

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 487号		学位申請者		吉村 道由
審査委員	主査	橋口 照人		学位	博士 (医学)
	副査	熊本 一郎		副査	久保田 龍二
	副査	下堂 蘭 恵		副査	吉本 幸司

主査および副査の5名は、平成30年11月12日、学位申請者 吉村 道由 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome P102L (以下 GSS102) は日本に多いのか。九州の北部と南部に多いという報告もあるが、疫学的には神経内科専門医の多い地域に多いのか、また家系的なものなのか。

(回答) 日本と欧州との比較で GSS102 は日本から2倍程多くの報告がある。九州では佐賀県でも多くの報告があるが、鹿児島県の方がより多い。地域性もあるが、鹿児島県での早期診断を含めた診断レベルの高さの影響もあると思われる。

質問2) GSS102 にミオクローヌスや Periodic synchronous discharge (PSD) はみられるか。初期だからみられないのか。進行するとみられるのか。

(回答) 本邦のプリオン病サーベイランス委員会の統計では、ミオクローヌスを認めないわけではないが、Creutzfeldt Jakob Disease (以下 CJD) に比べるとかなり少ない。我々の GSS102 症例において CJD に類似の経過で急速に進行した例で、発症1ヶ月で PSD を認めた症例もあった。最近の報告では10~20%の頻度で認める症例の報告もあり、病期が進行するとみられ易くなると思われる。

質問3) 小脳前葉の血流低下、あるいは小脳前葉が障害されると、どのような臨床症状を呈するのか。今回の5症例では症候は臨床的にみられたのか。

(回答) 今回の5症例では構音障害を認めるが、GSS102 患者の構音障害は slurred speech が多く、小脳障害由来の scanning speech までのものはなく、小脳の症状よりは脳由来のブローカ領域周辺の障害とも考えられる。実際にその領域の血流低下は認める。したがって小脳由来であると断定できない。下肢に強くみられる失調についても、脊髄小脳路の障害であり、特に腰髄領域の障害によるものと考えている。

質問4) GSS の初期には高次脳機能障害として古典的な失語・失認・失行は呈さないのか。

(回答) 今回の5症例では認めないが、前頭側頭型認知症類似の報告例もあり、臨床的な多様性も強く、失語や失認、失行を生じる可能性はある。しかし、初期には多くないと思われる。

質問5) SPECT 解析で明らかになった後頭葉の血流低下による視覚症状を呈することがあるのか。

(回答) 症例1と2、特に症例2では WAIS-R で視覚性の指標で低下傾向を認め、後頭葉血流低下の結果と断定はできないが、関連性はありうる。

質問6) PET で前頭葉 Area 46 に糖代謝が低下し易いとのことであるが、臨床症状として GSS 初期に遂行機能障害を呈することがあるのか。

(回答) 経験した症例では、認知症を早期に呈した症例においても買い物ができないなどの遂行機能障害はなかったが、症例5のように初期から認知症をきたす例もあり、遂行機能障害の症状を呈する可能性はある。

質問7) Trail Making Test は患者に比較的に負担をかけずに前頭葉機能が評価できるという点で GSS にも有用か。

(回答) 有用と思われる。最後まで達成できないなど、症例により程度の差もあり、疾患の進行の程度により、数値化し評価できる利点もある。

質問8) SPECT および PET の画像上、モザイク状とのことだが、右脳と左脳で、左右差があるか。

(回答) 今回示した結果では、明らかな左右差の傾向はない。

質問9) 画像上の脳血流、代謝低下の変化部位と、プリオン蛋白沈着部位の一致はあるのか。

(回答) 病理 (当科剖検例) において脳では、前頭葉を主に、視床などの基底核にプリオン沈着が多く、前頭葉に PET での糖代謝低下が強い傾向があるという点は一部一致するが、モザイク状の沈着というわけではない。プリオン蛋白のブランクタイプと diffuse タイプでも沈着の仕方には違いがあり、一概にプリオン蛋白の沈着が前頭葉傾向とは言えない。また小脳においても血流との相関はない。

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) 脊髄後角と脊髄小脳路の障害が主体というのは、症候学的判断なのか病理学的判断なのか。

(回答) 山田らにより病理学的にも証明されていることと、症候学的にも、下肢に優位な異常知覚に加え下肢に優位な失調という点からも同部位の障害が考えられる。また脊髄後角でシナプス接続をしない振動覚や SSEP 検査は障害されない点も矛盾しない。

質問 1 1) プリオンは神経細胞体に沈着すると思うが、脊髄小脳路は後角から始まる細胞体に沈着するのか。

(回答) 後脊髄小脳路は後角内側部の Clarke 核からはじまり、その部位に多く沈着を認める。それによりその経路の変性を認める。

質問 1 2) 病初期には小脳前葉は病理的な変化はないのか。

(回答) 当科の剖検例の結果では、病初期のものではないが、小脳のプリオン沈着は前葉、後葉で差はみられず均一なため、初期でも同様の所見ではないかと推定する。

質問 1 3) Table 1 では錐体路障害があって深部腱反射は低下している。今回の症例には痙性対麻痺があったのか。

(回答) 今回の症例では、筋トヌスの低下、深部腱反射の低下を認めた。別な症例で高度の痙性を呈した症例も経験した。

質問 1 4) 脊髄小脳変性症との鑑別が難しいとのことだが、遺伝子検査を全症例最初から行うのか。

(回答) 下肢反射消失、下肢筋力低下、下肢異常知覚、下肢失調などの症候はかなり高率であり、また特徴的であるため、それらを認める場合は、かなり GSS102 の可能性が高いと考え、プリオンタンパク遺伝子検査を行っている。

質問 1 5) 症例 1 の MRI で DWI 高信号、FLAIR でそれほど変化がない所見は、一般的には急性期脳梗塞を考えるが、本症例では何を表しているのか。

(回答) 海綿状変化やグリオーシス、神経細胞脱落を反映するとの報告がある。

質問 1 6) SPECT の定量はどのように行ったのか。

(回答) 健常者のデータベースによる Z-score を用いて、各症例の対象領域毎における Z-score > 1 の pixel 数の割合を算出し評価している。

質問 1 7) PET と SPECT の解離について、血流が低下して代謝が低下することが多いかと思うが、PET の方が鋭敏に高次脳機能の低下を表現しているのか。

(回答) PET の方が鋭敏に低下している傾向があると思われる。しかし SPECT で後頭葉優位に脳血流が低下を認める点については、PET の所見と解離し、どちらが鋭敏に低下するのかの判断は難しい。

質問 1 8) 症例 3、4 に認知機能の低下はあったのか。

(回答) 同症例には認知機能低下は、退院後しばらくの経過ではみられなかった。また、SEE 法の結果においても前頭葉優位の代謝低下傾向を認めるが、Fig 5 の表示スケールを揃えると、早期進行例などの症例 1、2、5 と比べると低下は少ない。

質問 1 9) 結論からすると PET だけで十分評価できるのではないのか。

(回答) 小脳失調に類似した失調を呈するにも関わらず、小脳血流の低下が目立たず、特に小脳後葉に血流低下がないことは特徴的な有用な所見であり、その点の評価としては SPECT も重要と考える。

質問 2 0) 早期診断できたとして、治療法はあるのか。また、保険適応はあるのか。

(回答) 今の段階では、治療としてキナクリン、フルピルチン、ドキシサイクリンなど治療法として試された歴史はあるが、生命予後など顕著な差はなく、今後の検討が必要である。保険適応があるものもない。

質問 2 1) 正常プリオン蛋白の機能は何か。

(回答) 正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) は神経細胞や免疫担当細胞内に存在することが知られている。神経細胞の生存維持や、酸化ストレスに対する耐性、髄鞘の維持に関わっているとの報告もある。

質問 2 2) P102L に病原性があるのか。プロテアーゼ抵抗性を獲得しているか。感染性はあるのか。

(回答) プロテアーゼ抵抗性の報告は少数認めるが、一律に認めるものではない。感染性について否定はできないが、患者からの輸血で感染した例はない。

質問 2 3) 感覚異常の機序は何か。

(回答) 温痛覚は脊髄後角でシナプス結合しており、同部位へのプリオン蛋白の沈着による伝達障害が考えられる。

質問 2 4) 認知症を認めない患者にはどのように説明するのか。

(回答) 症例 1、2 は数ヶ月で認知症を発症したが、説明時には、認知機能低下がくることは患者本人には可能性の一つとして説明した。家族へは別途具体的に説明した。

質問 2 5) Brodmann Area 46 に注目したのはどうしてか。観念失行をきたす Brodmann Area 39 (角回、頭頂連合野) はどうか。

(回答) Trail Making Test の遂行機能、ワーキングメモリーの観点で Area 46 との関連の報告が見られたことで注目した。Area 39 については、今回は検討していない。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。