

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390176

研究課題名(和文)軽度認知機能障害の発生要因に関する前向き追跡研究

研究課題名(英文)Prospective study on the risk factor of mild cognitive impairment

## 研究代表者

渡辺 能行(Watanabe, Yoshiyuki)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00191809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：軽度認知障害の要因を明らかにするため、10年前と5年前に調査を行った研究対象者290人に対して追跡調査を行った。認知機能評価にはMMSE検査を実施し、低値群と対照群に分けて検討した。総蛋白質、フルクトサミン、血糖、血清ピロリ菌感染陽性、PWV、ビタミン剤の服用経験ありの7項目で有意に軽度認知機能低下のリスクを高めていた。多変量解析の結果、ピロリ菌感染陽性に強い関係を認めた。認知機能低下の遺伝的素因として知られているApoEの遺伝子型と、MRI画像を用いた過去の大脳皮質下病変の有無は認知機能低下のリスクとして認められなかった。一方、A/G比のみが軽度認知機能低下のリスクを有意に低めていた。

研究成果の概要(英文)：To clarify the factor of the mild cognitive impairment(MCI), we followed for 290 participants who investigated base-line survey in 2003-2004 and second survey in 2006-2008. We evaluated MCI using the Mini-Mental State Examination (MMSE). These factors were determined as significantly the risk of MCI; total protein, fructosamine, blood glucose, Helicobacter pylori infection seropositive, PWV (pulse wave velocity), experience of taking vitamin compound. In these factors, multivariable analysis indicated Helicobacter pylori infection seropositive was most strong relation with MCI. Each genotype of apolipoprotein E which is known as a genetic predisposition of MCI and MRI image which is presence of past cerebral white matter lesion were not found as a risk of MCI. Whereas the high level of albumin to globulin ratio was the only factor that significantly lowered the risk of MCI.

研究分野：成人保健

キーワード：認知症 危険要因 疫学

### 1. 研究開始当初の背景

認知症対策は、わが国における高齢社会の進展と相俟って国民的課題となっている。特に、中等度以上に進展した認知症では、周辺症状によって家族や介護者に負担をかけ、社会的負荷が大きくなるので、一次予防である「発症の予防」が認知症対策として最も望まれている。

これまでの疫学研究やアメリカ・本邦で現在進行中の Alzheimer Disease Neuroimaging initiative (ADNI) 研究では、横断的研究並びに2年間の追跡研究(コホート研究)から遺伝的素因アポリポ蛋白(Apo)E4並びに、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疫学調査では過去の発生要因を確認することができないため、長期の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。

また、Petersenらによって提唱された軽度認知機能 mild cognitive impairment という概念(*Neurology*, 56, 1133-1142, 2001)もあり、重篤な認知症の前段階である軽度認知障害の段階で何らかの介入を行い、重篤な認知症への進展を予防することができれば認知症対策としては理想的である。

我々は、平成15・16年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・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))の5年後の追跡調査(平成19・20年度科学研究費補助金による基盤研究(B)(2)「軽度認知機能障害の発生要因に関する追跡研究」(研究代表者: 渡辺能行))において50歳以上の参加者273名に簡易型認知機能スクリーニング検査 Mini-Mental State Examination(MMSE)と語想起課題を行い、18名の軽度認知機能障害に相当するMMSE低下者を同定した。このMMSE低下に対するリスク要因として、加齢、画像上の脳動脈効果の代理マーカーである大脳深部白質病変、喫煙、運動不足、ルテイン低値、カロテン低値、トコフェロール低値が得られた。しかし、多変量解析結果では有意なリスク要因としては年齢、大脳深部白質病変、カロテン低値しか残らなかった。

### 2. 研究の目的

平成15・16年にベースラインの疫学調査を実施した約500人の集団を追跡調査し、軽度認知障害と以下の要因との関連を明らかにする。

- 1)10年前及び5年前の計測測定値: 血圧値(収縮期血圧値、拡張期血圧値)、肥満度(Body Mass Index)
- 2)10年前の眼底検査(Scheie分類の高血圧

性変化(H)・硬化性変化(S)、心電図検査による心房細動等

3)10年前の血算、脂質・血糖などの血液生化学検査、高感度CRP

4)10年前の感染症並びにビタミン、カルテノイド類検査

5)10年前の自記式調査票による罹患歴(高血圧症、糖尿病、虚血性心疾患、癌など)

10年前の自記式調査票による既往疾患

7)10年前の自記式調査票による家族歴

8)10年前の自記式調査票による詳細な生活習慣

9)5年前の自記式調査票による簡単な生活習慣

10)10年前のADL及びQOL: 老研式活動評価指標(13項目)、EuroQolグループのEQ-5D(5項目)

11)7~10年前の大動脈脈波所見(ベースライン調査時と平成18年度に一部で施行)及び追跡調査時の大動脈脈波所見(PWV)

12)10年前・5年前の脳MRI検査とその後5-10年間に新たに発生した脳MRI所見

13)アポリポ蛋白E多型

### 3. 研究の方法

< 研究対象者の現状の追跡 >

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)を実施した際の受診者約500人に対して平成24年度・25年度に追跡調査を実施することの周知を兼ねて、現在の状況を郵送法によって把握する。なお、この調査時に、10年間の追跡調査を実施することを周知し同意を得ている。なお、平成19年度・20年度の追跡調査時に約310名について5年目の状況調査を実施しているため、その結果も参考として実施する。すなわち、死亡者や転居者については、追跡打ち切りとして調査票の送付は行わない。

< 追跡調査の実施と収集データの保存 >

追跡調査: 上記対象者がベースライン調査後10年目を迎えた時に、脳MRI検査、大動脈脈波検査、MMSE、血液検査(血漿ホモシステイン値、総コレステロール値、中性脂肪、リポ蛋白、HDLコレステロール、-GTP、総蛋白質、アルブミン、A/G比、尿酸、空腹時血糖、HbA1c、フルクトサミン、色素量、ヘマトクリット値、血小板数、ASO、高感度CRP)及びベースライン調査後の健康状態と罹患疾患の調査を実施する。なお、調査は対象者よりインフォームドコンセントを得て施行する。なお、事前に京都府立医科大学の倫理審査委員会へ研究全般の審査申請を行い、その承認を得て実施する。

< 収集データの電算機への入力 >

LANには接続しない電算機で管理している平成14年度・15年度科学研究費補助金による

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)を実施した際の受診者約500人のデータファイルに、追跡調査で収集したデータを連結して入力する。なお、平成19年度・20年度の追跡時データも既にベースライン情報と一緒に保存されている。個人情報扱う研究であるので、使用電算機はLANには接続しない状況で使用する。

<解析手法:コホート内症例・対照研究>

5年前の追跡調査で50歳以上の参加者に実施した273名のMMSE結果が28~30点であり、今回25~27点以下となった者を症例群(軽度低下群)、28~30点であった者を対照群とした解析を実施する。

#### 4. 研究成果

研究対象者429人のうち研究参加後約10年を経過した平成24年度と平成25年度に健診受診による追跡調査の参加を呼びかけ、平成24年度に145人、平成25年度に145人が参加し、2年間で合計290人(67.6%)の追跡調査を実施することができた。

平成18-20年のMMSE検査結果が28-30点であったが、平成24-26年のMMSE検査結果が24-27点に低下していた34人(男15人、女19人)を軽度認知機能低下群(症例群)とし、同じく平成18-20年のMMSE検査結果が28-30点で、平成24-26年のMMSE検査結果も28-30点で低下していなかった117人(男82人、女35人)を正常群(コントロール群)とした。年齢は44-79歳に分布していた。

コホート内症例対照研究の手法を用い、個々の要因を性・年齢で調整したオッズ比(OR)とその95%信頼区間(95%CI)を求めたところ、統計学的に有意に軽度認知機能低下のリスクを高めていた要因はフルクトサミン値上昇(280  $\mu$ mol/l以上) OR=4.53, 95%CI:1.54-13.2、PWV高値(1400cm/s以上) OR=4.10, 95%CI:1.30-12.9、血糖値高値(110mg/dl以上) OR=3.65, 95%CI:1.42-9.37、HbA1c値(値が1.0上昇) OR=2.48, 95%CI:1.16-5.29、血清ピロリ菌感染陽性 OR=3.51, 95%CI:1.40-8.81、ビタミン剤の服用経験あり OR=2.26, 95%CI:1.01-5.05、総蛋白質値(値が1.0上昇) OR=2.96, 95%CI:1.02-8.61、の7項目であった。これらを強制投入した多変量解析の結果、ピロリ菌感染陽性が残った。

要因はPWVが平成18-20年の測定値であり、それ以外の項目は全て平成15-16年に測定したものである。一方、軽度認知機能低下のリスクを有意に低めていた要因はA/G比高値(2.0以上) OR=0.17, 95%CI:0.03-0.82(値が1.0上昇) OR=0.064, 95%CI:0.07-0.62のみとなった。

認知機能低下の遺伝的素因として知られているApoEの各遺伝子型は、リスク要因と認められなかった。(ApoE2, OR=1.09,

95%CI:0.35-3.45、ApoE3, OR=1.08, 95%CI:0.53-2.21、ApoE4, OR=0.78, 95%CI:0.31-1.97)

同様に、MRI画像から大脳皮質下病変として、側脳室周囲の虚血病変(PVH)と、深部白質虚血病変(DWL)のなしに対するありのオッズ比を求めた。現在のDWLありのみがリスクとなり、過去のPVH、DWL有無はリスクとして認められなかった。(PVH10年前あり OR=1.01, 95%CI:0.42-2.40、PVH5年前あり OR=1.01, 95%CI:0.45-2.28、PVH今回あり OR=0.89, 95%CI:0.39-2.02)(DWL10年前あり OR=1.31, 95%CI:0.59-2.84、DWL5年前あり OR=1.74, 95%CI:0.76-3.98、DWL今回あり OR=3.44, 95%CI:1.21-9.73)

今回の結果から、認知機能低下のリスクとなる項目は既報のものであった。リスクとなる項目の多変量解析の結果、ピロリ菌感染陽性が一番強い要因であることと、A/G比が軽度認知機能障害のリスク低下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。これらの結果と総蛋白質がリスクとなることから、アルブミン値を上げるために栄養摂取を促進するより、ピロリ菌感染の慢性炎症によりグロブリン値を上昇させていることがA/G比低値に繋がり認知機能に影響を及ぼすということが考えられる。

本研究は、前向き研究ではあるが、MMSE低下者は34人と少数であり、今後さらなる人数の積み重ねとMMSE以外の認知機能評価の検討結果を得ることが期待される。

#### 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2件)

Kuriyama N, Mizuno T, Kita M, Yamada K, Ozaki E, Matsumoto S, Takada A, Watanabe A, Kasai T, Nagakane Y, Mitani S, Matsui D, Watanabe I, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y.

TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up. *Neurol Res.* 査読有(36)、2013、pp.47-52

Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, Yamada K, Ozaki E, Shigeta M, Mitani S, Kondo M, Matsumoto S, Takeda K, Nakagawa M, Watanabe Y.

Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: A 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 56(1)、2013、pp.55-60

〔学会発表〕(計2件)

栗山長門、水野敏樹、安池博美、松野浩之、河下映里、田邑愛子、尾崎悦子、松井大輔、渡邊功、近藤正樹、徳田隆彦、大島洋一、吉田誠克、村西学、赤澤健太郎、高田明浩、武田和夫、山田恵、中川正法、渡邊能行  
認知機能低下を伴う大脳白質病変及びその進行における活性化血小板機能の解析  
第55回日本神経学会  
2014年5月22日(福岡)

Kuriyama N, Ozaki E, Matsui D, Koyama T, Watanabe I, Watanabe Y  
Novel screening method for in vivo platelet activation in vascular dementia  
第25回日本疫学会  
2015年1月23日(名古屋)  
〔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：  
出願年月日：  
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

渡邊能行(WATANABE, Yoshiyuki)  
京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：00191809

### (2) 研究分担者

尾崎悦子(OZAKI, Etsuko)  
京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号：00438219

近藤正樹(KONDO, Masaki)

京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号：20315964

水野敏樹(MIZUNO, Toshiki)

京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：30264782

中川正法(NAKAGAWA, Masanori)

京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：50198040

栗山長門(KURIYAMA, Nagato)

京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号：60405264

山田恵(YAMADA, Kei)

京都府立医科大・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：80315960

(3) 連携研究者

なし