

氏 名 (本籍)	やま 山	ぐち 口	たつ 龍	お 生
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	博	第	913号
学位授与年月日	昭和59年3月27日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 内科学系専攻			
学位論文題目	加齢に伴う脳萎縮と脳循環に関する研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 松 沢 大 樹 教授 大 熊 輝 雄

教授 岩 崎 祐 三

論 文 内 容 要 旨

老年者における精神機能の低下は深刻な社会問題となりつつある。この老年者の知的衰退の問題に対する解決への手がかりとして、脳の老化の実態と機構の解明は、重要である。脳の形態的老化については、剖検時の検索を中心とした病理学的研究においては、脳重量の減少、神経細胞の脱落などとして捉えられている。又、近年のX線CTの登場以来、種々の臓器計測法が考案され、脳の体積は、加齢とともに減少することが知られている。脳の機能的老化について、脳循環の面では、脳血流量が加齢とともに低下するということが多数の研究者により報告されている。しかしながら、脳の形態的老化と機能的老化との関連について、定量的に検討した研究は殆んどない。本研究は、X線CTにおいて捉えられる、加齢に伴う脳の肉眼的萎縮（以下、脳萎縮とする。）と、¹³³Xenon 吸入法により求めた脳循環の諸量との関連、及びその男女差について検討したものである。

対象は、26才から81才までの男女141名（男64名、女77名）である。問診、神経学的諸検査、及び頭部CTにより、脳の器質的病変は否定されており、いわゆる知的衰退例も除外されている。対象例は、全例、胸部Xp上の心胸郭比50%以下を示し、心電図上は、正常洞調律であった。脳血流量測定前の血圧は、収縮期圧150mmHg以下、拡張期圧90mmHg以下であった。

脳萎縮の評価は、各例の頭部CTから、頭蓋腔に対する脳実質体積の割合を算出し、年齢で補正した値（脳体積指数）を求め、これを指標とした。CT装置は、Ohio Nuclear社製デルタスキャナ-50-FS型が使用された。脳循環については、Aloka社製局所脳血流量測定装置RRG526を使用し、Obristらにより詳細に記載されている¹³³Xenon吸入法に基づいて、局所の灰白質血流量（F1値）を求め、平均F1値を平均脳血流量とした。男性57名、女性69名については、マンシュット法による臥位での上腕動脈圧から、脳組織灌流圧を推定し、平均F1値を灌流圧で除して、平均脳血管抵抗を求めた。男性49名、女性52名については、動脈血が、¹³³Xenon吸入直後に採取され、動脈血酸素含量に、平均F1値を乗じて、脳への平均酸素供給量を求めた。又、¹³³Xenon吸入直前に静脈血が採取され、Hb濃度、Ht値が測定された。脳循環の指標としては、平均脳血流量、平均脳血管抵抗、及び脳への平均酸素供給量の3者を用いた。

対象群は、男女それぞれ、20~39才、40~49才、50~59才、60~69才、及び70才以上の5つの年齢群に分けられ、統計学的な解析がなされた。

脳体積指数と年齢との関係は、男性では、40才代から、女性では、50才代から、有意の低下がみられ、男女ともに高齢になるに従い、個人差が増大した。各年齢群とも、男女間に、脳体積指数の有意の差はみられなかった。脳循環と年齢との関係では、平均脳血流量、及び脳への平均

酸素供給量は、男女ともに、加齢とともに低下した。平均脳血流量は、50才代以降の群で、女性で有意に高い値を示したが、脳への酸素供給量については、男女差はみられなかった。平均脳血管抵抗は、男女ともに、加齢とともに上昇した。50才代、60才代の群においては、平均脳血管抵抗は、男性において有意に高い値を示した。

脳体積指数と脳循環諸量との関係を検討すると、70才未満の群においては、これらの間に有意の相関はみられず、70才以上の群において、有意の相関関係が観察された。70才以上の群、即ち脳体積指数の個人差が最も著明となる群においては、脳体積指数と平均脳血流量とでは、男性、 $r=0.61$ ($p<0.05$)、女性、 $r=0.64$ ($p<0.001$)、脳体積指数と脳への平均酸素供給量とでは、男性、 $r=0.59$ ($p<0.05$)、女性、 $r=0.54$ ($p<0.025$)という、それぞれ有意の正の相関がみられた。脳体積指数と平均脳血管抵抗との間では、70才以上の女性群においてのみ、有意の負の相関がみられた。($r=-0.52$, $p<0.025$)。Hb濃度、Ht値は、20~39才の群を除くと、男性において高値の傾向がみられた。

以上をまとめることにより、以下の結論が得られた。

- (1) 加齢に伴う脳萎縮の最終過程では、脳萎縮の程度は、脳血流量、脳への酸素供給量と相関した。これは、男女ともに共通の現象であった。
- (2) 脳血流量は、女性において高値を示した。この原因は、Ht、Hb濃度という血液側の因子と、脳血管抵抗という血管側の因子の男女差によると考えられた。
- (3) 脳血管抵抗は、年齢との関係、脳萎縮との関係において、男女間で異なる傾向を示した。加齢に伴う脳血管抵抗上昇の主因子と考えられる動脈硬化の進展、及びこの脳萎縮との関わりにおける男女間の差異が示唆された。

審査結果の要旨

近年の高齢化社会において、脳の老化の実態と機構の解明は、緊急の課題と言える。

本論文は、こうした社会の状況を踏まえ、加齢に伴なう脳萎縮と脳循環の変化を、頭部CT、および¹³³Xenon吸入法によって定量的に検討したものである。

脳の形態的老化として捉えられる脳萎縮については、従来より、病理形態学的、X線診断学的に様々の検討がなされており、本論文もこれらの研究の延長上にある。又、機能的老化の一面である脳循環の加齢現象についても種々の報告がある。しかしながら、本論文は、生きている人の脳の形態と機能の相関に着目し、従来殆んど知見の得られていない現象について研究を進めている点、独創的である。加齢に伴なう脳萎縮は、高齢になるほどその個人差が著明となり、又、この高齢群においては、脳萎縮と脳血流量の低下との間に明らかな相関を得ている。低中年層で両者に相関がみられないのは代償機能の存在が考えられ、更にこれに関する研究を必要とする。脳萎縮は、又、酸素供給の低下とよく相関している。脳血管抵抗は、男性において脳萎縮との関連がみられたが、女性では傾向を異にしていた。これらは、いずれも新しい知見であり、本論文に於いて初めて明らかにされている。

方法論については、脳萎縮の評価は、X線CTを用いて計測しており、客観的かつ精度の高い情報として捉えられている。

脳循環の評価は、¹³³Xenon吸入法を用いており、再現性の検討はなされているものの、この方法自体が有する測定精度の低さは、問題の残るところである。positron CTを用いて求められる脳循環のparameterとの対比がなされれば、より説得力のある、再現性の評価が可能と思われる。脳萎縮と酸素供給という点についても、神経細胞の活動、即ち代謝という面から見れば、酸素消費量に関する情報が望まれるところである。しかしながら、positron CTによる測定が一般化できない現状を考えると、現段階において確立されている方法である¹³³Xenon吸入法を用いて得た本論文のデータは、十分に価値あるものと言える。

考察としては、現象論的な解釈が中心となっており、脳萎縮と血流減少の因果関係についての考案が乏しい印象を受ける。又、生理的加齢による脳萎縮と病的脳萎縮との関係、その治療あるいは予防の可能性などに対する言及が望まれるところである。しかし、方法論的な限界を十分にわきまえたうえで、客観的定量的記述がなされている点は評価に値する。

総評として、本論文は、脳の老化という社会的重要問題を扱っており、方法論的な考慮も充分なされ、いくつかの独創的知見を得ているし、又、十分に整理された記述がなされている等、学位授与に値する。