

平成 2 6 年 6 月 5 日現在

機関番号： 1 7 4 0 1

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2011 ~ 2013

課題番号： 2 3 7 9 1 3 4 2

研究課題名（和文）NIRSを用いた認知症の早期鑑別・診断

研究課題名（英文）Early diagnosis of dementia using NIRS

研究代表者

平田 真一（Hirata, Shinichi）

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：1 0 4 2 3 6 8 3

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000 円、（間接経費） 450,000 円

研究成果の概要（和文）：空間の物体をどのように脳が認識しているのか調べる事を目的として、PCモニター上で3次元的に物体を動かし、その最中の脳血流変化を計測した。健常者44名(女性9名)から、頭頂葉、前頭葉におけるNIRSによる脳血流の変化を記録した。データ解析により、視空間課題で賦活するといわれている頭頂葉楔前部とその部位と神経結合が示唆されている右上内側前頭回にて、応答を示す割合が有意に高た。当初の予定では、認知症患者からも計測を行う予定であったが、血流変化のパターンは個人差が大きかったため、まずは健常者のみでデータ解析、結果発表した。

研究成果の概要（英文）： Our purpose of this study was to clarify how the brain recognize an object moving in space. We measured the brain activities during a visuospatial task that a subject was asked to judge the direction of a 3D moving object displayed on a monitor. From 44 subjects (9 women), we recorded hemodynamic changes of frontal and parietal brain region by NIRS. The channels on the precuneus which plays a main role in detecting the direction and the right frontal superior and middle frontal gyri which has a connection with the precuneus had significant response ratios. We didn't take the next step to measure NIRS hemodynamic response from dementia patients, because NIRS hemodynamic response varied considerably by individual.

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード： NIRS 頭頂葉 視空間課題

1. 研究開始当初の背景

認知症性疾患は以前、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症が主であると考えられ、治療よりも介護に焦点を置いた対応がなされて来た。しかし、近年になり、レビー小体型認知症が発見され、認知症のかなりの割合を占めることがわかってきた。レビー小体型認知症は認知の変動と幻視、パーキンソニズムを特徴とし、病理学的に脳神経細胞にレビー小体が出現することからその名がつけられた。このレビー小体はシヌクレインの蓄積であることが判明しており、アミロイドが沈着するアルツハイマー型認知症とはその病態は大きく異なる。また、両者は抗精神病薬に対する過敏性の有無など、治療戦略が全く異なるため正確な鑑別診断がきわめて重要である。しかし、両者の鑑別は難しく、詳細な病歴の聴取、神経学的検査だけでは不十分で、頭部 MRI さらには脳血流 SPECT を用いても困難な場合がしばしばある。脳血流 SPECT における特徴的な所見として、アルツハイマー型認知症では頭頂葉における楔前部の血流が低下し、レビー小体型認知症では後頭葉すなわち視覚野の血流が低下することが知られおり、後者においては、幻視を生じる病態基盤であると考えられている。しかし、レビー小体型認知症の場合は、このような特徴的な所見が得られるのは 50% の患者に過ぎない。

2. 研究の目的

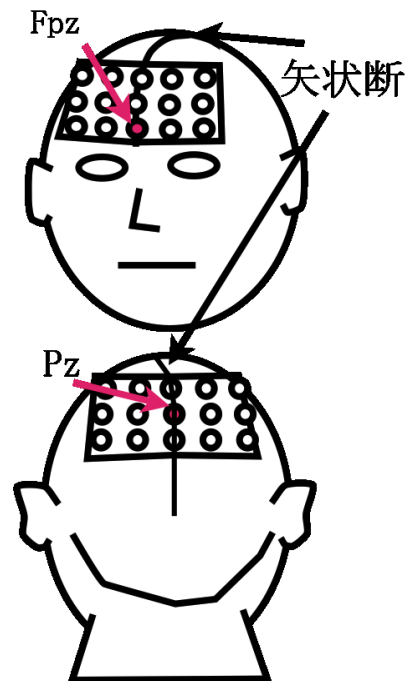
今回の研究では、NIRS を用い、頭頂葉、後頭葉の脳血流変化を同時に計測し、脳血流 SPECT で得られてきた知見と対応させ、両者の病態をより詳細に理解し、より簡便な鑑別方法を開発することを目的としている。NIRS は、近年になり実用化された検査方法で、パルスオキシメータと同じ原理を用い、脳血流における酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンを計測することが出来る。光を用いるため、脳深部の血流は反映されず、照射プローブと検出プローブ間の距離は 3 cm ほど離すことが最適とされ、空間分解能は高くなく、計測ヘモグロビンは相対値になるなどの制約があるが、装着は頭部にプローブをのせるだけであり比較的簡便で、臥位安静を余儀なくされた頭部 MRI や脳血流 SPECT とは異なり、座位で課題をさせながらの計測が可能で、かつ脳血流の変動がリアルタイムで計測出来、有用性は極めて高い。しかしながら、NIRS を用いた認知症関連の研究は現在約 30 論文程しか発表されておらず、特にレビー小体型認知症に関する検討はない。これまでの NIRS の研究はその装着のし易さから、頭髪のない前頭部が中心であったが、今回の研究は、認知症の病態早期に関わる部位である、頭頂部に着目しており、アルツハイマー型認知症との鑑別診断だけでなく、幻視や視覚性認知機能障害、注意障害を起こしている脳基盤がより詳細に理解できると思

われる。

3. 研究の方法

(1) 計測機器は日立メディコ製 ETG-7100 を使用。3 cm 間隔で配置した 3×5 のプローブを前頭部と頭頂部に配置した。前頭部ではプローブ下行の中心を Fpz、中列を矢状断に合わせた。頭頂部では中行中列を Pz に合わせ中列を矢状断に合わせた(図 1)。この配置により Virtual registration により記録チャンネルに対応する脳部位を推定することが可能となった。

図 1



(2) 健常被験者からの計測。被験者は書面により研究参加の同意を得た 44 人の健常右利き大学生 (女性 9 人、平均年齢 26.4 歳)。PC モニター上で、画面中央の十字を見るように指示し、約 2 秒毎にひらがなで「ひだり」、「みぎ」、「うえ」、「した」、「まえ」、「うしろ」のいずれかをランダムにかつ十字と交互に表示し、被験者にその文字を読むように指示する(図 2、初回 18.5 秒、以降 34.5 秒)。この時の酸化ヘモグロビン変化をベースラインとする。次に、同様に 2 秒毎に「ひだり」、「みぎ」、「うえ」、「した」、「まえ」、「うしろ」のいずれかの文字をランダムにかつ十字と交互に表示し、かつ仮想 3 次元的に左右上下前後ろに、文字の意味とは異なる方向に動かし、被験者にその文字が動く方向を答えてもらう(図 3、20.5 秒)。文字が動く方向を答える課題と表示される文字を読む課題を交互に 3 回繰り返す、この時の脳血流の指標となる酸化ヘモグロビン濃度変化を計測した。

図 2

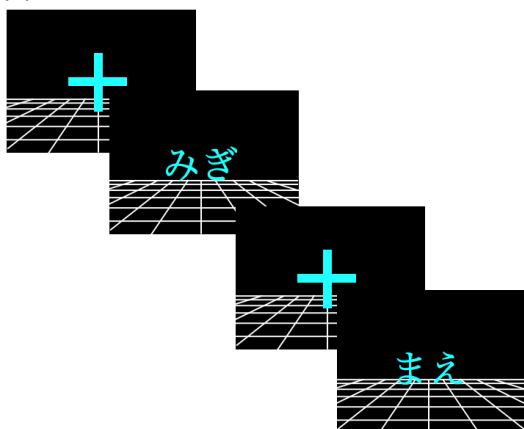
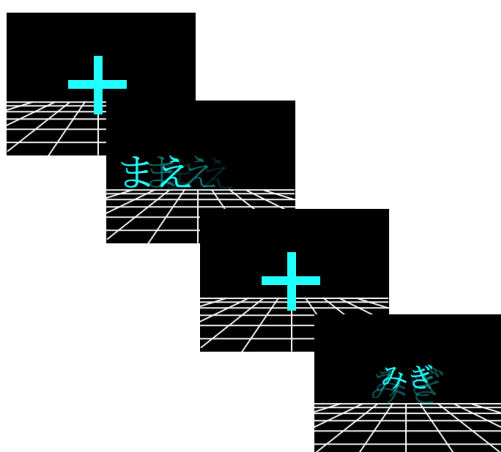


図 3



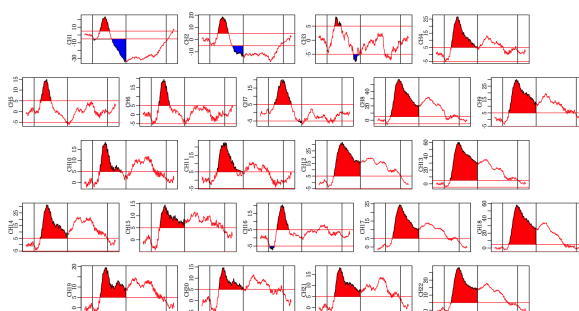
(3)解析。文字の動きを判断する課題に切り替わる時点を基準として、その 5s 前をプレ期間、課題期間 20.5s、課題終了後（文字を読む課題に切り替わる）リカバリー期間 25s、ポスト期間 5s として酸化ヘモグロビンデータを切り出し、Integral 解析を行ない、3つの波形を加算平均し、移動平均 5s にてスムージングした。波形を標準化するために、プレ期間の平均と標準偏差より z score に変換した。タスク期間中の波形面積が 2.58 (99% 信頼区間) × タスク期間 20.5 秒より大きい場合を課題に対する応答ありと判断し、タスク期間中の波形面積が基線を超える面積が大きい場合をポジティブ、そうでない場合をネガティブ応答とした。ノイズ・アーティファクトがあると判断されたチャンネルは除外した。帰無仮説として課題による応答はないと置き、チャンネルにおける被験者毎の応答を二項検定を行い、チャンネルの応答率が有意に高いかどうかを判定した。有意水準は多重性を考慮し、Bonferroni 法で補正した $0.01/(22 \text{ チャンネル} \times 2)$ とした。

4. 研究成果

(1)課題の正解率は 99%(平均 29.7、範囲 25 ~ 30/30)であった。記録できたチャンネル数は被験者全体において頭頂部では 66% (642/22ch × 44 人)、前頭部 98% (947/22 × 44)

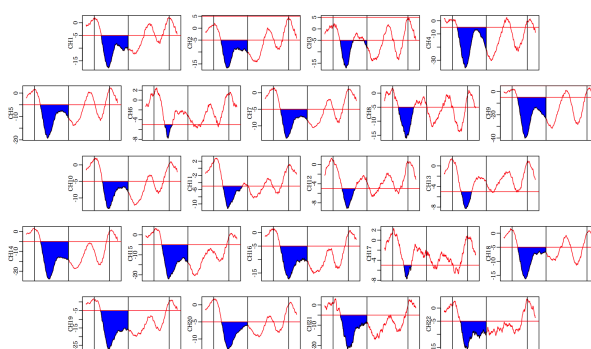
であった。課題では頭頂部で 22 チャンネル中 3 チャンネル、前頭部では 16 チャンネルで有意な応答率を認めた。最も高い応答率は頭頂部の楔前部に相当するチャンネルであった。その次に前頭部の右上前頭回に相当するチャンネルであった。視空間認知の機能を担っている楔前部において視空間課題中の脳血流の反応率が有意に高いことが示された。また前頭葉の右上内側前頭葉にて有意な反応率が高かったことは楔前部と線維結合があるとの知見と一致した。図 4 に頭頂部での応答例を示す。図 4 での水平線(赤)は $\pm 5 z \text{ score}$ を示し、タスク期間中そのラインを上を超えた面積を赤で、下を超えた面積を青で塗りつぶした。

図 4



一方で、反応パターンは健常者内においても、ポジティブに反応するパターンもあれば、ネガティブに反応するパターン、両者が混合したパターンなど、かなりの個人差を認めた。図 5 にネガティブに反応する頭頂部でのパターンを示す。

図 5



(2)上記のように、健常者内でも応答パターンは個人差が大きいので、まずは健常者についてのデータの解析、応答の定義、結果の解釈についてまとめた。当初の目的である、認知症患者からの計測は達成できておらず、今後行う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計1件)

第42回日本臨床神経生理学会・ポスター
発表(発表者:平田真一、表題「NIRSを
用いた開閉眼と視空間認知課題中の前頭、
頭頂部の脳活動」、日時:平成24年11月
10日土曜日、場所:京王プラザホテル)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

平田 真一(Hirata, Shinichi)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号:10423683