

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19812

研究課題名(和文) 拡散尖度・磁化率MRIによる多発性硬化症脳病変の早期診断・予後予測法の確立

研究課題名(英文) Evaluation of lesions in multiple sclerosis using diffusion kurtosis imaging and quantitative susceptibility mapping.

研究代表者

鈴木 真紗子 (SUZUKI, masako)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：10616402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3T MRIによる独自に開発したMRI拡散尖度画像・定量的磁化率画像解析法を用い、多発性硬化症のnormal appearing white/gray matterを含む微細脳病変の客観的評価法を確立し、早期診断能および認知機能障害などの予後予測能の向上を図ろうと試みた。多発性硬化症患者25名(うち1名は妊娠したため脱落)に対し、頭部MRIおよび高次脳機能検査をbase line、6か月後、12か月後、18か月後、24か月後に継続的に施行した。罹患期間、重症度、病巣の位置、脳萎縮の程度などを比較検討し、予後予測因子の検討を継続する予定である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we attempted to improve early diagnosis and prognosis prediction, such as cognitive impairment, of multiple sclerosis by establishing objective evaluation methods of minimal brain lesions including normal-appearing white/gray matter. We used magnetic resonance imaging (MRI) diffusion kurtosis imaging and quantitative susceptibility mapping by 3T MRI, which were developed by us. We performed head MRI and higher brain function tests on 25 patients with multiple sclerosis (one of them withdrew due to pregnancy) successively at baseline and after 6, 12, 18, and 24 months. We plan to continue the evaluation of prognostic factors by comparatively analyzing factors such as disease duration, severity, location of lesions, and degree of brain atrophy.

研究分野：神経内科

キーワード：Multiple Sclerosis MRI diffusion-tensor image SWI DKI QSM BRB-N

## 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、働き盛りの若年者に多く発症する。近年、MS 患者の約半数に認知機能障害がみられる事が問題となっている。MS における認知機能障害は、脳萎縮のみならず normal appearing white/gray matter (NAWM/NAGM) などの微細脳病変と関連して生じ、ADL を著しく低下させて社会的損失につながることから、いかに認知機能障害の発生を予測して発症早期からいかに予防するかが治療上の課題となっている。

MS の診断には中枢神経内に病巣が時間的・空間的に多発していること (dissemination in space/time, DIS/DIT) が不可欠である。しかし、ごく早期で单相性または無症候性の場合には MS の診断基準を満たさず、clinically isolated syndrome (CIS) や radiologically isolated syndrome (RIS) と呼ばれる。MS 患者の予後向上には、CIS、RIS のような早期段階からの治療介入が不可欠とされているが、MRI による CIS、RIS 病変の検出能は低く、MS への進展や認知機能障害発生の予測精度も不十分であり、早期疾患修飾療法の妨げとなっている。

近年、3 Tesla (3T) MRI による拡散テンソル画像 (diffusion-tensor image, DTI) や磁化率強調画像 (susceptibility-weighted image, SWI) を用いて、MS の微細脳病変の検出が試みられているが、網羅性・定量性・再現性などの点で課題が多く、軽微な病変の検出能や認知機能障害の予測能は未だ不十分である。最近我々は、次世代の MRI 解析法として注目されている、拡散尖度イメージング (diffusion kurtosis imaging, DKI) と定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) の高精度解析ソフトの開発に成功した (図 1)。DKI は拡散分布の非正規性を尖度にて評価する手法で、従来の平均拡散 (mean diffusivity, MD) や拡散異方性比率 (fractional anisotropy, FA)

などの DTI 指標に比し、脳組織の複雑な拡散特性や軽微な病変による変化を検出可能であるとともに、q-space imaging 等の他の解析法と比し短時間で撮像可能であり、臨床応用に適した手法である。一方、QSM は dipole inversion 技術等にて磁化率定量値を復元する手法で、従来の SWI で不完全であった位相補正の精度を飛躍的に向上させ、脳組織内鉄濃度の定量評価が可能である。

そこで我々は、これらの次世代技術に独自に確立した最新の自動解析法を組み合わせることで、従来困難であった MS の軽微な脳病変 (神経細胞変性、脱落、軸索変性、乏突起膠細胞破壊による鉄沈着) の簡便かつ正確な評価法を確立し、早期診断および認知機能障害の予後予測を向上させることが可能となると考えた。

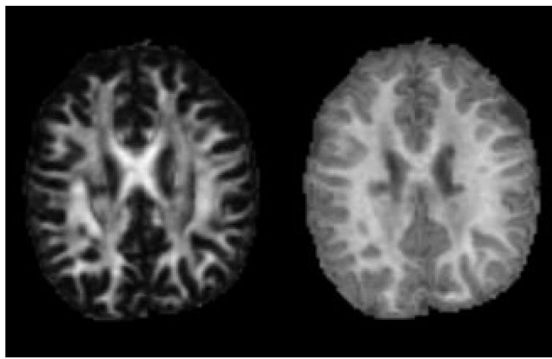
## 2. 研究の目的

独自に開発した MRI 拡散尖度画像・定量的磁化率画像解析法を用い、多発性硬化症の前駆状態における normal appearing white/gray matter を含む微細脳病変の客観的評価法を確立し、早期診断および認知機能障害などの予後予測能の向上を図るとともに、疾患修飾薬の薬効評価のサロゲート指標としての意義を明らかにする。

## 3. 研究の方法

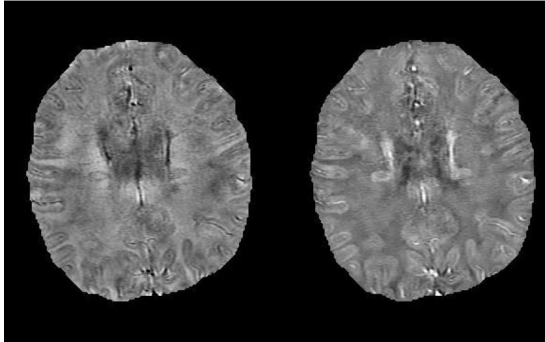
DKI/QSM 自動解析による MS の軽微な脳病変の検出法の確立

1. CIS/RIS 患者、再発緩解型 MS 患者、2 次進行型 MS 患者、健常ボランティアを対象にインフォームドコンセントを取得した後、3TMRI を用い、DKI (SE-EPI, MPG 20, b 0/1000/2500)、QSM (3D-SPGR T2\*WI, Mag/IQ)、3D-T1WI (P/CE)、3D-FLAIR を撮像した。頭部 MRI の撮像をベースラインから 6 か月毎に最長 24 か月まで行う。



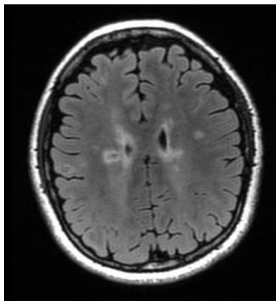
DTI (FA)

DKI (MK)



SWI

QSM



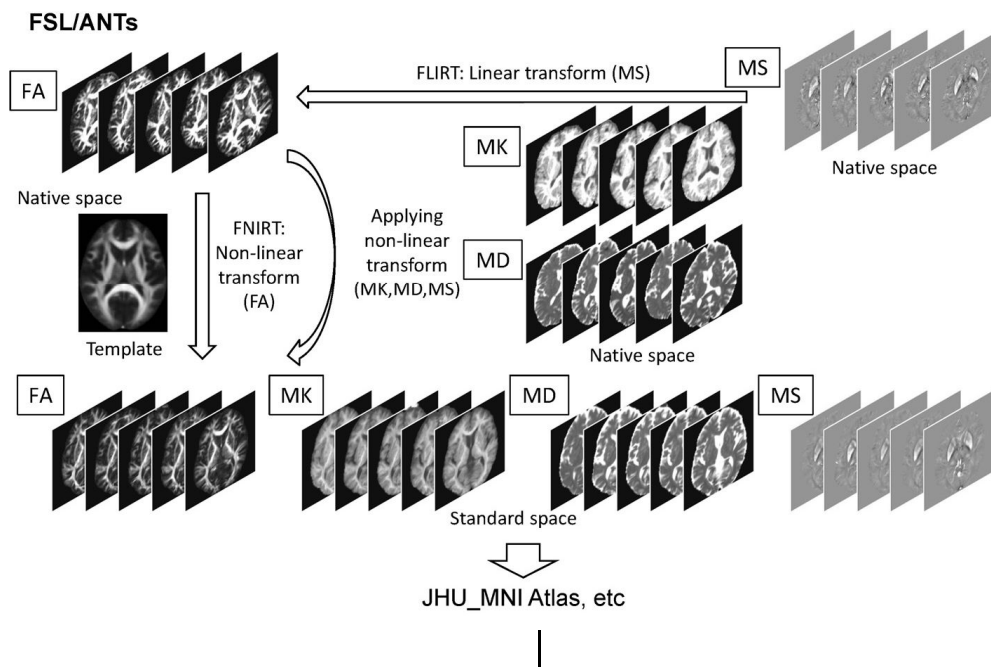
FLAIR

2. 得られた DICOM データを独自開発の解析ソフトウェアを用い、DKI/QSM の定量画像を算出する。得られた画像を FSL と公開アトラスを用いて自動解析し、軽微な脳病変の網羅的自動検出を行う。

DKI/QSM 脳病変と高次脳機能検査の比較による認知機能障害の関連因子の検討

1. の患者に MS 用高次脳機能検査 (Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis : BRB-N、アパシースコア、ファティーグスケール) と既存の高次脳機能検査 (長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、Mini Mental State Examination (MMSE)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)) を実施した。高次脳機能検査をベースラインから 6 か月毎に最長 24 か月まで行う。
2. 画像上の脳病変の部位・数・体積および NAWM/NAGM の定量値と高次脳機能検査の結果とを比較検討し、認知機能障害と関連する画像所見を見出す。

### MSのDKI/QSM自動解析法



#### 4. 研究成果

現在までに多発性硬化症 (Multiple Sclerosis:MS)患者 24例[女性 18名、男性 6名、年齢 22.2-55.8歳(中央値 34.7歳)、罹患期間 0.6-18年(中央値 7.38年)、再発緩解型 MS患者 20名、2次進行型 MS患者 4名]をエントリーし、MRI撮像および高次脳機能検査を行っている。うち4名がエントリー開始から24か月後までのMRI撮像および高次脳機能検査が終了しておらず、現在も検査を続行中である。エントリーした患者のうち、途中で妊娠した女性1名に関しては、安全性を考慮しMRI撮像を行わないこととしたため本研究から除外した。エントリー時の治療内容は、インターフェロン 1a 7名、インターフェロン 1b 1名、フィンゴリモド 14名、ナタリツマブ 1名、トシリツマブ 1名であった。一方、健常ボランティアに対しては未だ検査を行っていない状況であり、今後10名を目標に健常ボランティアを募り検査を施行する予定である。健常ボランティアの撮像が終了し次第、頭部MRI画像の解析を進める予定であり、検査が終了していない4名も含めて、今後データ収集を継続して行う。

高次脳機能検査の結果については、エントリー当初から脳萎縮を認める症例で長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Mini Mental State Examination(MMSE)の得点が20-26点と低く、Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R)で注意集中力のみならず言語性・視覚性記憶がIQ 80以下となる傾向があった。脳萎縮を認めない症例では、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Mini Mental State Examination(MMSE)の得点が27-30点と高かったが、一部の症例でWechsler Memory Scale-Revised(WMS-R)の注意集中力のみが低下していた。さらに、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Mini Mental State Examination(MMSE)、Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R)、Wisconsin Card Sorting Test(WCST)で異常を検出されず、罹患期間が短い症例の場合も、MS用高次脳機能検査(Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis:BRB-N)におけ

る符号数字、連続加算で得点が低くなる傾向にあった。したがって、MSの高次脳機能障害は既存の高次脳機能検査(HDS-R、MMSE、WMS-R、WCST)で検出されないことがあっても、MS用高次脳機能検査(BRB-N)で注意集中力低下が検出されることが示唆された。

今後画像の解析を進め、高次脳機能検査の結果とすり合わせることによって、早期診断能および認知機能障害などの予後を予測する因子について、引き続き検討を行っていく必要があると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

・鈴木真紗子、水野昌宣、寺山靖夫 抗MOG抗体関連脳脊髄炎、日本アフェレシス学会雑誌 36(1): 18-23、2017

[学会発表](計2件)

水野昌宣、鈴木真紗子、寺山靖夫 多発性硬化症における片頭痛の特徴(自験例による検討) 第27回神経免疫学会学術集会 2015(岐阜)

水野昌宣、鈴木真紗子、寺山靖夫 当院におけるグラチラマー酢酸塩(GA)の使用経験 第28回神経免疫学会学術集会 2016(長崎)

[図書](計0件)

[産業財産権](計0件)

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 真紗子 (SUZUKI, masako)

岩手医科大学・医学部、神経内科・老年科分  
野・助教

研究者番号：10616402

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし