

氏名	木田 次朗		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 7847 号		
学位授与年月	平成 28 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Impact of depressive symptoms on conversion from mild cognitive impairment subtypes to Alzheimer's disease: A community-based longitudinal study. (軽度認知障害からアルツハイマー病への進展における抑うつ症状の影響：地域縦断的研究から)		
主査	筑波大学教授	医学博士	玉岡 晃
副査	筑波大学教授	医学博士	高橋 祥友
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	冨所 康志
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	森田 展彰

論文の内容の要旨

(目的)

軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI)は、記憶型 (amnesic MCI; aMCI)と非記憶型 (non-amnesic MCI; naMCI)のサブタイプに大別されており、さらに aMCI と naMCI は、一つの認知ドメインのみが障害されるシングルタイプと、複数の認知ドメインが障害されるマルチプルタイプに分類されている。著者は、MCI サブタイプと認知症疾患の関係性について、特に併存する抑うつ症状の影響に注目して縦断的に調査した。

(対象と方法)

対象は 2001 年 5 月 1 日時点で茨城県利根町に住む 65 歳以上の住民である。このうち 1) 2001 年から 2002 年の初回調査に参加していること、2) 2004 年から 2005 年に行われた第 1 フォローアップを完遂していること、3) 認知機能に影響を与えうる精神疾患 (うつ病およびうつ状態を除く)・脳脊髄膜炎・頭部外傷・悪性腫瘍・物質乱用に該当しないこと、という 3 つの基準を満たしたものを解析対象とした。初回調査で属性や身体的・精神的・神経心理学的評価と、アポリポ蛋白 E ジェノタイプを含む血液検査、頭部 MRI、脳血流 SPECT 検査を行い、それぞれ、認知機能正常、aMCI、naMCI の 3 群に分類した。

また、MCI 診断は Petersen 基準に基づいて行った。抑うつについては、Geriatric Depression Scale 短縮版にて 5 点以上を抑うつ状態、5 点未満を非抑うつ状態とした。その後のフォローアップ調査の結果に基づき各参加者の転帰を認知症（アルツハイマー病 <Alzheimer's disease; AD>、レビー小体型認知症 <dementia with Lewy bodies; DLB>、血管性認知症 <vascular dementia; VaD>、前頭側頭型認知症 <frontotemporal dementia; FTD>）、MCI、認知症への進展なし、の 3 群に分類した。さらに、aMCI 群は AD に進展しやすい、との仮説のもと、naMCI 群に対する aMCI 群の、認知症全体および AD への進展リスクを調べた。MCI から AD と、認知機能正常から MCI または AD への進展に際しても、抑うつ症状の影響を同様に調べた。本研究は筑波大学医の倫理委員会の承認を受け、全ての被験者からインフォームドコンセントに基づき書面にて同意を得た。

(結果)

基準を満たしたベースラインの 802 人は認知機能正常群 526 人、aMCI 群 90 人、naMCI 群 186 人に分類された。平均 5.2 年のフォローアップ期間中、101 人が認知症に進展した。その内訳は AD 68 人、VaD 16 人、DLB 14 人、FTD 3 人であった。各群から認知症に進展した人数は、認知機能正常群から 38 人、aMCI 群から 30 人、naMCI 群から 33 人で、そのうち AD に進展した者は認知機能正常群から 29 人、aMCI 群から 17 人、naMCI 群から 22 人であった。認知症疾患の中では AD がいずれの群でも最も多く、AD 以外の認知症疾患への進展は naMCI 群からに限定されなかった。naMCI 群と比べ aMCI 群からすべての認知症および AD に進展するリスクは優位に高かった (HR=2.56 および HR=2.27)。抑うつ症状は、aMCI 群において AD への進展リスクを増やすが (HR=11.37)、naMCI 群では増やさなかった。認知機能正常群では、抑うつ症状が aMCI への進展リスクを増やすが (HR=4.86)、naMCI と AD への進展リスクは増やさなかった。

(考察)

MCI サブタイプと認知症疾患に関する仮説は aMCI と AD については正しく、MCI をサブタイプに分類することは、認知症、特に AD の前駆状態を見つけるのに有用であると考えられた。さらに、aMCI 群と naMCI 群では、抑うつ症状が AD への進展に与える影響が異なることや、認知機能正常群で抑うつ症状が aMCI への進展リスクを増やす一方で naMCI への進展リスクを増やさないことは、抑うつ症状と認知機能障害の関係性が MCI サブタイプによって異なる可能性を示唆している。aMCI と AD の関連性は、抑うつ症状があると、より明確になりえると考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究において、著者は aMCI が認知症や AD に進展するリスクが優位に高いことや、aMCI 群と naMCI 群では抑うつ症状が AD への進展に与える影響が異なることを明らかにした。抑うつ症状の社会心理的な要因が考慮されていない等の限界はみられるものの、抑うつ症状と認知機能障害の関係性が MCI サブタイプによって異なる可能性を示した点は高く評価出来る。

平成 28 年 2 月 1 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。