

Stroopテスト遂行時における高齢女性の 前頭前野領域脳血流動態と年齢との関連

－近赤外分光法（NIRS）による検討－

Influence of aging on the inhibitory function in elderly women during incongruent Stroop trials: A NIRS study

藤田 信子

Nobuko FUJITA

【要旨】 近年、近赤外分光法（NIRS）を用いて非侵襲的に脳の機能を測定できるようになり、検査や治療効果の判定にも応用されている。NIRS のデータの精度を高めるには、性別や年齢、薬剤などの要因を考慮した検討が必要となる。本研究では、前頭前野を3領域に分けて脳賦活反応性をNIRSを用いて評価し、前頭前野の脳機能と高齢者の年齢の関連を検討した。60歳以上の高齢女性27名を対象に、Stroop テストを遂行中の酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）濃度変化を左右背外側前頭前野と前頭極で計測し、高齢者の加齢が与える影響について明らかにすることを目的とした。結果、高次の認知課題を実施する間、左背外側前頭前野と前頭極の oxy-Hb 値は高齢者の年齢と有意な負の相関を示したが、右背外側前頭前野の oxy-Hb 値は年齢との相関がみられなかった。これらのことから、両側の半球はそれぞれ異なった機能を持っているが、片側の半球が加齢のため生理的機能が退行した場合、それを半球間で代償する可能性が示唆された。

Keywords : NIRS、Stroop テスト、前頭前野、年齢

I. はじめに

近年、近赤外分光法（Near-infrared spectroscopy: 以下、NIRS）がリハビリテーションや精神医学の分野の研究に広く利用されている。非侵襲的に脳血流量変化を測定できることや、より自然な姿勢で認知機能遂行中に大脳皮質の活動を測定できるため、健常人を対象とするだけでなく臨床現場においても検査や治療効果に NIRS を用いて検討を行った報告がみられるようになった。特にうつ病や認知症では、疾患の重症度や薬剤、運動を用いた治療の効果を検討するために NIRS を用いて脳の賦活反応を調査しており、これらのデータの集積は今後の治療効果や予後予測に寄与すると考えられる。

一方で、NIRS による脳の賦活反応の精度を高めるには性別や年齢、薬剤などの要因を考慮した検討が必要となる。特に日本を含め欧米諸国が直面している超高齢社会では、慢性疾患を抱えた患者の高齢化も増加の一途を辿っているので、加齢は疾患に大きな影響を与えると考えられる。加齢に伴う脳の生理的变化としては、脳の重量変化や血管の弾力性の低下があり、顕微鏡的变化では神経細胞の胞体の萎縮や樹状突起の変性、消失がみられ、70歳以上の高齢者は大脳皮質や海馬では年に約1%の神経細胞の減少、80歳以上の高齢者においては Alzheimer 神経原線維

変化や老人斑が側頭葉から前頭葉にかけて出現する¹⁾。国立長寿センターが行った疫学研究の MRI 計測では、前頭葉の軽度萎縮が60～69歳では12.4%であったのが70～79歳では34.6%、80歳以上では50.0%であったことが報告されている²⁾。このように MRI を用いた加齢による脳の形態学的変化の報告からは、高齢者の加齢に伴う脳機能低下の部位や程度が理解できるが、NIRS を用いて高齢者の加齢に伴う脳の賦活反応の変化について検証を行った研究は、筆者が知る限り報告されていない。先行研究では、若年者と高齢者を対象に Stroop テスト実施時に NIRS を用いて脳の賦活変化を測定したところ、その賦活領域は若年者では背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: 以下、DLPFC) に近い左半球下前頭回付近である³⁾が、高齢者は両側の DLPFC、もしくは右 DLPFC がより強く関わるといった報告がある⁴⁾。しかし、これらの研究では若年者や中年者が高齢者の比較対象であったため、高齢者の年齢に伴う脳の賦活反応の違いについては測定値から読み取ることが難しい。

NIRS を用いて高齢者の疾患特有の脳の賦活反応を検討するためには、健常高齢者の加齢に伴う脳の賦活領域の変化について理解しておくことが必要である。そこで本研究では、60歳以上の健康高齢者に対して Stroop テストを遂行中に、NIRS を用いて前頭前野の賦活反応を測定し、高齢者の年齢が測定値に影響するかを検討した。また、脳の賦活反応に影響を与えられとされる Stroop テストの反応時間や認知機能と脳の賦活反応の関連性についても検討を行った。

II. 方法

2.1 対象者

奈良県奈良市の地域在住者女性27名 (60～79歳、平均年齢70.4±4.7歳) を分析対象者とした (表1)。いずれも精神・神経学的疾患が認められず、日常生活を自立して送っている者である。対象者には、NIRS を用いて脳血流量変化を測定すること、また MMSE (Mini Mental State Examination) を行うことについて書面と口頭による説明を行い、文書にて同意を得た。なお、本研究は奈良学園大学保健医療学部研究倫理審査委員会の承認を受けて行った (承認番号: 29-001)。

2.2 方法

Stroop テストとは言語情報 (文字) と感覚情報 (色) の2つの矛盾した情報を入力した時、葛藤が生じて反応時間やエラーが増大するストロープ干渉を利用したテストである。今回は Stroop-A ("xxxx" という意味をなさない文字の色と色単語の正誤を判定する) と Stroop-B (色単語の色と色単語の意味の正誤を判定する) の2種類の課題を行わせた。ヒトは優先的に文字の意味について処理する傾向があるため、Stroop-A テストの難易度は低いが、Stroop-B テストはそうした無意識下でおこる反応を抑制し、色に集中・反応しなければならないため、難易度が高くなる。この認知的葛藤は Stroop 干渉と呼ばれ Stroop-B と Stroop-A の差分値で表されており、この計測値が干渉を乗り越えて課題解決する能力として評価される。Stroop 干渉は反応時間では差分値が小さ

表1 各検査の平均値と標準偏差

oxy-Hb 変化量 (mMol・mm)		
左 LPFC	Stroop-A	0.08±0.09
	Stroop-B	0.11±0.09
	Stroop(B-A)	0.03±0.12
前頭極	Stroop-A	0.07±0.08
	Stroop-B	0.11±0.12
	Stroop(B-A)	0.04±0.12
右 DLPFC	Stroop-A	0.1±0.12
	Stroop-B	0.11±0.11
	Stroop(B-A)	0.01±0.1
Stroop 反応時間(秒)		
	Stroop-A	1.64±0.4
	Stroop-B	2.47±0.95**
	Stroop(B-A)	0.83±0.87
MMSE (点)		
		26.1±1.42

** : p<0.01

いほど、また血流応答では差分値が大きいほど、ストロープ干渉能力が高いことを示している⁵⁾。本研究では、oxy-Hb 値と Stroop-A, -B 反応時間それぞれについて、Stroop-B と Stroop-A の差分値を求め、Stroop 干渉値とした。

本研究では、NIRS (Spectratech OEG-16, スペクトラテック社) を使用し、対象者が Stroop テストを遂行中の酸素化ヘモグロビン濃度変化 (以下、oxy-Hb 値) を測定した。NIRS は国際10/20法に準拠した Fpz を中心に前頭前野に設定し、測定場所は全16チャンネル中、14~16チャンネルを左 DLPFC、1~3チャンネルを右 DLPFC、7~10チャンネルを前頭極の位置とし、脳活動の指標には各々領域の oxy-Hb 値の平均値を使用した。本研究のプロトコルとして、1) Stroop-A の練習 (課題内容を理解していることを確認するまで、約5~10試行程度)、2) レスト2分、3) Stroop-A (10試行)、4) Stroop-B の練習 (課題内容を理解していることを確認するまで、約5~10試行程度)、5) レスト2分、6) Stroop-B (10試行) を1プロトコルとした。なお、開始前の1分間の oxy-Hb 平均値を base 値とし、各々1試行10秒間を10試行連続で行った時の oxy-Hb 平均値から base 値を差し引いたものを加算平均して数値の標準化を行った。Stroop-A, -B 反応時間は、それぞれ10試行の反応時間の平均値を算出した。

また、国際的に使用されている認知機能評価 MMSE を全ての対象者に実施した。

2.3 分析方法

分析は、Stroop-A, -B 実施時の各脳領域で測定された oxy-Hb 値および、Stroop-A, -B 反応時間において課題間の差を検討するために、対応のある t 検定を行った。

対象者の各脳領域で測定された oxy-Hb 値と年齢、Stroop-A, -B 反応時間、MMSE について関連性を検討するため、スピアマン順位相関係数を算出した。また、oxy-Hb 値と有意な相関がみられた変数を用いて、oxy-Hb 値に及ぼす要因を検討するために、oxy-Hb 値を従属変数、oxy-Hb 値と有意な相関が確認された変数を独立変数として、2変量の単回帰分析を行った。

III. 結果

3.1 各検査の結果

各脳領域における oxy-Hb 値、Stroop-A, B の反応時間、MMSE の検査結果を表1に示した。Stroop テスト反応時間において、Stroop-B が Stroop-A より有意に遅い値を示した (表1)。

3.2 各脳領域の Stroop テスト実施時の oxy-Hb 値と年齢、反応時間、MMSE との関係

各脳領域の oxy-Hb 値と年齢、反応時間、MMSE の間の相関係数および有意差を表2に示した。左 DLPFC において、Stroop-B の oxy-Hb 値と年齢 ($r=-0.384, p<0.05$)、および MMSE ($r=0.395, p<0.05$)、Stroop(B-A) の oxy-Hb 値と年齢 ($r=-0.41, p<0.05$) との間に有意な相関関係がみられた。前頭極において、Stroop-A の oxy-Hb 値と反応時間 ($r=0.435, p<0.05$)、Stroop-B の oxy-Hb 値と年齢 ($r=-0.567, p<0.01$)、および MMSE ($r=0.423,$

表2 各脳領域の oxy-Hb 変化値と年齢、反応時間、MMSE の相関係数

	Stroop-A			Stroop-B			Stroop(B-A)		
	左 DLPFC	前頭極	右 DLPFC	左 DLPFC	前頭極	右 DLPFC	左 DLPFC	前頭極	右 DLPFC
年齢	-0.005	-0.021	-0.07	-0.384*	-0.567**	-0.37	-0.41*	-0.59**	-0.21
反応時間	-0.05	0.435*	0.27	-0.127	-0.169	-0.185	-0.195	-0.249	-0.424*
MMSE	0.174	0.086	0.134	0.395*	0.423*	0.344	0.306	0.429*	0.423*

*: $p<0.05$ **: $p<0.01$

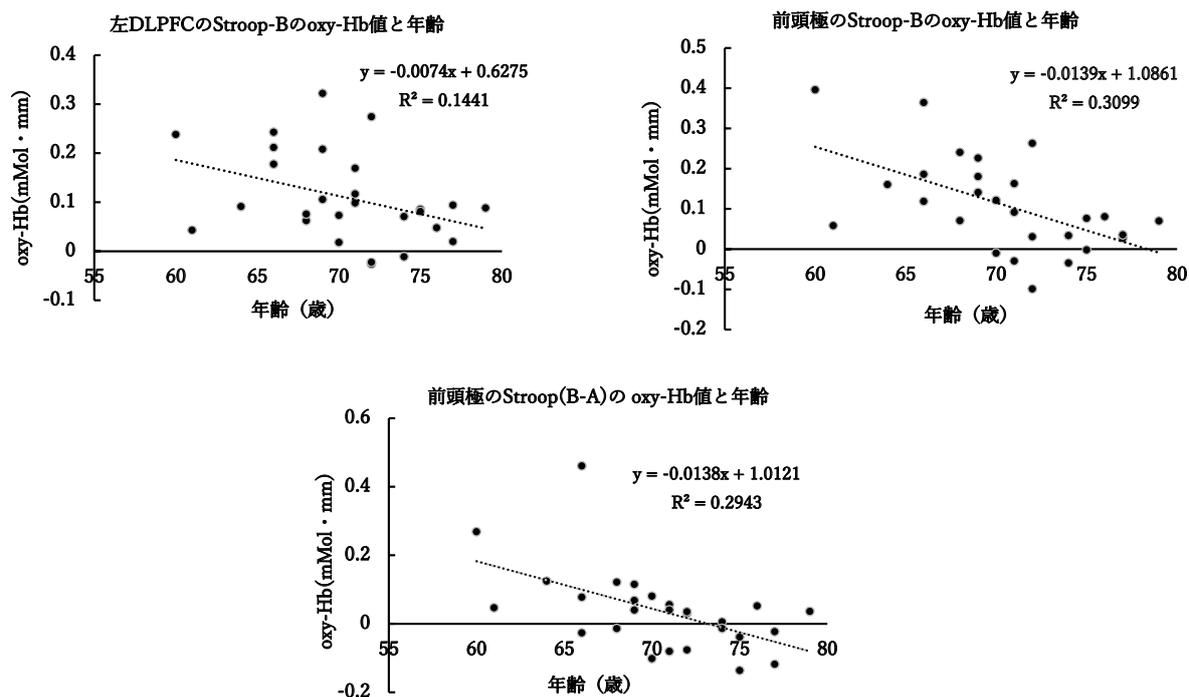


図1 Stroop 課題実施中の前頭前野の局所脳血流量変化と年齢の相関関係

$p < 0.05$)、Stroop(B-A) の oxy-Hb 値と年齢 ($r = -0.59$, $p < 0.01$)、および MMSE ($r = 0.429$, $p < 0.05$) との間に有意な相関関係がみられた。右 DLPFC において、Stroop(B-A) の oxy-Hb 値と Stroop(B-A) の反応時間 ($r = -0.424$, $p < 0.05$)、および MMSE ($r = 0.423$, $p < 0.05$) との間に有意な相関関係がみられた (表 2)。

3.3 各脳領域における oxy-Hb 値の予測

単回帰分析の結果、年齢の因子は Stroop-B 遂行時の左 DLPFC の oxy-Hb 値 ($R^2 = 0.144$, $p < 0.05$)、前頭極の oxy-Hb 値 ($R^2 = 0.31$, $p < 0.01$)、および Stroop(B-A) の前頭極の oxy-Hb 値 ($R^2 = 0.294$, $p < 0.01$) に最も影響を与えていた (図 1)。それ以外には有意な相関はみられなかった。

IV. 考察

NIRS を用いて Stroop テスト遂行時に左右 DLPFC と前頭極の 3 領域の oxy-Hb 値を測定し、高齢者の年齢がこれらの領域の賦活に与える影響について検討を行った。その結果、年齢と負の相関を示したのは Stroop-B および Stroop 干渉の oxy-Hb 値で、その脳領域は左 DLPFC と前頭極であった。また単回帰分析においても高齢者の年齢が上がるにつれ、これらの領域の oxy-Hb 値が有意に減少することが明らかとなった。DLPFC は「認知・実行機能」の中核であり、ワーキングメモリー課題遂行時にこの部位のドーパミン量が多いことが報告されている⁶⁾。また、Stroop テスト遂行時には言語処理に関連がある左 DLPFC の賦活が認められている³⁾。前頭極は DLPFC と VLPFC (ventrolateral prefrontal cortex: 腹外側前頭前野) の神経活動を協調させる高次の情報の統合機能を持っている⁷⁾。このように DLPFC と前頭極はある時は独自に、ある時は協働して高次の認知機能を成し遂げる重要な部位であるのだが、今回の NIRS の測定の結果、高次の注意機能、抑制機能を必要とする Stroop-B テストの遂行時には高齢者の年齢に伴い脳の賦活が一様に低下を続けた。このことは、高齢者の次第に進んでいく認知機能の低下に左 DLPFC と前頭極の脳機能低下が大きく影響することを示唆している。

一方で右 DLPFC における脳の賦活は高齢者の年齢による影響がみられなかった。これは、本来 Stroop テストの遂行を担う左 DLPFC の機能が加齢に伴い失われていくため、それを代償するために右 DLPFC の機能を維持していると推測している。先行研究⁸⁾では、非優位半球（Stroop テストの場合、右 DLPFC）の機能が高まると、本来活動すべき優位半球の活動が減少する HAROLD (Hemisphere asymmetry reduction in old adults) と呼ばれる現象を報告している。このように両側の半球はそれぞれ異なった機能を持っているが、片側の半球の機能が障害を受けたり、加齢に伴い機能が低下した場合、それを半球間で代償する機能が存在する。また、今回は Stroop 干渉において右 DLPFC の oxy-Hb 値と反応時間に負の相関が認められた。これは代償的に働いたと考えられる右 DLPFC の賦活反応と反応時間に関連性があり、このことが Stroop 干渉能力に影響を与えたことが示唆された。

今回の MMSE は3領域との相関が認められた。MMSE は注意機能、見当識、記憶、視覚空間認知、概念的思考、計算など、脳の全般的な機能を検査することができる。そのため、今後は対象者を増やしたうえで、MMSE を因子分析し前頭前野の脳血流量との関連性を検討していきたいと考える。

V. おわりに

今回、NIRS を用いて、Stroop-A、-B における oxy-Hb 値を左右 DLPFC と前頭極の3領域に分けて計測し、高齢者の年齢との関連性を検討した。Stroop-B および Stroop 干渉において左 DLPFC と前頭極 oxy-Hb 値は高齢者の年齢と有意な負の相関を示した。NIRS を用いて簡便に、そして非侵襲的に前頭前野の脳機能と高齢者の年齢との関連性を明らかにしたことが本研究の意義といえる。臨床でも幅広く利用できる NIRS を用いて高齢者の加齢に伴う脳機能の変化を明らかにすることによって、今後、高齢化に伴う慢性疾患の脳の機能検査や治療効果の検証に寄与すると考える。

本研究は平成28年度日本学術振興会科学研究費補助金（課題番号：16K09002）の一環として行ったものである。本研究を行うにあたりご協力くださいました参加者の皆様に感謝いたします。

【参考文献】

- 1) 竹川英宏、平田幸一、新島悠子 他. 神経内科でみる加齢による変化. Dokkyo Journal of Medical Sciences. 35(3):203-208,2008.
- 2) NILS-LSA 第1次～第7次調査継続参加者に対する施設型追跡調査“脳と心の健康調査”
<https://www.ncgg.go.jp/cgss/department/ep/monographBMj/index.html>
- 3) A.-CEhlis, M.J.Hemann, A.Wagener, et al. Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trial. Biological Psychology. 69(3):315-331.2005
- 4) Alexandre Mathis, Therese Schnck, Gilles Erb, et al. The effect of aging the inhibitory function in middle-aged subjects: a functional MRI study coupled with a color-matched Stroop task. Int J Geriatr Psychiatry. 24 (10):1062-71. 2009.
- 5) 征矢英昭、兵頭和樹. 運動による実行機能の向上と神経基盤：背外側前頭前野の役割。NIRS－基礎と臨床－. 新興医学出版社. 東京. 232-238. 2012.
- 6) 渡邊正孝. 前頭前野のしくみとはたらき. 高次脳機能研究. 36(1):1-8.2016.
- 7) 朴盛弘、松村博史、山田武史 他. 高齢発症のうつ病における前頭極部と社会機能障害との関連－多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）による検討－. 精神神経学雑誌. 111(11):1323-1329.2009

- 8) Cabeza R, Anderson N, Locantore J et al. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 17: 1394-1402. 2002.