

長寿医療研究開発費 平成24年度 総括研究報告(総合報告及び年度報告)

加齢・認知症における脳皮質下病変の危険因子とその臨床的意義に関する縦断研究
(22-5)

主任研究者 櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れ外来(部長)

研究要旨(3年間全体について)

本研究班の目的は、日本人高齢者の大脳皮質下病変の危険因子・臨床的な意義を臨床研究および基礎研究で明らかにすることである。臨床研究では、平成 22 年に研究計画、倫理・利益相反への配慮、研究フィールドの調整が終了し、平成 23 年度からは、データの取得・解析が進められ、以下に示すような、多くの新たな知見が得られた。

皮質下病変の臨床的意義を調べる研究(櫻井、岩本、神崎)では、歩行障害、転倒、尿失禁、頻尿、嚥下障害、筋固縮と皮質下病変の関連が示され、さらに白質病変の局在と老年症候群との詳細な関連も示された(櫻井、神崎)。神崎らは、白質病変が認知障害の増悪のリスクであることを、縦断解析で示した。さらに岩本らは、高齢者総合的機能評価(CGA)の簡易版「Dr. SUPERMAN」を開発し、その妥当性を検討するとともに、高度白質病変との関連を検討した。その結果、高度白質病変を有する者では多方面の障害が高頻度にみられ、高度白質病変が老年症候群の主要な要因であることが明らかとなった。

一方、白質病変の危険因子に関する研究では、苅尾らが血圧(自由行動下血圧)、凝固因子、睡眠との関連を初めて明らかにした。岩本らは、ホモシステインが有意に関連し、酸化ストレス、高血圧が関連すること、神崎らは炎症マーカーの関連を示した。

大脳皮質下病変の解析では、これまでの目視法では限界があった。本研究班では自動解析できるシステムを立ち上げ(櫻井)、その妥当性も検証された。高齢者の白質病変と病理との対比も行われ、病理の多様性が明確となった(徳丸)。また基礎的研究では、白質病変のモデル動物の作成、その評価系の確立が進行した(盛)。平成 24 年度からは、日本の健常人の白質病変を観察するため、また糖尿病での白質病変リスクを明らかにするために、塩川、荒木が本研究班に加わり、解析が進められている。

これらの研究成果は、論文や学会での報告がなされた。つまり当初、本研究で計画した課題は、ほぼ達成されたと言える。研究結果を踏まえ、高齢者医療への提言、社会への還元を進めつつ、さらに継続した研究に発展したい。

平成24年度について

研究概要

H22～23年の研究成果に基づき、H24年度の課題は、以下の通りである。

- ① 白質病変と老年症候群との関連、白質病変の自動解析プログラムの検証(櫻井)。
- ② 皮質下病変の危険因子(酸化ストレス)、高齢者における包括的意義(岩本)。
- ③ 縦断解析で白質病変と認知機能低下、老年症候群との関連を示す(神崎)。
- ④ 睡眠状態と皮質下病変の関連を示す(苅尾)。
- ⑤ アルツハイマー病に合併する白質病変の合併病理を示す(徳丸)。
- ⑥ 皮質下病変の実験モデルの作成、2)放射光微小血管造影法、3)臨床用診断機器の開発、4)グループホーム入居者の臨床研究(盛)。
- ⑦ 日本人の白質病変の分布、意義、危険因子を健常人で解明(塩川)。
- ⑧ 糖尿病での白質病変の関連因子を示す(荒木)。

櫻井らは、多様な皮質下病変が歩行・バランス機能とも密接に関連すること、側頭葉前角、後頭葉の白質病変が、転倒の予測因子であることを示した。またオランダから導入した解析システムの機能を評価したところ、目視による病変十分な相関を確認した。

岩本らは、白質病変にホモシステインが有意に関連し、酸化ストレス、高血圧が関連することを示した。また、高齢者総合的機能評価の簡易版「Dr. SUPERMAN」を開発し、その妥当性を検討するとともに、高度白質病変との関連を検討した。その結果、高度白質病変を有する者では多方面の障害が高頻度にみられ、高度白質病変が老年症候群の主要な要因であることが示された。

神崎らは、脳皮質下虚血病変と認知機能低下、老年症候群の出現状況などについて縦断的調査を行い、PVHはその後のMMSEスコア低下を規定しうることを示した。

苅尾らは、睡眠時間と脳皮質下病変との関連を検討し、7.5時間未満の睡眠時間は皮質下病変の規定因子となりうる可能性を示した。また腎機能低下の有無別に睡眠時間と皮質下病変との関連を検討した結果、腎機能低下のない群で睡眠時間と白質病変との関連は強いことを示した。

徳丸らは、剖検を得たアルツハイマー病8例で、合併する白質病変の病理について示した。アルツハイマー病全例にアミロイドアンギオパチー合併が確認され、さらにアミロイドアンギオパチーの血管変性の程度、進展の広範囲な症例に、白質病変が高度であった。一例では全身の動脈硬化病変もごく軽度であり、アミロイドアンギオパチー合併が白質病変に一定の影響を与えた可能性が考慮された。

盛らは、I型糖尿病モデルおよびII型糖尿病モデルでは、指尖の微小血管(血管内径50-200 μ mの細動脈)にアセチルコリン投与に対する奇異性血管収縮反応が出現することを確認した。

塩川らは、脳ドックを平成24年に受診した約700名について、年齢階層別の白質病変の変化、危険因子、目視法と体積法で測定した脳萎縮の差の3点に着目してデータ収集を行った。

荒木らは、糖尿病患者1001例(女558)のデータベースを作成した。脳白質病変のデータをマージさせ、糖尿病患者の脳白質病変の関連因子について解析を行った。

主任研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れ外来(部長)

分担研究者

岩本 俊彦 東京医科大学 老年病科(主任教授)

神崎 恒一 杏林大学医学部 高齢医学(教授)

苅尾 七臣 自治医科大学・内科学講座循環器内科学部門(教授)

徳丸 阿耶 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科(部長)

盛 英三 東海大学医学部 基礎医学系(教授)

塩川 芳昭 杏林大学医学部脳神経外科 脳卒中センター

(脳神経外科教授・脳卒中センター長)

(平成 24 年 7 月 2 日～平成 25 年 3 月 31 日)

荒木 厚 東京都健康長寿医療センター(内科総括部長)

(平成 24 年 8 月 30 日～平成 25 年 3 月 31 日)

研究期間 平成22年4月1日～平成25年3月31日

A. 研究目的

大脳皮質下病変は認知障害・抑うつなどの多くの老年症候群に関連する。皮質下病変はアジア人に多いが、これまで日本人を含むアジア人における皮質下病変の意義、危険因子を、前向き観察試験で検討した報告はみられない。そこで本研究班の目的は、日本人高齢者の大脳皮質下病変の危険因子・臨床的な意義を臨床研究および基礎研究で明らかにすることである。

H22～23年度は臨床研究のフィールドが整備され、データの解析が進められた。そこでH24年度の課題は、

- ⑨ (櫻井) 認知症における皮質下病変と認知障害・転倒との関連を解析する。また皮質下病変の自動解析プログラムを検証する。
- ① (岩本) MRIで描出された大脳皮質下病変の病態、危険因子(酸化ストレス)、高齢者における包括的意義を明らかにする。
- ② (神崎) 脳皮質下病変と認知機能低下、老年症候群との関連を、縦断解析で示す。
- ③ (苅尾) 皮質下病変の危険因子、特に睡眠状態と皮質下病変の関連を示す。
- ④ (徳丸) 剖検を得ることができたアルツハイマー病8例の画像病理連関から、アルツハイマー病に合併する白質病変の合併病理について示す。
- ⑤ (盛) 1) 皮質下病変の実験モデルを小動物レベルで作成する、2) 脳微小循環に関する病態を放射光微小血管造影法で解析する、3) 臨床用診断機器の開発、4) グループホーム入居者の臨床研究を開始する。
- ⑥ (塩川) 日本人における皮質下病変の分布、臨床的な意義、危険因子を脳ドックで集められた健常人のMRI画像の解析により明らかにする。
- ⑦ (荒木) 糖尿病患者の脳白質病変の関連因子について、横断的、および縦断的解析を行う。

以上のように、本研究班では臨床・基礎研究とも新たな評価手法を導入して、皮質下病変の新たな知見を得る。

本研究は国立長寿医療研究センター中期計画の、1.研究・開発に関する事項 (1)臨床を志向した研究・開発の推進に該当する。具体的には、加齢に伴う疾患の本態解明、治療法の開発、産官学との連携強化に関連する。

本研究により皮質下病変のリスクが明らかになると、皮質下病変の進展を抑制する治療が可能となる。また皮質下病変の高リスク群をスクリーニングすることが可能となれば介入を行い、「高齢者が元気で長く暮らせるための具体的な提言を行う」ことが可能となり、超高齢社会を迎えたわが国、またアジアの国々の健康福祉に強く寄与し、厚生労働行政に直接貢献できる。

B. 研究方法

<臨床研究>

A. 認知症のない高齢者・認知症患者を対象として、前向き観察試験を行う(3年間)。

以下の主要観察項目を検討する。

- ① ADL低下、認知障害、歩行障害をエンドポイントとして皮質下病変との関連。
- ② 皮質下病変の進行をアウトカムとして危険因子の解明。

測定する危険因子として、炎症マーカーは共通している。ほかにもホモシステイン、アポタンパクE フェノタイプ、酸化ストレス、24 時間血圧変動、不眠などの関与を班員が個別に検討する。

B. MRI 皮質下病変を自動解析するシステムの開発・評価を行う。

方法:

- ① 対象:本研究への参加に同意する健常者～認知症患者
- ② MRI 撮影:1.5T MRI にて、TI(3D),T2, Flair, T2*(SWI)のシーケンスで単軸撮影を行う(班員で共通)。皮質下病変を Fazekas の分類に従い、PVH と DWMH に分けて解析する(肉眼法も併記する)。
- ③ ADL、認知機能、歩行機能の評価:Barthel index、Lawton index, 認知機能(MMSE, ADAS, WMS-R の論理記憶 I と II、FAB)GDS、3m up and go test, Functional reach, 転倒リスク
- ④ 危険因子の評価:年齢、性、教育年数、喫煙歴、アルコール歴、既往症(脳卒中、心疾患、Af)、使用薬剤、睡眠、BMI、腹囲、血圧異常(24 時間血圧、家庭血圧)、不眠、血液一般検査、炎症マーカー(高感度 CRP、TNF α 、IL-6)、酸化ストレス(DROMs, BAP)、脂質、筋肉量/脂肪量(インピーダンス法)、特殊検査(ホモシステイン、アポ蛋白 E サブタイプ、高分子アディポネクチン、BNP)。

<基礎研究>

- ① ラットで脳白質病変モデルを作成する。具体的にはストレプトゾトシン注射による I 型糖尿病 Fisher ラット、II 型糖尿病の OLETF ラットに頸動脈洞 phenolization を付加して、脳白質病変の作成を目指す。これだけで有意な白質病変が作成できない場合には、直径 15 μ m のマイクロスフェアによる段階的脳微小血管閉塞を加えつつ適度の白質病変モデル作成を目指す。
- ② 回転セリウム陽極微小血管造影装置を完成させ、高等動物を用いる基礎実験を実施、臨床試験への道筋を示す。

(倫理面への配慮)

<臨床研究>

厚生労働省 臨床研究に関する倫理指針に従う

- ①**対象者の不利益**:本研究は縦断観察研究であり、研究参加による危険性はない。
- ②**説明と理解(インフォームド・コンセント)**:被検者には倫理委員会で承認されたプロトコールに従い説明を行い、被検者の自由意志に基づいた同意を文章で得る。認知症を対象とする場合は代諾者にも説明し同意を得る。
- ③ **個人情報の保護**:患者データは連結可能匿名化して副院長室の金庫に保存する。
- ④ **験、およびデータの品質管理**:本試験の実施、および完全性、正確性、信頼性を保証するために、以下の措置を実施する。被験者からの文書による同意、被験者の的確性を確認するため、回収された症例のデータの記載内容を確認し、必要に応じて症例報告書の変更または修正を担当医師に文書で依頼する。また必要に応じてモニタリングを実施する。(利益相反・倫理委員会の承認済み)

<基礎研究>

研究計画書を当該研究施設に提出し、その内容について倫理委員会または実験動物倫理委員会による審査と承認を得て、下記法令を遵守して行う。動物実験についてはわが国における「動物の愛護及び管理に関する法律」「厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知における基本方針」「実験動物の飼養及び保管に関する基準」「動物の処分方法に関する指針」等を遵守して研究を行う。

C. 研究結果

<櫻井>

本研究の目的は、健忘型軽度認知障害とアルツハイマー型認知症(AD)における、皮質下病変と老年症候群(転倒含む)との関連を明らかにすることである。

国立長寿医療研究センター病院のもの忘れセンターに通院中の 163 名の高齢者を対象(健忘型軽度認知障害(aMCI)、早期~中等度 AD(MMSE \geq 15))とした。対象の属性、MMSE、転倒スケール、ADL、心理検査を調査した。歩行機能は Up & Go test, つぎ足、片足立ち時間、握力を測定した。頭部 MRI を全例で撮影し、皮質下病変(WMLs)を PVH、DWMH にわけて、一人の評価者が肉眼的に分類した。統計学的検定には Mann-Whitney test, Spearman 偏相関、ロジスティック解析(ステップワイズ法)、ROC 解析を用いた。

皮質下病変の進展は、重心動揺の指標、歩行・バランス機能とも密接に関連していた(図1)。一方、aMCI~中等度 AD を有する高齢者の転倒では、大脳皮質下病変(PVH 前角、後頭葉 DWMH)、多剤併用が独立した危険因子であった(図2)。本研究の結果より、PVH 前角、後頭葉 DWMH を注意深く観察することで転倒のリスクがある程度予想できることが示された。また認知症患者の転倒は、脳機能の低下を反映した症状であることを示唆する。医療安全上にも意味ある提言と思われる。

図 1

Figure Correlation of the subcortical lesions to motor/gait performance.
 (年齢/性別/MMSE/多剤内服で交絡したスピアマンの順位偏相関)

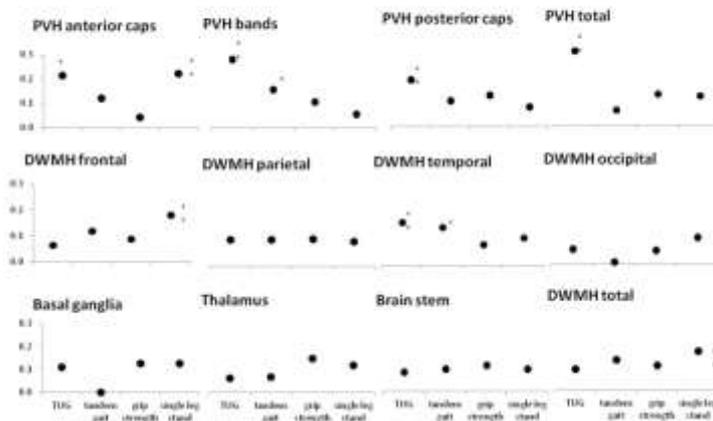
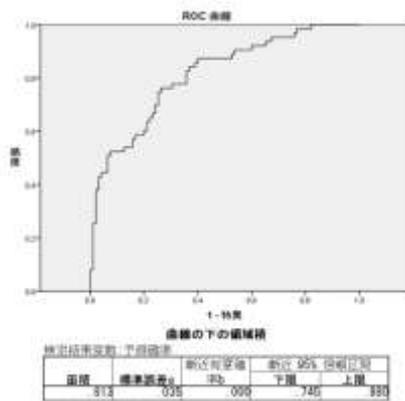
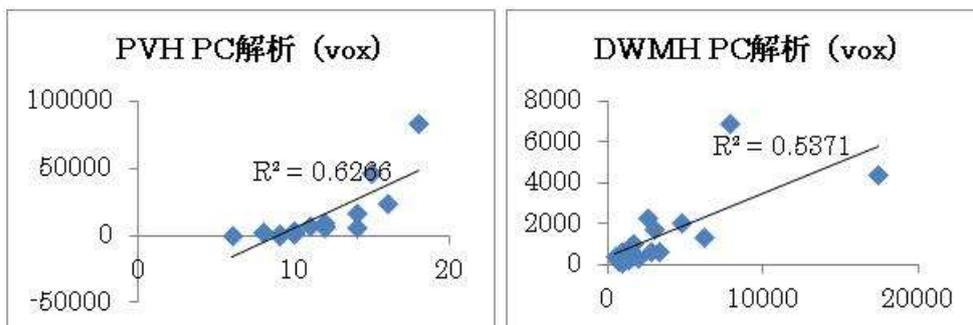


図 2



本年度は、オランダから導入した解析システム(SNIPIER)の機能を評価した。目視による病変との相関では、一部マニュアル補正を加えた解析を行うことで、十分な相関が得られた。今後、SNIPIERによる解析で、大規模コホート解析を行いたい。

図 3

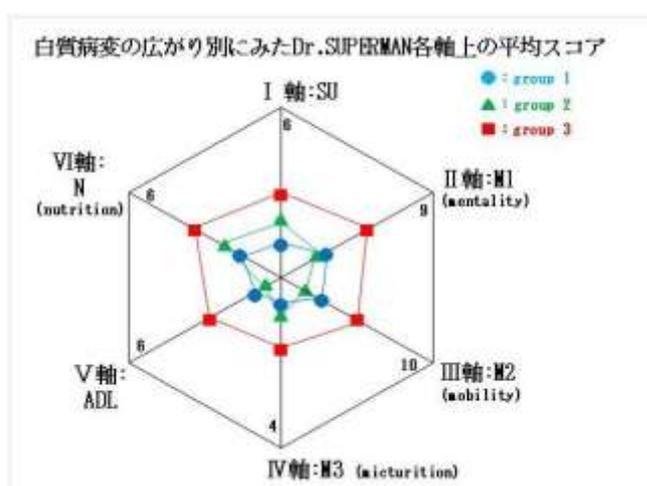


<岩本>

脳皮質下病変の病態、危険因子とその臨床的意義を明らかにする目的で、通院中の高齢男性を対象にその MRI 所見より高度白質病変を有する者ではホモシステイン、酸化ストレス(d-ROMs)、尿酸が有意に高く、抗酸化能(BAP)も高い傾向にあった。白質病変を目的変数、

ホモシステイン、酸化ストレス、抗酸化能、尿酸、高血圧を説明変数として多変量解析を行ったところ、白質病変にホモシステインが有意に関連し、酸化ストレス、高血圧も関連していた(決定係数 $R^2=.552$, $p=.0016$)。本成績より酸化ストレスは白質病変の独立した危険因子であり、酸化ストレスの血管内皮への傷害作用とともに、酸化ストレスが白質オリゴデンドロサイトに対して特異的に傷害することが明らかとなった。

一方、脳皮質下病変の臨床的意義については、高齢者総合的機能評価(CGA)の簡易版「Dr. SUPERMAN」を開発し、その妥当性を検討するとともに、外来通院患者 150 名を対象として MRI 上の高度白質病変との関連を検討した。その結果、高度白質病変を有する者では多方面の障害が高頻度にみられ、高度白質病変が老年症候群の主要な要因であることが明らかとなった(図)。



<神崎>

脳皮質下虚血病変とその臨床意義については研究が進み、様々な報告がされてきているが、どの評価法が良いかは明らかではなく、患者を対象にした長期縦断研究の報告も少ない。本研究ではもの忘れ外来通院中の日本人高齢者において追跡調査を行い、初診時の脳皮質下虚血病変とその後の認知機能低下、老年症候群の出現状況などについて調査し、両者の関連を検討した。

通院中の患者において老年症候群の保有率は有意に上昇していたが、症候の新規出現群におけるPVHスコアおよびDWMHスコアは非出現群と比べて有意な差は認められなかった(表2)。また、通院中の患者において追跡期間中にMMSEスコアは有意に低下しており、フォロー期間中のMMSEスコアの低下(Δ MMSE)を従属変数とした重回帰分析の結果、初診時のPVHはその後のMMSEスコア低下を規定しうることを示唆された(表4)。

表2: 通院中症例における老年症候群保有率の変化

	老年症候群保有率(%)		χ2乗 p値
	初診時(n=43)	follow時(n=43)	
幻覚	4.7	7.0	0.469
妄想	7.0	14.0	0.073
不眠	20.9	23.3	0.708
めまい	23.3	18.6	0.470
麻痺	0	0	-
痺れ	16.3	20.9	0.409
歩行障害	11.6	39.5	<0.01
つまずき	27.9	51.2	<0.01
転倒	11.6	25.6	<0.01
尿失禁	9.3	27.9	<0.01
頻尿	23.3	34.9	0.071
便秘	30.2	39.5	0.184
食欲低下	20.9	18.6	0.708
体重減少	14.0	7.0	0.187
一人あたりの老年症候群保有数	2.2±2.7 (range 0-9)	3.3±2.6 (range 0-9)	0.027*(t test)

表4: MMSEスコアの低下(ΔMMSE)を従属変数とした重回帰分析

独立変数	回帰係数	p値	回帰係数	p値	回帰係数	p値
初診時年齢	-0.187	0.472	-0.264	0.240	-0.306	0.300
初診時MMSE	0.087	0.700	0.152	0.439	0.235	0.370
Barthel Index	0.061	0.793	0.214	0.310	0.217	0.472
高血圧有無	0.031	0.916	0.185	0.494	-0.120	0.706
糖尿病有無	-0.159	0.476	-0.306	0.115	-0.335	0.183
高脂血症有無	0.194	0.503	-0.057	0.838	0.265	0.440
PVHスコア	-0.411	0.085	—	—	—	—
PVH・Fazekas分類	—	—	-0.579	0.010	—	—
DWMHスコア	—	—	—	—	0.243	0.372

< 苜尾 >

近年の疫学調査において短い睡眠時間と心血管疾患発症との関連が示されているが、睡眠時間と脳皮質下病変との関連を検討した報告は極めて少ない。我々は高齢高血圧患者 514 人に対し、頭部 MRI、採血、および自由行動下血圧測定を施行した。

自由行動下血圧測定時、ベッドに入った時と起床時の間を睡眠時間と定義した。睡眠時間を 4 分位に分け検討した結果、WMH (p=0.052)および PVH (p=0.06)の割合は 4 群間で差を認める傾向にあったが、DWMH および severe PVH の割合は 4 群間で差は認めなかった。7.5~9.5 時間の睡眠時間を基準として多変量解析を施行した結果、7.5 時間未満の睡眠時間は WMH (p<0.05)および PVH (p<0.05)の関連因子であった。本研究において、睡眠時間の異常は皮質下病変の規定因子となりうる可能性が示唆された。

腎機能低下の有無別に睡眠時間と皮質下病変との関連を検討した結果、腎機能低下のある群で

は睡眠時間と皮質下病変との関連は認めず、腎機能低下のない群で睡眠時間と WMH($p<0.001$) および PVH($p<0.001$)との関連は強かった(図 1)。7.5~9.5 時間の睡眠時間を基準としてロジスティック重回帰分析を施行した結果、年齢、抗血小板薬内服の有無および 24 時間収縮期血圧等で補正後、短時間睡眠(7.5 時間未満)は WMH($p<0.05$)および PVH($p<0.05$)に対し有意な関連を示したが、腎機能低下はいずれの皮質下病変とも有意な関連を認めなかった。一方、腎機能低下と短時間睡眠との交互作用項は PVH に対して有意な関連を認めた($p<0.05$)。

本研究において、腎機能および睡眠時間と皮質下病変との関連を検討した。その結果、短い睡眠時間と脳皮質下病変、特に PVH に対し有意な関連を示した。さらに短い睡眠時間は腎機能低下と相乗的に PVH に関与する可能性が示唆され、特に腎機能障害のない群において睡眠時間と皮質下病変との関連が増強する可能性が示唆された。

<徳丸>

高齢の皮質下白質病変を評価する上で、健常高齢者における、白質萎縮の有無を把握することは重要である。昨年度までに、アルツハイマー病と嗜銀顆粒性認知症の鑑別、アミロイドアンギオパチー関連白質脳症、認知症をきたす白質脳症として画像診断が生前診断の契機となる核内封入体病についての検討を示してきた。平成 24 年度では、過去 7 年間に前方視的に画像解析を施行してきた 6024 例のうち、剖検を得ることができたアルツハイマー病 8 例の画像病理連関から、アルツハイマー病に合併する白質病変の合併病理について示すことを目的とする。

6024 例の統計解析を含めた MRI 施行例のうち、生前同意を含めて剖検病理 36 例のうちアルツハイマー病確定 8 例(男性 4 例、女性 4 例、年齢 75-89 歳 平均 79.2 歳)につき、白質病変の有無、背景病理との関連につき、MRI 画像所見と病理像との連関を検討した。Fazekas 分類での MR 所見と、アミロイドアンギオパチーの合併の有無、程度、さらに、全身の動脈硬化所見、アルツハイマー病に一義的な白質病変が存在するかどうかを検討した。

アミロイドアンギオパチーの血管変化、進展についての staging は、東京都健康長寿医療センターブレインバンクのステージ分類による。

[血管変化強度ステージ分類]

コンゴ赤及び抗アミロイド β 免疫染色で評価

- 0 沈着なし
- 1 小血管への沈着のみ
- 2 平滑筋に沈着し、変性を誘導
- 3(2.5) アミロイド沈着による微小出血/梗塞あり
- 4(3) 薬性出血あり

[進展(expansion)ステージ分類]

- AAなし 一二次視覚野 Stage A
- 第2側頭回 Stage B
- 小脳半球 Stage C
- 海馬固有域 Stage D
- 被殻 Stage E

前方視的に剖検を得たアルツハイマー病 8 例全例にアミロイドアンギオパチー合併が病理確定された。生前 MR では、T2*強調画像で低信号を示す出血病変が明らかな場合に診断が示唆され、血管変化強度 stage 分類(病理) 3 以上で可能となった。生前 MR で深部白質病変が Fazekas

Grade3は2例、1例はAA stage 2Cに高血圧性心肥大を伴い(図1)、一例はAA stage 3AとAA合併の影響が示唆された(図2)。一方、白質病変が認められない2例は、AA-2C1例、2Aに冠動脈2枝病変合併例であった。Fazekas Grade 1を示した4例は、AAstageはいずれも1であった(図3)。アルツハイマー病に一義的な白質変化を特定することは困難であった

図1

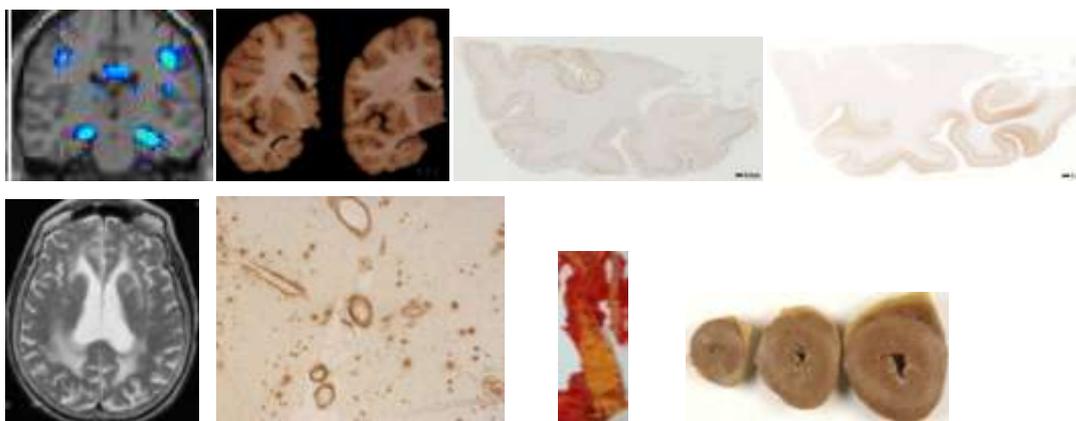


図2

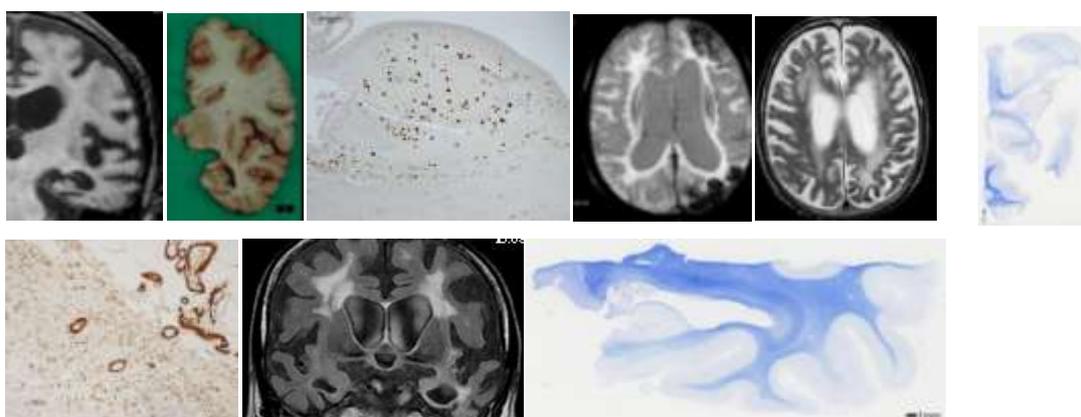


図3



症例数が限定されていること、また長期経過の剖検例につき、画像所見と病理所見を対応させる検討であることから、一例一例の特殊性が強調されることは否めない。そのため、画像病理連関の結果の解釈に一定の留意が必要である。しかし、アルツハイマー病全例にアミロイドアンギオパチー合併が確認され、さらにアミロイドアンギオパチーの血管変性の程度、進展の広範囲な症

例に、白質病変が高度であった。うち、一例は全身の動脈硬化病変もごく軽度であり、アミロイドアンギオパチー合併が白質病変に一定の影響を与えた可能性も考慮される。画像上の白質病変が軽度な6例中4例は、アミロイドアンギオパチーのステージが1と軽度の変化に留まっていることは、これまで明らかにされていない重要な情報と考えられる。これらの症例群は、全身病理も検討がなされ、高血圧既往や動脈硬化病変が軽度であることも確認されている。8例中2例は、冠動脈病変、高度の動脈硬化合併が全身病理で確認されている。一例は白質病変が高度、かつアミロイドアンギオパチー合併があったが、一例は画像上の白質病変を特定するに至らなかった。高齢の白質病変が、複合的な背景によって生じる可能性があることを示唆する可能性がある。

<盛>

東海大学のサブグループの研究の目的は、1)動物モデルの開発に関連して、皮質下病変の実験モデルを小動物レベルで作成すること、2)その脳微小循環に関する病態を放射光微小血管造影法で解析することである。3)臨床用診断機器の開発については、回転セリウム陽極微小血管造影装置を開発して臨床的に脳穿通枝の可視化に役立つか否かを検証することである。本研究期間では小動物及び大動物での脳穿通枝評価実験を実施した。さらに、平成24年度においては研究開始当初は計画していなかった3)グループホーム入居者の臨床研究を開始したことも付記した。

認知症に関わる動物モデルの開発と放射光微小血管造影法による解析:I型糖尿病モデルおよびII型糖尿病モデルに共通した所見は冠動脈、腎臓、脳穿通枝の微小血管に先行して、早い週齢で指尖の微小血管(血管内径50-200 μ mの細動脈)にアセチルコリン投与に対する奇異性血管収縮反応が出現することを確認した。週齢の進行に伴い、主要臓器のセチルコリン投与に対する奇異性血管収縮反応の出現が確認され、さらに週齢が進むと血管閉塞などの器質的な血管病変を確認できた。

脳穿通枝を可視化する臨床用診断機器の開発:十分な解像度を持って心筋内微小血管を観察できることが確認できた。次いで、犬の脳血管バリウムを充填した脳モデルでも同様の実験を実施して脳穿通枝の観察にも応用できることを確認した。

グループホーム入居者の臨床研究:介護法によるMMSEおよびADLの経年変化に及ぼす影響、グループホーム入居者の医学的検査における特徴などに関する研究を開始した。

<塩川>

認知症における皮質下病変のリスクは全く不詳である。本研究では日本人における皮質下病変の分布、臨床的な意義、危険因子を脳ドックで集められた健常人のMRI画像の解析により明らかにすることを目的とした。

本研究は、脳ドック(富士脳障害研究所付属病院、水戸ブレインハートセンター)を受診した健常人を対象とした、非ランダム化 後ろ向き横断研究である。方法は、①皮質下病変と年齢・性別、血圧変動、体組成、動脈硬化、血管内皮機能などの危険因子との関連を明らかにする。②白質

の体積を測定するシステムのプログラムを併用し、日本人におけるその妥当性を検証する。今年度は、富士脳障害研究所付属病院脳ドックを平成24年に受診した約700名について、1年齢階層別の白質病変の変化、2 危険因子、3 目視法と体積法で測定した脳萎縮の差の3点に着目してデータ収集を行った。皮質下病変を Fazekas の分類に従い、PVH/DWMH に分けて分類中であるが、白質病変の自動解析を行うプログラムは、わが国で確立されたものはないため、本研究で作成された白質の体積を測定する自動解析プログラムを用いて、皮質下病変の体積、脳萎縮を計測している。日本人における白質病変の分布から皮質下病変の程度、部位と危険因子との関連を検証する解析は平成25年度に取り掛かる予定である。

危険因子の評価は、基礎データとして年齢、性、教育年数、喫煙歴、アルコール歴、既往症として脳卒中、心疾患、心房細動を抽出し、これに使用薬剤(降圧薬、抗血小板薬、抗凝固薬)の有無や身体計測所見(身長、体重(BMI)、腹囲、血圧異常(24時間血圧))を加えて集計している。血液検査所見(血算、一般生化学、糖代謝検査(空腹時インスリン、HbA1c)、脂質異常(LDL-C, HDL-C, TG))と生理学検査所見(頸動脈エコー(IMT、プラーク厚))も概ね把握されており、次年度には皮質下病変の分布と年齢、性別、教育年数、喫煙歴、アルコール歴、社会的因子、既往歴などを交絡因子とした多重回帰(ロジスティック)分析を行う。

皮質下病変の視覚的定量法と自動解析するシステムとの対比が本研究では重要であり、次年度では白質病変の視覚的分類法とコンピュータ自動解析法を併用し、その相関を検定する。また自動解析にて得られた皮質下病変のデータと危険因子との関連を多重回帰分析し、これらの解析により自動解析プログラムの臨床的有用性・妥当性について検討することを最終的作業仮設としている。

< 荒木 >

2006年～2012年までに当科に入院した2291名の患者から、複数回入院例と非糖尿病例を除外し、糖尿病患者1417名のデータベースを作成した。この中で、MMSEを評価できた糖尿病症例は1001例(男443例、女558例)であり、平均年齢75.0±8.1歳であった。データベースの項目は、①基本属性、②MMSE、③血糖関連因子、④動脈硬化危険因子、⑤合併症、⑥薬剤、⑦腹部CTによる内臓脂肪面積である。一部の症例では、骨密度、四肢除脂肪量、CGMによる血糖変動を評価した。今後、このデータベースと脳MRIにおける脳白質病変のデータをマージさせ、糖尿病患者の脳白質病変の関連因子について、横断的、および縦断的解析を行いたい。

D. 健康危険情報

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし