

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 695 号	学位申請者	緒方 慶三郎
審査委員	主査	田川 義晃	学位
	副査	桑木 共之	副査
	副査	橋口 照人	副査
<p>主査および副査の5名は、令和4年2月3日、学位申請者 緒方慶三郎君に面接し、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) 提出されたテーシス論文に加えて最終試験では近似したテーマの論文を2つ発表している。これらの研究をテーシス論文にまとめ合わせなかったのはなぜか。</p> <p>(回答) 最終試験で発表した研究はストレス対処疾患という軸において近似したテーマと考えられたため、もともと提出していたテーシス論文に加え、2つのパイロット研究をまとめ合わせ提出する。</p> <p>質問 2) Japanese Adult Reading Test (JART) が病前知能指数 (Intelligence Quotient; IQ) を推計し得る根拠はなにか。</p> <p>(回答) JART は不規則な読みをもつ 50 の英単語を音読させ、その結果からアルツハイマー型認知症の病前 IQ を推定する心理検査である National Adult Reading Test (NART) (Nelson et al., Cortex, 1978) の知見を基に作成・標準化された。空間認知や情報処理速度などの流動性知能に比べて、語彙や一般常識、作業の習熟などの結晶性知能は認知障害の重症度によって影響を受けにくいとされており (松岡・金, 知的機能の簡易評価実施マニュアル, 2006)、JART は熟語訓の正確な音読から病前 IQ を推定する。</p> <p>質問 3) Anorexia Nervosa (AN) の患者において IQ 値を経時的に測定している研究があるか。</p> <p>(回答) Koyama ら (Nutrition, 2012) は AN 制限型 (AN restricting type; AN-R) 患者を対象とし病中および回復後の IQ を本研究と同じく The Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) を用いて調査していて、病中においては IQ 値が低かったものの、回復後においては IQ 値が改善していたことを報告している。</p> <p>質問 4) JART を対照群に行った場合 WAIS の IQ 値との差が生じるか。</p> <p>(回答) 本研究においては対照群に JART と WAIS-III を実施している。ともに全検査 IQ の平均値は各々 106.30, 103.20 と極めて近い値であった。松岡・金 (知的機能の簡易評価実施マニュアル, 2006) においても JART と WAIS には高い相関関係が報告されている。</p> <p>質問 5) AN-R とそれ以外の AN にはどのような違いがあるか。</p> <p>(回答) 一般に「拒食症」と呼ばれる AN は過食、または排出行動 (自己誘発嘔吐、下剤・利尿剤・浣腸の誤った使用) が認められない AN-R と、過食や排出行動が認められる過食/排出型 (AN binge purge type; AN-BP) とに分類される (American Psychiatric Association, 2013)。本研究では AN-R を対象としている。</p> <p>質問 6) AN に限らず例えば肥満者においても過度な体重減少によって知的機能が低下し得るか。</p> <p>(回答) その可能性は高いと考えられる。朝鮮戦争・第二次世界大戦の元捕虜・非捕虜を対象に WAIS-III の前バージョンである WAIS-Revised を実施した研究では、体重減少率 35% 以上の捕虜群は動作性 IQ (Performance IQ; PIQ) (平均 95.22)、算数課題 (平均 9.27)、類似課題 (平均 8.83) において非捕虜よりも成績が低かった (Sutker et al., J. Consult. Clin. Psychol., 1990)。肺癌患者の治療前後に WAIS-III を実施した研究では、治療前 (平均 99.40) が対照群 (平均 108.10) よりも有意に低かった (Hsu et al., Breast Cancer, 2021)。ただし 2 つの研究の IQ 値は平均範囲内 (85 から 115) であり、Body Mass Index (BMI) 値も報告されていない。本研究で報告している IQ 値との差が BMI によるものであるのか、あるいは疾患の差によるものかについては、肥満者の減量する前後の IQ 値変化も含め、今後の研究課題と考えられる。</p> <p>質問 7) 抑うつ気分の改善はラベンダー精油そのものの効果か、快適な香りに曝露したことによる影響か。</p>			

最終試験の結果の要旨

(回答) ラベンダーオイルの吸入は、視床下部のオキシトシンニューロンを活性化することにより、抑うつ気分を軽減する可能性がある。ラベンダーオイルの主成分の一つであるリナロールはマウスにおいて抗うつ効果を示すこと(Guzman-Gutierrez et al., Life Sci., 2015)、酢酸リナリルは、ラットの血圧を低下させることが報告されている(Hsich et al., Plos One, 2018)。

質問 8) 本邦における AN の有病率はどの程度か。

(回答) 1998 年の厚生省研究班の調査では、AN の推定患者数は 12500 人(10 万対 8.3~11.9 人)であった。

質問 9) AN における自殺率の高さの理由にはどのような要因が考えられるか。

(回答) AN 患者における死亡理由の最も高いものが自殺である。AN の発症、遷延化にはストレスが深く関与していて、喪失体験、肉体的・精神的虐待、対人関係ストレス、性的被害は AN の発症リスクとなる(Hardaway et al., Genes Brain Behav., 2015)とともに、心的外傷後ストレス障害(佐藤・福士, 心身医学, 2016)や、社交不安障害(Pallister and Waller, Clin. Psychol. Rev., 2008)といったストレス関連疾患が併存することから自殺を完遂してしまうリスクが高いことが推察される。

質問 10) AN は臓器障害を生じるのか。

(回答) AN の身体合併症として低カリウム血症、低リン血症、肝障害、甲状腺機能異常、腸管蠕動運動低下、低血糖、徐脈、浮腫、無月経、骨粗鬆症などが生じる(須藤ら, 神経性やせ症(AN)初期診療の手引き, 2019)。

質問 11) AN における身体機能障害は今回の結果に関係するか。

(回答) 本研究では AN-R の BMI 値のみに焦点を当てていて、身体症状の有無や重症度は選択基準および除外基準に含まれていない。今後、身体症状の有無や重症度を選択基準および除外基準として採用し、他群間比較を実施する必要があると考えられる。

質問 12) PIQ とは何か。

(回答) 本研究では WAIS-III の PIQ を測定している。PIQ は動作性能力や視覚-運動処理過程の能力を測定する指標で、新しい状況に適応する流動性知能との関係が深いとされている。

質問 13) 二要因分散分析は本研究においては対応のあるものを実施するべきではないか。

(回答) 対応関係がある群を棄却しているため二元配置反復測定分散分析を改めて実施し、正しい数値に修正した。

質問 14) 本邦の AN 患者を対象として BMI が 15 から 18 程度のもので対象とした知的機能を測定した先行研究があるか。

(回答) 西澤ら(臨床精神医学, 2004)は摂食障害患者 22 名(AN 患者 8 名)に WAIS-III の前のバージョンである WAIS-R を実施している。対象患者の平均 BMI は 17.1 ± 3.7 と本研究よりも高く、全検査 IQ は 83.9 ± 14.2 、言語性 IQ (Verbal IQ; VIQ) は 83.9 ± 18.0 、PIQ は 82.5 ± 18.0 であった。

質問 15) BMI が低い状態が長期化することの知的能力への影響についてはどのようなものが考えられるか。

(回答) 影響すると考えられるが、本研究では BMI が低値になってからの期間を選択基準および除外基準に含めていない。今後、研究参加者を増やし、罹患期間も説明変数に加えて検討する必要がある。

質問 16) 知的能力の低下は AN の症状によるものであるのか、低い BMI によるものであるのか。

(回答) 低い BMI による低栄養状態などによって知的能力の低下が引き起こされると考えられるが、今後の研究では AN-R 群と健全群に加えて、パセドー病や悪性腫瘍など体重減少を引き起こす群を追加して検討する必要がある。

質問 17) アロマ研究においてオキシトシンニューロンを確認した理由は何か。

(回答) 視床下部室傍核(PVN)はストレス関連疾患である、うつ病や不安障害と密接な関係があり、視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸を介してストレスに対する行動反応の制御に極めて重要な役割を担っている。PVN には、コルチコトロピン放出因子、オキシトシン(OXT)、アルギニン・バソプレンシン、脳由来神経栄養因子を合成する神経内分泌細胞が存在している。血漿中 OXT 濃度は、うつ病性障害における QOL と正の相関があること(Tang et al., Qual. Life Res., 2019)や、慢性うつ病における心理療法の結果を予測すること(Jobst et al., J. Affect. Disord., 2018)、OXT の鼻腔内投与は、不安障害、うつ病、心的外傷後ストレス障害といったストレス関連障害の治療に有効であること(Matsushita et al., Neuroscience, 2018)が報告されている。

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。