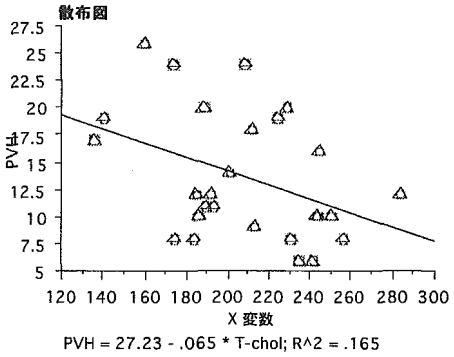
1）脳皮質下虚血病変と糖尿病、栄養、免疫能

PVH は総コレステロール値と有意な（P 値：0.0346）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。

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。

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総コレステロール値とは有意な相関を示し、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 33 の結果であり、今後のさらなる調査が必要である。

F. 健康危惧情報

G. 研究発表

文献・学会発表

なし

H. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2-2) 白質病変を反映する精神運動速度と全般的認知機能の病型別の相関性の検討

分担研究者　葛谷　雅文　　名古屋大学大学院医学系研究科老年科学助教授

研究要旨

昨年度我々は、臨床的にアルツハイマー型痴呆(DAT)と診断された患者３１名におけるMRI所見からJunque[1]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WAIS=R符号スコアが白質病変の程度と高い相関を示すことを報告した。本年度は対象患者をさらに拡大しDAT患者６０名と脳血管性痴呆(VD)患者２２名における白質病変との相関があると考えられる精神運動速度と全般的な認知機能との相関を検討した。DAT群とVD群における全般的認知機能(NNSE)とWAIS-R,StroopTestのスコアの相関を比較すると、WAIS-Rに関しては、VD(r=0.65)においてDAT(r=0.49)より高い相関が観察され,MMSEが２４点以上のごく早期の痴呆患者に限った場合、DATにおいては全く相関が見られないのと対照的に（r=0.05）VDにおいては高い相関（r=0.72, p=0.012）が観察された。このようなVDとDAT群における相違はStroopTestの結果においては観察されなかった。

以上の結果を昨年の結果と総合して考察すると、DAT患者においてはその病初期においては白質病変の関与はVD患者と比較して弱く病期の進行に伴って白質病変が認知機能に影響を及ぼす可能性が今回の検討より示唆された。近年DATとVDの神経病理および病因における相同性が指摘されており、実際の臨床においても画像所見を考慮しても両者の鑑別に苦慮することはよく経験する。そのような場合、白質病変を特異的に反映する認知機能と全般的認知機能との相関の検討が痴呆の病型の鑑別診断の一助になる可能性が考えられる。今後さらに症例数を増やし、画像所見の解析との関連性を検討すること、対象患者の縦断的検討により、痴呆の病期による白質病変の関与に関する検討を計画している。

A. 研究目的

一般的に血管性痴呆においては白質病変の認知機能への関与が示唆されているが、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および血管性痴呆と診断された患者における神経心理テストの結果から、全般的認知機能（MMSE）と精神運動速度（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２００４年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６０名、血管性痴呆と診断された患者２２名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。

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

画像検査

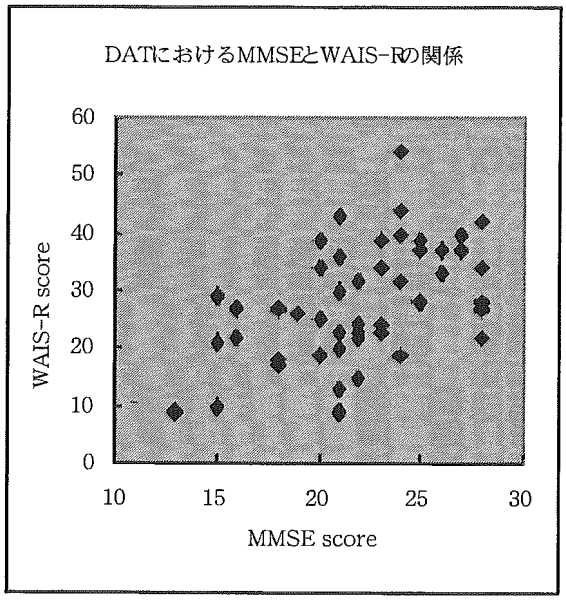
頭部 MRI、SPECT（脳血流検査）（希望者のみ）　神経心理テストバッテリーのうち、昨年度の研究において白質病変との高い相関が確認された WAIS-R 符号問題に関する検討を行った。

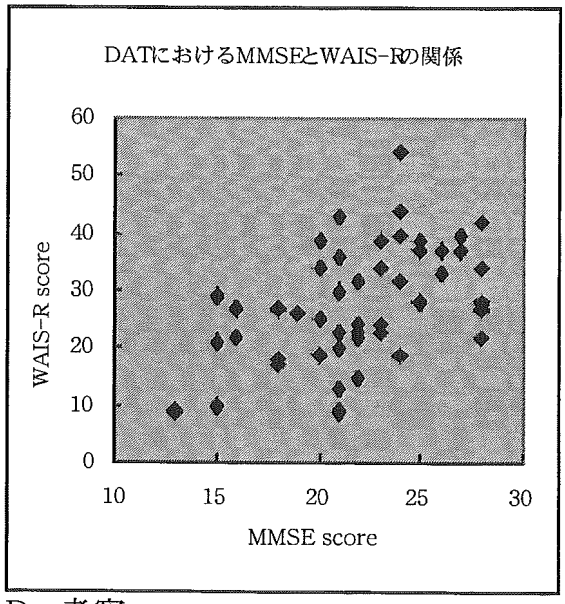
（倫理面への配慮）

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

DAT 群と VD 群における全般的認知機能(NNSE) と WAIS-R,StroopTest のスコアの相関を比較すると、WAIS-R に関しては、VD(r=0.65) において DAT(r=0.49) より高い相関が観察され（下図）,MMSE が２４点以上のごく早期の痴呆患者に限った場合、DAT においては全く相関が見られないのと対照的に（r=0.05）VD においては高い相関（r=0.72, p=0.012）が観察された。このような VD と DAT 群における相違は StroopTest の結果においては観察されなかった。DAT 群においては WAIS-R と MMSE の相関係数が、極軽度 (MMSE24 点以上) : **r=0.04**、軽度 (MMSE21 点～23 点): **r=0.26**、中等度 (MMSE13 点～20 点): **r=0.45** と痴呆の程度が進むにつれて全般的な認知機能と WAIS-R 符号スコアとの相関が高くなる結果を得た。





D. 考察

DAT 患者においてはその病初期における白質病変の関与は VD 患者と比較して弱く病期の進行に伴って白質病変が認知機能に影響を及ぼす可能性が今回の検討より示唆

された。近年DATとVDの神経病理および病因における相同性が指摘されており、実際の臨床においても画像所見を考慮しても両者の鑑別に苦慮することはよく経験する。そのような場合、白質病変を特異的に反映する認知機能と全般的認知機能との相関を検討することが、痴呆の病型の鑑別診断の一助になる可能性が考えられる。今後さらに症例数を増やし、画像所見の解析との関連性を検討すること、対象患者の縦断的検討により、痴呆の病期による白質病変の関与に関する検討を計画している。

E. 結論

臨床的に診断されたDATとVD患者において、白質病変を反映する精神運動速度と全般的認知機能との相関を検討した。全般的認知機能が比較的保たれているVD患者群においては精神運動速度とMMSEスコアが高い相関を示したがDAT群においてはこのような相関は全く認められなかった。白質病変が認知機能に与える影響は痴呆の病期あるいは病型により異なる可能性が今回の検討により示唆された。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanie J, Suzuki Y, Akatsu H, **Kuzuya M**, Iguchi A Prevention of late complications by half-solid enteral nutrients in percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding. Gerontology 50: 417-419, 2004

Onishi J, **Kuzuya M**, Sakaguchi H. Survival rate after percutaneous endoscopic gastrostomy in a long-term care hospital. Clin Nutr. 23:2148-2149, 2004

Onishi J, Umegaki H, Suzuki Y, Uemura K, **Kuzuya M**, Iguchi A. The relationship between functional disability and depressive mood in Japanese older adult inpatients. J Geriatr Psychiatry Neurol. 17:93-98, 2004

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

Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly Nutrition (in press)

Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly. Geriatric Gerontol Int. 4:127-131, 2004

Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly. Clin Nutr (in press)

葛谷雅文、大西丈二、井口昭久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の調査 日本臨床栄養学会誌 26:235-238, 2004

小池晃彦, **葛谷雅文**, 井口昭久 高齢者の「筋肉減少症」Sarcopenia Geriatric Medicine 42: 919-923, 2004

葛谷雅文 大学病院における老年医学専門医の役割ならびに問題点日本老年医学会誌 41: 378-380, 2004

２．学会発表

岩田充永、**葛谷雅文**、井口昭久　血清アルブミンおよびCRPの予後予測因子としての検討　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

鳥羽研二、飯島節、西永正典、松林公蔵、遠藤英俊、**葛谷雅文**、寺本信嗣、難波吉雄、中居龍平、長野宏一郎　高齢者総合機能評価簡易版CGA 7の開発　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

平川仁尚、益田雄一郎、木股貴哉、植村和正、**葛谷雅文**、井口昭久　在宅寝たきり高齢者における往療マッサージの効果に関する研究　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

小池晃彦、**葛谷雅文**、神田茂、岡田希和子、井澤幸子、井口昭久　比較的身体的健常高齢者におけるホモシステイン濃度決定因子と認知機能、うつへの影響の検討　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

葛谷雅文、平川仁尚、大西丈二、益田雄一郎、前田恵子、岩田充永、神田茂、小池晃彦、井口昭久　老人保健施設における栄養管理の実態　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

鈴木裕介、**葛谷雅文**、長谷川潤、大西丈二、井口昭久　アルツハイマー型痴呆患者における大脳白質病変と認知機能の関連―MRI画像による白質病変の判定量的評価と認知機能との相関の検討―　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

小林明子、大西丈二、**葛谷雅文**、今泉宗久、井口昭久、小林武彦　療養型病床に入院している高齢患者の楽しみについて　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

鈴木裕介、**葛谷雅文**、大西丈二、井口昭久　老人保健施設における薬剤選択に関する意識調査　第46回日本老年医学会学術集会　幕張メッセ（千葉）　平成16年16日―18日

岡田希和子、廣瀬亜矢子、塚原丘美、菊谷武、**葛谷雅文**、井口昭久. 地域高齢者の主観的幸福感と口腔状況および健康との関連. 第２６回日本臨床栄養学会総会学術講演会　平成１６年１０月１日～３日　大阪（大阪国際交流センター）

榎裕美、加藤昌彦、森奥登志江、**葛谷雅文**、井口昭久. 在宅要介護高齢者における栄養指標とＡＤＬとの関連について. 第２６回日本臨床栄養学会総会学術講演会　平成１６年１０月１日～３日　大阪（大阪国際交流センター）

井澤幸子、岡田希和子、榎裕美、**葛谷雅文**、井口昭久. デイケア利用者のMini Nutritional Assessment (MNA) による調査の検討. 第２６回日本臨床栄養学会総会学術講演会　平成１６年１０月１日～３日　大阪（大阪国際交流センター）

シンポジウム：

第36回日本結合組織学会学術集会

シンポジウム２　「臓器線維症-up date」

葛谷雅文　「動脈硬化症進展にともなう血管リモデリングへの細胞外マトリックス蛋白とマトリックス蛋白分解酵素の役割について」

平成16年6月3日、4日　福岡市　九州大学医学部百年講堂

第399回ビタミンＢ研究会シンポジウム「高齢者とＢ群ビタミン」

葛谷雅文「ホモシスチンと高齢者うつ症状と認知機能障害」

平成 17 年 2 月 18 日　東京　東京商工会議所ビル 8 階

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）　なし

1．特許取得　なし

2．実用新案登録　なし

3．その他

2-3）老年症候群に関与する脳皮質下虚血病変の危険因子解明に関する縦断研究

「高齢代謝内分泌患者の脳虚血病変と認知機能に寄与する因子の検討」

分担研究者　横手　幸太郎　千葉大学助手

研究協力者　曽根崎　桐子　千葉大学大学院生

同　　小林　一貴　　千葉大学大学院生

研究要旨

近年、認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されている。千葉大学に通院する高齢代謝内分泌疾患患者 124 例を対象に、頭部 MRI による脳虚血病変の程度、認知機能、ADL、各種代謝パラメーター、糖尿病の有無とその合併症の有無等に着目してそれぞれの関連性を検討した。糖尿病患者において、腎症病期の進行が認知機能の低下と相関した。また、網膜症・神経障害・脳梗塞の程度が抑うつ傾向の出現と関連していた。非糖尿病群では、PVH スコアならびに随時血糖値がそれぞれ MMSE の低下と関連した。高齢糖尿病患者における大小血管合併症の進展は、認知機能の低下に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、認知機能障害の進展に血管因子の重要性が指摘されている。なかでも、後期高齢者に 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、大血管障害のような危険因子や、遺伝的負荷素因は明らかにされていない。　その解明を意図した本研究班の分担研究として、我々は千葉大学に通院する高齢患者 124 例を対象に、頭部 MRI による脳皮質下虚血病変と老年症候群、ADL や認知機能、各種代謝パラメーター、特に糖尿病の有無に着目した関連性の解析を行った。

B. 研究方法

平成 16 年 1 月から 12 月の期間に千葉大医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科に通院中の 60 歳以上の患者のうち、以下の検査に同意を得られた者を対象とした。

1）　総合機能評価（① Mini-Mental State Examination：以下 MMSE、② Geriatric Depression Scale：以下 GDS、③ ADL）

2）　頭部 MRI 検査（皮質下白質病変 PeriVentricular High-intensity：以下 PVH、Deep White Matter Hyperintense signals：以下 DWMH および無症候性脳梗塞をスコア化により評価。）

総合機能評価を施行した 124 名のうち、MMSE 得点 15 点以上であった 113 名を解析対象とした。

対象群を全体・非糖尿病・糖尿病群の 3 群に分類しそれぞれにつき解析を加えた。応

答（従属）変数をMMSE、GDS-15とし、パラメーターとして、年齢・性別・BMI・診察室血圧・高血圧/高脂血症/糖尿病の有無・脳梗塞/PVH/DWMHスコア・一般検査値（TC,TG,HDL-C,随時glu,BUN,Cre）のそれぞれを説明（独立）変数とした。糖尿病群については、罹病期間・インスリン単位量・腎症・網膜症・神経障害・HbA1cをパラメーターとして追加した。それぞれの応答変数について、パラメーターが連続尺度では単回帰分析を行い、名義尺度では分散分析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

被験者の背景ならびに糖尿病の有無による各種パラメーターの差異を表１、２に示す。糖尿病の有無による比較では、年齢、T-CHO、HDL-CHO値がそれぞれ糖尿病群に比べ、非糖尿病群で有意に高値を示した。逆に随時血糖は、糖尿病群で有意に高値であった。

単回帰分析の結果、糖尿病群では、MMSEを応答変数とした場合、糖尿病性腎症１期に比して３期以上でMMSEが有意に低値を示した。また、GDS-15、TC、TG、CreがそれぞれMMSEと負の相関を示した。同様にGDS-15を応答変数とした解析では、糖尿病性網膜症または神経障害の合併症例において有意に高値を示した。また、GDS-15は脳梗塞スコアと正相関を示した。

一方、非糖尿病群では、MMSEを応答変数とした場合、PVHスコアならびに随時血糖値とそれぞれ負の相関がみられた。一方、GDS-15を応答変数とした解析では有意な相関を示すパラメータは認められなかった。

D. 考察

今回の検討から、高齢糖尿病患者では、1）糖尿病性腎症の病期の進行や抑うつ傾向が認知機能の低下と関連すること、2）網膜症、神経障害の有無や頭部MRIによる脳梗塞スコアが抑うつ傾向の出現と関連することが示された。腎症の悪化と認知機能の低下の関連が、細小血管障害そのものに由来するのか、あるいは慢性的な糖尿病療養生活に起因する精神的要素に由来するのかは今後さらなる検討が必要である。ただし、脳梗塞の程度と抑うつ傾向に相関を認めた事実は、近年の国内外における研究報告に一致し、糖尿病患者における血管合併症とその転帰を考える上で重要と思われる。

また、血液生化学検査において、高脂症と認知機能の低下との間に関連がみられたことについては、今後さらに大きな集団を対象とした検討が必要であろう。

本研究の対象者はいずれも代謝内分泌科通院者であり、非糖尿病群といえども何らかの疾患背景を有する。すなわち、非糖尿群において、MMSEとPVHスコアあるいは随時血糖値との間に逆相関がみられたことは、直ちに一般の健常高齢者に当てはまるか否かは注意を要する。

E. 結論

高齢代謝内分泌疾患患者において、認知機能、頭部MRI所見と各種代謝パラメーターの関連を検討した。糖尿病患者において、腎症病期の進行が認知機能の低下と相関した。また、網膜症・神経障害の有無、脳梗塞の程度が抑うつ傾向の出現と関連していた。高齢糖尿病患者の大小血管合併症は、認知機能の低下に寄与する可能性がある。

F. 健康危惧情報
特にありません。

G. 研究発表
1. 論文発表
英文原著
Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, Yamashita K, Sakamoto A, Kitahara M, Kawamura H, Maezawa Y, Asaumi S, Tokuhisa T, Mori S, Saito Y. et al. Targeted disruption of TGF-b-Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. Circ Res, in press.
Yokote K, Hara K, Mori S, Kadowaki T, Saito Y, Goto M. Dysadipocytokinemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. Diabetes Care 27:2562-2563, 2004.
Yokote K, Honjo K, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, Saito Y. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. J Am Geriat Soc 52:1582-1583, 2004.
Kawamura H, Yokote K, Asaumi S, Kobayashi K, Fujimoto M, Maezawa Y, Saito Y, Mori S. High glucose-induced upregulation of osteopontin is mediated via a Rho/Rho Kinase pathway in cultured rat aortic smooth muscle cells.
Arteriosc Thromb Vasc Biol 24: 276-281, 2004.
和文原著・総説
横手幸太郎,斉藤康.糖尿病における最大の死因としての心血管障害.最新医学 59:7-13,2004.
曽根崎桐子,横手幸太郎,斉藤康.高脂血症.薬局 55 増刊号：1223-1230,2004.
横手幸太郎,本城聡,齋藤康.非特異的徴候で発症した高齢者の重大な疾患　高血圧を伴う軽症糖尿病として見過ごされていた褐色細胞種の一例. Geriatric Medicine 42: 219-224, 2004.
寺本民生,横出正之,神崎恒一,横手幸太郎.世界の研究の進歩-細胞生物学の分野から.The Lipid 15:123-134,2004.
河村治清,浅海直,横手幸太郎.オステオポンチン遺伝子発現に関する糖反応性エレメントの同定.Diabetes Frontier 15:194-198,2004.
徳山隆彦,横手幸太郎,齋藤康.冠危険因子を治療する - 高脂血症.Heart View 8：896-901,2004.
横手幸太郎.食後高脂血症.循環器医が治療する糖尿病と大血管障害.代田浩之,野出孝一編.メディカルレビュー社,東京.296-297,2004.
横手幸太郎,村野俊一,齋藤康.肥満症.高齢者の生活習慣病.大内尉義監修,井藤英喜担当編集.メディカルレビュー社,東京 82-91,2004.
前澤善朗,横手幸太郎,山田研一.ACE 阻害薬.臨床に直結する内分泌・代謝疾患治療のエビデンス:ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック.阿部好文,西川哲男編.文光堂（東京）167-169,2004.
小林一貴,横手幸太郎.糖尿病・高血圧と動脈硬化.現代医療 36：2415-2419,2004.
横手幸太郎,齋藤康.オーバービュー　動脈硬化の基礎研究の展望.現代医療 36：2356-2359,2004.
横手幸太郎,高田亜紀,齋藤康.動脈硬化発症 endothelial progenitor cell(EPC).臨床検査 48：1379-1382,2004.

横手幸太郎、齋藤康。動脈硬化。日本臨床 63 巻増刊号 2（耐糖能障害－基礎・臨床研究の最新情報－）：250 - 254, 2005.
横手幸太郎。PDGF - A,B。サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー、菅村和夫、宮園浩平、宮澤恵二、田中伸幸編、羊土社（東京）199 - 200, 2005.
横手幸太郎。PDGF - C,D。サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー、菅村和夫、宮園浩平、宮澤恵二、田中伸幸編、羊土社（東京）201 - 202, 2005.
横手幸太郎。PDGF レセプター。サイトカイン・増殖因子 用語ライブラリー、菅村和夫、宮園浩平、宮澤恵二、田中伸幸編、羊土社（東京）203 - 205, 2005.

2．学会発表

国際学会
2004 年 6 月　米国糖尿病学会（米国、オーランド）にて発表。
2004 年 11 月　米国心臓学会（米国ニューオリンズ）において発表。
国内学会
2004 年 4 月　日本内科学会学術集会（幕張）において発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
1．特許取得
特になし。
2．実用新案登録
特になし。
3．その他
特になし。

2-4)「初期痴呆症患者の認知機能と脳白質変化・遺伝子多型に関する研究」

分担研究者　武地　一　　京都大学加齢医学（老年内科）　助手

【研究要旨】

本分担研究においては初期痴呆症患者の早期からの効率的な診断ならびに予後に影響を与える因子の確立をめざして認知機能検査、形態画像、遺伝子多型などとの関連性を明らかにすることを目的としていたが、その過程で本年度は以下の点を中心に研究を進めた。それぞれの研究について報告する。

1、アルツハイマー病患者の認知機能と精神症状および介護負担感の研究
2、アルツハイマー病患者に対する塩酸ドネペジル治療とその長期経過
3、アルツハイマー病患者の脳白質変化と老年症候群、遺伝子多型について

～研究1、アルツハイマー病患者の認知機能と精神症状および介護負担感の研究～

【研究目的】

アルツハイマー病（以下AD）患者の諸症状は神経病理学的な変化に伴う中核症状、神経の病理学的な変化と精神状態並びに環境との相互作用によって生じると考えられる行動・心理学的症候（BPSD; Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）、患者の環境を構成する主な要素としての介護者負担感の3つの点から捉える必要がある。脳の虚血性変化が感情失禁・抑うつなどと関連すること、セロトニン遺伝子多型と感情障害が関連する可能性があること等を考えると今回の分担研究を遂行する上でもこれら諸症状を構成する要因の関係性を研究することが重要であると考えた。

【研究方法】

もの忘れ外来通院中の軽度から中等度のAD患者とその家族介護者46組を対象に患者の認知機能の測定、家族介護者から患者のBPSD並びに介護負担感の聞き取り調査を行い、その関連を解析した。認知機能の測定にはMMSE、Word fluency、Clock Drawing Test (CDT)、Category Cued Memory Test (CCMT) を用いた。BPSDおよび介護負担感の測定にはそれぞれNPI (Neuropsychiatry Inventory) ならびにZarit Burden Interview (ZBI) を用いた。

（倫理面への配慮）家族からの面接においては、研究目的を説明し、口頭で承諾を得た。データ解析にあたっては、すべて匿名化を行ったので、倫理的な問題はないと考える。

【研究結果】

NPIは妄想、うつ、興奮、行動異常、無為、不安などの10の下位領域から構成されており、それぞれの領域は7～9の質問項目より成り立っている。今回、各質問項目の内容や認知機能との関連も分析することにより抑うつと無為はかなり異なる傾向を示すこと、不安の中でも介護者がいなくなることへの不安感が強く、介護者の負担感に大きな影響を与えていること等が明らかになった。

【考察】

AD患者の認知機能、BPSD、家族介護負担感は複雑ではあるが一定の法則をもって関連することについて、従来までに知られていたことの確認も含めて新たにその様相

が明らかになった。今後、脳の形態的変化や遺伝子多型との関連も含めて診断・治療に役立てるため更に明らかにしていきたい。

～研究２、アルツハイマー病患者に対する塩酸ドネペジル治療とその長期経過～

【研究目的】

現在、本邦ではADの治療として塩酸ドネペジルにより治療を行うことが、一般的であるが、その治療を行っていると長期間認知機能や日常生活が維持される患者と一方で治療にも拘わらず症状が急速に進行する患者がいる。その長期間の経過を追い、どのような要因が関連しているか解析し、今回の厚生労働科研補助金で行っている脳の形態的変化や遺伝子多型との関連を明らかにしていくことは重要である。

【研究方法】

京都大学病院もの忘れ外来を受診し、ADの診断に基づいて塩酸ドネペジルの治療を２年以上受けているAD患者67名（平均年齢75.9、男／女23／44）を対象とし、治療前、内服開始後６ヶ月、１２ヶ月、２４ヶ月の時点で認知機能検査を行い、その経過を解析した。

（倫理面への配慮）一般的に行っている治療行為の経過を後ろ向きに解析したものであり、データ解析にあたっては全て匿名化して行っているので、倫理的な問題はないと考える。

【研究結果】

服用開始前、半年後、１年後、２年後のMMSEの平均値はそれぞれ22.9、21.6、19.7であった。±２点以内を不変群、３点以上６点未満の改善または悪化をそれぞれ改善群、悪化群、６点以上の悪化を高度悪化群とした場合、２年後では改善群6.0%、不変群46.3%、悪化群25.4%、高度悪化群22.4%であった。年齢、性別、教育歴、開始時のMMSE得点で区分し経過をみると、それぞれに経過に差が見られたが、服用前のMMSE得点で区分した場合、24点以上の群のMMSE低下が早期から始まり、19点以上24点未満の群の方が寧ろ低下が穏やかであった。ロジスティック回帰を用いて多変量解析を行うと、Block design testの低値あるいはTrail Making Test Aの高値とMMSEの３語遅延再生の高値が独立して２年後の悪化を予測する因子であり、特にMMSE高値群でBlock design testが悪い群の２年の経過でのMMSE低下が顕著であった。

【考察】

今回の研究では全例が塩酸ドネペジルを内服しており、その効果と自然経過の要因を区別することはできないが、２年間という長期の治療経過において、治療前の認知機能の特徴が、その予後を予測するものであることが明らかになった。今後、治療前の脳白質変化の状態や遺伝子多型がどのように関係しているか解明することが適切な治療やケアのために重要であると考えられた。

～研究３、アルツハイマー病患者の脳白質変化と老年症候群、遺伝子多型について～

【概要と現在の状況】

以上の研究１、２より、痴呆症状とその縦断的な経過をより詳細に明らかにした。その結果をふまえて研究１、２の考察にも述べたように脳の白質病変などの形態変化や遺伝子多型がどのように病態に関係しているのか調査を行っている。

もの忘れ外来を受診しMRI検査を行った患者に研究参加を依頼し、MMSE、GDS、Vitality Index、老年症候群や高血圧などの背景因子の聞き取りなどを行い、遺伝子多型解析のための採血を行っている。現在のところ３１名の参加が得られ、継続中で

ある。倫理面への配慮として、京都大学医学部医の倫理委員会より研究計画に対し承認を受け、問診、採血等に先立って口頭ならびに書面で説明を行い、承諾を得た後、文書に署名を受けた。

【研究発表】

1、 論文発表

1） 杉原百合子、山田裕子、武地　一；一般高齢者のもつアルツハイマー型痴呆症についての知識量と関連要因の検討（日本痴呆ケア学会誌　20005 印刷中）

2） 武地　一、山田裕子、杉原百合子、北　徹；　もの忘れ外来通院中のアルツハイマー型痴呆症患者における行動・心理学的症候と認知機能障害、介護負担感の関連について（投稿中）

3） Nomura I, Takechi H, Kato N, Kita T. Inhibition of long term potentiation by amyloid beta is mediated in a mechanism independent of NMDA receptor or VDCC in hippocampal CA1 pyramidal neurons.（投稿中）

4） Yamada S, Takechi H, Kanchiku I, Kita T, Kato N. Small-conductance Ca2+-dependent K+ channels are the target of spike-induced Ca2+ release in a feedback regulation of pyramidal cell excitability. J Neurophysiol. 2004 May;91(5):2322-9.

2、 学会発表

1）武地　一, 山田裕子, 杉原百合子, 山田伸一郎, 北　徹
「もの忘れ外来」通院患者家族の介護負担感に及ぼす locus of control(統制の所在)の影響について第４６回　日本老年医学会学術集会　（2004.6.16～6.18　千葉）

2）山田裕子, 杉原百合子, 山田伸一郎, 北　徹, 武地　一
もの忘れ外来通院患者の家族の介護価値感と関連要因の研究　第４６回　日本老年医学会学術集会　（2004.6.16～6.18　千葉）

3）武地　一, 山田裕子, 山田伸一郎, 杉原百合子, 北　徹：「もの忘れ外来」通院患者の精神症状と介護負担について
第４６回　日本老年医学会学術集会（2004.6.16～6.18　千葉）

4）杉原百合子, 山田裕子, 武地　一
痴呆症患者の介護者が持つ痴呆症についての知識量の検討　第４６回　日本老年医学会学術集会　（2004.6.16～6.18　千葉）

5）正木明子, 齋藤亜矢, 荒井秀典, 堀内久徳, 武地　一, 若月芳雄, 村山敏典, 北　徹, 松林公蔵　言語性知能及び動作性知能の低下の問題（うつ傾向,ADL,QOL との関係）
第４６回　日本老年医学会学術集会（2004.6.16～6.18　千葉）

6）野村泉美, 武地　一, 加藤伸郎, 北　徹：βアミロイド蛋白が長期増強を阻害する機構について（On the mechanisms by which β amyloid peptides inhibit long-term potentiation）　第２７回　日本神経科学学会　（2004.9.21～23 大阪）

7）杉原百合子、山田裕子、武地　一；痴呆症の告知に対する意向と関連要因の検討　一般高齢者およびAD 患者家族の比較
第５回日本痴呆ケア学会大会（2004.9.18～19 新潟）

8）武地　一、山田裕子、杉原百合子、山田伸一郎、北　徹　locus of control（統制の所在）は痴呆症患者家族の介護負担感の独立した要因となる Locus of control as an independent factor related to the caregiver burden of caregivers of dementia patients.　国際アルツハイマー協会第２０回国際会議（2004.10.15～17 京都）

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

老年者の転倒、姿勢保持不全と脳皮質下虚血病変との関係に関する研究

分担研究者　岩崎鋼　東北大学先進漢方治療医学寄付講座　助教授

【研究要旨】

老年期症候群の一つである姿勢保持困難及び転倒のリスクファクターについて、とりわけ脳皮質下虚血病変の一つである脳室周囲白質病変との関係について検討した。
研究デザイン：一年間の前向き研究
対象：軽度から中等度のアルツハイマー病患者（以下AD）117名
方法：転倒及び身体動揺と、認知機能、向精神薬の使用、脳室周囲白質病変（periventricular high intensity, PVH）、深部白質病変（deep white matter hyperintensity, DWMH）、無症候性脳梗塞濃霧と程度等の関連を評価
結果：117名中４８名（４１％）に転倒が発生した。年齢、性別、認知機能レベルを補正すると、PVH（Odds ratio,以下OR 6.3, p=0.02）、向精神薬の使用（OR4.9, p=0.003）、無症候性脳梗塞（OR 2.8, p=0.04）が有意に転倒の発生と関連していた。
結論：ADにおいて脳虚血病変の有無と向精神薬とは転倒の危険因子である。

A. 研究目的

転倒は痴呆患者において極めて頻発し、ADLの決定的低下と施設入所を余儀なくさせる重大な要因である。そのリスクファクターの検討とそれに基づく予防法の研究は極めて重要な意義を持つ。

そこで転倒に関連すると言われるPVHおよびDWMHを脳MRIにより定量的に評価し、また年齢、性別、認知機能レベル、向精神薬の使用の有無などの調査を行い、転倒と各因子との関連をみた。

B. 研究方法

1．対象：NINCDS-ADRDAクライテリアによりADと診断された、東北大学付属病院物忘れ外来通院中の124名（74.1±6.1歳）を対象とし、血管性痴呆（Hachinski虚血スコアで7点以上）の症例は除外した。認知機能に関しては、MINI MENTAL STATE EXAMINATION（MMSE）で30点満点中16.2±5.9点（平均±SD）と軽度－中等度の認知機能の低下を認めた。

2．評価項目：

脳MRI：PVHはJunqu_の重症度分類（PVHスコア、0－40）、DWMHはde Grootの重症度分類（DWMHスコア）にしたがって評価を行った。

Posturography measurements:身体動揺の測定はstationary stable level biomechanics force plate (model GS-2000 Gravicorder, Anima Corp., Tokyo)を用いて行った。機械のマニュアルに基づきCenter of pressure (COP)およびroot mean square value (RMS)を測定し身体動揺の指標とした。

転倒：家族及び本人の深刻により、床か地面に完全に転倒したことをもって転倒エピソードの発生としてカウントした。

３．統計解析：連続変数は ANOVA と Tukey の post hoc test を用い、またカテゴリーデータについてはχ２乗検定を用いた。転倒と各因子との関連はロジスティック回帰分析により行い、adjusted odds ratio (95% CI) を求めた。P<0.05 を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

１２４名中１１７名が１年間の観察期間を終了した。このうち４８名（４１％）に転倒が発生し、内３名ではそれによる骨折が生じた。転倒した４８名中３６名は一回だけの転倒であったが、それ以外の患者は複数回の転倒を起こした。

Univariate analysis の結果、転倒者ではより高齢であり (p=0.025)、向精神薬の服薬回数が多く（p=0.002）、無症候性脳梗塞（p=0.024）および PVH（p=0.004）が有意に多かった。一方性別、body mass index、MMSE によって評価した痴呆の進行度等には有意差が見られなかった。

COP—RMS による身体動揺の評価では PVH の grade1 および 2 と評価された患者は grade 0 の患者より有意に身体動揺が大きかった。COP-RMS は無症候性脳梗塞の有無 (p=0.01) とも相関していたが向精神薬の服薬回数とは有意の相関は見られなかった。また MMSE とも相関は認めなかった。

年齢、性別、認知機能を補正した logistic regression model において grade2 の PVH （OR 6.3, p=0.02）、（OR4.9, p=0.003）、無症候性脳梗塞（OR 2.8, p=0.04）が有意に転倒の発生と関連していた。

D. 考察

この研究の結果から判明したことは、まず PVH や無症候性脳梗塞などの脳虚血生変化は転倒のリスクを増すと言うことであり、さらには向精神薬の使用が転倒に関連していると言うことである。一方痴呆そのものの進行度は必ずしも転倒のリスクとはなっていないことが示唆された。

E. 結論

PVH や無症候性脳梗塞などの脳虚血生変化は転倒のリスクを増し、また向精神薬の使用が転倒に関連している。一方痴呆そのものの進行度は必ずしも転倒のリスクとはなっていないことが示唆される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

１．論文発表

Falls and postural sway in Alzheimer’s disease: A prospective study. Horikawa E et al. Internal medicine in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

3　脳皮質下虚血病変の危険因子としての遺伝子多型・液性因子

3-1）老年症候群に関与する脳虚血病変の危険因子解明に関する縦断研究（感受性遺伝子解析）

分担研究者　勝谷友宏　大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座講師

研究要旨

高齢者における老年症候群の早期治療・予防は厚生労働行政の重要な課題となる。本研究は、高齢者の老年症候群リスクを高める脳皮質下虚血性病年に着目し、班全体での対象者及び関連する臨床情報の収集を進め、コホート研究として検討するものである。本年度は、個別研究として高血圧疾患感受性遺伝子解析と詳細な表現型の関連解析を実施し、新たな候補遺伝子を報告するとともに、鳥羽班の班員所属施設において、本研究へのインフォームドコンセントの得られた対象より採血を実施、連結可能匿名化処理後、当施設にて遺伝子多型解析を開始した。

A. 研究目的

脳虚血性病変や認知機能障害の発症は、高齢者 QOL(quality of life) の著しい低下と社会負担増を招く。老年症候群発症予防のためには、個人の体質にあった個別の施策を勘案することが厚生労働行政において重要と考える。本研究では大迫研究での高血圧感受性遺伝子解析を通じて、遺伝子多型解析の有効な活用法を検討した。

B. 研究方法

対象者として遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大迫研究（東北大学臨床薬学との共同研究）参加者ならびに大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。高血圧感受性遺伝子として、アンジオテンシン II-1 型受容体遺伝子の *A1166C* 多型 (*AT1/A1166C*)、アディポネクチン遺伝子の Ile164Thr 多型 (*ACDC/I164T*)、肝細胞増殖因子遺伝子 (*HGF*) のイントロン 13 の C/A 多型、サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子 (*TSC*) の Arg904Gln(G2736A) 多型 (*TSC/G2736A*) を検討した。鳥羽班検体の遺伝子多型解析には、アンジオテンシン変換酵素遺伝子 (*ACE*)I/D 多型、アンジオテンシノーゲン遺伝子 (*AGT*)M235T 多型、*AT1*/A1166C、α アデュシン遺伝子 (*ADD1*)Gly460Trp 多型、β 2 アドレナリン受容体遺伝子（*ADRB2*）の Arg16Gly, Gln27Glu 多型、8-oxoguanine DNA glycosylase 遺伝子 (*OGG1*) の Ser326Cys 多型のタイピングを行った。遺伝子型は TaqMan PCR 法を用いて決定し、統計学的解析は JMP4.0(SAS Inc.) を用いて行った。

（倫理面への配慮）3 省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に基づき研究計画を大阪大学および東北大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した

C. 研究結果

ラクナ梗塞や心肥大との関連が示唆されている *AT1*/A1166C 多型の意義を大迫研究において検討した結果、高血圧感受性との関連は認められなかった 1。一方、阪大研究において、メタボリック症候群の主要な関連因子の一つであるアディポネクチンの意義を検討した結果、血中アディポネクチ

ン濃度の低下は高血圧2や虚血性心疾患リスク3を高めるだけでなく、インスリン抵抗性のない正常血圧の状態でも血圧とアディポネクチン濃度は負の相関を示すことが明らかになった。特に血中濃度が1/3に低下する*ACDC/I164T*多型保有者では、90%以上の高血圧発症を認めた2。一方、*TSC/G2736A*多型は、*A2736*アレル保有者において高血圧罹患リスクを1.8倍(95%CI: 1.1-3.0)高め、オッズ比は女性で2.2倍(1.1-4.9)、若年発症の女性では3.3倍(1.4-8.0)にも達した4。一方、鳥羽班において276人において遺伝子多型が決定され、既報告の大規模日本人集団における頻度に近い多型分布を示した。

D. 考察

最近のトピックスであるメタボリック症候群において重要な役割を担うとされるアディポネクチンの濃度低下が、高血圧持続の結果というよりも、遺伝子多型などに起因して高血圧の発症自体に関与する可能性が示唆された。*TSC*機能低下は遺伝性低血圧症であるGitelman症候群の原因となるが、今回の検討では、機能獲得型多型が高血圧罹患リスクを高めることが示された。一方、前向きコホートが開始された鳥羽班の班員所属施設において収集された検体の遺伝子多型が一部決定され、全体および各施設における表現型との関連解析が開始された。現時点で、本研究で収集された検体に特異的な偏りは認められていない。今後、老年症候群と関連の深い遺伝子多型を、各種交絡因子による補正を行いながら検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

疾患感受性遺伝子多型を活用が、個人の体質に応じた老年症候群予防に役立つ可能性が示唆された。

G. 研究発表

論文発表

1. Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto K, Matsuo A, Rakugi H, Tsuji I, Imai Y, Ogihara T. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. Hypertens Res. 2004;27:551-6.
2. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension. 2004;43:1318-23.
3. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1195-200.
4. Matsuo A, Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Iwashima Y, Yamamoto K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women. J Hypertens. 2004;22:2123-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

3-2) リポ蛋白（a）、脳皮質下虚血性病変からみた痴呆性疾患

分担研究者　岩本俊彦　（東京医科大学　老年病科　教授）

研究要旨

痴呆の発症にリポ蛋白代謝の関与が指摘され、アポリポ蛋白 E4（ApoE4）が晩発性アルツハイマー病（AD）の危険因子であることは広く受け入れられている。しかし、リポ蛋白 (a) [以下、Lp(a)] については痴呆性疾患への関与の有無は明らかでない。そこで、AD150 例（AD 群）、VaD 46 例（VaD 群）および非痴呆の 150 例（C 群）を対象として、リポ蛋白、頭部 CT 所見の高度脳室周囲低吸収域（SPVL）の有無を検討した。その結果、AD 群、VaD 群、C 群における高 Lp(a) 血症（40mg/dL 以上）の頻度は各々10.0%、45.7%、16.7%で、VaD 群では AD 群、C 群より有意に高く、AD 群では C 群よりも少なかった。一方、ApoE4 陽性率は各々63.3%、8.7%、13.3%で、AD 群の陽性率は有意に高かった。画像上、SPVL の頻度は VaD 群で高く、AD 群では ApoE4 の有無に関わらず、高 Lp(a) 血症で SPVL が有意に多かった。以上より、痴呆性疾患の発症に ApoE4、Lp(a) が各々関与し、ApoE4 が AD の発症に、Lp(a) が SPVL を介して VaD の発症に促進的に働いていることが明らかにされた。さらに、AD 発症と Lp(a) に関しては二重の相反する効果がみられ、SPVL が白質循環障害とすれば、高 Lp(a) 血症が AD の SPVL 進展にも促進的に働く一方、これを差し引いても、AD 発症に AD の変性過程で抑制的に働いている可能性が示唆された。

A. 研究目的

リポ蛋白 (a) [以下、Lp(a)] の構造、血中濃度は遺伝的に規定され、数種のサイズポリモルフィズムが知られている。一方、アポリポ蛋白 E も遺伝的に規定されているリポ蛋白で、アイソフォーム E4 は Alzheimer 型痴呆（AD）の危険因子とされている。いずれも脳内に発現しうるリポ蛋白であり、我が国の痴呆性疾患発症においてこれらのリポ蛋白が関与する報告は別々にはあるものの、両者を同時に検討した報告は我々の知る限り皆無である。そこで痴呆性疾患発症、高度脳室周囲低吸収域（SPVL）における Lp(a) の関与およびこれらとアポリポ蛋白 E との関係を明らかにする目的で、頭部 CT 像、Lp(a) の血中濃度をアポリポ蛋白 E フェノタイプとともに検討した。

B. 研究方法

対象は NINCDS-ADRDA の診断基準で probable AD と診断された 150 例（AD 群）、NINDS-AIREN の診断基準で VaD と診断された 46 例（VaD 群）で、対照には非痴呆（MMSE≧27）の 150 例（C 群）を用いた。全ての患者あるいは家族に本研究目的、方法を説明し、文書による同意を得た。空腹時採血後、Lp(a) の血中濃度測定は Latex 免疫比濁法にて、アポリポ蛋白 E フェノタイプの分析は等電点電気泳動法によるイムノブロット法にて各々行い、Lp(a) 濃度より 40mg/dL 以上を高 Lp(a) 血症とした。また、血管性危険因子の有無、頭部 CT 所見を検討した（表 1）。頭部 CT 所見では梗塞巣をラクナ型、非ラクナ型に分

類し、脳室周囲低吸収域は van Swieten の分類に基づいて高度の脳室周囲低吸収域を SPVL とした。SPVL は AD 群の 12.0%、VaD 群の 60.9%、C 群の 4.0%にみられた。

C. 研究結果

1. 各群におけるアポリポ蛋白 E4、高 Lp(a) 血症の頻度

AD 群、VaD 群、C 群におけるアポリポ蛋白 E4 陽性率は各々63.3%、8.7%、13.3%で、AD 群のアポリポ蛋白 E4 陽性率は有意に高かった。（表 2-a）一方、高 Lp(a) 血症は各々10.0%、45.7%、16.7%にみられ、VaD 群は AD 群、C 群より有意に多く、AD 群は C 群より有意に少なかった。（表 2-b）

2. AD 群における高 Lp(a) 血症と SPVL

AD 群についてアポリポ蛋白 E4 保有および高 Lp(a) 血症の有無別に 4 亜群に分類して SPVL の出現分布をみると、アポリポ蛋白 E4 の有無にかかわらず高 Lp(a) 血症亜群では SPVL が有意に多かった。（表 3）

3. 各痴呆群に及ぼすパラメータ解析

ロジスティック回帰分析を用いて各痴呆群に及ぼす種々のパラメータの程度を解析すると（R2, 0.422; p=0.006）、AD 群ではアポリポ蛋白 E4、高コレステロール血症、高 Lp(a) 血症の Odds 比が各々17.2、0.4、0.3 と有意であった。（表 4）

D. 考察

痴呆性疾患発症における血中 Lp(a) 濃度とアポリポ蛋白 E フェノタイプとの関係を検討したところ、AD でアイソフォーム E4 が多く、高 Lp(a) 血症は少なかった。血中 Lp(a) 濃度と AD 発症との関係を検討した報告は少なく、それらの成績は本研究成績を含めて AD 発症における何らかの関与を示唆するものの、一定していない。本研究では AD 群の高 Lp(a) 血症が ND 群より少なかったことから、AD では高 Lp(a) 血症になりにくいか、もしくは高 Lp(a) 血症やこれに附随する細胞内 Lp(a) 関連代謝が AD の発症を抑制している可能性が示唆されたが、血中 Lp(a) 濃度は染色体 6 に位置する Lp(a) サイズポリモルフィズムで規定されているため、前者は考えにくい。一方、高 Lp(a) 血症の AD 例で SPVL が多かった成績は、高 Lp(a) 血症が Lp(a) の関与する血栓性・動脈硬化性病態を介して白質の虚血を助長し、痴呆症状の悪化を促進した可能性が考えられた。本成績は Lp(a) には AD プロセスに抑制的な作用と皮質下虚血性病変を介する痴呆症状促進作用の二つの作用があることを示唆している。

E. 結論

我が国の痴呆性疾患の発症にアポリポ蛋白 E4、Lp(a) の各々が関わり、アポリポ蛋白 E4 が AD の発症に、Lp(a) が VaD の発症に促進的に働いていることが示された。一方、AD 発症における Lp(a) は AD の変性過程では抑制的に働き、皮質下虚血性病変の形成過程では促進的に働いている dual inverse action を有する可能性が示唆された。

F. 健康危惧情報

本研究は日常診療範囲内であるため健康被害の問題は発生しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kin K, Iwamoto T, Kanaya K and Takasaki M: Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients. Geriatrics and Gerontology International 4:206-214, 2004

2. 岩本俊彦：日本医師会生涯教育講座：心房細動による脳梗塞の治療．東京都医師会雑誌 57: 907-914, 2004

3. Iwamoto T, Kimura A, Nakai T, Kanaya K and Ishimaru S: Implications of Carotid Arteriomegaly in Patients with Aortic Aneurysm. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 11: 348-353; 2004

4. Umahara T, Uchihara T, Tsuchiya K, Nakamura A, Iwamoto T, Ikeda K, Takasaki M: 14-3-3 proteins and zeta isoform containing neurofibrillary tangles in patients with Alzheimar⌐s disease. Acta Neuropathol 108: 279-286, 2004

5. 岩本俊彦: 痴呆性高齢者のもつ問題点. Prog.Med 24: 2453-2457, 2004

6. 岩本俊彦: 加齢と頚動脈超音波所見. Modern Physician 24(11): 1721-1723, 2004

7. 岩本俊彦: 老年医学からみた脳病変におけるリポ蛋白 (a) の臨床的意義. 東医大雑誌 63:3-8, 2005

8. Iwamoto T, Fukuda S, Kikawada M, Takasaki M, Imamura T: Prognostic implications of swallowing ability in elderly patients after initial recovery from stroke. Journal of gerontology: MEDICAL SCIENCES 60A: 120-124, 2005

9. 岩本俊彦：痴呆性疾患の診療と介護：「物忘れ外来」の現状と効果．臨床と研究（印刷中）

10. Iwamoto T, Watanabe D, Umahara T, Sakurai H, Hanyu H, Kanaya K: Dual inverse effects of lipoprotein(a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer⌐s disease. Psychogeriatrics (in press)

２．学会発表

１．岩本俊彦、静　和彦、菊川昌幸、新　弘一、高崎　優：抗血小板療法中断の際のシロスタゾールの意義ム服用中断後の血小板凝集能の変動から．第 101 回日本内科学会講演会、2004. 4、東京

２．羽生春夫、清水聰一郎、田中由利子、櫻井博文、岩本俊彦、高崎　優：アルツハイマー病のドネペジル治療による responder の検出．第 101 回日本内科学会講演会、2004. 4、東京

３．清水聰一郎、羽生春夫、金高秀和、平尾健太郎、岩本俊彦、高崎　優：Alzheimer 病における塩酸ドネペジル治療後の脳血流変化．第 45 回日本神経学会総会、2004. 5、東京

４．羽生春夫、清水聰一郎、金高秀和、岩本俊彦、高崎　優：アルツハイマー病の脳血流分布パターンの多様性ム男性と女性の比較ム．第 45 回日本神経学会総会、2004. 5、東京

５．馬原孝彦、内原俊記、土谷邦秋、中村綾子、小山俊一、岩本俊彦、高崎　優：Pick 嗜銀球における 14-3-3 蛋白の免疫染色性．第 45 回日本神経学会総会、2004. 5、東京

６．金谷潔史、藤井広子、阿部晋衛、岩本俊彦、高崎　優：当科「物忘れ外来」受診患者の実態調査ム調査票を基にした一般外来受診患者との比較においてム．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

７．羽生春夫、清水聰一郎、金高秀和、田中由利子、岩本俊彦、高崎　優：SPECT によるレビー小体型痴呆とアルツハイマー型痴呆の鑑別．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

８．金高秀和、羽生春夫、清水聰一郎、

平尾健太郎、岩本俊彦、高崎　優：Alzheimer 病の脳血流分布パターンに及ぼす教育歴の影響．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

９．清水聰一郎、羽生春夫、金高秀和、平尾健太郎、岩本俊彦、高崎　優：塩酸ドネペジル投与による Alzheimer 病の脳血流変化．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１０．静　和彦、渡辺大介、岩本俊彦、高崎　優：高齢者における心エコー図と頚動脈病変の検討．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１１．馬原孝彦、内原俊記、土谷邦秋、小山俊一、岩本俊彦、高崎　優：14-3-3 蛋白の Alzheimer 病脳 pretangle neuron での局在の検討．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１２．櫻井博文、羽生春夫、清水聰一郎、田中由利子、岩本俊彦、高崎　優：アルツハイマー型痴呆におけるドネペジルの効果は血清コレステロールに影響されるか？．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１３．岩本俊彦、美原麻由子、宮崎香理、宮路裕子、静　和彦、木内章裕、馬原孝彦、高崎　優：頭蓋外ム頚動脈閉塞性病変の診療経験からみた近年の変貌．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１４．岩本俊彦、金　京子、江崎真我、中井利紀、木村明裕、乙黒源英、赤沢麻美、高崎　優：脳梗塞に随伴する高度白質病変例の血小板凝集能とその意義．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１５．藤原孝之、岩本俊彦、渡辺大介、今田薫郎、金高秀和、小山俊一、黄川田雅之、高崎　優：高齢患者における血中 D-dimer、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値．第 46 回日本老年医学会学術集会・総会、2004. 6、千葉

１６．岩本俊彦、中井利紀、木村明裕：高度白質病変例の血小板凝集能とその予後．第 45 回日本脈管学会総会、2004. 10、札幌

１７．乙黒源英、岩本俊彦、渡辺大介、宮崎香理、静　和彦、金城京子：高齢患者の活動度と D-dimer 値．日本成人病（生活習慣病）学会会誌、2005. 1、東京

１８．渡辺大介、静　和彦、乙黒源英、岩本俊彦：脳塞栓症に関連する高齢者心機能の経食道心エコー所見．日本成人病（生活習慣病）学会会誌、2005. 1、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況　　なし。