

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10831

研究課題名(和文)末梢神経疾患における骨格筋マルチパラメトリックイメージング法の臨床応用の開発

研究課題名(英文) Multiparametric skeletal muscle MR Imaging in neuromuscular disorders

研究代表者

松田 希 (Matsuda, Nozomu)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：90726457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的は神経筋疾患における全身骨格筋のマルチパラメトリックイメージングの開発である。40例の神経筋疾患患者(末梢神経障害、炎症性筋疾患など)を対象とし、whole-body MRI (WB-MRI) を実施した。T1強調画像、T2強調画像、STIR画像、Dixon法、intra-voxel incoherent motion法を用い、全身の両側108の筋を評価した。WB-MRIはサブクリニカルな骨格筋障害、深部筋の評価に有用であった。網羅的な骨格筋の評価は、炎症性筋疾患のサブタイプの鑑別に有用な可能性があり、末梢神経障害における脱神経筋分布も明確に描出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性脊髄腫瘍による運動障害レベル、炎症性筋疾患における体幹筋障害を筋MRIで検出し報告した。現在、炎症性筋疾患の10例において網羅的に全身108の筋で炎症の有無を解析し、投稿予定である。定量法としてはintra-voxel incoherent motion imaging法による急性脱神経・炎症の定量解析を検討した。しかし、期間内に達成できなかった。Dixon法による脂肪浸潤の定量解析は実現した。

研究成果の概要(英文)：The aim of our study was to develop a protocol of muscle evaluation for neuromuscular disorders (NMDs) using multiparametric whole-body MRI (WB-MRI). We prospectively scanned WB-MRI in 40 patients with NMDs including peripheral neuropathy, motor neuron disease and idiopathic inflammatory myopathy. WB-MRI was performed with a 3-Tesla MRI system. The following sequence was used: T1WI, T2WI, STIR, Dixon and intra-voxel incoherent motion methods. We selected the bilateral 108 muscles that could be reliably identified. Multiparametric WB-MRI was found to be powerful in detecting subclinical muscle involvements or affected muscles that are clinically difficult to evaluate. In addition, WB-MRI has a potential to discriminate subtypes of idiopathic inflammatory myopathies and revealed precise distribution of denervation muscles in peripheral neuropathies. While our methods still depend on semi-quantitative evaluation, more quantitative, ideally automated, measures should be developed.

研究分野：神経筋疾患

キーワード：骨格筋MRI Whole-body MRI 末梢神経障害 炎症性筋疾患 脱神経筋マッピング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経筋疾患の局在診断は病歴、神経診察、神経電気生理検査(神経伝導検査、針筋電図)に基づいて行う。しかし、実際の臨床ではしばしば局在診断の難しい例もあり、骨格筋 MRI(筋 MRI)が補助診断として有用な場合もある。局在診断検査のゴールドスタンダードである針筋電図と比較して、筋 MRI は、非侵襲的、深部筋を含む脱神経筋の一括観察が可能、そして検者の技術に依存しないなどの利点を有する。さらに、針筋電図を実施できない子供、抗凝固療法中の患者に対しても検査できる。

現在、筋 MRI は、炎症性筋疾患、筋ジストロフィーなどの筋疾患における検査として臨床応用されている。筋ジストロフィーでは T1 強調画像が骨格筋の脂肪変性を検出し、T2 強調画像、STIR 画像(short tau inversion recover 画像、脂肪抑制水強調画像)が脂肪変性前の活動期病像(浮腫・炎症)を描出する。炎症性筋疾患では筋生検の実施筋を選択する時に有用である。加えて、筋疾患のみならず、末梢神経疾患でも骨格筋 MRI は有用である。この事実は 1987 年に初めて臨床報告された(Shabas, *Comput Radiol* 1987)。その後、1990 年代中盤以降に臨床的有用性が相次いで報告された(Fleckenstein, *Radiology* 1993, Uetani *Radiology* 1993, West, *Neurosurgery* 1994)。末梢神経疾患における筋 MRI のポイントは、末梢神経支配、神経髄節支配に従った脱神経変化の視覚化である。これは局在診断の客観的根拠として大変意義がある。神経支配の障害された骨格筋(脱神経筋)は急性期に STIR 画像、T2 強調画像で高信号化し、慢性期に脂肪変性を生じると T1 強調画像で高信号化する。しかし、現在、筋 MRI は末梢神経疾患に対して十分に臨床活用されていない。さらに近年、身体全体を一度にスキャンする whole-body MR (WB-MRI) により、神経筋疾患の全体像を詳細に把握しようとする研究がある。また、筋 MRI は疾患の進行を評価するバイオマーカーとしても期待されている。

2. 研究の目的

様々な神経筋疾患にける、最適な筋 MRI の臨床応用の確立を目的として以下を検討した。1. WB-MRI による様々な神経筋疾患における骨格筋の炎症および脱神経のマッピング。2. 骨格筋マルチパラメトリックイメージング、イメージングバイオマーカーの創出。3. イメージングバイオマーカーの有用性の検討。

3. 研究の方法

本研究は本学の倫理委員会で承認され(整理番号 2803)、対象者からインフォームドコンセントを得て実施した。対象は単ニューロパチー、多発ニューロパチー、多発単ニューロパチー、運動ニューロン疾患、および炎症性筋疾患などの神経筋疾患である。3-Tesla MR 装置(PET/MR Biograph mMR; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)で WB-MRI を実施し、全身骨格筋における炎症、脱神経を評価した。マルチパラメトリックイメージング、イメージングバイオマーカーの創出を目的として、シーケンスとしては、T1 強調画像、T2 強調画像、STIR 画像に加え、intravoxel incoherent motion imaging 法(IVIM 法)による急性脱神経・炎症の定量解析、Dixon 法による脂肪浸潤の定量解析を取り入れた。

4. 研究成果

2020 年 3 月末までに神経筋疾患 40 例で検査を実施した。遺伝性運動感覚ニューロパチー(CMT)、アレルギー性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、慢性炎症性脱髄性多発神経根炎(CIDP)、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、球脊髄性筋萎縮症、脊髄型筋萎縮症 III 型、転移性脊髄腫瘍、neurolymphomatosis、炎症性筋疾患(抗 ARS 抗体症候群、免疫介在性壊死性ミオパチー、孤発性封入体筋炎、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎、GVHD 関連筋炎)などを対象とした。

CMT、CIDP、neurolymphomatosis、EGPA などを中心に脱神経筋の分布を詳細に検討した。CMT では全身冠状断により、長さ依存性の神経障害を骨格筋の脂肪変性として視覚化し得た。Dixon 法により、CMT における骨格筋の脂肪変性を四肢の近位筋と遠位筋に分けて定量化することに成功した(未発表)。

肺がんの転移性脊髄腫瘍で対麻痺を来した症例において、筋 MRI の脱神経変化により運動障害のレベルを視覚化し論文報告した。EGPA による多発単ニューロパチーでは、大腿神経支配筋の詳細な脱神経変化を筋 MRI でとらえた(論文当投稿中)。CMT1A に SOX10 遺伝子変異による Waardenburg 病 2 型を合併した症例では WB-MRI を実施し、骨格筋の脱神経変化に加え、著明な末梢神経全体の肥厚を描出し、CMT1A のみの姉と比較した結果を学会報告した(論文投与予定)。

炎症性筋疾患では、抗 PL-7 抗体陽性筋炎で従来注目されていなかった体幹筋の障害を検出し論文報告した。現在、炎症性筋疾患の 10 例において、網羅的に体幹筋を含む全身の 54(両側 108)の筋の炎症、脂肪浸潤の有無を解析し、結果について投稿準備中である。これまでに WB-MRI による標準化された全身骨格筋の網羅的な評価法はなく、MRI 軸医断で確実に同定できる全身の 54(両側 108)の筋を選定し、評価する方法を作成した(図 1)。54 の筋は以下である。Neck (4 muscles):

sternocleidomastoid (SCM), trapezius (TR), levator scapulae (LSc), and cervical paraspinal (CPSp) muscles. Upper arm (4 muscles): deltoid (DE), biceps brachii (BB), coracobrachialis (CB), and triceps brachii (TB) muscles. Thoracic trunk (9 muscles): pectoralis major (PMa), pectoralis minor (PMi), supraspinatus (SS), infraspinatus (IS), subscapularis (SSc), latissimus dorsi (LD), serratus anterior (SA), rhomboid (RH), and thoracic paraspinal (TPSp) muscles. Abdominal trunk (6 muscles): rectus abdominis (RA), external oblique abdominis (EOA), internal oblique abdominis (IOA), transversus abdominis (TrA), quadratus lumborum (QL), and lumbar paraspinal (LPSp) muscles. Pelvis (10 muscles): psoas (PS), iliacus (IL), gluteus maximus (GMa), gluteus medius (GMe), gluteus minimus (GMm), piriformis (PI), pectineus (PE), obturator externus (OE), obturator internus (OI), and quadratus femoris (QF) muscles. Thigh (14 muscles): rectus femoris (RF), vastus intermedius (VI), vastus lateralis (VL), vastus medialis (VM), tensor fasciae latae (TFL), sartorius (SA), gracilis (GR), adductor brevis (AB), adductor longus (AL), adductor magnus (AM), biceps femoris long head (BL), biceps femoris short head (BS), semimembranosus (SM), and semitendinosus (ST) muscles. Calf (7 muscles): tibialis anterior (TA), extensor digitorum longus (EDL), peroneus longus (PL), tibialis posterior (TP), soleus (SO), lateral gastrocnemius (GL), and medial gastrocnemius (GM) muscles.

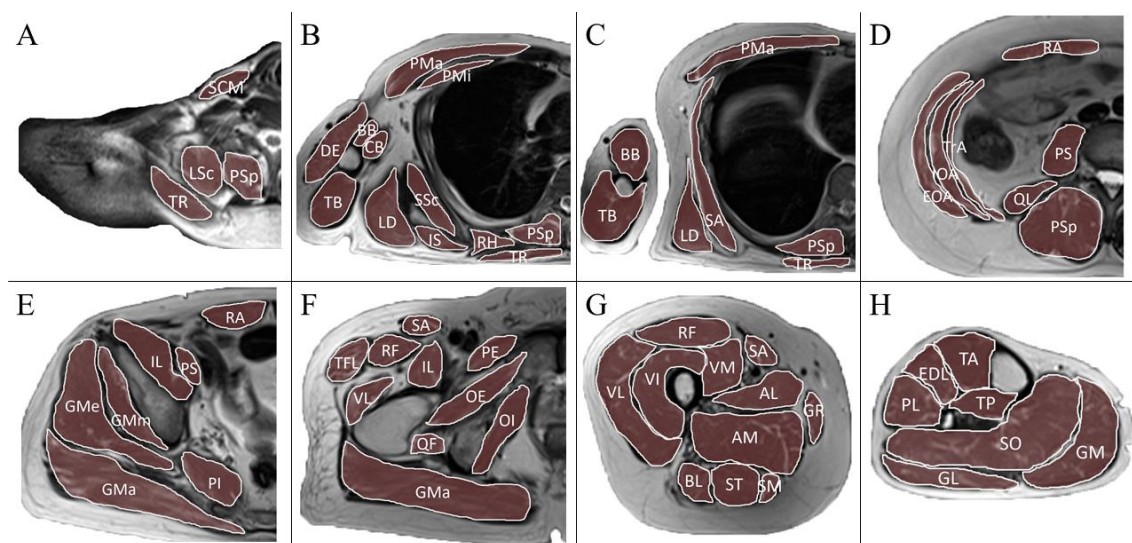


図1 Axial images of the 54 muscles. (A) neck, (B) shoulder and thoracic trunk, (C) upper arm and thoracic trunk, (D) abdominal trunk, (E, F) pelvis, (G) thigh, and (H) calf.

なお、定量的方法として、intravoxel incoherent motion imaging 法による急性脱神経・炎症の定量解析を検討したが、技術的問題を解決できず、期間内に達成できなかった。Dixon 法による脂肪浸潤の定量解析は実現した。

今回、神経筋疾患の希少性から対象者を期待通りに確保できない反省点があった。関連病院および炎症性筋疾患を診療するリウマチ膠原病科との連携による神経筋疾患のデータベース化確立が重要な課題と考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuda N, Sato S, Nemoto A, Kubo H, Kobayashi S, Ugawa Y	4. 巻 58
2. 論文標題 Thoracoabdominal muscle involvement in anti-PL-7 myopathy revealed by whole-body magnetic resonance imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 692 - 695
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5692/clinicalneurology-001201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda N, Minemura H, Kobayashi S, Kanai K	4. 巻 59
2. 論文標題 MRI Mapping of Muscle Denervation in Metastatic Myelopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1113–1114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3944-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田 希, 大槻 好史, 久保 均, 根本 彩香, 石川 寛延, 小林 俊輔, 宇川 義一
2. 発表標題 脳神経・脊髄神経の高度肥厚を呈しWaardenburg症候群を合併したCharcot-Marie-Tooth病1Aの1例
3. 学会等名 第28回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 松田 希, 大槻 好史, 小林俊輔, 根本 彩香, 久保 均, 宇佐美 真一, 宇川 義一, 金井 数明
2. 発表標題 Charcot-Marie-Tooth病1A型とWar rdenburg症候群2型を合併した1例
3. 学会等名 日本神経学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宇川義一編 (松田希 : p240-253)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 271
3. 書名 臨床神経生理検査入門 (骨格筋CTと骨格筋MRI : p240-253)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	久保 均 (Kubo Hitoshi) (00325292)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授 (21601)	