

氏 名	さくらもと ひろ たか 櫻 本 浩 隆
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第749号
学位授与の日付	令和2年3月4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	Combination of midbrain-to-pontine ratio and cardiac MIBG scintigraphy to differentiate Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy (中脳橋面積比とMIBG心筋シンチグラフィの組み合わせによるパーキンソン病と多系統萎縮症や進行性核上性麻痺との鑑別診断)
論文審査委員	(主査) 教授 楫 靖 (副査) 教授 上 田 秀 一 教授 下 田 和 孝

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

パーキンソン病（Parkinson's disease：PD）はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患であり、近年その患者数が増加している。未治療の状態が続くとPD患者の生活の質は著しく損なわれるため、早期診断・治療が重要である。多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）や進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）は、PDと鑑別を要するパーキンソン症候群であり、疾患早期におけるPDとの鑑別診断はしばしば困難である。そのためPDの診断におけるいくつかの臨床診断マーカーの有用性が報告されている。頭部magnetic resonance imaging（MRI）所見として、PSPでは中脳被蓋の萎縮が、MSAでは橋や小脳萎縮が特徴的である。中脳と橋の面積比（midbrain-to-pontine ratio：M/P比）に着目してPSPやMSAの診断を試みた検討が過去に報告されている（Oba et al, Neurology, 2005；Constantinides et al, AJNR, 2018）。一方、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はPD患者において心臓交感神経の脱神経を反映して集積の低下がみられ、movement disorder society（MDS）PD criteria（Postuma et al, Mov Disord, 2015）において支持基準に包含されている。しかし、M/P比とMIBG心筋シンチグラフィとの組み合わせによるPDの診断精度を検討した報告はない。

【目 的】

MRIにおけるM/P比とMIBG心筋シンチグラフィの組み合わせが、PDとMSAやPSPとの鑑別診

断に有用か検討する。

【対象と方法】

本研究はヘルシンキ宣言に則り、全ての患者からインフォームド・コンセントを取得し、獨協医科大学病院の臨床研究審査委員会の承認を得て行った。2016年4月から2019年3月にかけてパーキンソンニズム精査目的に獨協医科大学病院脳神経内科を受診した患者のうち、MIBG心筋シンチグラフィー及び頭部MRIを施行した96例を対象とした。診断の内訳はPD（70例）、MSA（16例）、PSP（10例）であった。dopamine transporter（DAT）scanによるシナプス前ドパミン機能の評価は84.4%の患者で施行した。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、認知機能評価にはMini-Mental State Examination（MMSE）を用いた。ドパミン作動薬の一日当たりの総量はlevodopa equivalent dose（LED）を用いて換算した。M/P比の計測には頭部MRI T1強調像矢状断を用い、Obaら（Neurology, 2005）の方法を用いた。橋面積の計測法は橋上部のくぼみから四丘の下端に直線を引き、さらにその線と平行に橋下端のくぼみを通るように直線を引いた。中脳の面積は最初の直線と中脳の辺縁を囲う線からなる面積とし、橋の面積は二本の直線と橋の腹側背側を囲う線からなる面積とした。統計解析について連続変数の比較にはKruskal-Wallis検定を用い、Bonferroni法を用いて多重比較を行った。非連続変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。Receiver operating characteristic（ROC）曲線を作成し、曲線下面積（area under curve：AUC）を用いて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た。M/P比の計測は2人の脳神経内科医により診断を伏せた状態で施行され、検者内・検者間信頼性を評価した。統計学的有意差は $p<0.05$ 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、その他の統計解析にはIBM SPSS Statistics 25.0（IBM SPSS, Tokyo, Japan）を用いた。

【結 果】

M/P比の測定における検者内信頼性、検者間信頼性における級内相関係数はそれぞれ0.90、0.93であった。M/P比は3群間において有意差がみられた（PD： 0.238 ± 0.032 、MSA： 0.292 ± 0.078 、PSP： 0.192 ± 0.043 ； $p<0.001$ ）。PD vs. MSAにおけるROC曲線のAUCはM/P比で0.74、MIBG心筋シンチグラフィー（心臓/縦隔比）で0.85であった。PD vs. PSPにおけるROC曲線のAUCはM/P比で0.85、MIBG心筋シンチグラフィーで0.80であった。ROC曲線に基づき最適なカットオフ値を決定した。すなわちPD vs. MSAではM/P比0.28（感度87.1%、特異度56.3%）、MIBG心筋シンチグラフィー-2.0（感度67.1%、特異度100%）とし、PD vs. PSPではM/P比0.21（感度78.6%、特異度70.0%）、MIBGシンチグラフィー-2.0（感度67.1%、特異度90%）とした。M/P比を単独で用いた場合と比較し、MIBG心筋シンチグラフィーと組み合わせて用いた場合、PD vs. MSAは感度95.7%、特異度56.3%、PD vs. PSPは感度100%、特異度70%であり、特異度は低下せず、感度が上昇した。早期群においても同様に両検査を組み合わせることにより、特異度を低下させることなく感度が上昇した（PD vs. MSA；感度95.7%、特異度63.6%、PD vs. PSP；感度100%、特異度83.3%）。M/P比はPD群において年齢と弱い負の相関がみられ、PD及びMSA群においてMMSEスコアと正の相関がみられた。M/P比と

MIBG心筋シンチグラフィーにはいずれの疾患群においても相関を認めなかった。

【考 察】

本検討ではPDとMSA、PSPを鑑別する上でM/P比とMIBG心筋シンチグラフィーの組み合わせが有用かどうかを検討した。M/P比は各疾患群間で有意差がみられ、PSP群ではPDより低値であり、MSA群でPDより高値であった。しかしM/P比単独ではPDの診断には感度が低かった。そこでM/P比にMIBG心筋シンチグラフィーを組み合わせることで、PD診断に対する特異度を下げることなく感度が上昇した。この組み合わせは疾患早期においても有用であった。

患者の背景因子がM/P比に与える影響についてはいくつかの報告がある。Morelliら (Mov Disord, 2014) はPD群におけるM/P比が年齢と負の相関があることを示した。またObaら (Neurology, 2005) の検討ではPSP群においてM/P比は罹患期間と正の相関を示したが、性別や年齢とは相関を示さなかった。本検討においてもPD群にてM/P比は年齢と負の相関を示したが、性別や罹病機関、HY stageとは相関を認めなかった。

PD類縁疾患との鑑別診断に有用とされる臨床診断マーカーがいくつか報告されている。しかし、その多くはPDの経過中80%で合併しうる認知症 (Baba et al, Brain, 2012) の存在下では評価が困難である。本検討では頭部MRI上のM/P比及びMIBG心筋シンチグラフィーという画像検査を用いたことにより、認知機能障害があっても検査結果の解釈を適切に行えるという点で実臨床において有用性が高いといえる。

【結 論】

PDとMSA、PSPの鑑別に頭部MRI上のM/P比は有用であり、MIBG心筋シンチグラフィーと組み合わせることでPDの診断率を向上させることが可能であった。

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) は近年その患者数が増加している。治療が遅れるとPD患者の生活の質は著しく損なわれるため、早期診断・治療が重要である。しかし、特に発症早期では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との鑑別は困難である。このため近年PDでは、診断に寄与する可能性のある臨床マーカーの適用の試みがなされている。

申請論文では、magnetic resonance imaging (MRI) における中脳橋面積比 (midbrain-to-pontine ratio : M/P比) と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 (心臓/縦隔比) に着目し、PDとMSA、PSP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。さらにサブ解析として早期群 (罹病期間が3年以下で未治療である患者)、及びMSA-parkinsonian variant (MSA-P)、MSA- cerebellar variant (MSA-C) におけるM/P比の比較を行った。鑑別の最適なカットオフ値を決定するためにreceiver operatorating characteristic (ROC) 解析を用い、PDとMSAの鑑別におけるM/P比のカットオフ値を0.28、MIBG

心筋シンチグラフィーのカットオフ値を2.0と決定した。一方PDとPSPの鑑別のためのM/P比のカットオフ値を0.21、MIBG心筋シンチグラフィーは同様に2.0とした。PDとMSAの鑑別における感度、特異度はM/P比で87.1%と56.3%、MIBG心筋シンチグラフィーで67.1%と100%であった。PDとPSPの場合は、感度、特異度はM/P比で78.6%と70.0%、MIBG心筋シンチグラフィーで67.1%と90%であった。2検査のうち少なくとも1つが陽性のときPDと診断する基準では、MSAとの鑑別で感度95.7%、特異度56.3%、PSPとの鑑別では感度100%、特異度70%であり、特異度を低下させることなく、感度が上昇した。早期群においても両検査の組み合わせにより特異度を低下させることなく感度が上昇した。両検査は画像検査であり、PDの経過中約80%で合併する認知症の存在下であっても評価が可能である。

PDとMSA、PSPの鑑別において頭部MRIのM/P比とMIBG心筋シンチグラフィーを組み合わせることで、PDの正診率を向上させることが可能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、MSA、PSPの臨床背景因子を詳細に評価し、ROC解析で得られた最適なカットオフ値を利用し、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。また、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M/P比に着目しPSPやMSAの診断を試みた報告がされ、MIBG心筋シンチグラフィーはPDにおいて心臓交感神経の脱神経を反映して集積の低下がみられ、movement disorder society (MDS) PD criteriaにおいて支持基準に包含されている。本研究ではPDとMSAやPSPとの鑑別においてM/P比とMIBG心筋シンチグラフィーとの組み合わせの有用性を検討した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。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、先行研究の知見を踏まえても妥当なものである。

【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報告があるが、M/P比とその他の検査法との組み合わせによるPDの診断精度を検討した報告はなく、本研究はPDとMSAやPSPとの鑑別においてM/P比とMIBG心筋シンチグラフィーと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、早期からの治療介入を検討する上で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、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】

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）

Clinical Parkinsonism & Related Disorders

(2 : 20-24, 2020)