

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 669 号		学 位 申 請 者	吉 浦 和 宏
審 査 委 員	主 査	中 村 雅 之	学 位	博 士 (医 学)
	副 査	高 嶋 博	副 査	大 石 充
	副 査	吉 浦 敬	副 査	久 保 田 龍 二
<p>主査および副査の5名は、令和4年8月3日、学位申請者 吉浦 和宏 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。</p> <p>質問1) 対象者に、レビー小体型認知症やパーキンソン病、脳血管認知症などの疾患が含まれているのか、または解析から除外がされているのか。</p> <p>(回答) 各認知症は解析から除外されている。しかし、対象となった軽度認知障害 (MCI) や Physical frailty (PF) の疾患背景には、様々な疾患が含まれていると想定される。</p> <p>質問2) Cognitive frailty (CF) や PF 群では、5種類の PF 症状について2つの群に特性の違いがあるのか。</p> <p>(回答) CFの方がPF群に比べ、PF症状を多く有しているが、2群に生じやすいPF症状は同様であった。CFとPFに共通して、最も多い症状は「筋力低下」と「歩行速度低下」であった。</p> <p>質問3) MRIにて白質病変を評価しているが、白質病変をどのように捉えているか。</p> <p>(回答) 様々な要因があると考えるが、概ね「脳血管病変 (脳虚血病変)」と想定して本研究を進めた。</p> <p>質問4) PF群と健常群の比較にて、Demographic dataでは一見PF群に脳血管病変が多いようであるが、結果で「血管病変が目立たなかった」と述べたのは、どのような解釈にあるのか。</p> <p>(回答) 統計学的な有意差が無かったため、目立たなかったとした。しかし、PFに血管病変が多いという報告もあることから、症例数が少なく検出力が不足した可能性も否定できないものとする。</p> <p>質問5) 調査地域の熊本県荒尾市にはどのような人たちが住んでいるのか。</p> <p>(回答) 荒尾市は、人口約5万人、高齢化率35%、明治～昭和は炭鉱で栄えた街である。参加者住民には炭鉱夫であった者も含まれており、他の地域に比して飲酒・喫煙歴のある者が多いと想定されるが、他の分担研究の調査地域と高血圧・糖尿病患者の割合に大きな差はなかった。</p> <p>質問6) 今回の調査において、社会的フレイルは調査されているのか。</p> <p>(回答) 社会的フレイルを想定しての調査は行っていない。独居か同居、活動頻度などのアンケート調査は行っているため、社会的フレイルを考慮した解析は可能と考えている。</p> <p>質問7) 高血圧者の割合に群間差は無いが、CFに脳小血管障害が重度であることをどのように考えるか。</p> <p>(回答) MCIにPF症状の合併があると、剖検にて老人斑や神経原線維変化、動脈硬化などの様々な脳の病理所見が増加するとの報告がある。したがって、MCIとPFを合併したCF群は、PF群やMCI群に比べて、血圧の直接的な影響だけでなく、運動不足や抑うつ、ストレスなど様々な要因が複合したために、MRI上で脳小血管病変が重度だったのではないかと考えられる。</p> <p>質問8) 考察にある「予防」とはどのようなことを想定しているのか。また、予防を考えるに当たり、CFへの移行についてはPFとMCIのどちらからの移行を想定しているのか。</p> <p>(回答) 予防には血管管理や活動習慣が重要と考える。さらに、MCIの者は認知症進行への不安が生じやすく、精神面のサポートも重要と考える。CFへの移行は、MCIとPFのどちらも想定しているため、予防の観点では対策を検討しやすいPF症状をターゲットとすることが重要と考えられる。</p> <p>質問9) T1 大脳白質低信号領域を評価しているが何を想定しているか。MRI画像上はラクナ梗塞も重複していると思われる。</p> <p>(回答) T1 大脳白質低信号領域は主に虚血病変を反映していると考えているが、ご指摘の通りラクナ梗塞の重複もあると想定される。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 10) ラクナ梗塞と血管周囲腔の区別はどのように行っているか。

(回答) MRI の定量データは神経放射線科の医師の視覚評価に基づいている。先行報告では、両者の鑑別について、血管周囲腔拡大はラクナ梗塞に比べ脳の中心部に生じやすく、小さい等の特徴がある。

質問 11) 脳小血管病変について、CF 群と PF 群、CF 群と MCI 群の比較に対し、CF 群と健常群の比較では p 値が高い。したがって、健常群は PF 群や MCI 群より脳血管病変が多いということか。

(回答) 解析ごとに、比較する対象数や投入する調整変数の数が異なり、単純に p 値で比較できない。実際に、補足解析の MCI 群と健常群での比較では、脳小血管病変に有意な差は無かった。

質問 12) 考察にて、「CF の MRI 所見と認知症発症の転機」の図があったが、アルツハイマー病を想定している図であるのか。

(回答) 複数の要因からなる認知症について、多数例の解析をもとに作成した先行研究の図を改変した。結果として発症数が多いアルツハイマー病が反映されやすくなっていると想定される。CF の転機を調べた報告では、CF はアルツハイマー型認知症や血管性認知症に移行しやすいとされている。

質問 13) 白質病変が調べられているが、脳領域ごとの特徴などはあるか。

(回答) 白質病変について脳領域ごとの解析はできていない。今後の研究で明らかにしていきたい。

質問 14) MCI の定義について、もともとはアルツハイマー病を想定した定義と思われるが、最近では他の認知症も含まれる広い概念という解釈でよいのか。

(回答) 最近では、MCI は他の認知症の前段階も含む広い概念として使用されている。

質問 15) 考察に使用したスライドで、MCI から認知症発症には脳小血管病変に関連があるとあったが、内側側頭葉萎縮が進行して MCI から認知症になる者もいるように感じるが、実際どうなのか。

(回答) 考察で示した MCI から認知症発症の転機を調べた先行研究では、脳小血管病変が最も影響が高い要因とされていたが、内側側頭葉萎縮も影響していた。したがって、MCI から認知症への転機は、脳小血管病変の単一の要因によるものではない。

質問 16) 逆確率重み付け法による傾向スコア解析とは、どのような解析であるか。

(回答) 多変量を一つの変数にまとめることができる傾向スコアを 2 項ロジスティック回帰にて算出し、逆数で重みを付けて、群間の交絡を調整し、調べたい効果の平均の差を検定する手法である。

質問 17) CF 群は他群に比べ年齢が高いが、傾向スコア解析で調整できているという理解でよいのか。

(回答) ご推察の通り、統計学的には年齢の影響が調整されているという解釈になる。

質問 18) 2 群間で繰り返し比較を行っているが、多重比較の補正はどのように行っているか。

(回答) 解析ごとに調整変数が異なるため、今回の解析では補正を行っていない。より明瞭に結果を示すには、より多くの症例を用いて、Bonferroni 補正などを用いた解析が必要と考えている。

質問 19) CF 群と MCI 群では、MMSE の失点項目に差は無かったか。

(回答) CF 群では MCI 群に比べて、計算の失点が多く、注意機能の低下が疑われた。

質問 20) CF 群と PF 群では、GDS のアパシー項目やうつ項目の回答に差は無かったか。

(回答) CF 群・PF 群ともに、抑うつ項目に比べてアパシー項目の影響力が高かった。

質問 21) 群間の比較において、基礎疾患の重症度や治療の差などの影響はどのように考えているか。

(回答) 基礎疾患の重症度や治療の差などは、今回のデータでは考慮できていない。調査項目にも含まれていないため、研究の限界に該当する。時間経過を考慮するためには、今後の縦断的な調査にて、基礎疾患の数の違いや治療の有無などを含めて解析したいと考えている。

質問 22) CF から認知症へ移行しないよう、リハビリテーションの観点でどのような支援が考えられるか。

(回答) CF は認知機能低下もあるため、服薬管理などの生活管理を支援する必要がある。また、運動療法は PF 症状への直接的な効果だけでなく、精神面の賦活にも有効な支援と思われる。

質問 23) 参加者に負担のかかる地域住民の調査において、工夫や努力した点はなにか。

(回答) 調査の際の接遇に細心の注意を払った。また、調査前には座談会にて啓発を行った。

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。