

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年度 ～ 2011 年度

課題番号：21590774

研究課題名（和文） 認知症の易転倒性に関与する、骨・筋・運動機能及び脳画像の縦断解析研究

研究課題名（英文）

研究代表者

鳥羽 研二（TOBA KENJI）

独立行政法人 国立長寿医療研究センター・病院・病院長

研究者番号：60155546

研究成果の概要（和文）：本研究では、認知症患者の筋・運動系機能の低下の特性を明らかにし、脳画像解析等を用いて認知症の疾患別に転倒リスクの解析を行った。杏林大学もの忘れセンター受診患者のうち、転倒の記録がとれ、研究の同意が得られた約 400 名を対象とした。評価項目は認知機能、意欲、うつ、ADL 等の総合的機能評価、Up&Go テスト（TUG）、バランステストその他の身体機能検査、転倒スコア、脊椎後弯角測定、足関節可動域、脳血流シンチグラム、血液生化学検査等であり、以下の成果を得た。(1) 認知症の病型別解析で、レヴィ小体病と脳血管性認知症の転倒が有意に高頻度であった。(2) 認知症高齢者の意欲が低下する機序として、前頭側頭葉のほか視床、大脳辺縁系や白質の血流障害が関連する可能性が示唆された。(3) 足関節可動域の減少ならびに、脊椎後弯角の増大が転倒率の増大と関連していた。(4) 認知症外来患者 98 名のうち 1 年間で 33 名（34%）が転倒した。転倒者と非転倒者で転倒歴、転倒スコア、老年症候群保有数、開眼片足立ち時間、TUG、Functional reach（FR）、重心動揺距離、血清 P、Alb 濃度に違いが認められた。(5) Ca 拮抗薬服薬患者はレニン・アンジオテンシン阻害薬服薬患者に比べて大脳白質病変の程度が強く、大脳白質病変の程度は大動脈のスティッフネスが亢進していた。(6) 自覚的不安感を検出するハンカチテストは転倒予測に有用である可能性が示され、陽性患者は、ハンカチの把持により両側後頭葉の血流増加が見られることが示された。(7) 血中ビタミン D 濃度は握力、TUG、FR と有意な相関を示した。(8) マウスの両側頸動脈外周を微小コイルを被覆することにより脳梁部の虚血障害を起こすことができ、モデルマウスの作製に成功した。

研究成果の概要（英文）：We performed comprehensive study on falls in the cognitively declined elderly (approximately 400 people). The findings were (1) DLB and VaD patients fell more frequently than other type of patients. (2) SPECT study showed that declined volition was associated with decreased perfusion in the limbic cortex and white matter area as well as front-temporal lobe and hypothalamus. (3) Patients showing greater kyphosis and decreased dorsiflexion fell more frequently. (4) Approximately 34% of outpatients attending memory clinic experienced falling. Previous fall history, fall risk index, number of geriatric syndromes, one-leg standing time, TUG, Functional reach (FR), greater body sway, serum concentration of iP and alb were significantly different between fallers and non-fallers. (5) The magnitude of brain white matter lesion was positively associated with that of aortic stiffness. (6) Handkerchief test, to detect anxiety to falling, was possibly predicabile to detect high-risk fallers. (7) Serum 25(OH)VitD showed positive association with grasping power, TUG, and FR. (8) We succeeded in introducing ischemia in corpus callosum in a mouse. This is a useful model, which will open a study of brain white matter lesions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：転倒、認知症、転倒危険因子、大脳白質病変、姿勢、脈波伝搬速度、虚血、SPECT、脳表血流量、ビタミンD

1. 研究開始当初の背景

本邦の年間の大腿骨頸部骨折は10万人を越えており、その80%以上は転倒が原因である。複数県における高齢者2500名の我々の調査によれば、転倒率は年間29.8%、骨折率1.9%であった(Toba K, GGI 2008)。また、施設入居者では、1ベッドあたりの年間転倒件数は1.4であり、骨折は入居者の3%に昇った。認知症高齢者は年々増加しており、200万人を超えている。その中で、レヴィ小体型認知症は繰り返す転倒が診断参考事項であり、大脳白質の多発梗塞や、高度の循環障害を来すBinswanger白質脳症では、早期から歩行障害をきたす。このように認知症と転倒の関係は深い。本邦で認知症と転倒/骨折の臨床研究はほとんど行われていない。認知症患者が転倒しやすい原因として、認知速度、注意力の低下(Holtzer R, Neuropsychology. 2007)および、これが白質病変の重症度と相関すること(葛谷雅文、長寿科学研究報告書2005)、家庭内のよけて通る障害物が転倒の危険因子(鳥羽研二、日老医誌2005)などの報告を鑑みると、認知症において脳機能画像と合わせた転倒の研究の必要性は明らかである。また、認知症の進行とともに、やせ、筋力低下が観察され、筋力、歩行機能に対するリスクも影響していると考えられる。全国調査では、転倒の予測因子は、過去の転倒[5倍]、杖の使用[2倍]、円背[2倍]、歩く速度が遅くなってきた[2倍]、5種類以上の薬の服用[2倍]であることが報告されており(Okochi, Toba GGI 2006)、姿勢の変化による円背、杖の使用もリスクと考えられる。以上のような背景から、認知症患者の転倒をテーマとして研究を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では、認知症患者の筋・運動系機能の低下の特性を明らかにし、脳画像解析等によって、認知症の疾患別に転倒リスクを解析し

、転倒予防の具体策を作成するために、基礎となる科学的根拠を提供することを目的としている。また、第二の目的として、骨量・栄養指標炎症マーカーの測定によって、認知症患者の筋・運動系に及ぼす影響や、転倒時のリスクを判定することにある。

3. 方法

1) 対象：杏林大学もの忘れセンター受診患者(新患年間600名、3年間1800名)のうち、介護者が週3日以上同居または訪問して転倒の記録が行え、研究の同意が得られた約400名を対象とした。

認知症の診断についてアルツハイマー病はDSM IV、脳血管性認知症はNINDS-AIREN、レヴィ小体型認知症は、小坂らの診断基準、軽度認知障害は、Clinical Dementia Ratingを用い、禁忌症例を除く全例にMRI、SPECTを施行し、画像所見を踏まえ最終診断名を複数名による討議で決定した。

対象

2) 方法

I. 総合的機能評価

高齢者の日常生活機能を客観的に評価するため、下記の項目の調査を行なった。

①認知機能検査：認知機能はMini-Mental State Examination(以下MMSE)を用いた。

②意欲：意欲の評価はVitality Index(VI, Toba GGI 2002)を用いた。VIは起床、意識疎通、食事、排泄、活動の項目からなり、介護者による観察法で10点満点の得点で表される。

③抑鬱：Geriatric Depression(GDS-15)を用いた。

④基本的ADLはBarthel Index、手段的ADLはLawton & Brodyを使用した。

II. 歩行機能、筋力など身体機能検査：以下の項目を測定した。①Up&Goテスト：椅子から立ち上がり3メートルの目標を回って腰掛けるまでの時間(秒)、②開眼片足立ち時

間(秒)、継ぎ足歩行(歩数)、③Functional Reach(cm):膝を曲げずに上体を曲げて指先が届く距離(柔軟性とバランスを評価)、④重心動揺計を用いたバランス試験、⑤脊椎後弯:胸椎側面像で、上部胸椎(Th4)と下部胸椎(Th11)のなす角度を測定。足関節可動域:立位での足関節可動域を角度計にて測定した。

III 転倒危険度調査

過去6ヶ月の転倒調査及び転倒リスク調査票調査:転倒歴を含む22項目の転倒スコア(鳥羽他.日老医誌2006)を全例にチェックした。

IV 脳血流シンチグラム

閉眼、安静状態で99mTc-ECD 600MBqを右肘静脈より投与し、脳と大動脈弓の時間放射能曲線からPatlak Plot法により大脳平均血流量を求める。99mTc-ECD投与5分後よりSPECT撮像を東芝社製3検出器型ガンマカメラGCA9300を用いて行った。

V. その他

骨量、DPX、脊椎撮影(胸椎、腰椎2方向)、栄養因子・身長、体重と下腿周囲計、及び血液生化学検査として:TP, Alb, T-cho1, ChE, クレアチニン、IL-6、好感度CRP、Fetuin-A、DHEA-S、テストステロンなどを測定した。

VI. 倫理面:全ての調査において、杏林大学の倫理委員会の承認を得ている。調査においては、文書で本人に説明と同意を得ることとし、不参加の場合でも不便、不都合とならないことを伝えた。

データの解析

1) 総合機能評価、歩行・筋力関連検査は、転倒者と非転倒者で群間比較を連続変数ではStudent t検定を、名義変数では、 χ^2 乗検定を行った。

2) 転倒評価表の項目の独立有意性の検定には、認知症症例の転倒の有無を従属変数とした、多変量解析を行った。

3) 血流変化(相対値)の測定:脳血流量の Vitality Index の得点に対する相対的变化の画像統計解析にはSPM5を用いた。統計解析には年齢、性別で補正するためにANOVA法を用いた。

4. 研究成果

(1) 認知症の病型による転倒率の差異:転倒率はレヴィ小体病(DLB)58%、脳血管性認知症(VaD)47%、前頭葉型認知症31%、アルツハイマー型認知症26%で、同年代の地域住民と比較し、DLBとVaDが有意に転倒率が高かった。転倒リスクに関しては上記4疾患で歩行機能や片足立ち時間に有意な相違はなく、転倒スコア下位項目ではDLB, VaDにおいて「つまずき」と「めまい・ふらつき」「視力障害」「転倒不安」がアルツハイマーに比し有意に高頻度であった。

(2) 認知症高齢者の意欲低下に関連する脳血流分布:うつ状態と前頭側頭型認知症の症例を除外し、抗うつ薬、向精神薬、漢方薬、抗認知症薬、脳循環代謝改善薬の服用をしていない患者123名(男性39名、女性84名、 77.7 ± 6.7 歳)を対象として、意欲の指標 Vitality Index と脳血流SPECTとの関係を調べた。Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いた脳血流変化(相対値)の解析の結果、両側の前部帯状回、眼窩回、直回、上側頭回、横側頭回、海馬傍回、尾状核頭、視床下部と、左側の中側頭回、梁下野、扁桃体、視床、右側の帯状回において血流低下と意欲の低下との間に関連が認められた。

次に、Three-dimensional stereotaxic ROI template (3DSRT)を用いた意欲低下と脳血流変化(絶対値)に関する解析では、意欲の低下と関連した脳血流低下領域は両側の前部帯状回、眼窩回、直回、上側頭回、横側頭回、海馬傍回、尾状核頭、視床下部と、左側の中側頭回、梁下野、扁桃体、視床、右側の帯状回であった。この中で眼窩回は、もっとも関連が強かった。

以上より、意欲の低下を来す機序としてFrontal-subcortical circuitの傷害が関連し、前頭側頭葉のほか、視床、大脳辺縁系や白質の血流障害が関連する可能性が示唆された。

(園原、鳥羽、日老医誌2008)。

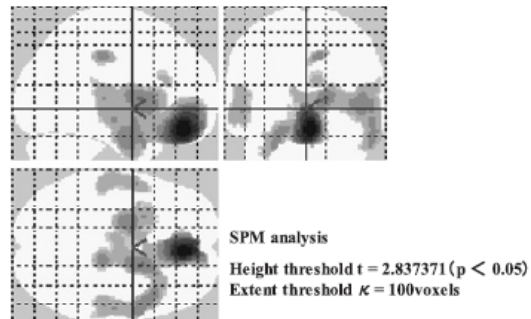
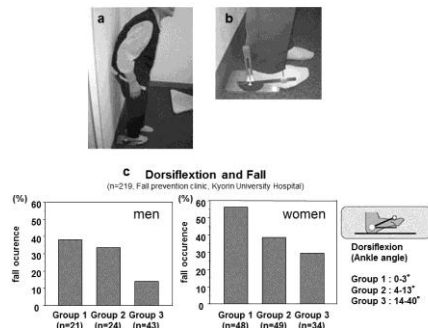


図1 脳血流量の相対的变化の画像統計解析 Statistical Parametric Mapping (SPM)を用い、年齢、性別で補正後のVIと相対的脳血流変化。

意欲の指標(Vitality Index)の得点変化と相関する部位を、脳断面画像(上段左矢状断、上段右冠状断、下段水平断)に投影し表した。色調の濃度は血流低下の程度を表す。意欲の低下と関連した脳血流低下領域は両側の前部帯状回、眼窩回、直回、上側頭回、横側頭回、海馬傍回、尾状核頭、視床下部と、左側の中側頭回、梁下野、扁桃体、視床、右側の帯状回であった。

(3) 姿勢と転倒の関連に関する研究:足関節可動域(Dorsiflexion)の減少(Toba et al. GGI in press, 下図)および、脊椎後弯角の増大(清水、鳥羽. Geriatric Medicine 2009)が、容量依存性に転倒率を増すことを解明した。従来骨粗鬆症は、転倒時の骨折のリスク

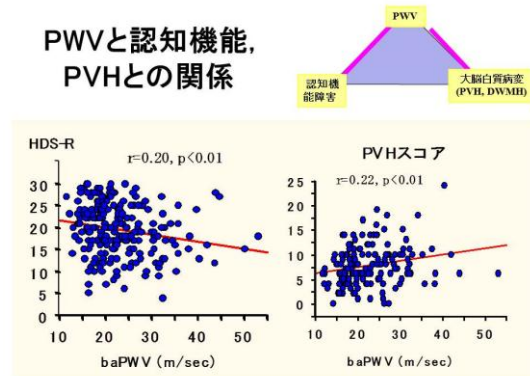
を高めることが知られてきたが、骨粗鬆症の進展による姿勢の変化自体が、転倒率を増加させるという新しい知見を得た。脊椎圧迫骨折を防止し、同時に姿勢保持筋力を保つことによって、長期的な転倒・骨折予防が可能になる可能性を示すものである。



(4) 認知症の過去6ヶ月の転倒調査及び転倒リスク調査票調査：杏林大学病院もの忘れセンターに通院中の患者98名（男性32名、女性66名）を対象に、転倒歴を含む22項目転倒スコアのほか、各種転倒関連検査を行った。1年間観察した結果、転倒者数は33名であった。1年間で転倒した患者としなかった患者の間で統計的に有意な違いがあった主な測定項目は次の通りであった：調査開始前の転倒歴、転倒スコア (7.9:10.9, pts)、老年症候群の保有数 (3.8:4.7, ケ)、血清P濃度 (3.6:3.4, mg/dl)、血清ALB濃度 (4.2:4.0, g/dl)、開眼片足立ち時間 (11.1:7.0, 秒)、timed Up&Go test (14.3:18.1, 秒)、Functional reach (25.0:21.2, cm)、重心動揺距離 (63:88, mm)。逆に有意差が認められなかった主な測定項目は、年齢、性別、下腿最大周囲径、上腕周囲径、握力、血清Ca濃度、高感度CRP濃度、腰椎骨密度、大腿骨頸部骨密度であった。

(5) 認知症の画像検査：大脳白質病変は歩行障害・転倒、認知障害、意欲低下、排尿障害などの症状の出現と関連する (Sonohara, Toba GGI 2008)。また、大脳白質病変は動脈硬化危険因子の中でも加齢、高血圧との関連が深い。そこで、高血圧合併症例において、降圧薬の種類と脳白質病変との関連について検討した。その結果、Ca拮抗薬服薬群とレニン・アンジオテンシン阻害薬服薬群との間で、白質病変の程度 (MRIでの半定量評価) に有意な違いが認められた (Ca拮抗薬服薬群の方が重度)。また、脳白質病変の進行した認知機能低下患者は脈波伝播速度 (PWV) による評価で動脈の伸展性が悪いことが判明した (図)。

PWVと認知機能、PVHとの関係

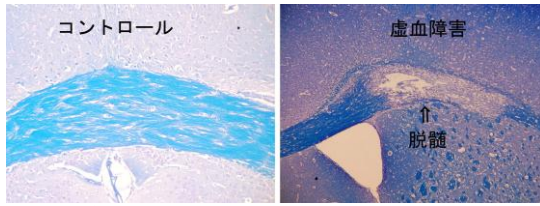


(6) 認知症患者の歩行・転倒に関連する脳血流量分布に関する検討 (ハンカチテストの有用性の検討)：もの忘れセンター通院患者48名を対象に、ハンカチテスト (自覚的不安感の有無をみる検査) を行い、転倒スコア21点版 ($p=0.007$)、同13点版 ($p=0.0025$) と有意な関係を示した。また転倒回数とも有意 ($p=0.013$) であった。SPECTによる局所脳血流の解析では、右前頭葉 ($p=0.037$)、左前頭葉 ($p=0.037$) の血流と有意な関係を示した。このことから、ハンカチテストは認知症高齢者の転倒予測に有用である可能性が示された (仲居ほか2010認知症学会で報告)。さらに、認知症患者11名 (平均年齢 79.3 ± 4.1 歳、男性6名、女性5名)、正常対象者5名を対象として、機能的近赤外スペクトロスコピーを行い、各種タスクによる脳表脳血流量の分布変化を検討した。その結果、レビー小体病患者では障害物を乗り越える際に、後頭葉外側部の血流増加、右前頭部の血流低下が観察された。一方、アルツハイマー病では、右前頭部での血流低下が観察された。さらに、軽度認知障害患者では前頭葉の血流増加を示した。また、ハンカチテスト陽性患者は、ハンカチの把持により両側後頭葉の血流増加が見られることが示された。

(7) 転倒指標とビタミンD濃度の関連に関する検討：もの忘れセンター通院患者について、転倒スコア、片足立ち持続時間、TUG、継足歩行、Functional Reach (FR)、握力、各種血液生化学検査と25(OH)Vit D濃度と各種測定値との関連について検討した結果、25(OH)Vit D濃度は握力 ($r=0.44$)、TUG ($r=-0.52$)、FR ($r=0.44$) とそれぞれ有意な相関を示した。このことから、25(OH)Vit D血中濃度は筋肉量や筋力、歩行機能と関連することが示唆された。

(8) 脳血管障害モデル動物の作成：C57BL6マウス (10週齢) の両側頸動脈外周に内径0.18mmの微小コイルを被覆し、4週後sacrificeし、パラフィン包埋後の脳切片をKluver-Barrera染色し、脱髓の程度を評価した。その結果、脳梁部が脱髓を起している

ことが確認できた（下図）。



これは虚血障害を起こした所見であり、虚血障害モデルマウスの作成に成功したことを示すものである。なお、同マウスには非障害マウスと比較して歩行動揺性やrestlessness、興奮、無関心など様々な行動異常が観察された。今後、歩行ほか、機能障害について評価を行う予定である。

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 件）

園原 和樹, 鳥羽 研二他. 認知症高齢者の意欲低下に関連する脳血流分布. 日本老年医学会雑誌 6;615-21.2008

〔学会発表〕（計 件）

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 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◇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

鳥羽 研二 (TOBA KENJI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター

病院・病院長

研究者番号：60155546

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：