

氏 名	徳 満 敬 大
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第851号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神神経科学)
学位論文題目	The combination of MMSE with VSRAD and eZIS has greater accuracy for discriminating mild cognitive impairment from early Alzheimer's disease than MMSE alone (MMSEとVSRADおよびeZISの組み合わせは、MMSE単独よりも、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の識別精度が高い)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 圭 輔 (副査) 教授 久保田 一 徳 教授 井 原 裕

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

アルツハイマー病は、進行性の認知機能障害と社会的機能障害を呈する神経変性疾患であり、認知症患者の約70%を占める。認知症の診断は、国際的な診断基準に従って、患者の認知機能障害や日常生活能力の低下などを慎重に調べることによって行われるが、プライマリケアにおける認知症の診断精度が不十分であることが課題となっている。

臨床現場では、アルツハイマー病の診断補助ツールとして、Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) と呼ばれる、脳MRIデータを用いた脳の形態異常を自動定量評価するアプリケーションが利用されている。同様に、脳SPECTデータを用いてアルツハイマー病に伴う局所脳血流低下を検出するeasy Z-score imaging system (eZIS) と呼ばれるアプリケーションも広く用いられている。これらのアプリケーションにはいくつかの指標があり、それぞれがアルツハイマー病の程度と相関していることが知られている。しかし、認知症診断において、これらの指標を組み合わせる使用することの有用性は十分に検討されていない。

【目 的】

神経心理学検査のひとつであるMini-Mental State Examination (MMSE) と、VSRADおよびeZISから得られたデータを組み合わせることで、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の識別精度が向上するか検証することを目的とした。

【対象と方法】

本研究では、軽度認知障害患者112名と早期アルツハイマー病128名を対象とした。すべての研究対象者は、精神科専門医の診察、脳MRI、脳SPECT、およびMMSEを含む神経心理学的検査を受けた。軽度認知障害と早期アルツハイマー病を二群に分けて人口統計学的特徴と臨床的特徴を評価し、MMSE、VSRAD、eZISの指標を組み合わせた二項ロジスティック回帰分析を行った。最終的に、MMSE単独の評価に比べ、MMSEと画像検査を組み合わせることで評価を行うことによって、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の識別精度が向上するか否かを検証した。本研究は、十和田市立中央病院倫理委員会の承認を得て、指針にしたがって行った（No.1-4、2020年6月12日承認）。今回の研究は後方視的なカルテ調査であるため、自筆による書面での同意の代わりに、オプトアウトの機会をもうけることによって、倫理的配慮を行った。

【結 果】

軽度認知障害患者112名と早期アルツハイマー病128名を対象に、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の両群について、性別、年齢、教育年数、MMSEスコア、eZISおよびVSRADの各スコアの比較を、chi-square testまたはMann-Whitney U testによって行った。p-valueはBenjamini-Hochberg法によって補正し、 $p < 0.05$ を有意とした。その結果、MMSEスコア、VSRAD volume of interest (VOI) severity、VSRAD VOI extent、VSRAD gray matter atrophy in the whole brain (GM) extent、VSRAD ratio、eZIS severity、eZIS extentが統計的有意な項目であることが判明した。次に、軽度認知障害と早期アルツハイマー病を従属変数、MMSEスコア、VSRAD VOI severity、VSRAD VOI extent、VSRAD GM extent、VSRAD ratio、eZIS severity、eZIS extentを独立変数としてステップワイズ選択モデルによる二項ロジスティック回帰分析を行った結果、MMSEスコアの低さ（オッズ比=0.561、 $p < 0.001$ ）、VSRAD VOI extent（オッズ比=1.025、 $p < 0.001$ ）、eZIS extent（OR 1.039、 $p = 0.033$ ）は早期アルツハイマー病と統計的有意に関連していたことが判明した。MMSEスコアのみを用いたROC曲線下面積（AUC）は0.835であった。一方、MMSE、VSRAD VOI extent、eZIS extentを組み合わせたステップワイズ選択モデルから得られるAUCは0.870であった。これらのAUCをカイ二乗検定した結果、ステップワイズ選択モデルはMMSEスコア単独よりも統計的有意に面積が大きかった（ $p = 0.012$ ）。

【考 察】

本研究では、心理テストの定量的データと脳形態学的・機能的画像解析を組み合わせることにより、軽度認知障害と早期アルツハイマー病を識別する精度が統計的に有意に改善されることを明らかにした。MMSEスコアのみによるAUCは0.835であったが、MMSEスコアにVSRAD VOI extentとeZIS extentを加えることでAUCは0.870に改善された。VSRADとeZISは、MRIやSPECTで得られたデータをもとに、脳萎縮や血流低下を自動的に定量化する有用なアプリケーションであるため、医師の臨床経験を問わず認知症の診断精度を向上させ得る可能性がある。

アルツハイマー病の病理学的な病態変化を説明するBraak病期分類によると、ステージが進むにつれてタウ蛋白の負荷が広がることが明らかとなっている。また、軽度認知障害では側頭葉内側の灰白

質消失が既に認められており、アルツハイマー病への転換時に消失領域が拡大することが知られている。これらの先行研究の結果は、脳血流低下の範囲および脳萎縮領域の範囲が、早期アルツハイマー病の診断に重要であるという本研究結果と一致している。

認知症の検査方法や診断補助アプリケーションはいくつかあるが、どの組み合わせがより効果的であるかは十分に理解されていない。画像診断のモダリティが進化し、検査コストが下がれば、診断支援ツールは増えることが予想される。このため、今後もコストパフォーマンスや保険適応を考慮した、より良い検査の組み合わせの研究を継続する必要があると考えられた。

【結 論】

本研究は、MMSEスコア単独と比較して、MMSEスコアとVSRADおよびeZIS指標の組み合わせが、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の識別精度を統計的有意に向上させることを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

アルツハイマー病は、進行性の認知機能障害と社会的機能障害を呈する神経変性疾患であり、認知症患者の約70%を占める。アルツハイマー病の診断補助ツールとして、脳の形態異常を自動定量評価するvoxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) と呼ばれるアプリケーションと、アルツハイマー病に伴う局所脳血流低下を検出するeasy Z-score imaging system (eZIS) が用いられている。これらから得られる指標は、それぞれがアルツハイマー病の重症度と相関していることが知られている。他方、これらの指標を組み合わせで使用することが、認知症診断に有用かについては未検討であるため、mini-mental state examination (MMSE) 得点と、VSRAD およびeZIS各指標から得られたデータを組み合わせることで、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の識別精度が向上するかを検証している。軽度認知障害患者112名と早期アルツハイマー病128名を対象として、性別、年齢、教育年数、MMSE得点、eZISおよびVSRADの各指標について、多変量解析が実施されている。その結果、MMSE得点の低さ (オッズ比 (OR) =0.561、 $p<0.001$)、VSRAD volume of interest (VOI) extent (OR=1.025、 $p<0.001$)、eZIS extent (OR=1.039、 $p=0.033$) が、早期アルツハイマー病と統計学的有意に関連していることを明らかにしている。また、受信者動作特性(Receiver Operating Characteristic : ROC)曲線下面積(area under the curve : AUC)に関しても、ステップワイズ選択モデルはMMSE得点単独よりも統計的有意に面積が大きいことも明らかにしている ($p=0.012$)。これらの結果から、MMSE得点単独と比較して、MMSE得点とVSRADおよびeZIS指標の組み合わせは、軽度認知障害と早期アルツハイマー病の識別精度を統計的有意に向上させると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、DSM-5 およびICD-10を用いて早期アルツハイマー病と軽度認知障害の精神医学的診断を行い、適切な対象者からサンプルおよびデータを収集している。統計解析は、カイ二乗検定または Mann-Whitney U 検定による二変量解析、ステップワイズ選択モデルによる二項ロジスティッ

ク回帰分析を使用しており、適切な統計解析法を行っている。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

先行研究においては、MMSE得点、VSRADおよびeZIS各指標の各々については、認知症の重症度評価および識別精度に関する報告がなされているが、それらをどのように組み合わせると、より効果的な診断が可能となるか検討した報告はなされていない。このため本研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、DSM-5およびICD-10を用いて精神医学的診断を行い、適切に対象者の選定がなされている。また、適切な方法で神経心理学検査および脳画像検査が行われている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ精神医学および放射線画像診断医学などの関連領域における知見と照らし合わせても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、MMSE得点に加え、VSRADおよびeZISの各指標を組み合わせることで、MMSE単独に比べて早期アルツハイマー病と軽度認知障害の識別精度が向上するかどうかを検討している。その結果、MMSE得点単独に比べて、MMSE得点とVSRAD VOI extent およびeZIS extentを組み合わせることで、早期アルツハイマー病の診断精度が有意に向上することを明らかにしている。今回の結果は、プライマリケア環境における認知症の診断精度が不十分であることが課題となっている中で、より精度の高い認知症診断の実践につながるため、臨床的に示唆に富むものであり、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床精神医学、老年精神医学および認知症診療について多くの研鑽を積み、研究成果は、既に国際誌PLoS Oneに掲載されている。このため、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

PLoS One

(16 : e0247427, 2021)