

主論文の要約

**Relationship between small cerebral white matter lesions
and cognitive function in patients with Alzheimer's
disease and amnesic mild cognitive impairment**

〔 アルツハイマー病および健忘型軽度認知機能障害患者における
軽度の大脳白質病変と認知機能との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 老年科学分野

(指導：葛谷 雅文 教授)

牧野 多恵子

【諸言】

大脳白質病変はMRI (Magnetic Resonance Imaging) の T2 強調画像で高信号域として検出され、脳室周囲病変 (Periventricular Hyperintensity : PVH) と深部皮質下白質病変 (Deep White Matter Hyperintensity : DWMH) とに分けられる。白質病変の病因はいまだ完全には解明されていない。

健常高齢者を対象とした多くの研究で、白質病変は認知機能低下に影響を及ぼすことが示されてきた。アルツハイマー病 (AD) 患者を対象とした研究では、白質病変は認知機能低下に影響を及ぼすとする報告がある一方で、白質病変と認知機能低下は関連しないとする報告もあり、一貫していない。結果が一貫しない要因として、AD の重症度が考慮されていないという点が考えられる。

本研究では、AD および AD の前駆段階とされる健忘型軽度認知機能障害 (aMCI) を有する患者を対象とし、白質病変と認知機能低下との関連について、認知機能低下の重症度別差異に着目して検討することとする。AD 病理に対する白質病変の影響を考慮する際には、脳血管性認知症や脳血管性軽度認知機能障害を含む脳血管性病理解の混在を除外することが望まれる。したがって、本研究ではより広範囲にわたる白質病変は分析対象外とし、より軽度の白質病変の影響に焦点を当てることとする。

【方法】

対象は、2010年1月から2012年3月までに名古屋大学医学部附属病院老年内科もの忘れ検査外来を受診しMRI撮像がなされた患者のうち、ADと診断された160名およびaMCIと診断された40名である。

白質病変はPVHとDWMHに分け、Fazekas(1987)による半定量的基準により分類した。PVHはabsence(0点)、caps or pencil-thin lining(1点)、smooth halo(2点)、irregular PVH extending into the deep white matter(3点)に分類された。DWMHはabsence(0点)、punctate(1点)、beginning confluence(2点)、large confluence(3点)に分類された。それぞれ、2点以上の白質病変を有する患者は、分析対象外とした。

認知機能検査項目は、全般的認知機能検査としてMini Mental State Estimation (MMSE)、記銘力検査としてWechsler Memory Scale-revised (WMS-R)より論理記憶IおよびII、言語流暢性検査としてカテゴリーによる単語想起課題および語頭音による単語想起課題、作業記憶検査としてWechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R)より数唱、精神運動速度検査としてWAIS-Rより符号、遂行機能検査としてストループテストが用いられた。

白質病変と認知機能検査成績の関連についてADおよびaMCIの差異を検定するために、年齢・教育歴を共変量とし、独立変数を診断・白質病変の有無、従属変数を各認知機能検査成績とする2要因共分散分析をPVH・DWMHそれぞれについて行った。

【結果】

独立変数を診断および PVH の有無、従属変数を各認知機能検査成績とする 2 要因共分散分析を行った結果を Table1 に示す。診断に関して有意な主効果が認められた認知機能検査項目は、MMSE ($F(1,194) = 49.43, p < .001$)、WMS-R 論理記憶 I ($F(1,194) = 16.81, p < .001$)、WMS-R 論理記憶 II ($F(1,194) = 14.68, p < .001$)、カテゴリーによる単語想起 ($F(1,194) = 29.43, p < .001$)、語頭音による単語想起 ($F(1,194) = 8.02, p < .01$)、WAIS-R 符号 ($F(1,194) = 4.86, p < .05$)、ストループテスト色付き文字 ($F(1,194) = 4.06, p < .05$)であった。PVH に関して有意な主効果が認められた認知機能検査項目は、カテゴリーによる単語想起 ($F(1,194) = 8.11, p < .01$)、語頭音による単語想起 ($F(1,194) = 5.47, p < .05$)であった。有意な交互作用が認められたのは、カテゴリーによる単語想起 ($F(1,194) = 7.01, p < .01$)であった。交互作用に関して単純主効果の検定を行ったところ、aMCI 群では PVH あり群の方がカテゴリーによる単語想起課題成績が低いが ($F(1,194) = 9.28, p < .01$)、AD ではそのような関連は認められないという結果であった。

独立変数を診断および DWMH の有無、従属変数を各認知機能検査成績とする 2 要因共分散分析を行った結果を Table2 に示す。診断に関して有意な主効果が認められた認知機能検査項目は、MMSE ($F(1,194) = 56.00, p < .001$)、WMS-R 論理記憶 I ($F(1,194) = 22.54, p < .001$)、WMS-R 論理記憶 II ($F(1,194) = 21.09, p < .001$)、カテゴリーによる単語想起 ($F(1,194) = 16.06, p < .001$)、語頭音による単語想起 ($F(1,194) = 4.34, p < .05$)、WAIS-R 数逆唱 ($F(1,194) = 4.02, p < .05$)であった。DWMH に関して有意な主効果が認められた認知機能検査項目はなかった。また有意な交互作用が認められた認知機能検査項目もなかった。

【考察】

軽度の白質病変と認知機能との関連を AD 群・aMCI 群に分けて分析し、白質病変による認知機能に対する影響の診断別差異に関して検討した。その結果、軽度の白質病変と認知機能の関連には診断別差異があることが示された。

aMCI において、PVH あり群はなし群よりもカテゴリーによる単語想起課題成績が低かった。一方で AD においては、そのような関連は認められなかった。AD が進行すると側頭葉萎縮が進行することが知られている。それゆえに aMCI よりも認知機能低下の重症度が高い AD の認知機能に対しては、白質病変よりも脳萎縮の影響の方が大きくなるために、白質病変の影響がないように見えるのではないかと推察された。

また、診断と PVH はカテゴリーによる単語想起において有意な交互作用を有していたが、語頭音による単語想起課題においてはそのような関連は見られなかった。先行研究によれば、カテゴリーによる単語想起課題は側頭葉機能と関連し、語頭音による単語想起課題は前頭前野機能と関連するとされる。AD では側頭葉萎縮が進行するために、白質病変のカテゴリーによる単語想起課題成績への影響が少なくなったと推察される。今後の研究において、この知見に関するメカニズムの解明が必要である。

【結論】

白質病変と認知機能は AD 群と aMCI 群とで関連の仕方に差異を認め、白質病変と認知機能の関連については認知機能低下の重症度による差異があることが示唆された。aMCI において、軽度の PVH は言語流暢性、特に意味流暢性の障害と関連するが、AD においてはそのような関連は見られなかった。