

氏名 (本籍)	松尾直樹 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 752 号
学位授与日付	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	The Correlation between ¹ H-MR Spectroscopy and Clinical Manifestation with Tuberous Sclerosis Complex
審査委員	(主査) 教授 近藤直実 (副査) 教授 星博昭 教授 岩間亨

論文内容の要旨

結節性硬化症 (TSC) は、常染色体優性遺伝形式を示す神経皮膚疾患である。臨床症状は顔面脂腺腫、てんかん発作、精神遅滞を 3 主徴とするが、すべての症状を満たさない軽症例から難治性てんかんを有する重症例まで幅広い臨床スペクトラムを有する。皮質下結節は、TSC の特徴的な頭蓋内病変の一つであり、その他の所見として、脳室周囲の石灰化、巨細胞性星細胞腫などを認める。¹H-MR spectroscopy (¹H-MRS) は臨床用 MR 装置を用いて行う非侵襲的で簡便な検査法であり、近年脳腫瘍や神経変性疾患、先天性代謝異常など様々な疾患の脳代謝機能の評価方法としてその有用性が報告されている。申請者は、TSC 患者脳において皮質下結節と結節を含まない部位の ¹H-MRS を行い、TSC 患者の臨床症状と ¹H-MRS 所見との関連について検討した。

1. 研究対象および研究方法

- 1) 6 名の臨床的に TSC と確定診断した患者と 6 名の正常コントロールとを対象とした。
- 2) TSC 患者の白斑の数および顔面脂腺腫の有無を確認し、発達の程度を DQ によって評価した。
- 3) 症例 1, 2, 3 は WEST 症候群を発症した患者であり、症例 1 は Lennox-gastaut 症候群へ移行し、症例 2, 3 は局在関連性てんかんに移行している。症例 1, 3 は難治性てんかんで発作のコントロールは不良である。症例 2 は抗てんかん薬で発作はコントロールされている。症例 4, 5, 6 は局在関連性てんかんを発症しているが、同様に抗てんかん薬によって発作はコントロールされている。
- 4) GE Yokokawa Medical 社製の 1.5Tesla の MRI 装置を用い、TSC 患者の皮質下結節の数を測定した。また、TSC 患者脳の皮質下結節を含む部位とその対側の皮質下結節を含まない部位とのそれぞれに 1.5mm × 1.5mm × 1.5mm の region of interest (ROI) をとり、short TE (30ms) シークエンスで ¹H-MRS を行った。
- 5) ¹H-MRS により、N-acetyl-aspartate (NAA), creatinine (Cr), choline (Cho), myoinositol (mI) のピークが得られ、それぞれのデータを Cr との比 (NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr) であらわした。
- 6) 正常コントロールとの比較のための統計学的分析には、マンホイットニー U 検定を使用した。

2. 結果

- 1) TSC 患者群では、白斑の数は 0~20 個であった。症例 1, 2, 3 に顔面脂腺腫を認め、症例 4, 5, 6 には認めなかった。症例 1, 2, 3 は、DQ80 以下と軽度から重度の精神遅滞を認めた。MRI T2 強調画像で高信号域を示す皮質下結節の数は 2~18 個で、症例 1, 3 は 10 個以上であった。白斑の数および皮質下結節の数と臨床的重症度とは関連があると考えられた。
- 2) 皮質下結節の ¹H-MRS 結果において、NAA/Cr は症例 1, 3 で正常コントロールの -2SD 以下と低下を認めた。Cho/Cr は増加・低下ともに認めなかった。mI/Cr は症例 1, 4, 5, 6 で正常コントロールの +2SD 以上と増加していた。統計学的解析では、TSC 患者の皮質下結節部位では正常コントロールと比較して、NAA/Cr の低下と mI/Cr の増加において有意差が認められたが、Cho/Cr に関しては有意差を認めなかった。

- 3) 皮質下結節を含まない部位の $^1\text{H-MRS}$ 結果において、 NAA/Cr は臨床症状が最重症の症例 1 のみ正常コントロールの -2SD 以下と低下していた。その他の症例では、 NAA/Cr の低下を認めなかった。 Cho/Cr はすべての症例で増加・低下ともに認めなかった。 mI/Cr は、2 症例で正常コントロールの $+2\text{SD}$ 以上の増加を認めた。統計学的解析では TSC 患者の皮質下結節を含まない部位では正常コントロールと比較して NAA/Cr 、 Cho/Cr 、 mI/Cr に有意差を認めなかった。
- 4) NAA/Cr の低下は TSC 患者において、臨床的重症度との関連が見られたが、一方 Cho/Cr 、 mI/Cr においては関連を認めなかった。

3. 考察

NAA は脳内では神経細胞のみに存在しており、神経細胞のミトコンドリアで産生され、神経細胞の活動性のマーカーとして用いることができる。一方、神経細胞よりグリア細胞に多く分布している Cr は病変による変化を受けにくく、また脳内に均一に分布している。したがって、 NAA/Cr の低下は神経細胞の欠失や機能低下を示唆していると考えられる。今回の検討では、難治性てんかんおよび精神遅滞を有する重症例において皮質下結節の NAA/Cr が著明に低下していた。また難治性てんかんを有さない軽症例においても皮質下結節の NAA/Cr は軽度の低下を認めた。今までに、TSC 患者の皮質下結節における $^1\text{H-MRS}$ で NAA/Cr の低下が認められたという報告があるが、臨床的重症度との相関は不明であった。今回の検討では、臨床症状が最重症であった症例 1 では皮質下結節を含まない部位での NAA/Cr も著明に低下していた。一方、その他の症例では同部位の NAA/Cr の低下は認められなかった。これらの結果は、TSC 患者において NAA/Cr の低下と臨床的重症度との間に関連があることを示している。

Cho は細胞膜の構成物質であり、 Cho の変化は細胞膜の turnover を反映している。過去の報告には TSC 患者の皮質下結節における $^1\text{H-MRS}$ で Cho/Cr が増加しているというものもあるが、今回の検討では Cho/Cr の有意な増減は認めず、臨床的重症度との相関も認めなかった。

mI はグルクロン酸の前駆物質といわれ、グリア細胞に存在しており、 mI は神経線維に沿ったグリア細胞の代謝マーカーと考えられている。 mI/Cr の増加はグリア細胞の増殖の結果おこると考えられている。 mI/Cr の増加が、TSC 患者の皮質下結節において認められるという報告が散見されている。今回の検討でも、TSC 患者脳において mI/Cr の増加が認められたが、臨床的重症度との関連は認められなかった。以上の結果から、脳 $^1\text{H-MRS}$ における NAA/Cr の低下が TSC 患者の臨床的重症度と関連があると考えられた。また、 $^1\text{H-MRS}$ は TSC において神経組織の代謝物質の評価および臨床的予後の指標を与えるものとして有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 松尾直樹は、結節性硬化症の患者において、脳の MR spectroscopy 所見を正常コントロールと比較検討した。その結果、患者の皮質下結節において N-acetyl-aspartate (NAA) / creatinine の有意な低下と myoinositol (mI) / creatinine の有意な上昇を認め、さらに N-acetyl-aspartate (NAA) / creatinine の低下が臨床的重症度と密接に関連していることが示唆された。この成果は、小児病態学並びに神経学の進歩及び発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

The correlation between $^1\text{H-MR}$ spectroscopy and clinical manifestation with tuberous sclerosis complex

Neuropediatrics 48,126-129 (2007).