

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2021
課題番号：17K09327
研究課題名(和文) 軽度認知機能障害における大脳白質病変容積の認知機能、抑うつ、脳血流に対する影響

研究課題名(英文) The effect of white matter hyperintensity volume on cognition, depressive symptoms, and regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment

研究代表者
平尾 健太郎 (Hirao, Kentaro)
東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：40516639
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：記憶障害を主体としたMCIにおける大脳白質障害の進展と認知機能障害の進行との関連を調査した。MCI138例を前方視的に2年間フォローし、そのうち14例が離脱されたため24例を解析した。脳室周囲白質高信号(PVH)と深部白質高信号(DWMH)の容積を3D-slicerを用い算出し、PVH/DWMH容積の変化量と各種神経心理検査スコアの変化量との相関を解析したところDWMH容積の増加がMMSE、verbal fluencyスコアの変化量と有意な相関を認めた。WMHの進展は前頭葉機能や意味記憶の低下との相関を認め、白質障害の進展がアルツハイマー病の病理病態に何らかの影響を与えることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MCIの白質病変容積が注意遂行機能障害、抑うつ、糖尿病の有無、血清シスタチンC値と相関を示し、白質病変容積の変化量は注意遂行障害、意味記憶障害の進展と相関を認めた。白質病変の性状や有無が神経心理症状に影響し、白質病変の進展が認知機能障害の進行と関連を認めたことは、白質障害がMCIの進行に影響を及ぼした可能性が示唆され、白質病変に対する対応が認知症発症予防に重要であると考えられた。また、白質病変の進行抑制の治療戦略として厳格なコントロールにはより正確な評価が必要であるので、白質病変の容積測定や血清シスタチンC値が効果的なツールになり得ると考えられ、認知症診療に応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The Objective of this study was to investigate the association between white matter hyperintensities (WMH) progression and cognitive decline in amnesic mild cognitive impairment (MCI). Thirty-eight subjects with MCI were analyzed prospectively every year for 2 years. Fourteen MCI subjects dropped out on the final visit, and therefore 24 subjects with MCI were analyzed for the entire duration. The volumes of periventricular hyperintensities (PVH) and deep WMH (DWMH) were measured on T2 FLAIR using the 3D-slicer. The associations between PVH/DWMH progression and cognitive decline were investigated. An increase in DWMH volume significantly correlated with changes in MMSE and category verbal fluency scores. DWMH progression was closely associated with a decline in frontal lobe function and semantic memory, suggesting that WMH progression might affect some Alzheimer's disease (AD) pathophysiology in MCI patients.

研究分野：老年医学

キーワード：MCI WMH DWMH PVH 白質病変容積 アルツハイマー病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳白質病変は、加齢、老年期うつ、認知症と関連していることが多く報告されている。(Birdsill AC et al. Neurobiol Aging 2014, Fujikawa et al. Stroke 1993, Seki et al. Jpn J Geriatr 2006) 軽度認知障害(MCI)患者の横断的研究では MCI にうつや無関心を合併する率は 20-30%と高頻度であり、(Lyketsos CG et al. JAMA 2002, Hwang TJ et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004) うつや無関心を呈する患者はアルツハイマー病(AD)に移行しやすい。(Modrego PJ and Fernandez J. Arch Neurol 2004, Gabryelewicz T et al. Int J Geriatr Psychiatry 2007) また、MCI に大脳白質障害を合併すると認知症に移行しやすいという報告(Tokuchi R et al. J Neurol Sci 2014)や健常高齢者においても大脳白質病変の程度と交通事故との関連性を示す報告もある。(Park K et al. PLoS One 2013) また、近年、大脳白質病変と血中 25-OH ビタミン D、シスタチン C、総ホモシステイン値との関連も散見される。(Prager JM et al. Am J Neuroradiol 2014, Wada M et al. Eur J Neurol 2010, Nilsson K et al. Dementia Geriatr Cogn Disord 2006) このように、大脳白質病変と抑うつや認知機能との関連性は多くの報告で示されているが、大脳白質病変評価の多くが視覚的で正確性に乏しく、大脳白質病変容積と認知機能、抑うつ、認知機能低下の進行度に加え、脳機能画像との関連を示す報告はほとんどないので、本研究を開始した。

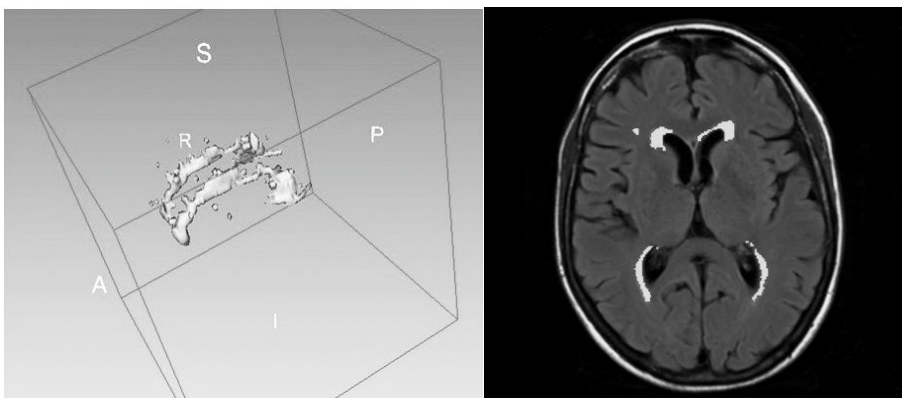
2. 研究の目的

高齢者の大脳白質病変は、老年症候群(特に認知症、抑うつ)と深く関係しており、その予防には積極的な治療戦略が必要であるが、そのためには、大脳白質病変の程度や分布の正確な評価と長期的な視点に立った縦断研究が重要となる。本研究は、軽度認知機能障害(MCI)の大脳白質病変を定量化し、認知機能、抑うつ、血液データ、脳機能画像との関係を縦断的に調査することにより、大脳白質障害により引き起こされる脳機能変化のメカニズムを明らかにし、MCI の認知機能低下の進行予防や抑うつに対する新たな治療戦略への応用を目的とする。

3. 研究の方法

- 1) MCI に対し、初診時の白質病変容積と認知機能、抑うつ、血液データ、局所脳血流、生活習慣病の有無との相関を解析する。
- 2) MCI に対し、2年間前向きにフォローし、白質病変容積の年間容積変化量と認知機能、抑うつ、血液データ、局所脳血流との相関を解析する。また、2年間での MCI から認知症への移行に対する大脳白質病変容積の寄与度を解析する。
- 3) MCI に対し、認知機能、抑うつと局所脳血流との相関を解析する。

3D-slicer を用いた大脳白質高信号(FLAIR)容積の計測



4. 研究成果

(1) NIA-AA の臨床診断基準を用いて診断した MCI 38 例、健常高齢者(NC)10 例を集積した。MCI、NC の大脳白質病変容積、認知機能、抑うつ、血液データ(25-OH ビタミン D、シスタチン C、総ホモシステイン値など)を群間比較するとともに、各群において大脳白質病変容積と認知機能、生活習慣病の有無、局所脳血流との相関を解析した。神経心理検査では、MMSE、FAB、Trail-Making Test (TMT) (A ならびに B)、GDS が両群で有意な差があり、血液データ、脳室周囲白質高信号域(PVH)、PVH 以外の白質高信号域(DWMH)容積は、両群で有意な差を認めなかった。相関解析においては、MCI において PVH 容積が TMT-A/B ならびに血清シスタチン C と有意な相関を認め、DWMH 容積が糖尿病の有無と有意な相関を認めた。NC においては PVH 容積が TMT-B と相関傾向、DWMH 容積が TMT-B と有意な相関を認めた。白質障害と局所脳血流との相関については、MCI では PVH 容積が上前頭回、中心溝周囲の一部の血流と正相関($p=0.01$)、両側帯状回、右中側頭回と負相関($p=0.01$)を示し、DWMH 容積が前頭前野の一部で正相関($p=0.01$)、両側後部帯状回、両側中心後回、右島部、両側前頭葉、小脳半球の一部で負相関($p=0.01$)を示した。MCI における PVH 容積は前頭葉機能障害(特に注意遂行機能障害)との関連を認め、PVH 容積が増大するほど、上前頭回、中心溝周囲の血流が増加する関係は、白質障害に対する代償効果が示唆された。また、血清シスタチン C は、PVH 容積と有意な相関を示し、シスタチン C が白質障害の進展予測の指標になり得る可能性が示唆された。

(2)

MCI38 例を前方視的に毎年ごとに 2 年間調査した。14 例が離脱されたため 24 例を解析した。24 例中 AD へ移行した群は 4 例、移行しなかった群は 20 例で、離脱した 14 例中 5 例が AD へ移行した。PVH・DWMH 容積の変化量と各種神経心理検査スコアの変化量との相関解析では、PVH はいずれの項目とも有意な相関を認めなかったが、DWMH 容積の増加が、MMSE、verbal fluency (category)スコアの変化量と有意な相関を認めたため、DWMH の進展は、前頭葉機能や意味記憶の低下と深く関連した。以上より DWMH 容積は認知障害進行の indicator、PVH 容積は認知障害の marker として優れる可能性が示唆された。また、2 年間での MCI から認知症への移行に対する白質病変容積の寄与は有意でなかったが、MCI における白質障害の進展は、AD の病理病態に何らかの影響を与えることが示唆された。

(3)

GDS スコアとその他神経心理検査スコア、PVH・DWMH 容積、局所脳血流との相関を検討した。GDS スコアは Trail Making Test B、やる気スコア、PVH 容積と有意な相関を示し、GDS スコアと両側前頭前野背外側(右側優位)の局所脳血流が有意な負相関を示したことから、MCI における白質障害(特に PVH)は抑うつと関連し、前頭前野背外側が MCI における抑うつの病因と最も深く関連することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kentaro Hirao	4. 巻 80
2. 論文標題 Association of White Matter Hyperintensity Progression with Cognitive Decline in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 877, 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-201451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kentaro Hirao	4. 巻 19
2. 論文標題 Association of Serum Cystatin C With White Matter Abnormalities in Patients With Amnestic Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 1036-1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13767	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kentaro Hirao	4. 巻 21
2. 論文標題 Association of regional white matter hyperintensity volumes with cognitive dysfunction and vascular risk factors in patients with amnestic mild cognitive impairment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 644-650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 櫻井周
2. 発表標題 軽度認知障害における局所大脳白質病変容積と認知機能との関連
3. 学会等名 日本認知症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kentaro Hirao
2. 発表標題 Associations of regional white matter abnormalities with cognitive function in amnestic MCI
3. 学会等名 日本神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 軽度認知障害における局所大脳白質障害と認知機能との関連
3. 学会等名 第62回日本老年医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 軽度認知障害(MCI)における大脳白質病変容積と血清シスタチンCとの関連
3. 学会等名 第116回 日本内科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 Relationships between serum Cystatin C and white matter hyperintensities volume in amnestic MCI
3. 学会等名 第60回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 軽度認知障害における大脳白質病変容積と血清シスタチンCとの関連
3. 学会等名 第38回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 The effect of white matter hyperintensity volume on brain function in amnestic MCI
3. 学会等名 第59回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 軽度認知障害における大脳白質病変容積と脳機能との関連
3. 学会等名 第37回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 Amnestic MCIにおける抑うつと局所脳血流との関連
3. 学会等名 第40回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kentaro Hirao
2. 発表標題 Association of white matter hyperintensity progression with cognitive decline in patients with amnesic MCI
3. 学会等名 第62回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金城京子
2. 発表標題 軽度認知障害における大脳白質病変の進展と認知機能障害進行との関連
3. 学会等名 第63回日本老年医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平尾健太郎
2. 発表標題 MCIの画像的アプローチ
3. 学会等名 第64回日本老年医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kyoko Kaneshiro
2. 発表標題 Associations of depressive symptoms with white matter abnormalities and rCBF in amnesic MCI
3. 学会等名 第63回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	羽生 春夫 (Hanyu Haruo) (10228520)	東京医科大学・医学部・特任教授 (32645)	
研究分担者	清水 聡一郎 (Shimizu Soichiro) (10385031)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究分担者	深澤 雷太 (Fukasawa Raita) (30795646)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究分担者	櫻井 博文 (Sakurai Hirofumi) (60235223)	東京医科大学・医学部・兼任教授 (32645)	
研究分担者	馬原 孝彦 (Umahara Takahiko) (70266477)	東京医科大学・医学部・客員教授 (32645)	
研究分担者	佐藤 友彦 (Sato Tomohiko) (70421071)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究分担者	金高 秀和 (Kanetaka Hidekazu) (90385021)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	山下 典生 (Yamashita Fumio) (90628455)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・准教授 (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関