

博士論文の内容の要旨

令和 7 年 8 月 22 日

研究審査委員会委員長 佐藤 哲大

審査委員 上原 真澄

審査委員 瀬川 篤記

研究審査委員会外部審査委員

帝京大学医療技術学部 診療放射線学科

小島 慎也

研究課題名 「FLAIR 画像を用いて定量解析した大脳白質病変体積と認知機能障害に関する研究」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 大川 竜也

1. 緒言

大脳白質病変（white matter hyperintensity : WMH）は、脳 magnetic resonance imaging（MRI）の一種である fluid-attenuated inversion recovery（FLAIR）画像で高信号領域として描出される画像所見である。WMH の成因や重症度分類に関して多くの研究が行われているが、依然として視覚評価に基づく主観的分類が主流であり、WMH 体積を定量的に解析して重症度を評価した研究は限られている。また、WMH の存在と患者の年齢や性別等の臨床情報を比較することで、WMH と認知機能障害との間に強い関係があることが報告されているが、WMH 体積の大きさと認知機能障害との関係を評価した研究、あるいは WMH 体積を神経心理学的検査や認知症疾患の診断結果と比較した研究報告は少ない。本研究では FLAIR 画像を用いて WMH 体積を定量解析し、視覚評価法との比較を行うことで認知症診療における WMH 体積の定量解析の有用性を検討することを目的とした。さらに、WMH 体積と認知機能検査および認知症疾患との関係を明らかにし、WMH 体積の定量解析が認知機能障害の新たな指標として有効か評価することを目的とした。

2. 方法

認知機能障害が疑われた患者の臨床データ（患者情報、神経心理学的検査、FLAIR 画像、診断結果）を後ろ向きに調査し、観察者実験には脳神経内科医 2 名が参加した。臨床データの使用及び観察者実験の実施は、公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院および群馬県立県民健康科学大学の倫理審査委員会の承認のもとに研究を行った。

2.1 大脳白質病変の視覚評価判定と定量解析した体積の関係

2 名の観察者が Fazekas 分類に基づき FLAIR 画像を用いて WMH の重症度分類を行った。

白質信号自動解析ソフトウェアを用いて、FLAIR 画像より WMH 体積の定量解析を行った。各 Fazekas スコア間における WMH 体積の平均値の差および Fazekas 分類の各スコアと WMH 体積間の相関関係を評価した。

2.2 定量解析した大脳白質病変体積と認知機能障害の関係

方法 2.1 にて定量解析した WMH 体積と患者情報（性別，年齢），神経心理学的検査（Mini-Mental State Examination（MMSE），Japanese version of Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）），診断結果間について検討した。WMH 体積と MMSE および MoCA-J の関係は，それぞれの検査のカットオフ値を用いて MMSE は正常群，mild cognitive impairment（MCI）群，認知症疑い群，MoCA-J は正常群，MCI 群に分類し，各分類間で WMH 体積の平均値に差があるか評価した。診断結果は，正常，MCI，認知症疾患の 3 群間に分類し，分類した 3 群間で WMH 体積の平均値に差があるか評価した。

3. 結果

3.1 大脳白質病変の視覚評価判定と定量解析した体積の関係

各 Fazekas スコア間における WMH 体積の平均値に有意差があることが示され ($F=623.5$, $p<0.001$)，全ての Fazekas スコア間で WMH 体積の平均値に有意差を認めた ($p<0.05$)。また，Fazekas スコアと WMH 体積間には強い正の相関があり，有意であった ($R=0.823$, $p<0.01$)。

3.2 定量解析した大脳白質病変体積と認知機能障害の関係

患者の性別間で WMH 体積の平均値に有意差は認めなかった。WMH 体積と患者の年齢間には弱い正の相関があり，有意であった ($R=0.449$, $p<0.01$)。MMSE および MoCA-J のカットオフ値に基づき分類した全群間で WMH 体積の平均値に有意差を認めた ($p<0.05$)。分類した診断結果の全ての群間で WMH 体積の平均値に有意差を認めた ($p<0.05$)。

4. 結論

WMH 体積の定量解析は視覚評価法と同様に WMH の重症度分類が可能であり，より客観的な評価指標として活用できる可能性が示された。さらに，Fazekas 分類では困難な進行した高度な WMH の分類にも有効である可能性が示唆された。WMH 体積の大きさは神経心理学的検査や認知症診断結果との関連性が強く，WMH 体積の増加が MCI や認知症疾患へ進行する危険因子の 1 つになり得る可能性が示唆された。また，WMH 体積の定量解析は認知機能検査の新たな指標として有効である可能性があり，将来的な認知症診療の発展に貢献することが期待された。

博士論文の審査の要旨

令和7年8月22日

研究審査委員会委員長 佐藤 哲大
審査委員 上原 真澄
審査委員 瀬川 篤記
研究審査委員会外部審査委員
帝京大学医療技術学部 診療放射線学科
小島 慎也

研究課題名 「FLAIR 画像を用いて定量解析した大脳白質病変体積と認知機能障害に関する研究」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 大川 竜也

令和7年5月23日（金）の博士論文提出を受け、審査委員が個別に論文査読を行った。

令和7年6月17日（火）に第1回審査委員会を大学院演習室Cにおいて開催した。始めに本人によるプレゼンテーションを約30分間行い、その後、各審査委員による質疑応答を約60分間実施した。審査委員からは、論文の新規性及び研究の独創性、研究方法並びに研究結果に関する信頼性、技術的な裏付けと理論の展開に関して誤りがないかどうか等の確認と今後の展開についての質問がなされた。

主な指摘事項は次のようなものである。

なお、指摘に関する修正を6月30日（月）までに行い、審査委員に再提出をすることとされた。

1) 博士論文 概要の修正

（指摘内容）

博士論文概要に FLAIR 画像が MRI の一種であることを記載すること。

（指摘事項への回答）

緒言文頭部分にて、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像が MR 画像の一種である説明文が追記された。

2) WMH 体積と教育歴間の比較について

（指摘内容）

WMH 体積と教育歴の検討結果には年齢のバイアスが存在する可能性が高い。教育歴に関する年齢の関与に関して、しっかりとした理論を有して論述できない場合、倫理的観点の問題や論文の質を低下させる可能性があるため、本論文から教育歴に関する検討を削除する

ことを考慮すること.

(指摘事項への回答)

WMH 体積と教育歴の検討に関して、年齢のバイアスを排除するに値するさらなる比較結果や理論の論述を現段階で行う事は困難であると考えられた。従って、本博士論文から WMH 体積と教育歴に関する検討は削除された。

3) 観察者実験 (Fazekas 分類) に関する指摘事項

(指摘内容)

Fazekas 分類の評価結果を最低限担保するために、観察者実験における 2 名の医師の臨床経験年数や専門医資格の取得の有無等を方法に追記すること。また、2 名の医師の Fazekas 分類の評価結果に対して、判定が異なった症例を除外した根拠を追記すること。

(指摘事項への回答)

観察者実験における 2 名の医師の臨床経験年数や専門医資格の取得の有無等が方法に追記された。また、視覚評価判定が異なった症例を除外する理由、および除外症例の特徴がそれぞれ方法と結果に追記された。

4) 各装置で取得された FLAIR 画像の症例数および FLAIR 画像の画質について

(指摘内容)

全症例のうち各装置で取得された FLAIR 画像がそれぞれ何例か記載し、各装置で取得された FLAIR 画像の SNR の平均値についても追記すること。

(指摘事項への回答)

上記 2 つの指摘に従い、各 MRI 装置で取得した FLAIR 画像の SNR の平均値および症例数を示した Table が作成され、Table 4 として追加された。また、Table 4 の追加に関する文章および各 MRI 装置で取得した FLAIR 画像の SNR の平均値を算出するにあたり必要な文章が (2.2 使用機器) 内に追記された。さらに、(4.1 大脳白質病変の視覚評価判定と定量解析した体積の関係) 内に記載した MRI 装置の静磁場強度と撮像条件に関するリミテーションの文章が修正された。

5) 謝辞の記載文章について

(指摘内容)

謝辞に審査委員の先生方の名前を入れるのは一般的ではないので、削除をすること。また、研究指導教員の名前に関しては、研究室のルールに従うこと。

(指摘事項への回答)

謝辞に記載していた審査委員の先生方の名前が削除された。また、指導教員の先生方も本論文には記載しないこととなった。

第 2 回審査委員会 (最終試験) を 8 月 22 日 (金)、公聴会終了後に第 25 演習室において開催した。審査時間は 30 分を目安とした。本論文の①新規性 (独自性)、有用性を含めた本研究論文の意義、②本研究論文の信頼性 (正当性) を確認するため研究審査委員から本論文について質疑応答を行い新規性 (独自性)、有用性、信頼性を確認した。