

令和元年6月19日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10292

研究課題名(和文) 7TeslaMRIによる神経Behcet病早期脳微小血管病変の検出

研究課題名(英文) Detection of cerebral microvascular lesions using 7T MRI in patients with Neuro-Behcet disease

研究代表者

佐々木 信人 (SASAKI, NOBUHITO)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：50382601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ベーチェット病(BD)症例(total 12例)7T MRI画像を撮像した。神経BD4例(急性型1例、中枢進行病変先行型が1例、慢性期2例)BD(神経症状なし)症例8例であった。神経BD病患者では小脳病変を慢性型全例で認められた。神経BD症例では単純T1W1で脳幹部に皮質下・線状陰影(75%)を認めた。また同部位に造影T1W1で点状陰影を認めた(50%)。髄質動静脈の分布に一致している。BD症例では認められない所見であったことから神経BDの特異的な所見である可能性があるが症例数が少なく今後も症例数蓄積が必要と思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少疾患である神経BDについて7TeslaMRIで撮像した。微小血管病変を検出できた。同病変は髄質動静脈の分布に一致しておりBD症例では認められない所見であったことから神経BDの特異的な所見である可能性がある。新しい知見を示された。但し症例数が少なく今後の研究課題である。慢性神経BDのこれまで報告と同様に髄液中サイトカイン高値を認めまた小脳萎縮を認めた。慢性型初期病変については今後の検討課題として残された。

研究成果の概要(英文)：We prospectively examined 12 patients with Behcet disease (BD), including four with Neuro-Behcet disease (NBD), using a 7 T MRI scanner. High-resolution twodimensional T2-weighted images and high-resolution threedimensional T1-weighted images (T1WIs) before and after the administration of contrast agents were obtained. On the high-resolution T1WIs obtained at 7T, minute punctate/linear hyperintense lesions in subcortical and/or cortical areas were found in three (75%) NBD patients and one (12.5%) BD patient. Further, the minute punctate enhanced lesions in these areas were found on contrast enhanced T1WIs in 2(50%) NBD patients. These findings suggesting microvascular thrombi or inflammation were significantly more frequent in NBD than in BD patients. High-resolution T1WIs obtained at 7 T can detect minute lesions, indicating intracerebral microvascular lesions in patients. Further studies are needed in order to increase the number of case series.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：神経ベーチェット病 微小血管病変

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Behcet 病(BD)は20歳から40歳までに好発する疾患である。口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主症状とし、再発性の急性炎症性発作を繰り返す疾患である。傷害血管サイズに関係なくすべての血管が障害される可能性があり血管炎の分類の中では Variable Vessel Vasculitis として分類される全血管炎である。BD は全血管炎であることから血管炎症状が全身臓器に認められる可能性がある。特に生命予後に関わる臓器障害を特殊型としている。特殊型の1つである神経 Behcet 病(Neuro-Behcet disease(NBD))はBDの5-30%に発症し意識障害、または不可逆的な若年性認知症を発症する重篤な病型である。NBD 原因は病理学的には血管炎および血管周囲炎と言われている。血管性病変(深部静脈血栓症と動脈血栓症)と脳実質病変が混在しているが、NBD に特徴的な脳幹部病変では中小血管周囲炎により脱髄を来す脳血管炎であり主体は脳小血管炎である。NBD の国際的な診断基準に MRI は除外されている。除外された理由は1.5Teslaまでの検討であるがNBD と診断されている患者40%がMRIで異常を認めていない。その原因として初期の脳小血管病変を従来のMRIでは検出していない可能性が高いと思われる。

2. 研究の目的

7TeslaMRI は空間分解能が優れこれまでの機種で困難であった微小血管異常も検出可能である。本大学では独自の3次元血管壁イメージング法を超高磁場MRI診断病態研究部門佐々木真理教授(基盤研究C 高解像度3次元血管壁MRIによる頭蓋内動脈硬化性解離性病変の無侵襲診断法の確立 研究課題番号:23591789)が開発している。それを発展させた7TeslaMRI固有のイメージング手法で微小血管の微細炎症性病変を検出ことが可能である。これまで我々はこの手法を臨床応用し中枢神経ループス患者において7TeslaMRIを用いて非侵襲的に微小血管傷害像を世界で初めて報告している(Murata O, Sasaki N(9人中2番), et al. Detection of cerebral microvascular lesions using 7 T MRI in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Neuroreport. 7;26(1):27-32, 2015)。本学独自で開発した7TeslaMRI固有のイメージング手法をNBD患者に臨床応用することでNBDの早期脳血管傷害を高感度かつ無侵襲に検出しMRIによるNBD早期診断法を確立する。

3. 研究の方法

BD診断基準(厚生労働省 Behcet 病診断基準2010年小改訂)を満たす患者(N=20)

対象症例に対して7TeslaMRI画像撮像 髄液中IL-6の測定、細胞数測定 血清学的評価および活動性評価を行い以下の項目に関して研究を実施する。7Tesla固有のイメージング法による微小血管傷害検出法の確立 他のNBD診断方法と7TeslaMRIとの感度および特異度について検討する。神経精神症状と頭部MRI所見の関連性について検討する。

NBD診断は急性および慢性型ともに平成25年度神経ペーチェット病の診療ガイドライン(ペーチェット病に関する調査研究班)の診断基準と日本リウマチ学会専門医、神経内科専門医診察によって総合的に判断する。【MRI検査】装置:7 Tesla scanner (Discovery MR950, GE Healthcare), 高解像度T2WI (2D spin-echo法)高解像度T1WI (3D spoiled gradient-echo法)【画像読影】臨床情報を全く知らない神経放射線科医によるブラインド読影を2ヶ月の期間をあけて2回行った。1回目と2回目の相違については3回目の判定を行った。

4. 研究成果 20例中4例の患者NBD(n=4) 平均年齢 55.2±4.3 (male: female 2:2 N=4) HLA B51+ 4/4(100%) HLA A26 1/4(25%)重複ありがNBDの診断となった。BD(without Neruo) (n=8)

平均年齢 36±6.1 (male: female 2:6 N=8) HLA B51+ 5/8 HLA A26 3/8 重複なし
 神経症状は眼球運動障害(n=2)精神障害(n=2)認知機能低下(n=1)であった。
 喫煙歴はNBD患者のみ認められた。単純T1WIでは、皮質下白質・皮質の点状・線状高信号病変(subcortical/cortical micro-hyperintensity: SCMH)をNBD群(75%)において高頻度に認めた。造影T1WIでは、同部位の点状造影病変(subcortical/cortical micro-enhancement: SCME)をNBD群のみ(50%)に認めた。T2WIでは、SCMH/SCMEの部位に異常所見を認めなかった。そのほか、陈旧性梗塞をNBD群100%, BD群20%に、無症候性大脳白質病変をそれぞれ60%, 40%に認めた2群間で有意差を認めなかった。小脳萎縮を慢性型2/2(100%)で認め従来の報告と同様であった。慢性型に移行する初期病変については3年間では検出は検出出来なかった。

NBD群とBD群との差異

		NBD(n = 4)	BD(n = 8)	p-value*
Demographics				
man	(%)	2 (50)	2(25)	0.788
Age	(median)	40-69(55)	22-51(36.2)	0.06
smoker	(%)	2(50)	2(25)	0.788
HLA				
B51	(%)	4(100)	5(62.5)	0.712
A26	(%)	1(25)	3(37.5)	0.612
Spinal fluid IL-6	(median)	62-214(121)	1.9-3.1(2.7)	0.001
7 Tesla MRI				
SCMH	(%)	3 (75)	1 (12.5)	0.05
SCME	(%)	2 (50)	0 (0)	0.001
Infarct	(%)	1 (25)	2(25)	1.000
DWMH	(%)	4(100)	6(75)	0.766

DWMH, deep white matter hyperintensity, SCME, subcortical/cortical micro-enhancement; SCMH, subcortical/cortical micro-hyperintensity; *Fisher's exact test or Mann-Whitney's test

7 Tesla MRIによる高解像度T1WIにおいて、NBD患者でSCMH/SCMEを高頻度に認めた。本所見の分布は髄質動静脈に一致しており、病理学的に認められる脳微細血管の血栓や炎症を反映した所見と考えられた。ベーチェット病症例では認められない所見であったことから神経ベーチェット病の特異的な所見である可能性があるが症例数が少なく今後も症例数蓄積が必要と思われる。本研究のNBD患者では3Tesla MRIでも同様な所見を認めた、7Teslaの優位性を確立するには、撮影方向のさらなる検討が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計14件)

- 1) Chiba S, Nakamura Y, Mizuno T, Abe K, Horii Y, Nagashima H, Sasaki N, et al Impact of the genetic variants of GLCCI1 on clinical features of asthmatic patients. Clin Respir J. 2018 ;12(3):1166-1173. doi: 10.1111/crj.12647(査読あり)
- 2) Oikawa Y, Sasaki N, Niisato M, Nakamura Y, Yamauchi K. A phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor strongly suppressed pulmonary vascular remodeling of allergic vasculitis in a murine model. Exp Lung Res. 2016;42(3):111-20. doi: 10.3109/01902148.2016.1157226(査読あり)
- 3) Minegishi N, Nishijima I, Nobukuni T, Kudo H, Ishida N, Terakawa T, Kumada K, Yamashita R, Katsuoka F, Ogishima S, Suzuki K, Sasaki M, Satoh M, Tohoku Medical Megabank Project Study Group, Yamamoto M Biobank Establishment and Sample Management in the Tohoku Medical Megabank Project. Tohoku J Exp Med. 2019; 248:45-55. doi:

- 10.1620/tjem.248.45.(査読あり)
- 4) Osaki T, Satoh M, Tanaka F, Tanno K, Takahashi Y, Nasu T, Sakata K, Morino Y, Sobue K, Sasaki M. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results from the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *J Epidemiol*. 2019; 25. doi: 10.2188/jea. (査読あり)
 - 5) Todate Y, Uwano I, Yashiro S, Chida A, Hasegawa Y, Oda T, Nagasawa K, Honma H, Sasaki M, Ishigaki Y. High Prevalence of Cerebral Small Vessel Disease on 7T Magnetic Resonance Imaging in Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 15. doi: 10.5551/jat.48553. (査読あり)
 - 6) Miyazawa H, Natori T, Kameda H, Sasaki M, Ohba H, Narumi S, Ito K, Sato M, Suzuki T, Tsuda K, Yoshioka K, Terayama Y. Detecting lenticulostriate artery lesions in patients with acute ischemic stroke using high-resolution MRA at 7 T. *Int J Stroke*. 2019;14(3):290-297. doi: 10.1177/1747493018806163.(査読あり)
 - 7) Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Yamagami H, Ezura M, Okada Y, Kitagawa K, Kimura K, Sasaki M, Tanahashi N, Toyoda K, Furui E, Matsumaru Y, Minematsu K, Morimoto T. Endovascular Therapy in Ischemic Stroke With Acute Large-Vessel Occlusion: Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-Acute Embolism Japan Registry 2. *J Am Heart Assoc*. 2018; 25;7(9). pii: e008796. doi: 10.1161/JAHA.118.008796.(査読あり)
 - 8) Tsutsui S, Nanba T, Yoshioka Y, Sasaki M, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Miyoshi K, Sato S, Ogasawara K. Preoperative brain temperature imaging on proton magnetic resonance spectroscopy predicts hemispheric ischemia during carotid endarterectomy for unilateral carotid stenosis with inadequate collateral blood flow. *Neurol Res*. 2018;40(8):617-623. doi: 10.1080/01616412.2018.1457130. (査読あり)
 - 9) Yashiro S, Kameda H, Chida A, Todate Y, Hasegawa Y, Nagasawa K, Uwano I, Sasaki M, Ogasawara K, Ishigaki Y. Evaluation of Lenticulostriate Arteries Changes by 7 T Magnetic Resonance Angiography in Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(10):1067-1075. doi: 10.5551/jat.43869(査読あり)
 - 10) Kameda H, Kudo K, Matsuda T, Harada T, Iwadate Y, Uwano I, Yamashita F, Yoshioka K, Sasaki M, Shirato H. Improvement of the repeatability of parallel transmission at 7T using interleaved acquisition in the calibration scan. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(1):94-101. doi: 10.1002/jmri.25903(査読あり)
 - 11) Kudo K, Harada T, Kameda H, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Yoshioka K, Sasaki M. Indirect Proton MR Imaging and Kinetic Analysis of ¹⁷O-Labeled Water Tracer in the Brain. *Magn Reson Med Sci*. 2018 Jul 10;17(3):223-230. doi: 10.2463/mrms.mp. (査読あり)
 - 12) Nomura JI, Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Yamashita F, Ito K, Fujiwara S, Kobayashi M, Ogasawara K. Preoperative Cerebral Oxygen Extraction Fraction Imaging Generated from 7T MR Quantitative Susceptibility Mapping Predicts Development of Cerebral Hyperperfusion following Carotid Endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(12):2327-2333. doi: 10.3174/ajnr.A5390. (査読あり)
 - 13) Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, Suzuki M, Mizuno M, Hisahara S, Fukazawa T, Amino

I, Nakano F, Nakamura M, Akimoto S, Minami N, Fujiki N, Doi S, Shimohama S, Terayama Y, Kikuchi S. Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis. Clin Immunol. 2018;187:95-101. doi: 10.1016/j.clim.2017.10.009. (査読あり)

- 14) Miyazaki Y, Niino M, Kanazawa I, Suzuki M, Mizuno M, Hisahara S, Fukazawa T, Takahashi E, Amino I, Ochi R, Nakamura M, Akimoto S, Minami N, Fujiki N, Doi S, Shimohama S, Terayama Y, Kikuchi S. Fingolimod suppresses bone resorption in female patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2016; 15;298:24-31. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.06.007. (査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

- 1) EULAR 2019年 2019/6/12-15 マドリード, スペイン
EFFECTS OF TOFACITINIB SUPPRESSED PULMONARY VASCULAR REMODELING OF ALLERGIC VASCULITIS IN A MURINE MODEL,
Nobuhito Sasaki, Kohei Yamauchi
- 2) ACR 2018年 2018/10/19~/10/24 シカゴ, アメリカ
Incidence and Baseline Characteristics of Exacerbation in Patients with Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: A Single Center Large-Scale Cross-Sectional Cohort Study
Okinori Murata, Nobuhito Sasaki and Makoto Maemondo

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 水野 昌宣

ローマ字氏名: (Mizuno Manori)

所属研究機関名: 岩手医科大学,

部局名: 医学部

職名: 特任講師

研究者番号(8桁): 70382603

研究分担者氏名: 佐々木 真理

ローマ字氏名: (Sasaki Makoto)

所属研究機関名: 岩手医科大学, 医学部

部局名: 医歯薬学総合研究所

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80205864

研究分担者氏名: 及川 侑芳

ローマ字氏名: (Oikawa Yuka)

所属研究機関名: 岩手医科大学

部局名: 医学部

職名: 任期付助教

研究者番号(8桁): 40781563

研究分担者氏名: 中村 豊

ローマ字氏名: (Nakamura Yutaka)

所属研究機関名: 岩手医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）: 60328614

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。