

海馬面積比に着目したアルツハイマー型痴呆の 客観的診断システムに関する基礎研究

樋 渡 圭・児 玉 直 樹・島 田 哲 雄・日 吉 功
小 山 亮 一・福 本 一 朗

海馬面積比に着目したアルツハイマー型痴呆の 客観的診断システムに関する基礎研究

樋 渡 圭*・児 玉 直 樹*・島 田 哲 雄*・日 吉 功*・小 山 亮 一*・福 本 一 朗*

A basic study of objective diagnosing system for DAT using hippocampus area ratio

Kei HIWATASHI*, Kodama NAOKI*, Tetsuo SHIMADA*, Isao HIYOSHI*,
Ryoichi KOYAMA*, Ichiro FUKUMOTO*

Abstract : We have tried to differentiate the patients of DAT (Dementia of Alzheimer's Type) from normal controls to build a objective diagnostic system for DAT using hippocampus area ratio. Seventy subjects is including 55 patients with DAT and 15 normal controls. The values of the patients with DAT were significantly larger in hippocampus area ratio ($p < 0.001$) than the ones of the controls. Therefore, we concluded that it might be useful parameter to diagnose between DAT and normal controls.

Key words : DAT, objective diagnostic system, hippocampus area ratio

1 . はじめに

アルツハイマー型痴呆 (DAT) は、初老期から老年期にかけて記憶障害・認知機能障害を主な症状として発症する、原因不明の脳変性疾患である。その症状として一般に健忘から始まり、続いて空間認知機能の消失、失効症状が出現し、さらには人格変化などの広範な大脳機能の低下を認め、最後には無動無言状態となる。アルツハイマー型痴呆は剖検上一切病巣が認められることはないが、主として、初期において海馬の萎縮¹⁾、そして前頭葉、側頭葉、頭頂葉を中心にびまん的な萎縮をきたし、同様の部位に神経細胞の脱落、老人斑、神経原線維変化を認めることが特徴となっている。アルツハイマー型痴呆の脳は外観上、前頭葉の脳溝が大きく開大しており²⁾、水平断では脳実質のびまん的な萎縮と脳室の拡大、冠状断では側脳室体部および下角の拡大、海馬および大脳皮質の萎縮が顕著である^{3),4)}。

一般的にアルツハイマー型痴呆患者と健常者もしくは健常高齢者との鑑別は、臨床徴候や経過、CTやMRIなどの画像所見などを用いた除外診断により行われている。そのため、アルツハイマー型痴呆では、感度と特異性の双方に優れた診断法が望まれており、画像診

断が特に有効ではないかと考えられている⁵⁾。

従来の画像検査法として代表的な装置にX線CTやMRIがある。X線CTは、組織におけるX線の吸収度の分布を画像化する装置で、アルツハイマー型痴呆の診断において、痴呆の原因となる二次的病変の除外に主として用いられてきた。しかし、脳の白質と灰白質の弁別が困難なことや水平断画像しか得ることができないなどその診断能力には限界があり、アルツハイマー型痴呆に関しては部分的な貢献のみであると言われている。一方、MRIはX線CTに比べて組織分解能に優れているため、X線CTでは診断することのできなかつた皮質下白質や脳室周りの多発梗塞巣、また健忘などの痴呆症候に関連した限局性病変の有無を診断することができる。さらに水平断の画像だけでなく、冠状断や矢状断といった任意の方向の画像を得ることができるため、前頭葉や側頭葉の萎縮、白質病変の有無も診断することができる。

そこで、本研究では頭部MR画像を対象とし、海馬の萎縮を計測し、アルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者とを比較することで画像所見に基づく痴呆の診断が行えるかどうかを検討した。

2 . 被験者

被験者は、川瀬神経内科クリニックを受診した70名であり、アルツハイマー型痴呆患者55名 (男性18名、女性37名)、健常高齢者15名 (男性5名、女性10名) で

原稿受付 : 平成13年 5月25日

*長岡技術科学大学生物系

平成13年5月11日 第40回日本エム・イー学会大会にて一部口頭発表

あった。ここで、健常高齢者は、脳梗塞やアルツハイマー型痴呆を含む脳疾患の既往歴のない65歳以上の高齢者とした。また、アルツハイマー型痴呆かどうかの判定は、NINCDS-ADRDAと画像所見により、神経内科医が行った。認知機能検査として今回はMMSE (Mini-Mental State Examination) を使用した。MMSEはアルツハイマー型痴呆の状態測定に用いられるように設計され、重症度推定にも用いられる⁶⁾。また、世界中で最もよく用いられている認知機能検査のひとつであり⁷⁾、大きく分けて2つの部分により構成されている。第一部は口頭による回答のみを求めるもので、見当識、記憶、および注意力が評価される。そして第二部では文章作成能力、呼称、口頭および文字による指示に従う能力、さらに複雑な多角形を模写する能力が評価される。得点は30点満点で30点から21点が痴呆ではない、そして20点以下では痴呆の疑いありとされている。なお、質問の時間は無制限である。

3. 海馬面積比の計測

0.2-T MRI (Magnetom p 8 plus Siemens社製) を用いて頭部のT1強調冠状断画像を撮影した。撮影条件は、TR50 msec、TE12 msecでスライス厚は3 mmであった。撮像位置は橋・延髄に対して水平に、そして選択したスライスは海馬が最も大きく撮像されているところとした。

図1に健常高齢者の画像を、図2にアルツハイマー型痴呆患者の画像を示す。健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の画像を比較すると、健常高齢者に比べアルツハイマー型痴呆患者の海馬が顕著に萎縮しているという特徴があることがわかる。この海馬の萎縮を評価するために、アルツハイマー型痴呆患者、健常高齢者のT1強調冠状断画像において海馬面積比の計測を行った。海馬面積比は以下の式で与えられる。

$$\text{海馬面積} / \text{頭蓋内面積} \times 100\% \quad (1)$$

画像によって海馬の大きさは様々であり、そのため海馬面積のみを海馬萎縮に関する指標として用いると計測値に大きなばらつきが生じてしまう。そこで、個人差が少ないといわれる頭蓋内面積を計測し、海馬面積を頭蓋内面積で割るという操作を行った。こうすることで、画像の大小による計測値のばらつきを抑制することができる。

海馬面積比は左右海馬別々に計測し、その後、

Student t-検定により統計学的検討を行った。また、重症度との関連を調べるために、MMSEとの相関も行った。

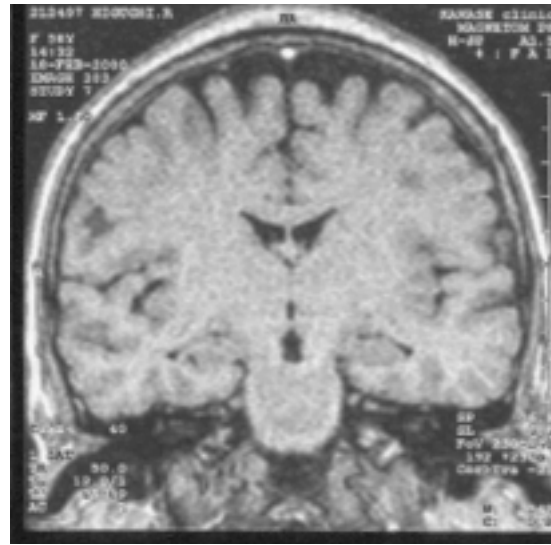


Fig. 1 A MR brain image of normal control.

図1 健常高齢者T1強調冠状断画像



Fig. 2 A MR brain image of DAT.

図2 アルツハイマー型痴呆患者T1強調冠状断画像

4. 計測結果

図3に右海馬面積比の計測結果を示す。健常高齢者群におけるその値は平均 1.04 ± 0.164 (%)であり、アルツハイマー型痴呆患者群では 0.721 ± 0.141 (%)であった。右海馬面積比は、アルツハイマー型痴呆群が健常高齢者群と比較して有意に小さい値となった ($p < 0.001$)。

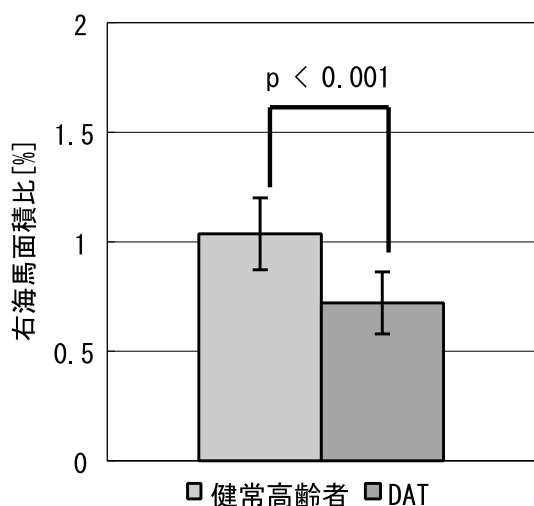


Fig. 3 The right hippocampus area ratio.

図3 右海馬面積比計測結果

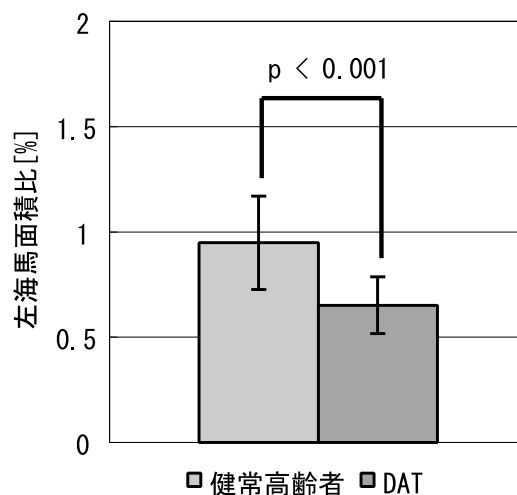


Fig. 5 The left hippocampus area ratio.

図5 左海馬面積比計測結果

図4にアルツハイマー型痴呆患者群の右海馬面積比とMMSEとの関係を示す。右海馬面積比とMMSEスコアとの相関係数 $R = 0.020$ であり、相関はまったく見られなかった。

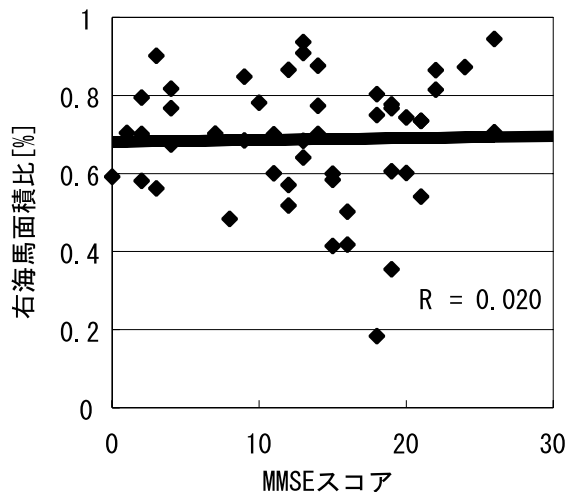


Fig. 4 The correlation between right hippocampus area ratio and MMSE.

図4 右海馬面積比とMMSEとの相関関係

図6にアルツハイマー型痴呆患者群の左海馬面積比とMMSEとの関係を示す。MMSEスコアが低くなるほど海馬面積比が低くなっていることがわかる。しかし、海馬面積比とMMSEスコアとの相関係数 $R = 0.120$ であり、相関はまったく見られなかった。

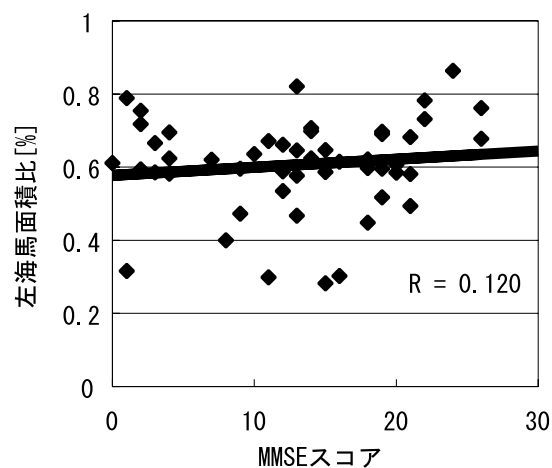


Fig. 6 The correlation between left hippocampus area ratio and MMSE.

図6 左海馬面積比とMMSEとの相関関係

図5に海馬面積比の計測結果を示す。健康高齢者群におけるその値は平均 0.949 ± 0.222 (%)であり、でアルツハイマー型痴呆患者群は 0.651 ± 0.135 (%)であった。海馬面積比は、アルツハイマー型痴呆群が健康高齢者群と比較して有意に小さい値となった ($p < 0.001$)。

図3、図5の結果から、左右海馬においてアルツハイマー型痴呆患者群と健康高齢者群との間に有意差が認められたため、左右海馬面積比の和をとることにより、感度が上昇するのではないかと考えた。そこで、左右海馬面積比の和である総海馬面積比（以下、海馬面積比）を算出し、健康高齢者とアルツハイマー型痴

呆患者との比較を行った。その結果を以下に示す。

図7は左右海馬面積比の和をとった計測結果である。アルツハイマー型痴呆患者群におけるその値は平均 1.37 ± 0.24 (%) であり、健常高齢者群では 1.98 ± 0.37 (%) であった。海馬面積比は、アルツハイマー型痴呆群が健常高齢者と比較して有意に小さい値となった ($p < 0.001$)。

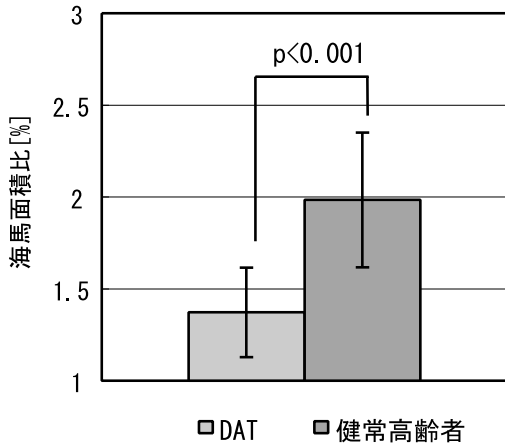


Fig. 7 The hippocampus area ratio.

図7 海馬面積比計測結果

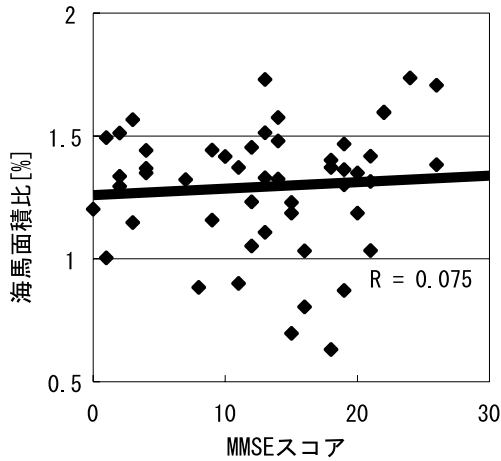


Fig. 8 The correlation between hippocampus area ratio and MMSE.

図8 海馬面積比とMMSEとの相関関係

図8にアルツハイマー型痴呆患者群の海馬面積比とMMSEとの関係を示す。MMSEスコアが低くなるほど海馬面積比が低くなっていることがわかる。しかし、海馬面積比とMMSEスコアとの相関係数 $R = 0.075$ であり、相関はまったく見られなかった。

次に、重症度ごとの海馬の減少傾向を調べるため、

重症度別に海馬面積比の平均を算出しプロットした。ここで重症度は軽度アルツハイマー型痴呆をMMSE30~21点、中程度アルツハイマー型痴呆を20~10点、重度アルツハイマー型痴呆を9~0点とした。なお、4群間の検定には一元配置の分散分析を用い、多重比較の方法としてBonferroniの方法を用いた。

図9に重症度別の海馬面積比を示す。図9を見ると、健常高齢者とアルツハイマー型痴呆軽度の患者間では海馬の萎縮が顕著であり、アルツハイマー型痴呆軽度からそれ以降の重症度では海馬の萎縮があまりないことがわかる。

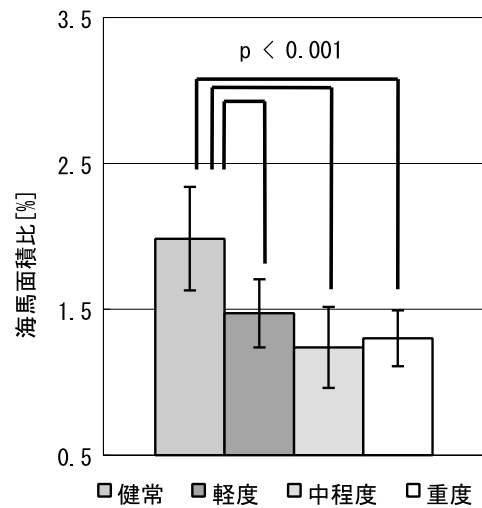


Fig. 9 The hippocampus area ratio by degree of severity.

図9 重症度別海馬面積比

そこで、アルツハイマー型痴呆軽度以上の患者を限定してMMSEとの相関をとった。ここでMMSEのスコアは最低15点、最高30点とした。その結果を図10に示す。図10より相関係数は0.65であり、図8の結果と比較すると高い相関が得られた。

5. 考察

一般に、アルツハイマー型痴呆と他の疾患、健常者等の鑑別は、臨床徴候や経過、各種画像所見などを用いた除外診断によって行われているのが現状である。実際の診断ではDSM-[®]-RもしくはNINCDS-ADRDAが広く用いられているが、この両者の診断基準において、健常高齢者とアルツハイマー型痴呆の鑑別基準というものは一切示されていない。したがって、アルツハイマー型痴呆と他の疾患や健常者との鑑別診断は、それに関わる医師に大きく左右され、アルツハイマー型痴

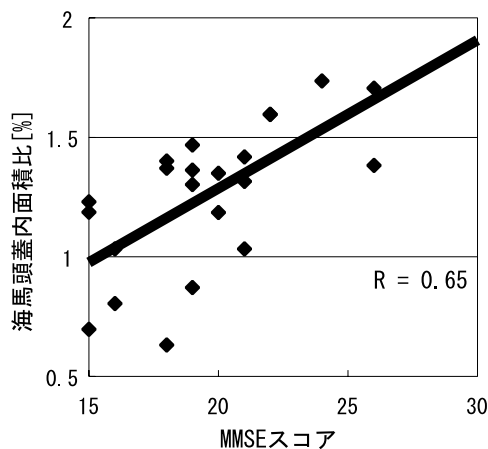


Fig. 10 The correlation between hippocampus area ratio and MMSE limited to 15 from 30.

図10 MMSE15点から30点に限定した海馬面積比とMMSEとの相関関係

呆の診断における画像診断は特に重要となっている。

一般にアルツハイマー型痴呆では、その初期において海馬の萎縮が特徴的である。海馬は側頭葉記憶系の一部でありアルツハイマー型痴呆初期に障害、萎縮を受けることが知られている^{8,9)}。また、海馬の萎縮は痴呆症状である記憶障害、特に短期記憶との関係があるといわれている。

MRIの登場により、任意の方向の断層像を得ることができるようになったため、海馬や扁桃核等の計測が可能となった。そこでこれら画像の特徴を計測することで、アルツハイマー型痴呆の診断が行える可能性が考えられる。

そこで今回、海馬萎縮の指標として海馬面積と頭蓋内面積の比である海馬面積比を算出した。その結果、アルツハイマー型痴呆群が健常高齢者群に比べて有意に小さい値となった。これはアルツハイマー型痴呆患者では海馬の萎縮が顕著であるという以前の報告と一致していると同時に、危険率が低いことから感度の面においてアルツハイマー型痴呆の診断を行う上で有用なパラメータであることが示唆される。

今回、海馬面積比の重症度に関する検討を行うために認知機能検査の一つであるMMSEとの相関関係を調べた。その結果、相関係数は0.075であり、まったくといっていいほど海馬面積比とMMSEとの間に相関関係は認められなかった。この原因はアルツハイマー型痴呆の重症度による海馬の萎縮率の変化が関係していると考えられる。海馬はアルツハイマー型痴呆初期に障害、萎縮が起こるといわれている。そのため、ある程

度症状が進行してしまうと海馬の萎縮がその時点でほとんどなくなってしまい、それ以上海馬が減少しなくなるという状態になる。したがって、症状が進行する、すなわちMMSEスコアが減少しても海馬の萎縮が生じなくなり、その結果、ある程度症状が進行している患者のデータが相関係数を低下させる原因となっていると考えた。そこで、アルツハイマー型痴呆患者群における重症度別の海馬萎縮の状態を調べるために重症度別の平均をプロットした(図9)。その結果、健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者群との間には高度な萎縮が認められた($p < 0.001$)。それに対し、アルツハイマー型痴呆患者間では軽度、中程度、重度との間で有意差が認められなかったことから、アルツハイマー型痴呆患者間では海馬の萎縮がほとんどなく、またすでに海馬自体もほとんどなくなってしまっている状態であると考えられる。このように、ある程度アルツハイマー型痴呆の症状が進行してしまうと海馬の萎縮がほとんど変化しないという結果から、海馬面積比とMMSEとの相関を調べる場合、MMSE全得点を用いることは望ましくないと考えられた。そのため、MMSEスコア15点以上を対象として海馬面積比とMMSEとの相関関係を調べてみた。その結果、相関係数は0.650となり、図8の結果($R = 0.075$)と比較して非常に高い相関が認められた。今回の結果から、海馬面積比とMMSEとの相関を調べる場合、アルツハイマー型痴呆重症度が軽度である患者、すなわちMMSEスコアが高い患者のデータを用いることが海馬面積比とMMSEとの相関を取る上で望ましいことが示唆された。

今回の結果から、海馬面積比はアルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者とを診断する上で有用なパラメータであることが示唆された。また、海馬面積比とMMSEとの相関関係を調べる場合、アルツハイマー型痴呆重症度に関して比較的軽度のデータを用いることが望ましいことが示唆された。しかし、現状では被験者数が多くないので、今後被験者数をさらに増やし、検討を行う必要があると考えられる。また、同被験者における追跡調査を行なうことや剖検を行なった場合における組織化学的データと海馬面積比との照合を行なうことにより診断パラメータとしての精度を高めることで、実際の診断に用いることができる可能性があると考えられる。

6. 結論

海馬面積比を用いてアルツハイマー型痴呆と健常高

齢者との診断を試みた結果、以下のような結論が得られた。

- (1) 海馬面積比は健常高齢者と比較してアルツハイマー型痴呆患者のほうが有意に小さい値をとった ($p < 0.001$)。
- (2) 海馬面積比とMMSEとの相関は得られなかったが、MMSEスコア15点以上で相関を調べた結果、相関を得ることができた。
- (3) 海馬面積比を用いることでアルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者との診断が行える可能性が示唆された。

7. 謝 辞

本研究を行うにあたり、多くのご助言を頂いた川瀬神経内科クリニック理事長川瀬康裕様、診療放射線技師洪川眞様、また、快く画像をご提供していただきました患者さんとその家族の方々に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 宇高不可思, 澤田秀幸, 亀山正邦: アルツハイマー型痴呆の発症要因3. 脳虚血および血管性要因, 脳神経 52(3): 211-220, 2000
- 2) Costa DC: Brain blood flow in neurology and psychiatry. Churchill Livingstone, London, 1991
- 3) 久留祐ほか訳: 画像診断のための脳解剖と機能系, 医学書院, 1995
- 4) 天野直二: 画像から見た痴呆の責任病巣, 病理と臨床 Vol.14 No.7, 1996
- 5) 森悦朗: 行動神経学, 神経心理学と画像診断, 老年痴呆研究会誌 Vol.9, 1996
- 6) Geruda G, Fillenbaum, William E, Wilkinson, Kathleen A, Welsh, Richard C, Mohs: Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subsets of Mini-Mental State Examination items. ARCH NEUROL: Vol. 51, 916-921; 1994
- 7) 石井徹朗: 痴呆スケール, モダンフィジシャン 18-4: 357-362, 1998
- 8) Braak, H., Braak, E.: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol: Vol. 82, 239-259, 1991
- 9) Hyman, B.T., Damasio, A. R., Van Hoesen, G.W., Varnes, C.L.: Alzheimer's disease: Cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. Science: Vol. 225, 1168-1170; 1984
- 10) 樋渡圭, 児玉直樹, 島田哲雄, 日吉功, 川瀬康裕, 洪川眞, 福本一朗: 頭部MR画像を用いた新しいアルツハイマー型痴呆診断システムの基礎研究. 医用電子と生体工学: Vol.39 Suppl, 444, 2001