

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：83903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12593

研究課題名(和文)軽度認知障害高齢者の視機能低下が運転技能に与える影響 補足視野から読み解く

研究課題名(英文)Driver with mild cognitive impairment and visual function

研究代表者

堤本 広大 (TSUTSUMIMOTO, Kota)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・予防老年学研究部・研究員

研究者番号：70633189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：対象者の各視機能評価の平均値は、深視力； 3.29 ± 3.62 、動体視力； 0.21 ± 0.14 、動的視野 12465.3 ± 2179.3 であった。視機能検査と脳構造との関連を示したのは、動的視野のみで($p = 0.022$)、島皮質前部との関連を示していた。島皮質は、情動と強い関連があることが報告されており、自己否定的な者において強く活動する。本結果を推察すると、運転に余裕を有するドライバーは、島皮質が異常発達はしておらず、動的な視野が担保されているのではないかと考えられる。これらの関係を検証するには、運転時の情動・余裕について評価して、因果関係を検証する必要があるため、今後さらなる検証をすすめる。

研究成果の概要(英文)：The value of visual function of our subjects were following, visual depth; 3.29 ± 3.62 , kinetic vision; 0.21 ± 0.14 , dynamic field of view; 12465.3 ± 2179.3 . Only dynamic field of view was associated with brain structure ($p = 0.022$). This region of brain structure was anterior insula. The previous report suggested that insula had a strong relationship with emotion. The negative emotion led to brain activity of insula.

研究分野：高齢者

キーワード：運転

1. 研究開始当初の背景

認知症の人数は2001年の約2400万人から、2020年に約4200万人、2040年には約8000万人にまで増加するという試算が発表され [Ferri Cp et al. 2011]、本邦においても比率的な増加が見込まれている (図2)。認知症の前駆状態とされる MCI 高齢者は、認知症への移行率が高く [Palmer K et al. 2002]、認知症予防のための重要な対象とされる [Ballard C et al. 2011]。厚生労働省研究班では、わが国の MCI の有症率は 13% に達しており、約 380 万人 (平成 22 年厚生労働省推計) もの高齢者が認知症への移行リスクが高い状態であると示唆している。75 歳以上の高齢者に義務化されている高齢者予備検査時の認知機能検査の点数が規定点数以下であった場合、医師による診断が必要となり、場合によっては免許の取り消しや効力の停止が適応される。しかし、MCI を有する高齢者を高齢者予備検査において検出することが困難であるため、MCI を有する高齢ドライバーにおける運転技能の関する機能特性を検証した報告は、世界的にも極めて少ない。本邦では、高齢ドライバーの交通事故率が上昇しており、なかでも認知症ドライバーが事故を起こすリスクは健常高齢ドライバーの 2.5 ~ 4.7 倍に達するとの報告もあり [Friedland et al. 1998]、近年の社会問題の一つとなっている。現在では、75 歳以上の高齢ドライバーには運転免許証更新時に簡易的な認知機能検査が行われ、認知機能の低下が認められた場合、専門医の診断を受けることが義務付けられ、認知症と診断された者は免許の取消が命じられることもある。しかし、健常な状態と認知症との中間に位置するとされる MCI を有する高齢者を簡便な認知機能検査で同定することは困難であるため、MCI ドライバーにおける交通事故の発生リスクの要因の解明やそれらに対する対応策は不十分である。一方、安易に運転を中止することは、大きく生活範囲を制限し、活動量低下や外出回数・社会的交流の減少を引き起こし [Arai et al. 2010]、そのような状態は引きこもりや認知症発症に繋がらう [Kerr et al. 2013; Mortimer et al., 2012]。つまり、健常高齢者よりも認知症への移行率が高い MCI 高齢者においては、運転の中止が認知症発症の危険を増大させる可能性がある。そこで、MCI ドライバーの運転寿命を延伸するためにも、まずは MCI ドライバーにおいてどのような機能が低下することが、運転技能低下と関連するのかを科学的根拠に基づき検討することが重要である。

高齢者が安全な自動車運転をするためには、「運動機能」「認知機能」「視機能」が重要であるとされる。とくに、認知機能と視機能は、それぞれが密接に関連している。MCI 高齢者においては、認知機能はもちろんのこと視機能についても健常高齢者と比較して低下することが報告されている [Newsome

RN et al. 2012]。しかし、MCI 高齢者における認知機能および視機能低下と安全運転実施能力の低下が関連するのかどうかは明らかとされていない。さらに、近年では前頭前野の脳領域「補足眼野 (supplementary eye field: SEF)」が探索的眼球運動の中核であることが確認され着目を浴びている [Purcell BA et al. 2012]。補足眼野の制御によって生じる探索的眼球運動が、効率的に情報を取捨選択することで安全運転が可能となっていると考えられる。MCI 高齢者は脳萎縮が進行しやすい状態であるため、MCI 高齢者における視機能と脳構造の間には特徴的な関連があるのではないかと仮説が立てられる。

2. 研究の目的

本研究課題では、MCI ドライバーにおける脳構造と視機能の関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

スクリーニング

平成 27 年 ~ 平成 28 年の期間内で、3,012 名 (推定) の地域在住高齢者に対して、大規模機能検査 (スクリーニング) を段階的 (6 ターム) に実施し、研究対象である MCI 高齢者を抽出する。この大規模健診に関しては、受入先研究機関のプロジェクトにより実施可能な状況にある。また、MCI 高齢者を抽出するにあたり、MCI の基準は Peterson の基準 [Peterson R et al, 2004] に準じてスクリーニングを実施し、MCI と判別する認知機能低下基準は、健常高齢者の標準化データの平均値から 1.5SD 以上低下が認められるものとした。

対象者

対象者は、1) 日常生活が自立している地域在住高齢者 (65 歳以上)、2) MCI (に該当する者 (各認知機能のいずれかの検査において、年齢層および教育年数別の平均値 \pm 1.5 標準偏差を下回る者)、3) 週 3 回以上の自動車運転の習慣を有する者という 3 つの基準を満たした 230 名の MCI ドライバー (平均年齢 72.3 ± 5.5 歳、男性 167 名 (72.6%)) であった。対象者からは実験前に書面にて同意を受けた。なお、本研究は、国立長寿医療研究センター倫理審査委員会の承認を受けている。

MRI 撮像

各対象者において、3TMRI (Siemens Verio) を用いて全脳 T1 強調画像 (MPRAGE; TR=1.8s, TE=1.98ms, flip angle=9°, matrix and 176slice, FOV=256 x 256) を取得した。

視機能の評価

深視力 (手動式深視力検査器 KYS-H3504、

KYS 工業製)・動体視力 (AS-4F、コーワ社製)・動的視 (OCTOPUS900 自動視野計オクトパス 900、アールイーメディカル社製) の機能的視機能について評価を行った。深視力については、1 回の練習後、3 回の実測を行い、平均値を算出した。動体視力については、2 回の練習後、5 回の実測を行い、平均値を算出した。動的視野については、暗室にて中心から放射線状に動く光について、中心をみつめたまま、どこまで遠くの光が感知できるのかを計測し、範囲を求めた。



動体視力計測の様子

VBM 解析

VBM 解析には、Matlab2012b(MathWorks,MA)上で作動するSPM12(Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom)を用いた。MR 画像はまず、spm12 の segmentation tool を用いて、gray matter(GM)と white matter(WM)に分割された。次に、対象者間の GM 画像の registration のため、spm12 における Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra(DARTEL)を施した。その後、DARTELによって算出された flow field の情報を元にアフィンおよび非線形変換を用いて Montreal Neurological Institute(MNI)テンプレートへの空間的な標準化がなされた。空間的な変換の後にも、個々人の脳容積が変化しないように、各ボクセルの信号強度は、標準化において得られた変形場から算出されるヤコビアン行列式によってモジュレーションを行い、半値幅 8mm のガウシアンフィルタで平滑化された。

視機能評価の値と脳構造との関連を検討するために、視機能評価の値との相関がみられる灰白質部位を特定し、前述の前処理済みの灰白質画像を用いて multiple regression を行った。有意な相関がみられるボクセルの検出基準として、統計学的危険水準は 5%未満とした。

4 . 研究成果

対象者 230 名の各視機能評価の平均値は以下のとおりである。深視力 ; 3.29 ± 3.62 、動体視力 ; 0.21 ± 0.14 、動的視野 $12465.3 \pm$

2179.3 であった。これらの視機能検査の値と脳構造との関連を唯一示したのは、動的視野のみであった (non correct $p = 0.022$)。部位としては、島皮質前部との関連を示していた。島皮質が小さいほど、動的視野が大きくなるという負の相関関係を示していた。この島皮質は、人間の情動と強い関連があることが報告されており、自己否定的な考え方をする人間において強く活動すると示唆されている。本研究においては、この島皮質が小さいほど、動的な視野が大きくなると負の相関関係が示された。この結果を推察すると、運転に自信があり、運転に余裕を有する MCI ドライバーにおいては、島皮質が異常発達はしておらず、動的な視野が担保されているのではないかと考えられる。これらの関係を検証するには、運転時の情動・余裕について評価して、因果関係を検証する必要があるため、今後さらなる検証をすすめる。

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 37 件)

1. S Lee, Shimada H, Lee S, Makizako H, Doi T, Harada K, Bae S, Harada K, Hotta R, Tsutsumimoto K, Yoshida D, Nakakubo S, Anan Y, Park H, Suzuki T. Association between sedentary time and kidney function in community-dwelling elderly Japanese people. *Geriatr Gerontol Int*, 2016 Jun 14. [Epub ahead of print](査読有)
2. Doi T, Blumen HM, Verghese J, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Gray matter volume and dual-task gait performance in mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav*, 2016 Jul 9. [Epub ahead of print] (査読有)
3. S Lee, S Lee, Harada K, Bae S, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T, Shimada H. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 2016 [in press] (査読有)
4. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Hotta R, Suzuki T. Predictive cutoff values of the Five-Times-Sit-to-Stand and Timed Up and Go Tests for disability incidence among community-dwelling older people. *Phys Ther*, 2016 [in press]
5. Doi T, Verghese J, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S

- S, Suzuk T, Shimada H. Effects of Cognitive Leisure Activity Programs on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMDA*, 2017 (査読有)
6. Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T, Shimada H. The association between anorexia of aging and physical frailty: Results from the national center for geriatrics and gerontology's study of geriatric syndromes. *Maturitas*. 2017 Mar;97:32-37. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.12.005. Epub 2016 Dec 23. (査読有)
 7. Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Doi T. Driving and Incidence of Functional Limitation in Older People: A Prospective Population-Based Study. *Gerontology*, 62(6): 636-643, 2016. (査読有)
 8. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T. Comorbid mild cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in community older adults: a 24-month follow-up longitudinal study. *J Alzheimers Dis*, 54(4): 1473-1482, 2016. (査読有)
 9. Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Suzuki T. Effects of group exercise programmes on quality of life in older adults with mild cognitive impairment: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychogeriatrics*, 16(5): 327-328, 2016. (査読有)
 10. Nakakubo S, Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Ono R, Suzuki T, Shimada H. Sleep Duration and Excessive Daytime Sleepiness Are Associated With Incidence of Disability in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*, 17(8): 768.e1- e5, 2016. (査読有)
 11. Shimada H, Makizako H, Lee S, Doi T, Lee S, Tsutsumimoto K, Harada K, Hotta R, Bae S, Nakakubo S, Harada K, Suzuki T. Impact of cognitive frailty on daily activities in older persons. *J Nutr Health Aging*, 20(7): 729-735, 2016. (査読有)
 12. Harada K, Lee S, Park H, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. Going outdoors and cognitive function among community-dwelling older adults: Moderating role of physical function. *Geriatr Gerontol Int*, 16(1): 65-73, 2016. (査読有)
 13. Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Cognitive Impairment and Disability In Older Japanese Adults. *PLoS ONE*, 11(7): e0158720, 2016. (査読有)
 14. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Insulin-Like Growth Factor-1 Related to Disability among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71(6): 797-802, 2016. (査読有)
 15. Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Uemura K, Anan Y, Park H, Suzuki T. Self-reported exhaustion associated with physical activity among older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 16(5): 625-630, 2016. (査読有)
 16. Shimada H, Tsutsumimoto K, Lee S, Doi T, Makizako H, Lee S, Harada K, Hotta R, Bae S, Nakakubo S, Uemura K, Park H, Suzuki T. Driving continuity in cognitively impaired older drivers. *Geriatr Gerontol Int*, 16(4): 508-514, 2016. (査読有)
 17. Uemura K, Shimada H, Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Park H, Suzuki T. Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31(6): 583-591, 2016. (査読有)
 18. Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Combined Effect of Slow Gait Speed and Depressive Symptoms on Incident Disability in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*, 17(2):123-127, 2016. (査読有)
 19. Tsutsumimoto K, Makizako H, Shimada H, Doi T, Suzuki T. Set-Shifting Ability Is Associated with Gray Matter Volume in Older People with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 5(3): 395-403, 2015. (査読有)
 20. Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Umegaki H, Kuzuya M, Suzuki T. Effects of Mild Cognitive Impairment on the Development of Fear of Falling in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*, 16(12): 1104.e9-1104.e13, 2015. (査読有)
 21. Doi T, Shimada H, Makizako H,

- Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Effects of white matter lesions on trunk stability during dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. *Age*, 37(6): 120, 2015. (査読有)
22. Doi T, Verghese J, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk Factors in Japanese Seniors. *J Am Med Dir Assoc*, 16(12): 1103.e21-1103.e25, 2015. (査読有)
23. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Suzuki T. Mild Cognitive Impairment, Slow Gait, and Risk of Disability: A Prospective Study. *J Am Med Dir Assoc*, 16(12): 1082-1086, 2015. (査読有)
24. Makizako H, Tsutsumimoto K, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Liu-Ambrose T, Shimada H. Effects of exercise and horticultural intervention on the brain and mental health in older adults with depressive symptoms and memory problems: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16:499, 2015. (査読有)
25. Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Lee S, Doi T, Nakakubo S, Hotta R, Suzuki T. Social Frailty in Community-Dwelling Older Adults as a Risk Factor for Disability. *J Am Med Dir Assoc*, 16(11): 1003.e7-1003.e11, 2015. (査読有)
26. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Onset of Disability According to Mild Cognitive Impairment Subtype in Community-Dwelling Older Adults in Japan. *J Am Geriatr Soc*, 63(9): 1959-1961, 2015. (査読有)
27. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open*, 5(9): e008462, 2015. (査読有)
28. Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Nakakubo S, Hotta R, Suzuki T. Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatr Gerontol Int*, 15(8): 1073-1078, 2015.
29. Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Incidence of disability in frail older persons with or without slow walking speed. *J Am Med Dir Assoc*, 16(8): 690-696, 2015. (査読有)
30. Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(4): 480-486, 2015. (査読有)
31. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T. Apolipoprotein E genotype and physical function among older people with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 15(4): 422-427, 2015. (査読有)
32. Lee S, Shimada H, Park H, Makizako H, Lee S, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. The association between kidney function and cognitive decline in community-dwelling, elderly Japanese People. *J Am Med Dir Assoc*, 16(4): 349.e1-349.e5, 2015. (査読有)
33. Hotta R, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Park H, Suzuki T. Cigarette smoking and cognitive health in elderly Japanese. *Am J Health Behav*, 39(3): 294-300, 2015. (査読有)
34. Suzuki T, Makizako H, Doi T, Park H, Lee S, Tsutsumimoto K, Uemura K, Maki Y, Shimada H. Community-Based Intervention for Prevention of Dementia in Japan. *J Prev Alz Dis*, 2(1): 71-76, 2015. (査読有)
35. 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 堤本広大, 中窪翔. 軽度認知障害を有する高齢者の転倒の実態. *日本基礎理学療法学雑誌*, 19(2): 48-54, 2016. (査読有)
36. 土井剛彦, 牧迫飛雄馬, 堤本広大, 中窪翔, 鈴木隆雄, 島田裕之. 高齢者における体幹加速度から得られる歩行指標と転倒との関連性—大規模データによる検討—. *日本理学療法学雑誌*, 43(2): 75-81. (査読有)
37. 杉本大貴, 堤本広大, 中窪翔, 村田峻輔, 土井剛彦, 小野玲. 地域在住高齢者において腹部肥満は身体活動量減少と歩行能力低下の媒介因子である—媒介分析を用いた横断的検—. *日本老年医学会雑誌*, 53(1): 54-61, 2016. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 4 件)
1. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Suzuki T. Comorbid mild

cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in community older adults: a 24-month follow-up longitudinal study. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, Canada, July 25, 2016.

2. Shimada H, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Suzuki T. Impact of cognitive frailty on daily activities in older persons. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, Canada, July 26, 2016.
3. Doi T, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Verghese J, Suzuki T. Motoric cognitive risk syndrome and risk of Alzheimer's disease. 2016 Alzheimer's Association International Conference, Toronto, Canada, July 27, 2016.
4. Shimada H, Doi T, Lee S, Makizako H, Tsutsumimoto K. Which types of cognitive function are related to atrophy of the bilateral medial temporal areas? Organization for Human Brain Mapping Conference 2015, Honolulu, Hawaii, June 18, 2015.

〔図書〕(計 3件)

1. 堤本広大. ステップ2.フレイルを評価する 6.認知機能・心理検査とフレイル. 島田裕之(編), フレイルの予防とリハビリテーション, 医歯薬出版, 東京, 2015, pp69-76.
2. 堤本広大. 第4章 認知症予防を目的とした運動プログラムと効果, 4-1 有酸素運動の方法と効果. 島田裕之(編), 運動による脳の制御—認知症予防のための運動—, 杏林書院, 東京, 2015, pp120-131.
3. 堤本広大. 第7章 認知症予防へ向けた地域保健事業の実際. 認知症予防のための運動教室. 鈴木隆雄(監), 島田裕之(編), 基礎からわかる軽度認知障害(MCI)—効果的な認知症予防を目指して, 医学書院, 東京, 2015. pp286-294.

6. 研究組織

(1)研究代表者

堤本 広大 (TSUTSUMIMOTO Kota)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
—老年学・社会科学センター
—予防老年学研究部・研究員

研究者番号：70633189

(2)研究協力者

島田 裕之 (SHIMADA Hiroyuki)

鈴木 隆雄 (SUZUKI Takao)

牧迫 飛雄馬 (MAKIZAKO Hyuma)
土井 剛彦 (DOI Takehiko)
堀田 亮 (HOTTA Ryo)
中窪 翔 (NAKAKUBO Sho)
牧野 圭太郎 (MAKINO Keitaro)
山田 実 (YAMADA Minoru)
小野 玲 (ONO Rei)