

令和2年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部 内科学講座 内科学第三

氏名 長井 篤

1. 研究テーマ

脳卒中と認知症の危険因子および予知・予防に関する研究

2. 研究者氏名

長井 篤、三瀧真悟、安部哲史、濱田智津子、稲垣諭史、金井由貴枝、加藤芳恵、
小野田慶一、谷戸正樹、石田 学

3. 研究概要

背景

これまで脳ドックデータを使用して、脳卒中や認知症の危険因子の解析を行ってきた。アルツハイマー病（AD）は進行性の神経変性疾患で、認知症の原因疾患として最も多いが、近年その発症や進展に動脈硬化が密接に関与することがわかってきた。認知機能低下を防ぐためには、脳血管リスクとの関連性を明らかにしていくことが重

要である。

また、認知機能障害が進行する前段階として軽度認知機能障害（mild cognitive impairment：MCI）のステージがあるが、進行抑制の介入を行うためには、より早期の MCI の時点で進行するかどうかを判定できることが重要と考え、我々は認知症の予知が可能な MRI による測定システムを開発した（論文 4）。このシステムは生存分析と深層学習を組み合わせて、認知機能障害に影響を及ぼす脳萎縮部位のパターンについて検討し、健常者及び MCI が AD に進行する時期とその時点での確率を予測するものである。

4. 研究テーマ 1：脈圧と認知機能の関連

方法

脈圧は収縮期血圧と拡張期血圧の差である。脈圧は動脈硬化や心血管系の異常に影響することが報告されている。一方で脈圧は特に高齢者においてアルツハイマー型認知症への進展リスクと関わりがあるといわれる。しかし脈圧が健常成人での認知機能と関連するかは議論のあるところである。我々は健常者における高脈圧は無症候性脳虚血病変ではなく、直接的に認知機能低下に影響しているという仮説をたて、脈圧と認知機能の関連について、11 年間にわたる脳ドック健診データを傾向スコアマッチング分析を用いて脈圧と認知機能検査を調べた。

結果

脈圧を 65mmHg 未満と以上のグループに 2 群として分析を行った。結果として、マッチング後の分析で、岡部テスト（特に、mental control と digit span）で脈圧が高いグループでは優位に低値となり、Kohs テストでは点数が低い傾向が見られた。

表1.脈圧の高低と認知機能テストの関連

	Before Matching			After Matching		
	Pulse pressure(mmHg)		P value	Pulse pressure(mmHg)		P value
	Lower(<65)	Higher(\geq 65)		Lower(<65)	Higher(\geq 65)	
Okabe's test (shortened WAIS-R)	45.3(7.1)	42.7(7.5)	<0.001	44.3(7.1)	42.7(7.5)	0.002
information	16.3(2.7)	15.9(2.8)	0.005	16.2(2.8)	15.9(2.7)	0.120
mental control	12.2(3.8)	11.0(4.1)	<0.001	11.9(3.8)	11.1(4.1)	0.002
Digit span	9.1(1.3)	8.8(1.5)	<0.001	9.0(1.4)	8.8(1.5)	0.017
Assoc. Learning	7.6(3.1)	7.0(3.1)	<0.001	7.1(3.0)	7.0(3.1)	0.503
Kohs' test	103.0(18.3)	94.7(18.1)	<0.001	97.9(18.0)	95.0(18.1)	0.019
FAB	16.1(1.5)	15.6(1.5)	<0.001	15.8(1.5)	15.7(1.5)	0.182
SDS	34.8(7.5)	33.8(7.7)	0.014	34.4(7.9)	33.8(7.7)	0.256
Apathy scale	11.2(5.7)	11.2(5.7)	0.995	10.9(5.4)	11.2(5.7)	0.469

考察

本研究で、われわれは、高脈圧群では低脈圧群と比べて、岡部テスト、Kohs 立方体テストの成績が低値であることを示した。脈圧群間で FAB, SDS, やる気スコア、無症候性脳虚血病変の有無では統計学的有意差を認めなかった。これらの結果は、健康者における高脈圧は無症候性脳虚血病変ではなく直接的に認知機能低下に影響しているという仮説を支持するものである。しかしながら、本研究は横断的研究であり脈圧が将来的な認知症や虚血性脳病変と関連するかどうかを調査するには縦断的研究が必要であることが課題としてあげられ、さらなる研究の発展が必要と思われた。

5. 研究テーマ 2：人工知能を用いた認知症進行予知の試み

方法

前年度に構築した、アルツハイマー病(AD)に特有な脳萎縮部位のパターンを人工知能に学習させることで、健常者及びMCIがADに進行する時期とその時点での確率を予測する、深層生存分析(Deep Survival Analysis, DSA)を用いて、ヘルスサイエンスセンター島根にて脳ドックを受検した被験者のMRI T1強調画像を解析し、DSAの精度を検証するためのフォローアップ研究の対象者の抽出を試みた。

2015年から2018年にかけてヘルスサイエンスセンター島根にて脳ドックを受検した438名の被検者を対象として、MRIの判定結果について「異常なし」をNormal、「経過観察」、「軽度異常(ほぼ異常なし)」、「要精査」をMild Abnormality、「再検査」、「要治療」、「治療継続」をAbnormalityと分類した。

上記対象者のMRI T1強調画像を抽出し、VBM支援ソフトウェアBrain Anatomical Analysis using Diffeomorphic Deformation(BAAD)を用いて解剖学的アトラスに基づいた関心領域(ROI)ごとの灰白質体積を算出し、MRI画像の公開データベースであるIXIの健常症例と比較し、脳の萎縮の程度を表すZ値を各ROIについて算出した。算出されたZ値をDSAに入力し、撮像時点から1年ごとに11年後までの各時点でのADへの移行確率を算出した。

結果

対象症例の特徴を表 2 に示す。DSA によって予測された 3 年後の AD 発症確率と

表2.対象症例のプロファイル

Class	Normal	Mild Abnormality	Abnormality
N	130	291	17
Age	52.3 ± 11.6	67.5 ± 10.8	64.2 ± 15.3
Sex (Male : Female)	72:58	170:121	12:5
Okabe	48.8 ± 6.8	45.5 ± 7.2	46.7 ± 7.3
FAB	17.1 ± 1.1	16.3 ± 1.5	16.4 ± 1.8

年齢、海馬の萎縮の程度、岡部式簡易的評価尺度、Frontal Assessment Battery(FAB:

前頭葉機能)との関連について図 1 に示す。

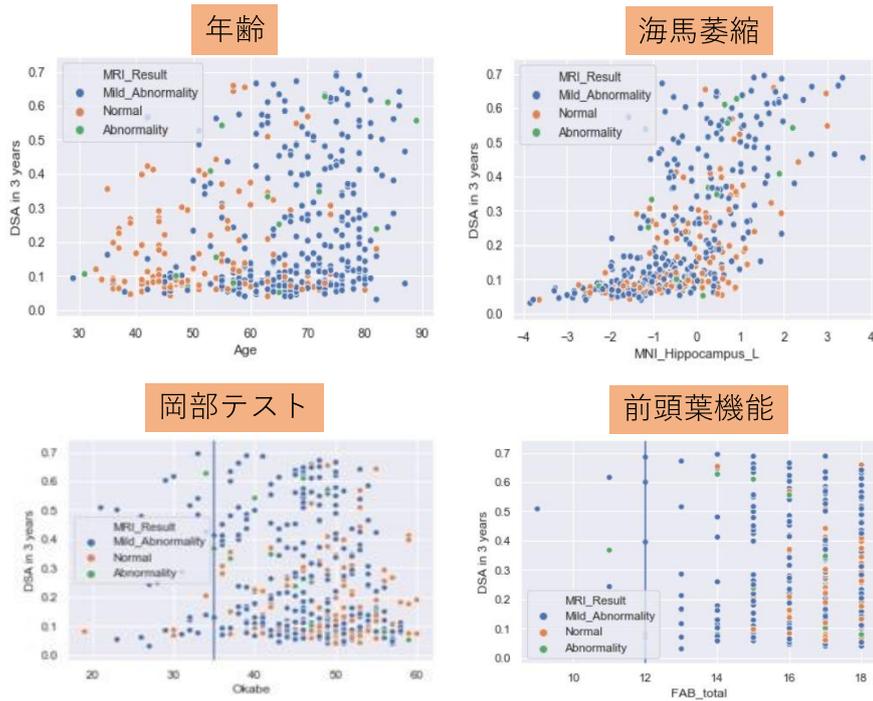


図1 DSAと年齢、海馬の萎縮の程度、認知機能、前頭葉機能との関連

考察

年齢が高くなるにつれて DSA も高い値を示す傾向が見られた。海馬の萎縮が強くなるほど DSA も高い値を示すが、萎縮がさほど強くない($-1 < Z$ 値 < 2)場合にも高い値を示しており、このような被検者についてはフォローアップの対象とし、経過を観察すべきと考えられた。岡部式簡易的評価尺度については正常範囲内(35 点以上)であっても DSA が高い値を示しており、DSA の推論が外れているのか、それとも将来的には認知機能が低下してくるのか、追跡して検証する必要があると考えられる。FAB については前頭葉機能の評価であり、DSA は前頭葉の萎縮については重視していないため、両者の関連は低いと考えられる。

今後は、海馬の萎縮が弱いながら DSA が高い被検者、認知機能は正常範囲内だが

DSA が高い被検者についてフォローアップ研究において経過観察を実施し、DSA の性能を検証することが課題と考えられる。

学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）の発表状況

【論文】

- 1) Zheng H, Onoda K, Nagai A, Yamaguchi S : Reduced dynamic complexity of BOLD signals differentiates mild cognitive impairment from normal aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 2020
- 2) Maniwa K, Yano S, Sheikh AM, Onoda K, Mitaki S, Isomura M, Mishima S, Yamaguchi S, Nabika T, Nagai A : Association between cystatin C gene polymorphism and the prevalence of white matter lesion in elderly healthy subjects. *Scientific Reports*, 2020
- 3) Nagai A : Relationship of cystatin C with the pathophysiology of CNS diseases. *Shimane Journal of Medical Science*, 37 : 1-11, 2020
- 4) Nakagawa T, Ishida M, Naito J, Nagai A, Yamaguchi S, Onoda K : Prediction of conversion to Alzheimer's disease using deep survival analysis of MRI images. *Brain Communications*, 2020
- 5) Hara K, Sano I, Nagai A, Tanito M : Comparisons of optic nerve head morphology parameters between the presence and absence of silent brain infarctions, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2020
- 6) Garu A, Shiota Y, Shibly AZ, Sheikh AM, Yano S, Araki T, Zhou X, Azad AK, Nagai A : Age-Dependent Analysis of the Effects of Pueraria Decoction on Autonomic Nerve Activities using Head-Up Tilt Test. *Journal of Clinical Trials*, 11 : 1-7, 2021
- 7) 三瀧真悟 : 脳卒中 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019 対応]. *medicina 増刊号*, 57 : 238-241, 2020
- 8) 佐藤美紀子, 原 祥子, 加藤真紀, 小林祥泰 : 脳卒中療養手帳を活用したセルフモニタリングの効果と課題 パイロットスタディ. *日本ニューロサイエンス看護学会誌*, 6 : 53-64, 2020
- 9) 永山富子, 中山拓弥, 佐藤健士郎, 梁 成勲, 山口修平, 永山正雄 : 早期アルツハイマー病患者における側頭葉内側部の萎縮度とリバーミード行動記憶検査の得点との相関について-ミニメンタルテストと比較して-. *認知神経科学*, 22 : 98-104, 2021

【学会】

- 1) 三瀧真悟：脳ドック受診者におけるサルコペニアと認知情動機能障害との関連. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020. 9. 1
- 2) 黒田陽子, 安部孝文, 武田美輪子, 並河 徹, 長井 篤：中山間地の高齢者における井戸端会議的交流と意欲低下の関係. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020. 11. 26
- 3) 長井 篤：血管性認知症の最新情報. 第 35 回日本老年精神医学会, 米子, 2020. 12. 22
- 4) 三瀧真悟, 長井 篤, 山口修平：無症候性脳病変の意義とその管理. 第 46 回日本脳卒中学会総会学術集会, 福岡, 2021. 3. 11

【講演】

- 1) 石田 学：脳 MRI と人工知能を用いた認知症バイオマーカーの開発. 認知症診療の近未来を考える会, オンライン開催, 2021. 3. 25