

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	松原 知康
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Autopsy validation of the diagnostic accuracy of ¹²³ I-meta-iodobenzyl-guanidine myocardial scintigraphy for Lewy body disease (剖検脳を用いた Lewy 小体病診断における ¹²³ I-メタヨードベンジルグアニジン心筋シンチグラフィの診断能実証研究)			
論文審査担当者			
主 査	教授	中野 由紀子	印
審査委員	教授	岡本 泰昌	
審査委員	准教授	吉田 隆行	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>Parkinson 病や Lewy 小体型認知症を包含する概念である Lewy 小体病 (LBD) の頻度は高く，特に高齢者剖検例では，前臨床期を含む LBD 病理が約 1/3 の症例で認められる。したがって，その正確な診断は非常に重要となる。しかしながら，これまでの報告からは，LBD の臨床診断精度は十分でなく，特に特異度の面で劣るとされており，臨床診断をサポートする診断的バイオマーカーの確立が求められている。近年，LBD において，中枢神経系だけでなく心臓交感神経を含む末梢神経系にも Lewy 小体の蓄積と脱神経が生じるという事実に基づき，ノルアドレナリン類似物質を用いた ¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) 心筋シンチグラフィが LBD の診断的バイオマーカーとして使用されるようになってきている。しかし，これまでに行われた ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能研究は，臨床診断を参照基準とした研究に限られており，LBD 診断の gold standard である病理診断を用いた診断能研究が必要である。そこで，剖検症例を用いて ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの LBD 診断能について検討を行った。</p> <p>2006 年から 2021 年までの間に東京都健康長寿医療センターにおける連続開頭剖検例から，生前に ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを撮像した例を後方視的に抽出し，横断的にシンチグラフィ結果（心縦隔比早期相，心縦隔比後期相，洗出率）と病理診断との対比を行い，診断能を求めた。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにおいて，111 MBq ¹²³I-MIBG 投与後 15–30 分，3–4 時間のシンチグラフィ画像を用いて心縦隔比早期相，後期相，洗出率の計測を行った。心縦隔比は，中嶋らによる補正係数を用い，標準中エネルギー換算値とし，カットオフ値は心縦隔比 2.2，洗出率 34%を用いた。神経病理学的評価にはホルマリン固定パラフィン包埋 6μm 厚切片を用い，神経病理診断は検査結果を盲検化した 2 名の医師が独立して国際的診断基準に準じて行った。その上で，Lewy 小体 α-synuclein 病理を有する症例は全て LBD ありとして扱った。加えて，tyrosine hydroxylase 免疫染色を用いて心臓交感神経の残存量を定量化（tyrosine hydroxylase 陽性線維面積/神経束面積比）し，¹²³I-MIBG シンチグラフィ心縦隔比との相関を求めた。</p> <p>56 例の患者が抽出され，30 例が LBD，26 例が非 LBD であり，死亡時年齢は平均 82.2 歳（標準偏差 9.3），男女比は 29 : 27 であった。Receiver operating</p>			

characteristic curve 曲線下面積は、心縦隔比早期相が 0.94 (95% CI: 0.85–0.99), 心縦隔比後期相が 0.93 (95% CI: 0.83–0.98), 洗出率が 0.87 (95% CI: 0.76–0.95)であった。カットオフ値における診断能は、心縦隔比早期相が感度 70.0% (95% CI: 50.6–85.3%), 特異度 96.2% (95% CI: 80.4–99.9%), 後期相が感度 80.0% (95% CI: 61.4–92.3%), 特異度 92.3% (95% CI: 74.9–99.1%), 洗出率が 80.0% (95% CI: 61.4–92.3%) and 84.6% (95% CI: 65.1–95.6%)であった。また、残存する TH 陽性線維面積は心縦隔比と強い正の相関を示した (相関係数: 早期相 0.75 [95% CI: 0.64–0.85], 後期相 0.81 [95% CI: 0.72–0.91], いずれも $p < 0.001$)。

以上の結果から、²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経の残存量をよく反映し、LBD の存在について、高い特異性を持つ検査であることを病理学的に裏付けた。LBD の臨床診断補助ツールとして高い特異度を持つ検査の確立が求められている現状からは、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは LBD 診療に高く貢献できる検査と考えられる。心縦隔比の値は、加齢により低下することが知られている。本検討の偽陽性 2 例は、いずれも高齢で、かつ心縦隔比で広く用いられているカットオフ値 (2.2) をわずかに下回ったのみであり、探索的検討として心縦隔比後期相のカットオフを 2.2 から 1.81 に下げること、特異度は 100%となる。特に高齢者では、心縦隔比後期相におけるカットオフ値を 1.81 にすることで特異度を高め得るが、カットオフ値と年齢との関連について今後の検討の余地がある。

以上の内容を審査した結果、審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するのに十分な価値があるものと認めた。