

博士の学位審査結果の要旨

申請者氏名 浜田智哉

横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻神経内科学・脳卒中医学

(指導教員：田中章景)

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学	教授	菱本 明豊
副査	横浜市立大学大学院医学研究科 リハビリテーション科学	教授	中村 健
副査	横浜市立大学 データサイエンス学部	教授	田栗正隆

## 博士の学位審査結果の要旨

### Qualitative Deficits in Verbal Fluency in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment: A Clinical and Neuroimaging Study

( 軽度認知障害を伴うパーキンソン病患者における語流暢性課題の質的検討 )

学位論文の審査にあたり、審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明された。申請者は上記表題について発表を行った。

語流暢性課題 (verbal fluency task, VFT) は動物名など与えられた条件に合う単語を一定時間に多く産出する神経心理検査である。単語数の量的検討が一般的であるが、近年は単語のカテゴリーに注目した質的検討、すなわち同一のカテゴリーに属する単語の連続である cluster や、異なるカテゴリーへの切り替えを表す switch の分析が提案されている。本研究は軽度認知機能低下のあるパーキンソン病 (Parkinson's Disease with mild cognitive impairment, PD-MCI) の早期診断における語流暢性課題の質的指標の有用性と、その神経基盤を明らかにする事を目的に、多数例の PD 患者を対象に語流暢性課題を含む神経心理検査と安静時 functional MRI 解析を行ったものである。結果は PD-MCI 群では認知機能低下のないパーキンソン (Parkinson's Disease with normal cognition, PD-NC) 群に比し、意味性 VFT の switch 数が低下しており、また同 switch 数は PD-MCI の診断能力が高かった。さらに、PD-MCI は PD-NC と比し、セイリアンス・ネットワークの結合性が低下し、同部位の結合値は意味性 VFT の switch 数との相関が見られた。このことから PD-MCI における意味性 VFT の switch 数の低下は PD-MCI 特有のセイリアンス・ネットワークの結合性低下を反映していることが示唆された。

論文要旨の説明に続いて、以下のような質疑応答がなされた。

#### 田栗副査の質疑応答の概要

1. PD-MCI の診断基準の検査項目と MoCA の内容の違いは何か。

申請者応答：PD-MCI の診断基準の検査項目の中に MoCA は含まれていない。MoCA は様々な認知領域の総合的スクリーニング検査である。一方、PD-MCI の診断基準の検査項目は、個々の認知ドメインに特異的な検査を用いている。

2. 前向き研究や ROC 解析のみならず、多変量解析や心理検査の組み合わせを ROC 解析する手法を試す予定はあるか。

申請者応答: 認知症への進展状況を追跡し、converter を含む 4 群比較をしたいと考えている。そのためには症例数を増やす必要がある。

#### 中村副査の質疑応答の概要

1. 認知症の診断は MMSE だけで十分か。

申請者応答: PD と健常者に認知症がないことは、MMSE のみではなく、問診を含む診察時の所見から総合的に判断している。

2. PD-NC と PD-MCI の間に罹病期間に差がないのはなぜか。

申請者応答: 認知機能障害を呈するまでの期間に個人差があるからであると思われる。有意差はなかったが、PD-NC で 47.2 ヶ月、PD-MCI で 61.0 ヶ月であったことから、症例数を増やすと有意差が出てくる可能性はある。

3. 音韻性語流暢性課題の質的指標と安静時 functional MRI の間に相関がみられなかったのはなぜか。

申請者応答: 日本語の音韻性語流暢性課題では質的指標が測定しにくいのも一因となり、ROC 解析の結果でも PD-MCI の鑑別能力は、意味性語流暢性課題の質的指標よりも劣っていた。このため、安静時 functional MRI との間に相関がみられなかったのではないかと考えている。

4. PD-MCI の早期発見になるのはなぜか。

申請者応答: 語流暢性課題の量的指標は PD の早期から低下することが知られているが、本研究では、質的指標を用いた方が PD-MCI の診断感度が高いことがわかった。このことから、PD-MCI の早期発見ツールになると考えている。

5. 早期発見することの意義は何か。

申請者応答: 早期発見によって、早く介入でき、ADL の維持と QOL の向上につながると考えている。また、将来、PD の病態修飾療法（根本治療）が開発された際には、神経細胞死を抑制する上で早期に治療を開始することは極めて重要なポイントとなる。

#### 菱本主査の質疑応答の概要

1. PD-MCI の語流暢性課題の低下は運動症状の影響があるのでは。

申請者応答: PD-MCI では、PD-NC や HC と比較して、語流暢性課題の評価指標のうち、Switch 数は低下していたが、Cluster 数には有意差がなかったことから、発語に関する運動症状のみでは説明がつきにくいと考えている。

2. PDD と DLB の鑑別にも応用可能か、非運動症状が超早期の診断につながるのであれば臨床上有用である。

申請者応答: 今後の前向き研究によって、語流暢性課題の質的指標の経時的変化が明らかにな

れば、PDD と DLB で結果が異なることは十分に予想され、有用な鑑別ツールの一つになる可能性があると考えている。また、超早期診断が可能になれば治療の window が広がり、将来、PD の病態修飾療法（根本治療）が開発された際には、早期からの介入により高い治療効果を得ることが期待できる。

この他にもいくつかの質疑が行われたが、いずれも適切な回答が得られた。

本研究では意味性語流暢性課題における switch 数の減少が、PD-MCI の初期変化であるセイリアンスネットワークの機能的結合性低下を反映した強固な臨床診断マーカーとなる可能性を示唆したものであり、学術的かつ臨床的に高く評価できる内容である。審査の結果、申請者は本学位論文の内容を中心に幅広い質問に的確に回答し、この研究について深い理解と洞察力を持っていると判断した。以上より、本研究は博士（医学）の学位に値するものと判定された。