

Influences of Folate Supplementation on Homocysteine and Cognition in Patients with Folate Deficiency and Cognitive Impairment

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-03-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 濱, 由香 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/00028723

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	はま ゆか 濱 由香
学位論文題目	Influences of Folate Supplementation on Homocysteine and Cognition in Patients with Folate Deficiency and Cognitive Impairment (葉酸欠乏症を伴う認知機能障害患者に対する葉酸補充がホモシステイン値と認知機能に及ぼす影響の検討)		
<p>【目的】</p> <p>認知症の有病率の増加は、大きな社会問題となっている。葉酸欠乏により高ホモシステイン血症 (HHcy) が生じ、認知機能障害および脳萎縮が引き起こされることが報告されているが、葉酸補充により認知機能が回復するかについては未だ明らかではない。我々は、葉酸欠乏症を有する患者の認知機能、ホモシステイン (Hcy) 値、海馬萎縮の程度を検討するとともに、葉酸補充による Hcy 値、および認知機能におよぼす効果につき調査した。</p> <p>【方法】</p> <p>対象は 2008 年 1 月から 2018 年 12 月の間に福井大学病院または中村病院のものわすれ外来を受診した患者である。年齢、性別、教育歴 (年)、病歴、内服薬について調査した。脳神経内科医が神経診察を行い、臨床心理士が神経心理学的検査 Mini-mental Examination (MMSE) を行った。血液検査では、葉酸、ビタミン B1、B12、Hcy、平均赤血球容積 (MCV) を調査した。ビタミン B12 が低値 (233 pg/mL 未満) の患者は除外した。血清中の葉酸濃度が 3.6 ng/mL 未満である場合に葉酸欠乏症と診断した。海馬萎縮の程度は MRI 装置を用いた voxel based analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) 解析で得られた z スコアで評価した。葉酸欠乏症を有する認知機能障害患者に葉酸 5 mg/日を経口投与し、投与開始 28~63 日後に MMSE および血清 Hcy 濃度を再び調査した。統計解析は SPSS バージョン 26 (IBM) を用いて行った。本研究はヘルシンキ宣言に基づいて行われ、福井大学倫理委員会により承認された (20180092)。</p> <p>【結果】</p> <p>期間中に 1349 人の患者がものわすれ外来を受診し、131 人 (9.7%) に葉酸欠乏症を認められた。131 人中 125 人で Hcy 値が測定された。125 人中 80 人が以下の理由で除外された。ビタミン B12 欠乏症の合併 (N = 8)、研究期間中のコリンエステラーゼ阻害剤の投与 (N</p>			

= 11)、治療後 Hcy 値の欠落 (N = 27)、MMSE 未実施 (N = 22)、その他の理由 (N = 12) である。合計 45 人 (男性 28 人、女性 17 人) が本研究に参加した。平均年齢は 79.7 ± 7.9 歳、教育歴の中央値は 9 ± 3 年、治療前の MMSE スコアの平均値は 20.1 ± 4.7 点、平均葉酸値は 2.7 ± 0.6 (正常範囲 3.6- 12.9) ng/mL、平均 Hcy 濃度は 25.0 ± 18.0 (3.7- 13.5) nmol/mL、ビタミン B12 の平均値は 558.4 ± 406.5 (233- 914) pg/mL、VSRAD z スコアの平均値は 1.91 ± 1.37 であった。治療前の葉酸値と Hcy 値の間に有意な負の相関を認めた (p = 0.006、Rs = -0.406)。葉酸補充後、Hcy 値は 25.0 ± 18.0 nmol/mL から 11.0 ± 4.3 nmol/mL へと著明に低下し (p < 0.001)、葉酸値は 2.7 ± 0.6 ng/mL から 173.3 ± 257.2 ng/mL へ上昇した (p < 0.001)。さらに MMSE スコアの平均値は 20.1 ± 4.7 から 22.2 ± 4.3 点 (p < 0.001) へと有意に改善した。MMSE の改善の程度と、治療前の Hcy 値 (p = 0.014、Rs = 0.364) ならびに Hcy の改善の程度 (p = 0.043、Rs = 0.303) との間に有意な正の相関を認めた。MMSE の改善の程度と、海馬萎縮の程度 (VSRAD z score) や脳全体の萎縮の程度ならびに葉酸の改善の程度との間には有意な相関関係を認めなかった。一般化線形混合モデルを用いて検証した、葉酸補充後 6 カ月、1 年、2 年の MMSE スコアの低下は全体的に緩徐である傾向がみられた。

【考察】 葉酸欠乏症を伴う認知機能障害患者に葉酸を補充すると、海馬萎縮の程度に関係なく、Hcy 濃度が低下し MMSE スコアが改善することが明らかとなった。治療前の葉酸値と Hcy 値との間に負の相関を認めた。また MMSE の改善の程度と、治療前 Hcy 値ならびに葉酸補充前後の Hcy 変化量との間に正の相関を認めた。葉酸欠乏は海馬の細胞増殖やシナプスの可塑性を阻害し、Hcy はタウ蛋白のリン酸化や神経細胞死を引き起こす。また、HHcy はメチオニン合成酵素 (MS) 活性を阻害し酸化ストレスを引き起こす。ドパミン D4 受容体を介するリン脂質のメチル化は注意や記憶に際し重要な役割を果たすが、MS はこのリン脂質のメチル化に不可欠であり、葉酸補充による MS 活性の回復が認知機能を比較的短期間に改善させた可能性も考えられた。

【結論】

短期間の観察ではあるが、葉酸欠乏症を有する認知機能障害患者に対する葉酸補充は、海馬萎縮や脳全体の萎縮の程度に関わらず、認知機能を改善させ Hcy 値を低下させた。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度にまとめタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。