
Vascular Cognitive Impairment における前頭葉機能障害

Frontal Lobe Dysfunction in Vascular Cognitive Impairment

九州大学病院精神科神経科

古賀 寛*

はじめに

認知症はその原因説明や予防、早期発見・早期治療が重要となっているが、それらに関してはまだ不明の点が多い。記憶障害は認められているが他の日常生活能力は保持され、認知症でない状態をMild Cognitive Impairment (MCI) などと呼び、それらに関する研究が進められているが¹⁾、これは多くはアルツハイマー病の発症前をとらえていると考えられている。一方Vascular Dementia (VD) においても早期に診断・対応できればその予後は随分と違ったものになると考えられる。大梗塞によってVDになる場合は別として、多発性のラクナ梗塞や白質病変によって生じるVDに対する早期介入の効果はアルツハイマー病の場合よりも大きいと考えられ、VDの発症前、あるいはVascular Cognitive Impairmentの状態を発見することは重要と考えられる。

一方で我々が行っている認知症のない地域在住高齢者を対象とした頭部MRI健診においては無症候性脳梗塞と白質病変が高頻度に認められる異常所見であった。従って頭部MRI健診ではVDの超早期、あるいはVascular Cognitive Impairmentの状態を鋭敏に検出できる可能性があると考えられるため、この点に関して今回検討を行った。

1. 対象と方法

1997年6月～2001年10月の肥前脊振脳MRI健診受診者中60歳以上の者の中から、頭蓋内病変や症候性脳血管障害の既往を有する者、あるいはうつ病などの精神疾患を有する者や検査が不十分な者を除外した。全例日常生活は自立しておりDSM-IV²⁾の認知症の診断基準を満たすような明らかな認知症といえる者はいない。

結局本研究の対象者は350名、男121名、女229名、平均年齢72.4±6.9歳、平均教育期間8.7±1.7年となった。全例に頭部MRI検査(Shimadzu MAGNEX 100/XP (1.0T)、T1強調像、T2強調像、FLAIR法)を行い、既往歴の聴取、血液一般・生化学検査を施行し脳血管障害の危険因子の評価を行った。認知機能検査としてModified Stroop Test日本語版(慶應)(MST)³⁾とMini-Mental State Examination (MMSE)を施行した。MSTは前頭葉機能障害をみる検査であるが、特にステレオタイプの抑制障害の程度をみるものであり、Perretら⁴⁾が報告したものを鹿島らが日本語版にしたものである。MSTははっきりとした正常値などの設定がないため、MMSEによる認知障害群とほぼ症例数が同様になるように、MSTの結果が37秒以上の者を認知障害あり群(MST/CI+)として、36秒以下の認知障害なし群(MST/CI-)とに分類し比較検討を行った。またMMSEについてはその得

* Koga Hiroshi: Department of Psychiatry and Neurology, Kyushu University Hospital.
現) 特定医療法人社団宗仁会奥村病院/副院長

表1 Logistic Regression Analysis of Factors Affecting Cognitive Impairment Dependent on MST

| s | B | SE | P-values | OR | 95%CI |
|-------------------------------|---------|--------|----------|--------|---------------|
| %WML (15%) | 0.0787 | 0.0326 | 0.0158 | 1.4821 | 1.0768-2.0401 |
| %Brain (15%) | -0.1369 | 0.0301 | 0.0001 | 0.5043 | 0.3755-0.6740 |
| Brain infarction (/number) | 0.2575 | 0.1297 | 0.0471 | 1.2937 | 1.0033-1.6681 |

B indicates coefficient; SE, standard error; OR, odds ratio

点が23点以下の者を認知障害あり群 (MMS/CI+) として、24点以上の認知障害なし群 (MMS/CI-) とに分類した。

頭部MRI検査は白質病変、脳萎縮、脳梗塞について評価を行い、白質病変と脳萎縮についてはその面積を定量的に測定し、それを頭蓋骨内縁の面積で除したものをそれぞれ %WML、%Brain とした⁵⁾。脳梗塞はT2強調像で高信号域、T1強調像で低信号域を示し、直径が5mm以上の大きさの病変を有意な脳梗塞と判定し、その部位と個数について調べた。以上のような認知機能検査・MRI画像所見と臨床症状から在宅高齢者の認知障害に影響を及ぼす因子について調べた。

2. 結果

MSTの平均は24.9±22.6秒、MMSEの平均は26.4±3.1点であった。また脳梗塞は56名 (16.0%) に認められた。

MSTの結果が37秒以上の者を軽度の認知障害あり群 (MST/CI+) として37秒以下の認知障害なし群 (MST/CI-) とに分類し比較検討したところ、MST/CI+群は52名 (14.9%) いた。それらは有意に高齢 (77.2歳 vs. 71.6歳、p<0.0001) で脳梗塞の個数が多く (2.25個 vs. 1.85個、p=0.0016)、白質病変が大きかった (7.67% vs. 4.76%、p<0.0001)。脳萎縮の程度は強く (81.8% vs. 86.6%、p<0.0001)、血液ヘマトクリット値 (37.7% vs. 39.3%、p=0.0122) と血清総コレステロール値は低かった (185.3mg/dl vs. 197.0mg/dl、p=0.0275)。更にMSTによる認知障害と関連がある事項について多変量解析を用いて調べたところ、脳梗塞の個数、白質病変、および脳萎縮が有意にMSTによる認知障害と関連していた (表1)。特に脳梗塞は二つ以上の個数の時に認知障害と関連がみられた (図1)。次に認知障害と脳梗塞の部位

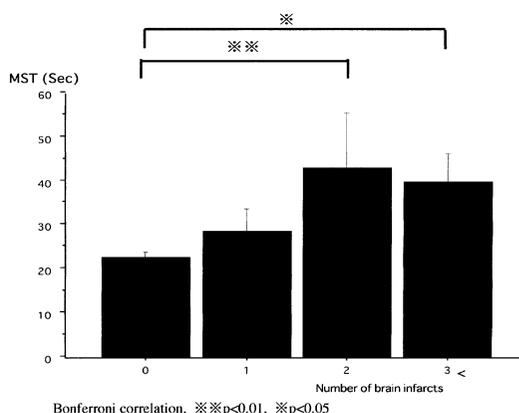


図1 Correlation Between Number of Brain infarcts and Cognitive Function (MST score)

との関連について検討した。脳梗塞の大部分はMCA領域に存在していた。認知障害と梗塞巣の部位との検討では放線冠領域が、梗塞巣のある頭葉との検討では前頭葉がそれぞれMSTによる認知障害と有意に関連が認められた。

一方同様にMMSEが23点以上の者を認知障害あり群 (MMS/CI+) としたところ、それらは55名 (15.7%) おり、非障害群に比べて有意に高齢 (76.8歳 vs. 71.6歳、p<0.0001) で教育歴が短かった (7.5年 vs. 8.9年、p<0.0001)。また白質病変は大きく (7.82% vs. 4.70%、p<0.0001)、脳萎縮の程度は強かった (82.6% vs. 86.5%、p<0.0001)。この他血液ヘマトクリット値が低かった (37.1% vs. 39.4%、p=0.0002)。さらに多変量解析を行ったところ認知障害に影響を及ぼす有意な因子は白質病変、脳萎縮、教育歴であり (表2)、これは以前の我々の報告⁵⁾と同じ結果であった。

3. 考察

今回軽度の認知障害について検討するために、それに該当する状態の者を複数の神経心理検査

表2 Logistic Regression Analysis of Factors Affecting Cognitive Impairment Dependent on MMSE

| Variables | B | SE | P-values | OR | 95%CI |
|-------------------|---------|--------|----------|--------|---------------|
| %WML (/5%) | 0.0989 | 0.0332 | 0.0029 | 1.6397 | 1.1841-2.2705 |
| %Brain (/5%) | -0.0763 | 0.0303 | 0.0117 | 0.6828 | 0.5076-0.9190 |
| Education (/year) | -0.5407 | 0.1342 | 0.0001 | 0.5823 | 0.4477-0.7575 |

B indicates coefficient; SE, standard error; OR, odds ratio

を用いて評価し、定量的MRI画像所見などとの関連を調べた。

近年軽度の認知障害について注目が集まっているが、最も有名なのは Petersen らが提唱した MCI (Mild Cognitive Impairment)¹⁾ であろう。これらは記憶障害を中心とする軽度の認知障害を呈するが日常生活能力はほぼ保たれており、認知症ではない状態とされている。しかしそれらからは年間6~15%も認知症を発症していることから、認知症の前段階ではないかと考えられている^{6) 7) 8)}。この認知症というのはアルツハイマー型認知症を想定していることが多いが、当然他の認知症への移行形のものもあり得るし、MCIそれ自体が独立した疾患群でないかとの考えもある。このようにMCIはおそらくヘテロの状態であり、今回のように複数の神経心理テストを組み合わせることは重要である。

MSTによって評価された軽度の認知障害に有意に関与する因子は白質病変、脳萎縮、脳梗塞であった。脳梗塞は図1に示したようにその数が重要であり、部位としては前頭葉白質や放線冠領域との関連が強かった。無症候性であっても脳梗塞が複数になると軽度の認知障害、特に前頭葉機能の障害を生じていることは、症候性、無症候性にかかわらず血管障害の予防が認知障害の予防につながる可能性があるため重要と考えられる。

MMSEによって評価された軽度の認知障害に有意に関与する因子は白質病変、脳萎縮、教育歴であった。これは前回我々が明らかな認知症を有しない一般高齢者254名を対象に行った研究と同じ結果であった⁵⁾。

以上まとめると無症候性脳梗塞はMST、つまり前頭葉機能を、白質病変はMMSEで表されるような一般的認知機能を障害していた。複数の神経心理テストを組み合わせることは Vascular なMCIを検出する上で重要である。今後は今回認

知障害と判定された者がどの位の割合で認知症に移行するかを調べるために縦断的な研究を行い、評価したいと考えている。

参考文献

- 1) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Aging memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 9: 65-69, 1997
- 2) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington D. C. 1994
- 3) 鹿島春雄: 高次脳機能障害のリハビリテーション、*Journal of clinical rehabilitation* 別冊、東京、医歯薬出版株式会社、1995, pp1 62-167
- 4) Perret E: The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior, *Neuropsychol* 12: 323-330, 1974
- 5) Koga H, Yuzuriha T, Yao H, et al: Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community-dwelling elderly subjects. *J Neurosurg, Psychiatry* 72: 737-741, 2002
- 6) Petersen RC, Smith DE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment; Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303-308, 1999
- 7) Daly E, Zaitchik D, Copeland M, et al: Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 57: 675-680, 2000
- 8) Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, et al: Questionable dementia; Clinical course and predictors of outcome. *JAGS* 45: 321-328, 1997

この論文は、平成16年6月12日(土)第15回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。