

DIMENSION（脳機能活性度測定法）による MCI の判定

武者利光¹、高尾武雄²

¹株式会社脳機能研究所、²倉敷平成病院

Discrimination of MCI by Means of DIMENSION

Toshimitsu Musha and Takeo Takao

Brain Functions Laboratory, Inc. and Kurashiki-Heisei Hospital

Key Words: MCI, DIMENSION, EEG, Fluctuations

1. はじめに

年を追うごとに認知症患者数は増加し、医療費と介護負担の増加が社会的な関心事になってきている。認知症、特にアルツハイマー病（AD）は初期に発見して、適切な脳リハビリまたは脳トレーニングを行えば、その進行を抑制できる可能性のあることがわかってきた。発症を遅らせることができれば、それだけ認知症患者人口を減らすことができるし、最後まで発症を遅延させれば結局発症しないで生を全うすることになる。とくに「正常とは言いがたく、また認知症には至っていないが、脳機能が徐々に低下している」状態を MCI (Mild Cognitive Impairment) と言い、この状態で適切な治療を行えば、発症の予防が容易になるので、MCI をいかにして発見するかに関心が集まっている。

MCI の判定は海馬の体積減少を MRI で検出したり、脳内での β アミロイドのような異常蛋白質の沈着を放射性物質をマーカーとして PET や SPECT などの脳画像装置で検出するなどの方法によって行われている。MCI の検出によって認知症、特にアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease; AD) の発症を有効に抑制して認知症人口を減らすためには、この検査を高齢者の全員に対して定期的に行うことができるものでなければならない。現行の検出法ではこの意味でスクリーニングに用いるには問題が多い。このためには、次に条件を満足する検査法の開発が待たれている。

- イ) 高額な画像装置を利用すれば検査費用も高額になるので、装置が安価であること。
- ロ) 早期に脳内の神経細胞機能低下を検出するには、その感度が高いこと。

- ハ) 正常者に対する定期健診としては、放射線被曝のないこと。また繰り返して検査することで、検出感度と信頼性を向上するので、この意味でも放射線被曝のないことが望ましい。
- ニ) 誤診を防ぐために、検査の信頼度が高いこと。
- ホ) 全国規模で検診を実施するには、装置の操作に高度な専門技術を必要としないこと。

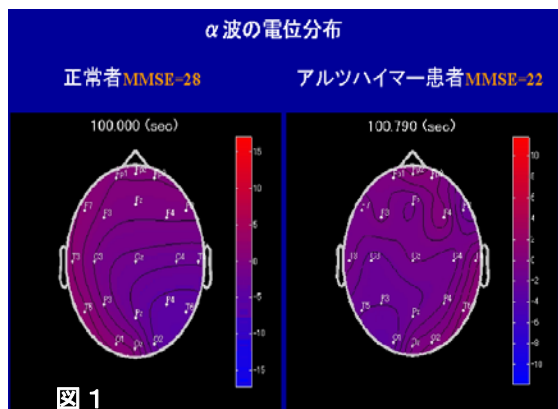
これらの条件を満足する検査法「脳機能活性度計測法 DIMENSION (Diagnosis Method of Neuronal Dysfunction)」が脳機能研究所で開発された。この方法は 2000 年以來倉敷平成病院で臨床的に応用されており、すでに 1200 名以上の患者に対して 6000 例以上の実施例が蓄積されている。その結果から、この方法と MMSE (Mini Mental State Examination) との併用で MCI の検出に適用可能性が見えてきたので、その経緯を報告する。

2. DIMENSION とはどのような技術か

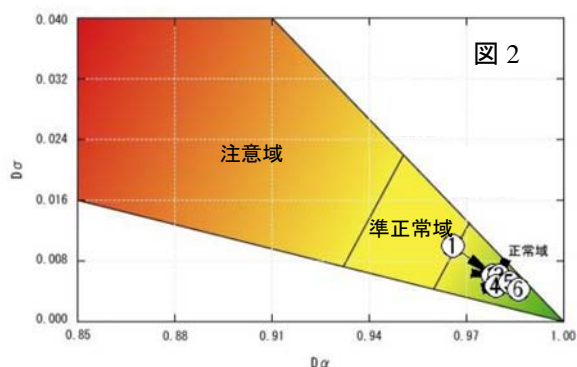
活動していない状態での神経内部の電位は外部に比べて 60~90mV 程度低い (分極している)。各神経細胞は他の数千個の神経細胞と電気的に連結しているので、他の神経細胞からの電気刺激により、イオン電流が内部に流れ込んで分極が消失 (脱分極) するとき、細胞外にループ状の電流が流れる (このときの電流源の双極子モーメントは 10^{-12} Am の程度)。大脳皮質の表面層 (灰白質) にある神経細胞がほぼ同期して脱分極すると、合流した脱分極電流は、脳を包んでいる脳脊髄液・頭蓋骨を貫通して頭皮に至り、頭皮上に電位分布

を発生する。この電位分布は脳内の神経細胞活動についての情報を豊富に含んでいるので、適切な解析法によって、この電位分布から脳活動についての情報を解読することができる。

脳皮質の表面層にある神経細胞の活動が場所的に一様であると、それによって発生した頭皮上



電位は、図 1 (左) に示した等電位線からわかる様に、1 点を囲むならかな電位分布になり、脳内に仮想した 1 個の電流双極子のつくる電位によってよく近似することができる。この近似度を「双極子度」というが、この場合に双極子度は 1 に近くなる。ところが、神経細胞の活動が部分的に低下すると、図 1 (右) に見るように、頭皮上電位分布が歪み、等電位線ループがいくつかに分離するので、双極子度が減少する¹⁾。このことを利用して脳機能の低下度を数値化したのが DIMENSION である。ただし自発脳波そのままではこの技術は利用できないので、狭い周波数帯域内にパワーが集中している α 波を用いた。図 1 は 3 Hz 幅の α 波について記録した電位分布であ



る。文献 (1) 行った計算機シミュレーション結果から予想した状態と類似している。

神経細胞機能が低下すると、電位分布の双極子度は低下するが、脱分極電流は正常値に近くなったり、低下したりするので、双極子度もそれについて変動する。そこで双極子度の平均値を D_α とし、その標準偏差を D_σ とする。国立精神神経セ

ンター武蔵病院で約 60 名の AD 患者と 60 名の正常者について調べたところ、AD が進行して脳機能が低下するにつれて D_α が減少し D_σ が増加することがわかった^{2) 3)}。 D_α を横軸にとり D_σ を縦軸にとると図 2 に示す扇状領域内にデータが分布した。この領域をさらに正常域、準正常域および注意域に区分した (このグラフを「脳機能活性度グラフ」と名づけた)。正常域は AD 患者の 10% が含まれる (つまり false negative が 10%)、注意域は正常者の 10% が含まれる (つまり false positive が 10%) 領域である。準正常域は正常と AD が混ざっている領域で、数ヶ月隔ててから再度測定を行い、その間に状態が劣化していなければ正常と判断できる。このように、時間情報を取り入れると、診断の精度は向上する。

3. 脳波測定

脳波測定は、国際的に定められた頭皮上の 21 点で記録する。基準電極は右耳朶につける (基準電極の取り方の影響を避けるために、解析計算に当たっては、記録した電位の平均値を新たな基準電位とする)。個々の脳波測定用の皿電極にペーストをつけて、それを手で頭皮上の指定位置に取り付けると、電極の装着に 20~30 分かかる。ペーストは電極を頭皮に一時的に接着する役割と、頭皮との電気的な接触抵抗値を小さく保つ役割を持っている。

脳波記録は安静閉眼状態で 5 分間行う。このデータをインターネット経由で脳研の解析センターへ送ると、数分で図 2 の脳機能活性度グラフがダウンロードされる。脳波データのサンプリングは 200Hz で行うので、1 回の脳波データ量は 2.5 MB 程度である。測定が終わってから電極を取り除くと、頭皮および毛髪上にペーストが残るので、



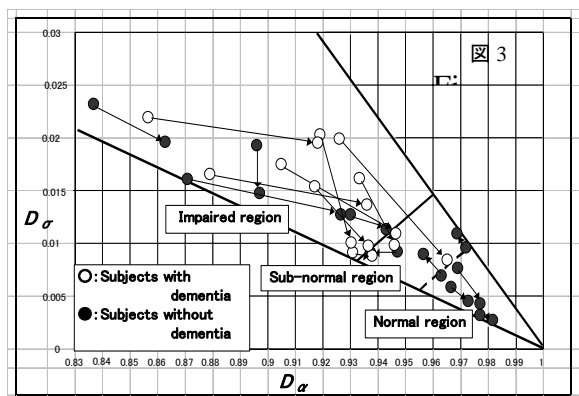
われわれは電極装着時間の短縮とペーストによる頭皮と毛髪への汚染を避けるために、上の写真に示したような特殊な電極付きのヘルメットを開発した。電極の先端は綿球で、これに生理的食塩水をしみこませるだけでよい。頭皮の状態がよいときには、装着後 2 分程度で記録開始ができる。

ヘルメットにはこの写真に見られるような開口部を設けてあるので、電極と頭皮との接触状態を目で見ると同時に、綿棒で毛髪を移動して接触状態を調節することができる。

同一被験者で日を隔てて何回か測定を繰り返すと、その結果は図2のように時系列的に表示されるので、治療による脳機能変化を追跡するのに便利である。

4. 脳リハビリの効果測定

脳機能低下を早期発見した後に行うのは脳リハビリである。いろいろなリハビリが工夫されているが、1回のリハビリによる脳機能の活性化がDIMENSIONで観測された。臨床美術という脳リハビリを2時間行ったときの脳機能の変化を図3に示す⁴⁾。2時間という短時間で脳機能の著しい活性化が行われるが、その後の1週間の在宅期間に再び機能低下が起こる。定期的にこのリハビリを受けると、このような前進後退を繰り返しながら半年くらいで定常的に準正常域または正常域に留まるようになる。



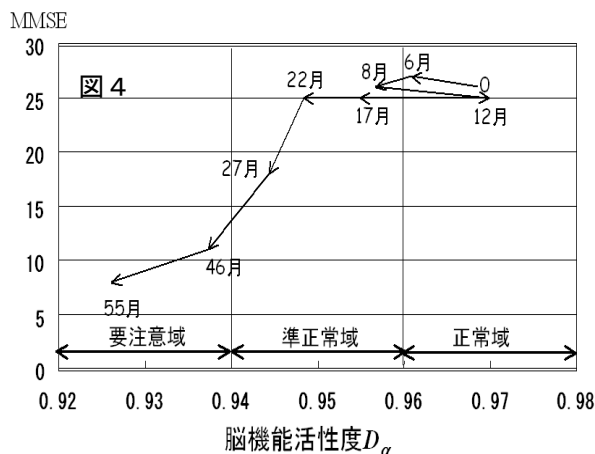
臨床美術のようなリハビリを毎日受けることは現実的ではないので、脳機能活性化の効果が経験的に知られている、産総研の柴田らが開発したペットロボット「パロ」によるロボット遊びを臨床美術によるリハビリの間で毎日行ったところ次の臨床芸術を実施するまでの空白期間の脳機能低下を抑制できることがDIMENSION測定によって証明された^{5), 6)}。なお、精神的な疲労によっても一時的に脳機能が低下するのがDIMENSIONによって観測されている。たとえば麻雀の前後で、脳機能が活性化すると、疲労によって低下する人がある。一時的な精神的な疲労は、時間がたてば回復するが、認知症の場合には脳の機能低下は慢性的で、脳リハビリによって一時的に機能回復がみられるが、時間がたてば再び機能低下状態に戻る。脳リハビリは繰り返すことによって慢性的な活性化状態が得られるようにな

るのである。また脳リハビリは被験者との相性があるので、それぞれの被験者にどのリハビリが最も有効であるかをDIMENSION解析を用いて選択することができる。

4. MCIの判定

MMSEは問診による認知機能検査法で30点満点である。25~30点は正常、21~24点は軽度認知障害の疑いがあり、20点以下は認知症などの認知障害がある可能性が高いとみなされている。

83歳の女性が、物忘れがひどくなり、また昔話をしつこくするようになったということで、倉敷平成病院を訪れた。それからの55ヶ月にわたってMMSEとDIMENSIONの結果を記録した結果を図4に示した。初めて病院を訪れた時点では神



経学的所見はなく、MRI検査により軽度の海馬萎縮のあることが疑われた。皮質レベルの萎縮はなかった。また彼女は要介護1であった。MMSEは26点(見当識4/5、物品再生0点)、 D_α は0.97で、これらのマーカーはいずれも正常域にあり他に明らかな認知障害は認められなかった。半年後に再び来院したときは、MMSEは27点で D_α は0.962で両者とも正常域であった。さらに2ヵ月経過後の測定では、MMSEは26点で正常であり、 D_α も準正常域であったが初回から脳機能は徐々に低下していることを示していた。そこでアリセプトの投与を開始した。その時点から4ヵ月後の12ヶ月目にはMMSEは25点であるが、 D_α は著しく改善して正常域になった。この機能改善はアリセプトによるものと思われる。しかし、図に見るように17ヵ月後(アリセプト投与後9ヶ月)には、MMSEスコアは25点と変わらなかったものの、 D_α は再び低下してアリセプト投与開始時と等しくなった。つまりアリセプトの効果は9ヶ月で失われた。22ヶ月以後は、MMSEおよび D_α は単調に減少を続けた⁷⁾。この被験者は初来院時にはすでに脳機能の低下が徐々に進行はしていて、物忘れが異常ではあるが日常生活は自分で行っており、認知症が始まっているという診断

ではなかった。しかし、その後も脳機能低下は徐々に進行していたと思われ、結局認知症になってしまった。

5. 結論

以上の経過から判断して、この患者は初めて病院を訪れたときにはすでに脳機能の低下が徐々に進行していたが、来院時から 22 ヶ月間は MMSE 検査では正常という結果しか得られなかった。しかし DIMENSION による検査では脳機能の低下が進んでいた。MMSE スコアから見ると正常ではあるが、脳機能の変化に敏感に対応する DIMENSION 解析結果からすると、脳機能は徐々に低下していた。アリセプトによって一旦は脳機能は回復したかに見えたが、脳機能はアリセプトの有効期限といわれている 9 ヶ月を過ぎると再び徐々に低下を続けており、認知症に移行した。

この結果から、われわれは MMSE スコアと DIMENSION の D_a との同時計測を数ヶ月間行い（測定は数ヶ月隔てて 2 回行うだけでもよい）、MMSE スコアは正常状態を示している一方で、DIMENSION スコアである D_a が単調に減少している場合には MCI であるとの判定ができると言えよう。今回述べたのはわれわれが 1200 名の患者についての長期観察結果の一例であるが、アリセプト服用と強力な脳リハビリによって、MCI と見られる状態から長期にわたり DIMENSION の準正常または正常域に留まっている例は多数存在する。

結論としては、低価格で脳機能低下を高感度でモニターできる DIMENSION によって、MCI のスクリーニングが簡易にできることを示した。

参考文献

- ¹ J. Hara, T. Musha and W. R. Shankle, Approximating dipoles from human EEG activity: the effect of dipole source configuration on dipolarity using single dipole models, IEEE Trans. Biomed. Eng., 46, 2, 125-129, 1999.
- ² T. Musha, T. Asada, F. Yamashita, T. Kinoshita, H. Matsuda, M. Uno, Z. Chen and W. R. Shankle, "A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease," Clinical Neurophysiology, 113 (2002) 1052-1058.
- ³ 武者利光「見て診て学ぶ痴呆の画像診断」松田博史、朝田隆・編（永井書店）2004
- ⁴ S. Kimura, T. Musha, K. Kaneko, K. Nishida, K. Sekine, M. Oh and T. Ohshiro, Sensitive Estimation of the Effectiveness of Clinical Art on Demented Patients by Means of DIMENSION, The 6th Intl Conf. on AD/PD, Seville, Spain, 2003.

⁵ T. Musha, S. Kimura, M. Shibata, and K. Wada, Monitoring the Effect of Robot Therapy for AD Patients, The 5th International Conference on Gerontechnology, Nagoya, 2005.

⁶ K. Wada, T. Shibata, T. Musha and S. Kimura, Robot Therapy for Elders Affected by Dementia, (submitted to IEEE EMB)

⁷ 清水めぐみ、藤本憲正、高尾武男、武者利光「倉敷平成病院における認知症の早期診断～DIMENSIONの効用～」第 8 回日本早期痴呆学会大会（釧路、2006 年）