

平成22年 2月15日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007 ～ 2008

課題番号：19390178

研究課題名（和文） 軽度認知機能障害の発症要因に関する追跡研究

研究課題名（英文） A longitudinal study on risk factors of mild dementia

研究代表者

渡辺 能行 (WATANABE YOSHIYUKI)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00191809

研究成果の概要（和文）：軽度認知症のリスク要因として、加齢と脳画像診断のMRI検査における大脳白質病変が、より早期の軽度認知機能障害のリスクとして、加齢、女性、運動不足が見出された。特に、大脳白質病変が中等度以上にある場合、そうでない場合と比較して約9倍だけ軽度認知症のリスクを高めていた。

研究成果の概要（英文）：Aging and the deep white matter lesion in MRI examination were increased risk factors for mild cognitive impairment. Aging, female gender and less exercise were increased risk factors for borderline cases between normal people and those with mild cognitive impairment. Those with deep white matter lesion had about 9 times increased risk for mild cognitive impairment than those without.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2008年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：軽度認知機能障害、脳MRI、大脳白質病変、動脈硬化症、脳虚血

## 1. 研究開始当初の背景

これまでの疫学研究では、遺伝的素因以外では、加齢と女性であることがアルツハイマー病（広義）のリスクを高め、頭部外傷、喫煙、酸化ストレス等がアルツハイマー病のリスクを高める可能性のあることが指摘されている。しかし、方法論的には認知症が発症してからの疫学調査では過去の発症要因を

確認することができないため、時間の流れに沿った追跡研究（コホート研究）が必須であり、まだまだエビデンスが不足している。そこで、本研究においては軽度認知障害の発症要因について、5年前にベースラインの疫学調査を実施した約500人の集団（平成14年度・15年度科学研究費補助金による基盤研究(B)(2)「画像診断に基づく頭頸部動脈硬化症

のリスクに関する疫学研究」(研究代表者：渡辺能行))を追跡することによって明らかにすることとした。

## 2. 研究の目的

軽度認知障害の発生要因を明らかにすることが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

平成14年から15年脳ドックを受診した488名を対象に以下の調査への参加を呼びかけた。①脳MRI (FLAIR画像)、②簡易型認知機能スクリーニング検査 Mini-Mental state examination (MMSE)、前頭葉機能検査として語想起課題 word fluency test (WFT) (動物・植物または「た」、「か」で始まる言葉を1分間に言ってもらう)、③血圧、脈波伝搬速度、④肥満度・腹囲 ⑤初回調査後の健康状態と罹患疾患のアンケート調査。

MMSEの得点により正常(N)群(28~30点)、境界(B)群(25~27点)、低下(L)群(24点以下)に分け、境界(B)群と低下(L)群をそれぞれ症例群とし、正常(N)群を対照群として、多変量解析の手法である unconditional logistic regression analysis を用いて以下の解析をおこなった。①性(男性に対する女性リスク)と年齢(年齢が1歳増加することのリスク)の認知機能低下に対するリスクをオッズ比とその95%信頼区間として求めた。②計測測定値(基準となる範囲に対する基準外の範囲のリスク)の認知機能低下に対するリスクを同様に、性と年齢で補正して求めた。③血液検査測定値の認知機能低下に対するリスクを同様に、性と年齢で補正して求めた。なお、基準値のあるものは基準値を曝露なしとした。基準値のない測定値は3分位値を用いて3分して最低の群を曝露なしとした。④大脳白質病変の認知機能低下に対するリスクを同様に、性と年齢で補正して求めた。大脳白質病変は側脳室周囲白質(PVH)と深部白質(DWL)に分けてFAZKAS分類2度以上を曝露ありとし、1以下の曝露無しとした。⑤既往疾患等の認知機能低下に対するリスク(既往なしに対するありのリスク)を同様に、性と年齢で補正して求めた。⑥生活習慣の認知機能低下に対するリスク(習慣なしに対するありのリスク)を同様に性と年齢で補正して求めた。⑦多変量解析による各要因相互の影響を補正した認知機能低下に対するリスク性と年齢に加えて、②~⑤の解析によって有意性の得られた要因を unconditional logistic regression analysis の強制投入法を用いて解析し、相互補正によって有意性の認められた要因だけで解析して最終的なリスクを検討した。

## 4. 研究成果

今回、2007年と2008年に呼びかけて、調査に対しての協力に応諾し、実際の調査に参加したのは、273名(男178名65.1±6.0歳、女95名64.4±6.3歳)であった。

MMSEの得点により正常(N)群(28~30点)は179名、境界(B)群(25~27点)は76名、低下(L)群(24点以下)は18名であった。その性・年齢階級分布には有意差を認めなかった。各群の平均年齢はN群64.2、B群65.3、L群69.4歳であった。

正常群、境界群、低下群の各群におけるMMSEの総合得点と下位項目における平均得点を以下の表1.に示す。各群間で有意に点数が異なったのは日時の見当識、場所の見当識、遅延再生、計算であった。

表1.

	正常群	境界群	低下群
総得点	29.25	26.05	23.6
日	1.00	1.00	.83
年	.98	.99	.83
季節	1.00	.99	1.00
曜日	.99	1.00	.83
月	1.00	1.00	1.00
都道府県	1.00	.97	.94
都市	.99	.99	.89
場所	.98	.89	.78
階	.98	.92	.89
地方	.98	.93	.94
即時想起	2.99	3.00	3.00
計算	4.82	1.99	1.17
遅延再生	2.85	2.72	2.17
物品呼称	2.01	2.00	2.00
復唱	.99	.96	.89
口頭指示	2.90	2.79	2.61
書字指示	1.02	1.00	1.00
自発書字	.94	.89	.78
図形模写	.99 <sup>■</sup>	.96 <sup>■</sup>	.94 <sup>■</sup>

また各群の word fluency test (WFT) カテゴリー(動物名・野菜)と語頭音(た・か)を表2.に示す。MMSEの総得点だけでなく、下位項目からも日時・場所の見当識、遅延再生、計算の低下は記銘力低下が示唆され、低下群は軽度認知機能低下 mild cognitive impairment (MCI)に相当すると考えられた。MMSEは25点から27点は明らかな低下とは言えないが、下位項目での計算の低下は有意であり、WFTでもその傾向は認められた。

表2.

	正常群	境界群	低下群
動物	18.03	16.20	15.06
野菜	14.36	13.63	12.56
語頭音”た”	9.64	8.62	7.56
語頭音”か”	11.41	10.42	10.11

MMSE低下(L)群における性と年齢は、性(男

性に対する女性のオッズ比 (95%信頼区間) = 1.12 (0.39 - 3.74)、加齢 (1歳増加のオッズ比 (95%信頼区間) = 1.18 (1.08 - 1.30)) と加齢が有意にそのリスクを高めていた。

MMSE 境界 (B) 群における性と年齢は、性 (男性に対する女性のオッズ比 (95%信頼区間) = 0.70 (0.40 - 1.22))、加齢 (1歳増加のオッズ比 (95%信頼区間) = 1.03 (0.99 - 1.08)) といずれも有意ではなかった。

MMSE 低下 (L) 群のリスク要因として、大脳深部白質病変 (1・2度に対する 3・4度のオッズ比 (95%信頼区間) = 8.85 (1.95 - 40.11))、喫煙 (非喫煙に対する現喫煙のオッズ比 (95%信頼区間) = 9.28 (1.20 - 71.95))、尿酸 (7.0mg/dl 未満に医対する 7.0mg/dl 以上のオッズ比 (95%信頼区間) = 4.12 (1.16 - 14.69))、ルテイン (0.2800mcg/ml 未満に対する 0.4033mcg/ml 以上のオッズ比 (95%信頼区間) = 0.20 (0.05 - 0.76))、 $\alpha$ カロテン (0.0800mcg/ml 未満に対する 0.2000 mcg/ml 以上のオッズ比 (95%信頼区間) = 0.14 (0.03 - 0.74))、 $\alpha$ トコフェロール (947.67mcg/dl 未満に対する 947.67 - 1164.0mcg/dl のオッズ比 (95%信頼区間) = 0.21 (0.05 - 0.91))、 $\beta$ トコフェロール (8.00mcg/dl 未満に対する 8.00 - 13.33 mcg/dl のオッズ比 (95%信頼区間) = 0.19 (0.05 - 0.83)) が得られた。

同様に、MMSE 境界 (B) 群に対するリスク要因として、運動不足 (運動なしに対する運動ありのオッズ比 (95%信頼区間) = 0.46 (0.25 - 0.81))、フィブリノーゲン (200mg/dl 未満に対する 200 - 400mg/dl のオッズ比 (95%信頼区間) = 10.20 (1.11 - 93.36))、 $\delta$ トコフェロール (3.00mcg/dl 未満に対する 5.00mcg/dl 以上のオッズ比 (95%信頼区間) = 2.01 (1.01 - 4.03))、ビタミン C (337.00mcg/dl 未満に対する 337.00 - 603.33mcg/dl、603.33mcg/dl 以上のそれぞれのオッズ比 (95%信頼区間) = 0.33 (0.16 - 0.70)、0.49 (0.24 - 0.98)) が得られた。

性・年齢に上記で有意であった項目の相互の関連性を補正して解析した結果、MMSE 低下 (L) 群において有意であったものは、加齢 (1歳増加のオッズ比 (95%信頼区間) = 1.23 (1.08 - 1.40))、大脳深部白質病変 (1・2度に対する 3・4度のオッズ比 (95%信頼区間) = 8.89 (1.98 - 57.18)) の 2 項目であった。

同様に、MMSE 境界 (B) 群において有意であったものは、性 (男性に対する女性のオッズ比 (95%信頼区間) = 2.43 (1.12 - 5.29))、加齢 (1歳増加のオッズ比 (95%信頼区間) = 1.07 (1.01 - 1.13))、運動不足 (運動なしに対する運動ありのオッズ比 (95%信頼区間) = 0.48 (0.26 - 0.90)) の 3 項目であった。

軽度認知機能障害に相当する MMSE 低下のリスク要因としては、加齢と大脳深部白質病変が検出されたことは、大脳深部白質病変が画像上の脳動脈効果の代理マーカーであり、動脈硬化による血管病変の関与が考えられると共に、脳動脈硬化がアルツハイマー病の進展にも関与することが近年報告されていることから、アルツハイマー病理の進展による認知機能低下の可能性も考えられる。MMSE 境界 (B) 群のリスク要因として、加齢、女性であること、運動不足が検出されたので、運動による予防の可能性が考えられる。

本研究の限界としては、認知機能検査を 1 回したしていないので、前向き研究ではあるが、ベースライン調査時に認知機能の低下がなかったかどうかは担保されていないことがある。加えて、MMSE 低下群は 18 人と少数であり、今後さらに追跡を行い安定した数を確保することも必要である。

本研究成果については、脳動脈効果の代理マーカーである大脳深部白質病変が軽度認知機能障害のリスクとして位置付けられた点で、今後の患者指導に応用される可能性が見出されたことに意義がある。また、運動不足がより早期の軽度認知機能障害のリスクとして位置付けられた点で、国民全体への啓発によってその予防に寄与する可能性もある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Kuriyama N, Mizuno T, Kita M, Nagakane Y, Hosomi A, Harada S, Takeda K, Ozasa K, Yamada K, Tokuda T, Watanabe Y, Nakagawa M et al., Predictive markers of blood cytokine and chemokine in recurrent brain infarction, *Journal of Interferon & Cytokine Research*, In press, 2009 Jul 30.、[Epub ahead of print]、査読あり
- ② Kuriyama N, Nagakane Y, Hosomi A, Ohara T, Kasai T, Harada S, Takeda, K, Yamada K, Ozasa K, Tokuda T, Watanabe Y, Mizuno T, Nakagawa M., Evaluation of factors associated with elevated levels of platelet-derived microparticles in the acute phase of cerebral infarction., *Clin Appl Thromb Hemost.*, 16(1), 26-32, 2010.; Epub 2009 Aug 10.、査読あり

[学会発表] (計 4 件)

- ① 水野敏樹、近藤正樹、栗山長門、三谷智子、尾崎悦子、原田早苗、武田和夫、渡邊能行、中川正法、生活習慣・動脈硬化の認知機能検査に対する関与、第 48 回日本神経学会総会 名古屋 2007 年 5 月 18

- 日
- ② 水野敏樹、近藤正樹、栗山長門、原田早苗、武田和夫、渡邊能行、中川正法、動脈硬化および生活習慣の認知機能検査への影響について、第49回日本老年医学会 札幌 2007年6月22日
- ③ 栗山長門、水野敏樹、大島洋一、笠井高士、山田丈弘、松本早苗、武田和夫、山田恵、中川正法、渡邊能行他、脳虚血・白質病変の進行に関する危険因子の前向き縦断的検討、第34回日本脳卒中学会総会、2009年3月21日
- ④ Kuriyama N、Mizuno T、Mitani S、Ozaki E、Shigeta M、Matsumoto S、Takeda K、Yamada K、Nakagawa M、Watanabe Y、Longitudinal study of risk factors for intracranial deep white matter lesions、The Joint Scientific Meeting of IEA (International Epidemiological Association) Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association、Saitama、January 9、2010

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡辺 能行 (WATANABE YOSHIYUKI)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00191809

### (2) 研究分担者

中川 正法 (NAKAGAWA MASANORI)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50198040

水野 敏樹 (MIZUNO TOSHIKI)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30264782

山田 恵 (YAMADA KEI)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：80315960

近藤 正樹 (KONDOU MASAKI)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：20315964

栗山 長門 (KURIYAMA NAGATO)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：60405264

三谷 智子 (MITANI SATOKO)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：90423053

尾崎 悦子 (OZAKI ETSUKO)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・プロジェクト研究員  
研究者番号：00438219

(3) 連携研究者  
なし