様式第１９号

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ㊟・論	第679号	氏　名	後藤(土師)　恵
審　査　委　員　会　委　員		主査氏名	下村　剛
		副査氏名	藤木　稔
		副査氏名	石井啓義

論文題目

Evaluation of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease patients with subclinical hypothyroidism.

（潜在性甲状腺機能低下症を有するアルツハイマー病患者における局所脳血流の評価）

論文掲載雑誌名

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders

論文要旨

潜在性甲状腺機能低下症（SCH）は、気分障害や認知機能障害と関連する報告されているが、アルツハイマー型認知症（AD）患者の脳機能に対する SCH の影響については、客観的な評価はなされていなかった。本研究では、 SCH のある AD 患者と、SCH のない AD 患者における局所脳血流 regional Cerebral Blood Flow（rCBF）を評価した。

2006 年から 2013 年の間に大分大学附属病院神経内科外来を受診した 65 歳以上の AD 患者を対象に、臨床検査、甲状腺ホルモン値の分析、脳血流 Single Photon Emission Computed Tomography（SPECT）検査を実施した。SCH のある AD 患者 11 名と、SCH のない甲状腺機能正常であった AD 患者 141 名を最終的に研究対象として、SPM8 を用いて脳血流 SPECT データの画像解析を行った。また、各 ROI の局所脳血流について FineSRT を用いて算出した。本研究では、SPM 解析の結果より上前頭回、中前頭回、下前頭回、下頭頂回、上縁回、角回、上側頭回、中側頭回、島、帯状回、海馬傍回、海馬、楔状体、視床の ROI を選択した。rCBF の値は Mann-Whitney U-test を用いて検討し、$p<0.05$ を統計的に有意とした。得られた p 値は Benjamin and Hochberg 補正に従って補正した。

SCH の有無で、MMSE スコアの平均値、受診時の年齢、罹患期間、教育レベル、全体の脳血流量について有意な差は認めなかった。SCH のある群では、男性の比率は有意に高く、甲状腺ホルモン値は正常範囲内であるも SCH のない群の値よりも有意に低値であった。また、SCH のある群ではコントロールと比較して主に側頭葉と視床で rCBF が有意に低下しており、SCH のない群ではコントロールと比較して前頭葉、頭頂側頭葉、帯状回で rCBF が有意に低下していた。

SCH のない群では、これまでの報告にある AD 患者の SPECT パターンと一致していたが、SCH のある群において側頭葉と視床で rCBF の低下があり相違が認められた。SCH 患者の認知機能障害が、海馬の機能や結合性に関連した記憶に特異的であることが、先行研究で示されており、今回の結果は SCH が記憶に関連する領域の脳血流に影響を与えている可能性が示唆された。

本研究は、SCH のある AD 患者の脳血流低下領域は、記憶に関連する側頭葉と視床に特異的であることを明らかにした。また、この領域での脳血流低下は、AD 病理だけではなく、SCH が脳機能へ影響していること示唆された。よって、審査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。

様式第２０号

最終試験 の結果の要旨

~~学力の確認~~

審査区分 ㊟・論	第679号	氏名	後藤(土師) 恵
審査委員会委員		主査氏名	下村 剛
		副査氏名	藤木 稔
		副査氏名	石井啓義

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，考察について以下の質問を受けた。

１．アルツハイマー病患者において潜在性甲状腺機能低下症(SCH)に注目した背景を述べよ。
２．SPECTをアルツハイマー病患者のSCH有無で比較しなかった理由を述べよ。
３．SPECTの個別結果と全体との間で傾向の異なる症例は存在したか。
４．人の脳の形は違うのにグループ解析が可能なのはなぜか。
５．SPM8の解析において多重比較補正を行ったか。
６．SPM8とFineSRTの用途や関連性について述べよ。
７．SCHのADの診断への影響について述べよ。
８．SCHに治療を行うことにより、症状やSPECT所見が改善したか。
９．コントロール群の21名はどのような方を対象としたのか。
１０．SCHは認知症、気分障害の他にどのような疾患のリスクを上昇させるのか。
１１．抗認知症薬の内服は確認したか。
１２．ADにレビー小体型認知症などの混合型認知症は今回の研究に含まれるのか。
１３．SCHのあるAD患者では頭頂側頭葉、帯状回といった一般的なADで血流低下する部位が低下していないのはなぜか。
１４．SCHの有無で脳血流低下領域が異なっているが、この差はADの初期と末期で顕著となるか。
１５．SCHの有無で認知障害や神経症状など臨床症状の出現頻度に違いはあったか。
１６．解析によって有意性の判定が$p<0.05$と$p<0.001$で異なるのはなぜか。

これらの質疑に対して，申請者は概ね適切に回答した。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。

（注）不要の文字は２本線で抹消すること

様式第８号　　№　1

学　位　論　文　要　旨

氏名　後藤（土師）　恵

論　文　題　目

Evaluation of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease patients with subclinical hypothyroidism.

（潜在性甲状腺機能低下症を有するアルツハイマー病患者における局所脳血流の評価）

要　　旨

緒言：甲状腺機能低下症は、精神症状や二次的、または可逆的な認知症の原因としてよく知られている。さらに、潜在性甲状腺機能低下症（SCH）や正常範囲内の甲状腺機能の変動であっても、気分障害や認知機能障害と関連する報告もある。SCH では、甲状腺刺激ホルモン（TSH）が高値であっても甲状腺ホルモンが正常である状態と定義されており、高齢者では比較的よく見られる。しかしながら、アルツハイマー型認知症（AD）患者の脳機能に対する SCH の影響については、客観的な評価はなされていなかった。本研究では、SCH のある AD 患者と、SCH のない AD 患者における局所脳血流 regional Cerebral Blood Flow（rCBF）を評価した。

研究対象及び方法：2006 年から 2013 年の間に大分大学附属病院神経内科外来を受診した 65 歳以上の AD 患者を対象に、臨床検査、甲状腺ホルモン値の分析、脳血流 Single Photon Emission Computed Tomography（SPECT）検査を実施した。SCH のある AD 患者 11 名と、SCH のない甲状腺機能正常

であった AD 患者 141 名を最終的に研究対象とした。脳血流 SPECT データは SPM8 を用いて画像解析を行った。また、各責任領域（ROI）の局所脳血流について FineSRT を用いて算出した。本研究では、SPM 解析の結果に伴い、上前頭回、中前頭回、下前頭回、下頭頂回、上縁回、角回、上側頭回、中側頭回、島、帯状回、海馬傍回、海馬、楔状体、視床の ROI を選択した。rCBF の値は Mann-Whitney U-test を用いて検討し、$p<0.05$ を統計的に有意とした。得られた p 値は Benjamin and Hochberg 補正に従って補正した。

結果：SCH のある AD 患者と、ない AD 患者について、MMSE スコアの平均値、受診時の年齢、罹患期間、教育レベル、全体の脳血流量について有意な差は認めなかった。男性の比率は SCH のある AD 患者で有意に高かった。SCH のある AD 患者の甲状腺ホルモン値は正常範囲内であったが、SCH のない AD 患者の甲状腺ホルモン値よりも有意に低値であった。また、SCH のある AD 患者はコントロールと比較して主に側頭葉と視床で rCBF が有意に低下しており、SCH のない AD 患者はコントロールと比較して前頭葉、頭頂側頭葉、帯状回で rCBF が有意に低下していた。

考察：今回の検討では、SCH のある AD 患者と SCH のない AD 患者では、脳血流が低下していた領域が異なっていた。SCH のない AD 患者について、前頭葉だけでなく頭頂側頭葉と帯状回でも rCBF の低下を認め、これまでの報告にある AD 患者の SPECT パターンと一致していた。SCH のある AD 患者において側頭葉と視床で rCBF の低下を認めたが、視床は主に記憶に関与する Papez 回路に含まれており、側頭葉の血流低下は、AD における側頭葉内側の機能障害からの遠隔効果と考えられる。SCH 患者の認知機能障害が、海馬の機能や結合性に関連した記憶に特異的であることが、先行研究で示されており、今回の結果は SCH が記憶に関連する領域の脳血流に影響を与えている可能性が示唆された。

結論：SCH のある AD 患者の脳血流低下領域は、記憶に関連する側頭葉と視床に特異的であることが示唆された。SCH のある AD 患者において、この領域での脳血流低下は、AD 病理だけではなく、SCH が脳機能へ影響している可能性がある。