

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 花 岡 拓 哉

## 論 文 題 目

アルツハイマー病の長期経過における白質病変と脳血流変化の関係

## 要 旨

## ア. 緒言 (目的)

無症候性大脳白質病変 (White matter lesion; WML) は、健常高齢者や高齢発症のアルツハイマー病 (AD) でしばしば認めるが、無症候性大脳白質病変と認知機能との関連は一致した結論が得られていない。

今回の研究では、WML を有する AD の長期臨床経過および脳血流変化を明らかにする。

## イ. 研究対象及び方法

物忘れ外来を受診し、NINCDS-ADRDA の診断基準で probable アルツハイマー病と診断され、2 年以上経過観察し、脳血流 SPECT の経時的変化を検討し得た 38 例 (男性 16 例、女性 22 例、平均年齢 77.8 歳) を対象とした。

罹病期間、教育歴、Mini-mental state examination (MMSE)、頭部 MRI T2 強調画像、FLAIR 画像、<sup>99m</sup>Tc-ECD による脳血流 SPECT を施行した。

頭部 MRI での大脳白質病変は、Fazekas 分類を用いて評価した。Fazekas 分類 Grade3 の高度白質病変を伴う症例は脳血管性認知症との鑑別が難しく対象から除外した。脳室周囲と深部白質病変の有無により WML (+) 群、WML (-) 群に分類した。

脳血流 SPECT は、初診時と 2 年後について SPM8 解析と FineSRT 解析で検討した。

SPM8 解析では、WML (+) 群、WML (-) 群の脳血流を定性的に比較した。

FineSRT 解析では、SPM8 解析の結果をもとに定位関心領域 (ROI) を設定し、局所脳血流量を定量的に比較した。対応のある t-検定で  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

臨床経過の評価は、WML(+)群、WML(-)群で MMSE の変化を Wilcoxon signed-ranks test で検定し、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

#### ウ. 結果

両群間の年齢、性別、罹病期間、教育歴、初診時の MMSE と全体脳血流に有意差は認めなかった。

MMSE は、WML(+)群では 2 年間の経過で有意に低下していた ( $19.4 \pm 4.8$  から  $15.5 \pm 6.5$  ( $p=0.003$ ))。

SPM 解析では、両群とも 2 年間の経過で前頭葉と側頭葉の血流が低下していた。とくに WML(+)群では脳血流の低下がより高度であった。WML(+)群では WML(-)群と比較して、側頭葉内側および視床の脳血流も低下していた。

FineSRT 解析では、WML(-)群に有意な血流低下部位は認めなかったが、WML(+)群では前頭葉、側頭葉内側部の脳血流量が有意に低下していた。

#### エ. 考察





今回の研究では、大脳白質病変を有する AD では長期的な観察にて、MMSE の低下が早く、脳血流低下が広範囲で生じることが判明し、大脳白質病変が AD での認知機能低下の予測因子となる可能性が示された。

脳血流 SPECT の解析に SPM8 と FineSRT を用いた。SPM8 では血流変化部位を定性的に描出することが可能であり、FineSRT では設定した領域での血流の定量的評価が可能である。今回の研究では、SPM8 解析にて WML(+)群では WML(-)群よりも広範囲で血流低下を認め、FineSRT 解析にて WML(-)群では有意な血流低下はなかったが、WML(+)群では前頭葉及び側頭葉内側に血流低下を認めた。過去の研究でも AD での前頭葉の代謝低下が PET を用いて示されており、脳血流 SPECT を用いた検討では前部帯状回、島、海馬での血流低下が示されている。今回の研究から、初診時での大脳白質病変の存在は、AD での認知機能の低下と同様に、前頭葉及び側頭葉内側の血流低下に関与していると考えられた。

#### オ. 結語

アルツハイマー病の長期経過における脳血流の変化と認知機能低下が大脳白質病変の有無によって異なることが明らかとなった。病初期に白質病変を認める場合、認知機能の低下と前頭葉及び側頭葉内側での脳血流低下がより早い可能性がある。





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第338号	氏名	花岡拓哉
審査委員会委員	主査氏名	藤木 穂 	
	副査氏名	花田 礼子 	
	副査氏名	兼 板 任 孝 	
論文題目 Relationship between white matter lesions and regional cerebral blood flow changes during longitudinal follow-up in Alzheimer's disease (アルツハイマー病の長期経過における白質病変と脳血流変化の関係)			
論文掲載雑誌名 Geriatrics and Gerontology International			
論文要旨 無症候性大脳白質病変 (White matter lesion; WML) を有するアルツハイマー病(AD) の認知機能及び脳血流長期経過を検討した。 【対象と方法】AD 診断後2年以上の38例 (男性16例、女性22例、平均年齢77.8歳) を対象にMini-mental state examination(MMSE), 頭部MRI T2強調, FLAIR画像, 脳血流SPECTを施行した。WMLはFazekas分類のGrade1および2をWML(+ )群、0をWML(- )群と分類、Grade3は除外した。脳血流SPECTは、初診時と2年後についておのおのSPM8解析(定性的)およびFineSRT解析(定量的)で検討した。 【結果】両群間の年齢、性別、罹病期間、教育歴、初診時MMSEと脳血流に有意差は認めなかった。WML(+ )群のMMSEは2年間で有意に低下していた (19.4±4.8から15.5±6.5 (p=0.003))。両群とも2年間の経過で前頭葉と側頭葉の血流が低下していた。WML(+ )群では脳血流低下がより高度であった。WML(+ )群ではWML(- )群と比較して、側頭葉内側および視床の脳血流も低下していた(SPM8定性的解析)。FineSRT定量的解析では、WML(- )群に有意な脳血流低下部位は認めなかったが、WML(+ )群では前頭葉、側頭葉内側部の脳血流量低下が有意であった。 【考察】WML(+ )-ADは2年間の経過中有意なMMSE低下で、脳血流低下は広範囲かつ前頭葉及び側頭葉内側で有意であった。 ADではPETによる前頭葉の代謝低下、脳血流SPECTによる前部帯状回、島、海馬の血流低下が既に報告されている。本研究によりWMLの存在はADの認知機能低下同様、前頭葉および側頭葉内側の血流低下に関与していること、それぞれの予測因子となる可能性が示された。  本研究は、ADにおけるWMLの認知機能低下、前頭葉および側頭葉内側の血流低下への関与を確認した意義ある研究であり、その価値を考慮し、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・ 	第338号	氏名	花岡拓哉
審査委員会委員	主査氏名	藤木 稔 	
	副査氏名	花田 礼子 	
	副査氏名	兼板 任孝 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から、研究の目的・方法・結果・考察について次のような質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 無症候性白質病変(WML)発生機序・分子メカニズム・関連遺伝子について述べよ。</li> <li>2) 疾患特異性を考慮しアルツハイマー病(AD)以外の疾患とWMLとの関係を述べよ。</li> <li>3) 無症候性白質病変の「無症候無性」をいかに定義するか。</li> <li>4) WMLと認知機能との関連に関して近年の知見を踏まえて概説せよ。</li> <li>5) WML例の血液・髄液所見、剖検例での病理組織像検討例について説明せよ。</li> <li>6) WMLは進行するか。 する場合進行防止法は何か。</li> <li>7) Mini-mental state examination (MMSE)の認知機能指標としての妥当性・問題点を述べよ。</li> <li>8) 本研究におけるWML定義の問題点を述べよ。</li> <li>9) WMLは有無でなく、個数、大きさ、部位をふまえた定量化は可能か。 既報・先行研究について述べよ。</li> <li>10) 要旨の「教育的」は「教育歴」に要修正。</li> <li>11) Table 1の群間で共通項目の数値は、小数点以下の桁数を統一すべきである。 WML(+)と(-)群間比較はサンプル数が少く有意差有も統計学的検出力に問題がある。</li> <li>12) Table 3の測定部位(Region)がWML(+)群と(-)群との間で異なるのは何故か。</li> <li>13) 2年間の経過中WMLの増加はあるか。</li> <li>14) MMSEの再現性、学習効果によるスコア変化の一般論を述べよ。 スコア不変・増加症例の特徴は何か。 スコア悪化症例とWMLとの関連を述べよ。</li> <li>15) WMLとADの因果関係について述べよ。加療奏功したADはWMLに変化があるか。 WMLはADの予後予測、発症予測マーカーたり得るか。</li> <li>16) WML(+)群の脳血流低下には何らかの交絡が作用している可能性がある。 これを念頭に置いて処理可能な統計解析が必要である。不能ならlimitationとして挙げるべきである。</li> <li>17) この研究結果を踏まえて、今後どのような研究が必要となるか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対し、申請者は概ね適切に解答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。