

flow (rCBF) could be underestimated in AD. We have already reported which brain structures show the greatest influence of partial volume effects in SPECT studies on AD patients [5, 6] and aged healthy men [7]. The present SPECT study was undertaken to evaluate whether partial volume correction (PVC) improves discrimination between AD patients and controls by automated analysis of brain perfusion SPECT.

Materials and methods

Study participants. We retrospectively chose 61 patients (32 men and 29 women) with a clinical diagnosis of probable AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria (NINCDS-ADRDA) [8]. At the initial visit, the patients showed selective impairment of delayed recall with no apparent loss in general cognitive, behavioral, or functional status and corresponded to the criteria of mild cognitive impairment (MCI) proposed by Petersen et al. [9] or 0.5 in Clinical Dementia Rating [10]. They ranged in age from 48 to 87 years with a mean±standard deviation (SD) of 70.6±8.4. The Mini-Mental State Examination (MMSE) [11] score ranged from 24 to 29 (mean±SD 26.0±1.5) at the initial visit. During the subsequent follow-up period of 2–6 years, the subjects showed progressive cognitive decline and eventually fulfilled the diagnosis of probable AD according to the NINCDS-ADRDA criteria.

Sixty-one control subjects (30 men and 31 women; age 54–86 years, mean±SD 70.2±7.3 years) were healthy volunteers with no memory impairment or cognitive disorders. Their performance was within normal limits both on the Wechsler Memory Scale-Revised and on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. The MMSE score ranged from 26 to 30 (mean±SD 28.7±1.5). They did not differ significantly in age or education from the AD patients. The Ethics Committee of the National Center of Neurology and Psychiatry approved this study for healthy volunteers, all of whom gave their informed consent to participation.

All of subjects were right handed and screened by questionnaire and medical history to exclude those with medical conditions potentially affecting the central nervous system. In addition, none of them had asymptomatic cerebral infarction detected by T2-weighted MRI.

We randomly divided these subjects into two groups. The first group was used to identify the brain area with the most significant decrease in rCBF in patients compared with normal controls. Then, the second group was used to study the improvement in diagnostic accuracy provided by PVC only in the region identified in the first group.

SPECT study and PVC. All of the subjects underwent both brain perfusion SPECT and MRI, in patients within 2 months after the initial visit. Before SPECT was performed, an intravenous line was established in all subjects. They were injected while lying in the supine position with the eyes closed in a dimly lit, quiet room. Each received a 600 MBq intravenous injection of ^{99m}Tc-ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD). Ten minutes after the injection of ^{99m}Tc-ECD, brain SPECT was performed using cameras equipped with high-resolution fanbeam collimators (Multispect3; Siemens Medical Systems, Inc, Hoffman Estates, IL). A Shepp and Logan Hanning filter was used as a filtered back-projection method for SPECT image reconstruction at 0.7 cycles/cm. Attenuation correc-

tion was performed using Chang's method with an optimized effective attenuation coefficient of 0.09 cm⁻¹.

Correction for PVE was performed for atrophy correction in SPECT images using three-dimensional volumetric T1-weighted MR images (a 1.0-Tesla system, Magnetom Impact Expert, Siemens, Erlangen, Germany) as described in previous studies [5, 6, 7, 12, 13]. In summary, the PVC was performed by dividing a gray matter SPECT image by a gray matter MR image that was segmented from an original MR image and further convoluted with equivalent spatial resolution to SPECT on a voxel-by-voxel basis. In the present study, a fully automated program for the PVC was developed using C++ language.

Determination of a region with significant decline in rCBF in AD. We randomly selected 30 patients and 30 healthy volunteers as the first group to establish a region with a significant decline in rCBF in patients using statistical parametric mapping 99 (SPM99) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Gray matter SPECT images before and after PVC were spatially normalized in SPM99 to a standardized stereotactic space based on the Talairach and Tournoux atlas [14], using 12-parameter linear affine normalization and a further 12 nonlinear iteration algorithms with an original template for ^{99m}Tc-ECD [15]. Then, images were smoothed using a 12-mm FWHM isotropic Gaussian kernel.

The patients and healthy volunteers were compared before and after PVC using the "compare-population one scan/subject" routine in SPM99. The "proportional scaling" routine was used to control for individual variation in global ^{99m}Tc-ECD uptake; these data will be referred to as "adjusted rCBF." The resulting set of values for each contrast constituted a statistical parametric map of the *t* statistic SPM(*t*). The SPM(*t*) were transformed to the unit normal distribution {SPM(*Z*)} and thresholded at *P*<0.001. The significance of each region was estimated with a threshold of *P*=0.05 with correction for multiple non-independent comparisons. Extent threshold was set to 0 voxel.

Automated analysis using a Z score map. A software program for analysis of SPECT images was developed to discriminate between the rest of the 31 patients and 31 healthy volunteers as the second group. Each SPECT image of the patients was compared with the mean and SD of SPECT images of the 31 healthy volunteers using voxel-by-voxel Z score analysis after voxel normalization to global mean or cerebellar values; Z score = ([control mean] - [individual value]) / (control SD) as previously reported by Minoshima et al. [16] and Ishii et al. [17]. We calculated the SD of the control database before and after PVC with voxel normalization to global mean and cerebellar values in already defined regions in the first group with a significant decline in rCBF in patients. These Z score maps were displayed by overlay on tomographic sections and by projection with an averaged Z score of 14 mm thickness to surface rendering of the anatomically standardized MRI template. We designated this software program as the easy Z score imaging system (eZIS). Each SPECT image of one of the 31 healthy volunteers was also compared with the averaged SPECT image of the remaining 30 healthy volunteers in the same manner as in the patients. Using the averaged value of positive Z scores in already defined regions with a significant decline in rCBF in patients as the threshold, receiver operating characteristic (ROC) curves were determined using the ROCKIT 0.9β and the PlotROC programs developed by Metz et al. (<http://xray.bsd.uchicago.edu/krl>) [18]. The program calculates the area under the ROC curves (*Az*), accuracy, sensitivity, and specificity. The program also calculates statistical

significance for ROC curves using a partial area index [19]. Accuracy was determined as the value at the point where the sensitivity is the same as the specificity on the ROC curve.

Results

The SPM99 analysis demonstrated significant declines in adjusted rCBF of patients only in the posterior cingulate gyrus before ($-8 -55 25, x y z; Z=5.22$) and after ($-10 -53 28, x y z; Z=5.49$) PVC (Fig. 1) in the first group. This region with significant rCBF decline in the posterior cingulate gyrus is delineated as a specific region of interest for very early AD.

Then the averaged value of positive Z scores in this specific region was obtained in a Z score map before and after PVC (Fig. 2) in the second group. Using these averaged Z score values in the specific region of the posterior

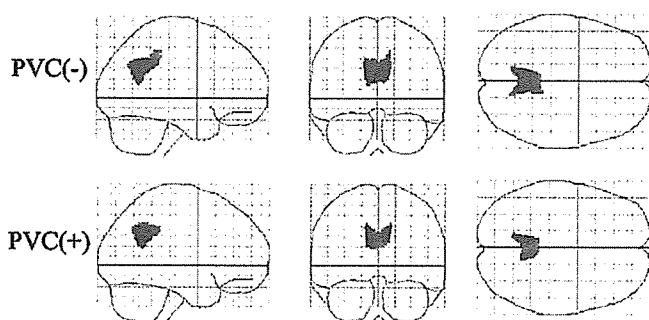


Fig. 1. Maximum intensity projections of SPM99 results for significant decline in adjusted rCBF in very early AD patients as compared with age-matched healthy volunteers before (*top*; $-8 -55 25, x y z; Z=5.22$; Brodmann area 31) and after (*bottom*; $-10 -53 28, x y z; Z=5.49$; Brodmann area 31) partial volume correction (PVC). Height threshold <0.001 , corrected for multiple comparisons, extent threshold of 0 voxel

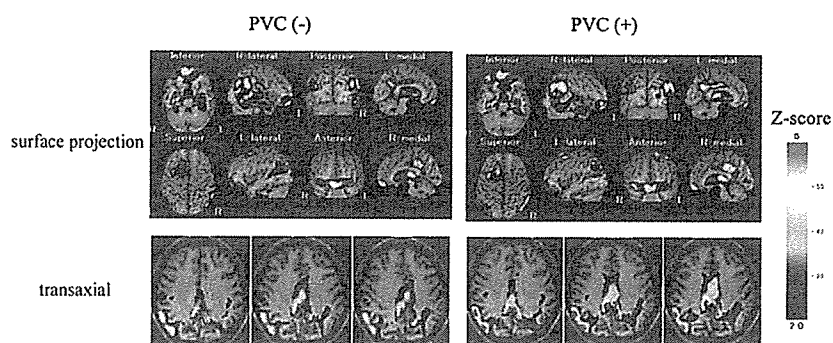


Fig. 2. Automated voxel-by-voxel Z score analysis by comparison of a SPECT image for a 75-year-old man with probable AD with an MMSE of 26 with the mean and standard deviation SPECT images of healthy volunteers after standardization to global mean voxel values. The Z score maps were displayed by overlaying on transaxial sections and surface projection of the spatially normal-

cingulate gyrus, the ROC curves for discrimination of patients from healthy volunteers were computed (Fig. 3). The PVC remarkably elevated Az and accuracy from 0.816 to 0.906 and from 73.9% to 83.7% respectively with global mean normalization. The PVC mildly elevated Az and accuracy from 0.811 to 0.832 and from 73.1% to 76.3% respectively with cerebellar normalization. There were significant differences in the partial area index for ROC curves between conditions with and without PVC after global mean normalization (two-tailed

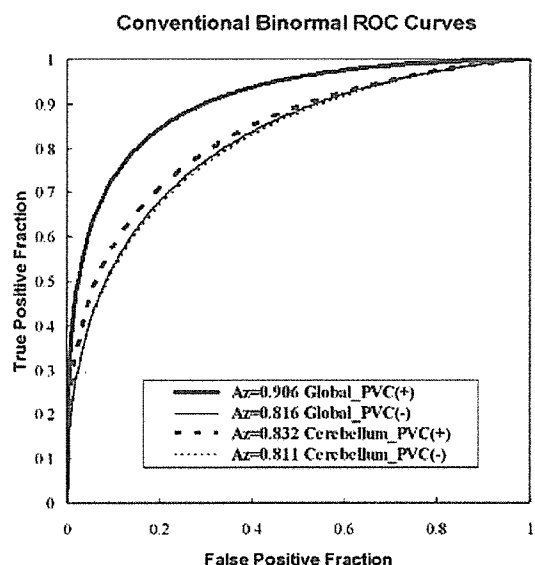


Fig. 3. ROC curves for discrimination between probable AD patients at the very early stage and healthy volunteers before and after PVC with voxel normalization to global mean (*thick solid line*, after PVC; *thin solid line*, before PVC) and cerebellar values (*thick dotted line*, after PVC; *thin dotted line* before PVC) when thresholding at the averaged values of positive Z scores in the posterior cingulate gyrus

P value, 0.041), but no significant differences between conditions with and without PVC after cerebellar normalization (two-tailed *P* value, 0.5505).

Before PVC, SDs of control database in the posterior cingulate gyrus were 0.18 and 0.18 with global mean and cerebellar normalization respectively in the second group. After PVC, SDs of control database were 0.15 and 0.18 with global mean and cerebellar normalization respectively.

Discussion

In the present study, automated voxel-based analysis using a *Z* score value in the posterior cingulate gyrus after anatomical standardization of SPECT images revealed an accuracy of around 73% in discrimination of AD patients at the very early stage from healthy volunteers. The PVC elevated this accuracy to 83.7% with global mean normalization.

The rCBF or metabolic reduction in the posterior cingulate gyri and precunei has been established to characterize early to moderate AD even after PVC [6, 20]. Recent prospective studies on MCI patients reported that AD converters showed a significant metabolic reduction in the posterior cingulate gyrus and parietal association cortex as compared with AD nonconverters [21, 22]. The posterior cingulate gyrus has been reported to be much less atrophied than medial temporal structures in AD in spite of marked rCBF or metabolic decrease [23]. A slightly higher *Z* score value was obtained in the posterior cingulate gyrus after PVC than before PVC in the group comparison of patients and controls using SPM99. Although PVC has been reported to lessen the regional metabolic difference between patients with AD and control subjects [20], a 9.8% increase in accuracy was obtained after PVC with global mean normalization. This increase in the *Z* score value may have been due to a 17% reduction in the SD of the control database after PVC. It is very important in practice that three additional subjects, corresponding to 9.8% of 31 patients, were thereby correctly diagnosed.

Concerning the reference regions for voxel normalization, Soonawala et al. [24] reported that cerebellar normalization produced more accurate diagnostic results in single-scan SPM analysis of AD patients than did global mean normalization in ^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime SPECT. However, compared with the present investigation, they studied more advanced AD patients with an average MMSE score of 21.9. In the present study before PVC, global mean normalization provided almost equal accuracy to cerebellar normalization for discrimination of patients and controls. Improvement in accuracy after PVC was less pronounced with cerebellar normalization than with global mean normalization. This may have been due to the absence of a reduction in the SD of the control database after PVC with

cerebellar normalization. Bartenstein et al. [25] used thalamic normalization in ^{99m}Tc-ECD SPECT. They considered global mean normalization to be inappropriate for a disease like AD with widespread metabolic or flow reduction and concluded that the thalamus is the most robust reference region for SPECT images. However, the thalamus is pathologically known to be involved from an early stage [26]. Moreover, Johnson et al. [27] revealed a decrease in rCBF in the anterior thalamus in subjects with very early AD. We considered that global mean normalization is sufficient for routine clinical diagnosis of very early AD.

A method for automated diagnosis of brain perfusion SPECT was developed in the present study. In this software program, voxel-based analysis was performed using a *Z* score map calculated from comparison of a patient's data with the control database in the same manner as in a three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) method [16]. Anatomical standardization of SPECT images into a stereotactic space was performed using SPM99. Therefore this program was made from the combination of 3D-SSP and SPM99. It has been reported that 3D-SSP with two-dimensional surface projection of cortical activities is less sensitive to artifacts derived from incomplete anatomical standardization of brain with localized cortical atrophy [28]. However, a 3D-SSP technique loses information on three-dimensional location, which SPECT images inherently possess. This program has also the advantage of capability of incorporation of SPM results into automated analysis of *Z* score values as a region of interest. A specific region of interest can be determined by group comparison of SPECT images for patients with a neuropsychiatric disease with those for healthy volunteers using SPM.

Herholz et al. [29] developed an original software program based on an automated voxel-based procedure after anatomical image standardization for discrimination between probable AD and controls using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. They reported 84% sensitivity and 93% specificity for the detection of very mild probable AD with an MMSE of more than 24. Although the current study used a similar voxel-based procedure for detection of very mild probable AD, the accuracy did not exceed 80% before PVC. The present PVC in a SPECT study can afford an accuracy of 83.7% after global mean normalization, which is close to that in a PET study. From this point of view, it would be preferable to perform PVC in a SPECT study for early diagnosis of AD, thereby overcoming the drawback of greater susceptibility to partial volume effects due to the lower spatial resolution as compared with PET.

Conclusion

A voxel-based automated analysis of brain perfusion SPECT using a *Z* score map was applied to discrimina-

tion between probable AD patients at the very early stage and age-matched healthy volunteers. ROC analysis of the maximum Z score in the posterior cingulate gyrus as a specific area for the very early stage of probable AD determined by SPM99 demonstrated accuracies of 73.9% and 83.7% before and after PVC, respectively, with voxel normalization of global mean values. The PVC mildly enhanced the accuracy from 73.1% to 76.3% with cerebellar normalization. The PVC would thus be of benefit for the early diagnosis of AD in a SPECT study.

Acknowledgements. We are very thankful to Mr. Tsutomu Souma and Mr. Naoharu Takemura for assistance in developing software programs, the technical staff in our hospital for data acquisition of SPECT and MRI, and Mr. John Gelblum for his proofreading of this manuscript.

References

1. Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 344:895.
2. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85–94.
3. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41:1155–1162.
4. Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H. Combined analysis of CSF tau levels and [¹²³I]iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 474–476.
5. Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Kato A, Tanaka F. Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:1502–1505.
6. Sakamoto S, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Nakano S, Kanetaka H, Takasaki M. Apolipoprotein E genotype and early Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J Neuroimaging* 2003; 13:113–123.
7. Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S. Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med* 2003;44:1243–1252.
8. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Prie D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939–944.
9. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–1992.
10. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566–572.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189–198.
12. Muller-Gartner HW, Links JM, Prince JL, Bryan RN, McVeigh E, Leal JP, Davatzikos C, Frost JJ. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:571–583.
13. Labbe C, Froment JC, Kennedy A, Ashburner J, Cinotti L. Positron emission tomography metabolic data corrected for cortical atrophy using magnetic resonance imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996; 10:141–170.
14. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical, 1988.
15. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000; 123:1838–1844.
16. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238–1248.
17. Ishii K, Sasaki M, Matsui M, Sakamoto S, Yamaji S, Hayashi N, Mori T, Kitagaki H, Hirono N, Mori E. A diagnostic method for suspected Alzheimer's disease using H₂¹⁵O positron emission tomography perfusion Z score. *Neuroradiology* 2000; 42:787–794.
18. Metz CE, Herman BA, Roe CA. Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* 1998; 18:110–121.
19. Jiang Y, Metz CE, Nishikawa RM. A receiver operating characteristic partial area index for highly sensitive diagnostic tests. *Radiology* 1996; 201:745–750.
20. Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, Rapoport SI, Schapiro MB, Horwitz B. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1585–1593.
21. Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60:1374–1377.
22. Berent S, Giordani B, Foster N, Minoshima S, Lajiness-O'Neill R, Koeppe R, Kuhl DE. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999; 33:7–16.
23. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002; 43:304–311.
24. Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP, Steele JD, Dougall NJ, Best J, Migneco O, Nobili F, Scheidhauer K. Statistical parametric mapping of (^{99m}Tc)-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002; 17:1193–1202.
25. Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Mosch D, Schad D, Schwaiger M, Kurz A. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38:1095–1101.
26. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239–256.

27. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50:1563–1571.
28. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, Kuhl DE, Schwaiger M. Statistical brain mapping of ^{18}F -FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001; 42:548–557.
29. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, Schonknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zundorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schroder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002; 17:302–316.


 原著

軽度認知機能障害の脳血流および形態変化 — 茨城県利根町における横断研究 —

根本 清貴¹⁾³⁾, 山下 典生²⁾, 大西 隆³⁾, 今林 悦子³⁾
 平尾健太郎³⁾, 横銭 拓²⁾, 佐々木恵美²⁾, 水上 勝義²⁾
 松田 博史⁴⁾, 朝田 隆²⁾

抄 録

茨城県利根町において軽度認知機能障害を有する高齢者の脳機能・形態変化を神経画像検査により評価した。認知機能の評価を行い、65歳以上の1,711人から完全な神経心理検査の結果が得られた。記憶のみに障害を認め、それ以外は正常範囲のものを障害の程度に応じて Pre-Dementia-1SD (PD-1SD), PD-1.5SD と分類した。PD-1SD 33人, PD-1.5SD 19人, ノーマル 91人の計 143人に MRI と SPECT を施行し、部分容積効果補正を行った後、SPM99 を用いて灰白質の血流および容積を群間で比較し

た。脳血流では PD-1SD, PD-1.5SD とともに楔前部, 右前頭前野での低下を認め、PD-1.5SD ではさらに海馬傍回での低下を認めた。形態的には PD-1.5SD で海馬傍回に萎縮を認め、PD-1.5SD が AD の極早期の状態であると考えられた。さらに PD-1SD は、PD-1.5SD の先駆状態であることが示唆された。

はじめに

軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) とは、健常人に比し認知機能が障害されてはいるが、アルツハイマー病 (AD) などの痴呆には至っていない状態として受け入れられつつある。しかし、今のところ MCI の確立した診断基準はなく、研究者により様々に異なる。代表的な基準は Petersen らによるものであり、その骨格は主観・客観的に選択的な記憶障害を認める点にある。これまで健常人におけるアルツハイマー病の発症率は年 1-2% とされてきたが、彼らのいう MCI 群では年 10-15% と報告されている (Petersen et al., 1999)。しかし、この MCI の診断基準には多くの疑問が投げかけられている。Petersen 自身が近年、

Regional cerebral blood flow change and gray matter loss in mild cognitive impairment: a community-based study
 Kiyotaka Nemoto¹⁾³⁾, Fumio Yamashita²⁾, Takashi Ohnishi³⁾, Etsuko Imabayashi³⁾, Kentaro Hirao³⁾, Hiromu Yokozeni²⁾, Megumi Sasaki²⁾, Katsuyoshi Mizukami²⁾, Hiroshi Matsuda⁴⁾, and Takashi Asada²⁾

¹⁾ 筑波大学附属病院精神神経科 [〒 305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1]

²⁾ 筑波大学臨床医学系精神医学 [〒 305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1]

³⁾ 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 [〒 187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

⁴⁾ 埼玉医科大学国際医療センター核医学 [〒 350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]

MCI をさらに amnesic MCI, multiple-domain MCI, single non-memory-domain MCI とする亜分類を試みている (Petersen et al., 2001) が、今のところ統一見解は示されていない。

Petersen らの診断基準の他に、国際老年精神医学会では、“Ageing-Associated Cognitive Decline” (AACD) という概念を提唱している (Levy, 1994)。この AACD の診断基準の特徴は、標準化された神経心理学検査において記憶、注意、思考、言語、視空間認知のいずれかの機能が、年齢、性別、教育歴を考慮したうえで健常人に比し 1SD 以上低い点にある。つまりその特徴は、記憶に限定せず、複数の認知機能に注目していることである。この AACD の診断基準の方が临床上の有用性において MCI の診断基準に優るとする報告もある (Ritchie et al., 2001) が、今のところ MCI, AACD のいずれについても大規模な疫学調査や予後に関する研究は限られている。

近年、画像統計解析手法の発展により、軽度認知機能障害または早期アルツハイマー病 (AD) における PET, SPECT での報告が数多く見られるようになってきた (Minoshima et al., 1997, Kogure et al., 2000, Wolf et al., 2003, Huang et al., 2002)。これらの報告に共通して見られる所見は、MCI の時点において帯状回後部もしくは楔前部に血流低下や糖代謝低下が認められることである。

しかし、これらの研究の対象者は原則として病院を受診した個人であり、大規模な疫学調査における軽度認知機能障害群の脳機能画像所見は現在まで報告されていない。そこで、我々は 2001 年 11 月より 3 年間にわたって、茨城県利根町に住む 65 歳以上の住民を対象とした前向きコホート研究を継続した。そこでは、神経心理検査及び画像検査を用いて軽度認知機能障害群の予後を追跡した。本稿では研究開始時に認知機能障害を呈していると診断された個人における脳機能画像所見を報告する。

対象と方法

略述すると、茨城と千葉の県境に位置する茨城県利根町に住む 65 歳以上の全住民 2,949 人に研究への参加を呼びかけた。その結果、71% の参加可能な町民が研究に同意し、書面によるインフォームドコンセントが得られた。またフルデータが得られた者は 1,711 名であった。本研究は筑波大学医の倫理委員会にて承認されている。

神経心理学的方法

まず、神経心理学的スクリーニングとして、痴呆前駆状態診断の目的に特化した集団スクリーニングテスト、「ファイブコグ」を施行した。このテストは最大 50 人までの集団で同時に施行可能であり、我々が東京都老人総合研究所精神医学部門と共同開発をしたものである。ファイブコグは AACD の概念にならって認知機能のうち、記憶、注意、言語、視空間認知、類推に着目した設問から構成されている。ファイブコグの個々の設問は表面妥当性はあると考えられた以下の検査から採っている。記憶は手がかり再生 Category cued recall (Grober et al., 1988)、注意は位置判断 Set dependency activity (Sohlberg and Mateer, 1986)、言語では動物名想起 Category verbal fluency (Monsch et al., 1992)、視空間認知は時計描画 Clock drawing test (Mendez, 2000)、そして類推は WAIS-R の下位項目の類推 (Wechsler, 1981) である。

このファイブコグのテスト再テスト信頼性を確認するために、38 名の対象者において平均 64 日間の間隔で 2 回検査を施行した。そして 5 つの設問それぞれについて相関係数と p 値を算出した。その結果、いずれについても $p < 0.0001$ であり、これによりテスト再テスト信頼性があると考えられた。被検者全員にこのバッテリー

を施行し、年齢、性別、教育年数を考慮した上で認知の各要素での平均値、標準偏差を算出し、この結果からノーマル群、Pre-Dementia-1SD (PD-1SD) 群、Pre-Dementia-1.5SD (PD-1.5SD) 群の3群を設定した。ノーマルとは、5問題すべてにおいて得点が平均値マイナス1SDより上である状態とした。PD-1SDは、記憶はマイナス1SD以下であり、他は1SD以内にある状態とした。また、PD-1.5SDとは、記憶のみ1.5SD以上低下し、他は1SD以内にある状態とした。この結果に基づき、ノーマル群91名(男43/女48, 平均年齢 \pm SD 72.7 \pm 5.0歳)、PD-1SD群33名(18/15, 72.6 \pm 5.1)、PD-1.5SD群19名(9/10, 72.2 \pm 5.6)に分類し、これらの対象にMRI 3D-T1強調画像および ^{99m}Tc -ECDによるSPECTの撮像を施行した。なお、各群間で年齢、男女比に有意差は認められなかった。

頭部MRI撮像

1.5T MRI scanner (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) を用い、MPRAGE法にて、前交連と後交連の中心を通る線に垂直な矢状断連続スライスを得る3次元T1強調画像の撮像を行った。条件はTE/TR 3.93/2,800 ms, flip angle 12 deg, field of view 280 mm, acquisition matrix 512 \times 512, slice thickness 1.20 mm, Gaplessとした。

SPECTデータ収集・処理方法

SPECT装置にはPHILIPS社製3検出器型ガンマカメラPRISM IRIX, 画像処理装置にはPICKER社製ODYSSEY FXを用い、コリメータには低エネルギー高分解能パラレルコリメータを使用した。収集条件は、安静閉眼にて ^{99m}Tc -ECD 740 MBqを定速静注し、10分後から15分間128 \times 128マトリックスの投影データを1ステップ30秒、1カメラにつき30方向

収集した。画像再構成はramp filterによるフィルタ逆投影法(FBP)で行い、後処理にはlow pass filter (cutoff: 0.71 cycle/cm, order: 8.0, 2.2 mm/pixel)を用いた。吸収補正はChang法を用い輪郭抽出で行った。SPECT画像のスライス厚は2.2 mmとした。

画像処理

MRI

得られたMRI画像は、UNIX Workstation (Sun SPARC Solaris) 上でANALYZE version 2.5 (Biological Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minn.) を用いて3次元方向に等しい大きさとし、矢状断像から横断像を再構成した。

部分容積(PVE)効果補正

SPECTの低解像度に由来する部分容積効果を補正するためにMatsudaら(Matsuda et al., 2003)の方法にもとづいてPVE補正を行った。補正方法の要旨は以下の通りである。まず、MRIとSPECT画像を重ね合わせた。次にMRI画像を灰白質と白質に分離し、この白質像の信号値の95%を閾値とすることにより自動的に白質の関心領域(ROI)をSPECT像に設定した。この白質のSPECT値をMRIから求めた白質像に乗じた後、MRIと重ね合わせをしたSPECT画像から差し引いた。これにより、灰白質のSPECT像が得られ、最後に灰白質のSPECT像を灰白質のMRI像で除することによりPVEが補正された灰白質のSPECT像を得た。この一連の流れを自動化したソフトウェア(Kanetaka et al., 2004)を用いて対象者の全SPECT画像の部分容積効果補正を行った。

画像統計解析

まず、視察法により、MRI上明らかな梗塞巣や出血性病変のあるものは解析より除外した。画像統計解析はMatlab 5.3 for Windows

(Mathworks Inc.) 上で作動する SPM99 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) を用いて行った。脳萎縮の影響を考慮するために、SPECTでの群間比較に加えて、MRIより抽出した脳灰白質像を用いた voxel based morphometry (VBM) (Ashburner and Friston, 2000) における群間比較も行った。従来の同様の研究ではこのような補正がなされていないので、アーティファクトをみてきた可能性も否定できな

い。部分容積効果補正前後での SPECT 像、MRI 脳灰白質像は各々 SPM99 を用いて線形変換と非線形変換により標準脳に合わせ込まれた。さらに、Gaussian カーネルを用いて平滑化を行った。これらの操作により、仮説に基づくことなく、全脳領域の画像のボクセル単位での統計検定が可能となった。その後、ノーマル群と amnesic AACD 群、amnesic MCI 群で各々2群間の *t* 検定を行った。

Table 1. Regions and peaks of significant decrease in rCBF after correction for partial volume effects (*t*-test, $p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, ext 50)

| Region | BA | K | coordinate | | | |
|---------------------------|-----------|-------|-----------------|-----|-----|-----|
| | | | <i>t</i> -value | x | Y | z |
| PD-1SD < Normal | | | | | | |
| R Precentral gyrus | BA6 | 303 | 3.72 | 48 | -4 | 30 |
| L Precuneus | BA7 | 276 | 3.25 | -14 | -56 | 43 |
| L Middle frontal gyrus | BA6 | 166 | 3.07 | -16 | 4 | 46 |
| PD-1.5SD < Normal | | | | | | |
| R Middle temporal gyrus | BA19, 39 | 1,125 | 3.63 | 26 | -86 | 26 |
| R Precentral gyrus | BA6 | 286 | 3.45 | 50 | -10 | 28 |
| R Inferior frontal gyrus | BA47 | 331 | 3.26 | 34 | 35 | 2 |
| R Precuneus | BA7 | 135 | 3.14 | 24 | -58 | 43 |
| R Inferior temporal gyrus | BA20 | 60 | 2.71 | 40 | -18 | -16 |
| L Postcentral gyrus | BA47 | 50 | 2.60 | -51 | -16 | 28 |
| PD-1.5SD < PD-1SD | | | | | | |
| R Precentral Gyrus | BA 44 | 364 | 3.38 | 48 | 8 | 11 |
| R Middle Temporal Gyrus | BA 19, 40 | 1,069 | 3.26 | 42 | -79 | 19 |
| R Supramarginal Gyrus | BA 40 | | 3.22 | 59 | -47 | 23 |
| L Middle Temporal Gyrus | BA 21 | 169 | 3.11 | -50 | -1 | -13 |
| R Parahippocampal Gyrus | BA 35, 36 | 648 | 2.51 | 26 | -15 | -24 |
| R Middle Frontal Gyrus | BA 10 | 253 | 3.00 | 32 | 49 | 18 |
| L Precuneus | BA 7 | 148 | 2.88 | -10 | -74 | 37 |
| L Parahippocampal Gyrus | BA 35, 30 | 428 | 2.85 | -22 | -25 | -24 |
| R Medial Frontal Gyrus | BA 10 | 104 | 2.59 | 6 | 48 | -6 |

BA : Brodmann's area PD : Pre-Dementia

Note. Results are listed by clusters and in decreasing order of peak *t*-value. Cluster size is indicated by the value *K*, which represents the number of significant voxels in the particular cluster. Coordinates were according to the atlas by Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988).

結 果

1. PVE 補正後 SPECT 画像

SPM99 を用いた, ノーマルと PD-1SD, PD-1.5SD のグループ解析の結果を Fig. 1 ならびに Table 1 に示す. PD-1SD ではノーマルに比し, 左楔前部, 右運動前野, 左中前頭回に血流低下が認められた (Fig. 1-A). PD-1.5SD では右楔前部, 右運動前野に加えて右海馬領域にて血流低下が認められた (B). PD-1SD と PD-1.5SD の群間比較においては, PD-1.5SD は PD-1SD と比較して左楔前部, 両側海馬傍回において有意な血流低下を呈していた (C).

2. VBM

Fig. 2 と Table 2 に VBM による群間比較の結果を示す. PD-1SD ではノーマルと比較して右下頭頂小葉, 右楔前部, 左尾状核に灰白質密度の低下を認めた (Fig. 2-A). PD-1.5SD では, 左中側頭回, 右海馬傍回にて有意な灰白質密度の低下を認めた (B). PD-1SD と PD-1.5SD の群間比較においては PD-1.5SD で両側海馬傍回において有意な灰白質密度の低下を認めた

(C).

考 察

従来の MCI 画像研究の報告では, 画像解析対象者は, 記憶障害を主訴として専門医療機関を受診した群である. こうした人々は, 痴呆ではなく軽度認知機能障害と診断されてはいても, 実は記憶障害が明らかことが多い. 今回, 我々は心理検査を施行した 1,711 人の結果から年齢, 性, 教育年数を考慮した平均値, 標準偏差を求めて平均より 1SD, 1.5SD 以上低い対象者を操作的に PD-1SD, PD-1.5SD と区分した. 従来の報告では 24 点前後をカットオフとしたものが多いが, 本研究の対象者における Mini Mental State Examination (MMSE) の得点はほぼ全例で 27 点以上であった. このように, 記憶障害を含めた認知機能の障害が無いかあっても非常に軽微な集団を対象とした点に本研究の 1 つの特徴がある.

次に先行報告 (Kogure et al., 2000, Ohnishi et al., 2001) におけるノーマルデータベース作

Table 2. Regions and peaks of significant decrease in Gray Matter Density (*t*-test, $p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, ext 100)

| Region | BA | <i>K</i> | coordinate | | | |
|----------------------------|----------|----------|-----------------|-----|-----|-----|
| | | | <i>t</i> -value | x | Y | z |
| PD-1SD < Normal | | | | | | |
| R Inferior parietal lobule | BA40 | 149 | 3.37 | 38 | -43 | 39 |
| R Precuneus | BA7 | 184 | 2.91 | 20 | -52 | 50 |
| L Caudate tail | | 122 | 2.79 | -34 | -29 | -4 |
| PD-1.5SD < Normal | | | | | | |
| L Middle temporal gyrus | BA19, 37 | 870 | 3.56 | -44 | -81 | 19 |
| R Parahippocampal gyrus | BA20 | 219 | 3.06 | 18 | -35 | -3 |
| L Uncus | BA28 | 310 | 2.85 | -28 | 5 | -20 |
| PD-1.5SD < PD-1SD | | | | | | |
| R Parahippocampal gyrus | BA35, 36 | 759 | 3.96 | 26 | -27 | -27 |
| L Parahippocampal gyrus | BA35, 36 | 199 | 3.13 | -20 | -25 | -24 |

Note. See footnote of Table 1.

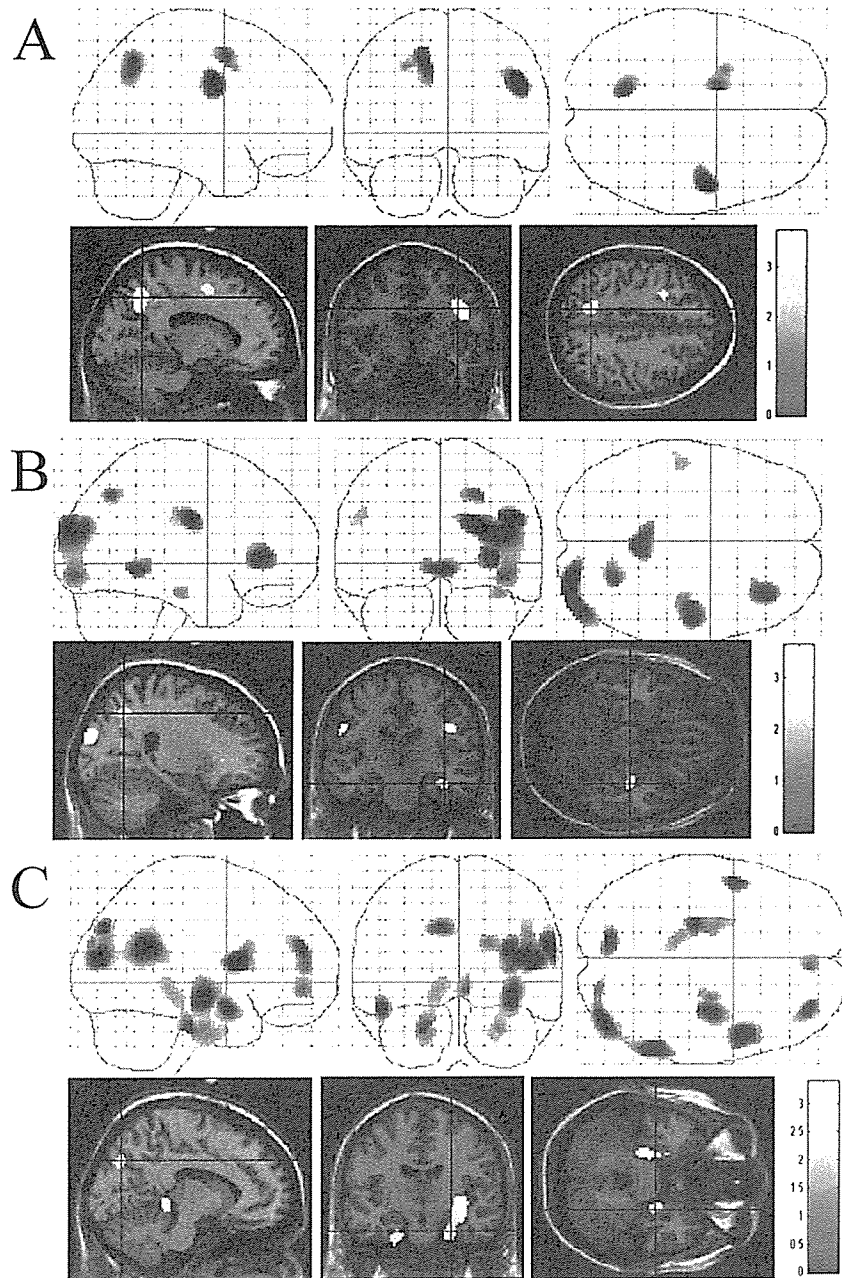


Fig. 1 Significant reduction of regional cerebral blood flow after PVE correction
 A: Pre-dementia-1SD (PD-1SD) showed reduced perfusion in lt. precuneus and rt. premotor compared to normal. B: Pre-dementia-1.5SD (PD-1.5SD) showed reduced perfusion in the rt. hippocampal region in addition to the rt. precuneus and rt. premotor compared to normal. C: PD-1.5SD showed significant hypoperfusion in lt. precuneus and the bilateral parahippocampal gyri compared to PD-1SD. ($p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, extent 50)

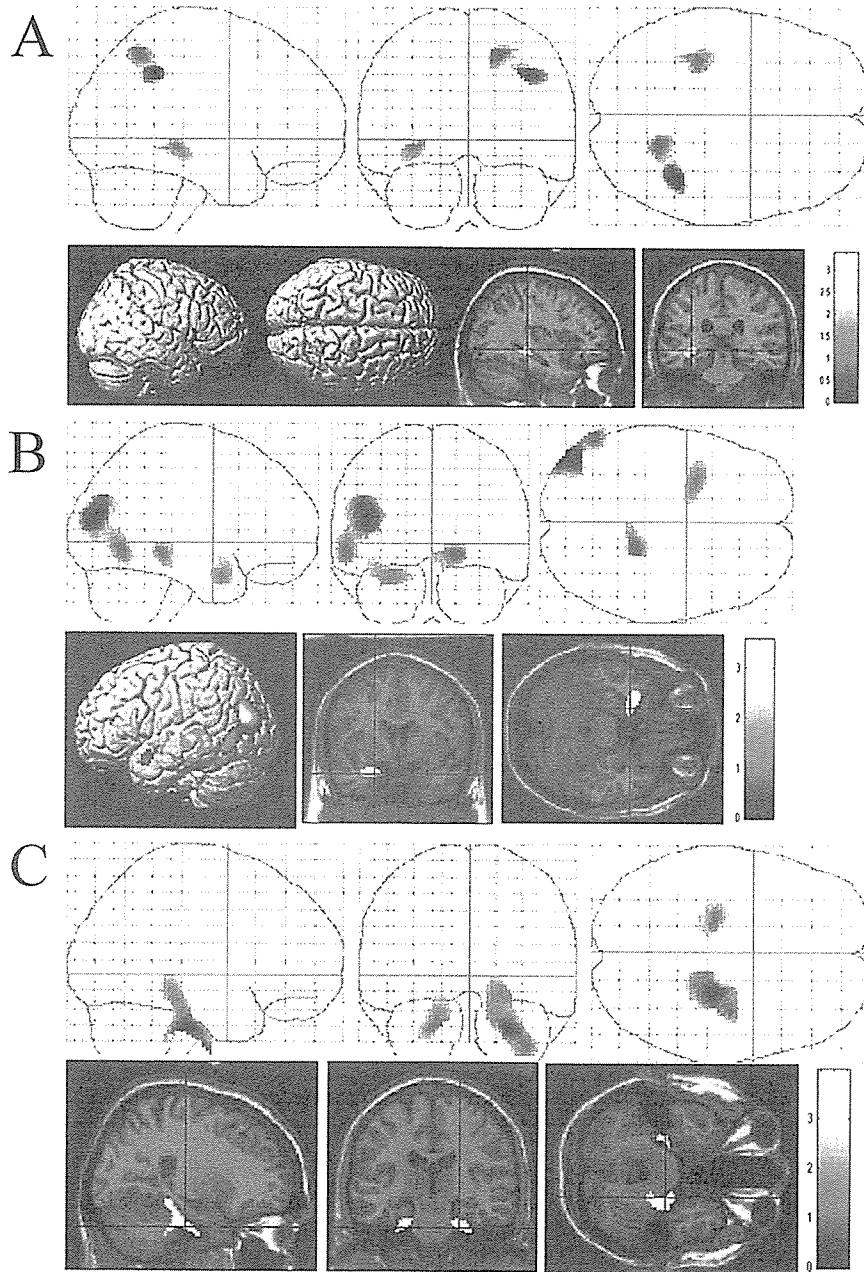


Fig. 2 Significant reduction of regional gray matter density
 A: PD-1SD showed reduction in rt. inferior parietal lobule and rt precuneus compared to normal. B: PD-1.5SD showed reduction in lt. middle temporal lobe and rt. parahippocampal gyrus compared to normal. C: PD-1.5SD showed significant reduction in the bilateral parahippocampal gyri compared to PD-1SD. ($p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, extent 100)

成の構成員すなわち対照は、知的に健常な人々とはいっても、生活水準や環境などの要因は様々に異なっている。しかし今回の健常対照は同一の地域に住んでおり、生活水準も比較的類似していると思われる点にも本研究の特徴がある。

これまでに、早期アルツハイマー病においては帯状回後部および楔前部での血流や代謝が低下することが指摘されてきた (Minoshima et al., 1994, Matsuda, 2001, Nestor et al., 2003)。しかし今回の我々の結果では PD-1SD と PD-1.5SD において帯状回後部での血流低下は認められず、楔前部においてのみ血流低下が認められた。この所見からは、従来、帯状回後部、楔前部と一括されていた初期 AD の血流障害は楔前部から始まり、帯状回後部に広がっていくものと推測できる。

神経心理学的な機能との照合に注目すると、fMRI や PET による賦活試験の結果から、楔前部がエピソード記憶の再生に関与しているという報告がなされている (Lundstrom et al., 2003, Backman et al., 1999, Krause et al., 1999)。また、楔前部と帯状回後部の機能の差異に関して、McDermott らは、帯状回後部がエピソード記憶の符号化においてより賦活されるのに対して、楔前部はエピソード記憶の再生でより賦活されたと報告している (McDermott et al., 1999)。我々が記憶検査として採用したバッテリーは category cued recall であるところから、楔前部の血流低下はエピソード記憶の再生と近縁の機能障害をとらえている可能性が考えられる。これに関係するのが PD-1SD, PD-1.5SD とともに右運動前野に血流低下を認めたという予想外の結果である。運動前野は随意運動の選択、計画、実行を司る部位として知られてきた。近年の記憶のシステム回路研究において、運動前野はワーキングメモリーに加えて広義のエピソード記憶に属する手がかり再生と再認のネットワークの構成要素になっていることが明らかにされている (Nyberg et al., 2002)。した

がって右運動前野の血流低下が category cued recall 課題の低得点を反映しているという結果は納得できるものである。もっとも、PD-1SD や PD-1.5SD は複数の異なる症候群であるところからいわばアーティファクトとしてこの所見が得られた可能性も否定できない。

次に PD-1SD と PD-1.5SD の群間比較により、PD-1.5SD にて両側海馬傍回、左楔前部に有意な血流低下を認めた。早期 AD の SPECT では海馬領域での血流低下は認められないと考えられていたが、Matsuda らは PVE 補正をすることにより、早期 AD でも海馬傍回の血流低下が認められることを報告している (Matsuda et al., 2002)。VBM の結果として PD-1SD では右下頭頂小葉に軽度の萎縮を認めただけであったのに対して、PD-1.5SD では右海馬傍回ならびに両側海馬傍回で灰白質の有意な萎縮を認めた。Ohnishi らは VBM にて AD では海馬領域、特に嗅内野での萎縮があることを報告している (Ohnishi et al., 2001)。このように PD-1SD と PD-1.5SD の基本的パターンは類似しているが、PD-1.5SD では海馬傍回において血流が低下し、形態的にも萎縮を呈していた。このことから、PD-1SD と PD-1.5SD には連続性があること、また前者はより病的変化が進行した状態であること、すなわち PD-1.5SD とは既に AD の極早期である可能性が考えられる。

我々は今回の対象者の脳機能画像および脳形態画像の変化を1年ごとに追跡している。そのデータから PD-1SD, PD-1.5SD の AD への移行率、そして AD に移行していくケースの予測因子を評価していくことが今後の課題である。

----- 文 献 -----

1. Ashburner J and Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11, 805-21.
2. Backman L, Andersson JL, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A and Almkvist O (1999) Brain regions associated with episodic retrieval in nor-

- mal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1861-70.
3. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S and Dresner R (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-3.
 4. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B and Julin P (2002) Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 2, 9.
 5. Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S, Takasaki M (2004) Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 975-80.
 6. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S and Takasaki M (2000) Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*, 41, 1155-62.
 7. Krause BJ, Schmidt D, Mottaghy FM, Taylor J, Halsband U, Herzog H, Tellmann L and Muller-Gartner HW (1999) Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word pair associates. A PET study. *Brain*, 122 (Pt 2), 255-63.
 8. Levy R (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*, 6, 63-8.
 9. Lundstrom BN, Petersson KM, Andersson J, Johansson M, Fransson P and Ingvar M (2003) Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage*, 20, 1934-43.
 10. Matsuda H (2001) Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 15, 85-92.
 11. Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A and Tanaka F (2002) Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29, 1502-5.
 12. Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F and Nakano S (2003) Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med*, 44, 1243-52.
 13. McDermott KB, Ojemann JG, Petersen SE, Ollinger JM, Snyder AZ, Akbudak E, Conturo TE and Raichle ME (1999) Direct comparison of episodic encoding and retrieval of words: an event-related fMRI study. *Memory*, 7, 661-78.
 14. Mendez AMF, (2000) Cognitive function, mood, and behavior assessments, In: *Comprehensive geriatric assessment*. (Osterweil D, Brummel-Smith K, Beck JC, ed) pp67-119, McGraw-Hill, New York
 15. Minoshima S, Foster NL and Kuhl DE (1994) Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*, 344, 895.
 16. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL and Kuhl DE (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42, 85-94.
 17. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R and Thal LJ (1992) Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 49, 1253-8.
 18. Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M and Hodges JR (2003) Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci*, 18, 2663-7.
 19. Nyberg L, Forkstam C, Petersson KM, Cabeza R and Ingvar M (2002) Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Brain Res Cogn Brain Res*, 13, 281-92.
 20. Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T and Uno M (2001) Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *Am J Neuroradiol*, 22, 1680-5.
 21. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rosser M, Thal L and Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58, 1985-92.
 22. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG and Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
 23. Ritchie K, Artero S and Touchon J (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
 24. Sohlberg MM and Mateer CA (1986) *Attention Process Training* Association for Neuropsychological Research and Development, Washington
 25. Stern CE, Owen AM, Tracey I, Look RB, Rosen BR and Petrides M (2000) Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during nonspatial visual working memory

- processing: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 11, 392-9.
26. Talairach, J., and Tournoux, P. (1988) *Coplanar Stereotactic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging.* Thieme, New York.
27. Wechsler D (1981) *WAIS-R manual* The Psychological Corporation, New York
28. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P and Wahlund LO (2003) A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 52-76.
-

Regional cerebral blood flow change and gray matter loss in mild cognitive impairment : a community-based study

Kiyotaka Nemoto¹⁾³⁾, Fumio Yamashita²⁾, Takashi Ohnishi³⁾, Etsuko Imabayashi³⁾,
Kentaro Hirao³⁾, Hiromu Yokozen²⁾, Megumi Sasaki²⁾, Katsuyoshi Mizukami²⁾,
Hiroshi Matsuda⁴⁾, and Takashi Asada²⁾

¹⁾Division of Psychiatry, Tsukuba University Hospital (2-1-1 Amakubo
Tsukuba, Ibaraki 305-8576 Japan)

²⁾Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of
Tsukuba (1-1-1 Tennodai Tsukuba, Ibaraki 305-8577 Japan)

³⁾Department of Radiology, National Center Hospital of Mental, Nervous, and
Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry (4-1-1
Ogawahigashi Kodaira, Tokyo 187-8551 Japan)

⁴⁾Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School Hospital
(38 Morohongo Moroyama Iruma, Saitama 350-0495 Japan)

In this study we investigated the abnormalities of cerebral blood flow and cortical atrophy of pre-dementia subjects in a community using Tc-99m ECD SPECT and structural MRI. First, a neuropsychological test battery was administered to 1711 community-dwelling individuals aged 65 years and older. Three groups of participants, namely normal, Pre-Dementia-1SD (PD-1SD), and PD-1.5SD according to the mean value and SD gained from the test participated in the study. Thirty-three PD-1SD, 19 PD-1.5SD, and 91 normal subjects underwent both whole brain structural MRI and Tc-99m ECD SPECT. SPECT images were corrected for partial volume effects (PVEs). Using SPM99, voxel based group comparisons were made on the PVEs corrected SPECT images and voxel based morphometry (VBM) was applied to gray matter extracted from MRI images. Hypoperfusion in precuneus and right premotor cortex is found in both PD-1SD and PD-1.5SD. In addition, the PD-1.5SD individuals showed hypoperfusion in parahippocampal gyrus. VBM showed hippocampal atrophy in the PD-1.5SD individuals. These findings suggest that PD-1.5SD indicates the very early stage of AD, and the PD-1SD appears to precede the PD-1.5SD.

Address correspondence to Dr. Takashi Asada, Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

安心院地区の 独居老人における 認知障害調査結果 (第1報)



吉田香織¹⁾、中荘ひとみ¹⁾、遠嶋由紀¹⁾、小林誠子¹⁾、
糸永嘉子¹⁾、吉田ユリ子¹⁾、杉村美佳²⁾、中野正剛²⁾、
山田達夫 (文責・写真)²⁾

1) 大分県宇佐市安心院支所健康福祉課
2) 福岡大学医学部第五内科

連絡先：福岡市城南区七隈7-45-1
福岡大学医学部第五内科 山田達夫
電話 092-741-5602, FAX 092-865-7900
e-mail: tyamada@fukuoka-u.ac.jp

はじめに

友人・近隣・親族との接触頻度より地域集団への参加頻度の方が生存率を高め、地域活動への参加は健康障害や死亡の低減に関連するという。従って高齢期には閉じこもることなく、外出し、社会的刺激を受ける生活習慣が重要と考えられている。

独居高齢者数は今後益々の増加が予想されている。独居であるが故に、認知症の発見が遅れ、さらには独居状態で認知症になると介護環境の整備により深刻な対応が求められる。物理的に孤立し、家庭内支援環境を持たない独居高齢者が最後まで自立した生活を維持するには行政のみでなく、コミュニケーションレベルでの対応が要求されるが、これに対する施策整備は急務である。特に認知症予防的な意味からも社会全体で、高齢者の社会参加や生き甲斐を創出することの可能な社会基盤を、と

りわけ独居高齢者に向けて、整備していく必要がある。

われわれが都市在住独居高齢者を対象に行った研究では、独居者の日常生活動作（ADL）は比較的保たれ、運動能力も高く維持されているが、生活全般の満足度が低く、潜在的に高い割合でうつ状態がみられた⁵⁾。また大都市近郊独居者についての研究では、外出頻度は比較的高く保持されていた。しかし隣近所には外出できるが、一人で遠出はしない者は、精神的身体的脆弱性があり、近隣閉じこもりとも呼べる状態で予防的支援の必要性が指摘された⁶⁾。さらには独居高齢者の生活空間狭小化が死亡に関連すると報告されている⁷⁾。このように様々な視点から独居高齢者の問題点を取り上げられていくが、調べ得た範囲で認知症との関連での検討はない。

われわれは3年前から大分県宇佐市安心院町で主として認知症予防の視点からフィールドワークを実施している

⁵⁾ この研究活動では認知症早期発見のみならず、その後の治療をも行うための相談業務も取り入れている。その過程の中から、認知症発症独居高齢者への早急な取り組みと認知症予防対策立案の緊急性と重要性を実感した。今回の研究では安心院町安心院地区独居高齢者の悉皆調査により認知症疑いやADL障害とうつを有する住民の頻度を求め、行政への提言という意味合いを込めて検討した結果を報告する。

対象

安心院町安心院地区に居住する65歳以上高齢者のうち独居老人全員の139名を対象とし、非独居高齢者312名を対照群にした。

方法

平成16年度に公民館で、記憶、注意、言語、視空間認知と類推に着目した設

問から構成されている集団的認知機能検査「アイブ・コグ」⁸⁾を実施し、同時に手段的ADL⁹⁾（IADL：電話使用、買い物、会の世話係、交通手段、薬の管理、家計管理、申告書作成の7項目）とGeriatric Depression Scale（GDS）¹⁰⁾を用いて評価を行った。公民館に来館できなかった独居者には訪問を行い、そこでの認知機能検査にはMMSEを用いた。統計学的検定にはt検定と度数検定としてKolmogorov-Smirnovテストを用いた。この研究は福岡大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

結果

表1に対象者の背景と検査結果の平均値（標準偏差）と検定結果を示す。平成16年度に独居と登録されていた139名のうち、113名がこの研究に参加した（80%）。平均年齢は74.5歳で、男性21名、女性86名であった。非参加者は26名で検査拒否や入院中であ

ることが主な理由であった。非独居群は平均年齢74・3歳で男性105名、女性207名であった。教育歴は独居群は9・8年、非独居群が10・4年で有意差はなかった。

表1. 対象者の背景、各検査の平均値（標準偏差）と統計学的解析

| | 独居者 | 非独居者 | 有意差 |
|---------|--------------------|--------------------|--------|
| 年齢(才) | 74.5(6.4) n=113 | 74.3(6.3) n=312 | |
| 教育歴(年) | 9.8(1.7) n=113 | 10.4(2.1) n=312 | |
| ファイブ・コグ | 1.1(1.5) n=79 | 1.1(1.3) n=312 | |
| GDS | 4.6(4.0) n=112 | 3.3(2.6) n=311 | p<0.01 |
| IADL | 5.2(1.6) n=111 | 5.2(1.8) n=311 | |

表2. 独居者のファイブ・コグ成績 (79名)

| AACD数 | 男 | 女 | 計 |
|-------|---|----|----|
| 0 | 6 | 39 | 45 |
| 1 | 1 | 11 | 12 |
| 2 | 1 | 8 | 9 |
| 3 | 0 | 7 | 7 |
| 4 | 1 | 5 | 6 |
| 5 | 0 | 0 | 0 |
| 計 | 9 | 70 | 79 |

表3. 非独居者のファイブ・コグ成績 (312名)

| AACD数 | 男 | 女 | 計 |
|-------|-----|-----|-----|
| 0 | 45 | 92 | 137 |
| 1 | 33 | 49 | 82 |
| 2 | 11 | 40 | 51 |
| 3 | 8 | 15 | 23 |
| 4 | 4 | 8 | 12 |
| 5 | 4 | 3 | 7 |
| 計 | 105 | 207 | 312 |

(AACD) 5でない正常独居者は45名(男6、女39)であり、約57%であった。Mild Cognitive Impairment (MCI) を含む軽度の認知障害を疑わせる者(AACD数が1から2)は21名(27%)で、AACD数3以上(認知症が強く疑われる)は13人(16%)であった。非独居者群では正常者が137名(44%)、軽度認知障害が133名(44%)で、認知症疑いは42名(13%)

図1. 両群でのファイブ・コグの結果(A、B)とMMSEの得点を加味した結果(C)

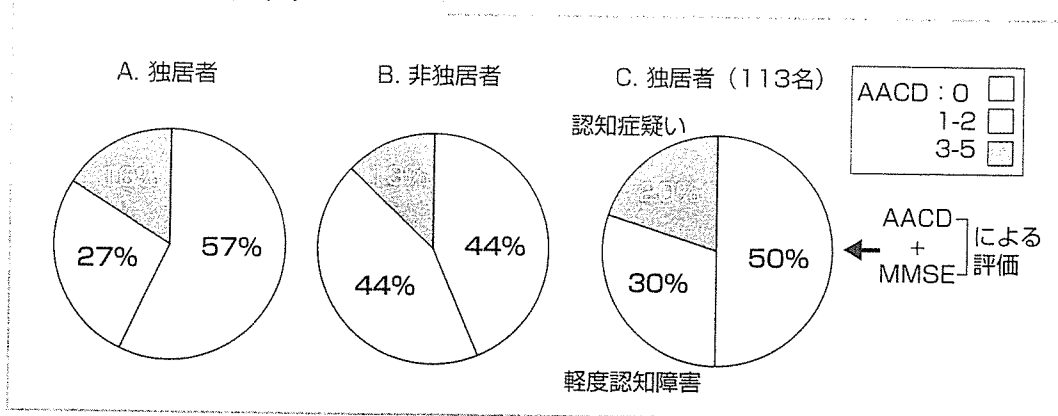


表4. 独居者のMMSE値 (34名)

| 点数 | 男 | 女 | 計 |
|-------|----|----|----|
| 0-19 | 1 | 1 | 2 |
| 20-23 | 2 | 5 | 7 |
| 24-27 | 5 | 8 | 13 |
| 28-30 | 3 | 9 | 12 |
| 計 | 11 | 23 | 34 |

表5. 独居者のIADL値 (111名)

| 点数 | 男 | 女 | 計 |
|-----|----|----|-----|
| 0-3 | 1 | 18 | 19 |
| 4-6 | 10 | 47 | 57 |
| 7 | 8 | 27 | 35 |
| 計 | 19 | 92 | 111 |

表6. 非独居者のIADL値 (312名)

| 点数 | 男 | 女 | 計 |
|-----|-----|-----|-----|
| 0-3 | 10 | 50 | 60 |
| 4-6 | 37 | 101 | 138 |
| 7 | 58 | 56 | 114 |
| 計 | 105 | 207 | 312 |

表7. 独居者のGDS値 (112名)

| 点数 | 男 | 女 | 計 |
|-----------|----|----|-----|
| 0-4(正常) | 11 | 56 | 67 |
| 5-9(うつ疑) | 6 | 21 | 27 |
| 10-15(うつ) | 2 | 16 | 18 |
| 計 | 19 | 93 | 112 |

表8. 非独居者のGDS値 (312名)

| 点数 | 男 | 女 | 計 |
|-------|-----|-----|-----|
| 0-4 | 80 | 148 | 228 |
| 5-9 | 21 | 53 | 74 |
| 10-15 | 4 | 8 | 10 |
| 計 | 105 | 207 | 312 |

であった。度数検定では両群間には有意差は認めず、独居でも非独居でも認知障害の割合には差がないことが示された。

MMSE値の分布

正常は12名で、軽度障害が13名で認知疑いが9名に認められた。

ファイブコグとMMSEの独居者群

の成績を合わせると1113名中正常は57名(50%)、軽度障害は34名(30%)、認知疑いが22名(20%)であった(図1)。実際には調査できなかった26名中7名が認知症に罹患しているとの報告もあり、これを加えると認知疑いは29名(24%)になる。

IADL値

7項目のIADLについては、独居

者群の1111人中35人(32%)は自立(7点)しており、57人(55%)が軽度障害(4-6点)があり、19人(13%)は高度に日常生活が障害されていた(3-0点)(表5)。非独居者群においては自立が114名(37%)、軽度障害が138名(44%)で高度障害が60名(19%)であった(表6)。両群間の平均値には有意差はなかった。またIADLの障害の程度ごとの度数に関して