

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 30 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591290

研究課題名（和文） 高齢者の認知機能を低下させる要因の解析

研究課題名（英文） A prospective study to detect the factors to cause later cognitive decline or depressive state in Japanese elderly -Three years follow up study-

## 研究代表者

山田 茂人 (Yamada Shigeto)

佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：20158190

研究成果の概要（和文）：高齢者の認知機能低下を来す要因を調べるため、2004年から2006年にかけて佐賀県伊万里市黒川町在住の65歳以上の高齢者の認知機能（MMSE, FAB）や抑うつ（ベック抑うつ尺度, BDI）及び年齢、性、家族構成、就労の有無、婚姻など様々な生活要因を調査し、唾液中3-methoxy-4-hydroxyphenylglycole (sMHPG)濃度を測定した。3年後の2007年から2009年にかけて同じ集団を対象に認知機能とBDIを測定し、うつと認知機能低下に関連する生活要因やsMHPGの影響について前方視的に検討した。

最初の調査を行った214名のうち2回目の調査まで終了した人は144名（男性44名、女性100名）であった。男性においてsMHPGの基礎値は1回目のBDI得点とは有意な相関は認めないが、3年後のBDI得点と有意な正の相関を認めた( $r=0.40$ ,  $P=0.007$ )。ロジスティック解析で2回目の調査でうつ状態と関連する1回目の調査での要因はsMHPGの高値と就労していないことであった。しかし、女性ではこの傾向は認めなかった。一方、認知機能については147名（男性43名、女性104名）が対象となった。MMSE得点は2回の調査で有意差はなかったが、FAB得点は2回目に有意に低下していた。男性においてFAB得点の低下の大きさとsMHPGの基礎値が有意な相関を示し、sMHPGが高いほど3年後のFAB得点の低下が大きいたことが明らかになった。

男性のみとはいえ健常高齢者の唾液中MHPGの高値は将来のうつ状態や認知機能の低下に関連している可能性が示唆された。唾液採取は簡便であり、負担も少ないことから将来メンタルヘルスのスクリーニングに活用できるかもしれない。

研究成果の概要（英文）： We previously reported that the saliva level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycole (sMHPG) in 214 elderly subjects living in a community was negatively associated with scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE) or Frontal Assessment Battery (FAB) from 2004 to 2006 (Time A). To assess the contribution of sMHPG for consequent cognitive decline in elderly subjects living in a community, the same cohort underwent these cognitive tests again from 2007 to 2009 (Time B). One hundred forty-seven of the original 214 subjects could be re-assessed using the same cognitive tests. FAB scores at Time B were significantly lower than at Time A. There was a significant negative correlation between baseline

sMHPG levels and changes in FAB scores from time B to time A. Moreover, baseline sMHPG levels were negatively correlated with the FAB score at Time B, but not Time A. No correlation was found between baseline sMHPG levels and MMSE scores. High sMHPG could commit a consequent cognitive decline assessed by FAB in non-demented elderly subjects living in a community.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：saliva 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, Mini-Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, Beck Depression Inventory

#### 1. 研究開始当初の背景

我が国は世界に先駆けて超高齢者社会を迎えようとしている。うつと認知症は高齢者のメンタルヘルスを悪化させる2大要因とされているが、平成22年に行われた全国調査では、10年前の予測を大幅に上回り、全国で400万人の認知症患者がいることが明らかになっている。今後増え続ける認知症の発症を如何に予防するかは今後の日本の社会にとって喫緊の課題である。

#### 2. 研究の目的

一定地域に在住の高齢者の認知機能を3年間追跡することにより、認知機能低下が進行する要因を解析して、うつや認知症の発症を予防する施策の開発に資することを目的とする。

#### 3. 研究の方法

対象：住民基本台帳を基に佐賀県伊万里市黒川町在住の65歳以上の高齢者400人に研究の趣旨を説明した文書を配布し、参加を希望した240人に文書による同意を得た。明らかな認知症があり、施設入所者は除外した。  
方法：平成17年～19年、地区ごとに公民館に集まってもらい、生活環境（性、年齢、家族構成、婚姻の有無、仕事、趣味、社会活動）を聴取したのち、認知機能をMini Mental

State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Clock Drawing Test (CDR), および Clinical Dementia Rating (CDR) で評価した。また抑うつ傾向は自記式の Beck Depression Inventory (BDI) で評価した。その後、唾液を採取しノルアドレナリンの代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxy phenyl glycol (MHPG) 濃度を Maas らの方法に準じてガスクロマトー質量分析機 (GC-MS) にて測定した (Time A)。その3年後に同じグループに対し同様の調査を行った (Time B)。本研究は佐賀大学医学部倫理審査委員会の認可を受けている。

#### 4. 研究成果

1. 認知機能低下に関する要因の検討  
a. 解析対象者：参加した226人のうち二回目の調査に不参加の79名を除き147人を解析に使用した。147人は男性43名、女性104名で平均年齢は其々77.1歳、女性77.6歳であった。尚、教育歴は男性が有意に長かった（男性10.0年；女性8.8年 Table 1）。  
b. 認知機能の変化：認知機能はMMSEが1回目 (Time A) 27.0点、2回目 (Time B) が26.9点で3年間で有意な低下は認めなかった。一方、FABはTime Aが15.2点、Time Bが14.6点であり、3年間で有意な低下が認められた (Table 2)。

c. FAB 得点の低下と関連する要因：男性の FAB 得点の低下に関連する要因として Time A の唾液中 MHPG が認められた。すなわち、Time A の唾液中 MHPG が高いほどその後の 3 年間の FAB 得点が低いことが明らかになった。FAB 得点のうち特に類似テスト項目に高い逆相関が認められた ( $P=0.0005$ , Table 3)。しかし、女性では有意な関連は認められなかった。Time B の FAB 得点 15 点以上の群と 14 点以下の群を従属変数とし、性、年齢、唾液中 MHPG 濃度 (Time A)、教育歴を独立変数としてロジスティック回帰分析を行うと、唾液中 MHPG 濃度は FAB 得点と負の相関が認められた。このことは少なくとも男性において、唾液中 MHPG 濃度の測定がその後の認知機能の低下を予測できる可能性を示唆している。

その他の生活要因と認知機能低下の関連は認められなかった。調査した母集団が少ないことや、調査間隔が 3 年と短いことが影響しているかもしれない。

## 2、うつ傾向に関する要因の検討

a. BDI 得点の変化：男性の BDI 得点平均は Time A が 9.3 点、Time B が 12.3 点であり、女性の BDI 得点は Time A が 10.1 点、Time B が 12.3 点であり男女とも Time B の BDI 得点は 1 回目より有意に高かった。この結果は加齢により BDI 得点が増加するというこれまでの報告と矛盾しない。

b. BDI 得点の変化と関連する生活要因：男性において Time B の BDI 得点が 10 点以上の群と 10 点未満の群に分け従属変数とし、Time A の性、年齢、唾液中 MHPG、家族の人数、就労、認知機能障害、婚姻状況、飲酒の有無を独立変数としてロジスティック回帰分析を行うと、抑うつ傾向は唾液中 MHPG と正の相関、就労と負の相関が認められた。すなわち、唾液中 MHPG 濃度が高いことと、無職であることは将来の抑うつ傾向を予見するという結果になった。しかし、女性ではこれらの相関は認めなかった。

今回の結果は唾液中 MHPG 濃度が高い男性は将来うつや認知機能低下を来す傾向にあることが示唆された。MHPG は中枢ノルアドレナリン神経内でモノアミン酸化酵素により産生され、血流中に放出されるが、その中間代謝産物であるアルデヒド体は神経毒性があるといわれている。アルツハイマー型認知症で増加しているという報告もあり、MHPG は神経変性の指標である可能性が考えられる。唾液中 MHPG の測定は試料採取が簡単で侵襲が少なく、髄液中の MHPG 濃度と高い相関があることからその測定は実際の臨床でも有益な情報が得られることが期待される。

Table 1 Subject demographics

	男性	女性	
N	43	104	
年齢	77.1±6.5	77.7±5.6	ns
教育	10.0±2.2	8.8±2.6	P=0.00
sMHPG	12.4±4.9	13.5±4.6	ns

Table 2 Changes in cognitive function and BDI

	Time A	Time B	
MMSE	27.0±2.9	26.9±2.5	ns
FAB	15.2±1.9	14.6±2.6	t=3.0, P=0.003
BDI	9.4±7.5	11.7±8.6	t=2.2, P=0.03

Table 3. Spearman rank correlation between sMHPG levels and subtests of FAB at Time B

FAB	r value	P
FAB Total	-.25**	.003
Similarities test	-.24**	.004
Verbal fluency test	-.11	.204
Luria motor sequences	-.027	.74
Conflicting instructions	-.08	.345
Go-no-go test	-.065	.433
Prehension behavior	-.098	.247

Table 4. Logistic regression analysis between the presence and absence of cognitive impairment assessed by FAB ( $\leq 14$ ) as the dependent variable and baseline sMHPG level, age, sex, and education as independent variables.

	Chi2	P	OR
年齢	1.44	.23	.96
性	.31	.58	.79
sMHPG	7.17**	.007	.90
教育	.93	.34	.12

\*\* P=0.01

Table 5. Logistic regression analysis between the presence and absence of depressive state assessed by BDI ( $< 9$ ) as the dependent variable with baseline sMHPG, age, sex, working, dementia, marital status, or alcohol as the independent variables. sMHPG: saliva level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ .

	$Chi^2$	$P$	$r$
age	.001	.97	.00
sex	.938	.33	.00
sMHPG	10.6**	.0011	.211
Family member	.08	.78	.00
working	4.0*	.045	-.102
Dementia	1.0	.32	.00
Marital status	.025	.87	.00
Alcohol	.78	.37	.00

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

(1) Watanabe I, Li GY, Imamura Y, Nabeta H, Kunitake Y,

Ishii H, Haraguchi M, Furukawa Y, Tateishi H, Kojima

N, Mizoguchi Y, Yamada S. Baseline saliva level of

3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) associates with a consequent cognitive decline in non-demented elderly

subjects: three-years follow-up study. Psychiatry Res. 2012

195(3):125-8. doi: 10.1016 査読有

(2) Watanabe I, Li GY, Imamura Y, Nabeta H, Kunitake Y,

Ishii H, Haraguchi M, Kojima N, Yamada S. Association of

saliva 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels and a later

depressive state in older subjects living in a rural community:

3-year follow-up study. Int J Geriatr Psychiatry. 2012

Mar;27(3):321-6. doi: 10.1002 査読有

(3) Mizoguchi Y, Sakami A, Imamura Y, Tsuruta T, Egami

M, Yamada S. The effect of oral presentation on salivary

3-methoxy-4- hydroxy-phenylglycol (MHPG) and cortisol

concentrations in training doctors: a preliminary study.

Endocrine. 2012 Dec;42(3):752-3. doi: 10.1007 査読有

[学会発表] (計 3 件)

(1)渡邊至、今村義臣、國武裕、鍋田紘美、石井博修、古川祐三、原口祥典、松島淳、小島直樹、山田茂人：“認知機能低下予測指標としての VSRAD の有用性” 第 30 回日本精神神経科診断学会。(20101111-20101112). 福岡市

(2)國武裕、石川謙介、渡邊至、今村義臣、鍋田紘美、石井博修、古川祐三、原口祥典、松島淳、菅高一博、村岡稔史、小島直樹、山田茂人：“配偶者の有無による前頭葉機能検査の経時的変化の男女差” 第 29 回日本認知症学会学術集会。(20101105-20101107). 東京

(3) 渡邊至、國武裕、今村義臣、鍋田紘美、石井博修、古川祐三、原口祥典、松島淳、小島直樹、山田茂人：“認知機能低下の予見因子としての唾液中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol の検討” 第 32 回日本生物学的精神医学会。(20101007-20101009). 北九州市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 茂人 (Yamada Shigeto)

佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：20158190

### (2) 研究分担者

溝口 義人 (Mizoguchi Yoshito)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：60467892

國武 裕 (Kunitake Yutaka)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：30404198