厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班　分担研究報告

多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症鑑別診断のためのMRI画像撮像法の開発

研究分担者　　佐々木　真理（岩手医科大学　教授）

研究要旨

運動失調症の早期鑑別診断に関する画像診断技術はまだ十分確立していない。そこで、最新の機能画像である拡散尖度画像(DKI)・定量的磁化率画像(QSM)と自動ROI解析法を用いて、本症の発症早期における基底核・脳幹・小脳の微細構造変化の検出および鑑別診断の可能性について検討した。DKIでは、早期PSPにおいて被殻・中脳被蓋・小脳の拡散尖度低下、上小脳脚などの拡散異方性低下、中小脳脚の拡散係数上昇を、早期MSAの一部において被殻・小脳の拡散尖度低下、橋横走線維・中小脳脚の拡散係数上昇を認めた。QSMでは、早期PSPにおいて被殻の、早期MSAの一部において被殻・赤核の鉄沈着増加を認めた。DKI・QSM 解析によって発症早期の運動失調症における病理学的変化を反映した軽微な変化を検出することができ、早期鑑別診断の可能性が示唆された。

A. 研究目的

現在、Parkinson病(Parkinson's disease, PD)、多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy, PSP)など運動失調症の早期鑑別診断に関する画像診断技術は十分確立していない。これまでに拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI)における神経線維の拡散異方性の変化、T2*強調画像や磁化率強調画像(susceptibility weighted image, SWI)における鉄沈着の変化が報告されているが、早期診断能は十分とは言い難い状況である。

近年、DTIよりも鋭敏に脳組織の微細変化を検出できる拡散尖度画像(diffusion kurtosis image, DKI)や、SWIよりも正確に鉄沈着を評価できる定量的磁化率画像(quantitative susceptibility mapping, QSM)が提唱され、PDや多発性硬化症等に応用されつつある。そこで、本研究では、DKI/DTI と QSM を用いて運動失調症の発症早期における基底核・脳幹・小脳の微細変化の検出を試み、早期鑑別診断の可能性について検討を行った。

B. 研究方法

2012年11月～2013年12月に運動失調症を疑われ本学附属病院を初診した未治療患者20名(PD 11例、MSA-P 4例、MSA-C 1例、PSP4例)を対象に、3 Tesla MRI装置を用いてDKI/DTI解析用元画像(SE-EPI, b = 1000/2500, MPG 20 axes), QSM解析用元画像(spoiled GRE, magnitude/phase [I/Q])を撮像した。

独自ソフトウェアを用い、DKIではmean

kurtosis (MK)画像を，DTI では fractional anisotropy (FA)画像と mean diffusivity (MD)画像を、QSM では mean susceptibility (MS)画像を算出した。

画像解析では FSL を用い、まず各患者の FA 画像の解剖学的標準化を行い、その変換行列を用いて他の画像の変形・位置合わせを行った。次に、複数の公開アトラスを用いて、MK，FA，MD，MS 画像の自動 ROI 解析(被殻[上部/後部/下部]、中脳被蓋、橋横走線維、上小脳脚、中小脳脚、小脳白質・灰白質、淡蒼球、黒質、赤核)を行った。各指標の群間差異の有無は、Steel-Dwass 法による多重比較で検討した。

（倫理面への配慮）

画像解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分な配慮を行った。

C. 研究結果

DKI では、主に灰白質において群間差異を認めた。被殻の MK は疾患群で低下し、特に後部で明らかであった。PSP や MSA-P では PD に比しやや低い傾向があった。中脳被蓋の MK は PSP において PD や MSA に比し低下していた。小脳灰白質の MK は PSP において PD に比し有意に低下し、MSA においても低下している例があった。

DTI では、主に白質において群間差異を認めた。上小脳脚の FA は PSP において PD や MSA に比し低下していた。小脳白質の FA は PSP や MSA の一部で PD に比し低下傾向があった。中小脳脚の MD は PSP において PD に比し有意に上昇していた。MSA の一部では、橋横走線維や中小脳脚の MD が上昇していた。

QSM では、深部灰白質の MS は疾患群で全体に上昇していた。被殻の MS は、PSP において PD に比し上昇傾向があった。MSA では１例のみで上昇していた。赤核の MS は MSA の一部において PD や PSP に比べ上昇していた。

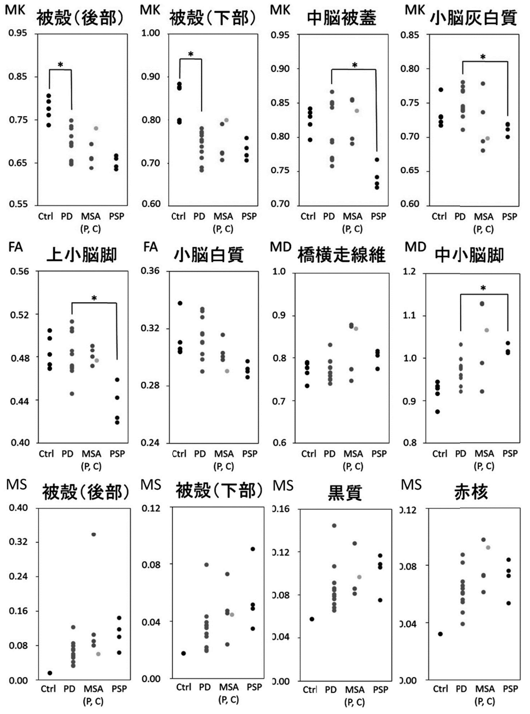


図 1 PD, MSA, PSP における基底核・脳幹・小脳構造の MK, FA, MD, MS 値の変化

(* $p < 0.05$, Steel-Dwass test)

D. 考察

今回、早期運動失調症において、DKI (MK)では灰白質、DTI (FA/MD)では白質、QSM (MS)では深部灰白質の病理学的変化を反映した軽微な所見を捉えることができた。MK は拡散非正規性、FA/MD は拡散異方性や拡散係数、MS は常磁性体含有量の定量指標であり、MK の低下は神経細胞脱落やグリオーシスを、FA の低下や MD の上昇は脱髄や軸索変性を、MS の上昇は

鉄沈着を反映していると考えられた。中でも、PSPでは他群に比し、中脳被蓋、上小脳脚、中小脳脚、小脳灰白質に有意な変化を認め、早期鑑別指標として有望と考えられた。また、MSAの一部では被殻、赤核、橋横走線維・中小脳脚に明瞭な変化を認め、鑑別指標としての可能性が示唆された。

本手法の撮像は多くの装置で平易に行うことができるが、画像処理・解析は特殊で煩雑である。今後、画像処理・解析技術を最適化するとともに、汎用アプリケーションとしての開発を進め、広く公開していく必要があると考えられる。また、今回の検討結果は preliminary であるため、今後症例の蓄積・経過観察を行うとともに、従来の MRI 所見との対比を行い、その意義を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

早期運動失調症において、DKI/DTIおよびQSMの自動領域解析によって、MKでは灰白質、FA・ MDでは白質、MSでは鉄沈着の軽微な変化を検出することができた。DKI/DTI・QSM解析は、運動失調症の早期変化の検出と鑑別に有望と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 伊藤賢司，佐々木真理，他：拡散尖度画像を用いたパーキンソン症候群の早期鑑別診断．第 43 回日本神経放射線学会,2014年3月21-23日,鳥取（発表予定）

2) 佐々木真理：MRI によるパーキンソニズムの鑑別診断．第7回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス，2013年10月11日，東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

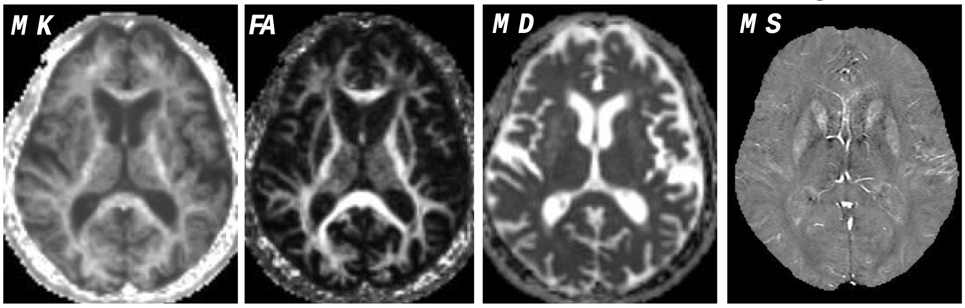
3. その他

特に無し

運動失調症の早期鑑別診断のためのMRI解析法の開発

研究分担者：　岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断･病態研究部門　佐々木真理

DKI　　**DTI**　　**QSM**



拡散非正規性
(細胞脱落、グリオーシス)

拡散異方性
(脱髄、軸索変性)

拡散係数

磁化率
(鉄沈着)

FSLによる自動解析

✓ 解剖学的標準化
✓ ROIテンプレート

	被殻	中脳被蓋	赤核	上小脳脚	橋横走線維	中小脳脚	小脳白質	小脳皮質
MSA-P	MK↓ MS↑		MS↑					
MSA-C					MD↑	MD↑	FA↓	MK↓
PSP	MK↓ MS↑	MK↓		FA↓		MD↑	FA↓	MK↓

解　説

1. **新しいMRI検査法である拡散尖度画像(DKI)･定量的磁化率画像(QSM)を用いて、早期運動失調症における軽微な異常を検出して鑑別診断を行う自動解析法を開発しました。**

2. **多系統萎縮症(PSP)、進行性核上性麻痺(MSA)において、病理学的変化を反映した神経細胞、神経線維、鉄含有量のわずかな変化をとらえることができ、パーキンソン病との識別が可能です。**

3. **本手法は、運動失調症の早期鑑別診断指標として有望と考えられます。**