

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10510

研究課題名(和文)アルツハイマー病発症リスクを層別化する中年期脳微細血管障害スコアモデルの構築

研究課題名(英文) Development of small vessel disease score in middle-age to stratify the risk of Alzheimer's disease

研究代表者

薬師寺 祐介 (YAKUSHIJI, Yusuke)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：80418813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳ドック受診者1,698名に対しIQCODE-Jのアンケートを送付した。有効回答を得られた686名(平均年齢58歳、男性50%)を解析対象とし、IQCODE-J 平均値3.3以上を認知機能低下群、閾値未満を認知機能非低下群とした。単変量解析では修正可能な因子として高血圧が認知機能低下群と関連していた。年齢、高血圧、教育歴で調整した多変量ロジスティック回帰分析では、年齢のみが認知機能低下の関連因子として残った。結果として、我々の仮説としていたベースラインのSVD負値(total SVD score 2以上)が将来の認知機能低下に寄与することは証明できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回は残念ながら脳MRI上の脳小血管病負値過多が将来の認知症発症に関与することを証明できなかった。本研究のリミテーションとして、当初予定していた認知症移行候補者への直接面談がCOVID-19パンデミックにより実現できなかった点があげられる。今回の結果が真実なのか否かは本領域の今後の研究の積み重ねを待つしかないが、単変量解析で得られた高血圧と認知機能低下に関しては啓蒙の余地があるかもしれない。また違うMRIパラメータを加えた(例えば脳萎縮率など)研究の必要性も反省としてあげられた。

研究成果の概要(英文)：We sent the Japanese version of Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE-J) questionnaire to 1,698 people who underwent brain checkups. We analyzed 686 people (mean age 58 years, 50% male) who provided valid responses. Those with an IQCODE-J average score of 3.3 or higher were classified as the cognitive decline group, and those below the threshold were classified as the non-cognitive decline group. Univariate analysis showed that hypertension was associated with cognitive decline as a modifiable factor. In a multivariate logistic regression analysis adjusted for age, hypertension, and education history, only age remained as an associated factor for cognitive decline group. As a result, we were unable to prove that baseline higher SVD burden (total SVD score 2 or higher) contributes to future cognitive decline, as hypothesized.

研究分野：Neurology

キーワード：Dementia Brain MRI small vessel disease

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)は、中年期の1mm未満の脳微細血管障害(通称“脳小血管病” cerebral small vessel disease: cSVD)による神経・血管ユニット破綻から始まるという説が注目されている。cSVDは、生活習慣病による細動脈硬化の結果として脳MRI上に多様な形態で可視化されるが、これらcSVD画像病変とAD発症との関連は明らかになっていない。申請者は、2005年に健常人MRI画像コホート研究(Kashima Scan Study)を立ち上げ、cSVDと認知機能低下の関連を横断的研究で示した。しかし、cSVDによるAD発症の予測には中年期から老年期の10年以上にわたる縦断研究を要し、十分な知見がない。近年のcSVDのトレンドとしてcSVDに付随するMRI画像の組み合わせでcSVDを多面的に捉える包括的cSVD画像スコアリングシステム(total SVD score)に関する研究が盛んになっている。申請者らは、縦断研究により、4つのcSVD画像マーカーによるスコアモデルで、脳・心血管イベント発症リスクを層別化ができることを示した。しかしながら、AD発症リスクについては検討できていない。

本研究の目的は、健常人集団を用いた縦断研究で、老年期AD発症リスクを層別化する包括的cSVDスコアモデルを中年期MRI画像から構築し、効果的な予防医学介入への展開を目指すこととし、課題名を「アルツハイマー病発症リスクを層別化する中年期脳微細血管障害スコアモデルの構築」として掲げた。

2. 研究の目的

健常人集団の中年期MRIデータを用いた縦断的解析により、老年期AD発症リスクを層別化する包括的cSVD画像スコアモデルを構築する。

3. 研究の方法

対象者は申請者が立ち上げた既存の脳ドック研究(通称Kashima Scan Study参加者1698名とした。評価項目は、脳ドック受診時のベースライン健診データと脳MRI画像上の(ラクナ、脳微小出血、白質病変、血管周囲腔、そしてこれらからスコア化するtotal SVD score)とした。本研究の主要アウトカムである「老年期AD」の診断は、1) Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly日本語版(IQCODE-J)を用いた脳ドック受診者の家族等へのアンケート調査 2)電話調査、面談、3)かかりつけ医情報も含めた認知症診断、の3段階で行うこととしていたが、研究期間の大部分に重なったCOVID19流行により、2-3)の過程は断念し、途中からIQCODE-Jアンケート結果に基づいて判定した認知機能低下者に関連する因子を探索する方針に切り替えた。

4. 研究成果

(1) 研究環境整備: 本課題遂行のために初年度は、2021年4月に課題採択決定以降にJSPSより独立基盤形成支援を追加で受け、佐賀大学と関西医科大学との共同研究施設間で同じ環境下での画像解析が可能とする体制を整備することができた。

(2) 副解析: 本課題の主解析データを収集する間、同コホート、及び類似コホートを用いて以下の3つの解析を発表した。

A) 本研究での使用するIQCODE-Jに関する診断の妥当性について、既存の認知症外来患者コホート(174名; 平均年齢77歳、女性53%)を利用し解析した。IQCODE-J平均点3.7/3.8を閾値にすると、軽度認知機能障害、認知症の予測に感度・特異度は各々67%、58%であった。開発したIQCODE日本語版は、認知症の有無のスクリーニングツールとして、臨床利用として許容されることが考えられるがその使用に関しては感度・特異度がやや低いことも念頭におくべきと結論づけた。本研究結果は2021年脳ドック学会で発表した(発表者: 佐賀大学 溝口恵)。

B) 主解析で使用するTotal SVD scoreと将来の脳血管イベント・死亡との関連について、初発脳梗塞患者コホートを用いて検証した。結果、467名(平均75.0歳、男性59.3%)の初発脳梗塞における解析を行った。本集団でのベースラインMRIでは67%がTotal SVD score 2であった。Total SVD score 2以上は脳卒中再発に関連する(aHR 9.31 95%CI 2.33-64.23)ことが示された。一方Total SVD score 3以上は脳卒中再発に関連しなかった。死亡にはいずれの閾値を用いても予測はできなかった(下表)。本成果は2023年に英文誌に掲載された(Ikeda S, Yakushiji Y, et al. Front Aging Neurosci. 2023; 15; 1117851)。

	Unadjusted HR (95%CI)	Multivariate adjusted HR (95%CI)
Recurrent stroke events		
Total SVD score ≥ 2	8.12 (2.35-51.17)	1.85 (0.74-4.75)
Total SVD score ≥ 3	2.17 (0.94-5.06)	9.31 (2.33-64.23)
All-cause mortality		
Total SVD score ≥ 2	2.22 (1.31-4.01)	1.52 (0.86-2.83)
Total SVD score ≥ 3	1.40 (0.88-2.20)	1.01 (0.62-1.61)

C) Total SVD scoreの悪化についてKSSコホートの中で2回MRIを撮像した665名(平均57.7歳、男性48.7%)を対象として解析した。結果、多変量ロジスティック回帰分析では経年的なSVD増悪因子には年齢、高血圧、血圧値上昇、フォローアップ期間(加齢)が関連した(下表)。本結果は第10回韓日脳卒中会議でベストプレゼンテーションアワードを受賞した(発表者:佐賀大学 井手俊宏)。また本件は2024年に英文誌に掲載された(Ide T, Yakushiji Y, et al. Hypertens Res. 2024;47: 302-310)。

表

	Adjusted OR (95%CI)
Age (/10 years)	2.08 (1.62-2.67)
Hypertension	1.55 (1.05-2.29)
Systolic Blood Pressure (/SD=17.1mmHg)	1.27 (1.04-1.54)
Follow-up duration(/year)	1.10 (1.04-1.17)

(3) 主解析

最終年度に主解析を行なった。脳ドック受診者1,698名に対しIQCODE-Jのアンケートを送付した。有効回答を得られた686名(平均年齢58歳、男性50%)を解析対象とし、既報告に則りIQCODE-J平均値3.3以上を認知機能低下群(decline group)、閾値未満を認知機能非低下群(non-decline group)とした。単変量解析では修正可能な因子として高血圧が認知機能低下群と関連していた(OR 1.94, 95%CI 1.35-2.80)。年齢、高血圧、教育歴で調整した多変量ロジスティック回帰分析では、年齢(/10 years, OR 1.67, 95%CI 1.30-2.15)のみが認知機能低下の関連因子として残った。結果として、我々の仮説としていたベースラインのSVD負債(Moderate to severe total SVD score: = 2以上)が将来の認知機能低下に寄与することは証明できなかった。

主解析表

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
Age, mean (SD), years	1.77 (1.42-2.20)	1.67 (1.30-2.15)
Sex, male, n (%)	1.15 (0.80-1.64)	1.12 (0.74-1.70)
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	1.03 (0.97-1.10)	1.04 (0.97-1.11)
Systolic BP, mean (SD), mmHg	1.24 (1.04-1.48)	1.04 (0.85-1.27)
Diastolic BP, mean (SD), mmHg	1.20 (1.00-1.43)	1.09 (0.89-1.33)
Hypertension, n (%)	1.94 (1.35-2.80)	1.39 (0.93-2.06)
Diabetes mellitus, n (%)	1.52 (0.85-2.73)	1.20 (0.63-2.27)
Dyslipidemia, n (%)	0.90 (0.63-1.28)	0.72 (0.49-1.06)
eGFR, mean (SD), ml/min/1.73m ²	0.87 (0.47-1.61)	0.53 (0.27-1.07)
Current smoker, n (%)	1.11 (0.68-1.81)	1.37 (0.80-2.36)
Ischemic heart disease, n (%)	0.48 (0.06-3.93)	0.36 (0.04-3.05)
Education, mean (SD), years	0.85 (0.78-0.93)	0.92 (0.84-1.00)
MMSE score, mean (SD)	0.80 (0.69-0.92)	0.87 (0.75-1.01)
MMSE score<27, n (%)	2.31 (1.15-4.65)	1.79 (0.85-3.75)

Brain atrophy, mean (SD), %	0.93 (0.89-0.97)	0.99 (0.94-1.04)
Lacunae	1.57 (0.73-3.38)	0.84 (0.33-2.16)
CMBs	1.99 (1.16-3.43)	1.47 (0.79-2.74)
Moderate-to-severe WMH	2.48 (1.55-3.99)	1.51 (0.88-2.58)
Moderate-to-severe BG-PVS	1.34 (0.80-2.25)	0.89 (0.49-1.60)
Moderate-to severe total SVD score	2.92 (1.62-5.26)	1.68 (0.86-3.27)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ikeda Shuhei, Yakushiji Yusuke, Tanaka Jun, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Hypertension, cerebral Amyloid, aGe Associated Known neuroimaging markers of cerebral small vessel disease Undertaken with stroke REGistry (HAGAKURE) prospective cohort study: Baseline characteristics and association of cerebral small vessel disease with prognosis in an ischemic stroke cohort	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2023.1117851	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ide T, Yakushiji Y, Suzuyama K, et al.	4. 巻 47
2. 論文標題 Associations for progression of cerebral small vessel disease burden in healthy adults: the Kashima scan study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 302-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-023-01419-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Toshihiro Ide, Yusuke Yakushiji, Kohei Suzuyama, et al.
2. 発表標題 ASSOCIATIONS FOR PROGRESSION OF CEREBRAL SMALL VESSEL BURDEN IN HEALTHY ADULTS: THE KASHIMA SCAN STUDY
3. 学会等名 European Stroke Organization Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshihiro Ide, Yusuke Yakushiji, Kohei Suzuyama, et al.
2. 発表標題 Associations for Progression of Cerebral Small-vessel Disease Burden in Healthy Adults: Seven-year follow-up study of the Kashima Scan Study
3. 学会等名 The 10th Korea-Japan Joint Stroke Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口恵, 薬師寺祐介, 江里口誠, 田中淳, 鈴山耕平, 井手俊宏, 吉川正章, 星野有紀, 飯田紘太郎, 平原凜太郎, 津村圭亮, 原照子, 坂本麻衣子, 堀川悦夫, 原英夫
2. 発表標題 Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) 日本語版の妥当性
3. 学会等名 日本脳ドック学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松本 明子 (MATSUMOTO Akiko) (10330979)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	
研究分担者	原 めぐみ (HARA Megumi) (90336115)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------