

氏 名	重清 太郎
(ふりがな)	(しげきよ たろう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1158号
学位審査年月日	令和3年1月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Laterality of specific binding ratios on DAT-SPECT for differential diagnosis of degenerative parkinsonian syndromes (変性性 Parkinson 症候群の鑑別に対する DAT-SPECTにおける specific binding ratio 左右差の 検討)
論文審査委員	(主) 教授 大須賀 慶悟 教授 金沢 徹文 教授 二瓶 圭二

## 学位論文内容の要旨

### 《目的》

Parkinson 病 (Parkinson's disease: PD) は、臨床的に筋強剛、安静時振戦、無動といった運動症状の出現を特徴とする疾患である。PD の診断には、進行性の経過、運動症状の左右差、治療薬であるレボドパの反応性を確認する必要がある。変性性パーキンソン症候群と呼ばれる PD の類縁疾患として、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) および Parkinson 型の多系統萎縮症 (multiple system atrophy of the parkinsonism subtype: MSA-P) がある。これらの類縁疾患と PD を鑑別することは、疾患により予測される経過・予後・治療方針が異なることから非常に重要である。しかし、各疾患に特徴的

な臨床所見、例えば PD における非対称性の Parkinsonism に代表されるような所見の出現がない場合、その鑑別は時に困難となる。

ドパミントランスポーター単一光子放射断層撮影 (DAT-SPECT) は、線条体に投射しているドパミン神経細胞の神経終末に局在する DAT への放射性リガンド  $^{123}\text{I}$ -Ioflupane の集積を解析することによって、DAT の機能を評価する検査である。リガンドの集積は、specific binding ratio (SBR) と呼ばれる値として定量化される。全ての変性性パーキンソン症候群は、DAT の変性を反映して SBR が低下する。そのため、変性性パーキンソン症候群の鑑別に、DAT-SPECT は有用でないと考えられている。本研究では、PD の運動症状の左右差に着目し、症状の非対称性がどのように SBR に反映されるか、DAT-SPECT における非対称性の SBR 低下が PD、PSP および MSA-P の鑑別に有用であることを目的とした。この問題を調べるため、SBR の非対称性を簡単に評価できる SBR 左右差という評価項目を新たに導入して解析した。

#### 《対象と方法》

2014年3月14日から2018年12月31日の期間に、大阪医科大学附属病院でDAT-SPECTが撮影された672人のうち、PD311例、PSP33例、MSA-P20例および疾患対照群137例を解析の対象とした。PDの重症度は、Hoehn-Yahr (HY) 分類で評価した。HYステージI度は、運動症状が片側にしか認めない状態である。HYステージII度から両側性に運動症状が認められ、III、IV度と症状が重症となっていく。対象としたPD群では、HYステージI度88例、HYステージII度106例、HYステージIII度89例、HYステージIV度28例であった。疾患対照群として、パーキンソン様症状が疑われて撮影された本態性振戦48例、整形外科的疾患23例、アルツハイマー型認知症11例、精神疾患9例、加齢性変化11例、内分泌代謝疾患10例を含む症例を使用した。検査は $^{123}\text{I}$ -Ioflupaneを静脈投与してから3-4時間後に、GCA 9300R SPECT カメラ (Canon Medical Systems, Tokyo, Japan) を用いて頭部画像を撮影した。DaTView (Aze Ltd., Tokyo) を用いて画像処理を行い左右の線条体の SBR 値を得た。検査結果に影響する薬剤 (SSRI、SNRI、NMDA 受

容体拮抗薬等) を服用されている場合は、一定期間休薬した後に撮影した。解析対象とした項目は、1) 左右の SBR の平均値、2) SBR の左右差 (左右の SBR を差し引いた値の絶対値)、3) 非対称性指数 (Asymmetry index: AI) である。統計解析には、SPSS ソフトウェア (version 23.0, Chicago, USA) を使用した。3 群以上の独立したサンプルの比較には、パラメトリックな Kruskal-Wallis 検定を行い、その後の多重比較には Bonferroni 補正で解析した。性別の比較は、カイ二乗検定で行った。数値は中央値と四分位範囲 (IQR) で表記した。0.05 以下の P 値を統計的有意とした。

## 《結 果》

PD、PSP、MSA-P、対照群の間で性別および DAT-SPECT の撮影時における罹病期間に有意な差はなかった。年齢は対照群と比較して PD 群が有意に低かった ( $P < 0.01$ )。SBR 平均値は、PD 群 2.37 (IQR: 1.58-3.28)、PSP 1.55 (IQR: 0.66-2.39)、MSA-P 群 2.64 (IQR: 1.50-3.72)、対照群 4.97 (IQR: 4.01-6.08) であった。PD、PSP、MSA-P の各群の SBR 平均値は、いずれも対照群より低下していた ( $P < 0.001$ )。PD 群の SBR 平均値は、PSP 群より高値であった ( $P = 0.035$ )。HY 重症度分類毎に PD 群を分けると、ステージの進行と共に SBR 平均値は減少していた (HY ステージ I 度 vs. HY ステージ II 度,  $P = 0.039$ ; HY ステージ II 度 vs. HY ステージ IV 度,  $P = 0.002$ )。HY ステージ I 度の PD 群の SBR 平均値は、PSP 群より有意に高かった ( $P < 0.001$ )。HY ステージ II 度、III 度、IV 度の SBR 平均値は、PSP 群と有意な差を認めなかった。PD 群と MSA-P 群間に差は認められなかった。

次に SBR の左右差は、PD 群 0.53 (IQR: 0.26-0.88)、PSP 群 0.44 (IQR: 0.22-0.77)、MSA-P 群 0.55 (IQR: 0.31-1.17)、対照群 0.29 (IQR: 0.16-0.48) であった。PD 群と MSA-P 群は、対照群と比較して有意に高かった (PD 群 vs. 対照群,  $P < 0.001$ ; MSA-P 群 vs. 対照群,  $P = 0.010$ )。PD、PSP、MSA-P の各群間で有意な差は認めなかった。HY ステージ I 度の PD 群における SBR 左右差は、HY ステージ II 度より有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。HY ステージ II 度から IV 度の間では差はなかった。HY ステージ I 度の PD 群における SBR 左右差は、

PSP群と比較し有意に高値であった ( $P = 0.001$ )。HYステージI度のPD群とMSA-P群との間には有意な差を認めなかった。

臨床現場で頻用されているAI値は、PD群 23.78 (IQR: 12.99-43.97)、PSP群 23.91 (IQR: 11.20-57.63)、MSA-P群 26.67 (IQR: 9.93-41.33)、対照群 5.60 (IQR: 3.04-10.43) であった。PD、PSP、MSA-Pの各群は、対照群より有意に高かった ( $P < 0.001$ )。PD、PSP、MSA-Pの各群間で有意な差は認めなかった。HYステージ毎のAI値は、一定の傾向を示していなかった。また、HYステージI度のPD群、PSP群、MSA-P群の間には有意な差を認めなかった。

#### 《考 察》

PD、PSP、MSA-Pは、SBRの低下を示し、PSPの低下がより大きいことが報告されている。私たちは、SBR平均値でみるとPSPはPDより有意に低値であり、PSPはHYステージI度のPDとのみ有意な差があることを見出した。MSA-PはPDと有意な差を認めなかった。SBRの左右差でみると、片側にしか運動症状を認めないHYステージI度のPDは他のステージより有意に高値であった。また、HYステージI度のPDはPSPよりSBRの左右差が高値であり、MSA-PとPD間では有意な差を認めなかった。これらの所見は、DAT-SPECTでSBRの低下が示された場合、運動症状が片側性の患者は、PSPではなくPDの初期またはMSA-Pの可能性が高いことが示唆された。さらに、両側性の運動症状を示すPDとPSPでは、DAT-SPECTで有意差を示すことができなかった。このことは、これまで報告されてきた変性性パーキンソン症候群の鑑別におけるDAT-SPECTの有用性の限界に影響している可能性が示唆された。また、臨床で使用されているAI値よりSBRの左右差は線条体変性の非対称性をより反映し、DAT-SPECTの評価に有用であることが示唆された。本研究では、PSPとMSA-Pの症例数が少なかったことから、DAT-SPECTの有用性およびその限界を検討するには、より大きなコホートを用いて解析する必要があると考えられた。

## 論文審査結果の要旨

Parkinson 病 (PD) は、筋強剛、安静時振戦、無動といった症状を特徴とする。他に変性性パーキンソン症候群として、進行性核上性麻痺 (PSP) および Parkinson 型の多系統萎縮症 (MSA-P) がある。これらの類縁疾患と PD の鑑別は、治療方針の決定に重要である。

ドパミントランスポーター単一光子放射断層撮影 (DAT-SPECT) は、線条体ドパミン神経細胞終末に局在する DAT における  $^{123}\text{I}$ -Ioflupane の集積を解析して、DAT の機能を評価する。リガンドの集積は、specific binding ratio (SBR) として定量化される。申請者は、本病院で DAT-SPECT が撮影された PD311 例、PSP33 例、MSA-P20 例および疾患対照群 137 例を使用し、1) SBR 平均値、2) SBR 左右差、3) 非対称性指数 (AI) の項目について、変性性パーキンソン症候群の鑑別における DAT-SPECT の有用性を検討した。統計解析は、Kruskal-Wallis 検定およびその後の多重比較に Bonferroni 補正で行った。

SBR 平均値は、PD 群では PSP 群より有意に高値であった。PD 群と MSA-P 群間に有意な差を認めなかった。重症度を示す Hoehn-Yahr (HY) ステージの進行と共に SBR の平均値は減少していた。HY ステージ I 度の PD 群は、PSP 群より有意に高かった。他の HY ステージの SBR 平均値は、PSP 群と有意な差を認めなかった。SBR の左右差は、対照群より PD 群と MSA-P 群は有意に高かった。PD、PSP、MSA-P の各群間で有意な差は認めなかった。HY ステージ I 度の PD 群における SBR 左右差は、HY ステージ II 度より有意に高く、PSP 群より有意に高値であった。AI 値は HY ステージ毎に一定の傾向を示さず、HY ステージ I 度の PD 群、PSP 群、MSA-P 群の間に有意な差を認めなかった。

本研究は、DAT-SPECT で SBR の低下があり運動症状が片側性的の場合、PSP ではなく PD の初期または MSA-P である可能性を示していた。両側性の運動症状を示す PD と PSP 間では DAT-SPECT では有意差を示すことができず、疾患群の鑑別における有用性の限界に影響していることが示唆された。臨床で使用されている AI 値より SBR の左右差は線条体変性の非対称性をより反映し、DAT-SPECT の評価に有用である可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Scientific Reports 10(1): 15761, 2020 Sep

doi: 10.1038/s41598-020-72321-y.