に主に分布する（L 型）のは 71 例（M:F=21:50）、基底核・脳幹に主に分布する（D/I 型）のは 62 例（M:F=34:28）であった。MBs を 8 個以上有する例は 93 例（M:F=38:55、17%）であり L 型 49 例（M:F=15:34）、D/I 型 44 例（M:F=23:21）であった。MBs を 8 個以上有するか否かを従属変数として多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、L 型では 1 年間で MMSE が 6 以上悪化する急激な進行と脳葉型脳出血の危険率が高いことが半明した。一方 D/I 型では高血圧の存在と白質粗造化が危険因子であることが示された。

学位審査会では申請者による研究要旨の発表に続いて活発に討議された。はじめに、論文内には記載のない臨床研究承認番号（25-242）について確認された。次いで審査担当者から、AD 以外の認知症性疾患が混在している可能性、L 型と D/I 型の分類方法の具体的方法、血管病変の脳実質病変の病理学的背景、MBs が 8 個ではなく他の個数で検討したときの結果の見込み、内科疾患（高血圧、糖尿病、脂質代謝異常など）の治療薬の有無との関連などが質問されたが、申請者はすべての質問に対して真摯に的確に回答した。

以上より、本研究が、多数のアルツハイマー病患者において脳内微小出血の頻度・特性を明らかにし、D/I 型微小出血がその後の認知機能障害の急速な悪化の予測因子であることをはじめに明らかにした点は特筆すべきであり、アルツハイマー病診療において、治療戦略を立てる上で極めて有用な知見であることから学位授与に値する論文であると全員一致で結論した。