
地域高齢住民における認知機能障害： 脊振・吉野ヶ里研究

Cognitive impairment in community-dwelling older adults: The Sefuri-Yoshinogari Study

聖マリア病院脳血管内科

八尾博史*

はじめに

2017年と2020年の *The Lancet Commissions* の論文により修正可能な12の認知症の危険因子(短い教育歴、高血圧、難聴、喫煙、肥満、うつ、身体活動度低下、糖尿病、社会的孤立、過剰な飲酒、頭部外傷、大気汚染)が示されている¹⁾。この12の因子により認知症の40%が説明可能で、これらを制御することで理論的には認知症の40%は予防が可能であり、認知症は予防する疾患となってきている。認知症の予防という観点からは認知機能評価の主な対象は未だ明らかな認知症の無い例や軽度認知障害(mild cognitive impairment [MCI])、もしくはさらに遡って主観的認知機能低下のみの例、すなわち健常高齢者ということになる。今回、明らかな認知症がなく、日常生活が自立した健常高齢者の認知機能をどのように評価すべきかについて、我々が長年行ってきた地域在住健常高齢者の脳MRI健診のデータにもとづき考察を行なった。

古典的な認知機能スクリーニング検査

これまでに認知機能スクリーニング検査としては、代表的なものとしてミニメンタルテスト(Minimental State Examination [MMSE])がもっとも用いられてきた。MMSEは見当識や注意、計算、言語、即時および遅延再生などを評価する簡易検査であり、5~10分で容易に施行でき、これまでに膨大な文献の裏付けがある²⁾。年齢と教育歴で補正して、MMSEと脳MRI所見との相関をみると、認知症を示唆する

カットオフ値(23/24)でも軽度認知障害(MCI)を示唆するカットオフ値(26/27)においてもMMSEの低得点は海馬の萎縮と強い相関があり、MMSEの低得点とアルツハイマー病との関連が示唆される(図1A)。MMSEは有用な認知機能スクリーニング検査として確立したものであり簡便に施行できるが、健常高齢者では容易に高得点となることが多く、点数の分布はいびつで明らかな天井効果がみとめられる(図1B)。

一方、最近よく用いられるようになっているMontreal Cognitive Assessment (MoCA)の所要時間も10分程度である。MMSEが注意や見当識、言語に重きをおいているのに比べ、MoCAは視空間認識や遂行機能の評価を加え、遅延再生までの時間が延長するよう構成されている。その結果としてMoCAはMMSEと比較してより難易度の高い検査となり、点数の分布は良好になっている。今回、2016~2021年の脊振・吉野ヶ里健診の受診者(509例、平均年齢70.1歳)での検討では、MoCA-J (Japanese version of MoCA)の低得点は海馬の萎縮と相関があり、MMSE同様にアルツハイマー病との関連が示唆される(図2)が、MCIの検出には感度・特異度ともにMMSEよりもMoCAの方が優れているとされている³⁾。

潜在性脳梗塞と遂行機能

海馬が初期に障害されるアルツハイマー病の中核症状は記憶障害であるが、脳血管障害は遂行機能(前頭葉機能)障害を特徴とする。また、認知症の存在

* Hiroshi Yao, M.D.; Department of Cerebrovascular Disease, St. Mary's Hospital

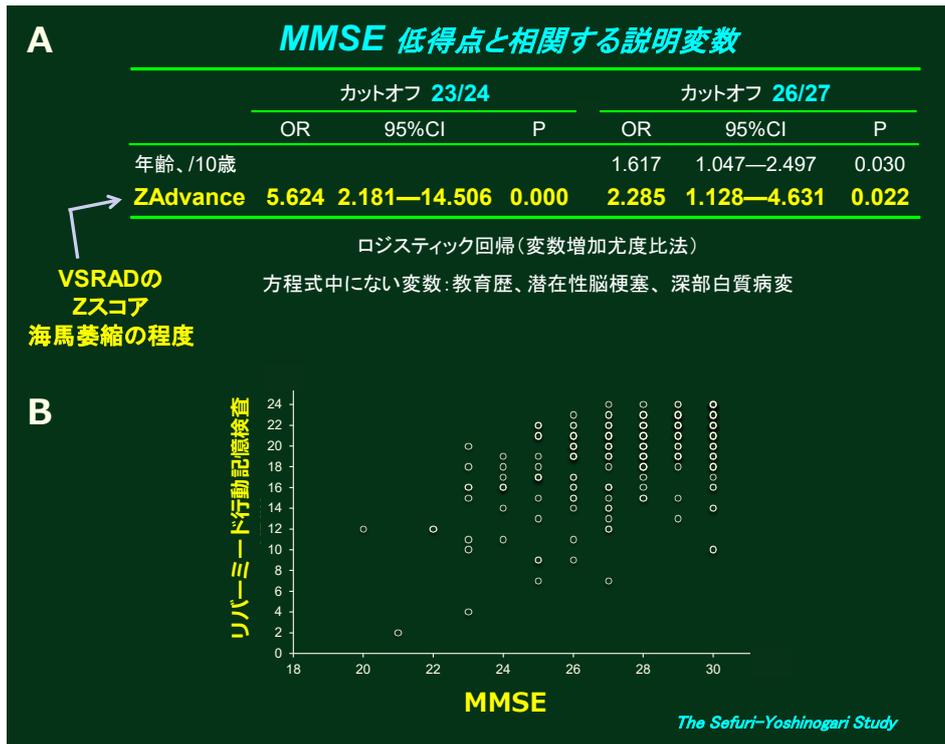


図 1

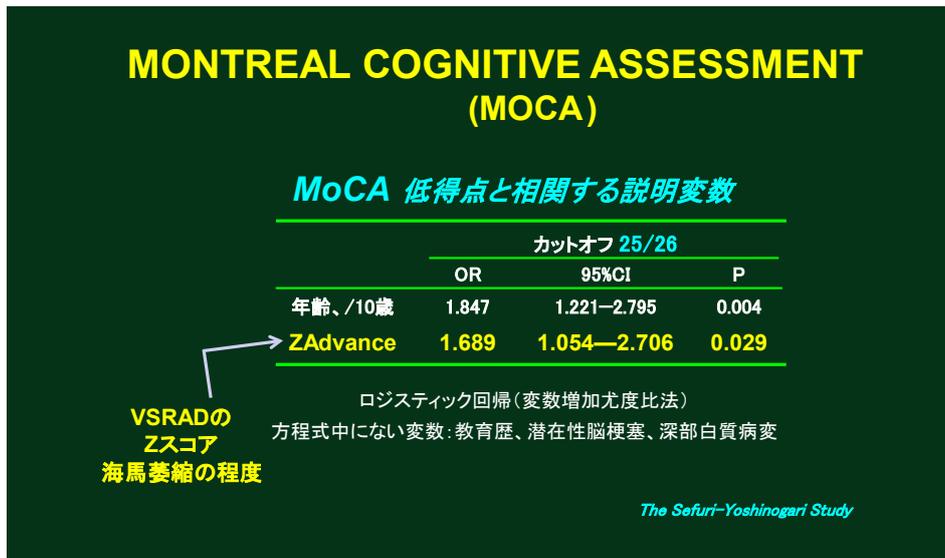


図 2

を診断基準の必要条件とすると、診断の時点で既にかなりの非可逆性脳障害があり、治療可能な時期を逃してしまうことになる。そこで認知症の有無にかかわらず、脳血管障害による認知機能障害はすべて血管性認知障害 (vascular cognitive impairment [VCI]) として扱うことが提唱された⁴⁾。どのような脳血管障害でも認知機能障害があれば VCI であるが、実際は頻度の多い多発性小梗塞と白質病変つまり脳小血管病が予防や治療の標的となる。

我々はこれまでに modified Stroop test (mST) により検出した遂行機能障害に潜在性脳梗塞が関与することを報告した⁵⁻⁷⁾。今回、2010～2021年の脊振・吉野ヶ里健診の受診者 (832例、平均年齢 69.9歳) における潜在性脳梗塞の頻度は 11.5%であった。この集団においても潜在性脳梗塞が遂行機能障害に関与することをみとめ、症候の有無にかかわらず脳血管障害 (脳小血管病) は遂行機能障害を特徴とすることが確認できた (図3)。

**遂行機能障害 (Stroop test の異常) に関連するのは
年齢、潜在性脳梗塞、海馬萎縮であった。**

Stroop	5th quintile 23/22			Cut off 30/29		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age, /10 y	3.334	2.323 — 4.785	0.000	4.267	2.732 — 6.665	0.000
Education	0.910	0.829 — 0.998	0.045			
eGFR, /10 mL/min/m ²	1.139	1.007 — 1.289	0.038			
Silent brain infarction				2.415	1.331 — 4.378	0.004
ZAdvance	1.519	1.026 — 2.249	0.037	1.818	1.129 — 2.928	0.014

The Sefuri-Yoshinogari Study

図 3

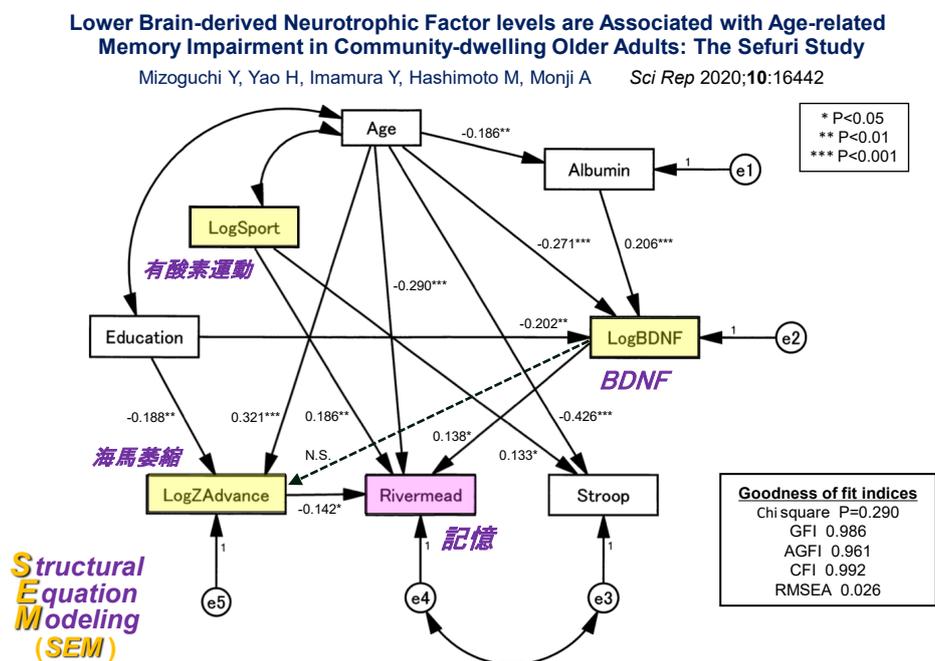


図 4

記憶に関する海馬萎縮とBDNF

認知症の無い健常高齢者における海馬の萎縮はアルツハイマー病の初期状態である可能性があり、海馬の萎縮は記憶障害を引き起こす。また、海馬の萎縮は糖尿病・高血圧・慢性腎臓病・過度の飲酒・短い教育歴・うつ・難聴・不健康な食事・肥満・運動不足など予防的介入が可能な因子とも関連している⁸⁾。アルツハイマー病の初期状態を検出するために、健常高齢者においても記憶の評価は重要であるが、記憶の検査はかなりの時間を要することが一般的で、通常の診療や健診において実施することは困難である。

我々は比較的短時間(所要時間は通常25分とされている)で施行可能なリバーミード行動記憶検査を

用いて、記憶に関連する海馬萎縮と血中 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) に関する検討を行った。リバーミード行動記憶検査は特定の理論的な記憶モデルに固執するものではなく、普通の日常生活で記憶形成に必要とされる事柄を模倣しようとするものである⁹⁾。11の下位検査(姓、名、持ち物、約束、絵、物語、顔写真、道順、用件、見当識、日付)からなり、物語、道順、用件については短期記憶と遅延記憶の両方を含む。構造方程式モデリングを用いた解析の結果から、記憶障害には年齢はもとより、海馬の萎縮、有酸素運動の不足、BDNF低値が関与していた(図4)。

潜在変数としての認知機能障害

(1) 認知機能検査としての二重課題歩行

我々は Timed Up & Go テストで測定した歩行速度は深部白質病変と相関し、1に連続して3を足算しながら行なう Timed Up & Go テスト（二重課題歩行）はリバーミード行動記憶検査（記憶）と相関することを報告した¹⁰⁾。今回、2016～2021年の脊振・吉野ヶ里健診の受診者（509例、平均年齢70.1歳）における集団においても、Timed Up & Go テストで測定した歩行速度は深部白質病変と相関し、二重課題歩行はMoCAの得点と相関があった（図5）。したがって Timed Up & Go テストは主として身体機能や深部白質病変と関連し、二重課題歩行の異常は認知機能低下を反映すると考えられた。

(2) 主観的認知機能低下

健常高齢者に（主観的な）物忘れがある場合、年相応であり、正常範囲としてきた。しかし、認知機能検査が正常でも自覚的物忘れがあるヒトではアルツハイマー病の特徴である海馬の萎縮がみとめられたと報告されている¹¹⁾。このように主観的物忘れはアルツハイマー病の初期によるものが多く、より重視すべきであると考えられるようになってきている。主観的なもの忘れがある健常高齢者を4年以上追跡した調査では、27%が軽度認知障害に、14%が認知症となったと報告されている¹²⁾。

我々も主観的認知機能低下に関する質問票を用い

てロジスティック回帰分析を行なった。その結果、主観的認知機能障害に関与するのは MoCA の低得点、うつに関連する症状（ゆううつ気分と不眠）、アパシーであった（図5）。主観的認知機能障害は二重課題歩行と比較して、認知機能低下（MoCAの低得点）と関連があるという点では一致していた。

(3) 潜在変数としての認知機能障害

加齢や短い教育歴、低い身体活動度、アパシー、海馬の萎縮などにより認知機能が低下し、認知機能が低下すると認知機能検査が低得点となり、二重課題歩行における歩行速度が低下し、主観的認知機能障害も出現する。しかし、認知機能は実際に測定できる観測変数ではなく、直接測定できない潜在変数なので、認知機能低下の原因と結果を表現することは簡単ではない。そこで構造方程式モデリングを用いて、潜在変数としての認知機能を規定するために MoCA、mST、二重課題歩行、主観的認知機能低下を観測変数として用いた（図6）。認知機能低下に関与するのは年齢、海馬萎縮、少ない有酸素運動、アパシーであった。主観的認知機能低下に関与する因子は認知機能低下、アパシー、うつに関連する症状であることも再現性良く示された。有酸素運動により認知機能低下が抑制できる可能性が示されているが、有酸素運動と認知機能の関係については原因と結果の逆転が起り易いという報告もあり、一定の注意が必要と考えられる。

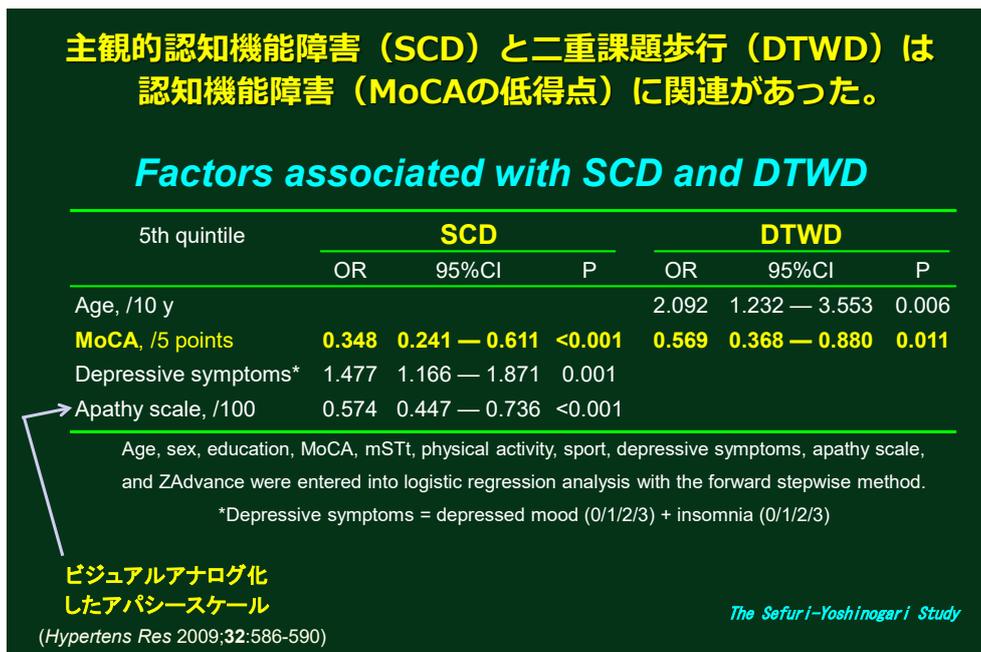


図 5

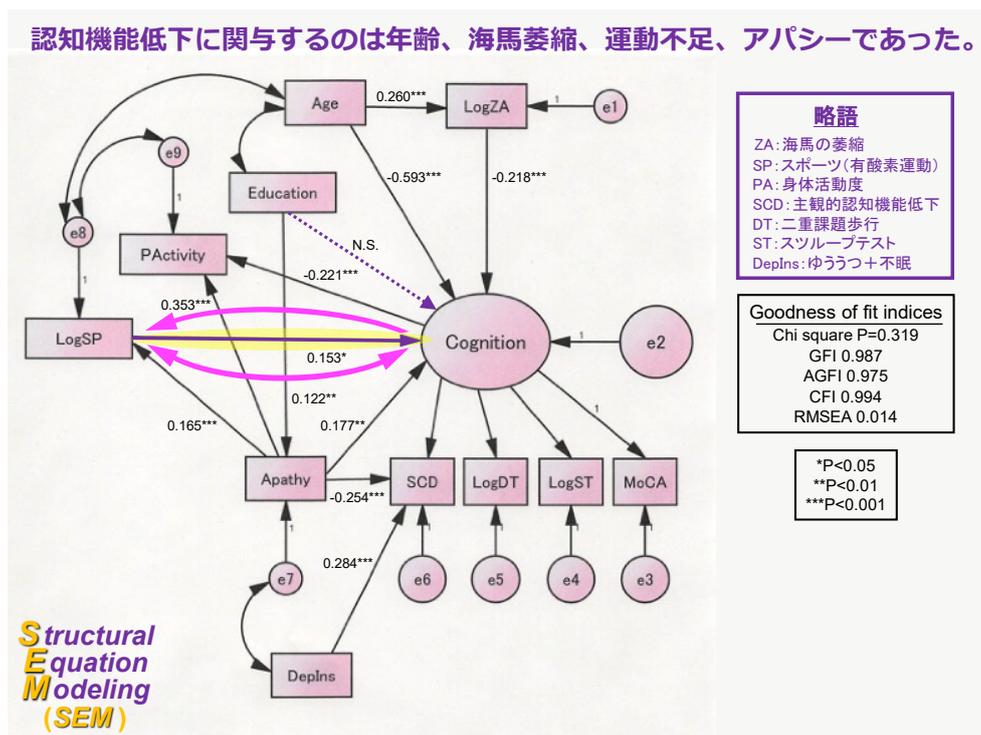


図 6

おわりに

潜在性脳梗塞により遂行機能障害が生じ、これは血管性認知障害 (VCI) の重要な要素であると考えられる。記憶障害に関与するのは年齢、少ない有酸素運動、血中 BDNF 低値と海馬萎縮であった。通常の認知機能検査に加えて、二重課題歩行や主観的認知機能障害を加えて、認知機能を潜在変数として表現することができた。構造方程式モデリングにより潜在変数として表現した認知機能低下に関与するのは、年齢、海馬萎縮、少ない運動習慣 (有酸素運動)、アパシーであった (図6)。

引用文献

- 1) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-446.
- 2) Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Mini-Mental State Examination (MMSE). In Strauss E, Sherman EMS, Spreen O (eds): A compendium of

neuropsychological tests, Oxford University Press, Inc., 2006, pp168-189.

- 3) Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016;50:1039-1052.
- 4) O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- 5) Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:32-37.
- 6) Yao H, Miwa Y, Takashima Y, Yahara K, Hashimoto M, Uchino A, Yuzuriha T, Sasaguri T. Chronic kidney disease and subclinical lacunar infarction are independently associated with frontal

- lobe dysfunction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* 2011;34:1023-1028.
- 7) Yao H, Araki Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M. Chronic Kidney Disease and Silent Brain Infarction Increase the Risk of Vascular Cognitive Impairment in Community-dwelling Elderly Subjects: the Sefuri Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:420-424.
- 8) Yao H, Araki Y, Yamashita F, Sasaki M, Hashimoto M. Hippocampal atrophy associated with dementia risk factors and dementia. In Martin CR, Preedy VR (eds): *The Neuroscience of Dementia, volume 2: Genetics, Neurology, Behavior, and Diet in Dementia*, Academic Press, 2020, pp373-387.
- 9) Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:855-870.
- 10) Hashimoto M, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H. Dual task walking reveals cognitive dysfunction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1770-1775
- 11) van Norden AG, Fick WF, de Laat KF, van Uden IW, van Oudheusden LJ, Tendolkar I, Zwiers MP, de Leeuw FE. Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology* 2008;71:1152-1159.
- 12) Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:439-451.
- この論文は、2022年10月8日（土）第24回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。