

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第399号	氏名	室長 祐彰
審査委員会委員	主査氏名	緒方 正男 	
	副査氏名	森 晋二郎 	
	副査氏名	長徳 恭彰 	
論文題目			
<p>Lithium in drinking water and Alzheimer's dementia: Epidemiological Findings from National Data Base of Japan (水道水のリチウムとアルツハイマー型認知症: 日本のナショナルデータベースからの疫学的知見)</p>			
論文掲載雑誌名			
Bipolar Disorders			
論文要旨			
<p>日本の46道府県の785市と東京都23区の計808地域を対象とし、2010年から2015年に各地域の水道水採取することによって水道水のリチウム濃度を調査した。アルツハイマー型認知症(AD)に関しては、厚生労働省の全国データベースを基に、高齢者の人数と2010年から2014年までの5年間にICD-10にてG30のコードがついた、ADの人数から、ADの有病率を算出した。水道水リチウム以外に、ADに関連する要因として、家族要因としての単身世帯の割合、仕事要因としての第一次産業就業者数、気象要因としての年間総日照時間、医療要因として精神科病院の総病床数を考慮し、これらによる調整を行った。解析には重回帰分析を用い、全体(男性+女性)、男性、女性のそれぞれで、水道水のリチウム濃度とAD有病率との関連を検討した。</p> <p>結果: ADの有病率の平均値は、全体で5.8%(SD 1.2)、男性で4.4%(SD 0.9)、女性で6.8%(SD 1.4)であった。水道水のリチウム濃度の平均値は2.39 $\mu\text{g/L}$ (SD 4.0)であり、リチウム濃度は対数変換し解析を行った。調整前のモデルでは全体、男性、女性のいずれにおいても、水道水のリチウム濃度とADの有病率の相関は認めなかった。関連する因子によって調整を行ったモデルでは、女性において水道水のリチウム濃度とADの有病率の間に有意な負の相関を示した。全体および男性では水道水のリチウム濃度とADの有病率の間に有意な相関は認めなかった。</p> <p>考察: 水道水のリチウム濃度とADの有病率の相関において、女性のみが有意な負の相関を示し、全体や男性での相関が見られなかった理由は不明であるが、性別により異なる可能性がある。今回使用した関連要因はごく一部に限られており、遺伝的要因、低学歴、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙、うつ、運動不足、社会的孤立など多くの要因がADと関連していると考えられるため、これらの関連要因を包括的に調整し微量リチウム濃度とADの関連を調べるためにはさらなる研究が必要である。</p> <p>ADの発症には多様な要因が関連していることが知られている。本研究は水道水中のリチウム濃度がADの発症に関連している可能性を検討した。全国各地の水道水のリチウム濃度とAD発症率を解析した結果、女性において水道水中リチウム濃度とADの罹患率との間に負の相関が認められた。この結果は微量リチウムがAD予防に寄与する可能性を示唆する新規かつ重要な知見と考えられる。この研究の意義を踏まえ、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。</p>			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第399号	氏名	室長 祐彰
審査委員会委員	主査氏名	緒方 正男	
	副査氏名	森 晋二郎	
	副査氏名	安徳 恭彰	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、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。</p> <ol style="list-style-type: none"> リチウムの影響について、先行研究は認知症全般との関連を調べたものが多いが、今回アルツハイマー型認知症（AD）に限って調査した理由はなにか 本研究の成果の意義についてどのように考えて計画を立てたか サンプルのリチウム濃度は地域全体の濃度を反映しているか 水道水サンプリングの時期とAD有病率の調査時期は一致しているか リチウム濃度の分布の範囲が広くはないようだが、なぜ対数変換をしたか？ 閾値以上か否かなどで検討しなかったか 効果の強さがややわかりにくい、例えばこのくらいリチウム濃度があがるとこのくらいADの発症率が減る、などを示すことが可能か 本研究の公衆衛生上のメッセージは 先行研究では自殺率を調査していたが、本研究の対象が有病率なのはなぜか 一次産業の割合と日照時間には関係性がありそうだが、あえて分けた理由は何か 調整因子に精神科病床数を選んだ理由 対象者の除外基準があれば教えてほしい 先行研究では男性に有意な結果が出ているが、本研究では女性に有意な結果が出ている。これについてどう考えるか 日本のリチウム含有量で、多い地域と少ない地域で差があるか 海外の研究で性差は見られるか？ 諸外国と日本のリチウム濃度の違いは認知症の有病率の違いにつながっているのか 参考文献にある濃度と有病率について、S字曲線になる理由は記載されていたか リチウムの効能は摂取量もしくは持続性のいずれの影響が強いと考えるこのデザインにしたのか 個別アンケート形式ではなく、ナショナルデータを使用した理由 有病率を算出の際、入院患者についてどの様に扱ったのか 調整に使用した「独居世帯」及び「一次産業従事者数」について、年齢調整はしているか 認知症の重症度については考慮しているか 認知症の患者数は女性が多いとの事であるが、「女性」の相関と「男性・全体」の相関が逆である。この「全体」は性別の影響を受けていると考えられるか？ また、その場合、その違いについてどの様に考えているのか 自殺とリチウムの相関と、今回の結果は真逆であるが、その理由はどの様に考えているのか <p>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。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 室長 祐彰

論 文 題 目

Lithium in drinking water and Alzheimer's dementia: Epidemiological Findings from National Data Base of Japan

(水道水のリチウムとアルツハイマー型認知症: 日本のナショナルデータベースからの疫学的知見)

要 旨

目的: 本研究の狙いは、水道水のリチウム濃度とアルツハイマー型認知症有病率との関連を調査することである。

方法: 日本の 46 道府県の 785 市と東京都 23 区の計 808 地域を対象とし、2010 年から 2015 年に各地域の水道水を採取することによって水道水のリチウム濃度を調査した。アルツハイマー型認知症に関しては、厚生労働省の全国データベースを基に、高齢者の人数と 2010 年から 2014 年までの 5 年間に ICD-10 にて G30 のコードがついた、アルツハイマー型認知症の人数から、アルツハイマー型認知症の有病率を算出した。水道水リチウム以外に、アルツハイマー型認知症に関連する要因として、家族要因としての単身世帯の割合、仕事要因としての第一次産業就業者数、気象要因としての年間総日照時間、医療要因として精神科病院の総病床数を考慮し、これらによる調整を行った。解析には重回帰分析を用い、全体(男性+女性)、男性、女性のそれぞれで、水道水のリチウム濃度とアルツハイマー型認知症有

病率との関連を検討した。

結果：アルツハイマー型認知症の有病率の平均値は、全体で 5.8% (SD 1.2)、男性で 4.4% (SD 0.9)、女性で 6.8% (SD 1.4)であった。水道水のリチウム濃度の平均値は 2.39 $\mu\text{g/L}$ (SD 4.0)であり、リチウム濃度は対数変換し解析を行った。調整前のモデルでは全体、男性、女性のいずれにおいても、水道水のリチウム濃度とアルツハイマー型認知症の有病率の相関は認めなかった。関連する因子によって調整を行ったモデルでは、女性において水道水のリチウム濃度とアルツハイマー型認知症の有病率の間に有意な負の相関を示した。全体および男性では水道水のリチウム濃度とアルツハイマー型認知症の有病率の間に有意な相関は認めなかった。

考察：水道水のリチウム濃度とアルツハイマー型認知症の有病率の相関において、女性のみが有意な負の相関を示し、全体や男性での相関が見られなかった理由は不明であるが、性別により異なる可能性がある。今回使用した関連要因はごく一部に限られており、遺伝的要因、低学歴、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙、うつ、運動不足、社会的孤立など多くの要因がアルツハイマー型認知症と関連していると考えられるため、これらの関連要因を包括的に調整し微量リチウム濃度とアルツハイマー型認知症の関連を調べるためにはさらなる研究が必要である。

結論：この研究結果においては、女性において水道水のリチウム濃度が高いほど、アルツハイマー型認知症の有病率が低いことを示唆する。