

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08736

研究課題名(和文) 認知症予防を目的とした脳萎縮、認知機能検査の縦断研究

研究課題名(英文) Longitudinal study of cerebral atrophy, cognitive function for prevention of dementia

研究代表者

伊賀瀬 道也 (IGASE, MICHIIYA)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90314955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞などの脳疾患の既往がなく、MRI検査および認知機能検査結果の1年間にMRIを追跡することができた40歳(平均年齢 66.1 ± 8.5 歳)の被験者78名を分析した。脳萎縮の程度に関しては、時間的角領域(THA)を脳MRIで検査した。認知機能試験として、単純痴呆スクリーニング試験を用いた。THAと年齢との間には有意な相関があり、また有意な性差もあった。しかし、THAの変化率および認知機能の変化率との有意な相関はない。この研究の被験者には明らかな認知症患者は含まれていないため、軽度の認知障害との関係を検討する必要があるようである。

研究成果の概要(英文)：Seventy-eight subjects over the age of 40 (average age 66.1 ± 8.5 years old) who had no history of cerebral diseases such as cerebral infarction and were able to follow up with MRI over 1 year of MRI examination and cognitive function test results were analyzed. Regarding the degree of cerebral atrophy, the temporal horn area (THA) was examined by brain MRI. As a cognitive function test, a simple dementia screening test was used. There was a significant correlation between the THA and age, and also there was a significant gender differences. However, no significant correlation with the rate of change in THA and the rate of change in cognitive function. Because the subjects of this study were not included obvious dementia patients, it seems necessary to examine the relationship with mild cognitive impairment in the future study.

研究分野：老年医学

キーワード：脳萎縮 認知機能

1. 研究開始当初の背景

平成 24 年度の国民医療費は約 39 兆円であり前年度に比べ約 1.6%の増加となっている。なかでも医療費の伸びに強く関連している認知症患者は現在約 460 万人と推定されており、さらに日常生活自立度が 以上の高齢者認知症患者(日常生活に支障を来すような症状・行動や意志疎通の困難さが多少見られるがなんとか誰かが注意すれば自立が可能な程度)の数は 2015 年予測では 345 万人となり 65 歳以上人口に対する比率が 10%を超えることになり予想外の伸びをみせていることから、以前にもまして認知症への国家としての取り組みが重要になると思われる。しかしながら現在まで認知症の根治につながる治療法は確立しておらず、認知症の早期発見・早期治療で認知症の進行を遅らせることが求められる。このためには約 400 万人の患者数が推定される「正常と認知症の間」に位置づけられる軽度認知障害(MCI)を診断することも重要であり認知機能検査に加えて MRI 検査も補助診断として用いられる。我々は抗加齢ドック受診者のデータを用いて MRI と認知機能低下に関する横断研究で以下のような 2 つの報告を行ってきた。

1) 高齢者において脳萎縮および MCI と立位動揺性との間に関連がある。

一般に MCI は年間 10-15%がアルツハイマー病(AD)に移行することが知られている。この MCI から AD への移行例では、MCI の段階において海馬周辺の側頭葉内側部の萎縮が強いとの報告がある。われわれは MRI 画像を用いて側頭葉内側部萎縮の指標として服部らの報告(日本放射線技術雑誌. 63: 862-70, 2007)をもとに 390 名の抗加齢ドック受診者

の側脳室下角面積(Temporal horn of lateral ventricle area:THA, 写真矢印)を計測した。

その結果脳萎縮が強い(THA が大きい)ほど片足立ち時間が低下していることが明らかになった。さらに米国の Shankle ら(Proc Natl Acad Sci USA. 102: 4919-24, 2005)によって開発され、日本人を対象とした検討でも交差妥当性が確認されているメディカル・ケア・コーポレーション社製認知機能検査*により MCI のスクリーニングを行い正常群および MCI 群をグループ分けしたところ、MCI 群では正常群よりも片足立ち時間が有意に低下し、これらは各種補正を行った後でも統計学的に有意であった。さらに正常群および MCI 群をグループ分けし、さらに外来受診中の AD 群を加えて開眼片足立ち時間をみたところ、正常群 > MCI 群 > AD 群の順に開眼片足立ち時間が低下し、その差は統計学的に有意であった。これらことから高齢者において脳萎縮あるいは認知機能低下と立位動揺性との間に大きな関係があることが明らかになった。(Dement Geriatr Cogn Disord. 29: 379-387, 2010) *言語性課題による直後再生、遅延再生など 5 つの課題で MCI を評価する方法。10 単語直後再生や遅延自由再生での回答パターンなど検討される。

2) MCI と皮下脂肪との関連

一般に AD 患者では認知症発症の数年前からすでに体重の減少傾向がみられる。このことから「正常と AD の中間」とされる MCI において、すでに脂肪分布の変化をきたしているかどうかを抗加齢ドック受診者(517 名、男性 35%)で検討した。臍レベルの腹部 CT 横断像において、内臓脂肪面積と皮下脂肪面積を測定した結果 MCI 群(120 名)は健常群(397

名)と比較し皮下脂肪面積は有意に低値であったが内臓脂肪は両者に差がなかった。男女別の検討では、男性 MCI 群において健常群よりも皮下脂肪面積が有意に減少しており年齢調整後もこの関係は維持された。つまり高齢男性においてはむしろ皮下脂肪の貯留は良い方向に働いている可能性が示唆された。一方、脳内に受容体が発現しており認知機能に影響を及ぼしうる脂肪細胞由来のホルモン(アディポカイン)であるレプチン、アディポネクチンを検討したところ、レプチン濃度には差がなかったが、アディポネクチン濃度は男性 MCI 群で健常群と比較して有意に低値を示した。多変量回帰分析の結果から男性においてアディポネクチンの高値は MCI の有意な抑制因子であり、皮下脂肪低値とアディポネクチン低値が MCI と関連する可能性が示唆された(Dement Geriatr Cogn Disord. 30: 432-439, 2010)。

2. 研究の目的

1) 初回ドック受診時に正常あるいは MCI と診断された群が 10 年後にどの程度の割合で MCI あるいは認知症を発症するかを明らかにする。側頭葉内側部萎縮との関連も明らかにする。

2) 10 年後のドックで MCI あるいは認知症と診断された群では初回受診時の開眼片足立ち時間や側脳室下角面積がどの程度か(ドックでの開眼片足立ち時間および側脳室下角面積の認知症発症予知に対するカットオフ値を求める)。さらに初回検査時の脳微小血管病変や頸動脈エコー所見を含む各種動脈硬化関連因子が 10 年後の認知症発症のマーカとなるかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 初年度の計画

データベースの構築および横断的研究
平成 18~20 年度に愛媛大学附属病院抗加齢センターにおいてすでに脳ドックとして MRI 検査を施行した約 1000 名のデータに基づき、側脳室下角面積を計測する。さらに脳微小血管病変(無症候性ラクナ、微小脳出血など)についても評価する。一部は以前の解析でも行っているが今回新規に再度測定を行う。本研究にかかる検査結果の入力および個人受診結果表の出力などのデータベース構築をおこなう。システムからのデータ漏洩、紛失などがおこらないようにパソコンへのアクセス制限を設定し、個人情報保護法の観点からも徹底した管理体制をとる。本研究の概要は附属病院抗加齢予防医療センターへのアクセスで情報を公開する。

ドック受診から 10 年後の追跡調査開始
平成 27 年度よりドック受診から 10 年目を迎える対象者に対して、順次初回時と同様の方法で約 400 名の抗加齢ドック(脳ドックを含む)の再検査を行う。

(2) 平成 28 年度以降の計画

ドック受診から 10 年後の追跡調査継続
平成 28 年度以降にドック受診から 10 年目を迎える対象者に対して、順次初回時と同様の方法で約 600 名の抗加齢ドック(脳ドックを含む)の再検査を行う。

認知症あるいは MCI 発症後 10 年間の変化に関する研究(データ解析)
申請者らは平成 19 年度(2007 年度)より平成 26 年度まで毎年質問票を発送しており、認知症の発症についてのアンケート調査を行っている。これらの対象者の動向は毎年追跡できており、約 10 年の追跡調査結果をまとめ

ていく。このデータをもとに MCI、認知症発症に関する最長 10 年間のフォローアップデータについてまとめる。各種データの 10 年間の変化については患者背景の情報がない神経内科専門医および脳卒中専門医(越智雅之、岡田陽子)がこれにあたる。

データの解析と社会への還元

本研究の最終年度である平成 29 年度には初回ドック受診から 10 年目を迎える合計約 1,000 名についての抗加齢ドック(脳ドックを含む)の再検査結果を用いた以下のデータが出そう予定である。

これらのデータをもとに上表の最後に示すように 10 年後の再検査で MCI あるいは認知症と診断された群では初回受診時の開眼片足立ち時間および側脳室下角面積がどの程度かをデータ解析で明らかにして認知症予知に対するカットオフ値を求める。さらに初回ドック受診時の脳微小血管病変(無症候性ラクナ、微小脳出血など)や頸動脈エコー所見(プラーク)を含む各種動脈硬化関連因子が 10 年後の認知症発症のマーカーとなるかどうかを解析する。これらは統計ソフト SPSS を用いた重回帰分析や多変量ロジスティック回帰分析を用いて明らかにする。明らかになったデータをまとめて国内学会、国際学会での批評を受けるとともに英文学術雑誌に成果を発表する。

4. 研究成果

脳梗塞などの脳疾患の既往がなく、MRI 検査および認知機能検査結果の 1 年間に MRI を追跡することができた 40 歳(平均年齢 66.1 ± 8.5 歳)の被験者 78 名を分析した。脳萎縮の程度に関しては、時間的角領域(THA)を脳 MRI で検査した。認知機能試験として、

単純痴呆スクリーニング試験を用いた。THA と年齢との間には有意な相関があり、また有意な性差もあった。しかし、THA の変化率および認知機能の変化率との有意な相関はない。この研究の被験者には明らかな認知症患者は含まれていないため、軽度の認知障害との関係を検討する必要があるようである。

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 2 件)

1. Igase M, Igase K, Tabara Y, Ohyagi Y, Kohara K. A cross-sectional study of equol producer status and cognitive impairment in elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2017; doi: 10.1111/ggi.13029. 査読あり

2. Igase M, Ohara M, Igase K, Kato T, Okada Y, Ochi M, Tabara Y, Kohara K, Ohyagi Y. Skin autofluorescence examination as a diagnostic tool for mild cognitive impairment in healthy people. *J Alzheimers Dis*. 2017; 55: 1481-1487. 査読あり

[学会発表](計 11 件)

1) 伊賀瀬道也「健常者におけるエクオール産生能と動脈硬化関連因子との検討」脳心血管抗加齢研究会, 2015

2) 伊賀瀬道也「認知症・軽度認知障害とアンチエイジング～抗加齢ドックのデータも含めて～」第 38 回日本高血圧学会若手企画シンポジウム, 2015

3) 伊賀瀬道也「健常高齢者におけるエクオール産生能と動脈硬化関連因子との検討」第 38 回日本高血圧学会一般演題, 2015

4) 伊賀瀬道也 「抗加齢ドックの検査結果から見えるもの ~フレイルの早期発見と寝たきり予防~」第 56 回人間ドック学会学術大会 ランチョンセミナー, 2015

5) 伊賀瀬道也 「抗加齢ドックのデータから ~ヒトは見た目とともに老いる! ~」第 25 回日本老年医学会九州地方会特別講演, 2015

6) 伊賀瀬道也 「脳卒中後遺症としての上肢痙縮症例に対する BoNT-A 療法の血圧に対する影響」第 40 回日本脳卒中学会一般演題, 2015

7) 「アンチエイジングドックのデータから ~ヒトは見た目とともに老いる! ~」日本総合健診学会第 43 回大会シンポジウム, 2015.

8) Igase M, Ohara M, Okada Y, Ochi M, Tabara Y and Kohara K. SKIN AUTOFLUORESCENCE EXAMINATION AS A DIAGNOSTIC TOOL IN MEDICAL CHECK-UPS 83rd EAS Congress Glasgow, UK, March 22-25, 2015.

9) Igase M, Yamashita S, Fujisawa M and Kohara K. Effect of botulinum toxin therapy on blood pressure in patients with post-stroke upper limb spasticity. 24th European Stroke Conference, Viena, Austria, 2016.

10) Igase M, Igase K, Sadamoto K and Kohara K. Usefulness of 3D Fast Spin-Echo Protocol for Vessel Wall Imaging in Cerebral Main Artery Stenosis. 7th WMIC meeting. Honolulu, Hawaii, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

伊賀瀬 道也 (Igase , Michiya)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 : 90314955

(2)研究分担者

(3)連携研究者

()

研究者番号 :

(4)研究協力者

()

