

氏名	ふじおか しんすけ 藤岡 伸助		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1632号		
学位授与の日付	平成28年9月27日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Tremor in progressive supranuclear palsy (進行性核上性麻痺にみられる振戦)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	井上 亨
	(副査) 福岡大学	教授	石倉 宏恭
	福岡大学	准教授	東 登志夫

内容の要旨

【目的】

振戦は頻度の高い不随意運動で、姿勢時振戦、動作時振戦、安静時振戦、企図振戦に分類される。主に、姿勢時/動作時振戦は本態性振戦、安静時振戦はパーキンソン病、企図振戦は小脳性運動失調の患者にみられる。

進行性核上性麻痺は神経変性疾患の一つである。病初期からみられる易転倒性、垂直性眼球運動障害、筋固縮や無動といったパーキンソン症候群をきたすことを臨床の特徴とする。進行性核上性麻痺患者における振戦の出現頻度は必ずしも多くないと考えられ、過去の報告によると20%程度であるが、振戦がある場合にパーキンソン病と鑑別が問題となる。進行性核上性麻痺の病理学的特徴は変性したタウ蛋白の中樞神経へ沈着である。遺伝学的には、タウ遺伝子H1ハプロタイプと進行性核上性麻痺発症の関連が示唆されている。進行性核上性麻痺に対して根治療法はなく、対症療法が中心となるが、パーキンソン病に対する治療に用いるレボドパ製剤で臨床症状が改善する患者もいる。

ルイスらが2013年に発表した報告では、83名の本態性振戦に罹患した患者の剖検脳のうち、12%の症例において進行性核上性麻痺の病理像を呈していた。また進行性核上性麻痺の発症と関連があるタウ遺伝子H1ハプロタイプが本態性振戦でも頻度が高いことが報告され、両者の疾患の関連性が示唆される。

先述のように進行性核上性麻痺患者で振戦の出現頻度は高くないとされており、実際に振戦の頻度、種類に関しての研究は乏しく、背景の病理も不明である。本研究では、病理診断のついた進行性核上性麻痺症例において、振戦の出現頻度とその種類を検討し、振戦の有無や種類の違いによつての病理学的所見やタウ遺伝子H1ハプロタイプの相違について評価を行った。

【対象と方法】

1998年から2008年までに、メイヨクリニック・フロリダ・ブレインバンクに登録された375例の進行性核上性麻痺の剖検例を本研究の対象とした。患者背景や臨床症状はカルテの記載から抜粋した。またブレインバンク登録時に使用する、振戦を含めた各症状の有無とその詳細を患者家族に記載してもらう質問用紙の結果も参考にした。患者背景は疾患発症年齢、疾患罹患期間、性別、神経疾患の家族歴を抜粋した。臨床症状は、パーキンソン症候群、転倒歴、垂直性眼球運動制限、記憶障害、前頭葉機能障害、錐体路徴候、ジストニア、ミオクローヌス、睡眠障害、膀胱障害、視覚的幻覚、レボドパ製剤に対する反応性、病初期の症状を抜粋した。振戦の種類をもとに、姿勢時/動作時振戦群、安静時振戦群、企図振戦群の3つのグループに分類した。剖検例から摘出した脳の前頭葉前部、前頭葉後部、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核、視床、海馬、扁桃体、中脳、橋、延髄から検体を採取した。採取した脳検体をパラフィンで固定後に5 μ m厚でスライススライドガラスに乗せ、自動染色装置 (DAKO-Cytomaton) を用いて、各種染色を行った。染色法はH&E、ビルショウスキー染色、チオフラビンS染色に加え、リン酸化タウ染色 (CP13, mouse monoclonal IgG1, 1:1000)、 α -シヌクレイン染色 (NACP, rabbit polyclonal; 1:3000) (α -シヌクレイン染色は扁桃体のみを染色) といった免疫染色も行った。DNAを凍結脳から採集し、TaqMan assaysを用いてタウ遺伝子のハプロタイプ (rs1052553 polymorphism) の評価を行った。

【結果】

375例中344例において、臨床経過中の振戦の出現の有無についての記載があった。146例 (42.4%) が経過中に振戦を呈し、姿勢時/動作時振戦 (20%) が最も多く、次いで安静時振戦 (11%)、安静時振戦と姿勢時/動作時振戦 (10%)、企図振戦 (5%)、安静時振戦と企図振戦 (2%)、姿勢時/動作時振戦と企図振戦 (1%) が続いた。振戦の種類の詳細が不明であった群は74名 (51%) であった。上記で挙げた4つのグループ間において、患者背景と臨床症状では、有意な統計的差はみられなかった。振戦の重症度についての記載は55名で得られ、その96%の患者においては振戦の程度は軽微なものであった。実際に診察室で医師によって振戦を一度でも確認された患者は149名であった。そこで振戦を診察室で観察できた確率を、振戦が観察された診察回数を全診察回数で割ることによって算出した。その確率は、20%以下の確立が45%、21-40%の確立が36%、41-60%の確立が8%、61-80%の確立が5%、81%以上の確立が5%であった。半数の患者において振戦に左右差があった。振戦のほとんどが上肢にみられた。また振戦を呈する患者は、振戦を伴わない患者よりレボドパ製剤に対する治療効果がよかった。ただ各グループ間で、病理学的そしてタウ遺伝子のハプロタイプに有意な相違は見られなかった。

【結論】

本研究では、振戦は病理学的診断を受けた進行性核上性麻痺の42%にみられ、決してまれな症候ではないことが判明した。また進行性核上性麻痺の振戦は常時出現しているわけではないことから、診察室で観察できることは少なく、本人もしくは家族にその有無を聴取する必要があると考えた。また振戦の多くが非常に軽微なものであることから観

察に注意を要すると考える。振戦の有無、振戦の種類の違いによる、患者背景や各臨床症状の相違、病理学的所見の相違、タウ遺伝子のハプロタイプの相違はなかった。進行性核上性麻痺に対する根治療法はないが、振戦を呈する進行性核上性麻痺患者に対しては、特にレボドパ製剤の投与を試みる必要がある。

審査の結果の要旨

本論文は、進行性核上性麻痺における振戦の頻度と性状及び振戦に関連するタウ病理所見やタウ遺伝子 H1 ハプロタイプの頻度を検証することを目的とした。1998 年から 2008 年までに、米国のメイヨクリニック・フロリダで病理診断を受けた 344 例の進行性核上性麻痺の症例を対象とし、臨床情報の抽出および病理学的・遺伝学的評価を行った。その結果、進行性核上性麻痺は、これまでの報告よりも高い頻度で振戦が出現することが判明した。またその振戦は、軽症であり、姿勢時・安静時に出現し、左右差を有することが多く、ほとんどが上肢のみに生じるという特徴があった。しばしば鑑別に苦慮するパーキンソン病でみられる振戦とは性質が異なることから、鑑別の際に振戦の性状に留意することは意義がある。以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

1. 斬新さ

進行性核上性麻痺における振戦の出現頻度を多施設共同のデータの一部として報告した既報が一報のみ存在するが、その振戦の性状や背景の病理所見はいまだに検討されていない。それゆえに進行性核上性麻痺における振戦に注目した点、ならびに随伴する臨床症状、背景のタウ病理所見やタウ遺伝子ハプロタイプの解析まで行った点が非常に斬新な内容である。

2. 重要性

進行性核上性麻痺は、パーキンソン病と同じくパーキンソン症候群を呈する疾患群に分類される。振戦を主症状とするパーキンソン病とは異なり、一般的に振戦を呈することは少ないと考えられており、振戦を呈する進行性核上性麻痺の症例では、しばしばパーキンソン病との鑑別に苦慮する。本研究で、進行性核上性麻痺でも振戦の出現頻度は高いが、パーキンソン病の振戦とは性状が異なることを明らかにした。それは両者の鑑別に有用で、進行性核上性麻痺の臨床診断率の向上に寄与する重要な結果である。また比較的稀で剖検例の少ない疾患であるが、米国ブレインバンク制度で得られた 344 例の病理学的確定診断を受けた対象症例数はこの施設でしか得られない比類ない研究である。臨床診断率が 80%を下回る疾患であり、全例が病理学的評価にて確定診断を受けた症例を用いていた点も重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象は、世界最多の進行性核上性麻痺の剖検脳を保有する施設である米国メイヨークリニックでの症例を用いており、十分に蓄積された臨床ならびに病理データを用いていることは、正確性を担保している。病理学的評価・遺伝学的評価は過去の報告に準じた方法を用いていることから、十分な正確性がある。

4. 表現の明確さ

論旨は、進行性核上性麻痺にみられる振戦の頻度と性状についての内容、ならびにその背景のタウ病理所見やタウ遺伝子 H1 ハプロタイプの頻度を述べている。明確な表現で記載されており、その結果も信頼に値する。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q1: 本研究は病理診断を行ったコホート研究だが、本疾患の診断は、通常、臨床診断と病理診断のどちらが主体となるのか？

A1: 確定診断は病理診断であり、剖検の頻度が高い米国では病理診断が主体となる。しかし剖検を行うことが非常に難しい日本においては、臨床診断が主流となる。

Q2: タウ遺伝子 H1 ハプロタイプに人種差があるのか？

A2: 健常人に関して、欧米ではタウ遺伝子 H1 ハプロタイプの頻度は 60~70%程度だが、日本ではほぼ 100%であり、人種差がある。

Q3: 研究課題の主体は、進行性核上性麻痺における振戦であるが、今回の発表の流れとして、進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別が難しいという問題から始めたのはなぜか？

A3: 進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別は、典型的な臨床症状を呈する症例であれば容易である。しかし振戦を呈する進行性核上性麻痺はパーキンソン病の臨床像に酷似することがあり、そういった場合に鑑別に苦慮する。そのため、進行性核上性麻痺でみられる振戦の特徴を明確にし、パーキンソン病でみられる振戦とは性質が異なることを示すことができれば、進行性核上性麻痺の臨床診断率のさらなる向上に寄与できると考えたため、このような発表の流れにした。

Q4: 本疾患の病理診断はどのような所見をもとに行っているのか？

A4: 本疾患の病理診断は、変性タウ蛋白の凝集封入体である neurofibrillary tangle、tuft astrocyte、coiled body といった特徴的な病理所見が、脳幹部から間脳を中心にみられることを確認し、さらにその他の神経変性疾患で出現する変性蛋白の沈着がないことを確認することで診断を行う。

Q5: タウ病理の重症度はどのように評価したのか？

A5: 本研究では半定量的にタウ病理の重症度を評価しており、1 視野にタウ病理所見がなければ 0、1 個であれば 1 (軽症)、2-5 個であれば 2 (中等症)、6 個以上であれば 3 (重症) とした。

Q6：進行性核上性麻痺とパーキンソン病で、振戦のメカニズムに違いはないのか？

A6：パーキンソン病では基底核や中脳が、本態性振戦では基底核や小脳が関与しているといわれているが、明確には分かっていない。

Q7：進行性核上性麻痺では、なぜ抗パーキンソン病薬が効かないのか？

A7：パーキンソン病ではドパミンが産生される中脳が障害されており、ドパミンを受け取る側の線条体は障害されていない。それゆえに不足しているドパミンを補充すれば症状は改善する。しかし進行性核上性麻痺では中脳のみならず線条体も障害されていることから、ドパミンを補充しても効果がでない。ただ初期に効果のある症例もある。それは、中脳の障害に比して受け取る側の線条体の障害が軽度であるためと考えられている。

Q8：進行性核上性麻痺に対して脳深部刺激術は効果がないのか？

A8：Case series で散見されるが、効果がないという結果である。ただドパミン反応性のある症例では、原理的には一時的に効果がある可能性がある。

Q9：振戦についての記載がない診療録もあると考えられ、それがバイアスになるのではないか？

A9：その通りであり、特に古い年号の診療録は内容が非常に簡素なものが多く、振戦の有無についての記載が少なかった。

Q10：進行性核上性麻痺の生命予後は一般的にどうか？

A10：平均8年とされており、嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎が最大の死因とされる。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は博士学位論文に値すると評価された。