



Title	RBANS神経心理検査を用いた認知機能研究/もの忘れ患者へのRBANS神経心理検査の有用性/アーバンスによる発症前アルツハイマー病のスクリーニングの可能性
Author(s)	船木, のぞみ
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56165
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

RBANS 神経心理検査を用いた認知機能研究

- ・もの忘れ患者への RBANS 神経心理検査の有用性
- ・アーバンスによる発症前アルツハイマー病のスクリーニングの可能性

大阪大学大学院
大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学
連合小児発達学研究科
小児発達学専攻

船木 のぞみ

2016年3月 博士学位論文

原著

もの忘れ患者への RBANS 神経心理検査の有用性

船木のぞみ^{1,4)}, 三邊義雄²⁾, 稲木杏吏³⁾,
大井 学²⁾, 山嶋哲盛¹⁾

要旨

日常に支障のないもの忘れを訴える 115 症例を対象に, RBANS 神経心理検査と脳血流 SPECT または PET 糖代謝検査との関連を後方視的に分析した。RBANS の総得点から, 正常・境界・異常の 3 群に分類すると, 遅延記憶が後 2 群で顕著に低下していた。また, 正常群と境界群において楔前部と後部帯状回で局地的に脳血流と糖代謝が低下していた。よって, RBANS が早期 AD 傾向を敏感に把握できる可能性が示唆された。

Key words

RBANS, neuroimaging, early diagnosis, alzheimer's disease

はじめに

2014 年に発表された内閣府の統計によれば, 2013 年 10 月時点での我が国の 65 歳以上の高齢者人口は過去最高の 3,190 万人となり, 高齢化率が 25.1% に上昇した¹⁾。高齢者の健康を脅かす大きな要因の 1 つである認知症は, 国内全体で推定 15% の有病率であり, 軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の有病率も推定 13% と報告されている¹⁾。認知症全体のおよそ 60% を占めているアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は, 緩徐に発症し 10 ~ 20 年をかけて進行する変性疾患であり, 症状が完成すると 10 年ほどの経過で死に至る。現時点では AD に対する根治療法は確立されていないが, 発症早期ならば症状の進行を抑制し得る薬物も開発

されたため, 早期診断法の開発は国際的に喫緊の課題となっている。

AD の診断については, 認知機能障害の検査以外に画像検査が有用とされており¹²⁾, MRI などの形態画像や, 脳血流 SPECT や ¹⁸F-FDG-PET などの機能画像が使用されている。MRI は脳血管障害の有無や脳萎縮の程度などの評価が可能で, voxel-based morphometry (VBM) による統計学的解析も行われている。SPECT は体内に注入した放射性同位元素の分布状況により, 脳血流低下の部位や程度を断層画像で評価できる。よって軽症から中等症の AD の特徴とされる頭頂葉や側頭葉の皮質連合野の脳血流低下が捉えられる。PET は脳内の糖代謝低下やアミロイド β ・タウ蛋白沈着の部位やその程度を評価でき, SPECT に比べて空間解像度が高い。しか

2014 年 11 月 12 日受理

FUNAKI Nozomi, MINABE Yoshio, INAKI Anri, OI Manabu, YAMASHIMA Tetsumori: Usefulness of the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status for amnesic patients

1) 金沢大学大学院医学系研究科 再生脳外科: 〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

2) 子どものこころの発達研究センター 3) 金沢大学大学院医学系研究科核医学科

4) 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所

も、頭頂葉のことに楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の軽微な低下を検出できる。SPECT・PETともに脳萎縮が目立たない場合にも検出できるため、早期診断に役立っている。

ここで問題となるのは、もの忘れを訴える患者の中からどのような集団をSPECTやPETの検査対象とするか、そのスクリーニングである。本論文で筆者らは、1998年に米国のC. Randolphらによって、認知機能の低下を手軽に数量化することを目的に開発されたRBANS神経心理検査(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status: RBANS)¹⁴⁾を用い、MCIや早期ADの早期診断への補助的なツールになるか、その可能性を検討した。RBANSは、30分程度の短い時間内に即時記憶、視空間／構成、言語、注意、遅延記憶の5つの認知領域を評価でき、複数の等価バッテリーを使い分けることで学習効果を抑え、繰り返し検査することが可能である。その特徴から、ADの診断有用性も十分確立されており、MCIの検出に有用であるという報告もある⁶⁾。

本研究においては、日常生活に支障がないものの忘れを主訴とした外来患者を対象に、RBANSの総得点から正常群／境界群／異常群の3群に分類し、領域ごとの認知機能を比較した。さらに、正常群と境界群において早期ADに特異的なSPECT/PET画像の異常所見があるか否かを解析し、RBANSの有用性を評価する根拠とした。

方 法

1. 研究デザイン

2004年6月から2013年7月までの9年1ヵ月の間、もの忘れを主訴に石川県金沢市の南ヶ丘病院の脳神経外科外来(担当:山嶋)を受診した患者を対象とした。まずMRIを撮影し、海馬に隣接する側脳室下角が拡張していることより相対的に海馬の萎縮が疑われる場合、あるいは帯状溝の拡大により後部帯状回や楔前部の限局性の萎縮が疑われる場合、RBANSを行った。MRI所見とRBANSの結果を総合的に判断し、

早期ADやMCIの疑いがあると判断した症例は、追加検査として金沢大学附属病院(以下、金大病院)においてSPECTかつ／またはPETを行った(担当:稲木)。

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の精神を尊重して行い、金大病院および扇翔会／南ヶ丘病院の倫理委員会の承認を得た。また、「疫学研究に関する倫理指針」の観察研究指針に従い、実施医療機関においてポスター表示およびホームページへの掲載によって、研究についての情報を周知・公開した。なお、対象患者からは個人を特定できないよう配慮した形での研究発表について、口頭による同意を得ている。

2. 対象患者

研究対象としたのは、MRIとRBANSに加え、SPECT・PETのいずれかないし両者を施行した115名である。器質的脳疾患や脳血管性認知症、およびレビー小体型認知症を除外した。内訳は、男性が56例(62.2 ± 8.8), 女性が59例(66.2 ± 11.0)であった。男性は女性より4歳年齢が若く($t=2.43$, $df=98.31$, $p<0.05$), 教育歴は1年長かった($t=2.18$, $df=109.84$, $p<0.05$)。

3. 測定方法

1) RBANS

RBANSは、山嶋らが翻訳した日本版「アーバンス(RBANS)¹⁶⁾」において、正常日本人1500人を標準化したデータより自動ソフト化⁷⁾したものを使用した。これは、基本となる12下位項目の各粗点について年代ごとの標準得点を下位得点、さらに5領域ごとの合計粗点と全領域の合計粗点についても、各々年代ごとの標準得点に変換し、それぞれ領域得点と総得点としている。1人当たりの検査所要時間は30分程度、採点に要した時間は10分程度であり、午前外来の時間内に3～4名の検査が可能であった。

2) 画像診断

(1) MRI

南ヶ丘病院において、SIEMENS社製MAGNETOM ESSENZA 1.5Tを用い、水平断、矢状断、および冠状断それぞれのT1、T2強調画像

表1 RBANS の総得点により分類した3群(正常群, 境界群, 異常群)の特徴

	正常群 (n=55)	境界群 (n=32)	異常群 (n=28)	P value	分散分析
男性(女性)	26 (29)	15 (17)	15 (13)	0.8	-
年齢	63.0 ± 9.2	66.5 ± 9.3	64.1 ± 12.7	0.3	-
教育歴	12.9 ± 2.5	11.9 ± 3.0	11.0 ± 2.8	0.012	正>異
RBANS					
総得点	55.7 ± 11.4	34.8 ± 3.4	19.8 ± 10.1	< 0.001	正>境, 正>異, 境>異
即時記憶	54.9 ± 10.6	43.5 ± 8.1	32.2 ± 11.0	< 0.001	正>境, 正>異, 境>異
視空間/構成	54.1 ± 8.7	49.2 ± 9.8	44.1 ± 13.8	0.008	正>異
言語	50.8 ± 7.9	42.9 ± 8.2	39.9 ± 9.0	< 0.001	正>境, 正>異
注意	53.2 ± 10.9	42.9 ± 7.2	33.5 ± 10.4	< 0.001	正>境, 正>異, 境>異
遅延記憶	54.0 ± 9.5	37.8 ± 8.3	29.7 ± 15.5	< 0.001	正>境, 正>異, 境>異

表中の数値は平均値±標準偏差

正：正常群 境：境界群 異：異常群

を撮影した。

(2) SPECT

金大病院核医学診療科において, ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimmer (^{99m}Tc -ECD) を使用して SPECT を施行した。 ^{99m}Tc -ECD の投与量は 740MBq, 全身被ばく量は約 0.74mSv であった。

(3) PET

医療法人社団金沢先進医学センターにおいて 18F-FDG を使用して PET-CT を施行した。GE Healthcare 社製 Discovery PET/CT 690 を用い, 半値幅 (FWHM) 2.0mm, スライス厚 2.0mm, 対軸方向視野 (axial FOV) 256mm の条件で撮像した。18F-FDG 5MBq/kg を投与し, 76 分後に 10 分間撮像を行った。画像再構成には 3 次元サブセット化期待値最大化法 (3D-OSEM) を用いた。

3) 統計解析

RBANS の解析は性差は検定, 年齢と教育歴には t 検定, 3 群間の検討には一要因分散分析を実施した。統計処理は IBM SPSS statistics 19 を用い有意水準は 5% 未満 (両側) とした。SPECT の解析は, easy Z-score Imaging System (eZIS, 富士フイルム RI ファーマ) を用い, 組み込みの疾患特異領域解析⁹⁾を行い, ①疾患特異領域 (後部帯状回, 楔前部, 頭頂葉) の血流低下程度 (severity), ②疾患特異領域の血流低下領域の割合 (extent), および③疾患特異領域

と全脳の血流低下領域の割合の比較 (ratio) の 3 つの指標を求めた。加えて SPECT と PET のそれぞれについて, 脳画像標準化・統計解析ソフトウェアである Statistical Parametric Mapping (SPM8) を用いて比較し, 群ごとに Z-Score の平均 MAP を作成, t 検定を行い有意な低下領域を描出した。検定の有意水準は 0.1% 未満とした。

結 果

1. RBANS の 3 群間比較

総得点から, 標準偏差で正常群 (41 点以上), 境界群 (40 点以下 30 点以上), 異常群 (30 点未満) の 3 群に分類した。3 群間で分散分析を行った結果, 教育歴において有意差がみられ, Tukey 法による多重比較を行ったところ正常群が異常群に比べ有意に長いことが示された (表 1)。

総得点と 5 領域別の得点については 3 群間で有意差がみられ, 多重比較の結果, 総得点および即時記憶・注意・遅延記憶のいずれにおいても, 正常群が有意に高く, 境界群, 異常群の順に低くなった。さらに, 正常群と境界群の得点差 (16.2) が大きかったのは遅延記憶で, 境界群と異常群の得点差 (11.3) が大きかったのは即時記憶であった。また, 言語において境界群および異常群と比べて正常群は有意に高く, 視空間/構成において異常群に比べて正常群が有意に高かつ

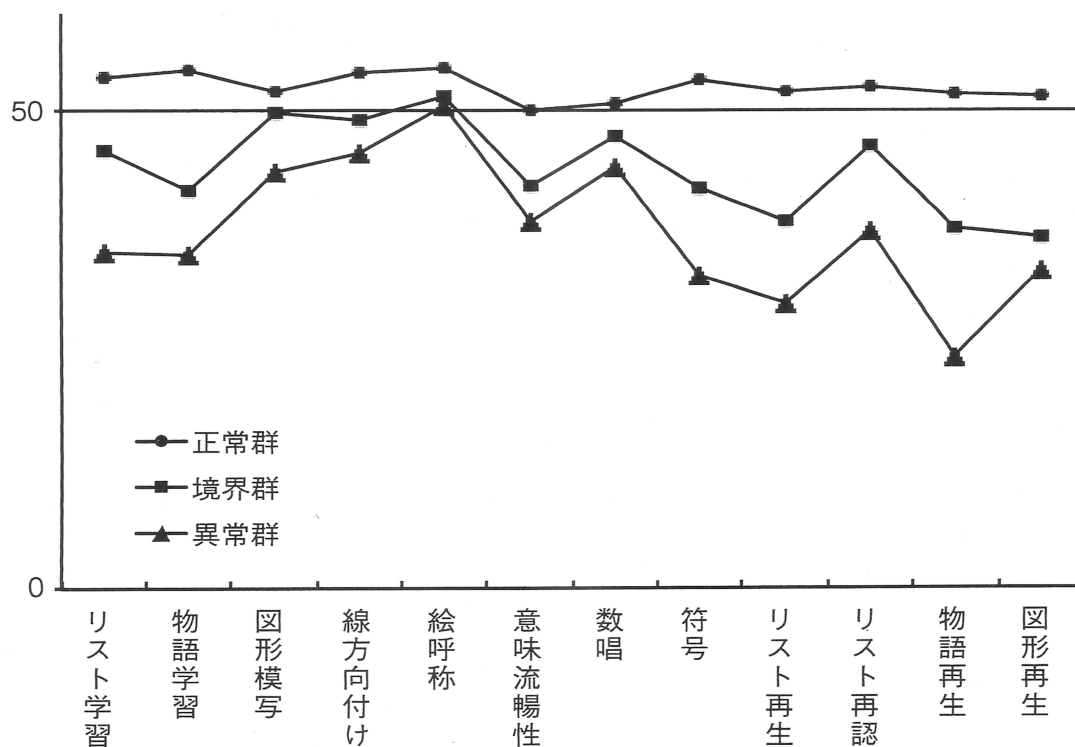


図1 12下位項目得点の3群間の比較

絵呼称は3群間の有意差はなかった。また、図形模写と線方向づけ、数唱は正常群と境界群の有意差がなかった。それ以外は3群間で有意差がみられた。

た(表1)。

12個の下位項目については、図1に示す。絵呼称についてのみ、3群間の有意差がみられず、図形模写と線方向付け、数唱は正常群と境界群の有意差がみられなかった。

2. SPECTデータの比較分析

eZISの疾患特異領域解析による3つの指標について、性別で見ると男性が女性より severity ($t=2.31$, $df=113$, $p=.023$), extent ($t=2.01$, $df=113$, $p=.047$) において有意に高かった。3群間比較では有意差がみられなかった。

SPM8による各群間の比較は、SPECT、PETともに異常群において脳全体で顕著な脳血流や糖代謝の低下を示したため、統計的に有意な差異を表示することは困難であった。そのため、PETとの比較検証も兼ね、双方を施行した正常群(11名)と境界群(7名)との間で統計解析を実施した。境界群において局所脳血流の有意な低下がみられたのは、楔前部の後方部(area 7)

と下方部分(area 31)、側頭葉(ことに右側)の底面、右側頭葉の外側面、左シルビウス裂付近、および両側前頭葉の内側下面であった(図2)。

3. PETデータの比較分析

現時点では、PETは認知症診療の保険対象外であるため検査希望者が比較的少なく、正常群と境界群で検証を行った。境界群において楔前部(area 7, area 31)および脳梁膨大後部皮質(area 29, area 30)に糖代謝の有意な低下がみられた(図3)。

考 察

2011年にNational Institute for Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)によってADの診断基準が改定され、バイオマーカー、アミロイドPET、FDG-PET、MRIなどの画像診断、遺伝学検査など研究用診断基準が取り入れられた²⁾。しかし、MCIからADへの移行を裏付けるバイオマーカーはいまだ確立されておらず、神経心

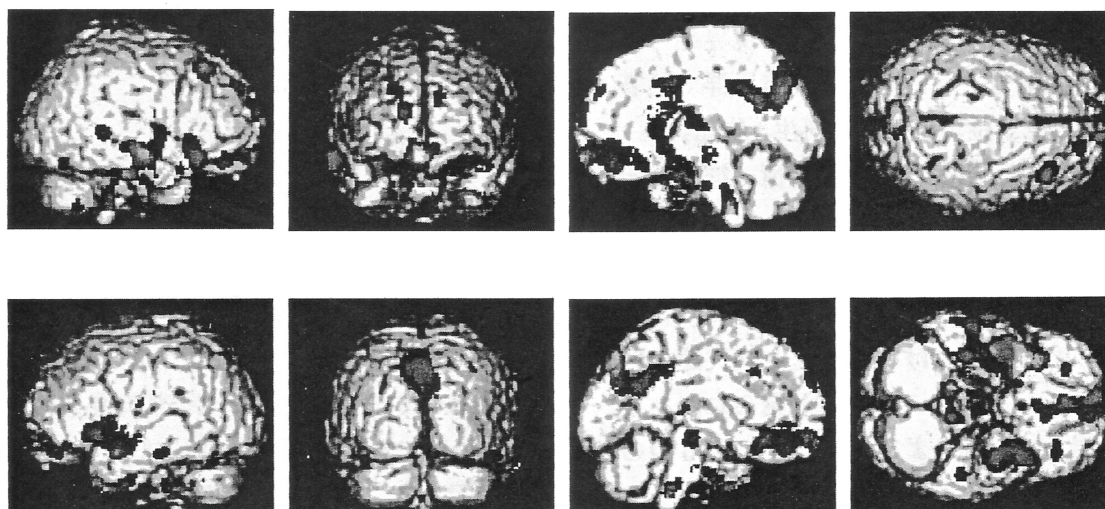


図2 SPMによる脳血流 SPECT 画像の群間差解析〔正常群 (n=11) >境界群 (n=7)〕
両側大脳半球の内側側頭葉、前脳基底部、楔前部、後部帯状回において、正常群に比して境界群で有意に血流が低下していた。

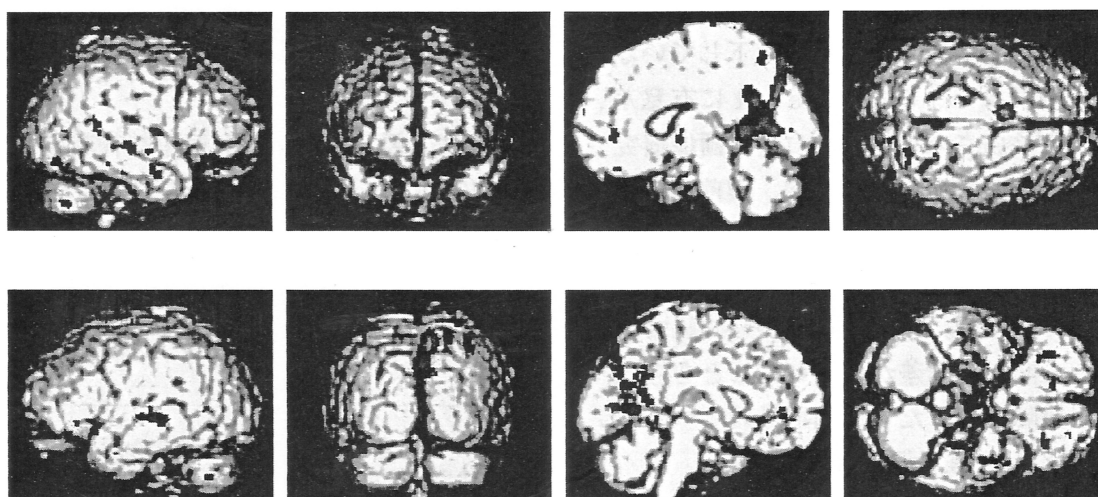


図3 SPMによるPET画像の群間差解析〔正常群 (n=11) >境界群 (n=7)〕
両側大脳半球の楔前部、後部帯状回、脳梁膨大後部皮質において、正常群に比して境界群で有意に糖代謝が低下していた。

理学検査の方が優れているという研究結果も報告されている^{5,15)}。

現在、我が国においては Mini-Mental State Examination (MMSE) や改定長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) が多用されているが¹²⁾、これらはあくまでも認知症のスクリーニング・ツールである。すなわち、早期 AD や MCI をスクリーニングするには認知症が否定された後、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) な

どの詳細な検査を行う必要がある¹²⁾。WMS-R は複数の記憶領域をプロファイルできるが、かなり複雑なテストバッテリーであるため検査に多大な時間を要し、被検者と検査者の双方に負担がかかる。その点 RBANS は短時間で複数の認知領域を検査でき、10 分程度で採点、視覚的にプロットすることが可能である⁷⁾。

RBANS の 5 つの認知領域においてすべての群間で有意差があったのは即時記憶と注意およ

び遅延記憶で、いずれも、正常群・境界群・異常群の順で低下していた。ことに境界群で顕著に低下していた下位項目は図形再生・物語再生・リスト再生の遅延記憶で、物語記憶・符号がそれに続いた。遅延記憶の低下はあるが、日常生活における障害はないため、MCIが疑われた。さらにSPECT/PET画像の比較において、後部帯状回から楔前部にかけて脳血流と糖代謝の低下がみられるなど早期AD傾向が見られた。また、異常群は、即時および遅延記憶の計6つの下位項目の低下に着目し、amnesic MCI、あるいはAD初期を疑うのが適当であると考えられた。それはSPECT/PET画像において、どちらも脳全体で脳血流と糖代謝低下を示したことから裏付けられる。

SPECTおよびPETによる正常群と境界群の画像検査比較において、共通して低下している部位は楔前部であり、ことにarea 31に有意差が出たことが注目される。ADの機能画像研究においては、早期から後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉の血流低下や糖代謝低下が指摘されており¹⁰⁾、eZISでは疾患特異領域解析の関心領域として扱っている⁹⁾。今回の結果から、正常群と境界群との間に有意差が出ていることを考慮すると、記憶障害をきたす原因病巣の1つとしてarea 31の関与が強く疑われた。

楔前部は、記憶や視空間認知機能など感覚刺激を認知し、評価するシステムであるとされ³⁾、記憶を呼び起こしたり、近未来の行動の計画を立てたりするのに重要な役割を果たすdefault mode network (DMN)の中心的役割を担っている⁴⁾。生理学的には、脳の血流および代謝率は、楔前部と隣接の後部帯状回で全体の35%もの割合を占め¹³⁾、area 31は脳全体の中で脳血流量や酸素消費率が高い部位といえる。したがって、その異常は記憶機能のみならず注意や内部/外部の焦点の切り替えといった認知機能と関連している⁸⁾。今回境界群で脳血流の低下がみられた部位は、DMNに属する領域とほぼ一致しており、先行研究のADとDMNの障害の関連⁴⁾

を鑑みると、RBANSは早期AD傾向を敏感に把握できる可能性が示唆された。

おわりに

本研究より、RBANSが早期AD傾向を捉えるのに有用であることが示された。総得点が40点以下で、遅延記憶が低下している場合は精査が必要である。さらに、SPECTやPETの画像診断においては楔前部や後部帯状回などに加え、DMNの要であるarea 31の血流低下や糖代謝低下に着目することがADの早期発見につながると思われた。

謝辞

本研究の診療データ使用に際し、ご協力いただきました扇翔会南ヶ丘病院をはじめとした医療機関、ならびに患者の皆様に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第110回精神神経学会学術総会(2014年、横浜)において発表した。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反は存在しない。

文献

- 1) 朝田 隆：都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応。厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業。平成23年度～平成24年度総合研究報告書、2013。
- 2) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al: The diagnosis of mild cognitive impairment 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* 7 (3): 270-279, 2011.
- 3) 甘利俊一, 外山敬介編：脳科学大事典。朝倉書店、東京、2000。
- 4) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124: 1-38, 2008.
- 5) Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, et al: Utility of combinations of biomarkers, cognitivemarkers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to

- Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68 (9): 961-969, 2011.
- 6) Karantzoulis S, Novitski J, Gold M, et al: The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Utility in Detection and Characterization of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 8: 837-44, 2013.
 - 7) Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al: Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 56: 159-164, 2006.
 - 8) Leech R, Sharp DJ: The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137: 12-32, 2014.
 - 9) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 731-736, 2007.
 - 10) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42: 85-94, 1997.
 - 11) 内閣府：『平成 26 年版高齢社会白書』。日経印刷，東京，2014。
 - 12) 認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会：「認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012」。日本神経学会監修，医学書院，東京，2012。
 - 13) Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al: A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 676-82, 2001.
 - 14) Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al: The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 310-319, 1998.
 - 15) Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA, et al: Value of diagnostic tests to predict conversion to Alzheimer's disease in young and old patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 29(3): 641-648, 2012.
 - 16) Yamashita T, Yoshida M, Kumahashi K, et al: The Japanese version of RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status). *No To Shinkei* 54(6): 463-471, 2002

Abstract

Retrospective analysis was done to determine whether RBANS neuropsychological test is useful as a confirmatory tool for early amnesic patients. The subjects were 56 male (62.2 ± 8.8 years old) and 59 female (66.2 ± 11.0 years old) amnesic patients. By RBANS total scores (normal average score=50), they were classified into three groups of normal (over 41), border (between 40 and 30), and abnormal (less than 29) groups. A significant decrease of the Delayed Memory score was observed in the Border and Abnormal groups ($F [2,112] = 51.70$, $p < .001$). In these groups, SPECT and PET images showed a significant decline of the regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the precuneus and the posterior cingulate gyrus, compared to the Normal group. Accordingly, it was suggested that the early AD tendency was captured by RBANS.

原 著

アーバンスによる発症前アルツハイマー病の スクリーニングの可能性

船 木 のぞみ

Nozomi Funaki : Early Diagnosis of Alzheimer's Disease by RBANS and Neuroimaging

抄録：短時間で5つの認知領域を評価できるアーバンス神経心理テスト（以下アーバンス）が、アルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）の早期発見に役立つか否かを後方視的に検討した。対象は、アーバンスの総得点は正常範囲にあるものの領域得点のパターンはいびつで、脳画像上においても早期ADに特異的な異常を呈した症例である。その領域得点の傾向により遅延記憶低下群（6名）と注意力低下群（5名）とに分け、個々の症例に性別と年齢および教育歴を標準化データからマッチさせて比較検討した結果、前者は遅延記憶の得点は有意に低く、後者は注意の得点は有意に低かった。脳形態・機能画像では、両群とも楔前部と後部帯状回において萎縮や脳血流、糖代謝の低下が顕著であり、さらに注意力低下群は左角回付近の血流が低下していた。以上より、アーバンスでたとえ総合点が正常範囲にあっても、遅延記憶や注意などの得点パターンがいびつである場合は積極的に発症前ADを疑い、脳機能画像診断を勧めることが望ましい。

北陸神経精神医学 29(1-2) : 24-30, 2015

Key words ; アーバンス、脳血流 SPECT、FDG-PET、発症前診断、
アルツハイマー病

緒言

アルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）は、軽いもの忘れや注意力低下などがみられる発症前の段階から軽度認知障害（Mild cognitive impairment, MCI）という前段階を経て認知症へと、緩徐に進行していく脳変性疾患である。¹⁴⁾ 20年近くの歳月をかけてきわめて緩徐ではあるが確実に病気が進行してゆくため、進行期にある患者においては投薬によって多少、症状を緩和できるケースもあるが、根治的な治療はほぼ不可能に近い難治性の疾患である。

臨床的に無症候である発症前段階ADの時期にアミロイドβの沈着による老人斑の形成やタウ蛋白の凝集による軸索輸送の障害、シナプスの脱落、

および神経細胞死などが確実に進行してゆく。連続的に進むこの組織学的変化はADの動的なバイオマーカーの仮説モデルにおいても検証されている^{8) 14)}。このモデルによれば、発症前段階ADの早期からMCIの初期にかけてすでにシナプスの機能不全と脱落は急速に進行している。これらの組織学的異常は、フルオロデキシオグルコース（¹⁸F-fluorodeoxyglucose, FDG）— 陽電子放出断層撮影（positron emission tomography, PET）によって、後部帯状回や楔前部、側頭頭頂連合野などの糖代謝の低下として検出することが近年可能となった。しかし、発症前の患者を発見するためのスクリーニング方法として脳画像検査をルーチンに施行することは、費用対効果がきわめて

悪く現実的に困難である。

さらに、上記の脳の組織学的変化と同期して、認知機能の低下が緩やかに始まっているが、患者自らがそれを自覚して病院を訪れることは例外的である。たとえ、わずかな認知機能の低下を自覚して来院したとしても、国際的に標準とされる Mini-Mental State Examination (MMSE) などの簡便型神経心理検査によるスクリーニングでは、「正常域」にあると判定されてしまうため、脳画像検査へと回される可能性は低い。しかし、スクリーニングとして用いる神経心理検査が、AD の早期症状である遅延記憶の障害や注意力の低下などを鋭敏に検出し得るのであれば、脳機能画像診断と併用することで発症前段階の AD を検出し早期診断に至ることは可能なはずである。

本研究で用いたアーバンス神経心理テスト (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, 以下アーバンスと略す)¹²⁾は、1998 年に Randolph Christopher によって開発された、複数の認知領域について短時間で評価しうる神経心理検査である。30 分程度で検査者、被験者ともに負荷が少なく検査できる上に、全体的な認知機能評価基準である総得点に加え、AD の早期症状を捉える上で必須の遅延記憶や注意/集中力などの認知領域について、その低下を鋭敏に検出できる。先の論文において⁴⁾、アーバンスの総得点が平均 50 点から 1 標準偏差 (SD) 程度低下した患者においては、AD の認知機能障害と関連するとされているデフォルト・モード・ネットワーク (Default Mode Network, DMN)²⁾ の中心領域である楔前部と後部帯状回において、脳血流と糖代謝の局所的低下がみられることを報告した。

本研究では、脳画像所見の異常によって発症前段階の AD や MCI であることが疑われた症例のうち、アーバンスの総得点が 40 点以上の正常得点であった 11 症例 (本稿では、疑正常群と呼称) を、アーバンスの領域得点の異常から後方視的に検討してみた。その結果、発症前 AD のスクリーニングには、アーバンスの総合得点の低下のみならず、得点パターンのいびつさにも留意する必要があることがわかったので報告する。

研究対象および研究方法

I. 研究デザイン

2005 年 7 月から 2014 年 1 月までの 8 年 6 ヶ月の間に、仕事や日常生活においてわずかな支障を自覚する程度の、軽微なもの忘れや注意力の低下を主訴として来院した患者を対象とした。金沢市内にある扇翔会南ヶ丘病院 (担当: 脳神経外科・山嶋哲盛医師) において MRI とアーバンスを実施し、追加検査として金沢大学附属病院 (以下、金大病院と略す) において、脳血流単光子放射線コンピューター断層撮影 (single photon emission computed tomography, SPECT) 画像検査かつ/または FDG-PET を行った (担当: 核医学診療科・稲木杏吏医師)。これらの患者の診療記録および検査結果をもとに後方視的な検討を行った。

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の精神を尊重して行い、金大病院 (平成 25 年 10 月 16 日, 2013-044 (1482), 認知症における脳血流・糖代謝の分布の変化に関する調査) および南ヶ丘病院の倫理委員会の承認を得た。また、厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」の観察研究指針に従い、実施医療機関においてポスター表示およびホームページへの掲載によって、研究についての情報を周知・公開した。なお、統計解析の対象とした患者については「個人を特定できないよう配慮した形での研究報告を行う」ことについて、診察時に口頭による同意を得た。

II. 対象患者

最初に、MRI や臨床症状などによって器質的脳疾患や脳血管性認知症、あるいはレビー小体型認知症の存在が疑われた症例は除外した。その後、脳血流 SPECT または FDG-PET を施行し、かつアーバンスの総得点が正常の 40 点以上であった 74 名中、画像解析により発症前段階 AD や MCI が疑われた 11 症例 (疑正常群) を対象候補とした。その後、候補の 11 症例について脳機能に影響を及ぼすその他疾患がないことを診療録によって確認し、研究対象とした。また、個々の患者に対し、1 名ずつアーバンスの標準化データから性別、年齢および教育歴によってマッチさせた 11 名を抽出し、正常群とした。

Ⅲ. 測定方法

1. 神経心理検査

アーバンスは、①即時記憶（リスト学習、物語記憶）、②視空間／構成（図形模写、線方向付け）、③言語（絵呼称、意味流暢性）、④注意（数唱、符号）、⑤遅延記憶（リスト再生、リスト再認、物語再生、図形再生）の5領域12下位項目で評価を行うもので、近年、国際的に多用されている。本研究では、山嶋らが翻訳した日本版「アーバンス神経心理テスト(RBANS)¹⁷⁾」において、正常日本人1500人を年代ごとに標準化したデータより自動ソフト化⁹⁾したものを使用した。12下位項目ごとの標準得点を下位得点、領域ごとの標準得点を領域得点、合計の標準得点を総得点としている。先行研究より総得点の平均50点から-1SD低い群が早期ADの可能性が高いと診断されたことから⁴⁾、-1SDの40点以上を正常域とした。

WMS-Rは、日本版ウェクスラー記憶検査法¹⁵⁾を用い、①一般的記憶、②言語性記憶、③視覚性記憶、④注意／集中力、④遅延再生の5指標を評価対象とした。

2. 画像診断

MRIは南ヶ丘病院において、主にMAGNETOM ESSENZA 1.5T（シーメンス・ジャパン株式会社、東京）を用い、水平断、矢状断それぞれのT1、T2強調画像を撮影した（担当：放射線科・斉藤千夏医師）。海馬の萎縮については、海馬体に隣接する側脳室下角の拡大の有無に着目することによって相対的に判断し、楔前部の萎縮は帯状溝の拡大の有無によって判断した。

FDG-PETは、医療法人社団金沢先進医学センターにおいてFDGを使用してPET-CTを施行した。Discovery PET/CT 690（GEヘルスケア・ジャパン株式会社、東京）を用い、半値幅（FWHM）2.0mm、スライス厚2.0mm、対軸方向視野（axial FOV）256mmの条件で撮像した。FDG 5MBq/kgを投与し、76分後に10分間撮像を行った。画像再構成には3次元サブセット化期待値最大化法（3D-OSEM）を用いた。糖代謝の低下については、撮像された検査画像に対して正常とされるパターンから相対的に評価を行った。

脳血流SPECTは金大病院核医学診療科にお

いて、99m テクネチウム・エチルシステイン酸ダイマー（99mTc-ethyl cysteinat dimmer, 99mTc-ECD）を使用してSPECTを施行した。99mTc-ECDの投与量は740MBq、全身被ばく量は約0.74mSvであった。脳血流の低下については、easy Z-score Imaging System (eZIS)（富士フイルムRIファーマ株式会社、東京）の疾患特異領域解析¹¹⁾によって解析、出力されたレポートにより評価を行った。

3. 解析

アーバンスについては、疑正常群と正常群とをペアマッチさせ、ウィルコクソンの符号付順位検定を実施した。統計処理は統計解析ソフトウェアIBM SPSS statistics 19を用い、有意水準は5%未満（両側）とした。撮像画像については、記憶に深い関わりを持つ海馬のほか、DMNの中心領域である、楔前部、後部帯状回、前頭葉内側部、頭頂葉を評価対象とした。MRIは楔前部、海馬の萎縮、FDG-PETは楔前部、海馬、後部帯状回、前頭葉内側部、脳血流SPECTは楔前部、後部帯状回、前頭葉内側部、頭頂葉、角回、側頭葉などの血流の低下を左右それぞれについて異常の有無をプラスマイナスで評価し、一覧表にまとめた（表3）。FDG-PETについては、脳全体の糖代謝が低下している症例が複数あり、その中でも左右差があった場合は「++」で明示した。

結果

1. 疑正常群の特徴

疑正常群の11名は領域得点の傾向より、遅延記憶低下群6名と注意力低下群の5名の2群に分類することができた（表1）。11名それぞれのアーバンスの総得点と領域得点、WMS-Rの5指標の得点は表2に示した。遅延記憶低下群のWMS-Rは施行症例が少なかったため、検討できなかった。注意力低下群のWMS-Rの指標得点はどれもほぼ正常範囲内に収まっている。しかし、注意に限局してアーバンスと比較すると、正常範囲である40点を下回る、または他の領域と比較して目立って低下しているのに対し、WMS-Rでは平均値、もしくはそれ以上の高い結果であるなど、2つの神経心理検査の成績は必ずしも一致しなかつ

た。

アーバンスの総得点、領域得点、下位得点について、遅延記憶低下群と正常群、注意力低下群と正常群のそれぞれについてウィルコクソンの符号付順位検定を行った。結果は中央値、25%点、75%点で表わした（表3）。遅延記憶低下群では領域の視空間／構成（ $p = .028$ ）と遅延記憶（ $p = .028$ ）、12 下位項目のリスト学習（ $p = .028$ ）と線方向づけ（ $p = .027$ ）と図形再生（ $p = .028$ ）において平均ランクに有意差が認められた。注意力低下群では領域の即時記憶（ $p = .043$ ）と注意（ $p = .043$ ）、12 下位項目の符号（ $p = .043$ ）において平均ランクに有意差が認められた（表3）。

撮像画像における疑正常群の特徴を表4に整理した。群ごとの特徴は検出できなかったため、疑正常群全体の特徴を示した。海馬の異常所見はMRIでは萎縮が両側共にあったのは3症例、左側のみは1症例にみられ、FDG-PETでは糖代謝の低下が両側は6症例、左側のみは3症例にみられ、両側であっても左側がより低下しているなど左右

差がみられた。一方、楔前部においては、MRIの異常が両側は10症例、FDG-PETの異常が両側は5症例と片側のみは6症例の全11症例、SPECTでの脳血流の低下が両側は6症例、右側のみは1症例と高頻度で異常がみられた。さらに、後部帯状回においてはFDG-PETでは両側は5症例、片側は5症例、脳血流SPECTで両側の異常は5症例にみられ、前頭葉内側部においてFDG-PETでは両側は7症例と片側は3症例の10症例に異常がみられた。しかし、脳血流SPECTでは両側の異常は2症例に、左側のみは1症例と血流の低下はあまりみられなかった。脳血流SPECTでは他にも、頭頂葉の血流低下は8症例にみられ、両側の異常は7症例、片側の異常は1症例のみであった。側頭葉の血流低下の異常は両側が4症例、片側は2症例であった。

考 察

AD患者においては、発症前段階の後半になってはじめて認知機能の異常が出現し始めるが、脳の組織学的変化に関してはMCIの段階に入った時点ですでにアミロイド β の蓄積はプラトーに達しているとされる¹⁴⁾。また、認知機能障害の原因であるシナプスの脱落や神経細胞死についても、MCIの段階に入る直前から異常が加速し、認知症の段階に入るところにはほぼプラトーに達している¹⁴⁾。つまり、ADの病態においては分子レベルでの神経細胞の変性が先行するため、初期の段階においては臨床症状のみから病気を診断することはきわめて困難である。そのため、早期発見に

表1 疑正常群の特徴

	遅延記憶低下群	注意力低下群
人数(人)	6	5
男性比率(%)	83	40
年齢(歳)	67.5 $\pm$ 7.2	52.4 $\pm$ 9.0
教育歴(年)	14.2 $\pm$ 4.5	13.2 $\pm$ 1.6

年齢、教育歴：平均値 $\pm$ 標準偏差

領域得点の傾向により、上記2群に分けた。

表2 疑正常群の個別特点 (RBANS、WMS-R)

症例		RBANS						WMS-R				
		Total	IMEM	VISCON	LANG	ATT	DELMEM	GM	VeM	VIM	A/C	DR
遅延記憶 低下群	1	43	40.1	56.4	35.4	60.4	32.6	90	87	99	114	97
	2	53	42.3	58.4	57.5	58.5	41.4	-	-	-	-	-
	3	51	40.1	49.0	80.1	48.5	44.5	109	120	84	110	104
	4	40	37.2	52.3	68.2	43.4	37.8	-	-	-	-	-
	5	51	49.5	61.7	35.5	58.5	41.4	-	-	-	-	-
	6	46	58.0	65.5	48.4	50.1	37.2	83	94	68	99	77
注意力 低下群	1	56	58.5	58.3	57.0	45.3	51.5	110	117	100	113	110
	2	49	64.5	61.0	42.9	30.8	59.0	115	111	117	125	107
	3	49	66.6	51.8	53.5	35.2	53.4	105	105	92	116	94
	4	52	67.5	35.1	64.8	33.0	62.5	122	118	123	100	116
	5	44	54.3	35.2	65.1	27.7	51.5	104	104	101	92	101

RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; IMEM, 即時記憶; VISCON, 視空間／構成; LANG, 言語; ATT, 注意; DELMEM, 遅延記憶; WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised; GM, 一般の記憶; VeM, 言語性記憶; VIM, 視覚性記憶; A/C, 注意／集中力; DR, 遅延再生

RBANSの遅延記憶(あるいは即時記憶)が際立って低下していた症例を「遅延記憶低下群」、注意が際立って低下していた症例を「注意力低下群」として、2群に分けた。WMS-Rは実施した症例のみ掲載した。

有用なバイオマーカーの発見に重点が置かれているが¹⁾、信頼性が高いものは現在なお存在していない。しかも、現時点ではADに対する根治的治療薬はなく、進行を一時的に遅らせる薬剤しか存在しないため、可及的速やかに発症前段階のADやMCIを発見し、進行を妨げる予防的治療を行うことが不可欠である。そのためには、今回、研

究対象とした疑正常群 11 例のように遅延記憶の障害ないし注意／集中力の低下しかみられない早期の段階において、これらの異常を客観的にしかも鋭敏に検知し得る神経心理検査を活用することが必須である。

本研究で用いたアーバンスの特徴は、全体的な認知機能と 5 種類の認知領域の数値化が可能なの

表 3 RBANS の各得点における群別の正常群との比較

RBANS	遅延記憶			注意		
	正常群	低下群	p	正常群	低下群	p
TOTAL	49.5 (48-52.5)	48.5 (43.8-51)	0.2	51 (51-51)	49 (49-52)	0.3
(領域)						
IMEN	52.4 (49.3-54.0)	41.2 (40.1-47.7)	0.1	49.9 (49.5-50.5)	64.5 (58.5-66.6)	0.043
VISCON	49.4 (44.1-54.1)	57.4 (53.3-60.9)	0.028	55.8 (55.8-57.2)	51.8 (35.2-58.3)	0.2
LANG	49.6 (48.5-55.0)	53.0 (38.7-65.5)	0.8	54.7 (48.7-55.2)	57 (53.5-64.8)	0.5
ATT	49.2 (47.2-51.3)	54.3 (48.9-58.5)	0.5	51.7 (50.7-52.8)	33 (30.8-35.2)	0.043
DELMEM	47.9 (46.8-52.2)	39.6 (37.4-41.4)	0.028	48.6 (47.8-55)	53.4 (51.5-59)	0.1
(下位項目)						
LL	51.5 (45.8-59.5)	44.5 (35.5-46)	0.028	50 (49-53)	62 (59-69)	0.1
SM	49 (44.5-58)	53 (44-53.8)	0.9	50 (49-51)	51 (48-59)	0.3
FC	49.5 (42.8-54)	54 (42-54.8)	1	54 (53-55)	53 (53-55)	0.7
LO	50.5 (45.3-53.5)	58 (56.5-60.3)	0.027	55 (55-57)	50 (47-58)	0.2
PN	54.5 (45.8-55.8)	55 (55-56.5)	0.3	55 (54-55)	54 (54-55)	0.8
SF	50 (48.3-54)	51 (37.5-65.3)	0.8	55 (50-55)	57 (53-65)	0.5
DS	56.5 (50.3-65.8)	53.5 (51.3-56.5)	0.5	51 (46-52)	46 (45-50)	0.7
CO	47.5 (44.8-50.3)	52.5 (44.8-59.5)	0.6	51 (51-53)	35 (27-36)	0.043
LR	47.5 (46-53.5)	43.5 (35.8-46.8)	0.1	58 (55-64)	58 (55-60)	0.9
LRec	47.5 (44-50.3)	49 (42.3-56.5)	0.5	50 (50-56)	57 (55-57)	0.1
SR	50 (44.5-53.3)	44.5 (40.8-50.5)	0.6	48 (37-54)	59 (59-60)	0.1
FR	52.5 (51.3-55.3)	36 (30.3-44.8)	0.028	43 (40-56)	47 (44-48)	0.7

中央値(四分位範囲), p値: ウィルコクソンの符号付順位検定結果を示す

RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; IMEM, 即時記憶; VISCON, 視空間／構成; LANG, 言語; ATT, 注意; DELMEM, 遅延記憶; LL, リスト学習; SM, 物語記憶; FC, 図形模写; LO, 線方向付け; PN, 絵呼称; SF, 意味流暢性; DS, 数唱; CO, 符号; LR, リスト再生; LRec, リスト再認; SR, 物語再生; FR, 図形再生;

表 4 疑正常群の各種画像診断結果

症例 領域	遅延記憶低下群												注意力低下群									
	1		2		3		4		5		6		1		2		3		4		5	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
MRI																						
楔前部	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
海馬	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
PET																						
楔前部	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	++	+	-	+	++	+	+	+	+	-
海馬	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	-	-	++	+	-	+	++	+	+	+	+	+
後部帯状回	+	-	-	-	++	+	+	+	+	+	-	+	++	+	-	+	++	+	+	+	+	-
前頭葉内側部	+	-	-	+	+	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	++	+	-	+	-	-
SPECT																						
楔前部	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
後部帯状回	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-
前頭葉内側部	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
頭頂葉	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
角回	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-
側頭葉	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-

+, 異常; ++, 異常(左右差あり); -, 正常; 空欄は未実施

各種画像診断において、多く異常が見られた箇所に絞り、表化した。デフォルト・モード・ネットワークに関係する箇所に集中して異常が多く見られた。

とである。対象とした疑正常群は全体的な認知機能を示す総得点は40点以上で正常域であったが、遅延記憶（かつ即時記憶）あるいは注意／集中力の領域のいずれかあるいは両方が1 SD 程度低下しているという、共通する特徴を示した（表2）。これは、National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups のMCIの診断基準に記載された、「1つないし複数の領域が-1 SD 以下である」¹⁾の条件にも合致する。今回の11症例は発見がきわめて難しいため絶対数が限られたが、アーバンスの領域得点のいびつなパターンに留意し、遅延記憶（かつ即時記憶）が低いか、注意が低いかに着目すれば、短期間にもっと多数の発症前AD患者を発見できると思われる。

遅延記憶低下群には、即時記憶または言語の領域得点が低下しているという特徴も同時にみられた。言語については、下位項目の意味流暢性が低下の起因となっていた。想起に関わる言語流暢性検査（文字流暢性／意味・カテゴリー流暢性）のうち、意味・カテゴリー流暢性はADをスクリーニングするのに有用であり^{3), 5), 6)}、この得点は健忘型MCIでも有意に低下する³⁾と報告されている。

注意力低下群は、アーバンスの注意とWMS-Rの注意／集中力の両者の成績では著しい乖離がみられ、アーバンスの注意課題がより患者の注意力の低下を反映していた。ことにアーバンスの下位検査である「符号」が重要であると考えられた。それは画像検査である脳血流SPECTにおいても、左の角回に局限した血流低下があったことから裏付けられた（表4）。左の角回は後頭部、側頭および頭頂葉が接する部位であり、異なるモダリティと処理のサブシステム間の情報を集積かつ統合するインターフェイスと考えられており¹³⁾、数字処理能力だけではなく注意力などとも関与している。さらに、左の角回はADとも関連が深いDMN²⁾の領域を担っているとされ、その萎縮はAD前駆期から存在するとされる¹⁰⁾。また、角回の血流低下を示す患者はADに進行するリスクが高い⁷⁾といった脳機能画像の研究報告や、「符号」と同等のウェクスラー成人知能検査の符号（Digit Symbol-Coding）がADへの進行の予測因子の1

つである¹⁶⁾という報告もある。

以上、本研究の成果をまとめると、以下の3点に注目することで、アーバンスによる発症前段階のADやMCIをスクリーニングすることが可能であると思われる。すなわち、1) 遅延記憶の領域得点が際立って低い場合、健忘型MCIを疑う。また、2) 「意味流暢性」の得点が目立って低く、他の言語性記憶の低下など想起の弱さが疑われる場合、左大脳半球のDMNに該当する領域の血流や糖代謝の低下を疑う。3) 「符号」の得点が目立って低い場合は、左角回の血流低下を疑う。つまり、アーバンスの総得点が40点以上の正常域にあり、全体的な評価として認知機能がさほど低下していても、遅延記憶または注意／集中力に関する下位項目の得点が際立って低いなどの特徴を示した場合は、発症前ADを疑い、脳血流SPECTやFDG-PETなどの脳機能画像の精密検査を追加することが必須である。

結論

発症前AD患者をスクリーニングするために、アーバンスはきわめて有用である。ことに、総合得点が正常であっても、注意力の低下や遅延記憶の低下などによって得点パターンがいびつさを示す患者をスクリーニングの際に見逃さず、脳画像検査を検証することが早期診断につながることを強調したい。

謝辞

本研究を行うにあたり、ご指導と、ご鞭撻を賜りました金沢大学大学院医学系研究科・脳情報病態学・協力研究員の山嶋哲盛博士をはじめ、連合大学院小児発達研究科金沢校の大井学教授および三邊義雄教授に深謝いたします。また、本研究の診療データ使用に際し、ご協力いただきました扇翔会・南ヶ丘病院ならびに患者の皆様に心より感謝いたします。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反は存在しない。

【引用文献】

- 1) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment 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* 7:270-279, 2011.
- 2) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124: 1-38, 2008.
- 3) Crossley M, D'Arcy C, & Rawson NS :Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 19: 52-62, 1997.
- 4) 船木のぞみ, 三邊義雄, 稲木杏吏, ほか: もの忘れ患者への R B A N S 神経心理検査の有用性. *最新精神医* 20: 79-85, 2015.
- 5) 羽生春夫.: 1. 初期診断 (MCI を含む) . *日内会誌* 100: 2109-2115, 2011.
- 6) Henry JD, Crawford JR, Phillips LH: Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 42: 1212-1222, 2004.
- 7) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al.: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 28: 1014-1021, 2005.
- 8) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al.: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9(1): 119-128, 2010.
- 9) Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al.: Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 56(2): 159-164, 2006.
- 10) Küntzelmann A, Guenther T, Haberkorn U, et al.: Impaired cerebral glucose metabolism in prodromal Alzheimer's disease differs by regional intensity normalization. *Neurosci Lett* 534:12-17, 2013.
- 11) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al.: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 28(4): 731-736, 2007.
- 12) Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al.: The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) : preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 20(3): 310-319, 1998.
- 13) Seghier ML: The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* 19(1): 43-61, 2013.
- 14) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3): 280-292, 2011.
- 15) 杉下守弘 訳著: 日本版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R), 第 1 版, 日本文化科学社, 東京, 2001.pp87-88.
- 16) Tabert MH, Manly JJ, Liu, X., et al.: Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 63(8): 916-924, 2006.
- 17) 山嶋哲盛, 吉田真奈美, 熊橋和彦ほか: 「アーバンス (RBANS)」神経心理テストによる高次脳機能評価. *脳と神経* 54(6): 463-471, 2002.