

特 集

神経内科でみる加齢による変化

獨協医科大学 内科学（神経）

竹川 英宏 平田 幸一 新島 悠子 岩波 正興
高嶋良太郎 相場 彩子 定 翼

はじめに

加齢に伴って脳は形態学的ならびに機能的変化を来してくる。臨床的には画像検査で脳萎縮がみられ、顕微鏡レベルでは神経細胞の脱落、神経原線維性変化や老人斑などの老年性変化が出現する。これらが病的に出現してくる場合がAlzheimer型認知症などの神経変性疾患である。このほか、血管の加齢に伴う動脈硬化性変化により脳卒中に代表される血管障害が増加する。本稿では加齢に伴う脳の変化について概説する。

1. 加齢と脳の肉眼的変化

加齢により種々の臓器は萎縮を示すが、脳萎縮の程度が最も軽度といわれている。脳重量は20歳代がピークで、50歳代に比較的大きな編曲点があり、その後徐々に減少していく¹⁾。脳の中では大脳の萎縮が最大であり、ついで小脳、脳幹の順で萎縮がみられやすい。

大脳の中では前頭葉が最も強く、側頭葉がその次に多い。一方頭頂葉や後頭葉の萎縮は比較的軽度であり、第一次運動野や第一次感覚野においても大きな萎縮はみられにくいとされている。大脳皮質や白質の萎縮に伴い全脳容量は年間約0.22%縮小²⁾、また、性差でみると女性より男性で萎縮が生じやすいといわれている³⁾。

2. 加齢と脳の顕微鏡的变化

肉眼的な脳の変化の基礎は顕微鏡的变化に支持されている。加齢に伴い、神経細胞の消失や神経原線維変化、老人斑などの所見が出現してくる（表1）。

1) 神経細胞の萎縮と消失

Nissl染色やHE染色をみると、神経細胞の胞体が縮小し、核も小さく濃染して、さらに進行すると神経細胞の消失、アストログリアの増加がみられる。このような神経細胞の単純萎縮は主に大脳皮質の2～3層に多い。また、大脳皮質の第2層では神経細胞の萎縮に伴い海綿状態がみられ、本所見も加齢脳の特徴的な変化とされている⁴⁾。

る⁴⁾。

神経細胞の消失と減少は加齢とともに認められるが、Terryら⁵⁾は24歳から100歳までの健常者51例の新皮質の細胞を計測し、神経細胞数、神経細胞密度には変化を認めないが、大型神経細胞は減少し、小型神経細胞が増加することを報告した。

脳の部位による差についての検討では、80～90歳の高齢者では大脳皮質（上側頭回）の神経細胞は約50%まで減少するのに対し、海馬の神経細胞では27%といわれている。また、大脳皮質や海馬では70歳以上の高齢者では年に約1%の神経細胞が減少し、小脳のPrukinje細胞は10年毎に2.5%の減少がみられる。被殻、黒質、青斑核などの細胞も減少していくが、脳幹のオリブ核、眼球運動神経核などはほとんど減少しない⁴⁾。

2) 神経突起の変化

Buellら⁶⁾はGolgi染色法を用い、正常高齢者の内嗅領皮質第2層の錐体細胞を観察したところ、樹状突起が成長していることから、近隣の神経細胞の加齢に伴う減少に対する樹状突起の代償反応と推察している。しかし、他のGolgi染色法を用いた研究では、加齢による神経細胞の胞体の萎縮とともに、樹状突起にある棘突起が減少し、さらに樹状突起そのものの変性や消失もみられると報告され⁷⁾、Nakamuraら⁸⁾も正常高齢者における運動皮質第3、5層の神経細胞の樹状突起が減少すると結論している。このような差は、大脳皮質の部位により樹状突起の変化が異なる可能性を示している。一方、海馬状回の顆粒細胞の樹状突起では、高齢者は樹状突起の長さが延長するのに対し、90歳の超高齢者では樹状突起が短縮するといわれている⁷⁾。

3) Alzheimer神経原線維変化

神経細胞の細胞体の中には、嗜銀性の太い線維の束のような構造物が存在する。これは電子顕微鏡で観察すると直径10 nmのねじれた2本の線維が基本構造となっているのがわかる。この構造はpaired helical filament (PHF)

表1 加齢とともにみられる神経病理学的変化

1. 脳萎縮（脳重の減少，脳回萎縮，脳室拡大）
2. 神経細胞の萎縮・消失
3. 神経細胞内Lipofuscin貯留
4. Alzheimer神経原線維変化
5. 老人斑
6. 顆粒空胞変性
7. 平野小体
8. Lewy小体
9. Spheroid
10. Marinesco小体
11. アミロイド小体
12. Torpede

文献1より改変引用

と呼ばれており，神経組織の細胞骨格の1つである微小管由来のtau蛋白がその主要成分となっている．非高齢者では新皮質にほとんどないが，80歳以上の高齢者では側頭部内側部（海馬，海馬傍回，扁桃核など）にみられやすく，その出現は40～50歳代からといわれており，加齢とともに前頭葉にも広がっていく⁴⁾．このような変化が新皮質まで広範に広がると認知症が出現するといわれており⁹⁾，病的老化であるAlzheimer型認知症はこれらの変化が広範かつ多数出現することで発症する．

4) 老人斑

老人斑はニューロピルにみられる直径50～200 μ mの嗜銀性構造物で，典型的老人斑，原始老人斑，びまん性老人斑に分類され，80歳以上の健常高齢者のほとんど全てにおいて観察される．大脳新皮質の表層ではびまん性老人斑が多く，深層では典型的老人斑が目立ち，海馬および海馬傍回では原始老人斑が，歯状回ではびまん性老人斑がみられやすい．大脳皮質では側頭葉次いで前頭葉に出現する．60歳代では20%程度にみられ，60歳以降の大脳皮質では高齢になるほどびまん性老人斑以外の老人斑の割合が増加し，100歳代で最高となる．

一方，病的老化であるAlzheimer型認知症においても老人斑が見られるが，Alzheimer型認知症では多数の変性神経突起を有する老人斑（neuritic plaques）が多いのに対して，非認知症高齢者脳でみられる老人斑では，大多数が変性神経突起を欠くnon-neuritic plaqueである．

Itohら¹⁰⁾は，平均80歳の非認知症高齢者と100歳以上の明らかな認知症のない超高齢者，平均80歳のAlzheimer型認知症の比較検討を行なっているが，超高齢者では海馬領域の神経原線維変化が，非認知症の高齢者と比較して有意に多くみられることを報告している．特筆すべ

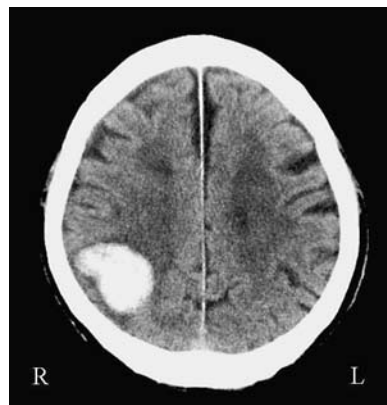


図1 アミロイド血管症による脳出血
頭部CT（Computed Tomography）画像。
左大脳皮質下に脳出血を認める。

き点は，Alzheimer型認知症と比較すると，超高齢者では大脳新皮質の神経原線維変化および老人斑は有意に少なく，海馬の萎縮も軽度という点である．このことは，Alzheimer型認知症の脳変化は加齢の延長線上にないことを示唆している．

5) ユビキチン陽性顆粒状構造とグリアの変化

ユビキチン陽性顆粒状構造は中年以降のtransentorhinal cortexや扁桃核にみられやすい変性軸索終末由来と考えられている変化で，加齢とともに増加することが知られている¹¹⁾．一方，Itohら¹⁰⁾の検討をみると80～100歳の高齢者では，逆に減少すると報告しているが，ユビキチン陽性顆粒状構造が減少することが知られているAlzheimer型認知症やびまん性Lewy小体病と比較すると，その減少の程度は軽度であると報告している．

また，グリアの変化では加齢に伴いアストロサイトとミクログリアの増加がみられる．

6) 脳血管の変化

加齢に伴う変化として重要な点として，皮質血管のアミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy：CAA）がある．この変化は，高血圧や血液凝固異常などの出血性素因がない高齢者における脳出血の原因として最も疑われる病態である¹²⁾．CAAのアミロイド蛋白は β 蛋白であり，血管中膜に沈着したアミロイドが外膜にもおよび血管壁全層を侵すこともある．このようなアミロイドの沈着で血管壁は脆弱し，脳出血を発症する（図1）．

CAAは高齢者やAlzheimer型認知症でしばしば認められ，とくに後者では80～90%と高率に存在している．主として髄膜および皮質血管に見られることが多く，欧米では脳動脈硬化との関連も示唆されているが，日本人

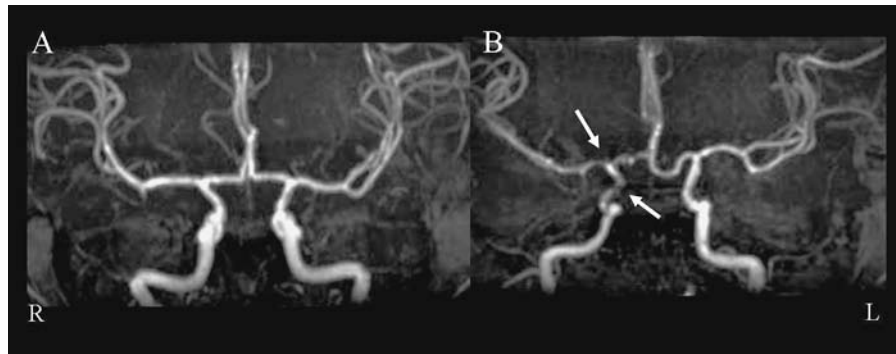


図2 頭部MR Angiography画像による動脈硬化

頭部MR Angiography画像.

正常(A)と比較すると動脈硬化性変化により脳血管に狭窄が認められる(B)(矢印).

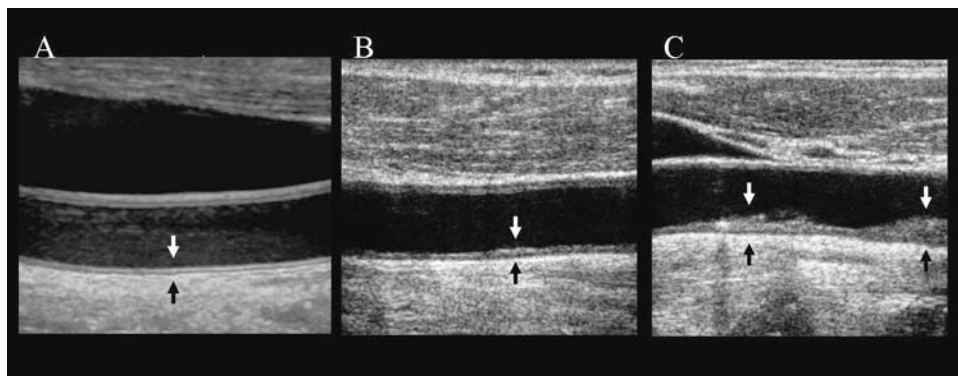


図3 総頸動脈エコー図による動脈硬化性変化

正常若年者(A)では、内中膜複合体厚の肥厚はみられないが、高齢者では内中膜複合体厚は肥厚し(B)、プラークを形成している(C)(矢印).

高齢者による検討では、高血圧や高脂血症などの全身動脈の粥状硬化との明確な関連は証明されていない。CAAによる血管障害は表在性の血腫が最も多く、二次性くも膜下出血も約80%にみられ、再発も来しやすい。CAAでは血管壁の重複化、内膜の閉塞性変化・ヒアリン化、微小動脈瘤様の拡張、フィブリノイド壊死など血管変化が生じ、特にフィブリノイド壊死が脳出血と密接に関係していることが知られている。

一般に加齢にともない動脈硬化がみられることは多い。当然のことではあるが、高血圧や糖尿病、脂質代謝異常による影響は否定できないが、MRA (magnetic resonance angiography) や頸動脈エコー図で観察すると、高齢者では動脈硬化性変化を認める機会がよくある(図2, 3)。また、正常脳では平均血圧が60~150 mmHgの間で変動しても、脳血流が一定に保たれるような機能(脳血流自動調節能)が存在するが、加齢とともに脳血流自動調節能の下限域は上昇し、わずかな灌流圧の低下でも脳血流が減少しやすくなることが知られている。

3. 加齢に伴う大脳皮質の神経科学的变化

加齢に伴う大脳皮質における各神経伝達物質やその受容体レベルでの変動をみると、コリンアセチルトランスフェラーゼのレベルとムスカリン結合の減少、セロトニン受容体の減少、GABAの減少、 α_1 および β_1 アドレナリン受容体の減少などが生じている。

またフリーラジカルを介した酸化 (free radical-mediated oxidation) は加齢過程の一つのメカニズムとして考えられている。さらに高齢者の大脳皮質では酸化蛋白の上昇がみられ、後頭葉よりも前頭葉で顕著にみられる。この他大脳皮質におけるDNAに対する酸化的損傷が加齢とともに増加することが知られており、核DNA (deoxyribonucleic acid) よりもミトコンドリアDNAで顕著であると報告されている¹³⁾。

一方、糖化された蛋白の終末産物である advanced glycation endproducts (AGE) が高齢者や Alzheimer 型認知症の脳に蓄積することが知られており、このAGEがAGE受容体と結合し、ミクログリアの活性化を促し、さ

表2 加齢でみられる神経画像変化

著 者	年 齢	部 位	結 果
小野ら	10 ～ 70	大脳白質	PVH (Periventricular hyperintensity) は40歳以上で増加
福山ら	10 ～ 80	脳梁	50歳以上で脳萎縮が進行 脳梁における膝部、膨大部の断面積の減少
山田ら	46 ～ 82	大脳白質脳室	加齢により脳体積は直線的に減少 PVHは60代以上で急増
Condon B, et al	20 ～ 60	大脳	脳体積の減少は男性で多い
Shah SA, et al	26 ～ 79	小脳虫部 中脳	中脳および小脳虫部前葉は加齢とともに減少
山野ら	40 ～ 86	大脳白質	脳萎縮の進行と無症候性ラクナの数および白質病変、年齢との相関
Luft AR, et al	19 ～ 73	小脳	小脳と頭蓋内体積の比率は年齢と相関なし
杉本ら	20 ～ 90	大脳半球 小脳中部	頭蓋内面積で補正した大脳半球比と小脳虫部比は、年齢とともに減少し、 加齢変化は小脳虫部が顕著
Piguet O, et al	81 ～ 97	大脳白質	認知症がない高齢者においても大脳白質の虚血性変化が多い

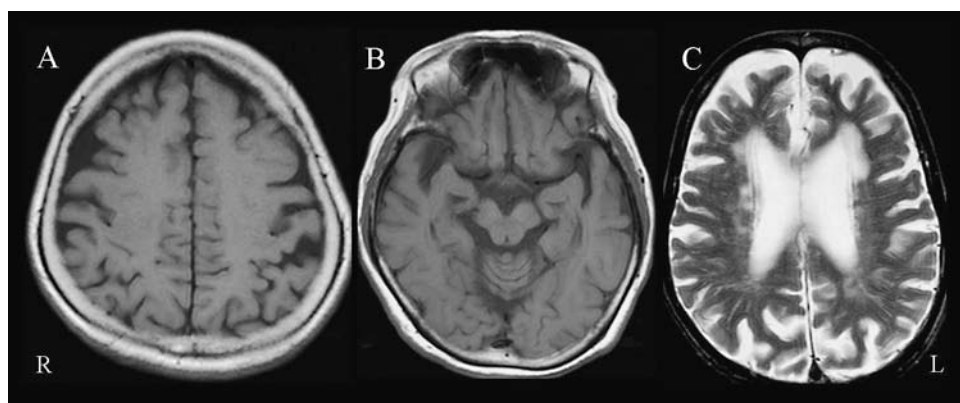


図4 高齢者の頭部MR画像（水平断）

A：T1強調像. B：T1強調像. C：T2強調像.

脳溝の開大とくも膜下腔の拡大や (A), 側頭葉先端部の萎縮および脳底槽の拡大が観察される (B). また側脳室周囲の虚血性変化も認められる (C).

らにフリーラジカルやサイトカインの放出をもたらし、その結果神経細胞が障害される可能性が考えられている¹⁴⁾.

4. 大脳皮質の老年化出現に影響する因子

加齢による脳の萎縮については個人差があり、遺伝的要因と環境要因が複合的に関与していると考えられている²⁾.

遺伝的要因についてはAlzheimer型認知症の危険因子として確立されたアポリポ蛋白E (Apo E) 遺伝子型があるが、フィンランドの検討では高齢者でApo ε4が多くみられると報告され¹⁵⁾、一方では関連がない¹⁶⁾、むし

ろApo ε4は減少する¹⁷⁾と見解は一定していない.

環境要因に関しては、外傷、中毒、感染などの様々な因子が関係していると考えられている。特に頭部外傷に関しては、いわゆる“ボクサーの脳”(dementia pugilistica) が有名であり、頭部外傷の繰り返しにより認知症が出現し、脳内に多数の神経原線維変化がみられる.

5. 加齢に伴う神経画像変化

神経画像、とくにMRI (magnetic resonance imaging) での加齢による変化は1980年代以降に多く認められる。対象とする被検者の症例数や年齢、計測部位、計測方法で詳細な部分は異なるが、ほとんどの報告で大脳萎縮な

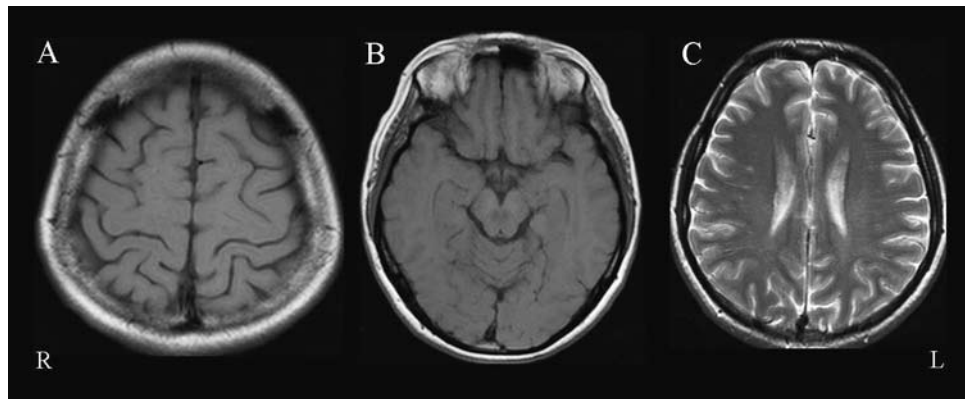


図5 30歳の頭部MR画像（水平断）

A : T1強調画像. B : T1強調画像. C : T2強調画像.
高齢者でみられるような変化を認めない.

らびに大脳白質の虚血性変化がみられるようになり、特に40～50歳代以降に生理的萎縮が進行し、性別では男性でより著明であるという報告が多い。虚血性変化では側脳室周囲、特に前角周囲に発現することが多く、前頭葉の白質障害や無症候性ラクナの数も加齢とともに増加していく^{18～26)} (表2)。

加齢の延長として考えるべき変化には、前頭葉、側頭葉の萎縮がみられ、頭頂葉の萎縮は比較的少なく、後頭葉の生理的萎縮はまず生じないという点である。また前頭葉の萎縮には2つのパターンがあり、脳溝が開大するタイプと、脳溝が開大せずにくも膜下腔が拡大するタイプである。側頭葉の萎縮は先端部にみられやすく、脳溝の開大とともに脳底槽の拡大も観察でき (図4)、若年者のMRIと比較するとその違いがよく理解できる (図5)。

おわりに

加齢に伴う脳の変化について概説をした。ヒトの脳における変化についての研究は困難な点も多いが、脳の加齢による変化について解明することは、Alzheimer型認知症などの神経変性疾患の解明につながる可能性があり、今後の研究により一層の発展、進展が望まれる。

文 献

- 1) 福谷祐賢, 杉本貴人, 伊崎公徳 : 加齢と脳の形態学的変化. 臨床検査, **45** : 417-421, 2001.
- 2) Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, et al : Brain volume decline in aging : evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. Arch Neurol, **65** : 113-120, 2008.
- 3) Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, et al : Sex differences in brain aging : a quantitative magnetic resonance im-

aging study. Arch Neurol, **55** : 169-179, 1998.

- 4) 松下正明 : 生理的老化脳の形態学. 神経進歩, **29** : 564-576, 1985.
- 5) Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA. : Neocortical cell counts in normal human adult aging. Ann Neurol, **21** : 530-539, 1987.
- 6) Buell SJ, Coleman PD. : Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. Science, **206** : 854-856, 1979.
- 7) Coleman PD, Flood DG. : Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, **8** : 521-545, 1987.
- 8) Nakamura S, Akiguchi I, Kameyama M, et al : Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex : a quantitative Golgi study. Acta Neuropathol, **65** : 281-284, 1985.
- 9) Braak H, Braak E. : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol, **82** : 239-259, 1991.
- 10) Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, et al : An immunohistochemical study of centenarian brains : a comparison. J Neurol Sci, **157** : 73-81, 1998.
- 11) Iseki E, Odawara T, Li F, et al : Age-related ubiquitin-positive granular structures in non-demented subjects and neurodegenerative disorders. J Neurol Sci, **142** : 25-29, 1996.
- 12) Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, et al : Cerebral amyloid angiopathy : a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. J Neurol Sci, **116** : 135-141, 1993.
- 13) Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE, et al : Oxi-

- tive damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol*, **34** : 609-616, 1993.
- 14) Münch G, Thome J, Foley P, et al : Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev*, **23** : 134-143, 1997.
- 15) Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al : Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med*, **333** : 1242-1247, 1995.
- 16) Itoh Y, Yamada M : Apolipoprotein E and the neuropathology of dementia. *N Engl J Med*, **334** : 599-600, 1996.
- 17) Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, et al : Apolipoprotein E genotype in elderly nondemented subjects without senile changes in the brain. *Ann Neurol*, **40** : 243-245, 1996.
- 18) 小野修一, 松沢大樹, 山田健嗣, 他 : NMR-CTにおける脳室周囲高信号域の臨床的意義の検討. *日本老年医学会雑誌*, **24** : 326-334, 1987.
- 19) 山田健嗣, 松沢大樹, 小野修一, 他 : 加齢に伴う脳室, 脳溝, 脳室周囲高信号域の変化 MRIによる定量的評価. *日本老年医学会雑誌*, **24** : 575-579, 1987.
- 20) 福山秀直, 塩榮夫 : 神経系, 脳の機能と形態の老化 PET, MRI, X線CTを用いて. *日本老年医学会雑誌*, **24** : 105-109, 1987.
- 21) Condon B, Grant R, Hadley D, et al : Brain and intracranial cavity volumes : in vivo determination by MRI. *Acta Neurol Scand*, **78** : 387-393, 1988.
- 22) Shah SA, Doraiswamy PM, Husain MM, et al : Assessment of posterior fossa structures with midsagittal MRI : the effects of age. *Neurobiol Aging*, **12** : 371-374, 1991.
- 23) Luft AR, Skalej M, Welte D, et al : Age and sex do not affect cerebellar volume in humans. *AJNR Am J Neuroradiol*, **18** : 593-596, 1997.
- 24) 山野繁, 澤井伸之, 南繁敏, 他 : 脳萎縮と無症候性脳病変との関連. *日本老年医学会雑誌*, **34** : 913-919, 1997.
- 25) 杉本貴人, 福谷祐賢, 網沢卓也, 他 : 加齢に伴う大脳及び小脳の形態学的変化 画像解析装置を用いた頭部MRIの計測学的検討. *老年精神医学雑誌*, **10** : 459-463, 1999.
- 26) Piguet O, Ridley L, Grayson DA, et al : Are MRI white matter lesions clinically significant in the 'old-old'? Evidence from the Sydney Older Persons Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **15** : 143-150, 2003.