

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 放射線診断学教育研究分野 氏名 飯田 沙野
<p>(論文題目)</p> <p>Cerebral ventriculomegaly in myotonic dystrophy type 1: normal pressure hydrocephalus-like appearances on magnetic resonance imaging (筋緊張性ジストロフィー患者における脳室拡大：正常圧水頭症様の変化)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>・概要 筋緊張性ジストロフィー1型 (DM1) は筋力低下と萎縮を引き起こす遺伝子疾患で、19q13 染色体の非翻訳領域にある CTG リピートの過剰な伸長による。筋所見の他、神経病理学的、神経画像、神経生理学的にさまざまな異常が実証されている。頭部 MRI での評価は DM1 の評価に広く利用されており、側頭葉尖部の白質病変、血管周囲腔の拡大などが確認されている。所見のひとつに脳室拡大があるが、その形態については十分な検討がない。我々は、DM1 における脳室拡大の頻度と形態について頭部 MRI を用いて検討した。</p> <p>・方法 臨床症状、筋電図検査、遺伝子異常 (CTG リピート数の分析) により DM1 と診断された患者のうち、2018 年 4 月から 2020 年 5 月に頭部 MRI 検査を施行した 112 例を選択した。コントロール群として神経疾患または精神疾患の既往がなく、頭部 MRI で異常がみられなかった患者のうち、DM1 の集団と年齢・性別が一致する 50 例を選択した。評価項目は、脳室拡大 (z-Evans Index)、脳梁角 (CA)、半卵円中心の血管周囲腔の拡大 (CS-EPVS)、T2WI・FLAIR 画像での側頭葉尖部と脳室周囲の白質の高信号 (WML)、くも膜下腔が不均等に拡大した水頭症 (DESH)、脳萎縮である。画像所見の特性について、フィッシャーの正確確率検定とマン・ホイットニーの U 検定を用いて検討した。z-Evans Index に関連する画像因子を調べるため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。また、DM1 患者を ≤39 歳、40～49 歳、および ≥50 歳 (それぞれグループ A、B、および C) の年齢グループに分割し、グループ間の臨床特性と画像特性を Steel-Dwass 検定を使って比較した。</p> <p>・結果 DM1 患者の z-Evans Index は、コントロール群よりも有意に大きく ($P < 0.05$)、多変量ロジスティック回帰分析では CA ($p < 0.01$) および脳萎縮 ($p < 0.01$) と独立して相関した。また、50 歳以上の患者 34 例中 7 例 (20%) が DESH の脳形態であると評価された。z-Evans Index は、年齢グループ A ($p < 0.01$) または B ($p < 0.05$) よりも年齢グループ C の方が有意に高かった。DESH の存在は、年齢グループ A よりも年齢グループ C でより一般的に見られました ($p < 0.01$)。</p> <p>・考察 本研究にて z-Evans Index が NPH の定量的イメージングバイオマーカーである CA と相関し、年齢グループ C の 20.6% で DESH が認められた。これらは DM1 患者が後年に NPH 病変を発症する可能性があることを示唆する。 DM1 患者における NPH 様の変化のメカニズムは解明されていないが、以下の仮説が挙げられている。1 つは、DM1 の遺伝子異常により細胞膜の機能異常が起こり、くも膜</p>	

顆粒にも異常をきたす可能性がある。もう1つは、**glymphatic system**の異常が考えられる。**glymphatic system**は血管周囲腔に存在する代謝老廃物のクリアランス経路とされている。最近の研究では、**NPH**患者でガドブトロールの蓄積や、血管周囲のアクアポリン-4の発現減弱が証明され、クリアランス機能の低下の可能性が示唆されている。**glymphatic system**は血管周囲腔に存在し脳実質内に限定されるが、脳脊髄液は血管平滑筋の基底膜に沿って移動する。以前の神経病理学的研究では、**DM1**患者での中小動脈平滑筋の欠損と、**DM1**患者において**EPVS**が有意に頻度が高いことが証明されている。これらの結果から、**DM1**患者における**NPH**様の変化や**EPVS**は**glymphatic system**の機能低下を反映している可能性が考えられる。しかし、今回の検討では**z-Evans Index**と**EPVS**は有意な相関をもたなかった。理由は不明だが、脳室拡大による脳圧迫で**EPVS**が不明瞭化する可能性や、加齢や脳萎縮など、**glymphatic system**の機能低下以外にも**EPVS**の原因となる要因がある可能性が考えられる。

NPHの正確な機序は不明であるが、間質液の動態異常に関連する疾患を包括する概念として**CNS interstitial fluidopathy**が提案されている。睡眠障害、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病、緑内障、**NPH**など様々な疾患や障害が含まれ、病因によって血液脳関門の異常、神経炎、血管壁の異常などに分類される。そのため、動脈の平滑筋の喪失が確認されている**DM1**も、**CNS interstitial fluidopathy**に含まれる可能性がある。

・ 結語

DM1患者における脳室拡大は経時的に進行し、高齢患者では正常圧水頭症様の形態を呈する頻度が高いと思われた。また、認知機能障害は後期の**DM1**患者において高い割合でみられるため、より多くの患者を対象として**NPH**様の変化との相関分析を行うことにより、臨床的に有用な結果を得られる可能性がある。