

構造MRI画像のVBM解析による 認知機能障害に関連する脳局所領域の 解明：認知症の診断・治療に対する 脳神経外科の役割

佐藤 透¹⁾, 澤田陽一²⁾, 佐場英明³⁾, 北本 浩³⁾, 加藤佳樹³⁾, 塩塚芳子³⁾, 桑田知子³⁾, 志間早余子³⁾, 原野かおり⁴⁾

1) 医療法人社団涼風会佐藤脳神経外科脳神経外科 〒721-0104 広島県福山市松永町 5-23-23

2) 岡山県立大学保健福祉学部現代福祉学科

3) 医療法人社団涼風会佐藤脳神経外科リハビリテーション科

4) 大妻女子大学人間関係学部人間福祉学科

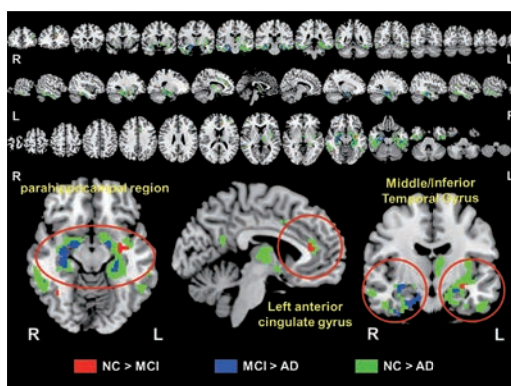
脳 神経外科の日常臨床では、認知機能障害を訴える患者の診療が必須となっている。頭部構造MRI検査は、器質的脳疾患の除外はもとより、認知機能に関連する脳実質を形態学的に評価することが可能である。本研究では、468例（78.09±9.05歳）を対象に、Mini-Mental State Examinationと構造MRI検査を実施し、認知機能障害に関連する脳局所領域をVBM解析により探索した。その結果、

認知機能の低下に伴い、記憶機能を担う海馬周辺領域のみならず、外側前頭前野や前部帯状回から楔前部や側頭回にかけて、脳灰白質容積の著明な低下を認めた。今後、認知機能障害の診療に携わる脳神経外科医には、介護との連携とともに、医科学的・形態学的視点から臨床に取り組むことが必要と考えられた。

Key Words

alzheimer-type dementia, cognitive impairment, mild cognitive impairment, structural MRI, VBM analysis

Key Slide



(Received April 8, 2024; Accepted May 13, 2024)

投稿声明：この原稿はオリジナルであり、一部または全部が他のどこにも提出されていません。

資金提供：著者らは、この論文の研究の一部が、以下の支援を受けたことを開示します：JSPS科研費JP18K03105

前回の発表：

本論文の要旨の一部は、第78回日本脳神経外科学会学術総会、2019年10月10日、大阪、第79回日本脳神経外科学会学術総会、2020年10月17日、岡山、第8回日本脳神経外科認知症学会学術総会、2024年6月30日、名古屋にて口演発表した。

I. 緒言

超高齢社会のわが国では、2025年には認知症は約700万人、高齢者の5人に1人が発症すると推計されている¹⁾。認知機能障害の診断・治療の嚆矢は、アルツハイマー型認知症(Alzheimer-type dementia: AD)から、軽度認知障害(Mild cognitive impairment: MCI)あるいは認知正常(Normal Cognition: NC)を識別することにある。認知症の大半を占めるADは、いったん獲得された知的機能が不可逆的に障害される進行性の変性疾患である。一方、MCIは、認知症の前駆状態とされ、年間15~25%が認知症へ進行するとされているが²⁾、適切な治療や介入によりNCの状態に戻る場合が報告されている³⁾。このため、MCIとNC・ADを識別し、MCIを的確に診断して、早期に医療・介護の効果的な介入を行うことで、認知機能の増悪を抑制し、維持・回復を図る試みが肝要となる。

今回、構造MRIで得られたデータから、脳局所部位の脳容積(灰白質)をVBMで解析した。認知機能障害のスクリーニングとして実施したMini-mental state examination(MMSE)(満点=30)のカットオフ⁴⁾に従って、認知機能を30~28点(NC群)、27~24点(MCI群)、 ≤ 23 点(AD群)の3群に層別し、MMSE総得点および層別3群と脳局所部位の脳容積との関連性を統計学的に検討した。また、認知症の診断、治療における介護と連携した医療において、医科学的・形態学的視点から、脳神経外科の役割を考察した。

II. 対象と方法

この横断研究は、医療法人社団涼風会倫理委員会により倫理承認を得た(承認番号:IRB:2019-01,承認日:2019年1月16日)。研究に関与したすべての対象者から書面によるインフォームドコンセントが得られた。

1) 対象

対象者は、2019年4月~2023年3月までの4年間に、物忘れや頭痛などを主訴に受診し、認知機能障害の神経心理学的スクリーニング検査および頭部構造MRI検査を実施した468例(男性202名:43.16%,女性266名:56.84%)であった。なお、視覚、聴覚、運動機能に関する障害および重度の併存疾患など、検査成績に影響する対象者は除外した。対象者の平均年齢 \pm 標準偏差は78.09 \pm 9.05歳(男性76.85 \pm 9.10歳,女性79.04 \pm 8.91歳)であった。教育歴は小・中学校卒業生139名(29.7%),高校卒業生262名(56.0%),専門学校・短大卒業生23名(4.9%),大学・大学院卒業生44名(9.4%)であった。

2) 精神状態短時間検査(Minimental state examination: MMSE)

認知機能障害の神経心理学的スクリーニングは、MMSE—日本語版(MMSE-J)⁴⁾を全例に実施した。

3) 基本属性およびMMSE成績の統計解析

対象の基本属性(年齢、性別、教育歴)およびMMSEの成績は、度数および平均値 \pm 標準偏差を算出し分布の確認を行った。また、MMSEの得点から、対象者を3群(NC・MCI・AD)に層別した⁴⁾。層別3群の群間比較には χ^2 検定、一元配置分散分析(one-way ANOVA)、Kruskal-

Wallis 検定を用い、有意であった場合には必要に応じて下位検定(Bonferroni 補正による多重比較)を実施した。なお、性別は名義尺度(0:女性, 1:男性), 教育歴は順序尺度(1:小・中学校卒業, 2:高校卒業, 3:専門学校・短大卒業, 4:大学・大学院卒業)として統計処理を行った。統計的検定における有意水準 α は 0.05 とし、統計解析には IBM SPSS Statistics ver.25 (日本アイ・ビー・エム) を用いた。

4) 頭部 MRI データの取得

頭部構造 MRI の撮像には、3.0T-MRI (GE ヘルスケア・ジャパン) を使用した。3D-T1-weighting Image (3D-T1WI) は、BRAVO シーケンスで、以下のスキャン・パラメータで実施した。TR/TE: 9.2/3.6, FOV: 240 × 240 (mm), Matrix: 288 × 256 (mm), スライス厚: 1.6 mm, 撮影枚数: 196, 撮像時間: 6 分 33 秒。FLAIR 画像は、Fast Spin-Echo シーケンスで、パラメータは、それぞれ TR/TE: 8000/128 (ms), FOV: 240 × 240 (mm), Matrix: 288 × 192 (mm), スライス厚: 4.0 mm, 撮像枚数: 39, 撮像時間: 4 分 26 秒。

5) VBM による全脳解析

VBM 解析は、得られた頭部 MRI のデータから、椎野らが開発した Brain Anatomical Analysis using DARTEL (BAAD) ver. 4.31⁵⁾ を使用して実施した。前処理として、DICOM パッケージを analyze 形式に変換した後、脳座標は AC-PC ラインに自動補正された。MRI 画像を確認し、事前確率マップを用いて、全脳を灰白質、白質、脳脊髄液に自動的に分割された。分離された灰白質は DARTEL を用いて非線形の変形を介して、Montreal Neuroimaging Institute 空間へ標準化が行われた。ボクセルサイズは 1.5 × 1.5 × 1.5 (mm)

にリサンプリングされた。同時に、頭蓋内容積 Total Intracranial Volume (TIV) が算出された。BAAD 内蔵の Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 を用いて、以下の 2 種類の統計解析を実施した。目的変数を MMSE の総得点、説明変数を全脳解析から得られた局所領域の容積 (ボクセル) とし、共変量として年齢、性別、教育歴、TIV を投入した multiple regression analysis を行った。次に、MMSE の得点から分類された 3 群に対して、共変量に年齢、性別、教育歴、TIV を投入した One-way ANOVA を、各群間での脳容積の差を検討した。画像に混入するアーチファクトを除外するために、threshold masking は absolute で 0.1 とし、apply masking はなし、p 値は Family-Wise Error (FWE) 補正 $p < 0.05$, non-stationarity correction は off とした。結果の Extent threshold は、SPM で推奨された voxel 値以上の整数値とした。なお、NC, MCI, AD 群それぞれの群間比較により有意差が得られた領域は、SPM12 の MarsBaR を用いて ROI として抽出され、MRIcron (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.HTML>) のテンプレート (ch2bet.nii.gz) に各 ROI を重畳表示した。解剖画像の名称は automatic anatomical labeling に従って明示した。

III. 結果

基本属性、MMSE の総得点および下位項目の得点は Table 1 に示した。年齢 ($F_{2,465} = 25.37$, $p < 0.001$), 教育歴 ($H_2 = 34.33$, $p < 0.001$), MMSE 総得点 ($H_2 = 413.83$, $p < 0.001$) において群の主効果は有意であり、MMSE の 3 群間すべての組み合わせにおいて有意差が認められた

Table 1 対象の基本属性と MMSE の結果

	全例 468 名	NC 群: 180 名	MCI 群: 175 名	AD 群: 113 名
年齢	78.09 ± 9.05	74.74 ± 9.82	79.16 ± 7.53*	81.78 ± 8.09**
性別(男/女)	202/266	84/96	78/97	40/73
教育歴	1.94 ± 0.85	2.18 ± 0.86	1.87 ± 0.81*	1.66 ± 0.79**
MMSE 総得点 (/30)	25.35 ± 4.46	29.01 ± 0.78	25.72 ± 1.09*	18.96 ± 4.17**
見当識: 時間 (/5)	4.23 ± 1.27	4.91 ± 0.33	4.51 ± 0.73*	2.72 ± 1.59**
見当識: 場所 (/5)	4.61 ± 0.83	4.99 ± 0.08	4.74 ± 0.50*	3.81 ± 1.25**
即時記憶 (/3)	2.87 ± 0.42	2.98 ± 0.15	2.93 ± 0.34	2.62 ± 0.66**
計算 (/5)	3.45 ± 1.54	4.67 ± 0.59	3.25 ± 1.19*	1.82 ± 1.40**
近時記憶 (/3)	2.19 ± 1.00	2.79 ± 0.47	2.21 ± 0.85*	1.20 ± 1.08**
呼称 (/2)	1.99 ± 0.15	2.00 ± 0.00	1.99 ± 0.18	1.96 ± 0.27
復唱 (/1)	0.91 ± 0.31	0.97 ± 0.17	0.93 ± 0.32	0.77 ± 0.42**
命令 (/3)	2.36 ± 0.77	2.74 ± 0.47	2.34 ± 0.72*	1.81 ± 0.89**
読解 (/1)	0.97 ± 0.17	0.99 ± 0.08	1.00 ± 0.00*	0.88 ± 0.32**
書字 (/1)	0.91 ± 0.29	0.99 ± 0.11	0.94 ± 0.23*	0.73 ± 0.45**
構成 (/1)	0.89 ± 0.32	0.98 ± 0.15	0.89 ± 0.31*	0.73 ± 0.44**

* : Significant difference between NC and MCI groups ($p < 0.05$).

** : Significant difference between NC/MCI and AD groups ($p < 0.05$) respectively.

(すべて $p < 0.05$). 性別は 3 群間に有意差は認められなかった ($\chi^2_2 = 3.82$, $p = 0.15$, n.s.).

MMSE 総得点と正の関連を示した脳局所部位は、左扁桃体 / 左海馬 ~ 海馬傍回を含む左下側頭回、左前部 ~ 中部帯状回、両側の中前頭回 (腹側前頭前野)、両側の楔前部、右側頭回および小脳であった (FWE 補正; $p < 0.05$, $k = 45$) (Fig. 1, Table 2).

MMSE 総得点から分類した 3 群 (NC · MCI · AD) それぞれに関連する脳局所部位を比較した (Fig. 2, Table 3). NC 群と MCI 群の比較 (NC > MCI) では、左海馬 ~ 海馬傍回と左前部帯状回において MCI 群の容積が有意に減少していた (FWE 補正; $p < 0.05$, $k = 50$) (Fig. 2 の赤領域). また、MCI 群と AD 群の比較 (MCI > AD) では、両側の海馬から海馬傍回の領域と右下側頭回において、AD 群の容積が有意に減少していた (FWE

補正; $p < 0.05$, $k = 50$) (Fig. 2 の青領域). さらに、NC 群と AD 群の比較 (NC > AD) では、左海馬から海馬傍回を含む左下側頭回、左前部から中部帯状回、両側の中・下前頭回 (腹側前頭前野)、右上中側頭回において、脳容積の著明な低下が認められた (FWE 補正; $p < 0.05$, $k = 50$, Fig. 2 の緑領域).

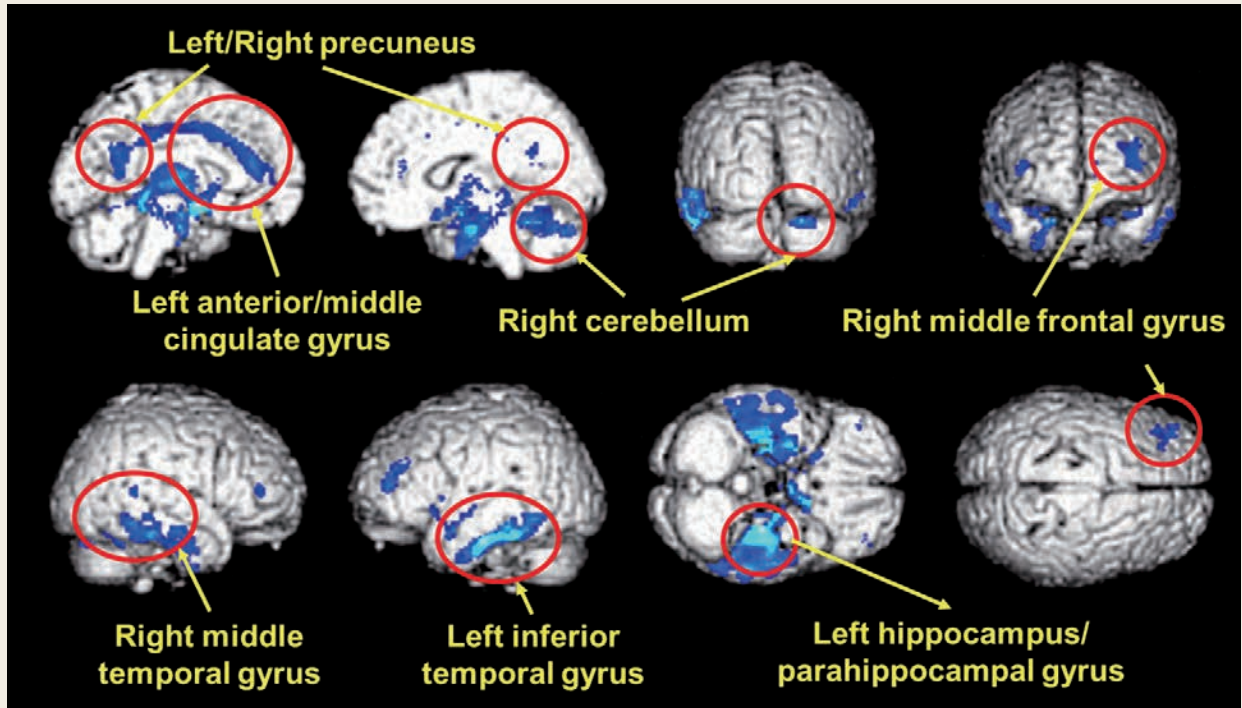


Fig. 1 MMSE 総得点と正の関連を示す局所脳領域

Table 2 MMSE 総得点と正の関連を示す局所脳領域

Cluster	ボクセル数	関連領域	MNI coordinates (x, y, z)	T値
Cluster 1	16262	左海馬/海馬傍回	-26, -26, -21	9.89*
		左下側頭回	-39, -26, -21	9.02*
		左扁桃体	-20, 0, -12	8.88*
Cluster 2	1646	左前部帯状回	-9, 38, 18	6.82*
		左中部帯状回	-11, 11, 41	6.29*
		左楔前部	-6, -54, 23	5.73*
Cluster 3	450	左中前頭回	-33, 44, 14	5.45*
		-	-39, 39, 21	5.04*
		-	-26, 38, 29	4.72*
Cluster 4	1354	右小脳	24, -62, -27	5.27*
		-	17, -51, -23	5.18*
		-	20, -78, -29	4.97*
Cluster 5	67	右中側頭回	56, -45, 8	4.85*
Cluster 6	72	右中前頭回	44, 42, 6	4.62*
Cluster 7	49	右楔前部	6, -53, 26	4.54*

* : Significant at FEW-corrected $p < 0.05$ ($k = 45$).

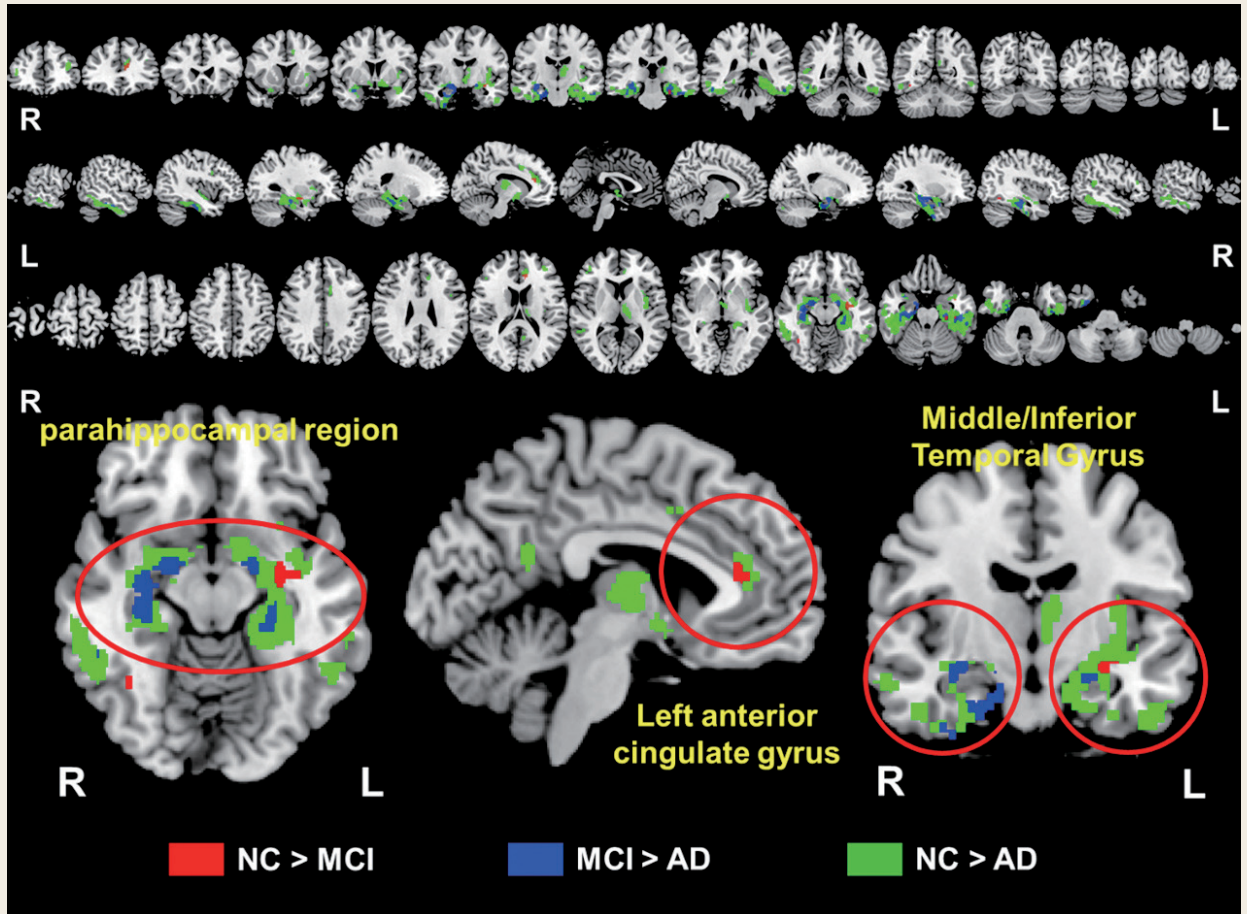


Fig. 2 MMSE 層別 3 群による局所脳領域の群間比較

NC: MMSE 30 ~ 28 points, MCI: MMSE 27 ~ 24 points, AD: MMSE ≤ 23 points. NC > MCI: Regions highlighted in red indicate areas of significant brain volume reduction in the MCI group compared to the NC group, MCI > AD: Regions highlighted in blue indicate areas of significant brain volume reduction in the AD group compared to the MCI group, NC > AD: Regions highlighted in green indicate areas of significant brain volume reduction in the AD group compared to the NC group. FEW-corrected $p < 0.05$ ($k=50$) with figure: age, gender, educational level, and total intracranial volume as covariates.

Table 3 MMSE3 群による局所脳領域の比較結果

Cluster	ボクセル数	関連領域	MNI coordinates (x, y, z)	T値	
NC > MCI	Cluster 1	107	左前部帯状回	-9, 33, 15	5.72*
	Cluster 2	162	左海馬	-33, -9, -14	5.33*
			左海馬傍回	-36, 2, -24	4.61*
Cluster 3	54	左海馬傍回	-26, -26, -21	4.90*	
MCI > AD	Cluster 1	1631	右海馬	30, -12, -14	6.04*
			右海馬傍回	26, -21, -21	5.71*
			右海馬	14, -5, -14	5.52*
	Cluster 2	480	左海馬傍回	-26, -26, -20	5.39*
			左海馬	-17, -6, -12	4.87*
	Cluster 3	94	-	-24, -12, -17	4.54*
			右下側頭回	53, -44, -15	5.14*
	Cluster 4	377	右下側頭回	-53, -35, -20	4.99*
			-	-48, -21, -23	4.98*
	Cluster 5	53	-	-39, -26, -26	4.84*
右扁桃体			33, 3, -18	4.64*	
NC > AD	Cluster 1	14952	右扁桃体	33, 3, -18	4.64*
			左海馬傍回	-26, -26, -21	9.16*
			左海馬	-17, -5, -12	8.12*
	Cluster 2	386	左下側頭回	-39, -23, -26	8.09*
			左前部帯状回	-9, 38, 18	5.88*
	Cluster 3	117	-	-12, 30, 29	5.02*
			左中部帯状回	-11, 11, 41	5.41*
	Cluster 4	194	左中前頭回	-33, 45, 14	5.05*
			-	-39, 38, 23	4.74*
	Cluster 5	170	右上側頭回	48, -39, 14	4.96*
			右中側頭回	57, -45, 8	4.90*
Cluster 6	75	右下前頭回	45, 39, 11	4.95*	
Cluster 7	45	右下前頭回	48, 32, 14	4.94*	
Cluster 8	73	左楔前部	-6, -54, 21	4.77*	

* : Significant at FEW-corrected $p < 0.05$ ($k = 45$).

IV. 考 察

近年、人口の高齢化に伴い、脳神経外科、特に地域医療を担う第一線の医療機関では、物忘れなどの認知機能障害を主訴とする患者・家族に対する日常診療が多くなっている⁶⁾。認知機能の低下・障害のスクリーニングには、対面式のMMSE、長谷川式認知症スケール、Montreal Cognitive Assessmentなどの神経心理学的テストが実施される。最近ではコンピュータ化された非対面式の認知機能評価テスト (CogEvoTM: トータルブレインケア⁷⁻⁹⁾ など) も導入されている。しかし、スクリーニング検査では、脳の形態学的評価は困難なため、頭部画像検査を勘案して、認知機能障害の検出精度を向上させることが必要となる¹⁰⁾。

頭部MRI画像検査では、水頭症、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍など脳疾患の除外はもとより、小血管病、陳旧性脳梗塞や脳出血、脳主幹動脈狭窄など脳血管疾患の有無が明示される。ADの診断基準には、頭部画像は必須とはされていないが、Voxel-based morphometry (VBM) 解析により、前頭前野、内側側頭葉 (海馬)、頭頂葉 (楔前部・側頭回) など、MCIやADにおける認知機能障害に関連する脳局所部位の萎縮の程度が可視化され¹¹⁾、同時に関心領域ごとに標準化された数値で表されるため、診断や評価に有用な形態学的情報が得られる。

本研究の結果、MMSE総得点の減少、すなわち、一般的な認知機能が低下するにつれて、記憶機能を担う海馬～海馬傍回の脳容積の著明な低下が認められた。特に、認知制御に係る腹外側前頭前野 (右中前頭回) や内側 (左前部帯状回)¹²⁾ から、視空間イメージ、思い出の再生、自己関連処理や

意識の基盤¹³⁾と考えられる後方領域内側 (左右楔前部) や外側 (側頭回) にかけて、大脳皮質の広範な領域で脳容積の有意な低下が認められた。

また、層別解析としてMMSEのカットオフに従って分類された3群の群間比較の結果、NC群とMCI群の比較では、MCI群で左前部帯状回と左海馬が有意に萎縮していた。NCからMCIへの移行には、記憶機能を担う左海馬のみならず、認知制御の一端を担う左前部帯状回の萎縮に着目する必要があると考えられた。また、MCI群とAD群の比較では、AD群では左海馬に加え、扁桃体を含む右海馬周辺領域および右下側頭回に顕著な萎縮が認められた。MCIからADへの移行には、両側海馬の萎縮と右下側頭回 (紡錘状回含む) の萎縮に着目する必要があると示唆された。

本研究では、認知機能障害の重症度をMMSEのカットオフ値から便宜的にNC、MCI、ADと層別したため、MCIおよびADの臨床診断を明確にした検討が必要である。また、年齢の上昇に伴い脳容積の減少と認知機能低下のそれぞれの変化には時間的乖離があることが示唆されている¹⁴⁾。本研究データは、4年間にわたって各対象者から一時点で収集した横断データであり、NCからMCIへの移行やMCIからADへの移行時の萎縮部位の妥当性につき、継続して縦断的にデータ取得・解析を行うことが必要と考えられる。

最後に、認知症の診断・治療に関して、脳神経外科の果たす役割について私見を述べたい。地域医療を担う第一線の脳神経外科では、物忘れなど認知機能障害を主訴とする患者・家族の診療が多くなっている。認知機能障害のプライマリケアにおいては、神経心理学的検査やMRI画像を駆使して、NCから軽度認知機能障害の疑いがある対

象者をいかに的確に検出して、早期に予防策を講じ治療につなげるかが、超高齢社会における脳神経外科の役割の一つと考えられる。軽度の認知機能低下の診断・評価を担える脳神経外科では、早期に脳の活性化を図る“脳活性化リハビリ”を、医学的管理下で、介護とともに取り組むことが可能である⁶⁾。最近、認知機能障害の発症・進行を制御するアミロイド疾患修飾薬が開発され¹⁵⁾、脳神経外科外来でも認知症の根本的治療が緒に就いたところである。認知症のマネジメントにおける脳神経外科医の役割は大きく、医療と介護の連携とともに、医科学的・形態学的視点を持ちながら、認知機能障害の診療に携わることが望まれる。

V. 結語

頭部構造 MRI 画像の VBM 解析では、脳実質の萎縮程度を視覚的に可視化し、数値的に把握できることから、軽度の認知機能低下を含め、認知機能障害の形態学的評価が可能であった。超高齢社会の現在、認知機能障害の診療に携わる脳神経外科医には、医療と介護の連携とともに、医科学的・形態学的視点を持ちながら、認知機能障害の診療に携わることが望まれる。

COI

本論文に関して、開示すべき利益相反に係る事項はありません。

文献

- 1) 厚生労働科学研究成果データベース：日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究（最終閲覧2024年12月），<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/23685>
- 2) Petersen RC: Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res* 6: 324-30, 2009
- 3) Roberts R, Knopman DS: Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 29: 753-72, 2013
- 4) 杉下守弘 ほか: MMSE-J (精神状態短時間検査-日本版) 原法の妥当性と信頼性. *認知神経科学* 20: 91-110, 2018
- 5) 椎野顯彦: 人工知能を活用した脳MRI画像解析の理論と実践=Theory and practice of brain MRI analysis with AI. IDP出版, 東京, 239p, 2019
- 6) 佐藤 透: 物忘れから始まる認知機能障害のお話. *脳外速報* 30: 1366-70, 2020
- 7) 佐藤 透 ほか: CogEvo (コンピューター化認知機能評価ツール) による軽度な認知機能障害の評価. *脳外速報* 33: 160-1, 2023
- 8) Sawada Y, et al: Validity and reliability of a computerized cognitive function evaluation battery (CogEvo) as a screening tool. *PCN Rep* 2: e67, 2023
- 9) Satoh T, et al: Assessment of Mild Cognitive Impairment Using CogEvo: A Computerized Cognitive Function Assessment Tool. *J Prim Care Community Health* 15: 21501319241239228, 2024
- 10) Tokumitsu K, et al: The combination of MMSE with VSRAD and eZIS has greater accuracy for discriminating mild cognitive impairment from early Alzheimer's disease than MMSE alone. *PLoS One* 16: e0247427, 2021
- 11) Ossenkoppele R, et al: The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 138: 2732-49, 2015
- 12) MacDonald AW 3rd, et al: Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288: 1835-8, 2000
- 13) Jitsuishi T, Yamaguchi A: Characteristic cortico-cortical connection profile of human precuneus revealed by probabilistic tractography. *Sci Rep* 13: 1936, 2023
- 14) 水野聡美, 前澤 聡: 成人の健常加齢と高次脳機能における脳形態解析 (VBM). *高次脳機能研究* 40: 377-84, 2020
- 15) Tahami Monfared AA, et al: Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. *Neurol Ther* 11: 863-80, 2022

Elucidation of brain localized regions related to cognitive impairment through VBM analysis of structural MRI images: The role of neurosurgery in the diagnosis and treatment of dementia.

Toru SATOH¹⁾, Yoichi SAWADA²⁾, Hideaki SABA³⁾, Hiroshi KITAMOTO³⁾,
Yoshiki KATO³⁾, Yoshiko SHIOZUKA³⁾, Tomoko KUWADA³⁾, Sayoko SHIMA³⁾,
Kaori HARANO⁴⁾

1) Department of Neurosurgery, Ryofukai Satoh Neurosurgical Hospital

2) Department of Contemporary Welfare, Faculty of Health and Welfare, Okayama Prefectural University

3) Department of Rehabilitation, Ryofukai Satoh Neurosurgical Hospital

4) Department of Human Welfare, Faculty of Human Relations, Otsuma Women's University

Management of patients who present with cognitive impairment is essential in routine neurosurgical clinical practice. Structural magnetic resonance imaging not only aids with exclusion of organic brain diseases but is also useful for morphological assessment of brain structures associated with cognitive functions. In this study, we performed Mini-Mental State Examination and voxel-based morphometry analysis using structural MRI in 468 patients (mean age 78.09 ± 9.05 years) to determine the localized brain areas associated with cognitive impairment. Our results revealed significant reduction in brain gray matter volume not only in the hippocampal periphery, which is associated with memory function decline, but also extending from the lateral prefrontal and anterior cingulate cortex to the precuneus and temporal lobe, which are associated with declining cognitive function. In the future, it was deemed essential for neurosurgeons involved in the diagnosis and treatment of cognitive impairments to approach clinical practice from both medical and morphological perspectives, in addition to collaborating with caregiving services.