

縦断研究を開始するにあたり、今年度はまず研究対象を横断的に調査し、脳皮質下虚血病変と大血管障害、液性因子、老年症候群相互の関係について解析検討した。すなわち、脳皮質下虚血病変の一種である脳室周囲白質病変 (periventricular high intensity, PVH) を脳 MRI により評価し、動脈壁硬化度の指標である脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity, PWV)、動脈硬化関連血液マーカー、ホルモン濃度、認知機能などの日常生活機能との関連をみた。

## B. 研究方法

1. PVH と動脈壁硬化度: 杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例 74 例 (男性 22 名、女性 52 名)、年齢  $77 \pm 8$  歳 (平均  $\pm$  SD) を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。改訂長谷川式知能評価スケール (HDSR) で 30 点満点中  $19 \pm 6$  点 (平均  $\pm$  SD)、Mini-mental state examination  $22 \pm 5$  点 (平均  $\pm$  SD) と認知機能は軽度～中等度低下を示した。PVH は、脳 MRI の FLAIR 画像から Junqué の重症度分類 (PVH スコア、0～40) および Fazekas 分類 (3 段階) にしたがって評価した。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、上腕～下腿間の PWV (baPWV) 左右の平均値を解析に用いた。

2. 液性因子と PWV: 杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中

の男性患者 27 例、年齢  $76 \pm 7$  歳 (平均  $\pm$  SD) を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。認知機能は、HDSR  $18 \pm 7$  点 (平均  $\pm$  SD) と軽度～中等度低下を示した。男性ホルモンとして、遊離テストステロン (free-T)、Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)、動脈硬化関連マーカーとして高感度 CRP、interleukin (IL)-6、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  の血中濃度を測定した。

3. PWV と認知機能: 杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例 27 例 (男性 12 名、女性 15 名)、年齢  $76 \pm 7$  歳 (平均  $\pm$  SD) を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、上腕～下腿間の PWV (baPWV) 左右の平均値もしくは心臓～右上腕の PWV (hbPWV) を解析に用いた。高齢者総合機能評価として、HDSR に加えて、基本的 ADL (Barthel Index)、手段的 ADL (Lawton & Brody)、気分 (Geriatric Depression Scale, GDS)、意欲 (Vitality Index) を評価した。

4. 血中テストステロン濃度と日常生活機能: 老人保健施設 (まほろばの郷、長野県塩尻市) に通所もしくは入所中の高齢

男性 54 名 (70-95 歳、平均  $82 \pm 6$  (SD) 歳) を対象とした。悪性腫瘍、内分泌疾患、急性疾患、低栄養は除外した。一般血液検査に加え、血中総テストステロン (total-T)、遊離テストステロン濃度 (free-T) を測定し、高齢者総合機能評価として基本的 ADL (Barthel Index)、手段的 ADL (Lawton & Brody)、認知機能 (HDSR)、気分 (GDS)、意欲 (Vitality Index) との関係について解析した。

5. 統計解析: 各指標間の相関は Pearson の単相関係数により計算した。多因子の解析は重回帰分析により、群間比較は分散分析により行った。  $P < 0.05$  を有意と判定した。

6. 倫理面への配慮: すべての研究においては杏林大学医の倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

1. PVH と動脈壁硬化度: 脳 MRI 上 PVH は症例全体で、PVH スコア  $8.1 \pm 4.7$  (平均  $\pm$  SD)、Fazekas 分類では  $1.5 \pm 0.9$  (平均  $\pm$  SD) であり、PVH スコアと Fazekas 分類の相関係数は  $0.716$  ( $p < 0.001$ ) であった。baPWV との関連については、PVH スコア、Fazekas 分類いずれによっても、PVH が重症である方が baPWV が高値であるという結果であった (図1)。また、PVH スコアは、年齢、収縮期血圧を独立変数とした重回帰分析でも baPWV の有意な決定因子であった ( $\beta = -0.473$ ,  $p < 0.05$ )。

2. 液性因子と PWV: 表1に示したように、単相関では DHEAS、IL-6、TNF- $\alpha$  が

baPWV と有意に相関した。また、PWV は血圧により直接影響を受けるため、収縮期血圧と各液性因子を独立変数とし baPWV を従属変数とした重回帰分析により検討したところ、free-T と TNF- $\alpha$  が有意な baPWV の決定因子であった。

3. PWV と認知機能: 症例全体の解析では、HDSR は hbPWV ( $R = -.450$ ,  $p = 0.02$ )、baPWV ( $R = -.433$ ,  $p = 0.03$ ) 両者との間に有意な負の相関を示したが (図2)、他の高齢者総合機能評価項目は PWV との間に有意な相関を示さなかった。

hbPWV を従属変数とし、HDSR、年齢、性、平均血圧、降圧薬使用の有無を独立変数とした重回帰分析では、平均血圧 ( $\beta = .592$ ,  $p < 0.001$ ) に加えて HDSR ( $\beta = -.322$ ,  $p < 0.05$ ) も有意な hbPWV の決定因子であった。脳 MRI 上、広範な白質病変を示した 5 例と高血圧症例 8 例を血管因子ありとして除いた 18 例の解析でも、HDSR は hbPWV と有意に相関し (図2,  $R = -.615$ ,  $p < 0.01$ )、多変量解析では HDSR ( $\beta = -.461$ ,  $p = 0.03$ ) および平均血圧 ( $\beta = .399$ ,  $p < 0.05$ ) が hbPWV の独立した決定因子であった。

4. 血中テストステロン濃度と日常生活機能: total-T および free-T は、GDS 以外の機能評価項目と有意な正相関を示した (表2)。年齢、血清アルブミン、血清総コレステロールを独立変数に加えた重回帰分析でも、free-T は HDSR ( $\beta = 0.403$ ,  $p = 0.03$ ) および Vitality Index ( $\beta = 0.407$ ,  $p = 0.02$ ) の有意な決定変数であった。なおこの集団では、total-T、free-T いずれ

も、年齢、Body Mass Index、ヘモグロビン、リンパ球数、血清アルブミン、総コレステロールとは相関しなかった。

#### D. 考察

今回の研究で、PVHは動脈壁硬化度の指標であるPWVと有意に関連し、年齢、血圧による補正後もその関連は同様であった。PWVは原理的に大血管の硬化度を反映するが、本研究では大動脈を含む上腕一腿の動脈を測定部位とするPWVを解析に用いた。一方、PVHは脳の細小血管レベルの虚血を反映するが、PVHとPWVが関連したことは、多くの血管障害プロセスが生体内では同時に進行していることを意味する。この点、PWVが超音波で評価した頸動脈内膜・中膜厚および血管内皮機能と相関するという我々の以前のデータとも合致するし、測定部位にかかわらず血管障害に基づく各種臓器機能の低下と関係することを示唆する。実際、本研究ではPWVが認知機能障害と関連していたが、この結果は脳卒中後の明らかな血管性痴呆を含まない集団で得られたものであることに意義がある。本研究の仮説である「血管因子が老年症候群に関与する」ことをまさに示しているからであるが、アルツハイマー型痴呆の発症・進展において、大血管障害と同様な血管因子がどのように影響するのか、臨床研究だけでなく分子レベルでの研究も必要であろう。PVHおよび他の皮質下虚血病変が、血管因子と痴呆などの老年症候群との関係を説明する可能性は高く、来年度以降明らかに

したい。

本研究ではさらに、液性因子とPWVとの関係を検討した。PWVは、TNF- $\alpha$ など一部の炎症性サイトカイン血中濃度および男性では遊離テストステロン濃度の低下とも関連した。これまでの報告では、腎透析患者で炎症性サイトカインやCRPの血中濃度がPWVと関連することが知られている。しかし、高齢者、特に認知機能障害を有する70歳以上の高齢者で、PWVがTNF- $\alpha$ やIL-6と関連することは本研究により初めて示された。PWVと炎症性サイトカインとの関連について、年齢補正するとTNF- $\alpha$ のみが有意な関連を示した。年齢はPWVの非常に大きな影響因子であるので、他のサイトカインとPWVとの関連はより大規模な研究により明らかにする必要がある。

PWVは、単相関ではDHEASと、血圧補正後には遊離テストステロン濃度と負の相関を示し、高齢男性におけるアンドロゲンの低下が血管障害のリスクとなる可能性を示唆する。近年、男性のアンドロゲン欠乏が動脈硬化の進行に関係することを示す報告が相次いでおり、本研究の結果とも一致する。高齢男性のアンドロゲン低下は、動脈硬化以外にも、骨粗鬆症や痴呆、抑うつに関連するとされるが、今回さらに血中テストステロン濃度の低下が虚弱高齢男性の全般的日常生活機能障害と関連することを見出した。これまでに、テストステロン濃度の低下が虚弱高齢男性の移乗、食事に関するADLと関係するという報告、地域在住高

齢者で認知機能と関係するという報告があるが、いわゆる総合機能評価の手法による研究は本研究が初めてである。高齢者における日常生活機能の低下には様々な原因があるが、脳虚血病変による痴呆や運動麻痺、失調、冠動脈疾患による心機能低下、閉塞性動脈硬化症による歩行障害など動脈硬化を背景とするものも多い。従って、テストステロン低下と関連した動脈硬化が日常生活機能障害の要因となっている可能性も示唆される。アンドロゲンが動脈硬化や認知機能に影響する機序は明らかでないが、アンドロゲン補充療法やアンドロゲン増加に作用する代替療法によって血管障害や認知機能の改善が期待できることを意味し、今後の研究が待たれる。また、今回はPWVと液性因子との関連をみたが、PVHとサイトカインおよびアンドロゲンとの関係も来年度は検討する必要がある。

#### E. 結論

大血管の壁硬化度やその液性因子が脳皮質下虚血病変の進展と認知機能障害などの老年症候群に関与することが示唆された。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi K, Akishita M, Machida A, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in non-vascular dementia. *J Am Geriatr Soc in press*.
- 2) Kobayashi K, Akishita M, Yu W,

Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis; flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* vol173:13~18,2004.

3) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 26: 991-8, 2003.12.

4) Nakamura T, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Orimo H, Ouchi Y. Influence of sex and estrogen on vitamin D-induced arterial calcification in rats. *Geriatr Gerontol Int* 3:145-149, 2003.

5) Watanabe T, Akishita M, He H, Miyahara Y, Nagano K, Nakaoka T, Yamashita N, Kozaki K, Ouchi Y. 17beta-Estradiol inhibits cardiac fibroblast growth through both subtypes of estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 311:454-9, 2003.

6) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 4:403-7, 2003.

7) Watanabe T, Akishita M, Nakaoka T, Kozaki K, Miyahara Y, He H, Ohike Y, Ogita T, Inoue S, Muramatsu M, Yamashita N, Ouchi Y. Estrogen receptor beta mediates the inhibitory effect of estradiol on vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res* 59:734-44, 2003.

8) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc* 51:1324-6, 2003.

9) Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels

in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 42:681-5, 2003.

## 2. 学会発表

1) 秋下雅弘:[シンポジウム]生活習慣病に及ぼすテストステロンの影響. 性ホルモンと生活習慣病:基礎と臨床(2003.5.9). 日本内分泌学会総会(横浜)

2) 秋下雅弘:[ミニワークショップ]高齢者の生活習慣の改善. 高齢者の生活習慣病.(2003.9.20). 日本老年医学会関東甲信越地方会(宇都宮)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

2. 脳皮質下虚血病変と総合機能評価.  
老年症候群

2-1) 外来患者における脳皮質下虚血病変と総合機能評価・老年症候群

### 2-1-1) 長野 宏一郎

#### 研究要旨

老年症候群の関与する脳皮質下虚血病変とその危険因子としての可能性を探ることを目的に糖尿病、栄養状態、免疫能の関わりを検討した。東大病院老年病科外来通院患者 29 名を対象として、MRI による脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADL や認知機能などの生活関連機能評価を調査した。今回、糖尿病の評価として、これまでの糖尿病治療歴、空腹時血糖、ヘモグロビン A1C、栄養状態の評価として、血清アルブミン値、総コレステロール値、また免疫能として白血球リンパ球数を測定し、脳皮質下虚血病変、機能評価との関連を調査検討した。皮質下の高信号域(PVH)を Fazekas 原法で分類した脳皮質下虚血病変の重症度と痴呆の重症度(MMSE)は有意な正の相関を示した。また、液性因子の中では、PVH の重症度は総コレステロール値と有意な負の相関を示し、低栄養が脳皮質下虚血病変の要因となりうることが示唆された。

## A. 研究目的

後期高齢者で70%以上の高頻度で出現する脳皮質下虚血病変は、痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿など重要な老年症候群と密接な関連があるが、その危険因子や、遺伝的負荷素因は殆ど解明されていない。血管の虚血変化を引き起す危険因子としては、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙などがあげられる。このなかで本研究では、糖尿病に注目し、それが脳皮質下虚血病変の危険因子となりうるか、その関与を検討した。また、脳皮質下虚血病変は後期高齢者に高頻度で出現することを考慮し、低栄養、免疫力低下の関与についても同時に検討した。本研究では、MRIによる脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADLや認知機能などの生活関連機能評価を調査し、同時に糖尿病、低栄養、免疫力低下関連の血液・血液生化学的検査項目、さらに遺伝子多型などの関与を解析する。

## B. 研究方法

東大病院老年病科外来通院患者を対象とし、MRIによる脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADLや認知機能などの生活関連機能評価を調査した。栄養状態は血清アルブミン値、総コレステロール値を測定し評価した。糖尿病は病歴の有無、空腹時血糖、HbA1Cを測定し、また免疫能は白血球リンパ球数を測定し、脳皮質下虚血病変、機能評価、老年症候群との関連を検討した。

倫理面への配慮として、東京大学の倫理委員会(ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会)に諮り許可を申請してい

る。試料解析においては、事前に文書で本人に説明と同意を得ることとし、不参加の場合でもなんらの不便、不都合とならないことを伝える。本研究では次年度に遺伝子多型を調査するが、現在予測されない重要な要因が今後発見された場合を考慮し、連結可能匿名化を行うと同時に情報の徹底的な管理を行うものとする。

また、本研究では提供者が痴呆により有効なインフォームドコンセントが得られない場合があり得るが、この場合であっても提供者本人にわかるように平易な言葉で説明する。重度痴呆など本人からのインフォームドコンセントが得られない場合は、代諾者を選定し代諾者からインフォームドコンセントを得ることとする。

## 《対象と方法》

対象: 東大病院老年病科外来通院患者 29人

血管障害危険因子の有無: 年齢、性、DM, HT, 高脂血症、喫煙、既往

脳皮質下虚血病変: MRI画像より皮質下高信号域 PVH測定 (PHVスコア、Fazekasの原法)機能評価: 基本的日常生活活動度 (Barthel Index), 手段的日常生活活動度 (Lawton) 認知機能 (MMSE)

うつ (Geriatric Depression Scale) 意欲 (Vitality Index)、老年症候群: 21項目栄養評価: 血清アルブミン値、総コレステロール

糖尿病: 病歴、空腹時血糖、HbA1C 免疫能: 白血球リンパ球数

糖尿病: 病歴、空腹時血糖、HbA1C

免疫能: 白血球リンパ球数

C. 研究結果

対象患者 29名(男:13名、女:16名)

調査結果

	mean	SD
年齢	79.1	5.5
PVH	14.1	5.8
Fazekas	1.8	0.8
空腹時血糖	110	29.4
HbA1c	5.6	1.2
アルブミン	4.0	0.3
総コレステロール	206	37
血色素量	12.5	1.4
リンパ球数	1006	1152
Barthel Index	92.0	14.0
MMSE	21.0	5.5
GDS	5.6	2.9
意欲の指標	9.7	0.6
老年症候群	6.3	2.1

疾患別患者数

疾患	患者数
アルツハイマー	23
血管性痴呆	2
脳硬塞	2
脳出血	1
糖尿病	5
高血圧	10
高脂血症	9
虚血性心疾患	2
閉塞性動脈硬化症	1

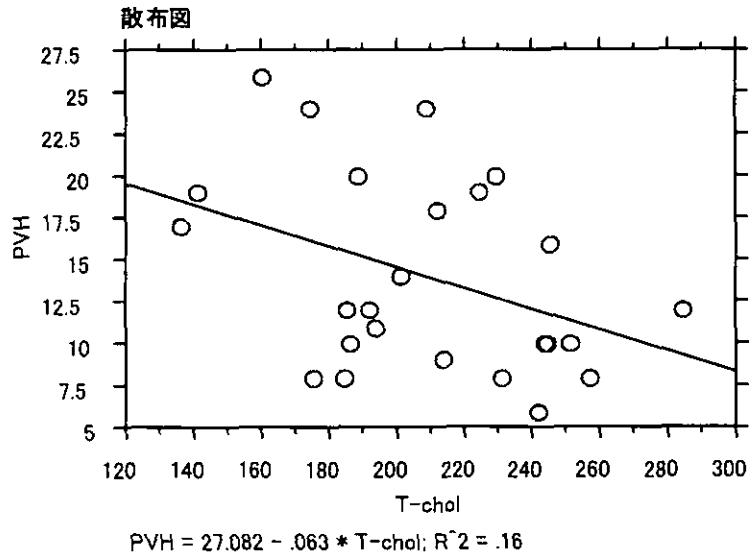
1) 脳皮質下虚血病変と糖尿病、栄養、免疫能

PVH は総コレステロール値と有意な

(P 値:0.0468)負の相関を示した

(図 1)。すなわち、総コレステロール値

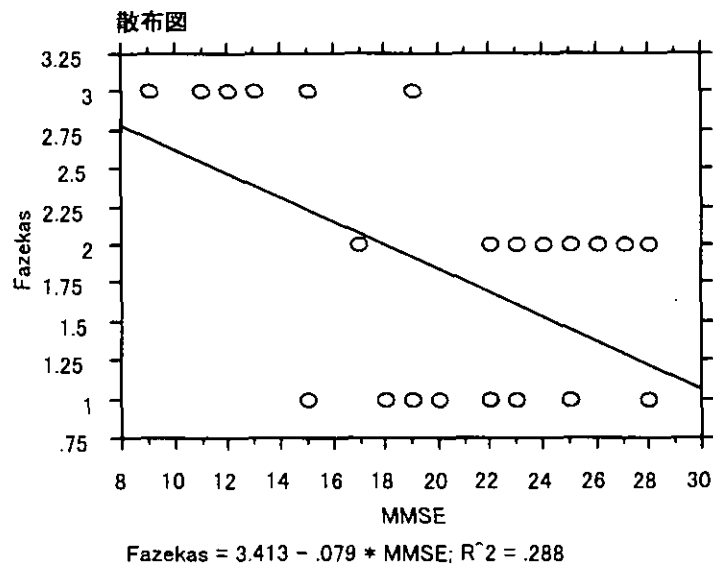
が低いほど虚血は重度であった。



(図 1)

糖尿病または免疫能と脳皮質下虚血病変との相関は有意ではなかった。  
 2) 脳皮質下虚血病変と機能評価、老年症候群  
 皮質下の高信号域(PVH)を Fazekas

原法で分類した脳皮質下虚血病変の重症度と痴呆の重症度(MMSE)は有意な(P値:0.0033)相関を示した(図 2)。すなわち痴呆が高度であるほど、虚血病変も重度であった。



(図 2)

その他の機能と脳皮質下虚血病変との間には有意な相関は認められなかった。



#### D. 考察

糖尿病、栄養、免疫能と脳皮質下虚血病変の関連では、総コレステロール値が低値であるほど、脳皮質下虚血病変が増加する結果であった。総コレステロールを栄養の指標としてとらえると、低栄養が虚血病変を増悪させると解釈できる。一方、コレステロールを動脈硬化促進因子としてとらえると、促進因子が少ないほど虚血が重症化してしまい、矛盾する結果となる。また、栄養のもう一つの指標であるアルブミン値は虚血病変とは明らかな相関が認められなかった。

液性因子の結果を反影する時期、期間は測定時期前後の極めて短時間であるのに対して、脳皮質下虚血病変の形成には遥かに長い時間を要するものと考えられ、両者の相関を検討する際にはこの点を考慮しなければならない。

栄養以外の糖尿病、免疫に関しては、脳皮質下虚血病変とのあいだに有意な相関関係は得られなかった。糖尿病は動脈硬化、虚血の大きな要因となっていることから、さらに症例を増やし調査する

ことが必要であると考えられる。

機能評価項目の中で、認知機能のみが虚血病変と有意な相関が得られた。予想された通り、虚血による障害によって認知機能の低下を引き起す可能性が示唆された。今回の調査対象では、アルツハイマー痴呆が多く、血管性痴呆がわずかであったことから、さらに症例数を増やし病態との関連を検証することが必要である。

#### E. 結論

皮質下の高信号域(PVH)を Fazekas 原法で分類した脳皮質下虚血病変の重症度と痴呆の重症度(MMSE)は有意な相関を示し、虚血が重度であると痴呆が重度であることが明らかとなった。また、PVHは総コレステロール値と有意な相関を示し、低栄養が脳皮質下虚血病変の要因となりうることが示唆された。症例数わずか 29 の結果であり、今後のさらなる調査が必要である。

#### F. 研究発表

文献・学会発表 なし

#### G. 知的所有権の所有状況 なし

#### 2-1-2) 秋下 雅弘

【研究要旨】脳皮質下虚血病変の一つである脳室周囲白質病変(PVH)と脈波速度(PWV)、液性因子、老年症候群相互の関係について解析検討した。当科物忘れ外来通院患者を対象とした検討では、PVHの重症度はPWVと有意な正相関を示した。また、PWVはTNF- $\alpha$ など一部の炎症性サイトカイン血中濃度および男性では遊離テストステロン濃度の低下とも関連した。さらに、PWVは認知機能障害の程度とも関連した。また、老人保健施設の男性を対象とした検討では、テストステロン濃度が日常生活活動度、認知機能、意欲と有意な相関を示し、テストステロンの低下が日常生活機能の全般的低下に関係することがわかった。以上から、大血管の壁硬化度やその液性因子が脳皮質下虚血病変の進展と認知機能障害などの老年症候群に関与することが示唆された。

## A. 研究目的

認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されており、なかでも後期高齢者で高頻度に出現する脳皮質下虚血病変は、痴呆、うつ、歩行障害、転倒、頻尿、嚥下障害などの老年症候群と密接な関連があるとされる。しかし、冠動脈疾患や脳梗塞のような大血管病変と異なり、脳皮質下虚血病変の危険因子や遺伝的素因はほとんど解明されておらず、その点を明らかにし予防や治療に役立てることが本研究の第一義である。

縦断研究を開始するにあたり、今年度はまず研究対象を横断的に調査し、脳皮質下虚血病変と大血管障害、液性因子、老年症候群相互の関係について解析検討した。すなわち、脳皮質下虚血病変の一種である脳室周囲白質病変 (periventricular high intensity, PVH) を脳 MRI により評価し、動脈壁硬化度の指標である脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity, PWV)、動脈硬化関連血液マーカー、ホルモン濃度、認知機能などの日常生活機能との関連をみた。

## B. 研究方法

1. PVH と動脈壁硬化度: 杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例 74 例 (男性 22 名、女性 52 名)、年齢  $77 \pm 8$  歳 (平均  $\pm$  SD) を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。改訂長谷川式知能評価スケール (HDSR) で 30 点満点

中  $19 \pm 6$  点 (平均  $\pm$  SD)、Mini-mental state examination  $22 \pm 5$  点 (平均  $\pm$  SD) と認知機能は軽度～中等度低下を示した。PVH は、脳 MRI の FLAIR 画像から Junqué の重症度分類 (PVH スコア、0-40) および Fazekas 分類 (3 段階) にしたがって評価した。PWV は、日本コーリン製 form PWV/ABI を用い、上腕～下腿間の PWV (baPWV) 左右の平均値を解析に用いた。

2. 液性因子と PWV: 杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の男性患者 27 例、年齢  $76 \pm 7$  歳 (平均  $\pm$  SD) を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。認知機能は、HDSR  $18 \pm 7$  点 (平均  $\pm$  SD) と軽度～中等度低下を示した。男性ホルモンとして、遊離テストステロン (free-T)、Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)、動脈硬化関連マーカーとして高感度 CRP、interleukin (IL)-6、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  の血中濃度を測定した。

3. PWV と認知機能: 杏林大学医学部付属病院高齢医学科物忘れ外来通院中の症例 27 例 (男性 12 名、女性 15 名)、年齢  $76 \pm 7$  歳 (平均  $\pm$  SD) を対象とした。脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症の既往例は除外し、アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害と診断された症例である。PWV は、日本コーリン

製 form PWV/ABI を用い、上腕～下腿間の PWV (baPWV) 左右の平均値もしくは心臓～右上腕の PWV (hbPWV) を解析に用いた。高齢者総合機能評価として、HDSR に加えて、基本的 ADL (Barthel Index)、手段的 ADL (Lawton & Brody)、気分 (Geriatric Depression Scale, GDS)、意欲 (Vitality Index) を評価した。

4. 血中テストステロン濃度と日常生活機能: 老人保健施設 (まほろばの郷、長野県塩尻市) に通所もしくは入所中の高齢男性 54 名 (70-95 歳、平均  $82 \pm 6$  (SD) 歳) を対象とした。悪性腫瘍、内分泌疾患、急性疾患、低栄養は除外した。一般血液検査に加え、血中総テストステロン (total-T)、遊離テストステロン濃度 (free-T) を測定し、高齢者総合機能評価として基本的 ADL (Barthel Index)、手段的 ADL (Lawton & Brody)、認知機能 (HDSR)、気分 (GDS)、意欲 (Vitality Index) との関係について解析した。

5. 統計解析: 各指標間の相関は Pearson の単相関係数により計算した。多因子の解析は重回帰分析により、群間比較は分散分析により行った。P<0.05 を有意と判定した。

6. 倫理面への配慮: すべての研究においては杏林大学医の倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

1. PVH と動脈壁硬化度: 脳 MRI 上 PVH は症例全体で、PVH スコア  $8.1 \pm 4.7$  (平均  $\pm$  SD)、Fazekas 分類では  $1.5 \pm 0.9$

(平均  $\pm$  SD) であり、PVH スコアと Fazekas 分類の相関係数は 0.716 ( $p < 0.001$ ) であった。baPWV との関連については、PVH スコア、Fazekas 分類いずれによっても、PVH が重症である方が baPWV が高値であるという結果であった (図 1)。また、PVH スコアは、年齢、収縮期血圧を独立変数とした重回帰分析でも baPWV の有意な決定因子であった ( $\beta = -0.473$ ,  $p < 0.05$ )。

2. 液性因子と PWV: 表 1 に示したように、単相関では DHEAS、IL-6、TNF- $\alpha$  が baPWV と有意に相関した。また、PWV は血圧により直接影響を受けるため、収縮期血圧と各液性因子を独立変数とし baPWV を従属変数とした重回帰分析により検討したところ、free-T と TNF- $\alpha$  が有意な baPWV の決定因子であった。

3. PWV と認知機能: 症例全体の解析では、HDSR は hbPWV ( $R = -.450$ ,  $p = 0.02$ )、baPWV ( $R = -.433$ ,  $p = 0.03$ ) 両者との間に有意な負の相関を示したが (図 2)、他の高齢者総合機能評価項目は PWV との間に有意な相関を示さなかった。

hbPWV を従属変数とし、HDSR、年齢、性、平均血圧、降圧薬使用の有無を独立変数とした重回帰分析では、平均血圧 ( $\beta = .592$ ,  $p < 0.001$ ) に加えて HDSR ( $\beta = -.322$ ,  $p < 0.05$ ) も有意な hbPWV の決定因子であった。脳 MRI 上、広範な白質病変を示した 5 例と高血圧症例 8 例を血管因子ありとして除いた 18 例の解析でも、HDSR は hbPWV と有意に相関し (図 2,  $R = -.615$ ,  $p < 0.01$ )、多変量解析で

はHDSR ( $\beta = -.461, p=0.03$ ) および平均  
血圧 ( $\beta = .399, p<0.05$ ) が hbPWV の独  
立した決定因子であった。

4. 血中テストステロン濃度と日常生活機  
能: total-T および free-T は、GDS 以外  
の機能評価項目と有意な正相関を示し  
た(表2)。年齢、血清アルブミン、血清総  
コレステロールを独立変数に加えた重回  
帰分析でも、free-T は HDSR ( $\beta = 0.403,$   
 $p=0.03$ ) および Vitality Index ( $\beta = 0.407,$   
 $p=0.02$ ) の有意な決定変数であった。な  
おこの集団では、total-T、free-T いずれ  
も、年齢、Body Mass Index、ヘモグロビ  
ン、リンパ球数、血清アルブミン、総コレ  
ステロールとは相関しなかった。

#### D. 考察

今回の研究で、PVHは動脈壁硬化度  
の指標であるPWVと有意に関連し、年齢、  
血圧による補正後もその関連は同様で  
あった。PWVは原理的に大血管の硬化  
度を反映するが、本研究では大動脈を  
含む上腕一下腿の動脈を測定部位とす  
るPWVを解析に用いた。一方、PVHは脳  
の細小血管レベルの虚血を反映するが、  
PVHとPWVが関連したことは、多くの血  
管障害プロセスが生体内では同時に進  
行していることを意味する。この点、PWV  
が超音波で評価した頸動脈内膜・中膜  
厚および血管内皮機能と相関するという  
我々の以前のデータとも合致するし、測  
定部位にかかわらず血管障害に基づく  
各種臓器機能の低下と関係することを示  
唆する。実際、本研究ではPWVが認知  
機能障害と関連していたが、この結果は

脳卒中後の明らかな血管性痴呆を含ま  
ない集団で得られたものであることに意  
義がある。本研究の仮説である「血管因  
子が老年症候群に関与する」ことをまさ  
に示しているからであるが、アルツハイマ  
ー型痴呆の発症・進展において、大血  
管障害と同様な血管因子がどのように影  
響するのか、臨床研究だけでなく分子レ  
ベルでの研究も必要であろう。PVHおよ  
び他の皮質下虚血病変が、血管因子と  
痴呆などの老年症候群との関係を説明  
する可能性は高く、来年度以降明らかに  
したい。

本研究ではさらに、液性因子とPWVと  
の関係を検討した。PWVは、TNF- $\alpha$  な  
ど一部の炎症性サイトカイン血中濃度お  
よび男性では遊離テストステロン濃度の  
低下とも関連した。これまでの報告では、  
腎透析患者で炎症性サイトカインやCRP  
の血中濃度がPWVと関連することが知ら  
れている。しかし、高齢者、特に認知機  
能障害を有する70歳以上の高齢者で、  
PWVがTNF- $\alpha$  やIL-6と関連することは  
本研究により初めて示された。PWVと炎  
症性サイトカインとの関連について、年  
齢補正するとTNF- $\alpha$  のみが有意な関連  
を示した。年齢はPWVの非常に大きな  
影響因子であるので、他のサイトカインと  
PWVとの関連はより大規模な研究により  
明らかにする必要がある。

PWVは、単相関ではDHEASと、血圧  
補正後には遊離テストステロン濃度と負  
の相関を示し、高齢男性におけるアンド  
ロゲンの低下が血管障害のリスクとなる

可能性を示唆する。近年、男性のアンドロゲン欠乏が動脈硬化の進行に関係することを示す報告が相次いでおり、本研究の結果とも一致する。高齢男性のアンドロゲン低下は、動脈硬化以外にも、骨粗鬆症や痴呆、抑うつに関連するとされるが、今回さらに血中テストステロン濃度の低下が虚弱高齢男性の全般的日常生活機能障害と関連することを見出した。これまでに、テストステロン濃度の低下が虚弱高齢男性の移乗、食事に関するADLと関係するという報告、地域在住高齢者で認知機能と関係するという報告があるが、いわゆる総合機能評価の手法による研究は本研究が初めてである。高齢者における日常生活機能の低下には様々な原因があるが、脳虚血病変による痴呆や運動麻痺、失調、冠動脈疾患による心機能低下、閉塞性動脈硬化症による歩行障害など動脈硬化を背景とするものも多い。従って、テストステロン低下と関連した動脈硬化が日常生活機能障害の要因となっている可能性も示唆される。アンドロゲンが動脈硬化や認知機能に影響する機序は明らかでないが、アンドロゲン補充療法やアンドロゲン増加に作用する代替療法によって血管障害や認知機能の改善が期待できることを意味し、今後の研究が待たれる。また、今回はPWVと液性因子との関連をみたが、PVHとサイトカインおよびアンドロゲンとの関係も来年度は検討する必要がある。

#### E. 結論

大血管の壁硬化度やその液性因子が脳

皮質下虚血病変の進展と認知機能障害などの老年症候群に関与することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kobayashi K, Akishita M, Machida A, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in non-vascular dementia. J Am Geriatr Soc *in press*.

2) Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis; flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* vol173:13~18,2004.

3) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 26: 991-8, 2003.12.

4) Nakamura T, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Orimo H, Ouchi Y. Influence of sex and estrogen on vitamin D-induced arterial calcification in rats. *Geriatr Gerontol Int* 3:145-149, 2003.

5) Watanabe T, Akishita M, He H,

Miyahara Y, Nagano K, Nakaoka T, Yamashita N, Kozaki K, Ouchi Y. 17beta-Estradiol inhibits cardiac fibroblast growth through both subtypes of estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 311:454-9, 2003.

6) Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 4:403-7, 2003.

7) Watanabe T, Akishita M, Nakaoka T, Kozaki K, Miyahara Y, He H, Ohike Y, Ogita T, Inoue S, Muramatsu M, Yamashita N, Ouchi Y. Estrogen receptor beta mediates the inhibitory effect of estradiol on vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res* 59:734-44, 2003.

8) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Ohni M, Toba K.

Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc* 51:1324-6, 2003.

9) Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 42:681-5, 2003.

## 2. 学会発表

1) 秋下雅弘:[シンポジウム]生活習慣病に及ぼすテストステロンの影響. 性ホルモンと生活習慣病:基礎と臨床(2003.5.9). 日本内分泌学会総会(横浜)

2) 秋下雅弘:[ミニワークショップ]高齢者の生活習慣の改善. 高齢者の生活習慣病.(2003.9.20). 日本老年医学会関東甲信越地方会(宇都宮)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

### 2-1-3) 葛谷 雅文

#### 研究要旨

今回我々は、臨床的にアルツハイマー型痴呆と診断された患者31名におけるMRI 所見から Junque' による白質病変の半定量的解析、Fazekas による白質病変分類と、認知機能検査における精神運動速度(WAIS-R 符号問題)との相関を検討した。WAIS-R 符号スコアと PVH スコアの相関に関しては全般的な認知機能(MMSE)と PVH スコアの間よりやや強い負の相関を認めたが( $r=-0.51, p=0.005$ )、StroopTest と PVH スコアの関連に関しては両者の間に有意な相関は認められなかった( $r=0.30, p=0.10$ )。今回の結果より、アルツハイマー型痴呆においても白質病変が、特異的な認知機能(精神運動速度)の低下に影響を及ぼし、臨床像に反映されている可能性が示唆された。

## A. 研究目的

過去の研究において、健常高齢者における白質病変と認知機能との関連を検討した報告によると、白質病変と精神運動速度は有意に相関することが確認されている(Ylikoski et al. Arch Neurol 1993)。また、痴呆患者における検討において、血管性痴呆では、アルツハイマー型痴呆と比較して精神運動速度の低下が顕著であるとの報告がある(Gianotti et al. Brain 2001)。しかしながら実際には臨床的にアルツハイマー型痴呆と診断された患者においても、MRI 上の画像所見において白質病変を認める症例はかなり多く見られ、白質病変がアルツハイマー型痴呆患者の臨床経過に与える影響を検討する必要性を認める。そこで今回我々は、臨床的にアルツハイマー型痴呆と診断された患者における MRI 所見から Junque' による白質病変の半定量的解析と、認知機能検査における精神運動速度(WAIS-R 符号問題)との相関を検討した。

## B. 研究方法

2003年8月から12月までの間に名古屋大学医学部附属病院老年科、物忘れ外来を受診された患者のうち、老年科認知機能評価カンファレンスにおいてアルツハイマー型痴呆と診断された31名の患者について検討を行った。当院においては物忘れを主訴に来院した患者に対して、病歴聴取、簡易認知機能評価(MMSE)の後、一連の診断および認知機能評価のための精査を実施している。以下に検査項目を示す。

### 1) 神経心理テスト

- a) WAIS-R 符号問題
- b) Stroop Test
- c) ADAS 単語直後再生、遅延再生
- d) 15 語物語文直後再生、遅延再生
- e) 動物名想起
- f) 頭文字想起
- g) Clock Drawing Test

### 2) Geriatric Depression Scale

### 3) 画像検査

- a) 頭部 MRI
- b) SPECT(脳血流検査)(希望者のみ)

尚1)、2)に関しては、臨床経過に関する情報提供を事前にうけていない神経心理士により施行された。これらの検査結果および臨床経過を総合して、認知機能評価カンファレンスにおいて複数の老年科医により診断が下された。アルツハイマー型痴呆の診断は、DSM-IV及びNINCDS-ADRDA 診断基準に準拠して行われた。アルツハイマー型痴呆と診断された患者に関しては、頭部 MRI 所見(T1,T2, Flair 画像)より本研究班において合意された以下の計測方法を用いて白質病変の評価を行った。

### 1) PVH(Junque')の重症度分類

側脳室辺縁より皮質下白質に広がる高信号域で、左右大脳半球別に以下の5部位(前角周囲、側脳室体部周囲、後角周囲、半卵円中心前半、半卵円中心後半)において半定量的に評価。それぞれの広がりや程度に応じてスコア化して合計点をPVHの程度として評価した(0-40点)

### 2) Fazekas 分類

PVH をその形態に応じて以下の4つの程度別タイプに分類しスコア化した。

caps(0),rims(1),smooth

halo(2),irregular PVH(3) ()内はスコア(0-3点)

以上の検査、計測結果を基に、アルツハイマー型痴呆患者における精神運動速度と白質病変の程度との関連性の検討を目的として、神経心理テストの検査項目の中で、精神運動速度を反映すると考えられている WAIS-R 符号問題と StroopTest におけるスコアと白質病変の半定量スコアとの相関を評価した。

尚、今回の研究に用いられた検査はすべて臨床診断および治療の一環として行われる Routine Examination であり、すべての参加者に対して口頭にて検査への参加の同意を得るとともに、検査の結果に関しては、個人情報として、分担研究者が厳重に管理しており、全体の結果以外には個人に関する結果は一切公表しておらず、倫理的には問題のないも

のと考えられた。

### C. 研究結果

表1は MMSE スコアと PVH スコアの関連を示す。両者の間には有意な負の相関が認められた( $r=-0.45, p=0.015$ ) (表1)。一方 WAIS=R 符号スコアと PVH スコアの相関に関しては MMSE よりやや強い負の相関を認めたが( $r=-0.51, p=0.005$ ) 相関係数間の有意差は認められなかった (表2)。StroopTest と PVH スコアの関連に関しては両者の間に有意な相関は認められなかった( $r=0.30, p=0.10$ ) (表3)。今回検討したすべての DAT 患者における PVH は Fazekas 分類による rims(1),smooth halo(2),irregular PVH(3) に分類された。そこで PVH の程度別に Fazekas 分類で1と2以上の2群に分類した場合、WAIS-R 符号スコアにおいては両者間に有意な差を認めた( $p=0.03$ ) のに対し StroopTest においては両者間で有意な差は認められなかった( $p=0.33$ ) (表4、5)。

表1 PVHスコアとMMSEとの関連

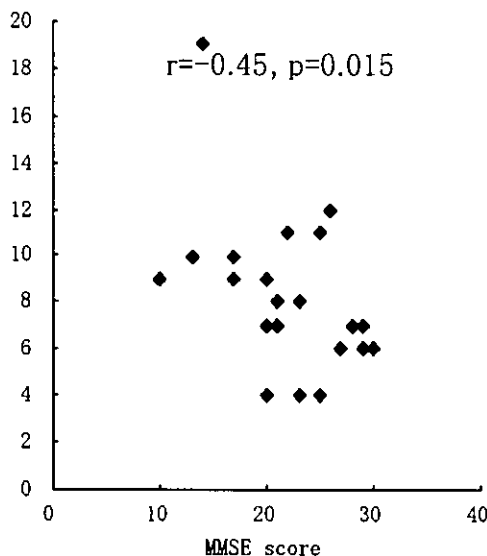


表2 PVHスコアとWAIS=R符号との関連

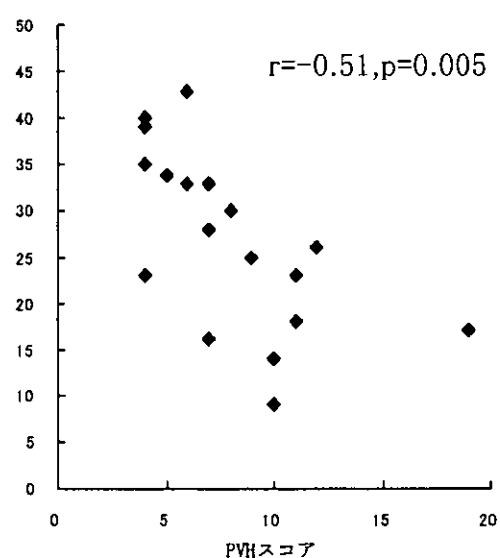




表3

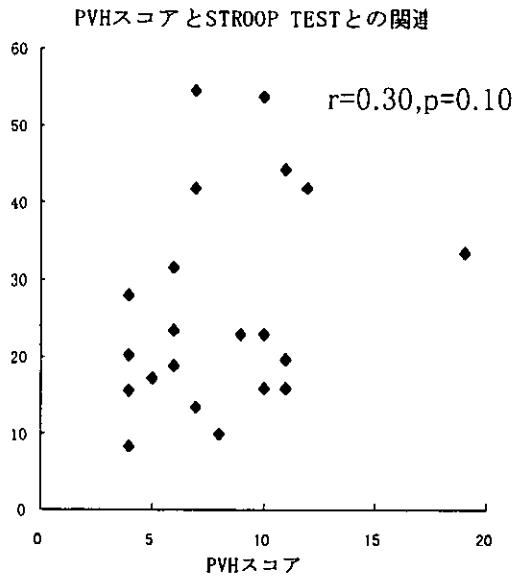


表4

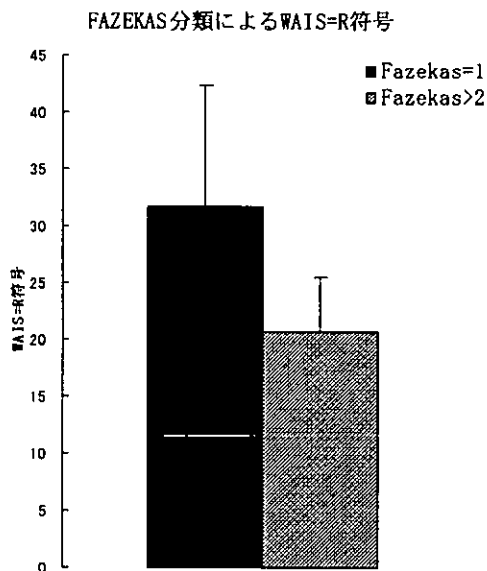
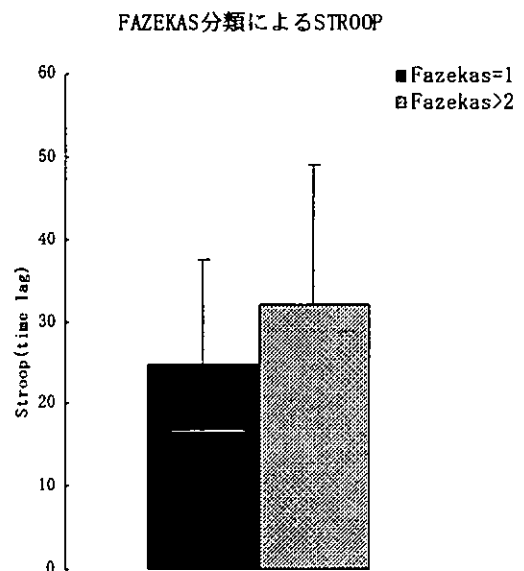


表5



#### D. 考察

健常高齢者における大脳白質病変と精神運動速度の関連は以前より示唆されている(Baum et al. Neuroradiology, 1996, Gunning-Dixon et al. Neuropsychology, 2000)。近年、アルツハイマー型痴呆における脳血管障害の病理に関する知見が数多く報告されるに至って、従来脳血管性痴呆に特異的であるとされてきた神

経心理学的特徴がアルツハイマー型痴呆にも見られ、臨床像に反映されている可能性が考えられる。今回の検討において対象となった臨床的に診断されたアルツハイマー型痴呆患者の全例がFazekas分類の1以上、つまり何らかの白質病変を有していた。白質病変が加齢に伴う非特異的な変化であるという考え方もあるが、今回検討したアルツハイマ

一型痴呆患者における高率の白質病変は、むしろ疾患に特異的な病態、神経心理学的特徴を示唆するものであると考える(Golomb et al. Neuroimaging Clin N Am, 1995)。今回の検討における白質病変と認知機能との関連においてはWAIS-R 符号問題とPVH スコアが全般的な認知機能(MMSE スコア)よりもより高い相関を示す傾向が観察されたがStroopTest との有意な相関は観察されなかった。これはアルツハイマー型痴呆における白質病変が血管性痴呆と同様に精神運動速度など特異的な認知機能に対して影響を及ぼしている可能性を示唆するものではあるものの、それが必ずしも血管性痴呆における認知機能障害と程度の差こそあれ、同一の傾向を示すとは限らないと推察される。アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の認知機能障害における比較に関しては従来より数多く報告されてきた(Gianotti et al. Brain, 2001, Mendez et al. Brain and Cognition, 1997)。今後、症例を血管性痴呆あるいは他の変性痴呆に拡大することにより、アルツハイマー型痴呆における白質病変と神経心理学的特徴、および他の臨床症状との関与について検索を進める必要性がある。

#### E. 結語

アルツハイマー型痴呆患者のMRI画像から白質病変を半定量的に評価し、神経心理テスト(主に精神運動速度、注意力を観察する)との相関を検討した。その結果、白質病変の程度と精神運動速度との間に有意な相関が観察された。アルツハイマー型痴呆においても白質病

変が、特異的な認知機能(精神運動速度)の低下に影響を及ぼし臨床像に反映されている可能性が示唆された。

#### F. 健康危惧情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 平川仁尚、益田雄一郎、植村和正、内藤通孝、葛谷雅文、井口昭久 在宅訪問栄養食事指導制度に対する栄養士の意識調査—制度の普及促進に関する提言— 日老医誌 40:509-514, 2003.

2) Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Onishi J, Hattori A, Kuzuya M, Iguchi A. Current admission policies of long-term care facilities in Japan. *Geriatrics and Gerontology International* 3:73-78, 2003.

3) Umegaki H, Ando H, Shimokata H, Yamamoto S, Nakamura A, Endo H, Kuzuya M, Iguchi A. Factors associated with long hospital stay in geriatric wards in Japan. *Geriatrics and Gerontology International* 3:120-127, 2003.

4) Kuzuya M, Suzuki Y, Asai T, Koike T, Kanda S, Nakamura A, Satake S, Umegaki H, Iguchi A. Atorvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces bone resorption in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 51:11-12, 2003.

5) Iwata M, Kuzuya M, Iguchi A. Patient Transfer from Health Care Facility for the Elderly to Emergency Department: Prospective Observational Study at the Emergency Department in Japan. *Geriatrics and Gerontology International*

3: 250-255, 2004.

6) Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Iguchi A. Effect of long-term care insurance on communication/recording tasks for in-home nursing care services. Arch Gerontol Geriatr 38: 101-113, 2004.

7) 葛谷雅文 高齢者の栄養評価と低栄養の対策 日老医誌 40:199-203, 2003.

8) 葛谷雅文 老年症候群:高齢期各年代と主な症状 総合臨床 52:2072-2076, 2003

9) 葛谷雅文 血管新生制御におけるインテグリン分子の役割 臨床免疫 39:490-493, 2003

10) 葛谷雅文 低栄養は虚弱への共通危険因子 medicina 40: 1730-1731, 2003.

11) 葛谷雅文 特集:高齢者一般外来に有用な老年病診断学の知識(1) 食欲不振・体重減少 Geriatric Medicine 42:43-46, 2004

## 2. 学会発表

1) 前田恵子、葛谷雅文、神田茂、小池晃彦、山田素宏、井口昭久 大学病院老年科病棟における入院患者の栄養状態把握の現状。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

2) 阿井信吾、葛谷雅文、神田茂、小池晃彦、前田恵子、井口昭久 褥瘡滲出液中のエラスターゼ活性に関する研究、日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

3) 若園尚美、加藤直子、梅垣宏行、葛谷雅文、井口昭久 老年科病棟におけ

る「看護上の問題」の分析。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

4) 平川仁尚、益田雄一郎、植村和正、葛谷雅文、内藤通孝、井口昭久 訪問栄養食事指導に関する高齢患者の意識調査。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

5) 梅垣宏行、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、中村了、遠藤英俊、葛谷雅文、井口昭久 大学附属病院老年科病棟における長期入院に関わる因子の検討。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

6) 茂木七香、梅垣宏行、服部文子、葛谷雅文、三浦久幸、井口昭久 高齢2型糖尿病患者の認知機能。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

7) 益田雄一郎、服部文子、大西丈二、平川仁尚、茂木七香、内藤通孝、葛谷雅文、井口昭久、植村和正 大学病院老年科病棟での臨死期における症候と徴候および医慮行為に関する前向き研究。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

8) 鈴木裕介、葛谷雅文、大西丈二、井口昭久 薬剤による有害事象としての老年症候群の発現に関する検討。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

9) 恒川卓、葛谷雅文、中村了、神田茂、井口昭久 高齢者における胃瘻栄養評価の検討。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

10) 大西丈二、梅垣宏行、葛谷雅文、井

口昭久 高齢入院患者のうつの構造分析と高齢者包括アセスメント。第45回日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

11) 森圭子、安藤富士子、新野直明、葛谷雅文、下方浩史 アルコールと高血圧発症との関係への加齢の影響。第45回日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

12) 神田茂、葛谷雅文、鈴木裕介、佐竹昭介、浅井俊亘、井口昭久 嚥下障害の有無による高齢者の食事内容の差異についての検討。第45回日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

13) 木股貴哉、益田雄一郎、平川仁尚、山本隆一、三浦悟、浅井幹一、葛谷雅文、井口昭久 褥瘡治療における食品包装用フィルムの効果に関する研究。第45回日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

14) 平川仁尚、益田雄一郎、植村和正、葛谷雅文、内藤通孝、井口昭久 訪問栄養食事指導に関する栄養士の意識調査。第45回日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

15) 葛谷雅文 高齢者医療の現場における低栄養ならびに栄養管理の認識度 平成15年10月3～5日 10月4日 横浜

16) 葛谷雅文; シンポジウム「老年医学とは何かー今、私たちに何が求められているか」大学病院における老年科専門医の役割ならびに問題点。日本老年医学会学術集会 平成15年6月18日～20日 名古屋

17) Kanda S, Kuzuya M, Suzuki Y, Satake S, Asai T, Koike T, Iguchi A. Establishment of a simple nutritional assessment tool for Japanese elderly. The 7<sup>th</sup> Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology November 24-28, 2003, Tokyo

18) Iwata M, Kuzuya M, Iguchi A. Patient transfer from health care facility for the elderly to emergency department. The 7<sup>th</sup> Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology November 24-28, 2003, Tokyo

H. 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

2-1-4) 松井 敏史

【研究要旨】脳皮質下白質病変は痴呆性疾患・うつ症状・転倒・尿失禁など一連の老年症候群に関与することが明らかになってきている。この脳皮質下白質病変は無症候性脳梗塞と同様、年齢と共に増大し脳機能低下に関与すると考えられる。今回我々はこれら脳内病変と健常高齢者の不眠との関連について検索し、早朝覚醒と脳皮質下白質病変との関連を見出した。