

# 高知大学学位授与記録

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目次

学位記番号	氏名	学位論文の題目	ページ
甲総医博第164号	山本 貴裕	Improvement in gait velocity variability after cerebrospinal fluid elimination and its relationship to clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus  (特発性正常圧水頭症患者における脳脊髄液排除後の歩行速度変動の改善と臨床症状との関係)	1
甲総医博第165号	田代 未和	Body mass index, weight change in midlife, and dementia incidence: the Japan Public Health Center-based Prospective Study  (中年期におけるbody mass indexおよび体重変化と認知症発症：多目的コホート研究)	6

氏名(本籍)	山本 貴裕 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第164号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年9月3日
学位論文題目	Improvement in gait velocity variability after cerebrospinal fluid elimination and its relationship to clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus  (特発性正常圧水頭症患者における脳脊髄液排除後の歩行速度変動の改善と臨床症状との関係)
発表誌名	Geriatrics & Gerontology International. 2024. DOI: 10.1111/ggi.14915 2024年5月29日

<b>審査委員</b>	主査	教授	藤田	博一
	副査	教授	北岡	裕章
	副査	教授	池内	昌彦

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨




# 学位論文要旨

論文題目	氏名	山本 貴裕
<p>Improvement in gait velocity variability after cerebrospinal fluid elimination and its relationship to clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (特発性正常圧水頭症患者における脳脊髄液排除後の歩行速度変動の改善と臨床症状との関係)</p>		
<p>(論文要旨)</p> <p>目的 歩行障害は特発性正常圧水頭症 (iNPH) の最も顕著な臨床症状である。最近、iNPH の歩行の変動が注目されている。以前の研究では、iNPH 患者は一步に要する時間の変動性が増大していることが報告されている。この歩行変動の評価は、1 回の測定から得られたデータに基づいている。歩行を複数回実施した時の歩行速度変動に関しては、まだ明らかとなっていない。 そのため、この研究の目的は、iNPH 患者における脳脊髄液 (CSF) 排除後の歩行速度変動が改善するのか、この歩行速度変動が歩行および認知障害と関係するのかを明らかにすることとした。</p> <p>方法 対象は2018年3月から2023年1月の間に高知大学病院精神科に入院した患者の中から特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版の診断基準Probable iNPHを満たした者である。iNPH患者44名を対象に、歩行検査であるTimed Up and Go Tset (TUG)をCSF 排除前と排除後に、それぞれ3日間の計10回ずつ施行し、歩行速度を計測した。またTUGの一連の動作に要する時間の変動係数 (TUG-CV) を、10回のTUGデータを使用し計算し、個人内歩行速度変動とした。歩行の質はGait status scale-revised (GSSR) で評価し、認知機能はMini-Mental State Examination (MMSE) とFrontal Assessment Battery (FAB) で評価した。この研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された。</p> <p>結果 CSF 排除後に TUG (<math>p &lt; 0.001</math>)、TUG-CV (<math>P = 0.007</math>)、GSSR (<math>P &lt; 0.001</math>)、FAB (<math>P = 0.007</math>) で有意に改善を認めた。また CSF 排除前の TUG-CV は、TUG (<math>r_s = 0.677, p &lt; 0.001</math>)、GSSR (<math>r_s = 0.534, p &lt; 0.001</math>) と有意な正の相関があり、MMSE (<math>r_s = -0.435, p = 0.003</math>) と有意な負の相関があった。年齢、FAB とは有意な相関を認めなかった。また CSF 排除前の TUG-CV を従属変数に投入した重回帰分析では、TUG、GSSR、MMSE が有意な関連要因として抽出された。</p> <p>考察 本研究では、CSF 排除後、TUG-CV は有意に改善した。そのため、iNPH 患者の歩行症状の一つに歩行速度の変動性がある可能性が示唆された。先行研究では、歩行検査が CSF 排除前後に 1 回ずつ行われ、1 歩に要する時間の変動が健常者と比較し増加し、それは CSF 排除後に改善していた。しかし、以前の研究では、日毎の歩行速度の変動は評価されていなかった。今回、我々の研究は、iNPH 患者において CSF 排除後に日毎の歩行速度の変動が改善することを初めて示した。 また CSF 排除前の歩行速度の変動は、TUG、GSSR、MMSE と有意に相関しており、重回帰分析にて、TUG、GSSR、MMSE が、CSF 排除前の歩行速度変動の有意な予測因子であることが示された。これらの結果は歩行速度の変動が、iNPH 特有のさまざまな歩行障害と関係していることを示唆する可能性があり、また認知機能の程度も、TUG が一連の動作を記憶する作業であることから、関係している可能性が示唆される。</p>		

iNPH 患者の CSF タップ テストでは、CSF 排除後に歩行速度が改善するかどうか最も一般的な評価指標となっている。我々の研究では、歩行速度が遅く、歩行障害に多くの特徴を要し、認知障害が顕著な患者では、歩行速度の変動を生じやすいことが示された。したがって、CSF 排除によって、そのような患者の症状が改善するかどうかは、慎重に判断する必要がある。

この研究にはいくつかの制限がある。まず、この研究は単一の施設で行われ、限られた数のサンプルで実施された。次に、健常対照から TUG-CV のデータを得られていないため、この研究の iNPH の TUG-CV が異常であるかどうかを判断できない。第三に、研究参加者は Probable iNPH ではあるものの、Definite iNPH ではなかった。そのため、この研究結果は今後さらに強化されるべきであり、iNPH における歩行速度の変動をよりよく理解するためには、より大きなサンプルサイズと健常対照群を使用したさらなる研究が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

		氏 名	山本 貴裕
審 査 委 員	主 査 氏 名	藤田 博一	
	副 査 氏 名	北岡 裕章	
	副 査 氏 名	池内 昌彦	

題 目 Improvement in gait velocity variability after cerebrospinal fluid elimination and its relationship to clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus  
(特発性正常圧水頭症患者における脳脊髄液排除後の歩行速度変動の改善と臨床症状との関係)

著 者 Takahiro Yamamoto, Ryoko Fujito, Yoshihiro Chadani, Tetsuo Kashibayashi, Naoto Kamimura, Atsushi Tsuda, Masanori Akamatsu, Takuya Matsushita, Takuji Yamagami, Tetsuya Ueba, Motoaki Saito, Keiji Inoue, Masashi Izumi, Hiroaki Kazui.

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ )、 年 月  
Geriatrics & Gerontology International. 2024.  
DOI: 10.1111/ggi.14915  
2024年5月29日

### 要 旨

#### 【背景・目的】

歩行障害は特発性正常圧水頭症 (iNPH) の最も顕著な臨床症状である。最近、iNPH の歩行の変動が注目されている。以前の研究では、iNPH 患者は一步に要する時間の変動性が増大していることが報告されている。この歩行変動の評価は、1回の測定から得られたデータに基づいている。歩行を複数回実施した時の歩行速度変動に関しては、まだ明らかとなっていない。

そのため、この研究の目的は、iNPH 患者における脳脊髄液 (CSF) 排除後の歩行速度変動が改善するのか、この歩行速度変動が歩行および認知障害と関係するのかを明らかにすることとした。

#### 【方法】

対象は2018年3月から2023年1月の間に高知大学病院精神科に入院した患者の中から特発性正

常圧水頭症診療ガイドライン第2版の診断基準Probable iNPHを満たした者である。iNPH患者44名を対象に、歩行検査であるTimed Up and Go Test(TUG)をCSF 排除前と排除後に、それぞれ3日間の計10回ずつ施行し、歩行速度を計測した。またTUGの一連の動作に要する時間の変動係数(TUG-CV)を、10回のTUGデータを使用し計算し、個人内歩行速度変動とした。歩行の質はGait status scale-revised(GSSR)で評価し、認知機能はMini-Mental State Examination(MMSE)とFrontal Assessment Battery(FAB)で評価した。この研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された。

#### 【結果・考察】

CSF排除後にTUG ( $p<0.001$ )、TUG-CV ( $P=0.007$ )、GSSR ( $P<0.001$ )、FAB ( $P=0.007$ ) で有意に改善を認めた。またCSF排除前のTUG-CVは、TUG ( $r_s=0.677, p<0.001$ )、GSSR ( $r_s=0.534, p<0.001$ ) と有意な正の相関があり、MMSE ( $r_s=-0.435, p=0.003$ ) と有意な負の相関があった。年齢、FABとは有意な相関を認めなかった。またCSF排除前のTUG-CVを従属変数に投入した重回帰分析では、TUG、GSSR、MMSEが有意な関連要因として抽出された。

#### 【結果・考察】

本研究では、CSF排除後、TUG-CVは有意に改善した。そのため、iNPH患者の歩行症状の一つに歩行速度の変動性がある可能性が示唆された。先行研究では、歩行検査がCSF排除前後に1回ずつ行われ、1歩に要する時間の変動が健常者と比較し増加し、それはCSF 排除後に改善していた。しかし、以前の研究では、日毎の歩行速度の変動は評価されていなかった。今回、我々の研究は、iNPH 患者においてCSF排除後に日毎の歩行速度の変動が改善することを初めて示した。

またCSF排除前の歩行速度の変動は、TUG、GSSR、MMSEと有意に相関しており、重回帰分析にて、TUG、GSSR、MMSEが、CSF排除前の歩行速度変動の有意な予測因子であることが示された。これらの結果は歩行速度の変動が、iNPH特有のさまざまな歩行障害と関係していることを示唆する可能性があり、また認知機能の程度も、TUGが一連の動作を記憶する作業であることから、関係している可能性が示唆される。

iNPH患者のCSFタップ テストでは、CSF排除後に歩行速度が改善するかどうかは最も一般的な評価指標となっている。我々の研究では、歩行速度が遅く、歩行障害に多くの特徴を要し、認知障害が顕著な患者では、歩行速度の変動を生じやすいことが示された。したがって、CSF排除によって、そのような患者の症状が改善するかどうかは、慎重に判断する必要がある。この研究にはいくつかの制限がある。まず、この研究は単一の施設で行われ、限られた数のサンプルで実施された。次に、健常対照からTUG-CVのデータを得られていないため、この研究の iNPHのTUG-CVが異常であるかどうかを判断できない。第三に、研究参加者はProbable iNPH にはあるものの、 Definite iNPH ではなかった。そのため、この研究結果は今後さらに強化されるべきであり、iNPH における歩行速度の変動をよりよく理解するためには、より大きなサンプルサイズと健常対照群を使用したさらなる研究が必要である。

#### 【結論】

以上のように、本論文は特発性正常圧水頭症(iNPH)と歩行速度の変動との関連を明らかにした医学的に高い価値を有するものである。

よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士(医学)に相応しい価値あるものと判断した。

氏名(本籍)	田代 未和 (岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第165号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年9月20日
学位論文題目	Body mass index, weight change in midlife, and dementia incidence: the Japan Public Health Center-based Prospective Study  (中年期におけるbody mass indexおよび体重変化と認知症発症: 多目的コホート研究)
発表誌名	Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 15 (4): e12507 2023年11月23日

<b>審査委員</b>	主査	教授	數井	裕光
	副査	教授	藤本	新平
	副査	教授	梶山	豊

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

	氏名	田代 未和
論文題目	Body mass index, weight change in midlife, and dementia incidence: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (中年期におけるbody mass indexおよび体重変化と認知症発症：多目的コホート研究)	
<p>(論文要旨)</p> <p><b>【背景】</b>          中年期の肥満は認知症のリスク因子であるとする報告がある一方、高齢期においては体重減少が認知症と関連すると報告されている。これらの研究の多くは、肥満の割合がアジア人よりも多い欧米で行われたものであり、アジア人を対象とした研究は限定されている。また、体重およびその変化と認知症の関連における性差の存在については、一致した見解が得られていない。</p> <p><b>【方法】</b>          秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、茨城県水戸、高知県中央東の5保健所(呼称は2019年時点)管内において、40歳から59歳までの住民を対象に、1990年または1993年にアンケート調査を実施した(ベースライン調査)。ベースライン調査と10年後の追跡調査の両方に回答した37,414人の男女を、本研究の対象とした。アンケート調査で収集した身長と体重の情報から、ベースライン調査および10年後調査時の体格指数(body mass index: BMI)を算出し、①やせ(14.0~18.9 kg/m<sup>2</sup>)、②やせ気味(19.0~22.9 kg/m<sup>2</sup>)、③標準体重(23.0~24.9 kg/m<sup>2</sup>)、④過体重(25.0~26.9 kg/m<sup>2</sup>)、⑤肥満(27.0~39.9 kg/m<sup>2</sup>)の5つのカテゴリーに分類した。ベースライン調査と10年後調査の間の体重変化については、10年間の体重変化率を算出し、男女別に4分位してから、①体重減少(第1分位)(男性 -3.44%以下、女性 -3.70%以下)、②体重変化なし(第2分位と第3分位)(男性 -3.44%より大かつ4.00%以下、女性 -3.70%より大かつ4.26%以下)、③体重増加(第4分位)(男性 4.00%より大、女性 4.26%より大)の3つのカテゴリーに分類した。2006年から2016年までの間に、介護保険要介護認定情報を用いて要介護認知症(以下、認知症)の発症を把握し、ハザード比(hazard ratio, HR)を求めた。解析では、地域、年齢、喫煙状況、飲酒状況、降圧薬の内服、糖尿病の既往、脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、消化管潰瘍の既往、ベースライン調査時のBMI(体重変化の解析のみ)について統計学的に調整した。</p> <p><b>【結果】</b>          2006年から2016年までに、3,019人(8.1%)が認知症を発症した。ベースライン調査では、標準体重の人と比較して、男女の肥満グループ(男性 HR 1.31、95%信頼区間(CI) 1.08-1.58; 女性: HR 1.37、CI 1.18-1.59; モデル 3)に加え、男性のやせ気味(HR 1.27、CI 1.11-1.45、モデル 3)および女性のやせ(HR 1.31、CI 1.03-1.66、モデル 3)の</p>		






グループにおいて認知症リスクが上昇した。さらに10年後調査では、男女とも肥満のグループでは認知症リスクの上昇がみられなくなった一方、やせのグループのHRはベースライン時よりも高くなった（男性HR 1.68 vs 1.30、女性HR 1.67 vs 1.31、モデル3）。10年間の体重変化については、体重変化なしのグループと比較して、男女とも体重減少、体重増加どちらのグループにおいても認知症発症リスクが高くなったが、体重減少のグループでのリスクは体重増加のグループでのリスクを上回った（男性HR 1.49 vs 1.23；女性HR 1.51 vs 1.21、モデル3）。

#### 【考察】

中年期において、肥満だけでなくやせも認知症発症のリスクと関連した。中年期以降は体重減少の認知症リスクが体重増加のリスクを上回り、年齢が進むにつれてやせのリスクがより強くなった。これらの関連に、男女差はみられなかった。肥満は、アディポカインの作用やインスリン抵抗性の増加などにより認知症の発症に関与すると考えられている。一方、体重減少と認知症発症のメカニズムは解明されておらず、認知症に関連する脳内の病理学的変化が嗅覚の変化や食欲の低下と関連することで、認知機能の低下が見られる前に体重減少を引き起こしている可能性が指摘されている。認知症リスク管理の観点からは、中年期以後の体重変化、とりわけ体重減少に対して注意を払う必要があり、中年期以後の適正な体重維持が認知症予防につながる。

## 論文審査の結果の要旨

		氏名	田代 未和
審査委員	主査氏名	數井 裕光	
	副査氏名	藤本 新平	
	副査氏名	島山 豊	

題 目 Body mass index, weight change in midlife, and dementia incidence: the Japan Public Health Center-based Prospective Study  
(中年期における body mass index および体重変化と認知症発症: 多目的コホート研究)

著 者 Miwa Tashiro, Nobufumi Yasuda, Manami Inoue, Kazumasa Yamagishi, Shoichiro Tsugane, Norie Sawada

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ )、年 月

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 15 (4): e12507

2023年11月23日

### 要 旨

#### 【背景・目的】

中年期の肥満は認知症発症のリスク因子であるとの報告がある一方で、高齢期の体重減少が認知症発症と関連するとの報告もある。これらの研究の多くは、肥満の割合が多い欧米で行われたものであり、アジア人を対象とした研究は少ない。また体重変化と認知症の関連、および性差については十分なエビデンスがない。

#### 【方法】

本研究はJapan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study)で収集された140420人のデータの一部を活用したものである。本研究の対象者は、1990年または1993年に40歳から59歳で、この時に実施されたベースライン調査とその10年後(2000年または2003年)に実施された追跡調査の両方に参加した37,414人である。両調査は記名式アンケート調査で、その際、身長と体重を聴取し、この情報から体格指数 (body mass index: BMI) を算出した。そして①やせ (14.0~18.9 kg/m<sup>2</sup>)、②やせ気味 (19.0~22.9 kg/m<sup>2</sup>)、③標準体重 (23.0~24.9 kg/m<sup>2</sup>)

2)、④過体重(25.0~26.9 kg/m<sup>2</sup>)、⑤肥満(27.0~39.9 kg/m<sup>2</sup>)の5つのカテゴリーに分類した。また10年間の体重変化率を算出し、男女別に4分位してから、①体重減少(第1分位)(男性-3.44%以下、女性-3.70%以下)、②体重変化なし(第2分位と第3分位)(男性-3.44%より大かつ4.00%以下、女性-3.70%より大かつ4.26%以下)、③体重増加(第4分位)(男性4.00%より大、女性4.26%より大)の3つのカテゴリーに分類した。その後、本研究対象者の2006年から2016年までの間の介護保険要介護認定情報の提供を市町村から受けて、認知症を発症したか否かを同定した。そして、標準体重の人を基準とした、他の体重の人のハザード比(hazard ratio, HR)を求めた。解析では、地域、年齢、喫煙状況、飲酒状況、降圧薬の内服、糖尿病の既往、脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、消化管潰瘍の既往、ベースライン調査時のBMI(体重変化の解析のみ)について統計学的に調整した。

### 【結果・考察】

2006年から2016年までに、3,019人(8.1%)が認知症を発症した。ベースライン調査では、標準体重の人と比較して、男女の肥満グループ、男性のやせ気味、および女性のやせのグループにおいて、後に認知症を発症するリスクが上昇した。さらに10年後調査では、男女とも肥満のグループでは認知症を発症するリスクの上昇がみられなくなった一方で、やせのグループのHRはベースライン時よりも高くなった。10年間の体重変化については、体重変化なしのグループと比較して、男女とも体重減少、体重増加どちらのグループにおいても認知症を発症するリスクが高くなったが、体重減少のグループでのリスクは体重増加のグループでのリスクを上回った。

本研究によって、中年期の肥満だけでなく、やせも後の認知症の発症リスクを高めることが明らかになった。また中年期以降は体重減少の認知症リスクが体重増加のリスクを上回り、年齢が進むにつれてやせのリスクがより強くなることも明らかになった。これらの関連に、性差はみられなかった。肥満は、アディポカインの作用やインスリン抵抗性の増加などにより認知症の発症に関与すると考えられる。一方、体重減少と認知症発症のメカニズムは解明されていないが、認知症に関連する脳内の病理学的変化が嗅覚の変化や食欲の低下と関連することで、認知機能の低下が見られる前に体重減少を引き起こしている可能性が考えられた。認知症リスク管理の観点からは、中年期以後の体重変化、とりわけ体重減少に対して注意を払う必要があり、中年期以後の適正な体重維持が認知症予防につながりうるという重要な知見が得られた。

### 【結論】

以上のように、本論文はアジア人を対象にした大規模前向きコホート研究であり、肥満のみならずやせと認知症発症との関連を明らかにした医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士(医学)に相応しい価値あるものと判断した。