

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究

(H16—長寿—一般—002)

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 山田 茂人

平成19(2007)年4月

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究）
（総合）研究報告書

伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究

主任研究者 山田 茂人 佐賀大学医学部精神医学講座教授

研究要旨 来るべき超高齢化社会に向けて、高齢者の老化に伴う脳の形態と機能の生理的变化に関する疫学研究は認知症の治療や予防に資するばかりでなく、その研究を支える地域住民の活動と交流そのものが今後のわが国の社会機能の維持のために必要であると思われる。この理念の下に平成6～7年かけて伊万里市黒川町で230名に対して脳検診が行われた。今回我々はこのグループについて12年後の追跡調査を行い、107名についてMMSEの測定を行った。平成6～7年に撮像されたMRI脳画像の白質病変、ラクナ梗塞の程度及び皮質萎縮の有無は12年後のMMSEの低下をある程度予測できた。ラクナ梗塞が存在すると12年後の認知症の発症危険率は約2倍となった。Scintoらが認知症の早期診断に有用だと報告した、抗コリン薬の点眼後の散瞳反応の過敏性について、12年後の知的機能の変化を追跡した結果、知的機能の低下の予測はできなかった。また新たに240名の65歳以上の高齢者に対してMRI撮像を行い、VSRADを用いて海馬体積を求め、知的機能検査（MMSE, FAB）との相関をみると、海馬の萎縮の程度はMMSE, FABの評点と有意な負の相関が認められたが、全脳皮質の萎縮とは関連は認めず、VSRADの有用性が示唆された。このグループについて3年後に同様の調査を行い、知的機能低下と脳の各部位の萎縮との関連について検討したい。

原岡らは「かなひろいテスト」を指標として日常生活行動、生きがい満足度、ソーシャルサポート調査を行い、5年前の「かなひろいテスト」成績と比べて上昇群、不変群、下降群に分けて生活行動の関連を調べ、上昇群において、楽しみの数、生きがい満足度、積極満足度が有意に高いことを認めた。

分担研究者
原岡一馬 久留米大学名誉教授

総合研究報告書目次レイアウト (参考)

目 次

I. 総合研究報告		
伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究	-----	1
山田茂人		
Relation between elderly people's everyday behavior and intellectual psychological feature		
Kasuma HARAOKA	-----	24
(資料) Clinical Dementia Rating の基準		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	43
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	44

綜合研究報告

はじめに

わが国は今後超高齢化社会を迎え、必然的に増加すると予想される認知症の予防とその対策の重要性が指摘されている。これは単に個人のQOLの維持という観点からばかりでなく、地域社会の機能を維持していくために避けられない課題である。伊万里市黒川町では平成2年より地元の医師、歯科医師、保健師を始め町のボランティアによる認知症予防活動が開始された。この活動は平成6年には伊万里市が主体となり「痴呆予防推進事業」として引き継がれ今日に至っている。平成6～7年には頭部MRI撮像とmini-mental state examination (MMSE)を施行するとともに毎月1回高齢者健康教室が開催され、知的機能検査と講演や体操が行われている。そのほか知的機能の活性化を目的として希望者を募り陶芸教室、カラオケ教室、リズム運動教室、大正琴教室が「生きがい作り教室」として定期的に現在まで継続されている。我々は平成16年よりこの活動に参加し、これまで行われてきた活動の疫学的な評価を行った。更に、平成17年度からは生理的老化の推移を詳細に観察し、認知症の早期診断や症状進展の予防に資することを目的として、新たに240名の65歳以上の地域在住の高齢者を対象に頭部MRIの撮像を行うとともに、MMSEを初めとする数種類の知的機能検査、及び生活習慣調査を行った。今後このグループについて3年後に追跡調査を行い、脳体積の部位別の変化や生活背景と知的機能低下との関連を検討する予定である。尚、この研究は佐賀大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

1、これまでの活動

伊万里市黒川町は伊万里市の北部に位置し、

人口3480人、65歳以上の高齢者814人、75歳以上の高齢者は439人の高齢化率23.4%の比較的人口移動の少ない農村である。現在伊万里市で行われている認知症予防推進事業の概要を図1に示す。すなわち老人クラブの例会等の機会を利用して高齢者健康教室を開催し、「かなひろいテスト」を行い、60歳代で10点以下、70歳代で9点以下、80歳代で8点以下の要注意者は保健師が家庭訪問を行いMMSEを施行する。MMSE得点が20点以下の場合にかかりつけ医または協力医療機関へ紹介するとともに、継続訪問を行い、健康状態や生活状況の把握、家族への助言、介護者の健康管理などが行われている。分担研究者の原岡らは地区ごとに毎月巡回で開催される老人健康教室の参加者に対し「かなひろいテスト」を施行するとともに、日常生活行動知的程度、生きがい満足度、ソーシャル・サポート調査を1998年より現在まで行っている。「かなひろいテスト」の成績を上位群、中位群、下位群に分けて生活行動との関連をみると、知的水準が高いほど日常生活での仕事数、趣味の数、楽しみの数が多く、生きがい満足度も高かった。また社会的交流の多さも知的水準の高さと正の相関を認めている。5年前の「かなひろいテスト」成績と比べ得点上昇群、普遍群、下降群に分けて、生活行動との関連をみると、得点上昇群において楽しみの数、生きがい満足度、積極満足度が有意に高い値が認められた。

図1、認知症予防検診のながれ
高齢者健康教室（各地区1ヶ月ごとに巡回）

↓ かなひろいテスト
要注意者 60歳代 10点以下
↓ 70歳代 9点以下
↓ 80歳代 8点以下

家庭訪問

↓ MMSE

↓ 要注意者

継続訪問 → 医師の診察・検査（かかりつけ医、協力医療機関紹介）

生きがい作り教室

訪問指導（保健師）

2、Mini Mental State Examination (MMSE) と「かなひろいテスト」の評価に関する研究。

Mini Mental State Examination (MMSE) は世界中で使用されている知的機能評価として最も標準的なテストである。一方、「かなひろいテスト」 KANAはすべてひらがなで書かれた昔話の内容を理解しながら、読み進めて行くと同時に文中に出てくる「あいうえお」の文字を制限時間2分間でマークしていくもので、全部正解すると61点になる。短時間で出来ることや、施行に際して拒否する人が少なく受け入れられやすいこと、多人数を同時に施行することができる点で、本邦で認知症のスクリーニングテストとしてしばしば使用されている。しかし反復施行による学習効果については未だ検討されていない。

A 研究目的：10年間毎年MMSE及びKANAで縦断的に評価された個人の知的機能の経時変化を反復測定分散分析で調べ、KANAによる縦断的な知的評価の妥当性を検討した。

B 研究方法：平成6年老人会を通じて、65歳以上の高齢者に今回の研究への参加を募り、応募してきた希望者のうち、明らかな認知症と施設入所者、アルコール症を除いた475名を

対象にMMSEとKANAを施行した。それ以降KANAは毎年1回施行されてきたが、最近10年間で4回以上テストをうけた被験者は78名であった。一方、MMSEは初回のみ施行されたものが多く、初回のみが326名、4回施行したものが8名であった。個人のKANA、MMSE成績の経時変化について反復測定分散分析を行い学習効果の有無を検討した。また、KANAとMMSEの相関を測定毎に検討した。

C 研究結果：初回のMMSE、KANA得点はいずれも年齢と負の相関が認められた（図2）。4回のKANA得点の推移を検討した結果3回目と4回目でKANA得点の有意な上昇が認められた（ $F(3, 74)=23.9, P<0.0001$ 、図3）。一方、10年間で4回以上MMSEを受けた被験者は8名であり、反復測定分散分析で有意差は認められなかった（図4）。MMSE、KANAを2回以上施行された被験者全てを合算したデータを表1に示す。MMSEとKANAの成績には1回目には強い相関が認められたが、3回目以降は有意な相関が認められなくなった（ $F(3, 7)=1.28, P=0.30$ 、表1）。

D 考察：KANAは金子（1990）により開発された知的機能検査で、短時間で複数の被験者に施行可能であり、被験者も抵抗が少なく、作業記憶の程度を評価できる点で認知症のスクリーニングテストとして注目されている検査である。これまでの先行研究からKANA成績はMMSE得点との相関や脳血管病変の程度との逆相関が報告されている（図2）。

この結果をふまえて、毎年スクリーニングテストとして施行されてきた。しかし、今回の個人成績の経時変化を調べると3回目と4回目で得点の増加が認められた。このことはKANAを繰り返すと学習効果がみられ、個人の知的

機能の経時変化を正しく反映していないことを示唆している。おそらく、3回目の施行から内容を追わずに文字列から「あいうえお」だけをピックアップする方略をとることを学習した結果と考えられる。しかし、初回のKANA成績はMMSE得点と相関が認められることから、少なくとも初回の施行であればその利便性からスクリーニングテストとしての有用性は明らかである。すなわち同じ母集団について野口らはKANAの成績とUCLA孤独感尺度得点と有意な負の相関を見出している(野口房子ら1998)。また原岡は先行研究のなかで、5年間でKANAの得点が上昇した群は下降した群に比べて、生き甲斐満足度が有意に高いことを見出している(原岡一馬、2004)。MMSEは世界的に共通して行われている知的機能検査で信頼性も高い。Jacqmin-Gadda Hらは2537名の健常高齢者に対してMMSEの5年間の経時変化を調べ、テストに対する慣れや初回テストに対するストレスにより2回目の得点は増加し、2年から5年目にかけて低下することを認めている(1997)。別の研究では75歳以上の一般高齢者924名のMMSE得点の低下は年間平均0.4点と報告されており、加齢、女性、教育程度、脳血管障害、収縮期血圧の低下等の様々な因子が関与している(Zhu et al, 1998)。今回のMMSEの結果では得点の低下は認められたもののその幅は小さかった。これはMMSEを希望者のみに施行したことから、特に成績の低下傾向にある参加者ほど検査を忌避するために脱落者が多く、10年間で4回以上MMSEが施行されたのは8名にとどまった。したがって今回認められたMMSEの経時変化には参加者のバイアスがかかり、MMSE得点の低下はこれまでの報告より少なくなったと思われる。このようにMMSEの施行に際し多数の脱落者が出たことはMMSE検査

が精神的苦痛や緊張を伴うことを示唆している。知的機能の経時変化を追跡するための効果的な認知症のスクリーニング法には被験者の精神的負担が少なく複数の対象者に同時に施行できる簡便なテストバッテリーが求められている(Kilada et al, 2005)。

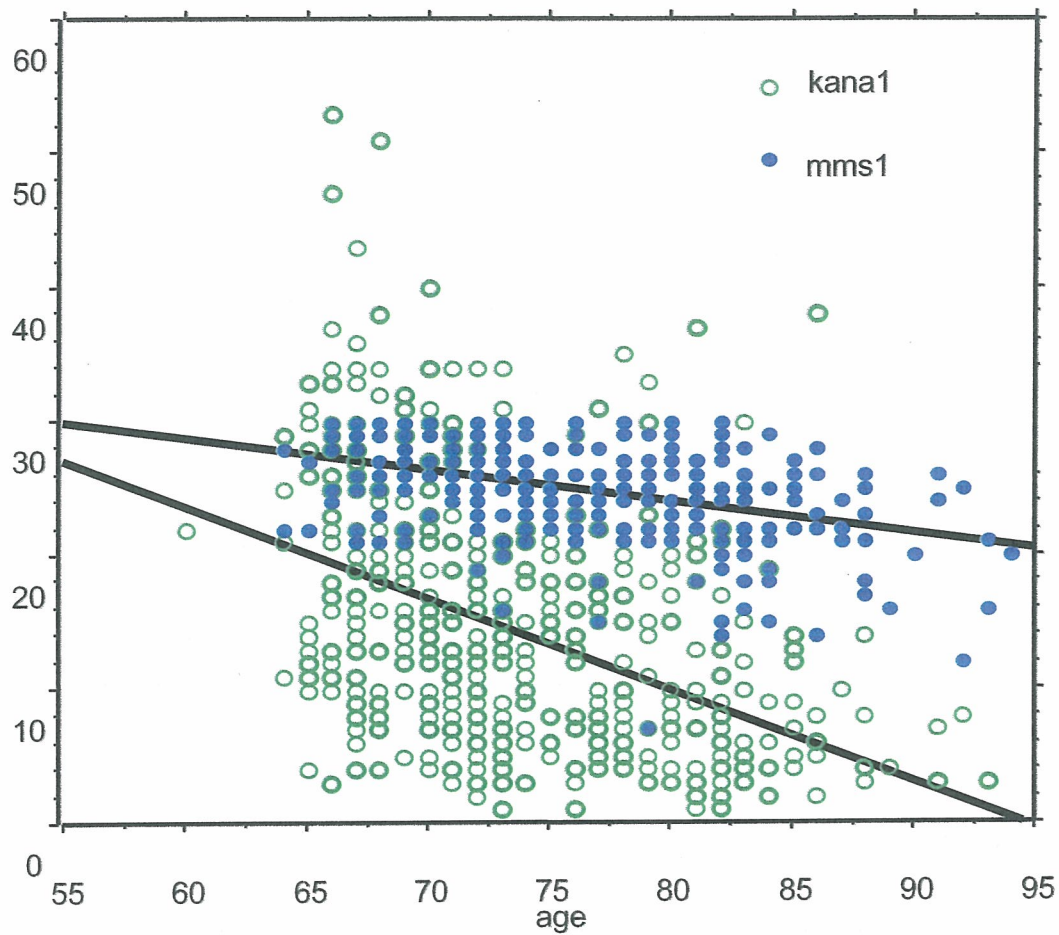
Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Dartigues JF A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol.* 1997;145(6):498-50

Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998 May;51(5):385-91.

Kilada S, Gamaldo A, Grant EA, Moghekar A, Morris JC, O'Brien RJ Brief screening tests for the diagnosis of dementia: comparison with the mini-mental state exam. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005 Jan-Mar;19(1):8-16.

山上徹也、田井中はるみ、松田祐一、山口晴保、Kohs立方体組み合わせテストはmild cognitive impairmentのスクリーニングにつかえるか MMS-かなひろいテストとの比較検討、*老年精神医学雑誌*、12、671-678、2001

野口房子、中島洋子、森本由美子 在宅老人の孤独感と痴呆の関連、*久留米医学会雑誌*、61、123-131、1998



$\text{kana1} = 64.646 - .684 * \text{age}; R^2 = .205 \quad (n=479; p<0.001)$

$\text{mms} = 42.822 - .236 * \text{age}; R^2 = .157 \quad (n=333; P<0.001)$

図2 かなひろいテスト (KANA) 及びMMSE(mms)得点と年齢の分布

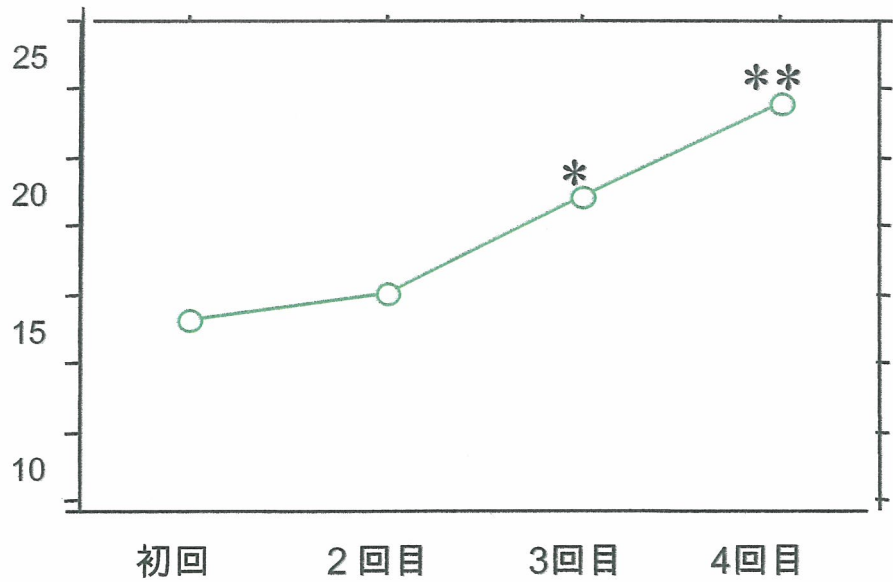


図3、かなひろいテスト得点の経時変化 (F(3, 73)=22.54; *P<0.001, **P<0.0001)

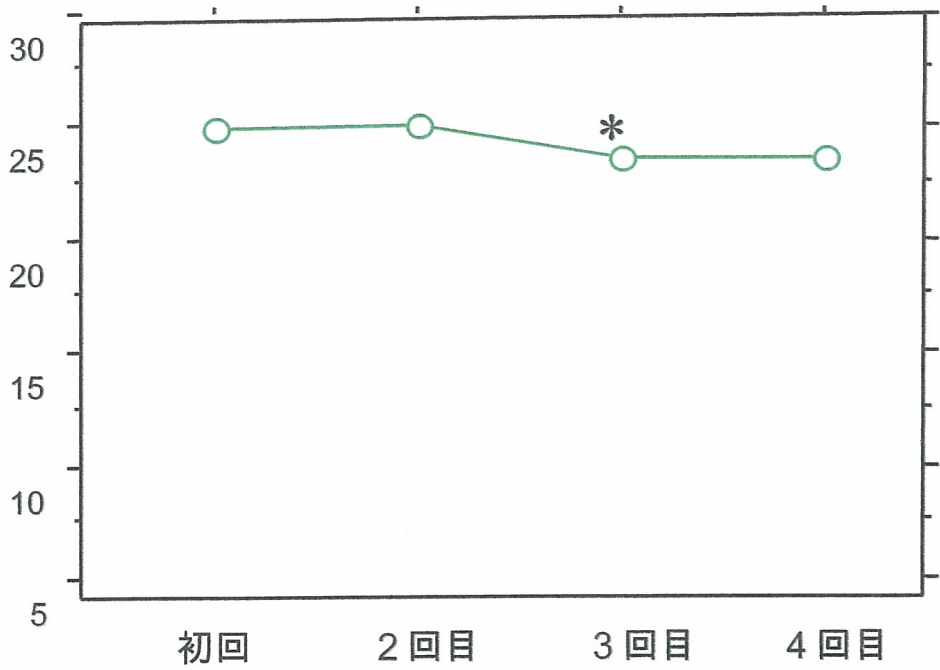


図4、MMSE得点の経時変化 (F(3, 7)=2.73, *P<0.05)

表 1, KANA及びMMSE成績の経時変化と両者の相関 (2回以上施行)

	初年度	2～3年後	4～5年後	6～8年後	
KANA	14.1±9.6	15.1±9.3*	18.6±10.4**	22.1±10.7**	F(3,1122)=23.2
N	475	352	222	77	P<0.0001
MMSE	25.0±3.8	25.1±4.1	23.6±4.1	23.6±4.1	F(3,513)=3.03
N	333	113	49	34	P=0.029
相関 r (n)	0.44 (314)	0.38 (108)	0.11 (46)	0.44 (10)	
	P<0.0001	P<0.0001	P=0.46	P=0.23	

3、1 認知機能低下と頭部MRI画像の変化に関する縦断的研究

A. 研究目的

頭部MRI画像の病変が将来の知的機能低下に及ぼす影響を調べるために、65歳以上の地域在住の一般高齢者の頭部MRIを撮像し、その12年後のmini mental state examination (MMSE)を追跡調査した。

B. 研究方法

認知機能低下の進行と脳の形態変化の関連を調べるために、地元の老人会を通じて平成7年から平成8年 (Time A) にかけて、自宅在住の65歳以上の高齢者全員に脳検診の希望者をつのり、応募してきた230名に対して頭部MRI (0.5テスラー)の撮像とMMSEが施行された。尚、入院中の人や明らかな認知症患者は除外した。その後、平成16年から平成18年 (Time B) にかけてこのグループに対してMMSE及び頭部MRI画像の追跡調査を行った。すなわち、Time Aのリストを基に、個人毎に研究への協力依頼を電話で行い、可能であれば地元の病院へ来院してもらいMRI撮像と精神科医によるMMSE検査を施行した。来院ができ

ない被験者は個別に自宅を訪問し、MMSE検査を施行した。Time AのMRI画像については3名の精神科医により、白質病変を4段階に、ラクナ梗塞を3段階に、皮質萎縮を2段階に分類した。尚、検査に際して文書で研究参加の同意を得た。使用したMRI画像の病変分類基準を表1に示す。

表 1、MRI画像病変の評価基準

1、白質病変 (大脳白質にて、T2 ; 高信号 T1 ; 等～低信号の病変の有無を確認。)

なし	0
点在	1+
融合初期	2+
巨大融合	3+

2、ラクナ梗塞 (両側のラクナ領域にて、T2 ; 高信号 T1 ; 等～低信号の病変の有無を確認。)

なし	0
片側性	1+
両側性	2+

3、皮質萎縮（脳実質量の低下、脳室・脳溝の拡大、シルビウス裂の開大など総合的に評価。）

なし 0
有 1+

統計解析はTime A, Time BのMMSEまたは、MMSEの変化 (Time B -Time A) を従属変数に、白質病変、ラクナ梗塞の程度、萎縮の有無を独立変数として、分散分析を行った。またTime AのMMSEの23点/24点をカットオフポイントとして健常群と認知症群に分けて従属変数とし、ラクナ梗塞の有無、白質病変の有無、皮質萎縮の有無を独立変数として、logistic回帰分析を行った。P値は0.05以下を有意とした。

表2 長期縦断疫学研究の対象

	Time A	Time B
例数	230	105
年齢	73.9±5.5	85.9±5.5
MMSE	26.3±2.8	22.9±7.2

C. 研究結果

白質病変は点在 (+) 55名、融合初期 (2+) 19名、巨大融合 (3+) 16名で、ラクナ梗塞は片側性 (+) 28名、両側性 (2+) 22名だった。灰白質の萎縮 (+) と判定されたのは 15 名、(-) と判定されたのは 90 名だった (表3)。

表3 MRI画像上の脳病変の頻度(n)

	-	1+	2+	3+
白質病変	15	55	19	16
ラクナ梗塞	55	28	22	-
皮質萎縮	90	15	-	-

これらの評価とTime A およびTime BにおけるMMSE得点との関連を調べた。分散分析の結果、

ラクナ梗塞 (F=0.32, P=0.73)、皮質萎縮 (F=0.09, P=0.77)、白質病変 (F=1.91, P=0.13) のいずれもTime AにおけるMMSE評点に有意差は認められなかった (表4)。

表4 Time AにおけるMRI病変とTime A およびTime BのMMSEとの関連 (分散分析、F値)

	MMSE	
	Time A	Time B
白質病変	1.91 (0.13)	1.67 (0.18)
ラクナ梗塞	0.32 (0.73)	5.44** (0.006)
皮質萎縮	0.09 (0.77)	4.9* (0.029)

() はP値

一方、Time BにおけるMMSE得点はTime Aのラクナ梗塞及び皮質萎縮の程度により有意差が認められた (ラクナ梗塞 F = 5.44、P = 0.0057; 皮質萎縮 F = 4.9、P = 0.029 図1)。すなわちラクナ梗塞及び皮質萎縮の程度が強いほど12年後のMMSEが低値を示した。しかし白質病変にはこのような有意差は認められなかった (F=1.67, P=0.18)。ただ、post-hocで白質病変(-)群と(3+)群間に有意差が認められた。また12年間のMMSEの変動を従属変数、ラクナ梗塞、皮質萎縮、白質病変を独立変数とすると、ラクナ梗塞、白質病変の強度とMMSEの減少に有意差が認められた (ラクナ梗塞 F = 5.57、P = 0.0052; 白質病変 F = 2.76、P = 0.047、図2、表5)。すなわちTime Aでラクナ梗塞及び白質病変の程度が強いほど12年間のMMSEの低下が著しいことが示された。MMSEの各課題毎に脳病変の程度との相関を表6に示す。ラクナ梗塞は殆どのMMSE課題との間に有意な負の相関が認められた。特に課題5番の遅延再生課題との相関が高かった。皮質萎縮は課題1番、5番、9番と有

意な負の相関が認められた。白質病変は課題5番、7番に有意な負の相関が認められた(表6)。次に、ラクナ梗塞とTime BのMMSE評点23/24をカットオフポイントとして健常群と認知症群に分けて従属変数とし、ラクナ梗塞の有無、白質病変の有無、皮質萎縮の有無を独立変数として、logistic回帰分析を行うと、ラクナ梗塞の有無においてのみ係数1.89で有意な関連が認められた(表7)。

D 考察

以上の結果から、Time Aで認められたラクナ梗塞、皮質萎縮及び白質病変の有無及び程度はその時点でのMMSE得点とは何ら相関は認めないものの、12年後の時点でMMSEの低下を来すことが示唆された。特にラクナ梗塞の存在は認知症の発症危険率を1.89倍に増加することが判明した。このことは、ラクナ梗塞の

予防が認知機能低下の減少に有用であることを示唆している。白質病変の認知機能に及ぼす影響については、肯定的な意見や否定的な意見があり統一的な見解に至っていないが(Piguet 0 et al, 2003; Lazarus R, et al, 2005)、MMSEの変化は白質病変の程度により弱いながらも有意差が認められたことから、知的機能の低下にある程度の影響があると考えられた。

表5 MRI病変とMMSEの経時変化との関連

	MMSE の変化 (Time A -Time B)	
白質病変	2.76*	(0.045)
ラクナ梗塞	5.79**	(0.0042)
皮質萎縮	4.20*	(0.043)

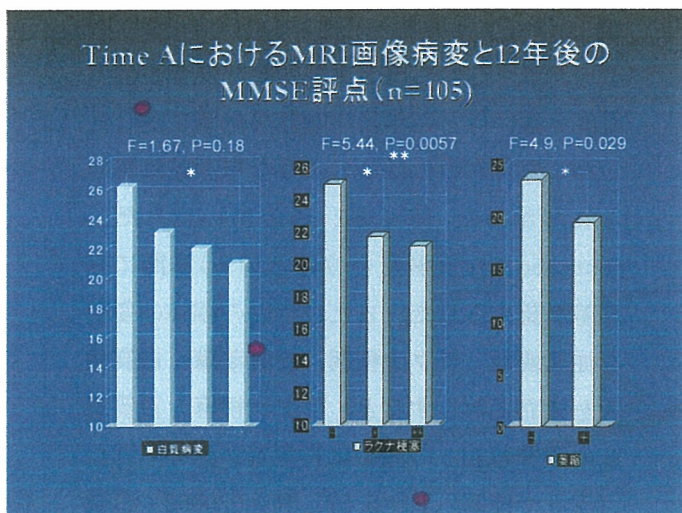


図1、Time A におけるMRI画像病変と12年後のMMSE評点

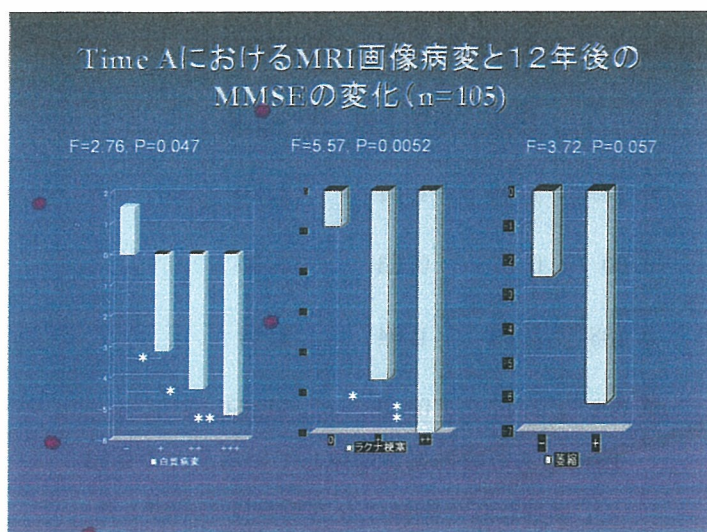


図2 Time A におけるMRI画像病変と12年後のMMSE評点の変化

表6 MMSEの各課題毎に脳病変の程度との相関 (Spearman順位相関, Z値)

	白質病変 (P)	ラクナ梗塞 (P)	皮質萎縮 (P)
MMSE Total	-1.71 (.081)	-2.55 (.010)**	-2.34 (.019)*
M1	-1.41 (.157)	-2.66 (.008)**	-3.23 (.0013)**
M2	-.454 (.649)	-2.62 (.009)**	-2.48 (.0123)*
M3	-1.18 (.235)	-2.87 (.004)**	1.29 (.195)
M4	-1.72 (.086)	-.881 (.378)	-1.05 (.295)
M5	-2.45 (.014)*	-3.69 (.0002)***	-3.29 (.001)**
M6	-1.57 (.117)	-2.69 (.007)**	1.04 (.297)
M7	-2.08 (.037)*	-2.82 (.005)**	-.343 (.731)
M8	-1.84 (.066)	-2.49 (.0126)*	-1.50 (.134)
M9	-1.67 (.095)	-2.42 (.0154)*	-3.03 (.0024)**
M10	-1.125 (.261)	-2.80 (.005)**	-.359 (.719)
M11	-1.36 (.173)	-2.56 (.0104)*	-1.69 (.0916)

表7 Time AにおけるMRI病変と12年後の認知症の有無との関連(logistic回帰分析)

	カイ 2 乗 P 値	P 値	R	係数	95% 下限	95% 上限
年齢	4.38	0.036	0.139	1.09	1.01	1.20
白質病変	0.53	0.47	0.00	0.67	0.23	1.95
ラクナ梗塞	4.35	0.037	0.138	1.89	1.04	3.44
萎縮	3.03	0.082	0.091	3.17	0.86	11.64

Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol.* 51:385-91, 1998.

Piguet O, Ridley L, Bennett HP, Creasey H, Broe GA. Are MRI white matter lesions clinically significant in the 'old-old'? Evidence from the Sydney Older Persons Study *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15(3):143-50

Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 Mar;20(3):274-9

3, 2 抗コリン薬の散瞳効果を指標としたアルツハイマー病の診断に関する縦断研究

1994年Scintoらはアルツハイマー病患者(DAT)で通常は散瞳効果が現れない程度の100倍に薄めた抗コリン薬(トロピカミド)の点

眼による散瞳効果が増強していることを見出し、早期診断の指標になる可能性を示唆した。すなわち、DATの初期にアセチルコリン(Ach)神経の脱落によりAch受容体の過感受性が生じ、抗コリン薬に対する散瞳効果が増強すると考えた。これは、DATの脳病理所見が30歳以上のダウン症患者の所見と類似しており、ダウン症患者では抗コリン性薬物に過敏に反応することに着目し、瞳孔反応をみることによりDAT診断指標としての可否を検証したものである。

A 目的：トロピカミド点眼30分後の瞳孔変化率を指標として12年後のMMSEの変化を観察し、認知症発症の予測因子になるか検討した。

B 方法：平成6年～8年(time A)の研究でSintoらの方法に準じて103名の一般高齢者と18名の施設入所中の認知症患者について、イリスコーダー(浜松イリスコーダー、C2541)により0.01%トロピカミド点眼による30分後の瞳孔の変化率とMMSEとの関連について検討し、認知症群の瞳孔の変化率が一般高齢者に比べ有意に高いことを見出した。(今村ら、平成9年度研究報告書)。そこで、今回は(time B) 研究に参加した一般高齢者について当時の瞳孔の変化率と現在のMMSEを調べ、抗コリ

ン薬の散瞳効果が12年後の認知機能低下の指標となるかについて検討した (表8)。

表8 抗コリン薬 (トロピカミド) の点眼による散瞳効果とMMSE

	健常高齢者	認知症患者	time B
例数	103	18	44
年齢	75.7(6.1)	83.6(3.7)*	86.6(5.3)
MMSE	26.8(2.4)	11.1(4.5)**	24.8(5.5)
瞳孔変化率 (%)	4.69(6.7)	13.2(9.8)**	

()は標準偏差

C 結果: time Aでトロピカミド点眼30分後の瞳孔変化を調査した103名の一般高齢者のリストをもとに、地元の医療機関での聴取や個別訪問により、今回MMSEを追跡調査できたのは健常高齢者44例であった。表8に示すようにTime Aの正常高齢者のMMSE評点は 26.8 ± 2.4 、当時施設入所中の認知症患者のMMSE評点は 11.1 ± 4.5 であった。トロピカミド点眼後の瞳孔変化率は一般高齢者で $4.69 \pm 6.7\%$ 、認知症患者のそれは $13.2 \pm 9.9\%$ であり、認知症患者で有意な増加が認められた ($t=20.3$, $P<0.0001$)。また、time AにおいてMMSE評点とトロピカミド点眼後の瞳孔変化率との間に高い負の相関が認められた ($r=-.339$, $P=.0008$)。今回MMSEを調査できた44名のTime Aでの瞳孔変化率は $6.0 \pm 5.9\%$ 、MMSE評点は 24.8 ± 5.5 であり、time Aより1.96点の有意な減少が認められた ($t=2.24$, $P<0.05$)。Time BのMMSE評点を従属変数、time Aの瞳孔変化率を独立変数として共分散分析を行った結果有意な関連は認められなかった ($F(1, 42)=.65$, $P=.88$)。またMMSEの変化を従属変数、time Aの瞳孔変化率を独立変数として共分散分析を行っても、有意な関連は認められなかった ($F(1, 42)=$

1.19 , $P=.281$)。Scintoらは瞳孔変化率が13%を超えるとDAT発症の可能性が高くなると示唆しているが、Time Aで瞳孔変化率が13%以上であった健常高齢者4名のTime AでのMMSEは28.3点、今回の調査では26.5点であり、DATの発症はなかった。

D 考察: Scintoらの報告と同様に、Time Aにおいて抗コリン薬に対する瞳孔変化率は健常者に比べ認知症患者群で有意に高かった。今回、12年後の知的機能低下とtime Aの抗コリン薬に対する瞳孔変化率の関連を検討したが両者の間に何ら関連は認められなかった。すなわち、知的機能の長期予後に関する限り、抗コリン薬に対する瞳孔変化率は12年後の知的機能を予見する指標とはならないことが示唆された。しかし、今回の結果は12年後の知的機能の変化であり、発症から経過の早いアルツハイマー病患者では既に死亡している可能性は否定できない。従って、抗コリン薬の点眼に対する瞳孔変化率を指標とした早期診断の有用性については、最初の瞳孔測定から遅くとも数年後の追跡調査が必要であると思われる。Scintoらの報告以来、数多くの追試がなされたが、DATの瞳孔変化率は健常者に比べ高いものの、感度、特異度ともに不十分であるとの報告が多い。今回の調査でも瞳孔変化率が13%以上の正常高齢者のMMSEの低下はなく、早期診断の有用性は否定的であるという結果となった。

Scinto LF, Daffner KR, Dressler D, Ransil BI, Rentz D, Weintraub S, Mesulam M, Potter H. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science*. 1994 11;266:1051-4

3. 3 MRI画像上の側脳室前角幅に関する線分法による評価:

A 目的: 頭部MRI画像を用いて線分法による側脳室前角の最大幅の測定が海馬の萎縮を反映し認知機能低下に関連しているかを調べるために、Time BでMMSEを追跡できた107名のうち頭部MRIを撮像できた46名について検討した。

B 方法: Jobst らの方法に準じて撮像したMRI画像をスクリーンに投射し、側脳室前角最大幅 (TW) 及び頭蓋の最大横径 (CW) を3人の精神科医がそれぞれ計測しTW/CWを算出し、その平均を海馬萎縮の指標とした。Time A及びTime Bの画像のTW/CWとそれぞれのMMSE評点を比較検討した。

C 結果: 46名のTime AでのMMSEは 26.3 ± 3.2 点、Time BのMMSEは 25.2 ± 4.1 点で有意差は認められなかった。Time AのTW/CWは右側0.26で左側0.27であり、Time Bでは右側0.033、左側0.032で左右とも12年間で0.07の増加が認められた。Time AにおけるMMSE得点と左右TW/CWには有意な相関は認められなかったが、Time BにおいてMMSE得点は左TW/CWとMMSE ($r = 0.376$, $P = 0.003$), BDI ($r = 0.375$, $P = 0.007$), FAB ($r = -0.293$, $P = 0.04$) に有意な相関が認められた。一方、右TW/CWと知的機能は相関は認められなかった。左側TWの経時変化量はMMSEの経時変化量 ($r = -0.468$, $P = 0.0031$), time B のMMSE ($r = -0.454$, $P = 0.004$), FAB ($r = -0.49$, $P = 0.002$), BDI ($r = 0.414$, $P = 0.009$) と有意な相関が認められた。

D 考察: CW/TWとMMSEの有意な相関はTime Aでは認められず、Time BでMMSEと相関が認め

られるようになったことは、70歳代前半の健康者の海馬の萎縮は直接MMSE評点に影響を与えず、80歳代になり海馬の萎縮が進むとMMSEの低下として現れてくるものと考えられる。また、12年間の左側脳室前角幅の増加とMMSEの低下には有意な相関が認められた。このことはJacobらが提示した海馬萎縮を評価する方法の妥当性を示唆している。彼らの方法は高性能のMRIが無くとも通常の撮像方法で海馬萎縮が評価できる点で有用だと思われる。BDI得点もTime Bにおいて側脳室下角幅と正の相関が認められ、高齢者のうつ傾向と左側海馬の萎縮との関連が示唆された。

Jobst KA, Smith AD, Szatmari M et al, Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. Lancet 1992;340:1179-1183

4、平成17年より開始した新たなコホート研究

A、研究目的: 1.5テスラーのMRI撮像装置を用いて、老化に伴う脳各部位の体積変化と知的機能低下を前方視的に調べ、認知機能低下の要因を検討する。

B、研究方法: 平成17年より黒川町のA地区の65歳以上の住民400名に研究の参加を募集したところ、240名の応募があった。そこで、個別に研究の趣旨を文書と口頭で説明し、文書で参加の同意をえた。尚、入院中の者、明らかな精神疾患を有する者や認知症患者は除外した。平成17年度は応募者のうち100名について Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB),

Clock Drawing Test (CDT), Clinical dementia Rating (CDR 付表1), うつ症状の評価として自己記入式のBeck Depression Inventory (BDI)を行い、家族数、教育歴、趣味、喫煙、アルコール摂取量、生活習慣病(高血圧、糖尿病)の有無、既往歴、を聴取した。MRI撮像は1.5テスラーの機材を使用し、1mm幅の前額断スライスでT1, T2強調画像を撮像した。平成18年度の120例については前額断スライスに加え、矢状断スライスを行い海馬体積の変化を求めた。また、認知症との関連が示唆されている長鎖不飽和脂肪酸(DHA, EPA)測定のため採血を行った。

4, 1 Voxel based morphometry (VBM)による海馬体積の測定と知的機能の関連に関する研究。

平成18年度に矢状断スライスを行った112名について松田らにより開発された海馬傍回の萎縮を計測するソフトであるVoxel-based Specific Regional analysis for Alzheimer's Disease (VSRAD)を用いて得られた海馬傍回の萎縮度、全脳皮質萎縮度(%), 海馬傍回内萎縮度(%), 海馬傍回の萎縮度と全脳萎縮度比の4つの指標とMMSE, FABおよびBDI評点との関連についてSpearman順位相関を用いて検討した(表10)。また、特に関連が認められた海馬傍回内萎縮(%)とMMSE及びFABの各課題毎の相関をSpearman順位相関を用いて検定した(表11, 12)。更に海馬傍回萎縮度のZスコアが2.0以上を萎縮群、2.0未満を正常群とし、MMSE 23以下を認知症

群、24以上を健常群として分割分析を行った(表13)。更に生活状況と知的機能及び脳形態変化との関連を調べるために年齢、教育歴

表9 一般高齢者の知的機能と海馬萎縮

性別	男性	女性
N	38	62
年齢	73.9±5.0	74.9±5.2
教育歴	9.8±2.0	8.8±1.5*
MMSE	26.3±3.6	26.0±3.2
FAB	15.1±2.1	15.0±2.0
BDI	8.8±8.1	10.2±7.3
海馬傍回萎縮		
	1.75±1.96	1.22±1.69
全脳萎縮	10.2±4.85	9.3±6.2
海馬内萎縮(%)		
	22.9±26.7	15.1±27.9
海馬/全脳萎縮比(%)		
	2.1±2.9	1.45±2.7

表10 一般高齢者の知的機能と海馬萎縮との関連

	MMSE	FAB	BDI
海馬傍回萎縮	-.243**	-.241**	.223*
全脳萎縮	-.071	-.072	.160
海馬傍回萎縮(%)			
	-.380**	-.381**	.193*
海馬/全脳萎縮比(%)			
	-.270**	-.278**	.108

(年数)、高血圧、糖尿病、飲酒状況(習慣なし、機会飲酒、常用飲酒)、趣味の有無(テレビ鑑賞は趣味無しに分類)と海馬萎縮(%)と全脳萎縮の程度、MMSE, FABとの関連について分散分析を用いて解析した。

C, 結果: VSRADで認められた4つの指標はいずれも男性の方が女性より萎縮が強い傾向があるが、有意差は認められなかった(表9)。海馬傍回の萎縮はMMSE (r=-0.243, P=0.009) およびFAB (r=-0.241, P=0.009) と負の相関

が認められた。他の3つの脳体積の指標に比べ海馬傍回内萎縮度 (%) はMMSE ($r=-0.380$, $P<0.001$) 及びFAB ($r=-0.381$, $P<0.001$) と最も高い負の相関が認められた。また海馬傍回の萎縮度と全脳萎縮度比はMMSE ($r=-.270$, $P=0.0034$), 及びFAB ($r=-.278$, $P=0.0025$) と負の相関が認められた。BDIは海馬傍回萎縮 ($r=.223$, $P=0.017$) 及び海馬傍回内萎縮 (%) ($r=.193$, $P=0.041$) と有意な正の相関が認められた (表10)。MMSEの各課題毎に海馬傍回内萎縮度の相関を調べると、課題1及び課題5に有意な相関が認められた (表11)。またFABの各課題と海馬傍回内萎縮度の相関を調べると、課題2との間に有意な相関が認められた (表12)。海馬傍回萎縮度のZスコアが2.0以上を萎縮群、2.0未満を正常群とし、MMSE 23以下を認知症群、24以上を健常群として分割分析を行った。認知機能正常群は112例中92名、海馬傍回正常群は90名であった。表13に示すように海馬傍回の萎縮による認知症の診断の感度は50.0%、特異度は47.6%となった。尚、脳血管性認知症の除外のためにラクナ梗塞(2+)群を除外すると、感度は71.5%となった (表13)。

知的機能評価の際に興味の有無や同居家族の数、成人病の有無、喫煙、飲酒状況を調べ、Spearman順位相関を用いて知的機能 (MMSE, FAB) や海馬傍回萎縮との関連を調べた (表14)。教育歴はMMSE, FABと高い正の相関が認められたが、海馬萎縮とは相関が無かった。飲酒習慣は全脳萎縮と正の相関が認められた。趣味の有無はMMSE, FABと正の相関が認められ、海馬萎縮や全脳萎縮と負の相関が認められた。糖尿病や高血圧の有無は知的機能や脳形態の

変化とは関連が認められなかった。MMSE24点以上を健常群、23点以下を認知症群に分けて従属変数とし、年齢、教育歴、海馬内萎縮、高血圧の有無を独立変数として、logistic 回帰分析を行うと、教育歴及び海馬内萎縮度に相関が認められた (表15)。

D, 考察:

表10に示したように海馬の萎縮を示す3つの指標はいずれもMMSE評点及びFAB評点と負の相関が認められた。3つの指標の内、海馬傍回萎縮 (%) が最も高い相関が認められ、知的機能との関連の指標として有用であることが示唆された。MMSEの各課題の中では見当識を問う課題1と遅延再生を問う課題5が海馬内萎縮を示す指標と高い相関を認めた (表11)。一方FABでは言語流暢性を調べる課題2と高い相関が認められた (表12)。見当識、言語流暢性、遅延再生はいずれも海馬の機能と関連しているといわれており、VSRADにより示された病変部の程度はこれらの機能に密接に関連していることから、これらの結果はアルツハイマー病の診断に関するVSRADの有用性を示唆している。

表14で示すように教育歴はMMSE評点やFAB評点と高い相関が認められる一方で、海馬萎縮や全脳萎縮との相関は認められない。このことは知的機能に影響のある脳の萎縮と教育歴は互いに独立した因子であることを示唆している。将来認知症に移行する状態である mild cognitive impairment (MCI) の特定が認知症の予防に重要だといわれているが、MCIをどう規定するか様々な意見がある。現在認知症と診断されず、かつ海馬の萎縮が認められない症例をMCIとすれば、表13の分割分析

表で示したようにMMSE \geq 24かつVSRADの海馬萎縮度のZスコアが2.0以上である左下の区画に相当する 11 症例をMCIと規定される

かもしれない。今後はこの群について認知機能の推移を検討していく予定である。

附表1、Clinical Dementia Rating (CDR)の基準

	健康 (CDR 0)	痴呆の疑い (CDR 0.5)	軽度痴呆 (CDR 1)	中等度痴呆 (CDR 2)	重度痴呆 (CDR 3)
記憶	記憶障害なし 時に若干のもの忘れ	一貫した軽いもの忘れ 出来事を部分的に思い出す 良性健忘	中等度記憶障害、とくに最近の出来事に対するもの、日常活動に支障	重度記憶障害 高度に学習した記憶は保持、新しいものはすぐに忘れる	重度記憶障害 断片的記憶のみ残存
見当識	見当識障害なし	同左	時間に対する障害あり、検査では場所、人物の失見当なし、しかし時に地理的失見当あり	常時、時間の失見当時に場所の失見当	人物への見当識のみ
判断力と問題解決	適切な判断力、問題解決	問題解決能力の障害が疑われる	複雑な問題解決に関する中等度の障害社会的判断力は保持	重度の問題解決能力の障害社会的判断力は保持	判断不能 問題解決不能
社会適応	仕事、買い物、ビジネス、金銭の取り扱い、ボランティアや社会的グループで普通の自立した機能	左記の活動の軽度の障害もしくはその疑い	左記の活動のいくつかにかかわっていても、自立した機能が果たせない	家庭外(一般社会)では独立した機能は果たせない	同左
家庭状況および趣味・関心	家での生活趣味、知的関心が保持されている	同左、もしくは若干の障害	軽度の家庭生活の障害複雑な家事は障害高度の趣味・関心の喪失	単純な家事のみ限定された関心	家庭内不適応
介護状況	セルフケア完全	同左	ときどき激励が必要	着衣、衛生管理、身の回りのことに介助が必要	日常生活に十分な介護を要するしばしば失禁

表11 一般高齢者の知的機能(MMSE)と海馬内萎縮 (VSRAD)

	海馬内萎縮 (Z score)	P value	教育暦	P value
MMSE Total	-2.21*	.026	3.51**	.0004
M1	-3.33**	.00009	1.50	.13
M2	-1.17	.243	3.00**	.003
M3	1.08	.278	-.198	.843
M4	-1.052	.293	1.66	.097
M5	-2.33*	.019	3.41**	.0006
M6	-.475	.635	.99	.322
M7	-1.77	.076	.468	.640
M8	-.399	.690	-.198	.843
M9	-1.35	.178	1.80	.072
M10	-1.74	.082	2.30*	.021
M11	-2.33*	.0196	2.06*	.039

表12 一般高齢者の知的機能(FAB)と海馬内萎縮 (VSRAD)

	海馬内萎縮 (Z score)	P value	教育暦	P value
FAB Total	-3.59**	.00003	3.48**	.0005
F1	-2.12	.34	1.39	.166
F2	-3.35**	.0008	2.90**	.0037
F3	-1.85	.064	2.34*	.019
F4	-.29	.771	1.53	.126
F5	-2.21*	.027	1.87	.061
F6	-.388	.697	1.04	.298

表13 MMSE23/24で認知症群、健常群とし、海馬萎縮の有無についてZスコア2.0をカットオフポイントとした場合の分割分析表

	MMSE ≥ 24	23 ≥ MMSE
萎縮度 2.0以下	81	10 (4)
萎縮度 2.0以上	11	10

特異度 47.6%、感度 50% カイ2乗値 13.2、P=0.0003、括弧はラクナ梗塞2+の被験者を除外した場合、感度71.4%

表14 生活状況と知的機能及び脳形態変化との関連 (分散分析、F値、カッコ内はP値)

	MMSE	FAB	海馬萎縮 (%)	全脳萎縮
教育暦	3.59** (.0003)	3.48** (.0005)	-1.80 (.075)	-.092 (.93)
飲酒	1.49 (.14)	1.28 (.200)	.35 (.72)	2.04* (.04)
高血圧	.168 (.87)	.173 (.86)	-2.32 (.021)	-.59 (.56)
趣味	2.48* (.013)	2.64** (.008)	-2.54** (.01)	-1.99* (.04)
糖尿病	.399 (.689)	.187 (.85)	-.25 (.80)	.745 (.45)