

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
分担研究報告書

大都市における認知症の画像疫学的研究
- 高島平スタディにおける神経画像（MRI）統計解析 -

研究分担者 徳丸 阿耶 東京都健康長寿医療センター放射線診断科部長
研究協力者 亀山 征史 東京都健康長寿医療センター放射線診断科医長
研究協力者 高田 晃一 東京都健康長寿医療センター放射線診断科医長
研究分担者 稲垣 宏樹 東京都健康長寿医療センター研究所研究員
研究代表者 栗田 圭一 東京都健康長寿医療センター研究所研究部長

研究要旨

大都市における高齢化社会の一つの縮図ともいえる東京都高島平団地を中心に実施される高島平スタディ（大都市における認知症高齢者の有病率と生活実態調査）は、独居率が約33%と高率な、典型的な大都市の一地域の中で、認知症有病率をできるだけ正確に把握し、生活実態の縦断的追跡を行うものである。

今年度は生活習慣、認知症心理検査などの集計結果と、測定者の違いに左右されにくく、再現性に極めて優れた解析手法であるvoxel based morphometry(VBM)を用いた脳画像統計解析手法を導入し群間解析を施行した。

大都市の中で生きる認知症高齢者の背景、病態を明らかにすることは、生活、住居、経済など多岐にわたる生活支援、医療、介護、看護、福祉の支援の在り方を含む、包括的社会支援体制を確立することにつながる。

A. 研究目的

大都市における認知症高齢者の有病率と生活実態調査(高島平スタディ)において、病態把握のバイオマーカーとして、頭部MRIを施行し、認知症、軽度認知障害、正常高齢者の脳病変の有所見率を把握し、その背景にどのような病態があるかを明らかにする。その上で、各々の脳病変が、どのような生活習慣、生活実態と関与するのか否か、またどのような危険因子と関連するのかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

第一次調査 3371 名の中から、会場調査に集っていただいた 2059 名に MRI 検査希望者を募集、MMSE23 点以下 97 名（希望者全員）、MMSE24 点以上 103 名（希望者 968 名から無作為抽出）を対象とし、173 名（男性 76、女性 97 名、71～94 歳、平均 79.8 歳）に MRI 検査を実施。MRI は移動式 1.5T（Phillips 社）を用い、事前にテストスキャンを繰り返し、適切な条件の検討を行い画質を担保、拡散強調画像、duarl echo（T2 強調画像、プロトン密度強調画

像)横断,海馬ターゲットの high resolution IR, 3DT1 強調画像, T2*強調画像を撮像した。

平成 29 年度に視診検査による有所見率の確認, MRI 検査結果を参加者の全員および研究担当医師にレポートの返送, 有所見者については積極的に医療に結び付けた。

今年度(平成 30 年度)には, 生活習慣, 認知症心理検査などの集計結果と voxel based morphometry(VBM)を用いた能画像統計解析手法を導入し, 群間解析を施行した。VBM では各個人の MRI 画像データを標準脳座標上に変換し, 空間正規化を行い, 自動的に全脳の形態学的解析を行なう全自動解析である。具体的には, 各個人から得られた MRI 脳画像データを標準脳テンプレートで標準脳座標上に変換し(空間正規化: Spatial normalization), 画素の持つ信号強度の情報とその画素の位置情報から推測される灰白質(白質)である確率(Probability map)を基に灰白質と白質と脳脊髄液を区分し(Segmentation), 同一の脳座標空間上で濃度の情報として局所体積の個人差が反映された脳画像を作成する。得られた脳画像の濃度が正規分布に近づき, 空間正規化の精度を高める様に平滑化(Smoothing)を行うなどの前処理を行った後に, 有意な群間差がないか統計解析を行った。脳全域では 100 万ボクセル以上の多重検定を行うため false-positive や false-negative を最小限にするため, 多重比較補正として Family-wise error collection を行っている。このように全自動解析である VBM は測定者の違いに左右されにくく, 再現性に極めて優れた解析手法で, ある特定の要因に関連のある部位を全脳から検出

できる。

来年度の 2019 年度以降には, 白質病変の適切な定量的解析法の提案, 危険因子検討, 全脳解析による変性認知症の詳細な鑑別, 有病率の正確は把握を予定している。(倫理面への配慮)

本研究は, 東京都健康長寿医療センター倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) 高島平スタディの郵送アンケート(一次調査)の問 3 9(この 1 年間で転んだことがありますか)において, 転倒群と非転倒群の 2 群に分けて VBM 解析を行ったところ, 転倒群では非転倒群と比較して両側小脳半球皮質が有意に萎縮していた(図 1)。

2) 問 14 2(5 分前に聞いた話を思い出せないことがありますか)において, 「まったくない」群と, それ以外の群の 2 群に分けて VBM 解析を行ったところ, 「まったくない」群と比較して, 「ときどきある」「頻繁にある」群では海馬傍回, 嗅内野が有意に萎縮していた(図 2)。

3) 問 14 4(今日が何月何日かわからないことがありますか)において, 「まったくない」群とそれ以外の群の 2 群に分けて VBM 解析を行ったところ, 「まったくない」群と比較して, 「ときどきある」「頻繁にある」「いつもそうだ」群では両側線条体が有意に萎縮していた(図 3)。

4) 問 15 2(一人で買い物はできますか)において, 「問題なくできる」群とそれ以外の群の 2 群に分けて VBM 解析を行ったところ, 「問題なくできる」群と比較して, 「だいたいできる」「あまりできな

い」「まったくできない」群では右小脳半球が有意に萎縮していた(図4)。

5) 問16 5(軽い体操を定期的に行いますか)において、「毎日」「週に5~6日」「週に3~4日」群と、「週に1~2日」「体操はしていない」群の2群に分けてVBM解析を行ったところ、「毎日」「週に5~6日」「週に3~4日」群と比較して、「週に1~2日」「体操はしていない」群では左線条体が有意に大きかった(図5)。

D. 考察

1) 転倒群と非転倒群では両側小脳半球に広汎な有意萎縮が検出された。代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病でも有病率は人口10万人あたり100~150人、脊髄小脳変性症は人口10万人あたり10人で、比較的稀な疾患とされている。今回の検討対象はわずか173人にもかかわらず明瞭かつ広汎な小脳萎縮群が検出されたことから、加齢に伴う小脳萎縮だけでは説明できない変化が生じていないかさらなる検討を要すると考えられた。

2) 5分前の会話の認知機能についての質問では、全く不自由を感じていない群と比較して認知機能障害を自覚している群では海馬傍回、嗅内野が有意に萎縮していた。また日付の認知機能についての質問でも、全く不自由を感じていない群と比較して認知機能障害を自覚している群では両側線条体が有意に萎縮していた。これらの結果はアルツハイマー型認知症などの各種認知症の初期病変を観察している可能性があると考えられた。

3) 単身での買い物可否についての質問では、問題なく買い物できる群と比較し

て、買い物に不自由を感じている群では右小脳半球が有意に萎縮していた。買い物の可否は認知機能障害よりも運動機能障害の有無が深く関連している可能性があると考えられた。

4) 軽い体操の頻度についての質問では、毎日または隔日で運動する群は、週に1~2日または体操はしていない群と比較して左線条体が有意に大きかった。線条体は運動機能に関与し、意思決定などその他の神経過程にも関わると考えられている。体操の頻度は、精緻な運動の可否だけでなく意思決定過程の障害の有無も関連している可能性があると考えられた。

E. 結論

今回の高齢者コホート研究におけるMRI施行件数は173例と比較的少なく限界はあるものの、日常生活で高齢者自身が自覚している生活の不便さや活動性低下の原因として、中枢神経系の器質的な背景が存在している可能性が示唆された。明瞭な症状を呈するには至っていないことから病院受診など医療へのアクセスに至っていない高齢者がこれまでより多く存在している可能性を考慮し、変性認知症の背景を正確に推定し、有病率を検討することの意義は大きいと考えられる。

大都市における高齢者の有病率推定に於いて、MRI検査は重要な情報を提供する。有所見率は高く、これまで知られているよりも遙かに高頻度に小脳、海馬、線条体などに日常生活における不便さや活動性の低下に関連する有意萎縮が存在していることが明らかにされた。今後も本研究で得られたMRI解析所見とアンケートなどで得られ

た調査項目との関連の精査をさらに進め、
予防及び適切な社会福祉体制構築に寄与す
ることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Sakurai K, Shimoji K, Tokumaru AM, Ishii K. Altered functional connectivity of the default mode network by glucose loading in young, healthy participants. *BMC Neurosci.* 2018 May 31;19(1):33. doi: 10.1186/s12868-018-0433-0.
- 2) Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanemaru A, Shimoji K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr.* 2018 Nov 6; 18(1) : 264. doi: 10.1186/s12877-018-0955-4.
- 3) Sakurai K, Tokumaru AM, Sumida K, Yamamoto A, Toyoda K, Oba H. Imaging-Based Diagnosis of Craniocervical Artery Dissections: A Strategy Focusing on the Pathological Condition and MRI Technique. *Brain Nerve.* 2018 Dec;70(12):1341-1347. doi: 10.11477/mf.1416201190.
- 4) Tokumaru AM. Think! According to the Chief Complaint, and with The Neuroradiologists' Bird's Eye. *Brain Nerve.* 2018 Dec;70(12):1321-1329. doi: 10.11477/mf.1416201190.
- 5) 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 栗田圭一, 稲垣宏樹, 村山繁雄: 【認知症の疫学研究とこれからの課題】認知症の画像疫学的研究, *老年精神医学雑誌* (0915-6305)29巻4号 Page391-401 (2018.04)
- 6) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 打田佑人, 菅博人: 老年精神科専門医のための臨床神経病理学 神経画像はどこまで神経病理を反映させうるか 可能性と限界, *老年精神医学雑誌* (0915-6305)29巻6号 Page651-659(2018.06)
- 7) 徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史, 村山繁雄, 櫻井圭太: 【画像診断医のための認知症画像診断】Alzheimer病以外の認知症のMRI, 画像診断 (0285-0524)38巻9号 Page897-911 (2018.07)
- 8) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 住田薫, 山本麻子, 豊田圭子, 大場洋: 【主訴に沿う-俯瞰し収束する画像診断の目】頭が痛い, *BRAIN and NERVE 神経研究の進歩* (1881-6096)70巻12号 Page1341-1347(2018.12)
- 9) 徳丸阿耶: 【主訴に沿う-俯瞰し収束する画像診断の目】主訴に沿う 俯瞰し収束する画像診断の目, *BRAIN and NERVE 神経研究の進歩*(1881-6096) 70巻12号 Page1321-1329 (2018.12)
- 10) 飯島健, 徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史: 頭蓋内病変の画像所見スペクトラム(第3回) 脳腫瘍MIMIC 脳腫瘍との鑑別が必要な脳実質内腫瘍性病変, *臨床画像* (0911-1069)35巻1号 Page124-127(2019.01)

2. 学会発表

- 1) 飯島健, 下地啓五, 徳丸阿耶, 松田陽子, 新井富生, 亀山征史: 耳下腺由来の基底細胞腺腫の1例 Japanese Journal of Diagnostic Imaging (2187-266X) 37巻1号 Page88
- 2) 下畑享良, 饗場郁子, 吉田眞理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齋藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, 池内健, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二: J-VAC study group Background pathology of 'corticobasal degeneration(CBD) mimics': Japanese validation study of CBD 臨床神経学 (0009-918X)58巻Suppl. Page S239
- 3) 徳丸阿耶, 石井賢二, 村山繁雄, 齋藤祐子, 下地啓五, 亀山征史, 飯島健: 画像診断のprogressとpitfall 認知症画像診断のprogressとpitfall: MRI Dementia Japan (1342-646X)32巻3号 Page386
- 4) 田村嘉章, 館鼻彩, 山岡巧弥, 小寺玲美, 大庭和人, 石川譲治, 豊島堅志, 千葉優子, 下地啓五, 森聖二郎, 徳丸阿耶, 荒木厚: 高齢糖尿病患者における, サルコペニアと大脳白質の統合性異常との関連 糖尿病 (0021-437X)61巻Suppl.1 Page S-163
- 5) 桑一矢, 小笹雅也, 鈴木諭貴, 横川直樹, 石田奨, 中村弘美, 海野泰, 徳丸阿耶: 大血管における非心電図同期造影FSE-T1強調撮像条件の検討 日本放射線技術学会雑誌 (0369-4305)74巻9号 Page1086
- 6) 田村嘉章, 館鼻彩, 小寺玲美, 大庭和人, 豊島堅志, 千葉優子, 石川譲治, 下地啓五, 徳丸阿耶, 荒木厚: 大脳白質の統合性の異常は高齢者糖尿病のサルコペニアと関連する 日本老年医学会雑誌 (0300-9173)55巻Suppl. Page103-104
- 7) 白石朋敬, 坂下泰浩, 仁科裕史, 仙石錬平, 石井賢二, 徳丸阿耶, 金丸和富, 村山繁雄: V180I変異型 Creutzfeldt-Jacob病の86歳女性剖検例 18F-THK5351 PETによる検討 臨床神経学 (0009-918X)58巻8号 Page532

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

該当なし

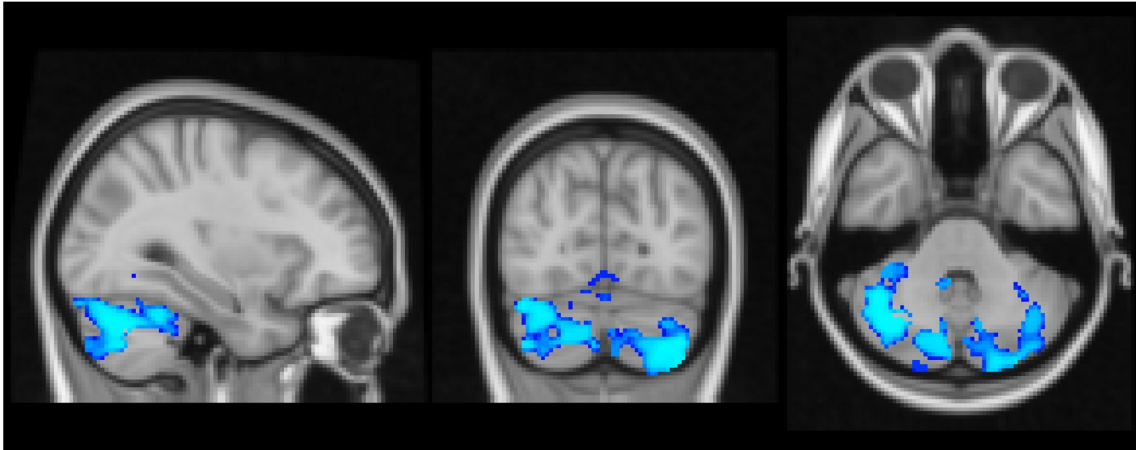


図 1：問 3 9：この 1 年間で転んだことがありますか。
 転倒群では非転倒群と比較して両側小脳半球皮質が有意に萎縮していた。

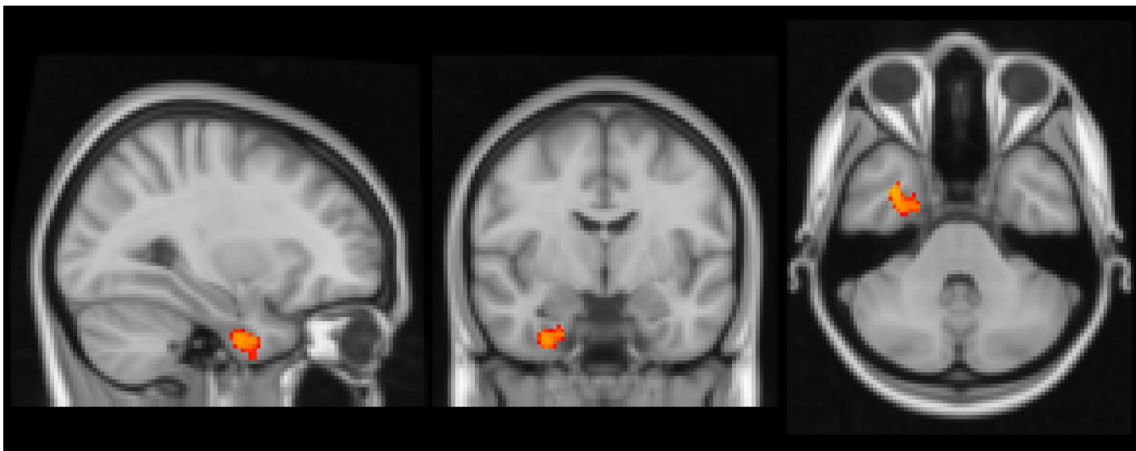


図 2：問 14 2：5 分前に聞いた話を思い出せないことがありますか。
 「まったくない」群と比較して、「ときどきある」「頻繁にある」群では海馬傍回，嗅内野が有意に萎縮していた。

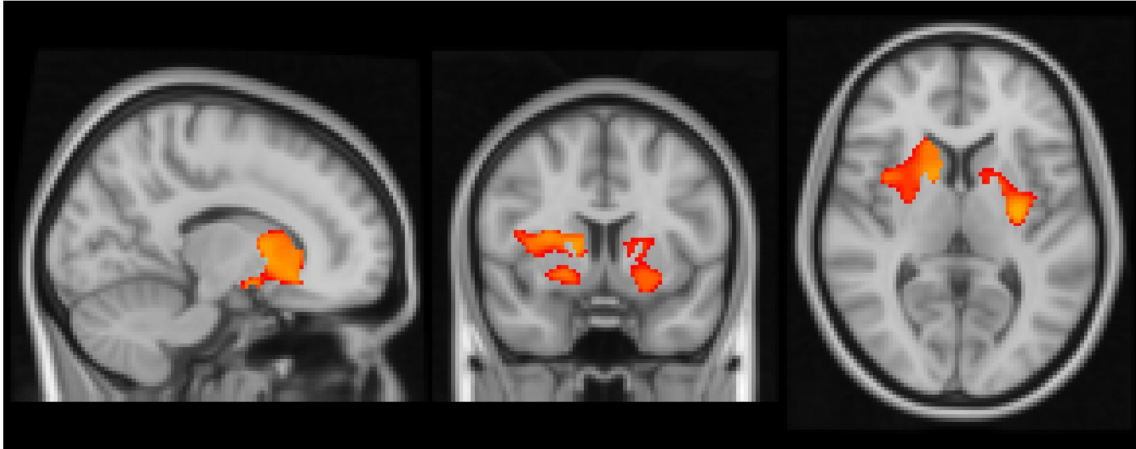


図 3 : 14 4 : 今日が何月何日かわからないことがありますか .
「まったくない」群と比較して , 「ときどきある」「頻繁にある」「いつもそうだ」群では両側線条体が有意に萎縮していた .

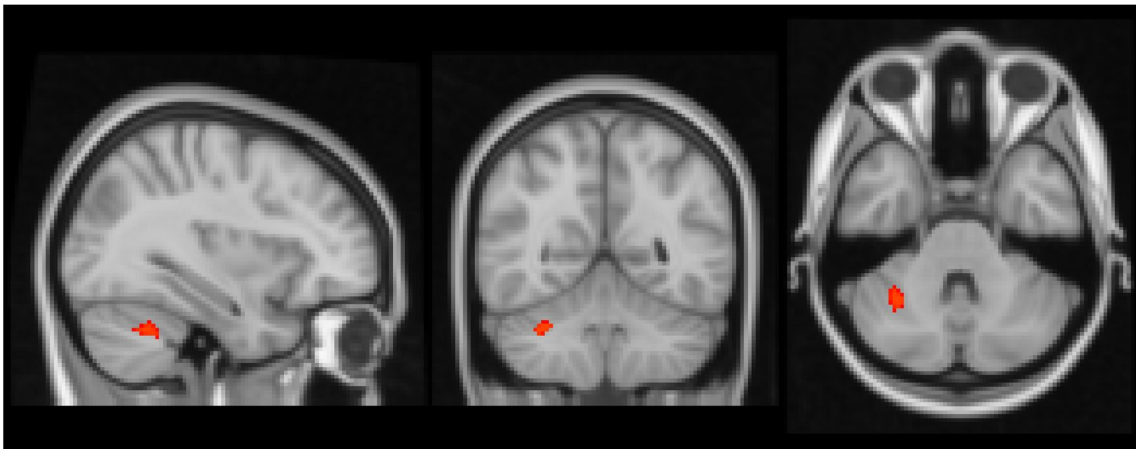


図 4 : 問 15 2 : 一人で買い物はできますか .
「問題なくできる」群と比較して , 「だいたいできる」「あまりできない」「まったくできない」群では右小脳半球が有意に萎縮していた .

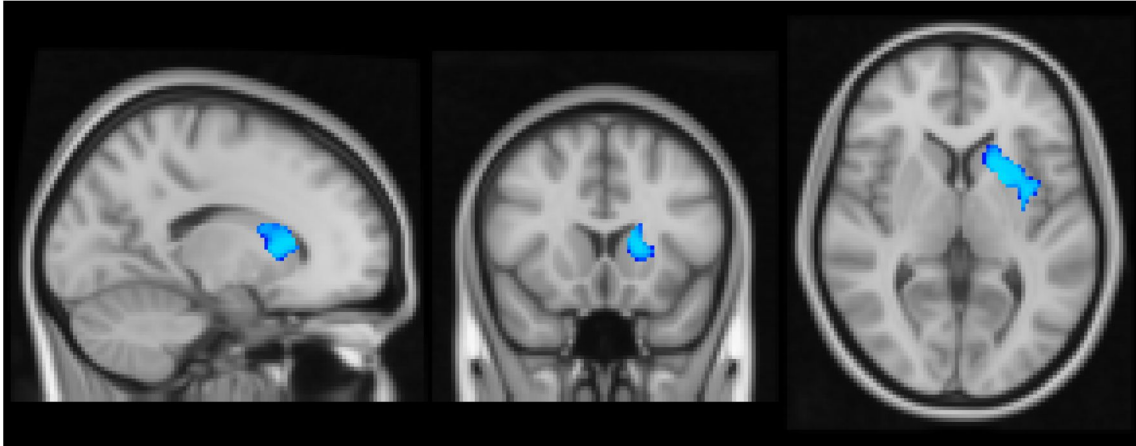


図5：問16 5：軽い体操を定期的に行っていますか。
「毎日」「週に5~6日」「週に3~4日」群と比較して、「週に1~2日」「体操はしていない」群では左線条体が有意に大きかった。