

令和4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、石田 学、高村真広、安部哲史、水原 亮、金井由貴枝、岩佐憲一、
有竹洵、朝山康祐、加藤芳恵、小野田慶一、谷戸正樹、三瀧真悟

3. 研究概要

背景

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。2025年には65歳以上の高齢者の5人に1人が認知症に罹患すると推定される認知症の時代が到来しつつあるが、アミロイド β が脳に沈着することで脳萎縮が進行するアルツハイマー病（AD）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。

脳血管リスクと認知機能の関連性を明らかにしていくことは認知症のリスク軽減にも益々重要な位置付けを占めてくると思われる。そして、認知症に関連する因子を低減することが、予防にもつながっていく事が推測されるため、脳ドック事業を通じて認知症予防を推進していきたい。ヘルスサイエンスセンター島根と共同で事業を進めながら、複数のプロジェクトが進行しているが、昨年度の主な業績について報告を行う。

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）のステージがあり、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、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。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。今後、このシステムを実際の脳ドック受検者で検証し、より有用性を増すべく改良を加えていく必要がある。

4. 研究テーマ 1：脈圧と認知機能との関連について

方法

Propensity matching を用いて脈圧と認知機能の関連を評価した。2004 年 4 月から

2015年7月までに脳ドックを受診した日本人2546人を対象とした。安静15分後に座位で上腕において血圧測定を行った。認知機能検査として岡部テスト、Kohs立方体テスト、前頭葉機能検査（FAB）、self-rating depression scale（SDS）、やる気スコアを施行した。無症候性脳虚血病変はMRIで評価した。脈圧は65mmHgをcut offとして二群に分類し、傾向スコアを用いて各群から433名（平均年齢60.8歳）ずつ抽出しマッチングした。（表1）。

表1. 参加者の背景データ

	Apathy	Non-apathy	Statistics [※]
n	18	18	-
Age	63.7 (3.0)	64.8 (3.0)	0.276
Sex (female)	7	9	0.738
Education (years)	12.2 (2.0)	13.4 (2.9)	0.148
Mini-mental state Examination	28.3 (1.7)	28.9 (1.4)	0.302
Frontal Assessment Battery	15.9 (1.8)	16.4 (1.3)	0.309
Kohs Block Design Test	99.1 (19.9)	105 (13.9)	0.277
Apathy scale	19.2 (2.1)	2.6 (1.7)	<0.001
Self-rating depression scale	38.6 (5.0)	28.2 (5.1)	<0.001

※p-value

結果

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有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。脈圧群間で無症候性脳病変の有無に有意差はなかった。さらに脈圧と認知機能の関連が収縮期血圧に媒介された可能性も検討したが、脈圧の直接的な効果であることが示された。本研究は、高脈圧は認知機能低下と関連しており、その関連は収縮期血圧に媒介されず、無症候性脳病変とも関連しないことを示した。

考察

本研究の意義は、①中年期の高脈圧が認知機能低下に関連することを示したことである。脈圧と認知機能の関連性に関しては相反する結果が示されていたが、その要因の一つは研究対象の年齢にあると考えられ、高齢者でみられるものとは異なった意義を有していることが確認された。②脈圧と無症候性脳病変には関連性がなく、脳虚血病変とは別の機序で脈圧が認知機能に影響している可能性を示したことである。その機序の一つとしてアミロイド β 排泄への影響が考えられた。

5. 研究テーマ 2：人工知能を用いた認知症進行予知の検証

方法

本研究で開発・検証を行ってきたアルツハイマー病発症時期を予測する深層生存分析モデル(DSA)は、学習に用いた症例の最小年齢が 55 歳であるため、55 歳未満に対しては適用できないという制限がある。一方で 40 歳代の脳ドック受検者も増加しているため、55 歳未満の若年層を対象とした脳の検査の需要が想定される。加齢は脳の構造や機能に変化をもたらすが、加齢による脳への影響を評価する指標として脳画像から脳の年齢を予測する研究が近年増加している。本邦では滋賀医科大学神経難病研究センターで開発された脳年齢予測プログラムが脳 MRI 画像解析ソフトウェア

BAAD version 5 に実装されている。そこで同プログラムを用いて 2015 年 1 月から 2021 年 9 月までに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延べ 1,228 名(62.3±12.8 歳、男:女=701:527)の 3D-T1 強調画像を対象に脳年齢を予測し、脳年齢と既往症及び検診結果との相関について検討した。

結果

脳年齢予測プログラムによって脳年齢を予測したところ、実年齢との相関係数 R は 0.98、平均絶対誤差(Mean Absolute Error、MAE)は 1.86 歳と非常に高い予測精度であった (図 1)。

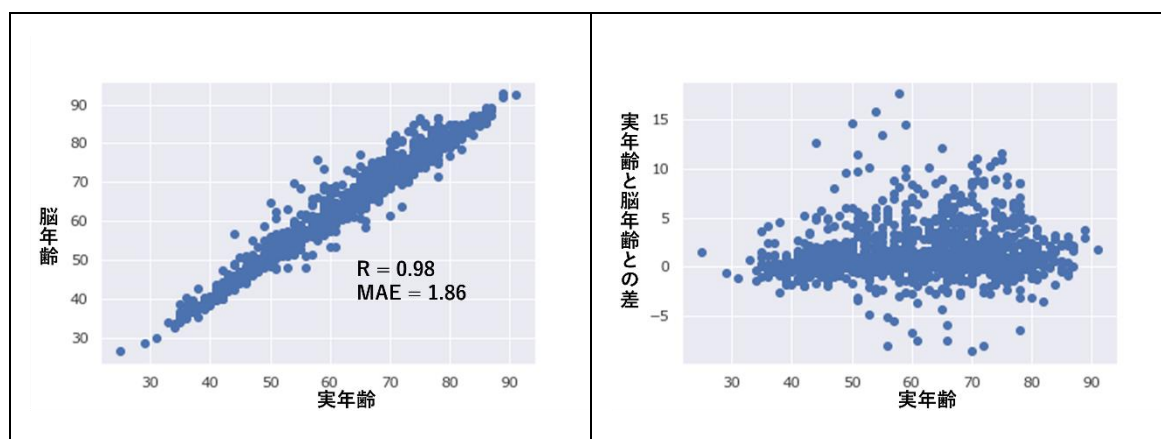


図 1 脳年齢と実年齢との相関

次に算出された予測脳年齢から実年齢を引いた差と疾患歴や生活習慣との関連について検討した (表 2)。

既往症との関連では高血圧、糖尿病、心疾患、脳卒中との間で有意な相関が見られたが、高脂血症、頭部外傷、精神疾患、パーキンソン病との間には有意な相関は見られなかった。

生活習慣との関連では飲酒との間に有意な相関が見られたが、喫煙及び運動習慣とは有意な相関が見られなかった。健診検査結果との関連では BMI、HbA1c、尿酸値では有意な相関が見られた。神経心理学的検査との関連については MMSE、HDS-R、SDS で有意な相関が見られたが、Kohs、FAB とは有意な相関が見られなかった。

表 2. 脳年齢と実年齢との差と疾患歴及び脳ドック健診結果との相関

項目名	相関係数	項目名	相関係数
高血圧既往	0.145**	運動習慣	0.024
高血圧罹病期間	0.122**	睡眠時無呼吸	0.155**
糖尿病既往	0.095**	教育年数	0.043
高脂血症既往	-0.031	BMI	0.067**
心疾患既往	0.094**	HbA1c	0.117**
脳卒中既往	0.067*	尿酸値	0.176**
頭部外傷既往	0.005	MMSE	-0.004**
精神疾患既往	0.052	HDS-R	-0.330**
パーキンソン病	-0.002	Kohs	-0.025
飲酒習慣	0.182**	SDS	-0.058**
喫煙習慣	0.043	FAB	-0.085

**：相関係数は 1%水準で有意

*：相関係数は 5%水準で有意

考察

脳年齢予測プログラムは加齢に伴う脳の構造変化から実年齢を高精度に予測することができた。一方で、高血圧や糖尿病、HbA1c、尿酸値、BMI、飲酒等の生活習

慣病及びそのリスク因子とも有意に相関することが示唆された。MMSE や HDS-R 等の認知機能検査結果とも有意な相関が見られたが、FAB 等の前頭機能を評価する検査とは有意な相関がみられなかった。

以上の結果から、脳年齢は加齢に伴う脳の構造変化を正確に予測できるだけでなく、生活習慣によって蓄積された脳への障害の程度を反映することが示唆され、脳ドック受検者に対する生活改善に向けた簡便な指標として有用と考えられる。今後さらに脳年齢の意義や脳萎縮部位との詳細な関連性を検討していく予定である。

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) Mizuhara R, Mitaki S, Takamura M, Abe S, Onoda K, Yamaguchi S, Nagai A: Pulse pressure is associated with cognitive performance in Japanese non-demented population: a cross-sectional study. BMC Neurol 2022, 22:137.

【学会】

- 1) 岩佐憲一, 高村真広, 石田 学, 長井 篤: CADi2 の頭部 MRI 無症候性脳病変予測に対する有用性の検討. 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会[合同開催], 東京, 2022. 11. 25
- 2) 加藤芳恵: 無症候性脳病変と口腔内 Fusobacterium 属種検出との関連性. 第 48 回日本脳卒中学会学術集会, 横浜, 2023. 3. 18
- 3) 石田 学, 高村 真広, 長井 篤: 構造 MRI を用いた認知症発症予測技術の脳ドック被検者への適用. 第 31 回日本脳ドック学会総会, 神奈川, 2022. 6. 24
- 4) 椎野 顕彦, 石田 学: 脳構造 MRI から AI を用いた脳年齢の予測. 第 41 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2022. 11. 25