







## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 389号	氏名	石橋 正人
審査委員会委員	主査氏名	浅山 良穂子	
	副査氏名	下村 剛	
	副査氏名	石井 幸亮	
論文題目			
<p>Comparison of brain perfusion patterns in dementia with Lewy bodies patients with or without cingulate island sign          (レビー小体型認知症患者における Cingulate island sign の有無での脳血流パターンの比較)</p>			
論文掲載雑誌名			
Geriatrics & Gerontology International			
論文要旨			
<p>目的 レビー小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー病 (AD) に次いで 2 番目に多い認知症であり、様々な画像診断法が研究されている。本研究では DLB と AD の鑑別における脳血流シンチの Cingulate island sign (CIS) の有用性を評価するとともに CIS が異常、あるいは正常を示す DLB 患者の脳血流 SPECT のパターンの相違を明らかにすることを目的とした。</p> <p>方法 DLB 臨床診断基準および <sup>123</sup>I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) 心筋シンチグラフィを用いて診断した DLB 患者 43 名 (男性 21 人、女性 22 人、平均年齢 78.3±6.4 歳) と AD 臨床診断基準および典型的な脳血流 SPECT により診断した AD 患者 63 名 (男性 27 人、女性 36 人、平均年齢 75.0±8.9 歳) を対象とした。①CIS 値の測定、②ROC 解析: DLB と AD を鑑別するための CIS カットオフ値を設定し、感度、特異度、AUC (Area Under Curve) を算出した。③CIS が異常、あるいは正常を呈する DLB の脳血流 SPECT のパターンの比較を行った。</p> <p>結果 ①DLB 群と AD 群に年齢、性別、MMSE 値に有意差はなかった。CIS 値は AD 群と比較して DLB 群で有意に低値であった (P=0.001)。②ROC 解析の結果、CIS 値の最適カットオフは 0.255 で、AUC は 0.6846 であった。CIS により DLB と AD は、精度 67.0%、感度 60.5%、特異度 71.4% で判別された。③検査時の年齢は、CIS 異常群とし比較して CIS 正常群で高かった。年齢の影響を評価するため年齢で層別化すると、79 歳以上の患者と比較して 78 歳以下の患者において CIS 陽性率が高かった。</p> <p>考察 高齢 DLB 患者では AD 病理を合併していることが推測される。また、後部帯状回の脳血流量は海馬の萎縮と関連するため、AD 病理の合併により低下し、CIS が正常となると考えられる。脳血流 SPECT の CIS 値は、日常診療における DLB と AD の鑑別に有用であると示唆された。しかし、高齢の DLB 患者では、AD 病理を合併することで CIS 値が正常値を示すことある。したがって、CIS 値を解釈する際には年齢を考慮する必要がある。</p>			
<p>本研究は、レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別における cingulate island sign の有用性を明らかにした。さらに CIS 正常値を呈するレビー小体型認知症の臨床的特徴を明らかにした。このため、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 389号	氏名	石橋正人
審査委員会委員	主査氏名	浅山良穂子	
	副査氏名	下村 剛	
	副査氏名	石井 圭亮	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、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"> <li>1. コントロールとして健常人は抜いたのか</li> <li>2. 2017年の診断基準を用いると患者数や結果は変わるか。</li> <li>3. 対象者からインフォームドコンセントを取得したとあるが、その通りか。</li> <li>4. DLBとADの併存例はどのように扱ったのか？除外したのか。</li> <li>5. DLBの診断基準に“123 I-メタヨードベンジルグアニジン心筋シンチグラフィ”、また、ADの診断基準に“典型的な脳血流SPECT”をあえて追加した理由はなにか。</li> <li>6. eZISとSPMSとの違いは何か。</li> <li>7. 形態が違う個人脳データをどのようにして、コントロールと比較するのか。</li> <li>8. DICOMデータをどのように標準脳に変換したのか？</li> <li>9. CIS正常群の「正常」は本当に正常なのか。</li> <li>10. 78, 79歳という数字をもとに解析した根拠はなにか。</li> <li>11. 病理診断に基づく研究が理想であるが、現実には臨床診断に基づく研究であり、解釈に限界がある。これらの研究により、将来的な診断・治療が変わってくる可能性がある。</li> <li>12. 著者らの結果は、先行するImabayashiらの研究結果と比較して診断の正確度が低かったとしているが、そもそも対象と方法が違っているため、単純な比較はできないのではないか。</li> <li>13. AUCの値が、かなり低い、このことをどのように評価してるか？</li> <li>14. MRIの所見や解析データを加えて、DLB診断の精度を上げる工夫はないか。</li> <li>15. SPMでは一般に2群間検定を行うが、なぜAD群とDLB群を、Voxel to Voxelで比較しなかったのか。</li> <li>16. SPMの解析で出て来るコントロールのデータについての記載がないが、何を利用したのか。</li> <li>17. 2018年に出版された論文であるが、それ以降の5年間、この分野での進捗があるのか。今後の研究デザインとして、症例数を増やす以外の計画があるのか。新たな診断バイオマーカーとして具体的な構想があるのか。今回の知見を臨床に生かすことはできるか。</li> <li>18. 学位論文要旨で数点の誤植があり指摘した。</li> </ol> <p>これらの質疑に対しての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 石橋 正人

## 論 文 題 目

Comparison of brain perfusion patterns in dementia with Lewy bodies patients with or without cingulate island sign

(レビー小体型認知症患者における Cingulate island sign の有無での脳血流パターンの比較)

## 要 旨

目的 レビー小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー病 (AD) に次いで 2 番目に多い認知症であり、様々な画像診断法が研究されている。DLB 患者では FDG-PET において後頭葉の糖代謝低下を認めるが、AD と比較して後部帯状回の糖代謝が保たれることが報告された。この所見は、Cingulate island sign (CIS) と呼ばれ、AD との鑑別診断に有用である。さらに、脳血流 SPECT を用いた CIS 値の解析法も開発された。しかし、実臨床では CIS を認めない DLB 症例を多く経験する。このため、我々は自験例を対象に DLB と AD の鑑別における CIS の有用性を評価するとともに CIS が異常、あるいは正常を示す DLB 患者の脳血流 SPECT のパターンの相違を明らかにすることを目的とした。

方法 DLB 臨床診断基準および  $^{123}\text{I}$ -メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) 心筋シンチグラフィを用いて診断した DLB 患者 43 名 (男性 21 人、女性 22 人、平均年齢  $78.3 \pm 6.4$  歳) と AD 臨床診断基準および典型的な脳血流 SPECT により診断した AD 患者 63 名 (男性 27 人、女性 36 人、平均年齢  $75.0 \pm 8.9$  歳) を対象とした。①CIS 値の測定: 脳血流 SPECT 解析ソフトである easy Z score Imaging System

(eZIS)を用いて測定した。このソフトでは、DLB 特異的脳血流低下部位が VOI (volume of interest) 1 として、AD に特異的な脳血流低下部位 (AD 特異的 VOI から DLB 特異的 VOI を除いた領域) が VOI 2 として自動的に設定され、VOI 1 と VOI 2 における脳血流を搭載された正常データベースと比較する。CIS 値は、AD 特異的 VOI 2 の Z スコアを DLB 特異的 VOI 1 の Z スコアで割ることにより算出される。このため CIS が低値であるほど DLB に典型的な脳血流 SPCT パターンと判定される。②ROC 解析：DLB と AD を鑑別するための CIS カットオフ値を設定し、感度、特異度、AUC (Area Under Curve) を算出した。③CIS が異常、あるいは正常を呈する DLB の脳血流 SPECT のパターンの比較：ROC 解析のカットオフ値により、CIS 正常群と異常群に分類し、各群の脳血流を年齢と性別を合わせた健常群 (自験例) と SPM8 解析を用いて比較する。AD 群と DLB 群および CIS 異常群と正常群の比較では、性別を  $\chi^2$  検定、検査時年齢、MMSE および CIS 値を Mann-Whitney U 検定により検討した。

**結果** ①DLB 群と AD 群に年齢、性別、MMSE 値に有意差はなかった。健常者の脳血流と比較において (SPM8 解析：方法記載なし) DLB 群は両側後頭葉、頭頂葉、上前頭回の脳血流が低下し、AD 群では両側後部帯状回、側頭頭頂葉の脳血流の低下しており、典型的な脳血流 SPECT 所見であることを確認した。CIS 値は AD 群と比較して DLB 群で有意に低値であった ( $P = 0.001$ )。②ROC 解析の結果、CIS 値の最適カットオフは 0.255 で、AUC は 0.6846 であった。CIS により DLB と AD は、精度 67.0%、感度 60.5%、特異度 71.4% で判別された。③検査時の年齢は、CIS 異常群とし比較して CIS 正常群で高かった。SPM8 解析では CIS 異常群の脳血流低下は DLB の関心領域に認めたが、CIS 正常群の脳血流低下は AD の関心領域に一致していた。さらに、年齢の影響を評価するため年齢で層別化すると、79 歳以上の患者と比較して 78 歳以下の患者において CIS 陽性率が高かった。

**考察** 自験例を対象とした検討では、CIS は精度 67.0%、感度 60.5%、特異度 71.4% で DLB と AD を判別した。過去の報告では精度 84.6%、感度 92.3%、特異度 76.9% であるため、全てにおいて劣っていた。この理由として、自験例は過去の報告よりも高齢で罹病期間が長く、認知機能障害が高度であることが考えられる。DLB では高齢になるほど AD 病理を合併し、症状の進行が速いことが報告されている。実際に AD 病理の合併は、剖検例の 65-90%、アミロイド PET 施行例の 51% で認めるとされている。本研究では、CIS 異常群は DLB に典型的な脳血流 SPECT 所見であったのに対して、CIS 正常群では、AD の関心領域に脳血流低下を認めた。さらに、検査時年齢は CIS 値正常群の方が CIS 値異

常群よりも有意に高かった。この結果から、高齢 DLB 患者では AD 病理を合併していることが推測される。また、後部帯状回の脳血流量は海馬の萎縮と関連するため、AD 病理の合併により低下し、CIS が正常となると考えられる。

**結論** 脳血流 SPECT の CIS 値は、日常診療における DLB と AD の鑑別に有用であると示唆された。しかし、高齢の DLB 患者では、AD 病理を合併することで CIS 値が正常値を示すことある。したがって、CIS 値を解釈する際には年齢を考慮する必要がある。