

高齢者の発話音韻と脳血流を用いたベイジアンマイニングに基づく 認知機能障害の早期スクリーニング

Early Detection of Cognitive Impairment in the Elderly Based on Bayesian Mining Using Speech Prosody and Cerebral Blood Flow Activation

加藤 昇平*¹ 遠藤 英俊*² 本間 昭*³ 佐久間 拓人*¹ 渡邊 恵太*¹
Shohei Kato Hidetoshi Endo Akira Homma Takuto Sakuma Keita Watanabe

*¹名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻

Dept. of Computer Science and Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

*²国立長寿医療研究センター

National Center for Geriatrics and Gerontology

*³認知症介護研究・研修東京センター

Tokyo Dementia Care Research and Training Center

With the aim of providing computer aided diagnosis of dementia, we have developed a non-invasive screening system of the elderly with cognitive impairment. In our previous research, we have studied two data-mining approaches by focusing on speech-prosody and cerebral blood flow (CBF) activation during cognitive tests. On the power of these research results, this paper presents a prosody-CBF hybrid screening system of the elderly with cognitive impairment based on a Bayesian approach. The system is constructed by SPCIR (Speech Prosody-Based Cognitive Impairment Rating) based cutoff as the 1st screening, and, as the 2nd screening, two-phase Bayesian classifier for discriminating among elderly individuals with three clinical groups: elderly individuals with normal cognitive abilities (NL), patients with mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD). This paper also reports the screening examination and discusses the cost-effectiveness and the discriminant performance of proposed system for early detection of cognitive impairment in elderly subjects.

1. はじめに

ごく早期の認知症の発見・予防を目的とした認知機能障害のスクリーニングは、益々進む社会の長寿高齢化において大いに期待される技術である [栗田 09]。現在、認知症のスクリーニングは、HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) [Katoh 91], MMSE (Mini-Mental State Examination) [Folstein 75], MIS (Memory Impairment Screen) [伊集院 08], CDR (Clinical Dementia Rating) [Morris 93] などが広く用いられている。これらは一定のトレーニングを受けた医師、あるいは臨床心理士などにより、主として医療機関において実施されている。しかしながら、日常の外来診療場面では、HDS-R などの簡易検査であっても、5~20 分程度の時間を要し、他の外来患者の診療に支障をきたすとの指摘もあり、医師の負担の軽減が重要になると考えられる。さらに簡便で使用しやすく、かつ、従来のツールと同等以上の性能を有するツールが開発されれば、より広範にスクリーニングを実施することが可能となり、認知症の早期診断に資することが可能になる。

そこで我々は、コンピュータによるデータマイニング技術を応用した認知機能障害のスクリーニングを開発してきた。専門医の診断・加療を必要とする高齢者をより多く専門医療機関に誘導するために、高齢者の発話音韻特徴を用いる手法 [加藤 11], および、脳血流の賦活特徴を用いる手法 [加藤 12] をそれぞれ考察した。これは、音声情報のみを用いるため誰でも在宅・外出など場所を問わず手軽に低コストで実施できる (1 次スクリーニング) 長所を持ちつつ、脳機能を直接測定する (2 次スクリーニング) ことで判別の信頼性を確保するねらいがある。脳機能計測としては、特別な測定環境を必要とせず、自然な体勢で課題実行中の脳機能を測定できる、機能的近赤外分光法

(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) を採用している。

本稿では、それらの成果を総括・統合し、音声-fNIRS 同時計測を実施した臨床データ (N=48) を用いて 2 段階スクリーニングの効果を検証する。そして、1 次スクリーニングのコスト効果と 2 段階スクリーニングを用いた健常者 (NC)、軽度認知機能障害 (MCI)、および、患者アルツハイマー型認知症 (AD) 患者の弁別における有効性について議論する。

2. 認知課題と fNIRS 計測

2.1 実験参加者

実験には 48 名の高齢者 (年齢 64~92 歳, 男性 18 名, 女性 30 名) が参加した。表 1 に被験者の臨床診断群と年齢構成の内訳を示す。ここでは、MCI 群として CDR0.5 相当, AD 群として CDR1 相当の患者を対象とした。

2.2 認知課題

HDS-R テストを含め様々な認知課題を実行中の高齢者の脳機能を計測するためにブロックデザインの課題を設計し、音声・fNIRS 同時計測を行った。始めの 10 分間は被験者の出身地や少年時代の会話と長谷川式テストを実施し、後半の 12 分間で回想法 (1. 聴く, 2. 話す, 3. 見る) ならびにワーキングメモリ課題 (1. カテゴリ想起, 2. リーディングスパンテスト, 3. 顔想起) の認知課題を実施する。各認知課題の前後に 60 秒の 1 点注視休憩 (レスト) を取らせた。認知課題実行中の高齢者の脳活動計測として、多チャンネル近赤外光脳機能イメージング装置 FOIRE-3000 (島津製作所製) を用いた。測定部位は、前頭前野に 22 チャンネル、右側頭葉および頭頂葉に 10 チャンネル、10 チャンネル、合計 42 チャンネルの部位において脳血流を計測した。fNIRS の測定環境や測定方法についての詳細は文献 [加藤 12] を参照されたい。

本稿では、高齢者が実施した認知課題のうち、ワーキングメモリ課題 1 (カテゴリ想起) の終盤 20 秒で実施された「果

連絡先: 加藤昇平, 名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻, 〒466-8555 名古屋市昭和区御器所町, 052-735-5625, shohey@katolab.nitech.ac.jp

表 1: A Breakdown List of Participants (N=48)

Age	64-70	71-75	76-80	81-85	86-92	Total
Male	3(2,0,1)	2(1,1,0)	4(3,1,0)	7(1,4,2)	2(0,0,2)	18(7,6,5)
Female	7(4,2,1)	6(4,2,0)	8(2,5,1)	5(2,1,2)	4(1,3,0)	30(13,13,4)
Subtotal	10(6,2,2)	8(5,3,0)	12(5,6,1)	12(3,5,4)	6(1,3,2)	48(20,19,9)

Value in bracket means the number of subjects in NC, MCI, AD clinical groups.

表 2: Correlation between SPCIR and HDS-R by Multiple Linear Regression

	SPCIR _{PCA-FSW-AIC}
# of regressors	42
Multiple- R^2	0.61
Adjusted- \bar{R}^2	0.54
S.E.	2.40
P-value	$< 2.2 \times 10^{-16}$

物の名前を出来るだけ多く答える」課題回答時の音声および fNIRS データを解析対象とする。

3. 音声韻率に基づく認知機能障害評価

本節では 1 次スクリーニングとして高齢者の発話音韻特徴を用いた重回帰分析による認知機能障害危険度 SPCIR (Speech-Prosody Based Cognitive Impairment Rating) の算出手法を簡素に述べる。

3.1 音声韻律特徴

音声は、3 つの要素 (韻律、音質、音韻) から成り立つ。この中でも、韻律的特徴が人間の感情表現 (例えば、文献 [Cowie 01, Scherer 03]) や認知機能障害 (例えば、文献 [Taler 07, Taler 08]) などを特定するために重要な非言語情報となり得ることが明らかにされている。本研究では、以下に記述する 128 種の音声韻律特徴を考慮する。

スペクトルとピッチに関する特徴量 (13) 音声の高さに関係するピッチ構造を反映させるために、基本周波数の変動や基本周波数と基本周波数の n 倍の周波数を持つ n 次高調波成分から得られる統計特徴量を抽出する。

フォルマントに関する特徴量 (33) 音声の特徴を表すフォルマント構造を反映させるために、母音の識別に関連する第 1, 第 2 フォルマントに加えて、声質の特徴を現す第 3, 第 4 フォルマントを抽出しフォルマント周波数の統計特徴量を抽出する。

エネルギーに関する特徴量 (22) 音声の大きさに関する振幅構造を反映させるために、短時間パワーとその包絡線から得られる統計特徴量を抽出する。

メルケプストラムに関する特徴量 (60) 発話音声の声道成分に由来した周波数特性として周波数スペクトル包絡に着目し、これを表現する対数ケプストラムの低次成分に対して人間の周波数知覚特性を考慮し重み付けしたメル周波数ケプストラム係数 (MFCC) を算出する。同係数 (次数 12) の統計特徴量を抽出する。

これらの特徴量および抽出計算の詳細については文献 [加藤 11] を参照されたい。

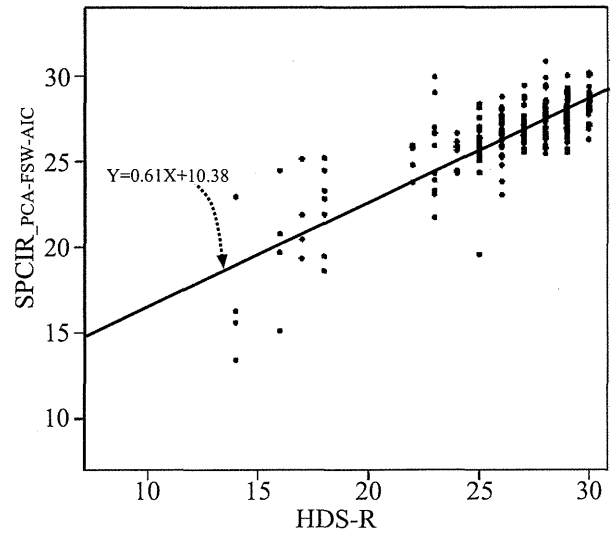


図 1: Scatter plot of HDS-R and SPCIR_{PCA-FSW-AIC}.

3.2 SPCIR: speech prosody-based cognitive impairment rating

前節で述べた 128 種の特徴量から主成分分析および特徴選択手法により合成・選択された音声特徴を説明変数とし、高齢者の HDS-R スコアを目標属性として重回帰分析を行うことにより、音声韻律に基づく認知機能障害評価 (SPCIR: speech prosody-based cognitive impairment rating) を導出した。表 2 にこれらの評価による相関性の結果を示す。図 1 に HDS-R スコアと SPCIR の散布図を示す。SPCIR_{PCA-FSW-AIC} は、重回帰分析の事前に 128 特徴を主成分分析で合成した上で赤池情報量規準 (AIC) を用いたフォワードステップワイズ変数選択アルゴリズム (PCA-FSW-AIC) により算出されたことを示す。

4. 脳血流賦活に基づく NC/MCI/AD の 3 群判定

機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) とは、近赤外光を用いて脳内のヘモグロビン流量を計測する技術であり、非侵襲かつ被験者への拘束が少なく、測定環境を選ばない比較的簡便な計測が可能である [Villringer 97]。脳血流の増加はその脳部位の神経活動の活発化を反映しており [Villringer 95]、脳血流の変化は血液中のヘモグロビン (Hb) 量の変化を測定することで捉えることが可能である。そのため、fNIRS で酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 量、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 量、および、その総 (total-Hb) 量を計測し、計測されたこれらの変化を脳活動の指標と捉えることができる。本研究では、oxy-Hb の変化に着目した。

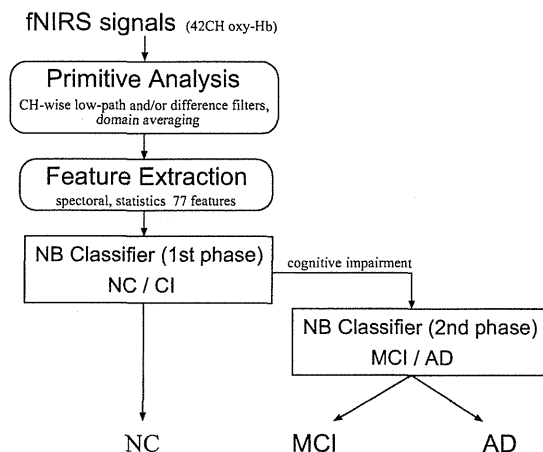


図 2: Classification of NC/MCI/AD by two-phase Bayesian Classifier.

認知症のスクリーニングでは、まず、認知機能の健全性を判断し、疑義がある場合にはその程度に応じて軽度認知機能障害あるいは認知症であるかを判定するプロセスが考えられる。そこで本稿では、図 2 に示す 2 段階の Naive-Bayes Classifier を用いた fNIRS データからの NC/MCI/AD 3 群判別システムを提案する。以下に同システムにおける計算手順を簡素に示す。

4.1 fNIRS 初期解析

fNIRS 測定信号の原波形に対して各チャンネル毎に低域通過フィルタおよび差分フィルタをかけてノイズを除去し、注目する 7 領域内のチャンネルの加算平均を行う。

4.2 fNIRS 特徴抽出

脳血流変動の特徴を表す特徴量として、初期解析後の fNIRS データから、最大・最小・平均・分散・回帰直線の傾き・基本周波数・周波数重心などの特徴量を計算し、被験者について各領域あたり 11 個の fNIRS 特徴量を算出する。

4.3 ベイジアン・クラシファイア

上記の特徴量と臨床診断結果の因果関係を示す 2 段階の Naive-Bayes Classifier を学習する。第 1 段階として、認知機能に障害があるかどうかを推定する判別器 $NB_{NC/CI}$ 、障害が推定された場合にその程度を推定する第 2 段階の判別器 $NB_{MCI/AD}$ の 2 判別器を構築する。

これらの手続きの詳細については文献 [加藤 12] を参照されたい。

5. 音声・脳血流スクリーニングを用いた NC/MCI/AD 判別実験

本稿では、これまでに我々が開発してきた音声および脳血流を用いた認知症スクリーニングシステムの効果を検証する。それぞれの研究にて音声/脳血流単独での認知機能障害のスクリーニングツールとしての応用可能性を検証済みだが、これらを組合せた総合システムの効果は検証していなかった。本節では、これらを 2 段階に結合したスクリーニングのプロトコルを提案し、臨床データを用いて判別のコストと性能を検証する。

表 3: Classification Results (SPCIR Cutoff: 26)

Detection \ Clinical	NC*	MCI	AD	accuracy
NC	19(18)	1	0	95.0%
MCI	6(6)	13	0	68.4%
AD	0(0)	0	9	100%
predictive value	76.0%	92.9%	100%	85.4%

* Value in bracket means the included number of subjects which are classified NC by SPCIR (1st screening).

表 4: Classification Results (SPCIR Cutoff: 27)

Detection \ Clinical	NC*	MCI	AD	accuracy
NC	15(5)	2	3	75.0%
MCI	3(3)	16	0	84.2%
AD	0(0)	1	8	88.9%
predictive value	83.3%	84.2%	72.7%	81.3%

* Value in bracket means the included number of subjects which are classified NC by SPCIR (1st screening).

表 5: Classification Results (SPCIR Cutoff: 28)

Detection \ Clinical	NC*	MCI	AD	accuracy
NC	14(0)	4	2	70.0%
MCI	0(0)	18	1	94.7%
AD	0(0)	1	8	88.9%
predictive value	100%	78.3%	72.7%	83.3%

* Value in bracket means the included number of subjects which are classified NC by SPCIR (1st screening).

5.1 1 次スクリーニング

まず、1 次スクリーニングとして 3. 節で述べた発話音韻による認知機能障害評価 SPCIR を採用する。このシステムでは、高齢者の発話した音声データのみを用いて評価値を計算するため、コストが非常に安く在宅あるいは診療所や福祉施設等の先にかかわらず、一人でも気軽に測定・チェックが行える利点を持つ。そこで、これを第 1 次のスクリーニングシステムとして用い、発話音声から計算した SPCIR のスコアを用いて健常/疑いの判定を行う。通常は、1 名の被験者から複数の音声データが入力されるため、これらの SPCIR スコアの最低点を判別に利用する。被験者の SPCIR が予め設定したカットオフ値に満たない場合には、脳機能を直接測定する 2 次スクリーニングに移行する。カットオフ値以上の場合には健常 (NC) とみなして判定は終了する。カットオフ値が小さいほど 1 次スクリーニングの判定は緩くなる。

5.2 2 次スクリーニング

2 次スクリーニングとしては、4. 節で述べた fNIRS 測定器を用いた脳血流賦活による 2 段階の 3 群 (NC/MCI/AD) 判別器を採用する。ここでは、音声によるチェックで認知機能障害の疑いを持たれた高齢者の脳機能を直接測定することで、コンピュータによる最終的な判別結果 (NC/MCI/AD) を確定する。ここで、MCI あるいは AD と判別された高齢者を (AD から優先して) 専門医療機関での受診を誘導する仕組みを考えている。fNIRS による脳機能測定を必要とするため音声と比較してコストは大幅に増加するものの、fMRI などの測定と比較すればコストは低く被験者への身体拘束もない。

5.3 判別結果

被験者 48 名に対するスクリーニングテストの結果を表 3-5 に示す。ここでは、SPCIR による 1 次スクリーニングのカットオフ値を 26~28 の 3 値で設定した場合の結果を考察する。

同表において、NC の判定において、1 次スクリーニングで健常と判別された人数を括弧に内数で示す。2 次スクリーニングの検証方法には Leave-one-out 交差検定を用いた。

表 3 の結果から、カットオフ値を 26 点に設定することで 24 名 (50%) の被験者が 1 次スクリーニングのみで判別を終了するため fNIRS 測定のコストが半分に軽減されることがわかる。NC や AD の正答率はそれぞれ 95%, 100% と高く、一見して全体正答率も 85.4% と比較的良好な性能に見える。しかしながら、6 名 (約 32%) の MCI 患者が 1 次スクリーニングにて「健常」と誤判定された。本スクリーニングの役割が専門医療機関への受診誘導であることを考えると、この判定は看過できない。今回の臨床データに関しては、カットオフ値は小さすぎることがわかる。一方で、表 5 の結果から、カットオフ値を 28 点に設定した場合には被験者全員が 2 次スクリーニングへ移行していることがわかり、スクリーニングのコストは全く軽減できない。しかし、判別性能については MCI および AD の正答率も概ね 90% 超と良い結果であり、NC の判定的中率が 100% である点も非常に良い。カットオフ値が 27 の場合は、上記結果の中庸の性能を示した。これらの結果から、本システムの 1 次スクリーニングの NC 判定によるコストリダクション効果と MCI を見過ごすリスクとのトレードオフの関係が改めて確認された。

今後は、上記の性質を保持しつつ全体の正答率を向上させる改良を進めたい。特に、音韻特徴の精査と特徴選択手法の高度化、ならびに、NC/MCI の弁別を重視した SPCIR を改良するとともに、表 3 や表 4 で誤判別された MCI 患者がその後 AD へ進行する (converter) 患者であるか否かを追跡調査したい。

6. おわりに

本研究では、認知症の早期発見・診断の支援を実現するために、高齢者に対して極めて簡便で非侵襲な認知機能障害のスクリーニングシステムを目指して研究開発を行ってきた。本稿では、高齢者の発話音韻、ならびに、機能的近赤外分光法 (fNIRS) を用いた認知課題実行中の脳血流賦活特徴に着目したこれまでの研究を統合し、データマイニング・アプローチに基づく音声と脳血流を用いた認知機能障害のスクリーニングシステムを開発し、健常 (NC)、軽度認知機能障害 (MCI)、アルツハイマー型認知症 (AD) の臨床診断群を 2 段階のスクリーニングで自動判別する手法を提案した。

48 名の高齢者から採取した音声・fNIRS 同時計測データと臨床診断群に関して、カテゴリ想起の課題実行時の発話音韻特徴ならびに脳血流賦活特徴を用いて専門医療機関への受診誘導を想定した 2 段階スクリーニングの評価実験を行った。今後の課題としては、その他の課題実行時のデータを用いた検証実験、高齢者データを増加することによる分析・推定性能の向上、ならびに、音声韻律情報による 1 次スクリーニング性能改善によるコスト効果の向上、ならびに、fNIRS 判別器の 2 次スクリーニングとしての要求仕様を考慮した判別アルゴリズムの考案などがあげられる。

これらの課題を解決し、次世代の認知症のスクリーニングツールを開発することで、地域社会に生活する高齢者全般に認知機能チェックの機会を与えられるような仕組みを提供したい

と考えている。

謝辞

本研究は、一部、科学技術振興機構 (JST) 先端計測分析技術・機器開発プロジェクト、および、A-STEP シーズ顕在化プログラム、ならびに、医科学応用研究財団の助成により行われた。fNIRS 測定機器を株式会社島津製作所、被検者測定環境を国立長寿医療研究センター、データ測定・編集を株式会社イフコムの協力のもと行われた。関係各位に感謝する。

参考文献

- [Cowie 01] Cowie, R., Douglas-Cowie, E., Tsapatsoulis, N., Votsis, G., Kollias, S., Fellenz, W., and Taylor, J. G.: Emotion recognition in human-computer interaction, *IEEE Signal Processing Magazine*, Vol. 18, No. 1, pp. 32–80 (2001)
- [Folstein 75] Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R.: “Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiat. Res.*, Vol. 12, No. 3, pp. 189–198 (1975)
- [Katoh 91] Katoh, S., Simogaki, H., Onodera, A., Ueda, H., Oikawa, K., Ikeda, K., Kosaka, K., Imai, Y., and Hasegawa, K.: Development of the revised version of Hasegawa’s Dementia Scale (HDS-R), *Japanese Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 2, No. 11, pp. 1339–1347 (1991), (in Japanese)
- [Morris 93] Morris, J. C.: The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules, *Neurology*, Vol. 43, No. 11, pp. 2412–2414 (1993)
- [Scherer 03] Scherer, K. R., Johnstone, T., and Klasmeyer, G.: *Vocal expression of emotion*, R. J. Davidson, H. Goldsmith, K. R. Scherer eds., *Handbook of the Affective Sciences* (pp. 433–456), Oxford University Press (2003)
- [Taler 07] Taler, V. and Phillips, N.: Language performance in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A comparative review, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Vol. 30, No. 5, pp. 501–556 (2007)
- [Taler 08] Taler, V., Baum, S. R., Chertkow, H., and Saumier, D.: Comprehension of grammatical and emotional prosody is impaired in Alzheimer’s disease, *Neuropsychology*, Vol. 22, No. 2, pp. 188–195 (2008)
- [Villringer 95] Villringer, A. and Firnafl, U.: Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging, *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, Vol. 7, pp. 240–276 (1995)
- [Villringer 97] Villringer, A. and Chance, B.: Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function, *Trends Neurosci.*, Vol. 20, pp. 435–442 (1997)
- [伊集院 08] 伊集院睦雄, 本間 昭, 川合嘉子, 今井幸充, 権藤恭之: 軽度アルツハイマー型認知症例に対する MIS (Memory Impairment Screen) の適用可能性, *老年精神医学雑誌*, Vol. 19, No. 12, pp. 1349–1356 (2008)
- [加藤 11] 加藤昇平, 鈴木祐太, 小林朗子, 小島敏昭, 伊藤英則, 本間 昭: 高齢者音声韻律特徴を用いた HDS-R スコアとの相関分析-音声を用いた認知症の早期スクリーニングをめざして-, *人工知能学会論文誌*, Vol. 26, No. 2, pp. 347–352 (2011)
- [加藤 12] 加藤昇平, 遠藤英俊, 鈴木祐太: 課題実行時 fNIRS 脳機能計測データのベイジアンマイニングに基づく認知機能障害の 3 群判別, *人工知能学会論文誌*, Vol. 27, No. 2, pp. 28–33 (2012)
- [栗田 09] 栗田圭一: 地域における認知症疾患医療センターの役割, *日本老年医学会雑誌*, Vol. 46, pp. 203–206 (2009)

Relationship between Atrophy of the Medial Temporal Areas and Cognitive Functions in Elderly Adults with Mild Cognitive Impairment

Hiroyuki Shimada^a Takashi Kato^b Kengo Ito^b Hyuma Makizako^a
Takehiko Doi^a Daisuke Yoshida^a Hiroshi Shimokata^c Yukihiko Washimi^d
Hidetoshi Endo^e Takao Suzuki^f

^aSection for Health Promotion, Department of Health and Medical Care, ^bLaboratory of Imaging Diagnosis and Technology, Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, ^cDepartment for Development of Preventive Medicine, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, ^dDepartment of Cognitive Disorders, ^eDepartment of Comprehensive Geriatric Medicine, Hospital of National Center for Geriatrics and Gerontology, and ^fResearch Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

Key Words

Entorhinal cortex · VSRAD · Voxel-based morphometry · Wechsler Memory Scale · Stroop test

Abstract

Aim: The current study sought to determine which types of cognitive function are related to atrophy of the bilateral medial temporal areas including the entorhinal cortex (MTA-ERC) in elderly adults. **Methods:** The subjects were 96 elderly adults (mean age 75.3 years) with mild cognitive impairment. Subjects underwent Wechsler Memory Scale-Revised, logical memory I and II (WMS-R, LM I and II), Rey complex figure retention tests after 3 and 30 min (RCF-3 min and RCF-30 min), digit span backward (DSB), digit symbol-coding (DSC), Stroop Color and Word Test-Interference List (SCWT-IL) as well as magnetic resonance imaging (MRI) and were divided into elderly adults without or with mild to moderate MTA-ERC atrophy, and those with severe atrophy. **Results:** In all subjects, MTA-ERC atrophy showed significant relationships with age ($r = 0.43$), education ($r = -0.25$), WMS-R, LM I ($r = -0.21$), DSC ($r = -0.32$), and SCWT-IL ($r = 0.32$). The mild to moderate atrophy group showed significant relationships between MTA-ERC atrophy and age ($r = 0.34$), DSC ($r = -0.28$),

and SCWT-IL ($r = 0.25$). In contrast, in the severe atrophy group, MTA-ERC atrophy was correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$) and RCF-30 min ($r = -0.74$). The linear regression model included demographic variables and cognitive tests; two variables to survive the step-wise analysis were age ($\beta = 0.374$) and SCWT-IL ($\beta = 0.247$) in all subjects. Age ($\beta = 0.301$), and RCF-30 min ($\beta = -0.521$) and age ($\beta = 0.460$) remained as a significant variable in the mild to moderate atrophy and severe atrophy groups, respectively. **Conclusion:** Executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy and a decline in the RCF test may suggest severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

There is increasing evidence for baseline structural magnetic resonance imaging (MRI) correlates of cognitive impairment in elderly adults exhibiting mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) [1–4]. To date, the most reliable and well-documented finding is an association between impaired memory ability

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
0014-3022/12/0673-0168\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ene

H. Shimada, Section for Health Promotion, Department of Health and Medical Care
Center for Development of Advanced Medicine for Dementia
National Center for Geriatrics and Gerontology
35 Gengo, Morioka-machi, Obu, Aichi 474-8511 (Japan)
Tel. +81 562 44 5651, ext. 5254, E-Mail shimada@ncgg.go.jp

and medial temporal lobe atrophy, which is particularly robust in the hippocampus and entorhinal cortex (ERC) [5]. Several studies have reported that hippocampal and ERC atrophy can predict conversion to AD [6–9], as well as memory decline in MCI and AD [10, 11]. Although memory deficits constitute the hallmark feature of MCI, many patients exhibit deficits in other cognitive domains, such as mild anomia [12, 13], reductions in semantic fluency [14] and executive dysfunction, characterized by impaired working memory, inhibition, set-shifting, and phonemic fluency [15, 16]. The pathological hallmarks of AD (e.g. neurofibrillary tangles and senile plaques) have been found in the ERC in the earliest phase of disease, leading to an overall neuronal loss of 32% compared with control subjects [17]. An MRI investigation of the ERC reported a 37% decrease in patients who went on to develop AD, in comparison with control subjects [18]. These findings indicate that a strong relationship exists between *in vivo* measures of ERC atrophy in the early stages of AD.

The region of interest (ROI) method and more automated methods such as voxel-based morphometry (VBM) are the most common MR analysis techniques used for examining brain atrophy. Automated analytical methods such as VBM enable objective examination of anatomical group differences in controls, MCI patients, and AD patients across the whole brain. With this statistical parametric mapping technique, researchers are able to evaluate group differences in gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (CSF) volume with high spatial resolution. Whole-brain VBM has the important advantage of not requiring a priori assumptions about the size, location, or shape of the brain ROI(s). Furthermore, VBM allows the quantification of brain changes that are not easily revealed by visual inspection, such as atrophy that is not fully encompassed by sulcal boundaries between structures.

Recent research has led to the development of a voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD), which enables the examination of atrophy of the bilateral medial temporal areas including the entorhinal cortex (MTA-ERC) using VBM [19–21]. The VSRAD has been shown to achieve high accuracy (87.8%) in discriminating patients in the very early stages of AD with MCI from normal control subjects using Z-scores [21]. Atrophy of the MTA-ERC was indicated by VSRAD to exhibit a clear functional relationship with blood flow changes in the hippocampus, thalamus and temporal lobe, which were suggested to be closely related to inter-regional anatomical and physiological connections [22]. In cognitive function, Nagata et al. [23] reported that Z-

scores of the VSRAD was associated with executive function, although there was no relationship between Z-scores and memory function which was assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the amnesic MCI and early AD patients. These authors suggested that detailed examination such as the Wechsler Memory Scale was required to reveal the relationship between MTA atrophy and memory function. Moreover, it is currently unclear which aspects of cognitive function including memory and executive function are related to the atrophy of the MTA-ERC identified by VSRAD in elderly adults with MCI.

In the current study, we measured volumetric MRI and performance in a range of cognitive domains, including logical memory, visual memory, working memory, processing speed, and executive function in elderly adults with MCI. Overall, we sought to determine which aspects of cognitive performance were associated with MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Methods

Subjects

Subjects in this study were recruited from two volunteer databases ($n = 1,543$), which included elderly individuals (65 years and over) selected either by random sampling, or when they attended a medical check-up in Obu, Japan. 528 prospective subjects with a Clinical Dementia Rating (CDR) of 0.5, or who complained of memory impairment, were recruited in the first eligibility assessments. 165 subjects responded to the second eligibility assessments, and 125 out of 165 subjects completed the neuropsychological tests which included language and memory tests, attention and executive function tests, clinical diagnosis, activities of daily living (ADL), educational level, and MRI scanning. Out of 125 subjects, 25 were excluded and the remaining 100 subjects met definition of MCI using Petersen criteria [24]. All MCI subjects had objective impairments in either episodic memory and/or executive functioning at least 1.5 standard deviations below the age-adjusted mean for at least one of the neuropsychological tests. Final classification of subjects was based on the above factors and consensus of a team of neuroscientists. Exclusion criteria included CDR 0, or 1–3, a history of neurological, psychiatric, and cardiac disorders or other severe health issues, use of donepezil, impairments in basic ADL, and participation in other research projects. 96 elderly adults remained after these exclusions (mean age 75.3 ± 6.8 years, range 65–93, men $n = 48$, 50%), and were included in the final analysis. Table 1 shows the characteristics of the subjects.

The purpose, nature, and potential risks of the experiments were fully explained to subjects. All subjects gave written, informed consent before participating in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology.

Table 1. Characteristics of subjects (mean \pm SD)

Age, years	75.3 \pm 6.8
Male, %	50
Education, years	10.6 \pm 2.5
Body mass index	23.0 \pm 3.1
Cognitive functions	
MMSE, points	26.5 \pm 2.5
WMS-R, LM I, points	14.4 \pm 7.1
WMS-R, LM II, points	10.0 \pm 7.4
RCF-3 min, points	15.5 \pm 6.3
RCF-30 min, points	14.9 \pm 6.7
DSB, points	5.2 \pm 1.6
DSC, points	46.1 \pm 15.9
SCWT-IL, s	21.1 \pm 17.2
Medication, yes, %	
Hypertension	44.8
Heart disease	5.2
Diabetes mellitus or hyperlipidemia	20.9
Total number \pm SD	2.3 \pm 2.1

WMS-R, LM = Wechsler Memory Scale-Revised, Logical Memory; RCF = Rey complex figure retention test; DSB = digit span backward; DSC = digit symbol coding; SCWT-IL = Stroop Color and Word Test-Interference List.

MRI

MRI was performed with a 1.5-T system (Magnetom Avanto; Siemens, Germany). Three-dimensional volumetric acquisition with a T_1 -weighted gradient echo sequence was then used to produce a gapless series of thin sagittal sections using a magnetization preparation rapid-acquisition gradient-echo sequence (repetition time 1,700 ms, echo time 4.0 ms, flip angle 15°, acquisition matrix 256 \times 256, 1.3 mm slice thickness).

The MRI images acquired from the subjects were formatted to gapless, transaxial images, followed by extraction of the gray matter images using SPM2. Anatomical standardization was used to fit each individual brain to the standard template MRIs in the common coordinate system of the MNI T_1 MRI template [25, 26]. The segmented gray matter images were then subjected to affine and non-linear standardization using a template of prior gray matter.

The anatomically standardized gray matter images were then smoothed again using an isotropic Gaussian kernel 12 mm in full width at half maximum, to determine the partial volume effect and create a spectrum of gray matter intensities. Gray matter intensities were equivalent to the weighted average of gray matter voxels located in the volume fixed by the smoothing kernel. Regional intensity was considered equivalent to gray matter concentration. We compared the gray matter image of each patient with the mean and standard deviation (SD) of gray matter images of healthy volunteers using voxel-by-voxel Z-score analysis. In the final step, the Z-score was calculated according to the following equation: (Z-score = ((control mean) - (individual value))/control SD). The Z-score thus reflected the degree of atrophy in bilateral MTA-ERC. Higher Z-scores indicated clearer MTA-ERC atrophy.

Cognitive Tests

Speech therapists conducted all of the memory tests, and a speech therapist recalculated all of the results. The Wechsler Memory Scale-Revised, logical memory I and II (WMS-R, LM I and II) [27], Rey complex figure retention tests after 3 and 30 min (RCF-3 min and RCF-30 min), digit span backward (DSB) and digit symbol-coding (DSC) subset of the Wechsler Adult Intelligence Scale III [28], and Stroop Color and Word Test-Interference List (SCWT-IL) [29] were included as cognitive tests.

Modified versions of the logical memory subtest from the WMS-R and RCF were used to assess logical and visual memory ability, respectively. In the WMS-R, two short stories (story a and b) were read aloud to the subject, who was instructed to recall details of the stories immediately (LM I) and after 30 min (LM II) [27]. We calculated the total score, i.e. sum score of story a and b, of WMS-R in LM I and LM II. In the RCF, subjects were requested to copy the RCF figure (construction ability) and reproduce it after 3- and 30-min delays. One rater independently scored the RCF using the system described by Osterrieth and Rey [30] and translated by Corwin and Bylsma [31]. DSB and DSC were used to assess working memory and processing speed, respectively. DSB required subjects to repeat a series of verbally presented digits of increasing length in backward order. In the DSC, subjects copied symbols that are paired with numbers. Using the key provided at the top of the exercise form, the participant drew the symbol under the corresponding number. The score of DSC was the number of correct symbols drawn within 120 s. In the SCWT-IL as a test of executive function, subjects were presented with a series of color words. Our test version consisted of two subtasks. The first subtask showed color words in random order (red, blue, yellow, green) printed in black ink. The second subtask contains color words printed in an incongruous ink color, for example, the word *yellow* printed in red ink. The subjects were instructed to read the words and name the ink color of the printed words as quickly and as accurately as possible in the two subsequent subtasks. The score was measured as the total time taken to complete the task with 24 words [32]. The time limit to complete a subtask was set at 120 s. An interference measure was calculated by subtracting the average time needed to complete the first subtask from the time needed to complete the second subtask.

Analysis

The relationships between atrophy of the MTA-ERC and cognitive measurements were examined with Pearson correlations. The independent associations between MTA-ERC atrophy and cognitive ability with each demographic (i.e. sex, age, and educational level) and diagnosis (aMCI and non-aMCI) variables were tested using a linear regression model with a step-wise analysis. To examine differences in MTA-ERC atrophy level, subjects were divided into the following two groups according to the Z-score: (1) mild to moderate atrophy group (Z-score: 0–1.99) and (2) severe atrophy group (Z-score: 2.00 and over) in the MTA-ERC, according to the results of the VSRAD [23]. Pearson correlations and the linear regression model with a step-wise analysis were used to examine the relationships between MTA-ERC atrophy and cognitive tests in each group. SPSS 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) was used for all data management and statistical analysis. The statistical threshold was set at a $p < 0.05$.

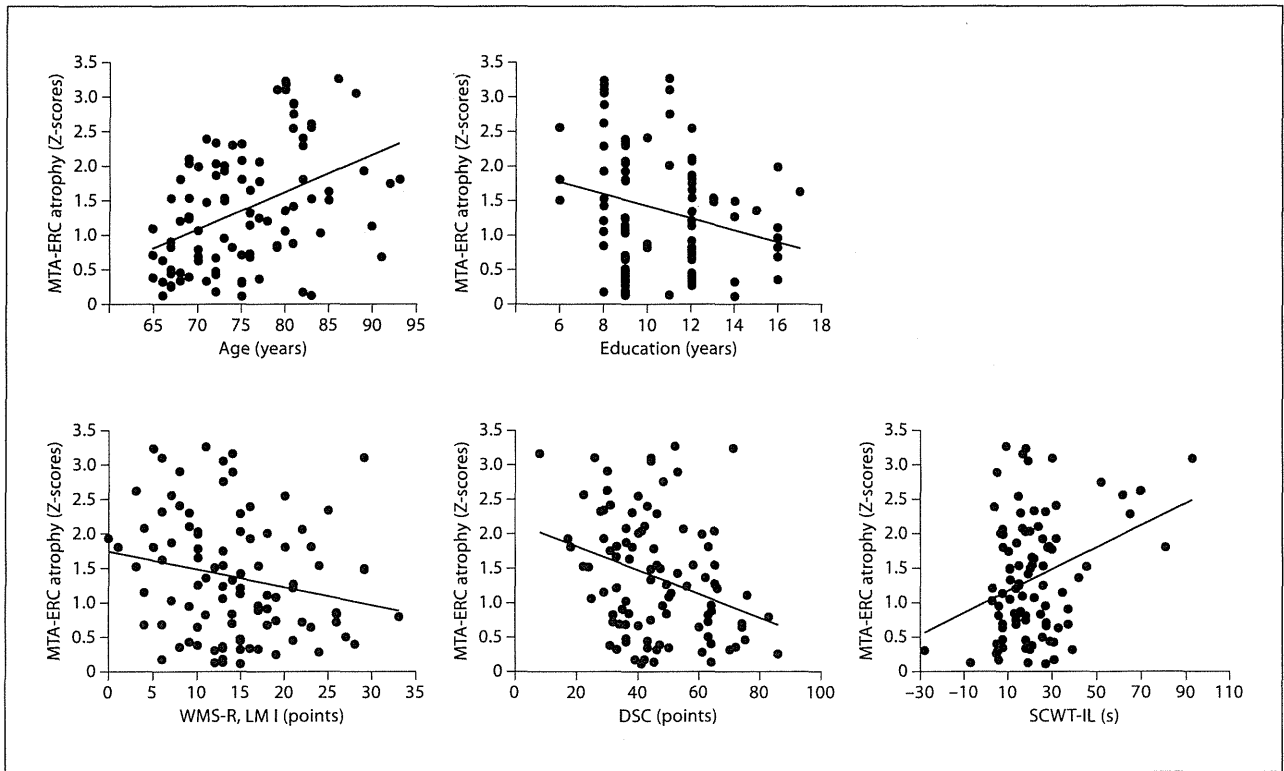


Fig. 1. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and age, education, and cognitive test scores. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with age ($r = 0.43$, $p < 0.001$), educational level ($r = -0.25$, $p = 0.012$), WMS-R, LM I ($r = -0.21$, $p = 0.040$), DSC ($r = -0.32$, $p = 0.002$), and SCWT-IL ($r = 0.32$, $p = 0.002$).

Table 2. Pearson correlation coefficients between MTA-ERC atrophy and age, educational level, and cognitive measurements

	All subjects (n = 96)		Mild to moderate atrophy group (n = 72)		Severe atrophy group (n = 24)	
	r	p value	r	p value	r	p value
Age	0.43	<0.001	0.34	0.003	0.71	<0.001
Education	-0.25	0.012	0.01	0.921	-0.26	0.224
WMS-R, LM I	-0.21	0.040	-0.17	0.155	-0.06	0.774
WMS-R, LM II	-0.09	0.370	0.03	0.812	-0.22	0.308
RCF-3 min	-0.16	0.119	-0.10	0.396	-0.70	<0.001
RCF-30 min	-0.13	0.201	-0.11	0.386	-0.74	<0.001
DSB	-0.15	0.134	-0.12	0.298	-0.14	0.511
DSC	-0.32	0.002	-0.28	0.016	-0.05	0.825
SCWT-IL	0.32	0.002	0.25	0.031	0.18	0.404

For abbreviations, see table 1.

Fig. 2. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and processing speed and executive function in the mild to moderate atrophy and severe atrophy groups. The upper panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and DSC and the lower panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and SCWT-IL. Correlations of the mild and moderate and severe atrophy groups are shown in panels **a** and **b**, respectively. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with DSC ($r = -0.28$, $p = 0.016$) and SCWT-IL ($r = 0.25$, $p = 0.031$) in the mild and moderate atrophy group.

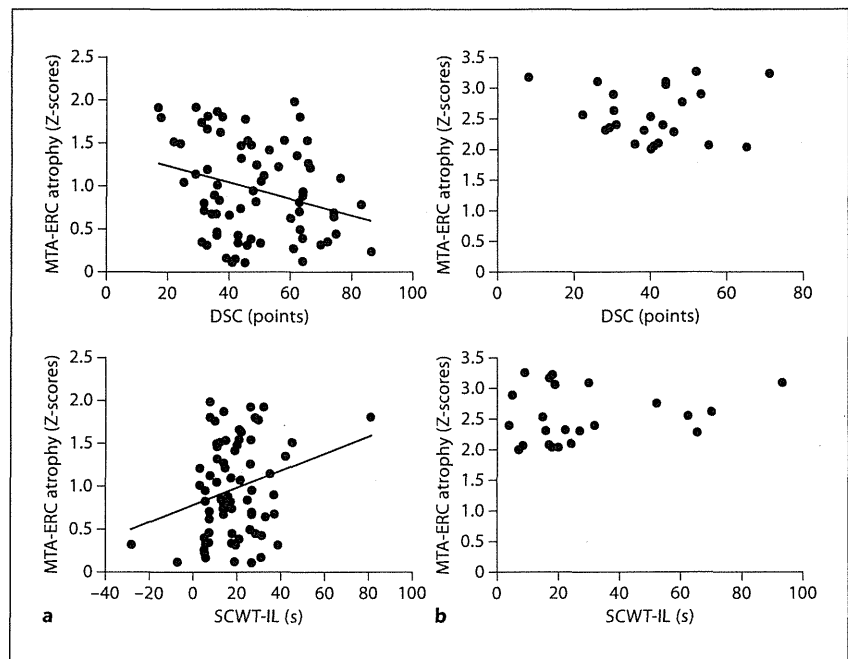


Table 3. Multivariate regression analysis between MTA-ERC atrophy and age, educational level, and cognitive measurements

	β	t value	p value	R^2
All subjects				
Age	0.374	4.0	<0.001	0.236
SCWT-IL	0.247	2.6	0.01	
Mild to moderate atrophy group				
Age	0.301	2.6	0.011	0.091
Severe atrophy group				
RCF-30 min	-0.521	-3.8	0.001	0.706
Age	0.460	3.4	0.003	
For abbreviations, see table 1.				

Results

In all subjects, Z-score showed significant relationships with age ($r = 0.43$, $p < 0.001$), education ($r = -0.25$, $p = 0.012$), WMS-R, LM I ($r = -0.21$, $p = 0.040$), DSC ($r = -0.32$, $p = 0.002$), and SCWT-IL ($r = 0.32$, $p = 0.002$) (fig. 1; table 2). There were no significant relationships between Z-score and WMS-R, LM II, RCF-3 min, RCF-30 min, and DSB (table 2). In linear regression model, two variables to survive the step-wise analysis were age ($\beta =$

0.374, $p < 0.001$) and SCWT-IL ($\beta = 0.247$, $p < 0.010$) (table 3).

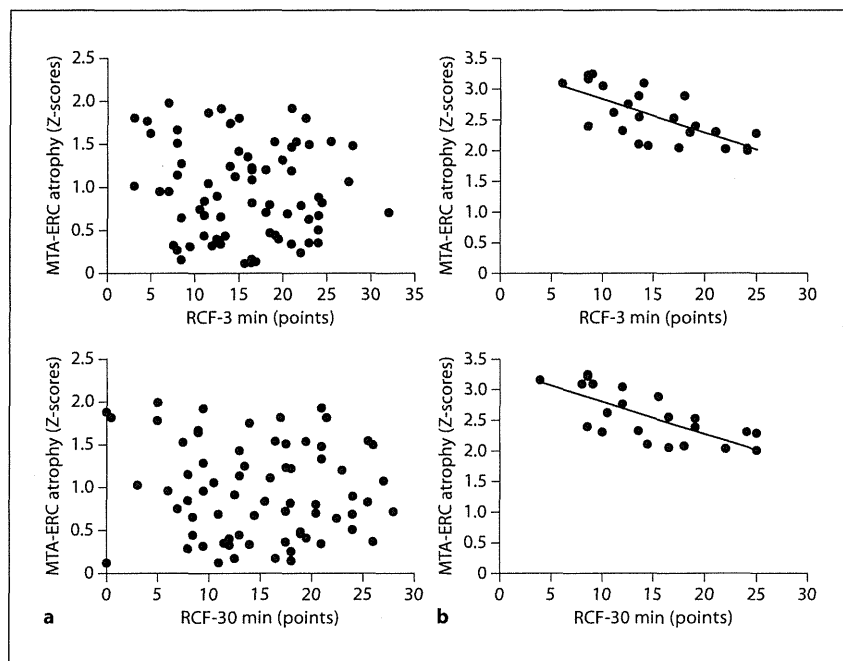
Of the 96 MCI elderly adults tested, the mild to moderate atrophy and severe atrophy groups included 72 (75%) and 24 (25%) subjects, respectively. In the Pearson correlation analysis, the mild to moderate atrophy group showed significant relationships between Z-score and age ($r = 0.34$, $p = 0.003$), DSC ($r = -0.28$, $p = 0.016$), and SCWT-IL ($r = 0.25$, $p = 0.031$) (fig. 2; table 2). In contrast, Z-scores were correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$, $p < 0.001$) and RCF-30 min ($r = -0.74$, $p < 0.001$) in the severe atrophy group (fig. 3; table 2).

A multivariate regression model indicated that age ($\beta = 0.301$, $p = 0.011$) remained as the only significant variable in the mild to moderate atrophy group (table 3). DSC and SCWT-IL did not reach significance in this group. In the severe atrophy group, two variables to survive the step-wise analysis were RCF-30 min ($\beta = -0.521$, $p = 0.001$) and age ($\beta = 0.460$, $p = 0.003$) (table 3).

Discussion

It is well established that structures in the medial temporal lobe, particularly the hippocampus and ERC, are essential for normal memory function [33]. There is evi-

Fig. 3. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and Rey complex figure retention test in mild to moderate atrophy and severe atrophy groups. The upper panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and RCF-3 min and the lower panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and RCF-30 min. Correlations of the mild and moderate and severe atrophy groups are shown in panels **a** and **b**, respectively. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$, $p < 0.001$) and RCF-30 min ($r = -0.74$, $p < 0.001$) in the severe atrophy group.



dence that these brain regions are substantially affected by disease in the early stages of AD [34, 35], in accord with the finding that memory impairment is the earliest symptom of disease in most AD patients. The ERC is part of a critical pathway in the neural system underlying memory. Zola-Morgan et al. [36] reported that this area receives afferents from widespread association and limbic areas, projects to the dentate gyrus of the hippocampal formation, receives afferents from the hippocampus, and sends afferents back to association neocortex. An epidemiological study reported that ERC atrophy was greater than hippocampal atrophy in patients suffering from MCI [35]. However, the two measures were found not to differ in AD, suggesting that the ERC atrophies before the hippocampus in incipient AD [37]. An autopsy study of early AD patients reported neurofibrillary tangles in the ERC before evidence of hippocampal involvement [35]. Thus, volumetric MRI analysis of the MTA included ERC may be a sensitive predictor to identify AD conversion and decline of neuropsychological performances in MCI elderly adults.

In the current study, 25% of elderly adults with MCI exhibited severe atrophy in the MTA-ERC. The VSRAD analysis revealed that Z-scores indicating probable AD and amnesic MCI patients averaged 1.94 ± 1.24 (ranging from 0 to 4.69) [22]. Subjects exhibiting MTA-ERC

atrophy as well as probable AD were included in the present MCI study. Numerous imaging studies have reported a correlation between increasing age and decreasing brain volume [38–42]. This decline in brain volume may be due to a non-linear acceleration in rates of atrophy after 70 years of age [43]. In the current study, 72 subjects (75%) were 70 years and over. Thus, the brain volume of our sample may have been affected by advancing age. In fact, we found significant relationships between age and MTA-ERC atrophy in MCI elderly adults. Similar findings were revealed in the relationship between MTA-ERC atrophy and educational level. Educational level was also a potential confounding factor of the prevalence and risk of dementia [44–46]. Educational level is thought to construct cognitive reserve, which modifies the relationship between brain atrophy and cognitive decline [47].

In the cognitive tests, WMS-R, LM I, DSC, and SCWT-IL showed significant correlations with MTA-ERC atrophy in univariate regression analysis. However, a multivariate regression model that included age and educational level revealed that MTA-ERC atrophy, i.e. high Z-score of VSRAD, was related only to SCWT-IL score in all subjects. Functional neuroimaging studies during executive tasks suggest that dorsolateral prefrontal cortex is responsible for maintenance of task demands and preparatory deployment of attention, and anterior cingulate

cortex is responsible for monitoring performance in order to detect cognitive and behavioral conditions with potential negative outcomes, and triggering dorsolateral prefrontal cortex to increase attention or change behavior [48–52]. A volumetric MRI study showed that there was an association between left hemisphere dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex atrophy and poorer attentional control accuracy. In the right hemisphere, atrophy of the temporal-parietal junction and ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices were associated with slower response times during attentional control on accurate trials [53]. This evidence from neuroimaging studies suggests that an executive deficit was caused by brain disorders in widespread regions that included prefrontal cortex, parietal lobe, and cingulate cortex. Neuropathological studies have shown that axonal pathology is strongly associated with cognitive impairment [54], and MCI patients may have increased white matter diffusivity in frontal and temporal regions [55]. The disruption of neural networks between the anterior and posterior cerebral areas, known as disconnection syndrome, during the initial stage of AD and MCI causes executive dysfunction, including changes in inhibition control [56–58]. Atrophy of the MTA is correlated with the degree of dementia and also with the extent of temporoparietal hypometabolism; both results are assumed to reflect changes in cerebral connectivity, especially between the MTA and the neocortex [59–61]. AD patients, as well as older adults with MCI, have shown selective disruption of default network intrinsic connectivity, most prominently in connectivity between the precuneus/posterior cingulate and medial temporal lobe regions [58, 61–64]. In diffusion tensor imaging study, the cingulum fibers, which connect the posterior cingulate gyrus and the hippocampus, may be compromised in the early stage of AD [65]. In recent years, Grambaite et al. [66] reported that frontal and temporal white matter diffusivity changes in the posterior cingulate region as well as the anterior cingulate region in MCI patients who had attention and executive dysfunctions. Reciprocal connections between the dorsolateral frontal cortex and anterior cingulate cortex [67–70] are part of a frontolimbic network [71, 72]. In the present study, MCI subjects showed a relationship between Z-score of the VSRAD and cognitive tests, especially tests of executive function. This relationship may be affected by not only MTA-ERC atrophy but also disconnectivity among MTA, temporoparietal, anterior cingulate, and prefrontal regions.

In a sub-analysis dividing subjects into two groups, the mild to moderate atrophy group showed significant

relationships between MTA-ERC atrophy and DSC and SCWT-IL. The multivariate analysis on the mild to moderate atrophy group did not sustain the statement that DSC and SCWT-IL performances may be a reliable indicator of MTA-ERC atrophy in MCI patients. Increasing age is related closely with decreasing brain volume [38–42]. In fact, age remains the only significant variable indicating that its relative weight is too high and deletes the association between Z-scores and DSC and SCWT-IL observed in univariate models. In contrast, MTA-ERC atrophy was related closely to RCF-3 min and RCF-30 min in the severe atrophy group. In the multivariate regression model, MTA-ERC was associated independently with visual memory adjusted for age, educational level, and other cognitive functions. For the right temporal lobe there is some evidence that damage specifically in temporomesial structures may be the cause of impairments in non-verbal memory functions. Patients with hippocampal damage showed preoperatively [73] and postoperatively [74] impaired visual memory performance, whereas patients without hippocampal damage exhibited no deficiencies in visual memory. In line with previous operative studies, our results from MCI elderly adults with severe atrophy suggest a special involvement of MTA in visual memory performance. However, the VSRAD system was developed to measure the total atrophy in the bilateral parahippocampal gyrus and ERC. Thus, the association between visual memory and right hippocampal volume reduction should be investigated in the future.

It should be noted that this study may have been limited by a restricted sample. In addition, we did not include an analysis of genetic factors. Because genetic and physical factors such as apolipoprotein E genotype [75] and head size [76] may impact on neurodegenerative disorders and brain volume, analyzing genetic factors may extend the current results. Fitness level may have also acted as a confounding factor. Many studies have reported that physical activity can reduce the likelihood of the development of cognitive decline over time [77, 78]. Higher levels of fitness related to increased physical activity have been associated with enhanced neuronal survival in response to brain insult [79, 80], increased vascularization [81], and elevation of growth factors in areas important for memory [82]. More detailed analysis adjusting for these confounding variables will be required to further elucidate the relationship between MTA-ERC atrophy and memory function.

Overall, the present findings revealed that MTA-ERC atrophy was associated with age, educational level, and executive function, whereas no significant relationship

was found between MTA-ERC atrophy and memory tests in elderly subjects with MCI. This included the adults who had mild to moderate atrophy in MTA-ERC. In contrast, there was a significant relationship between MTA-ERC atrophy and visual memory test scores in elderly adults with severe MTA-ERC atrophy. These results suggest that executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy. A decline of visual memory function suggested severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI. Future research needs to determine the relationships between cognitive functions and brain atrophy except MTA-ERC in elderly adults with MCI.

Take Home Message

- (1) MTA-ERC atrophy was significantly related to age, educational level, and executive function in elderly subjects with MCI.

- (2) The subjects with severe MTA-ERC atrophy showed significant relationships between MTA-ERC atrophy and a decline in visual memory score.
- (3) Executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy and decline in the RCF test suggests severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Acknowledgments

This study was supported in part by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (programs minimizing long-term care B-3 to T.S.). We would like to thank the Obu City Office for the help provided with participant recruitment, and speech therapists at the Ukai Rehabilitation Hospital for their assistance with data collection. We are also very thankful to the technical staff in the Department of Radiology, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology for MRI data acquisition.

References

- 1 Apostolova LG, Lu P, Rogers S, et al: 3D mapping of language networks in clinical and pre-clinical Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2008;104:33–41.
- 2 Galton CJ, Patterson K, Graham K, et al: Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216–225.
- 3 Grossman M, McMillan C, Moore P, et al: What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 2004;127:628–649.
- 4 Van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, et al: Neuropsychological correlates of MRI measures in the continuum of cognitive decline at old age. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:82–88.
- 5 Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, et al: Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:920–934.
- 6 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397–1403.
- 7 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al: Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55:484–489.
- 8 Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, et al: Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65:1227–1231.
- 9 Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al: MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002;58:1188–1196.
- 10 Cardenas VA, Chao LL, Studholme C, et al: Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiol Aging* 2011;32:572–580.
- 11 Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al: MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2229–2235.
- 12 Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR: Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:42–48.
- 13 Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC: Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59:1034–1041.
- 14 Taler V, Phillips NA: Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:501–556.
- 15 Belleville S, Chertkow H, Gauthier S: Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2007;21:458–469.
- 16 Chang YL, Jacobson MW, Fennema-Notestine C, et al: Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness. *Cereb Cortex* 2010;20:1305–1313.
- 17 Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT: Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491–4500.
- 18 Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430–439.
- 19 Matsuda H: Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2007;48:1289–1300.
- 20 Matsuda H: The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007;27:570–577.
- 21 Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005;382:269–274.
- 22 Li X, Shimizu S, Jibiki I, Watanabe K, Kubota T: Correlations between Z-scores of VSRAD and regional cerebral blood flow of SPECT in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:284–292.

- 23 Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, et al: Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010;1-8.
- 24 Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- 25 Ashburner J, Friston K: Multimodal image coregistration and partitioning - a unified framework. *Neuroimage* 1997;6:209-217.
- 26 Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
- 27 Wechsler D, Stone C: Wechsler Memory Scale Manual. New York, Psychological Corporation, 1973.
- 28 Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, Psychological Corporation, 1997.
- 29 Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-662.
- 30 Osterrieth P, Rey A: Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 1944;30:205-221.
- 31 Corwin J, Bylsma FW: Translations of excerpts from Andre Rey's psychological examination of traumatic encephalopathy and P.A. Osterrieth's the complex figure copy test. *Clin Neuropsychol* 1993;7:3-21.
- 32 Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*, ed 4. New York, Oxford University Press, 2004.
- 33 Squire LR, Zola SM: Amnesia, memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1663-1673.
- 34 Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL: Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225:1168-1170.
- 35 Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- 36 Zola-Morgan S, Squire LR, Ramus SJ: Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus* 1994;4:483-495.
- 37 Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al: Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303-310.
- 38 Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, et al: Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2845-2849.
- 39 Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al: Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning five decades of life. *Am J Neuroradiol* 1995;16:241-251.
- 40 Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, et al: Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998;51:1555-1562.
- 41 Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
- 42 Mu Q, Xie J, Wen Z, Weng Y, Shuyun Z: A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *Am J Neuroradiol* 1999;20:207-211.
- 43 Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC: A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003;60:989-994.
- 44 Karp A, Kareholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L: Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004;159:175-183.
- 45 Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al: Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education: the Rotterdam Study. *BMJ* 1995;310:970-973.
- 46 Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45:1707-1712.
- 47 Reed BR, Mungas D, Farias ST, et al: Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain* 2010;133:2196-2209.
- 48 Cohen JD, Botvinick M, Carter CS: Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci* 2000;3:421-423.
- 49 Hazeltine E, Poldrack R, Gabrieli JD: Neural activation during response competition. *J Cognitive Neurosci* 2000;12(suppl 2):118-129.
- 50 Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998;280:747-749.
- 51 Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, et al: Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1944-1948.
- 52 Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS: Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-1026.
- 53 Luks TL, Oliveira M, Possin KL, et al: Atrophy in two attention networks is associated with performance on a flanker task in neurodegenerative disease. *Neuropsychologia* 2010;48:165-170.
- 54 Baner C, Jellinger K, Lassmann H, Fischer P, Leblhuber F: Correlations between mental state and quantitative neuropathology in the Vienna Longitudinal Study on dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:137-146.
- 55 Wang L, Goldstein FC, Veledar E, et al: Alterations in cortical thickness and white matter integrity in mild cognitive impairment measured by whole-brain cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2009;30:893-899.
- 56 Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA: Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992;115:1543-1561.
- 57 Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F: Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev* 2003;13:79-92.
- 58 Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al: Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18760-18765.
- 59 Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al: Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005;25:7709-7717.
- 60 Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron JC: Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:315-321.
- 61 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4637-4642.
- 62 Bai F, Zhang Z, Yu H, et al: Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett* 2008;438:111-115.
- 63 Persson J, Lind J, Larsson A, et al: Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1679-1687.
- 64 Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P: Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231-239.
- 65 Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al: Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:13-19.
- 66 Grambaite R, Selnes P, Reinvang I, et al: Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. *J Alzheimers Dis* 2011;27:453-462.

- 67 Barbas H, Pandya DN: Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989; 286:353–375.
- 68 Preuss TM, Goldman-Rakic PS: Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. *J Comp Neurol* 1989;282: 293–316.
- 69 Barbas H: Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Adv Neurol* 1992;57:91–115.
- 70 Petrides M, Pandya DN: Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999;11:1011–1036.
- 71 Arikuni T, Sako H, Murata A: Ipsilateral connections of the anterior cingulate cortex with the frontal and medial temporal cortices in the macaque monkey. *Neurosci Res* 1994;21:19–39.
- 72 Barbas H: Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates. *Adv Neurol* 2000; 84:87–110.
- 73 Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE: Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:665–669.
- 74 Milner A: Visually-guided maze learning in man: effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 1965;3:317–338.
- 75 Lu PH, Thompson PM, Leow A, et al: Apolipoprotein E genotype is associated with temporal and hippocampal atrophy rates in healthy elderly adults: a tensor-based morphometry study. *J Alzheimers Dis* 2011;23: 433–442.
- 76 Wolf H, Kruggel F, Hensel A, Wahlund LO, Arendt T, Gertz HJ: The relationship between head size and intracranial volume in elderly subjects. *Brain Res* 2003;973:74–80.
- 77 Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73–81.
- 78 Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K: A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001; 161:1703–1708.
- 79 Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempfski O: Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke* 1994;25: 1862–1869.
- 80 Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I: Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001;21: 5678–5684.
- 81 Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT: Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5568–5572.
- 82 Cotman CW, Berchtold NC: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25:295–301.

認知疾患治療ガイドライン 2010 に基づく薬物治療

遠藤 英俊¹⁾

1) 国立長寿医療研究センター内科総合診療部

Drug Treatments for Alzheimer's Disease based on the Japanese AD Guideline

Hidetoshi Endo, M.D.¹⁾

1) General Internal Medicine, National Center for Geriatric and Gerontology

There are many cases of dementia in Japan, the number is now over 3,000,000, and this situation is expected to only worsen given Japan's rapidly aging population. Because of this, most neurosurgeons are required to see dementia patients as part of their daily practice. There are four drugs used to treat Alzheimer's disease (AD) in Japan. Clinical registry of an AD drug trial was finished in 2011 in Japan. This trial showed that it is very important to choose the proper drug for each stage of dementia and BPSD. A compact version of the AD guideline was published in 2012. It contains a typical flow chart for the diagnosis and treatment policy in AD. Donepedil, galantamine, rivastigmine, and memantine were all shown to slow the decline in memory and ADL in AD patients, reduce the amount of care time, and also reduce patient care and drug expense. Donepedil which has good effect and few side-effects is a good drug for AD. Galantamine is good for patients with cerebrovascular disease and AD, especially. Rivastigmine is good for improving IADL in early AD. Memantine's strength is its ability to maintain memory function for a long time. Furthermore, good circumstances, proper care and adequate rehabilitation are also important to maintain patients' memory function and QOL.

(Received June 13, 2012; accepted July 27, 2012)

Key words : Alzheimer's disease, guideline, drug, treatment

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 21 : 765-770, 2012

はじめに

認知症診療は今やすべての脳外科医にとって、避けては通れない状況になっている。現在アルツハイマー型認知症治療薬は4種類存在し、薬剤を適切に選択する時代となった。重症度やBPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)、患者背景に合わせて、適切に選択する必要がある。ドネペジルやガランタミン、リバスチグミン、メマンチンは認知機能の進行遅延のほか、ADLに関わる介護時間の短縮、介護の見守り時間の短縮、入所時期の遅延による医療費・介護費用の削減など

の効果が報告されている。さらに認知症に対する良質なケアや脳リハビリが加われば、治療効果も向上する。その結果として、認知症の人や家族へのQOLの向上において重要な意義がある。そのためにも認知症診療において家族の指導、支援が重要となる。現在の治療薬では病気は完治しないが、病状を修飾することができ、病気の進行を遅延させることができる。すなわちこれらの薬剤の利点と欠点を知り、病期、症状に合わせて選択することが重要である。

連絡先: 遠藤英俊, 〒474-8511 大府市森岡町源吾 35 国立長寿医療研究センター内科総合診療部

Address reprint requests to: Hidetoshi Endo, M.D., General Internal Medicine, National Center for Geriatric and Gerontology, 35 Gengo, Morioka-machi, Obu-shi, Aichi 474-8511, Japan

Table 1 New drugs for Alzheimer's disease

一般名	ドネペジル	リバスチグミン	ガラントアミン	メマンチン
作用機序	アセチルコリン エステラーゼ阻害	アセチルコリン エステラーゼ および ブチリルコリン エステラーゼ阻害	アセチルコリン エステラーゼ阻害 および ニコチン性アセチルコリン 受容体への APL 作用	NMDA 受容体 チャンネル阻害
アルツハイマー型 認知症の適応症	軽度～高度	軽度および中等度	軽度および中等度	中等度および高度
剤形	錠, 細粒, 口腔内崩壊錠, 内用ゼリー	パッチ	錠, 口腔内崩壊錠, 内用液	錠
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日1回

(各薬剤の添付文書より)

Table 2 AD stage and drug selection

	軽度	中等度	高度
ドネペジル	←→		
ガラントアミン	←→		
リバスチグミン	←→		
メマンチン		←→	

治療戦略について

アルツハイマー型認知症治療薬にはそれぞれ適応の時期がある (Table 2)。承認された重症度に応じて薬剤を選択する必要があり、副作用や作用を適切に評価して、無効であれば、他の薬剤に変更したり、併用を検討する。また薬剤は認知症になってから始めるか、認知症の早期に治療を開始するのか、さらに MCI レベルから開始するのかはまだ十分なエビデンスはない。しかしながら薬剤の基礎的データからみれば、なるべく早期に治療を開始することが望ましいといえる。

アルツハイマー型認知症治療における選択肢

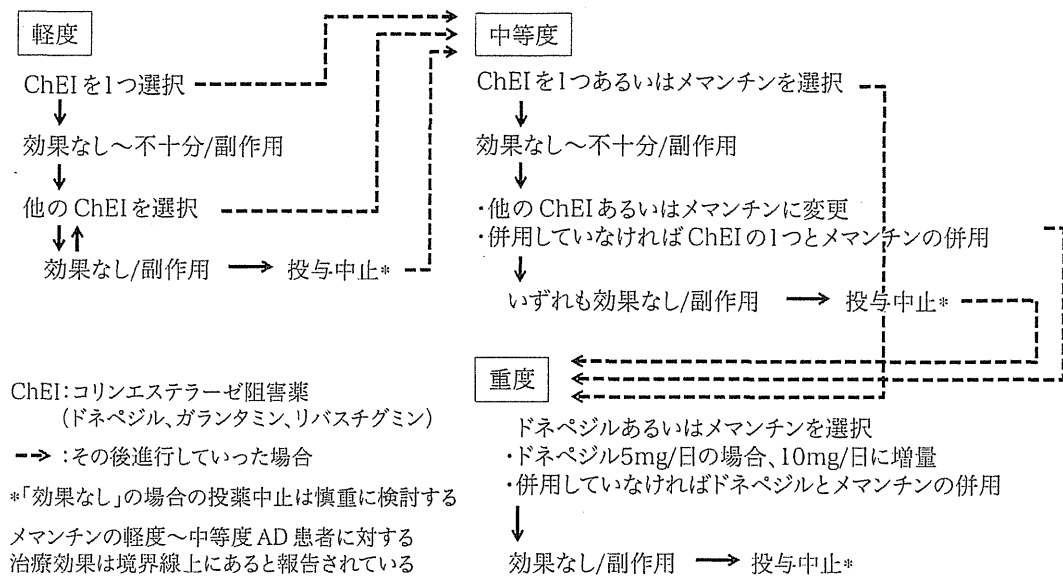
アルツハイマー型認知症の4種類の薬が使用可能となり、診断の重要性とともに、ステージに合わせた治療やBPSDの治療が重要であり、薬剤を適切に選択する必要がある (Table 1)。2010年には認知症疾患治療ガイドラインも発表されている²⁾。さらに2012年にはコンパクト版2012が発表されている³⁾。認知症の標準的な医療を行ううえで、これに従って診断、治療を行うことが望ましい。薬剤の種類としてはコリンエステラーゼ阻害剤が3種類とNMDA受容体拮抗剤が1種類である。初めに日本において、ドネペジル塩酸塩は、軽度、中等度、高度で投与することが承認されている。これをいわゆる「フルステージ診療」と呼ぶが、実際は予防から終末期医療までを含め、フルステージ診療と呼ぶほうが適切であろう。このことはかかりつけ医が一人の患者を長く、終末期まで連続してフォローする意味でもシームレスケアとも呼ばれている (ガイドライン・グレードA)。

治療薬の実際

アルツハイマー型認知症になると、脳内の神経伝達物質のアセチルコリンが減少し、記憶障害などの認知機能障害が現れる。コリンエステラーゼ阻害薬は、脳内のアセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを選択的に阻害することで脳内のアセチルコリンを増加させる効果作用がある。

① ドネペジル (アリセプト®)

ドネペジルは軽度、中等度であれば5mgの投与を行うが、高度であれば10mgへと増量する。アリセプトは認知機能の進行遅延のほか、ADLに関わる介護時間の短縮、介護の見守り時間の短縮、入所時期の遅延による医療費・介護費用の削減などの効果が報告されている。臨床家にとってドネペジル塩酸塩は長く使用経験があり、安心して用いることができる薬剤である。しかしながら実際には早期発見し、早期治療を開始することでより効果が高いことは知られており、さらに薬剤療法に留まら



(日本神経学会監修：認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012, 医学書院, 2012, p.139.)

Fig. 1 Algorithm of AD drug selection

ず、なじみの環境を整えることや、よいケアの提供、さらには効果的な回想法などの脳リハを併用することで効果が高まることはいうまでもない。ドネペジルは国内においてすでに 30 種類を超える後発品が出てきているが、品質の悪い製剤もあるため慎重に選択すべきである。たとえ後発品であっても、院外薬局サイドが決めるのではなく、医師が自ら後発品の種類を選定すべきである。

ガイドラインに従った一般的な治療のアルゴリズムを Fig. 1 に示した。すなわち軽度アルツハイマー型認知症の場合、初期の投与薬をまずコリンエステラーゼ阻害剤から 1 剤を選択し、2 カ月～3 カ月ごとに効果を観察し、6 カ月程度みても効果がみられない場合には他の薬剤に変更する。その際には薬剤の特徴を考慮する。中等度の場合にはメマンチンの単独のみならず、他のコリンエステラーゼ阻害剤との併用も選択肢として考慮する。また攻撃や興奮などの BPSD がある場合にはメマンチンを初期から投与することも考慮する。重度であればアリセプト 10 mg かメマンチン 20 mg を投与するか、または併用する。

最後に薬剤の中止時期については、嚥下障害などで食事がとれなくなった時、介護施設に入所した場合、病状が悪化した時などである。また重度化し、薬剤の効果が期待できないと判断された場合である。

② ガランタミン (レミニール®)

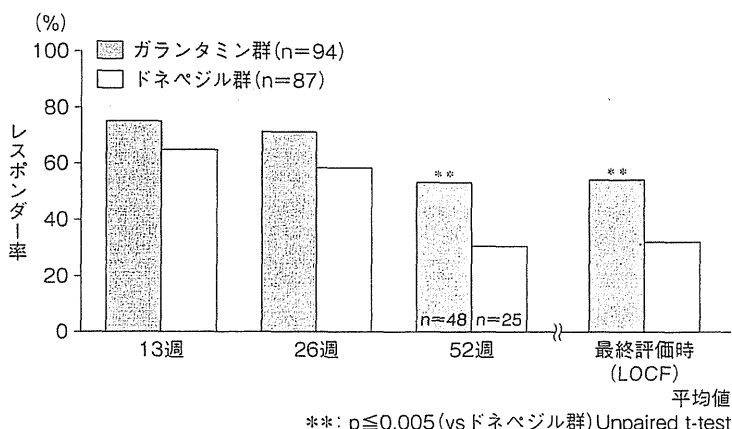
ガランタミンは軽度および中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に適応が認められ

ている⁴⁾⁵⁾。少量である 1 日 8 mg から開始し、4 週間経過観察後に順次 16 mg, 24 mg へと増量する。本剤は朝夕 2 回に分けて服用する。本剤はコリンエステラーゼ阻害作用だけでなく、APL 作用や神経細胞保護などの他の薬剤にはない神経代謝改善作用があるために、中長期に使用した場合に他の薬剤より高い効果が得られる。APL 作用を加えることで、dual action と呼び、ガランタミンの長期使用時の有用性の高さについての根拠となる仮説である (Fig. 2)。つまりガランタミンは他のコリンエステラーゼ阻害剤より、長期に効果を示すことが報告されている¹⁾。さらに神経細胞保護作用やアミロイドの蓄積に対する毒性に対して緩和する作用も報告されている。主な有害事象は嘔気等の消化器症状である。ガランタミンの投与にあたっては、低用量から導入し患者の状態を観察しながら、ゆっくりと増量することで忍容性を高め、治療を継続することが可能である。

③ リバスチグミン (リバスタッチパッチ®, イクセロンパッチ®)

リバスチグミンはコリンエステラーゼ阻害剤として、長期に投与した場合の有効性の報告もあり (Fig. 3)、図に示すように IADL (instrumental ADL) (DAD [disability assessment of dementia] 尺度による) の改善効果もみられるため、認知症の早期または軽症に使用するとよい可能性がある。またパッチ剤の有用性として 1 日 1 回貼付の簡便な投与方法で効果を示す。さらに食事の有無および食事時間に配慮する必要がなく、他の併用薬剤の服薬

52 週直接比較試験におけるレスポンド率 (海外データ: GBR-2)



レスポンド者の定義: MMSE スコアがベースライン (0 週) から改善または維持した症例をレスポンド者とした。

対象: アルツハイマー型認知症患者 (MMSE スコア: 9~18) 188 例

方法: ガランタミン群, ドネペジル群^{*}に無作為に割り付け, MMSE の経時推移を 52 週間評価した。投与方法は, ガランタミンは 8 mg/日より開始し, 4 週後に 16 mg/日, 13 週後に医師の判断で 24 mg/日とし, ドネペジルは 5 mg/日より開始し, 4 週後に医師の判断で 10 mg/日に増量した。

^{*}日本でのドネペジルの用法・用量は, 「通常, 成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し, 1~2 週間後に 5 mg に増量し, 経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には, 5 mg で 4 週間以上経過後, 10 mg に増量する。なお, 症状により適宜減量する」。

(Wilcock G, et al.: *Drugs Aging* 20: 777-789, 2003.)

Fig. 2 Responder rate in long-term galantamine treatment

時間による本剤の投与タイミングを制約する必要がない。介護者等が視覚的に容易に貼付状況 (貼付の有無, 投与量等) を確認できるため, 薬剤アドヒアランスの向上が期待できる。

④ メマンチン (メマリー®)

一方メマンチンはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とまったく違った作用機序で認知機能障害の進行を抑制することが確かめられている。アルツハイマー型認知症には, グルタミン酸神経系の機能異常が関与しており, グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA 受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。アルツハイマー型認知症の病態時は, シナプス間隙のグルタミン酸濃度の持続的な上昇によって NMDA 受容体が活性化され, 細胞内への Ca イオンの流入, シナプティックノイズの発生などによって認知機能障害が引き起こされていると考えられている。メマンチンは, NMDA 受容体拮抗作用により, 神経細胞内への過剰な Ca イオンの流入抑制による神経細胞保護効果と, シナプティックノイズの抑制による記憶・学習機能障害抑制作用を有するとされている。さらにメマンチンはコリンエステラーゼ阻害剤と併用するとより認知機能の進行を遅

延させることが知られている (Fig. 4)。薬の効果は単独の場合より遅延し, 3 カ月後にピークがあり, その後比較的長期に持続する可能性がある。さらにメマンチンを長期投与した場合には対象群に比べ脳萎縮の程度が抑制されたとの報告もある。

BPSD の治療とケア

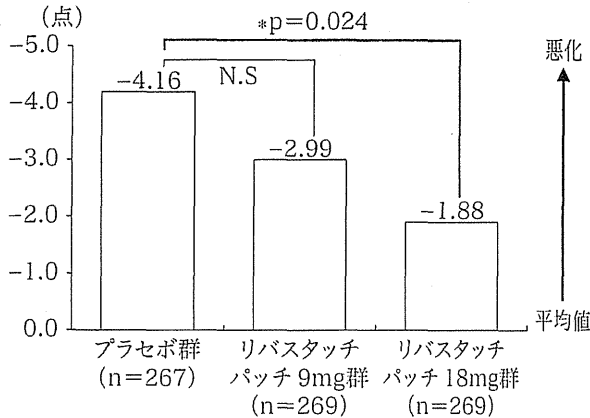
BPSD に対しては薬剤の適応がとれていない薬剤が多い。以前は抗精神病薬が用いられてきたが, 最近では漢方薬の抑肝散のほか, リスペリドンやオランザピン, アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬が用いられるようになってきた。しかし米国ではこの種類の薬剤は脳卒中の発生率が高いとして, アルツハイマー型認知症には禁忌となっている。日本では副作用が少なく, 有用性があるため, 慎重に適応を判断し, 使用されている。これらの薬剤では, 副作用を軽減するためにも少量から投与することがポイントである。また認知症の BPSD には抑肝散がよく用いられている。副作用としては低カリウム血症に注意する。特にレビー小体病の BPSD には有効性が高いとされている。さらにメマンチンは興奮や攻撃などの周辺症状 (BPSD) に有効であることが知られてい

る。頻度は低いが、傾眠傾向が報告されている。BPSDをコントロールすることは医師にとり重要であり、家族や本人の苦痛を取る意味においても重要である。

おわりに

アルツハイマー型認知症を早期に発見し、早期治療した場合に本剤のさらなる有用性に期待している。さらに長期使用時の効果についても一定のエビデンスが存在する。その有用性は確かであろう。しかし日本での効果の検証は今後一定の時間を経て判断する必要がある。ただし新薬に対する認知症の人や家族の期待は大きいですが、効果に対する過剰な期待は問題である。

日常生活動作の評価 (DAD) (国内後期第II相/第III相試験)

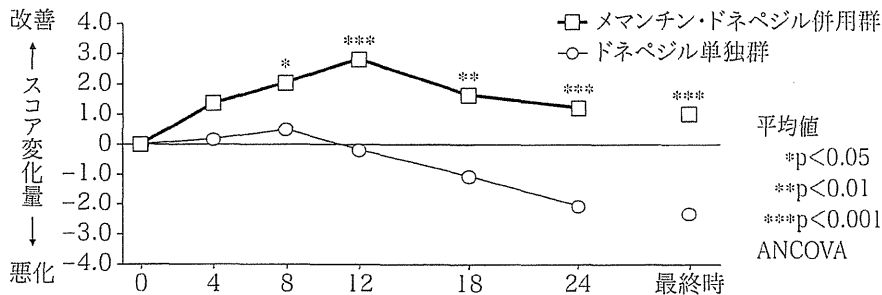


(承認時申請資料)

Fig. 3 Instrumental ADL improvement by rivastigmine

文献

- 1) Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Schwalen S, Kavanagh S. Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 479-488, 2009.
- 2) 日本神経学会監：認知症疾患治療ガイドライン，東京，医学書院，2010.
- 3) 日本神経学会監：認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012，東京，医学書院，2012.
- 4) Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The galantamine USA-1 study group. *Neurology* 54: 2261-2268, 2000.
- 5) Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV: The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol* 61: 252-256, 2004.



	投与後時間(週)						
メマンチン・ドネペジル併用群(n)	198	197	190	185	181	171	198
ドネペジル単独群(n)	197	194	180	169	164	153	196

対象：50歳以上の中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者 403例。
 ・NINCDS-ADRDAのアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす。
 ・MMSEスコア5点以上14点以下。
 ・ドネペジル塩酸塩（以下、ドネペジル）の治療を6カ月以上受けている。
 方法：ドネペジル（5～10mg）の治療を継続し、二重盲検下でメマンチンまたはプラセボを1日2回24週間、朝食後・昼食後に経口投与。メマンチンは5mg/日より開始し、1週間に5mgずつ増量していき、20mg/日を維持用量とした。
 (Tariot PN, et al.: *JAMA* 291: 317-324, 2004.)

Fig. 4 Effects of donepezil and memantine combination therapy

要 旨

認知疾患治療ガイドライン 2010 に基づく薬物治療

遠藤 英俊

アルツハイマー型認知症の治療薬は 4 種類存在し、薬剤を適切に選択する時代となった。重症度や BPSD、患者背景に合わせて、適切に選択する必要がある。標準的な診療として認知症疾患治療ガイドラインコンパクト版 2012 が公表されており、ドネペジルやガランタミン、リバスチミン、メマンチンは認知機能の進行遅延のほか、ADL に関わる介護時間の短縮、介護の見守り時間の短縮、入所時期の遅延による医療費・介護費用の削減などの効果が報告されている。さらに認知症に対する良質なケアや環境、脳リハビリが加われば、治療効果も向上する。医師は認知機能だけでなく、本人の気持ちや尊厳、家族の介護負担にも配慮して治療にあたる必要がある。

脳外誌 21 : 765-770, 2012