

2016年度 博士論文

近赤外光計測を用いた脳血流動態と認知症早期診断に関する研究

The study on the early diagnosis of dementia and prefrontal blood volume dynamics  
using near-infrared spectroscopy

高崎健康福祉大学大学院健康福祉学研究科  
保健福祉学専攻 博士後期課程

学籍番号	1410402
氏名	高橋 真悟
指導教員	児玉 直樹

# 章目次

<b>第1章 序論</b>	<b>1</b>
1.1 近赤外光	1
1.1.1 近赤外分光法 (NIRS)	1
1.1.2 近赤外光を用いた脳血液量計測と保険診療	4
1.1.3 近赤外光計測の特性	5
1.2 認知症	6
1.2.1 認知症の定義と診断基準	6
1.2.2 認知症の病態	9
1.2.2.1 アルツハイマー型認知症	9
1.2.2.2 血管性認知症	10
1.2.2.3 前頭側頭型認知症	10
1.2.2.4 レビー小体型認知症	11
1.2.2.5 その他	11
1.2.3 脳機能と部位	12
1.2.3.1 前頭葉	12
1.2.3.2 側頭葉	13
1.2.3.3 頭頂葉	13
1.2.3.4 後頭葉	13
1.2.3.5 小脳・脳幹	13
1.2.4 認知症における検査	14
1.2.4.1 神経心理学的検査	14
1.2.4.2 画像検査	15
1.3 本研究の目的	16
1.4 本論文の構成	17
<b>第2章 カテゴリー流暢性課題における脳血液量</b>	<b>18</b>
2.1 はじめに	18
2.2 本研究の対象と方法	19
2.2.1 対象と方法	19
2.2.2 頭部近赤外光計測装置 (HOT121B)	21
2.2.3 ウェアラブル光トポグラフィ (WOT100)	24
2.2.4 言語流暢性課題	27

2.3	結果	28
2.3.1	HOT121B の計測における結果	28
2.3.2	WOT100 の計測における結果	33
2.4	考察	42
2.5	まとめ	46

### 第3章 文字流暢性課題における認知症患者の脳血液量と

#### 認知症検査としての有用性 47

3.1	緒言	47
3.2	方法	48
3.2.1	対象と方法	48
3.2.2	文字流暢性課題 (Letter fluency task)	49
3.3	結果	49
3.3.1	脳血液量における結果	49
3.3.2	重心値における結果	60
3.4	考察	64
3.5	まとめ	67

### 第4章 ストループ課題における健常高齢者および認知症

#### 患者の脳血液量比較 68

4.1	はじめに	68
4.2	本研究の対象および方法	69
4.3	結果	71
4.4	考察	78
4.5	まとめ	81

### 第5章 結語 82

5.1	本論文の総括	82
5.2	今後の展望	84

### 謝辞 86

参考文献	87
本研究に関する業績	94

# 第1章 序論

## 1.1 近赤外光

### 1.1.1 近赤外分光法 (NIRS)

近赤外光は 1800 年にイギリスの音楽家 Hershel によって見えない熱線として発見されたが、当時その測定は難しく、1962 年アメリカ農務省の Norris が重回帰分析を用いた穀物の近赤外スペクトルからの水分定量の可能なことを報告し、近赤外光を用いた分析機器が開発されたのが始まりである<sup>(1)</sup>。現在の光によるヒト脳機能計測の基礎技術となっているのは、1933 年に発表された Millikan の多波長分光法による組織酸素代謝計測と、1977 年に発表された Jobsis の近赤外分光法による脳代謝計測である<sup>(2),(3)</sup>。

近赤外分光法は約 30 年にわたって研究され、生体非侵襲計測法の一つとして広く応用されてきた。特に 700nm から 900 nm の近赤外波長域は、主としてヘモグロビンなどのヘムに由来する吸収を反映するため生体の酸素代謝のモニター領域として広く用いられている<sup>(4)</sup>。この近赤外光は水による強い吸収を受けず、皮膚や頭蓋骨に高い透過性があるため、頭蓋内（生体内）に透過しやすいという性質を持っている。また、先述したように波長 700nm から 900 nm 付近の近赤外光は主にヘモグロビンなどの生体内色素によって強く吸収される性質がある。

透過試料中において、ある波長の光が透明試料に照射されたときの吸光度はその試料中に存在する光吸収物質の濃度と光路長に比例する (Lambert Beer 則) ことが知られているが、散乱や反射による影響が一定であると仮定すると、非透明試料においてもこの法則が成立すると考えられている (Modified Lambert Beer 則)。ここで、Lambert Beer の式は、

$$-\log\left(\frac{I_0}{I}\right) = (C \times \varepsilon_\lambda \times d) \dots \dots \dots (1-1)$$

と表すことができ、Modified Lambert Beer 則の式は、

$$-\log\left(\frac{I_0}{I}\right) = (C \times \varepsilon_\lambda \times d') + S \dots \dots \dots (1-2)$$

となる<sup>(5),(6)</sup>。また、これらの法則について Fig.1-1 に示す。Modified Lambert Beer 則では濃度変化と吸光度変化との微少区間における線形関係を仮定し、散乱変化の影響を付け加えている。ここで、 $I_0$ は入射光の強度、 $I$ は検出光の強度、 $d$ は光が通過した距離（光路長）、 $C$ は濃度（媒体の密度）、 $\epsilon_\lambda$ はモル吸光係数である。Modified Lambert Beer 則の  $S$  は散乱による減光を表しており、 $d'$  は散乱体内における光路長である。しかし、散乱の影響により  $d'$  は求めることができないため、Modified Lambert Beer 則によって算出できるものは「初期値からの濃度変化 × 光の通ってきた距離」となる。また、酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンでは吸収スペクトルが異なるため、複数の波長で求めた場合、減光度変化について、連立方程式を解くことで酸化ヘモグロビン、脱酸素ヘモグロビンを計測することができる。この法則を用いて脳内の酸化ヘモグロビン（Oxy-Hemoglobin）、脱酸素ヘモグロビン

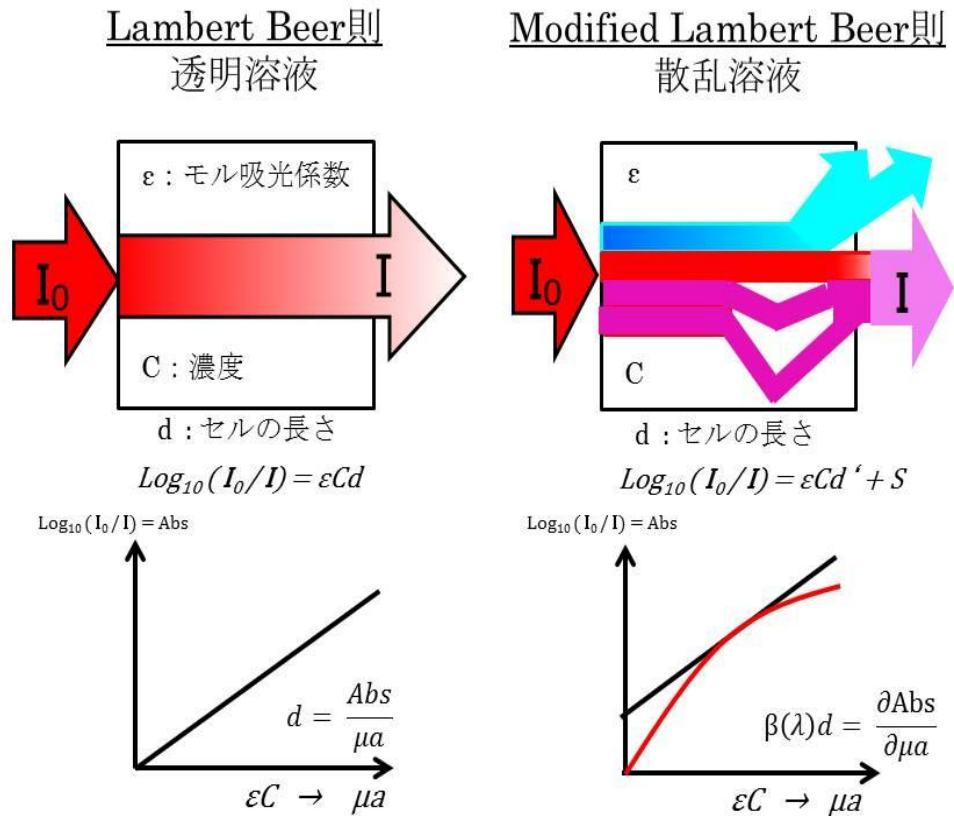


Fig.1-1 Lambert Beer 則と Modified Lambert Beer 則

(Deoxy-Hemoglobin) の濃度変化を求めている方法論が NIRS (Near-Infrared Spectroscopy : 近赤外分光法) であり, 脳血流の変化量の計測に有用とされている<sup>(7)</sup>。しかし, 近赤外光は脳内に照射されると散乱が生じる。そのため, 現在の近赤外光を用いた装置は光路長の計測が不可能であるため計測値は絶対値ではなく, 相対的な変化量であることに注意する必要がある。

NIRS では酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンの濃度変化を計測できるが, 上記で述べたように酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンでは近赤外光に対する吸収スペクトル係数が波長域によって異なる。ヘモグロビンに対する吸収スペクトルについて Fig.1-2 に示す。

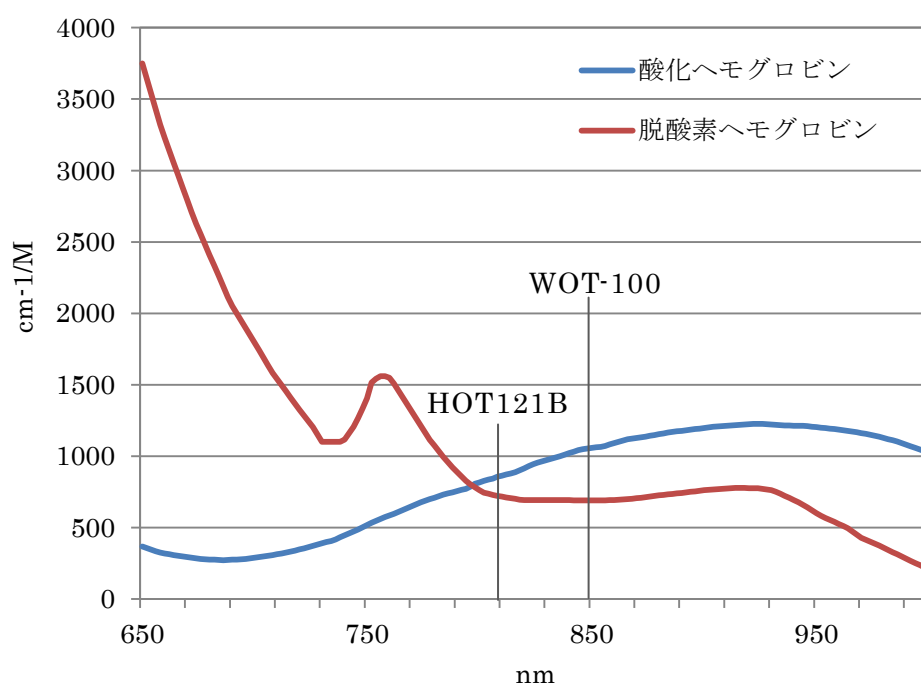


Fig.1-2 ヘモグロビンにおける吸収スペクトル

酸化ヘモグロビンは波長 800 nm を越えると吸光係数が高く, 脱酸素ヘモグロビンでは 750 nm 付近で吸光係数が高くなる。この 2 つの波長を用いることで酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンの濃度変化を計測できる。酸化ヘモグロビンについては 950 nm の波長まで吸光係数が高いが, 950 nm の波長は水の吸収率も高くなるため, NIRS を用いた計測は 700 nm から 900 nm までの波長が用いられる。近赤外光は可視

光の赤色光と赤外光との間の波長であり，波長は 600nm から 1,800nm 程度の光を指すが，600 nm から 950 nm の波長は水による吸収を受けず，比較的深くまで生体内に透過するため，生体内部の情報を得る場合にこの領域の光を用いることが多い<sup>(8)</sup>。

脳の活動は直接的には神経細胞の活動電位によって示されるが，この神経活動の結果，エネルギー代謝が活発となり，グルコースや酸素を脳に供給する血液量が二次的に増加する。そのため，ヘモグロビン濃度変化も脳機能の重要な指標であり<sup>(9)</sup>，近赤外光を用いた脳血液量の計測における研究が広まっている。

### 1.1.2 近赤外光を用いた脳血液量計測と保険診療

近赤外光を用いた脳血液量計測は主に精神疾患領域で広く行われており，現在，NIRS の原理を用いた光トポグラフィ検査が保険診療として用いられている。光トポグラフィ検査は近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）の原理を用いたものであり，2009年4月1日に先進医療として「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」が厚生労働省に保険診療として承認された。また2014年4月1日からは，「抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として，定められた施設基準を満たす医療機関にて，保険診療として実施されることになった。

保険診療で行われる場合，近赤外光等により，血液中のヘモグロビンの相対的な濃度，濃度変化等を測定するものとして薬事承認又は認証を得ている医療機器であって，10チャンネル以上の多チャンネルにより脳血液量変化を計測できる機器を使用することが必要である。「抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」の保険点数は，地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医による場合は400点，それ以外の場合は200点が算定できる。また，算定できる患者は，うつ病として治療を行っている患者であって，治療抵抗性であること，統合失調症・双極性障害が疑われる症状を呈すること等により，うつ病と統合失調症又は双極性障害との鑑別が必要な患者であることとされている。

近赤外光を用いた脳血液量計測は，薬事承認を得ている装置や研究用に開発された臨床用でないものなど，さまざまな装置が開発されている。



薬事承認を得ているものは計測部位が 10 チャンネル以上の多チャンネル装置であるが、研究用は 2 チャンネルの装置から多チャンネルの装置まで開発されている。簡易的な装置は計測部位が限局的であるが、多チャンネルの装置は多部位の計測も可能である。

### 1.1.3 近赤外光計測の特性

これまでの脳機能の測定方法には、脳の神経活動を計測する EEG (Electroencephalogram) や MEG (Magnetoencephalography)、脳血流を計測する PET (Positron Emission Tomography) や SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)、fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) などがある。神経活動を計測する EEG や MEG は、神経活動を直接計測できるというメリットがあるが、信号強度が低く、EEG は空間分解能が低く、MEG は価格が高いことから、あまり普及していない<sup>(1)</sup>。一方、PET や SPECT は、信号強度は高いが時間分解能が低く、放射線を使用するため身体に侵襲性がある。また、fMRI などは計測する際に身体に拘束性が生じる。

NIRS による計測では、可視光に波長が近い光である近赤外光を用いて脳血液量を計測するため、計測による身体への侵襲性はない。そのため、健常者への計測が容易にできる。NIRS を用いた脳血液量の計測の特徴は、①身体に無侵襲であること、②比較的安価であること、③計測中に身体の向きや行動に制約がないことなどが挙げられる。SPECT などを用いて認知症患者や精神疾患の脳血流についての研究などが広く行われている一方、健常者については侵襲性があることから計測が困難であるが、近赤外光を用いることで健常者における脳血流も計測が可能である。また、現在行われている NIRS 以外の脳機能検査は、診療放射線技師などの医療資格がなければ計測および検査ができない。しかし、近赤外光を用いた脳血液量計測は、医療資格を必要としないため誰でも計測ができるのも特徴である。

しかし、近赤外光を用いた脳血液量計測にもデメリットがある。デメリットとしては、①空間分解能が低いこと、②光路長の問題から絶対値が計測できないこと、③データの解析法が確立されておらず、結果の解釈に注意が必要であることなどが挙げられる。

近赤外光を用いた脳血液量計測は、絶対値の計測ができないため、脳血液量の相対変化（変化量）で解釈および検討する必要がある。遂行する課題の前に、安静状態や単純な課題（統制条件課題）の脳血液量を記録し、課題遂行中の脳血液量との差をとることで、相対変化とする必要がある。遂行中の脳血液量だけでは、近赤外光が脳内を通過した時の散乱光の影響などが含まれるが、統制条件課題遂行中の脳血液量との差をみることは、課題によって血液量が増加した部分のみを抽出することになり、散乱光や脳以外の光の吸収を排除したこととなる。そのため、脳血液量の計測はブロックデザインの工夫が必要である。現在、脳機能を簡便に計測できる装置として近赤外光を用いた脳血液量計測の研究が広く行われており、近赤外光を用いた脳血液量計測は精神疾患の診断・治療のための臨床検査として期待されている<sup>(10)</sup>。近赤外光を用いた脳血液量計測は、非侵襲的であるため今後、脳血液量の低下が指摘されている認知症患者や健常者についても使用が期待される。

## 1.2 認知症

### 1.2.1 認知症の定義と診断基準

認知症とは、生後、正常に発達した種々の精神機能が慢性的に減退・消失する病態のことで、日常生活・社会生活を営めない状態である。認知症の診断基準として国際的に広く用いられているものとしては、世界保健機関による ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases-Tenth Revision) や米国精神医学会による DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised) および DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision) がある<sup>(11),(12),(13)</sup>。また、ICD-10 による認知症の定義は「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断等多数の高次脳機能の障害からなる症候群」とされており、その要約を Table 1-1 に示す。

また、米国精神医学会による DSM-III-R および DSM-IV-TR の診断基準の要約を Table 1-2, Table 1-3 に示す。

Table 1-1 ICD-10 による認知症診断基準の要約

<p>G1. 以下の各項目を示す根拠が存在する.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 記憶力の低下, 新しい事象に関する著しい記憶力の減退. 重症の例では過去に学習した情報の早期も障害され, 記憶力の低下は客観的に確認されるべきである.</li> <li>2) 認知能力の低下判断と思考に関する能力の低下や情報処理全般の悪化であり, 従来 of 遂行能力水準からの低下を確認する.</li> <li>3) 1), 2) により日常生活動作や遂行能力に支障をきたす.</li> </ol>
<p>G2. 周囲に対する認識 (すなわち, 意識混濁がないこと) が, 基準 G1 の症状をはっきりと証明するのに十分な期間, 保たれていること. せん妄のエピソードが重なっている場合には認知症の診断は保留.</p>
<p>G3. 次の1項目以上を認める.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 情緒易変性</li> <li>2) 易刺激性</li> <li>3) 無感情</li> <li>4) 社会的行動の粗雑化</li> </ol>
<p>G4. 基準 G1 の症状が明らかに 6 か月以上存在していて確定診断される.</p>

Table 1-2 DSM-III-R による認知症診断基準の要約

<p>A. 記憶 (短期・長期) の障害.</p>
<p>B. 次のうち少なくとも1項目以上.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 抽象的思考の障害</li> <li>2) 判断の障害</li> <li>3) 高次皮質機能の障害 (失語・失行・失認・構成障害)</li> <li>4) 性格変化</li> </ol>
<p>C. A・B の障害により仕事・社会生活・人間関係が損なわれる.</p>
<p>D. 意識障害のときには診断しない (せん妄の除外).</p>
<p>E. 病歴や検査からの脳の器質的疾患の存在が推測できる.</p>

Table 1-3 DSM-IV-TR による認知症診断基準の要約

<p>A. 多彩な認知障害の発現. 以下の2項目がある.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 記憶障害 (新しい情報を学習したり, 以前に学習していた情報を想起する能力の障害)</li> <li>2) 次の認知機能の障害が一つ以上ある             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 失語 (言語の障害)</li> <li>b. 失行 (運動機能は障害されていないのに, 運動行為が障害される)</li> <li>c. 失認 (感覚機能が障害されていないのに, 対象を認識または同定できない)</li> <li>d. 実行機能 (計画を立てる, 組織化する, 順序を立てる, 抽象化すること) の障害</li> </ol> </li> </ol>
<p>B. 上記の認知障害は, その各々が, 社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし, また, 病前の機能水準からの著しい低下を示す.</p>
<p>C. その欠損はせん妄の経過中にのみ現れるものではない.</p>

ICD-10, DSM-IV-TR の診断基準をまとめると, 次のような条件を満たす場合に認知症と診断される。①記憶障害を中核に, 失語, 失行, 失認および遂行機能障害などの複数の認知機能に障害がみられる。②後天的な障害のため一旦発達した知能が低下した状態で, 脳の器質性変化があり, 脳の物質的な異常を基盤とした状態である。③急性や一時的なものではなく, 症状は持続している。④認知機能障害により社会生活や日常生活活動に支障をきたした状態である。⑤せん妄などの意識障害がない時にも症状がみられる<sup>(14)</sup>。ICD-10 および DSM-IV-TR の診断基準は, 記憶障害を必須としている。DSM-IV-TR では, 「社会的にまたは職業的機能の著しい障害」項目を必要条件としているが, ICD-10 では「日常生活動作の障害」を必須条件としており, 社会生活や職業遂行には触れられていない相違がある。基本的な要点として, 記憶障害のみを呈する例や記銘力や他の認知機能低下を呈している例であっても社会生活や日常生活に支障がない症例は認知症と診断しない。これらの基準は記憶

障害を必須としているが、前頭側頭型認知症（Frontotemporal Dementia：FTD）、前頭側頭葉変性症（Frontotemporal Lobar Degeneration：FTLD）等のように記憶障害を中核症状としない認知症疾患に対して適応が困難な場合があり、推奨度の高い認知症診断基準ではない。2013年5月にはDSM-IVが改訂され、新たな基準では記憶障害が必須ではなくなった。

### 1.2.2 認知症の病態

認知症は認知機能の障害により社会生活が困難になった状態であるが、認知症は発症原因によって分類される。認知症は後天的に認知機能が障害され、社会的に自立した生活を営むことができなくなった状態をいい、特に記憶に関連する前頭前野の機能低下が指摘されている<sup>(15)</sup>。主な認知症の種類は、アルツハイマー型認知症（AD：Alzheimer's Disease）、血管性認知症（VaD：Vascular Dementia）、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症（DLB：Dementia with Lewy Bodies）がある。我が国における認知症の割合は、アルツハイマー型認知症が約50%、血管性認知症が約20%、レビー小体型認知症が約10～20%、前頭側頭型認知症が約7～10%、その他が約5%程度である。

#### 1.2.2.1 アルツハイマー型認知症

アルツハイマー型認知症は進行性の変性疾患であり、アルツハイマー型認知症患者の脳には老人斑と神経原線維変化が数多く出現している。老人斑の主成分はアミロイドβタンパク（Aβ）であり、神経原線維変化は主に変成した神経細胞内の過剰なリン酸化を受けたタウタンパクである線維状の構造物である。Aβが数個集合したものをAβオリゴマーといい、これがアルツハイマー型認知症の発病に重要な役割を果たしていると考えられている<sup>(16)</sup>。アルツハイマー型認知症の主な症状は、記憶障害、見当識障害、実行障害などの中核症状と、幻覚・妄想、徘徊などの行動・心理症状である。アルツハイマー型認知症は、認知症状が揃うはるか以前より、生化学的、病理学的変化が始まるといわれている<sup>(17)</sup>。アルツハイマー型認知症は、頭部MRIなどの形態画像で、海馬の萎縮、脳室の拡大などの特徴を有するが、早期の段階では健常者と区別がつかないことが多い<sup>(18)</sup>。アルツハイマー型認知症患者については、ほぼ同様

な経過を辿っており、臨床経過では3段階に分けられる。第1段階では記憶障害が起こり、新規の学習が困難となる。また性格の変化などが起こるが、運動機能は保たれている。2段階目では近時記憶と遠隔記憶の機能に障害が起こり、空間見当識障害なども起こる。3段階目では、症状はさらに悪化し尿失禁などが認められる。

アルツハイマー型認知症患者の治療は、未だ根本的な治療法は発見されていないが、症状の緩和や進行を遅らせることを目的に薬物療法や非薬物療法が行われている。薬物療法については、メマリー（メマンチン塩酸塩）、アリセプト（ドネペジル塩酸塩）、レミニール（ガランタミン臭化水素塩）、イクセロンパッチ（リバスチグミン）などが開発されており、メマリーの主な作用機序はNMDA(N-Methyl-D-Aspartate)受容体阻害、アリセプト、レミニール、イクセロンパッチはコリンエステラーゼ阻害である。

### 1.2.2.2 血管性認知症

血管性認知症は脳血管障害が原因の認知症であり、アルツハイマー型認知症の次に数が多いタイプである。NINDS-AIREN 診断基準では、多発梗塞性認知症、認知症発現に関連する部位の単一病変による血管性認知症、小血管病変性認知症に大別される。血管性認知症の定義は、急性または慢性の脳血管障害により脳神経組織が破壊され、その結果、急速にあるいは数ヶ月を経て、徐々に認知機能が低下するものをいう<sup>(16)</sup>。しかし、血管性認知症とアルツハイマー型認知症には厳密な鑑別方法がなく、両者を区別せずに混合型認知症とする考え方もある。

血管性認知症では、前頭葉機能の低下により注意障害、運動障害、感情障害などが起こる。また、言語機能や言語機能の低下も見られるが、アルツハイマー型認知症の言語障害が文法理解障害であるのに対して、血管性認知症の言語障害は語想起、呼称、復唱の障害が特徴的である。血管性認知症の予防については、脳卒中や脳梗塞、生活習慣病などの危険因子の管理が重要である。

### 1.2.2.3 前頭側頭型認知症

前頭側頭型認知症は前頭側頭葉変性症に分類される疾患であり、前頭

側頭葉変性症は前頭前野中心の萎縮がみられる前頭側頭型認知症、側頭および中・下側頭葉の萎縮を呈する意味性認知症（SD：Semantic Dementia）、左側優位のシルビウス裂周囲の萎縮と血流低下がみられる進行性非流暢性失語（PNFA：Progressive Non-Fluent Aphasia）の3型に分類される。

主な特徴として、周遊などの常同行動、利用行動や模倣行動などがあり、反社会的行動もみられる。

### 1.2.2.4 レビー小体型認知症

レビー小体型認知症は認知機能障害の変動、幻視、パーキンソン症状を主症状とし、大脳皮質にレビー小体が出現する変性疾患である。レビー小体とはドイツの Heinrich Lewy が 1912 年に最初に報告されたもので、レビー小体の主成分は  $\alpha$ -シヌクレインというタンパク質である。大脳皮質や脳幹などの中枢神経、全身の交感神経の神経細胞にレビー小体が出現し、さまざまな障害をきたす。また、そのほかのレビー小体型認知症の特徴として、失神、自律神経障害、うつ病状などの臨床症状と、SPECT、PET で後頭葉の血流低下が認められるという画像所見がある。また、示唆的特徴としてレム睡眠行動異常もある。

### 1.2.2.5 その他

アルツハイマー型認知症、血管性認知症、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症以外にも認知症に関係する疾患は様々なものがある。若年性認知症は 64 歳以下の人が発症する認知症のことである。器質的疾患により、近時記憶障害や視空間認知機能の低下、失語、失認など複数の認知機能低下が生じ、日常生活に支障をきたす認知症を呈するようになる。若年性認知症は生産年齢で発症するため、職場や家計への直接的な影響が大きい。

また、近年では軽度認知障害（MCI：Mild Cognitive Impairment）が認知症の前段階として注目されている。MCI の定義として、①本人からのもの忘れの訴え（家族も認識していることが望ましい）、②客観的な記憶障害、③全般的な認知機能は正常、④日常生活動作は正常、⑤認知症ではない、の 5 項目である<sup>(19)</sup>。MCI はアルツハイマー型認知症でもなく、また正常でもないため認知症予備群ともよばれる。

### 1.2.3 脳機能と部位

人体における脳の構造は非常に複雑な構造となっており，部位によって機能や働きが異なっている。主に脳は大腦，小脳，脳幹で構成されており，大腦は前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉に分けられる。脳の部位について Fig.1-3 に示す。

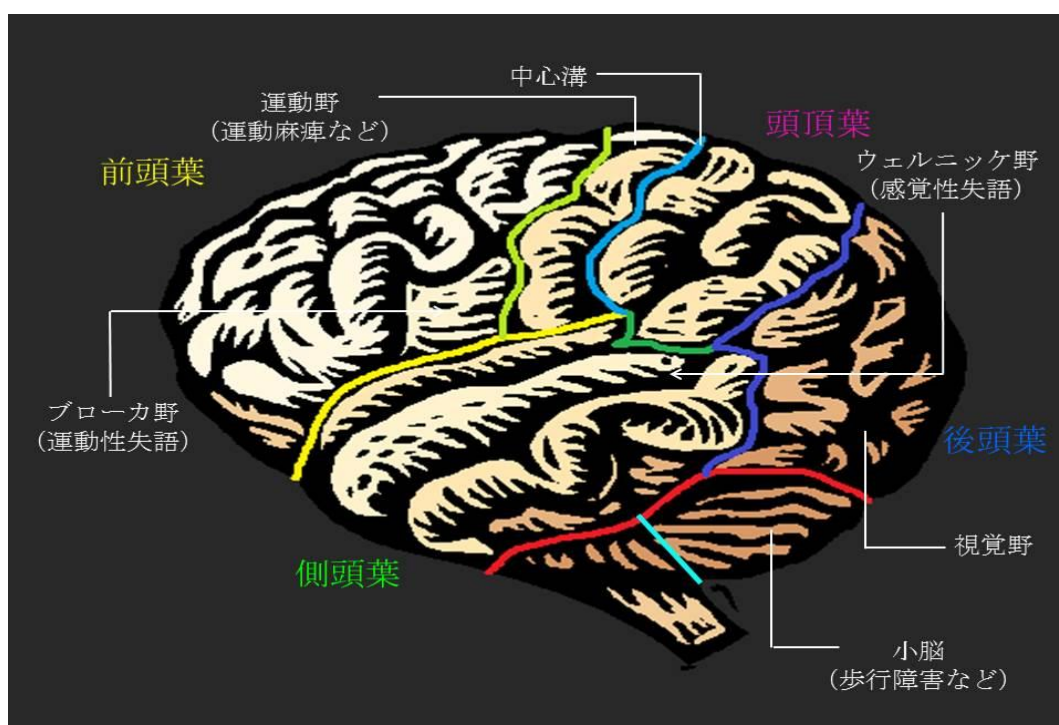


Fig.1-3 脳の部位

#### 1.2.3.1 前頭葉

前頭葉は大腦皮質の中心溝より前方の部分であり，大腦全体のおおよそ3分の1を占めている。前頭葉は前頭連合野，Broca野，運動連合野，運動野などに分けられており，前頭連合野は前頭前野とも呼ばれる。前頭葉は思考や意思決定，理解，判断，記憶の制御などの知的・精神機能を司る部位であり，高次脳機能の重要な部位である。前頭葉は言語を理解し，文章を組み立て，発話する際には前頭葉のBroca野，側頭葉のWernicke野を含む広範囲の脳部位が賦活することが知られている。前頭葉は後方の大腦が外部や体内からの情報を処理して再現した外部情報と，海馬(側頭葉の内側部)などから引き出した過去の記憶を照合し，選択すべき行動を判断するといった司令塔の役割も担っている。



前頭葉が損傷を受けると、記憶障害や運動性失語などの認知機能や抑うつなどの情動面の機能が低下する。

### 1.2.3.2 側頭葉

側頭葉は耳の周辺に位置しており、記憶、嗅覚、聴覚の中枢、情動などの中枢があり、記憶の中枢は深部の海馬が司っている。また、言語理解、記憶や物事の判断、感情の制御などの機能をもっている。左側頭葉は Wernicke 野があり、言語中枢の機能をもっている。

側頭葉が損傷を受けると、色彩失認（左側頭葉）、聴覚失認（聴覚失認）、言語障害（側頭葉内部）、記憶障害などの症状が出る。

### 1.2.3.3 頭頂葉

頭頂葉は大脳の上部に位置しており、身体感覚や複雑な動作の機能を司っている。また、頭頂葉は空間認知（視空間認知）、左右認識の機能ももっており、ありとあらゆる感覚の中枢となっている。

頭頂葉の損傷では、半側空間無視、視空間認知の障害、観念失行と観念運動失行などの症状をきたす。

### 1.2.3.4 後頭葉

後頭葉は大脳の後方に位置しており、一次視覚野と視覚連合野を含んでいる。視覚野は視覚情報を認識する機能をもっており、後頭葉は視覚の中枢である。

後頭葉が損傷を受けると、皮質性視覚障害、視空間失認などの症状がでる。また、左後頭葉の底面の損傷では字が読めなくなる失読という症状もあらわれる。

### 1.2.3.5 小脳・脳幹

小脳は前葉、後葉、片葉小節葉から構成されており、小脳皮質は大脳皮質に比べて薄い。小脳は司る役割によって「前庭小脳」、「脊髄小脳」、「大脳小脳」の3つに分類される。前庭小脳は身体の平衡感覚、眼球運動を司っており、脊髄小脳は体感運動の調節、大脳小脳は運動機能と言語調整の役割がある。小脳が損傷を受けると測定障害や四肢の運動失調

などがみられる。

脳幹は脳と脊髄をつなぐ部分に位置しており、生命の維持や本能を司っている。脳幹が損傷し機能を失うと、大脳の活動が妨げられるため、身体に重大な問題が生じる。

### 1.2.4 認知症における検査

現在、さまざまな種類の認知症が発見されているが、認知症の検査は神経心理学的検査や画像検査が広く行われており、今後も新たな検査法が必要である。また、認知症患者については脳機能低下や脳の萎縮が報告されており<sup>(20),(21)</sup>、脳の機能を簡便に計測できる装置の開発が重要である。

#### 1.2.4.1 神経心理学的検査

認知症の検査についてはさまざまなものが行われているが、神経心理学的検査は検査者と患者のやり取りで評価するため、非侵襲的に検査を行うことが可能である。神経心理学的検査は、大脳の機能局在に対応した認知機能を評価するものであるが、MMSE (Mini-Mental State Examination) や改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R : Hasegawa Dementia Scale-Revised) は、認知症のスクリーニング検査として最も頻繁に使用されている<sup>(22)</sup>。

MMSE は認知症のスクリーニングとして世界的に行われている検査である。MMSE は認知機能や記憶力を測定する検査であり、質問項目は、①時間の見当識、②場所の見当識、③即時想起、④計算、⑤遅延再生、⑥物品呼称、⑦文の復唱、⑧口頭指示、⑨書字指示、⑩自発書字、⑪図形模写の11項目からなっている。満点は30点であり、23点以下が認知症とされ、24～26点は軽度認知障害の疑いがあるとされる。

長谷川式簡易知能評価スケールは長谷川らによって開発された認知機能障害の評価スケールである。これを元に加藤らが作成したものが改訂長谷川式簡易知能評価スケールである。この検査の質問項目は9問であり、5分から10分程度で検査を行うことが可能である。質問内容は①年齢、②日時の見当識、③場所の見当識、④3つの言葉の記銘、⑤計算、⑥数字の逆唱、⑦3つの言葉の遅延再生、⑧5つの物品記銘、⑨言語流暢性で構成されており、満点は30点である<sup>(23)</sup>。

MMSE, 長谷川式簡易知能評価スケールは, 認知症のスクリーニング検査として精度が高いが, 結果を絶対的なものと解釈せずに評価する必要がある。

### 1.2.4.2 画像検査

現在, 画像検査は認知症の鑑別診断において非常に重要な役割を担っている。X線 CT (Computed Tomography) や MRI, SPECT, PET などを用いて脳を可視化することができ, 画像検査は脳の萎縮所見を得ることを目的に行われている。

CT とは細い X 線ビームを放射する X 線管と被写体を挟んで対向する検出器を一对のスキヤナとして被写体を透過した X 線の減衰信号を検出し, このスキヤナで断面を一巡して得られる検出信号から X 線吸収係数の断層像を構成する方法である。また, マルチスライス CT は広範囲かつ短時間スキャンが可能となったものである。薄いスライスで高精度な撮影が可能となり, アーチファクト (実際の物体ではない二次的に発生した画像) などを排除し, 極めて精度の高い診断画像を可能にしている。

MRI は, 核磁気共鳴現象を利用した画像診断装置であり, 強力な磁気を体に加えて体内の水素原子の磁気的な性質を測定し, それを画像化するものである。最近では, MRI で撮影した画像を VSRAD (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease) を用いて解析することで, 脳の萎縮, 特に海馬傍回の萎縮の程度を評価することができる。

アルツハイマー型認知症では, CT および MRI で前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉に萎縮が認められ, 特に海馬傍回を含む側頭葉内側の萎縮を反映した下角の拡大がみられる。レビー小体型認知症についてもアルツハイマー型認知症と同様の萎縮が認められるが, 側頭葉内側の萎縮は軽度である。脳血流 SPECT では, 側頭葉, 頭頂葉で血流低下がみられ, 前頭葉外側でも低下がみられる。前頭側頭型認知症では, 前頭葉および側頭葉の顕著な萎縮が特徴的であり, CT と MRI によって確認することができる。

このように画像検査は脳萎縮を評価できるため, 認知症の検査として非常に重要な役割を担っているが, 画像検査機器は費用が高く, 侵襲性

や設置施設の問題もあるため、健常者を対象とした検査は困難である。しかし、簡易的かつ侵襲性がなく脳の状態を評価できる装置を用いることで健常者に対する認知症の検査が可能となる。

### 1.3 本研究の目的

現在、脳科学は精神疾患や脳変性疾患などに対して重要な役割を担っている。2016年5月26日および27日に開催された伊勢志摩サミットに際しては、「脳の理解、疾病からの保護、国際的な脳関連リソースの開発」、「持続可能な発展を支える災害レジリエンスの強化」、「未来の科学者の育成」について、参加国の政府首脳に対する提言をG-Science学術会議共同声明として取りまとめられており、世界レベルでその重要性が確認されている。我が国においても少子高齢化社会を迎えており、脳科学がより発展することが期待される。少子高齢化社会では、脳変性疾患の一つである認知症の患者数増加が問題となっており、厚生労働省が関係省庁と共同で「新オレンジプラン」を公表するなど早期に解決すべき課題となっている。

認知症は確立された根本的な治療法がなく、早期発見が重要である。認知症については、認知機能低下以前に脳血流の低下が指摘されており、早期に脳血液量低下を検出することで、認知症の早期発見に寄与できる。脳血流を計測できるSPECTは侵襲的であるため、健常者に対して継続的な計測を行うことができず、早期に脳血流低下を発見することは困難である。近赤外光を用いた脳血液量計測は非侵襲的であるため、継続的に脳血液量計測し、認知症患者における脳血液量低下を検出することで、認知症の早期発見に寄与できる可能性がある。しかし、現在では認知症患者を対象とした近赤外光による脳血液量計測の報告は少ない。

そこで本研究では、近赤外光により脳血液量を計測できる装置を用いて、認知症患者および健常高齢者の脳血液量を計測し、認知症患者における脳血液量低下を検出できるか検討を行った。計測については、さまざまな課題で脳血液量を計測し、認知症患者および健常高齢者の脳血液量の比較を行った。また、精神疾患の鑑別では重心値に差がみられると報告されているため、文字流暢性課題遂行時の脳血液量計測では重心値

についても検討した。

## 1.4 本論文の構成

本論文は以下のように構成されている。

第1章では、近赤外光、近赤外光を用いた脳血液量計測、脳部位と機能について述べた。また、認知症、認知症の種類、認知症検査について調査し、研究の目的について述べた。

第2章では、カテゴリー流暢性課題遂行時における認知症患者、健常高齢者および健常若年者の脳血液量を計測し、認知症患者と健常者との脳血液量の差および作用機序について述べる。また、認知症患者、健常高齢者における酸化ヘモグロビン、トータルヘモグロビンについても述べる。

第3章では、文字流暢性課題遂行時における認知症患者、健常高齢者の脳血液量を計測し検討を行った。また、重心値についても解析を行い、重心値の差についても述べる。

第4章では、ストループ課題遂行時における健常高齢者と認知症患者の脳血液量を計測し検討を行った。また、ストループ課題遂行時における脳血液量の様相について述べる。

第5章では、本論文の総括と今後の展望について言及する。

## 第2章 カテゴリー流暢性課題における脳血液量

### 2.1 はじめに

神経活動と酸化ヘモグロビン量と脱酸素ヘモグロビン量は密な関係がある。はじめに神経細胞活動が上昇すると、組織の酸素消費および糖代謝が増加するため、一時的に酸化ヘモグロビン量が減少し、脱酸素ヘモグロビン量が上昇する。次いで大きな脳血流の増加が起こるため、酸化ヘモグロビン量の増加が生じ、その兼ね合いで脱酸素ヘモグロビン量が減少していく。一般に運動野や感覚野においては典型的な酸化ヘモグロビン量の増加と脱酸素ヘモグロビン量の減少という組み合わせを認めることが多いが、虚血性病変で脳循環反応が十分でない脱酸素ヘモグロビン量の変化は異なる<sup>(1)</sup>。近赤外光を用いた脳血液量計測は、これらのヘモグロビン量の変化を計測しているものであり、前章で述べたように、波長の数が2つであれば酸化ヘモグロビン量と脱酸素ヘモグロビン量の分離計測が可能であり、波長が一つであれば2つを分離して計測することはできない。

近赤外光を用いた計測装置は、脳深部での診断精度など不十分な点はあるものの、神経心理学的検査を併用することにより診断精度がさらに向上するものと考えられている<sup>(24)</sup>。その中で言語流暢性課題を用いた脳血液量と精神疾患との関係についての研究が数多く報告されている。富岡らはうつ病の診断でNIRS検査を受けた患者から、病相エピソードの変化とNIRS所見の経時的変化について検討している<sup>(25)</sup>。下寺らは近赤外イメージング装置を用いて認知障害に感度の高い言語流暢性課題をタスクとし、統合失調症、双極性障害、うつ病、健常者の酸化ヘモグロビンの変化の測定を行っており、課題中の統合失調症の前頭葉機能が健常者よりも低下していると報告している<sup>(26)</sup>。また、岩橋らは気分障害の患者20名を対象とし、単極性障害と双極性障害群で言語流暢性課題におけるNIRS測定での脳賦活パターンの相違について解析しており、NIRS検査を気分障害の客観的鑑別方法の新たな補助的かつ客観的検査法と

病状評価法として提唱している<sup>(27)</sup>。このほかにも精神疾患を対象とした研究報告は数多くあり<sup>(28),(29),(30)</sup>、精神疾患検査としての有用性が示されている。しかし、認知症患者や健常高齢者における言語流暢性課題遂行と脳血液量に関する研究報告は少なく、認知症の血液量低下を検出できるか検証する必要がある。

本章では、精神疾患の検査に利用されている言語流暢性課題に着目した。言語流暢性課題は前頭前野における神経心理学的検査として確立されており<sup>(7)</sup>、言語流暢性課題にはカテゴリー流暢性課題と文字流暢性課題があるが、カテゴリー流暢性課題は文字流暢性課題より回答数が多かったという報告がある<sup>(31)</sup>。そのため我々は先ずカテゴリー流暢性課題に着目し、頭部近赤外光計測装置（HOT121B，日立製作所，日本）を用いて健常若年者と健常高齢者，認知症患者におけるカテゴリー流暢性課題遂行時の前頭前野領域脳血液量を計測し，比較検討した。本装置は酸化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの等吸収点（Isosbestic point）に近い810 nmの単波長の近赤外光を用いているため，酸化ヘモグロビン+脱酸素化ヘモグロビン，つまりトータルヘモグロビンを計測している。また，虚血時におけるヘモグロビン変化を検討するため，認知症患者および健常高齢者を対象に日立ハイテクノロジーズ製のウェアラブル光トポグラフィ（WOT-100，日立ハイテクノロジーズ，日本）を用いて，前頭前野領域におけるカテゴリー流暢性課題遂行時の酸化ヘモグロビン量およびトータルヘモグロビン量についても比較した。WOT-100は多波長の装置であり，計測チャンネルは10CHである。

## 2.2 本研究の対象と方法

### 2.2.1 対象と方法

HOT121Bによる計測における対象は健常若年者21名（男性11名，女性10名，平均年齢 $21.0 \pm 1.4$ 歳），健常高齢者16名（男性2名，女性14名，平均年齢 $80.5 \pm 4.6$ 歳，MMSEスコア：24-30），認知症患者50名（男性12名，女性38名，平均年齢 $83.3 \pm 6.7$ 歳，MMSEスコア：0-22）の計71名である。認知症患者については55名に対して計測を行ったが，体動や患者自身が装置をはずしてしまう等の問題により測定できな

った者が5名いたため、これらについては除外した。また、認知症患者50名のうち課題理解が困難な患者は5名であった。HOT121Bの計測部位は前頭前野領域である。血液量データについては数値として出力し、その値を用いて解析した。測定部位に装着するプローブはアルコールで拭き取り被験者の額に装着し、額に汗をかいている被験者は額を拭きとり計測を行い、プローブの装着状態を表すフィット度は60%以上とした。

WOT-100における計測対象は、アルツハイマー型認知症患者38名(男性11名, 女性27名, 年齢 $82.5 \pm 5.4$ ), 健常高齢者20名(男性2名, 女性18名, 年齢 $74.2 \pm 5.6$ )である。なお, 本研究では脳梗塞やアルツハイマー型認知症を含む脳疾患, 高血圧および糖尿病の既往歴がなく, 物忘れの訴えのないものを健常高齢者とした。体動が激しかった者が認知症患者では3名, 健常高齢者は1名存在し, データの欠損がある被験者が認知症患者では2名存在したため, それらの対象については除外し, 検討を行った。WOT-100における計測部位は前額部(前頭前野領域)である。

本章で用いた課題は精神疾患や心理学研究などで使用されているカテゴリー流暢性課題とした。カテゴリー流暢性課題とは, 指定されたカテゴリーの単語を時間内にできるだけ多く挙げていく課題である。HOT121Bの計測では0秒から30秒に「あいうえお」を言わせる統制条件課題(レスト), 30秒から60秒を野菜の種類を言わせるカテゴリー流暢性課題(タスク), その後60秒から90秒に再度統制条件課題(レスト)を行い, 脳血液量を計測した。なお, 安静時にキャリブレーションを行っているが, 安静時における体動の影響を排除するため, 15秒時点において0補正を行った。WOT-100における計測の手順では, 安静時の体動を考慮するため, 0秒から30秒を安静とし, 30秒から60秒を統制条件課題(レスト), 60秒から90秒をカテゴリー流暢性課題(タスク), その後90秒から120秒に再度統制条件課題を設定し, 酸化ヘモグロビン量およびトータルヘモグロビン量を計測した。統制条件課題はHOT121Bの計測と同様に「あいうえお」を発声する言語発声課題とし, カテゴリー流暢性課題では野菜の種類を用いた。また, 激しい体動があった対象者は除外したため, WOT-100の結果は生データを用いて解析を行った。



統計学的検討は SPSS 12.0J for Windows を用いた。認知症患者および健常高齢者、健常若年者におけるレストとタスクの平均値の差の検定については paired-t 検定を行い、3 群における平均値の差の検定には一元配置分散分析を行い、多重比較補正として Bonferroni の方法を用いた。WOT-100 における認知症患者と健常高齢者の比較については student' s-t 検定を用いた。相関関係についてはピアソンの積率相関分析を行った。倫理的配慮として、全ての対象者もしくはその代託者に対して、事前に本研究の内容などについて説明し、研究の承諾を得た。また、高崎健康福祉大学研究倫理委員会および NTT コミュニケーション科学基礎研究所研究倫理委員会の承認を得た。

### 2.2.2 頭部近赤外光計測装置 (HOT121B)

頭部近赤外光計測装置は研究用に開発されたものであり、単波長 810 nm の近赤外光を用いて脳血流の変化を計測し、計測データの再生、保存、解析を行うことができる携帯可能な装置である。計測装置を Fig.2-1、計測風景を Fig.2-2 に示し、計測画面を Fig.2-3 に示す。また装置の仕様を Table 2-1 に示す。



Fig.2-1 頭部近赤外光計測装置 (HOT121B)



Fig.2-2 ヘッドセットの装着

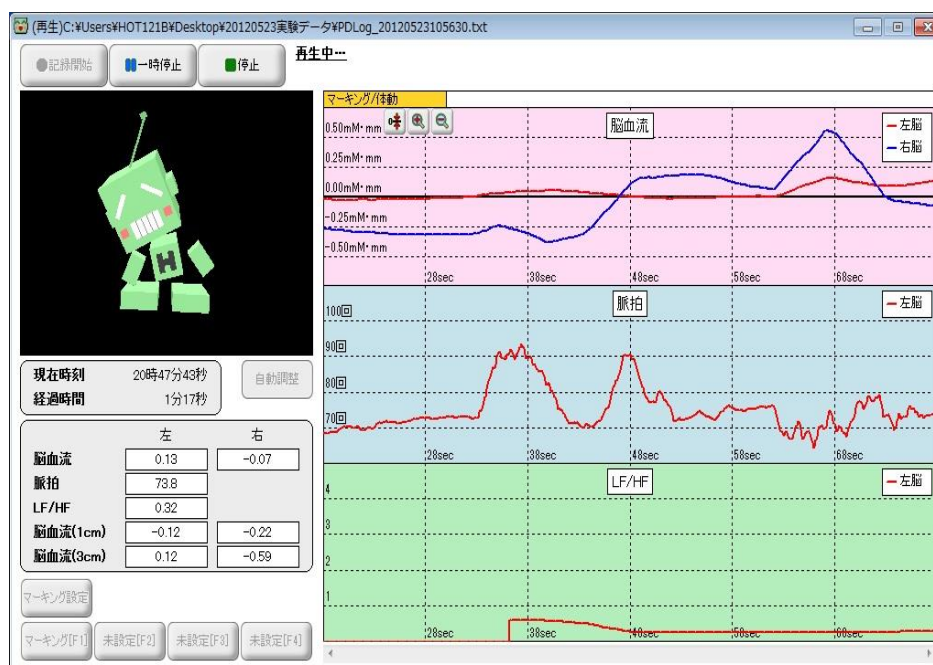


Fig.2-3 計測画面

Table 2-1 HQT121B の基本仕様

計測項目	脳血流 脈拍数 LF/HF プローブ周囲温度 傾き表示
使用機器（質量）	ヘッドセット（100 g） データ処理ユニット（1.2 kg） ノートパソコン（1.2 kg）
LED（波長）	810 nm
LED（繰返周期）	2 kHz パルス（Duty50%）
LED（安全基準）	JIS C 6802 クラス 1
温度センサー（精度）	±1℃以下（プローブ周囲温度）
加速度センサー	（定格加速度）±2G
EMI	VCCI クラス B
ヘッドセット	USB 給電 W180×H44×D185（mm）
データ処理ユニット	USB 給電 W260×H50×D180（mm）
ノートパソコン	30WAC アダプター(100V) W270×H23.9×D168（mm）

頭部近赤外光計測装置はヘッドセット、データ処理ユニット、ノートパソコンの3つのユニットで構成されている。ヘッドセットには左右に赤外線 LED (Light Emitting Diode) と2つの Photodiode (PD1, PD2) から構成されるプローブが設けられており、赤外線 LED から照射される近赤外光によって脳の前頭前野部の血中ヘモグロビンの量的変化を計測できる。ヘッドセットの LED からは波長 810 nm の近赤外光を発行しており、PD1 では頭皮を通過した頭皮血流を取得しており、PD2 からは脳内を通過した脳血流を取得している。この2つの PD から得られるデータを利用することで皮膚血流などによるノイズを除去しており、脳内の血流変化を計測している。プローブの設置部位については、脳波の電極配置（国際 10-20 法）による Fp1, Fp2 に設置した。

脳は神経細胞が活動すると、その周辺の限られた領域の血管が拡張して血流が増加する。これに従って毛細血管も拡張するため組織に含まれる血液量が増加し、ヘモグロビンの酸素化率も変化するが、本装置はトータルヘモグロビンのみを計測している。しかし、神経活動から血液量増加までに至る詳細な機序はいまだに解明されていないが、近赤外光計測装置などはこのヘモグロビン酸素化率の変化を捉えて神経活動の指標としていることが多い<sup>(1)</sup>。従来の近赤外光計測装置はデスクトップ型であり、可搬性のない装置である。また、デスクトップ型の近赤外光装置は高価であり、施設や外部地域で計測を行うことが困難であるが、HOT121B はデスクトップ型の近赤外光計測装置に比べ、非常に安価であり携帯も可能である。

### 2.2.3 ウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100)

本章で用いた使用したウェアラブル光トポグラフィは、近赤外分光法を用いた前頭部専用の装置である (Fig.2-4)。また、計測風景を Fig.2-5 に、仕様について Table 2-2 に示す。

この装置はヘッドセット、携帯制御ボックス、計測コントローラから構成されている。無線 LAN により計測コントローラで計測を制御しており、データをリアルタイムに表示することが可能である。また、ヘッドセットには近赤外光の光源、検出器が内蔵され前頭前野における血液量の計測を行うものである。光源からは 705 nm, 830 nm の近赤外光を



Fig.2-4 ウェアラブル光トポグラフィ (WOT-100)

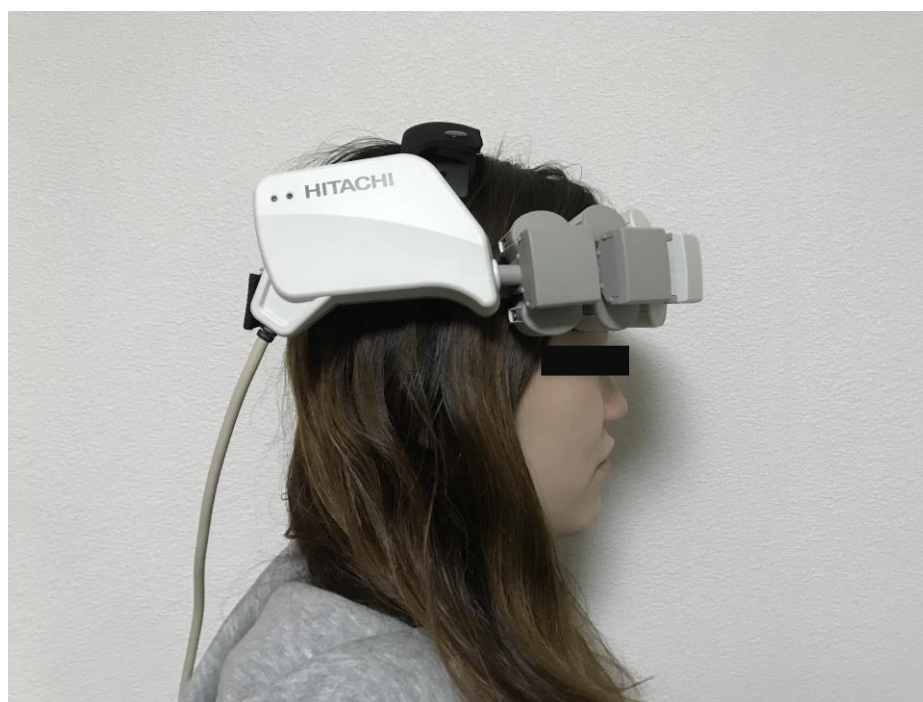


Fig.2-5 WOT-100 の計測

Table 2-2 WOT-100 の基本仕様

計測項目	酸化ヘモグロビン量 脱酸素ヘモグロビン量 トータルヘモグロビン量
使用機器 (質量)	ヘッドセット (700g) 携帯制御 BOX (650g)
LED (波長)	705 nm 830 nm
データ取込間隔	200 ms
計測 CH	10 CH
計測モード	スタンドアロンモード 無線 LAN 接続モード
外部入出力	入力 : 2 ch (アナログ) 出力 : 2 ch (TTL, 取込間隔毎)
データ出力形式	CSV (ヘモグロビン信号変化, 受光強度 変化)
ヘッドセット	W260×H92×D280 (mm) ※最大頭囲長時
携帯制御 BOX	W150×H62×D115 (mm) ※バッテリー含

発光しており，酸化ヘモグロビン量と脱酸素ヘモグロビン量，トータルヘモグロビン量の計測が可能である。本章では酸化ヘモグロビン量，トータルヘモグロビン量について解析を行った。計測チャンネルは10 CHであり，サンプリングレート間隔は200 msである。計測チャンネルについては，脳波で用いられる電極配置である Fp1, Fp2 をカバーする位置にヘッドセットを装着した。計測チャンネルの詳細を Fig.2-6 に示す。

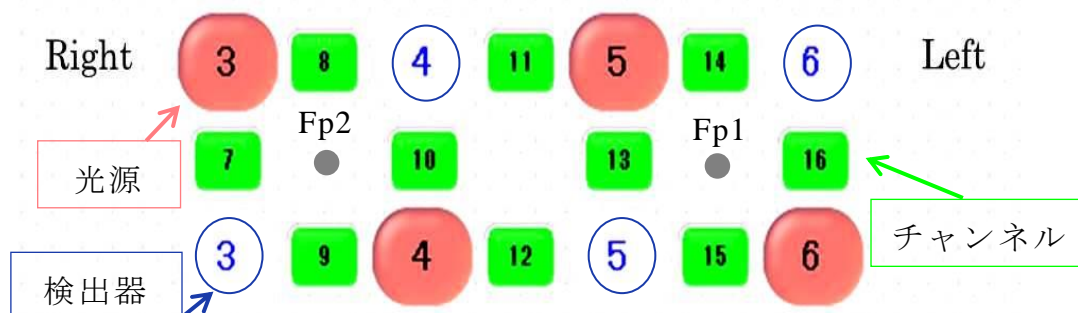


Fig. 2-6 計測チャンネル

Fig.2-6 における光源と検出器の間をチャンネルとした。解析については，髪の毛の影響を考慮し，中央の CH7, CH10, CH13, CH16 の4チャンネルについて検討した。計測においては被験者の汗を拭き取り，ヘッドセットに遮光シートを装着し計測を行った。

また，体動によるアーチファクトを防ぐため，被験者を椅子に着席させ安静にするよう指示した。

## 2.2.4 言語流暢性課題

言語流暢性課題は椅子にかけて発声するのみで行うことができ，被験者の負担が少ない。言語流暢性課題には，意味記憶，方略的な語彙の検索力，情報処理，遂行機能など多くの認知機能が関与すると考えられている<sup>(25)</sup>。

また，カテゴリー流暢性課題，文字流暢性課題ともに MMSE や RCPM (Raven's Colored Progressive Matrices) と高い正の相関が認められているが，アルツハイマー型認知症の鑑別には，文字流暢性課題よりカテゴリー流暢性課題のほうが有用であるとされている<sup>(31)</sup>。

## 2.3 結果

### 2.3.1 HOT121 の計測における結果

認知症患者と健常高齢者、および健常若年者におけるカテゴリー流暢性課題の回答数を Table 2-3, Fig.2-7 に示す。認知症患者では  $3.4 \pm 2.4$ 、健常高齢者では  $8.2 \pm 2.2$ 、健常若年者では  $8.7 \pm 2.2$  となり、健常高齢者、健常若年者の課題回答数は認知症患者に比べ有意に高かった。

Table 2-3 カテゴリー流暢性課題の生成語数

	認知症患者	健常高齢者	健常若年者
生成語数 (平均)	$3.4 \pm 2.4$	$8.2 \pm 2.2$	$8.7 \pm 2.2$

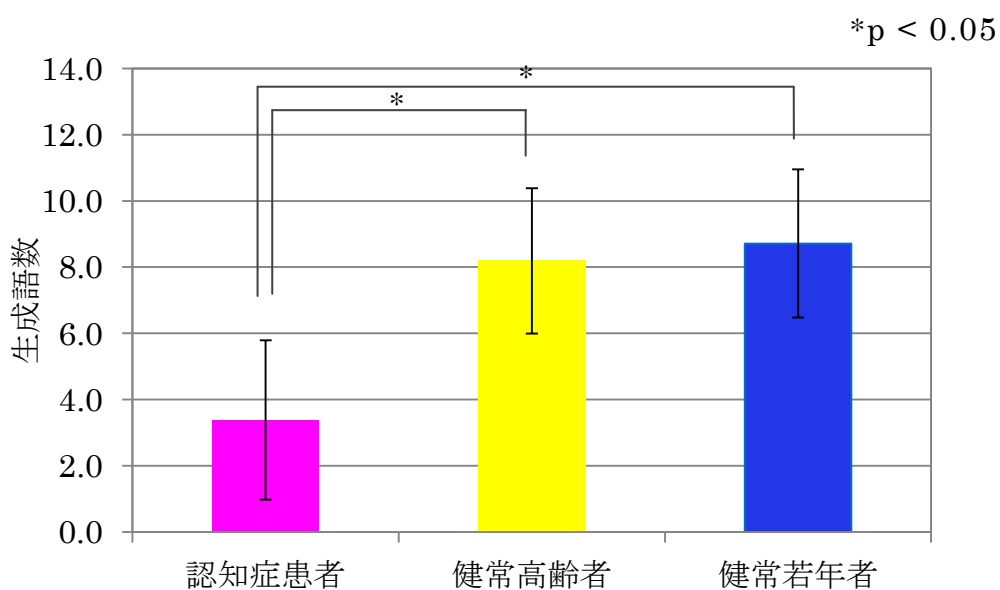


Fig.2-7 各群におけるカテゴリー流暢性課題の生成語数の比較

次に、認知症患者と健常高齢者、健常若年者の Fp1 における脳血液量の推移を Fig.2-8 に、Fp2 における脳血液量の推移を Fig.2-9 に示す。統制条件課題とカテゴリー流暢性課題遂行時における Fp1 の脳血液量を Table 2-4 に、Fp2 の脳血液量を Table 2-5 に示す。





Fig.2-8 Fp1 における脳血液量の推移

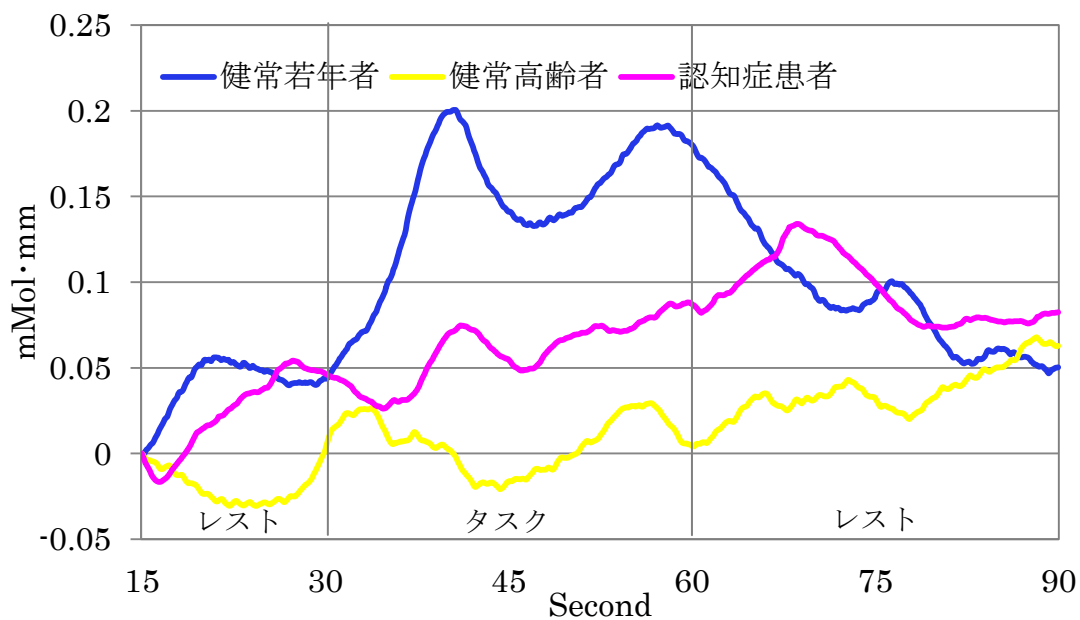


Fig.2-9 Fp2 における脳血液量の推移

Table 2-4 Fp1 における脳血液量の値

	15 秒～30 秒 (統制条件課題)	30 秒～60 秒 (カテゴリー流暢性課題)
認知症患者	0.0034±0.1262	-0.0061±0.1752
健常高齢者	0.0004±0.0842	0.0572±0.1962
健常若年者	-0.0052±0.1472	0.0991±0.1043*

\*p < 0.05

Table 2-5 Fp2 における脳血液量の値

	15 秒～30 秒 (統制条件課題)	30 秒～60 秒 (カテゴリー流暢性課題)
認知症患者	0.0239±0.1539	0.0594±0.2555
健常高齢者	-0.0199±0.0574	0.0061±0.1489
健常若年者	0.0407±0.1318	0.1459±0.2576*

\*p < 0.05

Fig.2-8 より, Fp1 における脳血液量は認知症患者に比べ, 健常高齢者のほうが高いことがわかった。Fig.2-9 より, Fp2 では認知症患者の脳血液量のほうが高かったが, 健常若年者では Fp1, Fp2 とともに, 健常高齢者や認知症患者より脳血液量が高かった。また, Table 2-4 より, 認知症患者の Fp1 における脳血液量の値は, 統制条件課題とカテゴリー流暢性課題では有意な差は認められず, Fp2 における脳血液量の値におい

でも統制条件課題とカテゴリー流暢性課題に有意な差は認められなかった。健常高齢者の Fp1 における脳血液量の値は、統制条件課題では  $0.0003 \pm 0.0842$  mMol・mm, カテゴリー流暢性課題では  $0.0572 \pm 0.1962$  mMol・mm であり増加傾向ではあったが、有意な差は認められなかった。Fp2 においても統制条件課題とカテゴリー流暢性課題には有意な差は認められなかった。健常若年者では、Fp1, Fp2 とともに統制条件課題とカテゴリー流暢性課題遂行時の脳血液量に有意な差が認められた。

次に、Fp1 と Fp2 における脳血液量の変化量について Table 2-6, Fig.2-10, Fig.2-11 に示す。なお、カテゴリー流暢性課題の脳血液量の平均値から統制条件課題（15 秒～30 秒）の脳血液量の平均値を引いた値を脳血液量の変化量とした。また、変化量とカテゴリー流暢性課題の相関について Fig.2-12 に示す。

Table 2-6 脳血液量の変化量

	認知症患者	健常高齢者	健常若年者
Fp1 (変化量)	$-0.0095 \pm 0.1436$	$0.0568 \pm 0.1572$	$0.1043 \pm 0.1606$
Fp2 (変化量)	$0.0355 \pm 0.1456$	$0.0260 \pm 0.1061$	$0.1052 \pm 0.2096$

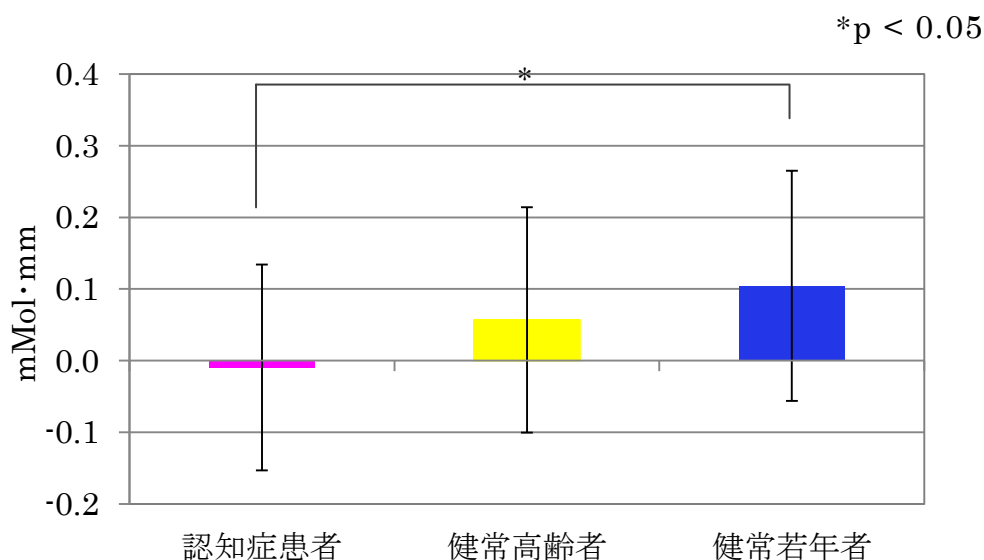


Fig.2-10 Fp1 における脳血液量の変化量

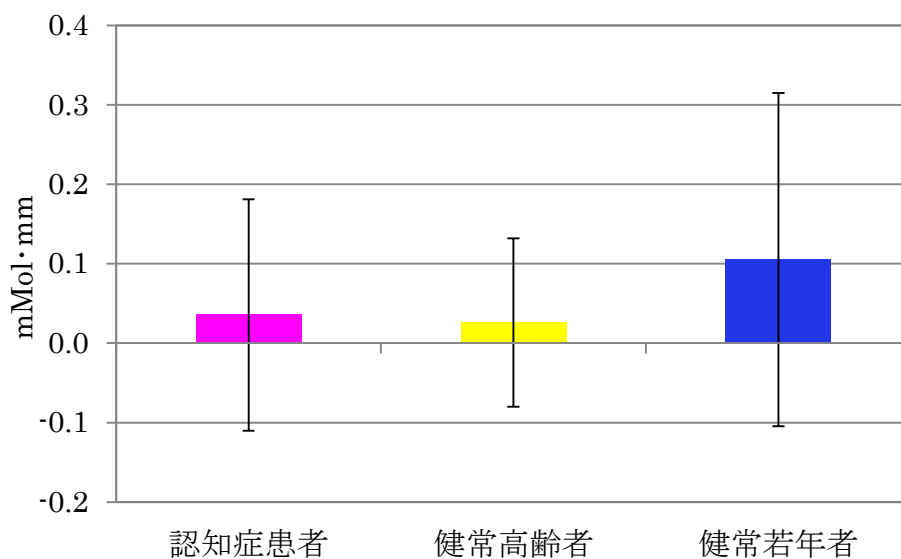


Fig.2-11 Fp2 における脳血液量の変化量

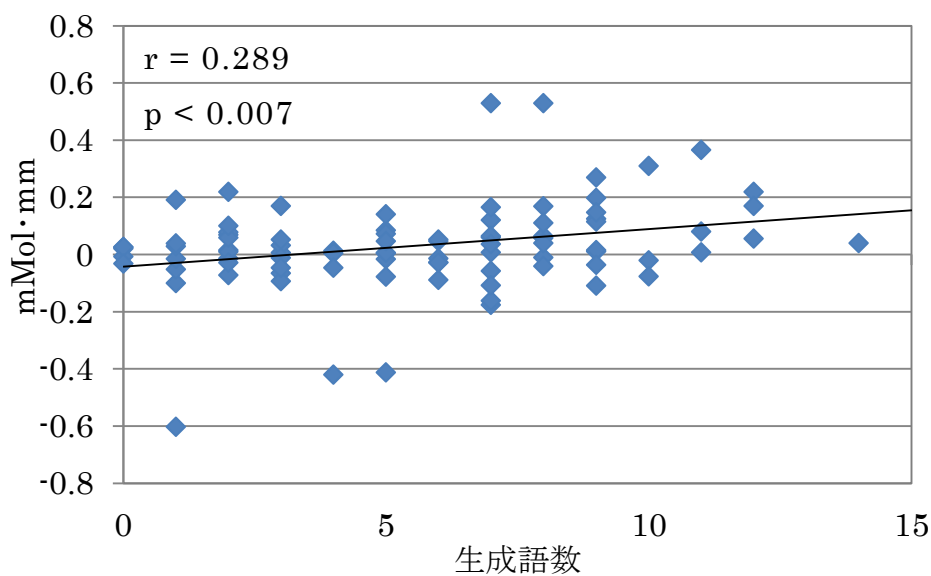


Fig.2-12 Fp1 における脳血液量の変化量とカテゴリー流暢性課題

Fp1 における脳血液量の変化量については認知症患者では  $-0.0095 \pm 0.1436$  mMol·mm, 健常高齢者は  $0.0568 \pm 0.1572$  mMol·mm, 健常若年者は  $0.1043 \pm 0.1606$  mMol·mm となり, Fp2 では, 認知症患者

は  $0.0355 \pm 0.1456$  mMol $\cdot$ mm, 健常高齢者は  $0.0260 \pm 0.1061$  mMol $\cdot$ mm, 健常若年者は  $0.1052 \pm 0.2096$  mMol $\cdot$ mm であった。認知症患者と健常高齢者における脳血液量の変化量はどちらも有意な差は認められなかったが, Fp1 において認知症患者と健常若年者に有意な差が認められた。Fp1 における脳血液量の変化量とカテゴリー流暢性課題については正の相関が認められた。

### 2.3.2 WOT-100 の計測における結果

カテゴリー流暢性課題の生成語数について Table 2-7 および Fig.2-13 に示す。生成語数については, 認知症患者と健常高齢者に有意な差が認められた。認知症患者および健常高齢者における脳血液量(酸化ヘモグロビン量)について Fig.2-14, Fig.2-15, Fig.2-16, Fig.2-17 に示す。また, 認知症患者における酸化ヘモグロビン量の値を Table 2-8 に, 健常高齢者における酸化ヘモグロビン量の値を Table 2-9 に示す。なお, 統制条件課題の脳血液量については, カテゴリー流暢性課題の前の平均値を用いた。認知症患者については, 統制条件課題からカテゴリー流暢性課題遂行時での増加はどのチャンネルにおいてもみられないが, 健常高齢者では増加した。

Table 2-8 より, 認知症患者の CH7 では統制条件課題で  $0.0883 \pm 0.5236$  m(mol/l)\*mm, カテゴリー流暢性課題  $0.0598 \pm 0.7043$  m(mol/l)\*mm, CH10 では統制条件課題  $0.0873 \pm 0.3204$  m(mol/l)\*mm, カテゴリー流暢性課題は  $0.1175 \pm 0.4165$  m(mol/l)\*mm, CH13 では統制条件課題  $0.0478 \pm 0.3074$  m(mol/l)\*mm, カテゴリー流暢性課題  $0.0581 \pm 0.3948$  m(mol/l)\*mm, CH16 については統制条件課題  $0.1858 \pm 0.4970$  m(mol/l)\*mm, カテゴリー流暢性課題  $0.2272 \pm 0.6321$  m(mol/l)\*mm となり, どのチャンネルにおいても統制条件課題とカテゴリー流暢性課題において有意な差は認めらなかった。一方, 健常高齢者では, CH7 の統制条件課題  $0.0472 \pm 0.0185$  m(mol/l)\*mm, カテゴリー流暢性課題  $0.1809 \pm 0.3159$  m(mol/l)\*mm, CH10 では統制条件課題が  $0.0226 \pm 0.2293$  m(mol/l)\*mm, カテゴリー流暢性課題  $0.1098 \pm 0.3285$  m(mol/l)\*mm, CH13 は統制条件課題  $0.0541 \pm 0.2228$  m(mol/l)\*mm, カ

テゴリー流暢性課題  $0.1360 \pm 0.3101 \text{ m(mol/l)*mm}$ , CH16 については, 統制条件課題  $0.1161 \pm 0.2052 \text{ m(mol/l)*mm}$ , カテゴリー流暢性課題  $0.2737 \pm 0.2501 \text{ m(mol/l)*mm}$  となり, すべてのチャンネルにおいて統制条件課題とカテゴリー流暢性課題に有意な差が認められた。

次に変化量について Table 2-10, Fig.2-18 に示す。CH7 における変化量については, 認知症患者  $-0.0284 \pm 0.5623 \text{ m(mol/l)*mm}$ , 健常高齢者  $0.1337 \pm 0.1668 \text{ m(mol/l)*mm}$ , CH10 では認知症患者  $0.0302 \pm 0.2209 \text{ m(mol/l)*mm}$ , 健常高齢者  $0.0872 \pm 0.1552 \text{ m(mol/l)*mm}$ , CH13 では認知症患者  $0.0104 \pm 0.2714 \text{ m(mol/l)*mm}$ , 健常高齢者  $0.0819 \pm 0.1321 \text{ m(mol/l)*mm}$ , CH16 では認知症患者  $0.0415 \pm 0.2652 \text{ m(mol/l)*mm}$ , 健常高齢者  $0.1577 \pm 0.1682$  となり, 認知症患者に比べ健常高齢者の値のほうが高いことがわかるが, 有意な差は認められなかった。

Table 2-7 カテゴリー流暢性課題の生成語数

	認知症患者	健常高齢者
生成語数 (平均)	$4.1 \pm 2.0$	$8.5 \pm 2.6^*$

\*p < 0.05

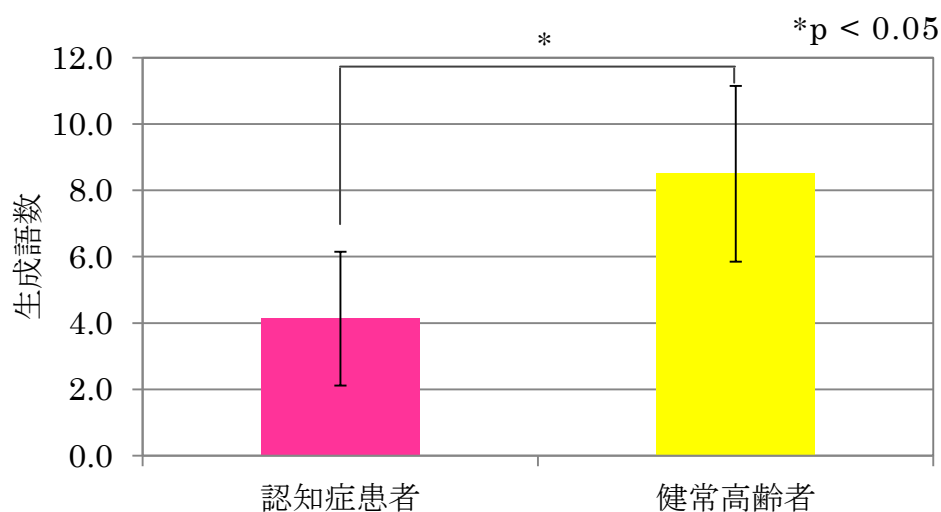


Fig.2-13 各群におけるカテゴリー流暢性課題の正答数の比較

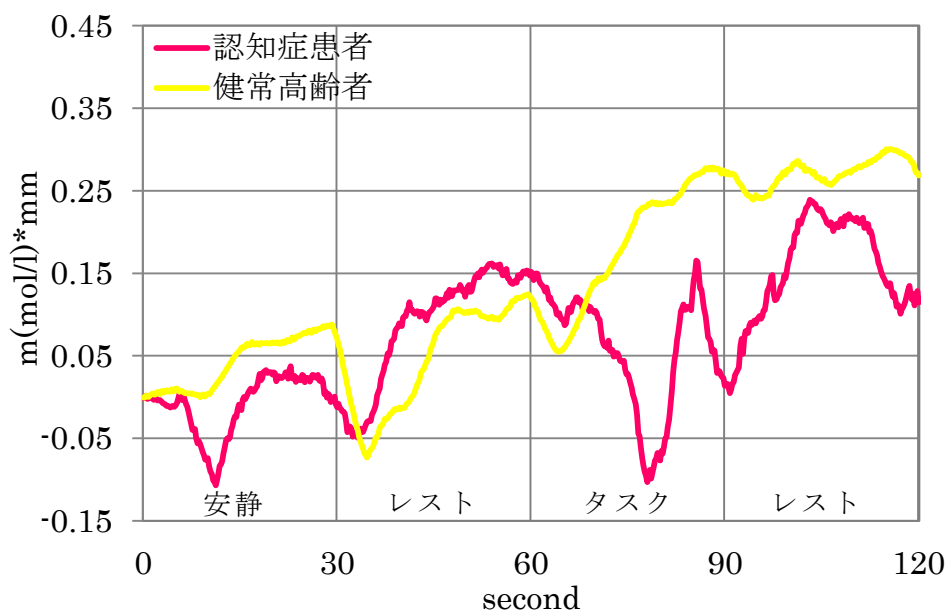


Fig.2-14 CH7 における脳血液量動態（酸化ヘモグロビン量）

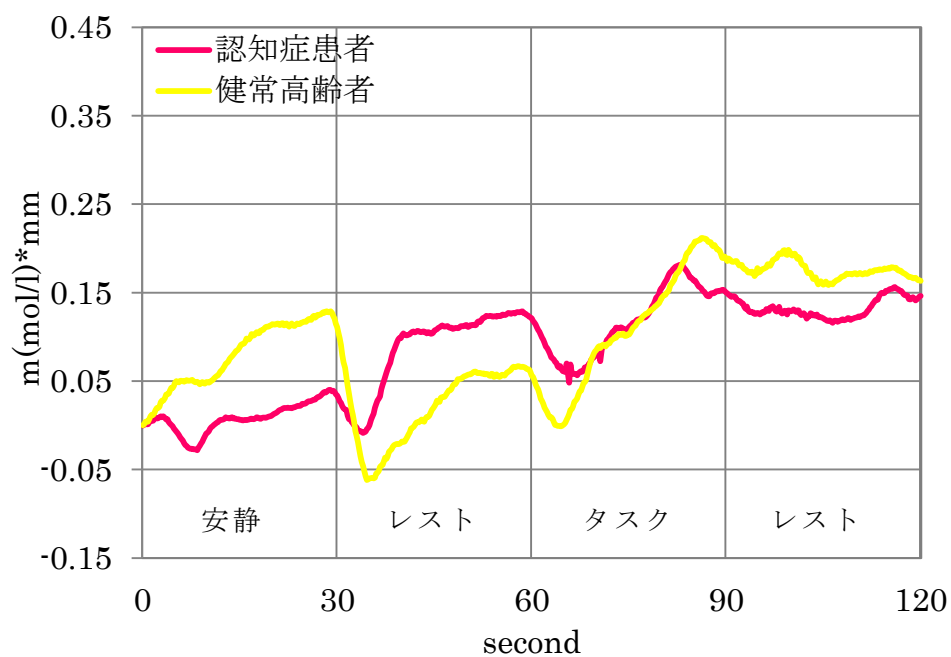


Fig.2-15 CH10 における脳血液量動態（酸化ヘモグロビン量）

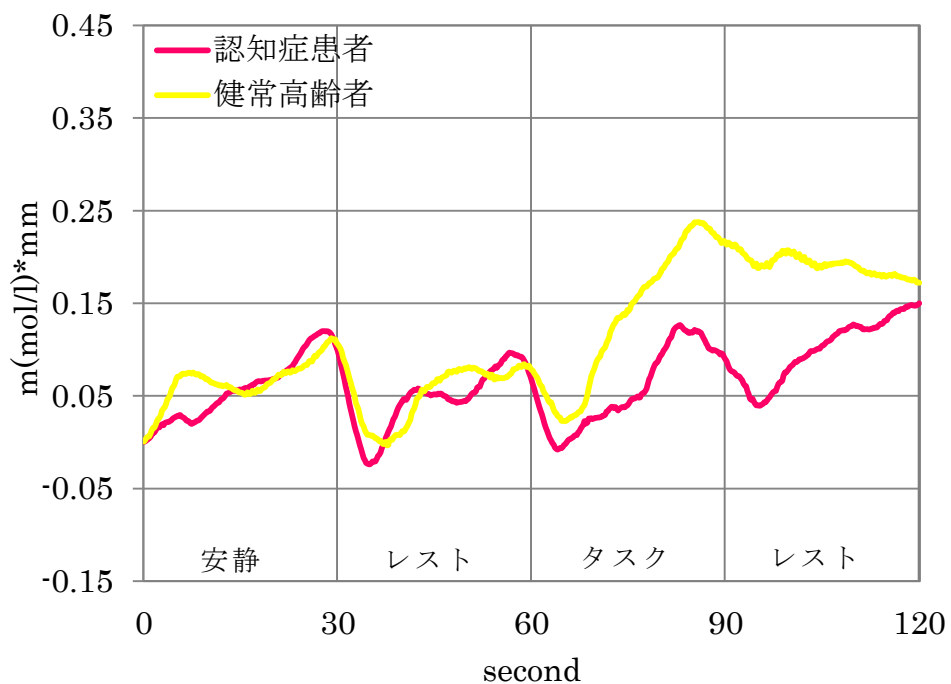


Fig.2-16 CH13 における脳血液量動態 (酸化ヘモグロビン量)

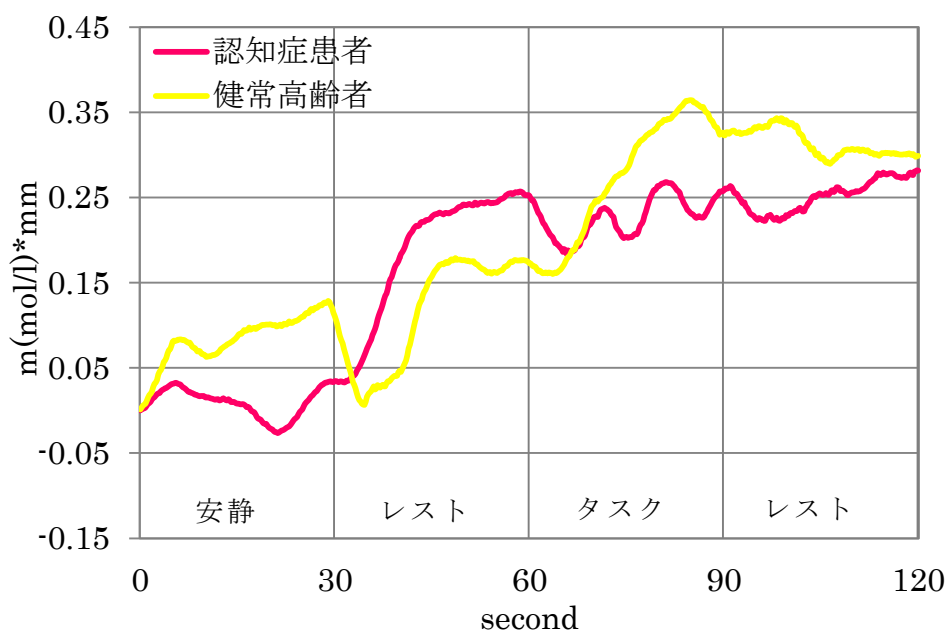


Fig.2-17 CH16 における脳血液量動態 (酸化ヘモグロビン量)



Table 2-8 認知症患者における酸化ヘモグロビン量の値

	統制条件課題 (m(mol/l)*mm)	カテゴリー流暢性課題 (m(mol/l)*mm)
CH7	0.0883±0.5236	0.0598±0.7043
CH10	0.0873±0.3204	0.1175±0.4165
CH13	0.0478±0.3074	0.0581±0.3948
CH16	0.1858±0.4970	0.2272±0.6321

Table 2-9 健常高齢者における酸化ヘモグロビン量の値

	統制条件課題 (m(mol/l)*mm)	カテゴリー流暢性課題 (m(mol/l)*mm)
CH7	0.0472±0.0.185	0.1809±0.3159*
CH10	0.0226±0.2293	0.1098±0.3285*
CH13	0.0541±0.2228	0.1360±0.3101*
CH16	0.1161±0.2052	0.2737±0.2501*

\*p < 0.05

Table 2-10 認知症患者および健常高齢者の変化量の値

	認知症患者 (m(mol/l)*mm)	健常高齢者 (m(mol/l)*mm)
CH7	-0.0284±0.5623	0.1337±0.1668
CH10	0.0302±0.2209	0.0872±0.1552
CH13	0.0104±0.2714	0.0819±0.1321
CH16	0.0415±0.2652	0.1577±0.1682

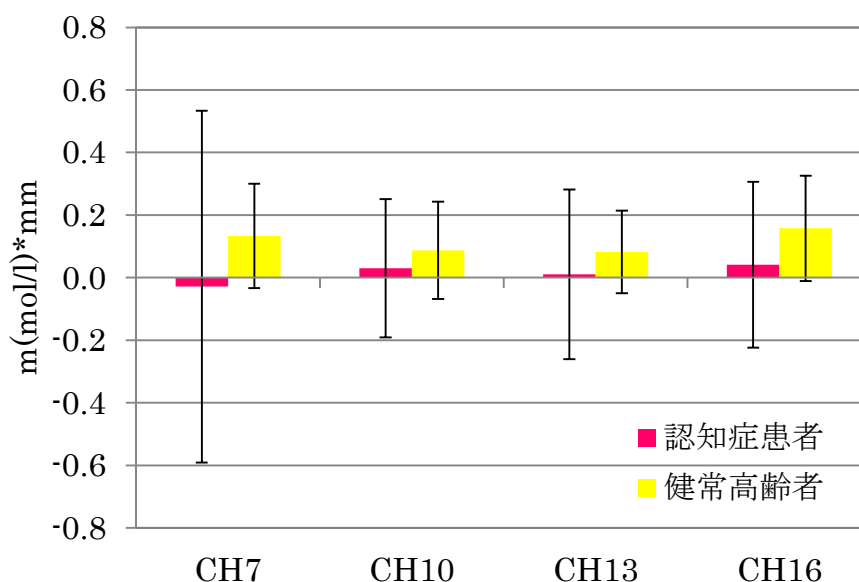


Fig.2-18 各チャンネルにおける変化量比較

トータルヘモグロビン量の推移を Fig.2-19, Fig.2-20, Fig.2-21, Fig.2-22 に示し、認知症患者におけるトータルヘモグロビン量の平均値を Table 2-11 に、健常高齢者の値を Table 2-12 に示す。なお、統制条件課題の値については、カテゴリー流暢性課題の前の平均値を用いた。健常高齢者は CH7, CH10, CH16 に統制条件課題とカテゴリー流暢性課題の値に有意な差が認められた。認知症患者については、CH7 において統制条件課題とカテゴリー流暢性課題に有意な差が認められ、CH16 についても増加する傾向にあった。CH 10, CH 13 については有意な差は認められなかった。

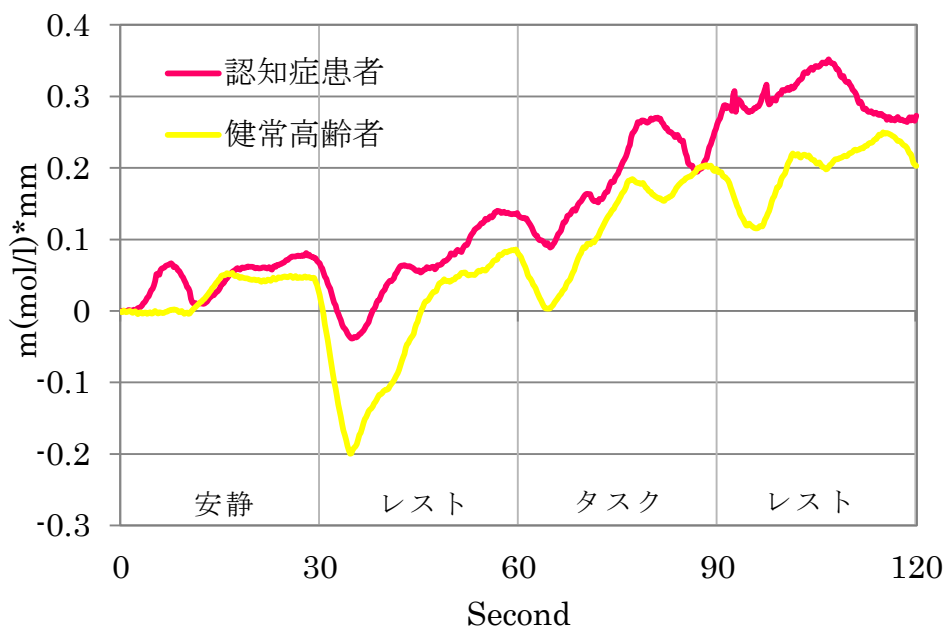


Fig.2-19 CH7における脳血液量動態（トータルヘモグロビン量）

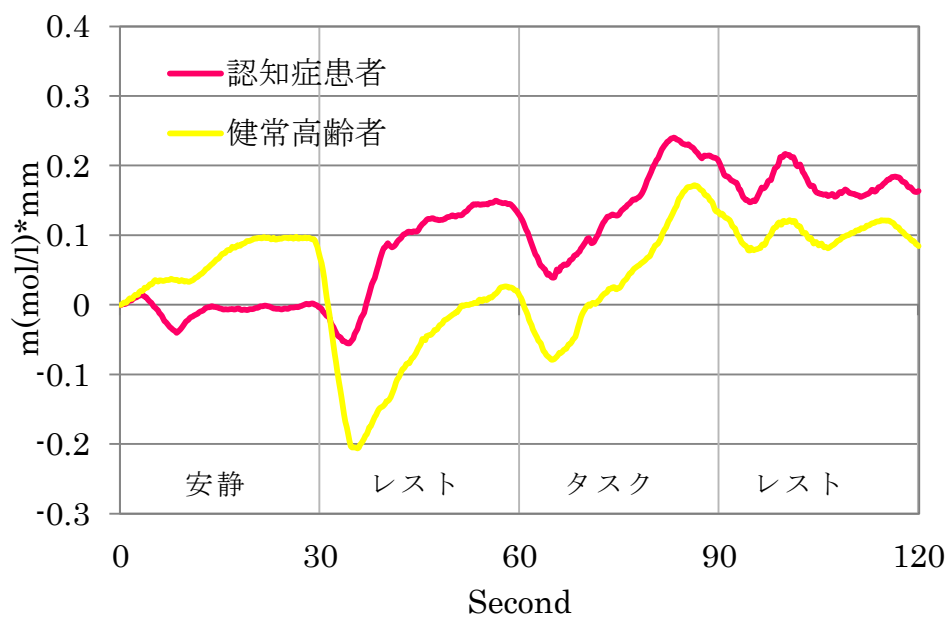


Fig.2-20 CH10における脳血液量動態（トータルヘモグロビン量）

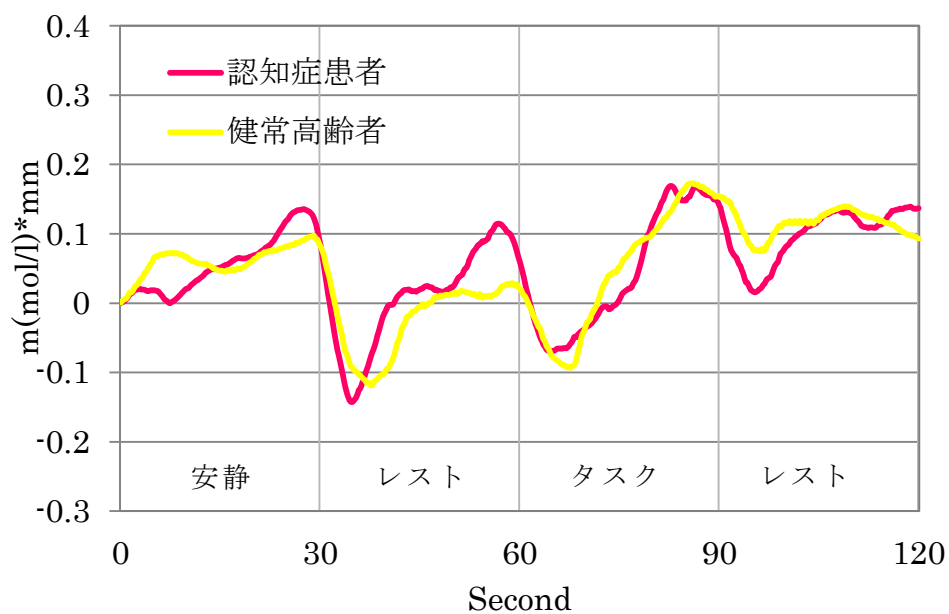


Fig.2-21 CH13 における脳血液量動態 (トータルヘモグロビン量)

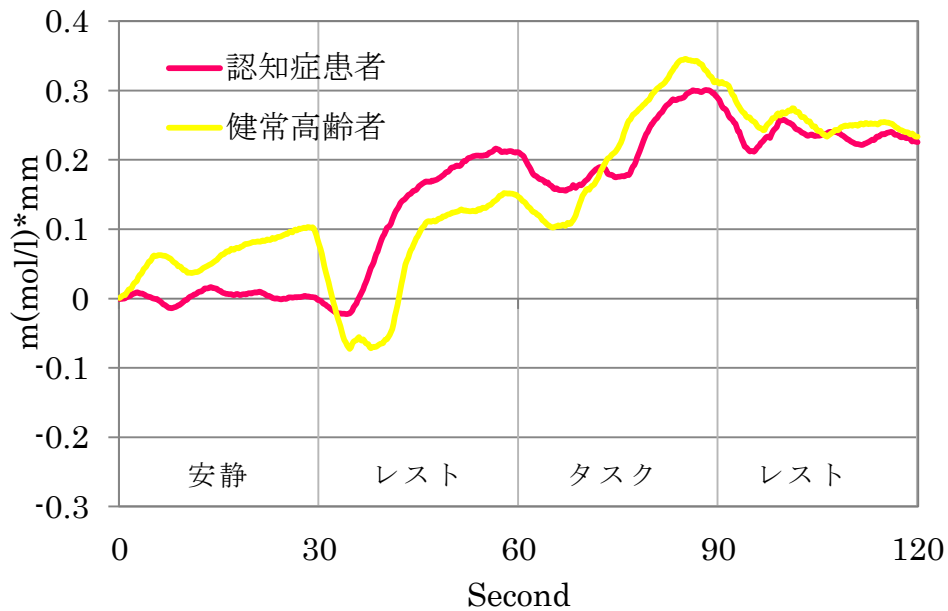


Fig.2-22 CH16 における脳血液量動態 (トータルヘモグロビン量)

Table 2-11 認知症患者におけるトータルヘモグロビン量の値

	統制条件課題 (m(mol/l)*mm)	カテゴリー流暢性課題 (m(mol/l)*mm)
CH7	0.0592±0.4255	0.1866±0.5645*
CH10	0.0812±0.5177	0.1424±0.7150
CH13	0.0103±0.4775	0.0442±0.6225
CH16	0.1242±0.5610	0.2169±0.2370

\*p < 0.05

Table 2-12 健常高齢者におけるトータルヘモグロビン量の値

	統制条件課題 (m(mol/l)*mm)	カテゴリー流暢性課題 (m(mol/l)*mm)
CH7	-0.0270±0.2943	0.1219±0.4158*
CH10	-0.0619±0.3400	0.0426±0.4611*
CH13	-0.0204±0.3450	0.0487±0.4580
CH16	0.0549±0.2819	0.2239±0.4188*

\*p < 0.05

## 2.4 考察

本研究では認知症患者，健常高齢者および健常若年者を対象にカテゴリー流暢性課題遂行時の前頭前野における脳血流を計測し，比較を行った。

カテゴリー流暢性課題の生成語数については認知症患者に比べ健常高齢者および健常若年者が有意に高い結果となった。在宅高齢者に対し，言語流暢性課題を施行した大沢らによると，カテゴリー流暢性課題の成績は健常高齢者群に比べ，認知症患者では有意に低下していることを報告している<sup>(31)</sup>。Monschらの報告においても健常群に比べ，認知症患者のカテゴリー流暢性課題の生成語数は低いと報告している<sup>(32)</sup>。そのため本研究も同様の結果が得られたと考えられる。

また，幅広い年齢層を含む日本人成人を対象に言語流暢性課題を行った伊藤らは，カテゴリー流暢性課題の生成語数は年齢により有意な差が認められると報告している<sup>(33)</sup>。しかしHOT121Bの計測では，健常若年者のカテゴリー流暢性課題の生成語数は $8.7 \pm 2.2$ ，健常高齢者では $8.2 \pm 2.2$ であった。これは健常高齢者と健常若年者では年齢による差がみられていないことを示している。本章では脳血液量の計測中における課題としてカテゴリー流暢性課題を行っているため，課題遂行時間を30秒に設定したが，伊藤らはカテゴリー流暢性の課題遂行時間を1分間と設定している。認知症患者については機器の装着などの負担から長時間の計測が困難であり，被験者への負担を考慮しカテゴリー流暢性課題の時間を短縮した。そのため，健常高齢者と健常若年者に有意な差が認められなかったと考えられる。

健常高齢者と認知症患者における脳血液量についても検討を行った。HOT121Bの波長は810 nmの1波長となっているが，WOT-100では2波長の一つが830 nmの波長となっている。神経活動が起こると活動神経の近傍で血流量が増加し，酸化ヘモグロビンも増加する。このため，神経活動時に酸化ヘモグロビンが増加することから，酸化ヘモグロビンの変化量に注目することで脳の活動を測ることができる。

三島らによると，成人を対象とした言語流暢性課題遂行時では左側優位の前頭前野賦活が起こることを報告している<sup>(34)</sup>。村井らは，立方体模

写課題遂行中の **Fp1**, **Fp2** における脳血流は認知症高齢者では増加がみられないことを報告しており<sup>(35)</sup>, **Hock** からも, 健常群より認知症患者の脳血流は低いことを示している<sup>(36)</sup>。健常高齢者における **MMSE** 施行中の脳血流反応について報告している重森らによると, **MMSE** 施行中の健常高齢者の脳血流反応は, **MMSE** の全下位項目とも左右前頭前野のワーキングメモリ領域で増加していると報告されており<sup>(15)</sup>, 課題遂行中の健常高齢者の脳血流は増加することが示されている。**HOT121B** の計測では **Fp1** における脳血流増加量は認知症患者で  $-0.0095 \pm 0.1436$  mMol $\cdot$ mm, 健常高齢者では  $0.0568 \pm 0.1572$  mMol $\cdot$ mm と健常高齢者における **Fp1** の脳血液量の変化量が高かったが, 有意な増加は認められなかった。脳血流低下は神経心理学的検査の低下が認められる以前に検出することができることとされているため<sup>(37)</sup>, 対象の健常高齢者の中にもすでに脳萎縮や脳機能低下が始まっているものが存在しており, 有意な増加が認められなかった可能性があるが, **WOT-100** の計測では, 健常高齢者の左前頭前野領域において増加が認められている。**HOT121B** は単波長で酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンの和を計測している。脳の活性部位では酸化ヘモグロビンは上昇するが, 脱酸素ヘモグロビンは減少するため, 結果として和であるトータルヘモグロビンの変化は酸化ヘモグロビンより小さくなる。一方, **WOT-100** では 2 波長を用いて, 連立方程式により酸化ヘモグロビンを分離しているため, 変化が大きくなったと考えられる。

また, **HOT121B** では健常高齢者に比べ認知症患者の **Fp2** の脳血液量が高い結果となった。一方, **WOT-100** では認知症患者の **CH7** において酸化ヘモグロビンは増加が認められなかったが, トータルヘモグロビン量では増加が認められた。トータルヘモグロビン量は酸化ヘモグロビン量と脱酸素ヘモグロビンを加えた値で算出されるため, トータルヘモグロビン量は脱酸素ヘモグロビン量の増加が起こると増加する。虚血性脳血管障害例である脳卒中後失語症の前頭葉では, 言語活動時に脱酸素ヘモグロビンが上昇する症例がコントロール群より多いことが報告されているが<sup>(38)</sup>, 認知症患者についても脳虚血により脱酸素ヘモグロビン量が増加し, それに伴いトータルヘモグロビン量の増加がみられたものと考えられる。**HOT121B** の計測において, **Fp2** の脳血液量が認知症患者

より健常高齢者が高かったことについても、脱酸素ヘモグロビンの影響を受けたためであると考えられる。さらに、健常高齢者については広範囲で酸化ヘモグロビン量の増加がみられたが、認知症患者におけるトータルヘモグロビン量の増加は局所的なものであった。したがって認知機能が低下し、認知症が進行していくと脳血液量の変化も局所的なものになると考えられる。

近赤外光計測装置は現在のところ、脳表層部における解像度は優れるものの、脳深部の血流動態を把握することは困難である<sup>(24)</sup>。また、HOT121Bの結果において健常高齢者と認知症患者の脳血液量に有意な差が認められなかったことから、1波長の装置を用いた計測では認知症を診断することは困難であると考えられる。しかし、WOT-100では認知症患者、健常高齢者の酸化ヘモグロビン量に有意な差が認められたことから、2波長の近赤外光を用いた脳血流計測によって、認知症の脳血液量低下を検出することが可能であり、認知症の検査として使用できる可能性があると考えられる。

本研究では、対象が認知症患者であることから実験環境を規定できず、施設環境についても一定にすることが困難であった。そのため、同一環境で計測を行うことでより診断精度が向上するものと考えられる。さらに、HOT121Bでは開始時点の体動を除去するため15秒時点において0補正を行ったが、この他にも発声ごとに起こる信号変動や、計測中の体動によるドリフトやトレンド成分も問題となる可能性があるため、解析についても工夫する必要がある。また、本研究では課題を複数回繰り返すブロックデザインは用いておらず、課題前の統制条件課題と課題遂行時の脳血液量で比較を行っている。ブロックデザインにて比較を行う場合、慣れなどから2回目以降の脳血液量が増加する可能性が考えられるため、本研究ではブロックデザインを用いなかった。しかし、計測プロトコルにおいても今後さらなる検討が必要である。

1波長の装置であるHOT121Bは、2波長の装置であるWOT-100に比べ簡易的なものであり、2波長の装置は酸化ヘモグロビン量、脱酸素ヘモグロビン量、トータルヘモグロビン量の計測が可能である。HOT121Bでは脳活動を評価するみかけの酸化ヘモグロビンの吸収量が脱酸素ヘモグロビン低下のため、WOT-100より少ない。そのため、脳活動を評



価する場合は波長数が多い装置を使用するべきであると考えられる。本章の結果では、認知症患者のトータルヘモグロビン量で増加がみられたが、トータルヘモグロビン量の計測のみでは、酸化ヘモグロビン量の増加と脱酸素ヘモグロビン量の増加を識別することは困難である。そのため、認知症の検査として利用する場合も多波長の装置を用いるべきであると考えられる。WOT-100の計測における対象者の年齢は、健常高齢者より認知症患者のほうが高くなっており、加齢の影響を否定できない。しかし、HOT121Bではエイジマッチされた群で計測を行っており、その結果においても認知症患者より健常高齢者の脳血液量は高いものとなっている。したがって、本章の結果についても認知症の進行により脳血液量が低くなったものと考えられる。

本章ではカテゴリー流暢性課題遂行中の脳血液量を計測しているが、カテゴリー流暢性課題は言語流暢性課題の一つであるため、カテゴリー流暢性課題と同様に広く用いられている文字流暢性課題についても検討を行う必要がある。近赤外光を用いた脳血液量は、優れた時間分解能や経時的変化情報を臨床所見とリンクすることで、より豊かで緻密な知見が得られる可能性があるとされているため<sup>(39)</sup>、より多くのデータの蓄積が必要である。

### 2.5 まとめ

カテゴリー流暢性課題に着目し、頭部近赤外光計測装置(HOT121B)を用いて健常若年者と健常高齢者、認知症患者におけるカテゴリー流暢性課題遂行時の前頭前野領域脳血液量を計測し、比較検討した。また、虚血時におけるヘモグロビン変化を検討するため、認知症患者および健常高齢者を対象に日立ハイテクノロジーズ製のウェアラブル光トポグラフィ(WOT-100)を用いて、前頭前野領域におけるカテゴリー流暢性課題遂行時の酸化ヘモグロビン量およびトータルヘモグロビン量についても比較し、以下の結果を得た。

- 1) 左側前頭前野領域における脳血液量について、健常高齢者と認知症患者に差がみられたことから、近赤外光を用いた脳血液量計測は、認知症の検査として使用できる可能性が示唆された。

- 2) WOT-100 の計測におけるトータルヘモグロビン量については、健常高齢者では CH7, CH10, CH16 にレストとタスクに有意な差が認められており、CH13 においても増加傾向を示した。認知症患者では、CH7 においてトータルヘモグロビン量の増加が認められ、HOT121B の計測においても、Fp2 の脳血液量が健常高齢者に比べ認知症のほうが高い値を示したが、これは脳虚血により脱酸素ヘモグロビン量が増加し、それに伴いトータルヘモグロビン量の増加がみられたものと考えられた。
- 3) 1 波長の装置では酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンの和を計測しており、負荷により酸化ヘモグロビンは上昇し、脱酸素ヘモグロビンは減少するため、この和は酸化ヘモグロビンより小さくなる。2 波長の装置は酸素ヘモグロビン、脱酸素ヘモグロビンを分離しているため、酸化ヘモグロビンの変化がそのまま計測できるため、変化が大きくなると考えられる。

## 第3章 文字流暢性課題における認知症患者の脳血液量と認知症検査としての有用性

### 3.1 諸言

前章で用いた課題であるカテゴリー流暢性課題は、指定されたカテゴリーの単語を多く挙げていく課題であるが、文字流暢性課題は指定された頭文字で始まる単語をできるだけ多く列挙していく課題である。文字流暢性課題を用いて脳血液量を計測している研究は数多く報告されている。KitoらはNIRSを用いて晩年期におけるうつ病とアルツハイマー型認知症の脳活動の違いを検討しており、NIRSの計測における課題は文字流暢性課題と視空間課題である<sup>(40)</sup>。Takahashiらは、近赤外分光法による脳血液量計測の皮膚血流の影響を検討しており、その報告でも用いられている課題は文字流暢性課題である<sup>(41)</sup>。統合失調症患者におけるMRIとNIRSによる脳形態と脳機能について報告している嶋田は、統合失調症と健常者に対してMRIとNIRSを施行しており、NIRSでは言語流暢性課題（文字流暢性課題）遂行中の酸化ヘモグロビン濃度変化を測定している<sup>(42)</sup>。このように、近赤外光を用いた脳血液量計測と文字流暢性課題は、精神疾患領域やそれ以外の疾患についても検討が行われている。近赤外光を用いた脳血液量計測が認知症患者の検査として有用であるか評価するためには、保険適用で行われている計測と同様のプロトコルで計測したデータについて検討することも必要である。また、精神疾患を対象とした報告では、重心値が言語流暢性課題60秒区間のうちの44秒より前にあればうつ病、44秒より後ろにあれば双極性障害・統合失調症という基準に基づくと、うつ病の74.6%、双極性障害・統合失調症の85.5%のデータを正しく分類できることが報告されている<sup>(43)</sup>。そのため認知症患者および健常高齢者についても重心値に差みられる可能性がある。

そこで本章では認知症患者および健常高齢者を対象に、文字流暢性課

題遂行時における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）を計測し、比較を行った。また、脳血液量と MMSE および課題との相関、近赤外光を用いた脳血液量計測の認知機能検査としての有用性も検討した。

## 3.2 方法

### 3.2.1 対象と方法

対象は、アルツハイマー型認知症患者 30 名（男性 10 名，女性 20 名，平均年齢：81.6±5.4，MMSE：18.4±3.8），健常高齢者 16 名（男性 1 名，女性 15 名，平均年齢：73.1±4.9，MMSE スコア 28.0±1.6）であり，前章で用いたウェアラブル光トポグラフィ（WOT-100）により，文字流暢性課題遂行中における前頭前野領域の脳血液量を計測し，比較を行った。ウェアラブル光トポグラフィの計測部位は前額部（前頭前野領域）であり，計測チャンネルについては 10CH となっているが，本研究ではすべてのチャンネルについて検討を行った。また，神経活動時に酸化ヘモグロビン量が増加することや，前章において酸化ヘモグロビン量で認知症患者および健常高齢者に顕著な差がみられたことから，本研究では酸化ヘモグロビン量についてのみ解析した。

計測時間については，始めに安静 30 秒，統制条件課題（レスト）30 秒，文字流暢性課題（タスク）60 秒，再度統制条件課題（レスト）30 秒の計 150 秒である。なお，文字流暢性課題については「あ」，「し」，「か」の文字を設定し，時間は各 20 秒ずつの計 60 秒とした。本章では 20 秒ごとに頭文字を変えているが，これは課題を途切れることなく遂行するためである。認知症患者では，一つの課題遂行時間が長いと途中で思考をやめてしまう可能性が高くなり，回答，思考が途切れることで発声の影響や課題放棄により，脳血液量の比較が困難になる。また，保険適用で行われている検査についても同様の方法で計測が行われている。そのため，本章ではこの課題遂行時間で計測を行った。統制条件課題については，文字流暢性課題の発声の影響を排除するため，「あ，い，う，え，お」の単純な発声を設定した。

統計学的検討は前章と同様に SPSS 12.0J for Windows を用いた。各群のレストとタスクの平均値の差の検定，認知症患者と健常高齢者にお

ける差の検定、脳血液量と MMSE、課題の相関については、前章と同様な方法で検定した。

これまで脳血液量を指標としたが、脳血液量波形の重心値についても検討を行った。重心値とは全体を通してみた反応のタイミングのことである。本章では文字流暢性課題遂行中における重心値を算出した。重心値については正方向（0 以上）の面積（積分量）が半分になる時点である<sup>(44)</sup>。認知症患者、健常高齢者における重心値の差の検定では student's-t を用いて検定を行った。

### 3.2.2 文字流暢性課題（Letter fluency task）

本章で用いた文字流暢性課題とは、言語流暢性課題の一つであり、ある頭文字からはじまる単語を時間内にできる限り列挙していく課題である。文字流暢性課題は、神経心理学的検査や認知機能検査としても用いられており、有用性が広く使用されている。

認知症の臨床診断に関与する神経心理学的検査について多重ロジスティック回帰分析を用いて検討している河野らによると、語頭音による単語想起の流暢性課題（文字流暢性課題）の低成績が、DSM-III-R で定義されるところの認知症の危険と関連を示したと報告している<sup>(45)</sup>。もの忘れ外来を受診した在宅高齢者に対し、言語流暢性課題を施行し検討した大沢らによると、言語流暢性課題は MMSE などの検査と高い相関を有しており、認知症を見出すために有用であると報告している<sup>(31)</sup>。

また PET や fMRI による研究では、文字流暢性課題については左背外側前頭前野や帯状回が関係しており、カテゴリー流暢性課題は主に側頭葉が関連しているという報告がある<sup>(33)</sup>。このように言語流暢性課題は画像所見での研究も行われている。

## 3.3 結果

### 3.3.1 脳血液量における結果

文字流暢性課題における生成語数を Fig.3-1 に示す。また、文字流暢性課題と MMSE の相関について Fig.3-2 に示す。認知症患者における文字流暢性課題の生成語数は  $6.2 \pm 3.5$ 、健常高齢者は  $13.4 \pm 3.9$  と有意な差

が認められた。文字流暢性課題での生成語数は MMSE のスコアとも正の相関が認められた。次に全チャンネルにおける脳血液量変化を Fig.3-3 から Fig.3-13 に、脳血液量の値を Table 3-1, Table 3-2 に示す。なお、統制条件課題の脳血液量については、カテゴリー流暢性課題の前の平均値を用いた。

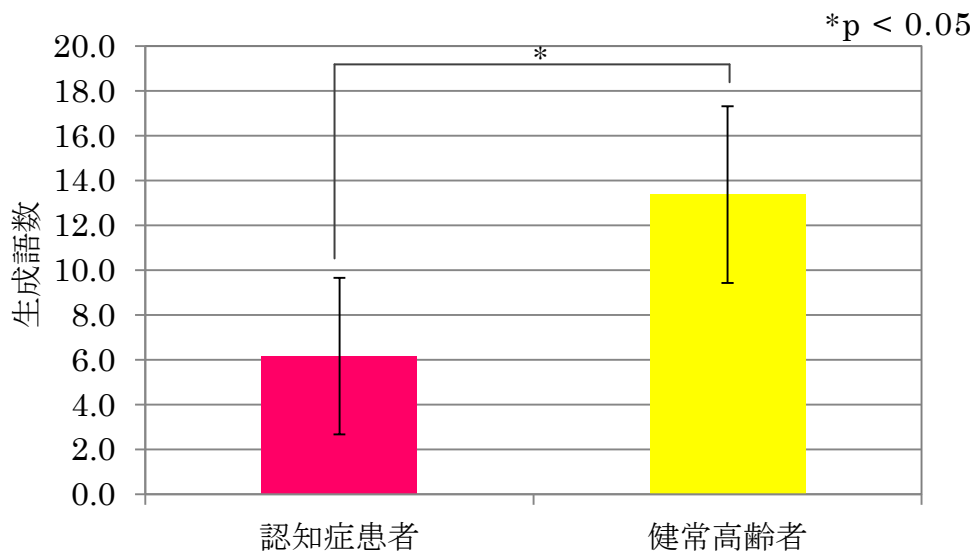


Fig.3-1 各群における文字流暢性課題の正答数の比較

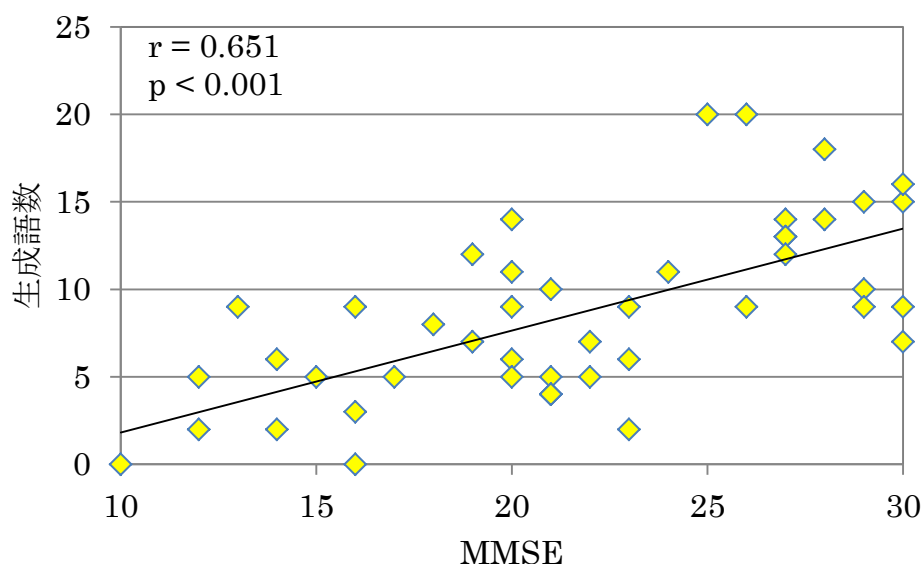


Fig.3-2 MMSE と文字流暢性課題の相関

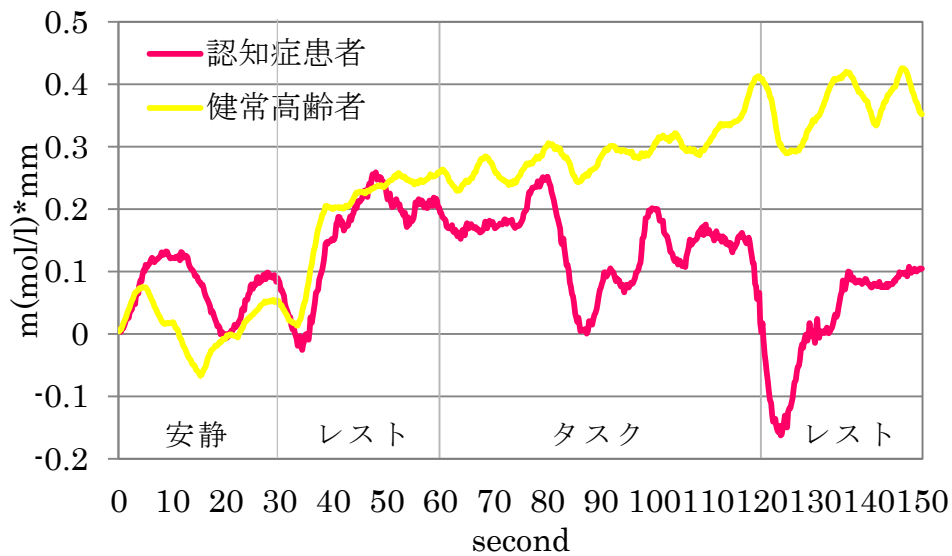


Fig.3-3 CH7 における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

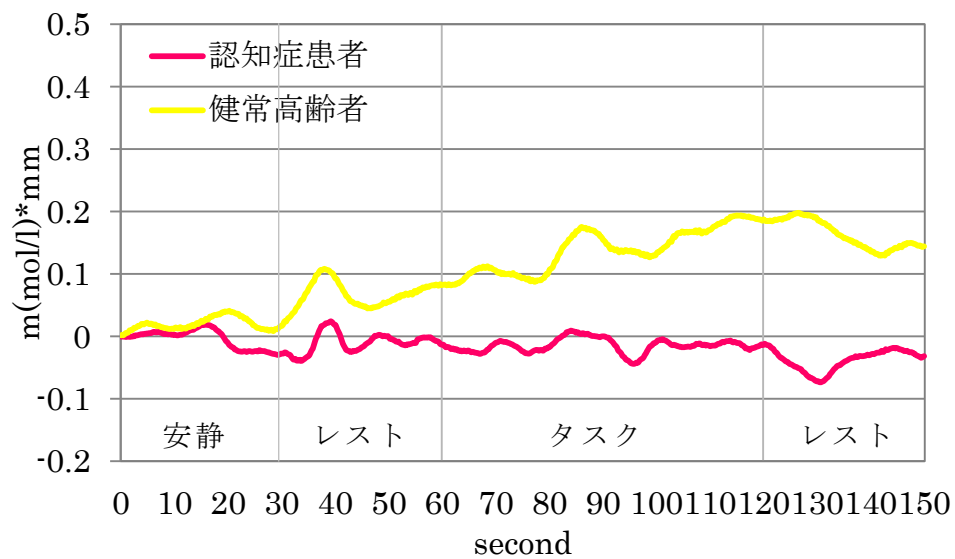


Fig.3-4 CH8 における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

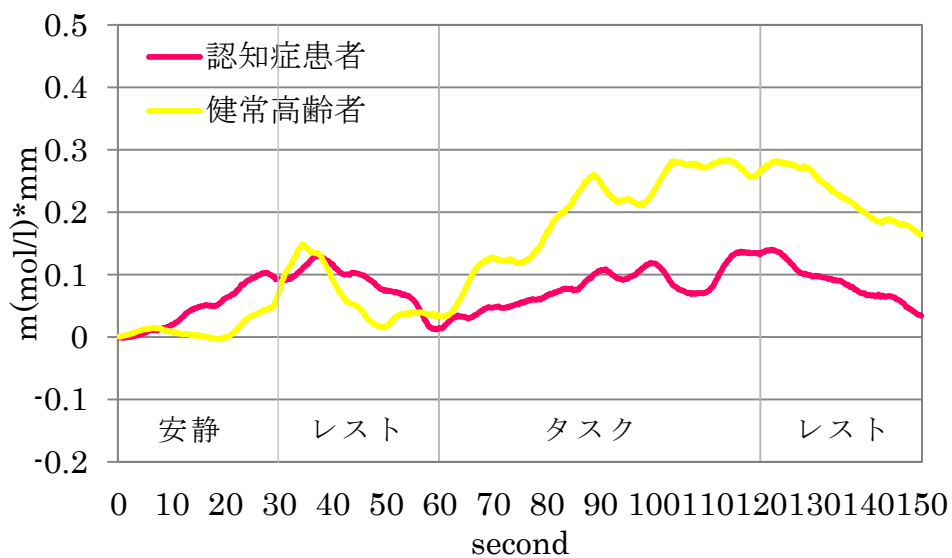


Fig.3-5 CH9における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

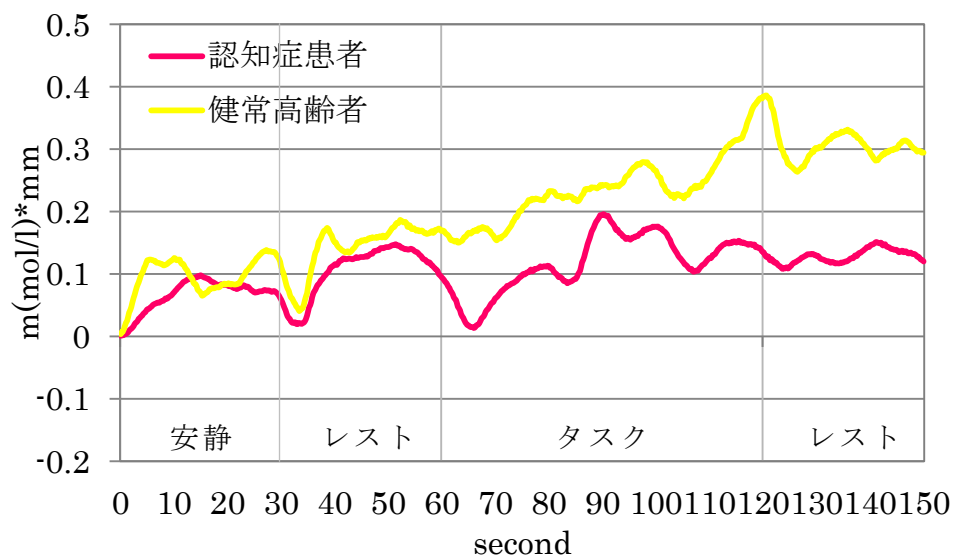


Fig.3-6 CH10における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）



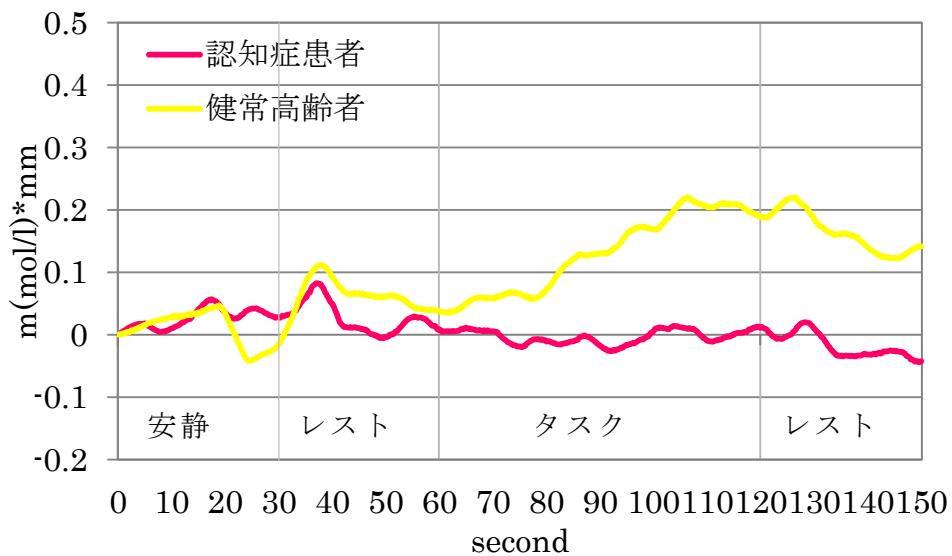


Fig.3-7 CH11 における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

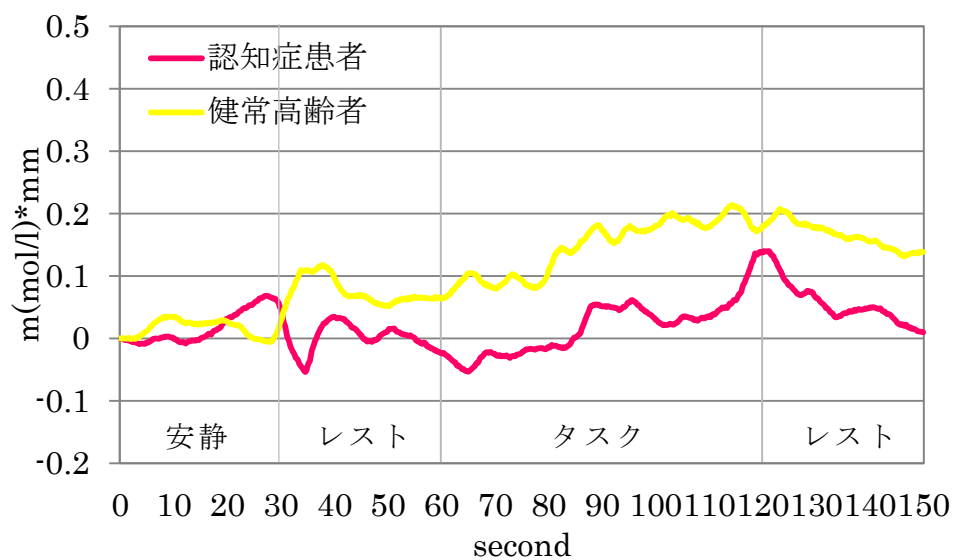


Fig.3-8 CH12 における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

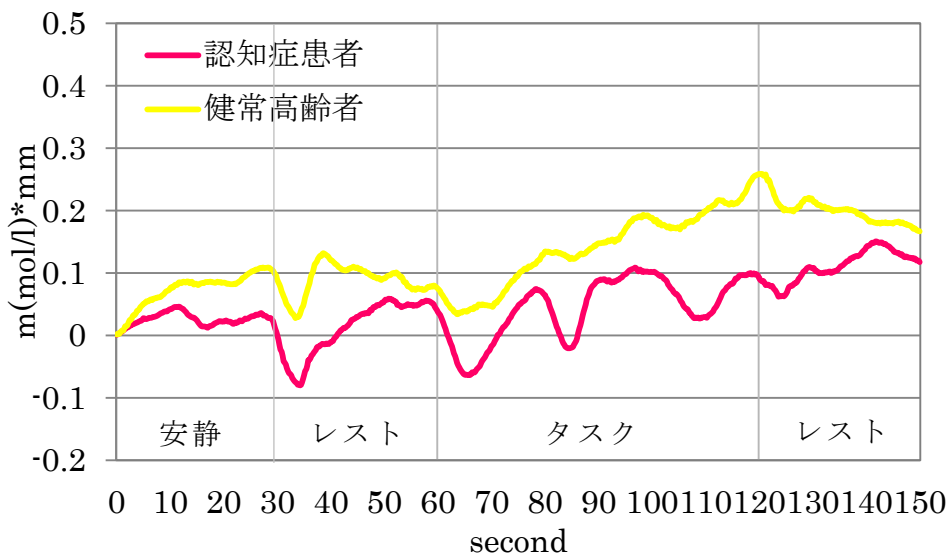


Fig.3-9 CH13 における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

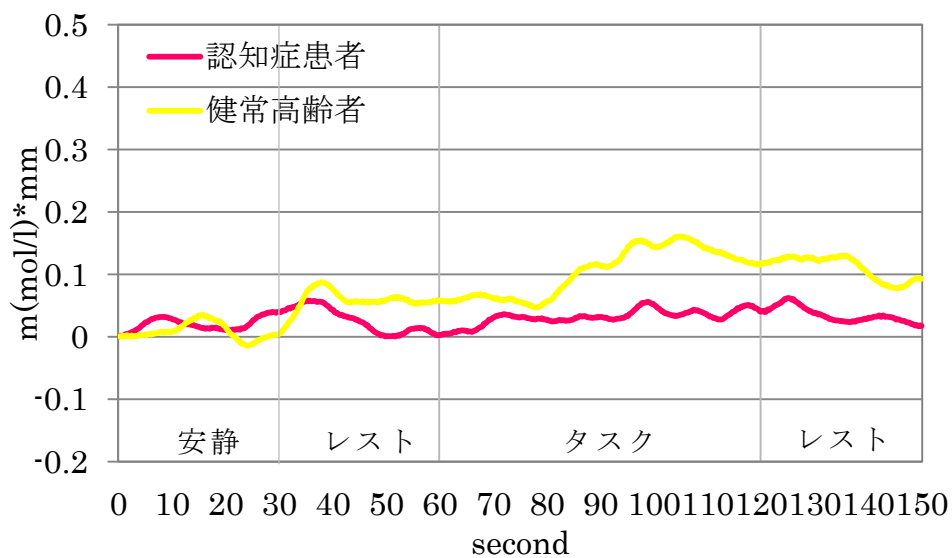


Fig.3-10 CH14 における脳血液量（酸化ヘモグロビン量）

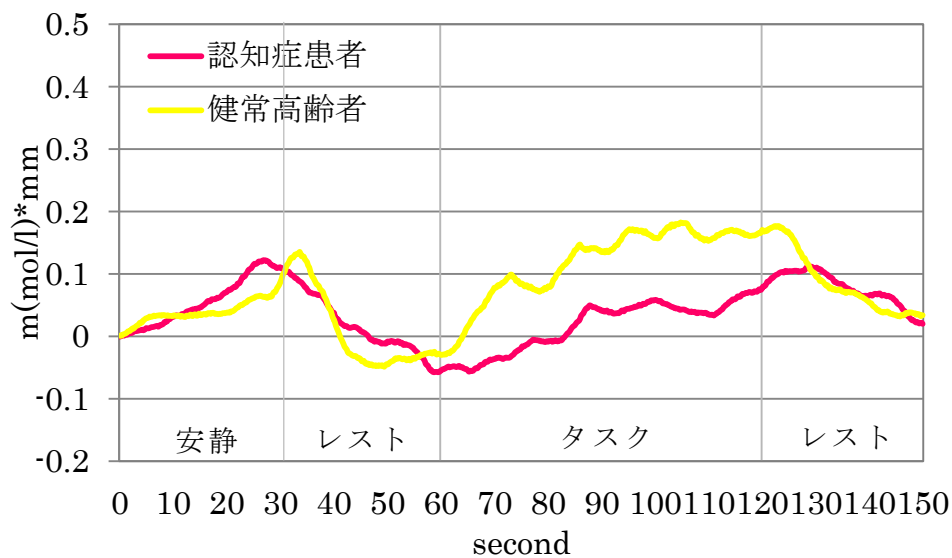


Fig.3-11 CH15 における脳血液量 (酸化ヘモグロビン量)

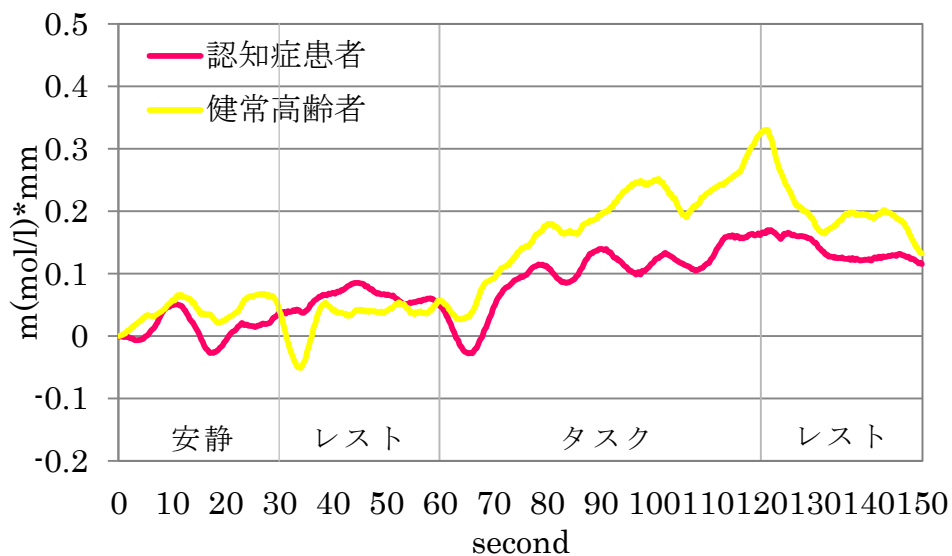


Fig.3-12 CH16 における脳血液量 (酸化ヘモグロビン量)

Table 3-1 認知症患者における脳血液量の値

	統制条件課題 (m(mol/l)*mm)	カテゴリー流暢性課題 (m(mol/l)*mm)
CH7	0.1555±0.3242	0.1433±0.3835
CH8	-0.0099±0.1814	-0.0148±0.2525
CH9	0.0853±0.2385	0.0795±0.2006
CH10	0.1060±0.4573	0.1182±0.4775
CH11	0.0270±0.2198	-0.0031±0.2572
CH12	0.0017±0.2484	0.0185±0.3308
CH13	0.0125±0.3201	0.0449±0.4000
CH14	0.0267±0.2339	0.0318±0.2980
CH15	0.0186±0.2542	0.0166±0.2340
CH16	0.0608±0.2910	0.0985±0.3482

Table 3-2 健常高齢者における脳血液量の値

	統制条件課題 (m(mol/l)*mm)	カテゴリー流暢性課題 (m(mol/l)*mm)
CH7	0.1893±0.3581	0.2906±0.3636
CH8	0.0669±0.1109	0.1386±0.1993
CH9	0.0671±0.3417	0.1995±0.2800
CH10	0.1430±0.2507	0.2348±0.2582*
CH11	0.0614±0.1241	0.1310±0.1569
CH12	0.0753±0.2090	0.1468±0.1985
CH13	0.0888±0.2126	0.1410±0.2358
CH14	0.0632±0.1112	0.1169±0.1398
CH15	0.0108±0.1462	0.1191±0.2111*
CH16	0.0287±0.2284	0.1803±0.2883*

\*p < 0.05

Fig.3-3 より，認知症患者における脳血液量は CH7 では統制条件課題遂行時では増加がみられたが，その他のチャンネルでは変化はみられなかった。統制条件課題遂行時の脳血液量と文字流暢性課題遂行時の脳血液量の差についても，全チャンネルで有意な差は認められなかった。一方，健常高齢者では，全チャンネルにおいて統制条件課題遂行時と文字流暢性課題遂行時において増加がみられており，CH10，CH15，CH16 で有意な増加が認められた。

次に文字流暢性課題における脳血液量の平均値から統制条件課題における脳血液量の平均値を引いた値である変化量について Table 3-3 に示す。また，CH16 における変化量と MMSE の相関関係について Fig.3-13 に，CH16 における変化量と課題生成語数の相関関係について Fig.3-14 に示す。

Table 3-3 認知症患者および健常高齢者の変化量の値

	認知症患者 (m(mol/l)*mm)	健常高齢者 (m(mol/l)*mm)
CH7	-0.0122±0.2932	0.1013±0.2781
CH8	-0.0049±0.1423	0.0717±0.1719
CH9	-0.0058±0.1850	0.1323±0.2818
CH10	0.0123±0.1395	0.0918±0.1489
CH11	-0.0302±0.1342	0.0696±0.1609*
CH12	0.0169±0.2016	0.0715±0.2128
CH13	0.0324±0.2179	0.0522±0.1282
CH14	0.0051±0.1137	0.0537±0.1257
CH15	-0.0020±0.1520	0.1083±0.1594*
CH16	0.0377±0.1735	0.1516±0.1895*

\*p < 0.05

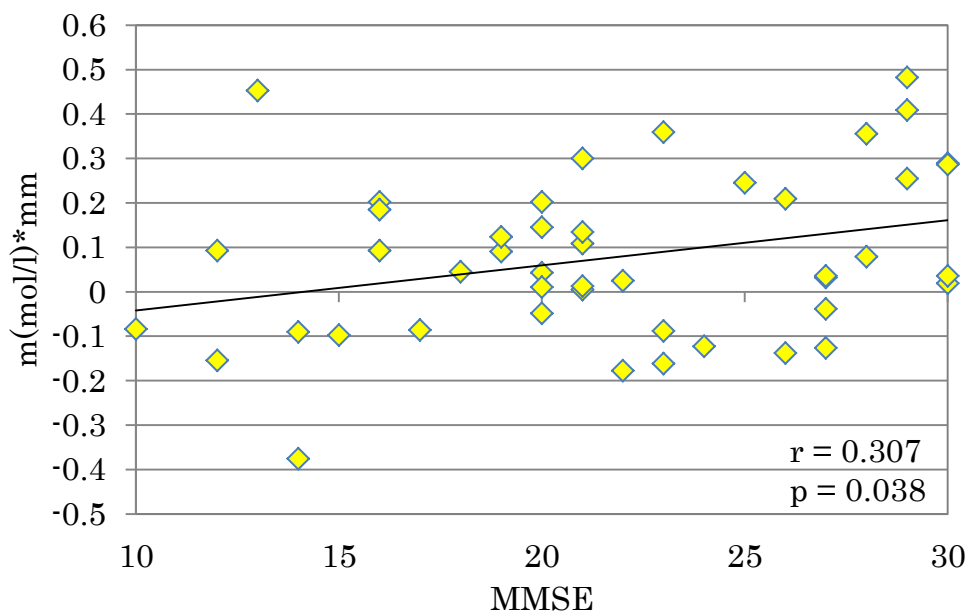


Fig.3-13 CH16 における変化量と MMSE

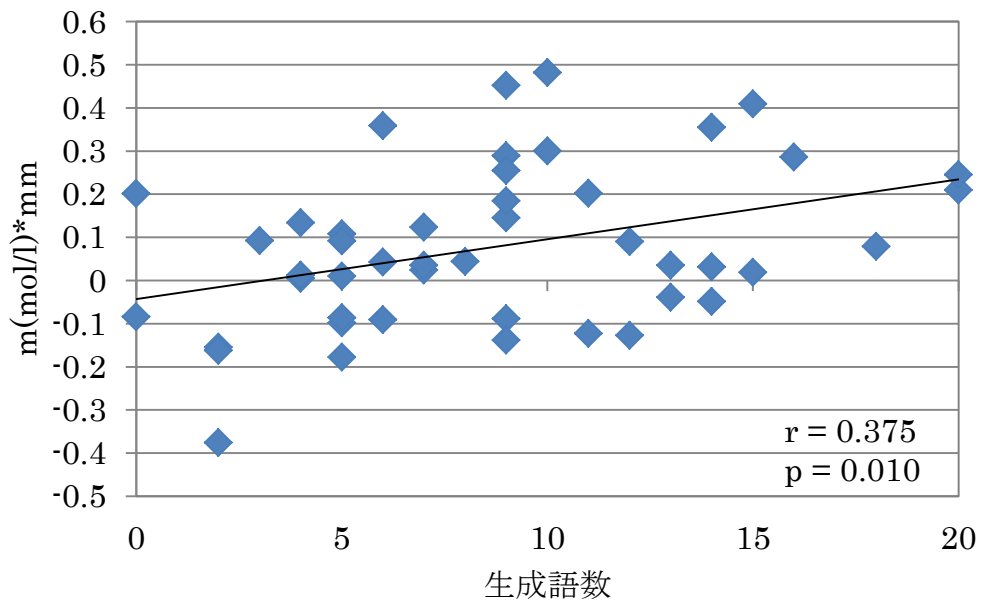


Fig.3-14 CH16 における変化量と課題生成語数

変化量については、全チャンネルにおいて認知症患者よりも健常高齢者のほうが高かった。また CH11 では、認知症患者は $-0.0302 \pm 0.1342$  m(mol/l)\*mm, 健常高齢者は  $0.0696 \pm 0.1609$  m(mol/l)\*mm と有意な差が認められた。また CH15 についても、認知症患者 $-0.0020 \pm 0.1520$  m(mol/l)\*mm, 健常高齢者は  $0.1083 \pm 0.1594$  m(mol/l)\*mm となり, CH16 では、認知症患者  $0.0377 \pm 0.1735$  m(mol/l)\*mm, 健常高齢者は  $0.1516 \pm 0.1895$  m(mol/l)\*mm で, CH15, CH16 とともに認知症患者と健常高齢者の間に有意な差が認められた。CH16 における変化量と MMSE, 課題生成語数の相関関係については、MMSE, 課題生成語数ともに有意な正の相関が認められた。

### 3.3.2 重心値における結果

本章で算出した重心値の差を Fig.3-15, Fig.3-16, Fig.3-17 に示す。また、重心値の平均値を Table 3-4 に示す。

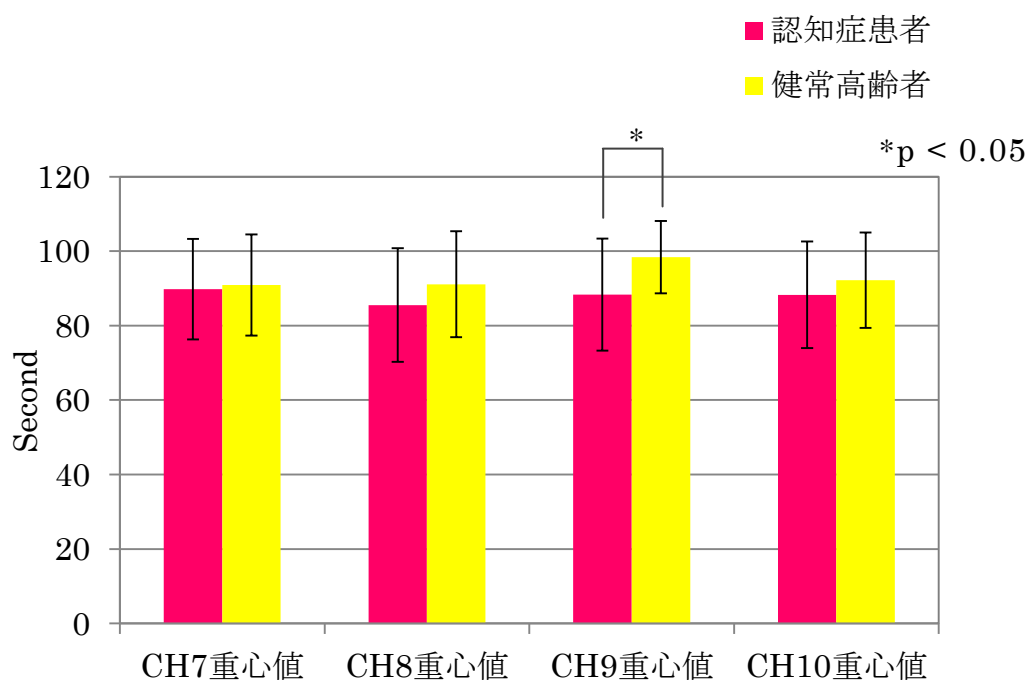


Fig.3-15 脳血液量の重心値



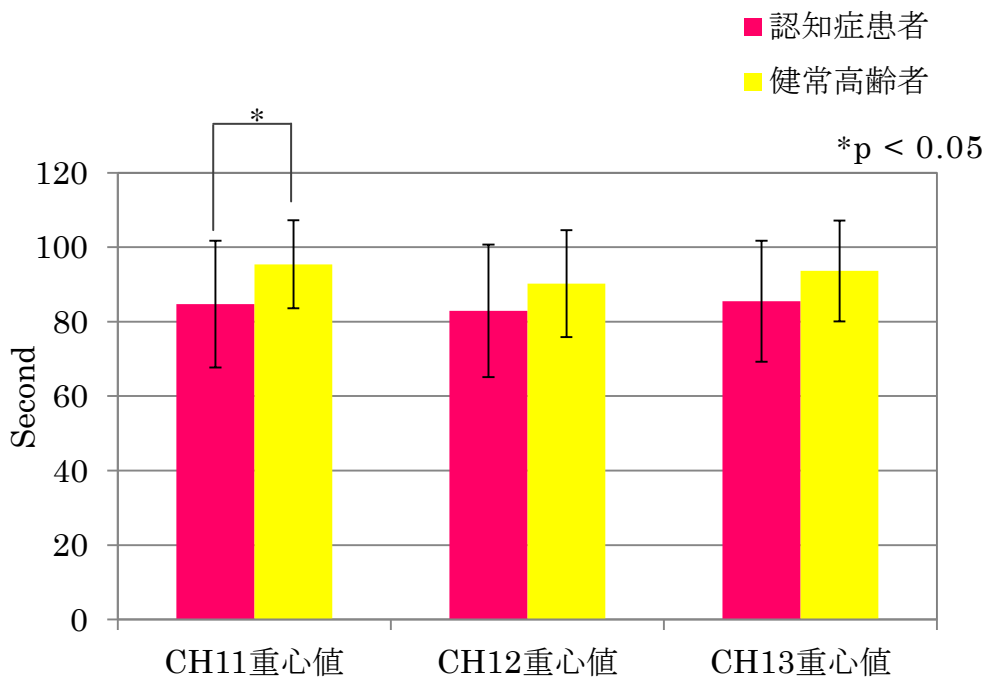


Fig.3-16 脳血液量の重心値

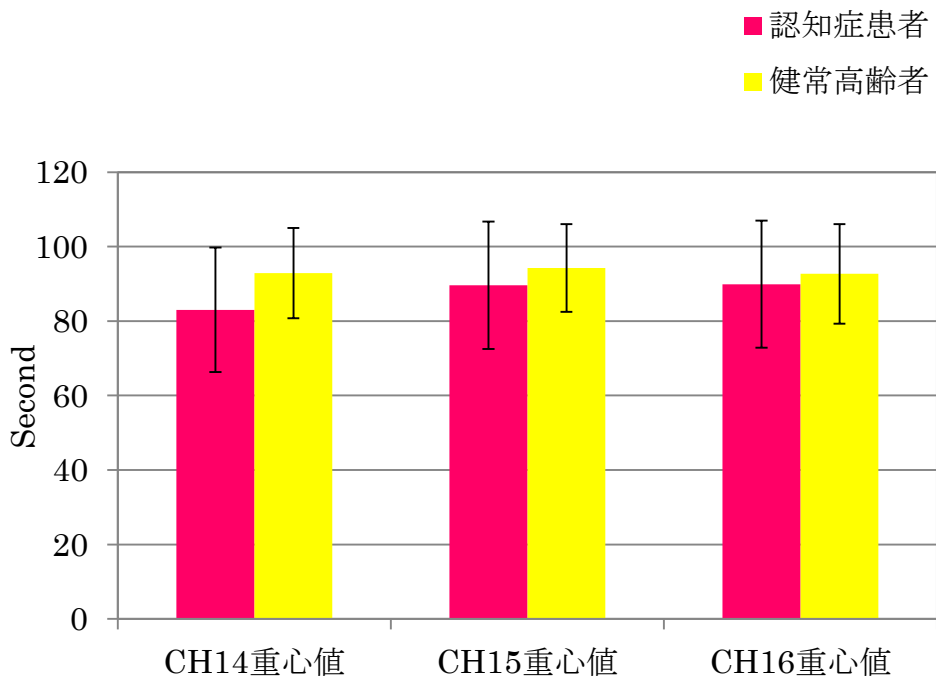


Fig.3-17 脳血液量動態の重心値

Table 3-4 脳血液量動態における重心値

	認知症患者 (second)	健常高齢者 (second)
CH7	89.8±13.5	90.9±13.6
CH8	85.5±15.3	91.1±14.2
CH9	88.3±15.0	98.4±9.7*
CH10	88.3±14.4	92.2±12.8
CH11	84.7±17.0	95.4±11.8*
CH12	82.9±17.8	90.2±14.4
CH13	85.5±16.3	93.6±13.5
CH14	83.0±16.8	92.9±12.1
CH15	89.6±17.1	94.3±11.8
CH16	89.9±17.1	92.7±13.4

\*p < 0.05

脳血液量における重心値は、認知症患者では早い段階にあり、健常高齢者では遅い段階である結果となった。CH9では認知症患者 88.3±15.0 sec、健常高齢者は 98.4±9.7 sec、CH11では認知症患者 84.7±17.0 sec、健常高齢者では 95.4±11.8 sec、CH14では認知症患者 83.0±16.8 sec、健常高齢者 92.9±12.1 sec と有意な差が認められた。

次に、重心値と脳血液量を合わせた指標とするため、重心値と変化量を乗算した値についても検討を行った。算出したチャンネルは、脳血液量の変化量に差が認められた CH11、CH15、CH16 である。その結果を Fig.3-18 に示す。

重心値と脳血液量の変化量を乗算した値では3つのチャンネルすべてに差が認められた。また、脳血液量の増加が顕著であった CH16 と MMSE および課題との相関についても解析した。MMSE との相関を Fig.3-19 に、課題との相関を Fig.3-20 に示す。MMSE、課題ともに CH16 の乗算した値と有意な正の相関が認められた。

\* $p < 0.05$

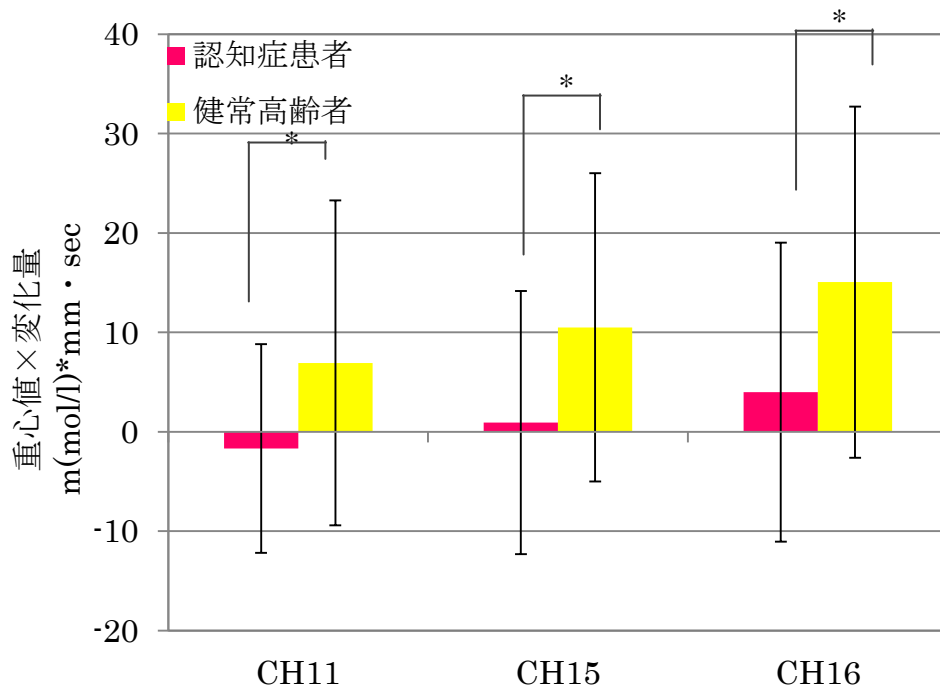


Fig.3-18 重心値と変化量の乗算値 (CH11, CH15, CH16)

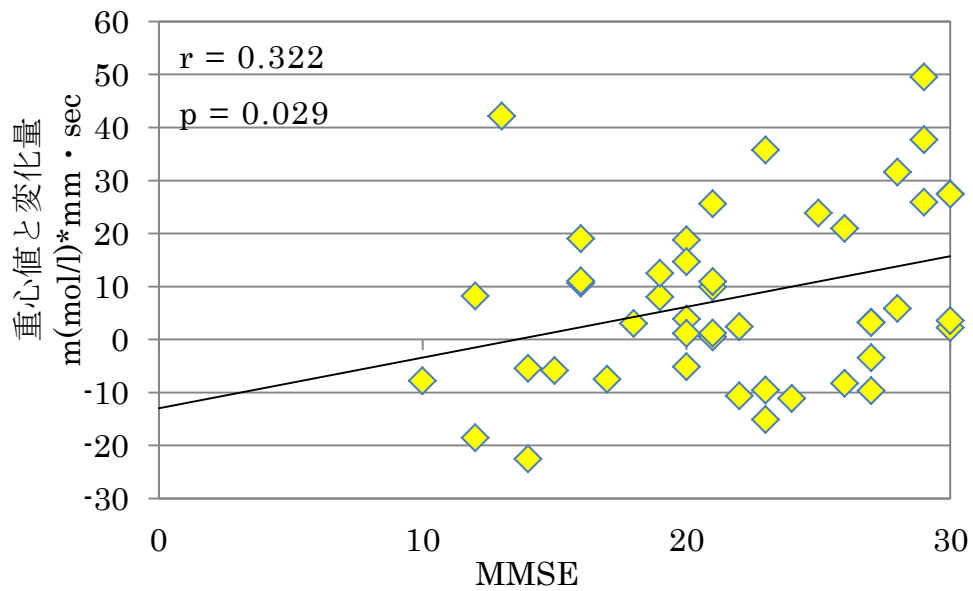


Fig.3-19 乗算値 (CH16) と MMSE

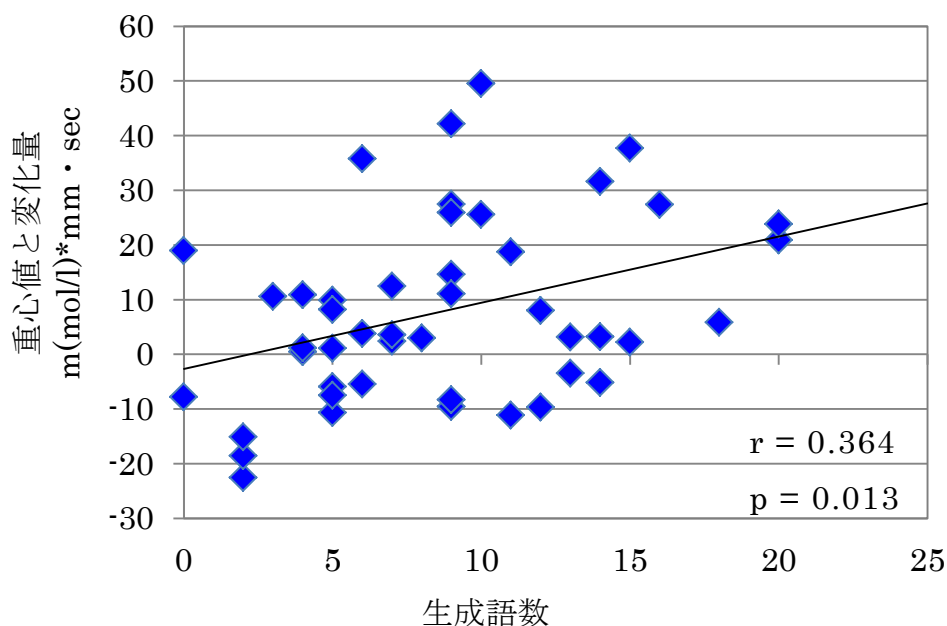


Fig.3-20 乗算値 (CH16) と課題生成語数

### 3.4 考察

本章では認知症患者および健常高齢者を対象に、文字流暢性課題遂行時における酸化ヘモグロビンおよびを計測し、認知症患者および健常高齢者の比較を行うとともに、脳血液量と MMSE、課題との相関関係についても検討した。また、重心値も算出した。

認知症患者における脳血液量は、健常者に比べ増加がみられないことがわかっている。ASL (Arterial Spin Labeling) を用いて認知症患者の脳血流を計測している Schuff らによると、血管性認知症とアルツハイマー型認知症は前頭前野で脳血流の減少がみられ、認知症患者については脳血液量が健常高齢者に比べ減少していると報告している<sup>(46)</sup>。3DSRT (Three-Dimensional Stereotaxic ROI Template) を用いてさまざまな認知症患者の脳血流を計測している Osawa らの研究においても、すべての認知症患者で左前頭葉に低灌流がみられている<sup>(47)</sup>。Arai らの報告でも、アルツハイマー型認知症患者の脳血液量は、健常者に比べ低くなっている<sup>(48)</sup>。本章では保険診療で行われているものと同じ課題で計測を行ったが、これまでと同様に脳血液量に差がみられた。Mummery

らによると、PETを用いて言語流暢性課題を行っており、左前頭葉下部が賦活することを報告している<sup>(49)</sup>。Fallgatterらの研究では、文字流暢性課題における前頭部のヘモグロビン濃度について健常者で認められる左半球優位がアルツハイマー病では失われていると報告している<sup>(50)</sup>。今回の計測結果においても、健常高齢者ではCH10、CH15、CH16に統制条件課題と文字流暢性課題に脳血液量の有意な差が認められていることから、健常高齢者では左側前頭前野領域に賦活があり、本章の結果からも健常高齢者は左半球優位であり、認知症患者では左半球優位が失われているものと考えられる。酸化ヘモグロビンにおいても、カテゴリー流暢性課題については健常高齢者では左右ともに有意な差が認められており、左右差については今後も議論が必要である。

認知症患者と健常高齢者における脳血液量の変化量の差においては、CH11、CH15、CH16で有意な差が認められた。そのため、認知症のスクリーニング、診断補助に応用する場合、文字流暢性課題を用いた計測では、CH16（左前頭前野領域）の比較をするべきである。本研究では、そのCH16における脳血液量の変化量とMMSEおよび文字流暢性課題の生成語数の関連についても検討した。CH16における変化量とMMSEは、相関係数0.307と有意な正の相関があり、変化量と生成語数は相関係数0.357と、文字流暢性課題の生成語数とも有意な正の相関がある。これにより、現段階においても、脳血液量計測は認知症の検査および認知機能の評価に有用である可能性が示唆された。

NIRSを用いた報告では、酸化ヘモグロビン量だけではなく、重心値についても検討されている<sup>(51)</sup>。本章では重心値についても算出し、検討を行った。課題開始前から課題終了後の区間における酸素ヘモグロビン増加の時間軸上の中心位置を重心値とした福田らによると、この重心値が言語流暢性課題60秒区間のうちの44秒より前にあればうつ病、44秒より後ろにあれば双極性障害・統合失調症という基準に基づくと、うつ病の74.6%、双極性障害・統合失調症の85.5%のデータを正しく分類できたと報告している<sup>(43)</sup>。本章における重心値は、健常高齢者に比べ認知症患者では、早い段階にあった。認知症患者では、課題遂行中の脳賦活が全体的に乏しく、課題開始での脳血液量増加が強く影響しているため、早い段階に重心値があるものと考えられる。健常高齢者では、文字

流暢性課題を遂行している間における脳血液量増加が影響しているため、重心値が遅い段階にあると考えられる。重心値についても認知症患者と健常高齢者に差がみられたため、認知症の脳血液量計測においても、重心値の検討は重要であると考えられる。本章ではベースライン補正を行っていないが、重心値についてはベースライン補正が重要となるため、ベースライン補正を行って算出した重心値についても検討すべきである。

本章では、脳血液量に差がみられた CH11, CH15, CH16 について、重心値と脳血液量を合わせた指標とするため、これらを乗算した値を算出し、検討を行った。乗算した値では3つのチャンネルすべてに差がみられ、CH16 では有意な差が認められた。CH16 の乗算した値では、MMSE と文字流暢性課題の生成語数とも有意な正の相関が認められた。近赤外光を用いた認知症患者の脳血液量計測でも、脳血液量の値だけではなく、重心値も指標の一つとして用いる必要があると考えられる。

医療の情報化が進むとともに、臨床検査機器における解析法が非常に重要である。山田らは、もやもや病の病態評価を目的としてインターフェイスソフトウェアを用いて統計学的な脳血流 SPECT 画像の解析を行っており<sup>(52)</sup>、小林らは SPECT の解析ソフトである 3DSRT を用いて、アルツハイマー型認知症の重症度と局所脳血液量の変化を解析している<sup>(53)</sup>。山本らはアルツハイマー病などの認知症患者を対象に、脳波の波形データからトレンド除去ゆらぎ解析によるスケーリング指数  $\alpha$  を算出し、さらに全ての電極の  $\alpha$  値セットを用いたパターン認識による診断応用について報告している<sup>(54)</sup>。このように医療データについては、解析法が非常に重要である。近赤外光を用いた脳血液量計測についても、さまざまな解析法の検討が報告されているが<sup>(55),(56)</sup>、近赤外光を用いた脳血液量計測は、安静時の脳血液量や統制条件課題遂行時の脳血液量（ベースライン）からの課題遂行中における脳血液量の変化量での検討が主流である<sup>(57),(58)</sup>。我々はこれまで、脳血液量の変化のバラツキを排除するため、カテゴリー流暢性課題遂行時の脳血液量と統制条件課題遂行時の脳血液量の差を統制条件課題遂行時で割った値についても解析したが<sup>(59)</sup>、本研究においては、課題遂行時の脳血液量から統制条件課題の脳血液量を引いた値で検討を行った。そのため、今後さらなる解析法の検

討が必要である。

本章では、脳血液量と認知症および認知機能との関連が示唆された。先行研究においては、加齢による慢性的な前頭前野への血流量不足が認知機能の低下やアルツハイマー病の発症等の誘因である可能性が示唆されており、急性の脳血流量減少と認知機能の低下との直接的な因果関係も明らかにされている<sup>(60)</sup>。そのため、脳血液量計測を行い、早期に脳血液量の低下を検出することで、認知症の早期発見にも寄与できる可能性がある。今後、横断的に脳血液量計測を行い、脳血液量低下と認知機能低下および認知症の発症との関連について解明する必要があると考えられる。また、ここまで言語流暢性課題を用いて計測したが、言語流暢性課題は言語野を司る課題であり、主の左脳優位の課題となっているため、右脳を賦活させる課題についても検討する必要がある。

### 3.5 まとめ

本章では認知症患者および健常高齢者を対象に、文字流暢性課題遂行時における酸化ヘモグロビンを計測し、脳血液量と MMSE および文字流暢性課題との関連について検討し、脳血液量動態の重心値についても解析し以下の結果を得た。

- 1) 文字流暢性課題遂行中における酸化ヘモグロビンの変化量については、左側前頭前野領域において認知症患者と健常高齢者に有意な差が認められた。
- 2) 文字流暢性課題における脳血液量の平均値から統制条件課題における脳血液量の平均値を引いた変化量について、CH16 の変化量と MMSE および文字流暢性課題の生成語数に有意な正の相関が認められた。
- 3) 重心値は認知症患者と健常高齢者に有意な差が認められた。重心値は、認知症患者では早い段階にあり、健常高齢者では認知症患者に比べ遅い段階にあった。そのため、認知症患者を対象とした脳血液量計測は、脳血液量だけでなく、重心値も指標とするべきであると考えられた。

## 第4章 ストループ課題における健常高齢者および認知症患者の脳血液量比較

### 4.1 背景と目的

前章で述べたように、近赤外光計測は精神疾患患者だけではなく、高齢者や認知症患者を対象とした研究でも行われている。加藤らは機能的近赤外分光法に着目し、認知課題テスト実施中の高齢者の脳血液量データを用いてコンピューティングによる認知症スクリーニングの支援ツールを開発している<sup>(61)</sup>。このように近赤外光計測は高齢者や認知症患者への使用も検討されている。

近赤外光を用いた脳血液量に関する研究は言語流暢性課題を用いた報告が多い。Araiらは認知症患者と軽度認知症患者における言語流暢性課題中の脳内ヘモグロビン量を計測している<sup>(48)</sup>。前章までは言語流暢性課題遂行時の脳血液量について述べているが、言語流暢性課題は言語優位である左半球を司る課題であるため、右半球が賦活する認知機能検査についても検討する必要がある。

本章ではストループ課題遂行時の脳血液量を計測した。ストループ課題とは言語情報や感覚情報など2つ以上の異なる情報が入力される際に起こる矛盾葛藤を利用した課題であり、ストループ課題は前頭前野機能検査としても利用されている。ストループ課題のような複雑な認知課題は、前頭部を中心に脳の複数の部位が関連して活動していることが報告されているが<sup>(62)</sup>、認知症患者におけるストループ課題遂行中の脳血液量計測についての研究報告は少ない。本章では頭部近赤外光計測装置（HOT121B）を用いて、認知症患者、健常高齢者、健常若年者についてストループ課題および課題遂行中における脳血液量の比較検討を行った。なお、ストループ課題では紙を用いたため、被験者に対して計測負荷が大きくならないよう、簡易的な装置であるHOT121Bを用いた。



## 4.2 本研究の対象および方法

本研究の対象は認知症患者 43 名(男性 7 名, 女性 36 名, 年齢  $82.7 \pm 6.6$  歳, MMSE 1-23), 健常高齢者 15 名(男性 2 名, 女性 13 名, 年齢  $80.7 \pm 4.7$  歳, MMSE 24-30), 健常若年者 19 名(男性 12 名, 女性 7 名, 年齢  $21.5 \pm 0.7$  歳)とした。なお, 脳梗塞やアルツハイマー型認知症を含む脳疾患, 高血圧および糖尿病の既往歴がなく, 物忘れの訴えのない高齢者を健常高齢者とした。倫理的配慮として, 全ての対象者もしくはその代託者に対して, 研究の承諾を得た。また, 高崎健康福祉大学研究倫理委員会および NTT コミュニケーション科学基礎研究所研究倫理委員会の承認を得た。本章で使用した装置は 2 章の計測で用いた HOT121B であり, 計測部位は前頭前野領域 (Fp1, Fp2) である。脳血液量の値についても 2 章と同様な方法で比較を行った。統計学的検討は SPSS 12.0J for Windows を用いており, 有意水準は 5%とした。課題における平均値の差の検定については paired-t 検定を行った。また, 3 群における平均値の差の検定には一元配置分散分析を行い, 多重比較補正として Bonferroni の方法を用いた。相関関係についてはピアソンの積率相関分析を行った。

本章のストループ課題は色と文字の意味が不一致な課題に対して色の命名反応がなされるとき, 回答する反応が困難であるという葛藤現象を用いた課題である。赤青緑の色漢字に不一致の色をつけた紙を見せ, インクの色を回答させるものをストループ課題とし, 課題の正答数, 誤答率についても比較した。ストループ課題における統制条件課題としてはカラーカード課題とし, カラーカード課題は□マークの色名を回答させるものとした。本研究で用いたカラーカード課題用紙, ストループ課題用紙を Fig.4-1, Fig.4-2 に示す。計測は 0 秒から 30 秒を安静状態, 30 秒から 60 秒は統制条件課題であるカラーカード課題, 60 秒から 90 秒をストループ課題, 90 秒から 120 秒まで再度カラーカード課題を設定した。カラーカード課題遂行時における脳血液量の値は 1 回目の課題遂行時の値を用いた。

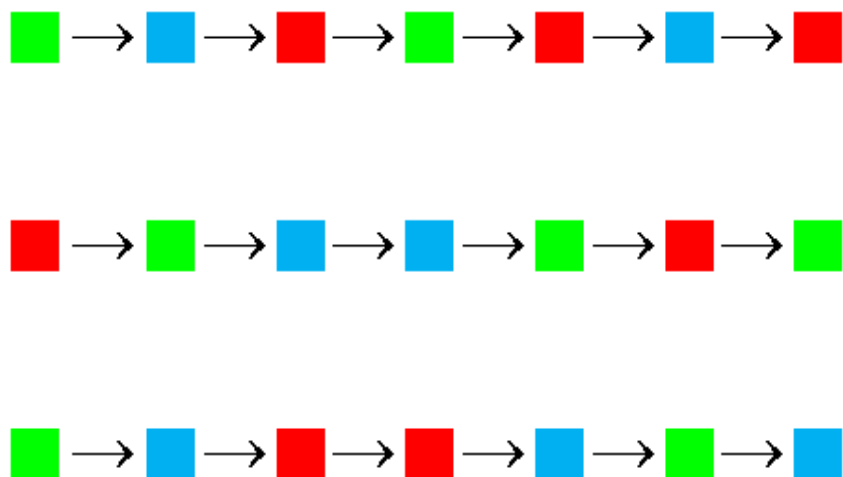


Fig.4-1 カラーカード課題

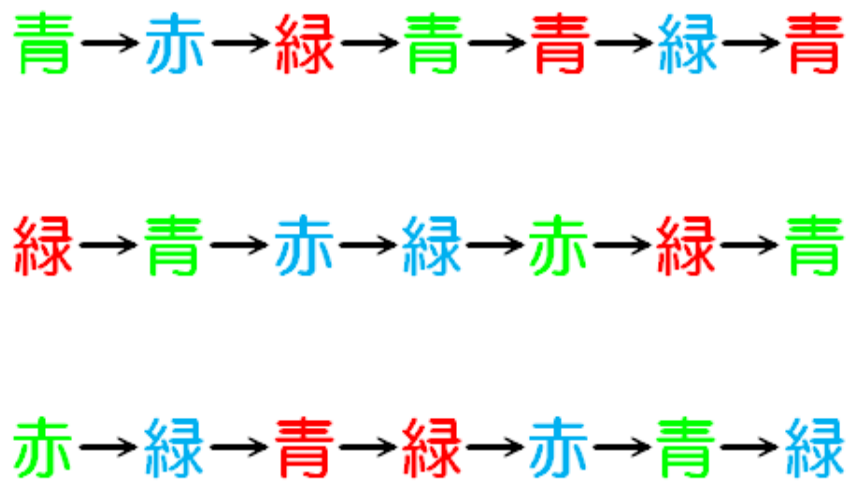


Fig.4-2 ストループ課題

### 4.3 結果

認知症患者，健常高齢者，健常若年者におけるスト룹課題の正答数について Table 4-1，Fig.4-3 に示す。また，スト룹課題の誤答率について Table 4-2，Fig.4-4 に示す。

Table 4-1 スト룹課題の正答数

	認知症患者	健常高齢者	健常若年者
生成語数 (平均)	2.9±2.9	8.4±6.0	30.2±6.3

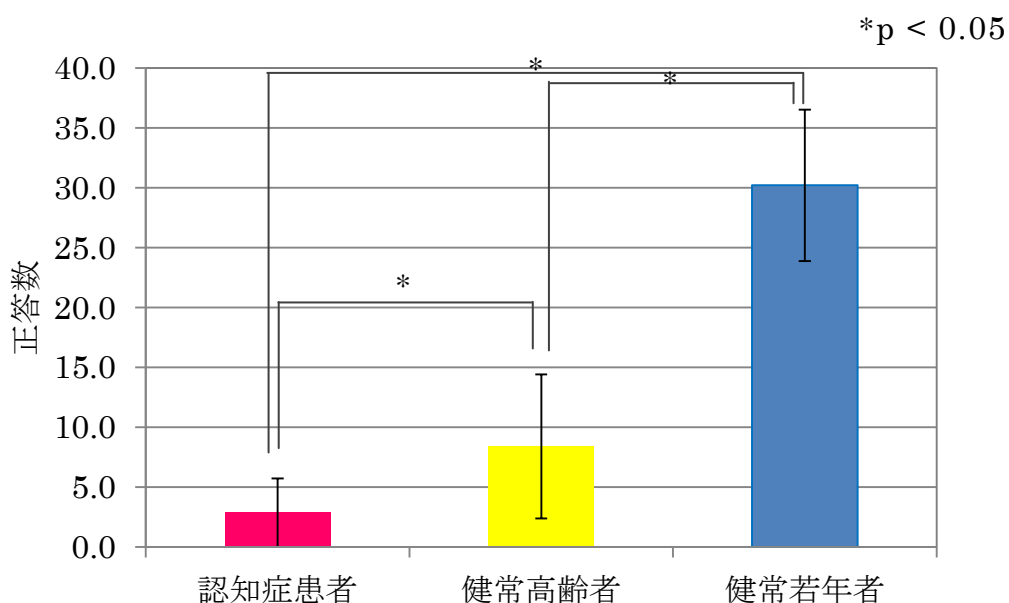


Fig.4-3 各群におけるスト룹課題の正答数の比較

Table 4-2 スト룹課題の誤答率

	認知症患者	健常高齢者	健常若年者
生成語数 (平均)	56.6±34.9 (%)	28.7±42.8 (%)	0.2±0.7 (%)

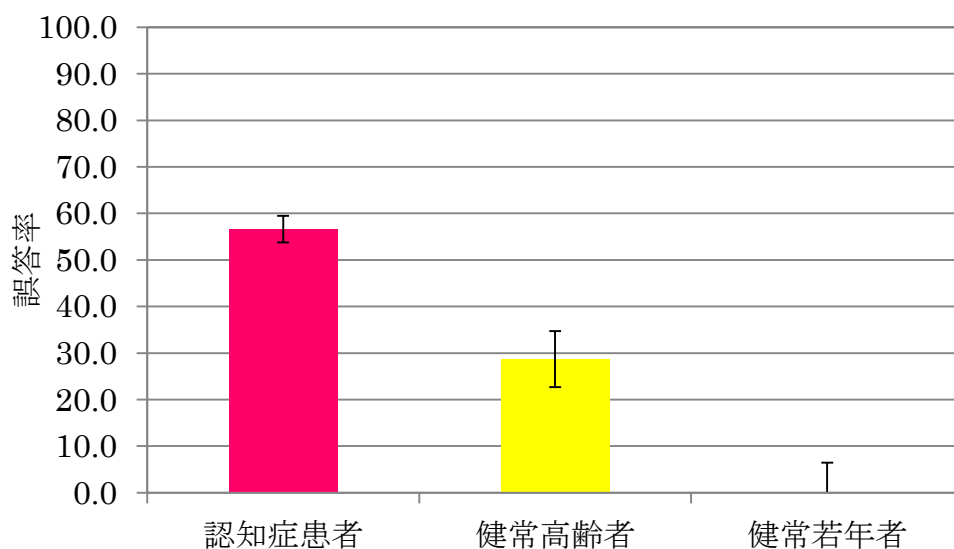


Fig.4-4 各群におけるストロープ課題の誤答率の比較

ストロープ課題の正答数は認知症患者  $2.9 \pm 2.9$ ，健常高齢者  $8.4 \pm 6.0$ ，健常若年者  $30.2 \pm 6.3$  であり，それぞれの群間に有意な差が認められた。誤答率についても，認知症患者が 56.6% と一番高く，健常若年者が 0.2% と最も低かった。

また，ストロープ課題の正答数と MMSE の相関について Fig.4-5 に示す。認知症患者と健常高齢者におけるストロープ課題の正答数と MMSE には有意な相関が認められた ( $r=0.601$ ,  $p<0.05$ )。次に安静，カラーカード課題，ストロープ課題における脳血液量の値を Table 4-3 に示す。また，認知症患者，健常高齢者，健常若年者の Fp1 における脳血液量の推移を Fig.4-6，Fp2 における脳血液量の推移を Fig.4-7 に示す。

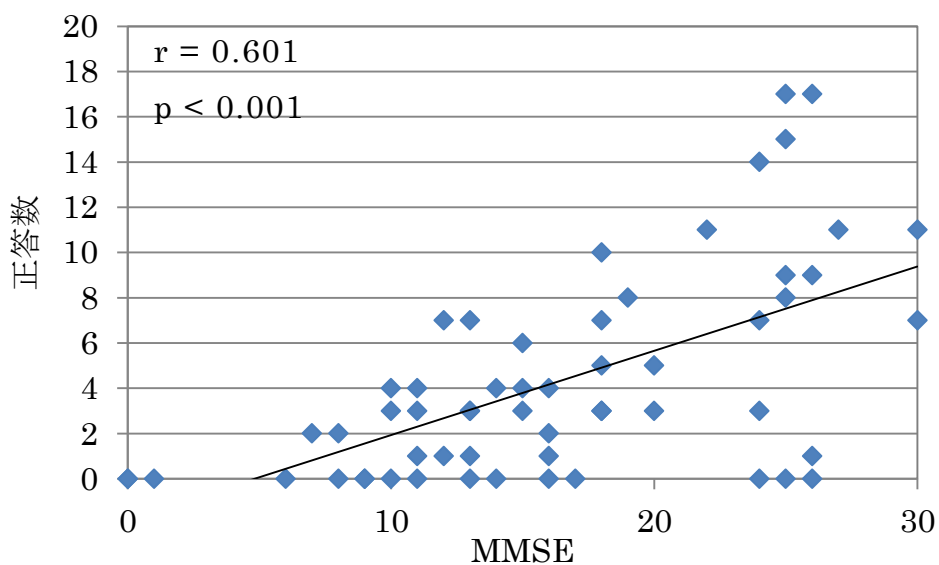


Fig.4-5 スト룹課題の正答数と MMSE

Table 4-3 脳血液量の値

	Rest condition	Color card task	Stroop task
認知症患者 (Fp1)	0.0649 ±0.2007	0.0622 ±0.2673	0.0413 ±0.2444
認知症患者 (Fp2)	0.0131 ±0.1502	0.0653 ±0.2779	0.0624 ±0.2539
健常高齢者 (Fp1)	-0.0020 ±0.0889	0.0885 ±0.2549	0.1771 ±0.2846
健常高齢者 (Fp2)	0.0058 ±0.0797	0.0957 ±0.2892	0.0981 ±0.2432
健常若年者 (Fp1)	-0.0011 ±0.1910	0.1568 ±0.3489	0.1492 ±0.3877
健常若年者 (Fp2)	0.0287 ±0.1047	0.1880 ±0.2232	0.1685 ±0.2261

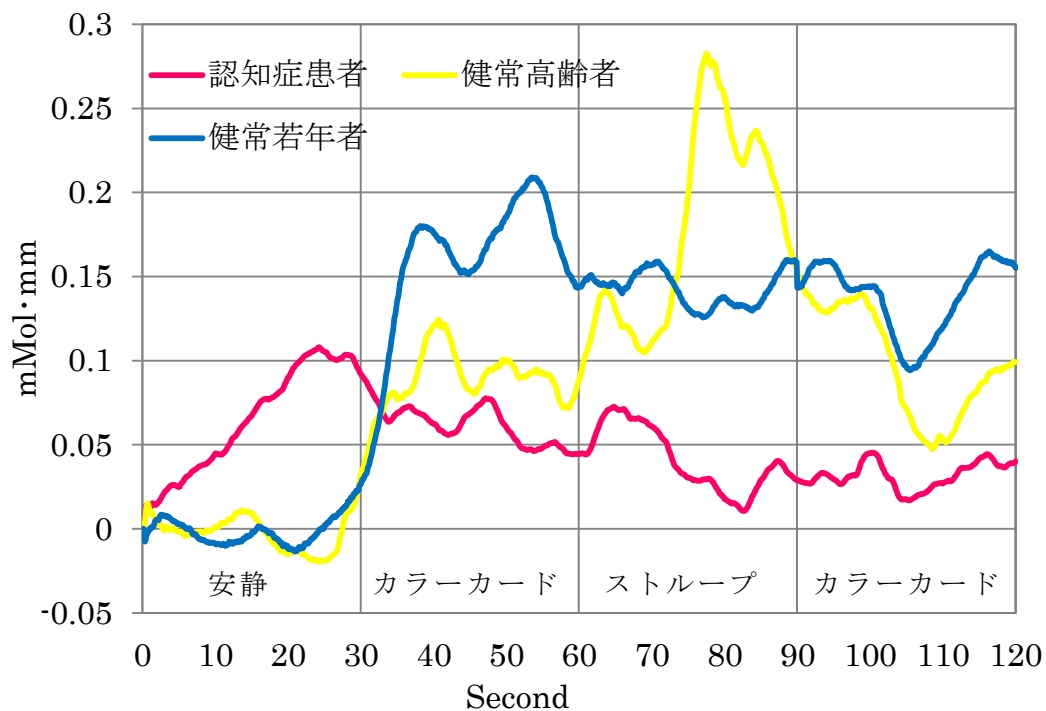


Fig.4-6 Fp1 における脳血液量の推移

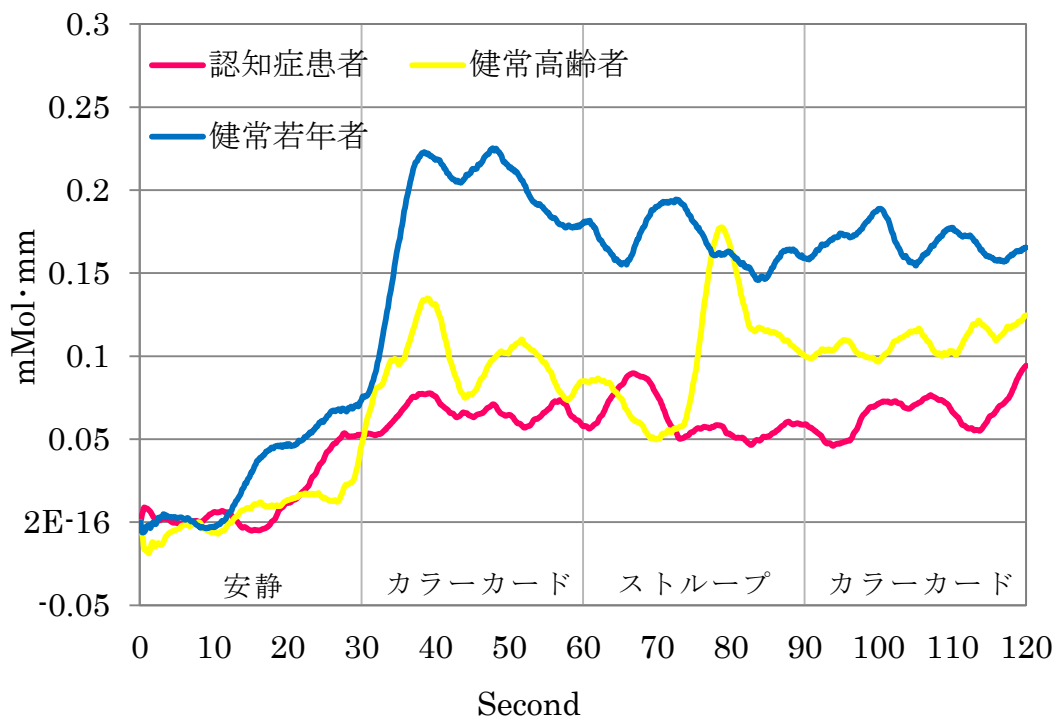


Fig.4-7 Fp2 における脳血液量の推移

Table 4-3 より，認知症患者における Fp1, Fp2 の脳血液量ともに安静時，カラーカード課題遂行時，ストループ課題遂行時の間に有意な差は認められなかった。健常高齢者における Fp1 の脳血液量は，安静時とストループ課題遂行時に有意な差が認められた。Fp2 においては安静時，カラーカード課題遂行時，ストループ課題遂行時の間に有意な差は認められなかった。健常若年者における Fp1 の脳血液量では安静時とカラーカード課題遂行時，ストループ課題遂行時に有意な差が認められた。Fp2 においても安静時とカラーカード課題遂行時，ストループ課題遂行時に有意な差が認められた。

次に，脳血液量の変化量について Table 4-4 示す。また，Fp1 におけるカラーカード課題遂行時の脳血液量から安静時の脳血液量を引いた値について Fig.4-8 に，Fp1 におけるストループ課題遂行時の脳血液量から安静時の脳血液量を引いた値を Fig.4-9 に，ストループ課題遂行時の脳血液量からカラーカード課題遂行時の脳血液量を引いた値について Fig.4-10 に示す。なお，ストループ課題遂行時の脳血液量から安静時の脳血液量を引いた値を脳血液量変化とした。カラーカード課題遂行時の脳血液量から安静時の脳血液量を引いた値については，認知症患者と健常若年者において有意な差が認められた。脳血液量変化については，認知症患者は  $-0.0236 \pm 0.2072$  mMol $\cdot$ mm，健常高齢者は  $0.1791 \pm 0.2966$  mMol $\cdot$ mm，健常若年者は  $0.1440 \pm 0.2672$  mMol $\cdot$ mm であり，認知症患者と健常高齢者，健常若年者の間に有意な差が認められた。

ストループ課題遂行時の脳血液量からカラーカード課題遂行時の脳血液量を引いた値について Fig.4-10 に示す。ストループ課題遂行時の脳血液量からカラーカード課題遂行時の脳血液量を引いた値では認知症患者と健常高齢者に有意な差が認められたが，認知症患者と健常若年者では有意な差は認められなかった。

Table 4-4 脳血液量の変化量

	認知症患者	健常高齢者	健常若年者
ストロープ-安静 (Fp1)	-0.0236 ±0.2072	0.1791 ±0.2966	0.1440 ±0.2672
ストロープ-安静 (Fp2)	0.0493 ±0.2245	0.0923 ±0.2223	0.1398 ±0.2130
カラーカード-安静 (Fp1)	-0.0027 ±0.1850	0.0906 ±0.2607	0.1579 ±0.2450
カラーカード-安静 (Fp2)	0.0522 ±0.1990	0.0899 ±0.2602	0.1593 ±0.1850
ストロープ-カラーカード (Fp1)	-0.0209 ±0.1300	0.0885 ±0.1632	-0.0139 ±0.1225
ストロープ-カラーカード (Fp2)	-0.0029 ±0.1271	0.0024 ±0.1117	-0.0195 ±0.1765

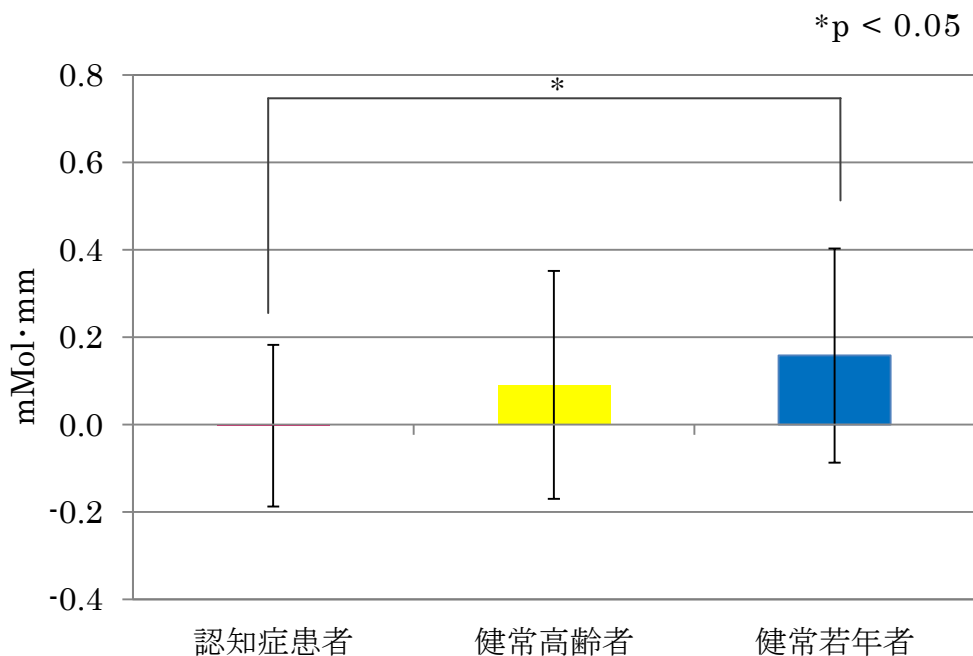


Fig.4-8 Fp1 における安静時とカラーカード課題遂行時の脳血液量の比較



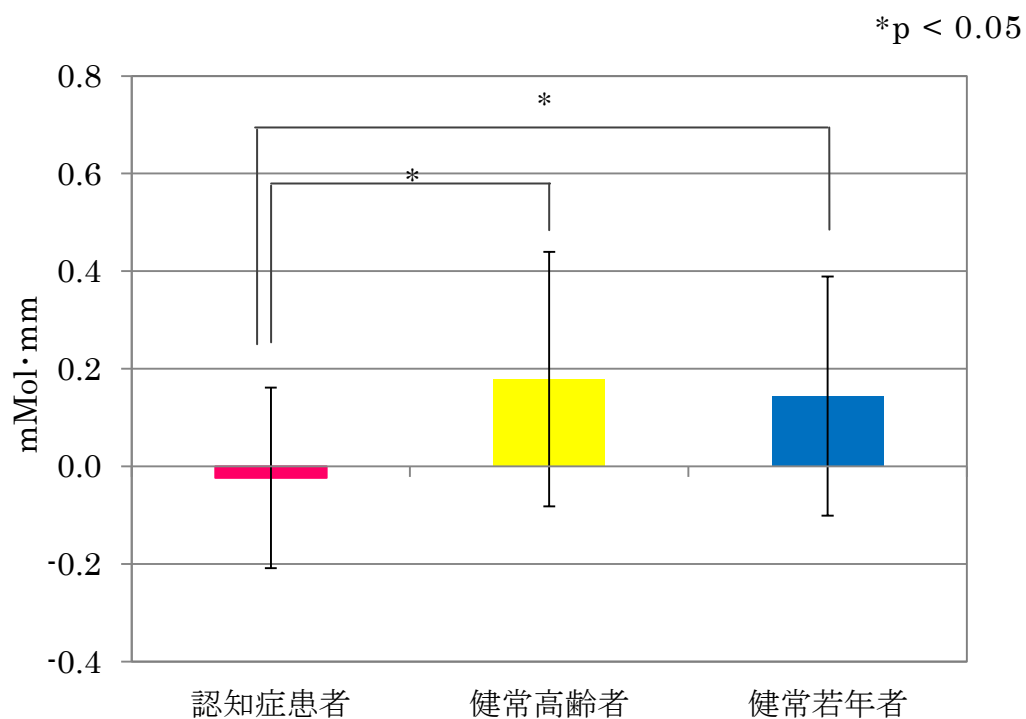


Fig.4-9 Fp1 における安静時とストロープ課題遂行時の脳血液量変化の比較

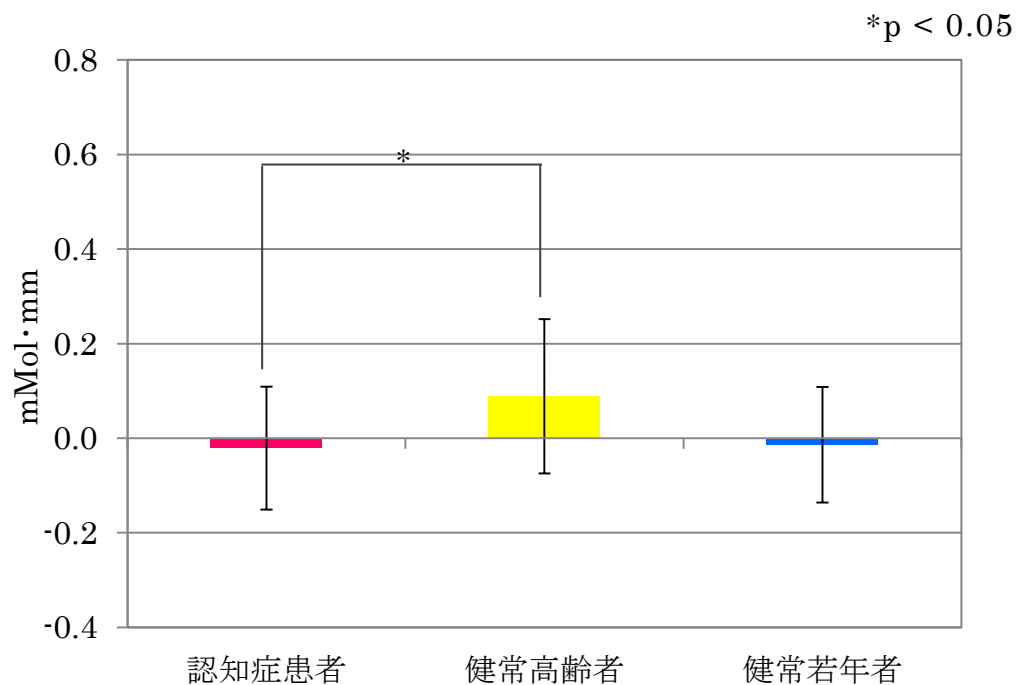


Fig.4-10 Fp1 におけるカラーカード課題遂行時とストロープ課題遂行時の脳血液量変化の比較

## 4.4 考察

本章では頭部近赤外光計測装置を用いて、認知症患者、健常高齢者、健常若年者におけるストループ課題遂行中の脳血液量を計測し、脳血液量とストループ課題の正答数について比較検討した。

本来のストループ課題は被験者の実行機能の違いによって反応潜時が異なることを利用することで、前頭前野の機能検査として使用している<sup>(62)</sup>。また、認知機能スクリーニング検査としてのストループ課題の有用性を検討している永原らは、ストループ課題の反応時間とエラー数について調査を行っている<sup>(63)</sup>。本研究において認知症患者、健常高齢者、健常若年者のストループ課題正答数にそれぞれ有意な差が認められ、ストループ課題正答数とMMSEに有意な正の相関が認められたことから、ストループ課題の正答数はストループ検査の評価指標の一つとして使用できる可能性が示唆された。そのため認知症検査としてストループ課題を検討する際は、反応時間、エラー数に加え、課題の正答数の項目についても評価するべきであると考えられる。

ストループ課題遂行時の脳血液量については健常高齢者におけるFp1、健常若年者のFp1、Fp2において安静時とストループ課題遂行時に有意な差が認められた。健常若年者のストループ課題遂行時における脳血液量変化と課題成績の関係について検討を行っている福原らは、ストループ課題のような複雑な認知課題は、前頭部や右側頭部などの複数の部位が関連して活動していることを示唆している<sup>(62)</sup>。本研究においても健常若年者の脳血液量は安静時に比べ有意に増加しているため、同様の結果が得られたものと考えられる。

また、2章の結果では、カテゴリー流暢性課題遂行時における脳血液量は健常若年者のFp1で増加が認められ、認知症患者では有意な増加は認められなかった。本研究の結果においても健常高齢者、健常若年者では有意な増加が認められ、認知症患者については有意な増加が認められなかったことから、ストループ課題は言語流暢性課題であるカテゴリー流暢性課題と同じく前頭前野賦活課題であることが示唆された。さらに、Fp1における脳血液量変化について、認知症患者と健常高齢者、健常若年者に有意な差が認められたことから、Fp1における脳血液量変化は加

齢の影響を受けることなく、認知症と健常高齢者を判別できる可能性が示唆された。

本章ではストループ課題のみではなく、カラーカード課題遂行時における脳血液量についても変化がみられており、特に健常若年者ではストループ課題と同程度の増加がみられている。しりとり課題における酸化ヘモグロビンの変動について検討を行っている近藤らによると、課題の難易度が上がると脳の血液量は増大し、課題の難易度が下がると脳血液量の増加が起こらないと報告している<sup>(64)</sup>。Fig.4-3 より、健常若年者においてはストループ課題の正答数が高いため難易度が低い課題であることがわかる。そのため、カラーカード課題とストループ課題の脳血液量に差がみられなかったものと考えられる。健常高齢者では、健常若年者に比べ課題遂行能力が低下しているため、難易度が高く、ストループ課題の正答数が低くなったと考えられる。しかし、カラーカードについては難易度が低いことから、カラーカード課題遂行時に比べストループ課題遂行時の脳血液量は増加がみられたものと考えられる。また、ストループ課題時の脳血液量からカラーカード課題時の脳血液量を引いた値では、健常若年者と認知症患者には差がみられなかった。これはストループ課題で負荷がかかる注意分割の責任部位が **Fp1**, **Fp2** ではないためであると考えられる。ストループ課題とカラーカード課題の脳血液量を比較は、多チャンネルの装置を用いる必要があると考えられる。安静時からの脳血液量の増加に健常高齢者と健常若年者で差がみられるのは、認知機能低下による脳賦活の減少が影響したと考えられる。fMRIを用いてストループ課題遂行中の賦活を検討した Langenecker らの報告においても、若年者ではストループ課題遂行時の有意な賦活は認められなかったが、文字と色が一致している課題では、高齢者よりも健常者のほうが賦活していたことを示している<sup>(65)</sup>。また、Fig.4-9 よりカラーカード課題の脳血液量では認知症患者と健常高齢者に有意な差が認められなかったことから、近赤外光を用いた脳血液量計測での認知症の評価には、カラーカード課題ではなく、ストループ課題を用いるべきであると考えられる。**Fp2** における脳血液量については、健常高齢者ではカラーカード課題遂行時に比べ、ストループ課題遂行時は有意な差はみられていないが、増加傾向であることがわかる。先述したようにストルー

プテストのような複雑な認知課題においては、前頭部を中心に脳の複数の部位が関連して活動していることを示唆している<sup>(42)</sup>。そのため、Fp2においても脳血液量に変化がみられたものと考えられる。また、視覚的な判断について右半球を司ることも影響している可能性があると考えられる。

本章では課題の順序を安静－カラーカード課題－ストループ課題としており、課題順序による脳血液量の影響を否定することができず、Taniguchiらの報告によると、健常者におけるストループ課題の脳血液量は、漢字よりもかな文字のほうが増加することを示している<sup>(66)</sup>。そのため、課題や課題順序の影響についても検討する必要がある。

近赤外光計測装置は精神疾患領域においてもメンタルヘルスや精神科鑑別診断の自動判定をする装置ではなく、1回の計測のみを絶対視して診断や評価をするのは避けるべきであり、その限界点にも十分に理解した上で、現時点で必要以上に過剰な解釈をしないように注意する必要があると考えられている<sup>(67)</sup>。認知症患者への使用の際も注意が必要であり、計測環境や計測装置についても検討が必要である。前章において、カテゴリー流暢性課題における脳血液量の計測について述べたが、両課題ともに認知症患者と健常高齢者の脳血液量に差がみられた。そのため、カテゴリー流暢性課題、ストループ課題ともに、認知症患者を対象とした脳血液量計測の課題として使用できるものと考えられる。Shoyamaらは時計描画課題を用いて脳血液量の計測を行っており<sup>(68)</sup>、Shibuyaらは近赤外光計測装置を用いてトレイルメイキングテスト課題遂行中の脳血液量を計測している<sup>(69)</sup>。そのため、これらの課題についても、認知症における脳血液量計測の課題として用いることができると考えられる。しかし、佐久間らは頭部を傾斜することにより傾斜方向への脳血液量の局所変化を確認しており、どのような課題を遂行する場合でも、計測中は可能な限り頭部の顕著な動きを規制する配慮が必要になると報告している<sup>(70)</sup>。そのため、体動の影響も考慮した課題を設定する必要がある。

本章ではストループ課題を用いており、2章、3章では言語流暢性課題を用いて脳血液量の計測を行った。認知症患者については生活機能が障害されており、健常高齢者については生活機能が保たれている。その

ため、日常生活に関連する課題を用いて脳血液量を比較することで、より脳血液量の差が顕著になる可能性があると考えられる。また、対象者である認知症患者、健常高齢者についても認知機能検査の成績が近い者の比較や、年齢別での比較も行う必要があると考えられる。

## 4.5 まとめ

本章では HQT121B を用いて、認知症患者、健常高齢者、健常若年者におけるストループ課題と課題中における脳血液量について比較検討し、以下の結果を得た。

- 1) 本研究において認知症患者、健常高齢者、健常若年者のストループ課題正答数にそれぞれ有意な差が認められ、ストループ課題正答数と MMSE に有意な正の相関が認められたことから、ストループ課題の正答数は認知症に対するストループ検査の評価指標の一つとして使用できる可能性がある。
- 2) Fp1 におけるカラーカード課題遂行時とストループ課題遂行時の脳血液量の差について、認知症患者と健常高齢者、健常若年者に有意な差が認められたことから、Fp1 における脳血液量計測は加齢の影響を受けることなく、認知症と健常高齢者を判別できる可能性が示唆された。
- 3) 健常高齢者では、健常若年者に比べ課題遂行能力が低下しているため、ストループ課題の難易度が高く、ストループ課題の正答数が低くなったと考えられ、カラーカード課題遂行時に比べストループ課題遂行時では脳血液量の増加がみられたものと考えられる。

## 第5章 結語

### 5.1 本論文の総括

現在、近赤外光を用いた脳血液量計測は、抑うつ症状の鑑別診断の補助としてだけでなく、さまざまな研究が行われている。近赤外光を用いた脳血液量計測は、近年急速に研究が広まっており、あらゆる疾患に応用されている。本論文では、認知症患者および健常高齢者を対象に、近赤外光による脳血液量計測を行い、認知症患者と健常高齢者の脳血液量の差について検討した。脳血液量計測は脳血液量の絶対値は計測できないため、課題遂行中の脳血液量の変化を検討する必要がある。本論文では、言語流暢性課題（カテゴリー流暢性課題，文字流暢性課題），ストループ課題の脳血液量を計測した。また，計測についても2つの装置を用いており，近赤外光を用いた脳血液量計測の認知症の早期診断および認知機能検査としての有用性について検討した。

第1章では，近赤外光，近赤外光を用いた脳血液量計測と保険診療，近赤外光計測の特性について述べた。また，認知症，認知症の種類，脳部位と機能，認知症における検査について調査し，本研究の目的，本論文の構成について述べた。

第2章では，カテゴリー流暢性課題に着目し，健常若年者と健常高齢者，認知症患者におけるカテゴリー流暢性課題遂行時の前頭前野領域における脳血液量を比較した。また，酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンを分離計測できる装置を用いて，認知症患者および健常高齢者の酸化ヘモグロビン，トータルヘモグロビンについても検討を行った。

カテゴリー流暢性課題の生成語数については認知症患者に比べ健常高齢者および健常若年者が有意に高い結果となり，先行研究と同様の結果となった。左側前頭前野領域における脳血液量について，健常高齢者と認知症患者に差がみられた。そのため，近赤外光を用いた脳血液量計測は，認知症の判別に使用できる可能性が示唆された。また，WOT-100の計測におけるトータルヘモグロビンについては，健常高齢者ではCH7，CH10，CH16にレストとタスクに有意な差が認められており，CH13においても増加傾向を示した。認知症患者では，CH7においてトータルヘ

モグロビンの増加が認められ、HOT121Bの計測においても、Fp2の脳血液量が健常高齢者に比べ認知症のほうが高い値を示した。これについては脳虚血により脱酸素ヘモグロビンが増加し、それに伴いトータルヘモグロビンの増加がみられたものと考えられる。1波長の装置では酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンの和を計測しており、負荷により酸化ヘモグロビンは上昇し、脱酸素ヘモグロビンは減少するため、この和は酸化ヘモグロビンより小さくなる。2波長の装置は酸素ヘモグロビン、脱酸素ヘモグロビンを分離しているため、酸化ヘモグロビンの変化がそのまま計測できるため、変化が大きくなるものと考えられる。

第3章では、認知症患者および健常高齢者を対象に、文字流暢性課題遂行時における脳活動の指標となる酸化ヘモグロビンを計測し、脳血液量とMMSEおよび文字流暢性課題との関連について検討し、脳血液量動態の重心値についても解析した。

文字流暢性課題の生成語数は、カテゴリー流暢性課題の生成語数と同じく、健常高齢者に比べ認知症患者のほうが低い結果となった。また、文字流暢性課題についても、MMSEとの正の相関関係が認められた。脳血液量については、CH11、CH15、CH16で認知症患者と健常高齢者における脳血液量の増加量に有意な差が認められている。そのため、認知症のスクリーニング、診断補助に応用する場合、文字流暢性課題を用いた計測では、左前頭前野領域の比較をする必要があると考えられた。重心値についても、認知症患者と健常高齢者で差がみられており、これについても判別の指標となる可能性があると考えられた。

第4章では、2章と同様に日立製作所製の頭部近赤外光計測装置（HOT121B）を用いて、認知症患者、健常高齢者、健常若年者におけるストループ課題中の脳血液量について比較検討した。

ストループ課題については、認知症患者、健常高齢者、健常若年者の正答数にそれぞれ有意な差が認められ、正答数とMMSEに有意な正の相関が認められたことから、ストループ課題の正答数は認知症に対する評価指標の一つとして使用できる可能性が示唆された。脳血液量については、健常高齢者、健常若年者ではストループ課題遂行時において有意な増加が認められ、認知症患者については有意な増加が認められなかった。Fp1における脳血液量変化は加齢の影響を受けることなく、認知症

と健常高齢者を判別できる可能性が示唆された。

脳血液量については、課題の難易度が上がると増大し、課題の難易度が下がると増加が起こらないとされている。健常若年者ではストループ課題は難易度が低く、カラーカード課題とストループ課題に差がみられなかったものと考えられる。健常高齢者では、健常若年者に比べ課題遂行能力が低下しているため、難易度が高く、ストループ課題の正答数が低くなり、カラーカードに比べストループ課題の脳血液量は増加したものと考えられる。前章と同様にストループ課題における脳血液量計測は、認知機能評価および認知症のスクリーニングに寄与できるものと考えられた。ストループ課題では負荷がかかる注意分割の責任部位が Fp1, Fp2 ではないため、多チャンネルの装置を用いた検討が必要であると考えられる。

先行研究においては、加齢による慢性的な前頭前野への血流量不足が認知機能の低下やアルツハイマー病の発症等の誘因である可能性が示唆されており、急性の脳血液量減少と認知機能の低下との直接的な因果関係も明らかにされている。そのため、脳血液量計測を行い、早期に脳血液量の低下を検出することで、認知症の早期発見にも寄与できる可能性が示唆された。これまで、認知症患者における脳血液量動態と健常高齢者における脳血液量動態は詳しい説明はされておらず、近赤外光を用いた脳血液量計測が認知症患者に対し、有用であるか示されていなかった。しかし、認知症患者への使用が有用である結果が示されたため、近赤外光を用いた脳血液量計測は認知症の早期発見に寄与できるものと考えられた。

### 5.2 今後の展望

本論文では、認知症患者および健常高齢者における脳血液量の計測をさまざまな装置、課題を用いて行い、脳血液量の増加および重心値などの比較を行った。また、認知症患者と健常高齢者の脳血液量の差を検討した。

NIRS は非侵襲的であるため、継続的な計測が可能である。健常な時点から脳血液量を継続的に計測し、早期に脳血液量の低下を検出するこ



とで、認知症を早期に発見することができるものと考えられる。認知症は早期に適切な介入を行うことで、症状が抑制および改善されるため、増加の一途をたどっている認知症患者の削減に寄与できるものと考えられる。また、本論文では脳変性疾患の一つである認知症患者について計測を行ったが、他の脳疾患についても計測を行うことでさまざまな疾患の診断や鑑別にも使用できる可能性があると考えられる。

また、アルツハイマー型認知症患者だけでなく、血管性認知症やレビー小体型認知症などについても計測し、比較を行うことで認知症の鑑別診断にも使用できる可能性があると考えられる。また、認知症患者については日常生活の機能が障害されており、健常高齢者では生活機能は保たれている。そのため、生活機能レベルと脳血液量および認知機能の関連についても検討する必要がある。

近赤外光を用いた脳血液量計測を認知症の診断補助として使用するには、さらなるデータの蓄積および研究が必須となるが、今後、精度や有用性の向上により、認知症の診断機器として使用できる。認知症の画像診断機器としては、MRIやSPECTが用いられているが、近赤外光を用いた装置は、非常に簡便であるため、在宅医療の推進施策を講じている我が国の医療にも大きく貢献できる可能性が期待される。

## 謝辞

本研究を遂行し、本論文を執筆するにあたり、多くのご支援、ご指導を賜りました。指導教員である高崎健康福祉大学医療情報学科児玉直樹准教授には大変深く感謝しております。私自身至らぬ点が多かったなか、温かく見守り、そして非常に有益な指導を賜りました。また、修士課程および博士課程進学の際も親身になって、相談にのっていただき、進学の決意も固まりました。重ね重ね感謝いたします。

また、同大学同学科の学科長である竹内裕之教授にも多大なるご支援、ご指導をいただきました。本論文および本研究を遂行するにあたり、非常に貴重なご助言をしていただいたこと、深く感謝します。

本研究の遂行にあたり、さまざまな方のご指導、ご支援をいただきました。修士課程より現在に至るまで、高崎健康福祉大学健康福祉学部の学部長である小澤澗司教授には時に貴重なご意見をいただきました。大変感謝しております。同大学社会福祉学科の上原徹教授には、NIRSに関する非常に有益なご指導をいただきましたこと、深く感謝します。

本研究の実験におきましては、川瀬神経内科クリニック院長川瀬康裕先生をはじめ、スタッフの方々に大変お世話になりました。本研究を遂行するにあたり、貴院での実験は非常に貴重なものでした。深く感謝しております。また、(有)福祉ネットワーク・やえやま代表取締役の當山房子様にも多大な協力をいただきました。深く感謝します。

本研究にあたり、東海大学医療技術短期大学の学長である灰田宗孝教授に大変貴重なご指導をいただきました。深く感謝しております。また、東京女子医科大学先端生命医科学研究所の伊関洋教授には本論文に対し、非常に有意義なご意見をいただきましたこと、深く感謝しております。

実験に際し、協力いただいた認知症患者の方とその代諾者の方、健全な高齢者の方、本大学の学生に感謝いたします。また、多くの協力をいただいた同大学院生の清水祐介君、児玉研究室 11 期生、12 期生に感謝します。

最後に、私の大学院進学を支援し、その後も多大なる支援をしていただいた高橋一二美氏および家族に深く感謝いたします。

## 参考文献

- [1] 福田正人.「精神疾患と NIRS -光トポグラフィ検査による脳機能イメージング-」, 中山書店, (2009)
- [2] Millikan, GA. “The kinetics of blood pigments : haemocyanin and haemoglobin”, J Physiol, 79, pp.158-179 (1933)
- [3] Jobsis, FF. “Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters”, Science, 198, pp.1264-1267 (1977)
- [4] 西村吾朗.「近赤外生体分光法の展望 - 1  $\mu$  m 波長域の可能性」, 脈管学, 49 巻 2 号, pp.139-145 (2009)
- [5] 三原雅史.「リハビリテーション リハビリテーション分野における近赤外スペクトロスコープ(NIRS)の応用」, 臨床脳波, 52(9), pp.501-507 (2010)
- [6] Gervain J, Mehler J, Werker JF, Nelson CA, Csibra G, Lloyd-Fox S, Shukla M, Aslin RN. “Near-infrared spectroscopy: a report from the McDonnell infant methodology consortium”, Dev Cogn Neurosci, 1(1), pp.22-46 (2011)
- [7] Kaoru Sakatani, Daisuke Yamashita, Takeshi Yamanaka, Motoki Oda, Yutaka Yamashita, Tetsuya Hoshino, Norio Fujiwara, Yoshihiro Murata, Yoichi Katayama. ” Changes of cerebral blood oxygenation and optical pathlength during activation and deactivation in the prefrontal cortex measured by time-resolved near infrared spectroscopy”, Life Sciences, 78(23), pp.2734-2741 (2006)
- [8] 灰田宗孝.「NIRS (信号変化の原理と臨床応用)」, 日本脳循環代謝学会, Vol.17(1), pp.1-10(2005)
- [9] 山下優一, 渡辺英寿, 川口文男, 牧敦, 小泉英明.「無侵襲脳機能画像計測システムとしての光トポグラフィ開発」, MEDIX, Vol.29, (1998)
- [10] 福田正人.「精神疾患の診断・治療のための臨床検査としての NIRS 測定」, MEDIX, Vol.39, pp.4-10 (2003)
- [11] World Health Organization. “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision”, World Health Organization, Geneva (1993)
- [12] American Psychiatric Association. “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition”, American Psychiatric Association, Washington, D.C (1987)
- [13] American Psychiatric Association. “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Edition, Fourth Edition”, Text Revision. American Psychiatric Association, Washington, D.C (2000)

- [14] 下濱俊.「アルツハイマー病の新たな診断基準」, 日本老年医学会雑誌, 50(1), pp.1-8 (2013)
- [15] 重森健太, 大城昌平:「高齢者における MMSE 施行中の脳血流反応に関する研究ーワーキングメモリ領域に着目してー」, 静岡理学療法ジャーナル, No.23, pp.14-19 (2011)
- [16] 日本認知症予防学会 (監修), 浦上 克哉, 児玉 直樹, 川瀬 康裕.「認知症予防専門士テキストブック」, 徳間書店, (2013)
- [17] 児玉直樹, 川瀬 康裕.「健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行に関する研究」, 老年精神医学雑誌, 22(6), pp.717-722 (2011)
- [18] 小林清樹, 内海久美子, 館農勝, 高橋明, 齊藤正樹, 森井秀俊, 藤井一輝, 寺岡政敏.「アルツハイマー型認知症(AD)の重症度と脳血流低下部位の検討ー3DSRT の解析を用いてー」, 老年精神医学雑誌, 17(6), pp.665-672 (2006)
- [19] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokman E. “Mild Cognitive Impairment; Clinical characterization and outcome” Arch Neurol 56, 303-308 (1999)
- [20] 児玉直樹, 川瀬康裕.「VSRAD による認知症患者の脳萎縮変化」, 日本放射線技師教育学会論文誌, 5(1), pp.22-26 (2013)
- [21] Hiroyuki Suzuki, Masashi Yasunaga, Toru Naganuma, Yoshinori Fujiwara. “Validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment to evaluate the time course changes of cognitive function - A longitudinal study with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer’s disease-“, Japanese Journal of Geriatric Psychiatry, Vol.22 No.2, pp.211-218 (2011)
- 鈴木宏幸, 安永正史, 長沼亨, 藤原佳典.「認知機能の経時的変化を評価する際の日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) の有用性- MCI と軽度アルツハイマー病患者を対象とした縦断的検討-」, 老年精神医学雑誌, Vol.22 No.2, pp.211-218 (2011)
- [22] 滝浦孝之.「認知症スクリーニング検査」, 広島修大論集, 人文編, 48(1), pp.347-379 (2007)
- [23] 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫.「改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成」, 老年精神医学雑誌, Vol.2 No.11, pp.1339 -1347 (1991)
- [24] Koichi Miyakawa, Maki Kuroda, Tsuneyoshi Ota, et al. “A Quantitative near-infrared spectroscopy study of cerebral hemodynamics in early onset and late onset type of Alzheimer’s disease”, Japanese Journal of Geriatric Psychiatry, Vol.17, No.11, pp.1209-1217 (2006)

- 宮川晃一, 黒田真喜, 黄田常嘉, 他. 「近赤外分光法 (NIRS) を用いた定量的測定法による初老期および老年期発症のアルツハイマー病に対する脳血流動態に関する研究」, 老年精神医学雑誌, 第 17 卷, 第 11 号, pp.248-255 (2006)
- [25] Hiroi Tomioka, Shingo Kawasaki, Akira Iwanami, Takamasa Noda, Koichi Kaneko, Shenghong Pu, Masaru Mimura, Kazuyuki Nakagome. “Usefulness of NIRS in the therapeutic reaction tendency and disease differentiation of the depressives—Studies of 2-time-points examinations and the result of cases with changed diagnosis—”, MEDIX, Vol.58, pp.4-9 (2013)
- 富岡大, 川崎真護, 岩波明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村將, 中込和幸. 「うつ病患者うつ病患者の NIRS による治療反応性と疾患鑑別への有用性—多施設における 2 時点検査の結果と診断変更症例の検討—」, MEDIX, Vol.58, pp.4-9 (2013)
- [26] 下寺信次, 今井豊, 古川壽亮. 「精神疾患への近赤外イメージング装置(functional Near Infra-red Spectroscopy : fNIRS)計測の応用—うつ病, 双極性障害, 統合失調症について—」, 島津評論, Vol.69 No.3-4, pp.321-326 (2013)
- [27] 岩橋和彦, 青木淳, 小野澤裕也, 尻沼真貴, 吉原英児, 石郷岡純, 深間内文彦, 榎本稔. 「気分〔感情〕障害の NIRS 検査による鑑別診断の有用性」, 最新精神医学, Vol.18 No.4, pp.367-372 (2013)
- [28] 三村将, 中込和幸, 大坪天平, 他. 「近赤外線スペクトロスコピーを用いたうつ病の治療反応性の予測」, 精神薬療研究年報, No.37, pp.248-255 (2006)
- [29] 滝沢龍, 笠井清登, 川久保友紀他. 「統合失調症における前頭極と機能障害との関連—多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)研究—」, 脳と精神の医学, Vol.19 No.4, pp.219-227 (2008)
- [30] Masahiko Mikuni, Masashi Suda, et al. “A near-infrared spectroscopy study on reactivity of frontal lobe function for quantitative monitoring of psychotropic drug treatment in mood disorders and schizophrenia”, Annual Report of Pharmacopsychiatry Research, No.38, pp.40-70 (2006)
- 三国雅彦, 須田真史, 他. 「気分障害・統合失調症における客観的薬効評価指標の確立についての研究—脳機能画像による縦断的研究」, 精神薬療研究年報, No.38, pp.40-70 (2006)
- [31] 大沢愛子, 前島伸一郎, 他. 「"もの忘れ外来"における認知症と言語流暢性課題」, 高次脳機能研究, Vol.26, No.3, pp.327-333 (2006)
- [32] A. U. Monsch, E. Seifritz, K. I. Taylor, D. Ermini-Fünfschilling, H. B. Stähelin, R. Spiegel. “Category fluency is also predominantly affected in Swiss Alzheimer's disease patients”, Acta Neuro-logica Scandinavica, Vol.95 Issue 2, pp.81–84 (1997)

- [33] Emi Ito, Takeshi Hatta, Yasuhiro Ito, Terumasa Kogure, Hama Watanabe. “Performance of verbal fluency tasks in Japanese healthy adults –Effect of gender, age and education on the performance–”, *Japanese Journal of Neuropsychology* 20, pp.254-263 (2004) (in Japanese)  
伊藤恵美, 八田武志, 伊藤保弘, 木暮照正, 渡辺はま.「健常成人の言語流暢性検査の結果について—生成語数と年齢・教育歴・性別の影響—」, *神経心理学*, Vol.20 No.4, pp.30-39 (2004)
- [34] K. Mishima, K. Matsuyma, T. Kato, et al. “Measurement of Cerebral Blood Oxygenation during a Verbal Fluency Task by means of fMRI”, *Fukuoka University Central Research Institute*, Vol.84, pp.49-52 (2010) (in Japanese)  
三島健司・松山 清・加藤貴史, 他.「fNIRS による言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定」, *福岡大学工学集報*, Vo 1.84, pp.49-52 (2010)
- [35] 村井友樹, 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 小杉尚子, 清水幸子.「課題遂行時における前頭前野領域脳血流動態の測定」, *日本認知症予防学会誌*, Vol.2 No.1, pp.14-17 (2013)
- [36] Christoph Hock, Kersten Villringer, Franz Müller-Spahn, Rüdiger Wenzel, Hauke Heekeren, Sigrid Schuh-Hofer, Marc Hofmann, Satoshi Minoshima, Markus Schwaiger, Ulrich Dirnagl, Arno Villringer. “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 Research*, Vol. 755 Issue 2, pp.293–303(1997)
- [37] 生天目英比古, 松田実, 松崎茂.「アルツハイマー型痴呆患者評価における脳血流 SPECT 定量検査の役割」, *ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス記録集*, 15th, pp.35-38 (1999)
- [38] Sakatani K, Xie Y, Lichty W, Li S, Zuo H. “Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients: a near-infrared spectroscopy study”, *Stroke*, 29(7), pp.1299-1304 (1998)
- [39] 上原徹, 須田真史.「摂食障害と近赤外線分光法(NIRS)」, *臨床精神医学*, 42(5), pp.593-598 (2013)
- [40] Hisashi Kito, Akiko Ryokawa, Yoshihiro Kinoshita, Daimei Sasayama, Nobuhiro Sugiyama, Tomomi Ogihara, Takehiko Yasaki, Tetsuya Hagiwara, Shin Inuzuka, Tohru Takahashi, Hirokazu Genno, Hiroshi Nose, Tokiji Hanihara, Shinsuke Washizuka, Naoji Amano. “Comparison of alterations in cerebral hemoglobin oxygenation in late

- life depression and Alzheimer's disease as assessed by near-infrared spectroscopy", *Behavioral and Brain Functions*, 10:8, (2014)
- [41] Toshimitsu Takahashi, Yoriko Takikawa, Reiko Kawagoe, Satoshi Shibuya, Takayuki Iwano, Shigeru Kitazawa. "Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task", *NeuroImage*, Volume 57, Issue 3, pp.991-1002 (2011)
- [42] 嶋田貴充. 「統合失調症患者における MRI と NIRS による脳形態と脳機能の研究」, *金沢医科大学雑誌*, 39(1), pp.1 -9 (2014)
- [43] Masato Fukuda. "Optical Topography as an Auxiliary Laboratory Test for Differential Diagnosis of Depressive State: Clinical Application of Near-infrared Spectroscopy (NIRS) as the First Trial for Approved Laboratory Tests in Psychiatry", *Psychiatria et Neurologia Japonica*, 117, pp.79-93 (2015)  
 福田正人. 「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィ検査—精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義—, *精神神経学雑誌*, 117, pp.79-93 (2015)
- [44] 渡邊朋之. 「抑うつ状態の臨床診断と NIRS」, *MEDIX*, Vol.57, pp.4-8 (2012)
- [45] 河野直子, 鈴木裕介, 山本さやか, 井口昭久, 梅垣宏行. 「MMSE24 点以上の高齢者群における神経心理学的検査を用いた認知症の探索」, *Dementia Japan*, Vol.22-3, pp.298-308 (2008)
- [46] Norbert Schuff, Shinji Matsumoto, Joseph Kmiecik, Colin Studholme, Antao Du, Frank Ezekiel, Bruce L. Miller, Joel H. Kramer, William J. Jagust, Helen C. Chui, Michael W. Weiner. "Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging", *Alzheimers Dement*, 5(6), pp.454-462 (2009)
- [47] Aiko Osawa, Shinichiro Maeshima, Yukiko Shimamoto, Etsuko Maeshima, Eri Sekiguchi, Koji Kakishita, Fuminori Ozaki, Hiroshi Moriwaki. "Relationship between cognitive function and regional cerebral blood flow in different types of dementia", *Disabil Rehabil*, Vol.26(12), pp.739-745 (2004)
- [48] H. Arai, M. Takano, K. Miyakawa, T. Ota, T. Takahashi, H. Asaka, T.Kawaguchi. "A quantitative near-infrared spectroscopy study: a decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment", *Brain and cognition*, Vol.61 No.2, pp.189-194 (2006)
- [49] Catherine J. Mummery, Karalyn Patterson, John R. Hodges and Richard J. S. Wise. ". Generating 'tiger' as an animal name or a word beginning with 'T' differences in brain

- activation, Proceeding of Royal Society of London, Vol. 263 No. 1373, pp.989–995 (1996)
- [50] A. J. Fallatter, M. Roesler, L. Sitzmann. “Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer’s dementia assessed with near-infrared spectroscopy”, *Cognitive Brain Research*, Vol.6 No.1, pp.67-72 (1997)
- [51] Hiroaki Kihara. “ The Influence of a familial history of mood disorder on the findings of near-infrared spectroscopy for bipolar disorder”, *Journal of Kanazawa Medical University*, Vol.39 No.1, pp.26-33 (2014)  
木原弘晶.「Near-infrared spectroscopy を用いた双極性障害の家族集積性の研究」, *金沢医科大学雑誌*, 39(1), pp.26-33 (2014)
- [52] 山田勝, 湯澤泉, 鈴木祥, 倉田彰, 藤井清孝, 浅野 雄二. 「もやもや病の統計学的脳血流 SPECT 画像解析」, *脳卒中の外科*, Vol.35 No.3, pp.155-160, (2007)
- [53] 小林清樹, 内海久美子, 館農勝, 高橋明, 齊藤正樹, 森井秀俊, 藤井一輝, 寺岡政敏. 「アルツハイマー型認知症(AD)の重症度と脳血流低下部位の検討ー3DSRT の解析を用いてー」, *老年精神医学雑誌*, 第 17 卷 第 6 号, pp.665-672 (2006)
- [54] 山本さよみ, 今井竜子, 内池敬男, 水野麗子, 岡本康幸.「脳波のゆらぎ成分解析による認知症診断の試み-予備的研究-」, *臨床病理*, Vol.61 No.1, pp.15-18 (2013)
- [55] 杉村有司, 渡邊勝美, 小川勝, 児玉徳志, 竹下昌利, 野田隆政, 石丸昌彦, 吉田寿美子. 「光トポグラフィー検査の波形パターン分類による精神疾患判別の試み」, *臨床病理*, Vol.62 No.2, pp.147-152 (2014)
- [56] 渡辺英寿, 川崎真護. 「脳波・筋電図の臨床 光トポの主成分分析法による言語優位半球同定の検討」, *臨床脳波*, 45(9), pp.567-571 (2003)
- [57] 福田正人, 伊藤誠, 須藤友博, 亀山正樹, 山岸裕, 上原徹, 井田逸朗, 三國雅彦. 「精神医学における近赤外線スペクトロスコピーNIRS 測定の意義-精神疾患の臨床検査としての可能性」, *脳と精の医学*, 14, pp.155-171 (2003)
- [58] 小路千絵, 能登谷晶子, 井上克己. 「近赤外分光法(NIRS)を用いた Trail Making Test 遂行時の脳活動の検討」, *金沢大学つるま保健学会誌*, 33(1), pp.41-48 (2009)
- [59] 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之. 「近赤外光を用いた脳血液量データにおけるデータ処理とその評価」, *DEIM Forum*, G6-3 (2015)
- [60] Hayato Tsukamoto, Takeshi Hashimoto, Ai Hirasawa, Hiroshi Hasegawa, Shigehiko Ogoh. “Effect of hyperventilation-induced decrease in cerebral blood flow on cognitive function in healthy students”, *Japanese Journal of Physiological Anthropology*, Vol.19 No.4, pp.225-232 (2014)



- 塚本敏人, 橋本健志, 平澤愛, 長谷川博, 小河繁彦.「自発的過換気による急性の脳血流量の減少が認知機能に及ぼす影響」, 日本生理人類学会誌, Vol.19 No.4, pp.225-232 (2014)
- [61] 加藤昇平, 鈴木祐太, 遠藤英俊.「課題実行時脳血液量のベイジアンマイニングに基づく認知機能障害のスクリーニング」, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.111 No.424, pp.29-34 (2012)
- [62] 福原理宏, 三木光範, 横内久猛, 廣安知之.「ストループ課題時における脳血液量変化と課題成績の関係性の検討」, 同志社大学理工学研究報告, Vol.53 No.4, pp.185-190 (2013)
- [63] 永原直子, 伊藤恵美, 岩原昭彦, 堀田千絵, 八田武志.「認知機能スクリーニング検査としてのストループ課題の有用性の検討」, 人間環境学研究, Vol.10 No.1, pp.29-33 (2012)
- [64] 近藤昭彦, 森田喜一郎, 石井洋平, 小路純央, 藤木 僚, 山本 篤, 浅海靖恵, 内村直尚.「しりとり課題におけるうつ病患者の酸素化ヘモグロビンの変動について」, 久留米医学会雑誌, Vol.75 No. 1・2, pp.32-41 (2012)
- [65] S. A. Langenecker, K. A. Nielson, and S. M. Rao. “fMRI of healthy older adults during Stroop interference”, *Neuroimage*, Vol.21 No.1, pp.192-200 (2004)
- [66] K. Taniguchi, S. Sumitani, Y. Watanabe, M. Akiyama, T. Ohmori.”Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task”, *J Med Invest*, Vol.59 No.1-2, pp.45-52 (2012)
- [67] 滝沢龍, 福田正人.「精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査(NIRS) —先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」—」, *MEDIX*, Vol.53, pp.30-35 (2010)
- [68] M. Shoyama, T. Nishioka, M. Okumura, A. Kose, T. Tsuji, S. Ukai, K. Shinosaki. “Brain activity during the Clock-Drawing Test: multichannel near-infrared spectroscopy study”, *Appl Neuropsychol*, Vol.18 No.4, pp.243-251 (2011)
- [69] T. Shibuya, S. Sumitani, K. Kikuchi, T. Tanaka, S. Tayoshi, S. Ueno, T. Ohmori. “Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy”, *Psychiatry Clin Neurosci*, Vol.61, No.6, pp.616-621 (2007)
- [70] 佐久間重光, 服部豪之, 安藤清文.「頭部の 20 度前方傾斜が多チャンネル NIRS 測定におよぼす影響」, 愛知学院大学歯学会誌, Vol.51 No.2, pp.101-106 (2013)

## 本研究に関する業績

### 【学術論文】

1. 高橋真悟, 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遂行時の脳血液量動態」, 電気学会論文誌 C 巻 (電子・情報・システム部門誌), Vol.136 No.1, pp.86-91 (2016) 査読有
2. 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 「近赤外分光法(NIRS)を用いた匂い刺激による脳血液動態の検討」, 21 世紀科学と人間シンポジウム論文誌, 第 8 巻, pp.21-26 (2016)
3. 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 「脳血液量計測とカテゴリー流暢性課題併用による認知症患者と健常高齢者の判別分析」, 日本認知症予防学会誌, Vol.4, pp.10-14(2015), 査読有
4. 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, 「カテゴリー流暢性課題と近赤外光を用いた認知症診断の可能性」, 電気学会論文誌 C 巻 (電子・情報・システム部門誌), Vol.135 No.4, pp.381-386 (2015), 査読有
5. 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, 「近赤外光を用いた認知症患者における前頭前野血流量の検討」, 電気学会論文誌 C 巻 (電子・情報・システム部門誌), Vol.134 No.1, pp.35-41 (2014), 査読有
6. Takeuchi H, Kodama N, Takahashi S, Time-Series Data Analysis of Long-Term Home Blood Pressure Measurements in Relation to Lifestyle, Stud Health Technol Inform, 216, 751-755, (2015) , 査読有
7. 清水祐介, 高橋真悟, 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, (2016), 査読有

8. 竹内裕之, 児玉直樹, 高橋真悟, 健康データマイニングの評価 (II) — 長期間の時系列データに基づく事例 —, 高崎健康福祉大学紀要, 第 14 号, 1-12, (2015), 査読有

【国際会議発表】

1. Shingo Takahashi, Naoki Kodama, A study on prefrontal blood flow in patients with moderate dementia and severe dementia using near-infrared, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2015, Toronto, (2015)

【国内学会発表】

1. 高橋真悟, 清水祐介, 児玉直樹, 川瀬康裕, 竹内裕之, 認知症患者における文字流暢性課題の生成語数と脳血液量について, 第 6 回日本認知症予防学会学術集会, 仙台, (2016)
2. 高橋真悟, 清水祐介, 児玉直樹, 竹内裕之, 健常若年者および認知症患者における 2 つの装置を用いた脳血液量比較, 第 19 回日本光脳機能イメージング学会学術集会, 東京, (2016)
3. 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 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, 福岡, (2016)
4. 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 言語流暢性課題・立方体模写課題・ストループ課題における認知症の重症度判別について, 第 5 回日本認知症予防学会学術集会, 神戸, (2015)
5. 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 重度と中程度認知症患者における前頭葉課題別の脳血液量変化について, 第 18 回日本光脳機能イメージング学会学術集会, 東京, (2015)

6. 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 近赤外分光法 (NIRS) を用いた匂い刺激による脳血液動態の検討, 第 8 回 21 世紀科学と人間シンポジウム, 東京, (2015)
7. 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, 近赤外光を用いた脳血液量データにおけるデータ処理とその評価, 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, (2015)
8. 高橋真悟, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, 認知症患者に対する近赤外光を用いた脳機能計測, 第 4 回日本認知症予防学会学術集会, 東京, (2014)
9. 高橋真悟, 吉澤成美, 児玉直樹, 小杉尚子, 竹内裕之, 認知症患者を対象とした前頭葉課題の違いによる脳血流動態の変化, 第 17 回日本光脳機能イメージング学会学術集会, 東京, (2014)
10. 清水祐介, 高橋真悟, 児玉直樹, 川瀬康裕, 竹内裕之, ウェアラブル光トポグラフィを用いた認知症診断, 第 6 回日本認知症予防学会学術集会, 仙台, (2016)
11. 清水祐介, 高橋真悟, 児玉直樹, 竹内裕之, 前頭葉における脳萎縮と脳血液量変化の比較, 第 19 回日本光脳機能イメージング学会学術集会, 東京, (2016)
12. 清水祐介, 児玉直樹, 高橋真悟, 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, (2016)