

論文の内容の要旨

論文題目 **Voxel-based morphometry** を用いた有棘赤血球舞踏病とハンチントン病の比較検討および有棘赤血球舞踏病の画像所見と症状の経時的変化の評価

氏名 鈴木 文夫

背景

有棘赤血球舞踏病は稀な常染色体劣性遺伝の神経変性疾患である。*VPS13A* 変異による **chorein** タンパク質の機能喪失が病因とされている。症状として舞踏運動を主とした不随意運動や精神症状、認知機能低下、嚥下障害、構音障害、てんかんなどが見られる。血液検査ではクレアチンキナーゼの高値や有棘赤血球をほとんどの症例で認める。画像所見として線条体の萎縮などが報告されている。神経病理では主に線条体に神経細胞の脱落やグリオシスが見られる。根本的治療はなく、予後は不良である。

不随意運動は有棘赤血球舞踏病の患者の 85%に見られる。大脳基底核は大脳皮質や視床と神経回路を形成しており、この神経回路の変性により不随意運動が見られることが知られている。有棘赤血球舞踏病でも画像や神経病理で線条体の萎縮が見られ、線条体の変性が不随意運動の原因と考えられる。

一方で有棘赤血球舞踏病の患者の 42%でてんかんを認める。海馬や扁桃体の異常がてんかんの原因となることが知られている。有棘赤血球舞踏病において脳波検査で側頭葉に棘波を認めることがあり、MRI で海馬の萎縮や腫大、異常信号を呈した症例がある。剖検で海馬の萎縮、神経細胞の脱落、グリオシスを認めた症例が報告されている。有棘赤血球舞踏病でも海馬や扁桃体の異常がてんかんの原因の可能性がある。

ハンチントン病は稀な常染色体優性の神経変性疾患であり、*IT15* 遺伝子の **CAG** リピートの伸長により引き起こされる。症状として不随意運動や精神症状、認知機能低下などを示す。画像所見として線条体の萎縮の萎縮など見られる。神経病理では主に線条体の神経細胞の脱落やグリオシス、萎縮が見られる。根本的治療はなく、予後は不良である。

Voxel-based morphometry (VBM)解析は脳画像を用いて脳の形態学的変化を解析する手法の 1 つであり、さまざまな脳神経疾患の解析に用いられている。**Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)** は VBM 解析を元にした診断ソフトウェアであり、群間比較を行う VBM 解析と違い個々の症例について脳の形態学的変化を評価できる。

有棘赤血球舞踏病とハンチントン病は類似した症状や画像を呈し、しばしば鑑別が困難となる。画像の視覚的評価では両疾患の鑑別は困難であるが、画像解析では両疾患に差異が見られる可能性がある。有棘赤血球舞踏病やハンチントン病のそれぞれの VBM 解析の報告はあるが、両疾患を VBM 解析で比較した報告はない。また、VSRAD が両疾患に適用された報告はない。

有棘赤血球舞踏病の画像所見の経時的変化についての論文はほとんどなく、画像所見と症状の関連を評価した報告はない。線条体や海馬/扁桃体の画像所見と不随意運動やてんかんの症状がどのような経過をとるのか理解することは有棘赤血球舞踏病の診断に重要と考えられる。

目的

研究 1 では VBM 解析により有棘赤血球舞踏病とハンチントン病の脳の形態学的変化の差異を検討するとともに、VSRAD を用いて両疾患を鑑別できる萎縮パターンの有無について評価した。研究 2 では海馬/扁桃体や線条体の頭部 MRI および脳血流 SPECT の所見とてんかんと不随意運動の関連に焦点をおいた画像所見の経時的変化について評価した。

研究 1

方法

遺伝子検査で確定診断された 6 例の有棘赤血球舞踏病患者と 11 例のハンチントン病患者を検討対象とし、15 名の健常ボランティアを対照として用いた。SPM12 を使用し、両疾患群と健常者群の VBM 解析を行った。3D T1 強調画像を分割化、解剖学的標準化、平滑化した後、有棘赤血球舞踏病疾患群と健常群、ハンチントン病疾患群と健常群、有棘赤血球舞踏病疾患群とハンチントン病疾患群の間でそれぞれの灰白質と白質について群間比較を行った。群間比較は two-sample t-test を使用し、年齢、性別、MRI 機種を共変量とした。有棘赤血球舞踏病疾患群とハンチントン病疾患群の群間比較では MRI 撮影時までの罹病期間も共変量とした。Masking は Threshold masking の Relative を用い、Threshold は 0.8 とした。Family Wise Error (FWE) $p < 0.05$ を有意とし、FEW $p < 0.05$ で有意差が見られなければ uncorrected $p < 0.001$ および Cluster size > 500 を有意とした。両疾患群の各症例に対し、VSRAD による灰白質と白質の解析を行った。

結果

VBM 解析では健常者群と比較して有棘赤血球舞踏病疾患群で両側尾状核や左被殻、左視床で灰白質の有意な容積の低下を認め、両側視床、左淡蒼球、右被殻で白質の有意な容積の低下が見られた。ハンチントン病疾患群では健常者群と比較して左尾状核、両側被殻で灰白質の有意な容積の低下を認めたが、白質の有意な容積の低下は見られなかった。有棘赤血球舞踏病疾患群とハンチントン病疾患群の比較では有棘赤血球舞踏病疾患群でハンチントン病疾患群と比べて両側視床、両側被殻、右尾状核に白質の有意な容積の低下を認め、灰白質の有意な容積の低下は見られなかった。一方、ハンチントン病疾患群では有棘赤血球舞踏病と比べ、白質、灰白質ともに有意な容積の低下は見られなかった。

VSRAD で灰白質の解析では両疾患群ともに両側線条体の萎縮を認めた。白質の解析では有棘赤血球舞踏病疾患群の全例に視床周囲の比較対称性の萎縮を認めたが、この

萎縮パターンはハンチントン病疾患群では 1 例も見られなかった。

考察

VBM 解析でハンチントン病疾患群と比較して有棘赤血球舞踏病疾患群で視床周囲の白質の容積の低下が見られた。ハンチントン病と比較して有棘赤血球舞踏病の神経病理で線条体の神経細胞密度が低下しているとの報告や、免疫組織化学染色で線条体の神経伝達物質である **enkephalin** や **substance P** の免疫反応性がより低下していたとの報告がある。皮質においてもハンチントン病よりも有棘赤血球舞踏病で神経細胞が減少していたとの報告がある。線条体や皮質の神経細胞の脱落により、二次性的変化として視床周囲の容積の低下に至った可能性がある。VSRAD で VBM 解析に合致し、有棘赤血球舞踏病疾患群全例で視床周囲の白質の萎縮を認めた。群間比較だけではなく、個々の症例でも見られる結果であり、両疾患の鑑別に有用と考えられる。

研究 2

方法

電子カルテを参照し、確定診断された有棘赤血球舞踏病患者 6 例の不随意運動やてんかんの出現時期を検索した。頭部 MRI や脳血流 SPECT で海馬/扁桃体及び線条体の画像所見の経時的評価を行った。頭部 MRI で海馬/扁桃体の萎縮/腫大や高信号、線条体の萎縮を異常所見と定義し、脳血流 SPECT で海馬/扁桃体や線条体の血流低下を異常所見と定義した。

結果

半数がてんかんで発症、半数が不随意運動で発症し、最終的に 5 例でてんかんを、全例で不随意運動を認めた。MRI で最終的に海馬/扁桃体の異常所見は 5 例で見られ、線条体の萎縮は全例で認めた。多くの症例で線条体の萎縮が海馬/扁桃体の異常所見に先行または同時期に見られたが、1 例では海馬/扁桃体の異常所見が先に見られた。脳血流 SPECT は 5 例に施行され、その内 3 例で海馬/扁桃体の血流低下を認め、全例で両側線条体の血流低下を認めた。全例で線条体の血流低下が海馬/扁桃体の血流低下に先行した。海馬/扁桃体の MRI 所見と脳血流 SPECT 所見を比較すると、2 例では MRI 異常所見が SPECT での血流低下に先行し、2 例では同時期に見られた。線条体の MRI 所見と脳血流 SPECT 所見を比較すると、3 例では MRI での異常所見が先行し、2 例では同時期に見られた。

症状と画像所見の関連では、てんかんを認めた 5 例の内、4 例に MRI で海馬/扁桃体の異常所見を認めた。1 例はてんかんを認めたが、MRI で海馬/扁桃体の異常所見は認めなかった。1 例はてんかんを認めなかったが、MRI で海馬/扁桃体に異常所見を認めた。多くの症例で不随意運動が MRI での線条体の萎縮に先行または同時期に見られたが、1 例は線条体の萎縮が不随意運動より先に見られた。てんかんを呈した 5 例の内、4 例で脳血流

SPECT が施行され、3 例で海馬/扁桃体の血流低下を認めた。不随意運動を認めた 6 例の内、5 例で脳血流 SPECT が行われ、全例で線条体の血流低下を認めた。

考察

有棘赤血球舞踏病は運動障害疾患であると通常考えられているが、本研究では半数でてんかんが初発症状として見られ、最終的にはほぼ全例でてんかんを認めた。MRI ではほとんどの症例で海馬/扁桃体の異常所見が見られ、脳血流 SPECT でも施行された症例の多くで海馬/扁桃体の血流低下を認めた。1 例で MRI での海馬/扁桃体の異常所見が線条体の萎縮が出現する前に見られ、不随意運動や線条体の萎縮がなくとも、てんかんや海馬/扁桃体の異常所見がある症例では有棘赤血球舞踏病を鑑別に入れる必要がある。

MRI で線条体の萎縮が見られた症例のほとんどで不随意運動が見られたが、線条体の萎縮が不随意運動に先行した症例があった。既報にも運動症状が見られない有棘赤血球舞踏病患者に MRI で線条体の萎縮を認めた症例があり、本研究の他の症例でも MRI がより頻回施行されていれば、線条体の萎縮が不随意運動に先行していた可能性がある。

MRI と脳血流 SPECT を対比すると海馬/扁桃体及び線条体のいずれにおいても MRI での異常所見が脳血流 SPECT の異常所見に先行または同時期に見られた。しかしながら MRI が脳血流 SPECT よりも以前に施行されることが多く、MRI が必ずしも脳血流 SPECT よりも診断に有用と結論づけることはできない。

結論

VBM 解析でハンチントン病疾患群と比較して有棘赤血球舞踏病疾患群で視床周囲の白質の有意な容積の低下を認めた。VSRAD で有棘赤血球舞踏病疾患群の全例に視床周囲の白質の萎縮を認めたが、この萎縮パターンはハンチントン病疾患群では一例も見られなかった。この所見は有棘赤血球舞踏病とハンチントン病の鑑別に有用と考えられる。経時的変化の評価では画像での異常が症状に先行する症例や症状を認めても画像で異常の見られない症例があった。多様な画像所見と臨床症状の経過がありうることを理解することは有棘赤血球舞踏病の診断に重要と考えられる。