

氏 名 ・ (本籍)	高野 大樹 (神奈川県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 924 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	Neuropsychological correlates of regional cerebral blood flow in alzheimer's disease using correlation imaging plots (cips) (アルツハイマー病患者における局所脳血流と神経心理学的検査スコアの関連 - Correlation Imaging Plots (CIPS) を用いた検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 清水 宏明 (副査) 教授 橋本 学 教授 大森 泰文

学位論文内容要旨

研 究 成 績

アルツハイマー病患者における局所脳血流と神経心理学的検査スコアの関連
- Correlation Imaging Plots (CIPS) を用いた検討

申請者氏名 高野 大樹

研 究 目 的

Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-cog) はアルツハイマー病 (AD) の重症度評価や治療効果判定の目的で広く用いられている。しかし ADAS-cog が評価している機能と関連する脳機能局在について知られていることは多くなく、特に下位項目も含め検討された例はない。今回我々は新しく開発したソフトウェアである Correlation Imaging Plots (CIPS) を用いて、認知機能正常者からアルツハイマー病患者を含んだ群において日本語版 ADAS-cog (ADAS-Jcog) スコアと関連する局所脳血流との関連について解明を試みた。

研 究 方 法

本検討は 55 例の早期 AD 患者、51 例の軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) 患者および 32 例の年齢を合わせた認知機能正常高齢者の計 138 例をもとに行われた。被験者は全て右利きで、脳血流に影響しうるような MRI 上での粗大な脳器質病変や主幹動脈の狭窄が認められる者は検討から除外された。被験者は ^{99m}Tc -ECD SPECT での脳循環動態評価と ADAS-Jcog および MMSE による神経心理学的評価が行われた。被験者の SPECT データは統計学的画像解析ソフトウェアである easy Z score Imaging System (eZIS) で処理され、標準脳の型に合わされたうえ、ボクセルごとに同年齢の正常ボランティアの局所脳血流の平均と標準偏差で算出される Z スコアに変換された。我々は Z スコア画像と CIPS を用いて、ボクセルごとの局所脳血流と ADAS-Jcog の総スコアおよび下位項目の各スコアとの相関解析を行った。CIPS により相関解析の結果有意であったボクセルに相関係数がプロットされた画像の解釈を行った。また比較のため同じ SPECT データを利用して Statistical Parametrical Mapping (SPM) による群間比較を行った。SPM 解析では ADAS-Jcog 総点が 10 点以上の群と 10 点以下の群で局所脳血流の差を調べた。

被験者の年齢平均は 74.0 ± 7.3 歳、女性の割合は 54.3%であった。平均の MMSE スコアは 23.6 ± 4.3 点、ADAS-Jcog の平均総点は 10.62 ± 6.20 点であった。ADAS-Jcog の成績は下位項目「単語再生」「口頭従命」「構成行為」「観念運動」「見当識」「単語再認」において認知機能正常群と AD 群の間に有意差を認めた。CIPS 解析の結果、ADAS-Jcog 総点は両側の背外側頭頂葉や後部帯状皮質および楔前部の血流と相関した。ADAS-Jcog の下位項目のなかで「単語再生」は総点とほぼ同様の領域が相関した。「単語再認」は「単語再生」よりもやや背側に限局した両外側頭頂葉と両内側頭頂葉に加え左側頭葉にも軽度の相関を認めた。「口頭従命」は左側頭頂葉および左前頭葉の局所脳血流と相関した。「構成行為」は両側の背外側頭頂葉、前部帯状回、後部帯状回および左側頭葉の局所脳血流といずれも軽度の相関を示した。「観念運動」は両側の背外側頭頂葉、後部帯状回および左の下前頭葉および側頭葉と相関していた。「見当識」は右優位両側背外側頭頂葉と両側後部帯状回と相関していた。また MMSE の総点も ADAS-Jcog 総点と同様に両側の背外側頭頂葉や後部帯状回および楔前部の血流と相関していた。SPM の解析では同様の部位に僅かな差を示す傾向があったが有意差を示す部位は見られなかった。

結 論

今回我々は新しく開発された新しい統計学的画像ソフトウェアである CIPS を用いた検討によって、認知機能正常から早期 AD へと進行する過程において ADAS-Jcog のスコアは両側の背外側および内側頭頂葉皮質の機能を反映していることが明らかとなった。これらの部位は早期 AD で特徴的に血流低下や代謝低下として捉えられる部位であり、今回の結果からも短期記憶や見当識といった機能と関連しており、ADAS-Jcog が早期 AD を発見し評価するためのツールとして適していることが裏付けられた。CIPS は局所脳血流と量的変数で表される様々な事象との関連の解析を容易にすることが期待される。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査 清水宏明

申請者 高野大樹

論文題名 Neuropsychological correlates of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease using correlation imaging plots (CIPS)
(アルツハイマー病患者における局所脳血流と神経心理学的検査スコアの関連-
Correlation imaging plots (CIPS)を用いた検討)

要旨

本研究は、アルツハイマー病 (AD) の重症度評価に使用される ADAS-cog と呼ばれる神経心理学的検査と関連する脳機能局在の関係を明らかにしようとするものである。55 例の早期 AD 患者、51 例の MCI 患者、32 例の正常高齢者を対象に、脳血流 SPECT および、ADAS-cog と MMSE による神経心理学的検査を行い、新しい解析ソフトである Correlation imaging plots (CIPS) を用いて相関を解析した。その結果、正常から早期 AD への進行に伴い、ADAS-cog スコアは両側背外側および内側頭頂葉皮質の機能を反映し、AD の評価ツールとして有用であることが判明した。

本論文の評価は以下のとおりである。

1) 斬新さ

新しい解析ソフトである Correlation imaging plots (CIPS) を用いて、脳血流データと神経心理学的検査との相関を分析した点が斬新と言える。これまでこのような次元の異なるパラメータ間の相関をみるための方法は乏しく、本法の信頼性などにさらなる検討が必要であるが、今後使用されうる可能性を有している。

2) 重要性

高齢化社会により、認知症患者は爆発的に増加すると予想されるが、AD の確実な治療法はなく、早期に診断し進行を抑制する薬剤や日常生活上の対策をとるなどが必要である。一方、AD 早期の診断は必ずしも容易ではなく、早期治療のハードルとなっている。

診断や病態の評価に広く用いられる ADAS-cog を、画像所見と有機的に関連付けることで診断精度が向上する可能性があり、治療効果判定にも有用な可能性がある。CIPS の精度や信頼線の向上が期待される。

3) 研究方法の正確性

CIPS は新しい方法であるが、総計 138 例という比較的多数の患者・正常者に対して行われた研究であり、統計学的手法で有意な領域の評価が可能となっている。

今後は、個人差、治療効果などにも注目し、より精度の高い方法が確立されることを期待したい。

4) 表現の明瞭さ

研究目的、統計解析を含む方法と結果、過去知見を踏まえた考察など、いずれも明瞭である。ADAS-cog 以外の指標とも相関を調べるなどして、さらに CIPS の信頼性と限界を明らかにしていくことにより発展性が期待できると思われる。

以上、本論文は、学位に十分値する研究と判断された。