

# アルツハイマー型認知症における 近赤外光を用いた脳血液量と脳萎縮の関連

清水祐介\*・高橋真悟\*・児玉直樹\*・小杉尚子\*・竹内裕之\*

## Relations between cerebral blood volume using near-infrared spectroscopy and brain atrophy in Alzheimer's disease

Yusuke Shimizu\*, Shingo Takahashi\*, Naoki Kodama\*, Naoko Kosugi\*, Hiroshi Takeuchi\*

**要約** 近赤外光を用いて計測した脳血液量と MRI 画像を用いて計測した脳萎縮との関連について検討した。対象は Z スコアが 2.0 以上のアルツハイマー型認知症患者 18 名(男性 3 名, 女性 15 名, 平均年齢  $83.5 \pm 5.7$  歳, MMSE は 6-19 点)とした。Fp1 における脳血液量と頭皮の長さ, 頭蓋骨の長さに相関は認められず, Fp1 における脳血液量と脳脊髄液の長さに有意な相関が認められた ( $r = -0.498$ ,  $p = 0.035$ )。脳萎縮が進行すると脳脊髄液が増加するといわれている。本研究の結果より, 近赤外光を用いて計測した脳血液量によって脳萎縮の程度を推定でき, 認知症の診断に有用であるものと考えられた。

**Keywords**: アルツハイマー型認知症, NIRS, 脳血液量, 脳萎縮, 近赤外光

### 1. はじめに

近年, 我が国では認知症患者が急増しており, 認知症高齢者数は 2012 年には約 462 万人, その予備軍である軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)は 400 万人いると推定されている。また, この数は高齢化の進展に伴いさらに増加が見込まれており, 現在利用可能なデータに基づいた新たな推計によると, 2025(平成 37)年には認知症患者は約 700 万人前後になり, 65 歳以上高齢者に対する割合は, 現状の約 7 人に 1 人から約 5 人に 1 人に上昇する見込みである<sup>1)</sup>。軽度認知障害はアルツハイマー型認知症の前段階と考えられ, 5 年で 50%の患者がアルツハイマー型認知症へ進行するといわれている<sup>2)</sup>。これから高齢化が進み, それに伴い認知症患者も増加していくことが予想される。認知症の早期診断のためには, 認知症患者の時系列データを解析し, 脳萎縮や脳機能の低下をいち早く発見することが重要である。脳萎縮や脳機能の低下を早期に発見することで認知症の早期診断ならびに適切な介入が可能となる。認知症の症状は神経が脱落することによっておこる記憶障害, 見当識障害, 理解・判断力の低下, 実行機能の低下など中核症状と呼ばれるものと, 幻覚, 妄想, 抑うつ, 夜間せん妄などの行動・心理症状である。磁気共鳴画像診断装置(Magnetic Resonance Imaging; MRI)

などの画像診断装置を用いることにより脳萎縮を検出できる。また, MRI 画像を利用した早期アルツハイマー型認知症診断支援システム(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease; VSRAD)を用いることで, 脳の萎縮を数値化することができるため, 認知症の診断に役立つといわれている<sup>2)</sup>。しかし, MRI 検査は撮影時間が長いなど認知症患者への負担が大きいという問題がある。認知症状の観察や健常高齢者から認知症に移行する際におこる脳萎縮を発見するためには MRI 検査を繰り返し実施する必要があるが, 日常診療で実施することは非現実的である。単光子放射型断層撮影(Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT)を用いた脳血流の低下や陽電子放射型断層撮影(Positron Emission Tomography; PET)を用いた脳の糖代謝低下を評価することにより, 認知症の早期診断に利用できるとの報告がみられるが<sup>3,4)</sup>, これらの検査を実施できる施設は少なく, また経済的理由から日常診療での検査とはなりにくいのが現状である<sup>5)</sup>。

近年, 脳機能を簡便に計測する方法として, 近赤外光を用いた脳血液量計測技術が開発されている。近赤外光は頭蓋骨を透過する性質があり, 大脳皮質の酸素化ヘモグロビン濃度を計測することが可能である。身体に対して侵襲性はなく, MRI より簡便に計測でき, 軽度認知障害患者や健常者に対して複数回の計測も行うことが可能である。しかし, 近赤外光は脳の深部の血液量の計測が困難であるとされている<sup>6)</sup>。また, SPECT を用いて計測を行った脳血

2016 年 4 月 12 日受付, 2016 年 8 月 30 日受理

\* 高崎健康福祉大学大学院

Takasaki University Health and Welfare

液量と灰白質の萎縮との関連についての報告はあるが<sup>7)</sup>、近赤外光を用いて計測した前頭前野の脳血液量と脳萎縮との関連についての報告はない。

本研究では近赤外光を用いて、カテゴリー流暢性課題実施時の認知症患者における前頭前野の脳血液量を計測したデータと、MRI 画像を用いて頭皮の長さ、頭蓋骨の長さ、脳脊髄液の長さ、頭皮から大脳皮質までの長さおよび、VSRAD を用いて算出した関心領域内萎縮度と比較を行い、近赤外光を用いて計測を行った脳血液量と脳萎縮に関連があるか検討した。

## 2. 対象と方法

### 2.1 対象と方法

本研究の対象者はもの忘れを主訴として医療機関を受診し、NINCDS-ADRDA 基準で Probable AD と診断され<sup>8)</sup>、Z スコアが 2.0 以上のアルツハイマー型認知症患者 18 名である。男性 3 名、女性 15 名、平均年齢は  $83.5 \pm 5.7$  歳であり、MMSE は 6-19 点であった。なお、対象者の脳血液量の値については、高橋らが計測した脳血液量データの一部を用いた<sup>9)</sup>。計測は頭部近赤外光計測装置を用い、カテゴリー流暢性課題を実施し、左前頭局部 (Frontal Pole 1 ; Fp1)、右前頭局部 (Frontal Pole 2 ; Fp2) の前頭前野領域における脳血液量を計測した。実験のプロトコルは 0 秒から 30 秒を安静とし、30 秒から 60 秒を統制条件課題(「あいえお」を発声させる)、60 秒から 90 秒をカテゴリー流暢性課題(野菜の種類を発声させる)、90 秒から 120 秒に再び統制条件課題を行い、脳血液量を計測した。また、カテゴリー流暢性課題時における脳血液量の値から安静時における脳血液量の値を引いたものを脳血液の増加量とした。

脳萎縮の程度については MRI 画像を用いて頭皮の長さ、頭蓋骨の長さ、脳脊髄液の長さ、頭皮から大脳皮質までの長さを目視にて計測した。計測には Philips DICOM Viewer R2.5 Version1 Level 1 を使用した。初めに、第 3 脳室が一番大きいスライスを選択した。次に、国際 10-20 法に従い、鼻根点から頭位の半周を 10 等分し、鼻根点から左右それぞれ 10% の位置にある Fp1、Fp2 にあたる場所を MRI 画像上で選択した。実際の計測画面を Fig.1 に示す。脳が萎縮すると脳脊髄液が長くなるため、脳脊髄液の長さを脳萎縮とした。さらに VSRAD を用いて関心領域内萎縮度を算出し、脳血液量との比較を行った。

### 2.2 頭部近赤外光計測装置

本研究では日立製作所製の頭部近赤外光計測装置 (HOT-121B) を用いた。実際の装置を Fig.2 に示す。近赤外光を使用し脳内のヘモグロビンの量の変化を計測し、再生、保存、解析を行う携帯可能な装置である。この装置はヘッドセット、データ処理ユニット、ノートパソコンの 3 つの

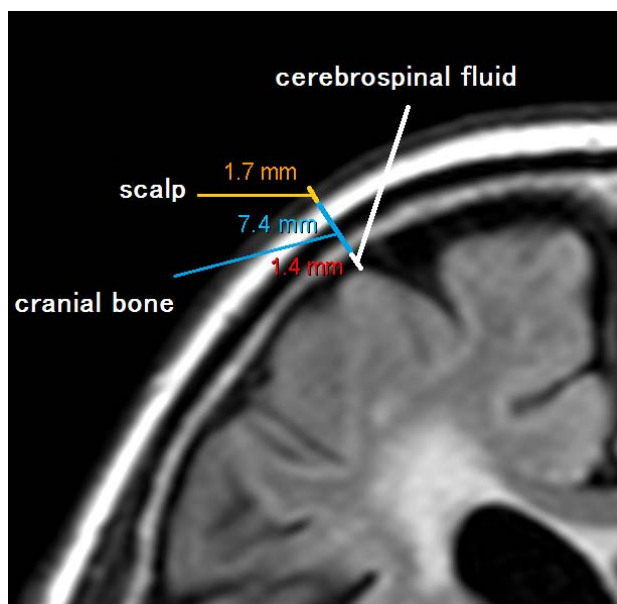


Fig.1 The screen measuring brain atrophy



Fig.2 HOT121B

ユニットから構成されている。ヘッドセットには、波長 810nm の近赤外光を発行する発光ダイオード (Light Emitting Diode ; LED) と 2 つのフォトダイオード (Photo Diode ; PD) で構成されるプローブを左右 1 つずつ設けられている。これにより、右脳側と左脳側の血液量変化を計測する。また、プローブの 2 つの PD はそれぞれ LED から約 1cm と約 3cm の位置に配置されている。約 1cm の位置に配置した PD1 からは、主に頭皮浅部を通過した頭皮の血液量情報を取得し、約 3cm の位置に配置した PD2 からは、主に脳内深部を通過した血液量情報を取得する。2 つの PD から得られるデータの相関性を利用し、皮膚血流などによるノイズ成分を除去して、頭部深部の血液量変化を計測する。近赤外光は身体に非侵襲的であり、かつ簡便に計測を行うことが可能である。本研究での計測は国際 10-20 法に従い、鼻根点から頭位の半周を 10 等分し、鼻根点から左右それぞれ 10% の位置にある Fp1、Fp2 を計

測部位とするため、LEDとPD2の中間点がFp1、Fp2となるように配置した。

### 2・3 VSRAD

VSRADとは、前駆型を含む早期アルツハイマー型認知症において特徴的にみられる内側側頭部(海馬、扁桃、嗅内野の大部分)の萎縮の程度をMRI画像から読み取るための画像処理・統計解析ソフトウェアである。VSRADが開発されるまではMRI画像を視覚的に評価していたが、医師の経験により正診度が異なることや微細変化の検出が不確定であること、また正常範囲との比較が困難であることや3次元的な病変の広がりや把握するのが困難であることなどについて課題があった。しかし、VSRADを用いることで前駆期を含む早期アルツハイマー型認知症において健常高齢者との比較では80%以上の識別率となることが確認されている。VSRADは被験者のMRI画像から組織分割処理により早期アルツハイマー型認知症において特徴的に萎縮が認められる領域である灰白質を抽出し、脳の大きさ、形状の解剖学的標準化処理を行った後、健常者データベースとの比較を行い、萎縮部位を抽出し、関心領域における萎縮度合いを数値とカラーマップで表示する。また、早期アルツハイマー型認知症に特徴的にみられる萎縮部位を関心領域として組み込み、自動解析により萎縮の程度を算出する。

健常者データベースは、男性40名、女性40名、年齢54歳～86歳(70.2±7.3)、MMSE(28.7±1.5)、HDS-R、Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)は正常であり、年齢相応の白質の高信号がT2強調像でみられ、糖尿病などの脳血管障害の危険因子がないデータからできている。

Zスコアとは被験者画像と健常者平均画像を統計比較し平均値から標準偏差の何倍離れているかを示す値であり、2.0以上は脳が萎縮していると言われている。Zスコアの算出方法は以下の通りである。

Zスコア

$$= \frac{(\text{健常群平均ボクセル値} - \text{被験者ボクセル値})}{\text{健常群標準偏差}}$$

VSRADにおける関心領域とは、健常群80例、アルツハイマー型認知症群61例について、SPMを用いたグループ解析を行い、アルツハイマー型認知症群で有意(T=7.0)に萎縮している部位を求めたものであり、この部位は海馬、扁桃、嗅内野の大部分を含む領域に位置する。

また、関心領域内萎縮度とは関心領域(内側側頭部)内の正のZスコア平均値であり、萎縮の強さを表す指標である。算出方法は以下の通りである。

関心領域内萎縮度

$$= \frac{\text{関心領域における正のZスコアの合計}}{\text{関心領域におけるZスコアが正となるボクセル数}}$$

なお、本研究では関心領域内萎縮度をZスコアで表した。また、経時的変化、別の年齢層との比較をするためには、同じ基準で評価を行う必要があるため、本研究では年齢層を分けず健常者データベースを用いた。

### 2・4 統計学的検討

統計学的検討はSPSS 12.0J for Windowsを用い、有意水準は5%とし、また、結果は平均値±標準偏差で示した。

課題間における脳血液量の比較にはWilcoxonの符号付順位和検定を用いた。相関関係はSpearmanの相関係数を用いた。

### 2・5 倫理的配慮

全ての対象者もしくは代託者に対し、研究の目的、研究の実施内容、個人情報保護およびプライバシー保護、研究協力の任意性と撤回の自由、予測される研究成果について十分に説明し、書面にて同意を得た。提供されたMRI画像にはDICOMヘッダーに提供者の氏名、カルテ番号などの個人を特定できる情報が入っている。そのため、個人を特定できる情報を削除し、機械的な番号を付与することにより個人が特定できないように配慮した。また、高崎健康福祉大学研究倫理委員会およびNTTコミュニケーション科学基礎研究所研究倫理委員会の承認を得た。

## 3. 研究結果

### 3・1 課題間の脳血液量

脳血液量計測の結果をTable 1に示す。Table 1より、Fp1における脳血液量は安静時では0.0752±0.1375mM・mm、言語発声課題実施時では0.1124±0.2520mM・mm、カテゴリー流暢性課題実施時では0.1049±0.3233mM・mmとなった。Fp2における脳血液量は安静時では-0.0168±0.1614 mM・mm、言語流暢性課題実施時では-0.1035±0.3237 mM・mm、カテゴリー流暢性課題実施時では-0.0647±0.3871 mM・mmとなり、Fp1とFp2における安静、言語発声課題実施時、カテゴリー流暢性課題実施時の脳血液量に有意な差は認められなかった。

### 3・2 脳萎縮と血液量との関連

Fp1, Fp2 における脳血液の増加量と MMSE , VSRAD を用いて算出した Z スコア, 左脳側, 右脳側における頭皮の長さ, 頭蓋骨の長さ, 脳脊髄液の長さ, 頭皮から大脳皮質までの長さとの相関について Table 2 に示す. なお, 左脳側の頭皮の長さ, 頭蓋骨の長さ, 脳脊髄液の長さ, 頭皮から大脳皮質までの長さは Fp1 における脳血液の増加量と, 右脳側の頭皮の長さ, 頭蓋骨の長さ, 脳脊髄液の長さ, 頭皮から大脳皮質までの長さは Fp2 における脳血液の増加量と検討した. Fp1 における脳血液の増加量と MMSE, VSRAD を用いて算出した Z スコアに相関は認められなかった. また, Fp1

**Table 1** 脳血液量の結果

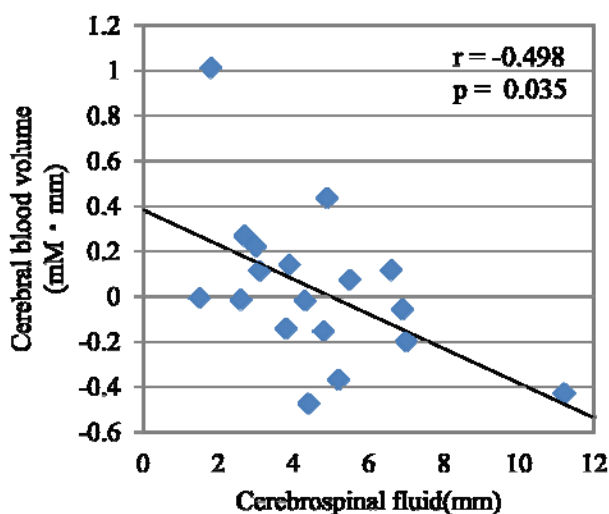
	Fp1	Fp2
Rest	0.0752 ±0.1375	-0.0168 ±0.1614
Phonation task	0.1124 ±0.2520	-0.1035 ±0.3237
Category fluency task	0.1049 ±0.3233	-0.0647 ±0.3871

**Table 2** Correlation with cerebral blood volume

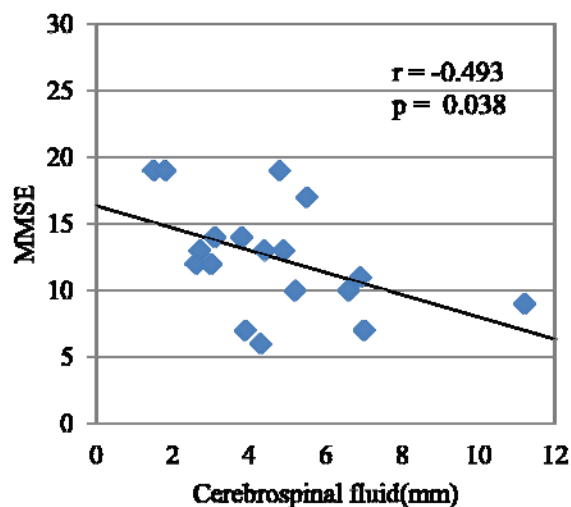
	Cerebral blood volume in Fp1	Cerebral blood volume in Fp2
MMSE	$r = 0.250(p = 0.317)$	$r = 0.109(p = 0.667)$
VSRAD Z score	$r = -0.269(p = 0.280)$	$r = -0.243(p = 0.332)$
Scalp distance	$r = -0.076(p = 0.765)$	$r = -0.313(p = 0.206)$
Cranial bone distance	$r = -0.221(p = 0.378)$	$r = -0.280(p = 0.261)$
Cerebrospinal fluid distance	$r = -0.498(p = 0.035)^*$	$r = -0.290(p = 0.243)$
Scalp to cerebral cortex distance	$r = -0.368(p = 0.133)$	$r = -0.382(p = 0.118)$

**Table 3** Correlation with cerebrospinal fluid

	Left cerebrospinal fluid distance	Right cerebrospinal fluid distance
MMSE	$r = -0.493(p = 0.038)^*$	$r = -0.225(p = 0.370)$



**Fig.3** Correlation between cerebrospinal fluid cerebral blood volume



**Fig.4** Correlation between cerebrospinal fluid and MMSE

における脳血液の増加量と頭皮の長さ、頭蓋骨の長さ、頭皮から大脳皮質までの長さに相関は認められなかった。Fp1 における脳血液の増加量と左脳側における脳脊髄液の長さは相関係数-0.498 と有意な負の相関が認められた ( $p = 0.035$ )。結果を Fig.3 に示す。

Fp2 における脳血液の増加量においては MMSE, VSRAD を用いて算出した Z スコアに相関は認められなかった。また、Fp2 における脳血液の増加量と頭皮の長さ、頭蓋骨の長さ、脳脊髄液の長さ、頭皮から大脳皮質の長さにも相関は認められなかった。次に、左脳側、右脳側の脳脊髄液の長さと同知機能検査である MMSE との相関について Table 3 に示す。左脳側における脳脊髄液の長さと同知機能検査である MMSE に相関が認められた ( $p = 0.038$ )。結果を Fig.4 に示す。右脳側における脳脊髄液の長さと同知機能検査である MMSE に相関は認められなかった。

#### 4. 考察

本研究は頭部近赤外光計測装置を用いてアルツハイマー型認知症患者におけるカテゴリー流暢性課題遂行中の脳血液量を計測し、脳萎縮の程度と比較検討を行った。Cogan らはカテゴリー流暢性課題が左脳側優位であると報告している<sup>10)</sup>。そのため、今回の結果では左脳側における脳脊髄液の長さと同知機能検査である Fp1 における脳血液の増加量に有意な相関が認められ、右脳側における脳脊髄液の長さと同知機能検査である Fp2 における脳血液の増加量に相関が認められなかったものと考えられる。また、左脳側における脳脊髄液の長さと同知機能検査である Fp1 における脳血液の増加量に相関が認められ、左脳側における頭皮、頭蓋骨、頭皮から大脳皮質までの長さと同知機能検査である Fp1 における脳血液の増加量に相関が認められなかったことから、近赤外光を用いて計測を行った脳血液量は脳までの深さではなく、脳萎縮と関連があるものと考えられる。また、SPECT を用いて計測を行った脳血液量と脳萎縮に関連があるという報告もあり<sup>7)</sup>、本研究も同様の結果となった。そのため、近赤外光を用いて前頭前野の脳血液量を計測することにより非侵襲的に、かつ MRI より簡便に脳萎縮の程度を推定できるものと考えられる。また、近赤外光を用いて計測した脳血液量と脳脊髄液の長さに関連が認められたことや、MRI 画像を用いて計測した脳脊髄液量が認知症の診断に有用であるという報告があることから<sup>11)</sup>、近赤外光を用いた脳血液量計測は認知症の診断に有用であるものと考えられる。

脳神経細胞の生存には一定以上の脳血流量(閾値)が不可欠であり、それ以下の脳血流では脳神経細胞が不可逆的に障害を受けるとい報告や<sup>12,13)</sup>、脳の形態学的変化が認知機能障害に先行して起こるとの報告があるが<sup>14-17)</sup>、

現時点では大脳皮質の萎縮、脳血液量の低下、認知機能の低下の中でどれが先行して起きるかは解明されていない。しかし、左脳側脳脊髄液の長さと同知機能検査である MMSE に相関が認められたことや、中等度以上の脳萎縮は認知機能障害と関連するという報告から<sup>18)</sup>、脳血液量が減少すると脳神経細胞が障害を受け脳萎縮が進行し、認知機能が低下するものと考えられる。これより近赤外光を用いて脳血液量を計測することにより、脳萎縮に伴う認知機能の低下も予測することが可能になると考えられる。しかし、MMSE は大脳皮質広域の認知機能検査であるため、前頭前野の認知機能との関連について検討する必要がある。

VSRAD を用いて算出した Z スコアと同知機能検査である Fp1 における脳血液の増加量、Fp2 における脳血液の増加量に有意な相関は認められなかった。これは本研究で行った近赤外光を用いた脳血液量計測は前頭前野の脳血液量を計測しており、両側の内側側頭部を計測し Z スコアを算出する VSRAD とは測定部位が異なっていたため相関が認められなかったものと考えられる。今後、近赤外光を用いて計測した脳血液量と前頭前野領域における脳萎縮のボリュームデータとの比較を行う必要があると考えられる。

今回の対象はアルツハイマー型認知症患者のみであったが、早期アルツハイマー型認知症、軽度認知障害、健常高齢者との比較や時系列データの解析が今後必要である。本研究で用いた近赤外光計測は、脳表層部における解像度は優れるものの、脳深部の血流動態を把握することは困難であり<sup>9)</sup>、解析の方法など工夫が必要であると考えられる。また、本研究で使用した MRI 画像は被験者によって選択されたスライス面が異なる可能性を否定することはできない。そのため、今後は薄いスライス厚の MRI 画像を用いて同一スライス面を選択するなど、更に検討を行う必要がある。

認知症の診断に役立つ脳萎縮は MRI を用いることで計測が可能であるが、MRI は撮影時間が長く患者への負担が大きいことや、撮影できる施設が限られていることなどの問題が挙げられる。しかし、近赤外光計測装置は持ち運びが可能であり、どこでも計測することができる。また、近赤外光は身体に対して非侵襲的であり、MRI よりも簡便に短時間で脳萎縮の程度を推定することが可能であると考えられる。

#### 5. まとめ

本研究より、近赤外光を用いて計測した脳血液の増加量と脳萎縮に関連が認められた。また、左脳側の脳脊髄液の長さと同知機能検査である MMSE に関連が認められたことや、中等度以上の脳萎縮は認知機能障害と関連するという報告から<sup>18)</sup>、近赤外光を用いて脳血液量を計測するこ

とにより脳萎縮の程度を推定できる可能性が示唆され、脳萎縮に伴う認知機能の低下を予測することが可能となると考えられた。近赤外光を用いた脳血液量の計測は非侵襲的であり、繰り返し実施することが容易である。継続的に計測を行うことで、認知症状の観察や健常高齢者から認知症へと移行する際に起こる脳萎縮を発見することができるため、健常高齢者の脳血液量を観察していくことで認知症の早期診断、進行予防が可能となると考えられた。今後は早期アルツハイマー型認知症、軽度認知障害、健常高齢者、脳が萎縮している健常高齢者などとの比較や時系列データの解析が必要である。

### 謝辞

本研究の一部は、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム(LR039)、および独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(C)26350902 により行われた。

### 文献

- 1) 厚生労働省. (2015) 認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン) 認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～
- 2) 浦上克哉, 川瀬康裕, 児玉直樹. (2013) 認知症予防専門士テキストブック
- 3) Mosconi L, De Susan S, Li Y, et al. (2006) Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol imaging*, 33, 210-221.
- 4) Staffen W, Schonauer U, Zauner H, et al. (2006) Brain perfusion SPECT in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Comparison of a semiquantitative and a visual evaluation. *J Neural Transm*, 113, 195-203.
- 5) 中村悦子, 柳田浩, 山口登. (2007) アルツハイマー病の重症度と海馬体積および海馬左右比との関係. *精神医学雑誌*, 18 巻, 第 11 号, 1217-1223.  
Etsuko Nakamura, Hiroshi Yanagida, Noboru Yamaguchi. (2007) The relationship between the severity of Alzheimer's disease and hippocampal volume and laterality. *Japanese Journal of Geriatric Psychiatry*, vol.18, No.11, 1217-1223.
- 6) 宮川晃一, 黒田真喜, 黄田常嘉, 他. (2006) 近赤外分光法(NIRS)を用いた定量的測定法による初老期および老年期発症のアルツハイマー病に対する脳血流動態に関する研究. *老年精神医学雑誌*, 第 17 巻, 第 11 号, 248-255.  
Koichi Miyakawa, Maki Kuroda, Tsuneyoshi Ota, et al. (2006) A quantitative near-infrared spectroscopy study of cerebral hemodynamics in early onset and late onset type of Alzheimer's disease. *Japanese Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol.17, No.11, 1209-1217.
- 7) Hiroshi Matsuda, Noriyuki Kitayama, Takashi Ohnisi, et al. (2002) Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, Mar; 43(3), 304-11.
- 8) Guy McKhann, David Drachman, Marshall Folstein, et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, Jul, 34(7):939-44.

- 9) 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 他. (2015) カテゴリー流暢性課題と近赤外光を用いた認知症診断の可能性. *電気学会論文誌C(電子・情報・システム部門誌)*, Vol.135, No.4, 381-386.  
Shingo Takahashi, Naoki Kodama, Naoko Kosugi, et al. (2015) Possibility of Diagnose Dementia using Category Fluency Task and Near-infrared Spectroscopy. *IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems*, Vol.135, No.4, 381-386.
- 10) Cogan Gregory B, Pesaran Bijan, Thesen Thomas, et al. (2014) Sensory-motor transformations for speech occur bilaterally. *Nature*, Vol.507, No.7490, 94-98.
- 11) 金山省一, カルデロンアルトゥーロ, 槇田淳一, 他. (1998) 3D-FASE MRIによる非侵襲的脳脊髄液量計測法の評価. *電子情報通信学会論文誌D*, 第 J81-D2 巻, 第 3 号, 583-590.  
Shoichi Kanayama, Arturo C, Junichi Makita, et al. (1998) Evaluation for Non-invasive Cerebrospinal Fluid Volume Measurement Method with 3D-FASE MRI. *IEICE Transactions on Information and Systems*, Volume J81-D2, No.3, 583-590.
- 12) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. (1981) Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*, 54, 773-782.
- 13) Astrup J, Symon L. (1981) Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke*, 12, 723-725.
- 14) Jack CR, Petersen RC, Xu Y, et al. (2000) Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55, 484-489.
- 15) Jack CR, Shiung MM, Gunter JL et al. (2004) Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62(4), 591-600.
- 16) Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR et al. (1999) Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *IVeuTol*, 246, 477-485.
- 17) Yavuz BB, Apriogul S, Cankurtaran M, et al. (2006) Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr*, 28, 1-11.
- 18) 寺井敏. (2004) 脳萎縮と大脳白質病変の認知機能に及ぼす影響—高齢者における画像診断的な検討—. *日本老年医学会雑誌*, 41, 521-527.  
Satoshi Terai. (2004) A neuroradiological study on the influence of cerebral atrophy and white matter lesion on cognitive function in the elderly. *Japanese Journal of Geriatrics*, 41, 521-527.