

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

- 高島平スタディーにおける神経画像（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 下地啓五 東京都健康長寿医療センター放射線診断科専門部長  
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  
研究協力者 今林悦子 東京都健康長寿医療センター放射線診断科専門部長  
研究協力者 山下典生 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態  
研究部門准教授  
研究協力者 佐々木舞 都立大塚病院放射線科  
研究協力者 徳丸明日香 東京都健康長寿医療センター放射線診断科  
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 栗田主一 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ー（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、約33%と高い独居率を示す典型的な大都市の一地域における、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、昨年度に引き続き生活習慣、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および、高率に抽出された内側側頭葉萎縮群について SPM8 の iVAC (individual VBM Adjusting covariates) による個別解析を加え、軽度認知機能障害背景を検討し、さらに萎縮の局在や広がり和生活実態調査との関連を検討した。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

症例：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。

検査機器：MRI は移動式 1.5 T (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。

これまでの検討：2017 年度に視診検査による有所見率の抽出と分析、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。2018 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)を用いた脳画像統計解析手法を導入し、群間解析を施行、易転倒群と小脳萎縮、短期記憶障害と海馬傍

回、嗅内野萎縮に有意の相関があることを報告した。

2019 年度の検討：内側側頭葉萎縮を示した 21 例について、VBM 解析、SPM8 による iVAC 個別解析を行い、萎縮の局在や広がりにおける病態の推定と分類、生活実態調査内容との関連を検討した。

1: SPM8 (Statistical Parametric Mapping of the Software8) による iVAC (individual VBM Adjusting Covariates) による個別解析による局在萎縮評価: 173 名の MRI 3D T1 強調画像を Computational Anatomy Toolbox(CAT12) を用い、SPM8 で iVAC 個別解析を施行した(図 1~3)。

2: グループ I,II での局在萎縮の検討：iVAC 解析で内側側頭葉萎縮を示した 21 例を、萎縮が内側側頭葉に限局する 15 例のグループ I と、頭頂葉を含め広範囲に萎縮を示す 6 例のグループ II に大別した。その上で、正常対照群と、グループ I、グループ II で VBM 解析を施行し、側頭葉内側萎縮の詳細を検討(図 4、5) CAT12 でセグメンテーション、s8mwp1 を選択し、共変量には年齢・性別・ICV を入力し、正常対照と GI、GII の萎縮部位の抽出の threshold は  $p < 0.001$  とした。ピークボクセルの算出については、Result の画面にて Goto global maximum->Extract date->raw y->This voxel と選択し Matlab の数値を確認してエクセルの表に記載し散布図を作成した。

3: 正常対照と側頭葉内側萎縮群の、生活実態の差は何か：iVAC 個別解析で、内側頭葉萎縮を示した 21 例と、MMSE28 点以上で視診評価 A(2017 年報告、2 名の神経放射線科医による)を正常対照 16 例を抽出し、生活実態調査と統計ソフト R を用い群間比較を施

行、t test、ウイルコクソン順位和検定にて、 $p < 0.05$  を抜粋した。

4: GI と GII に生活実態に差はあるか、初期検討：3: 正常対照と側頭葉内側萎縮群の、生活実態の群間比較で有意差があった項目について、GI, GII から、85 歳以上、MMSE20 点以下を除外し無作為に選択した 6 例で、GI と GII の差があるが、初期の検討を行った。

VBM は、3 次元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。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 を行った。

(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. 173 例の MRI 施行症例のうち、SPM8 の iVAC 個別解析では、21 例(12%)内側頭葉萎縮が検出された(図 1~3)

内側側頭葉萎縮例の MMSE の平均は 21.8、正常対照の MMSE 平均は 28.9 であったが、明瞭な内側側頭葉萎縮例でも MMSE30 点の症例が存在した。

2 . 内側側頭葉萎縮が検出された 21 例は、内側側頭葉に萎縮が限局する 15 例 グループ I と、頭頂葉など広範囲の萎縮を伴うグループ II に大別された(図 2、3) グループ I の MMSE の平均は、21.2 点、グループ II の MMSE の平均は 22.5 点であった。

3 . 内側側頭葉に萎縮を示したグループ I とグループ II を正常対照と比較した VBM 解析では、グループ I は内側側頭葉腹側に限局した萎縮、グループ II は後方海馬にまで萎縮が及んでいることが示唆された(図 4)

4 . グループ I と II を併せた内側側頭葉萎縮群と正常対照で、生活実態調査との有意な関連の有意差検討について( $p < 0.05$ )、グラフ 1 に提示した。

正常対照に比し、内側側頭葉萎縮を示す群では、記憶障害が強く、社会的参加が少ないことが示唆された。また、食事の支度、ビデオ操作など日常生活の基本的作業についても内側側頭葉萎縮群での困難が示された。

5 . グループ I とグループ II での生活実態調査における相違についての初期検討は、MSE 20 点以下、85 歳以上を除外したため検討数が少ない。今後、VBM 解析と視覚評価にて、血管障害などの重複がない症例を抽出し、症例数を増やして検討する必要がある。 初期検討結果をグラフ 2 に提示した。GI(内側側頭葉、腹側に限局する萎縮

を示す軽度認知機能障害段階)は、ATM 操作、食事作りが可能であるが、むしろサークル活動、趣味、スポーツクラブ等への参加の少ないという傾向がみられた。

#### D . 考察

大都市の高齢者生活の縮図として、高島平団地の70歳以上高齢者の生活実態調査を施行し、MRIによって抽出した病態との関連を検討した。

日常生活自立の高齢者群で、内側側頭葉萎縮は12%と高率であり、内側側頭葉を示す群は、もの忘れが自覚的に認められ、日常生活動作の困難、社会参加の減少が示唆された。

一方、内側側頭葉、とくに腹側に萎縮が限局するグループIと、MCI段階ですでに広範囲に萎縮を伴うグループIIでは、もの忘れの自覚に有意差はなく、ATM操作、食事作りなど日常生活を維持する基本的スキルでは、GIでは保たれる傾向があるが、GIIでは既にスキルの低下が示唆された。

一方、日常生活動作に問題が既に生じており、萎縮が広範囲に及ぶグループIIより、局在萎縮の限局しているグループIで、地域社会への参加、趣味グループ、スポーツ参加が少ない傾向があった。検討症例の母数は少ないが、GIでは、アルツハイマー病初期段階に加え、性格変化や社会性の欠如が早期から問題になる嗜銀顆粒性認知症が混在していないか、さらに検討を深めていく必要がある。

コホートの中での背景病態の正確な把握は、適切な社会からの援助、地域社会の中での高齢者生活支援に何が必要かを検討する上で重要な情報となる。

#### E . 結論

- 独居率の高い高島平コホートで、12%に側頭葉内側萎縮が認められた。
- 内側側頭葉萎縮群は、海馬腹側、扁桃に限局する群と、すでに頭頂葉にまでひろがる広範な萎縮を伴う群に大別された。
- 萎縮限局群も広範囲に萎縮を伴う群も軽度認知機能障害レベルにあるものが多く、日常基本動作は保たれていたが、いずれも物忘れの自覚があった。
- 萎縮限局群は、広範萎縮群に比べATM操作可能であるにも関わらず、趣味、スポーツ、地域コミュニティへの参画に乏しい傾向があった。
- 内側側頭葉萎縮限局群にはアルツハイマー病初期や、嗜銀顆粒性認知症の鑑別が必要と考えられ、その差を正確に抽出することは、適切な行政サポート、介護計画、地域社会の高齢者受容の在り方に直結すると考える。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表、著書等

- 1) Sakurai K, Tokumaru AM, Ikeda Tet al. Characteristic asymmetric limbic and anterior temporal atrophy in demented patients with pathologically confirmed argyrophilic grain disease. *Neuroradiology*. 61: 1239-1249: 2019
- 2) Omura T, Motoyama R, Tamura Y, et al. Meningoencephalitis caused by masked mastoiditis that was diagnosed during a follow up in an elderly patient with diabetes

- mellitus: A case report. *Griatr Gerontol Int.* 20:500-501:2020
- 3) Sakurai K, Morimoto S, Oguri T, Yuasa H, Uchida Y, Yamada K, Muto M, Saito Y, Aiba I, Takao M, Inui S, Toyoda K, Yamamoto A, Utsunomiya H, Oba H, Tokumaru AM, Nakagawa M, Hashizume Y, Yoshida M. : Multifaceted structural magnetic resonance imaging findings in demented patients with pathologically confirmed TDP-43 proteinopathy. *Neuroradiology* 61: 1333-1339: 2019
  - 4) Tokumaru AM : Think! According to the chief complaint and with the Neuroradiologists' Birds Eye' Brain Nerve 70:1321-1329:2018
  - 5) Ishibashi K, Sakurai K, Shimoji K, et al. Altered functional connectivity of the default mode network by glucose loading in young healthy participant. *BMC Neurosci.* 31;19(1):33.2018
  - 6) 徳丸阿耶 特集1 認知症の画像診断 ~ルーチン検査から最新の画像検査まで~ 嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年期認知症 *Rad Fan*17: 46-50.2019
  - 7) 齊藤祐子、徳丸阿耶 .前頭側頭葉変性症と関連疾患 嗜銀顆粒性認知症 *老年精神医学雑誌* 30 : 114~1120 . 2019
  - 8) 徳丸阿耶 特集「これだけ知っておけば大丈夫！な認知症画像診断」認知症は画像診断名ではない、どう筋道を立てるか・臨床画像35 :1223-1234.2019
  - 9) 徳丸阿耶 高齢者タウオパチー：これだけは知っておきたい 臨床画像35 : 1271-1280.2019
  - 10) 飯島健 徳丸阿耶 動脈硬化の診断 F.MRI(脳・脳血管)日本医師会雑誌第148巻・特別号(2) 動脈硬化診療のすべて 148 : 192-195.2019
  - 11) 徳丸阿耶、亀山征史、下地啓五ら、2.認知症が疑われる患者での画像選択 日獨医報「特集:画像検査の賢い選択 検査A and/or 検査B」63 : 14-49 2019
  - 12) 徳丸阿耶 村山繁雄 櫻井圭太 大脳皮質基底核変性症 画像所見・検査所見 下畑享良(編集) 非定形パーキンソンズ△p139-146 2019
2. 学会発表、講演等
- 1) 佐々木舞、徳丸阿耶、山下典生ら 大都市における認知症の有病率および生活実態 - 高島平コホート研究における神経画像解析 2019年度神経放射線学会口演発表(web開催に変更)、島根
  - 2) 徳丸阿耶 教育講演 認知症診断における神経画像の意義 臨床・画像・病理をつなぐー 第34回老年精神医学会 仙台 2019年6月
  - 3) 徳丸阿耶 シンポジウム 白質病変の画像診断 臨床・画像・病理関連の意義 第60回日本神経学会学術大会 大阪 2019年5月
  - 4) 徳丸阿耶 超高齢者における画像診断(中枢神経系)第78回日本医学放射線学会総会 横浜2019年4月
  - 5) 佐々木舞 徳丸阿耶ら 高齢者認知症における扁桃腫大の意義 第48回日本神経放射線学会 久留米2019年2月
  - 6) 櫻井圭太 徳丸阿耶ら JVAC study

- から 大脳皮質基底核変性症の画像所見 第48回日本神経放射線学会 久留米2019年2月
- 7) 徳丸阿耶 認知症の画像診断-臨床・画像・病理を結ぶ-第4回いたばしこころの連絡会 2019年11月 東京
- 8) 徳丸阿耶 認知症の画像診断-臨床・画像・病理を結ぶ- 第16回京阪奈認知症研究会 大阪 2019年9月
- 9) 徳丸阿耶 認知症の画像診断-画像・病理関連の意義 第22回日本臨床脳神経外科学会ランチョンセミナー 岡山 2019年7月
- 10) 徳丸阿耶 神経変性疾患の頭部MRIの最近の話題と課題 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 神経変性疾患領域における基盤的調査
- 研究ワークショップ 2019年7月
- 11) 徳丸阿耶 認知症の画像診断-臨床・画像・病理関連の意義 第15回Sendai Dementia Conderence 2019年7月東京
- 12) 徳丸阿耶 認知症の画像診断 認知症は画像診断名ではない 第25回宮崎RIカンファレンス 2019年1月宮崎
- 2019年度受賞
- \* 2019年度月刊臨床画像優秀編集賞
  - \* 2019年度月刊臨床画像優秀論文賞
  - \* 第24回画像診断MVP賞2019年
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む )  
特記すべき事項はない。

図1：正常対照（NC）のiVAC個別解析

NC（MMSE平均28.9点 視覚評価A）：16例

MMSE30点 70代女性

局在萎縮を認めない。

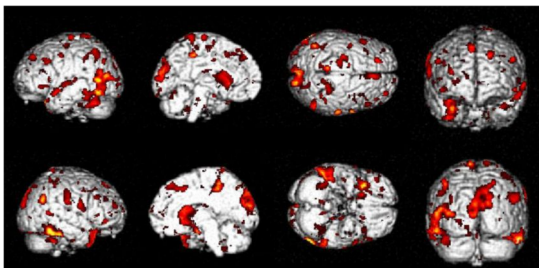


図2：GI（MMSE19~30点 平均21.2点）

のiVAC個別解析：15例

MMSE30点 70代女性

左右差のある内側側頭葉萎縮を認める

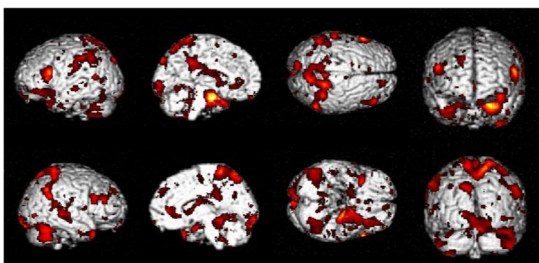


図3；GII（MMSE 20~29点 平均22.5点）6例

MMSE29点 80代女性

内側側頭葉萎縮に加え、全脳に広範に萎縮を認める。

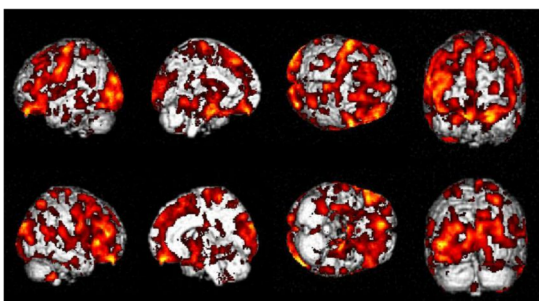


図4：NCとGIとのVBM解析

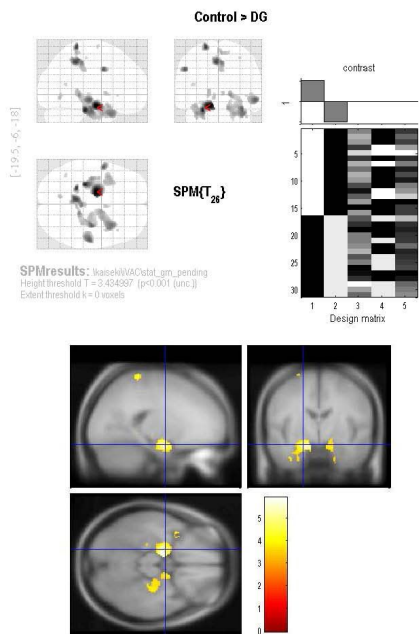
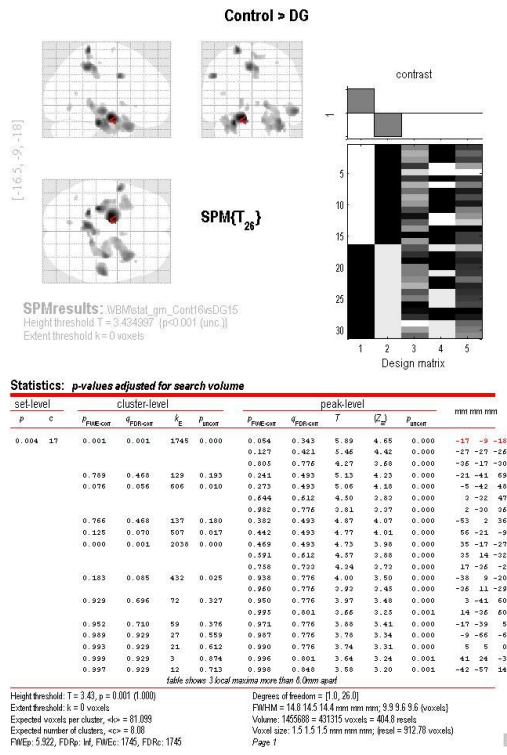
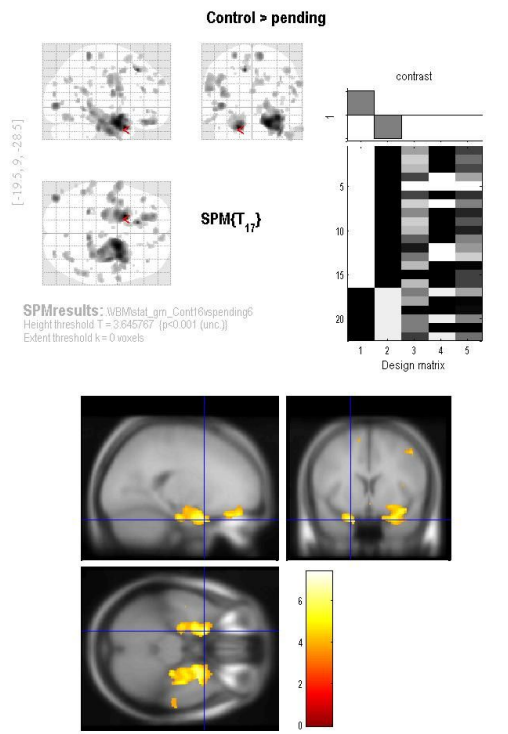
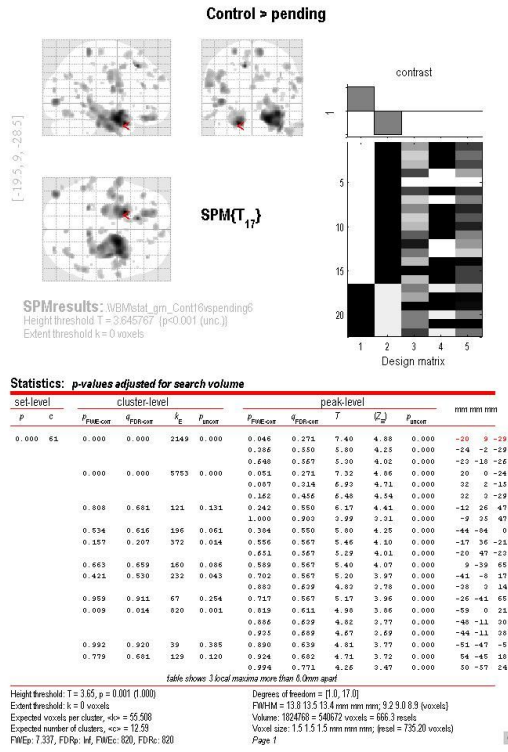
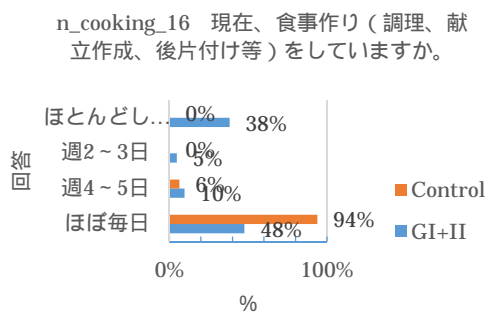
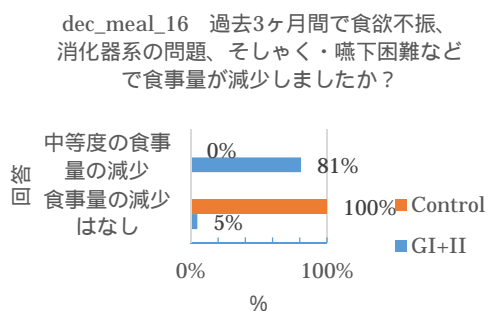
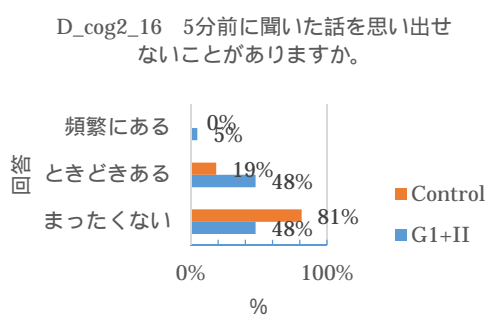
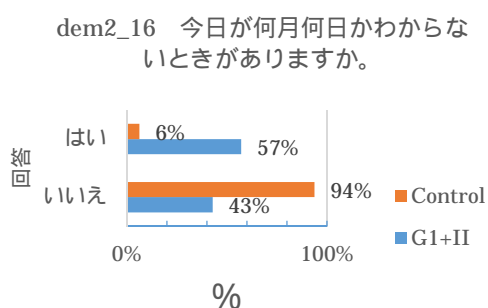




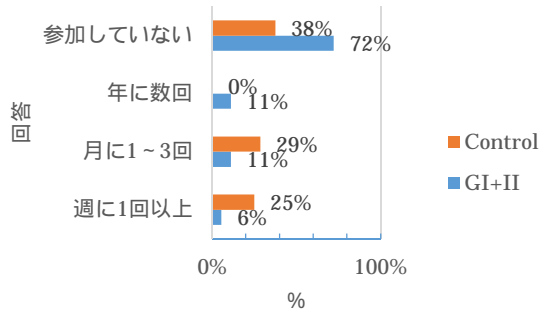
図5 : NCとGIIとのVBM解析



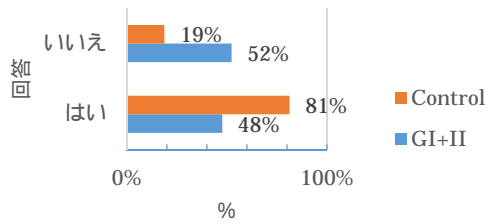
グラフ 1 : NCとGI+II:生活実態調査との関連



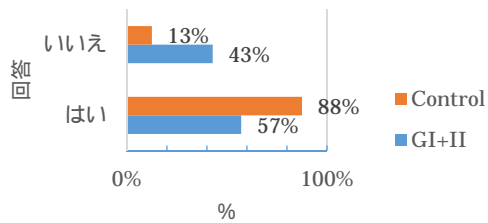
comact9\_16 次のような会・グループ等にどの  
 くらいの頻度で参加していますか。(趣味・学  
 習・教養のグループやサークル)



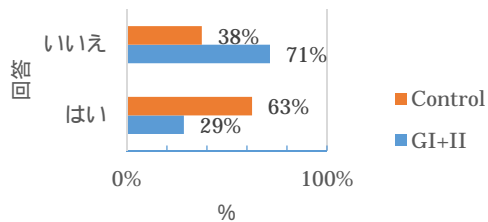
JST03\_16 ビデオやDVDプレイヤーの操  
 作ができますか



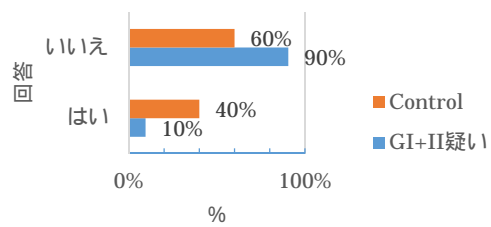
JST08\_16 教育・教養番組を視聴してい  
 ますか？



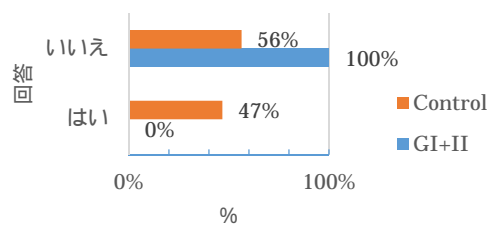
JST13\_16 地域のお祭や行事などに参加  
 していますか？



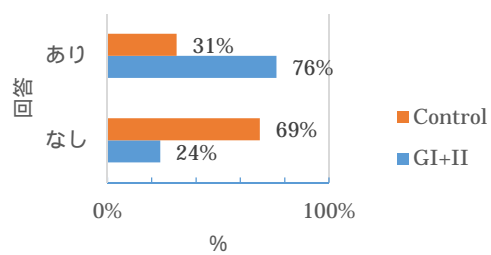
JST14\_16 町内会・自治会で活動していますか



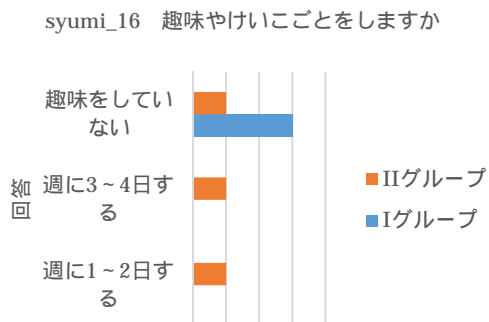
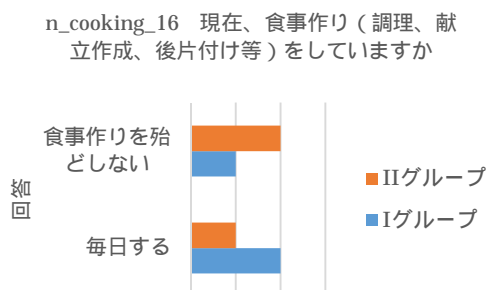
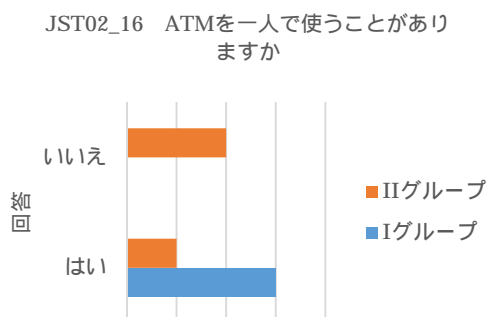
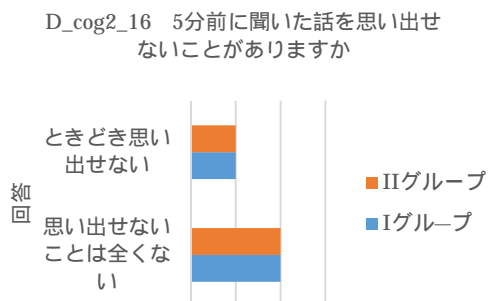
JST16\_16 奉仕活動やボランティア活動をしていますか



HBP\_16 高血圧\_有無



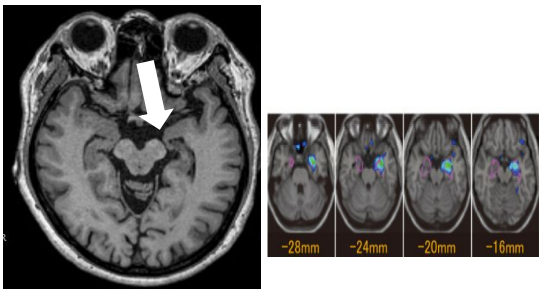
グラフ2: GIとGIIでは、生活実態調査との連関に差があるか(85歳以上、MMSE20点以下を除外して検討)



comact10\_16 次のような会・グループ等にどのくらいの頻度で参加していますか。  
 (スポーツ関係のグループやクラブ)

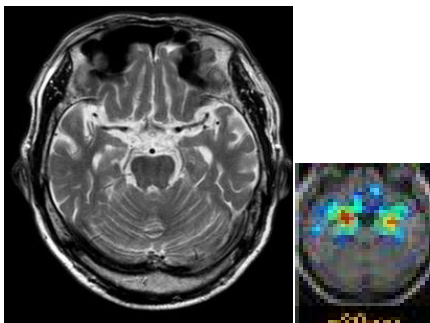


症例検討1 : GI 70代女性 MMSE=30



70代女性、MMSE=30点であるが、形態的には左優位に扁桃から嗅内野、迂回回近傍萎縮が示唆され、アルツハイマー病早期鑑別は必須だが、嗜銀顆粒性認知症の形態変化の可能性もある。他のmodalityを併せた検討での、病態解明によって、社会的支援をどのように構築すべきかが見えてくるのではないか。

症例検討2 : G0:70代男性 MMSE=23



MMSEは23点と保たれているが右優位に側頭極から扁桃、海馬腹側萎縮があり、嗜銀顆粒性認知症を含めた非アルツハイマー病鑑別を要す。