

脳血液量計測とカテゴリー流暢性課題併用による 認知症患者と健常高齢者の判別分析

高橋 真悟*・児玉 直樹*・竹内裕之*

Discriminant analysis of Alzheimer's disease and healthy elderly by measurement cerebral blood volume and category fluency task

Shingo Takahashi*, Naoki Kodama*, Hiroshi Takeuchi*

要約 本研究では、頭部近赤外光計測装置を用いて、カテゴリー流暢性課題における前頭前野血液量の相対変化を計測したデータについて、カテゴリー流暢性課題および近赤外光を用いた脳血液量計測を併用することでアルツハイマー型認知症、健常高齢者の判別に有用であるか検討を行った。解析については、アルツハイマー型認知症患者と健常高齢者における脳血液量の計測データとカテゴリー流暢性課題の生成語数を計測したデータを用いて、脳血液量とカテゴリー流暢性課題を独立変数とし判別分析を行った。その結果、カテゴリー流暢性課題のみに比べ脳血液量を併用した場合、診断精度は向上した。カテゴリー流暢性課題を実施する際は、近赤外光を用いた脳血液量計測を併用することで、アルツハイマー型認知症の診断精度は向上するものと考えられる。

Keywords: 近赤外光, アルツハイマー型認知症, 判別分析

1. 緒言

近赤外光を用いた脳血液量計測に関する研究が広まっており、さまざまな研究が行われている。杉村らは光トポグラフィ検査の波形による精神疾患判別について報告しており¹⁾、近赤外光を用いた脳血液量計測は、疾患判別の有用性を検討していく必要がある。現在、先進医療において行われている言語流暢性課題中の光トポグラフィ検査は、うつ症状の診断補助を行う目的として広く知られるようになり、生物学的指標の一つとしての有用性が期待されている²⁾。

我々もアルツハイマー型認知症の疾患を対象とし、近赤外光を用いて脳血液量の計測をし、カテゴリー流暢性課題遂行中における健常高齢者の脳血液量変化と、アルツハイマー型認知症患者における脳血液量変化について比較を行っており、健常高齢者、アルツハイマー型認知症患者における近赤外光を用いた脳血液量計測は認知機能を推定できる可能性が示唆された³⁾。また、カテゴリー流暢性課題においては MMSE (Mini-Mental State Examination) や

RCPM (Raven's Colored Progressive Matrices) と高い正の相関が認められており⁴⁾、言語流暢性課題は認知症疾患のスクリーニング指標や前頭葉、側頭葉機能の簡易検査の一つとして用いることができると考えられている⁵⁾。

本研究では、頭部近赤外光計測装置を用いて計測したカテゴリー流暢性課題における前頭前野血液量のデータについて³⁾、カテゴリー流暢性課題成績および脳血液量計測を併用によるアルツハイマー型認知症、健常高齢者の判別について検討した。

2. 本研究の対象と方法

本研究では、アルツハイマー型認知症患者 50 名 (男性 12 名, 女性 38 名, 平均年齢は 83.3 ± 6.7 歳, MMSE: 0-22) と健常高齢者 16 名 (男性 2 名, 女性 14 名, 平均年齢は 80.5 ± 4.6 歳, MMSE: 24-30) における脳血液量の計測データとカテゴリー流暢性課題の生成語数を計測したデータについて、脳血液量とカテゴリー流暢性課題を独立変数として判別分析を行った。

脳血液量データについては、頭部近赤外光計測装置 (HOT121B) を用いてカテゴリー課題遂行中における脳血液量の増加量を用いた。脳血液量計測のプロトコルは、0～30 秒を統制条件課題、30 秒～60 秒をカテゴリー流暢性課題、60～90 秒を再度統制条件課題の 90 秒としており、

2015 年 4 月 30 日受付, 2015 年 10 月 6 日受理

* 高崎健康福祉大学大学院

Graduate school of Health and Welfare,
Takasaki University of Health and Welfare

統制条件課題時の脳血液量データについては 15 秒時点において 0 次補正を行っている。カテゴリー流暢性課題時の脳血液量から統制条件課題時の脳血液量を引いた値を増加量, 増加量を統制条件課題時における脳血液量の絶対値で割った値を相対変化とし, これらの値について検討を行った。

本研究における脳血液量データは, 脳内ヘモグロビン量を簡便に計測できる頭部近赤外光計測装置 (HOT121B) を用いて計測を行った。近赤外光を用いた脳血液量計測によって得られるデータの特徴として脳表付近のみの計測で, 空間分解能が低いこと, ヘモグロビンの相対値, 変化量のみの計測であること, 完全に非侵襲的であり, 低コストで計測できること, 高い時間分解能で連続計測できることが挙げられる。これらの特徴から, 近赤外光による計測は, 脳血液量の変化をおおまかにではあるが安全かつ手軽に計測できる手法であり, 高次脳機能の簡便な検査として診療・研究に利用できると考えられている⁶⁾。また, 頭部近赤外光計測装置は軽量であり, 携帯可能な装置であるため, 施設など外部での実験が可能である。頭部近赤外光計測装置の計測部位は左右の前頭前野部であるが, カテゴリー流暢性課題は言語優位な課題であるため, 言語優位な左前頭前野の血液量データについて解析した。カテゴリー流暢性課題とは指定された分類に属する単語を列挙していく課題であり, 対面式で行うことが可能である。なお, 計測画面について Fig.1 に, 計測の様子について Fig.2 に示す。

分析については増加量, 相対変化, カテゴリー流暢性課題生成語数を独立変数とし判別分析を行った。解析については SPSS 12.0J for Windows を使用した。また, 診断精度として感度, 特異度, 正診率を算出した。感度はある疾患の患者で検査結果が陽性となる割合のことであり, 特異度は疾患のない患者で検査結果が陰性である割合のことである。感度, 特異度の式を以下に示す。

$$Sn = TP / (TP + FN) \quad \dots(1)$$

$$Sp = TN / (TN + FP) \quad \dots(2)$$

ここで, (1)式における Sn(Sensitivity)は感度, TP(True Positive)は真陽性, FN(False Negative)偽陰性を表し, (2)式における Sp(Specificity) は特異度を表し, TN(True Negative)は真陰性, FP(False Positive)は偽陽性である⁷⁾。

倫理的配慮として, 全ての対象者もしくはその代託者に対して, 事前に本研究の内容と使用する機器の安全性, 期待される結果などについて説明し, 研究の承諾を得た。

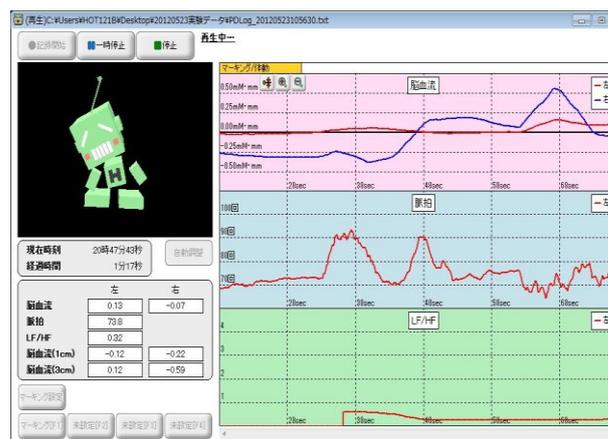


Fig. 1 計測画面



Fig. 2 脳血液量計測の様子

3. 結果

アルツハイマー型認知症患者, 健常高齢者におけるカテゴリー流暢性課題の生成語数, 脳血液量の増加量, 相対変化の計測値について Table 1 に示す。

Table 1 計測値

| | 認知症患者 | 健常高齢者 |
|------|---------------------|-----------------------|
| 課題成績 | 3.4 ± 2.4 | 8.2 ± 2.2* |
| 増加量 | -0.0095 ± 0.1436 | 0.0568 ± 0.1572 |
| 相対変化 | 1.3651 ± 4.4720 | 10.4044 ± 28.2805* |

脳血液量単位 (mMol・mm) *p < 0.05

課題成績に有意差が認められており、増加量については有意な差は認められなかった。増加量を統制条件課題時における脳血流量の絶対値で割った値である相対変化についてはアルツハイマー型認知症患者と健常高齢者に有意な差が認められた。

判別分析について、カテゴリー流暢性課題成績のみを独立変数とした結果を Table 2 に、課題成績と脳血液量データの増加量を独立変数とした結果を Table 3 に、課題成績と相対変化を独立変数とした結果を Table 4 に示す。

Table 2 より判別分析を用いて分類をした際の感度、特異度を算出したところ、感度は 80.0%、特異度は 87.5%であった。また、Table 2 における正診率は 81.8%であった。Table 3 についても感度、特異度、正診率を算出したところ、感度は 82.0%、特異度は 87.5%、正診率は 83.3%となり、カテゴリー流暢性課題のみの結果に比べ精度が高くなった。Table 4 については、感度が 86.0%、特異度 81.3%、正診率は 84.8%となり、一番診断精度が高い結果となった。なお、正診率について Fig.3 に示す。

4. 考察

脳血液量の計測データとカテゴリー流暢性課題の生成語数を計測したデータについて、カテゴリー流暢性課題成績と脳血液量を独立変数として判別分析を行った。

本研究では独立変数をカテゴリー流暢性課題の生成語数のみにした場合に比べ、独立変数をカテゴリー流暢性課題の生成語数と近赤外光を用いた脳血液量データにした場合のほうが診断精度は高いことがわかった。言語流暢性課題であるカテゴリー流暢性課題は、認知症のスクリーニング指標の一つとして考えられている⁵⁾。判別分析の結果からも、カテゴリー流暢性課題は健常高齢者とアルツハイマー型認知症の診断精度が高く、認知症の判別に有用であるものと考えられる。しかし、独立変数がカテゴリー流暢性課題の生成語数だけではなく、脳血液量データを加えた場合、アルツハイマー型認知症患者と健常高齢者の正診率は向上した。そのため、カテゴリー流暢性課題を実施する際は、近赤外光を用いた脳血液量計測を併用することで、アルツハイマー型認知症の診断精度は向上するものと考えられる。

カテゴリー流暢性課題は認知症のスクリーニングとして有用であるが、その成績では認知症のタイプを鑑別することは難しいとされている⁴⁾。根本らによると認知症性疾患の臨床において脳血流 SPECT は認知症の鑑別に有用であり⁸⁾、脳血流は認知症のタイプにより血流低下部位が違うことが報告されている。そのため、カテゴリー流暢性課題と近赤外光を用いた脳血液量の併用は、認知症のスクリーニング指標のみではなく、認知症鑑別にも有用である可能性

Table 2 課題成績による結果

| | 認知症患者 | 健常高齢者 |
|-------|-------|-------|
| 認知症患者 | 40 | 10 |
| 健常高齢者 | 2 | 14 |

Table 3 課題成績と増加量による結果

| | 認知症患者 | 健常高齢者 |
|-------|-------|-------|
| 認知症患者 | 41 | 9 |
| 健常高齢者 | 2 | 14 |

Table 4 課題成績と相対変化による結果

| | 認知症患者 | 健常高齢者 |
|-------|-------|-------|
| 認知症患者 | 43 | 7 |
| 健常高齢者 | 3 | 13 |

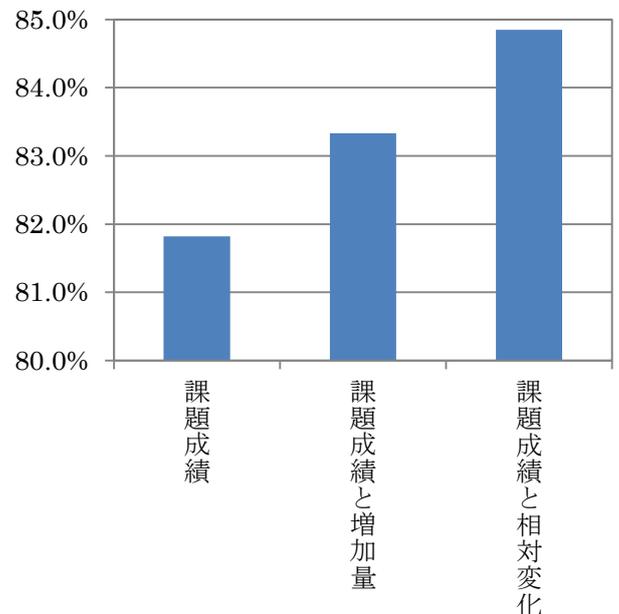


Fig. 3 判別分析による正診率

があると考えられる。しかし、本研究で使用した脳血液量データは頭部近赤外光計測装置を用いて計測したものであり、この装置における計測部位は前頭前野のみとなっている。認知症鑑別には前頭前野領域だけではなく、複数の部位における脳血液量を計測できる装置を用いて鑑別の有用性を検討する必要があるものと考えられる。

本研究では認知症患者と健常高齢者における脳血液量データを用いているが、近赤外光による脳血液量計測では体動による影響を受ける。佐久間らによると頭部を前方に20度傾斜させた際の前頭葉、頭頂葉および側頭葉領域における酸化ヘモグロビンの変化を計測した結果、頭頂葉および側頭葉上部から前頭葉下部へ移行的に増加したと報告しており、脳血液量の計測を行う場合は頭部の傾斜に注意する必要がある⁹⁾。本研究で用いたデータについては、カテゴリー流暢性課題時における脳血液量変化を計測しているが、カテゴリー流暢性課題は対面式で行うことが可能であり、また、計測時間も短時間で行ったため、体動の影響を最小限にできたものと考えられる。認知症患者については計測中の姿勢保持が困難であると考えられるため、計測における課題設定や計測環境に注意が必要であると考えられる。

近赤外光を用いた脳血液量計測は、2009年4月に「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断」として先進医療に承認された¹⁰⁾。しかし、脳血液量を計測するのみで精神疾患の有無の判定や確定ができるわけではなく、それには十分なトレーニングを受けた精神科専門医による丁寧な臨床診断面接を加える必要がある¹¹⁾。近赤外光を用いた脳血液量計測による認知症の診断についても、計測のみで疾患の判定を行うべきではなく、さまざまな検査を加える必要があると考えられる。近赤外光による脳血液量計測は診断補助のツールとしても有用であると考えられるが、その簡便性から施設など、外部で簡便に行える検査として有用であると考えられる。

本研究ではアルツハイマー型認知症患者と健常高齢者を対象に判別分析を行った。光戸らはアルツハイマー型認知症、軽度認知機能障害、健常高齢者におけるリバーミード行動記憶検査の成績について判別分析を行っている¹²⁾。そのため本手法においても、軽度認知機能障害の患者も加えて判別分析を行う必要があると考えられる。また、対象をアルツハイマー型認知症だけではなく、レビー小体型、血管性認知症などについても検討を行う必要があると考えられる。

近赤外光を用いた脳血液量は、優れた時間分解能や経時的変化情報を臨床所見とリンクすることで、より豊かで緻密な知見が得られる可能性がある¹³⁾。そのため、認知症患者

者を対象とした近赤外光を用いた脳血液量計測もより深く検討を行っていくことが必要である。

5. まとめ

本研究では、カテゴリー流暢性課題と近赤外光を用いた脳血液量計測により、カテゴリー流暢性課題のみに比べ、アルツハイマー型認知症の診断精度は向上することがわかった。しかし、認知症患者における近赤外光を用いた脳血液量計測は、さらなるデータの蓄積と検討が必要であると考えられる。今後、認知症患者に対するさらなる研究が必要である。

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)、および文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)23700840により行われた。

文献

- 1) 杉村有司, 児玉徳志, 竹下昌利, 吉田寿美子, 渡邊勝美, 小川勝, 野田隆政, 石丸昌彦. (2014) 光トポグラフィ検査の波形パターン分類による精神疾患判別の試み. 臨床病理, Vol.62 No.2, 147-152.
- 2) 富岡大, 川崎真護, 岩波明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村将, 中込和幸. (2013) うつ病患者うつ病患者のNIRSによる治療反応性と疾患鑑別への有用性-多施設における2時点検査の結果と診断変更症例の検討-. MEDIX, Vol.58, 4-9.
- 3) 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之. (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, Vol.135 No.4, 381-386.
- 4) 大沢愛子, 前島伸一郎, 種村 純, 関口 恵利, 板倉 徹. (2006) "もの忘れ外来"における認知症と言語流暢性課題. 高次脳機能研究, Vol.26 No.3, 327-333.
- 5) 伊藤恵美, 八田武志, 伊藤保弘, 木暮照正, 渡辺はま. (2004) 健常成人の言語流暢性検査の結果について-生成語数と年齢・教育歴・性別の影響-. 神経心理学, Vol.20 No.4, 30-39.
- 6) 福田正人, 須藤友博, 伊藤 誠, 亀山正樹, 山岸 裕, 上原 徹, 井田逸朗, 三國雅彦. (2003) 近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)の臨床応用. 分子精神医学, Vol.3 No.4, 295-308.
- 7) 児玉直樹, 竹内裕之, 川瀬康裕:「認知機能データベースの開発とそのデータ解析による認知症の早期診断」, 電子情報通信学会データ工学ワークショップ DEWS2008, C5-5 (2008).
- 8) 根本清貴, 朝田隆. (2010) 認知症診断の最前線 認知症臨床における脳血流 SPECT と脳形態 MRI. Med Imaging Technol, Vol.28 No.1, 8-13.
- 9) 佐久間重光, 河合鮎樹, 浅野惇太, 森隆司, 伊藤裕, 菱川敏光, 稲本京子, 中田和彦, 丹羽雅子, 中野崇. (2013) 頭部の20度側方傾斜が多チャンネルNIRS測定におよぼす影響. 愛知学院大学歯学会誌, Vol.51 No.3, 303-310.
- 10) 野田隆政, 野田隆政, 野田隆政. (2013) 光トポグラフィによるうつ病診断. 医学のあゆみ, Vol.244 No.5, 425-431.
- 11) 滝沢龍, 福田正人. (2010) 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィ検査 (NIRS) - 先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」 -. MEDIX, Vol.53, 30-35.
- 12) 光戸利奈, 藤井加奈子, 山田達夫, 岩本竜一, 辰川和美, 橋本優花里. (2013) アルツハイマー型認知症および軽度認知

機能障害の評価-リバーミード行動記憶検査の下位検査項目による判別分析-. 老年精神医学雑誌, Vol.24 No.12, 1308-1315.

- 13) 上原徹, 須田真史. (2013) 摂食障害と近赤外線分光法(NIRS). 臨床精神医学, 42 (5), 593-598.