

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第	403号	学位申請者	吉牟田 泰史
審査委員	主査	吉浦 敬	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有田 和徳	副査	乾 明夫
	副査	武田 泰生	副査	浅川 明弘

主査および副査の5名は、平成29年2月8日、学位申請者 吉牟田 泰史 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 統合失調症の責任病巣の1つと考えられる視床の容積に変化はあるか。

(回答) 今回の画像解析では脳部位の容量解析は行っていない。統合失調症の責任病巣が示唆される領域として、視床の萎縮や機能障害があると報告されている。

質問2) 統合失調症では、小脳に関するネットワークで異常があると言われているが、小脳そのものに対する最近の報告はあるのか。

(回答) 小脳容積の異常、小脳のプルキンエ細胞の密度の低下や細胞容積の低下などが報告されている。

質問3) オランザピンは、拒食症で処方されることもある。オランザピンの影響で、血糖の上昇や降下を認めることがあるが、今回の症例では、メタボリックな影響と体重変化はあったのか。

(回答) 本研究では、オランザピン投与期間は2ヶ月程度であった。その間においては明らかな体重の変化は認めなかった。

質問4) 統合失調症において、炎症性反応の指標であるミクログリアをターゲットとしたリガンドで結合が増えるなどの報告はあるのか。

(回答) 統合失調症では一部の研究においてミクログリアの活性増加が推測されている。¹¹C-PK11195 FDG-PET を使用した研究では、特に統合失調症の初期段階においては、側頭葉のミクログリアの活性が増加していると報告されている。

質問5) 手法に関して、初発統合失調症患者では、FDG-PET 検査そのものが難しいと思うが、FDG-PET 検査をできなかった患者はいたか。検査への対応はどうしていたか。

(回答) 治療前のFDG-PET 検査は全例施行可能であった。しかし治療後に検査が施行できなかった症例が3例存在した。FDG-PET 撮影時間は5分から10分程度であり、家族や主治医が付き添うことで、FDG-PET 検査が可能であった。

質問6) FDG-PET 検査は安静下で行ったのか、それとも何かタスクを課したのか。

(回答) 本研究は安静下でFDG-PET 検査を行った。

質問7) 全体の初発統合失調症患者と健常者との比較はどうだったか。

(回答) 現在解析途上であり、まだ結果は出ていない。

質問8) 統合失調症の病的な精神活動は、大脳辺縁系と関係していないのか。

(回答) 今回の研究では、多重検定における補正を一番厳しく設定したため大脳辺縁系と関係する結果は出なかった。しかし、検定の閾値を緩めれば、大脳辺縁系との相関結果が出てくる可能性はある。

質問9) 猜疑心の評価項目と相関している右前頭回はどのような機能を司っているとされているのか。

(回答) 前頭回は、作業記憶や集中力や判断力、問題解決能力が関係していると言われている。

質問10) 左前頭回ではなくて右前頭回なのか。

(回答) 今回の研究で、オランザピンの治療効果と脳糖代謝変化で相関した領域は、右前頭回であった。

質問11) 猜疑心はアルツハイマー型認知症でも認めるが、責任病巣は前頭回なのか。

(回答) 本研究では統合失調症の猜疑心において右頭回との関連が示唆される結果を得たが、アルツハイマー型認知

症においては猜疑心の責任病巣が前頭回という報告はない。

質問 12) 治療反応群と抵抗群で脳糖代謝の相違があった。オランザピンの効果発現の違いはどこにあるのか。

(回答) 治療反応群では両側上側頭回と両側小脳において糖代謝が増加しており、左下頭頂小葉、右楔前部、右中心前回で糖代謝が低下していた。一方、治療抵抗群では、右小脳に糖代謝増加領域を認めるのみであり、これら糖代謝部位の違いがオランザピンの効果発現に影響する可能性が示唆される。

質問 13) 治療前の PANSS スコアで、両群に有意差はないが、どこか臨床的に違いはないのか。

(回答) 明らかな臨床的な差異は見られなかった。統合失調症の症状は各患者で異なることが多く、症状のみで薬効についての判定は難しい。

質問 14) 他の治療法で、治療の効果が変わるのか。

(回答) オランザピン治療抵抗群の中には薬剤変更で改善した患者もおり、治療法で治療効果は変わると思われる。

質問 15) 治療反応群と治療抵抗群で、副作用の出方は違うのか。

(回答) 治療反応群と治療抵抗群どちらも副作用の発現は一定しておらず、明らかな違いは見出だせなかった。

質問 16) 論文の 2 ページ目の同意取得についての文で “All patients or their caregivers” のところで “or” を使っているが、本人から同意を得られなかった症例があるということか。

(回答) 全症例から本人の同意を頂いた。その中にご家族の同意も合わせて頂いた症例がある。

質問 17) FDG-PET 検査を施行する際に、鎮静系の薬剤を使用したのか。

(回答) 鎮静系の薬剤は、一切使用しなかった。

質問 18) オランザピン以外の薬剤は全く使っていない研究と考えていいか。

(回答) 抗精神病薬はオランザピン単剤で使用し、睡眠薬や抗不安薬は、薬剤を 1 種類だけ使用した。

質問 19) それは影響していないと考えていいのか。

(回答) 睡眠薬や抗不安薬は一般的に統合失調症の主症状には効果が乏しく、大きな影響はないと考えている。

質問 20) FDG-PET 施行前に 5 時間の糖分の摂取を控えたとあるが、タンパクや脂肪、水分の摂取はどうか。

(回答) お茶や水など糖分を含まない飲み物以外については絶食とした。

質問 21) なぜ視床下部に左右差があるのか。意味はあるのか。

(回答) 明らかではないが、優位半球が関係していると考えている。

質問 22) 治療反応群で食欲が上がっているとか、治療抵抗群で食欲が下がっていることはなかったか。

(回答) 食欲についての明らかな違いはなかった。

質問 23) オランザピンがグレリンシグナルを増強させることが報告されているが、グレリンレベルが異なることによって、治療反応群と治療抵抗群に違いが出ることもあるかもしれない。今後、グレリンを測定し、関連を研究してみてもどうか。

(回答) 大変興味深い知見であり、検討する必要があると思われる。

質問 24) 通常、FDG-PET 検査で FDG の集積は体重で変わるため補正をかけるが、今回は補正をかけたのか。

(回答) FDG の投与量は、体重に関して補正をかけている。

質問 25) それぞれの FDG-PET 画像データについて、全脳による正規化グローバル化する処理をしているのか。

(回答) 全症例の各 FDG-PET 画像データに対し、全て全脳による正規化グローバル化する処理を行った。

質問 26) 統合失調症で形態的な異常が報告されているが、今回は、萎縮について検討されているのか。

(回答) 全症例、頭部 MRI か頭部 CT を施行し、明らかな萎縮を含めた器質的異常はないことを確認したが、容量解析などの詳細な形態解析は行っていない。

質問 27) 萎縮があると補正が必要だが、その補正はしているのか。

(回答) PET 画像データは、標準脳に合わせており、補正をかけている。

質問 28) 治療反応群で、上側頭回に異常が見られたとのことであるが、幻聴との関わりはあったか。

(回答) 本研究では、上側頭回と PANSS 項目の「幻覚による行動」との間には相関は認めなかった。治療反応群の 10 例中 8 例が検査前に幻聴を有しており、関連性は否定できない。

質問 29) 今回の研究結果の脳糖代謝パターンが、オランザピン治療開始の指標になる可能性があるかとあったが、先行研究はあるか。

(回答) 先行研究にはない。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。