




## 学位論文審査の結果の要旨

平成25年11月26日

審査委員	主査	上野 正樹 		
	副主査	河野 雅和 		
	副主査	伊藤 進 		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	04D732	氏名	池田和代
論文題目	Assessment of sensory perception and processing using current perception threshold in Parkinson's disease			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格      (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>〔要旨〕</p> <p>【目的】 疼痛を含む感覚障害は、パーキンソン病(PD)の70-80%にみられる代表的な非運動症状であるが、その正確なメカニズムは分かっていない。PDの感覚障害の原因として、中枢における感覚処理の障害だけでなく、末梢における感覚神経求心路の障害が示唆されており、複合的な要因が影響すると考えられている。PDの皮膚組織では、無髄神経線維・自由神経終末・Meissner小体の減少や、皮膚神経束内でのLewy小体病理が知られている。一方、多系統萎縮症(MSA)では、小径線維の障害がPDよりも軽度であることが報告されている。今回、我々は、電流知覚閾値(Current Perception Threshold; CPT)を用いて、PDにおける感覚閾値と感覚処理について検討を行い、さらにMSAおよび健常対照(C)との比較を行った。</p> <p>【方法】 ①対象：PD 28例(平均年齢66±11歳、罹病期間2.4±1.8年)、MSA 20例(平均年齢63±8歳、罹病期間2.0±0.9年)、健常対照 28例(平均年齢64±8歳)。年齢および罹病期間に有意差はない。なお、認知機能障害や幻覚のある症例、および感覚障害を呈する他の疾患や薬剤投与のある症例は除外した。 ②CPTの評価：ニューロメーター<sup>®</sup>3000 (Neurotron Inc社製)を用い、3つの周波数(2000Hz、250Hz、5Hz)の電気刺激に対するCPTを両側下腿外踝後方の皮膚で測定した。これらの周波数は、それぞれAβ線維、Aδ線維、C線維の機能を反映するとされている。さらに、PD群とC群およびPD群とMSA群を識別するためにROC解析を行い、最適なcut off値について検討した。 ③PD群では、CPTに影響する要因を明らかにするために、<sup>123I</sup>-MIBG心筋シンチグラフィ、心血管系自律神経機能検査(60° head-up tilt試験、起立負荷試験、バルサルバ比)、感覚障害を含めた臨床プロフィールとCPTとの関連を評価した。</p> <p>【結果】②PD群とC群を識別するためのCPTのcut off値は、2000Hzで356(感度64%、特異度82%)、250Hzで67.5(感度82%、特異度68%)、5Hzで34(感度82%、特異度93%)であった。また、PD群とMSA群を識別するためのCPTのcut off値は、250Hzで62(感度82%、特異度75%)、5Hzで31(感度86%、特異度80%)であった。 ③PD群では、各CPTと<sup>123I</sup>-MIBG心筋シンチグラフィ、心血管系自律神経機能検査、感覚障害を含めた</p>				

臨床プロフィールとの間に有意な関連はなかった。

#### 【結論】

PD では、健常対照に比べて 2000Hz、250Hz、5Hz 刺激の全てにおいて CPT の上昇がみられ、末梢からの感覚神経求心路を含む感覚情報処理が障害されていることを証明した。また、250Hz-と 5Hz-CPT は、PD と MSA を高い感度と特異度で識別した。この結果は、PD と MSA の皮膚組織における小径線維の障害の違いを反映したものと考えられた。電流知覚閾値は、簡便かつ非侵襲的な検査として、PD の感覚障害の評価や鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

#### 【審査時の質疑応答】

・PDでは、ウェアリング・オフや重症度との関連がどうであったか。

⇒今回はH&Y1-3の早期PD患者が大半であったがCPTは上昇していた。重症例は認知機能低下があるため、除外されている。ウェアリング・オフとの関連については、本研究はオフ時の評価であり、オン時との比較については今後の課題としたい。

・CPTの検査方法について、知覚の認知はどのように応答してもらったのか。

⇒ボタンで確認する方法もあるが、本研究では知覚認知を口頭で確認した。これにより無動による反応の遅れを排除することができたと考えている。

・CPTの閾値が高いことと、PDの臨床的な感覚障害の関連はどうであったか。

⇒PDにおけるCPTの上昇は、痛みやしびれを訴える末梢神経障害と比較すると軽度である。また、CPTは痛みなどとして認知される閾値を測定している検査ではないため、臨床的な症状とは関連しないと考えている。

・MSAと健常対照のCPTに有意差がないのはどうしてか。

⇒MSAでは、CPTを含めて感覚処理に関連する異常についてよくわかっていない。本研究より、PDよりも障害が軽い可能性が示唆され、今後も検討していく必要がある。

・PDの早期診断を行うバイオマーカーとして、MIBG心筋シンチグラフィと比べて有用か。また、早期診断を行う意義はなにか。

⇒本研究では、早期PDの80%以上でCPTが上昇していた。MIBG心筋シンチグラフィの異常もPDの80%程度とされており、同程度かもしれない。PDの病理学的な進展は個人差も大きいいため、一つの検査法で鑑別を行うことは難しく、様々な検査と組み合わせることが重要と考えている。また、将来的には神経保護療法や変性を抑制する治療が開発される可能性があり、早期診断は重要であると考えている。

・健常対照はどのように選んでいるのか。対象者の数は適切であるか。

⇒本研究の除外基準に基づいて、末梢神経～中枢神経系に器質的な疾患がない例で年齢をマッチさせている。健常対照の例数や選択について、加齢による影響も含めて検討するようにご指摘いただいた。

・PDでは、中枢および末梢レベルで様々な感覚処理の異常が想定されるが、CPTで末梢と中枢に分けて評価することは可能か、他にそれが可能な閾値検査はあるのか。また、PDの病期が進行した場合に閾値はさらに上昇するのか。

⇒CPTは各神経線維ごとの評価は可能であるが、末梢から中枢レベルの感覚路のどの部分を反映しているかを区別することは難しい。他の閾値検査も同様である。CPTがPDの進行とともに悪化するかについては、基底核や脳幹の感覚路は運動症状が出現する段階ですでに影響を受けている可能性が高い。末梢レベルの広がりや、大脳皮質は進行とともに悪化する可能性があるため、同一症例を繰り返し検査することも必要と考えられる。

・アルツハイマー型認知症(AD)やレビー小体型認知症(DLB)の鑑別にCPTが有用な可能性はどうか。また、そのような検討が行われているのか。

⇒特に痛覚に関連する閾値(C線維)は、認知機能や情動、注意にかなり影響を受けてしまうことが報告されている。そのため、本研究では認知機能障害を除外基準とした。また、過去にCPTに関する検討はなされていない。ADやDLBについては、感覚障害では嗅覚機能に関する報告がある。疾患の早期の段階であれば、検討できる可能性があると考えられ、今後の課題としてご提案をいただいた。

掲載誌名	Neurology and Clinical Neuroscience		DOI: 10.1111/ncn3.55
(公表予定) 掲載年月	2013年9月18日 掲載受理	出版社(等)名	Wiley

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。