

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09192

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患の認知機能障害とMRI画像による脳局所体積の定量的解析

研究課題名(英文)Cognitive function and structural alteration in hippocampus and amygdala in COPD

研究代表者

泉崎 雅彦 (IZUMIZAKI, Masahiko)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：20398697

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)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)で認知障害が報告されているが、認知機能と脳の構造変化の関連性の報告は少ない。本研究では、COPD患者と年齢を一致させた健常群に対し、MRI画像を用いて、海馬および扁桃体の体積を比較検討した。その結果、COPD患者の左海馬は対照群よりも小さかった。また、COPD患者では左扁桃体の体積と罹患期間に負の相関が認められ、長期間罹患している患者ほど左扁桃体が小さかった。海馬はストレス、低酸素によって萎縮し、扁桃体は情動の中心核である。長期の罹患による息苦しさ、不安感などのストレスが本結果をもたらした可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Cognitive function and the structural alteration of the brain are relatively unexplored in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. In this study, we sought to examine the relationship between magnetic resonance imaging (MRI) volumetric changes in hippocampus (HI)/amygdala (AMG) and cognitive function anxiety/depression scores, disease duration in COPD, and compared those relationships with age-matched healthy controls. In a group comparison, left HI volume was smaller in COPD patients compared with those of the controls, and left amygdala volume was negatively correlated with disease duration, indicating that COPD patients with long disease duration had smaller left AMG volume. In general, AMG plays a role in generating negative emotional responses such as anxiety and fear. Because long disease duration of the COPD imposes stresses including breathlessness and anxiety, these persistent emotional stresses may cause volumetric changes in AMG and HI.

研究分野：呼吸生理学、神経生理学、呼吸器内科学

キーワード：COPD 慢性閉塞性肺疾患 認知機能 海馬 扁桃体 MRI 脳局所体積

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。さらに COPD は肺以外にも影響を与え、全身に多種の併存症を誘発する。そのため COPD は全身性疾患として捉えられている。併存症は精神神経系にも起こり、抑うつなどの精神症状の合併はよく知られている。さらに近年 COPD と認知機能障害との関連が報告され始めた。その機序には炎症性サイトカインや低酸素による神経障害が推測されている。COPD では認知機能障害のうち記憶機能や注意機能の低下が報告されている。COPD における認知機能障害の保有率は報告によって様々であるが、認知機能障害がセルフマネジメント能力への依存度が高い COPD の治療遂行に影響を与える可能性が指摘されている。呼吸リハビリテーションの実践、気管支拡張薬や吸入ステロイド薬の正しい吸入手技の実践、長期酸素療法の理解や機器の正しい使用、増悪時のアクションプランの実践、いずれも COPD の有効な治療法である。しかし認知機能の低下によりこれらの治療が十分な効果を発揮できない可能性がある。さらに日本では今後 COPD の罹患率はしばらく同程度で推移するものの、高齢化によって患者数は増加する。高齢化問題も相まって COPD 患者の認知機能障害が大きな課題となると予想される。一般に認知機能障害は神経心理学的診察や認知機能検査を用いて診断される。最近では病巣診断として CT (computed tomography) や MRI (magnetic resonance imaging) などの脳画像が用いられる。特に MRI 画像データと種々の解析ソフトを用いての脳体積計測が普及し始め、各種の認知症で脳体積変化の定量化が行われている。例えば認知機能障害を呈する代表的疾患であるアルツハイマー病では海馬や扁桃体の萎縮が示されている。そこで我々は、脳体積の定量化技術を COPD に導入し、COPD 患者の認知機能障害と脳 MRI 画像による海馬、扁桃体を中心とする脳の形態的変化の関係を明らかにすることとした。

2. 研究の目的

COPD 患者において、脳 MRI 画像データを用いて海馬、扁桃体を中心とする脳の形態的変化の定量化を行い、健常人との比較によって COPD 患者の認知機能障害と脳の形態的変化の関連を明らかにすることである。それによって将来の COPD の認知機能障害の治療展開に向けての神経生理学的な裏付けを得ることである。

3. 研究の方法

(1) 被験者: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ガイドラインに従い診断された荏原病院に通院する COPD 患者 18 例対照群として目黒シルバー人材センターに登録された健常高齢者 18 例

を対象とした。本研究は荏原病院倫理委員会の承認を得、本人の同意を得ておこなった。認知症、脳疾患、神経変性疾患、精神疾患と診断されている被験者は除外した。被験者の情報、体格 (Body Mass Index: BMI)、認知機能 (Mini Mental State Exam: MMSE)、鬱不安尺度 (Hospital Anxiety and Depression Activity: HAD)、活動レベル、呼吸機能 (努力性肺活量: FVC、1 秒量: FEV1、FEV1/予測 FEV1:%FEV1)、罹患期間 (Duration illness)、日常生活への影響度合 (CAT) を表 1 に示した。

(2) MRI の撮像: 荏原病院放射線科に設置された 64 チャンネルコイル MRI (3 Tesla MAGNETOM Prisma fit、Siemens、Erlangen、Germany) を用いて以下の条件にて撮像した (T1 weighted 3D MPRAGE sequence: 9 degrees flip angle、TR 2300 ms、TE 2.98 ms、matrix size 256 x 256、field of view 256mm、176 slices with a voxel size of 1 mm³)。画像前処理は位置補正、標準化を行い、ANALYZE (Mayo Clinic) ソフトを用いて海馬、扁桃体の輪郭を抽出した。画像は患者、健常者をランダムに記号化し、ブラインドで測定、また 2 名の測定者により 2 度測定を行った。

(3) 個人内信頼性テスト (SPSS、Statistics 21、IBM): 右海馬 ($r = 0.89$)、左海馬 ($r = 0.98$)、右扁桃体 ($r = 0.94$)、左扁桃体 ($r = 0.87$)、他者間信頼性テストは右海馬 ($r = 0.85$)、左海馬 ($r = 0.92$)、右扁桃体 ($r = 0.85$)、左扁桃体 ($r = 0.89$) であり、すべて >0.7 の信頼性があることを確認した。

(4) 解析: SPSS によりグループ間は独立 T 検定により検定を行った。それぞれの変数と脳体積は性差を考慮し、偏相関係数を算出し検定を行った。

4. 研究成果

健常群と COPD の左右の扁桃体と海馬の体積を表 1 に示した。COPD 群は健常者と比較し左海馬の体積の減少が認められた。さらに COPD 群においては左扁桃体の体積と罹患期間とに負の相関を認めた ($r = -0.509$)。罹患期間が長い程、左扁桃体の体積が小さいことが示された。健常者において得られた変数間での相関はみられなかった。海馬は低酸素、血流の低下、代謝の低下によって萎縮する報告があり、また情動に関与する扁桃体も含めてストレス、不安、恐怖により体積の減少も報告されている。長期の罹患による息苦しさ、不安感、また低酸素などが影響していると考えられる。今後、どのような生活習慣が体積の減少を防ぐことができるのかを細かく検証する予定である。

表 1

	対照	COPD
年齢	74.2	73.1
性別 (女、男)	8、10	1、17
身長 (cm)	158	166*
BMI	23.3	23.2
喫煙 (pack year)	21	111*
MMSE	27.8	27.4
HAD-a	3.2	3.5
HAD-b	3.3	3
Activity level	132.1	207
FVC (L)	2.64	3.16*
FEV1 (L)	2	1.6*
%FEV1 (%)	95.2	66.7*
罹患期間 (年)	-	4.3
CAT	-	15.1
左扁桃体 (mm ³)	1032	964
左海馬 (mm ³)	2439	2148*
右扁桃体 (mm ³)	1061	1018
右海馬 (mm ³)	2279	2203

平均値 (性別除く)、* $p < 0.05$

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)

①Watanabe, K., Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Kubota, S., Ida, M., Ono, K., Izumizaki, M. (2018). Left posterior orbitofrontal cortex is associated with odor-induced autobiographical memory: an fMRI study. *Frontier in Psychology*. doi: 10.3389/fpsyg.2018.0068. 査読有

② Honma, M., Masaoka, Y., Kuroda T., Futamura A., Shiromaru A., Izumizaki M., Kawamura, M. (2018). Impairment of cross-modality of vision and olfaction in

Parkinson's disease. *NEUROLOGY*, 90(11):e977-e9844. 査読有

③Tsukada, S., Masaoka, Y., Yoshikawa, A., Okamoto, K., Homma, I., Izumizaki, I. (2016). Coupling of dyspnea perception and occurrence of tachypnea during exercise. *Journal of Physiological Science* 67(1): 173-180. 査読有

④Seino, T., Masaoka, Y., Inagaki, K., Izumizaki, M. (2015).

Breathlessness-related brain activation: electroencephalogram dipole modeling analysis. *Showa University Journal of Medical Science*, 27(1): 11-19. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

①Yoshikawa, A., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Kubota, S., Manabe, R., Ida, M., Izumizaki, M. Relationship between the functional connectivity during resting-state fMRI and cognitive assessment battery in elderly subjects. The annual meeting of the Physiological Society of Japan, Takamatsu, Poster, 2018.

②Kubota, S., Masaoka, Y., Yoshida, M., Kinno, R., Yoshikawa, A., Manabe, R., Ida, M., Ono, K., Izumizaki, M. Amygdala reduction could be an early indication for cognitive impairment in elderly subjects. The annual meeting of the Physiological Society of Japan, Takamatsu, Poster, 2018.

③Manabe, R., Masaoka, Y., Okuda, K., Yoshida, M., Yoshikawa, A., Kubota, S., Satoh, H., Yamaue, H., Ida, M., Aira, H., Izumizaki, M. Cognitive function and hippocampus volume in chronic obstructive pulmonary disease. The annual meeting of

the Physiological Society of Japan,
Takamatsu, Poster, 2018.

④ Masaoka, Y., Ida, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Kubota, S., Kawamura, M., Ono, K., Izumizaki, M. Sleep disorder or deficit in olfaction provide and early indication of neurodegeneration. 第45回日本磁気共鳴医学会大会 宇都宮, ポスター発表, 日本磁気共鳴医学会雑誌 37(Suppl.):318, 2017.

⑤ Yoshikawa, A., Ida, M., Yoshida, M., Masaoka, Y., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Watanabe, K., Kubota, S., Izumizaki, M. The influence of physiological noise on default mode network -resting state fMRI study-第45回日本磁気共鳴医学会大会, 宇都宮, ポスター発表, 日本磁気共鳴医学会雑誌 37(Suppl.):316, 2017.

⑥ Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Ida, M., Ono, K., Phillip, A., Izumizaki, M. Olfactory impairment and sleep disorder may provide early indication of neurodegeneration. Annual meeting of the Neuroscience, Washington DC, USA, Poster: 0019, 2017.

⑦ Yoshikawa, A., Yoshida, M., Masaoka, Y., Koiwa, N., Watanabe, K., Ida, M., Izumizaki, M. Cardiac and respiratory physiological noise corrections improved resting state functional connectivity in the limbic areas. Annual meeting of the Neuroscience, Washington DC, USA, Poster: SS9, 2017.

⑧ Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Yoshikawa, A., Ida, M.,

Homma, I., Izumizaki, M.

Respiratory-related neural activities in medulla and limbic system during resting and olfactory states -fMRI study- 第44回日本磁気共鳴医学会大, 大宮, ポスター発表, 日本磁気共鳴医学会雑誌 36(Suppl.):290, 2016.

⑨ Watanabe, K., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Ida, M., Kawamura, M., Ono, K., Izumizaki, M. Odor induced autographical memory associated with activity in the posterior parts of the brain as well as limbic olfactory areas. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮, ポスター発表, 日本磁気共鳴医学会雑誌 36(Suppl.):289, 2016.

⑩ Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Ida, M., Yoshikawa, A., Izumizaki, M. Respiratory synchronized activities in medulla and limbic system during resting state and olfactory stimuli -fMRI study-. Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Sapporo, Poster, 2016.

⑪ Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Yoshikawa, A., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Respiratory synchronized activations of olfactory processing in the limbic system. Annual meeting of the Neuroscience, San Diego, USA, Poster: EEE13, 2016.

⑫ Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Yoshikawa, A., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Activities of the medulla and the limbic system synchronized with respiration during olfactory stimuli

-fMRI study- 17th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama, Poster, 2016.

⑬ Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Ida, M., Watanabe, K., Izumizaki, M. Olfactory brain synchronized with inspiration activities. Annual meeting of Japanese Society of Clinical Neurophysiology. Osaka, Poster, 2015.

⑭ Masaoka, Y., Ida, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Tatsuno, M., Okamoto, S., Kobayakawa, M., Watanabe, K., Homma, I., Izumizaki, M. Inter- and intra-hemispheric fibers of olfactory and motor areas in a rare case of Kallmann syndrome with defective corpus callosum. Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine, Tokyo, Poster, 2015.

⑮ Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Synchronization between respiratory cycles and olfactory neural activations -EEG and fMRI study- Annual Meeting of the Physiological society of Japan, Kobe, Poster, 2015.

〔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

泉崎 雅彦 (IZUMIZAKI, Masahiko)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：20398697

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

政岡 ゆり (MASAOKA, Yuri)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：70398692

本間 生夫 (HOMMA, Ikuo)
昭和大学・医学部・名誉教授
研究者番号：20057079

後閑 武彦 (GOKAN, Takehiko)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：60201498

相良 博典 (SAGARA, Hironori)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：80275742

(4) 研究協力者

()