

氏名	初田 裕幸		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	第 6316 号		
授与報告番号	乙第 2825 号		
学位授与年月日	平成 28 年 6 月 30 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者		
学位論文名	Reduction of Small Fibers of Thoracic Ventral Roots and Neurons of Intermediolateral Nucleus in Parkinson Disease and Dementia with Lewy Bodies		
論文審査委員	主 査 教授 伊藤 義彰	副 査 教授 大畑 建治	教授
	副 査 教授 大澤 政彦		

論文内容の要旨

【目的】多系統萎縮症(MSA)における起立性低血圧(OH)の主な原因は、中間質外側核(IML)の変性によるとされている。パーキンソン病(PD)やレビー小体型認知症(DLB)の自律神経障害は交感神経節前・節後ニューロンの両方の障害により生じるとされるが、節前ニューロンの障害の報告は少なく、明らかにされていない。IMLの神経細胞数および節前線維が多数を占めるとされる脊髄前根の径 3μ 以下の有髄線維(FF)を計測することにより、節前ニューロン障害の程度について明確にした。

【対象】正常コントロール(NC)17例(平均78.6歳;男:女=10:8)およびPD18例(83.8歳;11:7)、DLB15例(82.2歳;8:7)、MSA9例(73.0歳;3:6)を対象とした。

【方法】第12胸髄のパラフィン包埋 $6\mu\text{m}$ 厚切片のKlüver-Barrera染色および同レベル前根のエポキシ包埋準薄切片トルイジン青染色標本を作製し、IMLの神経細胞数および前根の有髄線維の径とその密度を算出した。

【結果】IML細胞数やFFの密度は、NCに対し、PDで53%、67%、DLBで47%、71%、MSAで27%、42%と有意に減少していた。PD/DLB計33例のうち、OHあり12例はOHなし21例に対し、IML神経細胞数は77%に減少していた。FFの密度はOHなし、OHありでNCの74%、59%に減少していた。有髄線維の小径($<6\mu\text{m}$)/大径($>6\mu\text{m}$)比の平均は、NC(3.17)に対し、OH-(1.58)では有意差はないが、OH+(1.18)において有意に低下している。

【結論】PDやDLBにおいて、節前ニューロン及び節前線維は有意に減少しており、起立性低血圧の責任病巣の一つである可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究はパーキンソン病およびレビー小体型認知症(合わせてレビー小体病)における自律神経病変について剖検例を用いて検討し、交感神経節前ニューロンが有意に減少していることを示した。また起立性低血圧を有する症例ではその障害は高度であり、症状の責任病巣の一つである可能性を示した。

レビー小体病では、起立性的血圧、便秘、排尿障害などの自律神経症状を伴い、しばしば重篤で日常生活に影響を及ぼす。自律神経症状は疾患の診断、治療に重要である。その病巣や病理学的検討として、交感神経節後ニューロンの障害についてはMIBG心筋シンチなどの報告があり、臨床的な診断において有用性が確認されている。しかしこれまでレビー小体病の節前ニューロンについては障害が示唆されるも十分な検討はされておらず、本論文は大変貴重な病理学的データである。すでに同じ α -synucleinopathyである多系統萎縮症の自律神経障害は主に交感神経節前ニューロンの高度な障害により生じることが病理学的に確認されているが、本研究ではレビー小体病での障害はそれよりも軽度であることを明らかにした。この所見は症候的にもレビー小体病の自律神経障害が多系統萎縮症よりも軽度であることに一致しており、臨床神経学的に本報告の意義は大きいと評価できる。

また本研究では交感神経節前ニューロンの障害について、脊髄中間質外側核の神経細胞数を計測、さらに交感神経節前線維 **B fiber** に相当する背髄前根神経束の小径有髄線維も同時に計測し、これらの結果は一致している。また評価脊髄レベルは、下肢への交感神経支配が最も多いとされる第 12 胸髄に設定し、起立性低血圧との相関が得られやすいよう工夫されている。さらに前根標本作成にあたりホルマリン固定の影響を除外するために直接固定した群を作成し、二方法にて同様な結果を得ている。こうした方法論的な緻密性により本研究における結果の信頼性は極めて高いと評価できる。以上、本論文は厳密な定量的評価法によるレビー小体病の新知見を示した上、臨床的にも重要な症状との関連を明らかにしており、博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。