

【18】

氏 名	藤 田 裕 明 <small>ふじ た ひろ あき</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第697号
学位授与の日付	平成29年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Usefulness of cardiac MIBG scintigraphy, olfactory testing and substantia nigra hyperechogenicity as additional diagnostic markers for distinguishing between Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes (パーキンソン病とパーキンソン症候群の鑑別における補助的マーカーとしてのMIBG心筋シンチグラフィー、嗅覚検査、黒質高輝度変化の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 古 市 照 人 (副査) 教授 春 名 眞 一 教授 上 田 秀 一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

パーキンソン病（Parkinson's disease：PD）は動作緩慢や固縮、静止時振戦などの運動徴候のみならず多数の非運動徴候を呈する神経変性疾患である。近年の遺伝子領域や画像領域の進歩にも関わらず、神経学的所見のみに基づくPDの臨床診断は依然として困難であり、多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）や進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）などのパーキンソン症候群（atypical parkinsonian syndrome：APS）との鑑別は困難な場合は少なくない。そのためPDでは診断に寄与する可能性のある非運動徴候の検出やいくつかの臨床マーカーの適用が注目されてきている。このうち嗅覚障害はしばしば運動徴候に先行し、多くのPD患者にみられるが、APSでは嗅覚障害は軽度である。¹²³Iメタヨードベンジルグアニジン（metaiodobenzylguanidine：MIBG）心筋シンチグラフィーは、心臓交感神経節後障害を評価するもので、PD患者では心臓交感神経の脱神経を反映して集積低下がみられるが、APS（MSAやPSP）患者では通常集積低下はみられない。このことを反映して最近のPD臨床診断基準では嗅覚障害とMIBG心筋シンチグラフィーの異常所見は支持的所見に含有された。一方経頭蓋超音波検査（transcranial sonography：TCS）による中脳黒質高輝度変化の合併率はPDではAPSに比べ高率であり、鑑別への有用性が示唆されている。こ

れら3検査の組み合わせによるPD診断に関するものとして、PD患者と健常群を対象にした研究が一つあるのみである。今までに嗅覚検査、MIBG心筋シンチグラフィ、TCSの3検査の組み合わせのPDとMSA、PSPの鑑別における有用性を検討した報告はない。

【目 的】

PD患者とAPS (MSA、PSP) 患者の鑑別における嗅覚検査、MIBG心筋シンチグラフィ、TCSの有用性を検討する。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認の下で、全患者にインフォームドコンセントを施行し、ヘルシンキ宣言に従って行われた。2012年4月から2016年3月にかけてパーキンソン病精査目的に獨協医科大学神経内科を受診した162例の患者のうち、認知症 (Mini-Mental State Examination点数<21点) を除外した139例を対象とした。診断の内訳はPD 101例、MSA 21例、PSP 17例であった。薬剤性や脳血管性パーキンソン症候群や外傷性パーキンソン病などの二次性パーキンソン症候群は除外した。臨床診断は嗅覚検査やMIBG心筋シンチグラフィ、TCSの結果に関わらず、運動徴候を主体とした臨床所見を基に確立された臨床診断基準に基づいて行った。さらに罹病期間が3年以下で未治療である患者を早期群としてサブ解析を行った。疾患重症度にはHoehn and Yahr (HY) stage分類を、ドパミン作動薬の一日当たりの投与量はlevodopa equivalent dose (LED) を用いて換算した。統計解析に関して、2群間の連続変数の比較にはMann-Whitney U-testあるいはunpaired t-testを、非連続変数の比較にはchi-square-testあるいはFisherの直接確率検定を用いた。Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出し、最適なカットオフ値を決定した。相関関係の評価にはSpearmanの順位相関係数を用い、 $p<0.05$ を有意とした。ROC曲線の作成にはGraphPad Prism for Windows (Version 5.01; GraphPad Software, San Diego, USA) を使用し、その他の解析にはIBM SPSS Statistics 22.0 (IBM SPSS, Tokyo, Japan) を用いた。

【結 果】

PDとAPSの鑑別におけるROC曲線はそれぞれ、嗅覚検査で0.75、MIBG心筋シンチグラフィで0.80、TCSで0.74であった。最適なカットオフ値を、ROC曲線を基にMIBG心筋シンチグラフィは2.0、嗅覚検査は4、TCSは0.16cm²と決定した。このときの感度、特異度は嗅覚検査で58.4%と76.3%、MIBG心筋シンチグラフィで70.3%と86.8%、TCSで53.1%と91.7%であった。早期群ではそれぞれの感度と特異度は、嗅覚検査で54.8%と79.2%、MIBG心筋シンチグラフィで57.1%と87.5%、TCSで50.0%と93.8%であった。3検査のうち少なくとも1つが陽性である場合の感度は86.1%まで増加したが、特異度は63.2%まで低下した。3検査のうち少なくとも2つが陽性である場合の感度と特異度は59.4%と94.7%で、早期群でも50.0%と95.8%であった。その中で、全体と早期群のいずれにおいても、嗅覚検査が陽性で、TCSかMIBG心筋シンチグラフィのいずれかが陽性の時に最も高い特異度と陽性的中率を示した。3つの検査がすべて陽性とした場合、特異度や陽性的中率は100%となるが、感度が26.6%と低下した。PD群ではMIBG心筋シンチグラフィと嗅覚検査の間に強い相関がみられた。

【考 察】

今回の検討はPD関連疾患を対象に嗅覚検査、MIBG心筋シンチグラフィー、TCSの組み合わせの鑑別診断における有用性を検討した初めての報告である。その結果3検査中2つを陽性としたとき、PDとAPS (MSA、PSP) の鑑別において良好な感度と特異度が得られた。特に嗅覚検査陽性を必須とし、MIBG心筋シンチグラフィー、TCSのいずれかが陽性であるときの感度、特異度が最も優れていた。PD患者と健常者の鑑別におけるこれら3検査の精度について、いずれかが陽性、あるいは両方が陽性の時の感度は、TCSと嗅覚検査では91%、47%であり、嗅覚検査とMIBG心筋シンチグラフィーでは87%、56%であった (Izawa et al, Eur J Neurol, 2012)。早期のPDとMSAの検討では、MIBG心筋シンチグラフィーは感度が高く嗅覚検査は特異度が高かったが (Kikuchi et al, Parkinsonism Relat Disord, 2011)、今回の検討ではMIBG心筋シンチグラフィーは嗅覚検査と比較し感度、特異度ともに高かった。PD群ではMIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚検査の間に強い相関がみられた。これは過去の報告に一致する (Iijima et al, Mov Disord, 2010)。嗅覚障害と心臓交感神経脱神経はレビー病理を潜在的に示唆するとされているが (Driver-Dunckley et al, Parkinsonism Relat Disord, 2014/ Orimo et al, Ageing Res Rev, 2016)、TCSにおける黒質高輝度変化は疾患の進行に伴い変化せず (Behnke et al, Mov Disord, 2013)、黒質線条体の脆弱性を示唆するとされる (Berg et al, J Neural Transm (Vienna), 2011)。PDに合併する異なる病理学的背景を反映する検査を組み合わせることで、PDの診断の補助的なマーカーとしての役割を担える可能性がある。本研究の限界としては、嗅覚検査は簡便に施行でき、また疾患早期から異常がみられるとされるが、認知症患者や副鼻腔炎患者では評価が困難である。またMIBG心筋シンチグラフィーは認知症や副鼻腔炎の存在下でも評価できるが、PD早期では感度が低下する。TCSは単独では3検査の中で最も高い特異度を示したが、37%が狭い骨窓のために評価が困難であった。日本人でTCS評価困難者が多いのは、人種差が影響している可能性がある (Berg et al, Lancet Neurol, 2008)。

【結 論】

PDとAPS (MSA、PSP) の鑑別においてMIBG心筋シンチグラフィー、TCS、嗅覚検査の組み合わせは、発症早期例を含むPD診断の補助的診断マーカーとして有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は動作緩慢や固縮、静止時振戦などの運動徴候のみならず多数の非運動徴候を呈する神経変性疾患である。特に発症早期においてPDと多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) や進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) などのパーキンソン症候群 (atypical parkinsonian syndrome : APS) との鑑別は時に困難である。近年PDでは診断に寄与する可能性のある非運動徴候の検出やいくつかの臨床マーカーの適用が注目されてきている。

申請論文では嗅覚障害、¹²³Iメタヨードベンジルグアニジン (metaiodobenzylguanidine : MIBG) 心

筋シンチグラフィー、経頭蓋超音波検査（transcranial sonography：TCS）による中脳黒質高輝度変化に着目し、PDとAPSの鑑別におけるこれらの検査の組み合わせの有用性について検討している。さらに罹病期間が3年以下で未治療である患者を早期群としてサブ解析を行った。PDとAPSの鑑別におけるROC曲線における曲線下面積はそれぞれ、嗅覚検査で0.75、MIBG心筋シンチグラフィーで0.80、TCSで0.74であった。ROC曲線を基に最適なカットオフ値をMIBG心筋シンチグラフィーは2.0、嗅覚検査は4、TCSは0.16cm²と決定した。このときの感度、特異度は嗅覚検査で58.4%と76.3%、MIBG心筋シンチグラフィーで70.3%と86.8%、TCSで53.1%と91.7%であった。早期群ではそれぞれの感度と特異度は、嗅覚検査で54.8%と79.2%、MIBG心筋シンチグラフィーで57.1%と87.5%、TCSで50.0%と93.8%であった。3検査のうち少なくとも1つが陽性である場合の感度は86.1%まで増加したが、特異度は63.2%まで低下した。3検査のうち少なくとも2つが陽性である場合の感度と特異度は59.4%と94.7%で、早期群でも50.0%と95.8%であった。3つの検査がすべて陽性とした場合、特異度や陽性的中率は100%となるが、感度が26.6%と低下した。PD群ではMIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚検査の間に強い相関がみられた。PDとAPS（MSA、PSP）の鑑別においてMIBG心筋シンチグラフィー、TCS、嗅覚検査の組み合わせ、特に3検査のうち少なくとも2つが陽性の場合には、発症早期例を含むPD診断の補助的診断マーカーとして有用であると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、PD、APSの臨床背景因子を詳細に評価し、ROC曲線を基に最適なカットオフ値を求め、両者の鑑別のための各検査の有用性について客観的な解析を行っている。本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認され、研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明を行い同意を得ている。以上のことから、本研究方法は妥当なものと判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

過去にはPD患者と健常群の鑑別における嗅覚検査、MIBG心筋シンチグラフィー、TCSの有用性を検討した報告が一つあるのみである。申請論文ではPDとAPSの鑑別において3検査の組み合わせの有用性を検討した世界で初めての報告であり、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、正しい検査方法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開している。本研究では3検査のうち少なくとも2つが陽性である場合の感度と特異度が良好な値であった。またPD群ではMIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚検査の間に強い相関がみられた。この相関結果は欧米や本邦からの先行研究を追従する結果であり、当該検査の組み合わせがPD群とAPS群の鑑別に有用であったことは新たな研究結果である。以上より申請者らの検討の結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

各種臨床データによるPD関連疾患の鑑別については欧米を中心にいくつか報告があるが、いずれも少数例である。申請論文は今までの報告に比べて症例数が多く、PD関連疾患の鑑別における3検査の組み合わせの有用性を示した初めての論文である。この知見は臨床的に重要かつ大変有益なもの

で、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、神経内科学の要である神経変性疾患の診療に携わり、臨床神経学や神経生理学の知見を学んだ上で仮説を立て、本研究を適切に計画・遂行し、貴重な知見を得ている。さらに当該領域での学会発表を経て国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Plos One

11 (11) : e 0165869, 2016