

軽度認知障害における認知機能低下の加速因子を同定

1. 発表者：岩田 淳（東京大学医学部附属病院 神経内科 講師）
岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経病理学 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 日本人の軽度認知障害において認知機能低下の進行を促進、抑制する因子を特定した。
- ◆ 認知機能の悪化を促進する因子としては、女性であること、そして女性ではさらに軽度の腎機能低下があることが見出された。この傾向は日本人女性においてのみ見られた。一方で教育年数の長い男性では悪化が抑制された。
- ◆ 女性では特に高血圧などの生活習慣病の管理が重要である事が示唆された。

3. 発表概要：

J-ADNI 研究（注 1）では、234 名のものわすれを主体とする軽度認知障害（注 2）の被験者の認知機能を、最長 3 年間追跡しました。そのなかで、認知機能の低下に関与する要素を様々な角度から検討し、性差、教育歴がその進行に対して影響をもつことを見いだしました。女性の軽度認知障害被験者の認知機能は男性に比べて速く悪化しました。教育年数の長い男性の被験者では悪化は緩徐でした。軽度認知障害の背景にはアルツハイマー病以外の疾患も含まれますが、J-ADNI 研究で女性が早く悪化する原因は、アルツハイマー病の方が多く含まれていたためではありませんでした。女性の軽度認知障害の方が悪化し易い要因として、慢性腎臓病（注 3）のグレードが高いことが見出されました。その理由として、長年の高血圧や動脈硬化によって脳の小血管の障害を来すことが、認知機能障害の進行に関係することを想定しました。

4. 発表内容：

J-ADNI 研究では、認知機能を測定する尺度としてミニメンタル検査（MMSE）、アルツハイマー病評価尺度（ADAS-cog）、日常生活での自立度を評価する機能評価質問紙法（FAQ）そして全般的な認知機能と日常生活を評価する臨床認知症評価法（CDR-SOB）を最長で 3 年間追跡し、評価しました。軽度認知障害と診断された 234 名のうち女性はほぼ半数の 118 名でした。男性と女性の平均年齢はそれぞれ 72.8、72.9 歳でほぼ同等でしたが、平均教育年数は 14.1 年、11.9 年と男性の方が上回っていました。それぞれの尺度を 3 年間追跡したところ、全てについて女性の方が早く悪化しました（図 A）。3 年間のうちに認知症レベルに到達した率を算出すると、男性では 44%、女性で 60%と女性の方が高率に認知症へ移行していました（図 B）。軽度認知障害は様々な疾患を背景とします。このため、アルツハイマー病を背景とする軽度認知障害の被験者が多ければ当然進行は早くなります。しかし、脳脊髄液検査やアミロイド PET 検査によって背景にアルツハイマー病があるかを検討した結果では、男性では 62.9%、女性では 69.1%と大きな差が見られませんでした。これらの検査は全ての方で施行できたわけではないため、すべての方で施行できたアルツハイマー病の最も強い遺伝的な危険因子である APOE 遺伝子の多型を評価しました。危険因子 ε 4 保有者の率は、男性で 50.0%、女性で 54.2%と、これについても大きな差はありませんでした。つまり背景にアルツハイマー病があるかどうかではなく、それ以外の要素で女性の方が早く悪化していたことが推定されます。

一方で、教育年数での比較では、全ての評価項目について、16年以上の教育（大学卒業以上）を受けた方の進行が遅いことがわかりました（図 C）。性別で分けて解析したところ、この効果は男性では認められましたが女性では認められませんでした。このことから、教育年数が長いことで男性では認知予備能（注 4）が培われた可能性が示されました。女性で進行が早い原因をさらに追求した結果、慢性腎臓病のグレードが高い方で進行が早いことがわかりました（図 D）。慢性腎臓病の G1（正常）から G5（末期腎不全）までのグレードのうち、J-ADNI 研究の参加者には G1 から G3（中等度低下）までの方が含まれました。このうち、女性で G1 の方は G2（軽度低下）以上の方に比べて進行が遅いことがわかりました。その理由として、女性では G2 以上の方は微小な動脈硬化性の病変、すなわち慢性虚血性変化（注 5）が脳で生じやすく、認知機能の悪化に拍車をかけている可能性が推測されました。一方で、北米の ADNI 研究データを利用した解析では同様の結果は得られませんでした。本研究の結果からは、日本人では高血圧や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の改善が軽度認知障害から認知症への移行（注 6）の抑制に重要であり、その効果は特に女性に顕著であると考えられます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Alzheimer's and Dementia: Translational Research & Clinical Interventions

論文タイトル：Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) study

著者：Atsushi Iwata, Takeshi Iwatsubo, Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Yutaka Matsuyama, Naoki Tomita, Hiroyuki Arai, Kenji Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Takeshi Ikeuchi, Ryozo Kuwano, Hiroshi Matsuda, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and Japanese ADNI

DOI 番号：10.1016/j.trci.2018.06.008

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻

講師 岩田 淳（いわた あつし）

電話：03-5800-8672（東京大学医学部附属病院 神経内科 医局事務室）

Email：iwata@m.u-tokyo.ac.jp

教授 岩坪 威（いわつぼ たけし）（*）

電話：03-5841-3541（東京大学医学部神経病理学）

Email：iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp

*7月10日のみ18時以降は岩坪が対応しますが、他日時のお問い合わせは岩田にお願いします。

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター（担当：渡部、小岩井）

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

注 1：J-ADNI 研究

J-ADNI 研究は北米の ADNI 研究に習い、2008 年より日本で開始された大規模な研究です。認知機能正常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症と認知機能の低下が進行していく過程を経時的に追跡し、どのような方が認知機能の低下が進行しやすいのかを検討する事を目標としました。全国 38 施設から 537 名の方が参加されました。そのなかで 149 名のアルツハイマー型認知症、234 名の軽度認知障害、154 名の認知機能正常高齢者の方の認知機能や採血データ、脳画像データを最長で 3 年間追跡調査しました。データはバイオサイエンスデータベースセンターにて公開されており、我々もデータをそこから入手しました。

注 2：軽度認知障害

認知機能が同年齢と比較して有意に低下しているにもかかわらず、日常生活では自立した状態を指します。認知症の前段階と考えられていますが、日常生活で援助が必要な認知症とは一線を画します。背景として様々な疾患がある事が知られており、アルツハイマー病などの進行性の疾患が原因の場合は認知症へと進行する危険が高いとされます。逆にそのような進行性の疾患がない場合には認知症へと移行しにくいと考えられています。

注 3：慢性腎臓病

腎機能は血液中のクレアチニンの値と年齢、性別より推定できます。その値を eGFR といいますが、それが 90 以上であれば G1、すなわち正常と評価されます。89 から 60 の間にあれば G2 と評価されますが、これは軽度低下といい、尿検査で異常がなければ通常は問題とはなりません。しかし、60 を下回ると脳卒中や心筋梗塞など関係すると言われていています。腎機能低下の原因としては加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙などが関与しています。

注 4：認知予備能

脳に生じた病理学的な変化に抵抗する認知機能の予備能力のこと。つまり、多少脳が障害されても症状を出さずにいられるための力のこと。

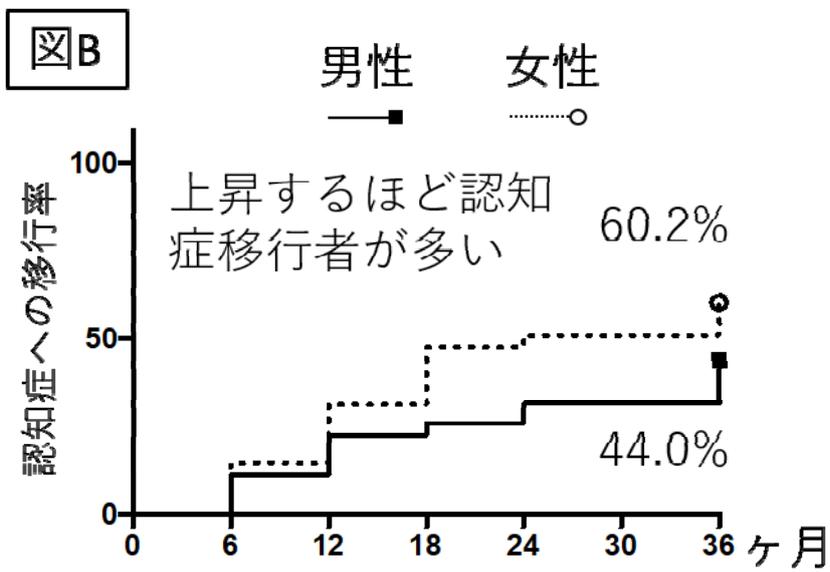
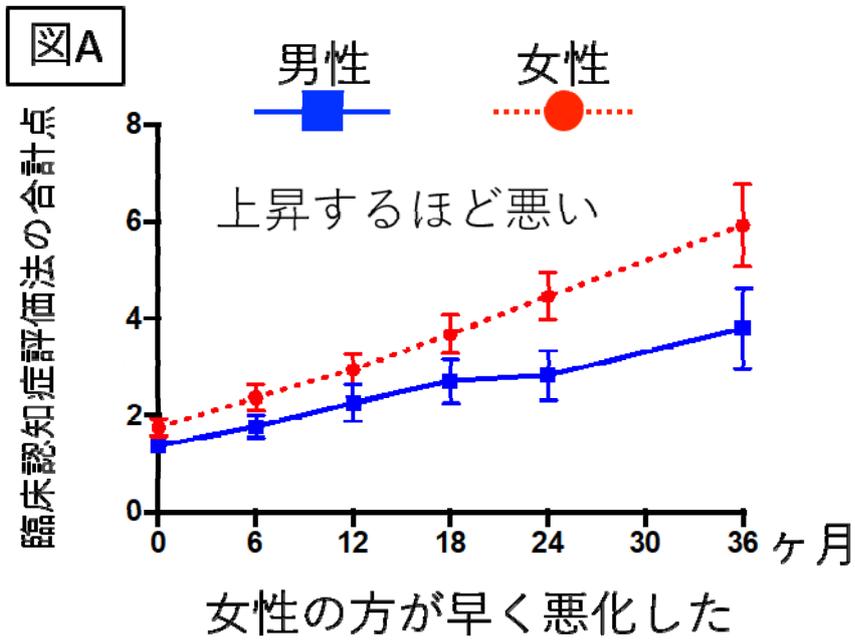
注 5：脳の慢性虚血性変化

脳の非常に細い血管は加齢と共に変質し、小さな血管の閉塞をおこしていきます。これらは最初のうちはほとんど症状を出さず、徐々に蓄積していき、脳の MRI を撮像するとこれらを信号の異常として捉えることができます。慢性虚血性変化の原因は特殊な疾患を除けば加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙が関与すると言われていていますのでそれらの管理が重要と考えられています。

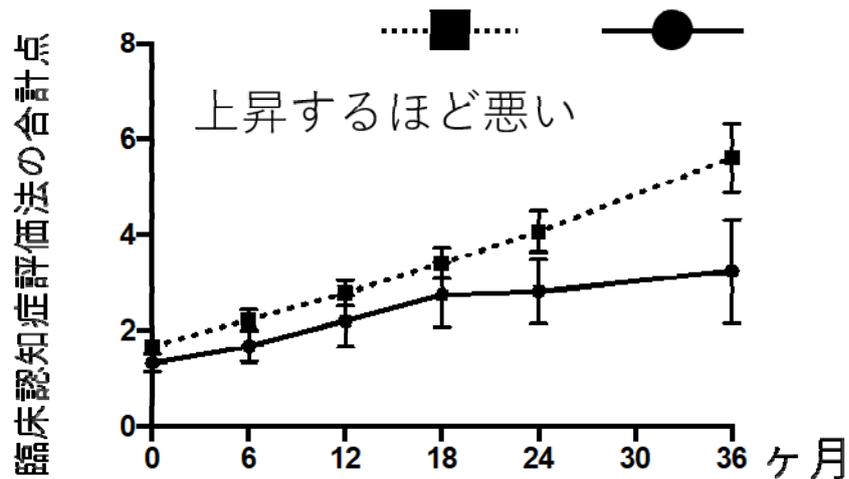
注 6：認知症への移行

軽度認知障害の方は、進行した場合日常生活での自立性が失われ、認知症と診断されることがあります。これを認知症への移行（コンバート）といいます。当然のことながら進行性のアルツハイマー病などが軽度認知障害の背景にある場合は移行する可能性は高くなります。

8. 添付資料：

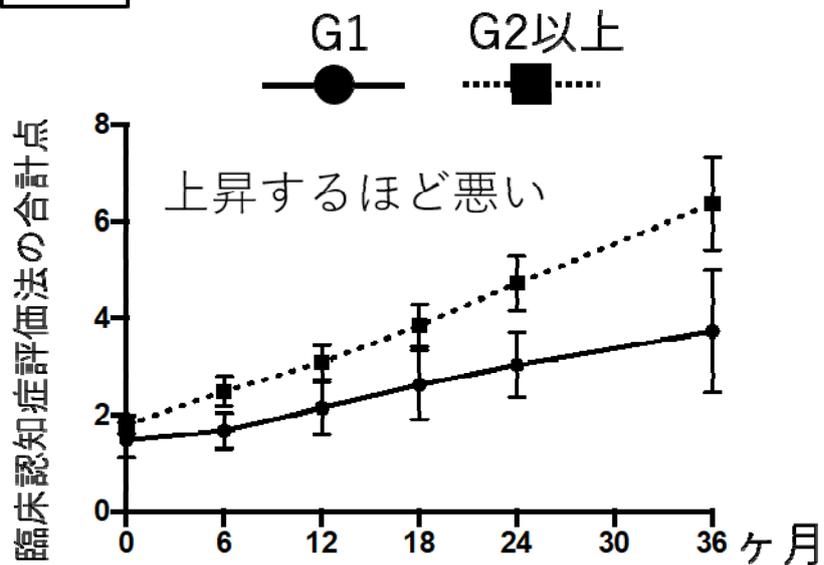


図C 教育年数 0-15年 16年以上



男女併せて検討した場合
教育年数の長い方が悪化は緩徐だった

図D 慢性腎臓病のグレード



女性では慢性腎臓病のグレードが
G2以上の方が早く悪化した