

難病指定医の経験の差による画像所見読影の差異について

研究分担者 勝野 雅央 名古屋大学神経内科教授

研究要旨

我が国の難病対策の一つである医療費助成制度において難病指定医の役割は大きい。しかしながら臨床研修歴の差が臨床調査個人票の画像所見に及ぼす影響について調査した報告はない。一方、日常臨床において多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の診断においては、頭部 MRI における橋の異常信号（十字サイン）や中脳被蓋の萎縮の読影が診断にとっても重要であるが、その評価者において臨床経験がどのように影響を与えるのか検討した報告はない。そこで今回我々は難病指定医をもち臨床研修歴が10年以上と10年未満の指定医で多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の画像所見についての臨床研修歴の違いが読影に及ぼす影響について検討を行った。その結果は多系統萎縮症の読影について、10年以上の指定医は10年未満の指定医と比べ有意に線条体・上小脳脚・中小脳脚の萎縮と異常信号を捉えることができたが正診率には差がなかった。また進行性核上性麻痺の読影は10年以上の指定医が10年未満の指定医と比べ有意に中脳被蓋の萎縮を捉えることができ、正診率も10年以上の指定医の方が有意に高かった。更に多系統萎縮症症例で指定医全員が多系統萎縮症だと診断することができなかった症例について検討を行ったところ、橋の異常信号（十字サイン）を捉えることができないと多系統萎縮症の診断が難しいこと、中脳被蓋の萎縮を捉えると進行性核上性麻痺と誤診してしまうこと、線条体の異常を捉えても必ずしも多系統萎縮症の診断には結びつかないとの結果であった。本研究から臨床調査個人票の作成ができる指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。今後は読影にとり臨床経験がとても重要であるため、できるだけ効果的かつ画一的な学習方法の開発や人工知能の利用などが必要である。また一方で経験のある指定医でも診断ができない症例があり、病理学的所見を裏付ける橋の異常信号、中脳被蓋の萎縮、被殻の異常信号を簡便に、そして客観的に評価できる画像手法の開発が正診率の向上に役立つと思われる。

A. 研究目的

我が国の難病対策の一つである医療費助成制度は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年法律第50号）に基づき指定される指定難病について、治療方法の確立等に資するため、難病患者データの収集を効率的に行い治療研究を推進することに加え、効果的な治療方法が確立されるまでの間、長期の療養による医療費の経済的な負担が大きい患者を支援する制度と定義されている。その制度を申請するためには臨床調査個人票の提出が必要である。一方で臨床調査個人票の作成は平成27年1月1日以降、都道府県知事の定める医師（「指定医」）がしなければならない。その指定医の中の「難病指定医」は診断又は

治療に5年以上従事した経験を有することに加え、学会が認定する専門医の資格を有することが必須となっている。他方、日本神経学会では専門医の条件として初期研修を含む臨床研修歴が6年以上あることが条件となっており、日本神経学会の専門医をもつ難病指定医は臨床研修歴が6年以上となる。このように医療費助成において難病指定医の役割は大きい。しかしながら臨床研修歴の差が臨床調査個人票の画像所見に及ぼす影響について調査した報告はない。

一方、日常臨床において多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の診断はしばしば判断に迷う場合がある。このような場合、頭部 MRI における橋の異常信号（十字サイン）や中脳被蓋の萎縮の読影が

診断においてとても重要である。しかしその評価者は経験豊富な神経内科医もしくは放射線科医が行うものの経験がどのように影響を与えるのか検討した報告はない。

そこで今回我々は難病指定医をもち臨床研修歴が10年以上の指定医と10年未満の指定医で多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の画像所見についての臨床研修歴の違いが読影に及ぼす影響について検討を行った。

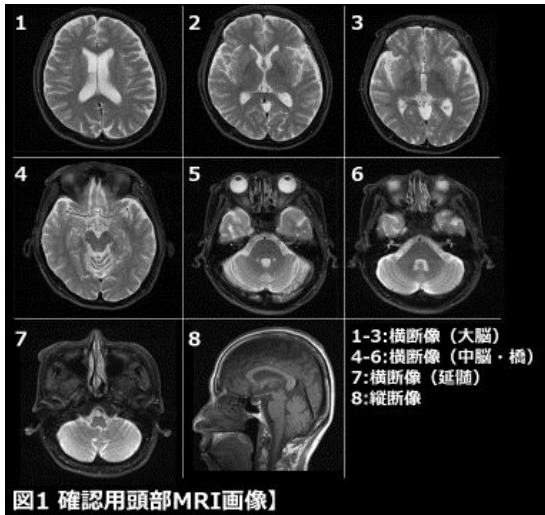


図1 確認用頭部MRI画像】

B. 研究方法

読影対象は平成23年4月から平成24年9月までに当院神経内科で臨床診断を行い、その後の経過で臨床診断が十分に確認しえた多系統萎縮症20例と進行性核上性麻痺16例の画像を使用した。頭部画像は同一の3.0T MRIで撮影し、同一のスライス面のT1の縦断像とT2の横断像を確認用の画像とした(図1)。評価者は臨床研修歴が10年以上の指定医2名(A・B)と10年未満の指定医2名(C・D)で同一日の同一条件で評価した。なお評価者全員は臨床情報については盲検化で読影した。

次に画像所見の項目は、主として多系統萎縮症の臨床調査個人票に中にある画像所見をもとに決定し、大脳萎縮/白質病変、第三脳室拡大、中脳被蓋の萎縮、橋の萎縮、小脳の萎縮、橋の異常信号(十字サイン)、線条体の異常信号と萎縮、上小脳脚の異常信号と萎縮、中小脳脚の異常信号と萎縮を評価項目とした。また画像所見のみによる診断

の正診率についても解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施する。

C. 研究結果

多系統萎縮症の読影について、10年以上の指定医は10年未満の指定医と比べ有意に線条体・上小脳脚・中小脳脚の萎縮と異常信号を捉えることが出来た。しかし正診率には差がなかった。次に進行性核上性麻痺の読影は10年以上の指定医が10年未満の指定医と比べ有意に中脳被蓋の萎縮を捉えることが出来、正診率も10年以上の指定医の方が有意に高かった(図2)。

疾患群	MSA		PSP	
	AとB vs CとD	P値	AとB vs CとD	P値
大脳萎縮・白質病変	21/40 vs 29/40	0.065	28/32 vs 32/32	0.057
第三脳室拡大	20/40 vs 18/40	0.654	25/32 vs 23/32	0.564
中脳被蓋の萎縮	11/40 vs 5/40	0.094	24/32 vs 7/32	0.000
橋の萎縮	24/40 vs 23/40	0.820	5/32 vs 11/32	0.083
小脳の萎縮	27/40 vs 18/40	0.043	14/32 vs 10/32	0.302
橋の異常信号	26/40 vs 16/40	0.025	1/32 vs 2/32	0.500
線条体の異常信号	23/40 vs 11/40	0.007	10/32 vs 3/32	0.030
線条体の萎縮	24/40 vs 5/40	0.000	8/32 vs 3/32	0.098
上小脳脚の萎縮	18/40 vs 7/40	0.008	5/32 vs 3/32	0.450
上小脳脚の異常信号	18/40 vs 0/40	0.000	4/32 vs 0/32	0.057
中小脳脚の萎縮	24/40 vs 6/40	0.000	4/32 vs 3/32	0.500
中小脳脚の異常信号	23/40 vs 0/40	0.000	6/32 vs 0/32	0.012
正診率	32/40 vs 23/40	0.030	19/32 vs 4/32	0.000

図2 10年以上と10年未満の指定医による読影差

更に多系統萎縮症症例で指定医全員が多系統萎縮症だと診断することが出来なかった2症例(症例と症例)について検討を行った。その結果、橋の異常信号(十字サイン)を捉えることが出来ないと多系統萎縮症の診断が難しいこと、中脳被蓋の萎縮を捉えると進行性核上性麻痺と誤診してしまうこと、線条体の異常を捉えても必ずしも多系統萎縮症の診断には結びつかないとの結果であった(図3・図4)。

経験年数	10年以上		10年未満	
	A	B	C	D
画像所見				
大脳萎縮・白質病変	-	-	+	+
第三脳室拡大	+	+	-	-
中脳被蓋の萎縮	+	+	-	-
橋の萎縮	-	-	-	+
小脳の萎縮	-	-	-	-
橋の異常信号	-	-	-	-
線条体の異常信号	-	-	-	-
線条体の萎縮	-	-	-	-
上小脳脚の萎縮	-	-	-	-
上小脳脚の異常信号	-	-	-	-
中小脳脚の萎縮	-	-	-	-
中小脳脚の異常信号	-	-	-	-
診断	PSP	PSP	その他	その他

図3 症例①の読影結果

経験年数	10年以上		10年未満	
	A	B	C	D
画像所見				
大脳萎縮・白質病変	+	+	+	+
第三脳室拡大	+	+	+	+
中脳被蓋の萎縮	-	+	-	-
橋の萎縮	-	-	-	-
小脳の萎縮	-	-	-	-
橋の異常信号	-	-	-	-
線条体の異常信号	-	+	-	+
線条体の萎縮	-	+	-	-
上小脳脚の萎縮	-	-	-	-
上小脳脚の異常信号	-	-	-	-
中小脳脚の萎縮	-	-	-	-
中小脳脚の異常信号	-	-	-	-
診断	その他	PSP	その他	その他

図4 症例②の読影結果

D. 考察

本研究から臨床調査個人票の作成が出来る指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。現在日本神経学会では専門医の条件として初期研修を含む臨床研修歴が6年以上あることが条件であり、更に日本神経学会指導医基準は専門科の診療経験10年以上が必要であるため、読影能力において経験年数が重要であると考えられた。

しかしながら多系統萎縮症20症例の中で指定医全員が多系統萎縮症だと診断することが出来ない症例も存在する。その症例における読影の特徴として1.橋の異常信号(十字サイン)を読影しないと多系統萎縮症と診断しないこと、2.中脳被蓋の萎縮を読影すると進行性核上性麻痺と誤診すること、3.線条体の異常を指摘しても必ずしも診断に結びつかないことが挙げられる。1や2の理由として既報告にあるように橋の異常信号(十字サイン)や中脳被蓋の萎縮については疾患における特異度が高い

ものの感度が低い点がある。そのため橋の異常信号(十字サイン)や中脳被蓋の萎縮の有無を正確に捉えることが診断にとり、とても重要である。最近では一般のT2強調画像より橋の異常信号(十字サイン)をより鋭敏に捉えることが出来る手法や中脳被蓋の萎縮をより客観的に評価することにより進行性核上性麻痺を診断することが出来るようになってきている。簡便で客観的な頭部MRI開発が正診率の向上に役立つ可能性が示唆される。

また3の理由としては読影所見の感度、特異度ともに高くないことが挙げられる。しかしながら病理学的には被蓋の萎縮は特異的であり、今後病理学的所見を反映した¹⁸F-シヌクレインのPET画像など他の画像手法と組み合わせることが必要である。

E. 結論

本研究から臨床調査個人票の作成が出来る指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。そのため国内の学会における臨床経験年数は妥当と思われる。今後は読影にとり臨床経験がとても重要であるため、出来るだけ効果的かつ画一的な学習方法の開発や人工知能の利用などが必要である。

また一方で経験のある指定医でも診断が出来ない症例があり、病理学的所見を裏付ける橋の異常信号、中脳被蓋の萎縮、被蓋の異常信号を簡便に、そして客観的に評価出来る画像手法の開発が正診率の向上に役立つと思われる。

【参考文献】

- 1) Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, Kallis C, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2012; 27(14): 1754-62.
- 2) Deguchi K, Ikeda K, Kume K, Takata T, Kokudo Y, Kamada M, Touge T, et al. Significance of the hot-cross bun sign on T2*-weighted MRI for the diagnosis of

multiple system atrophy. J Neurol. 2015; 262(6): 1433-9.

- 3) Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, Furui S, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. Neurology. 2005; 64(12): 2050-5.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Tsuboi T, Ito M, Atsuta N, Niwa H, Taoka T, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. J Neurol. 2018; 265(9): 2079-2087.
- 2) Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ohdake R, Tanaka Y, Tsuboi T, Nakamura T, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. J Neurol. 2018; 265(3): 688-700.
- 3) Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the

identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. Neuroimage. 2018; 169: 134-144.

- 4) Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Hara K, Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Hattori T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Maesawa S, Katsuno M, Sobue G. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. PLoS One. 2018; 13(1): e0190072.

2. 学会発表

Hara K, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Ohdake R, Masuda M, Yokoi T et al. Cerebellar atrophy influences on functional connectivities related to cognitive performances in patients with multiple system atrophy. 第 59 回日本神経学会学術大会/札幌/2018.5

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし