

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	木下通亨
論文審査担当者	主査 天野直二 副査 角谷眞澄・田淵克彦
論文題目	Corpus Callosum Atrophy in Patients with Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Neuroaxonal Spheroids: An MRI-based Study (神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症における脳梁萎縮に関する画像的検討)
(論文の内容の要旨)	<p><b>【背景・目的】</b></p> <p>神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS: hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids) は、成人期に発症し、認知機能低下、精神症状、運動障害、痙攣発作を呈する大脳白質疾患である。常染色体優性遺伝形式をとり、colony stimulating factor-1 受容体遺伝子 (<i>CSF1R</i>) 変異が原因である。HDLS は、MRI で大脳白質病変・大脳萎縮を呈し、脳血管性認知症、遺伝性脳小血管病、前頭側頭型認知症、多発性硬化症などの様々な神経疾患との鑑別が問題となる。また、HDLS においては脳梁も病変好発部位であり、神経病理学的にも高度の萎縮を呈することが報告されている。</p> <p>本研究では、HDLS 患者の脳 MRI における脳梁萎縮に関して、より詳細な定量的評価を行い、HDLS の早期診断、鑑別診断における有用性を検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b></p> <p>6 例の HDLS 患者 (男性 4 例、女性 2 例、年齢 29-57 歳、平均 47.3±9.3 歳: HDLS 群) 10 画像、対照として、20 例の脳血管性認知症患者 (男性 11 例、女性 9 例、年齢 42-79 歳、平均 68.5±7.9 歳: 脳血管性認知症群) 20 画像、HDLS 群と年齢を対応させた 24 例の器質的中枢神経疾患を伴わない患者 (男性 15 例、女性 9 例、年齢 29-73 歳、平均 49.9 歳±13.8 歳: 非中枢神経疾患群) 24 画像について検討した。</p> <p>HDLS 群は、いずれも <i>CSF1R</i> 遺伝子解析により変異が確定された患者を選択した。脳血管性認知症群は、National Institute for Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) による脳血管性認知症の基準をみたす患者のうち、80 歳以下、家族歴のないものを選択した。HDLS 群および脳血管性認知症群における MRI 撮影時点での臨床病期を modified Rankin Scale (mRS) で評価した。</p> <p>また、T1 強調画像正中矢状断で、picture archiving and communication system (PACS) workstation の計測ツールを用いて、画面上で、脳梁吻部、脳梁体部、脳梁傍大部、脳梁前後径、脳梁高の各径を計測し、(脳梁吻部+脳梁体部+脳梁傍大部)/脳梁前後径=脳梁萎縮指標 (CCI: corpus callosum index) として算出した。他に、脳梁体部 (B: body)/脳梁高 (H: Height)=B/H、脳梁体部 (B)/脳梁前後径 (L: Length)=B/L を指標として算出した。計測に際しては、1 名の著者と、年齢・性別、診断名、臨床に関する情報を与えられていない 2 名の測定者が、それぞれ 1 回、独立して行った。HDLS 群と各対照群の各指標を、Mann-Whitney の U 検定により統計学的に比較した。</p>

### 【結果】

HDLS 群では全例で前頭葉・側頭葉の白質病変、脳梁病変を認めた。HDLS 群の CCI ( $0.210 \pm 0.050$ ) は、脳血管性認知症群 ( $0.289 \pm 0.050$ ,  $p < 0.01$ )、年齢を対応させた非中枢性神経疾患群 ( $0.371 \pm 0.056$ ,  $p < 0.01$ ) と比較して有意な低下を認めた。HDLS 群の B/H ( $0.093 \pm 0.024$ ) は、脳血管性認知症群 ( $0.169 \pm 0.039$ ,  $p < 0.01$ )、年齢を対応させた非中枢性神経疾患群 ( $0.208 \pm 0.039$ ,  $p < 0.01$ ) と比較して有意な低下を認めた。また、HDLS 群の B/L ( $0.040 \pm 0.009$ ) は、脳血管性認知症群 ( $0.065 \pm 0.011$ ,  $p < 0.01$ )、年齢を対応させた非中枢性神経疾患群 ( $0.079 \pm 0.014$ ,  $p < 0.01$ ) と比較して有意な低下を認めた。mRS は脳血管性認知症群 ( $2.75 \pm 0.89$ ) と HDLS 群 ( $3.30 \pm 1.10$ ) との間で差はなかった。

### 【考察・結論】

本研究は、HDLS 患者では発症から 6-36 ヶ月の病初期においても MRI 画像にて明らかな脳梁萎縮が見られることを示した。HDLS は、大脳白質病変を呈する他の疾患、特に脳血管性認知症とは臨床的・画像的に鑑別が困難であるが、臨床的に同程度の重症度であっても HDLS では脳梁萎縮が有意に強いことが示唆された。MR 矢状断画像にて、早期から出現する脳梁萎縮に留意することは、HDLS を診断する重要な手がかりになると考えられた。