

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350902

研究課題名(和文) 軽度認知障害から認知症への進行予測を可能にするコンピュータ支援診断システムの開発

研究課題名(英文) Development of Computer-Aided Diagnostic System Predictable from Mild Cognitive Impairment to Dementia

研究代表者

児玉 直樹 (Kodama, Naoki)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：50383146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、mild ADとMCIを対象にデータベースに蓄積されたMRIとADAS-Jcogを使用し、mild ADとMCIの早期診断について検討した。対象はmild AD192名とMCI138名の計330名である。本研究の結果、VOI内萎縮度、全脳萎縮領域の割合、VOI内萎縮領域の割合、萎縮比の全てにおいて有意な差が認められた。また、ADAS-Jcogの下位項目のうち10項目で有意な差が認められた。さらに、判別分析の結果、全脳萎縮領域の割合、見当識、単語再生、再生能力、物品呼称で判別率80.9%を得た。よって、この5項目はmild ADとMCIの診断に有用な指標であった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether early diagnosis of mild AD and MCI are possible using VBM by MRI and Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version(ADAS-Jcog) accumulated in the database. The subjects are 330 patients who visited the clinic, 192 patients with mild AD and 138 patients with MCI. As the results of this study, there was significant difference between MCI and mild AD in degree of VOI atrophy, ratio of cerebral atrophy, ratio of VOI atrophy, atrophic rate. A significant difference was between MCI and mild AD in 10 of the 11 sub-items of ADAS-Jcog. Furthermore, as result of discriminant analysis by the stepwise method, the items necessary to distinguish between MCI and AD were proportion of whole ratio of cerebral atrophy, temporal orientation, word reproduction, reproduction ability, item designation. The discrimination rate was 80.9%. These five items were useful indicators for distinguishing between MCI and mild AD.

研究分野：脳計測科学

キーワード：認知症 軽度認知障害 進行予測 コンピュータ支援診断 認知機能 MRI データベース

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早期において薬物療法および非薬物療法を実施することにより、その症状の進行を遅らせることが可能であるため、アルツハイマー型認知症の早期発見は極めて重要である。しかし、アルツハイマー型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。そのため、国内外において認知症の客観的診断に関する研究が数多く実施されている。しかし、臨床上アルツハイマー型認知症の診断のみでは不十分であり、レビー小体型認知症などを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。

近年、認知症の前駆段階として、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) という考え方が定着し、軽度認知障害は正常と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。これまでに地域住民を対象とした健忘型軽度認知障害の前向き研究は複数報告されており、アルツハイマー型認知症への移行率は年間 10% 程度とされている。今後、軽度認知障害を正確に診断し、効果的な非薬物療法を行なうことで、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役立つものと考えられる。さらに、軽度認知障害から認知症への進行を予測することが可能となれば、軽度認知障害を正確に診断することが可能となるだけでなく、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るため、認知症への進行を予防することができると思われる。

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軽度認知障害患者や認知症患者の臨床経過や MRI 画像、認知機能検査などのデータを解析し、軽度認知障害から様々な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、軽度認知障害の早期診断手法の開発を目的とする。

3. 研究の対象と方法

認知機能データベースにデータ登録され、6 か月ごとの MMSE 検査を 4 年以上に渡って実

施することのできた 211 名を対象に、生活習慣病である糖尿病 (DM)、高血圧 (HT) の合併について調査し、脳梗塞 (CI) を合併しているかどうかについても調査した。なお、複数を合併している場合には対象者から除外することにした。なお、すべての対象者は NINCDS-ADRDA 基準で probable AD と診断されている。

さらに、軽度アルツハイマー型認知症および軽度認知障害を対象として認知機能データベースに蓄積された VSRAD、ADAS-Jcog、MMSE についても解析を行った。対象は、認知機能データベースに登録された軽度アルツハイマー型認知症患者 192 名、軽度認知障害患者 138 名の計 330 名である。軽度認知障害患者は Petersen らの提唱した MCI の基準を満たしている。MRI 装置は Siemens 社製の Magnetom (1.5T) を使用した。MRI 画像は VSRAD 撮像推奨条件 (3DT1 強調水平断画像) により撮影した。VSRAD から得られる VOI 内萎縮度、全脳萎縮領域の割合、VOI 内萎縮領域の割合、萎縮比の 4 つの指標、ADAS-Jcog の 11 の下位検査項目について検討するとともに、ステップワイズ法による判別分析により軽度認知障害を判別するのに有効な項目の抽出を行った。なお、ステップワイズ法 (変数増減法) の投入有意確率は 0.05、削除有意確率は 0.10 とした。

4. 研究成果

まず、4 年間の追跡調査結果を図 1 に示す。アルツハイマー型認知症 (pure AD)、糖尿病合併 (AD+DM)、高血圧合併 (AD+HT)、脳梗塞合併 (AD+CI) の全てにおいて MMSE は年々低下している。1 年あたりの MMSE 低下得点は、AD+DM で 1.31 点と最も高く、Pure AD で 0.78 点、AD+CI で 0.77 点、AD+HT で 0.64 点の順であった。認知機能の低下を割合に換算すると、AD+DM で 1 年あたり 6.54% 低下することになり、Pure AD で 4.00%、AD+CI で 4.07%、AD+HT で 3.29% 低下することになる。

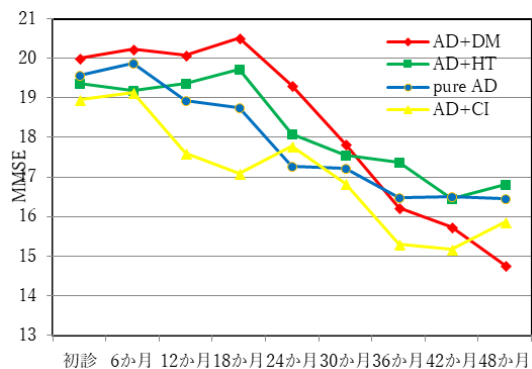


図 1 4 年間の追跡調査の結果

また、初診時の VSRAD は AD+DM で 2.55±1.28、Pure AD で 2.68±1.28、AD+CI で 2.79±1.25、AD+HT で 2.71±1.12 であり、それぞれの群間において有意な差は認められなかった。初診時と 1 年後の VSRAD では、1 年経過するごとに AD+DM は 0.45 増加し、Pure AD は 0.29、AD+CI は 0.31、AD+HT は 0.37 増加した。これを割合に換算すると、AD+DM は年間で 17.7% 増加し、Pure AD は年間で 10.8%、AD+CI は年間 11.2%、AD+HT は 13.5% 増加する。VSRAD が増加しているということは、内側側頭部である海馬傍回付近が年々萎縮していることを示している。

次に、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における VSRAD から得られた VOI 内萎縮度、全脳萎縮領域の割合、VOI 内萎縮領域の割合、萎縮比の結果を表 1 に示す。表 1 より、VOI 内萎縮度、全脳萎縮領域の割合、VOI 内萎縮領域の割合、萎縮比の全てにおいて軽度認知障害と軽度アルツハイマー型認知症の間で有意な差が認められた。

表 1 VSRAD の結果

VOI 内萎縮度	MCI	1.572±0.821
	軽度 AD	2.679±1.326*
全脳萎縮領域の割合 (%)	MCI	4.263±2.202
	軽度 AD	7.435±3.721*
VOI 内萎縮領域の割合 (%)	MCI	27.418±27.112
	軽度 AD	55.460±32.361*
萎縮比	MCI	6.140±5.598
	軽度 AD	7.953±5.061*

*p < 0.05

ADAS-Jcog 合計点の結果を表 2 に示す。表 2 より、軽度認知障害は 9.16 点、軽度アルツハイマー型認知症は 20.25 点であり、統計的に有意な差が認められた。また、ADAS-Jcog 合計点と VOI 内萎縮度、全脳萎縮領域の割合、VOI 内萎縮領域の割合、萎縮比それぞれの相関係数を求めたところ、全てにおいて有意な相関が認められた。最も相関係数の高かったのは ADAS-Jcog 合計点と全脳萎縮領域の割合 (r=0.538、p<0.05) であった。

表 2 ADAS-Jcog 合計点の結果

	MCI	軽度 AD
ADAS-Jcog 合計点	9.16±4.67*	20.25±10.14

*p < 0.05

さらに、ADAS-Jcog の 11 の下位検査項目の結果を図 2 に示す。11 項目のうち、構成行為のみ有意な差は認められなかったが、それ以外の 10 項目については軽度認知障害と軽度アルツハイマー型認知症との間で有意な差が認められた。軽度認知障害と軽度アルツ

ハイマー型認知症の間で有意な差が認められた 14 項目についてステップワイズ法による判別分析を行った結果、軽度認知障害と軽度アルツハイマー型認知症を判別するのに投入された項目は、VSRAD から得られた全脳萎縮領域の割合、ADAS-Jcog の下位項目である見当識、単語再生、再生能力、物品呼称の 4 項目の計 5 項目であった。判別分析によって抽出された 5 項目を使用した場合、軽度認知障害と軽度アルツハイマー型認知症の判別率は 80.9% (267 / 330) であった。

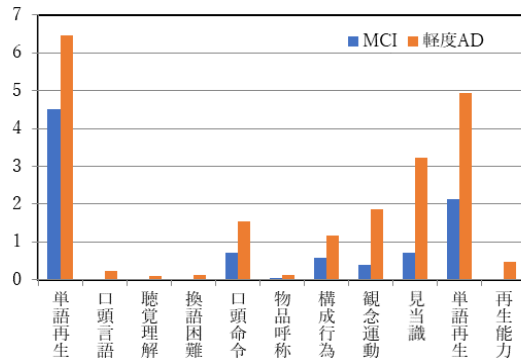


図 2 ADAS-Jcog 下位検査項目の結果

ADAS-Jcog の見当識、単語再生、再生能力、物品呼称の 4 項目が今回抽出されたが、この 4 項目は軽度認知障害と軽度アルツハイマー型認知症を鑑別するのに有効な項目であると考えられ、この 4 項目をフォローアップすることで軽度認知障害から軽度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になるものと考えられた。

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 2 件)

1) 高橋慎吾、児玉直樹、小杉尚子、竹内裕之．近赤外光を用いたストローク課題施行時の脳血液量動態．電気学会論文誌 C、Vol.136 No.1 p.86-91, 2016

2) 清水祐介、高橋慎吾、児玉直樹、小杉尚子、竹内裕之．アルツハイマー型認知症における近赤外光を用いた脳血液量と脳萎縮の関連．日本認知症予防学会誌、Vol.5 No.1 p.19-24, 2016

〔学会発表〕(計 11 件)

1) Naoki Kodama, Yasuhiro Kawase. Gray matter atrophy in mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. Radiological Society of North America (RSNA) 2014, LL-NRE109, Chicago, 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処理による生活習慣病と認知機能低下との関係．第 7 回データ工学と

情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2015) 福島県郡山市、2015

3) Naoki Kodama, Yasuhiro Kawase, Koichiro Okamoto, Hiroshi Takeuchi. Radiology of dementia with Lavy bodies: Diagnostic performance of combined 123I-IMP brain perfusion SPECT and 123I-MIBG myocardial SPECT. Radiological Society of North America (RSNA) 2015, Chicago, 2015

4) 児玉直樹、川瀬康裕、竹内裕之．認知症の大規模データ解析による認知症の早期発見項目の抽出．第8回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2016) 福岡県福岡市、2016

5) 高橋慎吾、児玉直樹、竹内裕之．近赤外光を用いた脳血液量データの補正と判別分析による検討．第8回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2016) 福岡県福岡市、2016

6) 清水祐介、児玉直樹、高橋慎吾、竹内裕之．波形パターンのモデル化に有用なデータの検討．第8回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2016) 福岡県福岡市、2016

7) 児玉直樹、川瀬康裕、竹内裕之．認知機能データ解析による軽度認知障害 (MCI) の早期発見．第9回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2017) 岐阜県高山市、2017

8) 高橋慎吾、清水祐介、児玉直樹、竹内裕之．Fisher 正確確率検定を用いた脳血液量データの検討と認知症重症度と脳血液量の関係．第9回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2017) 岐阜県高山市、2017

9) 清水祐介、児玉直樹、高橋慎吾、竹内裕之．近赤外光計測による課題別脳血液量データを用いた ROC 分析による認知症スクリーニングの可能性．第9回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2017) 岐阜県高山市、2017

10) Naoki Kodama, Satoshi Kasai, Yasuhiro Kawase. Radiology of Mild Cognitive Impairment: Conversion into Alzheimer's disease or Dementia with Lewy Bodies. Radiological Society of North America (RSNA) 2017, Chicago, 2017

11) Naoki Kodama, Satoshi Kasai, Yasuhiro Kawase. Conversion from patients with amnesic MCI (Mild Cognitive Impairment) to dementia: a five year follow-up study. European Congress of Radiology (ECR) 2018, Vienna, 2018

〔図書〕(計1件)

1) 浦上克哉、川瀬康裕、西野憲志、辻正純、児玉直樹．認知症予防専門士テキストブック改訂版．徳間書店、2017

6．研究組織

(1)研究代表者

児玉直樹 (KODAMA Naoki) 新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：50383146

(2)研究分担者

竹内裕之 (TAKEUCHI Hiroshi) 高崎健康福祉大学・健康福祉学部・教授

研究者番号：00348129

山口弘次郎 (YAMAGUCHI Kojiro) 藤田保健衛生大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号：40267927

小杉尚子 (KOSUGI Naoko) 東京医療保健大学・医療保健学部・准教授

研究者番号：80589648