京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	大 塚 快 信
論文題目	Diffuse tract damage in the hemispheric deep white matter may correlate with global cognitive impairment and callosal atrophy in patients with extensive leukoaraiosis. （MRI 上広範な白質病変を有する患者群では、大脳半球深部白質の神経線維損傷の程度が全般的認知機能低下および脳梁萎縮と相関する。）		

（論文内容の要旨）

背景・目的：高齢者の脳MRIT2 強調像では屡々大脳白質高信号変化（白質病変）を認め、細動脈硬化による慢性虚血を示唆する。白質病変の広がりと認知機能低下の相関が指摘されるが、広範白質病変を有しつつ認知機能正常な患者も多く、白質病変の広がりだけでは認知機能低下を説明できない。この理由として、白質病変における白質線維損傷の程度が多様であり、その評価が困難であることが考えられる。

先行研究で、広範白質病変患者群における脳梁萎縮と認知機能低下の相関を認めた。深部白質は皮質及び皮質下間連絡を担う神経線維の集合体で、脳梁線維も此処を通過する。慢性虚血により深部白質線維は走行方向に依らず損傷される為、深部白質線維損傷の程度が脳梁線維損傷を経て脳梁萎縮の程度に間接的に反映され、かつ認知機能低下と相関するとの仮説が立つ。

拡散テンソル画像は、白質内の水分子拡散異方性を異方性比率(Fractional Anisotropy, FA)や平均拡散能(Mean Diffusibility, MD)等で評価する MRI 撮像法である。正常深部白質では線維走行方向に強い水分子拡散異方性を持ち、FA 高値と MD 低値を示すが、白質線維損傷下では拡散が等方化して FA 低下と MD 上昇を来す。これら数値は白質線維損傷程度の評価に広く用いられる。

本研究では仮説を検証すべく、広範白質病変患者群を対象に、深部白質線維損傷の程度を直接的に MRI 拡散テンソル画像で評価し、それと認知機能低下、脳梁萎縮相互の相関を検討した。

方法：対象：ルーチンMRIでラクナ梗塞及び広範白質病変を認めた 61 歳～85 歳の外来受診患者連続 24 名を対象とした。

データ取得：ミニメンタルステート検査(MMSE)、前頭葉機能検査、言語流暢性課題、ウェクスラー記憶検査により認知機能を評価した。3 テスラMRIにて、T2 強調像、T1 強調像、拡散テンソル画像を撮像した。

データ処理：MRIT2 強調像で白質病変に一致する関心領域を設定し病変体積を測定した。T1 強調像より脳梁体積と白質体積、灰白質体積を測定。T1・T2 強調像からラクナ梗塞数を評価した。拡散テンソル画像：FA及びMD画像からヒストグラムを作成し、上位 25 パーセンタイル値、中央値、平均値を深部白質のFA、MD値とした。脳梁にも関心領域を設定して脳梁FA、MD値を測定した。

統計解析：１．深部白質FA、MD値、脳梁FA、MD値、さらに脳梁体積の相互の相関を、順位相関法で検討した。２．深部白質FA、MD値、脳梁FA、MD値、脳梁体積の各々と認知機能の相関につき、順位相関法で、次に、年齢、性別、ラクナ梗塞数、白質病変体積、白質体積、灰白質体積を共変数とする多変量解析で評価した。３．拡散テンソル画像を、患者間の解剖学的個体差を統計学的に標準化し、臨床データと画像データの相関を部位毎に検定できるTract-based Spatial Statistics (TBSS) というソフトを用い、患者群で、FA低下及びMD上昇とMMSE低下が有意に相関する部位を検討した。

結果：１．深部白質FA低下とMD上昇、脳梁FA低下とMD上昇、及び脳梁体積減少は相互に、有意相関を認めた。２．此ら数値は認知機能低下と有意相関を認め、多変量解析では共変数の影響は認めなかった。３．TBSS解析では、脳梁及び深部白質の広範な部位で、FA低下及びMD上昇と、MMSE低下との有意相関を認めた。

考察・結論：本研究の結果は、広範白質病変患者において、深部白質線維損傷の程度が認知機能低下と相関し、かつ脳梁萎縮に反映されることを示唆する。

（論文審査の結果の要旨）

高齢者の脳 MRI で屡々認める大脳白質 T2 高信号変化（白質病変）は、脳血管性認知症の代表病型であるビンスワンガー病の特徴的所見である一方、広範白質病変を認めつつ認知機能正常な患者も多く、白質病変患者で認知機能低下を生じる病態は未解明である。本研究では、広範白質病変を有する患者において、拡散テンソル画像を用い、１．大脳半球深部白質の拡散異方性低下、２．脳梁の拡散異方性低下、３．脳梁萎縮、４．認知機能低下が相互に強い相関を持つことを示した。大脳半球深部白質は、皮質および皮質下相互連絡を担う神経線維の集合体であり、脳梁神経線維も此処を通過する。更に、拡散異方性低下は脱髄や軸索損傷による神経線維損傷を示唆する。依って、本結果は、同程度の広がりを持つ広範白質病変患者であっても神経線維損傷の程度は異なる可能性があり、さらに、深部白質の神経線維損傷が全般的な皮質および皮質下相互の神経連絡の喪失から認知機能低下を招き、一方で脳梁神経線維損傷を経て脳梁萎縮を招くことを示唆するものである。

以上の研究は、広範白質病変患者において認知機能低下を生じる病態の解明に貢献し、脳血管性認知症の画像診断・治療法の開発に寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成２３年１２月２０日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降