

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小川 千香子

論 文 題 目

Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study

(原因不明のウエスト症候群における発症時の細胞毒性浮腫：経時的な拡散テンソル画像研究)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

長 岡 哲 二 

名古屋大学教授

委員

尾 崎 宗 元 

名古屋大学教授

委員

若 林 俊 彦 

名古屋大学教授

指導教授

高 橋 義 行 

論文審査の結果の要旨

今回、てんかん性脳症として発症する小児てんかんであるウエスト症候群 17 例の頭部 MRI 拡散テンソル画像を発症時治療前、月齢 12 か月、月齢 24 か月と経時的に撮像し、大脳白質異常について Tract-based spatial statistics による全脳解析と Tract-specific analysis を用いた関心領域に基づく解析を行った。原因不明のウエスト症候群の患者では、発症時には脳幹、小脳、大脳深部白質において fractional anisotropy (FA) 値の上昇と mean diffusivity (MD) 値の減少を認め、その後は広範な大脳白質において FA が減少することが分かった。更に、発症時の右前頭葉における FA 値および MD 値の変化と精神神経発達予後に相関が認められ、特に鈎状束との関連が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 大脳白質線維の FA 値上昇を認めたという報告は限られている。通常の MR 画像では異常を認めない青年期のびまん性頭部外傷において、急性期に FA 値の上昇を来し、その後慢性期には FA 値の減少を認めたという報告がある。この報告では急性期の細胞毒性浮腫が FA 変化に影響し白質障害をもたらすと想定されている。もう一つの FA 値上昇を示す報告は髄鞘化の亢進による機序を示唆するもので、スタージ・ウェーバー症候群と片側巨脳症において報告がある。
2. ウエスト症候群では発症時に血清および髄液中の IL-1 受容体アンタゴニスト、IL-2、TNF- α 、IL- α といった種々のサイトカインの活性化が報告されている。これらの炎症性変化により脳内におけるグルタミン酸毒性が惹起され、ミクログリアの活性化や、aquaporin-4 発現の豊富なアストロサイトの破綻を招き、細胞毒性浮腫が生じると想定される。MD 値の減少は細胞毒性浮腫により水の拡散が制限されていることを支持する所見である。また、ウエスト症候群では慢性期には脳梁を含む大脳白質の広汎な萎縮が認められる。これは発症時の細胞毒性浮腫を支持する変化であると考えられる。
3. ウエスト症候群は発症後に発達遅滞や自閉症を合併することが多い。本研究の対象は、皮質形成異常や脳室周囲白質軟化症などの構造異常を認める場合や、21 トリソミーや CDKL5 遺伝子変異などの先天的な原因による症候性ウエスト症候群は除外し、詳細な問診と津守稲毛式乳幼児精神発達診断を用いた発達検査により発症までの発達は正常であった症例を対象とした。また、ウエスト症候群を発症する月齢 6 か月頃は前頭葉など末梢の U ファイバーの髄鞘化は未完成である。鈎状束は言語性記憶や言語性注意力に関する重要な機能を持つ。本研究は、ウエスト症候群におけるてんかん性脳症が未熟な脳に微細な細胞障害を引き起こし、言語や認知機能の発達に影響するという新たな知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小川千香子
試験担当者	主査	長縄 礼	若林 俊孝	
	指導教授	高橋 義行		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大脳神経線維の異方性 (FA値) 上昇を来す小児疾患について 2. ウエスト症候群における細胞毒性浮腫を支持する根拠について 3. ウエスト症候群における精神神経発達への影響について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				