

— 研究助成報告 —

海馬の記憶機能を神経代謝検査MR Spectroscopyから検討する

The quantitative evaluation for the hippocampal memory functional abilities based on a proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)

星 田 徹, 丸 山 信 之

要旨: 長期に亘るてんかん病態により記憶力障害を含む高次脳機能障害を生じうるため、その評価が大切である。しかしながら、現存する各種高次脳機能評価検査バッテリーでは定量的評価・頻回の検査が困難である。今回我々は、特定部位のアミノ酸量を低侵襲かつ短時間で繰り返し定量的に測定することが可能なプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(1H-MRS)を用いることによって、記憶機能を司るとされている大脳海馬の活動を定量的に評価し得るか否かを健常者で検討した。結果、健常者における海馬NAA値は、年齢及び記憶機能と相関を示した(相関係数: 左側-0.46, 右側-0.40)。1H-MRSとWMS-Rの相関を各検査項目ごとの詳細分析では、1H-MRSはWMS-Rと比べ、特に記憶機能の高い集団においても鋭敏に評価しうる可能性が示唆された。

1H-MRSは記憶機能以外の機能も含めた海馬機能を定量的に計測する検査であり、てんかんを含む神経障害性病変による海馬機能変化の評価に有用であると考えられた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2014; 25: 45-48

Key Words: Epilepsy, higher brain dysfunction, MR spectroscopy, memory function, Weckler Memory Scale

はじめに

近年、てんかん病態が長期に亘ることにより記憶力障害を含む高次脳機能障害を生じることが知られており¹⁾、その発症をいかに防ぐかが重大な関心事となってきた。しかしながら、高次脳機能の各種検査バッテリーでは定量的評価に課題があることに加え、各検査に長時間を要すること、学習効果があるため一回検査を行うと次回検査までに数か月間の休止期間を設ける必要があることなどの欠点があり頻回の検査が困難である。今回我々は、特定部位のアミノ酸量を低侵襲かつ短時間で繰り返し定量的に測定²⁾することが可能なプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(1H-MRS)を用いることによって、記憶機能を司るとされている大脳海

馬の活動を定量的に評価し得るか否かを健常者で検討した。

対象と方法

1) 対象

16歳以上の健常者100人を対象に年齢別に研究を行なった。‘健常者’の判定は問診および質問形式によりおこなった。インフォームドコンセントは当院の倫理委員会にて承認を得た後に被験者から書面で同意を得た。

2) 方法

認知機能検査としてMMSEを、記憶機能検査としてWMS-R検査を行った。

MRI・MRS検査は東芝社製1.5テスラMR機器を用いて行った。T1およびT2強調画像水平断面MRI検査を撮像し、後述する二次判定に用い

国立病院機構 奈良医療センター・てんかんセンター
〔奈良県奈良市七条2丁目789番地〕

Tohru Hoshida, Nobuyuki Maruyama

Department of Neurosurgery Epilepsy Center, National Hospital Organization, Nara Medical Center, Nara, Japan
〔789 banchi, 2 chohme, shichijoh, Nara, 630-8053, JAPAN〕

た。1H-MRS検査に際してはその測定結果をLC Model解析により、代謝物のスペクトルにカーブフィット自動補正を行いあらかじめ作成されたBasisファイルと比較定量することによってN-アセチルアスパラギン酸 (NAA), コリン (Cho), クレアチン (Cr) の濃度を定量解析した。撮像条件はTR=1323msec, TE=136msec, 積算回数192回, フリップ角90度とし、水抑制ありとなしの2種類のデータ測定を行った。半値幅FWHM 0.2ppm以下、水抑制80以上とした。左右海馬の撮像領域は3.0cm(前後)×1.5cm(上下)×1.5cm(左右)とした。

上記MRI/MRS/MMSE/WMS-Rの結果により、検査上異常を有さず、正確な検査が行えた‘健常者’を二次判定した。その除外基準は以下のとおりである (Fig. 1)。すなわち、i) MMSEが27未満、WMS-R各指標が85未満、ii) MRI画像で異常所見や3か所以上のラクナ梗塞を有する症例、iii) MRSデータの取得不良例として、代謝産物各ピークの%SD ($\geq 10\%$)・半値幅 (FWHM ≥ 0.2 ppm)・水分飽和度 (< 80)・取得波形による各代謝産物の分離不良、のいずれかの値を示すもの。本除外基準を適用することにより、最終的に得られた健常者数は87人であった。

結果

健常者における海馬NAA値は加齢に伴い左右差を伴う減少傾向を示し、年齢の相関係数は左側-0.46、右側-0.40であった。Crと年齢の相関係数は左側0.46、右側0.64であった。WMS-Rの指標は海馬NAA値との相関を示さなかった (Fig. 2)。

WMS-R下位検査の粗点を元に行ったサブ解析の結果は以下の通りであった (Fig. 3)。すなわち、WMS-Rの粗点と海馬NAA値との、相関係数はWMS-Rの指標との比較に比べ増加傾向を示したものの低値に留まった。海馬NAA値の左

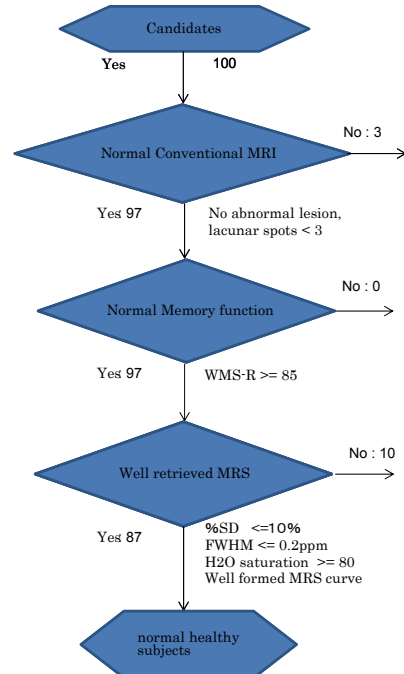


Fig. 1 Algorithm to estimate ‘Healthy Normal Volunteers’
13 out of 100 were dropped off from our study, because of their lacunar infarcts (3 cases) and MRS parameters (10 cases).

右差に関しては、言語性記憶・一般的記憶では左海馬NAA値の方が右側より相関係数が高く、注意/集中力・遅延再生では右側の方が左側より高い傾向を示した。WMS-R下位検査の問題構成ごとの比較では、図形の記憶・数唱・視覚性記憶範囲に於いて右側海馬NAA値との相関

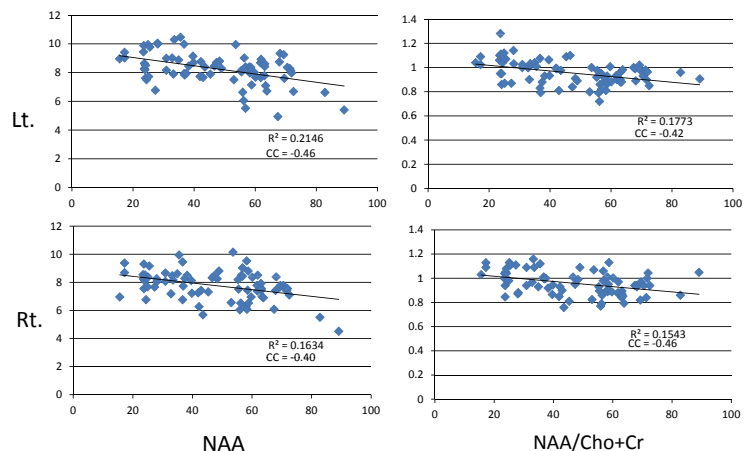


Fig. 2 Correlations between Age and measured MRS Values

	Rt.hippocampus					Lt. hippocampus				
	Verbal memory	Visual memory	General memory	Attention / Concentration	Delayed recall	Verbal memory	Visual memory	General memory	Attention / concentrate	Delayed recall
correlation coefficient	0.10	0.14	0.16	-0.01	0.13	0.10	0.18	0.15	0.15	0.19
Raw Data	0.23	0.35	0.29	0.28	0.37	0.27	0.37	0.33	0.21	0.36

Fig. 3 Correlation coefficients between NAA and WMS-R Value
The WMS-R score did not show any correlation to the MRS values. In raw scores before weighted, the correlation coefficient of NAA and verbal and visual memories showed a little correlations.

が、論理的記憶Iに於いて左側海馬NAA値との相関が得られた。視覚性対連合I及びII・言語性対連合I及びII・視覚性再生I及びIIではNAA値と得点が相関を示すものの得点分布に不均一

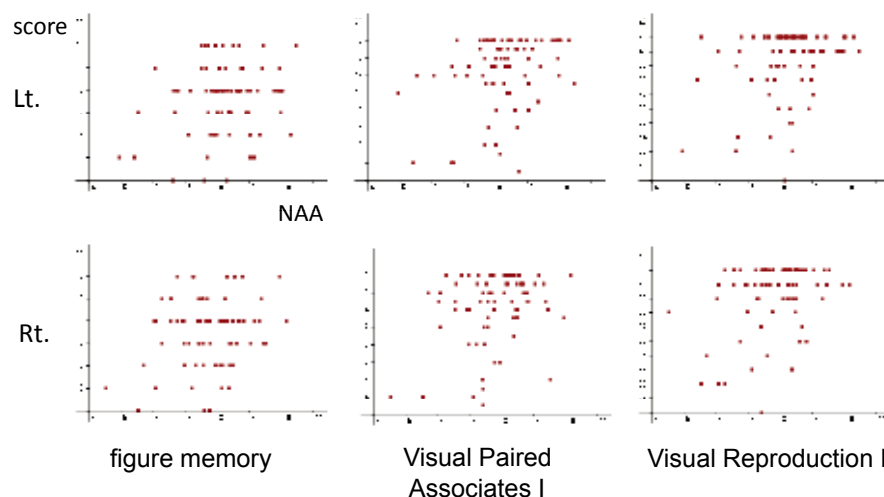


Fig. 4A Scattered diagrams of NAA values and WMS-R subtest scores (visual memory)

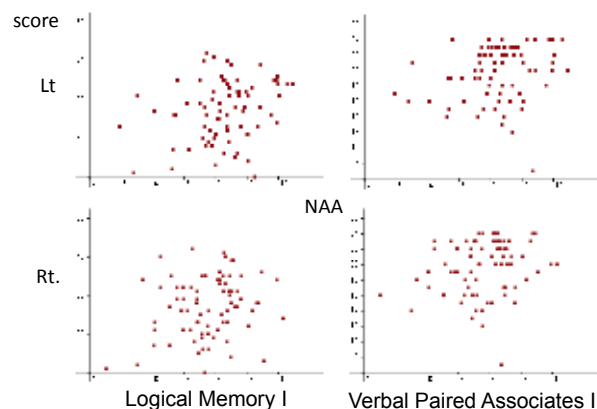


Fig. 4B Scattered diagrams of NAA values and WMS-R subtest scores (verbal memory)

性が認められた。また、言語性対連合・視覚性対連合・視覚性再生では散布図に偏りが見られ (Fig. 4A, 4B), 高得点群での分散が不十分であった。

考察

海馬NAA値が年齢の増加に対し負の相関を持つ結果は加齢に伴う大脳活動の低下を正確に

捉えているものと考えられる。他方、WMS-Rの指標が年齢・海馬NAA値との相関を示さなかった原因としては、WMS-Rの指標は記憶機能を加齢に伴う変動を受けない形で評価すること

を目的とした値であることが考えられた。WMS-Rは9つの年齢群毎に、それぞれの平均および標準偏差に基づき平均が100となるように換算し指標を算出しており³⁾、記憶機能の絶対値としての得点ではないためである。昨今、軽度認知障害に関する論文でWMS-Rの値と

NAA値の相関を肯定した論文が散見されるが^{4,5)}、その評価には十分な注意を要するものと考えられる。本研究では年齢に対する補正が行われる前段階の、WMS-R下位検査の粗点を元にサブ解析ない、その結果は後述の通りであった。

WMS-Rの粗点と海馬NAA値との、相関係数がWMS-Rの指標との比較に比べ増加傾向を示したことより、海馬のNAA値は海馬の記憶機能を反映しているものと考えられる。しかしながら相関係数は低値に留まっており、海馬が記憶機能以外の機能も果たしている可能性が示唆される。海馬NAA値の左右

差の結果より、言語性記憶・一般的記憶では左側海馬が右側より優位に機能しており、注意/集中力・遅延再生では右側の方が優位に機能しているものと考えられた。WMS-Rにおいて高得点群での分散が不十分であったことより、WMS-Rでは記憶機能の障害を検出することが可能ではあるものの記憶機能の保たれている症例に対しては感受性が乏しい可能性が示唆された。

結論

健常者における海馬NAA値は、年齢及び記憶機能と相関を示した。1H-MRSは海馬機能を定量的に計測する検査であり、WMS-Rと比べ、特に記憶機能の高い集団において鋭敏に評価しうる可能性が示唆された。記憶機能以外の機能も含め大脳海馬の活動を総合的に定量評価し得る1H-MRSは、健常者データと比較することにより、てんかん原性病変による海馬機能変化を評価するための有用な検査になると考えられた。

文献

- 1) Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008 ; **131** : 2243-2263.
- 2) S.W. Provencher. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn. Reson. Med* 1993 ; **30** : 672-679.
- 3) Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale-Revised : Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, Tx.
- 4) C.H. Ferrier, G. Alarcon, A. Glover, et, al. N-Acetylaspartate and creatine levels measured by 1H MRS relate to recognition memory. *NEUROLOGY* 2000 ; **55** : 1874-81.
- 5) Foy CM, Daly EM, Glover A, et, al. Hippocampal proton MR spectroscopy in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr* 2011 ; **24** : 316-22.

Summary

The quantitative evaluation for the hippocampal memory functional abilities based on a proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)

Tohru Hoshida, Nobuyuki Maruyama

Higher brain dysfunction is one of the most significant issues for patients with prolonged epilepsy. Evaluating batteries for memory functions, including the Wechsler Memory Scale, need long examination times and have some limitations for repetitive examination. The aim of our study is to evaluate whether hippocampal memory function can be measured with a proton MRS (1H-MRS) which can quantitatively and iteratively measure amino-acid level in specific portions in a short time with minimum risks. Our findings showed that the NAA values in healthy subjects that represent with hippocampal neuronal function decreased with the age. The correlation coefficients were -0.46 in the left hippocampus and -0.40 in the right hippocampus. The NAA values and WMS-R scores both showed no correlation, however the WMS-R subtests and raw data did show limited correlation with the NAA value. In scatter diagrams plotting the WMS-R subtest scores and NAA values, heterogeneity or digital patterns were observed in score distributions. WMS-R could have limited benefit for normal adults with high memory performance scores. The 1H-MRS was able to detect hippocampal functional abilities including memory function and disturbances caused by epilepsy or other neurodegenerative disorders more precisely than the WMS-R score.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2014 ; **25** : 45-48