

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007 ~2009

課題番号：19591361

研究課題名(和文) 伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究

研究課題名(英文) Cohort study for a cognitive decline in elderly people living in a Japanese community.

研究代表者 山田 茂人 (YAMADA SHIGETO)
佐賀大学・医学部・教授
研究者番号：20158190

研究成果の概要(和文)：

佐賀県伊万里市黒川町に在住の 65 歳以上の高齢者 240 名を対象に頭部MRI の撮像を行うとともに、MMSE を初めとする数種類の知的機能検査、及び生活習慣調査を行った。一回目(平成 16 年から平成 18 年: Time A) の調査に参加した 240 名のうち今回の調査(平成 19 年から平成 21 年: Time B) に参加したのは 182 名(男性 53 名; 女性 129、年齢 78.3 ± 6.4 才)であった。二回目の参加者には一回目と同様に認知機能検査として、Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery(FAB), Clock Drawing Test (CDT)を施行し、Clinical Dementia Rating (CDR)を評価し、海馬傍回の体積測定ソフト(VSRAD、松田ら)を使用して頭部MRI を撮像した。このうち Time A で VSRAD を用いた 90 名については、3 年間の体積変化を調べた。また参加者の教育歴、家族構成、趣味、飲酒習慣、喫煙習慣、高血圧、糖尿病、高脂血症などの個人の属性を調査した。CDR が 2 回とも 0 の A 群と 2 回とも 0.5 の B 群、今回 0 から 0.5 に上がった C 群、を比較すると年齢は B,C 群で有意に高かったが、Time A の MMSE は、A 群と C 群に差はなく、FAB 得点は A 群より C 群で低かった。また A 群の教育年数は B,C 群に比べて有意に長かった。Time A の海馬傍回の委縮を示す海馬 (%) 及び海馬委縮/全脳委縮 (%) は A 群に比べ B,C 群では有意に高い値を示すとともに、Time B での CDR と高い正の相関が認められた。このことは MMSE が低下していない状態でも VSRAD の指標は将来の認知機能低下を予見する指標となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

The Voxel-based Specific Regional Analysis for Alzheimer's Disease (VSRAD) is a freely available software to detect the atrophy of medial temporal areas including the entorhinal cortex using voxel-based morphometry for early diagnosis of Alzheimer's disease. Methods: Cranial MRI with VSRAD was performed on 182 non-demented elderly subjects (male n=53; female n=129) aged from 65 to 91 years of age, with a mean age of 78 (SD 6.4) who resided in a

Japanese rural community, followed by measurement of Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB) and Clinical Dementia Rating (CDR) in 2004 to 2006 (Time A). The second assessment of the cognitive functions was performed 3 years later to assess the relationship between the parameters of VSRAD and consequent cognitive deficits in the subjects. Effects of age, sex, education, alcohol intake, hypertension and diabetes on consequent cognitive decline were also investigated. Results: The Z-score of medial temporal areas of VSRAD at Time B which represents the atrophy of the area was negatively correlated with the changes in the score of MMSE during 3 years ($r=-.360$, $P<0.001$), but not in the score of FAB and positively correlated with the changes in the score of CDR ($r=.342$, $P<0.001$). The subjects with a consequent cognitive decline assessed by increased CDR to 0.5 at Time B showed a greater atrophy index of medial temporal areas of VSRAD at Time A, compared with the subjects with CDR 0 at Time B. These data indicate that VSRAD could provide an useful information to predict consequent cognitive deficits in a community prevalence study of dementia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	1.600.000	480.000	2.080.000
20年度	1.400.000	420.000	1.820.000
21年度	500.000	150.000	650.000
年度			
年度			
総計	3.500.000	1.050.000	4.550.000

研究分野：精神医学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：コホート研究、認知症、MRI、MMSE

1. 研究開始当初の背景

わが国は超高齢化社会を迎え、必然的に増加すると考えられる認知症の予防とその対策の重要性が指摘されている。これは単に個人の QOL の維持という観点からばかりでなく、今後、地域社会の

機能を維持していくために避けられない課題である。

我々は平成 16 年度から生理的老化の推移を詳細に観察し、認知症の早期診断や症状進展の予防に資することを目的として、佐賀県伊万里市黒川町

在住の 65 歳以上の地域在住の高齢者 240 名を対象に頭部MRI の撮像を行うとともに、MMSE を初めとする数種類の知的機能検査、及び生活習慣調査を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究ではこのグループについて平成 19 年度から平成 21 年度にかけて 3 年後の追跡調査を行い、脳体積の部位別の変化や生活背景と知的機能低下との関連を検討した。本研究は佐賀大学倫理委員会の承認を得ている。

3. 研究の方法

一回目の調査 (Time A) に参加した 240 名のうち今回の調査 (Time B) に参加したのは 182 名であった。二回目の参加者には一回目と同様に認知機能検査として、Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Clock Drawing Test (CDT) を施行し、Clinical Dementia Rating (CDR) を評価し、頭部 MRI を撮像した。Time A の中で 90 名については MRI 撮像時に海馬傍回の体積測定ソフト (VSRAD、松田ら) を使用して海馬傍回の体積を求めた。Time B では全員 VSRAD を使用した。従って 90 名について 3 年間の海馬傍回の体積変化を観察できた。また参加者の教育歴、家族構成、趣味、飲酒習慣、喫煙習慣、高血圧、糖尿病、高脂血症などの個人の属性を調査した。CDR は本人及び家族の情報、MMSE 得点をもとに評価した。

1、3 年間の認知機能の変化と VSRAD の各指標の変化を調べた。次に Time A から Time B までの 3 年間に CDR 評点が 0 のままの正常群 (A 群)、0 から 0.5 になった群 (B 群)、0.5 のままの群 (C 群) に分けてそれぞれの群の Time A における認知機能と Time A における VSRAD について分散分析を用いて有意差を検討した。

2、Time A の VSRAD の各パラメーターと Time A、Time B の MMSE、FAB、CDR の経時変化との関連を Pearson の相関係数で求めた。

3、3 年間の MMSE、FAB、CDR の変化に対する配

偶者の有無の影響について男女ごとに student's t-test を用いて有意差を検討した。それぞれ $P < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

1-1. 3 年間の認知機能の変化と VSRAD の各指標の変化

MMSE、FAB、BDI には有意な変化は認められなかった。CDR は有意な増加が認められた。MMSE の低下が認められなかったのは学習効果によるものと思われる。VSRAD の海馬傍回委縮、全脳委縮の指標には有意差はなく、海馬傍回委縮 (%) と海馬委縮 / 全脳委縮で有意な増加が認められた。このことは各パラメーターのうち海馬傍回委縮 (%) と海馬委縮 / 全脳委縮が経時変化に鋭敏であることが示唆される。(Table 1)

1-2. CDR による 0 → 0 群 (A 群)、0.5 → 0.5 群 (B 群) 及び 0 → 0.5 群 (C 群) の Time A の認知機能と VSRAD 指標の比較。

Table 1-2 に示すように年齢は B、C 群で有意に高かった。しかし、Time A における MMSE 得点は B 群のみ有意に低かった。FAB 得点は B、C 群で有意に低かった。B 群で MMSE 得点があり低いのとは CDR の判定の一部に使用したため当然のことであるが、FAB 得点が C 群で低いことは MMSE が正常でも FAB 得点の低値は将来の認知機能低下の可能性を示唆している。BDI 得点は B 群のみ有意に高かった。このことは Time A において B 群で抑うつ傾向があることを示唆している。A 群の教育年数は B、C 群に比べて有意に長かった。C 群でも教育歴が短いことは教育歴が短いほど認知機能低下のスピードが速いことを示唆している。

Time A、Time B 共に VSRAD を取ることができた 90 例の VSRAD の 4 個のパラメーターについて同様の検討を行った。海馬傍回の委縮を示す Z スコアは 3 群間に有意差はなかった。海馬傍回委縮 % や海馬委縮 / 全脳委縮 % では B、C 群ともに有意に高い値を示した。以上の結果は、Time A の時点で MMSE 得点に低下がなくても、

VSRAD で海馬傍回の委縮が認められれば将来認知機能の低下が生じる可能性が高いことを示唆しており VSRAD が将来の認知機能低下の予見に関して高い感度を持つことを示唆している。

2・1 Time A の VSRAD と認知機能の相関

Table 2-1 に示すように Time A において横断的にみると両者の相関はあまり顕著ではないが、FAB 及び CDR は海馬%、海馬/全脳の指標と有意な相関が認められた。Table 2-2 に示すように Time A の VSRAD と Time B での認知機能の相関をみると CDR と海馬%及び海馬/全脳 (%) の指標と有意な高い相関が認められた。このことから海馬%及び海馬と全脳の委縮率の割合 (%) は将来の認知機能の低下を予見する指標となると期待される。

2・2 VSRAD 指数と認知機能の経時変化

Table 2-3 は Time B の VSRAD と Time B の認知機能変化 (Time B の得点から Time A の得点を減じた値) との関連について検討したものである。

MMSE と CDR の経時変化は VSRAD の全脳以外の指標と高い相関を示した。

以上の結果から VSRAD による海馬委縮の評価は将来の認知機能低下を予見する指標となることが示唆された。

3, MMSE の低下に及ぼす婚姻状況の影響

配偶者の有無による認知機能の低下に及ぼす影響を調べた。Time A において MMSE 得点は配偶者の有無で違いはなかった。しかし、Table 3 に示すように 3 年後の MMSE の変化をみると配偶者ありの男性は 1.83 点の増加が認められるが、配偶者なしの男性は 0.13 点の増加に留まり両群間に有意傾向が認められた (P=0.09)。一方、配偶者有の女性は 0.23 点減少するが配偶者無の女性は逆に 0.75 点増加し両群間に有意差が認められた。更に 2 要因分散分析で性と婚姻状況の因子間に交互作用が認められた (t=-2.3, P=0.02)。結婚生活におけるストレスは男性より女性に強いといわれており (Taylor 2002)、今回の結果はこの仮説と矛盾しない。家庭環境と認知機能の変化について

はさらに詳しく検討する予定である。

Table 1. 認知機能 (n=182) と VSRAD(n=90)の各パラメーターの経時変化

	Time A	Time B
年齢	78.4±6.4	81.3±6.4
性別 (F/M)	129/53	
MMSE	27.2±2.9	26.8±3.5
FAB	15.2±1.9	14.6±2.6
BDI	9.5±7.5	12.0±8.6
CDR	0.08±0.24	0.26±0.33**
海馬傍回	1.06±1.46	1.20±1.04
海馬%	10.9±20.5	16.8±25.8***
全脳	9.3±4.9	9.5±4.0
海馬/全脳	1.24±2.63	1.75±2.7***

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Table 1-2 Time B で CDR が 0 群、0.5→0.5 群および 0→0.5 群の Time A の認知機能と VSRAD 指標の比較。

	A 群	B 群	C 群
CDR	0→0	0.5→0.5	0→0.5
Time A			
n	54	12	24
年齢	75.6±5.2	80.9±5.2	78.3±5.0
MMSE	27.3±2.0	22.2±2.5*	27.0±2.5
F=19.5 P<.0001			
FAB	15.8±1.6*	13.7±1.9*	14.8±1.3*
F=10.8 P<.0001			
BDI	9.9±6.6	16.5±13.3*	8.1±5.4
F=5.1 P=.008			
教育年数	9.5±2.1*	8.4±1.7	8.6±1.6
F=5.0 P=.007			
海馬傍回	.95±1.6	1.4±1.5	1.2±.9
海馬%	6±14*	22±33	17±23

			F=4.1 P=.02
全脳	9.5±5.6	9.2±2.3	8.7±4.2
海馬/全脳	.53±1.1**	2.9±4.5	2.2±3.3
			F=6.3 P=.003
Time B			
海馬傍回	.93±.70* *	1.8±1.8	1.5±1.0
			F=5.7 P=.005
海馬%	9.7±20***	32±36	26±26
			F=6.4 P=.003
全脳	9.3±3.6	10.5±3.5	9.1±4.4
海馬/全脳	.8±1.5***	3.6±4.0	2.9±3.3
			F=7.5 P<.001

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Table 2-1, Time A の VSRAD と Time A での認知機能の相関 (r value, n=90)

	海馬	全脳	海馬%	海馬/全脳
MMSE	-.065	-.118	-.176	-.061
FAB	-.037	-.039	-.267*	-.245*
BDI	.143	.180	-.033	-.065
CDR	.141	.032	.28**	.246*

*P<0.05, **P<0.01

Table 2-2, Time A の VSRAD と Time B での認知機能の相関 (r value, n=90)

	海馬	全脳	海馬%	海馬/全脳
MMSE	-.163	-.12	-.248*	-.205*
FAB	-.076	-.061	-.01	.054
BDI	.024	-.097	-.13	-.48
CDR	..16	-.062	.365***	.408****

*P<0.05, **P<0.001; ***P<0.0001

Table 2-3 Time B の VSRAD と 3 年間の認知機能の変化との相関(r value, n=182)

	海馬	全脳	海馬%	海馬/全脳
MMSE	-.36***	-.088	-.276***	-.252***
FAB	-.096	-.095	-.03	.032
BDI	.151*	-.021	-.124	-.124

CDR .295*** .147 .275*** .245***

*P<0.05, **P<0.001; ***P<0.0001

Table 3 MMSE の変化に及ぼす婚姻状況の影響

	配偶者有(59)	配偶者無(88)
女性(104)	-.283±2.87	.75±2.05 *
		t =-2.1 P=0.03
男性(43)	1.83±2.85	.135±2.12
		t=1.7 P=0.09

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 1 件) 査読有

Li G,Watanabe I, Kunitake Y, Sugataka K, Muraoka T,Kojima N, Kawashima T, Yamada S Relationship between saliva level of 3-methoxy- 4-hydroxy phenyl glycol and mental health in the elderly general population. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2008,62, 562-567

[学会発表] (計 4 件)

1) 渡邊 至、李 光英、國武 裕、菅高 一博、村岡 稔史、小島 直樹、山田 茂人GC-MSによる血中長鎖不飽和脂肪酸の測定-高齢者の認知機能との関連-2009,11,27-28 第 34 回 日本医用マスペクトル学会年会 (大阪)

2) Watanabe I,Ishikawa K,Kunitake Y,Kojima N, Yamada S Low plasma level of poly unsaturated fatty acids (PUFAs) associated with reduced volume of medial temporal area assessed by VSRAD in elderly living in a Japanese rural community. 2008.10.30-11.2 第 13 回環太平洋精神科医会議 (東京)

3) Yamada S, Li G,Watanabe I, Kunitake Y, Sugataka K, Muraoka T,Kunitake Y,Ishikawa K,Haraguchi YRelationship between saliva level of 3-methoxy-4- hydroxyphenylglycol and mental health in the elderly general population. 2008.7.13-17 CINP (ドイツ・ミュンヘン)

4) 渡邊至,李光英,菅高一博,村岡稔史,國武裕,石川謙介,小島直樹,山田茂人 Beck depression inventory で評価した高齢者の抑うつ傾向とカテコールアミン神経活性. 第 104 回日本精神神経学会総会 (東京)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 茂人 (YAMADA SHIGETO)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：20158190

(2) 研究分担者

石川 謙介 (ISHIKAWA KENSUKE)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：70374931

渡邊 至 (WATANABE ITARU)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：00404202

国武 裕 (KUNITAKE UTAKA)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：30404148