

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：32305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700840

研究課題名(和文)健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行予測に関する研究

研究課題名(英文)Predict conversion to Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment

研究代表者

児玉 直樹 (Kodama, Naoki)

高崎健康福祉大学・健康福祉学部・准教授

研究者番号：50383146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円、(間接経費) 510,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症患者および軽度認知障害患者のうち、2年以上経過観察することのできた患者の検査データについて解析した。CDR0.5では初診時のVSRADは $2.29 \pm 1.39$ であるが、2年経過後に $2.71 \pm 1.53$ と大きな値となった。CDR1、CDR2においても同様となり、海馬傍回の萎縮は年々進行した。また、MMSEの計算と想起は、経過とともに得点が低下した。さらに、CDR0.5からCDR1に移行した群と移行しなかった群のVSRADは移行群の方が初診時に有意に高い値であった。以上のことから、VSRADは軽度認知障害からアルツハイマー型認知症へ移行するための予測因子になる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the clinical test data of the Alzheimer's dementia (AD) patients and mild cognitive impairment patients whom we were able to follow-up more than two years. Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) scores of CDR0.5 were  $2.29 \pm 1.39$ . However, VSRAD scores were higher of  $2.71 \pm 1.53$  two years later. This result was the same as CDR1 and CDR2. The parahippocampal gyrus atrophy was every year. In addition, the score of the calculation and the recall of MMSE decreased every year. Furthermore, VSRAD scores were significantly higher at first medical examination in the patients with conversion to AD than in the patients without the conversion, the scores can be used as a predictive marker.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：認知症 アルツハイマー型認知症 軽度認知障害 進行予測

### 1. 研究開始当初の背景

認知症疾患の代表的なものに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塩酸ドネペジルによる薬物療法、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により、その症状の進行を遅らせることが可能であるため、早期発見が極めて重要である。しかし、認知症の早期発見には経験豊かな医師の主観に頼らざるを得ない現状がある。また、MRI や CT などの診断機器の性能が大幅に向上し、短時間で大量の画像が撮像されるため、医師の読影時間は非常に長くなり、医師の身体的負担の増加と精神的ストレスの増加が指摘され、それによる誤診の増加も懸念されている。

このため、MRI 画像を用いたアルツハイマー型認知症の客観的診断に関する研究が国内外で数多く行われている。その報告のほとんどはアルツハイマー型認知症で特異的に萎縮をきたす海馬領域の計測を行っているが、計測には莫大な時間を費やし、患者負担を増加させるため、臨床現場で用いることは非現実的である。そこで研究代表者は、テクスチャ特徴量を用いたアルツハイマー型認知症の支援診断システムを開発したところ、認知症の正診率はほぼ 100% となり、臨床現場においても十分な診断能を得ることができた。しかし、临床上アルツハイマー型認知症の診断のみではなくアルツハイマー型認知症も含めた変性性認知症疾患を正確に診断することが必要であるため、変性性認知症疾患の診断手法について検討を行ってきた。この結果、アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の MRI 画像を用いることで、これら変性性認知症疾患を健常高齢者と正確に区別することができるようになった。

近年、アルツハイマー型認知症の前駆段階として、軽度認知障害という考え方が定着し、軽度認知障害は正常とアルツハイマー型認知症の境界領域として考えられ、特に健忘型軽度認知障害の約半数はアルツハイマー型認知症に移行するといわれている。軽度認知障害を正確に診断し、効果的な脳リハビリテーションを行なうことにより、軽度認知障害の病状の進行を抑えるだけでなく、アルツハイマー型認知症の発症予防にも役立つものと考えられる。さらに、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行を予測することが可能となれば、より積極的に脳リハビリテーションを行なうなど、迅速かつ効果的な治療を促すことも可能となり、アルツハイマー型認知症への進行を予防することができると考えられる。そして、最善の脳リハビリテーションを行うことによって介護者の負担は軽減され、医療経済的にも大きな効果をもたらすことができる。

### 2. 研究の目的

本研究では、これまでに長期間に渡って追跡することのできた健忘型軽度認知障害患者の臨床経過や MRI 画像、認知機能検査などの時系列データを解析し、健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行を予測することが可能な因子を抽出するとともに、健忘型軽度認知障害の早期診断手法の開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 過去 3 年間に物忘れを主訴として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、VSRAD1、460 データ、CDR258 データを解析対象とした。なお、MMSE は 3 か月に 1 度、CDR は半年に 1 度、VSRAD は 1 年に 1 度検査を実施した。MMSE は十分にトレーニングを受けた同一の者が実施し、検査者によるバイアスがかからないように配慮した。また、CDR は神経内科専門医が判断した。なお、VSRAD とは、側頭葉内側部の萎縮の程度、つまり海馬傍回の萎縮の程度を数値化したものである。

(2) 2 年間渡って認知機能データベースに MMSE、CDR、VSRAD のデータが継続的に登録された 168 名を解析対象とした。なお、MMSE は 3 か月に 1 度、CDR は半年に 1 度、VSRAD は 1 年に 1 度検査を実施した。初診時から 1 年ごとの VSRAD の値を認知症重症度別にまとめるとともに、重症度が変化した患者と変化しなかった患者との間で VSRAD の値に差があるかどうか検討した。

### 4. 研究成果

(1) MMSE 合計得点は、CDR0 で  $24.8 \pm 0.5$  点、CDR0.5 で  $23.9 \pm 6.6$  点、CDR1 で  $19.2 \pm 6.2$  点、CDR2 で  $11.4 \pm 3.8$  点、CDR3 で  $7.2 \pm 3.5$  点であった(図 1)。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  $4.0 \pm 0.8$  点、CDR0.5 で  $3.6 \pm 2.0$  点、CDR1 で  $2.2 \pm 1.7$  点、CDR2 で  $0.6 \pm 1.0$  点、CDR3 で  $0.1 \pm 0.3$  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、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 ( $p < 0.001$ 、図 4)。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 5)。

以上のことから、脳萎縮の割合と MMSE 下位項目の計算、想起に着目することで、認知症の早期診断が可能になるものと考えられる。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注意が必要である。

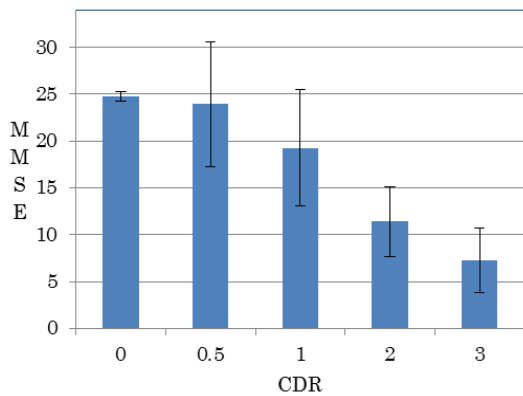


図 1 CDR 別の MMSE 合計点

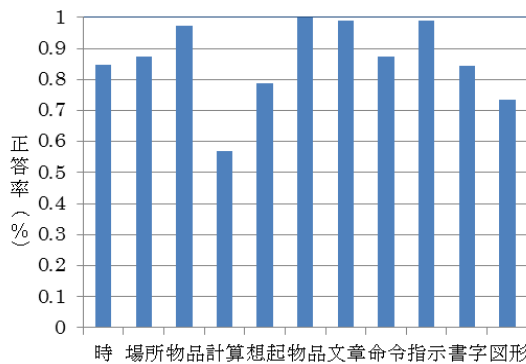


図 2 CDR0.5 における MMSE 下位項目の正答率

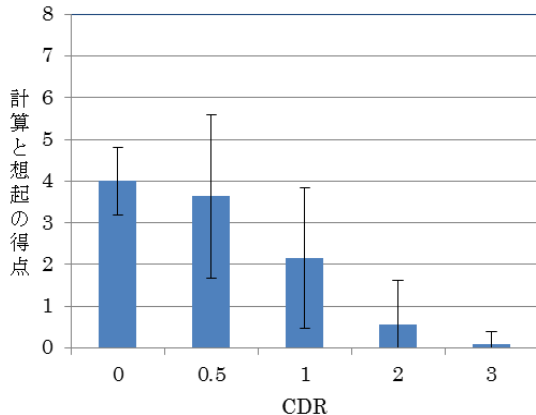


図 3 計算と想起の合計得点

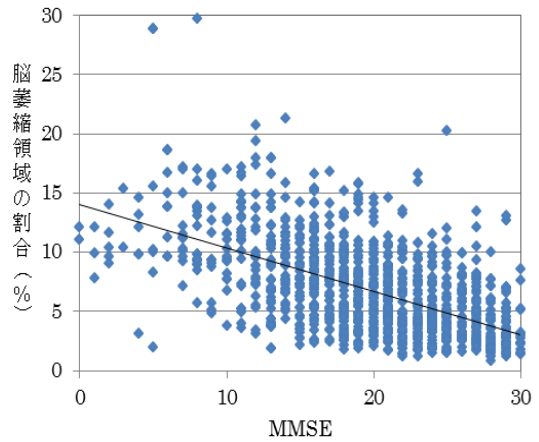


図 4 MMSE と海馬傍回萎縮の程度との関係

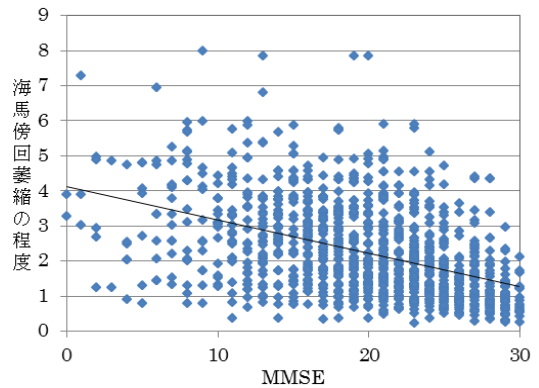


図 5 MMSE と脳萎縮領域の割合との関係

(2) CDR 別の VSRAD の年次経過について図 6 に示す。CDR0.5 では、初診時の VSRAD は  $2.286 \pm 1.392$  であるが、2 年後には  $2.706 \pm 1.534$  と VSRAD は大きな値となった。CDR1 では、初診時の VSRAD は  $2.764 \pm 1.649$  であるが、2 年後には  $3.283 \pm 1.841$  に、CDR2 では、初診時の VSRAD は  $3.010 \pm 2.040$  であるが、2 年後には  $3.598 \pm 2.168$  に、CDR3 では、初診時の VSRAD は  $3.817 \pm 1.935$  であるが、2 年後には  $4.315 \pm 2.038$  に VSRAD はそれぞれ大きな値となった。認知症重症度に係わらず、海馬傍回萎縮は年々進行している。

次に、初診時 CDR0.5 であった 63 名のうち、2 年経過後に 25 名は CDR1 に移行した。CDR0.5 から CDR1 に移行した群と移行しなかった群の VSRAD を比較したものを図 7 に示す。非移行群に比べて移行群の方が初診の段階において VSRAD の値が有意に高くなっている ( $p < 0.05$ )。また、移行群は 2 年経過後の VSRAD についても有意に高い値となった ( $p < 0.05$ )。また、初診時 CDR1 であった 61 名のうち、2 年経過後に 8 名は CDR2 に移行した。CDR1 から CDR2 に移行した群と移行しなかった群の VSRAD を比較したものを図 8 に示す。非移行群と移行群を比較しても初診時の VSRAD に有意な差は認められなかった ( $p = 0.620$ )。また、移行群において 2 年経過後の VSRAD には有意な差が認められた ( $p < 0.05$ )。

以上のことから、初診時の VSRAD に着目するところで、軽度認知障害から短期間のうちにアルツハイマー型認知症へ移行する患者を予測できる可能性があるものと考えられ、認知症への移行予測として高い予測パラメータになるものと考えられる。今後、データベースに蓄積されるデータがさらに増えれば、より高い予測パラメータになるものと考えられる。

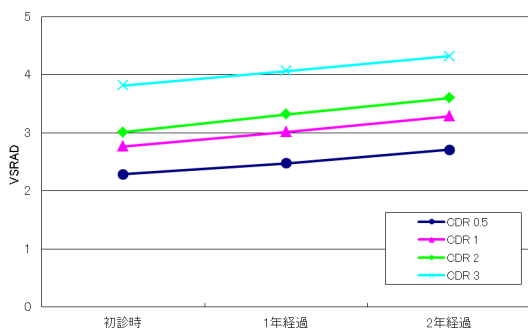


図 6 CDR 別における VSRAD の経過

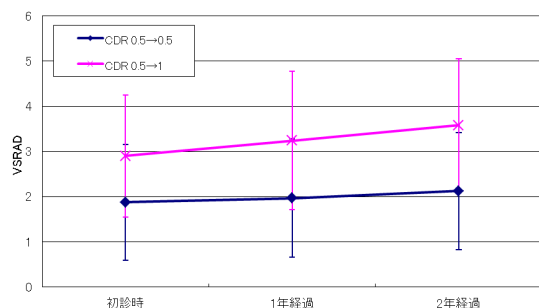


図 7 移行群と非移行群の VSRAD の比較 (CDR0.5)

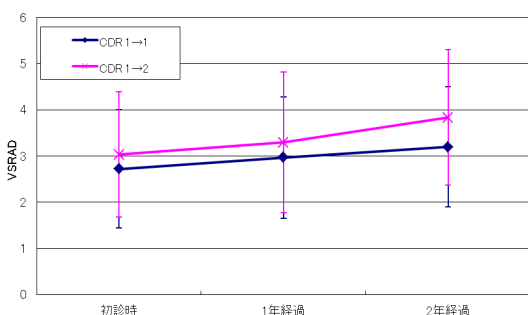


図 8 移行群と非移行群の VSRAD の比較 (CDR1)

## 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 2 件)

- 1) 高橋真悟、児玉直樹、小杉尚子、竹内裕之、「近赤外光を用いた認知症患者における前頭前野血流量の検討」電気学会論文誌 C, Vol.134 No.1 p. 35-40、2014、査読有
- 2) 児玉直樹、川瀬康裕「VSRAD による認知症患者の脳萎縮変化」日本放射線技師

教育学会論文誌、Vol.5 No.1 p. 22-26、2013、査読有

[学会発表](計 8 件)

- 1) Naoki Kodama, Yasuhiro Kawase “Patterns of atrophy in dementia with Lewy bodies; a voxel-based morphometry (VBM) study” European Congress of Radiology (ECR) 2014, Vienna, Austria, 2014
- 2) 児玉直樹、川瀬康裕、竹内裕之 「医療機関の大規模データ解析」第 6 回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム( DEIM2014 ) 兵庫県淡路島、2014
- 3) 高橋真悟、上野宏樹、児玉直樹、小杉尚子、竹内裕之 「認知症の脳血流量と神経心理検査データの時系列データ解析」第 6 回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム( DEIM2014 ) 兵庫県淡路島、2014
- 4) 上野宏樹、高橋真悟、児玉直樹、小杉尚子、竹内裕之 「認知機能と脳血流量の時系列データ解析」第 6 回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム( DEIM2014 ) 兵庫県淡路島、2014
- 5) Naoki Kodama、Yasuhiro Kawase “Computerized method for classification between dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease by use of texture analysis on brain MR” 20<sup>th</sup> East Asia Conference of Radiological Technologists, Busan, Korea, 2013
- 6) Naoki Kodama, Satoshi Kasai, Yasuhiro Kawase ”Radiology of MCI: Recent Advances” Radiological Society of North America (RSNA) 2012, Chicago, USA, 2012
- 7) 児玉直樹、中村賢治、竹内裕之、川瀬康裕 「認知症患者における脳萎縮の経時変化」第 4 回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム( DEIM2012 )、兵庫県神戸市、2012
- 8) Naoki Kodama, Satoshi Kasai, Yasuhiro Kawase “Can we predict conversion to Alzheimer’s disease from amnesic MCI (Mild Cognitive Impairment)?” Radiological Society of North America (RSNA) 2011, Chicago, USA, 2011

[その他]

ホームページ等

[http://www.takasaki-u.ac.jp/p\\_joho/1476/](http://www.takasaki-u.ac.jp/p_joho/1476/)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

児玉直樹 (KODAMA NAOKI)

高崎健康福祉大学・健康福祉学部・准教授  
研究者番号：50383146