

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 05 月 17 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2012

課題番号：21591589

研究課題名（和文）形態と機能画像法による脳変性疾患の統合的解析とその臨床応用

研究課題名（英文）Integrative morphological & functioning imaging analysis in patients with neurodegenerative disease

研究代表者

佐藤 典子 (Sato Noriko)

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 放射線診療部 部長

研究者番号：10322017

研究成果の概要（和文）：パーキンソニズムや認知症をきたす変性疾患、多発性硬化症などを対象にMR拡散テンソル画像での白質変性、限局性の脳の萎縮、脳血流等画像情報解析したところ、認知障害をきたす疾患においては認知機能と関連する線維の変性を生じ、また複数の構造画像情報を基に識別解析をすることによって鑑別の可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Brain imaging examinations were performed in patients with neurodegenerative diseases causing parkinsonism or dementia, and multiple sclerosis. MR DTI showed damaged specific tracts which are supposed to correlated with cognition and a combination of structural brain measure can distinguish parkinsonian syndromes

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度	0	0	0
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：変性疾患・MRI・脳血流・拡散テンソル

1. 研究開始当初の背景
神経変性疾患では特徴的な形態的变化をきた

すものとそうでないものがあり、後者では診断の一助とするために、近年新しいMRI撮像

法や様々な画像解析が行われることとなった。形態の解析は MR 画像で撮影した 3D volume data を基に行われるが、形態計測とは微妙な構造の差異を群間比較や経時的に比較したり、心理検査の得点や年齢などといった変数の相関も評価することが可能である。また MR 拡散テンソル解析だが、これは大脳白質の線維を描出し、またその異方性（一定方向への水分子の動きやすさ）を数値として評価することができる画期的な手法であり、現在様々な新しい知見が発表されている。我々はこの手法を用いてもいろいろな変性疾患において研究を進めており臨床的に意義ある発表してきた。例えばレビー小体型認知症では視覚関連部位が障害されると考えられており、脳血流 SPECT で後頭葉が低下する所見が認められることがあるが、MR では従来の形態画像では異常を指摘できない。しかしながら拡散テンソルにより視覚に関する後頭葉に分布する 3 つの繊維束 (inferior longitudinal fasciculus (ILF), visual pathway, splenial fiber) の FA 値を計測したところ、正常と比較して IFL が優位に障害されていたことを示し、側頭葉と連絡する繊維束の障害が幻視に関与しているということが推測された。この様に臨床症状と関連する線維の障害が画像解析により示すことが可能で、他の変性疾患に対する応用が期待される。また 1 つの手法のみならず複数の手法を用いて変性疾患の評価をすることは診断に有用であると思われる。

2. 研究の目的

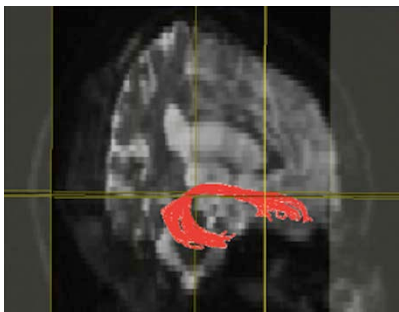
パーキンソニズムや認知症をきたす変性疾患、多発性硬化症などを対象に MR 拡散テンソル画像での白質変性、皮質あるいは白質の萎縮、脳血流等画像情報を臨床情報と合わせ、画像解析し、早期診断の一助とし、また病態解明に貢献する。

鉤状束 uncinata fasciculus (UF) は前頭葉と側頭葉を結ぶ主な白質繊維の一つで認知行動機能に関連していると考えられている。下縦束 the inferior longitudinal fasciculus (ILF). と共に語義に関する間接的な回路とも推測されている。進行性核上性麻痺 (PSP) はパーキンソニズムをきたす進行性変性疾患であるが、DLB に次いで認知機能障害をきたす疾患として知られるタウオパチーの一つである。進行性核上性麻痺における鉤状束と下縦束の変化を DTI を用いて評価した。また多系統萎縮症 (MSA) もパーキンソニズムをきたす疾患であるが、パーキンソン病と MSA が臨床的に鑑別困難なことも多々あり、複数の構造画像情報を基に識別解析によって鑑別の可能性を探った。さらに変性疾患のみならず多発性硬化症 (MS) においても認知機能の低下をきたすことは知られているが、脳血流に関与した研究はあまりなく、非侵襲的な Arterial spin labeling (ASL) を用いての報告はなく今回それを用いて評価した。

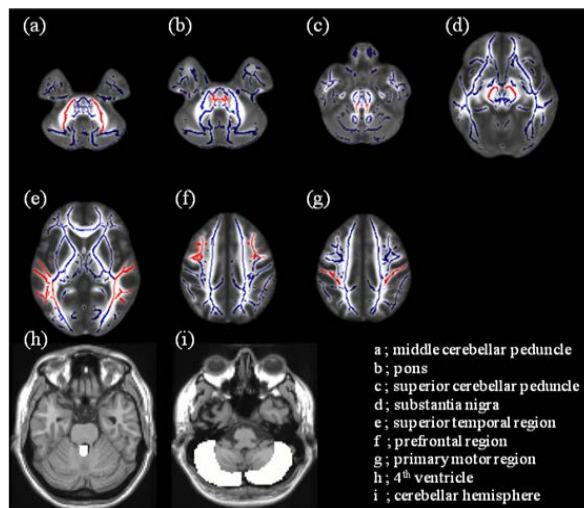
3. 研究の方法

(1) 進行性核上性麻痺 PSP: 対象は 16 例の Richardson's syndrome (PSP-RS) と 21 例の正常コントロール。1.5T MRI にて高分解能 3DT1 強調画像 (MPRAGE: 144 sagittal sections, TR = 1600 ms, TE = 2.64 ms, flip angle = 15°, voxel size = 1.23x1.23x1.23 mm³) と 64 軸拡散テンソル画像 (single-shot echo-planar imaging, motion probe gradients (MPG) in 64 directions, b values 0 and 1000 s/mm², matrix = 96x96, TR= 11200 ms, TE = 106 ms, flip angle 90°, voxel size 2.5x2.5x2.5 mm³) を撮影した。患者と正常群の大脳皮質容量を voxel-based morphometry (VBM) にて SPM5 を用いて解析を行った。鉤状束の FA 値、MD 値を tract

specific analysis の手法を用いて DtiStudio version 2.4 にて解析した。線維束は脳梁膝部を通るレベルの冠状断像にて前頭葉に seed ROI を置き、target ROI は側頭葉前部を選択して、下記の図のごとく得られ、この部位の FA 値、MD 値を計測した。



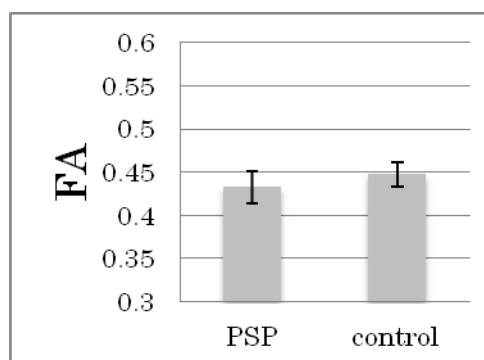
(2) 多系統萎縮症 MSA: 18 例の小脳失調型 MSA (MSA-C), 12 例のパーキンソン型 MSA (MSA-P), 21 例のパーキンソン病、21 例の正常群を対象とした。1.5T MRI にて高分解能 3 DTI 強調画像と 64 軸拡散テンソル画像を上述と同じパラメータで撮像した。3 DTI 強調画像を用いて患者群と正常群の脳皮質容量を、拡散テンソル画像を用いて FSL4.1 を使用して TBSS を作成した。独立した変数として、volume data と TBSS 上で測定した下図のように各部位(中小脳脚、上小脳脚、橋、黒質、側頭葉上部、前頭前野、一時運動)の ROI 法による FA 値とし、ステップワイズ方にて識別能を検証した。

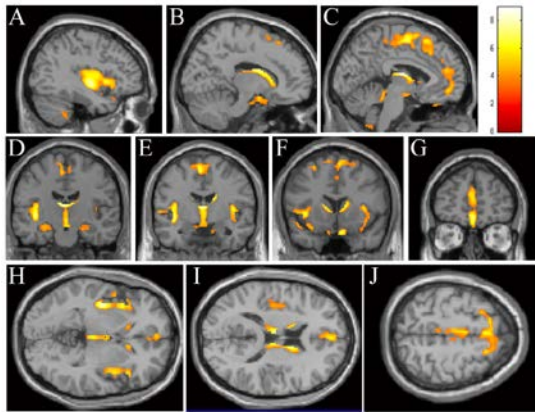
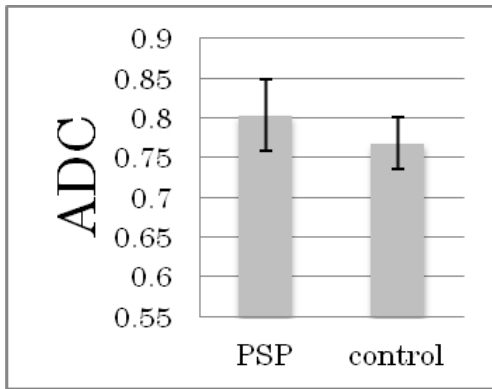


(3) 27 人の多発性硬化症と 24 例の正常例の脳血流を pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) にて測定し群間比較した。また患者群で T2 異常高信号のある部位と脳血流との関連も調べた。

4. 研究成果

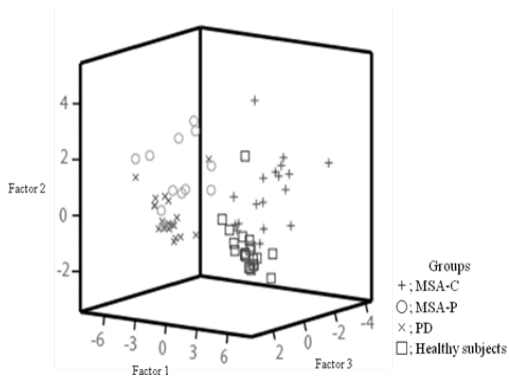
(1) PSP 下のグラフのごとく PSP 群の鉤状束の FA 値は 0.447 ± 0.014 、正常群は 0.433 ± 0.014 と優位に低下していた ($P=0.011$)。ADC 値は患者群で $0.804 \pm 0.045 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、正常群で $0.768 \pm 0.033 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ と優位に上昇していた ($P=0.009$)。VBM により lateral orbito-frontal cortex を含む前頭葉と中脳や基底核などが委縮を示していた(下図)。つまり PSP-RS において認知機能と関連している鉤状束が障害され、また orbito-frontal cortex の委縮を認められ、これらの関連性が示唆された。





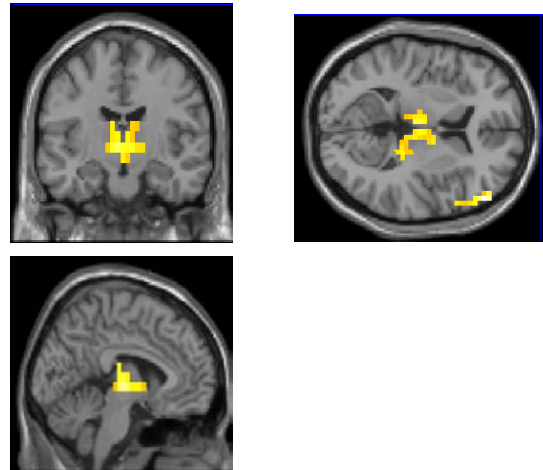
Parkinsonism (MSA-P, MSA-C, PD, NM)

MSA-C, MSA-P, パーキンソン病間の識別率は 0.89 を示した。これらパーキンソニズムをきたす疾患の鑑別に、複数の構造学的測定は有効であるとの結論を得た。

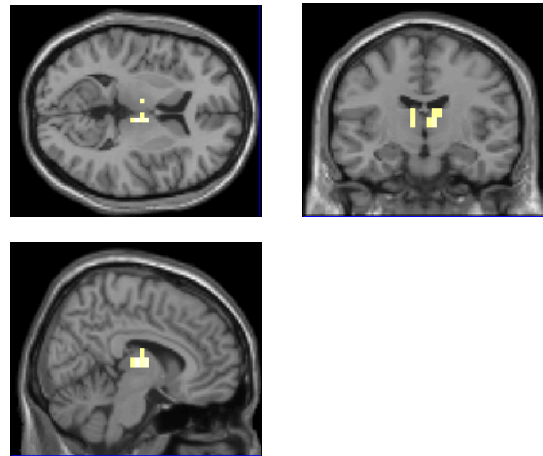


(2) MS ASL

27人のMS患者と24人の正常群をとと脳血流をASLを用いて調べたところ、下図のごとく両側の視床と右前頭葉で患者群が低下していた。



また T2 高信号の volume と部位別の血流との相関は両側視床に認められた(下図)。これらの結果は大脳半球の脱髄による遠隔効果と思われる。



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 39 件)

① Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T, Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease, Am J Neuroradiol., 2012.02, 1109-14

DOI: 10.3174/ajnr.A2935

②Kamiya K, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kimura Y, Ota M, Takahashi A, Mori H, Kunimatsu A, Ohtomo K. Postoperative Transient Reduced Diffusion in the Ipsilateral Striatum and Thalamus. AJNR Am J Neuroradiol, 34 (3), 2012, 524-32

DOI: 10.3174/ajnr.A3242

③Kimura Y, Sato N, Ito K, Kamiya K, Nakata Y, Saito Y, Matsuda H, Sugai K, Sasaki M, Sugimoto H. SISCOM technique with a variable Z score improves detectability of focal cortical dysplasia: a comparative study with MRI. Ann Nucl Med, 2012. 03. 17, 397-404

DOI: 10.1007/s 12149-012-0585-4

[学会発表] (計 7 件)

①佐藤典子、トルコ鞍、傍鞍部領域の MRI、第 16 回 MR 実践講座、2012. 12. 08、ベルサール九段・東京

②木村有喜男、齊藤祐子、伊藤公輝、中田安浩、鈴木衣子、佐藤典子：片側扁桃核腫大を伴う側頭葉てんかん-切除2例の病理. 第52回日本神経病理学会総会、2011年6月@京都

③佐藤典子：Magnetic resonance imagings of sellar and parasellar regions. Neuroimaging 2011 Tokyo Japan, 2011. 9. 10

④中田安浩、松田博史、山澤真紀、小菌実子、舞草伯秀、松井博史、山下典生、佐藤典子、岩坪威：Alzheimer病および軽度認知機能障害における内側側頭部容積測定. 第70回日本医学放射線学会総会. Web開催. 2011. 5. 9

⑤木村有喜男、伊藤公輝、中田安浩、齊藤祐子、松田博史、佐藤典子：限局性皮質形成異常の画像診断におけるSISCOMの有用性.

第74回日本核医学会関東甲信越地方会. 東京. 2011. 1. 22

⑥伊藤公輝、中田安浩、松田博史、佐藤典子：国立精神・神経医療研究センターの既存サイクロトロン解体作業報告. 第74回日本核医学会関東甲信越地方会. 東京. 2011. 1. 25

⑦中田安浩、佐藤典子、増本智彦、森壘、赤井宏行、信澤宏、安達木綿子、大場洋、大友邦：リンパ球性下垂体炎と下垂体腺腫のMRIにおける鑑別診断. 第40回日本神経放射線学会. 品川. 2011. 2. 27

[図書] (計 3 件)

①石川和宏、中田安浩、佐藤典子、拡散テンソル画像(DTI). 松田博史、朝田隆編：見て学ぶ認知症の画像診断 改訂第 2 版、永井書店、東京、pp405-11、2010

②佐藤典子：各論15腫瘍および腫瘍様病変 2髄膜の腫瘍. 大場洋編著：小児神経の画像診断、秀潤社、東京、pp524-5、2010.

③佐藤典子：16下垂体と傍鞍部疾患. 大場洋編著：小児神経の画像診断、秀潤社、東京、pp546-52、2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 典子 (Sato Noriko)

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 放射線診療部 部長

研究者番号：10322017

(2)研究分担者

有馬 邦正 (Arima Kunimasa)

独立行政法人 国立精神・神経医療研究セン
ター病院 第一精神診療部 部長

研究者番号：20250227