

智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢男女における n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連. 第 54 回日本老年医学会学術総会、2012 年 6 月 27 日、東京.

5) 下方浩史: 中高年者の栄養と運動—長期縦断疫学研究から. シンポジウム「成人向け保健指導とヘルスプロモーション」、第 60 回日本教育医学会記念大会、2012 年 8 月 26 日、筑波.

6) 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年男女における年齢群別の DHA と EPA 摂取量の推移(10 年間). 第 59 回日本栄養改善学会、名古屋、2012 年 9 月 14 日

7) 幸篤武, 李成喆, 小坂井留美, 金興烈, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連. 第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 15 日.

8) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者における知能と抑うつとの相互関係—交差遅延効果モデルの検討—. 日本心理学会第 76 回大会、川崎、2012 年 9 月 11 日.

9) 李成喆, 幸篤武, 金興烈, 小坂井留美, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年齢者の体力が認知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究、第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012

年 9 月 14 日.

10) 小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 李成喆, 幸篤武, 下方浩史: 運動経験のない中高年者における運動習慣開始の要因. 第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 14 日.

11) 下方浩史, 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究、特別講演、第 19 回日本未病システム学会総会、金沢、2012 年 10 月 27 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1. 軽度認知機能障害のリスク（一般背景要因）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
年齢	10 歳ごと	2.161	1.878	2.487	***
性別	男性 vs 女性	1.337	1.157	1.546	***
教育歴	1 年増加ごと	0.882	0.858	0.907	***
自覚的健康度	悪い vs 良い	1.139	0.986	1.317	
抑鬱	あり vs なし	1.252	1.065	1.472	**
BMI	1 増加ごと	0.992	0.970	1.014	
喫煙	あり vs なし	1.049	0.854	1.287	
脳卒中既往	あり vs なし	1.044	0.814	1.339	
高血圧症既往	あり vs なし	0.997	0.873	1.138	
心臓病既往	あり vs なし	0.991	0.808	1.214	
脂質異常症既往	あり vs なし	0.900	0.781	1.036	
糖尿病既往	あり vs なし	1.163	0.940	1.439	

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 2. 軽度認知機能障害のリスク (体力)

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
握力	10kg 増加ごと	0.767	0.667	0.882	***
脚筋力	10kg 増加ごと	0.840	0.763	0.924	***
脚伸展パワー	100W 増加ごと	0.879	0.819	0.942	***
全身反応時間	0.1 秒増加ごと	1.205	1.132	1.283	***
閉眼片足立ち	10 秒増加ごと	0.832	0.740	0.936	**
開眼片足立ち	10 秒増加ごと	0.970	0.956	0.984	***
長坐位体前屈	10cm 増加ごと	0.943	0.865	1.029	
上体起こし	1 回/30 秒増加ごと	0.967	0.951	0.984	***
歩行速度	10m/分増加ごと	0.872	0.821	0.926	***

10年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴調整済みリスク推定

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

表 3. 軽度認知機能障害のリスク（栄養素その1）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
総エネルギー摂取量	100kcal/日増加ごと	0.984	0.966	1.003	
たんぱく質	10g/日増加ごと	0.949	0.893	1.008	
脂質 (g)	10g/日増加ごと	0.940	0.887	0.996	*
炭水化物 (g)	10g/日増加ごと	1.028	1.008	1.048	**
カルシウム (mg)	100mg/日増加ごと	0.984	0.974	0.995	**
マグネシウム (mg)	100mg/日増加ごと	0.888	0.796	0.990	*
鉄 (mg)	1mg/日増加ごと	0.964	0.937	0.992	*
亜鉛 (mg)	1mg/日増加ごと	1.010	0.968	1.053	
銅 (mg)	1mg/日増加ごと	0.895	0.696	1.151	
レチノール (μg)	100μg/日増加ごと	0.996	0.989	1.002	
αカロテン (μg)	100μg/日増加ごと	0.996	0.983	1.009	
βカロテン (μg)	1000μg/日増加ごと	0.975	0.949	1.003	
クリプトキサンチン (μg)	100μg/日増加ごと	1.003	0.998	1.007	
ビタミンD (μg)	1μg/日増加ごと	0.995	0.986	1.005	
αトコフェロール (mg)	1mg/日増加ごと	0.971	0.944	0.999	*
βトコフェロール (mg)	0.1mg/日増加ごと	1.002	0.968	1.038	
γトコフェロール (mg)	1mg/日増加ごと	0.993	0.977	1.010	
δトコフェロール (mg)	1mg/日増加ごと	1.005	0.952	1.060	

10年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴総エネルギー摂取量調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 4. 軽度認知機能障害のリスク (栄養素その2)

項目		オッズ比	95%信頼区間		p 値
ビタミンK (μg)	100μg/日増加ごと	0.941	0.896	0.988	*
ビタミンB1 (mg)	1mg/日増加ごと	0.823	0.710	0.955	*
ビタミンB2 (mg)	1mg/日増加ごと	0.697	0.583	0.835	***
ナイアシン (mg)	10 mg/日増加ごと	0.792	0.692	0.907	***
ビタミンB6 (mg)	1mg/日増加ごと	0.697	0.571	0.850	***
ビタミンB12 (μg)	1μg/日増加ごと	0.995	0.986	1.004	
葉酸 (μg)	10μg/日増加ごと	0.994	0.990	0.999	*
ビタミンC (mg)	100mg/日増加ごと	0.897	0.824	0.976	*
食物繊維総量 (g)	1g/日増加ごと	0.989	0.975	1.004	
食塩 (g)	1g/日増加ごと	1.013	0.987	1.039	
多価不飽和 (g)	10g/日増加ごと	0.908	0.738	1.117	
n-6系多価不飽和 (g)	1g/日増加ごと	0.992	0.968	1.016	
n-3系多価不飽和 (g)	1g/日増加ごと	0.962	0.900	1.028	
アラキドン酸 (mg)	100mg/日増加ごと	0.952	0.857	1.058	
イコサペンタエン酸 (mg)	100mg/日増加ごと	0.994	0.970	1.019	
ドコサヘキサエン酸 (mg)	100mg/日増加ごと	0.994	0.979	1.010	

10年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴総エネルギー摂取量調整済みリスク推定

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

表 5. 軽度認知機能障害のリスク（食品）

項目		オッズ 比	95%信頼区間		p 値
穀類(g)	100g/日増加ごと	1.129	1.065	1.197	***
いも及びでん粉類(g)	10g/日増加ごと	1.004	0.989	1.019	
砂糖及び甘味類(g)	1g/日増加ごと	0.995	0.988	1.003	
豆類(g)	10g/日増加ごと	1.004	0.993	1.014	
種実類(g)	1g/日増加ごと	0.998	0.990	1.007	
野菜類 その他(g)	100g/日増加ごと	0.948	0.881	1.020	
野菜類 緑黄色野菜(g)	100g/日増加ごと	0.928	0.855	1.006	
果実類(g)	100g/日増加ごと	0.992	0.944	1.043	
きのこ類(g)	10g/日増加ごと	1.003	0.963	1.046	
藻類(g)	10g/日増加ごと	0.988	0.964	1.013	
魚介類(g)	10g/日増加ごと	0.995	0.982	1.008	
肉類(g)	10g/日増加ごと	1.006	0.987	1.025	
卵類(g)	10g/日増加ごと	1.001	0.979	1.023	
乳類(g)	100g/日増加ごと	0.949	0.902	0.997	*
油脂類(g)	1g/日増加ごと	1.001	0.990	1.012	
菓子類(g)	10g/日増加ごと	0.998	0.981	1.015	
嗜好飲料類(g)	100g/日増加ごと	0.981	0.965	0.998	*

10年間の縦断データによる一般化推定方程式での年齢・性別・教育歴総エネルギー摂取量調整済みリスク推定

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

軽度機能障害のリスク

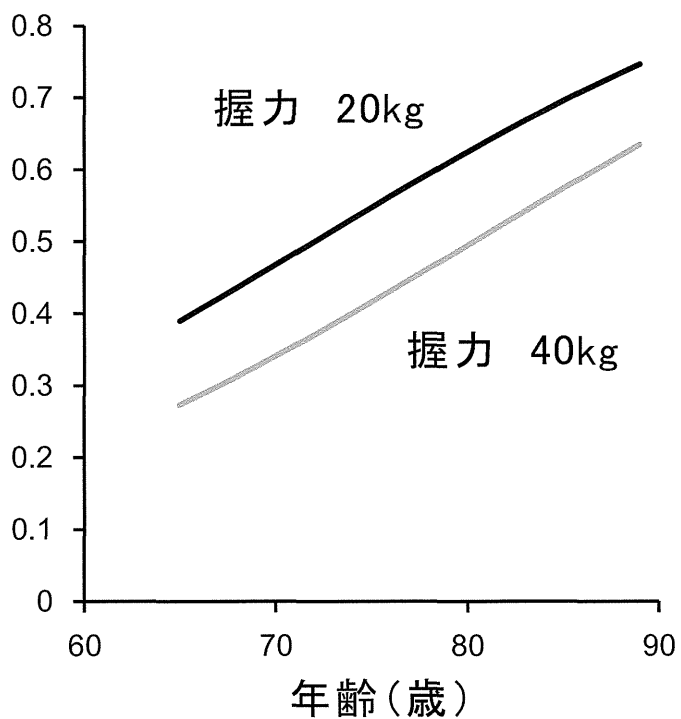


図 1. 握力による軽度機能障害のリスク

10年間の縦断データによる一般化推定方程式でのリスクを男性・教育歴12年として推定

軽度機能障害のリスク

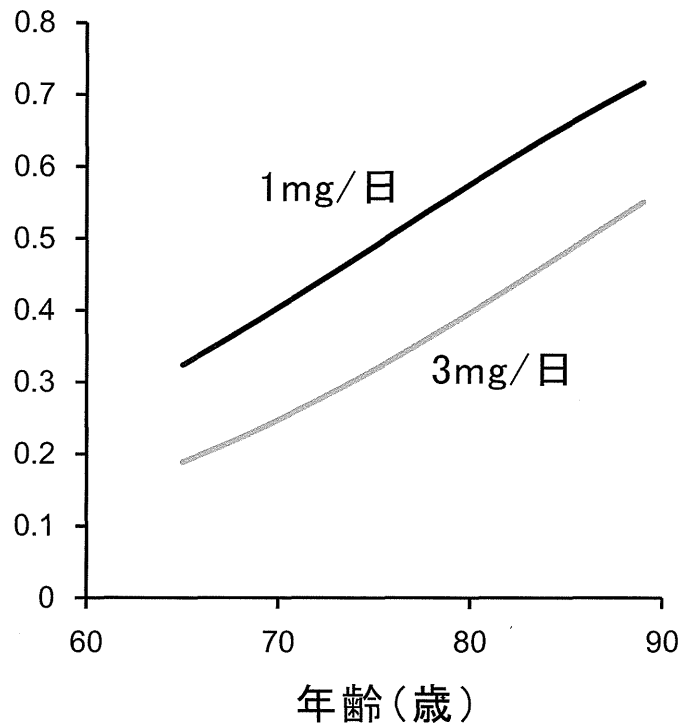


図 2. ビタミン B₆ 摂取による軽度機能障害のリスク

10 年間の縦断データによる一般化推定方程式でのリスクを男性・教育歴 12 年として推定

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

大脳白質病変と運動機能、認知機能との関連に関する検討

研究分担者 伊藤健吾

国立長寿医療研究センター 脳画像診断開発部長

研究要旨

脳室周囲や皮質下および深部白質に、MRI 上認める大脳の白質変化は、虚血性変化で、加齢性に増加し、運動機能や認知機能に影響すると考えられている。本研究では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

対象となる被検者は、研究参加した全 401 例から、認知機能に影響する可能性のある病変をもつ被検者を除いた 375 例である。脳の白質病変である T2 高信号域は、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007) の基準に基づき、脳室周囲高信号域（PVH: Periventricular Hyperintensity）を Grade0-IV に、深部皮質下白質病変（DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity）を Grade0-4 に、視覚的に分類した。それぞれのグレードに関して、Grade0-2 と Grade3-4 の 2 群に分けて、統計解析を実施した。

年齢は、PVH、DSWMH とともに、Grade0-2 群と比較して Grade3-4 群で、統計学的に有意に ($p < 0.001$)、平均年齢が高かった。年齢を共変量とした共分散分析で有意差が出たのは、PVH では単語再認即時再生、海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度、DSWMH では、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

大脳の白質病変である PVH と DSWMH は、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。また PVH と DSWMH は、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性を示している。

A. 研究目的

脳室周囲や皮質下および深部白質に、MRI 上認める大脳の白質変化は、虚血性

変化で、加齢性に増加することが知られている。この白質変化は、運動機能や認知機能に影響すると考えられている。本

研究では、運動と認知のプログラムへの参加者を対象として、ベースライン時の脳白質変化と運動機能、認知機能の関連性に関して検討した。

B. 研究方法

対象となる被検者は、研究参加した全401例から、次の被検者を除いた375例である。除外したものは、ヘモジデリン沈着1例、基底核のT2高信号顕著1例、脳梗塞(疑)3例、微小出血2例、出血2例、硬膜下水腫1例、腫瘍(下垂体、脂肪腫)2例、くも膜嚢胞4例、顕著な脳室拡大3例、MRIデータなし6例であった。MRI上、病変が認められたにもかかわらず、除外しなかったのは、ラトケ嚢胞3例、脈絡叢嚢胞3例、乳突蜂巣炎3例、副鼻腔炎1例、異常血管(疑)1例であった。

脳の白質病変であるT2高信号域は、脳室周囲高信号域(PVH: Periventricular Hyperintensity)と部皮質下白質病変(DSWMH: Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)に分け、Shinohara Y (Cerebrovasc Dis 2007;24:202-209)の基準に基づき、PVHをGrade0-IVに、DSWMHをGrade0-4に、視覚的に分類した。そして、それぞれのグレードに関して、Grade0-2とGrade3-4の2群に分けて、統計解析を実施した。

検討したスコアは、運動機能に関しては、重心動揺に関する各指標ならびにTime Up & Go Test (TUG)、神経心理学的機能に関しては、記憶(単語の即時お

よび遅延再生)、Trail Making Test (TMT)、Flanker testの選択的注意課題であった。また、MRIをVSRAD処理によって得られる海馬・海馬傍回萎縮度、全脳皮質萎縮度、白質萎縮度との関連も検討した。

統計解析は、SPSSを用いて、対応のない2群比較(unpaired t-test)、年齢を共変量とする共分散分析ANCOVA (analysis of covariance)を実施した。

C. 研究結果

PVHの各グレードの頻度は、Grade 0、I、II、III、IVがそれぞれ13例、114例、202例、41例、5例だった。これから、DSWMHの頻度は、Grade 0、1、2、3、4がそれぞれ3例、84例、221例、61例、6例だった。それぞれに関して、PVHGrade0-2とPVHGrade3-4の2群、DSWMHGrade0-2、DSWMHGrade3-4の2群にそれぞれ群分けした。

年齢は、PVHGrade0-2が 70.8 ± 4.4 、PVHGrade3-4が 75.9 ± 5.7 で、DSWMHGrade0-2が 70.8 ± 4.4 、DSWMHGrade3-4が 74.2 ± 5.8 で統計学的有意差($p < 0.001$)が認められた。

PVHに関して、t検定で統計学的有意差($p < 0.05$)が認められたのは、TUG、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、VSRAD海馬傍回萎縮度、全脳萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、単語再認即時再生、VSRAD海馬傍回萎縮度と全脳萎縮度であった。DSWMHで有意差が認められたのは、

TUG、重心動揺（開眼最大振幅比、クロス Y 方向実行値）、単語再認即時、単語遅延再生、TMT、Flanker、VSRAD 全脳萎縮度、VSRAD 白質萎縮度であった。このうち、年齢を共変量とした共分散分析で統計学的に有意差があったのは、VSRAD の全脳萎縮度と白質萎縮度であった。

D. 考察

大脳の白質変化である PVH と DSWMH は、病理学的には虚血性の変化であり、年齢に依存して増加するあるいは Grade が増すことが知られている。本研究での検討でも、この両白質変化が年齢依存的であることが、再確認された。ただし、PVH と DSWMH ともの年齢分布の重なりは非常に大きい。年齢は主要な要因ではあるが、ほかに様々な因子が白質変化の形成に関与していることが想像される。

白質変化の Grade0-2 と Grade3-4 の間で、様々な認知機能、運動機能の有意差が検出された。しかし、年齢を共変量とする共分散分析では、PVH における単語再認即時再生を除き、運動機能、認知機能ともに有意差を示さなかった。このことから、白質病変のグレードの差が、年齢とは独立して検出された認知機能の差に影響しているとは結論づけることは出来ない。

しかし、これまでも、白質変化と皮質体積、白質変化と前頭葉機能が相関している報告がなされている。本研究の結果からも、たとえば、PVH と DSWMH

のグレードが、年齢とは独立に、大脳皮質の萎縮度、大脳白質萎縮度に影響している可能性が示されている。このような灰白質、灰白質変化を通じて、運動機能、認知機能に影響することは十分考えられる。

本件等の問題点としては、白質病変を 2 群に分けた統計学的検討しかしていないこと、その元の 5 段階のグレードに関しても視覚評価に基づくもので、定量性に乏しい可能性がある。

今後は、白質病変の評価方法を工夫する、最初の t 検定で有意差がでなかった項目についても共分散分析を行う、縦断的データ特に介入の効果との関連を検討していく、などを行っていく予定である。

E. 結論

大脳の白質病変である PVH と DSWMH は、加齢性変化であることを再確認した。白質病変の高グレード群では、運動機能や認知機能の低下が検出された。また PVH と DSWMH は、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度との関連が認められ、認知機能や運動機能に影響している可能性を示している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment:

- comparison of two prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012.
- 2) Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE. Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data. *Phys Med Biol*. 2012 ;57(10):3107-22
 - 3) 伊藤健吾,加藤隆司. 脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか. 老年精神医学雑誌 23: 701-707, 2012
 - 4) 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. *PETジャーナル Autumn(19):16-18, 2012*
 - 5) 加藤隆司, 箕野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ~最先端の技術を学ぶ. 映像情報 *Medical 44(11): 890-895, 2012.*
2. 学会発表
- 1) Akinori Nakamura, Takashi Kato. Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis - Toward the preclinical detection of Alzheimer disease - Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Madrid, June 13, 2012.
 - 2) Ryuichi Takahashi, Kazunari Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, Ryozo Kuwano, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnestic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012
 - 3) Kazunari Ishii, Ryuichi Takahashi, Michio Senda, Kengo Ito, Kenji Ishii, Takashi Kato, Morihiro Sugishita, , Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International

- Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14–19, 2012
- 4) Takashi Kato, Kengo Ito, Ken Fujiwara, Akinori Nakamura, Yutaka Arahata, Yukihiro Washimi, and SEAD-J Study Group. Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnesic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14–19, 2012
- 5) 伊藤健吾、藤原謙、加藤隆司。ADNI と US-ADNI の差が機種差に起因する可能性について第3回島津 PET ユーザーズミーティング、2012年9月2日、松本
- 6) 加藤隆司、藤原 顕、山田貴史、中村昭範、伊藤健吾、SEAD-J Study Group, CRSEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討：認知予備能仮説の観点から。第52回日本核医学会学術総会 日時：2012年10月11-13(12)日、ロイトン札幌、札幌市
- 7) 加藤隆司、藤原 顕、山田貴史、中村昭範、伊藤健吾、SEAD-J Study Group, CR 健忘型 MCI における認知予備能と認知機能低下、脳糖代謝、局所脳萎縮に関する検討、第31回日本認知症学会学術集会、日時：2012年10月26-28(26)日、つくば国際会議場 つくば市
- 8) 岩田香織、加藤隆司、ディアースケアステン、加藤公子、倉坪和泉、藤原 謙、牛鼻健二新畑豊、伊藤健吾、中村昭範。fMRI による Default mode network の functional connectivity と、FDG-PET による脳局所ブドウ糖代謝の関連、第52回日本核医学会学術総会 日時：2012年10月11-13(11)日、ロイトン札幌、札幌市
- 9) 太田誠一郎、加藤隆司、二橋尚志、藤原 謙、山田貴史、外山 宏、片田和広、伊藤健吾、Study Group, SEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討：認知予備能仮説の観点から。第52回日本核医学会学術総会 日時：2012年10月11-13(11)日、第52回日本核医学会学術総会、ロイトン札幌、札幌市
- 10) 深谷直彦、加藤隆司、野原孝司、伊藤健吾、撮像、画像再構成条件の違いが、3D-SSP の Z 画像におよぼす影響の検討。第52回日本核医学会学術総会、日時：2012年10月11-13(11)日、ロイトン札幌、札幌市
- 11) 田島稔久、林 絵美、日比野新、飯田昭彦、加藤隆司、伊藤健吾、PiB アミロイド PET 画像解析における Motion Correction の効果。第52回日本核医学会学術総会、2012年10月11-13(12)日、ロイトン札幌、札幌市

- 12) 加藤公子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 山岸未沙子, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範, 詳細な神経心理学的検査による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (27)日, つくば国際会議場 つくば市
- 13) 中村昭範, 加藤隆司, 井狩彌彦, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, J-ADNI study group, 伊藤健吾, 認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (26)日, つくば国際会議場 つくば市
- 14) 藤原謙, 加藤隆司, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group, MCI における灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連, 第 52 回日本核医学会学術総会 日時: 2012 年 10 月 11-13(11)日, ロイトン札幌, 札幌市
- 15) 藤原謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI. J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28(26)日, つくば国際会議場 つくば市
- 16) 岩田香織, 加藤隆司, ディアース ケアステン, 加藤公子, 倉坪和泉, 藤原 謙, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範, Default mode network の functional connectivity と局所脳糖代謝との相関, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (27)日, つくば国際会議場 つくば市
- 17) 加藤隆司. 画像コメンテータ (核医学の立場から) 症例検討「認知症診療を進める上での診療科別のポイント」, 第 28 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス 2012 年 9 月 8 日 ポートピアホール 兵庫県神戸市
- 18) 文堂昌彦, 加藤隆司, 簗野健太郎, 中村昭範, 中坪大輔, 伊藤健吾. 11 C-PIB PET を用いた突発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する研究. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (26)日, つくば国際会議場 つくば市
- 19) 新畑豊, 鷺見幸彦, 武田章敬, 山岡朗子, 辻本昌史, 川合圭也, 桜井孝, 文堂昌彦, 加藤隆司, 伊藤健吾. 血管性認知症とアルツハイマー病との識別および co-morbidity に関する検討. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 日時: 2012 年 10 月 26-28 (27)日, つくば国際会議場 つくば市
- 20) 加藤隆司, 岡村信行, 藤原 顕, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, J-ADNI スタディグループ. [C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討. PET コア連絡会議 日時: 2011 年 2012 年 11 月 15

日 株式会社マイクロン東京本
 会議室，東京都千代田区丸の内
 3-8-1 住友不動産丸の内ビル 2 階

21)加藤隆司，伊藤健吾，大脳白質病
 変と運動機能，認知機能との関連
 に関する検討．厚生労働科学研究
 費 -介護予防プログラム開発に
 関する研究(24140101)- 島田班班
 会議 2012年12月12日 国立長
 寿医療研究センター，愛知県大府
 市

22)加藤隆司，岡村信行，藤原 顕，
 伊藤健吾，千田道雄，石井賢二，
 石井一成，桑野良三，岩坪 威，
 J-ADNI スタディグループ，
 [C-11]BF-227 の集積判定方法につ
 いての検討．バイオマーカによる
 検証．第9回PETコア拡大分科会
 日時：2011年12月22日 ベルサ
 ール八重洲，東京都中央区

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定
 を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

新規評価指標の開発

研究分担者 朴 眩泰

国立長寿医療研究センター運動機能賦活研究室 室長

研究要旨

軽度認知障害（MCI）を有する高齢者を対象に、多面的な運動介入を実施し、時間分解能に優れ、非侵襲的である近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いて数理統計学的方法により、運動介入前後の認知課題時の脳活動を NIRS データの計測方法の有効性および運動効果を検討する。また、本研究では、認知症予防における運動プログラムだけではなく、音楽を介した学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける介入を実施する。これらの課題に対する効果検証の時間変化だけではなく、正確かつ高い空間画像度での脳活性位置を把握する方法として、これまでの研究成果からのアルゴリズムを改正した評価法を確立した。NIRS を用いて脳活性を計測し、近赤外信号から有意な信号情報と global bias を明確に分離することと、脳活性位置を明確に求めることにより、NIRS 法の限界であった、様々なアーチファクトノイズの除外や前頭前野の活性領域の変化が明確になると考えられる。さらに、認知症予防における運動と音楽を介した学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける脳血流量および脳賦活を画像で示し、統計的な方法で検証することで、プログラム検証における有効性への示唆が期待できる。

A. 研究目的

加齢に伴う認知機能の低下を緩やかにし、認知症発症を予防することは、日本の介護予防対策の大きな柱の 1 つである。軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）はアルツハイマー病の臨床的前駆症状の一つ

と捉えられているが、高齢者の認知症予防や自立した生活を支え続けるためには、このような認知症発症の危険性が高い高齢者に対する積極的な認知症予防対策が必要となる。しかし、このような MCI 高齢者において、運動や活動の影響を検討した研究は少ない。

本研究事業では、MCI 高齢者を対象として、ランダム比較試験 (randomized controlled trial: RCT) により多面的な運動介入を実施し、NIRS を用いた効果検証が可能かを検討した。

脳血流量は中強度の有酸素運動や拮抗運動時に増加させることが指摘されており、MCI の高齢者を対象とした介入効果を判定するため、神経的関連因子として脳活性の領域を検討することが重要と考えられる。しかし、MCI 高齢者において運動や活動が脳血流に及ぼす影響に関しては、知見が限られている。

一方、運動プログラムに参加できない、または参加を拒否する高齢者のアプローチに関して検討がなされる必要がある。既存の研究によると、音楽は人の大脳皮質の位置領域と関連があることが示されており、聴取中心の消極的学習の人より、演奏中心の積極的な学習の人で左前頭弁蓋皮質における脳活性が示唆されている (Mutschler I, Schulze-Bonhage A, et al PLoS One 2007) (図 1)。

音楽は知覚、記憶および感情等の多面的に豊かな刺激を与えるものであり、情動、記憶における効果 (Ménard MC, Belleville S. Brain Cog 2009) や、認知症者における音楽療法の効果が報告されている (Svansdottir HB, Snaedal J., Int Psychogeriatr. 2006)。しかし、信頼性の高い実証的研究はほとんど見当たらない (Koger SM, Brotons M. Cochrane Database Syst Rev. 2000)。また、認知症予防に

ついて音楽を学習プログラム的手段として活用した研究は存在しない。そこで、本研究事業では、MCI 高齢者における、運動介入前後における認知課題遂行中の前頭前野の脳活動を検討および脳活性領域を把握することに着目した。また、これらの結果を踏まえ、音楽学習プログラムの効果を検討する。本研究事業により、運動と学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける効果を明確にすることが可能である。

本研究では、介入前後の脳活性の変化を非侵襲的かつ明確に測定・検証するため、near infrared spectroscopy (NIRS) により得られた時系列データから課題に対する有意義な情報の損傷がないように、様々なアーチファクトノイズや global bias を除外する計算法や、一般化線形モデル (GLM; generalized Linear Model) やランダムフィルード理論を用いた解析により空間マッピング画像データを作成し、評価指標の探索を行う。

B. 研究方法

1 対象者 :

平成 24 年度は、運動プログラムを実施した MCI 高齢者に、運動による認知機能向上の効果を確認した。NIRS データが揃った 20 名を対象として選別し、分析を行った。

運動群は有酸素運動を中心とし、筋力トレーニング、記憶・学習を要する運動課題や同時課題 (dual-task) での

運動を多面的に実施するプログラムを実施した。対照群に関しては、健康における講座を行った。運動群は 10 名、対象者群も 10 名であり、男性が 45%、平均年齢は 73.3 ± 3.1 歳であった。

2 測定方法：

NIRS, MRI

本研究では、介入前後における認知課題遂行中の前頭前野の脳活動を検討および脳活性領域を把握するため、NIRS を用いた。脳活動計測のための NIRS はスペクトラテック社製の OEG-16 を使用し、16 チャンネルの計測点を同時に測定した。計測部位に関しては、射出プローブと受光プローブの中間位置とし、国際 10/20 法に準じ、センサーバンドを被験者の前頭前皮質相当部直上の皮膚に密着できるように装着した。これらで得られた 3 次元位置情報を 3D のプローブ位置計測システム (FN-1000) により脳活性領域を精確に測定した。

課題

本研究ではモバイルタブレット装置 (iPad) を用いて独自に開発した認知課題評価ツールから、Trail Making Test、符号テスト、Digit Span Test、および言語流暢性検査等を実施した。そのうち、介入前後の言語流暢性課題 (word fluency task; WFT) 遂行中の脳活動を NIRS で測定した。1 課題の 3 回試行となり、課題開始前の安静状態での測定、課題負荷時の測定、課題遂行後の安静状態での測定の計 140 秒間で構成した (図 2)。

3 解析

課題負荷実施時の 140 秒間の測定データのうち、データとして比較的安定していた測定開始直前およびリカバリ後の時間 10 秒間を除いた中間 120 秒間を主解析に用いる。除いた課題開始前の 10 秒 (pre) と後半の 10 秒間 (post) における反応を用いて、最少二乗法によるベースライン補正を行った。

脳血流変化の指標としては、血中の酸素化ヘモグロビン (oxyHb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) の濃度変化を測定し、チャンネル別の変化傾向を求めた。測定データから血流変化および位置変化など様々な global bias を除外するために、Low Pass, PCA, modified ICA フィルタリングを行い、SPM (Statistical Parametric Mapping)、と NIRS-SPM により統計解析を行った。NIRS-SPM を用いてチャンネル位置を標準化したデータからデザインマトリクスとともに一般化線形モデル (Generalized Linear Model) と Sun's tube formula / Lipschitz-Killing curvature (LKC) による統計解析処理を行い、課題中の血流変化信号から interpolation と interpolating kernel を考慮した、p-value の計算アルゴリズムから統計的に有意な賦活領域を抽出しコントラストを作成する。具体的な計算式は次の通りである。

$$p = P\{\max T(r) \geq z\} \simeq \frac{\kappa_0}{\omega_D} \left(1 - \Gamma\left(\frac{D+1}{2}, \frac{z^2}{2}\right) \right)$$

$$\omega_D = 2\pi^{(D+1)/2} / \Gamma\left(\frac{D+1}{2}\right), \kappa_0 = \int_{\Psi} \sqrt{|\det(\nabla u(r)) \nabla^T u(r)|} dr$$

$$u = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{\sqrt{b(r)^T \Sigma b(r)} \sqrt{C^T X^T V X^T C}}$$

本研究では各群の変化および介入効果の検証のため、t-コントラストおよびf-コントラストを設定し、集団解析を行った。これらにより、oxyHb、deoxyHbと総合Hbの時系列データだけではなく、標準脳上に活動部位を特定し、信頼性のある近赤外信号から脳活性の域を示した。

平成24年の研究事業では、word fluency task(WFT)遂行中の脳活動をNIRSで測定し、運動介入前後の認知課題時の脳活動状態をSPMとNIRS-SPMツールを用いて、wavelet-MDLのトレンド除去によりフィルタ処理と課題中の血流変化信号からinterpolationとinterpolating kernelを考慮した、p-valueの計算アルゴリズムから統計解析を行い、p値を用いて脳画像で表現した。

C. 研究結果

NIRS計測は信号の正確な解剖学位置の把握が難しい、空間解像度が低い等の点から複数測定の介入指標として用いられて来なかった。しかし、これらの弱点は、interpolationとinterpolating kernelを考慮した、

p-valueの計算アルゴリズムやmodified ICA filterを加味したNIRS-SPMを用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を分析することができることが明らかとなった。本研究の多面的運動介入の実施においても、運動群において言語関連課題中の前頭前野の脳活性が確認され、多面的運動介入の効果をNIRSで観察可能であることが示唆された。特に、運動介入群で、中前頭回(middle frontal gyrus: MFG)及び下前頭回(inferior frontal gyrus: IFG)におけるoxy-Hbの活性化が確認された(図3)。また、この結果はMRIのVBM解析結果と一致した。このような脳内生理反応を正確に測定するNIRS測定とNIRS-SPMおよびSPMによる解析ツールの総合frameworkは、介入効果の検証に有効であると考えられた。

D. 考察

本研究では、認知症予防における運動プログラムと学習プログラム、また、運動と学習の複合プログラムにおける介入効果を明確にするための客観的評価法としてNIRSの活用が可能かを検討するため、これまでの研究成果によるアルゴリズムを改正した評価ツールの検証を行った。NIRS法による脳機能計測は脳血流の変化と脳賦活を空間的に示すことができ、介入群と対照群における介入効果を評価するために有効である可能性が示された。

一般的にNIRS法は血液内のヘモグ

ロビンの酸化程度を比較的簡単にかつ正確に測定できるため、脳内活性度の測定に広く活用されてきた。また、NIRS は時間分解能に優れ、非侵襲的計測が可能である利点を持つが、脳内の解剖学的情報を得られないため、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することが難しい点と、測定チャンネル間の最小間隔が大きい点、空間解像度がよくない点が欠点として指摘されてきている。さらに、近赤外分光の光学厚の変化量から得たヘモグロビンの濃度変化は、心拍、皮膚血流、プローブのずれなど高い雑音により確かな生体信号が把握できないと指摘されてきた。NIRS 法による時系列データのアルゴリズムを工夫した除外フィルタによる計算、および一般化線形モデル (GLM; **generalized Linear Model**) を用いて統計解析をすることにより、タスク中の時系列信号情報の変化から、最も理想的な信号モデルを設定することと、近赤外線測定支点の正確な情報を把握することにより介入前後の認知課題中の脳血流の変化を検討可能であることが示唆された。さらに、**interpolation** と **interpolating kernel** を考慮した、**p-value** の計算アルゴリズムや **modified ICA filter** を加味した **NIRS-SPM** を用いることで、高い空間画像度での脳活性位置を把握することが可能であると考えられた。

これら結果は、刻々と変化する脳内の生理学的反応をより詳しく測定し、正確に観察することと、既存の認知課題だけではなく、対人交流や会話など

様々な課題中の脳内での複雑な生理学的反応を把握するために NIRS が臨床応用可能であることを示唆した。現在、評価指標確率の NIRS 計測を実施している。今後、脳活動状態および特徴を検討するため、これまで蓄積された結果から、予想される **global bias** を除去するノイズ処理法、アルゴリズム改正を行う。また、認知症予防における運動と音楽を介した学習プログラム、運動と学習の複合プログラム前後の脳血流の時間的変化および脳賦活状況の空間的マッピング画像から、統計的に介入効果を検証していく。

E. 結論

本研究により、NIRS を用いた脳活性計測の課題であったノイズ除去や空間の特定化と詳細な解析が解決し、介入前後の大脳皮質活性領域の変化を測定するツールとして NIRS が利用可能であることが示された。NIRS は MRI や PET ではできない様々な課題化での計測が可能であり、認知症予防プログラムの効果を脳賦活の側面から検証することで、プログラム効果のメカニズムの一因を検証することが可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Makizako H, Doi T, Shimada H, Park H, Uemura K, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Suzuki T. Relationship between going