様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：３２６０７
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2012～2014
課題番号：２４７３０５９４

研究課題名（和文）脳糖代謝量に左右差があるアルツハイマー病・軽度認知障害の認知機能障害と、その査定

研究課題名（英文）Cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment showing hemispheric asymmetries of hypometabolism on 18F-FDG PET

研究代表者
村山　憲男（MURAYAMA, Norio）

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号：００６１７２４３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：　脳には左半球と右半球とがあり、意味性認知症などの一部の認知症疾患によっては脳機能の左右差が特徴的な場合がある。一方、アルツハイマー病は、これまで左右差は特徴とはされてこなかった。しかし、臨床的には脳機能に左右差がある事例も少なくなく、それぞれに異なった特徴がみられる可能性がある。
　そこで本研究では、脳機能に左右差があるアルツハイマー病（および前駆状態である軽度認知障害）における認知機能の差を検討した。その結果、左半球に優位な障害がある事例は、それ以外の事例に比べて言語性記憶が低下していることが明らかになった。一方、右半球に優位な障害ある事例は、左右差がない事例と同様の認知機能を示していた。

研究成果の概要（英文）：We investigated cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease (AD) and amnestic mild cognitive impairment (aMCI) who present hemispheric asymmetries of cerebral metabolic rate of glucose (CMRglc) decrease on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Based on the hemispheric asymmetries of CMRglc decrease in the posterior cingulate cortex, precuneus, and parietotemporal cortex, the patients were divided into three groups (a left-dominant hypometabolism group, a right-dominant hypometabolism group, and a non-dominant hypometabolism group). As a result, there were no significant differences in MMSE and WAIS-III scores among the three groups. In WMS-R, the results indicated that the left-dominant group demonstrated significantly lower scores in verbal memory than the other two groups.

研究分野：臨床心理学

キーワード：心理アセスメント　認知症　アルツハイマー病　記憶機能

１．研究開始当初の背景

認知症の最も代表的な原因疾患であるアルツハイマー病（AD）は、後部帯状回や頭頂側頭連合野などを中心に脳の活動がびまん性に低下するのが特徴で、一般的に左右差はないと考えられてきた。しかし、研究代表者らがこれまでに報告してきた研究（Murayama et al. Psychogeriatrics, 2010）の対象者や、臨床場面（村山・井関 神経内科, 2010）で経験してきた事例には、脳の活動状態を示す代表的な指標である脳糖代謝量に、脳の左半球と右半球で有意な左右差が認められる事例が少なからず存在している。

脳の左半球と右半球で司っている認知機能が異なることは、神経心理学などの分野で比較的古くから研究されてきた。最近では知能においても、言語性知能は左前頭葉に、空間性知能は両側の前頭葉、後頭葉、左側の頭頂側頭連合野などに関係すると報告されている（Duncan et al. Science, 2000）。また、研究代表者らは、意味性認知症（SD）を対象に、左側優位に低下がある場合には言語に関する意味記憶障害が特徴的であり、臨床心理査定ではこれを早期から評価できることを報告した（村山ほか 精神医学, 2006, 2010）。

このように脳は左半球と右半球でそれぞれ異なった機能を持つため、SD と同様に AD においても、糖代謝量に左右差がない事例と、左側優位に低下がある事例、右側優位に低下がある事例では、異なった認知機能障害の特徴を示すと考えられる。

しかし、そもそも AD の脳糖代謝量に左右差があることを検討した報告は国内外共になく、臨床心理査定や医学的診断、介護計画作成などの様々な査定場面において、この要因はほとんど整理されないまま行われているのが現状である。

２．研究の目的

研究期間内に明らかにしたい点は、具体的には以下の通りであった。

(1) 脳糖代謝量に左右差がある AD・MCI の認知機能障害の特徴：脳 18F-FDG PET によって測定された脳糖代謝量に基づき、AD・MCI を左側優位群、右側優位群、左右差なし群に分類する。また、健常高齢者で構成された健常群を設ける。全対象者に WAIS-III などの心理検査を実施し、各群の結果を下位項目得点や質的データを含めて比較する。

(2) 脳糖代謝量の左右差を考慮した AD・MCI の臨床心理査定法の開発：AD や MCI の臨床心理査定において、脳機能に左右差がある事例をどのように評価すべきか検討する。研究代表者らのこれまでの報告（Murayama et al. Psychogeriatrics, 2010）を含め、AD や MCI を対象にした新しい臨床心理査定法の開発や、査定する上でのポイントをまとめた指針の作成などを行う。

(3) 臨床心理査定による脳糖代謝量の左右差判定：臨床心理査定によって脳糖代謝量の左右差を判定することが可能か検討する。現時点で、脳 18F-FDG PET などの高度な脳機能画像検査機器が導入されている医療施設は全国的に少数であることから、この検討は、特に臨床医療の現場から大きな期待が寄せられている。

(4) 高齢者における脳糖代謝量と認知機能の局在論的関係：作成したデータベースを用い、高齢者における脳代謝量と認知機能の関係を検討する。

３．研究の方法

(1) データ収集：順天堂東京江東高齢者医療センターにおいて、認知症専門の精神科医が、国際的な臨床診断基準に基づき、AD と MCI の診断を行う。同様に、精神・神経疾患が認められない高齢者を、健常高齢者として選定する。全対象者に、脳機能画像検査として脳 18F-FDG PET を実施し、3D-SSP を用いた画像統計解析を行う。また、認知症専門の臨床心理士が MMSE、WAIS-III、WMS-R を実施する。

なお、本研究は、平成 24 年度以降に新たにデータ収集するほか、順天堂東京江東高齢者医療センターで健常高齢者を中心に行われた研究（Iseki et al. Int J Geriatr Psychiatry, 2010）のデータや、当センターにおけるこれまでの臨床データも利用した。

(2) データベース作成：AD や MCI の低下部位である後部帯状回と頭頂側頭連合野において、糖代謝低下が左優位にある事例を左優位群、右優位にある事例を右優位群、それ以外を左右差なし群と分類する。健常高齢者は基本的に低下が認められないため、左右差の分析は行わない。全対象者において、性別や年齢、各心理検査結果、各脳部位の糖代謝量をデータベース化する。

(3) 目的(1) 脳糖代謝量に左右差がある AD・MCI の認知機能障害の特徴：左側優位群、右側優位群、左右差なし群の 3 群間で、MMSE や WAIS-III、WMS-R の得点を比較する。その際、年齢や教育年数、脳全体の糖代謝量などを統制する。

(4) 目的(2) 脳糖代謝量の左右差を考慮した AD・MCI の臨床心理査定法の開発：従来の AD や MCI に対する臨床心理査定法の限界や問題点を考察し、脳糖代謝量に左右差のある事例をどのように査定すべきか検討する。また、研究代表者らのこれまでの報告も参考にして、新しい臨床心理査定法の開発などを目指す。MCI では、より早期からより的確に評価できる査定法の開発を目指す。

(5) 目的(3) 臨床心理査定による脳糖代謝量の左右差判定：心理検査結果を独立変数、脳機能の左右差を従属変数として多変量解析を行う。

(6) 目的(4) 高齢者における脳糖代謝量と認知機能の局在論的関係：健常高齢者を各心理検査得点に基づいて高得点群と低得点群に分け、両群の脳糖代謝量を比較する。これにより、従来、若年者を中心に検討されてきた脳の各部位の活動状態と認知機能の関係を、高齢者を対象に検討することができる。

４．研究成果

(1) 目的(1)に関係した研究成果

① 研究の主な成果

本研究の条件に合う AD と MCI の対象者は、作成したデータベースのうちの 88 名であった。このなかから、左ないし右に優位な低下があるものを選出し、さらに年齢や教育年数などを統制した結果、最終的に各群 12 名（合計 36 名）が分析対象となった。

3 群間（左優位群、右優位群、左右差なし群）の心理検査得点の差を検討するため，ANOVA および Tukey 法による多重比較を行った。その結果、MMSE 得点には、3 群間に有意差がみられなかった。一方、WMS-R の言語性記憶、一般的記憶、遅延再生では、いずれも有意差がみられた（$p<.05$）。言語性記憶は、左優位群が 73.3、右優位群が 85.3、左右差なし群が 87.1 であり、左優位群は他群よりも有意に低得点であった（$p<.05$）。一般的記憶は，左優位群が 70.3、右優位群が 83.1、左右差なし群が 85.6 であり、左優位群と左右差なし群の間に有意差がみられた（$p<.05$）。遅延再生は、左優位群が 59.3、右優位群が 76.1、左右差なし群が 74.8 であり、左優位群は他群よりも有意に低得点であった（$p<.05$）。また、3 群間の aMCI と初期 AD の分布について $\chi 2$ 検定を行った結果、aMCI と初期 AD の人数（%）は、左優位群が 5 名（41.7%）と 7 名（58.3%）、右優位群は 9 名（75.0%）と 3 名（25.0%）、左右差なし群は 10 名（83.3%）と 2 名（16.7%）であり、左優位群は初期 AD と診断された人数と割合が、有意傾向ながら他群よりも多かった（$p<.10$）。

② 国内外における位置づけとインパクト

この研究成果は、老年精神医学会で報告するとともに、International Journal of Geriatric Psychiatry にも投稿し、受理された。International Journal of Geriatric Psychiatry の Impact Factor は 3.086 であり、精神医学や心理学に関連する学術誌としての水準は比較的高い。本研究成果が、認知症に関する領域で世界的に評価されたといえる。

(2) 他の目的に関係した研究成果

① 研究の主な成果

目的(2)に関しては、目的(1)の結果より、左優位群は他群よりも言語性記憶が低いという特徴がみられたことや、それを査定するために WMS-R と WAIS-III のテストバッテリーが有用であることなどが検討された。目的(3)に関しては、多変量解析によって有効な結果が得られなかったものの、研究(1)と研究(2)の成果から、WMS-R と WAIS-III の下位項目を分析することで判定が可能である可能性が示唆された。目的(4)については、期間内に実施することができず、今後の課題となった。

② 国内外における位置づけとインパクト

残念ながら、わが国の臨床心理学において認知症に対する知見は成熟しておらず、本研究成果がわが国の臨床心理学に貢献しうるのは今後となりそうである。一方で、認知症に関わる精神医学や看護、介護、リハビリテーションなどの他領域では、臨床心理学への期待も大きく、本研究成果はまずこれらの他領域において活用される可能性は高いと考えられる。これは、International Journal of Geriatric Psychiatry という老年精神医学における国際的な雑誌に受理されたことからもうかがえる。

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　5　件）

① Murayama N、Ota K、Kasanuki K、Kondo D、Fujishiro H、Fukase Y、Tagaya H、Sato K、Iseki E、Cognitive dysfunction in patients with very mild Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment showing hemispheric asymmetries of hypometabolism on 18 F-FDG PET、Int J Geriatr Psychiatry、査読有、印刷中
DOI: 10.1002/gps.4287.

〔学会発表〕（計　18　件）

① 村山憲男、井関栄三、太田一実、笠貫浩史、藤城弘樹、田ヶ谷浩邦、佐藤潔、軽度認知障害やアルツハイマー病における脳糖代謝量の非対称性と認知機能の関係、老年精神医学会、2014 年 6 月 12-13 日、日本教育会館一ツ橋ホール（東京都千代田区）

② 村山憲男、井関栄三、田ヶ谷浩邦、太田一実、笠貫浩史、藤城弘樹、佐藤潔、新井平伊、脳糖代謝量に左右差がある軽度認知障害と初期アルツハイマー病の記憶機能の特徴、2013 年 6 月 4-6 日、大阪国際会議場（大阪府大阪市）

〔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〕
ホームページ等（計　0　件）

６．研究組織

(1)研究代表者
村山　憲男（MURAYAMA, Norio）
北里大学・医療衛生学部・准教授
研究者番号：617243

(2)研究分担者

(3)連携研究者

(4)研究協力者
井関　栄三（ISEKI, Eizo）
遠藤　忠（ENDO, Tadashi）
太田　一実（OTA, Kazumi）
金枝　響子（KANEEDA, Kyoko）
岸本　あずさ（KISHIMOTO, Azusa）
弘中　智子（HIRONAKA, Tomoko）
松永　祐輔（MATSUNAGA, Yusuke）
山縣　真由美（YAMAGATA, Mayumi）