



Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A

上田, 健博

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2013-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5866

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005866>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A

A 群色素性乾皮症の神経画像の特徴

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
神経内科学
(指導教員：戸田 達史教授)

上田 健博

背景：

色素性乾皮症(XP)は常染色体劣性遺伝により日光皮膚炎、露光部の皮膚癌を呈する先天性皮膚疾患である。原因はDNA修復異常であり、遺伝的相補性群として、ヌクレオチド除去修復を欠損するA-G群(XPA-XPG)と、損傷乗り越え修復機構に問題のあるバリエーション型(XPV)の8つが知られている。本邦ではXPAとXPVの頻度が高く、そのうちXPAでは多彩な神経症状を呈することが報告されている。近年では徹底的な遮光や皮膚癌の治療技術の進歩により、皮膚病変が予後を規定することが減ってきた一方、特に中枢神経障害が日常生活や生命予後に重大な障害を与えている。

XPA患者の神経障害は、十分な遮光を行ってもその進行が止まることはなく、多くは小児期から次第に進行する経過をたどる。その機序や病態はいまだ明らかにされておらず、また治療もないのが現状である。これまでは成人例に対する中枢神経の病理学的解析や、頭部CTや頭部MRIでの大まかな観察が行われたのみであり、すでに神経障害が始まっていると思われる小児期において詳細な評価を行った報告はない。よって、小児期のXPAに対して頭部MRIにより精密に、できるだけ早期から評価することができれば、病態解明の一助になるのではないかと考えられる。

目的：

XPA患者の中枢神経(白質、灰白質)を、頭部MRIを用いて定量的に評価し、臨床症状とも対比して、疾患特異性がないかを検討する。

対象・方法：

当院皮膚科において遺伝学的にXPAと確定診断された日本人の10症例に対し、神経内科専門医による神経学的診察、及び同時期に頭部MRIを前向きに施行した。

頭部MRIはPhillips社製、3テスラを使用した。まずconventional sequenceとしてT1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像の撮像を行った。次に拡散テンソル画像(MPG 15軸)を撮像し、解析ソフトDTI studioによりFA(fractional anisotropy)画像を作成した。関心領域(ROI: region of interest)はDTIカラーマップにおける白質アトラスを参考に、両側中小脳脚、両側内包後脚、脳梁膝大部、脳梁膝部、両側頭頂葉白質の8ヶ所に設定し、それぞれのFA値を算出した。さらに、MR spectroscopy(MRS)を撮像し、関心領域を後部帯状回(大脳皮質)、半卵円中心(大脳白質)にそれぞれ設定のうえ、N-acetyl aspartate(NAA)、Creatine(Cre)、Choline(Cho)、Lactateの各パラメーターを解析した。

結果：

1. 神経学的診察

腱反射の低下やBabinski徴候がほぼ全ての症例でみられ、上位運動ニューロンの障害と下位運動ニューロンの障害が混在しているものと思われた。精神発達遅滞を呈するため感覚障害については評価が困難であったが、小脳失調、聴覚障害は6歳以降の症例で明らかとなった。18歳の症

例では錐体外路徴候もみられ、様々な神経学的異常を呈していた。

2. Conventional sequence

T1 強調画像では年齢が高くなるにつれ、脳全体に強い萎縮が認められた。また副鼻腔も開大する傾向にあった。T2 強調画像や FLAIR 画像では、脳血管障害や脳腫瘍、金属の沈着などの異常所見は認められなかった。

3. 拡散テンソル画像

6-9 歳の小児期では、1 歳の幼少期と比べて同程度の FA 値となる症例が多くみられた。18-20 歳の成人期では脳梁や頭頂葉白質において、若年の症例よりも低値を示した。

4. MRS

1-9 歳の症例はすべて NAA/Cre 比が 1.5 を上回った一方、18-20 歳の症例では NAA/Cre 比が 1.5 を下回った。大脳皮質、白質で明らかな違いは認めなかった。Cho/Cre 比は症例間で明らかな差を認めず、また異常な Lactate の増加はいずれの症例でも認めなかった。

考察：

XPA が神経障害を呈する機序はいまだ不明である。剖検による病理学的な報告は少数あるものの、20 歳前後の進行例に限られており、そこでは既に広範な神経細胞脱落として記載されているのみである。今回の研究は小児期において発症段階での変化を MRI により詳細に捉えることを目的とした。

神経学的診察では腱反射低下や Babinski 徴候がほぼ全例に認められ、神経障害が小児期から始まっていることが示唆された。また脳萎縮も 6-9 歳の症例においてすでに認められ、この時期で中枢神経障害はすでに始まっているものと思われた。

拡散テンソル画像によって得られる FA 値は拡散の異方性を示す数値であり、白質の神経線維が等方向性に揃っているか否かを評価することによって、白質の障害の程度を定量化できる。文献によれば、健常者の FA 値はいずれの箇所でも生後発達とともに増加し、5 歳以降はほぼ一定の値をとり、20 歳以降で加齢とともに低下傾向を示すとされる。今回の研究では、6-9 歳の症例においても 1 歳の症例と同程度の値でしかないものがみられ、また 18-20 歳の症例ですでに低値をとるものがあつた。すなわち、6 歳以降の症例においてすでに白質線維の変性が始まっている可能性が考えられる。このような小児期からの FA 値の低下は、Prader-Willi 症候群や自閉症など他の先天性発達障害を呈する疾患においても認められる現象である。部位による特異性はあまりみられなかったが、頭頂葉白質では低値をとりやすいと思われた。

また MRS では、生体内のエネルギー代謝や細胞膜の代謝などに関わる物質を容易に同定でき、さらに神経細胞内の N-acetyl aspartate (NAA) という組織固有の物質を検出することで中枢神経の代謝活動を評価できる。XPA において、1 歳から 9 歳までの症例では異常な脳の代謝活動は

捉えられなかったが、18-20 歳の症例では NAA の割合が低下しており、この時点では神経細胞の崩壊が進んでいるものと考えられた。

今回、特に拡散テンソル画像の FA 値を用いることで、XPA の早期からの神経障害を定量できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2315号	氏 名	上田健博
論文題目 Title of Dissertation	Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A A 群色素性乾皮症の神経画像の特徴		
審査委員 Examiner	主 査 竹 島 泰 弘 Chief Examiner 副 査 杉 村 知 朗 Vice-examiner 副 査 甲 村 英 二 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

背景および目的

色素性乾皮症(XP)は常染色体劣性遺伝により日光皮膚炎、露光部の皮膚癌を呈する先天性皮膚疾患である。原因はDNA修復異常であり、A-G群(XPA-XPG)とバリエーション型(XPV)の8つが知られているが、そのうちXPAでは多彩な神経症状を呈することが報告されている。XPA患者の神経障害の多くは小児期から次第に進行する経過をたどるが、その機序や病態は未だ明らかにされておらず、小児期において詳細な評価を行った報告はない。

研究者らは、小児期も含めたXPA患者の中枢神経病変を、頭部MRIを用いて定量的に評価し、さらに臨床症状と対比することにより、中枢神経における病態を検討した。

対象および方法

遺伝学的にXPAと確定診断された日本人10症例に対し、神経学的診察、及び同時期に頭部MRIを前向きに施行した。

頭部MRIはPhillips社製、3テスラを使用した。まずT1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像の撮像を行った。次に拡散テンソル画像(DTI)(MPG 15軸)を撮像し、解析ソフトDTI studioによりFA(fractional anisotropy)画像を作成した。関心領域は両側中小脳脚、両側内包後脚、脳梁膨大部、脳梁膝部、両側頭頂葉白質の8ヶ所に設定し、それぞれのFA値を算出した。さらに、MR spectroscopy(MRS)を撮像し、関心領域を後部帯状回(大脳皮質)、半卵円中心(大脳白質)にそれぞれ設定のうえ、N-acetyl aspartate(NAA)、Creatine(Cre)、Choline(Cho)、Lactateの各パラメーターを解析した。

結果

1. 神経学的診察

腱反射の低下やBabinski徴候がほぼ全ての症例でみられ、上位運動ニューロンの障害と下位運動ニューロンの障害が混在しているものと思われた。小脳失調、聴覚障害は6歳以降の症例で明らかとなった。18歳の症例では錐体外路徴候もみられた。

2. Conventional sequence

T1強調画像では年齢が高くなるにつれ、脳全体に強い萎縮が認められた。T2強調画像やFLAIR画像では、脳血管障害や脳腫瘍、金属の沈着などの異常所見は認められなかった。

3. 拡散テンソル画像

6-9歳の小児期では、1歳の幼少期と比べて同程度のFA値となる症例が多くみられた。18-20歳の成人期では脳梁や頭頂葉白質において、若年の症例よりも低値を示した。

4. MRS

1-9歳の症例はすべてNAA/Cre比が1.5を上回った一方、18-20歳の症例ではNAA/Cre比が1.5を下回った。大脳皮質、白質で明らかな違いは認めなかった。Cho/Cre比は症例間で明らかな差を認めず、また異常なLactateの増加はいずれの症例でも認めなかった。

考察

XPA が神経障害を呈する機序はいまだ不明である。剖検による病理学的な報告は少数あるものの、20 歳前後の進行例に限られており、そこでは既に広範な神経細胞脱落として記載されているのみである。今回の研究は小児期における発症段階での変化を MRI により詳細に捉えることを目的としている。

腱反射低下や Babinski 徴候がほぼ全例に認められ、神経障害が小児期から始まっていることが示唆された。また脳萎縮も 6・9 歳の症例においてすでに認められ、この時期から中枢神経障害はすでに始まっていることが示された。

FA 値は拡散の異方性を示す数値であり、白質の障害の程度を定量化できる。文献によれば、健常者の FA 値はいずれの箇所でも生後発達とともに増加し、5 歳以降はほぼ一定の値をとり、20 歳以降で加齢とともに低下傾向を示すとされる。今回の研究では、6・9 歳の症例においても 1 歳の症例と同程度の値でしかないものがみられ、また 18・20 歳の症例ですでに低値をとるものがあった。6 歳以降の症例においてすでに白質線維の変性が始まっている可能性が示された。さらに、頭頂葉白質では低値をとりやすいことが示された。また、FA 値を用いることで、XPA の早期からの神経障害を定量できる可能性が示唆された。

MRS では、NAA という組織固有の物質を検出することで中枢神経の代謝活動を評価できる。XPA において、1 歳から 9 歳までの症例では異常な脳の代謝活動は捉えられなかったが、18・20 歳の症例では NAA の割合が低下しており、この時点では神経細胞の崩壊が進んでいることが示された。

本研究は、XPA における中枢神経病変について頭部 MRI を用いて定量的に評価することにより病態を解析したものであるが、従来報告の無かった、小児期からの年齢に伴う中枢神経病変の発現について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。