

公益財団法人 お酒の科学財団
2021 年度 最終報告書

代表 研究 者	氏 名	沖田 恭治	
	所属機関 役職	国立精神・神経医療研究センター 医長	
研究領域 臨床・精神医学領域			
研究課題名 アルコール依存症を対象としたアミロイド PET／拡散尖度画像 MRI 研究			
助成期間		2021 年 4 月～2023 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野

研究実績の概要

アルコールの慢性使用による認知機能への影響は以前から広く知られており、アルコール関連認知症として認知されている。アルコールが認知機能障害の原因となる可能性はコホート研究では示されているが、臨床現場ではアルコール関連認知症の生物学的背景に関して、確固としたコンセンサスは得られていない。その背景には、多数の潜在的な交絡因子の存在がある。記憶力障害、失見当識、作話を特徴とするウェルニッケ・コルサコフ症候群の他にも、アルコール性肝障害に伴う肝性脳症や、高血圧による脳血管性病変、酩酊時に受けた頭部外傷など、認知機能低下を起し得るアルコール摂取に関連した条件が多く、特定の病因を探索するのが困難なことが考えられる。

国内人口においてアルコール依存症の生涯有病率、現在有病率ともに低下傾向にあるが、本邦におけるアルコールに関連する健康問題が、今後自然と縮小傾向を辿るかというところも言い切れない。厚生労働省「国民健康・栄養調査」³のデータによれば、1日あたりの純アルコール摂取量が男性で40グラム以上、女性で20グラム以上と多い人口の割合は2012年以降、20歳代から30歳代では減少傾向を示す一方で、50歳以上の人口では明確に増加しているのである。認知症の発症リスクとして効果量が最も大きいものは華麗であり、中高年の飲酒行動が活発で、少子高齢化が急速に進む我が国の現状を鑑みれば、アルコールが認知機能に及ぼす影響の生物学的要因に関する知見を増やすことで、アルコール関連認知症の治療、あるいは予防戦略の開発に貢献することは急務である。

本研究では、アルツハイマー型認知症の原因のひとつであるアミロイドβ (Aβ) プラークの脳灰白質への沈着と脳白質の変性の二つに着目し、¹¹C-PiBを用いたAβを評価するPETスキャンと、これまでに研究でアルコール使用障害に応用されたことのない拡散尖度MRIスキャン、そして認知機能検査および神経心理検査をアルコール使用障害患者24名と健常群26名に実施した。アルコール使用障害群24例、健常群26例の研究参加が完了した。参加者の年齢に差は認められなかった（アルコール使用障害群：58.7 ± 7.46 健常群：57.0 ± 11.68; $t = 0.610$, $p = 0.54$ ）。男女比は、アルコール使用障害群は男性16例・女性8例、健常群は男性16例・女性10例で、Pearsonの χ^2 検定では両群において男女の分布に差は認めなかった（ $\chi^2 = 0.142$, $p = 0.71$ ）。また喫煙者の分布も両群において有意差は認めなかった（喫煙者はアルコール使用障害群で9例、健常群で4例； $\chi^2 = 3.172$, $p = 0.08$ ）。ApoE蛋白の遺伝子多型の分布についても、やはり群間差は認めなかった。

認知機能に関する項目について t 検定で比較したところ両群に差が見られ、それは比較的負荷の低いMMSEやMoCA-Jでも、WMS-Rでも同様であった。アルコール使用障害患者において一般人口と比較し認知機能が低いことが示唆された。ところが、Aβ沈着と関連するApoE遺伝子多型にも有意な群間差はなく、実際に¹¹C-PiB PETにおいてAβ沈着を認めた被験者は認められなかった。さらに、定量評価では灰白質領域における¹¹C-PiB PET SUV_rはアルコール使用障害群で有意に低値を示し、事前に想定していたアルコールへの曝露によってAβの沈着が促進されるという仮説とは相反する結果となり、アルコール使用障害における認知機能障害の原因病理がAβではないことが明らかになった。一方、拡散尖度MRIで得られた結果を見ると、当初想定していたとおり、白質領域においてMK値はびまん性に有意に低かった。これは過去の研究で示されてきたアルコール使用障害における白質の萎縮とも一致する結果といえ、これまでアルコール使用障害に適応されたことのない、拡散尖度MRIで白質のintegrityが損なわれていることを示す今回の結果は、新たに知見を積み重ねることができたと言える。

本研究では、¹¹C-PiB PETと拡散尖度MRIを同じ被験者に対して実施しているが、アルコール使用障害に対してこの二つのモダリティを行った研究は過去に例を見ない。今回はそのアドバンテージを活かし、二つのモダリティから得られたそれぞれの指標、SUV_rとMK値との間の関連性を同じ脳部位で確認した。その背景には¹¹C-PiBのよう

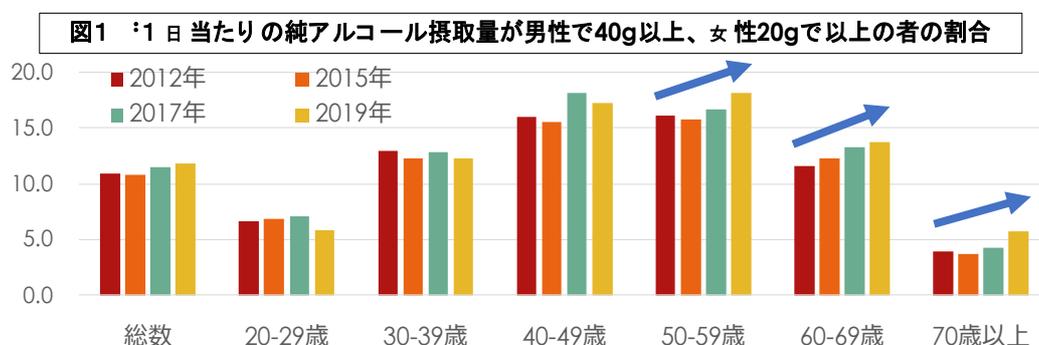
なアミロイド PET トレーサーが、白質のミエリンにも集積しやすい特性を持っており、ヒトにおいても脱髄性病変の同定における ^{11}C -PiB PET の有用性を評価する研究が過去に存在したことがある{今林, 2018 #2004}。その研究では T2 画像と ^{11}C -PiB PET との関連を評価し、それを見出すことはできなかったが、今回、白質領域において MK 値と SUVr との間で非常に高い相関が得られたことは ^{11}C -PiB PET が白質の integrity を反映し、ミエリンイメージングモダリティとして、脱髄性病変の可視化に寄与する可能性を示すことができただけでなく、灰白質においても高い相関を得られたことから、今回は A β 沈着が陽性となった被験者がおらず確認することができなかったものの、拡散尖度 MRI が A β 沈着の評価に利用できる可能性を示せたと言える。これは高価で放射能被曝を被験者に強いるだけでなく、実施できる医療機関が少ないアミロイド PET スキャンの代替として拡散尖度 MRI が利用できる可能性を示唆しており、将来の認知症診断において大きなブレイクスルーにつながるかもしれない。

本文

1. 研究開始当初の背景

アルコール使用障害は飲酒行動の制御が困難になり、患者自身のみならず周囲の生活にも大きな影響を及ぼす精神疾患である。厚生労働省研究班の 2018 年の調査によれば、国内人口においてアルコール依存症の生涯有病率、現在有病率ともに低下傾向にあり、特に現在有病者数が 2013 年には推計約 58 万人だったが、2018 年には約 26 万人まで低下している¹。また成人一人当たりの酒類の消費量が減少し続けていることがわかっているが（「酒レポート令和 4 年 3 月」²より）、これは高齢化によって一人当たりの飲酒量が低下していることとも関連していると思われる。

ところが本邦におけるアルコールに関連する健康問題が、今後自然と縮小傾向を辿るかという点も言い切れない。厚生労働省「国民健康・栄養調査」³のデータによれば、1 日あたりの純アルコール摂取量が男性で 40 グラム以上、女性で 20 グラム以上と多い人口の割合は 2012 年以降、20 歳代から 30 歳代では減少傾向を示す一方で、50 歳以上の人口では明確に増加しているのである（図 1）。



アルコールの慢性使用による認知機能への影響は以前から広く知られており、アルコール関連認知症として認知されている。多量のアルコール摂取が認知機能障害のリスクを高めることが示唆されており、ある研究では 65 歳以上におけるアルコール依存症群を非依存症の群と比較すると、アルツハイマー型認知症発症のオッズ比は 3 以上であることが示されている⁴。また別の研究では、多量飲酒がアポリポ蛋白 E (ApoE) ε4 アレルの保有者であることや喫煙歴と並んで、アルツハイマー型認知症の発症を 2~3 年早める要因であることが示されている⁵。

このようにアルコールが認知機能障害の原因となる可能性はコホート研究では示されていても、臨床現場ではアルコール関連認知症の生物学的背景に関して、確固としたコンセンサスは得られていない。その背景には、多数の潜在的な交絡因子の存在がある。記憶力障害、失見当識、作話を特徴とするウェルニッケ・コルサコフ症候群の他にも、アルコール性肝障害に伴う肝性脳症や、高血圧による脳血管性病変、酩酊時に受けた頭部外傷など、認知機能低下を起し得るアルコール摂取に関連した条件が多く、特定の病因を探索するのが困難なことが考えられる。

つまり認知症の発症リスクの高い中高年の飲酒行動が活発で、少子高齢化が急速に進む我が国の現状を踏まえれば、アルコールが認知機能に及ぼす影響の生物学的要因に関する知見を増やすことで、アルコール関連認知症の治療、あるいは予防戦略の開発に貢献することは急務である。

2. 研究の目的

本研究では、大きく二つの点に着目した。それがアルツハイマー型認知症の原因のひとつであるアミロイドβ (Aβ) プラークの脳灰白質への沈着と脳白質の変性である。

先述のようにアルコール摂取がアルツハイマー型認知症の発症に影響していることがコホート研究で示されているだけでなく、基礎研究ではアルコールによって Aβ プラークの脳内での形成が促進させることが示されている⁶。想定されるそのメカニズムは複合的で、アルコールの慢性投与は、Aβ モノマーの前駆体である Amyloid-β precursor protein (APP) や、APP を切断して Aβ 産生の促進因子として働く β-セクレターゼの脳内レベルを上昇させ⁷、さらにエタノールの投与によってミクログリアの活性が高まり⁸、インターロイキン (IL) -1, IL-6 や腫瘍壊死因子 (TNF) α などの炎症性サイトカインが増加する⁹。これらの炎症性サイトカインの作用で Aβ モノマーがオリゴマーを形成し、最終的に Aβ プラークの沈着に至るプロセスを促進させると考えられている¹⁰ (図2)。

さらに、アルコールの直接的作用ではないが、アルコール依存症患者は食事をとらずに飲酒をつづけるため、しばしば栄養障害に陥り、特にチアミン (ビタミン B1) 欠乏症を起こしやすい。チアミン欠乏もまた Aβ プラークの沈着に促進的に作用することが、遺伝子改変マウスをもちいた研究で示されている¹¹。

これらよりアルコール関連認知症においても Aβ が病因である可能性が示唆される。アルツハイマー型認知症の診断において2023年5月の時点で保険承認は得られていないものの、アミロイドPET (陽電子断層撮像法) は、脳灰白質への Aβ プラークの沈着を生体脳で評価できる非常に強力なツールである。ところが、アルコール使用障害患者において Aβ 沈着を評価した研究は、本研究開始時には存在しなかった。

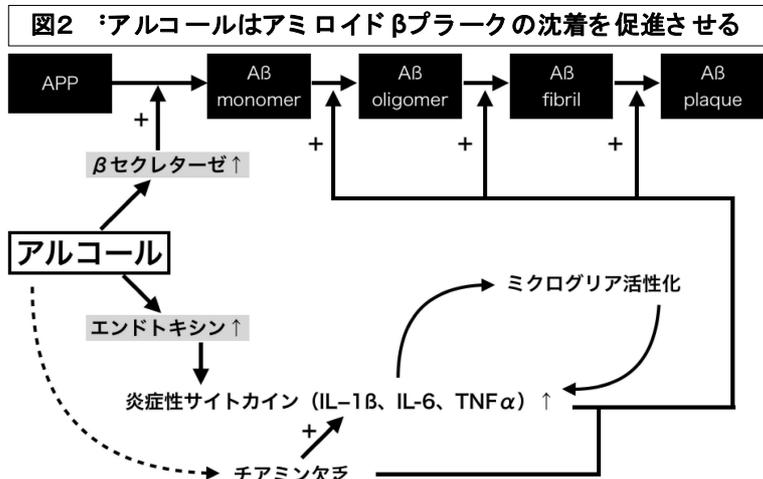
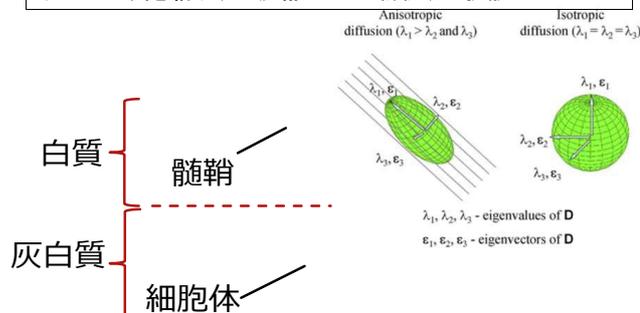


図3 : 白質を構成する髄鞘とMRIで評価する拡散のシェーマ



一方で、脳白質の萎縮は慢性アルコール使用障害の特徴¹²として確立されている。白質萎縮は、ミエリン染色の淡明化や脳白質に分布する肥大した活性化アストロサイトの神経膠細胞繊維性酸性タンパク質免疫の活性化によって特徴づけられるグリオーシスと関連している。また超微細構造研究では、ミエリンの膨潤と断片化、軸索の不規則な喪失、オリゴデンドロサイトの変性を特徴とする脳白質の integrity が損なわれていることが明らかになっている。MRI 拡散テンソル画像は、白質におけるマイクロおよびマクロの構造の異常を評価するための優れたモダリティであり、拡散画像において、分画異方性は白質繊維密度、髄鞘の構造の integrity を反映する指標である。過去の MRI 研究では、より微細な

変化を検出できる最新の拡散尖度画像が用いられたことはない。

そのため本研究は、アルコール使用障害患者を対象として、大脳灰白質における A β プラークの沈着を PET で、大脳白質の integrity について拡散尖度 MRI を用いてそれぞれ評価し、アルコール多飲歴がない健常者と比較することで、アルコールが認知機能に及ぼす影響の生物学的背景についての知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

a) 被験者

ポスターや NCNP のホームページへの被検者募集の告知に加え、国立精神・神経医療研究センターの運営する IROOP® (Integrated Registry Of Orange Plan) を使用して行った (IROOP®は健常群のみ)。ポスターは院内、近隣の公民館や役所、アルコール依存症治療をおこなうクリニックや病院および自助グループなどの団体に配布し周知を図った。研究対象候補者から電話や E メールで応募連絡を受け、応募してきた研究対象者に NCNP に来所してもらい対面で研究説明を行なった。文書による同意を確認した上で、性別、年齢、既往歴、喫煙歴、アルコール使用に関する質問 (飲酒量・頻度・内容)、最近一週間の睡眠日誌、アレルギーの既往、薬物療法に対する副作用、運動習慣、教育歴などを聴取し、精神科医師 (筆者) による面談・精神疾患簡易構造化面接 (M.I.N.I.)・尿薬物検査・頭部 MRI 検査を含むスクリーニングを行った。MRI で得られた画像データは、スクリーニング時の頭蓋内病変の除外の他、PET スキャンデータの解析にも使用した。選択基準を満たし、除外基準に当てはまらないことが確認された後、研究対象者登録をおこない、PET スキャンの予定をたてた。PET スキャンの施行日に心理検査を行った。PET スキャンを終え有害事象が起らなかったことを確認し、研究参加終了となる。

被験者選択基準および除外基準は以下のとおり。

【選択基準】

アルコール使用障害群

- 1) DSM-IV におけるアルコール依存症の診断基準を現在満たしている、あるいは過去に満たしたことがあり、アルコール依存症に対して定期的に通院治療を受けている、もしくは自助グループ活動など治療的な取り組みに参加している、あるいは治療的な取り組みの経験がある 30 歳以上 75 歳以下の男女
- 2) スクリーニング時に少なくとも 30 日間飲酒をしていない (∵体内のアルコールによる認知機能への可逆的な影響の可能性を排除するため)

健常群

- 1) DSM-IV におけるニコチン依存症以外の I 軸診断基準を満たしたことの無い、身体的にも健康な 30 歳以上 75 歳以下の男女

【除外基準】

アルコール使用障害群

- 1) アルコール及びニコチン以外の精神作用物質に対する依存症である
- 2) アルコール依存症を発症する以前に別の I 軸診断の基準を満たしていた可能性が高いと判断される

健常群

- 1) ニコチン依存症以外の神経・精神疾患の診断を受けたことがある、もしくは診断を受けたことがなくても、スクリーニングの結果、精神疾患の既往や現在罹患している可能性が否定できない

2) スクリーニング時の神経心理検査の結果、認知機能障害を認めると判断する場合

両群共通

- 1) パーキンソン病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、その他アルツハイマー病以外の特定の神経変性疾患が診断される場合、多発性脳梗塞、正常圧水頭症、脳腫瘍、てんかん、硬膜下血腫、多発性硬化症、後遺症を残した頭部外傷のある場合は原則除外する。
- 2) MRI で感染症、認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合。深部の小梗塞ならびに白質のびまん性変化は、認知機能に影響を与える特定の部位に生じたもの以外は組み入れを許すが、皮質型梗塞は原則として除外する。
- 3) アルコール及びニコチン以外の精神作用物質に対する依存症である
- 4) 尿中から違法薬物が検出された場合
- 5) アルコール依存症を発症する以前に異なる I 軸診断の基準を満たしていた可能性が高い
- 6) 頭部 MRI 画像上、頭蓋内病変をみとめる
- 7) 閉所恐怖症もしくは先端恐怖症である
- 8) 体内に金属（ペースメーカー、骨プレート、人工関節、脳血管クリップなど）がある
- 9) 国立精神・神経医療研究センターに勤務している者、もしくは国立精神・神経医療研究センターと取引のある企業に勤務している者
- 10) 他の臨床研究や治験に参加中の者
- 11) その他、研究責任医師が不相当と判断した者

b) 血液検査

血液採取は研究対象者の負担を最低限に抑えるため、¹¹C-PiB 投与用の静脈路を確保する際に同時に約 10mL の血液を採取した。

血液学的検査および血液生化学検査は当センター病院検査部で行った。肝機能・腎機能の障害がないことの確認を行い、ApoE 遺伝子型検査は、株式会社ビー・エム・エルに依頼した。

c) 心理検査

比較的低負荷の認知機能検査として、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) -J、Mini Mental State Examination (MMSE) を、詳細な記銘力検査として Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を実施した。精神症状の検査として、ベック抑うつ評価尺度 (BDI) およびベック不安評価尺度 (BAI) を、睡眠の検査としてスタンフォード睡眠尺度を行なった。神経心理検査としては、Reaction Time test、Spatial Working Memory test、Rapid Visual Information Processing test を実施した。

d) MRI および PET スキャン

MRI スキャナに MAGNETOM Verio, A Tim + Dot System (Siemens Healthineers) を用いた。MPRAGE、3D FLAIR、Diffusion Kurtosis Imaging (拡散尖度画像)、High resolution T2WI といったシーケンスでの撮像を実施した。得られた MRI 画像データは大脳形態解析や頭蓋内病変がないことの確認および PET データの解析に利用した。

PET スキャナには Biograph TruePoint 6 PET/CT (Siemens Healthineers)、PET 薬剤には ¹¹C-PiB 用いた。撮像手順は以下のとおり。

1. PET 薬剤 (¹¹C-PiB) 投与用に留置針を用いて研究対象者の静脈路を確保し、370 (± 20%) MBq の ¹¹C-PiB を研究対象者に 10 秒程度の時間で静注する。

2. 減弱補正の為の低線量 CT 撮影を行ったのち、静注の 50 分後より、20 分間の PET 撮像をおこなう。

3. データ収集後は、研究対象者の PET 検査に関する有害事象の確認を行う。

4. 研究対象者の PET 画像データは個人情報を除き、研究対象者 ID を割り振られ、画像再構成を行う。

【¹¹C-PiB 院内製剤 PET 薬剤】

本研究で用いた ¹¹C-PiB は、Aβ を検出する PET トレーサとして最も普及しており、これまでに世界各国で 1 万件を超える検査実績がある。当センターでも倫理委員会で承認された臨床研究において 100 例以上の ¹¹C-PiB PET 実施例があるが有害事象は報告されていない。NCNP の PET 薬剤合成施設にてスキヤンの度に毎回合成され、品質検定基準をみたした場合のみ使用した。

e) 画像解析

アルツハイマー型認知症に特異的な所見と考えられている、大脳皮質への Aβ プラークの沈着が認められるかどうかの定性評価を行った。この定性評価は、アミロイド PET 画像読影トレーニングをうけた放射線科医が担当した。

次に定量評価のために、画像解析ソフトウェア Freesurfer を用いて、MPRAGE シーケンス MRI 画像上に関心領域を設定した。関心領域は灰白質領域に 68 ヶ所、白質領域 68 ヶ所それぞれ設定され、それらを前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉領域に分けて組み合わせ合わせた。そして画像解析ソフトウェア FSL を用いて MRI と ¹¹C-PiB PET 画像のコレジストレーションを行い ¹¹C-PiB の集積の指標である SUV の対小脳比 (SUV_r) を領域毎に算出した。

拡散尖度 MRI の解析には拡散 MRI 画像解析ツールの DIPY を用いてプロセッシングをし、平均尖度 (Mean Kurtosis, MK) 画像を作成し、PET 画像と同様画像解析ソフトウェア FSL を用いて MRI と MK 画像のコレジストレーションを行い、設定した関心領域における MK 値を算出した。

4. 研究成果

a) 被験者背景

アルコール使用障害群 24 例、健常群 26 例の研究参加が完了した。参加者の年齢に差は認められなかった (アルコール使用障害群 : 58.7 ± 7.46 健常群 : 57.0 ± 11.68 ; $t = 0.610$, $p = 0.54$)。男女比は、アルコール使用障害群は男性 16 例・女性 8 例、健常群は男性 16 例・女性 10 例で、Pearson の χ^2 検定では両群において男女の分布に差は認めなかった ($\chi^2 = 0.142$, $p = 0.71$)。また喫煙者の分布も両群において有意差は認めなかった (喫煙者はアルコール使用障害群で 9 例、健常群で 4 例; $\chi^2 = 3.172$, $p = 0.08$)。ApoE 蛋白の遺伝子多型の分布については、表 1 の通りで、やはり群間差は認めなかった ($\chi^2 = 1.009$, $p = 0.60$)。

		ApoE			Total
		ε2/ε3	ε3/ε3	ε3/ε4	
Group	AUD	3	17	4	24
	HC	3	21	2	26
Total		6	38	6	50

表 1 : ApoE 遺伝子多型の分布

b) 心理検査

認知機能に関する項目について t 検定で比較したところ両群に差が見られ、アルコール使用障害患者において一般人口と比較し認知機能が低いことが示唆された。MoCA-J のスコアはアルコール使用障害群 : 24.8 ± 2.82 、健常群 : 27.4 ± 1.63 ($t = -4.089$, $p < 0.001$) で、MMSE ではアルコール使用障害群 : 27.6 ± 2.02 、健常群 : 29.5 ± 0.91 ($t = -4.387$, $p < 0.001$) だった。

WMS-R は研究運営の事情のため、3名のアルコール使用障害群被験者に対し実施できなかった。視覚性記憶（アルコール使用障害群：98.5 ± 14.02、健常群：113.0 ± 11.70；t = -3.951, p < 0.001）、注意・集中力（アルコール使用障害群：95.3 ± 14.60、健常群：113.1 ± 15.52；t = -5.697, p < 0.001）、遅延再生（アルコール使用障害群：92.2 ± 13.30、健常群：105.0 ± 16.20；t = -4.021, p < 0.001）、一般的記憶（アルコール使用障害群：97.5 ± 14.60、健常群：108.0 ± 13.94；t = -2.740, p = 0.045）の各項目で健常群がアルコール使用障害群と比較し有意に高いスコアだった一方で、言語性記憶（アルコール使用障害群：97.3 ± 13.69、健常群：104.7 ± 14.27；t = -1.801, p = 0.31）では有意差を認めなかった（p 値は WMS-R の 5 項目で Bonferroni 補正済み）。

精神症状評価では、抑うつはアルコール使用障害群の方が高い水準にあることが示唆された。ベック抑うつ尺度のスコアはアルコール使用障害群：9.6 ± 10.58、健常群：3.9 ± 3.96（t = 2.543, p = 0.007）と有意差を認めた一方、ベック不安尺度はアルコール使用障害群：6.5 ± 9.81、健常群：2.7 ± 8.11（t = 1.515, p = 0.07）とアルコール使用障害群の方が高い傾向は見られるものの有意な差には至らなかった。スタンフォード睡眠評価尺度は、アルコール使用障害群：2.46 ± 1.06、健常群：1.85 ± 0.54（t = 2.595, p = 0.006）と有意差を認め、アルコール使用障害患者は不眠に関する問題を抱えていることが示唆された。

神経心理検査は研究運営の事情のため、1名の健常群被験者に対し実施できなかった。結果は以下のとおり。反応速度を評価する Reaction Time test では、シグナルが提示されてから反応動作が始まるまでの時間（アルコール使用障害群：310.4 ± 147.28、健常群：261.5 ± 53.86；t = 1.558, p = 0.13）にも、反応動作が始まってから終わるまでの時間（アルコール使用障害群：339.5 ± 41.03、健常群：335.8 ± 48.88；t = 0.283, p = 0.78）にも有意差は認めなかった。注意持続能力を評価する Rapid Visual Information Processing test のアウトカムである A-prime 値において有意差を認めた（アルコール使用障害群：0.92 ± 0.042、健常群：0.87 ± 0.057；t = -3.726, p < 0.001）。Spatial Working Memory test では、課題の難易度が高い 12 箇所の位置記憶を求められる際にはエラーの回数に有意差を認めたが（アルコール使用障害群：38.6 ± 7.27、健常群：31.3 ± 9.75；t = 2.933, p = 0.005）、4 箇所・6 箇所・8 箇所の課題では有意差を認めなかった。

c) アミロイド PET スキャン

参加した全例が ¹¹C-PiB を用いた PET スキャンを終えた。定性評価の結果、Aβ プラーク沈着を認めた被験者は両群ともにいなかった。

SUVr を算出する定量評価だが、SUVr はいずれの灰白質・白質の領域においても年齢や投与された ¹¹C-PiB の放射線量や specific activity との相関を認めず、性差や喫煙者と非喫煙者の間の差も認めなかったため、これらの変数でのコントロールはせず t 検定を用いて群間比較を行なった。以降の項目で提示する相関解析についても同様である。

	Group	N	Mean	Std. Deviation
GM_PiB_Frontal	AUD	24	.988463700	.170851941
	HC	26	1.11377425	.082132584
GM_PiB_Temporal	AUD	24	.955504152	.195023772
	HC	26	1.08162589	.098832578
GM_PiB_Parietal	AUD	24	1.00552195	.150289843
	HC	26	1.09809294	.066645713
GM_PiB_Occipital	AUD	24	1.04460701	.174175088
	HC	26	1.12683972	.079113020

表 2：灰白質領域の SUVr 群間比較

灰白質の前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉領域それぞれで表 2 のとおりだった。各領域の t 検定の結果は以下のとおり（p 値は 4 領域で Bonferroni 補正済み）。前頭葉で t = -3.346, p = 0.008、側頭葉で t = -2.918, p = 0.02、頭頂葉で t = -2.853, p = 0.02、後頭葉で t = -2.178, p = 0.13。

セカンダリーに白質領域の SUV_r を比較した結果は表 3 のとおり。各領域の t 検定の結果は以下のとおり (p 値は 4 領域で Bonferroni 補正済み)。前頭葉で $t = -4.714$, $p < 0.001$ 、側頭葉で $t = -4.224$, $p < 0.001$ 、頭頂葉で $t = -4.163$, $p < 0.001$ 、後頭葉で $t = -3.793$, $p < 0.001$ (Bonferroni 補正済み)。

Group Statistics				
	Group	N	Mean	Std. Deviation
WM_PiB_Frontal	AUD	24	1.32316667	.255591875
	HC	26	1.58885232	.126607358
WM_PiB_Temporal	AUD	24	1.26201978	.202309803
	HC	26	1.46061409	.123788518
WM_PiB_Parietal	AUD	24	1.27277403	.228438483
	HC	26	1.48717052	.124684605
WM_PiB_Occipital	AUD	24	1.24675582	.155175647
	HC	26	1.38207513	.091367181

表 3 : 白質領域の SUV_r 群間比較

d) 拡散尖度 MRI

17 名のアルコール使用障害群と 23 名の健常群の被験者から使用可能な Diffusion Kurtosis Imaging (拡散尖度) シーケンス画像データを取得することができた。MK 値はいずれの灰白質・白質の領域においても年齢との相関や性差や喫煙者と非喫煙者の間の差も認めなかったため、これらの変数でのコントロールはせず t 検定を用いて群間比較を行なった。以降の項目で提示する相関解析についても同様である。

白質領域の MK 値を比較した結果は表 4 のとおり。各領域の t 検定の結果は以下のとおり (p 値は 4 領域で Bonferroni 補正済み)。前頭葉で $t = -4.586$, $p < 0.001$ 、側頭葉で $t = -4.614$, $p < 0.001$ 、頭頂葉で $t = -4.122$, $p < 0.001$ 、後頭葉で $t = -5.449$, $p < 0.001$ (Bonferroni 補正済み)。いずれの領域においても、アルコール使用障害群において MK 値は有意に低かった。

Group Statistics				
	Group	N	Mean	Std. Deviation
WM_MK_Frontal	AUD	17	.710061021	.189620422
	HC	23	.907060564	.070719526
WM_MK_Temporal	AUD	17	.681438956	.178807226
	HC	23	.869981219	.070310272
WM_MK_Parietal	AUD	17	.689236116	.170745024
	HC	23	.855168272	.078493165
WM_MK_Occipital	AUD	17	.721730508	.126574957
	HC	23	.883869452	.057405610

表 4 : 白質領域の MK 値群間比較

セカンダリーに灰白質領域の MK 値を比較した結果は表 5 のとおり。各領域の t 検定の結果は以下のとおり (p 値は 4 領域で Bonferroni 補正済み)。前頭葉で $t = -3.798$, $p = 0.004$ 、側頭葉で $t = -3.516$, $p = 0.004$ 、頭頂葉で $t = -3.496$, $p = 0.004$ 、後頭葉で $t = -4.360$, $p < 0.001$ (Bonferroni 補正済み)。つまり灰白質においてもアルコール使用障害群において MK 値は有意に低かった。

Group Statistics				
	Group	N	Mean	Std. Deviation
GM_MK_Frontal	AUD	17	.546930792	.107435919
	HC	23	.639355166	.040038446
GM_MK_Temporal	AUD	17	.477685937	.135666156
	HC	23	.593714041	.070726819
GM_MK_Parietal	AUD	17	.541790259	.112501800
	HC	23	.636612796	.056707381
GM_MK_Occipital	AUD	17	.592438312	.124674644
	HC	23	.714899125	.044917489

表 5 : 灰白質領域の MK 値群間比較

e) 画像データと心理検査結果との関連 ¹¹C-PiB SUV_r と心理検査結果との関連

各領域の SUV_r と心理検査結果との間の相関解析を、全被験者、アルコール使用障害群、健常群の 3 つの群で行ったが、多重比較補正後も有意と言える相関関係は認められなかった。

拡散尖度 MRI MK 値と心理検査結果との関連

各領域の MK 値と心理検査結果との間の相関解析を、全被験者、アルコール使用障害群、健常群の 3 つの群で行ったが、多重比較補正後も有意と言える相関関係は認められなかった。

f) ^{11}C -PiB SUV_r と拡散尖度 MRI MK 値との関連

灰白質領域における SUV_r と MK 値の相関係数は表 6 に示したとおりで、約 0.8~0.9 と高い相関係数を示した。アルコール使用障害群と健常群に分けて解析をしても同様の傾向を示し、健常群の後頭葉で Bonferroni 補正後に有意にならなかったことを除けばいずれも相関は有意だった。

白質領域における SUV_r と MK 値の相関係数は表 7 に示したとおりで、約 0.7~0.8 と高い相関係数を示した。アルコール使用障害群と健常群に分けて解析をしても同様の傾向を示し、健常群の後頭葉で Bonferroni 補正後に有意にならなかったことを除けばいずれも相関は有意だった。

PIB x MK Correlations in Gray matter

		GM_MK_Frontal	GM_MK_Temporal	GM_MK_Parietal	GM_MK Occipital
GM_PiB_Frontal	Pearson Correlation	.882			
	Sig. (2-tailed)	<.001			
	N	40			
GM_PiB_Temporal	Pearson Correlation		.924		
	Sig. (2-tailed)		<.001		
	N		40		
GM_PiB_Parietal	Pearson Correlation			.862	
	Sig. (2-tailed)			<.001	
	N			40	
GM_PiB Occipital	Pearson Correlation				.816
	Sig. (2-tailed)				<.001
	N				40

表 6 : 灰白質領域の SUV_r と MK 値の相関関係

PIB x MK Correlations in White matter

		WM_MK_Frontal	WM_MK_Temporal	WM_MK_Parietal	WM_MK Occipital
WM_PiB_Frontal	Pearson Correlation	.823			
	Sig. (2-tailed)	<.001			
	N	40			
WM_PiB_Temporal	Pearson Correlation		.808		
	Sig. (2-tailed)		<.001		
	N		40		
WM_PiB_Parietal	Pearson Correlation			.801	
	Sig. (2-tailed)			<.001	
	N			40	
WM_PiB Occipital	Pearson Correlation				.772
	Sig. (2-tailed)				<.001
	N				40

表 7 : 白質領域の SUV_r と MK 値の相関関係

5. 結果に対する考察・結論および今後の展望

アルコール使用障害群 (n = 24) と健常群 (n = 26) に対し、 ^{11}C -PiB PET スキャンによる Aβ 沈着の定性および定量評価を行っただけでなく、その中の大部分の被験者において MRI 拡散尖度シーケンス画像を得ることができた。

ApoE 遺伝子多型に有意な群間差はなく、 ^{11}C -PiB PET でも Aβ 沈着を認めた被験者は認められなかった。また、定量評価では ^{11}C -PiB PET SUV_r はアルコール使用障害群で有意に低値を示し、事前に想定していたアルコールへの曝露によって Aβ の沈着が促進されるという仮説とは相反する結果であった。だが WMS-R の視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生、一般的記憶は、アルコール使用障害群で有意に低いスコアであるだけでなく、比較的負荷の低い MMSE MoCA-J でも有意に低いスコアであり、心理検査結果は、アルコール使用障害群で認知機能が低く社会機能も障害されていることが示唆された。言語性記憶が比較的保たれていたのは、過去の研究結果と一致していたので、本研究の被験者において選択バイアスによって影響されている可能性は低いと言える。これらより、アルコール使用障害に見られる認知機能障害の原因を、アルツハイマー型認知症同様に Aβ 沈着に帰することを支持する結果ではないと考える。

拡散尖度 MRI をアルコール使用障害に実施した研究は、これが初めてのものであるが、白質領域において有意に低い MK 値を示した。この領域での MK 値の低さは、白質繊維密度、髄鞘の構造の integrity が損なわれていることを示すものであり、過去の研究で示されてきたアルコール使用障害における白質の萎縮とも矛盾のない所見であると言える。

本研究開始前には予想していなかったことだが、 ^{11}C -PiB PET SUV_r と尖度 MRI で得られた MK 値とが被験者群 (アルコール使用障害、健常) に関係なく、同じ脳部位において、灰白質・白質に関わらず高い相関係数を持って正方向に関連していた。これは高

価で放射能被曝を被験者に強いる PET スキャンの代替として拡散尖度 MRI が使用できる可能性を示しているものの、本研究の被験者の中には A β プラークが沈着している被験者はいなかったことから、今後、拡散尖度 MRI の ^{11}C -PiB PET の代替となる可能性を探っていくには、あらかじめ ^{11}C -PiB PET で A β 沈着陽性の被験者を募り、拡散尖度 MRI を行って評価する必要がある。

引用文献

1. 尾崎 米, 金城 文. 【アルコール医学・医療の最前線 2020 UPDATE】 アルコールの基礎医学 アルコールの疫学 わが国の飲酒行動の実態とアルコール関連問題による社会的損失のインパクト. 医学のあゆみ 2020;274(1):34-39.
2. 国税庁. 酒レポート 2022 [Available from: <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/shiori-gaikyo/shiori/2022/pdf/001.pdf> accessed 7/31 2022.
3. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 2019 [Available from: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html accessed 7/31 2022.
4. Zilkens RR, Bruce DG, Duke J, et al. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res* 2014;11(7):681-93. doi: 10.2174/1567205011666140812115004
5. Harwood DG, Kalechstein A, Barker WW, et al. The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2010;25(5):511-8. doi: 10.1002/gps.2372 [published Online First: 2009/09/15]
6. Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, et al. Alcohol and Alzheimer's Disease- Does Alcohol Dependence Contribute to Beta-Amyloid Deposition, Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease? *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 2017;52(2):151-58. doi: 10.1093/alcalc/agw092 [published Online First: 2016/12/05]
7. Kim SR, Jeong HY, Yang S, et al. Effects of chronic alcohol consumption on expression levels of APP and Abeta-producing enzymes. *BMB reports* 2011;44(2):135-9. doi: 10.5483/BMBRep.2011.44.2.135 [published Online First: 2011/02/25]
8. Syapin PJ, Alkana RL. Chronic ethanol exposure increases peripheral-type benzodiazepine receptors in brain. *European journal of pharmacology* 1988;147(1):101-9. [published Online First: 1988/02/16]
9. Qin L, He J, Hanes RN, et al. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *Journal of neuroinflammation* 2008;5:10. doi: 10.1186/1742-2094-5-10 [published Online First: 2008/03/20]
10. Sheng JG, Bora SH, Xu G, et al. Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APP^{swe} transgenic mice. *Neurobiology of disease* 2003;14(1):133-45. [published Online First: 2003/09/19]
11. Karuppagounder SS, Xu H, Shi Q, et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiology of aging* 2009;30(10):1587-600. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013 [published Online First: 2008/04/15]
12. de la Monte SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988;45(9):990-2. doi: 10.1001/archneur.1988.00520330076013

特記事項

<論文発表>

なし

<学会発表>

BPCNP/PP4 学会合同年会 2022/11/4 - 2022/11/6

(第 44 回日本生物学的精神医学会年会・第 52 回日本神経精神薬理学会年会・第 32 回
日本臨床精神神経薬理学会年会・第 6 回日本精神薬学会総会学術総会)

『アルコール使用障害患者を対象とした アミロイドイメージング: PET を用いた横断観
察研究』

<図書発表>

なし

<産業財産権>

なし