

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：32692

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560286

研究課題名(和文)脳波解析による認知機能低下者の特性とその縦断的検討

研究課題名(英文)The characteristics of mild cognitive impairment (MCI) contributed by EEG analysis and its longitudinal study

研究代表者

小松 泰喜 (KOMATSU, Taiki)

東京工科大学・医療保健学部・教授

研究者番号：80436451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、認知機能に軽度の低下(以下、MCI)を有する高齢者施設入居者の情報処理機能と1年後の認知機能との関連を検討した。対象は高齢者20名であった。すべての対象者について、認知機能MoCA、運動機能、抑うつ、手段的日常生活動作を調べた。また、フランカータスクを用いて情報処理機能を評価した。課題は計120を実施した。ベースライン時に統計的に調整した上で、情報処理時間が大きいほど1年後の認知機能が低いことが認められた。これにより神経伝達時間を差し引いた情報処理に関与する機能が、後の認知機能の低下と関連することが示唆された。したがって初期段階のスクリーニングにも有用ではないかと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of present study, a decrease of mild cognitive function (MCI) was studied the relationship between the information processing function and cognitive function after one year of the elderly facility residents. Subjects were 20 people elderly. For all of the subjects were examined that cognitive function(MoCA), motor function, depression, the instrumental activities of daily living. It was also evaluated information processing function using Flanker task(Ericcson). The task was performed a total of 120 enforcement. The statistically analysis was adjusted at baseline, it was observed cognitive function about a year later processing time that was low grade. There were suggested functions involved in the information processing minus neurotransmitter time, later to be associated with decreased cognitive function. Thus it was thought that is useful in screening for early stages.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：軽度認知機能障害 脳波解析 認知遂行課題 生活機能障害

## 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の発表(2012)では認知症高齢者の「日常生活自立度」以上の高齢者数が300万人を超えた。これは生活機能障害を来さない認知機能障害ではあるものの、その悪化により要介護状態となる高齢者である。国民生活基礎調査の概況(平成22年度)によれば要介護者等の原因の第2位は認知症であり、軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: 以下、MCI)の早期発見・早期介入は保健政策上非常に重要である。

高齢者福祉施設に入居する者の多くは入居期間が長期化するにつれ、認知機能障害の他、非定形的な数多くの障害や問題を抱えるようになる現状から、社会・経済的負担も大きくなり、認知症の早期発見・早期介入が重要とされている。MCIはより記憶障害に気づきやすく、その後の重篤化も顕著となりやすい。一方アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)では、生活機能障害あるいは日常生活自立度の低下によりその主たる症状が次第に顕在化するという異なる経過をたどる傾向があると指摘されている。しかし、これまでMCIの程度と生活機能障害あるいは日常生活自立度の関係は、十分な検討もされておらず、その症状予後に関する研究も少ない。したがって、MCIを前もって脳波指標で定量化できると重症化を防ぐための介入可能性がある。生活機能障害あるいは日常生活自立度の脳波による神経科学的な解釈が明らかになることは、脳機能の観点から個別的認知症ケアのためのケア計画立案の根拠となることを期待できる研究である。

また、認知症では要支援者の介護判定(要支援1及び2)を受けるものより要介護者の認定を受ける人数が圧倒的に多いとされる。すなわち認知症高齢者の日常生活自立度を以上にさせないための対応が急務とされる。すなわち介護予防の観点からも要介護状態とならないための予防の取り組み、自立支援型介護の推進による重症化を未然に防ぐ対応・対策が必要不可欠となっている。認知症および認知機能障害への社会心理学的な評価には、信頼性・妥当性が報告されているMontreal Cognitive Assessment(MoCA)が有効とされ、Nasreddineらによると、MoCAを用いたスクリーニングでは、カットオフ値を25/26点に設定したところ感度、特異度がそれぞれ90%と87%であったことを報告されている(MMSEでは感度18%) (Nasreddine ZS et al., J Am Geriatr Soc, 53(4), 695-699, 2005)。

多面的な認知機能評価は大事であるが、特定の脳機能と脳活動との関連を丁寧にみていくことも神経科学的な観点から重要である。選択反応、注意機能を定量化するFlanker課題はMCIの神経科学的メカニズムを探る上で特に有望であると推測されるが、脳活動イメージングを行った研究はこれまでにほとんど報告されていない。したがって脳波の大域的位相同期解析により脳の振動同期ネッ

トワークと認知機能障害との関連をFlanker課題により定量化することを目指す。

本研究では、生理機能検査として汎用性のある脳波計を用い、認知課題遂行時の脳波を測定し、脳波大域的位相同期度と認知機能との関連を見出すことで認知機能障害者を早期に抽出する方法論を確立することを目指すものとしている。さらに生活機能障害と身体機能及び神経心理学的測定における認知機能との関連について縦断、横断的に検証する。

## 2. 研究の目的

先述の通り多面的な認知機能評価は病態の特殊性からも重要である。特に脳機能と脳活動との関連から神経科学的な観点による新たな方法論の確立は近々の課題である。

研究代表者らはMCIに関して神経科学的な研究をこれまでも実施してきており、注意機能、特にFlanker課題を用い、測定を行ってきた経緯がある。認知課題として用いるFlanker課題は、視覚的ターゲット(例えば文字'H')の左右に呈示される無視すべき課題無関連情報(フランカー)と文字列の中心に位置するターゲット情報が一致しないときの試行(不一致条件: "SSSHSS")で、両者が一致する際の試行(一致条件: "HHHHHH")に比べ、パフォーマンス(反応時間や正答率)が低下する。このようにFlanker課題は前帯状皮質の活動の増加を観察する典型的な実験課題として知られている(Kanske P et al., Hum Brain Mapp 32(2):198-208 2011)。また、WylieらのMCI群と健常者群を比較した研究では、不一致条件で両群とも反応時間が増加したが、特にMCI群で著明であり、この選択反応機能の欠如はMCIと判断する要因になりうると報告している(Wylie SA et al., Neuropsychologia 45(7), 1408-1419, 2006)。このことから選択反応、注意機能を定量化することが可能ではないかと考えた。

本研究では、標準的な認知機能または認知機能に軽度の低下(以下、MCI)を有する高齢者施設入居者での情報処理機能と1年後の認知機能の関連を検討した。また、生理機能検査からその認知機能との関連を見出すことで認知機能障害者を早期に抽出する方法論を確立することを目的とした。加えて、生活機能障害と身体機能及び神経心理学的測定における認知機能との関連についても縦・横断的に検証することとした。したがって研究の目的を以下のようにまとめることができる。

(1) 認知機能障害者を含む高齢者の認知課題遂行中の脳波位相同期ネットワークの解析により認知機能障害の脳波予測指標の提案を行う。

(2) 縦断的計測により認知機能障害の脳波予測指標の精度を検証する。

(3) 認知機能障害、生活機能障害に対する介入方法の検討を行う。

### 3. 研究の方法

対象は高齢者施設に入居する高齢者 20 名（女性 15 名、年齢  $81 \pm 5.51$  歳）であった。対象者の MMSE スコアは 24 点以上であった。すべての対象者について、測定項目には、認知機能評価として Mini Mental State Examination : MMSE、Montreal Cognitive Assessment : MoCA の他、老年うつスケール (Geriatric Depression Scale : GDS、IADL (老研式活動能力指標) の他、「運動器不安定症」の概念・診断方法の統一見解を鑑み、10m 全力歩行時間 (sec)、Timed “Up and Go” (TUG) テスト、片脚起立時間を測定し、対象者の認知機能低下と身体機能を把握した。

また、フランカータスクを用いて情報処理機能を評価した。フランカータスクは、コンピュータの画面上にて呈示されるターゲット矢印の向き（左右方向）を答える課題で、ターゲット矢印の両側には左右 2 つずつの矢印（フランカー）が同時に呈示された。フランカーは全てがターゲットと同一方向を向いている矢印 (congruent 条件)、全てがターゲットと逆方向を向いている矢印 (incongruent 条件) の 2 種類であった。測定は椅子座位にて実施した。ターゲットがコンピュータの画面に出現した後、ターゲットの向きが右の場合は右手の示指で M キー、ターゲットの向きが左の場合は左手の示指で Z キーを、できるだけ早く押すよう対象者に教示した。課題は各条件 60 施行、計 120 施行をランダムな順序で平均 4 秒間隔にて実施し、被験者毎に正答試行での反応時間の中央値、各条件での反応時間の中央値を算出した。さらに、反応の選択を必要としない課題での反応時間（単純反応時間）を計測した。この課題は 20 試行実施しこれらの反応時間の中央値（simple RT）を算出した。特にフランカータスク時および安静時に 7ch (チャンネル) の脳波を計測した。瞬時位相を wavelet 解析により抽出して電極ペア間の位相同期指標 (PLVz) を 3 - 44Hz で 1Hz ごとに計算した。それにより課題成績と位相同期度との関連を調べた。なお、いずれの項目も 1 年の期間をあけて 2 回計測した。情報処理時間はフランカータスク時の反応時間から simple RT を差し引いて算出した。

統計解析として、2 回目の測定時の MoCA のスコアと 1 回目の測定（ベースライン）時の TUG の成績、GDS のスコア、IADL のスコアとの間の関連性について相関分析を行った。さらに、従属変数として 2 回目の測定時の MoCA のスコア、独立変数としてベースライン時の simple RT もしくは情報処理時間のいずれか、調整変数としてベースライン時の年齢、性別、MoCA のスコアを用いて重回帰分析を行った。なお、有意水準は 5% 未満とした。

研究開始に先立ち、東京工科大学で倫理審査を受け、その承諾の手続きを経た。また、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に

則った対策を講じた上で、人権の保護に努めた。協力施設、協力機関に個人情報管理者を設け、相互に連携しつつ、各施設機関での厳格な個人情報の保護を図った。参加者またはその家族代表者には研究内容、予測される危険・不利益を記載した文書を渡すとともに口頭で詳しく説明し、理解の上、同意書に署名をして頂いた。研究分担者ならびに連携研究者も本研究の趣旨、予測される危険・不利益を十分理解し、参加者からの疑問、質問には的確に答えられるよう準備した。倫理面への配慮として被検者である入所・入居者個人に対し、「ヘルシンキ宣言」の遵守、個人及び家族のプライバシー保護の方法、参加中止の自由及び不利益の有無等についても十分な説明を行い、理解を求めた上で同意を得て行った。実施に当たりこれまで健康面への「有害事象」に関しては、これまで認められていない。個人情報の管理については以下のことを遵守した。

(1) 参加者氏名等の個人情報が記載された書類については、研究協力施設の情報管理者に施錠できる場所で保管してもらう。

(2) データ解析にあたっては、研究用の ID 番号によって個々のデータを管理し、匿名化する。

(3) 保存の期間は成果の公表後から、5 年間とする。廃棄時には資料をシュレッダーによって破砕処理などを行い、個人情報の漏洩を防ぐ。

### 4. 研究成果

本研究の結果から相関分析の結果、MoCA のスコアと有意な関係にある変数はなかった。重回帰分析の結果、ベースライン時の incongruent 条件での情報処理時間 ( $r = -.338, P < .05$ ) が長いほど 1 年後の MoCA のスコアがより低いことが認められた。一方、ベースライン時の congruent 条件での情報処理時間または simple RT と 1 年後の MoCA のスコアとの間には有意な関連は認められなかった。

ベースライン時の認知機能、年齢、性別の影響を統計的に調整した上で、incongruent RT と simple RT の差（情報処理時間）が大きいほど 1 年後の認知機能が低いことが認められた。一方、simple RT と 1 年後の認知機能との間には関連が認められなかった。これらのことから、神経伝達時間を差し引いた情報処理に参与する機能が、後の認知機能の低下と関連することが示唆された。とくに、incongruent 条件では、認知的葛藤やエラーの抽出に役割を果たす、帯状回の機能が使用されることから、これらの機能低下がその後の多領域な認知機能の低下に関係することが推測される。MCI の高齢者では、画像解析等でも帯状回の機能低下が見られることが報告されていることを合わせて考慮すると、比較的簡便に実施可能なフランカータスクは MCI の初期段階のスクリーニングにも有用

と考えられた。フランクータスク時の脳波解析により刺激提示後 0-2,000ms で全電極ペアでの PLVz がシータ帯域 (3-8Hz) で顕著な上昇を示した。また、個人の平均 PLVz とフランクータスク成績との相関をみたところ、シータ波帯域での平均 PLVz が高い人ほど、正答率が高く ( $p < 0.05$ )、反応時間が短縮 ( $p < 0.05$ ) という統計的に有意な相関が得られた。これらのことから脳波の位相同期度は高齢者の認知機能と深く関連していることが明らかになった。

高齢社会に伴い高齢者の捉え方に大きな変換が迫られている。高齢者福祉施設に入居する者の多くは入居期間が長期化するにつれ、認知機能障害の他、非定形的な数多くの障害や問題を抱えるようになる現状から、社会的負担も無視することはできない。とくに MCI は、認知症へ移行する危険が非常に高いことから、その早期発見は重要とされる。本研究では、簡便な反応時間テスト (Flanker task) による action monitoring と cognitive control の側面から位相同期による EEG の変化による前頭葉機能を中心とした大脳皮質の ESP や位相同期解析を行い、時間周波数解析による振動成分と認知機能障害の関係についての縦断的解析を実施している。また、正常加齢と認知機能障害では、発症に修飾する要因が多いことから、併せて経年的な変化を追い、社会生活機能としての身体機能や日常生活活動への影響から高次機能の変化を追究することが今後の課題として示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

長谷川宏平、小松泰喜、東郷文治、北城圭一、他：高齢者施設入居者の情報処理機能と認知機能の変化の関係 第二回日本予防理学療法学会大会 2015年12月16日 札幌医科大学(北海道)

〔図書〕(計 1 件)

小松泰喜 丸善出版 見て知るリハビリテーション医学 2016. 223 ページ

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

小松 泰喜 (KOMTATSU, Taiki)  
東京工科大学 医療保健学部・教授  
研究者番号：80436451

##### (2) 研究分担者

北城 圭一 (KITAJO, Keiichi)  
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・副チームリーダー  
研究者番号：70302601

東郷 史治 (TOGOH, Fumiharu)  
東京大学・教育学研究科・准教授  
研究者番号：90455486

##### (3) 連携研究者

##### (4) 研究協力者

長谷川宏平 (Hasegawa Kohei)  
医療法人社団土合会 渡辺病院 リハビリテーション科・理学療法士