

博士学位論文

題 目

脳機能測定装置を用いた前頭葉機能の 神経心理学検査遂行時の脳活動に関する 研究

担当指導教員名 吉田 正樹 印

申請年月日 平成26年 12月 15日

申請者専攻名 医療福祉工学専攻

学 生 番 号 DL13A001

氏 名 高田橋 篤史 印

大阪電気通信大学大学院

概論

認知症は、根本的な治療法は確立されておらず、迅速な鑑別診断、確定診断、適切に投薬等の医療や介護の方針を決定する必要がある。適切な対応を行うために、早期発見が必要である。認知症の予防と診断にはさまざまな種類が存在する。認知機能診断の中に机上作業での注意検査、前頭葉機能検査がある。医療従事者が提供する机上作業の紙面課題は、被験者へ緊張感を与えたり、経時的な評価が困難である等の問題がある。一方、認知機能の劣化を遅延させることを目的とする PC を用いた脳機能検査やトレーニングテストが市販されている。そこで、対象者に負担なく、データ管理が容易な神経心理学検査 Computer based test(CBT)を開発した。注意の高次機能検査は、Trail Making Test(TMT)が適している。よって CBT は、TMT に類似させ、タッチパネル式ディスプレイとパーソナルコンピューター (PC) から構成した。TMT と CBT を施行時の脳機能を比較観察することで両手法の相違を検証した。さらに脳機能の劣化を目的とした点つなぎ課題に着目し、脳賦活部位について検証した。

本論文の構成は、以下のとおりである。

第 1 章は、序論で、超高齢社会における認知症の増加とその診断治療など、本研究の背景、目的について述べている。

第 2 章は、CBT を開発した機序について述べる。

第 3 章は、function MRI(fMRI)を用い、CBT が TMT と同様の神経心理学的要素をもつかの比較実験を行い、脳賦活状態から神経心理学検査としての有用性の検証を行った。結果は、TMT と CBT の差分検定結果から BA9, BA10, BA45 の差は認めず、認知、記憶と言われる領域での差はないと思われた。また、CBT と TMT の到達数字の相関結果からワーキングメモリーや複雑な認知機能の計画に関する領域であるといわれる BA9 の領域で相関がみられた。よって、CBT は、TMT と同等の課題であることが示唆され、注意に関連する前頭葉活動について、CBT で神経心理学検査として判断可能で

あると示唆された。

第4章は、Magnetoencephalography(MEG)を用いたCBTの反応部位の同定を行った。脳活動の活発な思考と集中時の周波数帯域とされている13Hz-30Hz帯域のEvent related desynchronization/synchronization (:ERD/EDS)解析からCBTの脳賦活部位の同定を行い、第3章での賦活部位との比較検証を行った。MEGの13Hz-30Hz帯域のERD/ERS解析を行った賦活部位は、前頭葉で認められた。MEGの経時的変化から脳活動の時間的推移を推察すると後頭葉と前頭葉が同時に賦活したのが認められた後、言語野から帯状回に移り、運動野へ移行することが明らかとなった。以上の実験結果からCBTは、神経活動を表現するMEGからも注意機能課題として活用できることが示された。

第5章では、図形を発現させる点つなぎ課題とTMTの脳賦活の比較実験を行った。点つなぎパズルの図形発現の効果に着目し、TMTの標準的手法を一部改変し、数字を1から36とし、TMTに準じた課題(TMT-random)と最終的に意味をもつ図形が発現する課題(TMT-figure)を実施した際の脳賦活部位をfMRIを用いて比較実験を行った。TMT-figureとTMT-randomの差分検定結果は、BA18, 13, 6、海馬に認められた。TMT-figureでは、TMT-random条件と同じ賦活部位に加え、前頭葉二次連合野に属するBA9と、空間的な位置関係についての注意を処理する頭頂葉二次後連合野BA40の活動が示された。TMT-random条件に比べ、TMT-figure条件は、後頭葉、注意に関わる頭頂葉や前頭葉における機能検証に有用であり、記憶に関わる海馬をより活性化させる。

第6章は、結論を述べる。第3章と第4章の結果よりCBTは、fMRI、MEGを用いた検証の結果からTMTと同じように注意賦活の課題として神経心理学検査として活用でき、注意機能のスクリーニングとして用いることが出来ると示された。また、第4章から点つなぎパズル課題は、後頭葉のみならず、注意に関わる頭頂葉や前頭葉に関連す

る機能の検証や，記憶に関わる海馬の検証に有用である可能性を示し，脳機能訓練として今後の臨床への応用への期待された。

目次

第1章 序論	1
1-1. 超高齢社会における認知症患者	1
1-1-1. 認知症患者の現状と将来推計	1
1-1-2. 認知症の予防と診断	2
1-2. 認知症の診断における検査	5
1.2.1. 画像検査, 生化学検査	5
1.2.2. 神経心理学検査	5
1-2-3. 行動評価尺度	11
1-3. 画像診断の原理	13
1-3-1. MRI の原理	13
1-3-2. Function-MRI の原理	16
1-3-3. Magnetoencephalograph (MEG) の概要	18
1-3-4. MEG の解析	18
1-4. 本研究の目的	21
第2章 Computer Based Test (CBT) の開発	24
2-1. 目的	24
2-2. 神経心理学検査 Trail Making Test (TMT)	24
2-3. パーソナルコンピューターとタッチパネルを用いた神経心理学テストの開発	25
2-3-1. TMT の問題点	25
2-3-2. パーソナルコンピューターとタッチパネルを用いた神経心理学テストのねらい	26
2-3-3. CBT の仕様および神経心理学的特徴	27
2-3-4. CBT の操作手順	29
2-3-5. 開発した CBT と TMT の相違点	30
第3章 fMRI による CBT と TMT との比較	33
3-1. 目的	33
3-2. 実験	33
3-2-1. 被験者	33
3-2-2. プロトコール	33
3-2-3. 使用機器及び解析方法	35
3-2-4. fMRI データの前処理	37
3-3. 結果	39
2-4. 考察	44
第4章 MEG を用いた CBT の反応部位の同定	49

4-1. 背景及び目的	49
4-2. 実験	50
4-2-1. 被験者	50
4-2-2. 脳磁図の計測条件	50
4-2-4. ERDERS 解析から空間フィルタを用いた信号源解析	51
4. 3. 結果	56
4-4. 考察	60
第 5 章 図形を発現させる点つなぎ課題と TMT の脳賦活の比較実験	64
5-1. 目的	64
5-2. 実験	64
5-2-1. 被験者	64
5-2-2. TMT-random	65
5-2-3. TMT-figure	66
5-2-4. タスクデザイン	66
5-2-5. 使用機器及び解析方法	66
5-3. 結果	67
5-4. 考察	70
6. 結論	73
業績（発表論文ならびに口演）	74
謝辞	77

第1章 序論

1-1. 超高齢社会における認知症患者

1-1-2. 認知症患者の現状と将来推計

わが国の総人口に占める 65 歳以上の高齢者の割合は年々増加傾向にあり平成 25 年(2013 年)10 月 1 日現在で 3190 万人となり、総人口の 1 億 2730 万人の 25.1%を占める [1].

高齢になると身体的、精神的機能低下が発生する。そのなかで社会問題になりつつあるのが認知症高齢者の増加である。認知症とは、記憶障害（体験したことをすべて忘れる）のほか、見当識障害（日時、場所、人がわからなくなる）や判断力の低下（家事や買い物などで状況に合わせた判断ができない）があげられる。さらに、物忘れについての自覚がない、症状が進行する などが特徴となっている。

平成 22 年の統計によると全国の 65 歳以上の高齢者における、認知症有病者数約 439 万人と推定されている。また、全国の軽度認知機能障害（Mild cognitive impairment, 以下 MCI. 正常でも認知症でもなく中間状態のもの）の有病者数は約 380 万人と推定されている。認知症の年齢別の出現率は、65～69 歳が 1.5%、70～74 歳が 3.6%、75～79 歳は 7.1%と倍に増えていき、80～84 歳では 14.6%、85 歳以上では 27.3%と、3～4 人に一人が認知症であるといわれている [2]。このように、高齢であることが認知症の発症リスクを高めている。

厚生労働省は平成 25 年(2013 年)に「認知症施策推進 5 か年計画 (オレンジプラン)」を立案し、認知症の早期発見、早期対応、認知症の普及・啓発、見守りなどの生活支援の充実、地域での生活継続を可能にするシステム構築などに取り組んでいる [3].

認知症の進行は症例によって遅い場合も早い場合もあるが、疾患の根本的な治療法は

確立されておらず、家族やケアする者の対応が、その後の状態に大きく影響してくる。

一方、治療薬の進捗もめざましく、2011年になってからアルツハイマー型認知症に対する3種類の治療薬が製造承認された。2001年に認可されたアリセプトを含めると、4種類の治療薬が医療保険で使用可能となっている。ガランタミン臭化水素酸塩は軽度、中等度の症状において記憶、注意及び集中力が改善される効果、メマンチン塩酸塩は中程度、高度の症状の進行抑制に効果がありアリセプトと併用することでより効果をあげるといわれている。リバスチグミンは軽度及び中等度の症状に対して有効で、貼り薬という便利さがあり胃腸障害などの副作用が少ないといわれている。いずれの薬剤も「治療薬」と言われるものの、アルツハイマー型認知症の原因であるβアミロイドの蓄積を予防したり除去するものではなく、認知症症状の進行を遅くする効果があるといわれている。しかし、進行したケースでは効果を期待できないので、治療開始が早いほどよいのである。

このことから、認知症の対応を適切に行うためには、まず早期発見が何より重要であり、その後に医療や福祉のサービスを検討する。したがって、早期発見のための迅速に鑑別・確定診断をすることが極めて重要となる。

1-1-2. 認知症の予防と診断

1) 認知症の原因となる疾病

認知症の原因となる病気は多数あるが、全体の80%以上が「アルツハイマー病」と「脳血管障害」、およびその合併症によるものである。

代表的なものを以下に示す。

ア) アルツハイマー病

認知症を引き起こす疾患のうち、代表的なものはアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease, AD) である。脳の神経細胞が変性・死滅することで、脳が萎

縮してしまう。ADの症状は、記憶障害、失語、失認、失行および実行機能の障害などがその中核症状であり、それらの中核症状に続発ないし併発する種々の精神症状あるいは行動上の障害を周辺症状という。

イ) 脳血管障害

脳血管疾患により、脳細胞に十分な血液が行き渡らなくなることで部分的に脳の機能が失われ、認知症となる。ADとともに頻度が高く、老年期の認知症の中心となる。ADと脳血管障害をあわせて認知症全体の80%を占めるとされている。

記憶障害、自発性低下、意欲低下、無関心などがみられるが、判断力、理解力や人格などは比較的保たれているといった「まだら認知症」を呈することが多い。

ADとの鑑別点は、発病様式や経過、認知症症状、人格の保持、神経症状の有無、高血圧や糖尿病などの合併身体疾患の有無、などがあげられる。

ウ) びまん性レビー小体病

脳幹や大脳皮質に「レビー小体」と呼ばれる異常な物質が蓄積される。注意や明晰さの著名な変化を伴う認知機能の変動や実在しないものが生々しく見える「幻視」が現れやすい。

エ) ピック病・前頭側頭葉変性症

主に側頭葉内側や頭頂葉の萎縮が目立つADに対し、前頭葉や側頭葉前方の萎縮が目立ち、性格の変化、社交性の欠如、無遠慮、暴力などの症状が現れやすい。

オ) パーキンソン病

初期から認知症を呈することはない。経過の途中から認知症を合併することがある。

2) 予防と早期診断の意義

認知症となる大きな原因である「アルツハイマー病」「脳血管障害」のどちらについて

ても、高血圧や高脂血症、糖尿病などの生活習慣病を予防することが有効だといわれている。規則正しい食事、食材は、魚、野菜、果物を中心とする、禁煙、週に3日以上、適度な有酸素運動を行う、人との付き合いを大切にする、文章の読み書きや、囲碁・将棋、絵画など、頭を使う趣味をもつことなどがあげられているが、有効的な予防法は提示されていない。

また、前述したように、認知症の対応を適切に行うためには、まず早期発見のための迅速な鑑別・確定診断をすることが極めて重要となる。

3) 診断

精神疾患のガイドラインであるアメリカ精神医学会が発行している（精神疾患の診断と統計のためのマニュアル第4版 DSM-IV）に記載されている認知症の診断基準は、以下となっている。

A. 多彩な認知障害の発現、以下の2項目がある

- ・ 記憶障害とは、新しい情報を学習したり、以前に学習していた情報を想起する能力の障害
- ・ 認知機能の障害が1つ以上ある、
 - (a) 失語（言語の障害）
 - (b) 失行（運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される）
 - (c) 失認（感覚機能が障害されていないのに、対象を認識または同定できない）
 - (d) 実行機能（計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する）

B. そして、これらによって、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、また、病前の機能水準からの著しい低下を示す。

これらの診断には画像検査と神経心理学検査、行動尺度を併用することが必要となっ

てくる。

1-2. 認知症の診断における検査

認知症の診断には、脳の形態や働きをみる、高齢者等の認知機能や記憶機能を評価する、高齢者等の行動や生活機能をみる3種類の方法で確定診断をおこなっている。

1.2.1. 画像検査，生化学検査

コンピュータ断層撮影 (Computed tomography, CT) により海馬の萎縮やそれに伴う脳室の拡大を観察する。さらに、磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging, MRI) の T1, T2 強調画像による診断、機能的 MRI (fMRI) MR スペクトロスコピー (Magnetic resonance spectroscopy, MRS) などが、認知症の補助診断に日常的に用いられている。また、MCI から AD へ進展する症例を予測するために脳血流 SPECT (single photon emission computed tomography) や脳糖代謝 PET (positron emission tomography) なども通常用いられている。

一方、線維化したアミロイドβタンパクが体内に過剰に蓄積した症例を早期段階で見出すことができるアミロイドイメージングや NIRS (near-infrared spectroscopy, 近赤外分光法) 装置も認知症疾患への応用の可能性も示唆されている。脳磁図による認知症の評価の指標や、MCI への移行リスクの予測因子としての報告もある。

さらに AD の生物学的マーカーである脳脊髄液タウ蛋白 (CSF-tau) や脳脊髄液アミロイドβ蛋白 (CSF-Aβ), 病理学的には、神経細胞の脱落に加えて老人斑, 神経原線維変化の蓄積を脳脊髄液で定量化が実現している。

1.2.2. 神経心理学検査

診断の補助となる認知障害の検査, 神経心理学検査をあげる。検査時間が比較的短い

もの（検査ならびに結果処理に 40 分程度を必要とするもの、以下 1)から 4)）と長いもの（概ね 1 時間以上を要するもの 5) から 6)）の 2 つに大別される。

また、認知症の評価において、認知症の疑いだけを評価するのであれば上記のスクリーニング検査を行えばよい。6) から 10) は、認知症の原因を症状から推定する。アルツハイマー病患者、軽度認知症 (MCI)、健常者に分類、診断するためには、アルツハイマー病では、初期にエピソード記憶の障害が現れる。前頭側頭型認知症では、注意・実行機能障害あるいは言語障害がはじめに発現し、レビー小体認知症では視空間機能が障害されることが多く、脳血管性認知症 (VaD) では注意・遂行障害と視空間機能障害が目立つ等にあった検査も同時に行われる。

1) Mini Mental State Examination : MMSE

ミニメンタルステート検査 MMSE は、米国のフォルスタイン夫妻が 1975 年に考案した世界で最も有名な知能検査だと言われている。MMSE は、簡便な認知機能検査であり、被験者に対し口頭による質問形式（各質問に点数があり、30 点満点で判定）で行われる。試行時間が短く、認知症の診断補助に有効なことから、現在では認知症のスクリーニングテストとして国際的に最も広く用いられている。

MMSE は、「日時の見当識」「場所の見当識」「即時記銘」「計算」「遅延再生」「物品呼称」「文の復唱」「口頭指示（三段階の命令）」「書字指示」「自発書字（文章の作成）」「図形模写」の 11 項目からなる（図 1.1 参照）。

MMSE の最高得点は 30 点で、正常と認知障害のカットオフポイントは 23/24 点とすると検出能力が高いことが報告されている[4,5]。

2) 長谷川式簡易知能評価スケール : HDS-R

長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) とは長谷川和夫によって作成された簡易

知能検査である。日本においては MMSE と並んでよく用いられる。かつては「長谷川式簡易知能評価スケール」と呼ばれていたが、2004 年 4 月に痴呆症から認知症へ改称されたことに伴い現在の名称に変更されている。認知症検査で行われる場合は 10～15 分を要するこの知能評価スケールは質問項目が MMSE よりも 2 問ほど少なく、図形問題などはない。満点は 30 点で、通常教育歴のある被験者の場合で 20 点以下は認知症を疑う。

3) N式精神機能検査

記憶障害を含め、ほぼ認知障害全体の検査を行うことができるが、MMSE や HDS-R に比較して時間を要する。満点は 100 点で 79 点以下は認知を疑う。認知機能の低下が軽度から中等度の場合に適している。高齢者が日常生活における家事やコミュニケーションをどれくらい遂行できるかに重点が置かれ、どの程度の障害であるかを判断する。認知症の経過観察および薬物療法やリハビリテーションなどの効果判定に利用できる。

4) 国立精研式認知症スクリーニングテスト

国内外の多数の認知症スクリーニング検査の質問項目に独自の項目を加えたものなから認知症初期での判別に寄与した項目を厳選してあるため、他の認知症スクリーニング検査より難度の高い設問を含んでいるのが特徴である。問題数は 16 項目で動作性の課題を含まず、所要時間は 5-10 分程度である。また満点は 20 点である。

5) Alzheimer' s disease assessment scale-cognitive subscale 日本語版 (ADAS-J cog.)

ADAS-J cog.は、アルツハイマー型認知症の中核症状の変化を経時的に評価することを目的とした認知機能検査である。主に記憶、言語、行為を評価する 11 項目の下位尺

度から構成されている。薬効の評価ツールとして、アルツハイマー型認知症の治験においても、国際的に広く使用されている検査であり、高い信頼性と妥当性が報告されている。所要時間は約 1 時間、満点は全く答えられない場合で 70 点、15 点は MMSE の 26 点相当であると考えられている。

6) ウェクスラー成人知能検査改訂版 (Wechsler adult intelligence scale revised, WAIS-R)

WAIS-R は、16 歳以上の成人に標準化された一般的な知能検査 (IQ) である。何点以下が認知症という一致した意見はない。利点は言語性 IQ と動作性 IQ を算出できる点である。

7) ウェクスラー記憶検査法—改訂版 (WMS-R)

国際的によく使用されている総合的な記憶検査で、記憶の様々な側面を測定することができるので、記憶障害を評価するのに有効である。言語を使用した問題と図形を使用した問題で構成され、13 の下位検査があり、「一般的記憶」と「注意/集中力」の 2 つの主要な指標、および「一般的記憶」を細分化した「言語性記憶」、「視覚性記憶」の指標が得られ、「遅延再生」指標も求めることができる。

8) 三宅式記銘力検査

聴覚性言語の記憶検査で、2 つずつ対にした「有関連対語 10 対」すなわち、意味的に関連の深い名詞 10 対と「無関係対語 10 対」すなわち、意味的関連の薄い名詞 10 対を読んで聞かせ覚えさせる。例えば、有関連対語は「海-船」無関係対語は「火鉢-犬」などである。記憶させた後、二つの前方を読んでもう一方を想起、回答させて 10 点満点の得点とする。

9) Trails Making Test-A and B

注意機能検査であり、遂行機能検査でもある。パート A は散在する数字を 1 から 25 まで順に結び、パート B は数字とひらがなを 1→ あ→ 2→ い… のように交互に結ぶ。前頭葉機能障害の一つである維持・転換の障害を示唆する。

10) Clock Drawing test(CDT)時計描画テスト

視空間と構成能力を評価する簡便な検査法である。時計の文字盤を書いてもらい、指定した時刻を示す長針と短針を書き加えてもらうだけの簡便な検査である。課題としてはコンセンサスを得られた採点法が存在しないことである。

検査日： 年 月 日 曜日						
検査者：						
氏名		男・女	生年月日：M・T・S・H	年 月 日生 歳		
内容	教示	回答			得点	
見当識(時間) (まず時間を隠す)	今年は何年ですか。(平成、西暦など言わない)	年			/1	
	今の季節は何ですか。				/1	
	(腕時計を見ないでお願いします)今、何時くらいですか。 (±1時間までを正答とする)				/1	
	今日は何月何日ですか。(±1日までを正答とする)	月			/1	
		日			/1	
見当識(場所)	ここは都道府県でいうと、どこですか。				/1	
	ここは何市ですか。				/1	
	ここは何病院ですか。				/1	
	ここは何階ですか。				/1	
	ここは何地方ですか。たとえば東北地方。				/1	
3単語記銘	今から、いくつかの単語を言いますので覚えておいてください。 (短時間に2回行う場合は、他の組み合わせから)検査は1秒に1語ずつ。 被験者に繰り返しさせ、3語すべて言うまで繰り返し、要した回数を記録。 後でまた聞くので覚えておいてください。(強調) (①～④のどの系列を行ったかを○で囲んで明記すること)	① 桜 猫 電車	② 梅 犬 自動車	③ テレビ うどん 太陽	④ 山 テニス 新聞	/3
Serial 7	100から7ずつ引き算をしてください。被験者の理解が悪い場合は再度「100から7ずつ引き算をしてください」と伝える。 途中で7を引くことを忘れても、教えてはいけません。再度、上記指示を繰り返す。 最初の回答から連続的に正答した部分までに得点を与える。	93 86 79 72 65			/5	
復唱	今から読む文章を語尾まで正確に繰り返してください。 「みんなで、力を合わせて綱を引きます。」				/1	
3段階命令	大小の紙2枚を被験者の前に置く。 今から私が言うとおりに紙を扱ってください。 ①小さいほうの紙を取って ②それを半分に折って ③大きいほうの紙の下に入れてください。(①②③を続けて読む)				/3	
図形模写	次の図形を描いてください。 交点が正しい。2つの五角形が描かれていれば正解とする。				/1	
書字作文	何か文章を書いてください。 検査者が文章を提示してはいけません。被験者自身が文章を考え出せなければ得点は与えられない。漢字の間違いは誤答としない。				/1	
読字理解	これを読んでこのとおりにしてください。 → [目を閉じなさい] 「これを読んでこのとおりにしてください」と指示し、読むだけで何もしない場合は、再度「このとおりにしてください」と指示する。これで正答すれば1点、この指示でも目を閉じない場合は0点とする。				/1	
遅延再生	さきほど、いくつかの単語を覚えていただいたのですが、それは何でしたか。 「3つの単語を言ってください」というように単語数を言ってはいけません。				/3	
物品呼称	(時計を見せながら)これは何ですか。 (鉛筆を見せながら)これは何ですか。				/2	
【重要】患者の様子や反応を、すべて記載すること！		合計			/30	

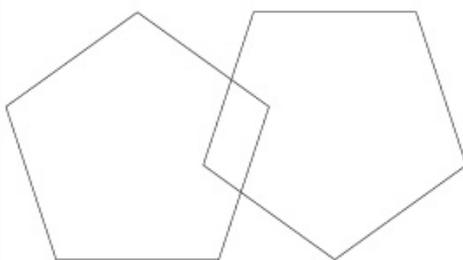


図 1.1. MMSE の評価用紙

1-2-3. 行動評価尺度

対象者が、精神疾患を伴う場合は、認知機能評価、神経心理学検査の結果が軽度であっても、実際の生活面での障害が強いことがあり、行動尺度を優先して用いることが推奨されている。

1) Clinical Dementia Rating (CDR)

記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況および趣味・関心、介護状況の6項目からなっており、各項目について健康 (CDR 0)、認知症の疑い (CDR 0.5)、軽度認知症 (CDR 1)、中等度認知症 (CDR 2)、重度認知症 (CDR 3) の5段階に評価する。症状全体から、重症度を決定する。軽度～重度の重症度判定に有用であり、進行した重症度の高いものには不向きである。

2) N式老年者用精神状態評価尺度 (NM スケール)

NM スケールは、日常生活における精神機能に関する5項目 (家事、身辺整理、関心・意欲・交流、会話、記銘・記憶、見当識) を正常から最重度まで7段階に評価し、10, 9, 7, 5, 3, 1, 0点の評点を与え、5項目の合計点をもって評点とする。評点から正常 (50～48点)、境界 (47～43点)、軽度認知症 (42～31点)、中等度認知症 (30～17点)、重度認知症 (16点以下) の5段階に分ける。

3) Functional assessment staging (FAST)

FAST も日常の行動観察から重症度を評価するスケールで、アルツハイマー型認知症の日常生活動作 (Activities of Daily Living ; ADL) の障害の程度によって分類したものである。FAST のステージでは、ステージ4が軽度AD (中等度の認知機能低下)、ステージ5が中等度AD (やや高度の認知機能低下)、ステージ6がやや高度AD (高度の認知機能低下)、ステージ7が高度AD (非常に高度の認知機能低下) となっている。正常老化を含めて全部で7段階に病期が分類されており、また Stage6 と 7 にはそれぞれ5

段階と6段階のサブステージが設けられている。症状の重い、進行した状態での重症と判定に有用である。

このように、早期発見・診断のためには、画像検査と神経心理学的検査、行動評価尺度を併用することが必要であるが、画像検査や行動評価尺度と違い、神経心理学的検査は、対象者の応答や作業を評価するものであり、対象者の準備状態や、検査を担当する者の経験や手技により、その出来が左右されることも多い。特に紙面上の検査は、対象者に威圧感や抵抗感を与えるものであり、実際に臨床場面では、拒否する対象者も多く観察される。

また、神経心理学的検査は、最終的な点数で客観的に表現できるものは多いが、時間データや場所・位置データなどが電子ファイルで残る検査はあまり無く、検査中の認知機能に関する過程における客観的な評価指標はない。しかしながら、高齢者や認知症高齢者の認知機能は、検査中にも変化するものであり、経時的なデータを分析することが、対象者の適切かつ詳細な評価のために必要であると考えられる。

1-3. 画像診断の原理

1.2.1 で示した画像検査のうち、本研究で用いた装置の概要について述べる。

1-3-1. MRI の原理

MRI の原理は、原子核の核磁気共鳴現象を利用したものである。核磁気共鳴は、磁場中の原子核のスピン方向が磁場方向に揃い、磁場中では、ラーモア周波数の電波エネルギーを吸収する。

磁場中の原子核はスピン方向が揃っているが、そこへ RF(ラジオ波)信号を照射するとエネルギーを吸収し、励起された状態となる。励起された状態から RF 信号の照射を止めると吸収したエネルギーを放出し規定状態へ戻ろうとする現象(緩和現象)が起こる。緩和現象には、位相の不均一化とエネルギー放出が起こり、位相とエネルギーの緩和現象となる。それぞれの緩和の時定数を T2, T1 と呼び、T2 を横緩和時間、T1 を縦緩和時間と呼ぶ。縦緩和時間は、RF 信号を照射後に生じた信号を FID(Free Induction Decay: 自由誘導減衰)信号の減衰時間である。横緩和時間は、放出される信号は位相のばらつきが生じ減弱する時間である[7]。

1-3-1-1. T1 強調画像と T2 強調画像

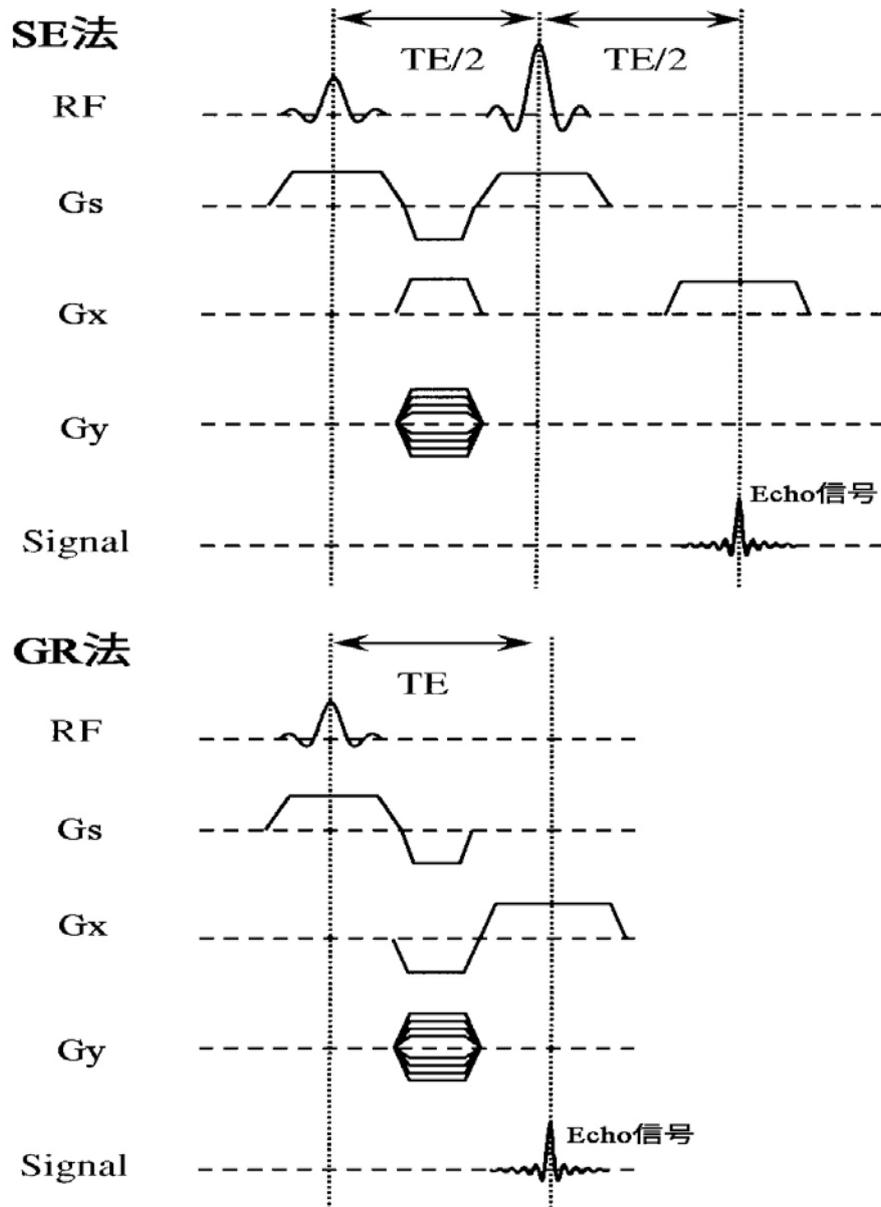
MRI 画像のコントラストに影響を与える要素は、エネルギーの T1 緩和時間と位相の T2 緩和時間ある。T1 強調画像(T1WI)の画像のコントラストは、T1 の大きさによって主に決定される、T1 の大きさは、自由水の含まれる割合が大きい程、大きくなり、画像上では逆に信号強度が弱くなる。また、T2 強調画像(T2WI)の画像のコントラストは、主に T2 の大きさによって決定され、T2 も自由水の割合が大きい程、大きくなる。画像上では T1 強調画像の場合とは異なり、T2 の大きさが大きい程信号強度が強くなる。

1-3-1-2. スピンエコー法(SE法)

一般的に用いられるパルス系列であり、 90° パルスと 180° パルスの組み合わせを一定間隔で連続的に印加する。これが繰り返し時間(Repetition Time, TR)に相当する。最初に 90° 励起パルスを印加し、エコーが帰ってくる時間をエコー時間(Echo Time, TE)と呼び、TE/2の時に 180° のRFパルスで励起を行う。その後、TE/2の後Echo信号を取得する。これがSE法である(図1.2)。

1-3-1-3. グラディエントエコー法(GRE法)

GRE法は、RFパルス印加後、一旦、傾斜磁場を反転させて、再度傾斜磁場を反転させることでスピンの位相が揃いEcho信号を取得する。この方法は、SE法に比べて撮像の高速化が可能になる[7] (図1.2)。



RF : RF パルスを印加・プロトン励起・信号取り出す.

Gs : スライス選択用の傾斜磁場によって, スライスの位置等を決める.

Gy : 位相エンコードを繰り返すごとに強さを変えて, Y 軸の計測位置を決める.

Gx : 周波数エンコードは, X 軸位置の計測. 信号を計測時も印加する.

S : 計測する信号のシーケンス. 90° パルスの後に必ず FID 信号が放出される.

図 1.2. SE 法と GRE 法のパルスシーケンス

1-3-1-4. Echo Planar 法(EPI)

高速 MRI 撮像法の一つであり、1 回の FID 信号から Echo 信号の間に傾斜磁場を高速に切り替えて、すべてのデータを取得する方法である[8]。短時間に傾斜磁場強度を切り替えるため、高性能な傾斜磁場装置が必要であり、現在の傾斜磁場装置が開発された。一回の励起で画像が得られるために信号対雑音比(SNR)は、高く Function-MRI に用いられる。

1-3-2. Function-MRI の原理

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) は、非侵襲的な脳皮質機能の観察方法として臨床応用が普及し、EPI 法が実用化されてから目覚ましく進歩した。この撮像法で測定した MRI 信号には、脳の構造信号のほかに 1~10%と微弱であるが脳神経の活動信号が入っており、酸化ヘモグロビンの画像化ができる。fMRI を用いた高次脳機能評価も数多く報告されており、fMRI は空間的広がりを持った脳賦活領域を画像化できる。

1-3-2-1. BOLD 効果

MRI による脳機能描出には、BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)効果を利用した functional MRI がある。BOLD 効果は、1990 年に Ogawa[11]らによって報告された現象である。この機序は、脳が活動した時の局所賦活部での酸素消費量と血流量の変化によって生じた酸化ヘモグロビン(Oxy-Hb) と脱酸化ヘモグロビン(Deoxy-Hb) の存在比率の変化を MRI 信号にて捉えるものである。安静時の Oxy-Hb と Deoxy-Hb の比率は一定であるが、脳賦活時は、酸素の消費量が 5%程度増加し Deoxy-Hb が増加する。そこから遅延して脳血流量が増加して Oxy-Hb が増加し、Deoxy-Hb が減少し、T2*が長くなる。つまり、T2 強調の MRI 信号が上昇する。ゆえに BOLD 効果を反映するのは T2*

強調画像である。1回の Echo 信号の後、全ての位置情報を採取する方法である EPI の開発により T2*強調画像は、数秒で撮像が可能になることから fMRI の実験に適している。BOLD 信号強度の上昇が神経活動に関連して生じていると考えられることを利用して脳賦活部位のマッピングを行う。

1-3-1-2. 実験デザイン

fMRI を用いて脳血流量の変化を採取し、脳賦活部位の同定をいかに正確に行うかは実験デザインにかかってくる。実験デザインには、ブロックデザイン(Block Design)と事象関連デザイン(Event-related Design)の2種類ある。ブロックデザインは、安静時と賦活課題を繰り返し行う方法で、脳賦活に伴う変化を効率よく計測できる。事象関連デザインは、刺激提示などの単一事象に関連する一過性の応答を捉え、その事象に関連する脳部位を特定する方法である。複数の刺激提示に対する応答を条件に分けて加算することができ、ランダム刺激においても単一の応答を測定できる。この方法は、1回の測定の S/N が不十分で課題の繰り返し加算する必要がある。

1-3-3. Magnetoencephalograph (MEG) の概要

脳磁図 (Magnetoencephalograph, MEG) は、脳から発せられる磁場を測定し、神経活動を観察する装置である。大脳皮質の錐体細胞の活性化に伴って生じる尖頭樹状突起の細胞内電流に対して、右ねじの法則により磁場が生じる。その際、脳の神経活動にともなって発生する微弱な磁場を計測する装置である。地球上の磁場の 10 億分の 1 の磁場が人の頭より発生しておりその磁場を計測する。また、最新の MRI 画像と重なり合わせることにより、より正確な発生場所を確定できる。MEG は、ミリ秒単位の時間分解能があり、脳波計測では、頭部の頭蓋骨や頭皮などの各組織の電気伝導率が大きく異なるため、大きなひずみを受けるのに比べ、磁場はそれらの透磁率が等しい為、空間分解能に優れる。MEG は、現在てんかん焦点検索や脳腫瘍と神経活動などで臨床では主に使用されているが、その他、神経障害、脳神経活動の定量的測定（認知症、薬効の測定）、心因性感覚障害、リハビリテーションの評価等の研究が進められている [12]。

1-3-4. MEG の解析

MEG の解析には、刺激やタスクに、脳活動の位相も含め厳密にロック (phase-lock) した反応 (誘発反応, evoked response) を抽出する方法として、加算平均法がある。また、加算平均後は、信号源の数を 1~2 個に限定できる場合があり、その場合、脳活動が非常に限局しているという仮定のもと、微小な電流双極子で近似する等価電流双極子法 (ダイポール推定法) が利用される。体性感覚誘発反応等、信号源の個数やおよその等磁場線図が分かっており、かつ、元来限局した活動には有効な方法である。

一方で、脳は自発的なリズムを持っており (自発活動)、これが外界からの刺激やタスクに応じて変化すること (Induced oscillation) が知られている [13]。この自発活動の変化は、高次脳機能を反映すると考えられており、誘発反応に比べ持続時間が長く、試行間で時間軸方向のゆらぎが多少あったとしてもリズムの振幅やパワーの変化として観測することができると考えられている。先の加算平均法は波形の位相も含めて平均化

する方法であるが、各試行の波形を時間周波数分解(Time-frequency decomposition)により、時間と周波数ごとのパワーに分解し、パワーにて試行方向に平均化することで、律動的な変化の反応(Induced)の成分を抽出することができる[14]。この Induced 成分は、刺激やタスクに同期して、パワーが増えたり(synchronize)、減ったり(desynchronize)するため、Event related desynchronization / synchronization(ERD/ERS)と呼ばれる。また、このような高次脳機能を反映する Induced な成分は、一般に複雑な磁場パターンを示し、信号源数も不明で、先の等価電流双極子法を適用することは困難である。このような場合、脳をボクセルに分割し、データおよび頭部モデルの関係性から、各ボクセルの信号源を推定する空間フィルタ法が用いられる。空間フィルタ法には制約条件として空間情報のみを用いる手法と、時間と空間情報の両方を用いる手法(adaptive beamformer)があり、後者の方が空間分解能に優れる。これらの時間周波数解析と空間フィルタ解析を組み合わせた一連の解析を ERD/ERS 解析と本稿では呼ぶことにする(図 1-3)[15][16]。

1-3-4-1. ERD/ERS 解析方法

- ① 解析を行う関心周波数と解析を行うトリガーからの関心時間、時間幅を決定し、MEG 波形よりその時間周波数解析を行う。解析したデータは積分パワーとなる。
- ② MEG 波形よりトリガー前の安定した時間をベースラインとして①で決定した関心周波数と時間幅を抽出し時間周波数解析を行う。解析したデータは積分パワーとなる。
- ③ 関心時間周波数解析とベースラインとして抽出する時間周波数解析データから加算平均を行う。
- ④ 関心時間周波数の加算平均データとベースラインの時間周波数の加算平均したデータの比の計算を行う。この時の比の値が正の値を ERS とし、負の値を ERD と定義する。

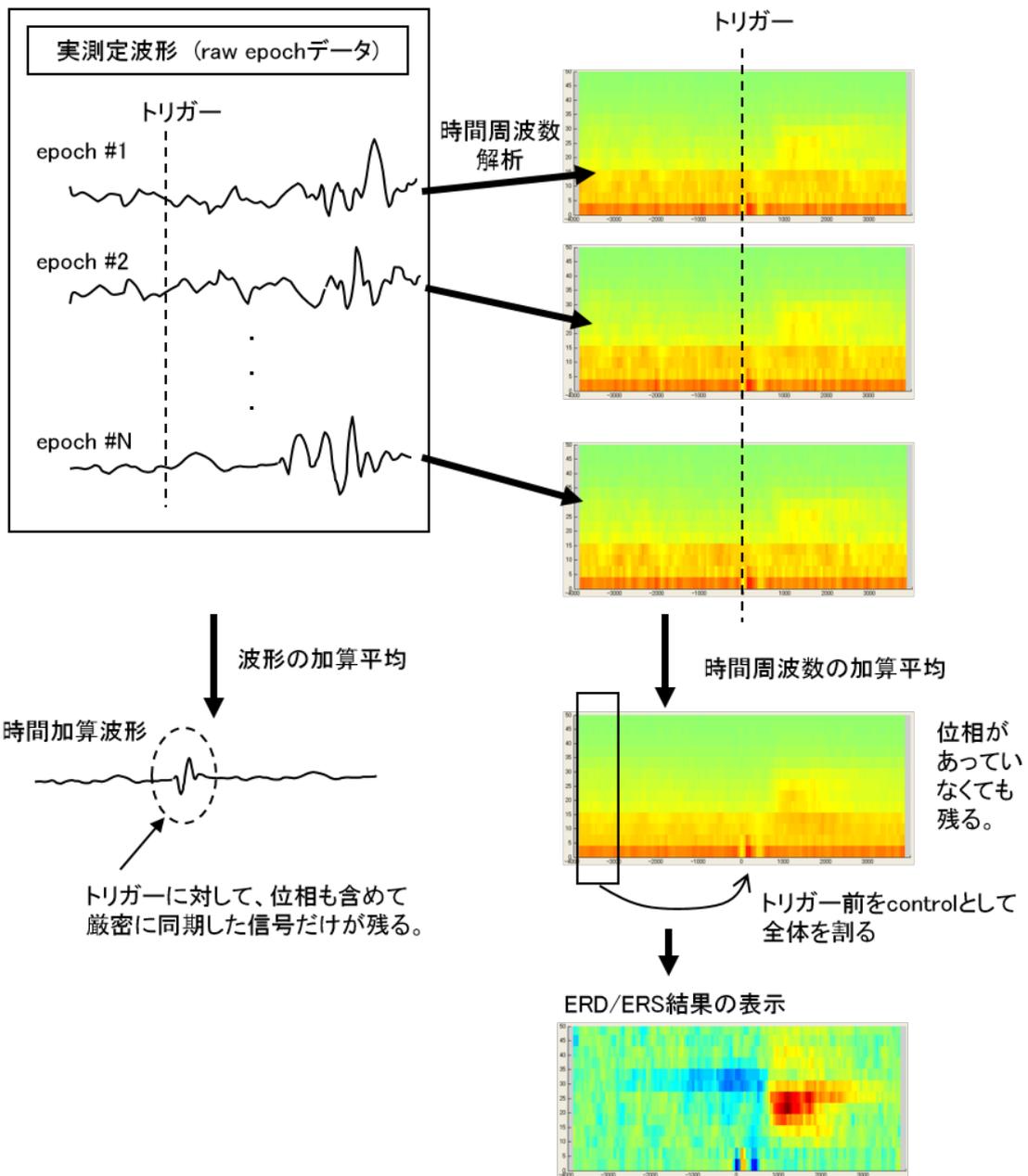


図 1.3.ERD/ERS の計算解説

1-4. 本研究の目的

高齢者は、加齢もしくは、アルツハイマー型認知症の初期段階では、前頭葉に何らかの機能低下がみられる。この前頭葉機能障害を高い検出精度で捉える神経心理学検査として Trail Making Test (TMT) が適している。しかし、紙面上の検査の為、被検者に負担が大きく、データ管理等が困難である。被検者に負担なく、短時間で検査ができ、データ管理が容易にできるような検査が必要である。本論文では、TMT に類似させたタッチパネル式ディスプレイとパーソナルコンピュータ (PC) から構成される Computer based test (CBT) を開発した。また、脳のトレーニング用として様々な様式のもが市販されており、その中には、図形発現の点つなぎパズルがある。図形発現の点つなぎ課題は、TMT に酷似していてそのうえ色々な図形が発現する様式のものがある。CBT と図形発現の点つなぎパズル課題は、注意機能の評価に有効な課題であるかの検証を脳機能測定装置である fMRI と MEG を用いて行った。CBT は、TMT と同等であることを検証し、脳賦活領域の相互点より注意の高次脳機能検査としての臨床への活用と MEG を同時計測することで認知症の確定診断へのデータベースとなり得ると考えた。また、図形発現の点つなぎ課題は、疑似の TMT と比較検証することで脳機能訓練としての臨床への応用が期待できると考えた。

参考文献

[1] 平成 26 年版高齢社会白書

http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/zenbun/26pdf_index.html p2

アクセス日 平成 26 年 10 月 1 日.

[2] [認知症高齢者の現状 (平成 22 年)]

http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou_kouhou/kaiken_shiryou/2013/dl/130607-01.pdf

アクセス日 平成 26 年 10 月 1 日.

[3] [認知症施策推進 5 か年計画 (オレンジプラン)]

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002j8dh-att/2r9852000002j8ey.pdf>

アクセス日 平成 26 年 10 月 1 日.

[4] Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR: Min-Mental. State J Psychiatric Res 12(3), pp.189-198 1975.

[5] 加藤伸司: テスト式知的機能検査とその問題点. Dementia 10, pp.259-77 1996.

[6] 杉下守弘: 認知機能評価バッテリー. 日本老年医学雑誌 48-5, pp.431-438 2011.

[7] 島田 尊正:脳波ゼミ 機能的 MRI コース, 1999.

[8] 依岡幸子 澤口俊之 宮内哲: function MRI 認知科学への応用. 画像診断 22(5), pp.478-482 2002.

[9] 松田 豪:基礎講座 MR シリーズ 高速撮像技術,日本放射線技術学会雑誌 第 59 巻 第 10 号, pp.1209-1217 2003.

[10] 田中忠蔵 福永雅喜 染谷芳明 恵飛須俊彦 梅田雅宏 : functional MR1 ①原理と臨床応用, 画像診断 22(5), pp.466-474 2002.

[11] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proceedings of the National Academy of

Sciences of the United State of America, 87 pp.9868-9872 1990.

[12] 大平貴之 平賀健二 新美牧 河瀬斌 : MEG 一基礎と臨床一:画像診断 22(5), pp. 509-517 2002.

[13] Pfurtscheller G, Aranibar A: Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42, pp. 817- 826 1977.

[14] Dalal SS, Guggisberg AG, Edwards E, Sekihara K, Findlay AM, Canolty RT, Berger MS, Knight RT, Barbaro NM, Kirsch HE, Nagarajan SS : Five-dimensional neuroimaging: localization of the time-frequency dynamics of cortical activity. *Neuroimage* 40, pp.1686- 1700 2008.

[15] Sekihara K, Scholz B: Generalized Wiener estimation of threedimensional current distribution from biomagnetic measurements. In: C. J. Aine (Ed.), *Biomag* 96, *Proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism* , Springer-Verlag, pp.338-341 1996.

[16] Fujimoto T, Okumura E, Takeuchi K, Kodabashi A, Tanaka H, Otsubo T, Nakamura K, Sekine M, Kamiya S, Higashi Y, Tsuji M, Shimooki S, Tamura T : Changes in Event-Related Desynchronization and Synchronization during the Auditory Oddball Task in Schizophrenia Patients. *The Open Neuroimaging Journal* 6, pp.26-36 2012.

第2章 Computer Based Test (CBT) の開発

2-1. 目的

前述したように認知症の診断の補助となる神経心理学検査には、MMSE、改訂版長谷川式簡易知能評価スケール等があるが、これらは、認知症がある程度進行した状態ではないと発見できない。高齢者は、加齢もしくは、アルツハイマー型認知症の初期段階では、前頭葉に何らかの機能低下がみられる。そこで、前頭葉機能障害の検出精度が高い神経心理学検査が必要であり、前頭葉機能検査には、Trail Making Test (TMT) が適している。しかし、TMT は、検者の技量やテストに対する慣れや、紙面上の検査のため検者と被験者が対面で行われることにより、被験者が検査に対するストレス、検査履歴、完遂時間、正誤履歴等の管理が困難である。そこで、TMT を改編し PC を用いた新しい神経心理学検査の開発を目的とした。

2-2. 神経心理学検査 Trail Making Test (TMT)

注意機能は高次脳機能のうちでも基本的な能力の1つである。高齢者の転倒には、運動の能力的な要素だけではなく、注意の分散能力のような認知要素も関与することが報告されている[1]。Trail making test (TMT) は、視覚・運動性探索の反応パターンを交互に切り替え、両方の遂行過程の情報を保持しながら適切に遂行することを求める検査で、注意機能の検査として良く用いられる方法であり、一般的には TMT の part A(図 2.1.A)の成績は注意の選択性、part B(図 2.1.B)の成績は転換性と配分性を反映するといわれている。part A は、紙面にランダムに配置された 1 から 25 の数字を昇順に 1 → 2 → 3 … のように線で結び、part B は、数字と平仮名の 2 種類を配置し、昇順に 1 → あ → 2 → い … のように線で結び、双方ともその完遂時間によって注意機能や視覚検索、遂行能力などの高次脳機能の評価するテストである[2,3]。

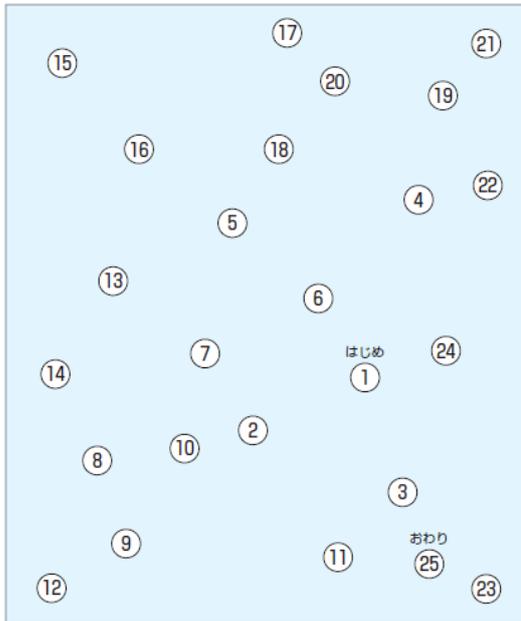


図 2.1.A. TMT part A

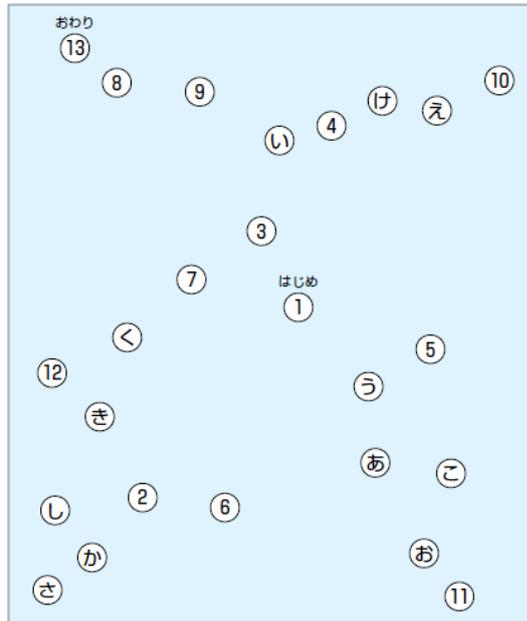


図 2.1.B. TMT part B

2-3. パーソナルコンピューターとタッチパネルを用いた神経心理学テストの開発.

2-3-1. TMT の問題点

課題遂行時の TMT の問題点として以下の事項があげられる.

- 1) TMT は、被験者が検査者と対面で行われ、ストレスがおおきく、心理的に抵抗がみられ、試行時に緊張が強くなって本来の能力が十分に発揮されないこともある.
- 2) TMT は、課題完遂時間のみ評価である.
- 3) TMT は、紙面上の検査のため検者が被験者の正誤を確認しておく必要があり、間違った回答を正す必要がある. その時の正確な正誤履歴等の管理も困難である.

以上の問題点からタッチパネル式モニターを用いた PC を使った課題とし、被検者にストレスを与えず、モニターを用いゲーム感覚で遂行出来る課題を作成する. タッチパネル式モニターを用いた PC で作成することで検査履歴、完遂時間、正誤履歴等正確に記録でき、モニター上で被験者が正誤を確認できて課題をスムーズに遂行できるものを作成する.

以上のことを考慮し、新しい神経心理学検査の開発に取り組んだ.

2-3-2. パーソナルコンピューターとタッチパネルを用いた神経心理学テストのねらい

認知症の早期診断のためには、それぞれの評価尺度が対象者の能力に適切に発揮されることが重要である。対象者がリラックスした状態で、抵抗なく参加できる評価プログラムが必要となってくる。そこで、小林[4]は、神経心理検査をルーチン検査としてPCを使う利点として、神経心理学検査をゲーム感覚にすることにより被験者のストレスが軽減する、評価作業から検者が解放され被験者の行動評価に集中できること、神経心理学検査が定量化でき統計処理が容易になること、検者の検査法や評価のばらつきが減少し標準化しやすいことなどを挙げている。小林[4]は、マウス操作に慣れない世代には意外に難しいと指摘していてタッチパネルを用いた半側無視の症例のための検査を開発している。畠山[5]らの報告では、タッチパネルを用いた視覚性記憶課題をアルツハイマー、高齢うつ病、高齢健常者に用いた結果、高齢健常者に比べ正答時間が有意に延長したと報告している。斉藤[6]らは、かなひろいテストタッチパネルを用いたスクリーニングテストを施行したところタッチパネルを用いたスクリーニングの方が認知機能の向上や低下をより詳細に見ることがと報告している。

本研究では、パーソナルコンピューター(PC)とタッチパネルを用いた神経心理学検査(以下、Computer Based Test, CBT という)を考案した。CBTは、タッチパネルを用いることで、検査者と対面することなくリラックスした状態で課題を遂行でき、その能力を適切に評価できると思われた。また、PCを使用することで、被験者の検査履歴、完遂時間、正誤履歴などのデータ管理にも有用であり、検査終了後のデータ分析に利用できる。

2-3-3. CBT の仕様および神経心理学的特徴

CBT は, Trail Making Test(TMT)[2, 3]にヒントを得た課題である。(図 2.1.A) TMT は, 前頭葉機能に対して特異性が高い検査で, CBT はその要素を含んでいることで前頭葉機能の低下が抽出できる可能性があると考えた。

タッチパネル式モニター(LG エレクトロニクス社製の L1510SF)は, CBT のディスプレイ上に表示される画面は横 235mm 縦 170mm とした。CBT は, TMT を参考にしたもので, TMT との違いは, TMT は, 紙面上の課題で, 鉛筆を用いて, 数字を線で結んでいく課題であり, 鉛筆は紙面上から離さないことが求められる。CBT は, 数字を探索し一つずつボタンを押すことでタッチパネルからは指がその都度離れる課題とした。図 2.2 に画面を示す。さらに CBT は, 選択済みのターゲットがディスプレイ上に残存することを可能としており, 課題達成には, 注意の持続・選択・容量や視覚探索行動および視覚運動強調はもちろんワーキングメモリの評価も行えると考えた。



図 2.2.CBT の表示例

ソフトウェアは、Microsoft Visual Basic. NET 2003 を用いて作成した。CBT のソフト概要は、タッチパネル式のディスプレイを用いて画面の 70% を占める(図 2.2)。TMT は、図 2.1.A のように紙面上に数字が不規則にランダムに配列されているが、CBT は、縦 6 マス、横 6 マスの格子状のマス中にランダムに数字を配置し、数字を TMT より大きく表示した。TMT よりも数字が見つけやすく、上肢の可動範囲は狭く、簡単に行えるように作成した。

画面に提示した内容は以下であり、そのほとんどを検査者が設定する

画面、右上から①「課題」：これにタッチすると次に押す数字が表示される。CBT を操作する時、回数時を忘れてしまった時、回数時が表示される機能を付加した。

②「表示」：タッチし終えた数字の「消す」、「消さない」の選択が行える。「消す」を選

択した場合、正解した時のみ画面より消える機能を付けた。

③「パネル行数」：2 から 6 まで選択でき、2 を選択すると縦横 2×2 の 4 個のマスに 1 から 4 の数字がランダムに配置され、6 を選択すると縦横 6×6 の 36 個のマスに 1 から 36 の数字がランダムに配置される。

④「文字なし」：「文字なし」、「文字あり」が選択でき、「文字なし」は、数字のみが表示され、「文字あり」は、数字と各行からの文字がランダムに表示される。「文字なし」は、TMT-A の要素を含み、「文字あり」は、TMT-B の要素を含むと期待した。

⑤「数字」：「1桁あり」、「2桁のみ」を選択でき、「1桁あり」は、1桁からランダムに表示される。「2桁のみ」は、10以上の2桁の数字がランダムに表示されるようにした。2桁のみにすると始めから最後まで表示の統一性を持たせることができると期待した。

⑥「情報」「ファイル名」：情報から被験者の氏名、生年月日、性別等の情報を入力し、テキストボックスへ出力される。ファイル名から PC に保存されるテキストのファイル名を挿入する。

⑦「時間」課題を開始してからの経過時間が秒単位で表示される。

これらの手順を終了した段階で検査の説明に入る

結果は、被験者、課題ごとに遂行状況が、「ファイル名」に入力したファイル名でテキスト形式に出力される。

2-3-4. CBT の操作手順

画面の右に検査課題を操作するボタン等を配置してある。以下が検査手順である。

① 検査者が CBT の実施方法を説明し、図 2-2-2 に示した画面を表示し、それを見せながら、1 から 36 までの数字がランダムに配列されていることを説明する。

② 数字を 1 から順にできるだけ速く押していくという指示を行いながら、実際にタッチしてみせてデモンストレーションを行う。

- ③ 検査者が「開始」のボタンをタッチの後、「準備はよいですか？」と表示されるので被験者にその旨を聞き検査者が「OK」ボタンをタッチした時点でランダム数字が表示され、課題を行わせる。

2-3-5. 開発した CBT と TMT の相違点

開発した CBT と TMT には以下のような相違点があると考えられる。

- 1) 数字・文字の大きさの違い.
- 2) 数字・文字の選択方法の違い.
- 3) 数字・文字の配置方法の違い.

1)に関しては、Graphical User Interface(GUI)[8]によると 60 歳での最小可読文字サイズは、4.9mm であるとしている。Legge ら[9]は、若年健常者の文字が読みやすい大きさについて、文字サイズを視角 0.4 度から 2 度の間では変化させても読書速度に変化はない報告している。60 歳での読みやすい文字の大きさに換算した場合は、4.9mm から 24.5mm となる。TMT の文字の大きさは 7mm であり、CBT の文字の大きさを読書速度に変化を及ぼさず読みやすい範囲内で大きくし 23mm で作成した。

2)に関しては、Jacobson ら[10]は、TMT に類似した課題をタッチパネルを用いた PC へセットアップし、課題実施時の脳活動状態を観察している。その中で、鉛筆を用いた数字・文字の選択と示指による数字・文字の選択は、両者とも視覚にて数字・文字を追っているため、その差異は運動野での変化のみであり、前頭葉の賦活には変化がないと報告している。示指による数字・文字の選択でも対象とする脳機能検査に影響はないと考えられる。

3)に関しては、数字・文字のランダム配置と均等配置を比較した場合、均等配置の方が検索の容易性は格段に高いと考えられる。そこで、脳機能評価の際には、選択し終わった数字・文字を消さないモード、つまり選択した数字・文字に印を付けず難易性を増

すことで、均等配置でもランダム配置に近い難易度になるよう工夫した.

参考文献

- [1] 山田実: 注意機能トレーニングによる転倒予防効果の検証—地域在住高齢者における無作為化比較試験—. 理学療法科学 24(1), pp.71-76 2009.
- [2] Reitan RM, Tarshes EL: Differential effects of lateralized brain lesions on the Trail-making Test. The Journal of Nervous and Mental Disease 129, pp.257-262 1959.
- [3] Ralph M, Reitan: Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. Perceptual and Motor Skills 8, pp.271-276 1958.
- [4] 小林祥泰: パソコンを利用した検査法. 神経心理学 18(3), pp.188-193 2002
- [5] 畠山佳久, 佐々木竜二, 池田望, 村上新治, 中野倫仁, 齋藤利和: タッチパネルを用いた課題によるアルツハイマー病患者と高齢者のうつ病患者の視覚的記憶の予備的検討. 老年精神医学雑誌 17(6), pp.655-664, 2006.
- [6] 斉藤潤, 井上仁, 北浦美貴, 谷口美也子, 木村有希, 佐藤智明, 馬詰美保子, 福田由貴子, 山本照恵, 浦上克哉: 認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討. Dementia Japan 19, pp.177-186 2005.
- [7] 高齢者を含む場合の最小文字サイズ
<http://www.unix-d.co.jp/unix-hp/tips/1102.shtml>
アクセス日 平成 27 年 2 月 12 日.
- [8] Legge GE, Rubin GS, Pelli DG and Schleske MM: Psychophysics of reading. II. Low vision Vision Research 25, pp.253-266 1985.
- [9] Jacobson SC, Blanchard M, Connolly CC, Cannon M, Garavan H: An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. Brain and Cognition 77, pp.60-70 2011.

第3章 fMRIによるCBTとTMTとの比較

3-1. 目的

開発した CBT は、前述したように神経心理学検査の TMT の要素を含んでいる。この CBT を試行することで、注意機能や認知機能が賦活されることが予想される。そこで、CBT と TMT 試行時の脳賦活状態を fMRI を用いて比較検討することで、CBT の神経心理学検査としての有用性を判断することを目的とした。

3-2. 実験

3-2-1. 被験者

対象は、健常な右利きの 12 名(男性 5 名, 女性 7 名) 26.4±3.4 歳(平均±SD)である。また対象者は全員、専門士以上の学歴を有する者で、視野障害や視力障害等は認めず、MRI 室内の課題に対して数字を確認できた。尚、本研究は、藤元総合病院倫理審査委員会の承認を得て、全ての対象者に説明し、同意を得た後に実施した。

3-2-2. プロトコール

実験のセットアップには、MRI 装置室内での課題施行を行うため、すべての治具を非磁性体のもので作成した。MRI 装置内では、被験者は仰臥位の体制となる為、手元で課題が施行できる様に台座を作成した。MRI 装置内では、Head Coil 上に設置した鏡で手元が見えるような構造とした。また、開発した CBT は、タッチパネル式モニターを用いた PC で作成しているが、MRI 装置の環境上、今回の実験では、その課題を紙ベースに排出し、台座のテーブル上に置き、タッチパネル式モニターを操作するように数字を示指で行った (図 3.1)。

タスクデザインは、ブロックデザインを用いた。ブロックデザインは、安静時と賦活課題を繰り返し行う方法で、脳賦活に伴う変化を効率よく計測できる。対象者が次々に

数字を選択していく課題であり、TR(繰り返し時間, Repetition Time)が3秒と長く設定したため、刺激提示などの単一事象に関連する一過性の応答を捉え、その事象に関連する脳部位を特定する方法であるエボックデザインの施行には不向きである。また、手の動きによるアーチファクトも考えられ、S/N向上も考慮しブロックデザインを用いた(図3.2)。

実験は、被験者は、レスト時は閉眼し安静にしてもらう。まず30秒の閉眼安静の後、「目を開けて始め下さい。」の合図とともに1枚目の課題を実施した。課題試行時間を30秒間とし、課題途中であっても30秒後は「目を閉じてやめてください」の合図で閉眼状態へ移行した。この課題を3回繰り返し行い3分間で3つの課題を行った。

課題は、CBTA, BとTMT A, Bをランダムに遂行するがパートAの後パートBをすることとし、この順番は入れ替えないこととした。これは臨床ではTMTがパートAの後にパートBを試行するものであるからである[1]。

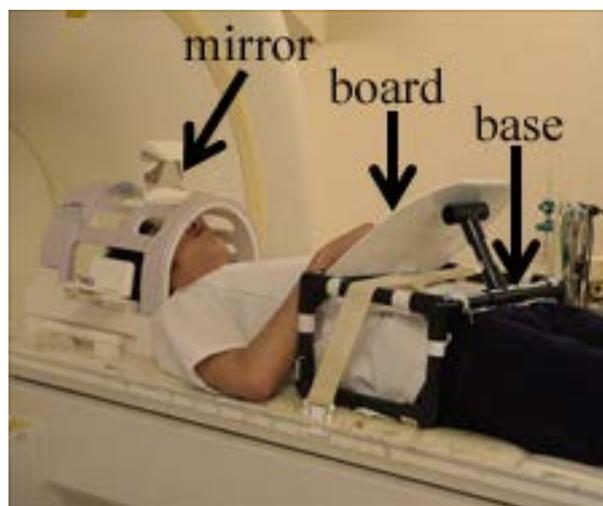


図 3.1.MRI 装置内での実験風景

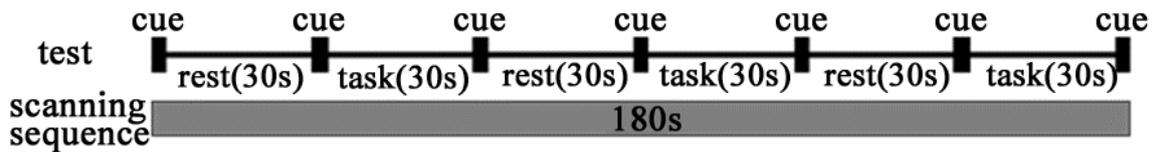


図 3.2.タスクデザイン

3-2-3. 使用機器及び解析方法

MRI 装置は、シーメンス社の 1.5T の MRI 装置(Magnetom symphony syngo) で、Head Coil は、Quadrate birdcage Head coil を用いた。

撮影方法は、EPI を用い、TR(Repetition Time)=3000ms, TE(Echo Time) =47ms, FA(Flip Angle)=90° , FOV(Field Of View)=240mm, マトリックスサイズ 64×64, スライス厚は 5mm で行った[2]。1 回のスキャンに 25 枚のスライス枚数で行っているため 1 タスクに 1500 枚のスライス枚数となった。

MRI 撮影時に課題遂行がスムーズに行えるように治具として机上用の板と台座を作成した。市販されている塩ビパイプとアクリル板を用い、磁性体ではないのを確認の後、治具を作成した。台座は、MRI のガントリー開口部の高さが 45cm の為、台座から板までの高さを 40cm 程度で作成した。台座の高さは、21cm とし、それ以上の腹厚の被験者は検査不能とした。鏡は、MRI の Head Coil に標準装備のものを用い、2 枚の鏡で構成している。2 枚の鏡は、45° の角度で設置してあり、鏡から課題までの距離を 65cm とした。詳細な寸法は図に示すとおりである(図 3.3, 図 3.4)。

画像解析には Matlab 2008 (Mathworks, Sherborn, MA, USA) 上で動作する Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を用いた。個々の脳画像を安静時とタスク時の統計処理画像 ($p < 0.001$, uncorrected) を作成した。個々の統計処理画像からグループ解析を 2 元配置分散分析を用い、統計処理画像 ($p < 0.001$, uncorrected) を作成し、賦活量に有意差があるか検討した。

また、課題遂行を 30 秒間行った時の行動データを対象者がタッチしている数字・ひらがなを、験者がガントリー後方から課題の正誤及び各テストの数を確認した。CBT は最終到達数字及びひらがなは 36 個で、TMT は 25 個とし、各々の到達率を算出した。その時の到達个数と各々の SPM で算出された脳賦活量より相関をもとめた。

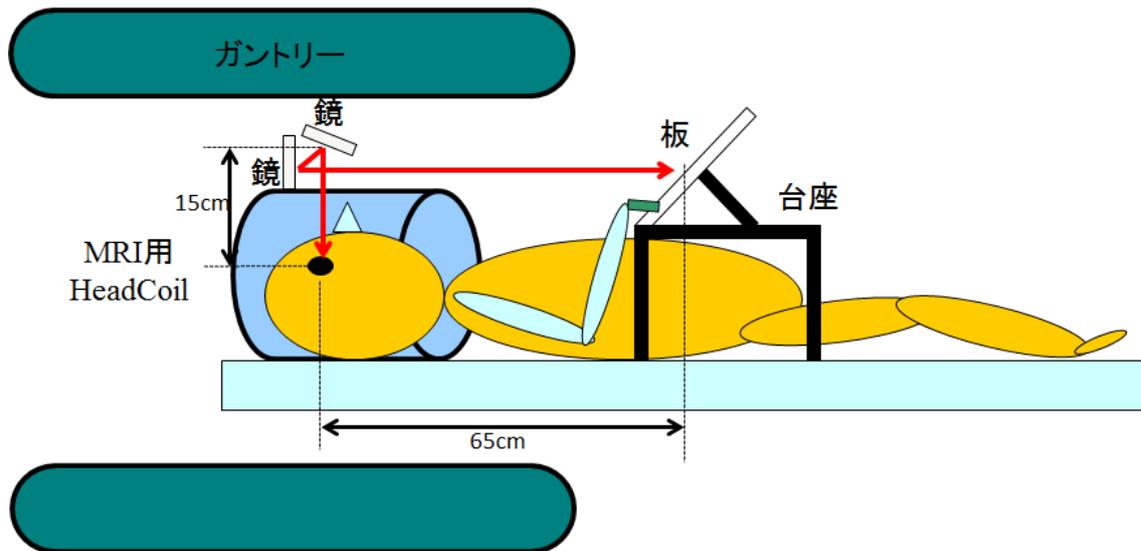


図 3.3.MRI 撮像時の課題遂行図と寸法

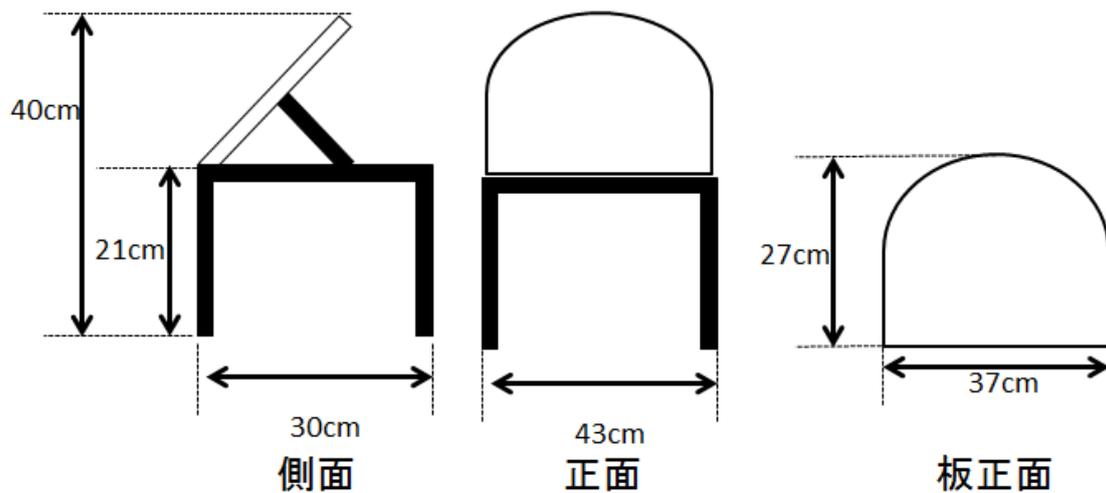


図 3.4. MRI 撮像時の課題遂行に用いた治具と寸法

3-2-4. fMRI データの前処理

画像解析には SPM8 を用い、前処理を以下のように行った。

- 1) **Slice timing correction** : MRI は、繰り返し時間(TR)内に 1 ボリュウム画像(スライス枚数分)が撮像される。例えば、TR=3000ms で撮像された 1 ボリュウムのスライスには、下段面から上段面までには約 3 秒の時間のずれが生じている。SPM の統計処理では、1 ボリュウムを同一時刻として課程されているため、このため撮像タイミングあたかも TR 内で一瞬に撮像したかのように補正を行う方法である。
- 2) **Realign** : SPM の中では、頭部位置は全く変化しないと仮定している。しかし心拍・呼吸等でのずれは生じる為、ずれをある時点の画像と参照画像を一致させることで、fMRI 計測中の機能画像の動きの補正を行う。頭位位置補正を行い、セッション内での頭部の位置を一致させる。頭部動きは、剛体の変化で表すことが可能で、頭の動きを X, Y, Z 軸方向の平行移動と同軸周りの回転からなる 6 つのパラメータで記述される。
- 3) **Coregister** : 機能画像は、EPI によって撮像される為、その解像度は低く、活動領域の正確な特定には困難である。高解像度の解剖学的画像があわせて撮像するが、この画像を構造画像といい、高解像度の構造画像 3DT1 と機能画像との位置合わせを行う。ここでも剛体変換を用いる。
- 4) **Normalize** : 標準化は、様々な位置に存在しかつ様々な形態を持った被験者の個人脳を国際的に定義されたテンプレート脳に合わせこみ補正を行う。SPM のテンプレート脳は、Montrol Neurological Institute(MNI)アトラスである。SPM の標準化は、変換の推定と標準化データへの移換の 2 つの処理過程を行う。個人脳をより正確にテンプレート脳に合わせこむ。
- 5) **Smoothing** : 半値幅(full width at half maximum, FWHM)を設定することで画像のフィルタ処理を行う。半値幅を設けることで低周波成分と高周波成分のノイズの減少ができる。画像を滑らかにすることで S/N の改善もする。今回の実験では、半値幅 8*8*8

mmにてガウシアン・カーネルフィルターを用いた。

3-2-5.統計画像処理

画像の統計処理は、初めに 1st level で個人の時系列分析を行う。fMRI 実験において個人の活動領域を評価するために用いる。2nd level では多人数被験者の fMRI 実験における集団解析を行う。

1st-level では、指定された条件間の比較を行う。統計画像 (t 検定値画像や F 検定値画像で、これを Statistical Parametric Map という) が生成され、設定された有意水準 (SPM では閾値) で表示する。閾値は、p-value を用いて行うが voxel 間の多重比較補正をするか否かの設定(uncorrected や Family Wise Error Rate(FWE))が出来る。FWE は、Bonferroni 法による補正を行い、検定を繰り返すほど偶然棄却される帰無仮説が増えるのを制御して検定する方法である。検定の結果、閾値上の voxel が、脳活動として表示される。

グループ解析は、2ed-level にて解析を行う。1st-level にて解析を行ったコントラスト画像データの被検者全員の総平均を Voxel ごとに算出する。この総平均をその標準誤差で割れば t 検定結果の画像が出来る。その実験内容が複数を伴う場合は、分散成分の推定を行う。各被験者間の各条件での活動の大きさをみると、ある条件で大きな活動を示した場合、別の条件でも大きな活動を示すことがある。一般線形モデルでは、誤差の独立性、誤差の等分散性を仮定し、上記の状況は避ける必要がある。そこで分散成分のモデル化を用い画像作成を行う。外部データの値と脳賦活量より相関を求めることができる。その場合、年齢による脳形状状態を加味する必要があり、被験者の年齢を入力することで年齢による補正も行った[3]。

3-3. 結果

CBT-A, CBT-B, TMT-A, TMT-Bそれぞれの脳賦活マップと活動領域を示す(図 3.5, 表 3.1). 図 3.5 は, 上段から右横から見た図の左が後ろ, 図の右が前となる. 中段が前から見た図で図の左が右, 図の右が左となる. 下段が頭頂より見た図で図の左が後ろで, 図の右が前となる. 大脳皮質の解剖学・細胞構築学的区分であり, 脳機能局在を示すためによく用いるブロードマンエリア(Brodmann' s area, BA)で示すと賦活部位は, 4課題それぞれに BA9, BA10, BA45, BA47, BA31, BA23 で認められた.

それぞれの課題の差分検定結果の脳賦活マップで, 有意差が確認された領域は, CBT-A と TMT-A 間では, BA17 では CBT-A の方がより賦活され, BA32 では TMT-A の方がより賦活された. また, CBT-B と TMT-B 間では, BA17 と BA18 で CBT-B の方がより賦活され, BA6 と BA32 で TMT-B がより賦活された(図 3.6, 表 3.2).

課題遂行の数字及びひらがなの到達率の割合は, CBT の方がより多く課題を遂行した. CBT-A と TMT-A, CBT-A と TMT-B で有意差($p<0.01$)が認められた(図 2.9).

到達数字と fMRI の脳賦活量との相関は, TMT-B では有意差を認められなかった. CBT-A と CBT-B で BA9, TMT-A と CBT-B で BA47, CBT-A で BA31, CBT-B で BA10, BA46, BA8 で相関を認めた(表 3.3).

各個人での BA9 領域における到達個数と fMRI の脳賦活量のプロットの図からおおよそ BA9 領域は各課題とも同じような相関がある(図 3.8).

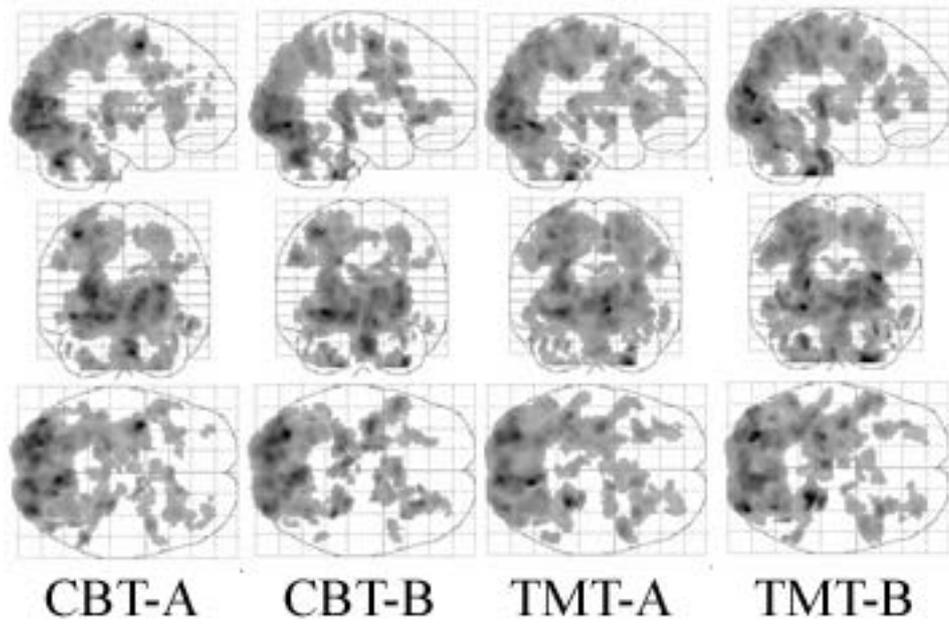


図 3.5. 元配置分散分析でグループ解析を行ったそれぞれの課題の脳賦活マップ

表 3.1. 2 元配置分散分析でグループ解析を行いそれぞれの課題の脳賦活の Z-score と

MNI 座標.

Task	Brain Regions	BA	Side	Max. coordinates			Z-score
				X	Y	Z	
CBT-A	dorsolateral PFC	9	L	-48	14	32	4.66
CBT-B	dorsolateral PFC	9	L	-32	-10	54	5.11
TMT-A	dorsolateral PFC	9	R	50	6	34	4.83
TMT-B	dorsolateral PFC	9	R	48	6	30	4.47
CBT-A	polus frontalis	10	R	42	42	0	3.72
CBT-B	polus frontalis	10	R	26	30	-2	4.96
TMT-B	polus frontalis	10	R	34	46	6	4.33
TMT-A	polus frontalis	10	R	34	18	10	4.87
CBT-A	ventral PFC	44	L	-28	24	12	4.19
TMT-B	ventral PFC	44	L	-26	-78	-8	6.05
CBT-A	ventral PFC	45	R	2	20	14	4.58
TMT-B	ventral l PFC	45	R	34	18	8	4.94
CBT-B	ventral PFC	45	L	-32	-10	54	5.11
TMT-A	ventral PFC	45	L	-28	22	6	4.76
CBT-A	dorsolateral PFC	46	R	40	34	22	3.76
TMT-B	dorsolateral PFC	46	R	48	6	30	4.47
CBT-B	ventral PFC	47	L	-32	-10	54	5.11
CBT-A	ventral PFC	47	R	2	20	14	4.58
TMT-A	ventral PFC	47	R	34	18	10	4.87
TMT-B	ventral PFC	47	R	34	18	8	4.94
CBT-A	dorsal PCC	31	B	-36	-4	56	6.02
CBT-B	dorsal PCC	31	L	-28	-76	-8	5.76
TMT-A	dorsal PCC	31	B	10	-66	-6	6.09
TMT-B	dorsal PCC	31	B	-26	-78	-8	6.05
CBT-A	ventral PCC	23	B	-36	-4	56	6.02
CBT-B	ventral PCC	23	B	-28	-76	-8	5.76
TMT-A	ventral PCC	23	B	10	-66	-6	6.09
TMT-B	ventral PCC	23	B	-26	-78	-8	6.05

($p < 0.001$, uncorrected)

PFC: prefrontal cortex; BA: Brodmann's area; B: bilateral; R: right; L: left; PCC:

posterior cingulate cortex.

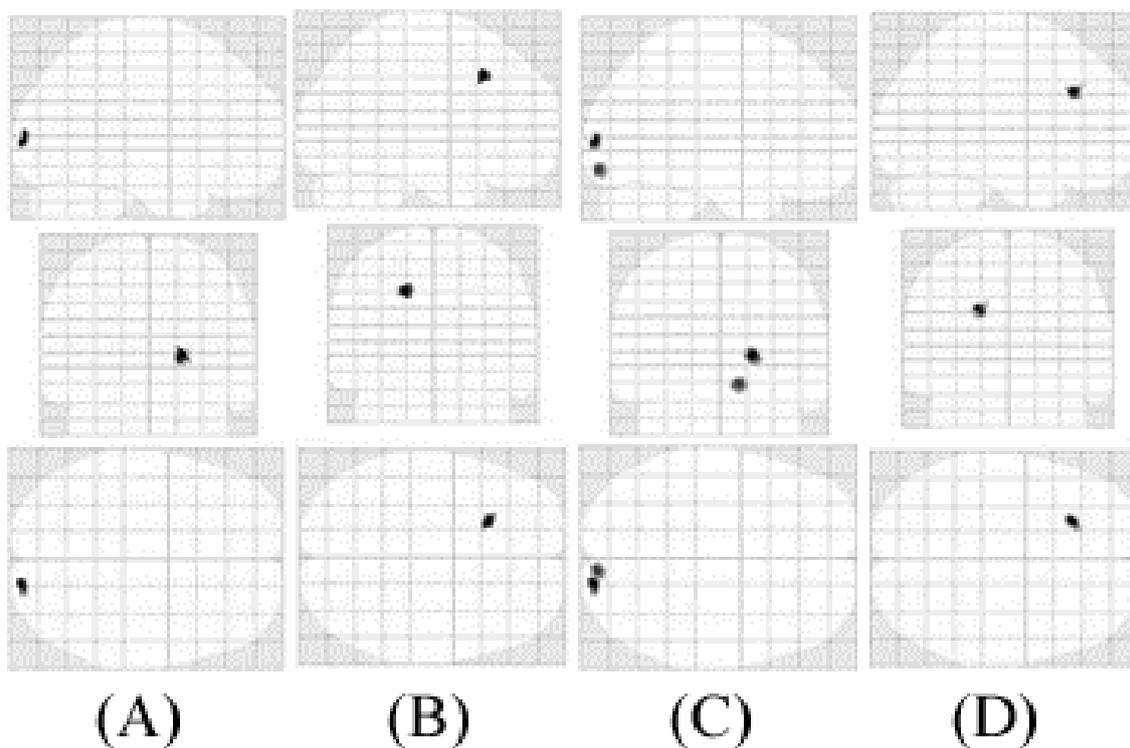


図 3.6. それぞれの課題の差分検定結果の脳賦活マップ: (A) TMT-A < CBT-A
 (B) TMT-A > CBT-A (C) TMT-B < CBT-B (D) TMT-B > CBT-B

表 3.2. それぞれの課題の差分検定結果の MNI 座標.

	X	Y	Z	Z-score	p-value	Brain Regions	Brodmann area
CBT_A-TMT_A	20	-94	6	3.56	4.57E-05	Lingual Gyrus	17
TMT_A-CBT_A	-20	20	38	3.71	0.000104	Cingulate Gyrus	32
CBT_B-TMT_B	18	-94	6	4.24	1.09E-05	Lingual Gyrus	17
CBT_B-TMT_B	10	-92	-12	3.93	4.21E-05	Lingual Gyrus	18
TMT_B-CBT_B	-22	28	30	3.76	8.51E-05	Cingulate Gyrus	32
TMT_B-CBT_B	-16	34	34	3.13	0.00087	Medial Frontal Gyrus	6

($p < 0.001$, uncorrected)

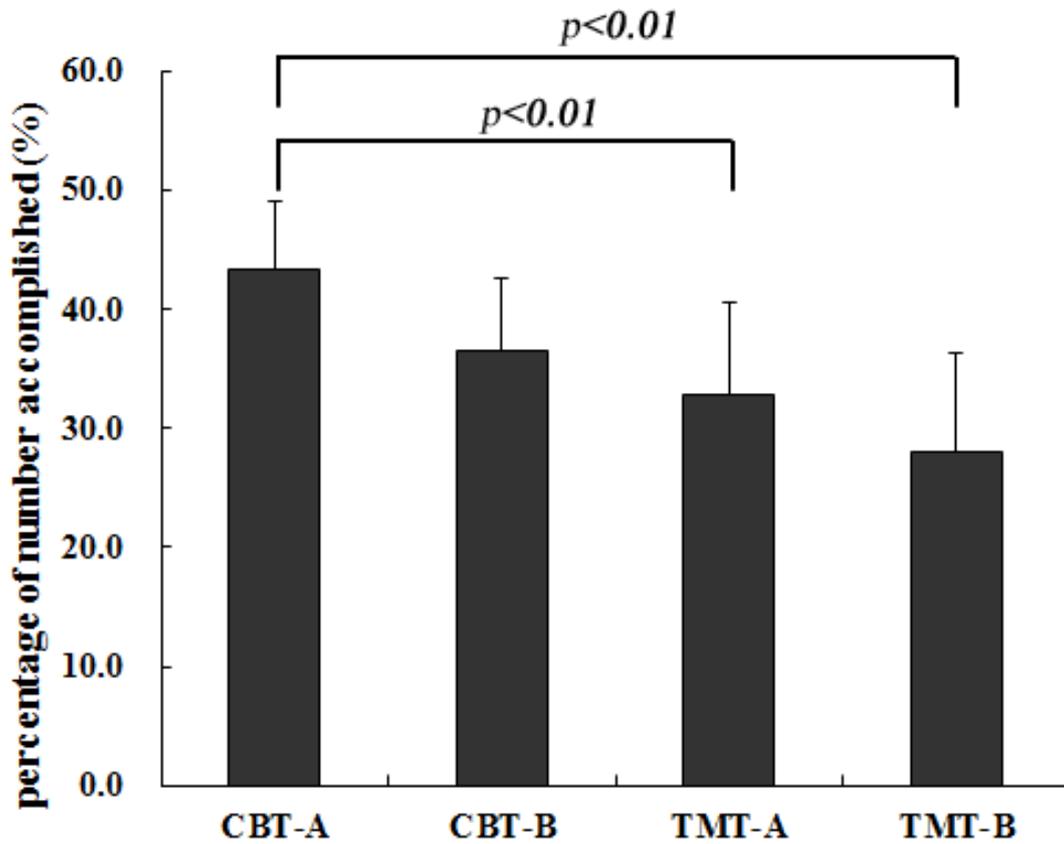


図 3.7.到達数字の達成割合

表 3.3. 到達個数と脳賦活量の相関.

Task	X	Y	Z	Z-score	Side	Brain region	BA
TMT-A	38	32	-4	3.6	R	Inferior Frontal Gyrus	47
CBT-A	-16	30	22	3.83	L	Medial Frontal Gyrus	9
CBT-A	14	-8	44	3.57	R	Paracentral Lobule	31
CBT-B	24	56	10	4.23	R	Superior Frontal Gyrus	10
CBT-B	-32	20	28	3.92	L	Middle Frontal Gyrus	9
CBT-B	38	38	-8	3.85	R	Inferior Frontal Gyrus	47
CBT-B	-42	22	18	3.72	L	Middle Frontal Gyrus	46
CBT-B	38	34	36	3.41	R	Middle Frontal Gyrus	8
CBT-B	42	28	30	3.26	R	Middle Frontal Gyrus	9

($p < 0.001$, uncorrected)

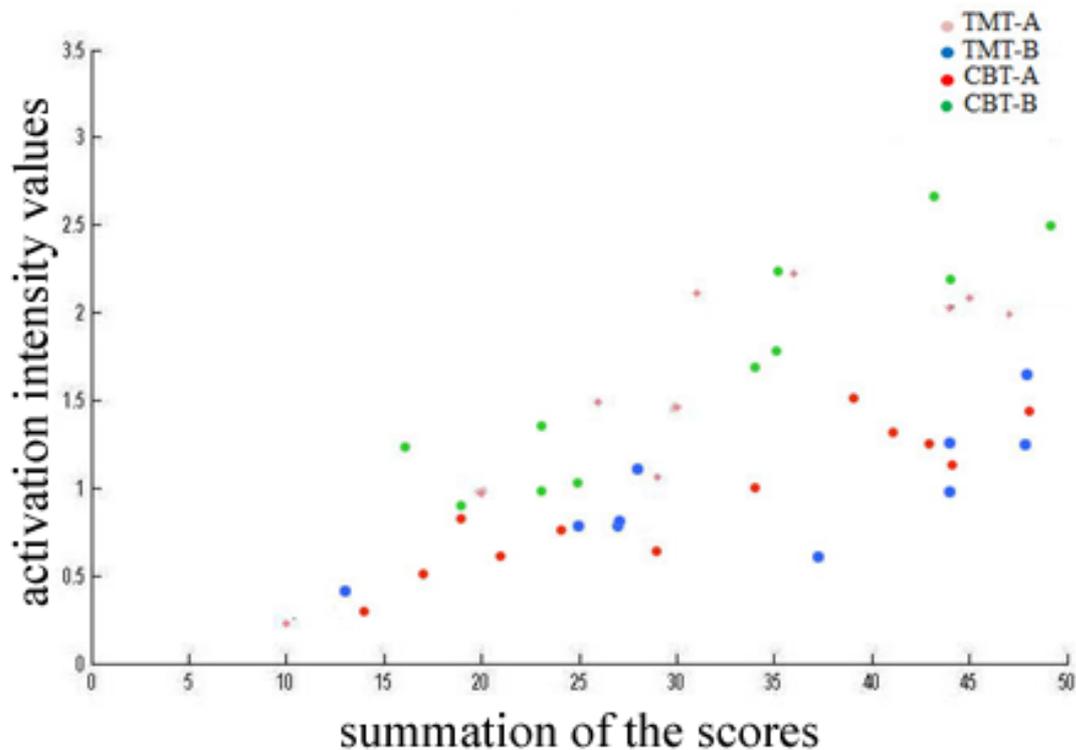


図 3.8. 到達数字と BA9 の脳賦活量との相関図.

2-4. 考察

注意機能をつかさどる部位は、前頭前野(前頭前皮質)といわれ、大脳皮質の解剖学・細胞構築学的区分であり、脳機能局在を示すためによく用いるブロードマンエリ(Brodmann's area, BA)で示すと、BA8~10, 44~47 野である。そのうち、ワーキングメモリーの賦活時に重要な部位として前頭前野背外側部(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)であり BA9, BA46 野が挙げられる。

Moll ら[4], Zakzanis ら[5]は、TMT の試行中の脳機能を fMRI で確認し、前頭前野背外側部左側や、補足運動野が賦活されることを示している。われわれの結果も Zakzanis らと同じように TMT の試行中の前頭前野背外側部や、補足運動野が賦活され同様の結果を示した。

表 3-1, 図 2-7 で示すように CBT も TMT も同等の脳賦活が認められ、認知、記憶と言

われる領域での差はないと思われた。また、4課題すべてにおいて、前頭前野、前頭前野背外側部、を含む前帯状皮質、後帯状皮質および運動系や視覚系の賦活を認めた。Kammerらは、ワーキングメモリーのタスクを行っているときの脳機能を fMRI を用いて行って、前頭前野背外側部の賦活を確認している[6]。また、D'Espositoらは、空間的なワーキングメモリー課題と非空間的なワーキングメモリー課題を比較し、前者は右側、後者は左側の前頭葉がより賦活することを論じている[7,8]。前頭前野領域は、実行機能であり成果の予測、行動に基づく期待、社会的に認められない行動・衝動の抑制をする等のコントロール機能をもつ。前部帯状回皮質は、エラー検出や課題の予測、動機付け、情動反応の調節といった役割をもつ。後部帯状回皮質は、海馬から入力を受けるため記憶や学習に関与する役割をもっている。運動野及び感覚連合野、視覚野に賦活が認められたのは、TMT と CBT の遂行に求められる複雑な作業運動のためと考えられる。4課題すべて、視覚や空間認知、記憶などいくつかの情報を統合しながら課題遂行に到達する課程を踏むことが分かり、ワーキングメモリー課題であると思われた。

個々の画像検定結果をみると、BA17においてCBTがTMTより賦活している結果が認められた。視覚の腹側皮質視覚路は、視覚野から前頭前野への経路が知られている。視覚野の細胞全体として全視野を表象する。ゆえにCBTを行った場合は、課題全体の視覚のイメージと記憶の関連から初期段階の1次視覚野が賦活されたと思われる。一方、パターンAとBで共通してTMTがCBTより有意に賦活している部位は、BA32であった。また、到達数字の達成割合からパターンBでは有意差は認められなかったが、パターンAに関してはCBTとTMTとの間に有意差を認めTMTの方が高い難易度であることが明らかになった。この難易度の差は、第2章に記述したようにCBTとTMTの大きな相違点である均等配置の違いによるものと考えられた。CBTとTMTの間でBA32の活動に差異については時系列を含めたより詳細な解析が必要であるが、到達数字とfMRIの賦活量の相関から全課題にて前頭葉との相関が認められ前頭葉課

題としては、均等配置にしても課題の本質には影響ないと考えられた。

BA6 は、次の数字は予測されており課題全体の視覚イメージより注意機能がより働き、賦活に差が出たと思われた(表 3.2, 図 3.6)[9-11]。よって機序による差はあるものの賦活状態にはあまり影響しないものと考えられる。達成数字と脳賦活量の相関を求めたが、有意な相関は認められなかった。しかし CBT において注意に関連した前頭葉領域において到達数字と賦活量の相関は、TMT より多く、BA9 で TMT-A, CBT-A, CBT-B で認められた。TMT-A, B は閾値を($p < 0.005$)に落とすと相関が観察された(表 3.3, 図 3.8)。課題遂行時のワーキングメモリーに関連している BA9 と BA10 で行われている。CBT は、視覚的にも簡単な操作で行え、前頭葉背外側部との関連性を示唆した[12,13]。

注意に関連する前頭葉の活動について、CBT で神経心理学検査として利用可能であり、認知機能のスクリーニングとして用いることが出来ると思われた。

参考文献

- [1] Jacobson SC, Blanchard M, Connolly CC, Cannon M, Garavan H: An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition* 77, pp. 60–70 2011.
- [2] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America* 87, pp. 9868–9872 1990.
- [3] Madden DJ, Spaniol J, Whiting WL, Bucur B, Provenzale JM, Cabeza R, White LE, Huettel SA: Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention –A combined fMRI and DTI study. *Neurobiol Aging* 3, pp. 459–476 2007.
- [4] Moll J, de Oliveira-Souza R, Moll FT, Bramati IE, Andreiuolo PA: The cerebral correlates of set-shifting: An fMRI study of the Trail-making Test. *Arq Neurop-siquiatr* 60, pp. 900–905 2002.
- [5] Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ: An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia* 43, pp. 1878–1886 2005.
- [6] Kammer T, Bellemann ME, Gückel F, Brix G, Gass A, Schlemmer H, Spitzer M: Functional MR imaging of the prefrontal cortex –Specific activation in a working memory task. *Magnetic Resonance Imaging* 15, pp. 879–889 1997.
- [7] McCarthy G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG: Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Neurobiology* 91, pp. 8690–8694 1994.
- [8] D’ Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J: Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Cognitive Brain Re-search*

8, pp. 1-13 1998.

[9] Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boks-man K, Gupta MA, Neufeld RW, Gati JS, Menon RS: Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation. *Am J Psychiatry* 158, pp. 1920-1922 2001.

[10] Hanakawa T, Honda M, Sawamoto N, Okada T, Yonekura Y, Fukuyama H, Shibasaki H: The role of rostral Brodmann' s area 6 in mental-operation task: An integrative neuroimaging approach. *Cerebral Cortex* 12, pp. 1157-1170 2002.

[11] Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson: The role of area 17 in visual Imagery: Convergent Evidence from PET and rTMS. *Science* 284, pp. 167-170 1999.

[12] MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS: Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288, pp. 1835-1838 2000.

[13] Podell K, Lovell M, Zimmerman M, Goldberg E: The cognitive bias task and lateralized frontal lobe functions in males. *J NeuropsychiatryClin Neurosci* 4, pp. 491-501 1995.

第4章 MEGを用いたCBTの反応部位の同定

4-1. 背景及び目的

fMRI計測を用いた3章の解析結果からCBTとTMTの賦活部位は、ほぼ同等の結果が得られた。しかし、fMRIは、神経活動を直接観察しているわけではなく、神経活動に伴って起こる血流変化を観察している。そこで、神経細胞の電気生理学的に計測できる脳機能測定装置を用いて活動部位の観察を行うこととした。脳の律動は、脳活動を反映する生理学的現象の一つである。脳の電気生理活動を観察できる脳機能測定装置は、Electroencephalogram(EEG)やMagnetoencephalography (MEG)などがある。ADと健常高齢者間では、安静閉眼時でMEGを用い、前頭部で、 β 帯域に優位に低下していると報告がある[1]。また、認知症のMEG研究では、これまで徐波成分の解析をした報告は多いが、EEGに比べ速波成分の検出に優れるMEGでは β 波あるいは γ 波の解析を重要となると報告している[2]。また、脳律動は脳活動を反映し、感覚・運動・言語等、様々な脳活動によって周波数依存性に変化し、脳機能を反映すると報告し、脳活動にともなって特定の周波数帯域で脳律動状態が変化することが知られており、その解析にERD/ERSを用いると報告している[3]。記憶課題を施行中の早期のAD群と高齢健常者群のMEGを測定した結果、高齢健常者群では、記憶課題提示後の15-30Hz帯域のERDが両側前頭葉に認められたがAD群ではわずかに認めただけと報告し、 β 帯域のERDの低下は、機能阻害と報告している[2]。 β 波は、脳活動において覚醒時の意識とされており活発な思考と集中の時の周波数帯域とされている[4]。MEGの神経活動部位の推定にERD/ERS解析を用い、神経活動の立ち上がり状態を示すERD[5]が刺激提示前後の脳活動の変化により増加するとの仮説をたてた。

また、fMRIは、MEGに比べ時間分解能が秒単位と低く、経時的変化の観察には不向きであり、空間分解能にも劣る。時間分解能と空間分解能の優れたMEGを用いてCBTの検証を行うことで脳機能の活性部位の同定と経時的変化を詳細に解析すること

ができる。

fMRI でみられた血流量の変化での活動部位と、第 3 章にて一部差異を認めた箇所を含め、神経信号を直接計測できる MEG を用いた β 波の脳活動部位の比較を行い、脳の神経活動を経時的変化を観察することを目的とする。

4-2. 実験

4-2-1. 被験者

対象は、健常な右利きの 9 名(男性 6 名, 女性 3 名) 35.9 ± 8.6 歳(男性: 36.8 ± 9.1 歳, 女性: 34.0 ± 9.1 歳)とした。また対象者は全員、専門士以上の学歴を有する者で、視野障害や視力障害等は認めず、MEG 室内の課題に対して数字を確認できた。尚、本研究は、藤元総合病院倫理審査委員会の承認を得て、全ての対象者に説明し、同意を得た後に実施した。

4-2-2. 脳磁図の計測条件

脳磁計計測には、全頭型 160 チャンネル MEG システム(横河電機社製)を用いた。200Hz のローパスフィルターを通し 500Hz のサンプリング周波数で測定した。

4-2-3. プロトコール及び材料

CBT (図 4.1) をプロジェクターから映写し、MEG 室内のスクリーンへ投影した。但、磁気シールドルーム外から投射用の穴を通してスクリーンに投射した。スクリーンとプロジェクターの距離は 3m となった。スクリーンでの課題の形状が同一になるように黒画用紙にて課題を固定した(図 4.2)。スクリーンに投影された数字をタッチしたことを検出するために、ボールペン型光学入力装置を作成した。ボールペン型光学入力装置は 2 本の光ファイバーから構成され、市販されているボールペンの外枠が磁性体ではないこと確認し、2 本の直径 3mm の光ファイバー(石英ガラス)を挿入した。1 本

は、プロジェクターからの光量を検出する。数字にタッチしていない場合、光ファイバー先端からスクリーンまで距離が長いためプロジェクターからの光量は少ない。一方、数字にタッチした場合、つまり光ファイバー先端はスクリーンと接しているためプロジェクターからの光量が増加する。光ファイバー先端がスクリーンと接している際の光量を閾値とすることで、数字をタッチしたことを示すトリガー信号を得た(図 4.3.)。また、もう 1 本の光ファイバーから赤色のレーザーをスクリーンに照射し、被験者がどの数字をタッチしたかを MEG 検査室外の監視モニターから観察できるようにした。実験終了後、トリガー信号とタッチした数字の番号を関連付けるため、検査者は被験者がタッチした数字を記録するとともに、手元のスイッチで記録したことを示すトリガー信号を入力した。(図 4.3, 図 4.4.)。実際の課題のトリガー検出方法は、図 4.4.に示す。上段は、被験者が実際スクリーン上の数字をタッチした時刻であり、下段は監視モニター越しに検査者が被験者の動作確認を行った波形である。

4-2-4. ERDERS 解析から空間フィルタを用いた信号源解析

4-2-4-1. ERD/ERS 解析の前処理

はじめに MEG 解析と MRI 画像との重ね合わせを行う。MRI と MEG データの重ね合わせには、MRI 撮影時と MEG 計測時に同じ頭部の点にマーカーを 6 点(前頭部 3 点と両耳と鼻根点)置き、MRI 形態画像と MEG 計測データの頭部形態を一致させる。MRI 撮影時には、頭部の 6 点に脂肪系の素材を用い、マーカーがより高信号で確認できるようにする。MEG では電磁コイルをもちいて本データ収集直前にデータ収集を行う。MEG のマーカーの位置と MRI のマーカーの位置を合わせることで MEG のセンサー中心位置と MRI の中心位置を合わせ、MRI 画像より頭部モデルとして単一球体モデルを作成し、信号源推定が可能なデータに置き換える。

4-2-4-2.ERD/ERS 解析

各々の探索時間は、最短探索時間が 410ms で最長探索時間が 8350ms であった。平均探索時間は、2460ms±1740ms であった。最短探索時間を考慮し、450ms までの解析とした。

β 帯域の前頭葉処理の経時的変化について検証する。解析対象とする周波数帯域は、 β 帯域の変化を検証するため 13Hz-30Hz とし 75ms 単位での解析を行った。MEG データから ERD/ERS 解析を局在化するため、dual -state adaptive spatial filtering を用い β 帯域の 13Hz-30Hz の解析を行った。

- ① 13Hz-30Hz の周波数と解析を行うトリガーからの 0ms-75ms 間、時間幅を 75ms で決定し、MEG 波形よりその時間周波数解析を行う。解析したデータはパワー加算平均値となる。
- ② MEG 波形よりトリガー前の 75ms をベースラインとし、13Hz-30Hz の周波数とトリガー前 75ms を抽出し時間周波数解析を行う。解析したデータは、パワー加算平均値となる。
- ③ 13Hz-30Hz のベースラインとして抽出する時間周波数解析データと 13-Hz-30Hz の 0ms-75ms, 75ms-150ms, 150ms-225ms, 225ms-300ms, 300ms-375ms, 375ms-450ms の関心時間周波数解析データから加算平均を行い、パワー加算平均値を算出する。
- ④ 関心時間周波数の加算平均データとベースラインの時間周波数の加算平均したデータの比の計算を行う。

この時の比の値が正の値を ERS とし、負の値を ERD とする [6-9].

Voxel サイズを 7mm で設定し、数字タッチ直後からの振動パワーの比率の計算を行って画像化した。さらに個人データから年齢による補正を行い、グループ解析を行った。グループ解析では、閾値を $p<0.001$ (FWE corrected)と設定した。

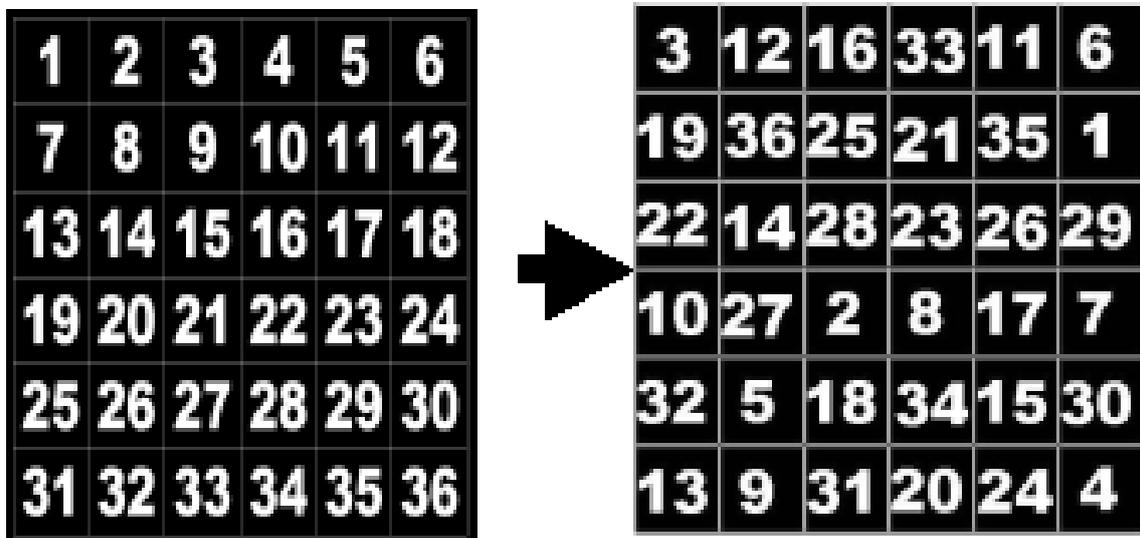


図 4.1. 実験開始前は, 1-36 を順に並べた画像を提示し,
実験開始時にランダム化された画像を提示

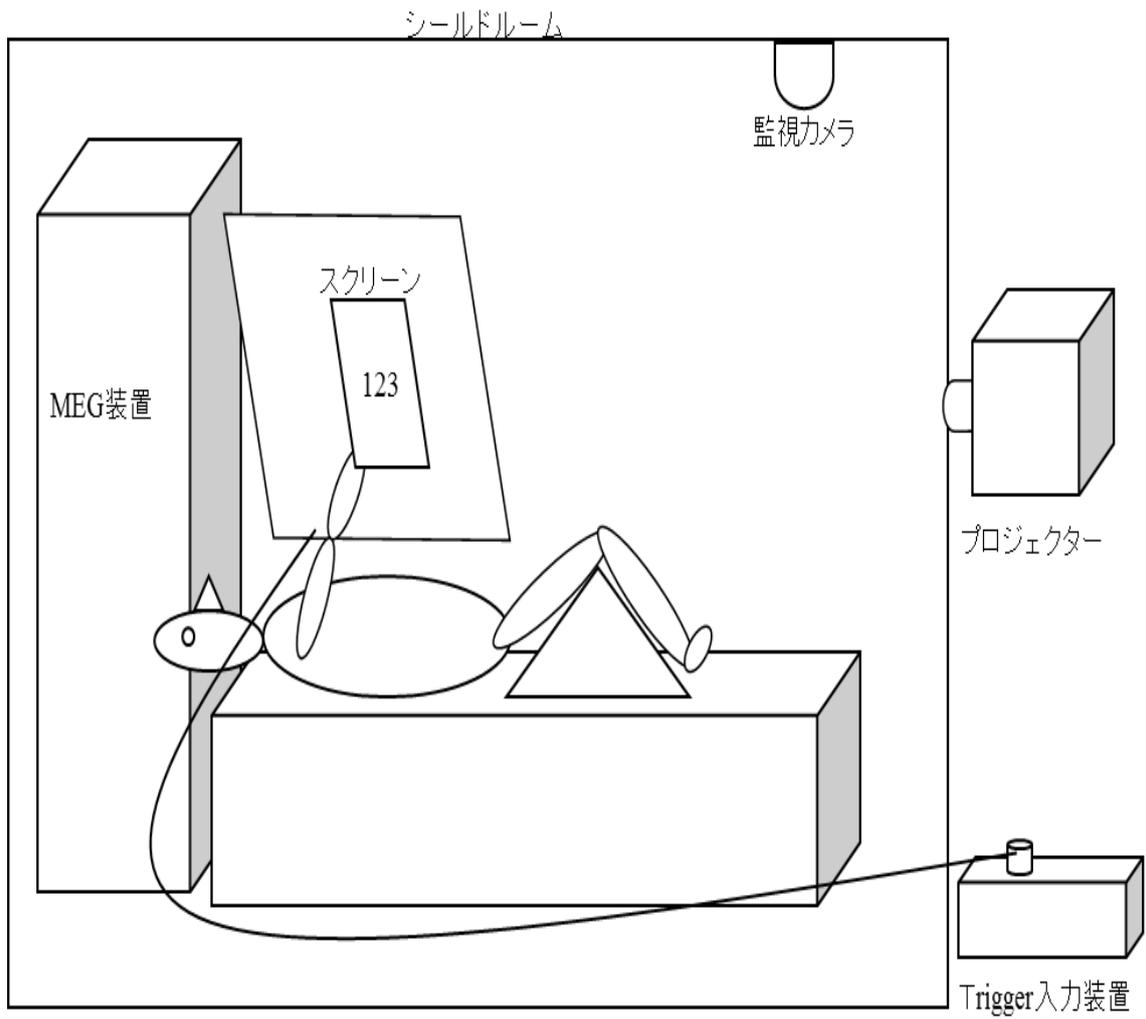


図 4.2. MEG 室内の検査状況

ボールペン型光学入力装置

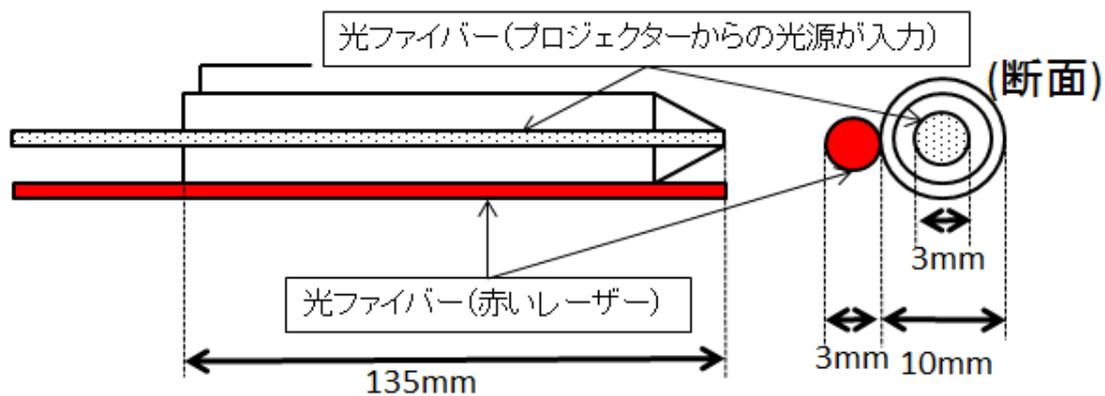


図 4.3. ボールペン型光ファイバークロップ

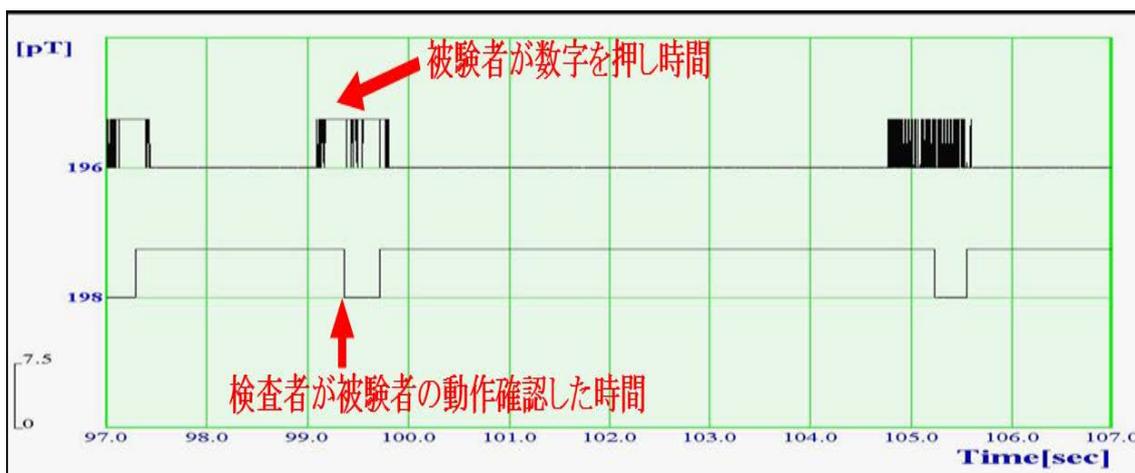


図 4.4. 上段がボールペン型光ファイバークロップから検出された波形，下段は，検査者が被験者の動作確認の波形

4.3. 結果

ERD/ERS 解析結果は、神経活動の立ち上がり状態の活性を示す ERD は、0-75ms 間で前頭前野と頭頂連合野に活性が認められた。75-150ms 間は、前頭前野、帯状回、頭頂連合野、視覚野で活性が認められた。150-225ms 間は、前頭前野、帯状回、縁上回で活性が認められた。225-300ms 間は、前頭前野、側頭回で活性が認められた。300-375ms 間は、前頭前野、帯状回で活性が認められた。375-450ms 間は、前頭前野、帯状回、運動感覚野で活性が認められた(図 4.5, 表 4.1)。

神経活動の処理状態を示す ERS は、0-75ms 間は、前頭野等の活性が認められた。75-150ms 間は、視覚野で活性が認められた。150-225ms 間は、視覚野から側頭回で活性が認められた。225-300ms 間は、視覚野から側頭回で活性が認められた。300-375ms 間は、視覚野から側頭回、運動感覚野で活性が認められた。375-450ms 間は、運動感覚野で活性が認められた(図 4.5, 表 4.2)。

ERD/ERS 解析結果の経時的変化とブロードマン領域区分を表 4.3 で示す。

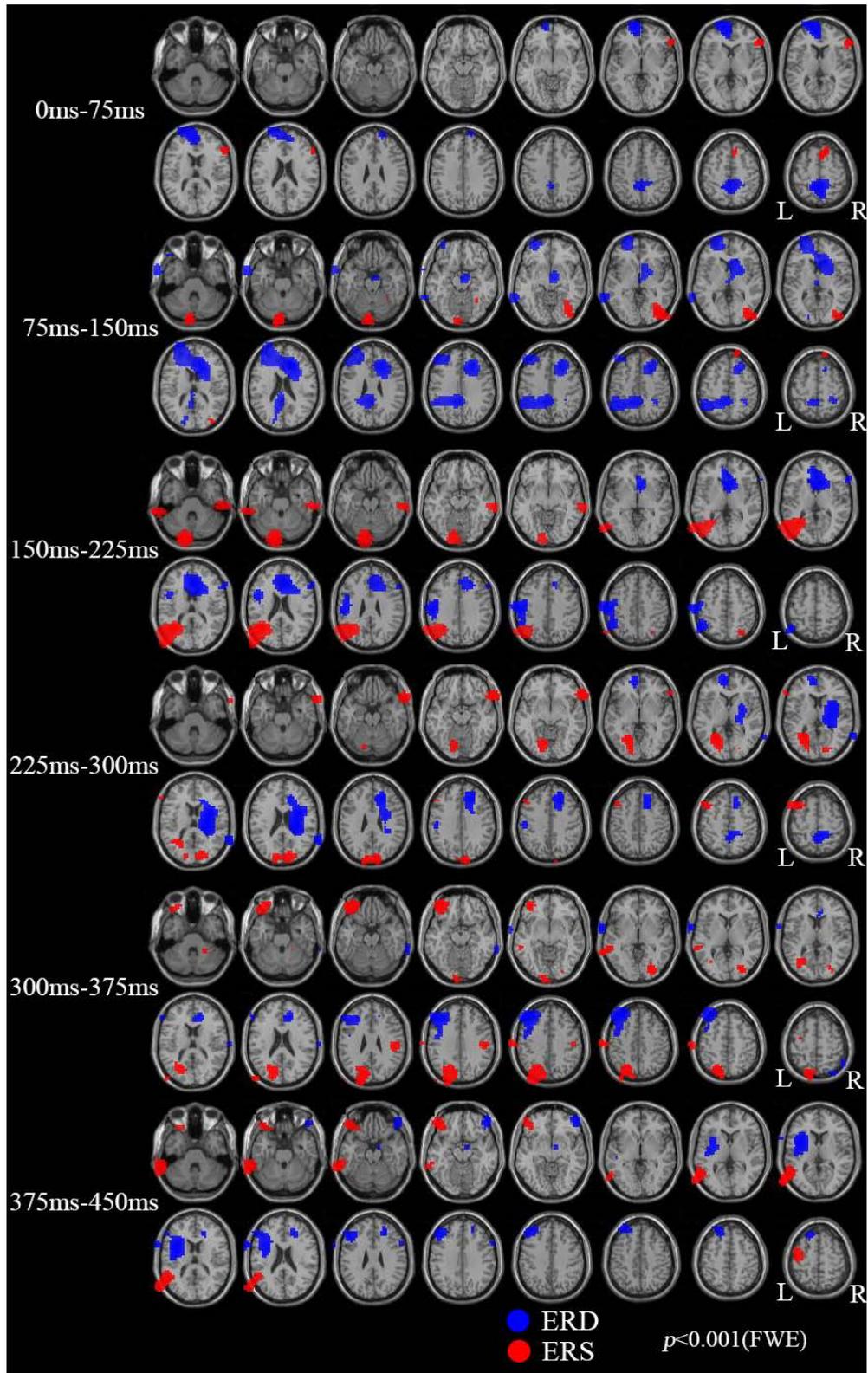


図 4.5. ERD/ERS 解析の脳マップ

表 4.1. ERD 解析の結果.

Time Window	X	Y	Z	t-value	p-value(FWE)	Region	Brodman
0-75ms	-8	-47	60	7.09	1.06E-06	Left-Precuneus	Brodman area 7
	2	-57	70	7.00	1.59E-06	Left-Precuneus	Brodman area 7
	-8	58	10	7.02	1.46E-06	Left-Medial Frontal Gyrus	Brodman area 9
	-13	63	5	7.01	1.53E-06	Left-Medial Frontal Gyrus	Brodman area 10
	17	63	30	5.78	2.38E-04	Right-Superior Frontal Gyrus	Brodman area 9
75-150ms	17	28	20	7.81	4.42E-08	Anterior Cingulate	Brodman area 32
	-13	-47	45	6.81	3.47E-06	Precuneus	Brodman area 7
	-43	-52	45	6.63	7.67E-06	Inferior Parietal Lobule	Brodman area 40
	7	-7	-10	6.18	4.86E-05	*	Hypothalamus
	-23	58	0	6.16	5.33E-05	Superior Frontal Gyrus	Brodman area 10
	-28	58	20	6.15	5.46E-05	Superior Frontal Gyrus	Brodman area 10
	-18	-87	15	5.72	3.05E-04	Cuneus	Brodman area 17
	2	-17	5	5.54	6.15E-04	Thalamus	Medial Dorsal Nucleus
	32	-42	60	5.81	2.18E-04	Sub-Gyral	Brodman area 40
150-225ms	-58	-22	40	7.05	1.27E-06	Postcentral Gyrus	Brodman area 2
	-48	-52	50	6.39	2.05E-05	Inferior Parietal Lobule	Brodman area 40
	-48	8	20	6.14	5.69E-05	Inferior Frontal Gyrus	Brodman area 9
	7	33	15	6.87	2.68E-06	Anterior Cingulate	Brodman area 24
	62	28	20	5.83	1.96E-04	Inferior Frontal Gyrus	Brodman area 9
225-300ms	27	-27	15	6.81	3.56E-06	Thalamus	Pulvinar
	17	33	30	6.60	8.72E-06	Cingulate Gyrus	Brodman area 6
	77	-52	20	6.69	5.83E-06	Superior Temporal Gyrus	Brodman area 22
	7	-47	60	6.07	7.55E-05	Precuneus	Brodman area 7
	-8	53	5	6.04	8.57E-05	Medial Frontal Gyrus	Brodman area 10
	-53	-22	40	5.62	4.57E-04	Postcentral Gyrus	Brodman area 2
300-375ms	-43	38	40	7.18	7.23E-07	Middle Frontal Gyrus	Brodman area 8
	-43	3	40	5.88	1.62E-04	Precentral Gyrus	Brodman area 6
	-63	38	20	5.67	3.76E-04	Middle Frontal Gyrus	Brodman area 46
	17	38	20	6.34	2.53E-05	Cingulate Gyrus	Brodman area 32
	57	-57	65	5.78	2.44E-04	Inferior Parietal Lobule	Brodman area 40
	77	-42	-20	5.75	2.67E-04	Middle Temporal Gyrus	Brodman area 21
375-450ms	-38	8	15	6.69	5.81E-06	Insula	Brodman area 13
	-48	33	35	6.36	2.37E-05	Middle Frontal Gyrus	Brodman area 9
	-18	33	60	5.92	1.42E-04	Superior Frontal Gyrus	Brodman area 6
	52	48	-15	6.32	2.76E-05	Inferior Frontal Gyrus	Brodman area 10
	22	38	25	5.89	1.55E-04	Medial Frontal Gyrus	Brodman area 9
	12	-7	-15	5.70	3.34E-04	*	Hypothalamus

表 4.2. ERS 解析の結果.

Time Window	X	Y	Z	t-value	p-value(FWE)	Region	Brodmann
0-75ms	12	23	60	6.36	2.30E-05	Right-Superior Frontal Gyrus	Brodmann area 6
	62	33	5	6.19	4.75E-05	Right-Inferior Frontal Gyrus	Brodmann area 46
75-150ms	37	-77	0	6.70	5.76E-06	Inferior Occipital Gyrus	Brodmann area 19
150-225ms	-13	-92	-30	7.62	1.03E-07	Pyramis	*
	-38	-57	20	7.60	1.10E-07	Superior Temporal Gyrus	Brodmann area 22
	-53	-87	15	6.75	4.50E-06	Middle Occipital Gyrus	Brodmann area 19
	77	-27	-15	6.65	7.08E-06	Middle Temporal Gyrus	Brodmann area 21
	57	-27	-40	6.30	2.97E-05	Inferior Temporal Gyrus	Brodmann area 20
	37	-42	70	6.02	9.45E-05	Superior Parietal Lobule	Brodmann area 7
	32	-67	50	5.68	3.58E-04	Superior Parietal Lobule	Brodmann area 7
225-300ms	67	28	-10	6.64	7.27E-06	Inferior Frontal Gyrus	Brodmann area 45
	-28	-62	5	6.51	1.24E-05	Lingual Gyrus	Brodmann area 19
	12	-92	25	6.26	3.53E-05	Cuneus	Brodmann area 18
	-13	-92	25	6.19	4.66E-05	Middle Occipital Gyrus	Brodmann area 18
	-13	-77	-10	5.98	1.11E-04	Declive	*
	-38	18	60	6.29	3.11E-05	Middle Frontal Gyrus	Brodmann area 6
	-48	28	40	5.65	4.00E-04	Middle Frontal Gyrus	Brodmann area 8
300-375ms	-43	43	-20	6.51	1.26E-05	Middle Frontal Gyrus	Brodmann area 47
	-13	-82	25	6.37	2.20E-05	Cuneus	Brodmann area 18
	-23	-67	45	5.99	1.06E-04	Precuneus	Brodmann area 7
	-33	-67	10	5.76	2.62E-04	Lingual Gyrus	Brodmann area 19
	-53	-92	20	5.66	3.90E-04	Middle Occipital Gyrus	Brodmann area 19
	-38	-7	70	6.26	3.47E-05	Precentral Gyrus	Brodmann area 6
	47	-22	30	6.06	8.07E-05	Postcentral Gyrus	Brodmann area 2
	-8	-102	-10	6.03	9.10E-05	Lingual Gyrus	Brodmann area 17
	-73	-17	45	6.02	9.34E-05	Postcentral Gyrus	Brodmann area 1
	27	-82	0	5.92	1.39E-04	Lingual Gyrus	Brodmann area 18
	-63	-42	0	5.90	1.50E-04	Middle Temporal Gyrus	Brodmann area 21
	375-450ms	-58	-62	10	6.63	7.59E-06	Middle Temporal Gyrus
-48		43	-15	6.42	1.85E-05	Middle Frontal Gyrus	Brodmann area 47
-38		-12	65	6.39	2.08E-05	Precentral Gyrus	Brodmann area 4
-68		-47	-25	6.38	2.19E-05	Inferior Temporal Gyrus	Brodmann area 20

表 4.3. ERD/ERS 解析の経時的変化

エリア	Broadmann's area	0-75ms	75-150ms	150-225ms	225-300ms	300-375ms	375-450ms
前頭眼野	8				ERS	ERD	
前頭前野	9	ERD		ERD			ERD
前頭極	10	ERD	ERD		ERD		ERD
前運動野・ 補足運動野	6	ERS			ERD/ERS	ERD/ERS	ERD
前頭前野	45, 46, 47	ERS			ERS	ERS	ERS
帯状回	24, 32		ERD	ERD		ERD	
側頭回	20, 21, 22, 37			ERS	ERD	ERD/ERS	ERS
体性感覚連	7	ERD	ERD	ERS	ERD	ERS	
縁上回	40		ERD	ERD		ERD	
運動野	4						ERS
感覚野	1, 2, 3			ERD	ERD	ERS	
視覚野	17, 18, 19		ERD/ERS	ERS	ERS	ERS	

赤字は、両側活性を示し、緑字は、右活性を示し、青字は左活性を示す。

4-4. 考察

ERD は、通常時は同期して動いているが、何かの刺激が入り、課題を行うと、各神経細胞がバラバラなリズムで活動する。細胞集合体の神経網が活動することで発生する現象といわれている。グループ解析での ERD/ERS 解析からの信号源推定では、ERD 解析では、前頭前野(BA 7, BA8, BA 9, BA 10, BA46)、体性感覚連合野(BA7)、視覚野(BA17)、側頭回(BA21, BA22)、帯状回(BA24, BA32)、縁上回(BA40)で神経活動が認められている。ERD で反応が見られている部位の活動部位と fMRI を用いた CBT と TMT を施行した共通する前頭葉の賦活部位は、BA9, BA10, BA46 で認められた。第 2 章で述べたようにワーキングメモリの賦活時に重要な部位として前頭前野背外側部であり BA9, BA46 野が挙げられるため、CBT は、前頭葉課題であるため MEG を用いて注意機能の課題も解析が可能と示唆された。BA7 は、体性感覚連合野になり主に視覚から生じたものと思われる。MEG の ERD 解析から経時的脳活動の時間的推移を推察すると後頭葉から帯状回へ移行し、前頭前野から再び帯状回へ移行し、言語野から運動野へ移行することが明らかとなった。

第 3 章の fMRI を用いた実験で BA32 に差異が認められていたが、MEG を用いて

CBT 遂行時の脳処理を確認した結果、CBT においても BA32 も十分活動していることが明らかになった。そのため脳処理の機序に関しては、CBT と TMT の違いはないものと考えられた。

ERS は、通常時はバラバラに動いているが、何か刺激が入る・課題を行うと、各神経細胞が同じ様なリズムで活動する。ERS 解析では、前頭前野(BA45, BA46, BA47), 視覚野(BA17, BA18, BA19), 側頭回(BA20, BA21, BA22), 前運動野(BA6), 運動野(BA4), 感覚野(BA1, BA2), で反応が認められた。BA18, BA8 は視覚系の反応である。BA45, BA46 は、言語・認知領域で今回の課題で賦活されたと推測される。MEG の ERS 解析から経時的脳活動の時間的推移を推察すると視覚野から体性感覚連合野と側頭回へ移行した後、前頭前野と前運動野を経由した後、運動感覚野へ移行することが解明された。

前頭前野に関しては、MEG の ERD/ERS 解析を行った賦活部位は、fMRI と同様に、視覚や空間認知、記憶などいくつかの情報を統合しながら課題遂行に到達する課程を踏むことが解り、ワーキングメモリー課題であると思われた。この実験結果から CBT は、神経活動を表現する MEG からも注意賦活の課題として活用できることが示された。また、ERD で早期より前頭前野の神経活動の立ち上がり状態の活性を強く示しており、CBT を MEG で検査し、健常者との画像比較検定を行うことで認知症の早期発見できるのではないかと思われた。

参考文献

- [1] Gomez C, Stam CJ, Hornero R, et al: Distributed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: an MEG study. *IEEE Trans Biomed Eng* 56(6), pp.1683-1690 2009.
- [2] 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, et al: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第4報): 精神疾患・認知症: 臨床神経生理学 41(1), pp.29-45 2013.
- [3] 平田雅之, 柳沢琢史, 後藤哲, et al: 脳律動とクロスフリクエンシーカップリングに関する体系的考察. *日本生体磁気学会誌* Vol.27, No.1 pp.32-33 2014.
- [4] 大坪貴之, 平賀健二, 新美牧, 河瀬斌: MEG —基礎と臨床—. *画像診断* Vol.22, No.5 pp.509-517 2002.
- [5] Pfurtscheller G: Functional brain imaging based on ERD/ERS. *Vision Research* 41, pp.1257-1260 2001.
- [6] Pfurtscheller G, Aranibar A: Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42, pp.817-26 1977.
- [7] Sekihara K, Nagarajan SS, Poeppel D, Marantz A: Asymptotic SNR of scalar and vector minimum-variance beamformers for neuromagnetic source reconstruction. *IEEE Trans Biomed Eng* 51, pp.1726-1734 2004.
- [8] Sekihara K, Scholz B: Generalized Wiener estimation of threedimensional current distribution from biomagnetic measurements. In: C. J. Aine (Ed.), *Biomag 96: Proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism*. Springer-Verlag, pp.338-341 1996.
- [9] Dalal SS, Guggisberg AG, Edwards E, Sekihara K, Findlay AM, Canolty RT, Berger MS, Knight RT, Barbaro NM, Kirsch HE, Nagarajan SS: Five-dimensional neuroimaging:

localization of the time-frequency dynamics of cortical activity. *Neuroimage* 40,
pp. 1686-1700 2008.

第5章 図形を発現させる点つなぎ課題と TMT の脳賦活の比較実験

5-1. 目的

TMT は注意機能, 視覚検索, 遂行能力などの高次脳機能を評価できることが示された。一方, 認知症患者が増大するにつれて, 認知機構の劣化を防ぐ目的でパズル形式の脳機能検査, 脳トレーニングテストが市販されている。そのなかで点つなぎパズルは, TMT によく類似していて 1 から 2, 3 と点をつなぐことにより図形が発現する。また, 点つなぎパズルは, 達成感と図形発現の楽しみも与えられると考えられる。

Moll らは functional-MRI(fMRI)を用いた研究で, TMT 遂行時,前頭連合野背外側部の活動が得られたことを報告している[1]。TMT 遂行時の脳活動の研究においても同様の結果が得られている[2]。TMT には, 線を結んだ際に意味ある図形が出現する刺激と, 出現しない刺激の双方を作成することができ, Moll らが示した実験の刺激は後者であった。TMT における, 意味ある図形出現の有無が脳活動に与える影響についての定量的評価は十分に行われていない。そこで, 本研究ではこの図形発現の効果に着目した。

TMT の標準的手法を一部改変し, 数字を 1 から 36 とし, TMT に準じた課題(TMT-random)と最終的に意味をもつ図形が発現する課題(TMT-figure)を実施した際の脳賦活部位を fMRI を用いて比較検討した。

5-2. 実験

5-2-1. 被験者

対象は, 健常な右利きの 12 名(男性 5 名,女性 7 名) 28.7±8.0 歳(平均±SD)とした。また対象者は全員, 専門士以上の学歴を有する者で, 視野障害や視力障害等は認めず, MRI 装置室内の課題に対して数字を確認できた。尚, 本研究は, 藤元総合病院倫理審査委員会の承認を得て, 全ての対象者に説明し, 同意を得た後に実施した。

5-2-2. TMT-random

TMT は、紙面にランダムに配置された 1 から 25 の数字を 1 から 2, 3 というように数字を順番に、ペン先を紙面から離すことなく、出来るだけ早く結んでいく課題である。また、TMT 日本語版では、一筆書きの線が交差することもある課題となっている。今回は、この TMT 日本語版を一部改編し、数字を 36 まで増やした。表記する数字の大きさを見やすくし、1 から 36 までの数字を結んでいく。この課題を T-random とした(図 5.1).

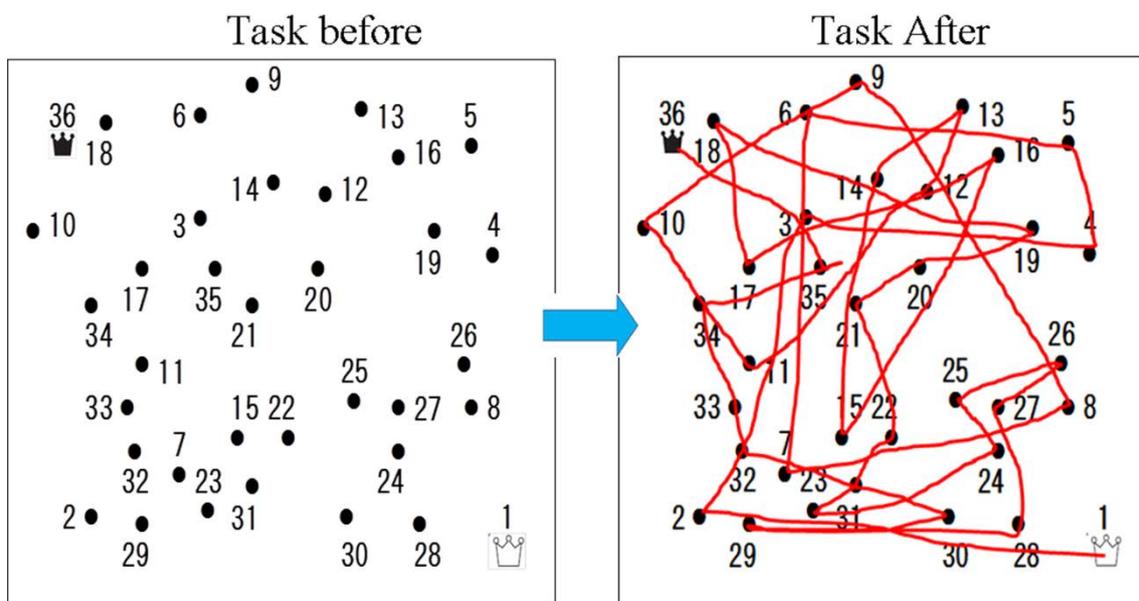


図 5.1. 通常の TMT 検査

5-2-3. TMT-figure

TMT-figure は、TMT を改編し、数字を結ぶことで意味のある図形を発現させるような数字の配列にした(図 5.2)。 TMT-random 同様にペン先を紙面から離すことなく、出来るだけ早く結んでいく課題とした。

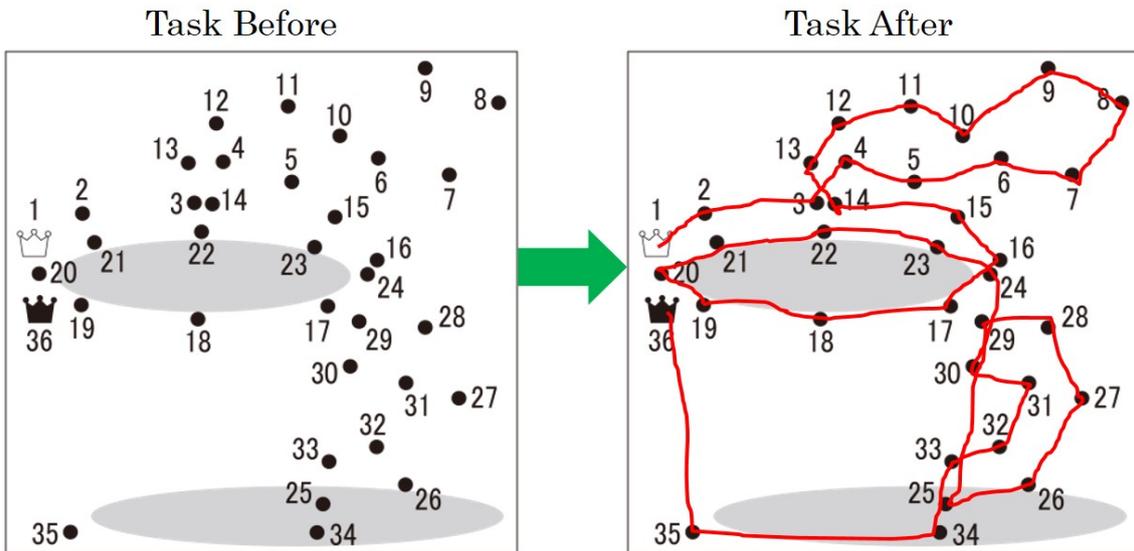


図 5.2. 点つなぎ課題

5-2-4. タスクデザイン

fMRI 撮影時のタスクデザイン：課題は、両眼全視野にて課題提示と右手による遂行時間を 30 秒間と閉眼し安静臥床の時間の 30 秒間を交互に行い、1 から 36 を線で結ぶまで繰り返される。また、1 から 36 まで結び終わった時間で MRI の撮像も終了とした。課題施行時には、術者が終了時間と課題遂行の被験者の様子を MRI 撮影室内にて確認を行った。

5-2-5. 使用機器及び解析方法

使用機器及びデータ解析：MRI 画像は、MRI(GE 社製 1.5 テスラ(Signa HDxt))より得た。撮影シーケンスは、TR=3000ms, TE=35ms,FA=90° FOV=240mm, マトリックスサイズ=64X64, スライス厚は 4mm で Echo planar imaging (EPI) にて撮影を行った。

2 つの課題について、MRI ボア内外にて完遂した時間の結果を統計解析のソフト SPSS(Ver.18)を用い、分散分析にて比較検討を行った。

画像解析には Matlab 2008 (Mathworks, Sherborn, MA, USA)上で動作する Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)を用いた。前処理を第 2 章に示した以下の手順で行った

- 1) **Realign** : 個々の fMRI 計測中の機能画像の動きの補正を行う。頭位位置補正を行い、セッション内での頭部の位置を一致させる。
- 2) **Coregister** : 高解像度の構造画像 3DT1 と機能画像との位置合わせを行う。
- 3) **Normalize** : 個々の脳形態を国際的に定義されたテンプレート脳への補正を行い、標準脳に最適化する。
- 4) **Smoothing** : 空間的なノイズ除去を行う。画像の平滑化を半値幅 8*8*8mmにてガウシアン・カーネルフィルターを用いて行った。

個々の脳画像を安静時とタスク時の統計処理画像 ($p < 0.001$, uncorrected) を作成した。

個々の統計処理画像から年齢による補正を行い、グループ解析(two sample t-test)を行った。TMT-figure と TMT-random から統計処理画像 ($p < 0.01$, uncorrected) を作成し、賦活量に有意差があるか検討した。

5-3. 結果

TMT-random は、前運動野(BA6)、視覚野(BA18, BA19)で賦活が認められた(図 5-3, 表 5-1)。TMT-figure では、前運動野(BA6)、前頭前野(BA9)、視覚野(BA19)、縁上回(BA40)で認められた(図 5-4, 表 5-2)。有意水準はともに、 $p < 0.001$ (uncorrected)であった。

TMT-figure は TMT-random に比べ、海馬、前運動野(BA6)、視覚野(BA18)、島皮質(BA13)で有意に大きな賦活 ($p < 0.01$, uncorrected) が認められた(図 4-5, 表 4-3)。

なお fMRI の賦活部位と完遂時間との相関は認められなかった。

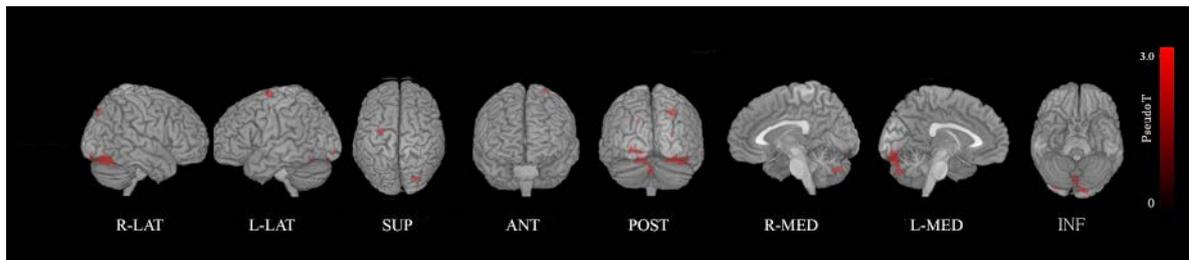


図 5-3. TMT 時の脳賦活領域 ($p < 0.001$, uncorrected).

表 5.1. TMT 時の脳賦活領域.

MNI coordinates			Talairach coordinates			t-value	p-value	Brodmann area
x	y	z	x	y	z			
-18	-92	-8	-18	-87	-11	5.17	0.000001	18
-26	-8	72	-26	-15	67	3.34	0.001	6
32	-8	52	28	-14	50	3.25	0.001	6
44	-2	60	39	-9	58	2.99	0.002	6
-52	10	34	-50	5	35	3.10	0.001	6
32	-2	70	28	-10	67	2.92	0.002	6
48	8	30	43	3	32	2.75	0.004	6
30	4	70	26	-4	67	2.40	0.010	6
-20	-84	44	-20	-84	36	2.39	0.010	19

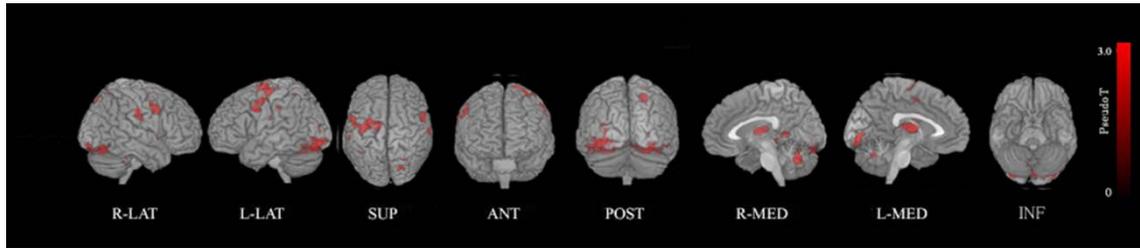


図 5-4. 点つなぎ課題の脳賦活領域 ($p < 0.001$, uncorrected).

表 5.2. 点つなぎ課題の脳賦活領域.

MNI coordinates			Talairach coordinates			t-value	p-value	Brodmann area
x	y	z	x	y	z			
-30	-82	14	-29	-79	9	6.34	1.62E-08	19
28	-6	54	24	-12	52	5.93	7.99E-08	6
30	0	68	26	-8	65	4.36	0.00003	6
-56	8	36	-53	3	36	4.38	0.00002	6
-56	10	44	-53	4	43	4.16	0.00005	6
-56	-24	36	-53	-27	33	3.81	0.0002	40
58	2	42	52	-4	43	3.72	0.0002	6
58	10	32	52	4	34	3.54	0.0004	9
52	4	54	46	-3	53	3.49	0.0005	6
44	-34	42	39	-37	39	3.40	0.0006	40
-42	-40	38	-40	-42	34	3.34	0.0007	40
38	-40	42	34	-43	39	3.25	0.0009	40
-46	-40	46	-44	-43	41	3.24	0.0010	40
-4	-4	50	-5	-10	48	3.24	0.0010	6

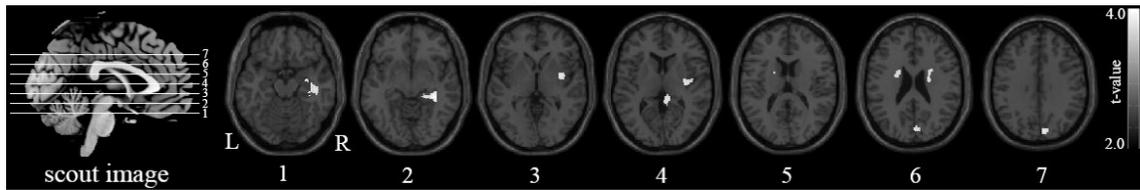


図 5.5. 2つの課題の脳賦活領域の差 ($p < 0.01$, uncorrected).

表 5.3. 2つの課題の賦活領域の差.

x	y	z	t-value	p-value	Brain region	Side	Brodmann area
34	-32	-10	4.00	0.00009	Temporal Lobe	R	Hippocampus
10	-82	30	3.25	0.001	Occipital Lobe	R	18
36	-38	24	3.19	0.001	Sub-lobar	R	13
62	0	34	2.83	0.003	Frontal Lobe	R	6

($p < 0.01$, uncorrected)

5-4. 考察

Jacobson らは,完成時に図形が生じない TMT 課題において, BA19・BA6・BA39・BA47 で賦活を示し, 注意による活動であると示している[4]. 我々の TMT-random 条件における実験結果は, この結果と (前頭葉の賦活が無い点を除けば) よく一致している. 両条件で賦活した部位のうち, BA18 と BA19 は一次後連合野, BA6 は前頭葉一次後連合野[5], BA13 は前頭葉眼窩面後方領域である. これらはすべて高度な情報処理を担う連合野に属することから, 単純な視覚や運動についての活動では高次な視覚運動供応活動を測定していることを示唆している.

表 4.1 と表 4.2 を比較すると TMT-figure 条件は, TMT-random 条件に比べ, 前頭葉二次連合野に属する BA9 と, 空間的な位置関係についての注意を処理する頭頂葉二次後連合野 BA40 の活動が示されている. この結果は, TMT-random 条件より TMT-figure 条件の方が, 前頭葉や頭頂葉にかけて, 注意に関連する連合野でより広範な活動が出現させることを示している.

また,図 5-5 と表 5-3 に示された, TMT-figure 条件が TMT-random 条件より有意に

大きな賦活を出現させる領域のうち、BA18が存在する一次後連合野からBA6の存在する前頭一次連合野への神経連絡があることが知られている[6]。また、BA13は、傍辺縁系連合野として記憶に関わる海馬との神経連絡があることが知られており、海馬への投射が行われている可能性を示している。TMT課題における図形出現が、これらの経路を活発化させることを示唆した。

TMT-figure条件に用いた刺激が高次な注意機能や記憶に関連する脳部位の活発化させた結果は、後頭葉のみならず、注意に関わる頭頂葉や前頭葉に関連する機能の検証や、記憶に関わる海馬の検証に有用であると思われた。

今後の課題として、脳活動に低下が見られた実験参加者に対してTMT-figureを継続的に行った際、脳の賦活状態の変化を調べていき改善が見られるか検討したい。また、健常者における、脳機能訓練教材としての有用も検討したい。

参考文献

- [1] Moll J, de Oliveira-Souza R, Moll FT, Bramati IE, Andreiuolo PA: The cerebral correlates of set-shifting: An fMRI study of the Trail-making Test. *Arq Neuropsiquiatr*, 60 pp.900-905 2002.
- [2] Kodabashi A, Kamiya S, Otsubo T, Higashi Y, Tsuji M, Fujimoto T, Sekine M, Nambu M, Tamura T: Activation of brain function in a computer-based neuropsychological test estimated using fMRI. *Advanced Biomedical Engineering* 3, pp. 72-79 2014.
- [3] Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, et al. : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc Natl Acad. Sci USA* 87, pp. 9868-9872 1990.
- [4] Jacobson SC, Blanchard M, Connolly CC, Cannon M, Garavan H: An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain Cogn* 77, pp. 60-70 2011.
- [5] Hanakawa T, Honda M, Sawamoto N, Okada T, Yonekura Y, Fukuyama H, Shibasaki H: The role of rostral Brodmann's area 6 in mental-operation task: An integrative neuroimaging approach. *Cereb Cortex* 12(11), pp. 1157-1170 2002.
- [6] 水野昇: 認識: その形態学的基礎(脳と認識, 伊藤正男編, 平凡社) : pp. 75-98, 1982.

6. 結論

神経心理学検査の中の一つである、注意の高次脳機能検査の Trail Making Test(TMT)に類似させたタッチパネル式ディスプレイとパーソナルコンピュータ(PC)から構成される Computer based test(CBT)を開発した。現行の TMT と CBT の遂行時の脳活動の状態を脳機能測定装置である fMRI と MEG を用いて比較検証を行った。

fMRI を用いた検証から CBT は、視覚的にも簡単な操作で行え、TMT と同等の前頭前野との関連性を示唆した。また、MEG を用いた検証から視覚や空間認知、記憶などいくつかの情報を統合しながら課題遂行に到達する課程を踏むことが分り、ワーキングメモリー課題であると思われた。CBT は、脳機能測定装置の fMRI, MEG を用いた検証の結果から TMT と同じように注意賦活の課題として神経心理学検査として活用でき、注意機能のスクリーニングとして用いることが出来ると示唆された。

fMRI や MEG を用いた CBT 検査は、被検者に対しても視覚的、操作性にも優れていて、脳機能解析も容易に行え、実験結果より認知症早期発見のスクリーニングとして臨床の場で大いに活用できると期待される。

TMT と図形発現の点つなぎ課題を fMRI を用いて脳賦活状態の比較検証を行った。図形発現の点つなぎ課題条件に用いた刺激が高次な注意機能や記憶に関連する脳部位の活発化させた結果は、後頭葉のみならず、注意に関わる頭頂葉や前頭葉に関連する機能の検証や、記憶に関わる海馬の検証に有用である可能性を示した。

CBT は、注意の高次脳機能検査としての診断のみならず、脳機能測定装置を組み合わせることで認知症の早期発見にも期待でき、図形発現の点つなぎ課題は、脳機能訓練として今後の臨床への応用への期待が示唆された。

業績（発表論文ならびに口演）

1. 論文

- 1) Atsushi KODABASHI, Shin'ichiro KAMIYA, Toshiaki OTSUBO, Yuji HIGASHI, Miwa TSUJI, Toshiro FUJIMOTO, Masaki SEKINE, Masayuki NAMBU, Toshiyo TAMURA : Activation of Brain Function in a Computer-based Neuropsychological Test Estimated Using fMRI. Advanced Biomedical Engineering, Volume 3, 72-79, June 2014.
- 2) Toshiro Fujimoto, Eiichi Okumura, Kouzou Takeuchi, Atsushi Kodabashi, Toshiaki Otsubo, Katsumi Nakamura, Masaki Sekine, Shinichiro Kamiya, Yuji Higashi, Susumu Shimooki, Toshiyo Tamura : Females with schizophrenia have abnormal functional cortical connectivity in the gamma frequency during an auditory oddball task using magnetoencephalography. Open Journal of Psychiatry, Volume 4, 24-38, 2014, <http://dx.doi.org/10.4236/ojpsych.2014.41005> Published Online January 2014 (<http://www.scirp.org/journal/ojpsych/>).
- 3) Toshiro Fujimoto, Eiichi Okumura, Kouzou Takeuchi, Atsushi Kodabashi, Toshiaki Otsubo, Katsumi Nakamura, Shinichiro Kamiya, Yuji Higashi, Tadahiko Yuji, Kenichi Honda, Susumu Shimooki, Toshiyo Tamura : Dysfunctional Cortical Connectivity During the Auditory Oddball Task in Patients with Schizophrenia, Open Neuroimag J, Volume 7, 15–26, 2013, Published online 2013 April 5. doi: 10.2174/1874440001307010015.
- 4) Toshiro Fujimoto, Eiichi Okumura, Kouzou Takeuchi, Atsushi Kodabashi, Hiroaki Tanaka, Toshiaki Otsubo, Katsumi Nakamura, Masaki Sekine, Shinichiro Kamiya, Yuji Higashi, Miwa Tsuji1, Susumu Shimooki, Toshiyo

Tamura : Changes in Event-Related Desynchronization and Synchronization during the Auditory Oddball Task in Schizophrenia Patients. *Open Neuroimag J.* Volume 6, 26–36, 2012, Published online 2012 June 1. doi: 10.2174/1874440001206010026.

- 5) 神谷 信一郎, 高田橋 篤史, 東 祐二, 関根 正樹, 大坪 俊昭, 藤元 登四郎, 田村 俊世 : ERD/ERS 解析を用いた, 運動定義形状刺激の知覚過程に対する分析時間幅の検討. *日本生体磁気学会論文誌* 23 巻 2 号 pp23-28 2012.

2. 関連する学会発表

- 1) Kodabashi Atsushi, Kamiya Shin'itiro, Otsubo Toshiaki, Higashi Yuji, Tsuji Miwa, Fujimoto Toshiro, Sekine Masaki, Nambu Masayuki, Tamura Toshiyo : The effect of picture appearance in the TMT on the activated areas by fMRI. The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13), July, 2013, Osaka.
- 2) Kamiya Shin'itiro, Kodabashi Atsushi, Higashi Yuji, Otsubo Toshiaki, Sekine Masaki, Fujimoto Toshiro, Tamura Toshiyo : Shorter Time Window Facilitates Accurate Analyses of Motion-Defined Pattern in MEG. The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13), July, 2013, Osaka.
- 3) 高田橋 篤史, 神谷 信一郎, 大坪 俊昭, 東 祐二, 辻 美和, 関根 正樹, 南部 雅幸, 田村 俊世, 藤元 登四郎 : Activation of brain function in a computer-based neuropsychological test estimated using fMRI. *生体医工学シンポジウム* 2013/9, 福岡.
- 4) 樫田 祐美, 大坪 俊昭, 花谷 亮典, 菅田 真生, 細山 浩史, 高田橋 篤史, 津

- 曲 倫子, 中村 克巳, 藤元 登四郎, 有田 和徳 : **Statistical Parametric Mapping** 法を用いた fMRI 解析による言語機能局在の同定. 第 7 2 回日本脳神経外科学会総会, 2013/10, 神奈川.
- 5) 檜田 祐美, 大坪 俊昭, 高田橋 篤史, 花谷 亮典, 津曲 倫子, 有田 和徳, 菅田 真生, 細山 浩史, 藤元 登四郎, 八代 一孝, 山崎 一郎 : 統計学的手法を用いた fMRI による言語優位半球の同定 **Detection of speech dominance hemisphere in patients with refractory epilepsy using by statistically treated f-MRI**. 第 4 7 回日本てんかん学会, 2013/10, 福岡.
- 6) 大坪 俊昭, 高田橋 篤史, 東 祐二, 藤元 登四郎, 檜田 祐美, 津曲 倫子, 中村 克巳, 有田 和徳, 花谷 亮典, 菅田 真生, 細山 浩史, 八代 一孝, 山崎 一郎 : 統計学的手法を用いた fMRI による言語優位半球の同定 **Detection of speech dominance hemisphere in patients with refractory epilepsy using by statistically treated f-MRI**. 第 7 2 回日本脳神経外科学会総会, 2013/10, 神奈川.
- 7) 高田橋 篤史, 神谷 信一郎, 大坪 俊昭, 辻 美和, 関根 正樹, 南部 雅幸, 田村 俊世, 藤元 登四郎 : 図形発現時の点つなぎ課題と **Trial Making Test** 時の脳賦活の比較. 生体医工学シンポジウム 2014/9, 東京.

謝辞

本研究を開始するにあたり、研究の機会を与えていただき、懇切に丁寧なご指導賜りました大阪電気通信大学大学院医療福祉工学研究科医療福祉工学専攻教授吉田正樹先生に深謝の意を表します。また、副査の大阪電気通信大学大学院医療福祉工学研究科兼宗進教授、松村雅史教授に深く感謝申し上げます。本論文を作成するにあたり、研究の経緯から直接のご指導、ご鞭撻をいただいた、大阪電気通信大学医療福祉工学部教授田村俊世先生に心より感謝申し上げます。また、研究に対して多大なるご助言をいただきました、大阪電気通信大学医療福祉工学部准教授関根正樹先生、東京大学神谷信一郎先生に深く感謝申し上げます。

社会人の著者が研究を進めるにあたって、多くのご理解とご協力を賜りました、一般社団法人藤元メディカルシステム藤元登四郎理事長、一般社団法人藤元メディカルシステム藤元勇一郎副理事長、一般社団法人藤元メディカルシステム藤元病院竹内康三院長、一般社団法人藤元メディカルシステム藤元総合病院中村克己院長、そして一般社団法人藤元メディカルシステム藤元総合病院脳外科大坪俊昭先生に厚く感謝申し上げます。研究を進めるにあたって臨床業務のサポートやデータ収集、解析等の多くのご協力をいただいた、藤元病院診療放射線室、藤元総合病院診療放射線室、藤元総合病院リハビリテーション室、大悟病院リハビリテーションの先生方に厚く御礼申し上げます。同じく大阪電気通信大学大学院医療福祉工学研究科吉田研究室の学生の皆様にも重ねて御礼を申しあげます。