

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07960

研究課題名(和文) 頭部MRIによる多系統萎縮症の進展様式の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the progression of multiple system atrophy by head MRI

研究代表者

原 一洋 (Hara, Kazuhiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：80748369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)は小脳症状、パーキンソニズム、自律神経障害を呈する神経変性疾患である。通常、MRI所見が早期診断において重要な役割を果たすが感度の低さが指摘されてきた。一方、Voxel-based morphometry (VBM)は定量的脳容積解析手法として、既存の画像より鋭敏に脳萎縮を捉えるが、群間比較を要し症例毎の評価が困難であった。そこでわれわれは個別脳容積解析手法であるindividual voxel-based morphometry adjusting covariatesにおけるMSA診断に有用性について研究した。その結果、iVACは診断ツールになり得る可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症(MSA)は小脳症状、パーキンソニズム、自律神経障害を呈する神経変性疾患である。通常、MRI所見が早期診断において重要な役割を果たすが感度の低さが指摘されてきた。今回使用した、個別脳容積解析手法であるindividual voxel-based morphometry adjusting covariatesは診断ツールになり得る可能性がある。そのため今後薬剤開発の際に、診断ツールとして有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset progressive neurodegenerative disorder characterized by parkinsonism, cerebellar ataxia, pyramidal signs, and autonomic dysfunction. However, the clinical diagnosis of MSA is challenging, especially in the early stage of the disease. Voxel-based morphometry (VBM) techniques usually require group comparisons. So we introduced a novel individual approach called individual VBM with adjusting covariates (iVAC). iVAC enabled us to recognize the morphological characteristics of MSA visually and with high accuracy compared to T2-WI, indicating that iVAC is a potential diagnostic screening tool for MSA.

研究分野：神経変性疾患の画像解析

キーワード：多系統萎縮症 頭部MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は小脳系、錐体外路系、自律神経系が経過中に様々な程度で障害される進行性、孤発性の神経変性疾患で、診断時に使用される臨床的診断基準では、臨床症状として自律神経障害を必須とし、小脳性運動失調、もしくはパーキンソニズムのどちらかを認めることを必要としている。ところが病初期にはこれらの症状は単独で存在することも多く、また MSA は進行すると、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害などの症状が様々な程度で重複する。またそれだけではなく、臨床的診断基準において除外項目である認知機能障害を合併したり、診断基準を満たす小脳性運動失調やパーキンソニズムを認める前に死亡してしまう nonmotor MSA があるなど、臨床症状が個々の患者ごとに非常に多彩である。つまり診断に苦慮することがしばしばである。そこで我々は頭部 MRI を利用し、診断精度向上を解明することを目的とした研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) の診断精度の向上である。MSA 患者において、本研究は頭部 MRI の従来の画像所見に加えて脳容積解析を網羅的にかつ、経時的に組み合わせ解析し、従来の研究では得られなかったより高い感度と特異度を持つ有用な指標、既存の MRI との関連も明らかにし、臨床診断や治療の効果判定に使用可能な画像所見の開発などに応用出来ると思われる。また本研究を推進することにより、本疾患の希少性のため病理解剖からは得ることが難しい生前での脳内病変の変化と、脳内病変の進展様式が明らかになる。これにより今後何らかの治療薬が開発された際の、その効果判定に対する客観的で定量的な頭部 MRI 指標や臨床指標を提供することができるようになる。

3. 研究の方法

名古屋大学脳神経内科を受診した MSA 53 名 (MSA-parkinsonism type: MSA-P 20 名、MSA-cerebellar type: 33 名) を対象とした。また MSA と比較のため、年齢と性別をマッチさせたパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) 患者 53 名も対象とした。iVAC 画像の標準脳データとして、名古屋大学脳とこころの研究センター健常コホートデータベースから 189 名を抽出した。iVAC 画像の標準脳データとして、名古屋大学脳とこころの研究センター健常コホートデータベースから 189 名を抽出した。脳画像解析は 3D T1 画像を SPM12 のツールボックスである CAT12 を使い分割化し、DARTEL アルゴリズムを利用して Montreal Neurological Institute (MNI) スペースに標準化した。その後 SPM で平滑化を行い、SPM 上で作動するツールボックスである iVAC を用い各 $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$ のボクセル毎に標準脳データからの逸脱度 (Z-score) を算出した。iVAC は重回帰分析を用い、脳容積に影響を与えられとされる年齢や性別、総脳容積といったデータを調整しており、ボクセル毎の萎縮に加え、脳の関心領域 (region of interest: ROI) 毎の Z-score^{ROI} も算出することが可能である。iVAC 画像の評価法は次のように定めた。MSA で特徴的な脳幹と被殻の評価を行ったが、脳幹は橋と中小脳脚がびまん性に萎縮しているものを有効とし、いずれかに限局する場合は異常としなかった。一方、被殻は Z-score^{ROI} > 2 を有効とし、萎縮が被殻に限局し島や周辺構造と連続的に萎縮している例は異常としなかった。その上でこの所見を、2 名の異なる評価者で評価を施行した。更に iVAC 画像との対照として、日常臨床で使用される T2 強調画像における被殻と橋の肉眼的萎縮の評価も、同じ 2 名の評価者によ

て施行した。2者で所見に相違があった場合は相談の上で所見を決定した。

4. 研究成果

iVAC画像とT2強調画像のk値はそれぞれ0.979と0.895であった。iVAC画像ではMSAの総計で52/53(98.1%)で被殻もしくは脳幹に異常を認め、MSA-Cでは全ての症例で被殻もしくは脳幹のいずれかに異常を認めた。一方、MSA-Pでは被殻もしくは脳幹の19/20(95%)で異常がみられた。またPDでは被殻もしくは脳幹の2/53(3.8%)でiVAC画像の異常が認められた。MSAとPDにおける、iVAC画像とT2強調画像間における感度は98.1%、69.8%、特異度は96.2%、96.2%であった。陽性的中率はiVAC画像とT2強調画像で96.3%、94.9%、陰性的中率は98.1%、76.1%であり、iVACを用いることでT2強調画像における肉眼的評価よりも鋭敏にMSAの形態的異常を捉えることが出来た(表)。

本研究では個別脳容積画像解析手法であるiVACを用いることでT2強調画像における肉眼的評価よりも鋭敏にMSAの形態的異常を捉えることが出来た。また、従来から言われてきた低い感度を特異度を下げることなく改善することも出来た。近年、機械学習などを用いた脳画像解析手法が散見されるが、解析過程がいわゆるブラックボックスとなってしまうことが指摘されており、その点が問題である。その一方で本研究の手法はVoxel-based Specific Regional Analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)のような従来の脳容積解析手法を発展させたものであるため、解析過程が明瞭であり、今後AI技術を用いた解析手法との比較検討などが必要と考えられる。更に、通常のVBM解析では群間比較のみで個別解析は出来ないが、今回使用したiVACは個別解析が可能で、縦断解析も可能である。そのため今後は縦断研究を推進することで、病態解明にも役立つ可能性がある。更にMSAやPDに類似する脊髄小脳変性症や進行性核上性麻痺といった神経変性疾患での評価や多施設における再現性の確認も必要である。さらに、本研究では病理学的に診断された例が含まれていないため、実際の脳病理所見を反映しているか不明なので今後の課題である。

表:各疾患における感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率

| Group | Sensitivity (%) | | Specificity (%) | | PPV (%) | | NPV (%) | |
|--------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | iVAC | T2 | iVAC | T2 | iVAC | T2 | iVAC | T2 |
| MSA vs PD | 98.1 | 69.8 | 96.2 | 96.2 | 96.3 | 94.9 | 98.1 | 76.1 |
| MSA-C vs PD | 100 | 69.7 | 96.2 | 96.2 | 94.3 | 92 | 100 | 83.6 |
| MSA-P vs PD | 95 | 70 | 96.2 | 96.2 | 90.5 | 87.5 | 98.1 | 89.5 |

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 1件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Ebina J, Hara K, Watanabe H, Kawabata K, Yamashita F, Kawaguchi A, Yoshida Y, Kato T, Ogura A, Masuda M, Ohdake R, Mori D, Maesawa S, Katsuno M, Kano O, Sobue G. | 4. 巻 90 |
| 2. 論文標題 Individual voxel-based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Parkinsonism Relat Disord. | 6. 最初と最後の頁 114-119 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2021.07.025. Epub 2021 Aug 9. | 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 Kawabata K, Ohdake R, Watanabe H, Bagarinao E, Hara K, Ogura A, Masuda M, Kato T, Yokoi T, Katsuno M, Sobue G. | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Visuoperceptual disturbances in Parkinson's disease. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clin Park Relat Disord. | 6. 最初と最後の頁 100036 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.prdoa.2020.100036. eCollection 2020. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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 | 勝野 雅央 (Katsuno Masahisa) (50402566) | 名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901) | |
| 研究分担者 | 川畑 和也 (Kawabata Kazuya) (60837409) | 名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|