

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10314

研究課題名(和文) Vitamin D補充による認知機能低下抑制治療法の検討

研究課題名(英文) Vitamin D supplement and change of regional cerebral blood flow in patients with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial

研究代表者

大曾根 彰 (Osone, Akira)

獨協医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20194152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンDの認知症進行抑制効果を測定するため軽度認知障害患者をVitaminDを1日1000IU投与する群とプラセボ投与群に分け、12か月間神経心理学的検査およびビタミンDの血中濃度などを施行しその推移を測定した。その他、研究開始時と12か月後に頭部MRI、頭部血流検査の脳画像検査を施行した。その結果17例のビタミンD投与群は13例のプラセボ投与群と比較し12か月後の頭部血流検査において特定の部位での血流の改善を認めた。これはビタミンDによる実行機能の改善、運動や認知機能、感情のコントロール機能の改善、交感神経や体性知覚、言語記憶、社会的モラル感などの回復を示唆しているのかも知れない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二重盲検法によりビタミンDの認知機能低下抑制に関する有効性を実証した研究である。すなわち、ビタミンDを投与した軽度認知障害患者がプラセボを投与した群と比較し、特定部位の脳血流の改善を示す可能性を示唆した研究である。

一般に高齢者では血中のビタミンD濃度が低下していることが知られており、今後は安全・安価で入手可能なビタミンDを摂取することにより認知機能低下抑制が図られる可能性を示した点に社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：Forty patients with MCI were recruited in the primary study and randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing Vitamin D supplements (1000 IU/d) group with placebo group. The patients were investigated each 3-months for a year with a battery of neuropsychological tests comprising MMSE, ADAS-J cog, CDR, NPI, and FAB, along with magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography at baseline and at one year later. Vitamin D group (n = 17) showed improvement of right anterior cerebral artery flow (p = 0.02) and right posterior insular part of right middle cerebral artery flow (p = 0.04) compared with placebo group (n = 14), however, there was no significant improvement in terms of cognitive function or brain MRI imaging. Conclusion: Our results suggested positive effect of Vitamin D supplement for specific regional cerebral blood flow; improvement of executive functioning or somatosensory information.

研究分野：認知症

キーワード：ビタミンD 軽度認知障害 アルツハイマー病 二重盲検法 頭部血流検査 頭部MRI 神経心理学的検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 一般に高齢者では血中のビタミン D 濃度が低下していることが知られており、これが高齢者の認知症の原因の一因となっている可能性が指摘されている()。

(2) 軽度認知障害の患者に対し二重盲検方法でビタミン D の有効性を検討した研究はほとんど存在していない。

2. 研究の目的

軽度認知症患者に対するビタミン D の認知症進行抑制効果を測定する。

3. 研究の方法

(1) 対象患者をビタミン D (1000IU/day) を投与する群とプラセボを投与する群に無作為に分ける (Figure 1)。

(2) これら 2 つの群に対して、神経心理学的検査 (MMSE, ADAS-J cog, CDR, FAB, NPI) およびビタミン D の血中濃度と副作用を調査する目的で血液生化学的検査も 3 か月毎に 12 か月間施行する。また初回と 12 か月後に頭部 MRI, 頭部血流検査 (SPECT) を施行し脳画像の比較をする (Table 1)。

4. 研究成果

(1) 12 か月後にビタミン D 投与群は 17 例, プラセボ投与群は 14 例が解析対象となった。ビタミン D 投与群とプラセボ投与群では 12 か月後に神経心理学的検査, ビタミン D 血中濃度, および頭部 MRI において測定される海馬傍回の萎縮の値に統計学的な有意差は認められなかった。しかし, ビタミン D 投与群ではプラセボ投与群と比較し, 12 か月後の頭部血流検査 (SPECT) において右前大脳動脈の血流の増加, および右中大脳動脈の血流の増加, とりわけ島領域での血流の改善を認めた (Table 2)。

(2) 上記の結果は, ビタミン D による運動や認知機能, 感情のコントロール機能の改善, 交感神経や体性知覚, 言語記憶, 内省, 罪の意識, 社会的モラル感などの回復を示唆しているのかも知れない。

<引用文献>

Kalra, A. Teixeira, A. L. Diniz, B. S. Association of Vitamin D Levels with Incident All-Cause Dementia in Longitudinal Observational Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev Alzheimers Dis. 2020;7(1);14-20

Figure 1. Flowchart of the study population.

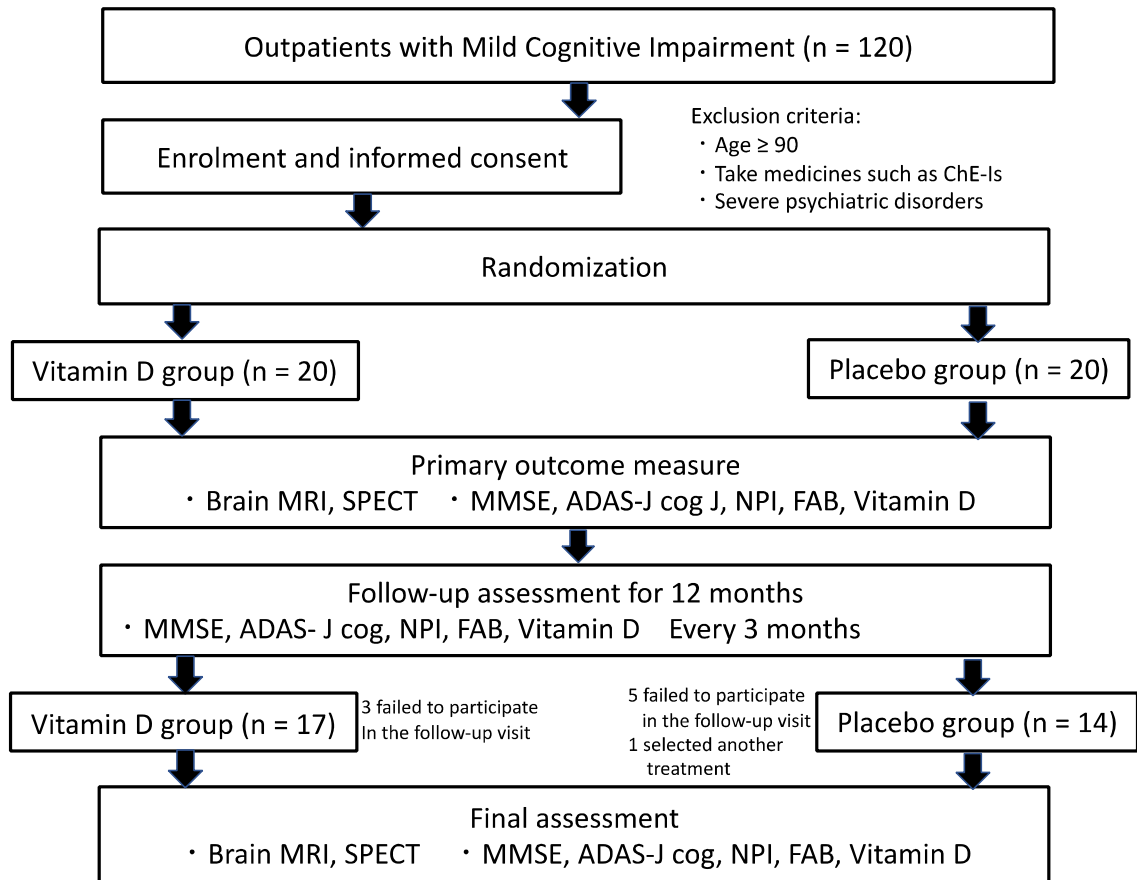


Table 1. Baseline measurements of the participants

	Vitamin D (n = 17)	Placebo (n = 14)	P-value
Male/Female	9/8	7/7	0.87 [†]
Age	80.1 ± 4.4	76.1 ± 3.6	0.01
Years of education	12.9 ± 3.0	13.1 ± 2.5	0.86
BMI	22.5 ± 3.7	24.9 ± 4.0	0.15
ADAS-J cog	9.8 ± 3.3	8.3 ± 6.0	0.40
MMSE	24.1 ± 2.1	25.2 ± 2.4	0.22
FAB	13.6 ± 2.0	14.5 ± 2.1	0.15
NPI	5.2 ± 4.5	5.4 ± 4.4	0.65
Premorbid IQ	99.6 ± 12.3	101.0 ± 10.8	0.83
VSRAD Z-Score*	2.3 ± 0.7	2.2 ± 1.1	0.92
Atrophy ratio (hipp. /whole)*	6.1 ± 4.4	5.9 ± 4.9	0.77
Vitamin D (ng/mL)	20.6 ± 11.3	19.0 ± 7.3	1.00

Data are expressed as means ± SD or raw score. P-values were calculated using Mann-Whitney U test as a nonparametric test for continuous variables and the χ^2 test (†) was used for categorical variables. ADAS-J cog: Cognitive subscale of the Japanese version of the Alzheimer's Disease Assessment Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; NPI: Neuropsychiatric Inventory; MMSE: Mini-Mental State Examination; VSRAD: Voxel-based Specific Region Analysis system for Alzheimer's disease software program, where Z-scores indicate the degree of gray matter loss in the entorhinal and hippocampal areas (clinical criteria: 0-1, normal; 1-2, mild; 2-3, moderate; >3, severe); rCBF, regional cerebral blood flow, measured with the Graph Plot method (range, 0 to 69); hipp.: hippocampus.

* Placebo group; n=13

Table 2 Comparison of Regional Cerebral blood flow change between Vitamin D and Placebo group at 12 months later

	Vitamin D (n = 17)	Placebo (n = 14)	P-value
Δrt. Hemisphere	0.9 ± 2.6	-0.8 ± 2.1	0.84
Δlt. Hemisphere	1.2 ± 3.1	-0.8 ± 1.9	0.53
Δrt. Anterior Cerebral Artery	0.3 ± 2.3	-1.9 ± 2.6	0.02
Δlt. Anterior Cerebral Artery	0.3 ± 2.4	-1.5 ± 3.0	0.16
Δrt. Middle Cerebral Artery	0.8 ± 2.9	-1.2 ± 2.7	0.08
Δrt. M2 anterior	0.4 ± 2.7	-0.6 ± 3.3	0.10
Δrt. M2 posterior	1.1 ± 3.5	-1.5 ± 2.7	0.04
Δlt. Middle Cerebral Artery	0.7 ± 3.3	-1.2 ± 2.5	0.89
Δlt. M2 anterior	0.5 ± 3.4	-1.5 ± 2.7	0.05
Δlt. M2 posterior	0.9 ± 3.7	-0.9 ± 3.1	0.13
Δrt. Posterior Cerebral Artery	1.1 ± 3.0	-0.5 ± 3.5	0.22
Δlt. Posterior Cerebral Artery	2.1 ± 4.5	0.8 ± 3.0	0.28
Δrt. Basal Ganglia	0.9 ± 3.2	0.4 ± 2.8	0.77
Δlt. Basal Ganglia	1.8 ± 3.5	-0.4 ± 3.2	0.11
Δrt. Thalamus	1.4 ± 3.5	-1.2 ± 2.6	0.07
Δlt. Thalamus	1.5 ± 4.7	-0.0 ± 2.2	0.20
ΔPons	2.4 ± 6.0	-0.4 ± 5.0	0.28
ΔVermis	1.5 ± 4.3	0.1 ± 1.8	0.63
Δrt. Cerebellum	1.0 ± 3.8	0.9 ± 3.1	0.89
Δlt. Cerebellum	2.1 ± 4.8	0.9 ± 2.8	0.44

Data are expressed as means ± SD. P-values were calculated using Mann-Whitney U test. Δmeans one year later – baseline.

rt: right, lt. left. M2; Middle Cerebral Artery M2 portion.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----