

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名：高橋 真悟

学位の種類：博士（保健福祉学）

学位記番号：博（健）甲第14号

学位授与年月日：平成29年3月7日

審査委員：主査 高崎健康福祉大学教授

竹内 裕之

高崎健康福祉大学教授

上原 徹

東海大学医療技術短期大学教授・学長 灰田 宗孝

論文題目

近赤外光計測を用いた脳血流動態と認知症早期診断に関する研究

The study on the early diagnosis of dementia and prefrontal blood volume dynamics using near-infrared spectroscopy

【論文の内容の要旨】

我が国では少子高齢化社会を迎えており、脳科学がより発展することが期待されている。少子高齢化社会では、脳変性疾患の一つである認知症の患者数増加が問題となっており、厚生労働省が関係省庁と共同で「新オレンジプラン」を公表するなど早期に解消すべき問題となっている。認知症については、認知機能低下以前に脳血流の低下が指摘されており、早期に脳血液量低下を検出することで、認知症の早期発見に寄与できる。脳血流を計測できる SPECT は侵襲的であるため、健常者に対して継続的な計測を行うことができず、早期に脳血流低下を発見することは困難である。近赤外光を用いた脳血液量計測は非侵襲的であるため、近赤外光を用いた脳血液量計測により、認知症患者における脳血液量低下を検出することで、認知症の早期発見に寄与できる可能性が期待される。しかし、現在では認知症患者を対象とした近赤外光による脳血液量計測の報告は少ない。

そこで本研究では、近赤外光により脳血液量を計測できる装置を用いて、認知症患者および健常高齢者の脳血液量を計測し、認知症患者における脳血液量低下を検出できるか検討を行った。

第1章では、近赤外光、近赤外光を用いた脳血液量計測、脳部位と機能および認知症について述べた。また、本研究の目的、本論文の構成について述べた。

第2章では、カテゴリー流暢性課題に着目し、健常若年者と健常高齢者、認知症患者におけるカテゴリー流暢性課題遂行時の前頭前野領域における脳血液量を比較した。また、酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンを分離計測できる装置を用いて、認知症患者および健常高齢者の酸化ヘモグロビン、トータルヘモグロビンについても検討を行った。

左側前頭前野領域における脳血液量について、健常高齢者と認知症患者に差がみられた。そのため、近赤外光を用いた脳血液量計測は、認知症の判別に使用できる可能性が示唆された。また、WOT-100 の計測におけるトータルヘモグロビンについては、健常高齢者では CH7, CH10, CH16 にレストとタスクに有意な差が認められており、CH13 においても増加

傾向を示した。認知症患者では、CH7 においてトータルヘモグロビンの増加が認められ、HOT121B の計測においても、Fp2 の脳血液量が健常高齢者に比べ認知症のほうが高い値を示した。これについては脳虚血により脱酸素ヘモグロビンが増加し、それに伴いトータルヘモグロビンの増加がみられたものと考えられる。1 波長の装置では酸化ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンの和を計測しており、負荷により酸化ヘモグロビンは上昇し、脱酸素ヘモグロビンは減少するため、この和は酸化ヘモグロビンより小さくなる。2 波長の装置は酸素ヘモグロビン、脱酸素ヘモグロビンを分離しているため、酸化ヘモグロビンの変化がそのまま計測できるため、変化が大きくなるものと考えられる。

第 3 章では、認知症患者および健常高齢者を対象に、文字流暢性課題遂行時における脳活動の指標となる酸化ヘモグロビンを計測し、脳血液量と MMSE および文字流暢性課題との関連について検討し、脳血液量動態の重心値についても解析した。

文字流暢性課題の脳血液量については、CH11、CH15、CH16 で認知症患者と健常高齢者における脳血液量の増加量に有意な差が認められている。そのため、認知症のスクリーニング、診断補助に応用する場合、文字流暢性課題を用いた計測では、左前頭前野領域の比較をする必要があると考えられた。重心値についても、認知症患者と健常高齢者で差がみられており、これについても判別の指標となる可能性があると考えられた。

第 4 章では、認知症患者、健常高齢者、健常若年者におけるストループ課題遂行時の脳血液量について比較検討した。

ストループ課題については、認知症患者、健常高齢者、健常若年者の正答数にそれぞれ有意な差が認められ、正答数と MMSE に有意な正の相関が認められたことから、ストループ課題の正答数は認知症に対する評価指標の一つとして使用できる可能性が示唆された。脳血液量については、健常高齢者、健常若年者ではストループ課題遂行時において有意な増加が認められ、認知症患者については有意な増加が認められなかった。Fp1 における脳血液量変化は加齢の影響を受けることなく、認知症と健常高齢者を判別できる可能性が示唆された。しかし、ストループ課題では負荷がかかる注意分割の責任部位は Fp1、Fp2 ではないため、多チャンネルの装置を用いた検討が必要であると考えられる。

先行研究においては、加齢による慢性的な前頭前野への血流量不足が認知機能の低下やアルツハイマー病の発症等の誘因である可能性が示唆されており、急性の脳血液量減少と認知機能の低下との直接的な因果関係も明らかにされている。そのため、脳血液量計測を行い、早期に脳血液量の低下を検出することで、認知症の早期発見にも寄与できる可能性が示唆された。これまで、認知症患者における脳血液量動態と健常高齢者における脳血液量動態は詳しい説明はされておらず、近赤外光を用いた脳血液量計測が認知症患者に対し、有用であるか示されていなかった。しかし、認知症患者への使用が有用である結果が示されたため、近赤外光を用いた脳血液量計測は認知症の早期発見に寄与できるものと考えられた。

【論文審査の結果の要旨】

本研究は、最近注目されている近赤外光を用いた脳内血液量変化の無侵襲計測により、認知症の早期診断を可能とすることを目的としている。特にポータブルもしくはウェアラブルの最新の計測装置を用い施設など実フィールドで実験を行っていることが注目される。学位申請者は、被験者として健常若年層、健常高齢者、認知症患者の3群を対象に、言語流暢性課題（カテゴリー流暢性課題、文字流暢性課題）およびストループ課題遂行時の、主として前頭前野部における脳内血液量変化（ヘモグロビン量変化）を近赤外光の光吸収情報により詳細に研究し、近赤外光を用いた脳機能計測の認知症早期診断への可能性を論じている。

しかし、当初提出した申請論文では、研究として近赤外光1波長の簡便な装置により前頭前野部における血液量全体の変化を対象にしたり、近赤外光2波長を装備したより高度な装置により酸素化ヘモグロビン量と脱酸素化ヘモグロビン量を分離しそれぞれの変化を対象にしたり、またそれぞれの装置で課題を変えて研究をしたという論文構成であり、認知症の早期診断に導く研究の道筋が明確ではなかった。そこでまず、申請者と、それぞれの装置と課題を用いて研究する意義について討論し、論文全体の構成を組みなおした。また課題遂行時の脳内血液量変化のパターンに着目して、先行研究にあるような重心の概念を持ち込んだ研究も含まれていたが、唐突でその位置づけが明確でないという指摘もされた。さらに、近赤外光を用いた計測では、生体組織内での大きな光散乱の影響により血液の変化量（ヘモグロビンによる光吸収の変化量）でしか意味のある情報がとれないことを実データ上でもっと強調すべきとの指摘もされた。また、より本質的には、被験者を健常若年層、健常高齢者、認知症患者の3群にしているのが、有意差が出て当然というトリビアルな結果に陥りがちであること、したがって、健常高齢者から軽度認知症に移行するステージの被験者に焦点をあてるべきとの指摘がなされた。

申請者は論文構成を組みなおすとともに、研究全体の意義をもういちど整理し、上記指摘事項にもできるだけ応える形で大幅な論文修正を行った。その結果、近赤外光を用いて脳機能計測を行う意味、認知症早期診断実現への研究の道筋がより明確になった。近赤外光を用いた脳機能計測は、うつ病などの精神疾患の診断分野で先行研究が行われており、認知症の診断を目的とした研究は未だ少ない時期に本研究はスタートしている。したがって、実際のフィールドで多くの被験者を対象に、最新の装置を用いて行った本研究で、認知症の早期診断の可能性を示した点は高く評価できる。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（保健福祉学）の学位に十分値するものであると判断した。