
YAHABA Study

–Yahaba Active Aging and Healthy Brain Study–

YAHABA Study

–Yahaba Active Aging and Healthy Brain Study–

岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野／教授

前田 哲也*

はじめに

認知症やParkinson病 (Parkinson's disease, PD)、脳卒中などは脳神経内科領域における代表的な common diseaseである。いずれも介護を要する原因疾病の上位を占め、これから益々高齢化が進むことを考えた際には、何らかの新たな取り組みが必須になるものと予想される。PDでは難病法が2014年、脳卒中基本法は2018年、そして今年、認知症基本法が成立し、日本は国策としてこれらの疾病に対する研究および医療の推進に注力してゆく態度を明確にした。治療の開発にはより早期での診断や発症予防に関する研究が極めて重要であり、健常高齢集団を対象とした前向き研究は有力な手段の一つである。

やはば脳とカラダのいきいき健診

私たちは「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究」(Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia, JPSC-AD)に参加して、岩手県のほぼ中央に位置する矢巾町で「やはば脳とカラダのいきいき健診」を開始した。JPSC-ADのプロトコール¹⁾に沿って、2017年までに第1回包括調査を行いベースラインデータを構築した。2018年以降の追跡調査で調査項目を増やし、最終的には表1に挙げた項目を収集した。2019年には「やはば脳とカラダのいきいき健診」をYahaba Active Aging and Healthy Brain Study (YAHABA

Study)として具現化し、前述したように認知症、PD、脳卒中の発症を主要な評価対象とする前向きコホートであることを改めて明確にした。2016年の研究開始時点で、矢巾町在住で対象となる65歳以上の高齢地域住民は2,591人で、そのうち研究参加者は女性540人と男性422人の計962人、平均年齢は73.9歳と73.1歳であった(図1)。認知機能障害の横断解析では、認知症が51人、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment, MCI) 289人、健常610人となり、認知症のコホート内有病率は5.4%、MCIを併せると35.8%という結果であった。

手段的日常生活動作 (instrumental activity of daily life, IADL) による認知症早期診断²⁾

IADLは生活障害の実際を反映することから認知症の重症度評価に有用である。しかし自己記入式の質問票を用いた評価の場合は過小評価の恐れが懸念される。本研究ではYAHABA Studyの参加者とその関係者に対して別々に老研式活動能力指標³⁾を自己記入式で回答して頂き、認知症スクリーニング法としての有用性を検討した。当該者は健常、MCI、Alzheimer病 (Alzheimer's disease, AD) に分け、ADはfunctional assessment staging (FAST)⁴⁾を用いてFAST4 (軽度のAD) とFAST5以上 (中等度以上のAD) に分けて統計学的に検討した。当該者では認知症の重症化に伴ってIADLの有意な低下を認めた

* Tetsuya Maeda: Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

表1 YAHABA study調査収集内容

| 調査項目 | 詳細 |
|-----------|---|
| 身体情報 | 年齢、性別 身体測定（身長、体重、BMIなど） 体組成データ フレイル（改訂J-CHSクライテリア準拠） Prodromal PD criteria Mild parkinsonian sign 心電図 頰動脈エコー |
| 生活および診療情報 | 生活習慣病 内服薬情報（お薬手帳） 栄養調査（Food Frequency Questionnaire） 老研式活動能力指標 |
| 認知機能 | MMSE WMS-R GDS 神経眼科検査（Stereo Fly test、立体視検査） |
| 生体サンプル | 血液検査（血算、生化学など） 尿検査 |
| 歯科検診 | う歯 歯周病 咬合力、他 |
| 脳画像 | 脳MRI（T1、T2、T2*、FL、MRA） |
| ゲノム | 全ゲノム解析データ |
| その他 | |

BMI; body mass index, J-CHS; Japanese version of the cardiovascular health study, PD; Parkinson's disease, MMSE; mini-mental state examination, WMS-R; Wechsler memory scale-revised, GDS; geriatric depression scale

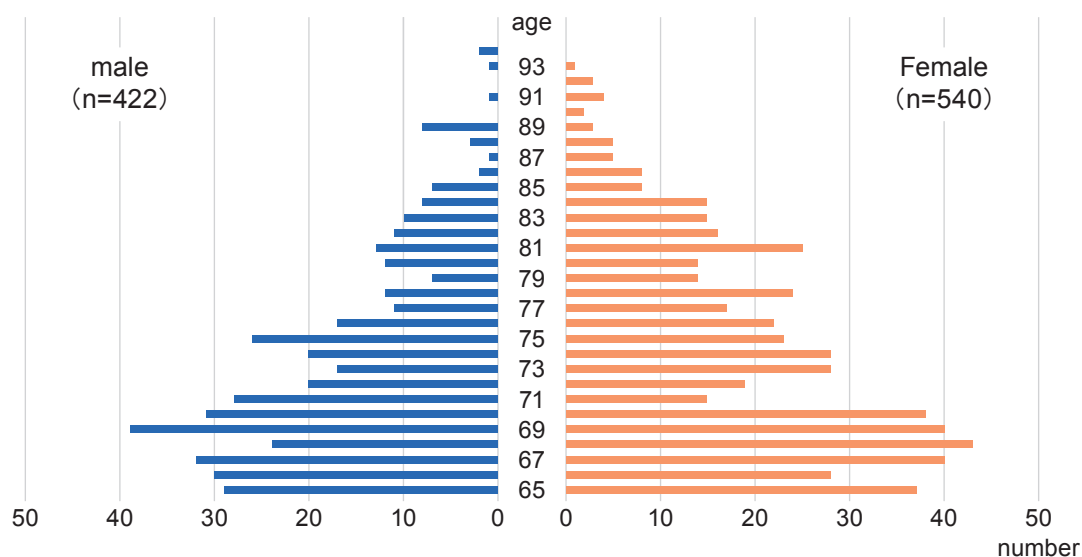


図1 YAHABA Studyの性別年齢別参加登録者数

YAHABA Study; Yahaba Active Aging and Healthy Brain Study

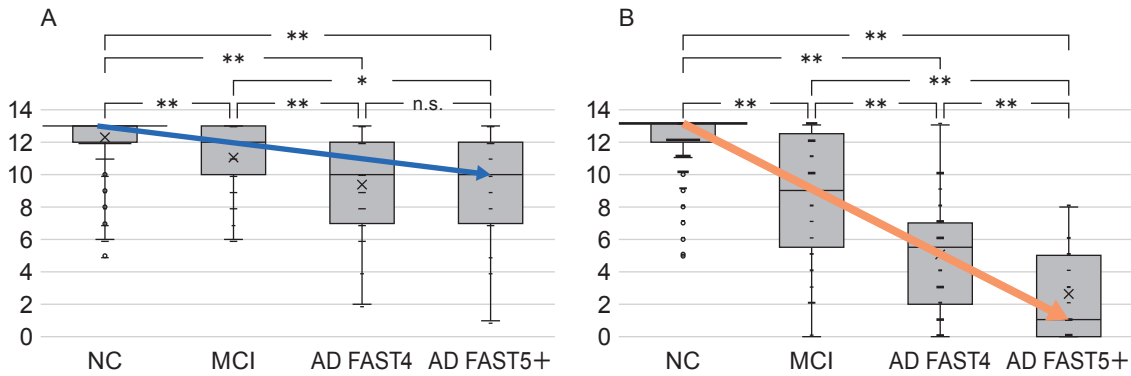


図2 老研式活動能力指標による認知機能障害評価の記入者間解離

当該者による自己記入評価の結果 (A) と関係者による評価の結果 (B) を示した (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$)。NC; normal control, MCI; mild cognitive impairment, AD; Alzheimer disease, FAST; functional assessment staging

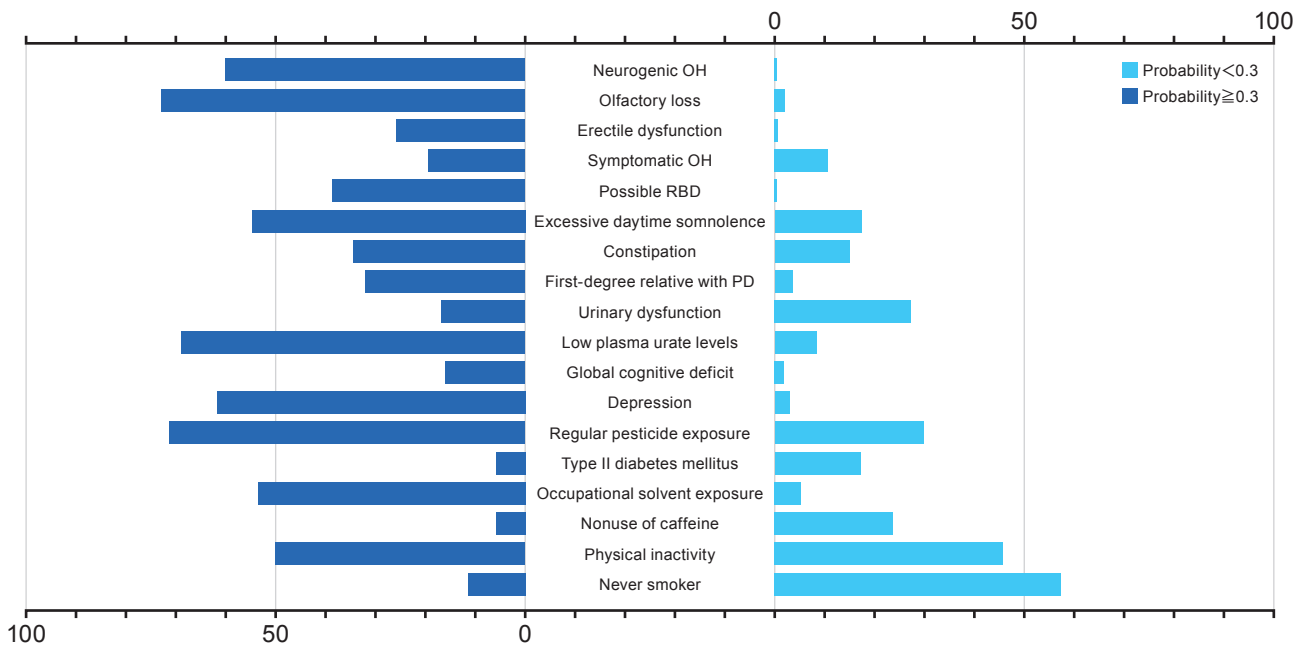


図3 Prodromal Parkinson's diseaseにおけるprodromeの頻度と分布の特徴

OH; orthostatic hypotension, RBD; rapid eye movement sleep behavior disorder, PD; Parkinson's disease

が、関係者による回答は重症度が高い者ほど当該者による評価との解離が顕著でなおかつ認知症を感度、特異度共に高く検出していた (図2)。また下位項目の検討から特定の3項目のうちで当該者と関係者の解離が1つ以上認められた場合の認知症検出力は全ての項目を対象とするよりも高いという結果が得られた。

Prodromal Parkinson's disease (pPD) の疫学的特徴⁵⁾

近年のPD研究では運動症状出現以前の病期であ

るpPDに関心が高い。一般人口におけるpPDの頻度や臨床的特徴を把握することは極めて重要である。そこで私たちは一般人口を対象として簡便にpPDを検出することを目的に、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) が策定したpPD research criteria (PPC)⁶⁾に基づいて、自己記入可能なprodromeを主体に、一部、独自に定義づけを行って自己記入式PPC質問票を作成した。先行研究としてPD102人を対象に検証研究を行った⁷⁾。この質問表を用いてYAHABA Study参加者を対象に高齢者におけるpPDの頻度を調べたところ、人口

10万人当たりの粗有病率は5034.5人であった。pPDではより尤度の高いprodromeの頻度が高く、非pPDと比較すると明らかに陽性頻度が高いことを明らかにした(図3)。

高齢者の迷走神経断面積に関する検討⁸⁾

迷走神経は頸部超音波検査により容易に視認することができ断面積を測定することも容易に可能である。近年、自律神経障害を来す各種疾病では迷走神経断面積が減少する可能性があることから、バイオマーカーあるいはサロゲイトマーカーとして注目されている。私たちは心房細動による脳塞栓症やPDおよびその類縁疾患における迷走神経断面積に関心をもって研究を行っているが、日本では高齢者における迷走神経の基準値がないため、YAHABA Study参加者を対象として迷走神経断面積を測定した。甲状腺のレベルで測定した迷走神経断面積中央値は右側が1.3 mm² (1.1–1.6 mm²)、左側が1.2 mm² (1.0–1.4 mm²)であった。多変量解析結果から頭部外傷とbody mass indexが独立したリスクとして検出された。

おわりに

YAHABA Studyは2022年までに第2回包括調査を終え、参加できなかった住民の訪問調査を開始した。5年間の前向き調査結果はJPSC-ADとして報告される予定であるが、認知症患者が共生可能な社会の実現のためには継続的な発症者数の把握は不可欠である。同様にPDと脳卒中に関する前向き研究もまた高齢者保健の向上への第一歩的意義がある。ウェットサンプルや脳画像、遺伝子などから得られた情報を統合して新たな診断や治療法への橋渡しを常に意識し、リアルワールドで役に立つエビデンスを岩手県矢巾町から発信するのが私たちの使命であると考えている。

参考文献

1) Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, et al. Study design and baseline characteristics of a

population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD). *Environ Health Prev Med* 2020; 25 (1): 64. doi: 10.1186/s12199-020-00903-3.

- 2) 赤坂博, 米澤久司, 高橋純子, 他. MCI・早期アルツハイマー病の短時間スクリーニング法の検討－老研式活動能力指標の自己評価と家族評価を用いて－. *日老会誌* 2020; 57 (2): 182-94. doi.org/10.3143/geriatrics.57.182.
- 3) 古谷野亘, 柴田博, 中里克治, 他. 地域老人における活動能力の測定－老研式活動能力指標. *日公衛誌* 1987; 34: 109-14.
- 4) Sclan SG and Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST) in Alzheimer's Disease: Reliability, Validity, and Ordinality. *International Pshchogeriatrics* 1992; 4 (suppl 1): 55-69. doi: 10.1017/s1041610292001157.
- 5) Taguchi K, Iwaoka K, Yamaguchi T, et al. A cross-sectional study of Parkinson's disease and the prodromal phase in community-dwelling older adults in eastern Japan. *Clin Park Relat Disord* 2022; 7: 100147. doi: 10.1016/j.prdoa.2022.100147.
- 6) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30 (12): 1600-11. doi: 10.1002/mds.26431.
- 7) 田口啓太, 岩岡和博, 野崎亮太, 他. Parkinson病患者を対象とした発症前駆症状に関する後方視的検討. *運動障害* 2021; 31: 1-11.
- 8) Oura K, Akasaka H, Ishizuka N, et al. Ultrasound evaluation of vagus nerve cross-sectional area in a community-dwelling elderly Japanese cohort. *PLoS One* 2023; 18 (5): e0280661. doi: 10.1371/journal.pone.0280661.

この論文は、2023年7月22日(土)第36回老年期認知症研究会で発表された論文です。