

主論文の要旨

The relationship between cardiac autonomic function and cognitive function in Alzheimer's disease

（ アルツハイマー病における
心臓自律神経と認知機能の関係について ）

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻

発育・加齢医学講座 老年科学分野

（指導：葛谷 雅文 教授）

野々垣 禅

【緒言】

アルツハイマー病は持続的な認知機能の障害を特徴とし、認知症の原因疾患の中で最も多い疾患の一つである。アルツハイマー病では辺縁系（前部帯状皮質、島皮質、扁桃体）、視床、脳幹などの中枢神経も障害される。これらの領域は認知機能だけでなく、心臓自律神経機能の調整に重要な役割をはたしている。一方で、アルツハイマー病は心臓自律神経障害を合併する事が報告されている。しかし、アルツハイマー病において心臓自律神経機能低下と認知機能低下に関係があるのか否かについては明らかになっていない。

本研究では心臓自律神経機能の評価として、心拍変動解析を行った。心拍変動は心電図における RR 間隔の揺らぎであり、心臓の自律神経機能評価として確立された検査である。安静臥位で測定可能な低侵襲かつ簡易な検査であり認知症患者にも施行可能である。

健常者においては、心臓自律神経機能と認知機能（全般認知機能、記銘力、実行機能と処理速度）が関連している事が報告されている。しかし、アルツハイマー病における心拍変動と認知機能の関連については十分な研究がなされていない。本研究の第一の目的はアルツハイマー病における、心拍変動と全般認知機能の関係を明らかにする事である。第二の目的は心拍変動と関連のある特異的な認知機能ドメインを明らかにする事である。

【対象および方法】

<対象>

65 歳以上のアルツハイマー病の診断を受けた 78 例。アルツハイマー病の診断は DSM-IV により行った。

<方法>

①神経心理検査：各認知機能ドメインに分けて検査を行う。

- ・全般認知機能：Mini-Mental State Examination (MMSE)
- ・記銘力：単語即時再生課題、単語遅延再生課題、改訂版ウェクスラー成人知能検査論理記憶再生
- ・実行機能および処理速度：「動物」による意味カテゴリー流暢性課題、イニシャル「か」による文字流暢性課題、改訂版ウェクスラー成人知能検査 (WAIS-R) から符号課題、Clock Drawing Test、Stroop Test

②心拍変動解析：安静臥位にて 5 分間測定を行い解析を行う。

- ・Low-frequency (LF; 0.04-0.15 Hz)：交感神経（一部、副交感神経）の指標
- ・High-frequency (HF; 0.15-0.40 Hz)：副交感神経の指標
- ・LF/HF ratio：交感神経の指標

③統計方法

神経心理検査の各得点は Z-Score に変換した。MMSE を除いた全ての神経心理検査の Z-Score の和を cognition composite score、各記銘力課題の Z-Score の和を composite

memory、各実行機能および処理速度課題の Z-Score の和を composite executive function and processing speed とした。重回帰分析を行い、心拍変動と認知機能（全般認知機能、記銘力、実行機能および処理速度）との関係を調べた。Model 1 は年齢、性別、教育歴で調整を行った。Model 2 は年齢、性別、教育歴、高血圧、糖尿病、コリンエステラーゼ阻害剤内服の有無で調整を行った。P 値 < 0.05 を統計学的有意差ありとした。解析は SPSS version 19 を用いて行った。

【結果】

Table 1 に対象者の特徴を示した。年齢 77.1 ± 6.2 歳、35.9% が男性、教育歴 11.4 ± 2.9 年、MMSE 22.4 ± 3.0 点であった。

全般認知機能と心拍変動の関係については Table 2 に示す。

Model 1 において MMSE は LF/HF と有意に関連認めた ($\beta = -0.29$; 95% CI = -1.47 to -0.24; $p = 0.007$)。Cognition composite score は HF 成分 ($\beta = 0.22$; 95% CI = 0.03 to 1.82; $p = 0.04$) と LF/HF ($\beta = -0.24$; 95% CI = -2.04 to -0.11; $p = 0.03$) と有意に関連認めた。Model 2 でも同様に有意に関連認めた。

記銘力、実行機能および処理速度と心拍変動の関係について Table 3 に示す

Model 1 で memory composite score は HF 成分 ($\beta = 0.24$; 95% CI = 0.05 to 1.25; $p = 0.03$) と LF/HF ($\beta = -0.29$; 95% CI = -1.53 to -0.24; $p = 0.008$) と有意に関連認めた。Model 2 でも同様に有意に関連認めた。しかし、実行機能および処理速度と心拍変動には有意な関連は認めなかった。

【考察】

本研究ではアルツハイマー病において、認知機能、特に記銘力ドメインと心拍変動に有意な関連があることを示した。

非認知症患者において、副交感神経機能低下が全般認知機能障害と関連していること、心拍変動の低下が全般認知機能、特に記銘力と言語機能と関連していることが報告されている。これらの結果は、心拍変動が全般認知機能と記銘力と関連したという、本研究の結果と合致する結果である。

これまでにアルツハイマー病患者において、心拍変動と全般認知機能に有意な関連を認めたと報告されている。しかし、心拍変動と関連する特異的な認知機能ドメインについての検討はされていない。本研究はアルツハイマー病において心拍変動が全般認知機能だけでなく記銘力とも有意に関連していることを証明した最初の研究である。

アルツハイマー病における心臓自律神経機能と認知機能の関連にはいくつかの機序が考えられる。第一には、中枢神経機能の障害が、認知機能障害のみでなく心臓自律神経の調整にも影響を与えているという仮説である。島皮質、扁桃核、視床下部、孤束核は心臓自律神経の調整に関与するだけでなく、海馬を含む側頭葉内側部と連絡し、記銘力においても重要な中枢神経領域である。脳機能画像を検討した研究で、記

銘力課題を行うと、心臓副交感神経機能低下と前頭前皮質、島皮質、扁桃体-海馬複合体の血流低下が同時に生じたと報告されている。これらの結果は、記銘力に関連する中枢神経領域と心臓自律神経は関連しているという我々の仮説に合致する結果である。

アルツハイマー病において、心臓自律神経機能と血中アセチルコリンエステラーゼ濃度が相関するという報告があり、コリン作動性神経の障害が心臓自律神経に影響を与えている可能性が示唆される。また、アルツハイマー病では海馬のコリン作動性神経細胞が脱落し、記銘力障害の原因となっている。よって、心臓自律神経機能障害は中枢神経機能障害のマーカーになる可能性があり、アルツハイマー病における診断、治療、進行度の評価にも応用可能であると考えられる。将来、心拍変動解析は認知症診療における新たな診断ツールとなる可能性があると考えられる。

本研究は横断研究であり、心臓自律神経機能障害が認知機能障害に先行して生じるのかどうかは不明である。今後の研究において、健常者、アルツハイマー病、その他の認知症疾患を含めた前向き研究を行うことが求められる。

【結論】

アルツハイマー病において、認知機能、特に記銘力ドメインにおいて心臓自律神経との関連を認めた。認知機能低下は心臓交感神経機能上昇と副交感神経機能低下と関連を認めた。