

医療機関の大規模データ処理による認知症の早期診断

児玉 直樹[†] 川瀬 康裕[‡] 竹内 裕之[†]

[†] 高崎健康福祉大学健康福祉学部医療情報学科 〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1

[‡] 医療法人社団川瀬神経内科クリニック 〒955-0823 新潟県三条市東本成寺 20-8

E-mail: [†] {kodama, htakeuchi}@takasaki-u.ac.jp, [‡] yasuhiko@kawase-nc.or.jp

あらまし 本研究では、これまでにデータベースに蓄積された認知機能検査データおよび頭部 MRI 画像から得られる情報を解析し、認知症の早期診断の可能性について検討した。本研究で使用したデータは、2013 年 1 月から 12 月までの 1 年間に物忘れを主訴として川瀬神経内科クリニックを受診し、認知機能データベースにデータ登録された、MMSE1,641 データ、頭部 MRI 画像 1,460 データ、CDR258 データである。CDR 別の MMSE は、CDR0 で 24.8±0.5 点、CDR0.5 で 23.9±6.6 点、CDR1 で 19.2±6.2 点、CDR2 で 11.4±3.8 点、CDR3 で 7.2±3.5 点であった。特に、計算と想起の合計得点は、CDR0 で 4.0±0.8 点、CDR0.5 で 3.6±2.0 点、CDR1 で 2.2±1.7 点、CDR2 で 0.6±1.0 点、CDR3 で 0.1±0.3 点であり、それぞれの群間において有意な差が認められていることから、認知症の早期診断に有用であると考えられる。また、CDR 別の脳萎縮領域の割合は CDR0 で 1.72±1.19、CDR0.5 で 1.83±0.87、CDR1 で 2.50±1.19、CDR2 で 3.41±1.39、CDR3 で 3.44±0.90 であり、認知症が進行するにしたがって脳萎縮の割合も大きくなっているものと考えられた。

キーワード 大規模データ、MRI 画像、認知機能検査、認知症、早期診断

1. はじめに

認知症疾患にはアルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症などがあるが、認知症の大部分はアルツハイマー型認知症である。アルツハイマー型認知症は発症の早期においてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬などによる薬物療法、および脳リハビリテーションもしくは脳活性化訓練などの非薬物療法、もしくはその併用により、病状の進行を遅らせることが可能であるため、認知症の早期発見は極めて重要である。

認知症の診断や重症度判定にはさまざまな評価スケールが存在している。これら評価スケールは大きく 2 種類に分類することができる。一定の課題や質問を対象者に行い、その結果をスコア化し、その多寡で判断を行う質問式検査、例えば、Mini-Mental State Examination (MMSE)、かなひろいテストなどがある[1]。それに対し、対象者の行動を詳細に観察して行う観察式検査である Clinical Dementia Rating (CDR) がある[2]。認知機能検査は電子化が進んだ現在においても、まだ紙ベースで実施されている医療機関が多く、統計処理や時系列解析を行うことが困難であるといわれている。また、薬物療法や非薬物療法などの効果判定を行うためにも、これら認知機能検査結果の電子化が必要である[3]。

そのため我々は、MMSE や CDR などの評価スケールを電子化し、介入効果判定を行うことが可能な認知機能データベースを開発し、2007 年 4 月より医療機関において試験運用を開始した。その後、データベ

スの改良等を行い 2010 年 4 月より医療機関において運用を開始した。これまでに MMSE は 14,700 データ、CDR は 1,940 データ、VSRAD は 4,850 データがデータベースに蓄積されている。なお、運用している医療機関では、年間約 15,000 名の外来患者が来院し、外来患者のうち約 30% が認知症患者である。そのため、MRI 撮影は年間約 2,500 件、認知機能検査は年間約 4,000 件実施している。

本研究では、これまでにデータベースに蓄積された認知機能検査データおよび頭部 MRI 画像から得られる情報を解析し、認知症の早期診断の可能性について検討した。

2. 認知機能データベース

これまでに開発した認知機能データベースは、施設内にホストコンピュータを設置し、ホストコンピュータ内に各種データベースを作成している。本データベースは Microsoft Visual Basic を用いて作成し、ユーザ管理用データベース、MMSE 用データベース、CDR 用データベース、かなひろいテスト用データベース、脳波記録用データベース、VSRAD (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease: 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム) 用データベース、投薬記録用データベース、脳リハビリテーション記録用データベースの 8 つのデータベースをホストコンピュータ内に設置している。メインメニューとしては、MMSE 入力、CDR 入力、かなひろいテスト入力、脳波入力、VSRAD 入力のほか、投薬情報入

力や脳リハビリテーションデータ入力, MMSE の参照, CDR の参照, VSRAD の参照を行なうことができ, 時系列データを観察することが可能である[4].

また, 認知機能低下予測曲線, および個人の時系列データをグラフで表示することができ, 医師が認知症高齢者および家族へ介入効果を説明する際などに用いることができる. さらに, 個人の時系列解析の結果をプリント出力できるように設計してあるため, 家族への日々の記録として用いることが可能である.

3. 認知機能検査

3.1. MMSE

MMSE は認知機能を簡便に評価する方法として 1976 年に米国で開発された認知機能テストであり, 日本においても認知機能を臨床的に評価する方法として使用されている. MMSE は言語性テスト 5 項目と動作性テスト 6 項目からなる 11 項目によって構成され, 問診形式で実施される. 検査時間は約 20 分である.

3.2. CDR

CDR は臨床認知症評価尺度と呼ばれ, 記憶, 見当識, 判断力と問題解決, 社会適応, 家庭状況・趣味・関心, 介護状況のそれぞれの項目について, 患者およびその家族などから聞き取り調査により 5 段階の評価を行う. 5 段階とは, CDR 0 (正常), CDR 0.5 (軽度認知障害), CDR 1 (軽度認知症), CDR 2 (中程度認知症), CDR 3 (重度認知症) である. この CDR は患者およびその家族からの聞き取りが必須であるため, 判定するために時間と労力がかかる.

4. VSRAD

VSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) とは, 1 mm スライス厚で撮影された三次元 T1 強調矢状断面画像から Voxel-Based Morphometry (VBM) 手法を用いて, 健常高齢者の MRI 脳画像データベースと統計学的に比較することにより, 患者の相対的な脳容積を評価するソフトのことである.

VSRAD の画像解析処理としては, ボクセル等大化を行い, X, Y, Z 方向に同じ 1 mm の大きさとする. 次に, MRI 画像の信号強度の不均一を補正したうえで, 脳全体から灰白質, 白質, 脳脊髄液を自動的に分割する. 分割された灰白質画像に対して, 平滑化処理を行い, X, Y, Z 方向での大きさの補正を非線形変換により行い, 再度平滑化処理を行う. このようにして作成された灰白質濃度画像に対して, 健常高齢者の MRI 画像データベースと比較する. 比較するにあたり, 健常高齢者の画像データベースの平均画像と標準偏差画像を用い, 脳局所ごとに個々の患者の灰白質濃度が健

常高齢者の平均濃度から何標準偏差離れているかを表す Z スコアを算出する. つまり,

$$Z \text{ スコア} = (\text{健常高齢者の平均ボクセル値} - \text{患者のボクセル値}) / \text{健常高齢者の標準偏差}$$

となる. Z スコア 2.0 とは, 平均値から標準偏差の 2 倍を超えたものということになり, 危険率 5% で統計学的有意差があると評価できる. ただし, 健常高齢者のデータは 50 歳代から 80 歳代の 80 名分の MRI 画像データを使用しているため, 患者の年齢が若い場合には正確な数値が算出されないことがあるため注意が必要である.

認知症, 特にアルツハイマー型認知症において特異的に灰白質容積が減少する部位は, 海馬および扁桃核, 嗅内皮質を中心とする内側側頭部(海馬傍回)であり, これらの容積低下が認知症の早期より認められている. そのため, 内側側頭部に関心領域が設定されており, この領域内の萎縮の程度 (Z スコアの平均値) を算出している. このほか, 脳全体で Z スコアが 2 を超えて萎縮している領域の割合 (%), 関心領域のなかで Z スコアが 2 を超えて萎縮している領域の割合 (%), 関心領域の萎縮割合と脳全体の萎縮割合の比が算出される.

VSRAD の解析結果レポートを図 1 に示す.

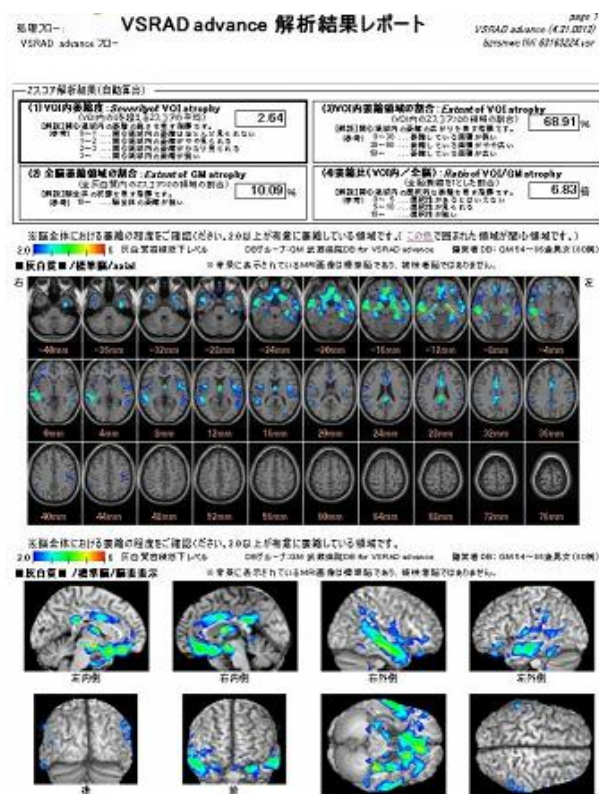


図 1 VSRAD 解析結果レポート

5. データ解析

本研究で使用したデータは、2013年1月から12月までの1年間に物忘れを主訴として川瀬神経内科クリニックを受診し、認知機能データベースにデータ登録された、MMSE1,641データ、頭部MRI画像1,460データ、CDR258データである。

CDR別のMMSEの結果を図1に示す。MMSE合計得点は、CDR0で 24.8 ± 0.5 点、CDR0.5で 23.9 ± 6.6 点、CDR1で 19.2 ± 6.2 点、CDR2で 11.4 ± 3.8 点、CDR3で 7.2 ± 3.5 点であった。一元配置の分散分析を行なった結果、有意差が認められたのでBonferroniの方法により群間比較を行なったところ、CDR0とCDR0.5との間で有意な差が認められなかったが、他の群間では全て有意な差が認められた ($p < 0.001$)。また、CDR0.5におけるMMSE下位項目の正答率をグラフにしたものを図2に示す。MMSE下位項目の正答率は低い方から順に、計算 (56.9%)、図形 (73.3%)、想起 (78.8%)、書字 (84.4%)、時の見当識 (74.7%) であった。特に計算と想起の正答率低下が著しかった。さらに、計算と想起の2項目を組み合わせ、CDR別に示したものを図3に示す。計算と想起の合計得点は、CDR0で 4.0 ± 0.8 点、CDR0.5で 3.6 ± 2.0 点、CDR1で 2.2 ± 1.7 点、CDR2で 0.6 ± 1.0 点、CDR3で 0.1 ± 0.3 点であった。一元配置の分散分析を行なった結果、有意差が認められたのでBonferroniの方法により群間比較を行なったところ、全ての群間において有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

次に、CDR別の海馬傍回萎縮 (Zスコア) の程度を図4に、CDR別の脳萎縮領域の割合 (%) を図5に示す。海馬傍回萎縮の程度はCDR0で 1.72 ± 1.19 、CDR0.5で 1.83 ± 0.87 、CDR1で 2.50 ± 1.19 、CDR2で 3.41 ± 1.39 、CDR3で 3.44 ± 0.90 であった。なお、CDR0とCDR0.5との間、CDR2とCDR3の間で有意な差が認められなかった。また、脳萎縮領域の割合はCDR0で 1.72 ± 1.19 、CDR0.5で 1.83 ± 0.87 、CDR1で 2.50 ± 1.19 、CDR2で 3.41 ± 1.39 、CDR3で 3.44 ± 0.90 であった。なお、CDR0とCDR0.5との間で有意な差は認められなかった。

さらに、MMSEと海馬傍回萎縮の程度との関係を示したものを図6に、MMSEと脳萎縮領域の割合との関係を示したものを図7に示す。MMSEと海馬傍回萎縮の程度の相関係数は -0.450 となり、有意な負の相関が認められた ($p < 0.001$)。また、MMSEと脳萎縮領域の割合の相関係数は -0.569 となり、こちらについても有意な負の相関が認められた ($p < 0.001$)。

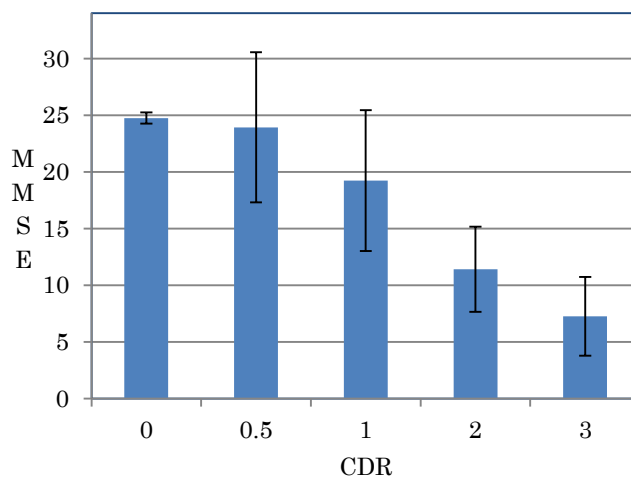


図1 CDR別のMMSE

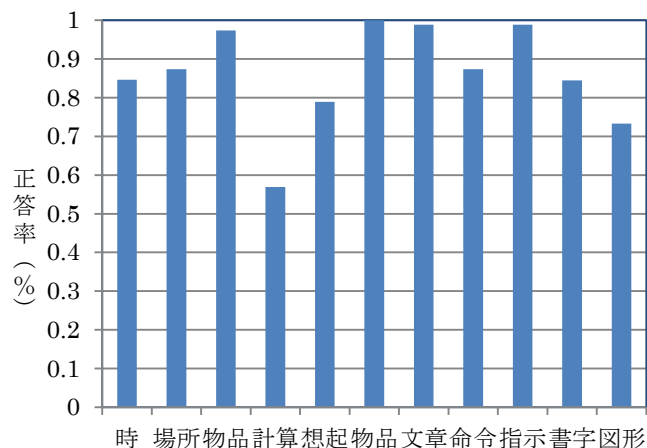


図2 CDR0.5におけるMMSE下位項目の正答率

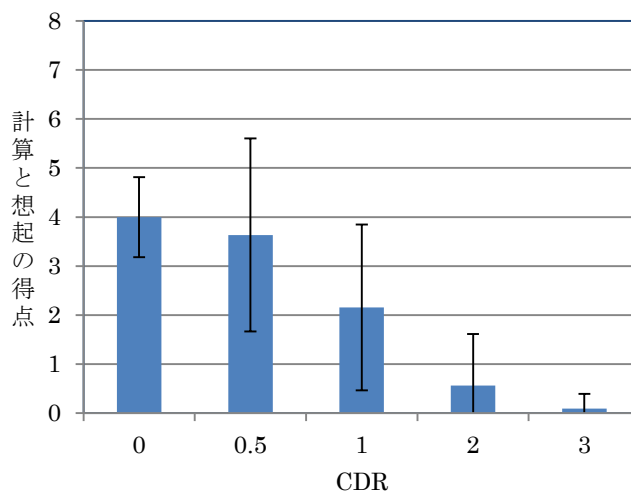


図3 計算と想起の合計得点

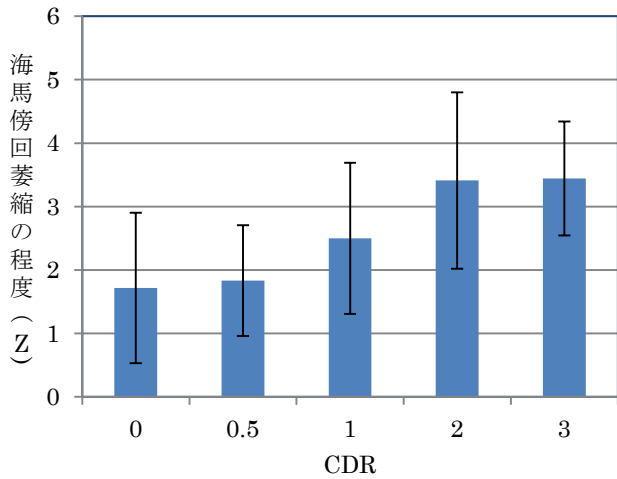


図4 CDR別の海馬傍回萎縮の程度

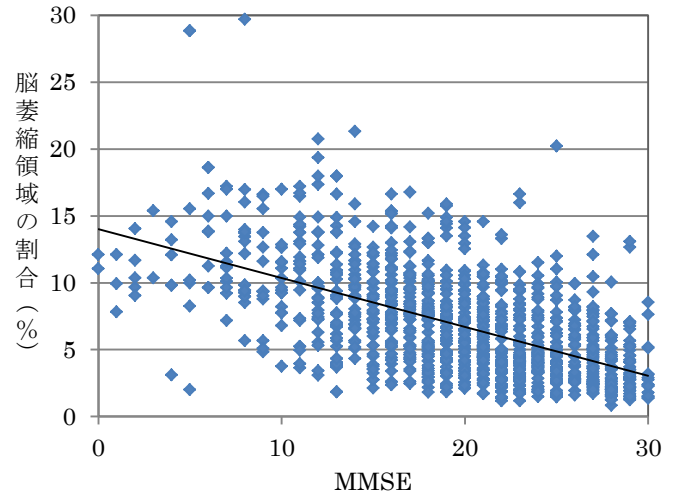


図7 MMSEと脳萎縮領域の割合との関係

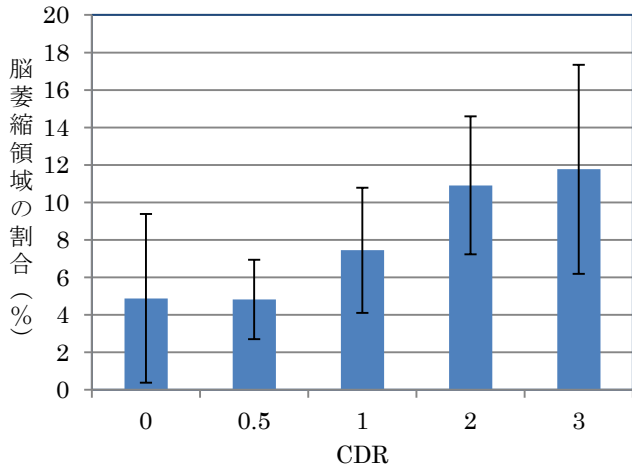


図5 CDR別の脳萎縮領域の割合

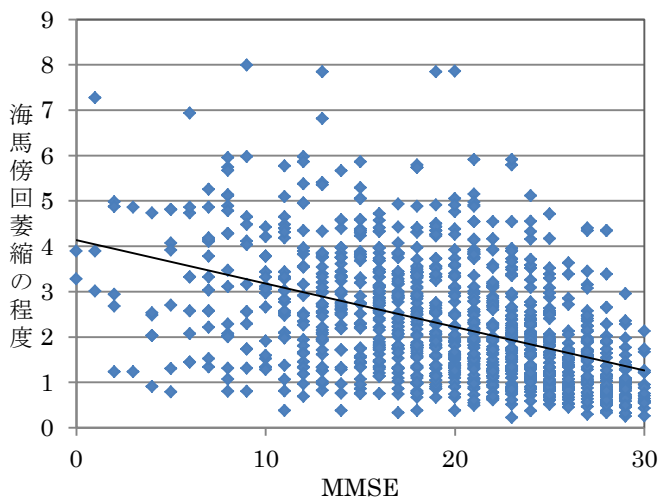


図6 MMSEと海馬傍回萎縮の程度との関係

6. 考察

認知症の診断については、症状や各種認知機能検査、MRIなどの画像検査などの結果を総合的に判断し、診断を下している。認知症の診断は現在においても熟練した医師の主観に頼る部分が多いため、経験の短い医師にとって診断は難しい。さらに、認知症と健常の境界領域である軽度認知障害の診断はさらに困難である。そのため、認知症の客観的診断手法に関する研究が数多くなされている。我々は医師の負担軽減と認知症の診断支援を目的とした認知機能データベースをこれまでに開発してきた。現在までにMMSEは14,700データ、CDRは1,940データ、VSRADは4,850データがデータベースに蓄積されている。この蓄積されたデータを解析することで、認知症の早期診断が可能になるものと考えられた。

CDR別のMMSEは、CDR0で 24.8 ± 0.5 点、CDR0.5で 23.9 ± 6.6 点、CDR1で 19.2 ± 6.2 点、CDR2で 11.4 ± 3.8 点、CDR3で 7.2 ± 3.5 点であった。認知症重症度が進行するにしたがってMMSEは低下することが分かる。また、MMSE下位項目では計算(56.9%)、図形(73.3%)、想起(78.8%)の順に正答率が低下した。特に、計算と想起の合計得点は、CDR0で 4.0 ± 0.8 点、CDR0.5で 3.6 ± 2.0 点、CDR1で 2.2 ± 1.7 点、CDR2で 0.6 ± 1.0 点、CDR3で 0.1 ± 0.3 点であり、それぞれの群間において有意な差が認められていることから、認知症の早期診断に有用であると考えられる。

次に、CDR別の海馬傍回萎縮の程度はCDR0で 1.72 ± 1.19 、CDR0.5で 1.83 ± 0.87 、CDR1で 2.50 ± 1.19 、CDR2で 3.41 ± 1.39 、CDR3で 3.44 ± 0.90 であった。認知症が進行するにしたがって海馬傍回萎縮が大きくなっているものと考えられる。また、CDR別の脳萎縮領域の割合はCDR0で 1.72 ± 1.19 、CDR0.5で 1.83 ± 0.87 、

CDR1 で 2.50 ± 1.19 , CDR2 で 3.41 ± 1.39 , CDR3 で 3.44 ± 0.90 であり, 認知症が進行するにしたがって脳萎縮の割合も大きくなっているものと考えられる. さらに, 脳萎縮の割合は MMSE との相関も高い. MMSE は広範な認知機能を検査していることから, 脳萎縮の割合と高い相関を示したものと考えられる.

以上のことから, 脳萎縮の割合と MMSE 下位項目の計算, 想起に着目するところで, 認知症の早期診断が可能になるものと考えられた. 今後, 同一患者の経過を観察することによって, 認知症状の進行度合いと脳萎縮の関係などが示されるものと考えられる. 特に, 脳萎縮の割合が高く, MMSE 下位項目の計算, 想起が低い値であった患者は認知症へ移行する可能性が高いため要注意である. そのため, 定期的にフォローアップをするなどの対応が必要である. さらに, APOE4 遺伝子などの遺伝子データをデータベースに蓄積することにより, より明確に認知症への進行を予測することが可能になるものと考えられるため, 遺伝子データについてもデータを保存できるようにデータベースの改良を行う必要がある.

謝辞

本研究の一部は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.

参 考 文 献

- [1] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state"; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, J Psychiatr. Res., Vol.12, No.3, pp.189-198, 1975
- [2] C.P. Hughes, L. Berg, W.L. Danziger, L.A. Coben, R.L. Martin: A new clinical scale for the staging of dementia, Br J Psychiatry, vol.140, pp.566-572, 1982
- [3] 児玉直樹, 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軽度認知障害と認知症の鑑別, 医学と生物学, vol.153, pp.7-13, 2009
- [4] 児玉直樹, 川瀬康裕: 介入効果判定のための認知機能データベースの開発, 日本早期認知症学会論文誌, vol.1, pp.29-33, 2007