

■ 原著

物忘れを主訴に神経内科を受診した患者における 海馬の萎縮および脳血流と神経心理学検査の関係

Relationship among hippocampal atrophy, brain blood flow, and
neuropsychological tests in patients who experienced forgetfulness

備前 宏紀¹⁾ 木村 大介²⁾ 大歳 太郎²⁾

Bizen Hiroki¹⁾ Kimura Daisuke²⁾ Ohtoshi Taro²⁾

1) 津島市民病院 リハビリテーション室

〒496-8537 愛知県津島市橋町3丁目73番地

TEL : 0567-28-5151 FAX 番号 : 0567-28-5053

Email : bizen-hiroki@tsushimacity-hp.jp

2) 関西福祉科学大学 保健医療学部 リハビリテーション学科

1) Division of Rehabilitation, Tsushima City Hospital

73,3-chome Tachibanacho, Tsushima-shi, Aichi, 496-8537, Japan

2) Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health, Kansai University of Welfare Sciences

保健医療学雑誌 8 (2): 104-109, 2017. 受付日 2016年11月29日 受理日 2017年5月1日

JAHS 8 (2): 104-109, 2017. Submitted Nov. 29, 2017. Accepted May. 1, 2017.

ABSTRACT:

The purpose of this study was to apply the stepwise method of discriminant analysis to investigate the relationship among hippocampal atrophy, brain blood flow, and neuropsychological tests in patients who experienced forgetfulness. The neuropsychological tests that presented a relationship with hippocampal atrophy were Revised Hasegawa Dementia Scale and Logical memory II. Likewise, the test that presented a relationship with the brain blood flow was Frontal Assessment Battery. These results suggest that Revised Hasegawa Dementia Scale, Logical memory II, and Frontal Assessment Battery are useful neuropsychological tests to predict the possibility of hippocampal atrophy and decrease in brain blood flow of precuneus and posterior cingulate gyri.

Key words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, neuropsychological test

要旨:

物忘れを主訴とする患者における海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査を検討することを目的とした後方視的研究である。海馬の萎縮や血流低下を従属変数、Mini-Mental State Examination, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R), 三宅式記憶力検査, Frontal Assessment Battery (FAB), ウェクスラー記憶検査の下位検査である論理的記憶 I・II を独立変数として判別分析を実施した。その結果、海馬の萎縮に関連する神経心理学検査として HDS-R・論理的記憶 II が抽出され、楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査では、FAB が抽出された。これらの神経心理学検査は海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下を反映し得る可能性のある神経心理学検査であると考えられた。

キーワード: アルツハイマー型認知症, 軽度認知機能障害, 神経心理学検査

はじめに

厚生労働省によると平成 22 年時の認知症高齢者数は約 280 万人、65 歳以上の人口に対する比率は 9.5% で、平成 37 年にはそれぞれ 470 万人と 12.8% に達すると推計されている¹⁾。このように認知症高齢者数が増加すると予想されるなか、国民の認知症に対する社会的関心は高まっている。急速な増加が見込まれる認知症の中でも、最も多い疾患はアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease ; 以下 AD) である²⁾。したがって、認知症、特に AD の早期発見、早期対応に関する研究の蓄積は、さらなる急務といえる。

近年、AD の早期診断は、画像診断を中心にめざましい進歩を遂げている。AD では早期から海馬の萎縮が起こる³⁾が、早期の海馬の萎縮は視覚評価が困難である。そのため、脳の絶対的な容積測定ではなく、正常データベースと比較する画像統計解析により、海馬の萎縮を評価する方法が用いられている⁴⁾。一方、脳血流においては、AD の早期から楔前部や後部帯状回の血流低下を認める⁵⁾が、視覚評価での早期の血流低下の判断は困難であり、これにも画像統計解析が診断に用いられている⁶⁾。

これら画像統計解析結果を用いることで海馬の萎縮や血流低下を早期から捉えることが可能となり、認知症の早期診断、鑑別診断に貢献している^{6,7)}。しかし、これら画像診断は、時間もコストもかかり診断できる施設は大学病院や大規模病院、認知症の専門施設に限定される。

臨床での認知症診断の補助検査として画像検査の他に神経心理学検査が実施される。神経心理学検査の実施にはトレーニングを必要とする検査方法が多い。作業療法士や言語聴覚士は、養成過程で多くの神経心理学検査を学習し、臨床で実践可能なレベルまで教育されている。したがって、神経心理学的検査の多くは、作業療法士等により実施され、画像診断に比べると短時間かつ簡便に評価可能であり、スクリーニング検査では有用な検査方法である。

このように、認知症診断には、画像検査と神経心理学検査が実施されており、どちらも認知症診断には欠かすことができない検査である。画像検査と神経心理学検査は異なる検査であるが、脳の

機能変化が認知機能へ影響を及ぼすと仮定すると、脳画像検査、すなわち、海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下は、神経心理学検査の得点に影響を及ぼしている可能性がある。AD 早期の特徴である海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査が明らかとなれば、神経心理学検査の実施により、AD の可能性を推測でき、我々、作業療法士や言語聴覚士など認知症診断における神経心理学検査に携わる専門職者において神経心理学検査の結果の解釈の一助となり得る。

そこで、本研究の目的は海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査を検討することで、画像診断結果と関連する神経心理学検査を明らかにすることである。

対象と方法

1) 対象

対象は、平成 24 年 4 月から平成 26 年 8 月までに物忘れを主訴に愛知県にある公立病院である A 院を受診し、認知症検査を受け、データに欠損がなく、かつ AD、軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment : 以下 MCI)、正常と臨床診断された 63 名 (平均年齢は 77.9 ± 7.2 歳) である。その内訳は AD : 41 名、MCI : 12 名、正常 : 10 名であった。

2) 方法

海馬の萎縮は、核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) の画像統計解析である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 : 以下 VSRAD) を用いた。VSRAD とは、AD 早期の特徴である海馬の萎縮を健常高齢者の脳画像データベースと統計学的に比較することにより、個々の患者の相対的な脳局所容量が評価可能な画像統計解析法である⁸⁾。海馬の萎縮は、関心領域内萎縮度として表示され、値が高いほど海馬の萎縮の度合いが大きいことを示す。また、楔前部・後部帯状回の血流低下は単一光子放射断層撮影 (Single photon emission computed tomography : SPECT) の画像統計解析である easy Z score Imaging System (以下 : eZIS) を用いた。eZIS では、楔前部・後

部帯状回の血流低下程度が **severity** として表示され、値が大きいほど血流低下の程度が大きいことを示し、1.19 以下を正常値としている。

神経心理学検査では、臨床での認知症スクリーニング検査としてよく用いられている **Mini-Mental State Examination** (以下: **MMSE**)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (**Hasegawa dementia rating scale-revised**: 以下 **HDS-R**)、三宅式記銘力検査、**Frontal assessment battery** (以下: **FAB**)、ウェクスラー記憶検査の低位検査である論理的記憶 I・II を実施した。三宅式記銘力検査は有関係対語試験、無関係対語試験を各 3 回施行し、最高得点を結果に採用した。また、論理的記憶 I・II はパーセンタイルを結果に採用した。

統計解析は、まず、**VSRAD** の結果から、対象者を海馬の萎縮を認めた萎縮群と海馬の萎縮を認めなかった非萎縮群の 2 群に分類し、それを従属変数、各神経心理学検査を独立変数としてステップワイズ法を用いた判別分析を行い、**VSRAD** に関連する神経心理学的検査を抽出した。次に、

eZIS の結果から、**severity** が 1.19 以下を血流低下群、1.20 以上を非血流低下群に分類し、両群を従属変数、各神経心理学検査を独立変数として、同様にステップワイズ法を用いた判別分析を行い、**eZIS** に関連する神経心理学検査を抽出した。統計処理には **SPSS Statistics24** を使用し、有意水準は 5% とした。

本研究は A 院個人情報保護マニュアルを遵守し、診療録から個人が特定できないよう実施した後方視的研究である。なお、A 院倫理委員会の承認を得ている (承認番号: 2015A 院倫理第 07 号)。

結果

VSRAD の結果では、海馬の萎縮を認めた萎縮群は 46 名、萎縮を認めなかった非萎縮群は 17 名であった。また、**eZIS** の結果では、楔前部・後部帯状回の血流低下を認めた血流低下群は 41 名、認めなかった非血流低下群は 22 名であった。基本属性及び各神経心理学検査の結果を **Table1** に示す。

Table1. Results of measurements of each item in subjects

	AD (n= 41)	MCI (n= 12)	No dementia (n= 10)
Sex (n)	Man: 20 / Women: 21	Man: 6 / Women: 7	Man: 6 / Women: 5
Age (Mean ± SD)	78.2 ± 6.2	78.2 ± 3.7	66.8 ± 12.0
Hippocampal atrophy (n)	Yes: 36 / No: 5	Yes: 7 / No: 6	Yes: 3 / No: 8
Blood flow reduction (n)	Yes: 31 / No: 10	Yes: 6 / No: 7	Yes: 4 / No: 7
MMSE (Mean ± SD)	19.9 ± 4.4	24.2 ± 2.6	28.0 ± 1.9
HDS-R (Mean ± SD)	16.7 ± 4.9	23.2 ± 3.2	27.5 ± 2.0
FAB (Mean ± SD)	11.3 ± 3.4	13.5 ± 1.9	15.0 ± 3.0
MPVALT part1 (Mean ± SD)	5.6 ± 3.0	8.3 ± 1.8	9.6 ± 0.7
MPVALT part2 (Mean ± SD)	0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.7	3.1 ± 2.6
Logical memory I (Mean ± SD)	5.0 ± 10.6	13.8 ± 3.7	34.2 ± 30.9
Logical memory II (Mean ± SD)	5.3 ± 10.2	9.0 ± 6.7	43.2 ± 35.8

AD: Alzheimer's disease MCI: Mild Cognitive Impairment

MMSE: Mini Mental State Examination HDS-R: Revised Hasegawa Dementia Scale

FAB: Frontal Assessment Battery MPVALT: Miyake paired verbal association learning test

Table 2. Results of discriminant analysis

	Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients	Linear Discriminant Function
Hippocampal atrophy		
HDS-R	0.605	Z= 0.111 a + 0.031 b - 2.549 (a: HDS-R, b: Logical Memory II)
Logical Memory II	0.598	
Blood flow		
FAB	1.000	Z= 0.311 a - 3.842 (a: FAB)

HDS-R: Revised Hasegawa Dementia Scale

FAB: Frontal Assessment Battery

Statistical analysis: the stepwise method of discriminant analysis

萎縮群と非萎縮群に分類された VSRAD の結果を従属変数、6 つの神経心理学検査の結果を独立変数として判別分析 (ステップワイズ法) を行った結果、海馬の萎縮に関連する神経心理学検査は、HDS-R 及び論理的記憶 II が抽出された。各項目の標準化正準判別係数は HDS-R : 0.605, 論理的記憶 II : 0.598 であり、線型判別関数式は $Z=0.111 a + 0.031 b - 2.549$ (a : HDS-R, b : 論理的記憶 II) となった。この時の判別率的中率は 84.1%であった。

また、血流低下群と非血流低下群に分類された eZIS の結果を従属変数、6 つの神経心理学検査の結果を独立変数とした判別分析 (ステップワイズ法) を実施した結果、楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査は、FAB が抽出され、標準化正準判別係数は 1.000 で、線型判別関数式は、 $Z=0.311 a - 3.842$ (a : FAB) であった。この時の判別率的中率は 73.0%であった。

考察

本研究では、VSRAD と eZIS の結果に基づき、AD の早期から起こる海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査を検討した。その結果、海馬の萎縮に関連する神経心理学検査は、HDS-R 及び論理的記憶 II が抽出され、楔前部・後部帯状回の血流低下に関連する神経心理学検査では、FAB が抽出された。

海馬は、エピソード記憶を支える神経基盤とされ⁸⁾、論理的記憶 II は、エピソード記憶を評価する神経心理学検査とされている⁹⁾。したがって、VSRAD で評価される海馬の萎縮がエピソード記憶の障害として表れるため、エピソード記憶障害を反映する論理的記憶 II が抽出されたと考えられる。先行研究でも、論理的記憶 II は、

MCI と認知機能の正常高齢者の判別に有効と報告されており¹⁰⁾、本結果を支持している。

さらに、本結果では、海馬の萎縮に関連する神経心理学検査として HDS-R が抽出された。本邦でよく利用される神経心理学検査に HDS-R と MMSE がある。両者は類似点の多い神経心理学検査であるが、本結果では、海馬に関連する神経心理学検査として MMSE は抽出されていない。AD 群と正常群を対象とした MMSE と HDS-R を比較した先行研究では、area under the curve の値が MMSE の 0.902 に対し、HDS-R は 0.952 と HDS-R が高値を示し、AD と正常高齢者の鑑別には、HDS-R が有用であることを示唆している¹¹⁾。これは、本結果を支持していると考えられる。

その一方で、HDS-R と MMSE の相違について考えると、エピソード記憶を反映すると考えられる遅延再生課題が HDS-R は 6 点であることに対し、MMSE は 3 点であり、HDS-R が高配分であるため、HDS-R が抽出された可能性が考えられる。しかし、本研究では、HDS-R と MMSE の総得点で分析を実施していることを勘案すれば、これらの論拠を実証することは難しく、本研究における限界であると考えられる。今後、HDS-R、MMSE の下位項目を含む分析を行い、前述の仮説を実証検証することが必要である。

一方、楔前部・後部帯状回の血流低下と関連する神経心理学検査として、FAB が抽出された。FAB は類似性、語の流暢性、運動系列、葛藤指示、Go/No-Go、把握行動の 6 課題で評価される前頭葉機能評価である¹²⁾。その中でも類似性、Go/No-Go、把握行動には、前頭前野背外側部が関連すると考えられている¹³⁾。そして、後部帯状回の皮質である後帯状皮質は、頭頂葉後部や

前頭前野背外側部と連絡線維があり¹⁴⁾、後部帯状回の血流低下を反映する神経心理学検査として FAB が抽出された可能性も考えられる。また、楔前部は、記憶に関与するという報告があり¹⁵⁾、帯状回は記憶に関わる神経機構である Papez 回路を構成する¹⁶⁾。そして、FAB は、記憶検査と正の相関を有するとする報告もあり¹⁷⁾、FAB 実施に記憶が必要であると考えれば、記憶と関連する楔前部・後部帯状回の血流低下を反映する神経心理学検査として FAB が抽出された可能性が考えられる。しかしながら、楔前部・後部帯状回の機能により記憶が FAB に影響する可能性はあると考えられるが、記憶が影響要因であるならば、HDS-R や論理的記憶 II など記憶に関する神経心理学検査が抽出されることが必要である。本結果で FAB のみが抽出されたことは、楔前部と後部帯状回の機能の複合的観点を示しているのではないかと考えられる。しかし、これら推論を立証するためには、FAB の下位項目を含む詳細な検討が必要であることは、前述の課題と同様である。

本結果では、AD の早期変化である海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下と関連する神経心理学検査として HDS-R や論理的記憶 II、FAB が抽出されたことが新たな知見である。これは、HDS-R や論理的記憶 II は海馬の萎縮を反映し、FAB は楔前部・後部帯状回の血流低下を反映し得る可能性のある神経心理学検査であると考えられる。しかしながら、本研究で抽出された神経心理学検査はスクリーニング検査である。画像検査結果と関連性が認められたとはいえ、認知症の確定診断には、画像検査の重要性が変わることはない。それでも、本研究で示した神経心理学検査は、認知症診断におけるさまざまな神経心理学検査の結果を診る主点として利用でき、さらに、地域診療において、容易に評価可能であるこれらの神経心理学検査を使用することで、AD の危険性のある者を早期に専門病院や物忘れ外来の受診へとつなげることができるのではないかと考えられる。

課題と限界

本研究では、画像検査結果を反映し得る神経心理学検査を検討した。しかしながら、一施設での小集団の分析であることに限界があり、結

果を一般化するためには、施設数と対象者数の増加が課題である。また、神経心理学検査の総得点のみを変数としていることにも限界があり、各神経心理学検査の下位項目得点を変数として分析することにも課題があると考えられる。

今回、海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下の評価に画像統計解析を用いた。画像統計解析は、より早期の海馬の萎縮や楔前部・後部帯状回の血流低下の把握が可能となる一方で、SPECT の画像統計解析においては、アーチファクトを含む可能性を指摘されており¹⁸⁾、結果の解釈には注意を要すると考える。

文献

- 1) 厚生労働省：「認知症高齢者の日常生活自立度」II 以上の高齢者数について。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002iaul-att/2r9852000002iavi.pdf>
(閲覧日 2016 年 8 月 29 日)
- 2) 日本神経学会：認知症疾患治療ガイドライン 2010。第 1 章認知症の定義、概要、経過、疫学。
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/deg1/sinkei_deg1_2010_02.pdf
(閲覧日 2016 年 9 月 1 日)
- 3) Hänggi J, Streffer J, Jäncke L et al: Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 26: 719-734, 2011.
- 4) 松田博：MRI 統計学的解析と preclinical stage の診断。老年精神医学雑誌 23: 686-692, 2012.
- 5) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T et al: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41: 1155-1162, 2000.
- 6) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J*

- Neuroradiol 28: 731-736, 2007.
- 7) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 382: 269-274, 2005.
- 8) Eichenbaum H, Sauvage M, Fortin N, et al: Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neurosci Biobehav Rev* 36(7): 1597-1608, 2012.
- 9) 杉下守弘: 認知機能評価バッテリー. *日本老年医学会雑誌* 48: 431-438, 2011.
- 10) Rabin LA, Paré N, Saykin AJ et al: Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 16: 357-376, 2009.
- 11) Kim KW, Lee DY, Jhoo JH et al: Diagnostic accuracy of mini-mental status examination and revised hasegawa dementia scale for Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19: 324-330, 2005.
- 12) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55(11): 1621-1626, 2000.
- 13) 小海宏之, 與曾井美穂: 神経心理学的検査報告書を作成するための神経心理学的検査に関する体系表作成の試み. *花園大学心理カウンセリングセンター研究紀要* 8: 27-39, 2014.
- 14) 小林靖: 帯状回と Papez 回路. *Clinical Neuroscience* 31: 1376-1378, 2013.
- 15) Cavanna AE, Trimble MR: The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129 (3): 564-583, 2006.
- 16) 石合純夫: 高次脳機能障害学 第2版, pp211, 医歯薬出版, 2012.
- 17) 佐藤正之: 前頭葉の機能解剖と神経心理学検査: 脳賦活化実験の結果から. *高次脳機能研究* 32: 43-52, 2012.
- 18) 石井一成: 認知症診断における機能画像(PET, SPECT) の限界と留意点. *老年精神医学雑誌増刊号-I*: 100-105, 2017.