

単一言語誘発性しりとり課題を用いた NIRS計測 (K-SERD) を活用した 認知症早期スクリーニングの有用性について

Utilizing NIRS Measurement (K-SERD) Using single Language-induced Shiritori Task Usefulness of Early Screening for Dementia

加藤雄輔¹⁾²⁾ Yusuke Kato / 小路純央¹⁾²⁾ Yoshihisa Shoji

佐藤 守¹⁾²⁾ Mamoru Sato / 石井洋平¹⁾ Youhei Ishii

中野慎也¹⁾ Shinya Nakano / 森田喜一郎¹⁾ Kiichiro Morita

1) 久留米大学高次脳疾患研究所

2) 久留米大学神経精神医学講座



加藤雄輔

ABSTRACT

アルツハイマー型認知症 (AD) または軽度認知障害 (MCI) は、近時記憶障害より早期の段階から前頭前野機能の障害とワーキングメモリの障害が出現することが知られている。今回、われわれは頭部MRI、HDS-R、MMSEを用いて分類したAD群および、高スコア群 (HSMG)、低スコア群 (LSMG)、健常群を対象とした。検査では、光トポグラフィを用いて、前頭前野機能、ワーキングメモリーを反映する「単一言語誘発性しりとり課題 (Kurume-Single Event Related Design: K-SERD)」を実施し、4群間で比較検討した。結果、AD群、HSMGと健常群とで有意な面積値、最大振幅の減少、潜時の延長を認めた。AD群とLSMGでは有意な差はなかった。HDS-R、MMSEスコアと左Channel (Ch) 11 (背外側前頭前野領域: DLPFC) の潜時に有意な負の相関を認め、VSRAD^{*} advanceのZスコアと左Ch11の面積値にも有意な負の相関を認めた。以上より、本研究はADの早期診断に有用な精神生理学的指標で、特に左Ch11の潜時や面積値はADの早期スクリーニングツールとしての有用性が期待できることが示唆された。今後は、AD群と類似した傾向を示したLSMGを詳細に検討し、より早期のスクリーニング検査に活用していきたい。

Alzheimer's disease (AD) or the mild cognitive impairment (MCI) is known to exhibit prefrontal area impairment the working memory impairment at an earlier stage than recent memory impairment. This time we targeted the high score group (HSMG), low score group (LSMG), and healthy group classified using HDS-R, MMSE and head MRI. In this examination, we performed "Kurume-Single Event Related Design: K-SERD)" for a single language-induced shiritori task that reflected prefrontal function and working memory using optical topography and we compared it between four groups. As a results, the AD group showed a significant decrease the area value and decrease the peak amplitude and prolonged the latency compared to the HSMG and healthy groups. There was no significant difference between the AD group and LSMG. Significant negative correlation between the score of HDS-R, MMSE and the latency at left Ch11(DLPFC). Furthermore, a negative correlation between the area value at left 11ch and the Z-score of VSRAD^{*} advance. These result suggested that single event related design for a single languaged-induced shiritori task might be useful psychophysiological index for early diagnosis of AD. In particular, the latency and area value at the left 11 ch, could be expected to be useful as an early screening test of AD. We examine LSMG which showed a tendency similar to AD groups in detail and want to utilize it for an earlier screening test in the future.

Key Word: Alzheimer's disease (AD), High Score Intermediate Group (HSMG), Low Score Intermediate Group (LSMG). Prefrontal Cortex, Single Language Inducibility Shiritori Task, Working Memory, Kurume-Single Event Related Design (K-SERD).

1. はじめに

認知症は世界で急増しており、平成24年の厚生労働省による推計では、認知症患者が約460万人、軽度認知障害は約400万人とされている。近年、認知症研究の進歩により、生活習慣病をはじめ、予防および早期発見・介入が重要で、進行抑制のみならず、軽度認知障害から健康な状態へ回復することも可能と考えられるまでになった。認知症に対しては、簡便でかつ有用な診断検査法が現状では無い。また原因物質とされるタウ蛋白・βアミロイドをPETや髄液検査などで測定できるまでになったが、一般の医院や検診において導入することは難しい。そのため早期診断の補助について、非侵襲的であり、より簡便な検査ツールの開発は急務である。光トポグラフィは、脳血流変動を簡便に調べることができ、他の脳機能イメージング法と比べ、低侵襲で可搬性に優れ、場所を選ばないことやリアルタイムに局所脳血流を測定できるという利点がある。光トポグラフィによる検査は4～5分ほどで終わり、結果をその場で解析し、リアルタイムで被験者に画像化して説明できるため、精神生理学的なスクリーニング指標として幅広く活用が期待できる。

これまでわれわれは、日本で最もなじみ深い言語産生ゲームである「しりとり」課題を用いて、光トポグラフィによる脳血流の変動を計測し、学会および論文にて報告してきた。言語産生ゲームである「しりとり」は、語尾音を抽出して一時的に保持し、その間に語尾音と一致した語頭音を持つ単語を記憶から検索し、さらに、「しりとり」のルールに則しているかを検証、修正する課題で、日本人にとっては非常に親しみのある言語の想起、産生ゲームであり、3歳から遊ぶこともできるため¹⁾、認知症患者にも取り組みやすい課題となると考えられる。しかし、現在までに報告されている言語課題による光トポグラフィ研究では、課題遂行中の脳血流変動を断続的に測定するblockデザイン(20～30秒間、言語課題を続ける)を用いて脳活動を評価することが多い。blockデザインは、2014年の診療報酬改定によりうつ病を対象とした「抑うつ状態の鑑別診断補助」として保険適応拡大されたように、有用な手法であるが、疾患の病期や病状によるパフォーマンスの違い、コントロール課題によるばらつきや、長時間の課題遂行に対して注意・集中の持続が困難な患者や同一連続刺激による脳活動の馴化など、NIRSの脳血流変動に大きく影響することが考えられる。さらに治療前後の比較検討を可能にするためには、課題数に差がないことを条件にすることも重要である。

われわれは、平成17年より、地域包括支援センターや久留米市の支援のもと、「もの忘れ予防検診」を行ってきた。本研究では、早期アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)および、HDS-R(Hasegawa's Dementia Scale-Revised:改訂長谷川式認知症スケール)、MMSE(Mini-Mental State Examination)などの神経心理学的検査から低スコア群として、より早期発見につなげるため、われわれが開発した久留米式事象関連デザイン(Kurume-Single Event Related Design: K-SERD)による単一言語誘発「しりとり」課題を用いて、早期

AD・低スコア群の精神生理学的指標としての光トポグラフィ検査の有用性の確立をめざす。さらに早期発見と地域の介護予防事業につなげる介入を通して健康寿命を延伸し、地域の住み慣れた環境で長く自分らしく生活を続けていくことをサポートしていけたらと考えている。

2. 単一言語誘発「しりとり」課題(K-SERD)による光トポグラフィ検査の有用性

今回われわれが使用する課題の「しりとり」は、教示が簡便で軽度認知障害や認知症患者の方も取り組みやすい課題と言える。また、「しりとり」は欧米諸国で用いられる言語流暢性課題と同様に注意・遂行機能を要し、Baddeleyが提案したワーキングメモリーに関連した課題であると報告されている^{2)~5)}。実際、井上ら⁶⁾はfMRIを用いた研究で「しりとり」課題で、前頭前野の注意・遂行機能、言語機能などのワーキングメモリーを主とする前頭前野機能が関連しているとし、認知機能検査に有用であると報告している。また、山本ら¹⁾は脳磁図を用いた研究で「しりとり」課題が言語に関連する脳内ネットワークの解明に適しているのではないかと報告している。これらの報告から、「しりとり」課題は前頭前野機能を強く反映する課題であると言える。しかし、「しりとり」課題中の脳領域と大脳の血行動態を評価した研究は数少ない。早期ADやその前段階の者を前頭前野、ワーキングメモリーの機能に特化した課題を用いて光トポグラフィで評価した研究はほとんどない⁷⁾⁸⁾。近年、ADは早期から前頭前野、ワーキングメモリーの機能低下が認められることが知られている⁹⁾¹⁰⁾。しかし、光トポグラフィを用いた早期ADまたは軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)に対する前頭葉、ワーキングメモリーを評価した研究は数少ない¹¹⁾¹²⁾。さらに、日常臨床の限られた時間において利用できるような神経心理学検査は少なく、脳機能神経画像検査には、専用の設備が必要となり、医療機関の数が限定され、時間のコストが高く、行動安静を必要とし、汎用性に制限があるため、ADへの進行リスクやMCIをスクリーニングするには限界がある。したがって、ADの予防や早期発見につなげるために、単一言語誘発「しりとり」課題を用いた光トポグラフィを用いた神経学的機能障害を明らかにすることは重要であると考えた。

3. 単一言語誘発「しりとり」課題による光トポグラフィ検査(K-SERD)のプロトコール

図1の左側上方のグラフに実測波形を、右側上方のグラフに、それを元にして作成した加算平均波形を示す。

本研究では、課題刺激に対する脳活動を正確に測定するため、「しりとり」課題を最大25回(1つの課題提示は0.3秒、安静状態12秒を繰り返して、合計約4～5分で終了)実施し、事象関連の脳血流変動を算出するというevent-relatedデザインを採用した。具体的には、血流の変化を最も敏感に反映するとされる酸素化ヘモグロビン濃度の変化量を前頭部・側頭部にて測定する。被験者には200cm前方に設置したスクリーンに

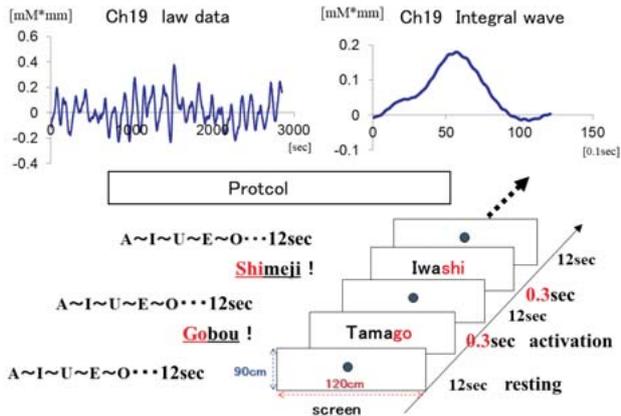


図1 光トポグラフィ検査 (K-SERD) のプロトコール

正対して座るように指示し、図1に示すように、12秒間の安静(レスト)状態中にスクリーン中央に表示される黒点を注視しながら、「あ・い・う・え・お」を繰り返し発声するよう指示した。これは発語に伴う脳活動の成分を除去するためである。「しりとり」課題は0.3秒スクリーン上に提示し、これに対し1語のしりとりを素早く行うように指示した。安静状態としりとり課題を交互に最大25回連続で実施し、20個以上(8割以上の正答数)の正答者を抽出しデータとした。これは、30回以上となると馴化の影響が考えられるためである。これまでも、われわれはP300成分を中心とする事象関連電位の研究結果に基づき、光トポグラフィ(functional Near-Infrared Spectroscopy:株式会社日立製作所製 ETG-4000)を使用し、事象関連電位と同様の測定法を試みてきた。事象関連電位研究では、加算平均波形を解析対象とするが、刺激による加算は、20~50回が必要とされ、その回数は多いほど、刺激や課題に無関係な脳活動によるランダムノイズを可能なかぎり除去した波形が得られるとされる¹³⁾¹⁴⁾。また、課題刺激に対するパフォーマンス数の影響を低く抑え、脳活動を鋭敏に計測・解析することができる。光トポグラフィ検査から得られるヘモグロビン変動も脳波同様に生理的なゆらぎが混入していると考えられるため、この測定法が望ましいと考えられる。

今回、われわれは対象をAD群42名、中間群88名、健常群91名の3群に分類した。さらに、中間群をHDS-R、MMSEスコアを元に、HDS-R 25~27点、MMSE 26~27点を高スコア群に、HDS-R 21~24点、MMSE 24~25点を低スコア群に分類した。このスコア分類で高スコア群、低スコア群としている根拠は、過去のわれわれの研究によると高スコア群

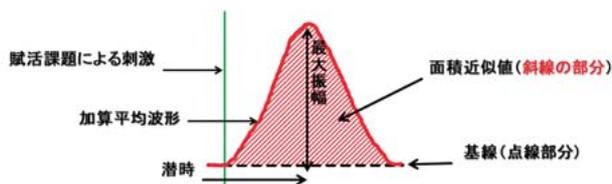


図2 ヘモグロビン濃度の評価

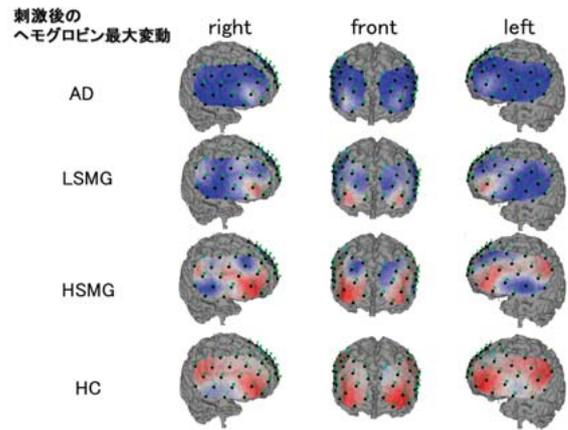


図3 3D脳とNIRS酸素化ヘモグロビン変動

は2年後に、21.8%がADへ進展、1年換算で約11%弱であるのに対して、低スコア群は、76.2%と明らかに高確率でADへ進展しており¹⁵⁾、1年換算で約38%と一般的にMCI者の1年間の12~15%と言われる進展率よりも明らかに高い割合を示し、各群の2年後のAD進展リスクに明らかな違いが見られるためである。

最新の光トポグラフィ研究では、言語流暢性課題実施中の両側背外側前頭前野の血流低下が健忘型軽度認知障害の予測マーカーになりうるとの報告もある¹⁶⁾。われわれはこれまで、前述の「しりとり」を用いた単一言語誘発課題による光トポグラフィでの脳血流変動を計測し、学会に報告、論文としてきた。その中でわれわれが発表した論文で「しりとり」課題を用いた光トポグラフィは、早期ADの早期発見への有用性だけでなくとどまらず、低スコア群の早期発見にも有用である可能性があることが分かってきた¹⁷⁾¹⁸⁾。低スコア群や早期ADを早期発見し、予防的な取り組みを勧める、早期治療へ導入するなどに役立てられるものと考えている。

測定は図2のように、課題賦活前後のヘモグロビン変動を基線として、変化量を加算平均し、平均値波形を作成、ヘモグロビン濃度の増加または減衰までの、面積、最大振幅および潜時を比較するなどの手法で評価を行う。

次に、「しりとり」による課題刺激を提示後の酸素化ヘモグロビンの最大変動を示した3Dマッピングを図3に示す。

赤くなっているところは、「しりとり」課題に対する相対的な酸素化ヘモグロビン変動の増加を認めている脳領域である。このようにAD群から健常群に向かうにつれ、酸素化ヘモグロビン変動の増加領域が増加、より活発な活動を認めている

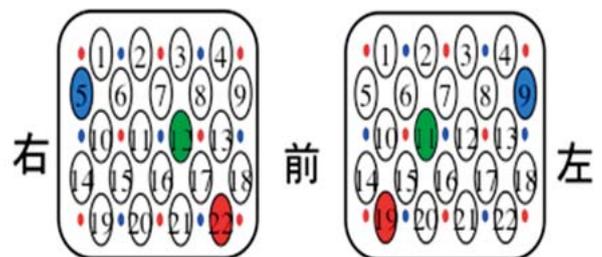


図4 関心領域の光トポグラフィのチャンネル

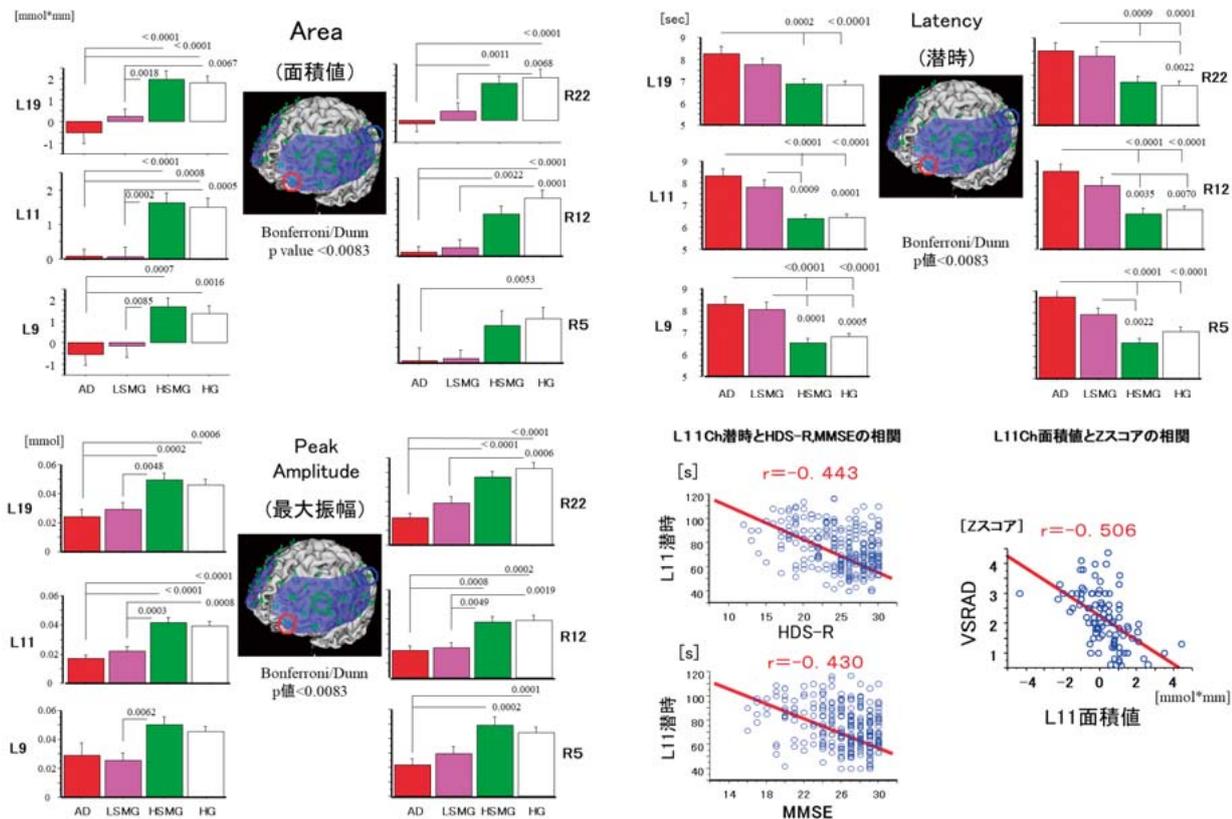


図5 測定結果

ことが視覚的にも分かる。

関心領域は、上述した早期ADからの機能低下が報告されている前頭前野機能を主としたワーキングメモリー機能を反映すると考えられる、図4に示すチャンネル(Ch)とした。プローブは照射部と受光部の距離は3cmとし、光ファイバーを縦3列、横5列で配置、最下列にあるChが脳波記録国際10-20法のT3-FPz-T4ラインに一致するように配置した。●が照射部、●が受光部を示す。さらにわれわれは、全てのケースにおいて、右側の指タッピング課題施行中における酸素化ヘモグロビン変動が観察されたChと解剖学的領域の関係性に基づいて、より精緻にプローブの配置を決定した。具体的には、右側の指タッピング50回課題は、左側の運動野と関連し、ブロードマン4野に対応するChは、Ch3や8近傍領域と定義した。これに基づき、ブロードマン9野/46野である背外側前頭前野を含む中前頭領域は、左11Chと右12Chに関連すると考えた。赤の左19Chと右22Ch(前頭極領域に相当すると考えられる)、緑の左11Chと右12Ch(背外側前頭前野領域に相当すると考えられる)、青の左9Chと右5Ch(頭頂連合野領域に相当すると考えられる領域)である。加算平均波形を元に、刺激提示後の最大の酸素化ヘモグロビン変動を最大振幅とし、最大振幅が得られるまでの時間を潜時として解析、AD群、低スコア群、高スコア群、健常群で比較検討した。また、同様に刺激提示後の酸素化ヘモグロビンの総変動量を面積値として解析し、AD群、低スコア群、高スコア群、健常群で比較検討した。

4. 単一言語誘発性「しりとり」課題を用いた光トポグラフィの精神生理学的な早期スクリーニングツールとしての有用性の確立をめざして

酸素化ヘモグロビン変動量の、左11Chの面積値、最大振幅、潜時とHDS-R、MMSEと左11Chの相関、Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD*)と左11ch面積値の相関の図5を上に示す。

以上の結果から、

- (1)前頭極、背外側前頭前野、頭頂連合野にあたる、ほぼ全ての関心領域でAD群は、高スコア群、健常群と比較して、有意な面積値・最大振幅の減少および潜時の延長を認めた。
- (2)AD群と低スコア群との間に有意差は観察されず、低スコア群はAD群と類似した酸素化ヘモグロビン変動を認めた。
- (3)HDS-R、MMSEスコアと左11Chの潜時に有意な負の相関を認めた。
- (4)VSRADのZスコアと左11Chの面積値に有意な負の相関を認めた。

とまとめることができる。

考察としては、面積値、最大振幅の減少、潜時の延長は、前頭前野を主とするワーキングメモリー障害を反映した結果であると考えられる。健常群や高スコア群と比べて、有意な前頭前野機能、ワーキングメモリー障害がAD群に存在する。低スコア群はADの前段階の可能性が示唆される。

光トポグラフィによるMCIと健常群の比較で、同検査で

一般的に使用される言語流暢性課題(例:1分間の中で、なるべく多くの「あ」から始まる言葉を表出していただく課題など)の両側前頭前野の酸素化ヘモグロビン変動量の減少をMCIで有意に認めるとの報告⁹⁾や健忘型MCI(もの忘れがメインのMCI)と健常群の比較で、言葉の語想起中の両側背外側前頭前野の酸素化ヘモグロビン変動量の減少が健忘型MCIの指標と考えられるとの報告¹²⁾があり、今回のわれわれの研究結果も同様であった。

低スコア群がAD群と類似の傾向を示し、酸素化ヘモグロビン変動量の減少がAD群ではより顕著であったことを考え併せると、低スコア群はアルツハイマー型認知症の前段階とも言われる健忘型MCIを包含する群とも言えるかもしれない。両側背外側前頭前野の酸素化ヘモグロビン変動量の減少は、AD発症の予測因子となりうる。

「しりとり」課題を用いたK-SERDは、上記の報告にある光トポグラフィで汎用されているblockデザインによる言語流暢性課題と比較し、短時間で検査することができ、誰もが持つ特に何もしていない時にも検出される脳の生理的なゆらぎからくるアーチファクトがblockデザインよりも少なく、背外側前頭前野の酸素化ヘモグロビン変動をより鋭敏に評価できる点で優れていると考えられる。

HDS-R、MMSEはおのおのの感度、特異度は一般に80~90%とされ妥当性、信頼性の高い代表的な認知症評価尺度である¹⁹⁾²⁰⁾。

今回、左側背外側前頭前野にあたる左11Chの潜時とHDS-R($r = -0.443$)、MMSE($r = -0.430$)間に有意な負の相関が認められた。VSRAD advanceのADに対する正診率は91.6%とされる²¹⁾。今回、左側背外側前頭前野にあたる左11Chの面積値との間に有意な負の相関が観察された($r = -0.506$)。

すなわち、左11Chの面積値減少や潜時の延長は、認知機能低下を反映し、海馬傍回萎縮を含むアルツハイマー型認知症の精神生理学的なスクリーニング指標となることが示唆される。

5. 今後の展望について

K-SERDは、HDS-RやMMSEによる初期ADのスクリーニング感度が60%ほど²²⁾²³⁾と比較的低いことに対し、感度を高めるための精神生理学的スクリーニング補助ツールになり得る。

K-SERDは、低スコア群のような日常臨床で非認知症とされる可能性の高い群に対し、より詳細な検査に踏み切らるための指標として有用性が期待される。今後はその他の神経心理学的検査や脳機能画像検査を複合的に活用し、詳細な検討を行っていききたい。

参考文献

- 1) Yamamoto M, et al. :Spatially filtered magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory changes in basic brain rhythms during the Japanese "Shiritori" Word Generation Task. *Neuropsychobiology*, 2006 ;53(4):215-22.
- 2) Drury VM, et al.: "Theory of mind" skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med*, 1998;28(5):1101-12
- 3) Baddeley A.; Working memory. *Science*, 1992;255:556-559.
- 4) Baddeley A.; Working memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu Rev Psychol*, 2012;63:1-29.
- 5) Hock C, et al.: Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy(NIRS) ... correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res*, 1997;755(2):293-303.
- 6) Inoue M, et al. : Brain activities on fMRI using the shiritori task in normal subjects. *Kurume Med J*, 2011; 57(4): 109-15.
- 7) Shoji Y, et al.: Characteristics of single event-related cerebral hemodynamics during verbal task in emotionally charged state measured by multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) in patients with schizophrenia: comparison with healthy subjects. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2013; 115(8): 853-62(in Japanese).
- 8) Fujiki R, et al. : Single event-related changes in cerebral oxygenated hemoglobin using word game in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014; 10: 2353-2360.
- 9) Gagnon LG, et al. : Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 2011; 25(2): 226-36.
- 10) Huntley JD, et al. : Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010; 25(2): 121-32.
- 11) Arai H, et al. : A quantitative near-infrared spectroscopy study: a decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn*, 2006; 61(2): 189-94.
- 12) Hock C, et al.: Near infrared spectroscopy in the diagnosis of Alzheimer's disease. : *Ann N Y Acad Sci*, 1996; 777: 22-9.
- 13) 加藤 元博・P300. 中西孝雄(編). 脳脊髄誘発電位. 朝倉書店, 東京, pp204-214, 1986.
- 14) 柳澤信夫, ほか: 高次脳機能の生理学的検査. 臨床神経生理学. 医学書院, 東京, pp232-259, 2008.
- 15) 森田 喜一郎, ほか: 精神. 2011;19 (3) :296-302.)
- 16) Uemura K, et al. : Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(6):583-91.
- 17) Kato Y, et al. : Evaluation of changes in oxyhemoglobin during Shiritori task in elderly subjects including those with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2017;17(4): 238-246.
- 18) 加藤 雄輔, ほか: 単一しりとり課題施行中の脳酸素化ヘモグロビン変動について アルツハイマー型認知症者を含む老年者の傾向. 老年精神医学雑誌 : 28 (増刊II) : 213-213 : 2017年6月
- 19) 加藤ら. 老年精神医学雑誌 2 : 1339-1347.1991
- 20) Folstein MF et al. : "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. : *J Psychiat Res* 1975;12: 189-198.
- 21) Matsuda H, et al: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012: 33:1109-14.
- 22) 伊集院ら. 心理学評論. (52)3 : 449-459.2009.
- 23) Ijuin M, et al: Validation of the 7-Minute Screen for the Detection of early-stage Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;(25)3:248-255.

※ VSRADはエーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社の登録商標です。