



Cognitive dysfunction associates with white matterhyperintensities and subcortical atrophy on magneticresonance imaging of the elderly diabetes mellitus JapaneseElderly Diabetes...

明寄, 太一

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2006-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3665

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003665>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 2 6 】

氏 名・（本 籍） 明 寄 太 一 （ 兵 庫 県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博い第1748号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成18年3月25日

【 学位論文題目 】

Cognitive dysfunction associates with white matter
hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic
resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese
Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)
(高齢者糖尿病では認知機能障害は頭部MRI画像における
深部白質病変と皮質下萎縮に関連する)

審 査 委 員

主 査 教 授 前 田 潔
教 授 春 日 雅 人
教 授 杉 村 和 朗

緒言

日本においても糖尿病の罹患患者は増加している。糖尿病を治療する目的は、血糖をコントロールすることのみではなく、その合併症を予防することである。合併症を予防するための糖尿病コントロールについて種々の研究があるが、高齢者糖尿病での認知機能障害予防という観点からなされた研究は未だない。

糖尿病を有する症例では種々の認知機能が障害されることが知られており、近年の研究では認知症の大きな割合を占めるアルツハイマー型認知症や脳血管性認知症を増加させることが知られるようになった。しかし、糖尿病に関わる因子については不明な点も多く検討すべき点も多い。

そこで、我々は糖尿病に関わる様々な因子を評価し、認知機能検査や MRI 画像による脳の形態的変化を評価に加え、それらの相関を検討する研究を行った。

方法

対象：2001 年より開始された前向き介入研究 J-EDIT (Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial) に参加している、糖尿病 ($\text{HbA1c} \geq 7.0\%$) を有する 65 歳以上の高齢者 1173 名の対象者のうち、サブグループ研究への参加に同意の得られた 95 名にて検討を行った。除外基準として、明らかな認知症を有する症例、コミュニケーション能力（視力や聴力、会話）に問題のある症例、ADL が著しく障害されている症例、慢性腎不全や重症心不全、症候性脳梗塞を有する症例とした。認知症の診断は、DSM-IV にて行った。

糖尿病及びその合併症の評価：血液検査により FBS、 HbA1c 、T-Chol、TG、 HDL-C 、IRI（インスリン治療を受けていない症例のみ）を評価した。網膜症については眼科医が評価を行い、0（網膜症なし）、1（網膜内出血/硬性白斑）、2（軟性白斑）、3（網膜内毛細血管異常/静脈径異常）、4（新生血管/硝子体出血）と分類した。腎症については、0（腎症なし）、1（微量アルブミン尿： $30 \leq \text{アルブミン・クレアチニン比} < 300$ ）、2（顕性蛋白尿： $\text{アルブミン・クレアチニン比} \geq 300/\text{尿蛋白} > 30\text{mg/dl}$) と分類した。神経症については、0（神経症なし）、1（アキレス腱反射の消失）、2（神経症状あり）と分類した。心臓合併症については、心電図上の変化や心筋逸脱酵素の上昇等により診断されたものとした。

MRI の評価方法：1.5T の MRI 機を用い、スライス厚 7mm、gap 1.4mm で AC-PC line に平行に撮影を行った。深部白質病変（以下 WMH）については、部位・大きさ・個数を評価した。大きさについては 3 つのカテゴリー（ $< 3\text{mm}$ 、 $3 \sim 10\text{mm}$ 、 $> 10\text{mm}$ ）に分類し、それぞれのカテゴリーの直径を 2mm、6mm、12mm と近似し体積を積算した。脳室周囲高信号域（PVH）については、左右の前角・側壁・後角について脳室辺縁から距離により 5 段階に分類した。皮質下萎縮については、図に示すような距離の比により算出した。

認知機能の評価：数種類の神経心理検査を用いて評価を行った。Mental process を評価するために、Stroop B と WAIS-R 符号を用いた。言語記憶を評価するために、国立精神神経センターの物語再生及び ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) の単語再生を用

いた。全般的な認知機能検査として、MMSE を用いた。

統計方法：認知機能検査、臨床指標、MRI 画像での形態的変化のそれぞれの相関を検討するため、正準相関解析と回帰分析を用いた。解析する指標は 4 群有り、認知機能検査が 7 項目、臨床指標が 16 項目、WMH が 8 領域、萎縮の指標が 4 つ含まれている。正準相関解析で探索的に検討した後に、回帰分析を行った。

結果

認知機能検査と深部白質病変との相関については、正準相関解析では相関係数 0.64、 $P=0.004$ で PVH 及び視床の病変の悪化と WAIS-R 符号検査と MMSE の点数の低下が相関していた。さらに、回帰分析を行った結果、WAIS-R 符号検査の悪化は視床の病変の悪化と関連しており、MMSE の悪化は頭頂葉の病変の悪化と相関していた。認知機能検査と皮質下萎縮との相関については、正準相関解析では相関係数 0.61、 $P=0.004$ で WAIS-R 符号検査と単語直後遅延再生の悪化が、Evans ratio、Caudate head index、inverse Cella media index の悪化と相関していた。さらに回帰分析では、単語直後再生の悪化が Caudate head index の悪化と相関しており、WAIS-R 符号検査の悪化と inverse Cella media index の悪化が相関していた。認知機能と臨床指標の間には有意な相関は認められなかった。MRI 画像上での変化と臨床指標との間にも有意な相関は認められなかった。

考察

今回の研究では、認知機能、臨床指標、MRI 画像上の形態変化の関連を検討した。深部白質や視床の病変及び皮質下の萎縮が糖尿病患者の認知機能低下に影響を及ぼしていることが示唆されたが、糖尿病の合併症評価も含めた臨床指標と認知機能や MRI 画像上の形態的变化との関連について有意なものは認められなかった。

認知症患者と対照群との間で深部白質病変に差を認めるという研究や認知機能検査と MRI 画像上での変化を検討した研究は報告されているが、臨床指標を同時に検討したものは少ない。本研究では、頭頂葉及び視床の病変が認知機能に影響を及ぼすことが示唆された。近年の脳血流を評価する脳血流シンチや糖の代謝を評価する PET を用いた研究では、アルツハイマー病において頭頂側頭葉で低下し一次感覚運動野や視覚皮質領域では比較的保たれていることが示されている。糖尿病ではアルツハイマー病が増加することが示されていることから、何らかの影響を与えていることが示唆される。

深部白質病変についての病理学的検討がなされているが不明瞭な部分が多い。病理学的に検討した研究では、T2 強調画像での高信号域はミエリン変性、血管周囲腔の拡大、軸索の消失、嚢胞性梗塞、血管壊死などを含むと報告されている。傍脳室高信号域に関しては、深部白質病変での病理変化に加え上衣細胞の変性や上衣細胞下のグリオーシスが認められると報告されている。糖尿病患者を対象に病理学的な検討を行った研究はないが、血管病変の関与が示唆されている。

糖尿病患者における認知機能の低下を軽減するためには、影響を及ぼすと思われる要因の検討が必要である。今回の検討では糖尿病の合併症評価も含めた臨床指標と認知機能やMRI画像上の形態的变化との関連について有意なものは認められなかった。しかし、他の研究では血糖の上昇と認知機能の関係を示すものも報告されていることから、新しいマーカーを含めて更なる検討が必要と思われる。

本研究の limitation として、今回は横断研究であること、糖尿病以外による認知機能障害患者が含まれている可能性があること、萎縮の評価が線分法であること、治療薬剤の影響が考慮されていないこと等が考えられた。今後の更なる検討が必要と思われた。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1745 号	氏 名	明 寄 太 一
論文題目 Title of Dissertation	Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) 高齢者糖尿病では認知機能障害は頭部 MRI 画像における 深部白質病変と皮質下萎縮に関連する		
審査委員 Examiner	主 査 菅 田 潔 Chief Examiner 副 査 杉 村 和 剛 Vice-examiner 副 査 春 日 雅 人 Vice-examiner		
審査終了日	平成 18 年 3 月 15 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

本邦において糖尿病の罹患患者は増加している。糖尿病治療の目的は、血糖をコントロールすることのみではなく、その合併症を予防することである。血管合併症を予防するための糖尿病コントロールについてはこれまで種々の研究があるが、高齢者糖尿病での認知機能障害予防という観点からなされた研究は未だみられない。糖尿病では種々の認知機能が障害されることが知られており、近年の研究では糖尿病は認知症の2大疾患であるアルツハイマー病や血管性痴呆のリスクであることが報告されている。しかし、糖尿病のどのような因子が認知機能障害に影響を及ぼすかについては不明な点が多い。本研究では、合併症や併存疾患等を含めた糖尿病に関わる様々な因子を評価し、MRI 画像による脳の形態の変化及び認知機能検査を評価に加え、それらの相関を検討した。

2001 年より開始された前向き介入研究 J-EDIT (Japanese-Elderly Diabetes Intervention Trial) に参加している糖尿病 ($HbA1c \geq 7.0\%$) を有する 65 歳以上の高齢者 1173 名のうち、本研究への参加に同意の得られた 95 名での検討を行った。除外基準は、認知症を有する症例、種々の検査の遂行にあたり障害のある症例、症候性脳梗塞を有する症例等とした。認知症の診断は DSM-IV にて行った。

糖尿病及びその合併症・併存疾患の評価を行うため、身体所見・血液検査・尿検査・心電図検査を用いた。網膜症は眼科医の診断により分類した。MRI の評価方法として、1.5T の MRI 機を用い、スライス厚 7mm、gap 1.4mm で AC-PC line に平行に撮影を行った。深部白質病変 (以下 WMH) については、部位・大きさ・個数を評価した。病変の最大径により 3 つのカテゴリー (<3mm、3~10mm、>10mm) に分類し、それぞれのカテゴリーの直径を 2mm、6mm、12mm と近似し体積を積算した。脳室周囲高信号域 (以下 PVH) については、左右の前角・側壁・後角について脳室辺縁から距離により 5 段階に分類した。皮質下萎縮については線分法により算出した。認知機能の評価には 5 種類 (MMSE、Stroop、WAIS-R 符号検査、国立精神神経センターの物語再生、Alzheimer's Disease Assessment Scale の単語再生) の神経心理検査を用いて評価を行った。

認知機能検査と深部白質病変との相関については、正準相関解析では相関係数 0.64、 $P=0.004$ で PVH 及び視床の病変の悪化と WAIS-R 符号検査と MMSE の点数の低下が相関していた。回帰分析により、WAIS-R 符号検査の悪化と視床の病変の悪化、及び MMSE の悪化と頭頂葉の病変の悪化において関連が示された。認知機能検査と皮質下萎縮との相関については、正準相関解析では相関係数 0.61、 $P=0.004$ で WAIS-R 符号検査と単語直後遅延再生の悪化が、Evans ratio、Caudate head index、inverse Cella media index の悪化と相関していた。回帰分析では、単語直後再生の悪化と Caudate head index の悪化、及び WAIS-R 符号検査の悪化と inverse Cella media index の悪化について関連が示唆された。認知機能と臨床指標の間には有意な相関は認められなかった。MRI 画像上での変化と臨床指標との間にも有意な相関は認められなかった。

以上より、本研究では高齢者糖尿病の認知機能障害には皮質下の萎縮、頭頂葉及び視床の病変が影響することが示唆された。

本研究は高齢者糖尿病における認知機能障害を増悪させる因子を探るべく行われた研究であるが、高齢者糖尿病を治療する際に注意すべき合併症の一つとして認知機能障害があり、その悪化に MRI 上の頭蓋内変化が影響する点を明らかにしたことについて重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。