

47. 認知症の早期電気生理学的診断ツールの開発

飛松 省三

九州大学 大学院医学研究院 臨床神経生理学分野

Key words : 軽度認知障害, アルツハイマー病, バイオマーカー, 電気生理診断, 視覚誘発電位

緒言

超高齢化社会の到来により、認知症の60%を占めるアルツハイマー病（AD）が急増している。2011年のADの新たな診断基準¹⁾では、その病理学的過程を基に臨床症状の発現前から認知症を呈するまでの過程を一つのスペクトラムとして捉えている。すなわち、1) 発症前AD、2) ADによる軽度認知障害（aMCI）、3) ADによる認知症という3つの病期に区別されている。この診断基準では、1) MRIでの内側側頭葉の萎縮、2) 脳脊髄液のアミロイド β （A β ）42低下、総タウやリン酸化タウ上昇、3) ポジトロンCTにおける後部帯状回、楔部、側頭・頭頂皮質の糖代謝低下/アミロイド集積、4) 遺伝子変異陽性などのバイオマーカーが診断項目に加えられている。

ヒトの視覚情報は腹側路と背側路で並列的に処理されている（図2）^{2,3)}。腹側路は色、形、顔の認知に重要であり、背側路は空間認知や運動視に関与しており、水平方向の動きなど単純な動きの処理のみならず、自己運動知覚に深く関与する放射状方向の動きを処理している。九州大学病院では神経内科と精神科が共同して脳の健康クリニック（物忘れ外来）を開設している。両科と連携して、認知症の電気生理学的解析（脳誘発反応）を行い、aMCIでは放射状方向の動きに対する誘発反応が特異的に障害されていることを報告した^{4,5)}。これはADの病理像の進展と視覚認知障害との関連に対応する世界で初めての電気生理学的研究である。

AD診断の理想的なバイオマーカーとしては、次の条件を満たす必要がある。1) ADの神経病理の本質的な特徴を検出できる、2) 神経病理学的に確定診断されたAD患者によって検証されている、3) AD検出の感度>80%で他の認知症との鑑別の特異度>80%、4) 信頼性が高い、5) 再現性が良い、6) 非侵襲的、7) 簡便に施行できる、8) 高価でない。しかし、現状ではこのような条件をすべて満たす理想的なバイオマーカーは存在しない。神経生理学的（特に電気生理学的な手法としての脳誘発反応）バイオマーカーは生化学や遺伝子バイオマーカーに比べて、非侵襲的、簡便、安価である。また日常診療において信頼性の高さ、再現性の良さ、潜在性異常の検出に優れることも証明されている。従って、電気生理学的バイオマーカーは、ADの理想的な早期診断バイオマーカーとなり得る可能性を秘めている。すでにMCIでは老年者と比べて放射状方向の運動認知が特異的に障害されていることを報告しているが^{4,5)}、本研究では、1次視覚野から高次視覚路の機能の変容を電気生理学的に客観的に評価し、感度や特異度などを明らかにする。

方法

1. 対象

健常若年者15名、健常老年者15名、健忘を主徴とするaMCI患者15名である。患者は九州大学病院もの忘れ外来で診断された者で、Petersenの診断基準（2004）を満たしていた。

2. 視覚刺激と誘発反応の計測

128チャンネルの脳波センサーネットを被験者に装着し（図1A）、高密度脳波計で視覚誘発反応（VEP）を計測した（図1B、C）。

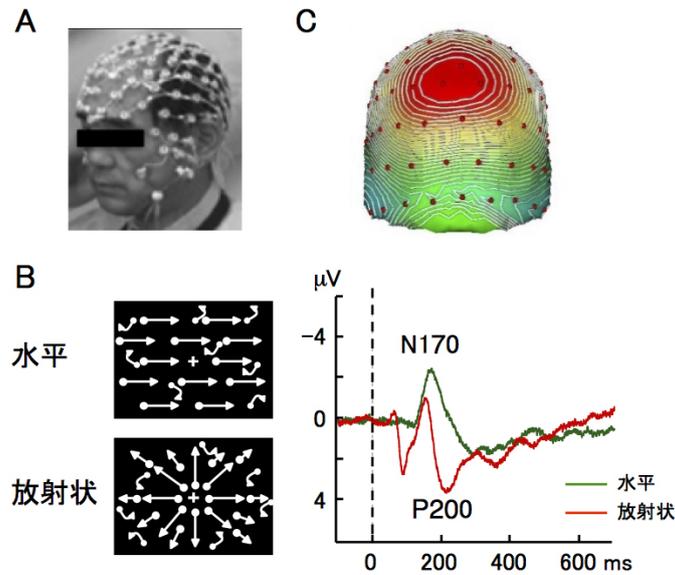


図1. 実験の手続きと解析の流れ

A) 128-ch センサーネット。B) 水平と放射状方向運動刺激とその視覚誘発反応。C) P200 の頭皮上マッピング。

(1) 低次レベル（1次視覚野）の反応（図2、3）

腹側路刺激には1 Hz で点滅する等輝度赤/緑サイン波格子縞、背側路刺激には8 Hz で反転する白/黒サイン波格子縞を用いた。前者では後頭部から記録される N120、後者では定常状態型反応の主成分をフーリエ解析し、第2調和成分（16 Hz）の位相と振幅を求めた。

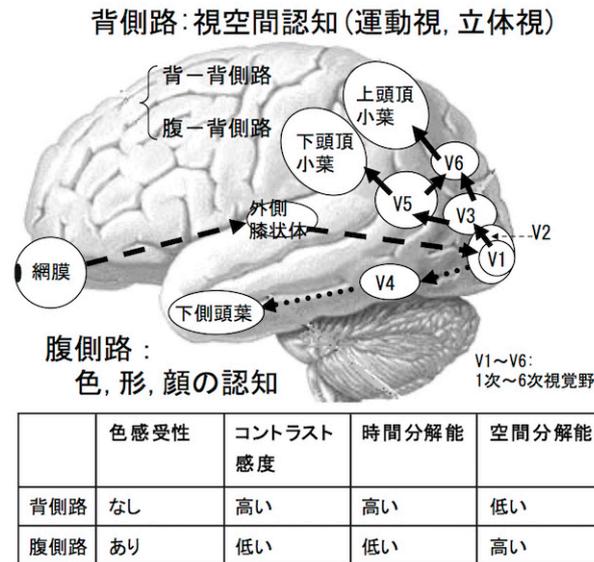


図2. 並列的視覚情報処理

網膜からの視覚情報は、腹側路と背側路により情報が並列的に処理される。背側路は運動視、立体視に重要で、腹側路は、色、形、顔認知に関係する。両系は、網膜から入力される視覚の要素的情報に対して感度が異なる。

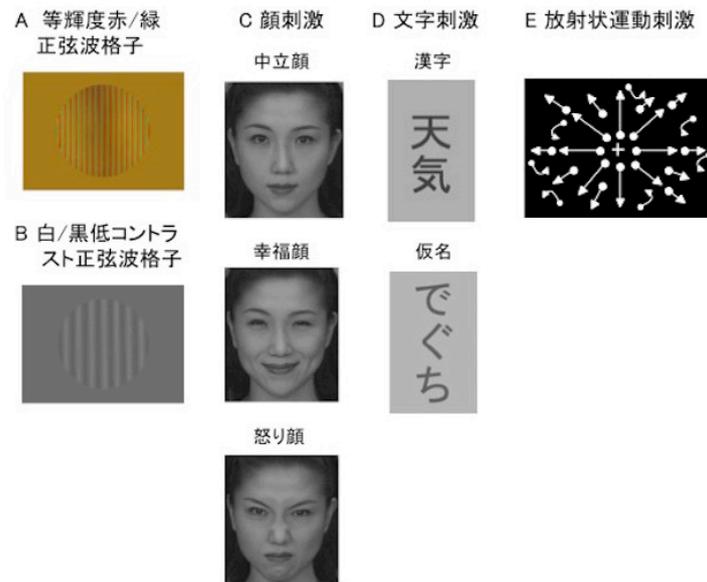


図 3. 実験に用いた視覚刺激
腹側路と背側路の低次レベル (A, B) と高次レベル (C~E) の視覚刺激。

(2) 高次レベル (4~6次視覚野) の反応 (図 2, 3)

腹側路には漢字、顔刺激を用いて、N170 を記録した。背側路刺激には、仮名刺激と運動刺激を用いた。仮名刺激では、後側頭部から N170 が記録される。運動刺激では、黒色の背景画面に白色のドット 400 個を呈示し、共同運動レベル 90 % の放射状刺激 (オブティック・フロー (OF)) を被検者に呈示した (図 2B)。頭頂部電極では N170 と P200 が主成分として記録される (図 1B, C)。

3. 結果の解析

健常若年者、健常老年者、aMCI 患者の 3 群における電気生理学的反応の違いを統計学的 (分散分析) に比較した。次に低次~高次視覚認知における加齢と認知機能の影響を検討し、どの視覚モダリティーが aMCI の早期診断バイオマーカーと成り得るかを ROC 曲線で検討した。

結 果

1. 老化による影響

低次視覚刺激による VEP の潜時と位相は、加齢の影響を受けたが、認知機能の低下とは関連がなかった。つまり、低次レベルの反応は加齢の影響を反映することが示された。

2. 認知機能低下の影響

高次視覚刺激による VEP の中で腹側刺激 (漢字、顔) では、健常老年者と aMCI では有意差がなかった。ところが、図 3 に示すように、背側刺激の仮名と放射状方向刺激では、認知機能低下により、有意に潜時が延長していた (図 4)。

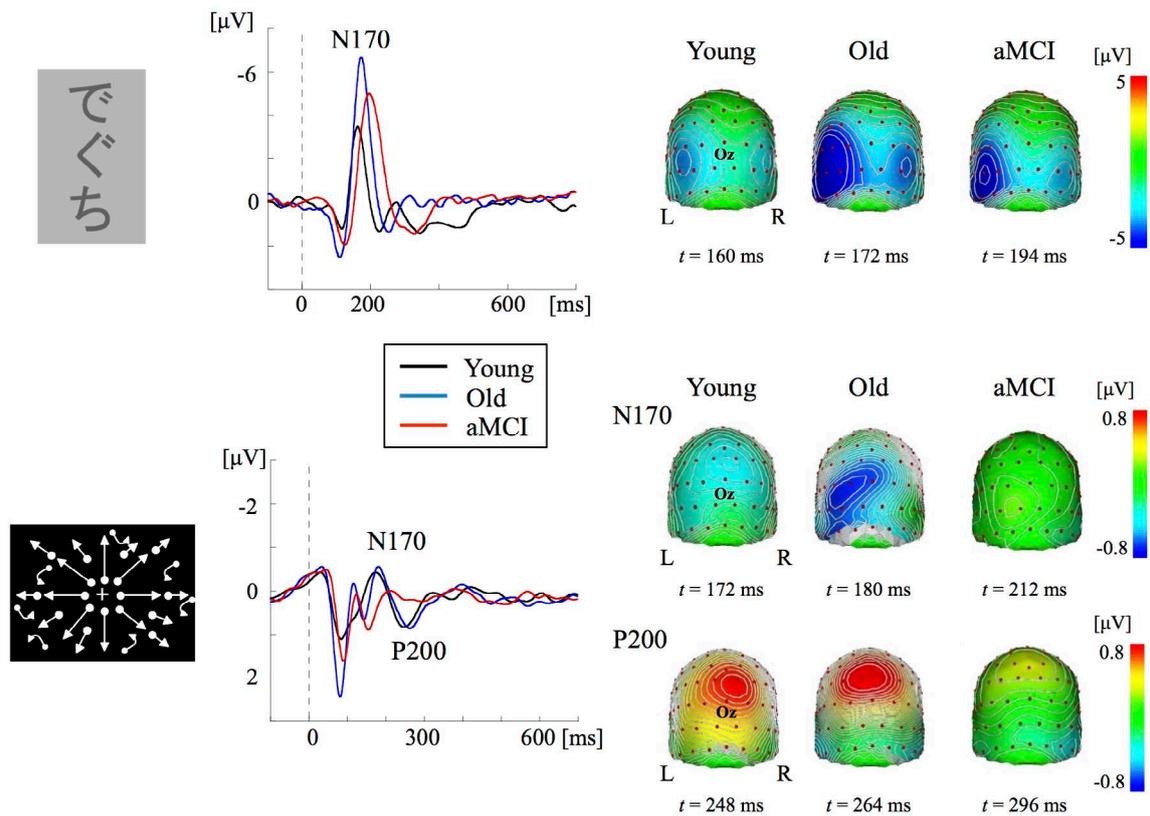


図4. 平仮名と放射状方向の運動刺激に対する3群の反応比較

認知機能の低下に関連した視覚誘発反応は平仮名と放射状方向の運動刺激に対するN170とP200であった。

つまり、腹側路は認知機能低下とは関連しないが、背側路の機能は認知機能低下を反映することが示された。また、感度と特異度をROC曲線で検討すると、この2つの刺激が両方とも優れていることが判明した。

考 察

aMCIやADの診断は、臨床的診断基準でなされており、死後脳でしか病理学的変化が検討できない。そのため、現時点で発症前AD診断が可能なのは、ポジトロンCTにおけるアミロイド集積の証明である。しかし、ごく限られた施設でしかできない検査であり、複数回繰り返すことによる被爆の問題は無視できない。さらに、aMCIやADの発症・診断に関しては、リスク因子は明らかにされているが、明瞭な生化学的バイオマーカーは存在しない。今回の研究成果により、仮名やOF刺激によるVEPが非侵襲的で安価かつ信頼性のあるaMCIの早期診断バイオマーカーとなることが示された。また認知症患者の迷子、危険運転が社会問題となっているが、これらは放射状方向の知覚の障害と関連があることから、本手法は迷子や危険運転の起こしやすさの判定にも利用できる可能性がある。

認知症が対象なので、複雑な課題を与えると適切に遂行できない可能性が高い。本研究では、単に呈示された視覚刺激を見ることにより脳の誘発反応を検出できる利点がある。しかも、並列的視覚情報処理の観点から、視覚機能を多モダリティーに評価できるメリットがある。仮名やOF刺激が感度や特異度が高かったため、検査時間も30分程度となり、今後の臨床応用が期待される。

将来的には認知症を呈するレビー小体病やパーキンソン病による認知症など、ADと病態が異なる病気の病態生理診断が可能となるかもしれない。これは、認知症の治療を考える上で、波及効果が高い。

以上、我々の2012年(J Alzheimers Dis)⁵⁾の研究を発展させ、新たな患者群でOF刺激は高い特異度、高い感度をもって、aMCI患者と健常老年者を区別できることを発見し、J Alzheimers Disに報告した⁶⁾。

共同研究者

本研究の共同研究者は九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学分野・学術研究員の山崎貴男である。

文 献

- 1) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer' s disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer' s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer' s disease. *Alzheimers Dement*, 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250
- 2) Tobimatsu S, Celesia GG. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(7):1414-1433. doi:10.1016/j.clinph.2006.01.004. PMID:16516551
- 3) 飛松省三. 視覚誘発電位. *Clin Neurosci*, 2012;30(8):916-920.
- 4) Yamasaki T, Goto Y, Ohyagi Y, Monji A, Munetsuna S, Minohara M, Minohara K, Kira JI, Kanba S, Tobimatsu S. Selective impairment of optic flow perception in amnesic mild cognitive impairment: evidence from event-related potentials. *J Alzheimers Dis*, 2012;28(3):695-708. doi:10.3233/JAD-2011-110167. PMID:22057024
- 5) Yamasaki T, Horie S, Muranaka H, Kaseda Y, Mimori Y, Tobimatsu S. Relevance of in vivo neurophysiological biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2012;31 Suppl 3:S137-54. PMID:22460330
- 6) Yamasaki T, Horie S, Ohyagi Y, Tanaka E, Nakamura N, Goto Y, Kanba S, Kira J-I, Tobimatsu S. A potential VEP biomarker for mild cognitive impairment: Evidence from selective deficit of higher-level dorsal pathway. *J Alzheimers Dis*, 2016;53(2):661-676. doi: 10.3233/JAD-150939