

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	林 健太郎
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第763号
学位授与の日付	平成29年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication stage V). (完全閉じ込め状態 (communication stage V) に至った筋萎縮性側索硬化症例の臨床病理学的特徴)
論文審査委員	主査 教授 池内 健 副査 准教授 豊島 靖子 副査 客員教授 林 雅晴

博士論文の要旨

【背景と目的】

気管切開を行い、人工呼吸器を装着 (TIV 導入) した筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 例は徐々に意思伝達能力障害を来す。申請者はこれまで進行期 ALS 患者の意思伝達能力障害に対する 5 段階の staging を作成し、剖検例を調査し、いかなる手段をもちいても意思伝達不能となった stage V (totally locked-in) 例は臨床的には経過の速い症例が多く、さらに家族歴を持つ例が多いことを報告した (林健太郎ら、臨床神経学 2013;53:98-103)。

Stage V に至った ALS 例は TIV 導入をされた例の約 1 割であり、剖検例などの報告で運動ニューロンに限局しない病変を来すことが示されているが、その臨床病理学的特徴は多数例では検討されておらず、明らかになっていない。今回申請者らは過去の報告例も改めて免疫染色を含めた検索を行い、多数例での比較を行うことで、stage V 例の臨床病理学的特徴を明らかにした。

【方法】

新潟大学脳研究所、都立神経病院で、剖検の結果 ALS と診断された 320 例の中から stage V に至った 11 例 (男性 5 例、女性 6 例) を対象とした。臨床歴から後方視的に臨床的特徴を調査した。病理学的には神経細胞脱落とグリオーシスの程度を合わせて absent (-) ~severe (+++)、細胞質内封入体 (NCI) の多寡についても none (0) ~frequent (3) の 4 段階で半定量した。臨床的に早期から明らかな行動障害や認知機能の低下といった前頭側頭型認知症の症候を呈した例、また経過中に窒息や、人工呼吸器トラブルなど明らかな低酸素のイベントがある例、収縮期血圧 80 mmHg 以下のショック状態に至った症例は除外した。

【結果】

臨床的には発症部位は様々であり、平均発症年齢は 52.0 歳、1 例をのぞき成人発症であった。また 1 例をのぞいて発症から 24 か月以内に TIV 導入されていた。全例で TIV 導入後に完全四肢麻痺となり、その後で垂直性の眼球運動障害が出現し、stage V に至る直前の意思伝達方法は眼球運動を使用していた。

病理学的には、6例でリン酸化 TDP-43 (pTDP-43)、3例で SOD1、2例で FUS 陽性 NCI を認めた。複数の蓄積蛋白を認めた症例はなかった。運動ニューロン系は全例で著しい神経細胞脱落とグリオーシスがみられた。また、運動ニューロン以外では全例で黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体、小脳出力系にグリオーシスを伴う神経細胞脱落がみられた。一方で視索、視放線、外側膝状体などは比較的保たれていた。大脳皮質は pTDP-43 陽性構造を持つ症例では、海馬歯状回顆粒細胞に NCI の見られる症例で NCI の分布が広汎で量も多く、同部位に NCI のない症例では NCI の分布は前頭葉に局限していた。一方 FUS 陽性構造を持つ症例では海馬歯状回顆粒細胞に NCI のない症例で大脳皮質における NCI の分布が広汎で量も多く、同部位に NCI のある症例で NCI は前頭葉に局限していた。SOD1 陽性構造を持つ症例では、運動野をのぞき大脳皮質には NCI はほぼ見られなかった。

【考察】

Stage V に至る ALS 例は、臨床的には発症から 24 か月以内に TIV 導入となる経過の速い例が多いということは過去の報告に一致していた。しかし例外もあり、24 か月以降に TIV 導入した例は stage V にはなりえない、というわけではないことが判明した。

病理学的には、高度の運動ニューロン変性に加えて、黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体、小脳出力系に共通して変性を来していた。これらは蓄積蛋白によらず共通な病変であり、過去の報告例でも同様の病変分布を呈していたことから stage V の共通病変 (common lesions) といえる。また、淡蒼球、黒質、視床下核に変性をみとめ、脳幹網様体、小脳出力系に変性を来していない過去の報告例は stage V に至っておらず、これらの共通病変がすべてそろふことで、stage V に至る可能性がある。また共通病変は神経解剖学的には運動ニューロンに関連した領域に分布しており、高度な運動ニューロン変性に引き続いてこれらの変性が起こるとも考えられた。

一方大脳病変は蓄積蛋白により異なる特徴がみられた。TDP-43 陽性構造を持つ例は海馬歯状回顆粒細胞における NCI の有無により病変の分布を分けることができたが、FUS 陽性構造を持つ例の大脳病変は海馬歯状回の NCI とは関連がみられず、SOD1 陽性構造を持つ例の大脳は保たれる傾向があった。共通病変がある一方で大脳病変には差異があり、かつ大脳が保たれている症例でも stage V に至るということからは、共通病変が stage V に至る病理学的基盤であると考えられる。

本研究では stage V の臨床病理学的背景を明らかにした。共通病変から生じうる神経所見について、また共通病変の画像所見上の変化について評価する事により、臨床経過の早期から意思伝達能力障害進行のリスクを予想しうる可能性がある。

審査結果の要旨

申請者は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の意思伝達能力が高度に障害された stage V (totally locked-in) 11 症例を対象に臨床病理学的な解析を行った。

臨床的には、stage V 症例の発症年齢は平均 52 歳であり、発症部位は様々であった。1 例を除いて発症 24 ヶ月以内という早期に人工呼吸器が装着されていた。人工呼吸器を装着した後に、完全四肢麻痺となり、垂直性の眼球運動制限を経て totally locked-in の状態に至る経過をたどった。

病理学的には TDP-43 陽性例が 6 例、SOD1 陽性例が 3 例、FUS 陽性例が 2 例であった。SOD1 陽性例、FUS 陽性例は、それぞれの遺伝子に変異を認めた家族性 ALS であった。Stage V 症例では、運動ニューロン系の著しい神経細胞脱落とグリオーシスに加え、黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹網様体、小脳出力系にグリ

オーシスを認めた。これらの病変部位は、蓄積タンパクの種類によらず共通しており、stage V 症例の病理学的基盤となる可能性が示された。一方、大脳病変はSOD1 陽性症例では軽度に留まり、stage V の共通病変とはならなかった。

本研究により ALS の stage V の臨床病理学的な特徴が明らかにされた。ALS の意思伝達能力の障害機序の理解を深め、意思伝達能力障害リスクを予測できる可能性を示した点に博士論文としての価値を認める。