

認知症の脳血流量と神経心理学的検査の 時系列データ解析

高橋 真悟[†] 上野 宏樹[†] 小杉 尚子[‡] 竹内 裕之[†] 児玉 直樹[†]

[†] 高崎健康福祉大学大学院 〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1

[‡] NTT コミュニケーション科学基礎研究所 〒243-0198 神奈川県厚木市森の里若宮 3-1

E-mail: [†] {1210102, 1210101, htakeuchi, kodama}@takasaki-u.ac.jp

[‡] naonaoan@gmail.com

あらまし 近年、情報技術の発展とともに医療現場においてもデータ管理が重要となってきた。医療の場においてはデータを時系列で計測することが重要であり、時系列データについてさまざまな検討を行うことで、個人の身体変化やデータの有用性についても検討を行うことができる。本研究では認知症患者における前頭前野の脳血流量と神経心理学的検査であるカテゴリー流暢性課題について、1年間の経過を評価した。計測の結果、カテゴリー流暢性課題については変化がみられなかったが、近赤外光計測データについては変化がみられた。これらの知見から近赤外光計測とカテゴリー流暢性課題の時系列データについて検討を行った。

キーワード 時系列データ解析, 医療データ

1. はじめに

近年、情報技術の発展とともに医療現場においてもデータ管理が重要となってきた。医療の場においてはデータを時系列で計測することが重要であり、時系列データについてさまざまな検討を行うことで、個人の身体変化やデータの有用性についても検討を行うことができる。木島らは55歳前後で複数回に渡り経胸壁心エコー図を観察しえた高血圧症患者において心機能の指標がどのように変化するか検討を行っている[1]。阪野らは失語症患者を対象に検査値の経時的変化から、失語症デイサービスの効果について検討を行っており、失語症デイサービスが慢性期失語症患者の言語・コミュニケーション機能の回復にとって有効な環境の一つであると報告している[2]。このようにさまざまな医療データについて時系列的に検討を行うことで、身体における機能や効果についてみる事が可能である。

医療データにおける時系列データ解析は高齢者や認知症患者についても行われている。星野らはアルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の認知機能の低下の様相が経時的にみた場合にどのような差異として現れるか検討しており、アルツハイマー型認知症患者群において知的機能の衰退に先行して特徴的な認知機能や情報処理能力の低下が存在することを示唆している[3]。また、北村らは加齢による物忘れ例の脳血流所見の特徴について、軽度のアルツハイマー型認知症と比較して経時的な変化について検討を行っており、脳血流を経時的に観察することで加齢による物忘れの中からアルツハイマー型認知症を発症する例を予知できる可能性を示唆している[4]。このように高齢者や認知症患者の脳血流量について時系列的にデータ解析を行う

ことで認知症の早期診断について検討を行うことができる。近年では簡便に脳血流量を計測する方法として、近赤外光を用いた脳血流量計測が行われている。PETやSPECTは放射性物質を扱うことから、身体に侵襲性があり、健常者を対象に計測することは難しい。近赤外光計測は身体に害がなく、時系列で計測を行うことが可能である。しかし、近赤外光計測は光路長が不明確であるため、解析にも注意が必要である。

そこで本研究では、日立製作所製の頭部近赤外光計測装置(HOT121B)を用いて、脳血流量の相対変化に着目し、認知症患者における脳血流量の相対変化と精神疾患の検査に利用されている神経心理学的検査であるカテゴリー流暢性課題の1年間における経過について評価を行い、認知症患者における認知機能と脳血流・カテゴリー流暢性課題との関係について検討を行った。また、脳血流量とカテゴリー流暢性課題を経時的な計測が認知症の補助診断に有用であるかの検討を行った。

2. 対象と方法

本研究は認知症患者24名(男性4名, 女性20名, 平均年齢 83.8 ± 5.8 歳, MMSE 3-22)であり、アルツハイマー型認知症を対象とし、カテゴリー流暢性課題時の認知症患者における脳血流量を計測した。計測は3ヶ月ごとに5回計測し、1年の経過について評価を行った。計測プロトコルは0秒から30秒に言語発声課題(「あいうえお」を言わせる)を設定し、30秒から60秒をカテゴリー流暢性課題(野菜の種類を言わせる)、その後60秒から90秒に再度言語発声課題を設定した。統計学的検討についてはSPSS 12.0J for Windowsを用

い、1 年の経過について一般線形モデルの反復測定を用い検討を行った。

データについては補正をせず、生データにて解析を行った。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。

2.1 頭部近赤外光計測装置

本研究では頭部近赤外光計測装置（HOT121B）を用いた。計測部位は、左前頭局部、右前頭局部であり、脳内ヘモグロビン量の変化を簡便に測定し、計測データの再生、保存、解析を行うことが可能な装置である。近赤外光計測装置は安全で簡便に計測できる利点を生かし、いつでも・どこでも・だれでも計測できる装置として期待されている[5]。頭部近赤外光計測装置を図 1 に、計測の様子を図 2 に示す。頭部近赤外光計測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 つのユニットから構成されている。ヘッドセットには赤外線 LED（Light Emitting Diode）と 2 つの PD（Photodiode）から構成される 2 つのプロープが設けられており、赤外線 LED から照射される近赤外光によって脳の前頭前野部の血中ヘモグロビンの量的変化を計測している。また、2 つの PD はそれぞれ頭皮浅部、脳内深部を通過した脳血流量を取得しており、それらのデータを利用することで皮膚血流などによるノイズ成分を除去している。

650～900nm までの近赤外光は頭蓋骨や皮膚によって吸収されにくく、主にヘモグロビンを始めとする生体内色素によって吸収されるという特性があり、頭部近赤外光計測装置では波長 810nm の近赤外光を発光している。

また、これまでに多く使用されている近赤外光計測装置は、重量のある可搬性に乏しいデスクトップ型の装置本体であり、非常に高価なものであるが、本研究で用いた頭部近赤外光計測装置は安価であり携帯可能な装置である。近赤外光計測の利点は、①非侵襲的であり、同一被験者に対し繰り返し計測が可能である、②他の医療機器に比べ、安価である、③資格が必要なく、誰でも計測が可能である、④被験者の動きに制約を課さない、⑤小型の装置があり、携帯が可能であること、などが挙げられる。近赤外光計測の欠点として光路長が不明確なため、得られるデータは絶対値でないことが挙げられる。

2.2 カテゴリー流暢性課題

本研究で用いた課題は精神疾患や心理学研究などで使用されている言語流暢性課題であるカテゴリー流

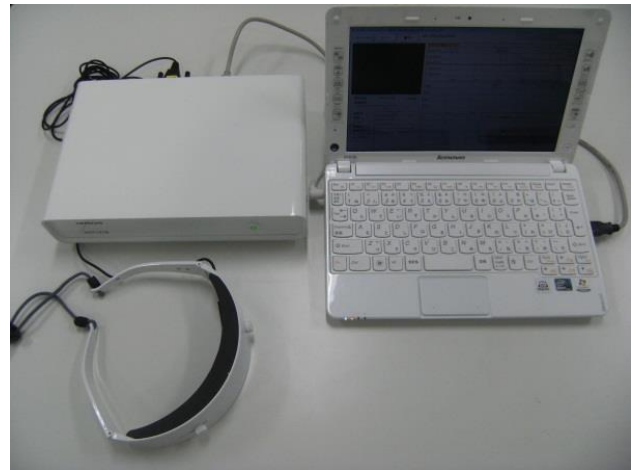


図 1 頭部近赤外光計測装置



図 2 計測の様子

暢性課題とした。カテゴリー流暢性課題とは、指定されたカテゴリーの単語を時間内にできるだけ多く挙げていく課題である。言語流暢性課題について、被験者は椅子にかけて発声するのみで課題を行うことができ、精神疾患患者や認知症患者にも負担が少なく実施できる。言語流暢性課題は意味記憶、方略的な語彙検索力、情報処理、遂行機能など多くの認知機能が関与すると考えられている[6]。カテゴリー流暢性課題は MMSE や RCPM と高い正の相関があるとされている[7]。

2.3 近赤外光計測データの解析

近赤外光計測は光路長が不明であるため、得られるデータはあくまでも相対的な変化である。そのため、本研究では得られたデータはカテゴリー流暢性課題と言語発声課題の平均値の変化で解析した。秒数を n 、カテゴリー流暢性課題の脳血流量データを x_i 、言語発声課題の脳血流量データを y_i とすると、カテゴリー

流暢性課題時の平均値と言語発声課題時の平均値はそれぞれ、

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

と表すことができる．そのため相対変化を、

$$\text{相対変化} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

で表した．本研究ではこの相対変化を脳血流量の増加量として解析を行った．

3. 結果

MMSE の推移を図 3 に示す．MMSE の成績は 0 ヶ月では 14.3 ± 4.5 点，3 ヶ月では 13.5 ± 4.4 点，6 ヶ月では 13.7 ± 4.9 点，9 ヶ月では 14.3 ± 6.0 点であり，MMSE の成績に有意な差は認められなかった．

次にカテゴリー流暢性課題における回答数の推移を図 4 に示す．カテゴリー流暢性課題の成績は 0 ヶ月では 4.4 ± 4.7 ，3 ヶ月では 3.9 ± 2.6 ，6 ヶ月では 3.8 ± 2.7 ，9 ヶ月では 4.3 ± 2.7 ，12 ヶ月では 4.3 ± 3.1 であり，こちらも有意な差は認められなかった．

Fp1 における脳血流の増加量の推移を図 5 に示す．なお，カテゴリー流暢性課題遂行時の脳血流の平均値から 0 秒から 30 秒までの言語発声課題遂行時の脳血流の平均値を引いた値を増加量とした．Fp1 における脳血流の増加量は 0 ヶ月では $0.0224 \pm 0.1333 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，3 ヶ月では $0.0499 \pm 0.1930 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，6 ヶ月では $-0.0090 \pm 0.1263 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，9 ヶ月では $0.0160 \pm 0.1767 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，12 ヶ月では $-0.0637 \pm 0.2124 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ であり，Fp1 における脳血流は 3 ヶ月と 12 ヶ月の間に有意な差が認められた．

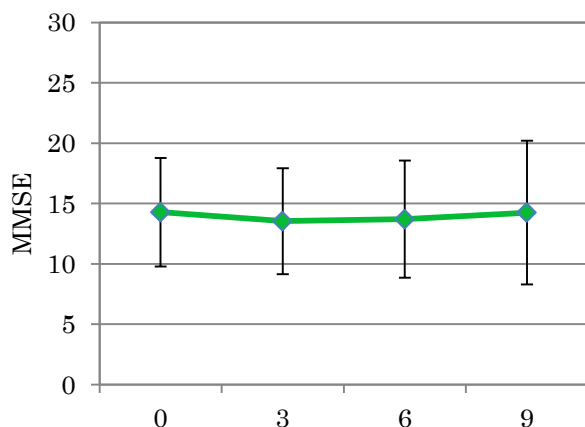


図 3 MMSE の推移

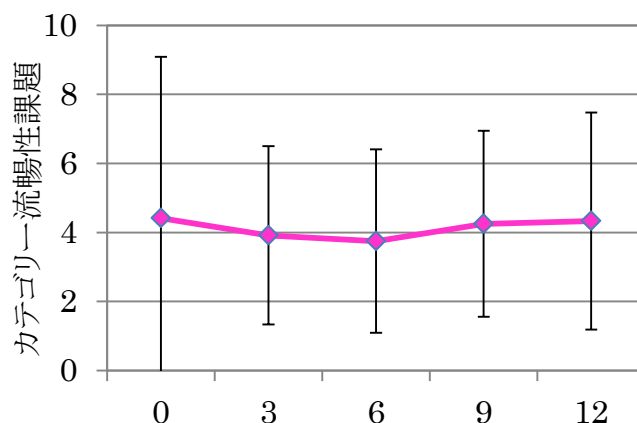


図 4 課題回答数の推移

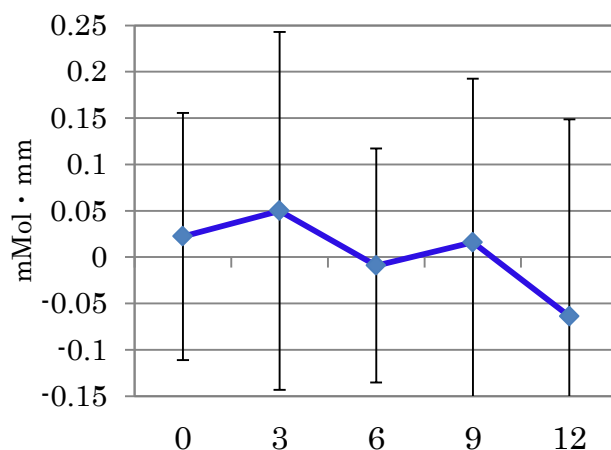


図 5 Fp1 における増加量の推移

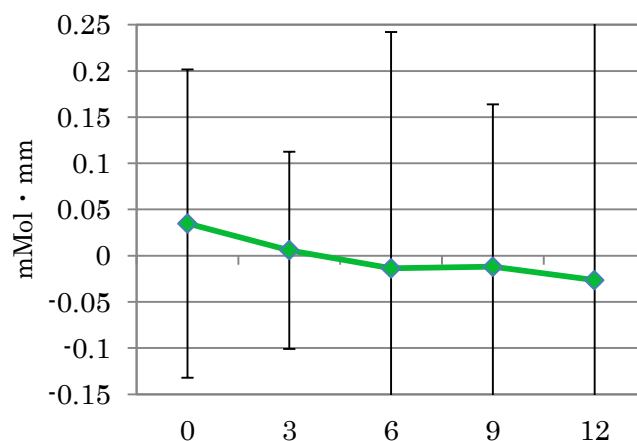


図 6 Fp2 における増加量の推移

Fp2 における脳血流の増加量の推移を図 6 に示す．Fp2 における脳血流の増加量は 0 ヶ月では $0.0348 \pm 0.1667 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，3 ヶ月では $0.0059 \pm 0.1067 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，6 ヶ月では $-0.0137 \pm 0.2559 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，9 ヶ月では $-0.0120 \pm 0.1757 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ ，12 ヶ月では $-0.0266 \pm 0.1757 \text{ mMol} \cdot \text{mm}$ であり，Fp2 における脳血流は 3 ヶ月と 12 ヶ月の間に有意な差が認められた．

0.3117 mMol・mm であり, Fp2 における脳血流には有意な差は認められなかった.

4. 考察

本研究では認知症患者における MMSE, 相対変化による脳血流量と認知機能検査であるカテゴリー流暢性課題回答数の 1 年間の経過について評価を行い, 認知症患者における認知機能と脳血流・カテゴリー流暢性課題との関係について検討を行った.

本研究で用いた装置, 頭部近赤外光計測装置は身体に非侵襲であるため, 健常な被験者に対しても繰り返し計測することが可能であると考えられる. また, 健常男性 12 名に NIRS を用いてカテゴリー流暢性課題を 4 回 (各回 1 週間間隔) 繰り返し試行し, その間の前頭葉皮質におけるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン濃度の変化を検討した KONO らの報告では, ヒトにおける認知活性化中の前頭葉血行動態複数回計測にかなりの反復の可能性を示唆している[8]. そのため, 本研究で行ったカテゴリー流暢性課題中の脳血流計測は, 患者の経過を計測するうえで有用な手法であると考えられる. 進行麻痺における神経心理学的所見と脳血流所見の経時的変化について評価を行った山本らによると, 脳血流所見を経時的に追跡していくことが重要であるとしている[9]. そのため, 本研究で行った近赤外光計測についても経時的に計測し評価を行うことが重要であると考えられる.

本研究では MMSE とカテゴリー流暢性課題について経時変化はみられなかったが, 脳血流量に関しては変化がみられた. SPECT によるアルツハイマー型認知症患者の初期の血流異常および経時的な局所脳血流量の変化を評価している小暮らは, 平均 1.4 年の経時的検討において HDS-R, MMSE は軽度低下し, それ以上の変化率で両側海馬領域の血流が左側有意に低下したと報告している[10]. 生天目らの報告によると, 血流低下が神経心理学検査の得点の変化が認められる以前に脳血流 SPECT によって検出されており, 補助診断法として脳血流 SPECT の有用性を示唆している[11]. 本研究においても脳血流量は先行的に低下し, MMSE やカテゴリー流暢性課題の回答数はその後低下していくものと考えられる. このことから近赤外光計測についても認知症の診断補助として有用であると考えられる. 近赤外光計測データは絶対値ではないことから, 解析についても工夫が必要であると考えられる. 本研究では相対変化をみるため増加量として検討を行ったが, それ以外の新たな手法も必要となると考えられる.

本研究では, 認知症患者を対象としているが, 認知症の診断の有用性について検討するためには健常高齢者の経過をみていくことが重要であり, 今後, 健常高

齢者を対象とした大規模かつ長期間の計測および検討が必要である. このように医療データについては大規模かつ長い期間をかけて検討を行っていくことで, さまざまな効果や身体変化について解明することができ. 本研究は近赤外光計測による脳血流量について時系列データの解析を行ったが, 本手法だけではなくさまざまな医療データについて時系列で解析することが重要となる. 今後, 医療データの時系列解析が広く行われていくものと期待したい.

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 (B) 23700840 により行われた.

参 考 文 献

- [1] 木島勇人, 田中信大, 山科章, 高血圧患者における左室拡張機能の経時的推移, 日本臨床生理学会雑誌, Vol.43 No.1, 7-13, 2013.
- [2] 阪野雄一, 中村光, 失語デイサービスのアウトカム評価, コミュニケーション障害学, 28(3), 159-165, 2011.
- [3] 星野良一, 宮里勝政, 岡本典雄, 近藤直樹, 大原健士郎, 有馬良一, アルツハイマー型老年痴呆と脳血管性痴呆の認知機能に関する比較研究, 老年精神医学雑誌, Vol.5 No.11, 1349-1359, 1994.
- [4] 北村伸, 加齢による物忘れ例の脳血流量についての研究 その経時的変化とアルツハイマー病の脳血流量との比較, 老人病研究所紀要, No.8, 9-13, 1999.
- [5] 水野利彦, 渡辺享志, 鹿山貴弘, 岩井秀直, 山下豊, 三輪光春, 無拘束計測のための携帯型近赤外線組織酸素モニタ装置の開発, 電気学会研究資料, MBE-09-114, 1-4, 2009.
- [6] 富岡大, 川崎真護, 岩波明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村將, 中込和幸, 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, 2013.
- [7] 大沢愛子, 前島伸一郎, 種村純, 関口恵利, 板倉徹, “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, 2006.
- [8] KONO Toshiaki, MATSUO Koji, TSUNASHIMA Koichi, Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men, Neurosci Res, Vol.57 No.4, 504-512, 2007.
- [9] 山本 英樹, 小久保 羊介, 山縣 文, 三村將, 進行麻痺における神経心理学的所見と脳血流所見の経時的変化, 老年精神医学雑誌, 20(2), 199-205, 2009.
- [10] 小暮大嗣, 松田博史, 大西隆, 國弘敏之, 宇野正威, 朝田隆, 高崎優, 脳血流 SPECT による初期アルツハイマー型痴呆の経時的検討, 核医学, Vol.36(2), 91-101, 1999.
- [11] 生天目英比古, 松田実, 松崎茂, アルツハイマー型痴呆患者評価における脳血流 SPECT 定量検査の役割, ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス記録集, 15th, 35-38, 1999.