アルツハイマー病患者における側頭葉内側萎縮と大脳白質病変の併存効果

徳地 亮¹⁾²⁾ 出口健太郎¹⁾ 山下 徹¹⁾ 阿部 康二¹⁾

要 約 目的：Medial temporal atrophy (以下 MTA) と White matter lesions (以下 WML) の併存が認知および情動機能に及ぼす影響を検討する。**方法：**アルツハイマー病 (以下 AD) 患者 193 人と健常高齢対照者 30 人を対象とした。AD 患者は頭部 MRI 画像により、MTA を Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's Disease (以下 VSRAD) で 2 未満と 2 以上、WML (Periventricular hyperintensity (以下 PVH) および Deep white matter hyperintensity) を Fazekas 分類により (−) 群と (+) 群とした。これらを組み合わせた AD 患者 4 群に対照群を含む 5 群で比較検討した。認知機能は Mini-Mental State Examination (以下 MMSE) と Frontal Assessment Battery (以下 FAB)、情動機能は Geriatric Depression Scale (以下 GDS) と Apathy scale で評価した。**結果：**MMSE と FAB は、対照群に比べ AD 患者 4 群で有意に低下していた。GDS は、VSRAD 2 以上で WML (+) 群が対照群よりも高値であった。Apathy scale は、MTA の程度によらず PVH (+) 群で対照群より高値であった。重回帰分析の結果、認知機能と情動機能検査得点には VSRAD 2 以上で WML (+) 群が最も強く関連していた。**結論：**MTA と WML の併存は、全般的認知機能と前頭葉機能をより低下させると考えられた。一方、情動機能は MTA と WML の併存が抑うつに関与し、PVH は単独でアパシーに影響することが示唆された。

Key words：アルツハイマー病、側頭葉内側面萎縮、大脳白質病変、認知機能、情動機能

(日老医誌 2014; 51: 342-349)

緒 言

海馬を含む側頭葉内側面の萎縮 (Medial temporal atrophy: 以下 MTA) は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: 以下 AD と略す) 患者において最も早く生じる病理学的変化の一つであり¹⁾、AD 診断の重要なマーカーである²⁾。MTA と AD の臨床症状における関連は、多くの報告で一致しており、MTA の進行と記憶障害を主とした認知機能障害の重症度に関連があると考えられている³⁾。

主に虚血性変化と考えられている大脳白質病変 (White matter lesions: 以下 WML) は、側脳室周囲病変 (Periventricular hyperintensity: 以下 PVH) と深部白質病変 (Deep white matter hyperintensity: 以下 DWMH) に分類され、AD 患者ではさまざまな程度の WML が認められる。WML は大脳領域間のネットワークの障害であり、認知機能や情動機能、精神症状、日常生活活動⁴⁾⁵⁾など AD の様々な症状との関連が報告され

ている。

AD の MTA および WML の関連について、先行研究では WML の出現および進行は MTA の進行と関連する⁶⁾ことや、臨床症状に対して神経細胞病変である MTA と血管性病変である WML が相乗的に作用する⁷⁾ことが述べられている。しかし MTA に WML が加わることで生じる認知機能や情動機能への影響は、これまで充分には検討されておらず明らかでない。そこで本研究は、MTA と WML の併存が認知機能および情動機能に与える影響について検討することを目的として以下のよう

対象と方法

対象：岡山大学病院と関連病院の外来および入院の AD 患者 193 人 (平均年齢 77.9 ± 6.1 歳、男性 78 人、女性 115 人) と、地域の健康診断に参加した 30 人 (平均年齢 76.0 ± 5.8 歳、男性 11 人、女性 19 人) を健常高齢対照群 (Control) とした。AD の診断は Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)⁸⁾を診断基準として用いた。

方法：神経心理学的検査として、全般的認知機能は Mini-Mental State Examination (以下 MMSE)⁹⁾、前頭

1) R. Tokuchi, K. Deguchi, T. Yamashita, K. Abe: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

2) R. Tokuchi: 岡山医療技術専門学校作業療法学科

受付日: 2013. 7. 5, 採用日: 2014. 4. 9

葉機能は Frontal Assessment Battery (以下 FAB)¹⁰⁾, 抑うつは Geriatric Depression Scale15 項目短縮版 (以下 GDS)¹¹⁾, アパシーは Apathy scale¹²⁾ の得点を検討した. 画像検査としては AD 患者全例で頭部 MRI (1.5 テスラ) を行った. MTA の程度は T1 強調画像を Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (以下 VSRAD)¹³⁾ 解析して Z スコアを算出し, 「萎縮がほとんど見られない」から「やや見られる」の範囲である Z スコア 2 未満 (VSRAD<2) と, 「かなり見られる」から「強い」の範囲である Z スコア 2 以上 (VSRAD $\geq$ 2) の 2 群に分類した. また, FLAIR では WML の重症度分類は Fazekas 分類¹⁴⁾ を使用し, 神経内科専門医が判定した.

Fazekas 分類は WML を PVH と DWMH に分け, それぞれ 4 段階に分類される. 今回は Staekenborg ら¹⁵⁾ を参考に, grade 0 と 1 を病的意義が少ない PVH (-) および DWMH (-), grade 2 と 3 を病的意義がある PVH (+) および DWMH (+) とした.

AD 患者群は, MTA と WML によりそれぞれ以下の 4 群に分類した. VSRAD<2 で PVH (または DWMH) (-) 群, VSRAD<2 で PVH (または DWMH) (+) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (または DWMH) (-) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (または DWMH) (+) 群である. これに, 健常高齢対照群を加えた 5 群を対象者の状態と定義し検討した.

統計解析には SPSS ver. 19.0J for windows を用い, 有意水準は危険率 5% 以下とした. PVH および DWMH の関連を Spearman の順位相関係数により算出した. 次に年齢, MMSE, FAB, GDS, Apathy scale について, AD 患者 4 群と対照群の年齢と得点を比較し, 統計的検定として一元配置分散分析 (post hoc test; Tukey-Kramer 法) を実施した. さらに対象者の状態 (AD 患者 4 群 + 健常高齢対照群) が各種神経心理学的検査得点に与える影響について検討するため, 対象者の状態 (5 群をダミー変数化, 健常高齢対照群を 0 とした) と年齢を独立変数, 各種神経心理学的検査得点を従属変数として重回帰分析 (強制投入法) を行った.

本研究は, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会において承認を得た (承認番号 659). 患者および家族には本研究の内容を説明し同意を得た.

結 果

Spearman の順位相関係数により PVH と DWMH で強い有意な正の相関 ($r=0.72$, $p<0.001$) を認めた. 以下, 大脳白質所見別に分けて結果を示す.

1. 側脳室周囲病変 (PVH) 所見と神経心理学的検査

表 1 に対照群と AD 患者 4 群の属性と神経心理学的検査得点を示す. 各検査の対象者数は, MMSE ($n=193$), FAB ($n=190$), GDS ($n=154$), Apathy scale ($n=89$) であった. FAB と GDS を施行した対象者ではいずれも年齢に有意差を認めた ($*p<0.05$).

PVH 所見の grade 分類と各種神経心理学的検査の平均得点は 5 群間で有意差を認めた ($***p<0.001$, $*p<0.05$) (表 1). 多重比較の結果, MMSE (図 1A) において AD ではすべての群が対照群の得点より有意に低値であった ($***p<0.001$). AD 4 群間においては, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群の得点は VSRAD<2 で PVH (-) 群より有意に低かった ($*p<0.05$). FAB (図 2A) でも, AD のすべての群が対照群より有意に低値であった ($***p<0.001$, $**p<0.01$, $*p<0.05$). また, AD 4 群間においては VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群の得点は VSRAD<2 で PVH (-) 群より有意に低かった ($*p<0.05$). GDS (図 3A) では, 対照群より VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群の得点が有意に高かった ($*p<0.05$). Apathy scale (図 4A) では, 対照群より VSRAD<2 で PVH (+) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群のいずれも有意に高値であった ($*p<0.05$).

表 3 に重回帰分析の結果を示す. MMSE では投入したすべての変数で有意な関連を認めた ($***p<0.001$, $**p<0.01$, $*p<0.05$). FAB では年齢, VSRAD<2 で PVH (-) 群, VSRAD<2 で PVH (+) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (-) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群が有意に関連していた ($***p<0.001$, $**p<0.01$). GDS と Apathy scale では, ともに VSRAD<2 で PVH (+) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (-) 群, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群が有意な関連を認めた ($**p<0.01$, $*p<0.05$). これらの解析で VIF 値を確認した結果, いずれの独立変数も 2 点台と低値であり多重共線性の可能性は低いと考えられた.

2. 深部白質病変 (DWMH) 所見と神経心理学的検査

表 2 に対照群と AD 患者 4 群の属性と神経心理学的検査得点を示す. 対象者数は PVH 所見と同様であり, MMSE ($n=193$), FAB ($n=190$), GDS ($n=154$), Apathy scale ($n=89$) であった. FAB と GDS を施行した対象者ではいずれも年齢に有意差を認めた ($*p<0.05$).

DWMH 所見の grade 分類と各検査の平均得点は 5 群間で有意差を認めた ($***p<0.001$, $*p<0.05$) (表 2). 多重比較の結果, MMSE (図 1B) において AD ではすべての群が対照群の得点より有意に低かった ($***p<0.001$, $**p<0.01$). FAB (図 2B) でも, AD のすべて

表1 対照群 (Control) と AD 患者 4 群の属性と各種神経心理学的検査得点 (MTA 別 PVH 別)

		Control	VSRAD<2		2≤VSRAD		p value
			PVH (－)	PVH (＋)	PVH (－)	PVH (＋)	
MMSE	人数	30	46	49	42	56	n.s.
	年齢 (Mean ± SD)	76.0 ± 5.8	76.1 ± 6.4	79.1 ± 6.1	77.3 ± 6.2	78.8 ± 5.6	
	性別 (男/女)	11/19	16/30	21/28	16/26	25/31	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		13/33/0/0	0/0/29/20	7/35/0/0	0/0/26/30	
	得点 (Mean ± SD)	26.8 ± 3.3	22.4 ± 4.8	21.3 ± 5.6	20.8 ± 6.1	19.0 ± 6.3	
FAB	人数	30	45	49	41	55	*
	年齢 (Mean ± SD)	76.0 ± 5.8	75.8 ± 6.2	79.1 ± 6.0	77.1 ± 6.1	78.9 ± 5.6	
	性別 (男/女)	11/19	16/29	21/28	16/25	25/30	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		13/32/0/0	0/0/29/20	7/34/0/0	0/0/25/30	
	得点 (Mean ± SD)	14.9 ± 1.9	13.2 ± 3.3	12.0 ± 4.1	11.7 ± 4.4	10.8 ± 5.0	
GDS	人数	30	35	46	30	43	*
	年齢 (Mean ± SD)	76.0 ± 5.8	76.5 ± 6.3	79.1 ± 6.1	77.0 ± 6.3	79.5 ± 4.9	
	性別 (男/女)	11/19	15/20	18/28	13/17	17/26	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		12/23/0/0	0/0/26/20	5/25/0/0	0/0/11/11	
	得点 (Mean ± SD)	2.0 ± 3.2	3.6 ± 3.4	4.2 ± 3.9	4.1 ± 4.2	4.6 ± 3.7	
Apathy scale	人数	32	24	25	18	22	n.s.
	年齢 (Mean ± SD)	77.3 ± 6.5	75.9 ± 6.9	78.2 ± 6.9	75.2 ± 7.1	78.6 ± 5.7	
	性別 (男/女)	12/20	12/12	10/15	9/9	11/11	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		6/18/0/0	0/0/15/10	2/16/0/0	0/0/11/11	
	得点 (Mean ± SD)	10.0 ± 6.1	13.3 ± 9.9	16.2 ± 8.3	15.5 ± 8.6	16.8 ± 7.9	

*p<0.05, ***p<0.001

表2 対照群 (Control) と AD 患者 4 群の属性と各種神経心理学的検査得点 (MTA 別 DWMH 別)

		Control	VSRAD<2		2≤VSRAD		p value
			DWMH (－)	DWMH (＋)	DWMH (－)	DWMH (＋)	
MMSE	人数	30	37	58	29	69	n.s.
	年齢 (Mean ± SD)	76.0 ± 5.8	77.0 ± 6.4	78.1 ± 6.4	75.9 ± 6.4	79.1 ± 5.4	
	性別 (男/女)	11/19	11/26	26/32	14/15	27/42	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		9/28/0/0	0/0/28/30	9/20/0/0	0/0/37/32	
	得点 (Mean ± SD)	26.8 ± 3.3	22.0 ± 5.3	21.7 ± 5.2	21.5 ± 6.3	19.1 ± 6.1	
FAB	人数	30	36	58	28	68	*
	年齢 (Mean ± SD)	76.0 ± 5.8	76.7 ± 6.1	78.1 ± 6.4	75.5 ± 6.2	79.2 ± 5.4	
	性別 (男/女)	11/19	11/25	26/32	14/14	27/41	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		8/28/0/0	0/0/28/30	9/19/0/0	0/0/36/32	
	得点 (Mean ± SD)	14.9 ± 1.9	12.8 ± 3.6	12.5 ± 3.9	11.6 ± 4.3	10.9 ± 4.9	
GDS	人数	30	28	53	21	52	*
	年齢 (Mean ± SD)	76.0 ± 5.8	77.2 ± 6.2	78.4 ± 6.4	75.7 ± 6.4	79.6 ± 4.9	
	性別 (男/女)	11/19	10/18	23/30	11/10	19/33	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		7/21/0/0	0/0/25/28	8/13/0/0	0/0/25/27	
	得点 (Mean ± SD)	2.0 ± 3.2	3.5 ± 2.9	4.2 ± 4.1	4.1 ± 4.1	4.4 ± 3.9	
Apathy scale	人数	32	18	31	14	26	n.s.
	年齢 (Mean ± SD)	77.3 ± 6.5	76.3 ± 6.8	77.5 ± 7.1	73.4 ± 6.2	79.1 ± 5.9	
	性別 (男/女)	12/20	9/9	13/18	8/6	12/14	
	Fazekas 分類 (Stage 0/1/2/3)		3/15/0/0	0/0/15/16	6/8/0/0	0/0/15/11	
	得点 (Mean ± SD)	10.0 ± 6.1	13.5 ± 10.3	15.5 ± 8.4	14.1 ± 8.9	17.4 ± 7.6	

*p<0.05, ***p<0.001

図1 MMSE 平均得点の比較

A は PVH, B は DWMH を示す。AD ではすべての群が健常高齢対照群 (NC) より有意に低値であった (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$)。AD4 群間においては VSRAD ≥ 2 で PVH (+) 群の得点は VSRAD < 2 で PVH (-) 群より有意に低かった (A, * $p < 0.05$)。DWMH は AD 4 群間での有意差はない。

図2 FAB 平均得点の比較

A は PVH, B は DWMH を示す。AD ではすべての群が健常高齢対照群 (NC) より有意に低値であった (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)。AD4 群間において VSRAD ≥ 2 で PVH (+) 群の得点は VSRAD < 2 で PVH (-) 群より有意に低かった (A, * $p < 0.05$)。DWMH は AD 4 群間での有意差はない。

の群が対照群より有意に低値であった (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)。GDS(図 3B)では、対照群より VSRAD ≥ 2 で DWMH (+) 群の得点が有意に高かった (* $p < 0.05$)。Apathy scale (図 4B)では、対照群より VSRAD ≥ 2 で DWMH (+) 群が有意に高値であった (* $p < 0.05$)。

表 4 に重回帰分析の結果を示す。MMSE と FAB では投入したすべての変数で有意な関連を認めた (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)。GDSでは VSRAD < 2 で DWMH (+) 群, VSRAD ≥ 2 で DWMH (-) 群, VSRAD ≥ 2 で DWMH (+) 群が有意に関連していた (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)。Apathy scale では VSRAD < 2 で DWMH (+) 群, VSRAD ≥ 2 で DWMH (+) 群の

み有意な関連を認めた (** $p < 0.01$)。これらの解析で VIF 値を確認した結果、いずれの独立変数も 2 点台と低値であり多重共線性の可能性は低いと考えられた。

考 察

本研究の主要な結論は、MTA に WML が併存すると、認知機能および情動機能がより低下することである。一般に AD では MTA の進行と認知機能障害の重症度は相関する³⁾ことから、進行度が認知機能に影響を与えることが予測される。そこで今回我々は、WML の認知機能への影響を検討するために、AD 患者を MTA の程度により 2 群 (VSRAD < 2 , ≥ 2) に分けた。

図3 GDS 平均得点の比較

A は PVH, B は DWMH を示す. 健常高齢対照群 (NC) より VSRAD ≥ 2 で PVH (DWMH) (+) 群の得点が有意に高かった (A, B, $*p < 0.05$).

図4 Apathy scale 平均得点の比較

A は PVH, B は DWMH を示す. 健常高齢対照群 (NC) より VSRAD ≥ 2 で PVH (DWMH) (+) 群が有意に高値であった (A, B, $*p < 0.05$). VSRAD < 2 で PVH (+) 群も健常対照群 (NC) より有意に高値であった ($*p < 0.05$).

全般性認知機能検査の MMSE と前頭葉機能検査である FAB では, VSRAD < 2 群, ≥ 2 群の両群において, WML (-) よりも WML (+) の得点が低下する傾向を認めた. さらに重回帰分析では, すべての認知機能検査と情動機能検査において, MTA の程度によらず WML (+) 群が強い関連を示し, 最も強い関連を認めたのは VSRAD ≥ 2 で WML (+) 群であった (表 3, 4). これらの結果は, WML は MTA の程度によらず認知機能低下に寄与する可能性を示唆しており, MTA に WML が併存することで認知機能あるいは情動機能はより低下すると考えられる. このような WML の影響を山崎¹⁶⁾は, AD 患者を WML の重症度により分類し, SPECT の脳血流画像を比較した結果, 病変が高度になるにつれ前部帯状回から前頭葉内下面と側頭葉下面に血流低下域が拡大する傾向を認め, 血管性の要因が AD の病態を修飾している可能性がある」と報告している.

大脳白質は認知機能を営む大脳皮質のネットワークとして存在しており, 側頭葉・頭頂葉・後頭葉で得られた情報は脳白質を介して前頭葉に送られる. そのため

WML でも認知機能が損なわれることになる¹⁷⁾. また, Nun study¹⁸⁾では AD 患者を死後剖検し大脳基底核, 視床, あるいは大脳白質にラクナ梗塞のある患者ではない患者に比べ認知機能検査得点が有意に低下していたと報告している. これらの報告は, WML の存在が認知機能を低下傾向に導くことを示唆している. 一方, Schmidt ら¹⁹⁾は健常高齢者 150 名を対象にした調査で, 神経心理学的検査得点に与える影響はわずかであると報告している. また, 寺井²⁰⁾は AD 患者を対象に MMSE 得点で 4 群に分類した結果, Fazekas 分類に基づく grade 2 レベルの大脳白質所見までは認知機能に明らかな影響を及ぼさないと推測している. 今回の結果からも WML による認知機能や情動機能への影響が伺える (図 1~4). しかし, WML (-) 群と (+) 群の群間に有意差を認めていないことから, WML の出現自体が神経心理学的検査得点に与える影響は小さく, 先行研究と同様に WML の影響はわずかであると考えられる.

WML は脳室周囲と連続する PVH と脳室周囲と連続性のない DWMH に分類される. 一部の研究では WML

表3 神経心理学的検査得点に関連する要因の重回帰分析 (MTA + PVH)

Dependent variables	Independent variables	β	t	p value	VIF
MMSE	Age	-0.13	-2.11	*	1.05
	VSRAD <2, PVH (-)	-0.31	-3.49	**	2.01
	VSRAD <2, PVH (+)	-0.36	-4.04	***	2.10
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (-)	-0.38	-4.46	***	1.95
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (+)	-0.55	-6.02	***	2.18
FAB	Age	-0.19	-2.97	**	1.05
	VSRAD <2, PVH (+)	-0.24	-2.65	**	2.09
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (-)	-0.29	-3.27	**	1.93
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (+)	-0.39	-4.17	***	2.16
GDS	VSRAD <2, PVH (+)	0.27	2.64	**	1.95
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (-)	0.21	2.20	*	1.67
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (+)	0.30	2.96	**	1.93
Apathy scale	VSRAD <2, PVH (+)	0.30	2.83	**	1.42
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (-)	0.25	2.45	*	1.34
	VSRAD $\geq$ 2, PVH (+)	0.31	2.95	**	1.39

 β : standard partial regression coefficient

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

VIF : variance inflation factor

表4 神経心理学的検査得点に関連する要因の重回帰分析 (MTA + DWMH)

Dependent variables	Independent variables	β	t	p value	VIF
MMSE	Age	-0.13	-2.06	*	1.04
	VSRAD <2, DWMH (-)	-0.30	-3.54	***	1.86
	VSRAD <2, DWMH (+)	-0.36	-3.96	***	2.19
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (-)	-0.31	-3.80	***	1.71
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (+)	-0.58	-6.10	***	2.33
FAB	Age	-0.21	-3.16	**	1.05
	VSRAD <2, DWMH (-)	-0.18	-2.03	*	1.84
	VSRAD <2, DWMH (+)	-0.23	-2.44	*	2.18
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (-)	-0.27	-3.25	**	1.69
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (+)	-0.39	-3.99	***	2.32
GDS	VSRAD <2, DWMH (+)	0.28	2.68	**	2.01
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (-)	0.18	2.04	*	1.51
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (+)	0.30	2.92	**	2.04
Apathy scale	VSRAD <2, DWMH (+)	0.30	2.72	**	1.47
	VSRAD $\geq$ 2, DWMH (+)	0.31	3.34	**	1.44

 β : standard partial regression coefficient

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

VIF : variance inflation factor

をPVHとDWMHに分類し、それぞれが認知機能や情動機能に与える影響について報告しているが、結果は様々であり明確なものはない⁷⁾²¹⁾。今回の検討結果においては、Apathy scaleを除いた検査にて、ほぼ同様の結果を認めており、PVHとDWMHの認知機能や情動機能に対する影響は類似していることが示唆された(図1~3)。一方、Apathy scaleではMTAの程度にかかわらず、PVH(+)群が対照群よりも有意に高値であった(図4)。これは、PVHがアパシーに関連する可能性

を示唆している。認知機能障害のないPVHを有する健常者では、前頭葉を中心に脳血流量が有意に低下することや²²⁾、前頭葉内側面とアパシーに強い関連が報告されており²³⁾、PVHが単独でアパシーに影響する可能性を示すものと考えられる。

今回の結果からWMLはMTAで生じる症状を修飾する可能性が示唆された。そのため、今後AD患者においてはWMLへの対応が必要である。WMLの最大の危険因子は高血圧であり、積極的な血圧管理が重要と考

えられる²⁴⁾。また Fukuda ら²⁵⁾は、高血圧未治療群は治療群に比べPVHが有意に広範囲に存在していることを報告し、早期からの血圧管理の重要性を示唆している。

最後に、今回検討の5群におけるFAB, GDSの平均年齢は3~4歳程度異なり有意差を認めていることから、年齢が得点に影響した可能性も完全には否定できない。そこで我々は重回帰分析を行ったが、その結果、年齢はMMSEとFABにおいて有意な関連があり、認知機能検査に対する年齢の影響が示された。MMSEとFABにおける年齢の影響について、過去の報告では「効果あり」²⁶⁾²⁷⁾、「なし」²⁸⁾²⁹⁾のどちらの結果も存在し、その影響は今のところ明らかでない。一方でGDSについては過去の健常高齢者を対象とした報告でも年齢の影響はない³⁰⁾とされており、今回の結果も同様であった。したがって本研究の結果からは、認知機能検査の解釈には年齢を考慮する必要があると考えられる。だが、その影響はMTAやWMLなどの画像所見に比べ小さいものであり、年齢差が得点に与える影響はわずかであると考えられる。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
- 2) Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al: Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 441-447.
- 3) Yavuz BB, Arioqul S, Cankurtaran M, Oguz KK, Halil M, Dagli N, et al: Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 767-777.
- 4) Starkstein SE, Mizrahi R, Capizzano AA, Acion L, Brockman S, Power BD: Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 259-265.
- 5) Kee Hyung Park, Lee JY, Na DL, Kim SY, Cheong HK, Moon SY, et al: Different associations of periventricular and deep white matter lesions with cognition, neuropsychiatric symptoms, and daily activities in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011; 24: 84-90.
- 6) de Leeuw FE, Korf E, Barkhof F, Scheltens P: White matter lesions are associated with progression of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer disease. *Stroke* 2006; 37: 2248-2252.
- 7) van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, Admiraal-Behloul F, Spilt A, Bollen EL, et al: Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD. *Neurology* 2004; 62: 1862-1864.
- 8) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994.
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.
- 10) Dubois D, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-1626.
- 11) Yesavage JA: Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 709-711.
- 12) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG: Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993; 24: 1625-1630.
- 13) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382: 269-274.
- 14) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 1987; 8: 421-426.
- 15) Staekenborg SS, Gillissen F, Romkes R, Pijnenburg YA, Barkhof F, Scheltens P, et al: Behavioural and psychological symptoms are not related to white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 387-392.
- 16) 山崎貴史：アルツハイマー病における血管性危険因子と画像所見の横断的検討。 *脳卒中* 2008; 30: 660-667.
- 17) 岩本俊彦, 羽生春夫, 桜井博文：認知症の早期治療の意義。 *治療* 2007; 89: 2987-2993.
- 18) Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA* 1997; 277: 813-817.
- 19) Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, et al: Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology* 1993; 43: 2490-2494.
- 20) 寺井 敏：脳萎縮と大脳白質病変の認知機能に及ぼす影響—高齢者における画像診断的な検討—。 *日老医誌* 2004; 41: 521-527.
- 21) 本間絢子, 山口 登, 中村悦子, 富永桂一郎, 宇田川至, 野口美和ほか：認知機能と海馬体積および大脳皮質下病変との関係—アルツハイマー型認知症と非認知症における解析—。 *老年精神医学雑誌* 2009; 20: 1277-1286.
- 22) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, Itoh M, Matsuzawa T, Ono S, et al: Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1990; 28: 378-383.
- 23) Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, Steiner CA, Dutton RA, Hayashi KM, et al: Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 91-97.
- 24) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライ

- ン 2009, 協和企画, 東京, 2009.
- 25) Fukuda H, Kitani M: Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995; 26: 1593-1597.
 - 26) Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269: 2386-2391.
 - 27) 寺田達弘, 小尾智一, 杉浦 明, 山崎公也, 溝口功一: Frontal Assessment Battery (FAB) の年齢による効果. *神経心理学* 2009; 25: 51-56.
 - 28) 原田浩美, 能登谷晶子, 中西雅夫, 藤原奈佳子, 井上克己: 健常高齢者における神経心理学検査の測定値・年齢・教育年数の影響一. *高次脳機能研究* 2006; 26: 16-24.
 - 29) Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al: Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 278-280.
 - 30) 牧 徳彦, 池田 学, 鈴石和彦, 根布昭彦, 福原竜治, 繁信和恵ほか: Geriatric Depression Scale (GDS) の健常高齢者における人口統計学的因子の効果の検討. *老年精神医学雑誌* 2001; 12: 795-799.

Impact of combined medial temporal atrophy and white matter lesions on the cognitive and emotional functions in Alzheimer's disease patients

Ryou Tokuchi¹⁾²⁾, Kentaro Deguchi¹⁾, Toru Yamashita¹⁾ and Koji Abe¹⁾

Abstract

Aim: The purpose of this study was to determine the relationship between the combined presence of medial temporal atrophy (MTA) and white matter lesions (WMLs: periventricular hyperintensity (PVH) and deep white matter hyperintensity) and the cognitive/emotional function in Alzheimer's disease (AD) patients.

Methods: The subjects included 193 patients with AD and 30 normal elderly controls. On MRI, MTA was rated using the Voxel-based specific regional analysis system for AD (VSRAD). WMLs was also estimated using the Fazekas scale. The MRI measurements were classified as follows: MTA = VSRAD < 2 or ≥ 2; WML absent (-) 0/1 or present (+) 2/3. A total of five groups were assessed, including four groups with AD and a control group. The cognitive and emotional functions were evaluated with neuropsychological tests (Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Geriatric Depression Scale (GDS) and Apathy scale).

Results: Four AD groups showed significant declines in the both the MMSE and FAB scores compared to that observed in the control group (**p < 0.001, *p < 0.01, *p < 0.05). Among these four AD groups, the MMSE and FAB scores of in the VSRAD < 2 and WML (-) groups significantly declined to VSRAD ≥ 2 and WML (+), respectively group (*p < 0.05). VSRAD ≥ 2 and WML (+) groups showed demonstrated significantly higher scores than the control group on the GDS (*p < 0.05), and the PVH (+) group exhibited significantly higher scores than the control group on the apathy scale (*p < 0.05). Multiple regression analysis identified a VSRAD score of ≥ 2 and the presence of WMLs to be most significantly associated with the cognitive and emotional functions.

Conclusions: Combined presence of MTA and WML is associated with lower MMSE and FAB scores. Furthermore, depression is also associated with MTA and WML, while PVH independently affects the degree of apathy.

Key words: *Alzheimer's disease, Medial temporal atrophy, White matter lesion, Cognitive function, Emotional function* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2014; 51: 342-349)

1) Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

2) Department of Occupational Therapy, Okayama Institute for the Medical and Technical Science