

近赤外光計測による脳血液量データを用いた 認知症患者のスクリーニングに有用な課題の検討

清水 祐介[†] 児玉 直樹[†] 高橋 真悟[†] 竹内 裕之[†]

[†] 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

E-mail: † {1510101,kodama,1210102,htakeuchi}@takasaki-u.ac.jp

あらまし 認知症患者が増加しており、簡便なスクリーニング法の検討が必要である。近年では近赤外光を用いた計測技術により脳機能を簡便に評価できる。しかし、近赤外光による脳血液量データは安静時とタスク時の相対的な変化を計測するため、タスク時の課題の選択が重要である。本研究ではアルツハイマー型認知症と学生におけるカテゴリー流暢性課題、文字流暢性課題、ストループ課題実施時の脳血液量データを用いて認知症のスクリーニングに有用な課題について ROC 解析により検討した。その結果、カテゴリー流暢性課題実施時の左前頭前野の脳血液量データが最も正診率が高かった。本研究の結果より、近赤外光による脳血液量データを用いた認知症患者のスクリーニングに有用である課題について報告する。

キーワード 脳血液量データ, 認知症, スクリーニング

1. はじめに

近年、情報化が進み、様々な分野でデータの解析が行われている。医療分野においても多様なデータの解析が行われている。MRI 画像による萎縮と高分子結合プロトンの変化を評価できる Magnetization Transfer Ratio (MTR) による病変の評価と SPECT による局所脳血流量 (rCBF) によってアルツハイマー型認知症における海馬病変と大脳皮質機能の関連を検討した羽生らは、知的機能障害と海馬領域の萎縮、MTR、側頭頭頂葉領域の rCBF との間に有意な相関がみられ、アルツハイマー型認知症で観察される側頭頭頂葉の機能低下は、局所の病理組織学的変性の他に内嗅領皮質を含む海馬領域の病変からの投射線維を介した機能抑制が一部関与していると考えられ、臨床との関連で考慮すべき病態であると報告している[1]。このように医療データを解析することで臨床での観察や検査に貢献し、新たな検査法やスクリーニングへの応用が期待される。

また近年では近赤外分光法 (NIRS : Near-Infrared Spectroscopy) による近赤外光計測技術が開発され、簡便に脳機能を計測できるようになった。NIRS は血液中の酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (Deoxy-Hb) の吸光性質を利用して、脳血液量データを計測することができ、脳機能として評価している。NIRS は身体に対して非侵襲的かつ簡便に計測を行うことができるため日常診療などで繰り返し検査することができ、今後の活躍が期待される。また、他の医療機器より非常に安価であり、計測者には特別な資格が必要ないため誰でも計測することができる。このような利点から NIRS は注目を集めており、さまざまな研究が行われている。健常者に対してレトリック言語

を用いた歩行運動イメージ想起を実施し、NIRS を用いて脳血液量データを計測した藤本らは、「踵が柔らかい砂に沈み込むのを意識しながら歩いているイメージをしてください」と指示した際に左背側運動前野、両補足運動野、左一次運動野において脳血液量の有意な増加が認められたと報告している[2]。随意運動時と他動運動時の脳血液量データを計測した平山らは、随意運動時において一次運動野および前頭前野の Oxy-Hb が有意に増加したが他動運動時には有意な増加は認められず、随意運動と他動運動それぞれの脳機能特性には違いがあると報告している[3]。朝食摂取の有無によるストループ課題時の脳血液量データを計測した安倍らは、朝食摂取群は欠食群に比べ脳血液量が有意に高かったと報告している[4]。

また、今後増加する認知症患者のスクリーニングにおいても近赤外光による脳血液量データを用いた研究が行われている。加藤らは、ベイジアンマイニング技術を開発し、機能的近赤外分光法を用いて計測した脳血液量データの変動から健常、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症の臨床診断群を自動判別する手法を提案している[5]。しかし、NIRS は脳血液量データにおける絶対値の計測ではなく、安静時とタスク時における脳血液量データの相対的な変化を計測している。そのため、タスクによって脳賦活部位が異なることや脳血液量データの増加量に差があるなどの問題がある。

そこで本研究ではウェアラブル光トポグラフィを用いて計測したカテゴリー流暢性課題、文字流暢性課題、ストループ課題実施時のアルツハイマー型認知症患者と学生における前頭前野の脳血液量データを解析し、NIRS によるアルツハイマー型認知症患者のスク

リーニングに有用な課題について ROC 解析を用いて検討した。

2. 本研究の方法

2.1 対象と方法

本研究の対象者は学生と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 と診断されたアルツハイマー型認知症患者である [6]。本研究で用いた脳血液量データは、ウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100) を用いて計測を行ったカテゴリー流暢性課題、文字流暢性課題、ストループ課題実施時の CH10 (右前頭前野) と CH13 (左前頭前野) における Oxy-Hb の変化量データである。

計測プロトコルを図 1 に示す。カテゴリー流暢性課題の各課題時間は 30 秒とし、計 120 秒とした。レストでは言語発声課題として「あいうえお」を繰り返し発声させ、タスクではカテゴリー流暢性課題として野菜の名前を発声させた。文字流暢性課題においては安静、レストは 30 秒、タスクは 60 秒、計 150 秒とした。レストはカテゴリー流暢性課題と同様に言語発声課題とし、タスクでは「あ」「し」「か」から始まる単語を各 20 秒ずつ発声させた。ストループ課題の各課題時間は 30 秒とし、計 90 秒とした。レストでは色名発声課題として用紙に印刷された色のついた四角を順番に何色かを発声させ、タスクではストループ課題を行った。

カテゴリー流暢性課題



文字流暢性課題



ストループテスト



図 1 計測プロトコル

本研究で用いた脳血液量データについて図 2 に示す。本研究ではアルツハイマー型認知症患者と学生の脳血液量データにおいて図 2 に示したデータを用いて脳血液量データの増加量を算出し解析を行った。増加量はレスト時の脳血液量の平均値を A1, タスク時における脳血液量の平均値を A2, 増加量を I とし (1) 式により求めた。

$$I = A2 - A1 \quad \dots (1)$$

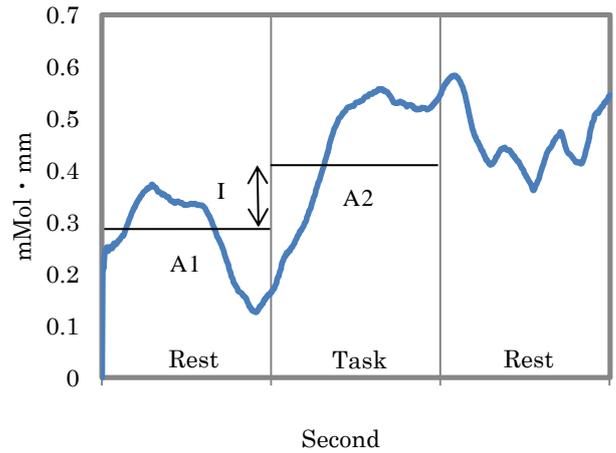


図 2 NIRS 計測データ

2.2 ウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100)

本研究では日立ハイテクノロジーズ社製のウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100) を用いて脳血液量を計測した。この装置は研究用に開発された前額部専用の光トポグラフィである。WOT-100 を図 3 に示す。本装置はヘッドセット、携帯制御ボックス、計測コントローラーの 3 つのユニットから構成されている。ヘッドセットには波長 705nm と 830nm の近赤外光を発光する光源と受光部が各 4 つ設けられており、CH7 から CH16 までの 10 チャンネルにおける Oxy-Hb, Deoxy-Hb, Total-Hb の変化量を計測することができる。WOT-100 は前額部専用の光トポグラフィであるため、従来の近赤外光計測装置より軽量であり、日常生活や運動時の脳血液量の計測も可能である。また、軽量であるため可搬性に優れており、計測場所を問わないため、どこでも計測が可能である。



図 3 ウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100)

2.3 言語流暢性課題

言語流暢性課題は最もよく用いられる神経心理学

的検査のひとつであり、言語機能や前頭葉機能を反映すると言われている。WFTには指示されたカテゴリーの単語（例えば野菜など）を制限時間内にできるだけ多く述べるカテゴリー流暢性課題（Category Fluency Test : CFT）とそれぞれの文字から始まる単語（例えば「あ」で始まる単語など）を制限時間内にできるだけ多く述べる文字流暢性課題（Letter Fluency Test : LFT）がある。これらは、諸外国において前頭葉機能検査の一部に取り入れられ、認知症の診断や重症度をみる補助検査として用いられている[7].

2.4 ストループ課題

ストループ課題とは色と語の意味が不一致なカラーワードに対して色命名反応がなされるとき、反応時間が増大し反応が困難であるという認知的葛藤現象を利用したものである。例えば、文字色と文字意味が一致している文字（青色で書かれた「青」という文字）と、文字色と文字意味が不一致の文字（赤色で書かれた「青」という文字）において、文字色を答える課題を出す。このとき、文字色と文字意味が不一致の場合、一致しているときと比較して、提示されてから正しく反応するまでの時間が長くなる傾向がある。これは、色名（感覚情報）でなく文字（言語情報）を回答する反応を抑制しているため反応時間が長くなると考えられている[8].

2.5 課題の評価法

本研究では検査の有用性を感度、特異度、正診率を用いて評価した。なお、カットオフ値は最も正診率が高くなる値とした。検査の評価に用いた感度、特異度、正診率は真陽性（True Positive : TP）、偽陽性（False Positive : FP）、偽陰性（False Negative : FN）、真陰性（True Negative : TN）によって算出する。TP, FP, FN, TN の関係を表 1 に示す。

表 1 評価指標

区分		スクリーニング検査成績	
		陽性 (+)	陰性 (-)
疾病の有無	有 (+)	真陽性 (TP)	偽陰性 (FN)
	無 (-)	偽陽性 (FP)	真陰性 (TN)

次に、感度を (2) 式、特異度を (3) 式、正診率を (4) 式) に示す。

$$\text{感度} = \{TP / (TP + FN)\} \times 100(\%) \quad \dots (2)$$

$$\text{特異度} = \{TN / (FP + TN)\} \times 100(\%) \quad \dots (3)$$

$$\text{正診率} = \{(TP + TN) / (TP + FP + FN + TN)\} \times 100(\%) \quad \dots (4)$$

2.6 受診者動作特性曲線 (ROC 曲線)

受診者動作特性曲線 (Receiver Operating Characteristic curve : ROC 曲線) とは、スクリーニング検査法の感度を縦軸に、偽陽性率 (1 - 特異度) を横軸にとり、各検査法の特徴をプロットして得られる曲線をいう。ROC 曲線は感度と偽陽性率 (1 - 特異度) の関係図であるため、左上隅に近い曲線を描く検査ほど正確と判定される[9].

例として、医師の診断を ROC 解析で評価する場合を考える。疾病に対する診断は有りか無しのいずれであるため、医師の診断結果は TP, FP, TN, FN に分類される。まず、医師にとって明白な疾病だけを異常とするような判断基準で診断し、4 つの応答の確率を求める。次に、判断基準を少し緩めて同じデータに対し再度診断を行う。このような診断をもっとも緩い判断基準まで繰り返し行い、判断基準を変化させながら診断を行うと 4 つの応答の確率も変化する。しかし、実際はデータに対し診断の確信度のレーティングを 1 回だけ行い、縦軸は確信密度を横軸は確信度を示した図にプロットされる。この分布図における真陽性率 = (1 - 偽陰性率) は異常症例の分布曲線におけるしきい値より右側の面積に相当し、偽陽性率 = (1 - 真陰性率) は正常症例の分布曲線におけるしきい値より右側の面積に相当している。したがって、しきい値を確信度の低い方 (左側) から、高い方 (右側) に移動させながら、真陽性率と偽陽性率を求めることで ROC 曲線が得られる。ROC 曲線は偽陽性率=0, 真陽性率=1.0 を通る。したがって、ROC 曲線が左隅に近づくほど診断は正確であり、角度 45° の対角線に近づくほど診断は不正確である。また、ROC 曲線下の面積は、一般的に AUC (Area Under the Curve) で表現され、ROC 曲線の単一指標として使われる。AUC が 1.0 に近いほど診断は正確で、0.5 に近いほど不正確といえる[10].

3. 結果

CFT, LFT, ストループ課題実施時における CH10 の Oxy-Hb 増加量による ROC 曲線を図 4 に示す。また、CFT 実施時の Oxy-Hb 増加量による評価結果を表 2 に、LFT 実施時の Oxy-Hb 増加量による評価結果を表 3 に、スループテスト実施時の Oxy-Hb 増加量による評価結果を表 4 に示す。なお、CFT 実施時の Oxy-Hb 増加量におけるカットオフ値は 0.2773mM・mm とし、LFT の Oxy-Hb 増加量のカットオフ値は 0.0806mM・mm とし、

ストループ課題実施時におけるカットオフ値は $0.2666\text{mM}\cdot\text{mm}$ とした。CFT 実施時の Oxy-Hb 増加量による正診率は 64.1%であったが、特異度が 21.4%と低い結果であった。LFT 実施時における Oxy-Hb 増加量においては正診率 59.0%と低い結果となった。ストループ課題時の Oxy-Hb 増加量においては正診率 66.7%であったが、特異度が 21.4%と低い結果になった。

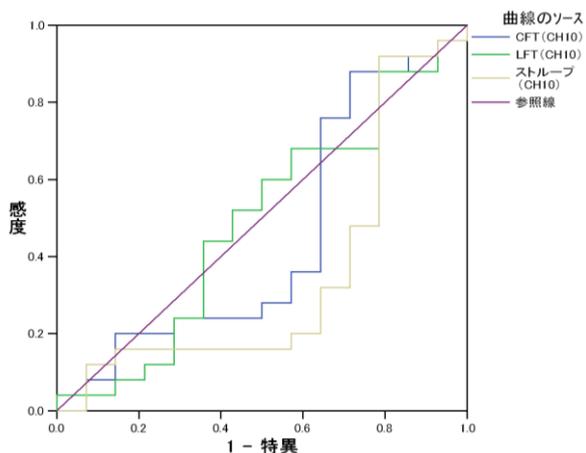


図 4 CFT, LFT, ストループ課題時における CH10 の Oxy-Hb 増加量による ROC 曲線

表 2 CFT 実施時における CH10 の Oxy-Hb 増加量の評価結果

感度	特異度	正診率
88.0%	21.4%	64.1%

表 3 LFT 実施時における CH10 の Oxy-Hb 増加量の評価結果

感度	特異度	正診率
68.0%	42.9%	59.0%

表 4 ストループ課題実施時における CH10 の Oxy-Hb 増加量の評価結果

感度	特異度	正診率
92.0%	21.4%	66.7%

次に、CFT, LFT, ストループ課題実施時における CH13 の Oxy-Hb 増加量による ROC 曲線を図 5 に示す。また、CFT 実施時の Oxy-Hb 増加量による評価結果を表 5 に、LFT 実施時の Oxy-Hb 増加量による評価結果を表 6 に、スループテスト実施時の Oxy-Hb 増加量による評価結果を表 7 に示す。なお、CFT 実施時の Oxy-Hb 増加量におけるカットオフ値は $0.1421\text{mM}\cdot\text{mm}$

とし、LFT の Oxy-Hb 増加量のカットオフ値は $0.0489\text{mM}\cdot\text{mm}$ とし、ストループ課題実施時におけるカットオフ値は $0.1268\text{mM}\cdot\text{mm}$ とした。CFT 実施時の Oxy-Hb 増加量において感度 80.0%、特異度 64.3%、正診率 74.4%という結果が得られた。LFT 実施時の Oxy-Hb 増加量においては正診率 56.4%となった。ストループ課題実施時の Oxy-Hb 増加量においては正診率 66.7%であったが、特異度が 21.4%と低い結果となった。

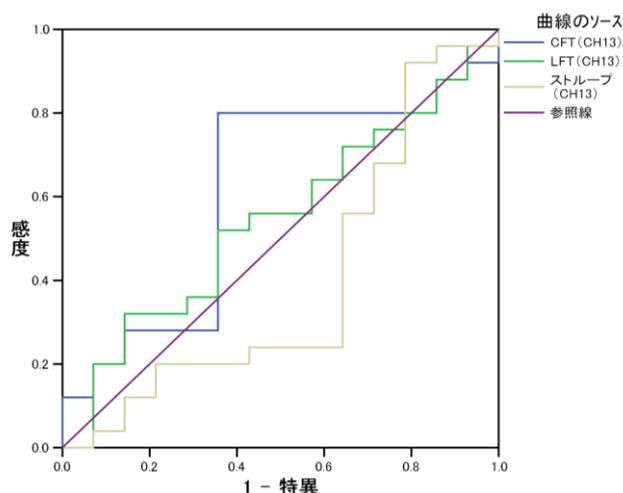


図 5 CFT, LFT, ストループ課題時における CH13 の Oxy-Hb 増加量による ROC 曲線

表 5 CFT 実施時における CH13 の Oxy-Hb 増加量の評価結果

感度	特異度	正診率
80.0%	64.3%	74.4%

表 6 LFT 実施時における CH13 の Oxy-Hb 増加量の評価結果

感度	特異度	正診率
56.0%	57.1%	56.4%

表 7 ストループ課題実施時における CH13 の Oxy-Hb 増加量の評価結果

感度	特異度	正診率
92.0%	21.4%	66.7%

4. 考察

本研究ではウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100) を用いて、アルツハイマー型認知症患者と学生にカテゴリー流暢性課題、文字流暢性課題、ストループ課題の実施時における前頭前野の脳血液量データを計測し、

NIRS によるアルツハイマー型認知症患者のスクリーニングに有用な課題について ROC 解析を用いて検討を行った。

CFT 実施時において、右前頭前野である CH10 の Oxy-Hb 増加量による正診率は 64.1%であり、左前頭前野である CH13 の Oxy-Hb 増加量による正診率は 74.4%であり、CH13 における Oxy-Hb 増加量による正診率が高い結果となった。Cogan らはカテゴリー流暢性課題左脳有意であると報告しており[11]、本研究では CH13 の Oxy-Hb 増加量による正診率が高い結果となったと考えられる。LFT 実施時の Oxy-Hb 増加量において CH10 と CH13 とともに正診率は良好ではなかった。健常高齢者、認知症、軽度認知症に言語流暢性課題を実施した大沢らは、LFT の再生語数はいずれも CFT の再生語数より少なく、認知症が重症になるほど CFT の成績にばらつきを認め、その差が明確になると報告している[7]。これらより LFT は CFT に比べ脳機能を反映しているとはいえず、スクリーニングには CFT 実施時の脳血液量データが有用であるものと考えられる。ストループ課題実施時の Oxy-Hb 増加量によるスクリーニングも良好とはいえず、特に特異度が低い結果となった。パーキンソン病において SPECT と認知機能検査を行った加藤らは、SPECT の所見において前頭葉と頭頂後頭葉の血流低下群と正常群にストループ課題で有意な差が認められたが、正常群と前頭葉の脳血液量低下群に有意な差は認められなかったと報告している[12]。本研究では前頭前野のみの脳血液量データを計測したため、良好な結果が得られなかったものと考えられる。

これらから NIRS を用いた前頭前野における脳血液量データによるアルツハイマー型認知症患者のスクリーニングには CFT 実施時の左前頭前野における脳血液量データが有用であるものと考えられる。しかし、本研究ではアルツハイマー型認知症患者と学生で検討を行ったため加齢による影響を否定することはできない。そのため、アルツハイマー型認知症患者と学生だけでなく健常高齢者や軽度認知障害との比較を行う必要があるものと考えられる。また、認知症のタイプによってもスクリーニングに有用な課題が変わる可能性があるため、他の認知症のタイプとの検討や他の認知機能検査を用いた検討も必要であるものと考えられる。

謝 辞

本研究の一部は、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。

参 考 文 献

- [1] 羽生春夫, 浅野哲一, 木暮大嗣, 櫻井博文, 岩本俊彦, 高崎優, “アルツハイマー病における海馬病変と大脳皮質機能との関連”, 日本老年医学会

- 雑誌, 37 巻, 11 号, pp.921-927, 2000
- [2] 藤本正央, 信迫悟志, 藤田浩之, 山本悟, 森岡周, “レトリック言語が歩行イメージに及ぼす影響-fNIRSによる検討-”, 理学療法科学, 第 24 巻, 4 号, pp.493-498, 2009
- [3] 平山健太, 綿貫哲一, 楓和憲, “NIRS を用いた随意運動および他動運動の脳賦活分析”, 日本機械学会論文集 (C 編), 78 巻, 795 号, pp.162-170, 2012
- [4] 安倍聡子, 大滝周, 下司映一, “朝食摂取の有無による前頭葉脳血流胴体への影響～近赤外線分光法トポグラフィーを用いての検討～”, 日本未病システム学会雑誌, Vol.21, No.2, pp.6-18, 2015
- [5] 加藤昇平, 鈴木祐太, 遠藤英俊, “課題実行時脳血流のベイジアンマイニングに基づく認知機能障害のスクリーニング”, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.111, No.424, pp.29-34, 2012
- [6] Guy McKhann, MD, David Drachman, MD, Marshall Folstein, MD, Robert Katzman, MD, Donald Price, MD and Emanuel M. Stadlan, MD, “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, pp.939-44, 1984
- [7] 大沢愛子, 前島伸一郎, 種村淳, 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, 26 (3), pp.327~333, 2006
- [8] 渡辺静代, “成人用数のストループ課題の作成 - さび対人具の情報処理過程の検討のために -”, 心理学, 第 29 巻, 第 2 号, pp.32-45, 2009
- [9] 大野良之, “スクリーニングテストの妥当性と ROC 曲線”, 日本循環器管理研究協議会雑誌, Vol.25, No.2, pp.111-113, 1990
- [10] 桂川茂彦, “ROC 解析と CAD システムの評価”, MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 20 巻, 1 号, pp.29-35, 2002
- [11] Gregory B. Cogan, Thomas Thesen, Chad Carlson, Werner Doyle, Orrin Devinsky and Bijan Pesaran “Sensory-motor transformations for speech occur bilaterally”, Nature Vol.507, No.7490, pp.94-98, 2014
- [12] 加藤崇之, 諸星利夫, 長谷川幸祐, 福井俊哉, 河村満, 杉田幸二郎, “Parkinson 病における SPECT の検討 - 認知機能検査成績との対比 -”, 昭和医学会誌, 第 60 巻, 第 3 号, pp.355-361, 2000