

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591763

研究課題名(和文)多系統萎縮症の早期診断を目指した基礎的および臨床的研究

研究課題名(英文)Fundamental and clinical study for the purpose of early diagnosis of multiple system atrophy

研究代表者

小川 敏英(Ogawa, Toshihide)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：00125709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：小脳症状を主体とする多系統萎縮症(MSA-C)を、病初期から経時的にMRIおよび脳血流SPECTを用いて追跡し、左右差に着目することでMSA-Cの早期診断における有用性を検討した。その結果、MRIおよび脳血流SPECTでは、75%で左右差を認めたと、経時的検討ではMRIに比べ脳血流SPECTで早期に左右差が観察され、経過と共に左右差が不明瞭化する傾向を認めた。以上から、MSA-Cでは小脳萎縮、血流の左右差は稀ではなく、脳血流の左右差が先行し、時間経過と共にMRIでの左右差が明瞭化するものと考えられ、脳血流SPECTによる小脳半球血流の左右差が疾患の早期診断に役立つものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively reviewed 28 patients with multiple system atrophy, cerebellar type (MSA-C) who underwent MRI and 99mTc-ECD SPECT and evaluated laterality of atrophy and signal changes on MRI, and laterality of perfusion on 99mTc-ECD SPECT. We also compared the latest MRI and SPECT findings. Laterality was identified for 64%, 61%, and 21% of atrophy in the cerebellum, MCP, and pons, respectively, on MRI and for 71% of atrophy in the cerebellum on perfusion SPECT. Concerning comparisons between the latest MRI and SPECT findings, laterality of cerebellar/MCP atrophy on MRI and decreased cerebellar perfusion on SPECT was matched in 57%, mismatched in 11%, and absent in 25% of patients. Including the latest and past images, asymmetrical changes were observed in 75% of patients. Asymmetrical changes on MRI and perfusion SPECT are common in MSA-C patients. Perfusion SPECT is useful for diagnosing MSA-C in the early stages from a functional perspective.

研究分野：神経放射線診断学

キーワード：多系統萎縮症 MRI 脳血流SPECT

1. 研究開始当初の背景

(1) 脊髄小脳変性症 (SCD) は、遺伝性 SCD と孤発性 (非遺伝性) SCD に大きく分けられるが、約 70% は孤発性であり遺伝性は約 30% を占めるに過ぎない。孤発性 SCD の中では多系統萎縮症 (MSA) が最も多く発症するが、診断には遺伝子解析は意味がなく、画像診断は必須であり極めて重要な役割を果たしている。SCD における画像診断の第一の役割は、MSA を早期に発見することである。MSA は小脳症状を主体とする MSA-C とパーキンソン症候を主体とする MSA-P に大別されるが、両者の神経症候にはしばしばオーバーラップが存在する。尚、臨床的に小脳症状しか認められない時期であっても、画像診断で MSA が疑われる症例があるものの、病初期に MSA を画像診断によって確定することは容易ではない。

(2) MRI の T2 強調像での橋中央部の被蓋腹側横走線維と縫線部からなる十字状の高信号域は、MSA の典型的な所見として知られている。しかし、その検出も多くは発症後 1 年以上経過してからであることから早期の画像診断の指標が求められている。一方、例えば中小脳脚病変という観点でみると、疾患によって必ずしも中小脳脚の同一部位に病変が出現するわけではない。同一の解剖学的部位でも疾患によって障害部位の局在が異なるものと考えられるが、この点に関しては画像診断のみならず病理学的にも詳細な検討はなされていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、MSA の早期診断における画像診断の可能性を明らかにすることである。我々はこれまでの研究業績に示す如く、生前ならびに剖検脳の MRI 所見と病理所見を丹念に対比検討することで、変性疾患を中心に MRI 所見の病理学的背景を明らかにしてきた。その研究を通して、MSA についても多くの重要な画像所見を報告してきた^(1,2)。この一連の MSA に関する業績は、2010 年の欧州放射線会議 (ECR) で認められ、Cum Laude を受賞している⁽³⁾。また一方では、パーキンソン症候を呈する疾患を対象に、MRI の拡散強調像を撮像し、併せて見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC) を測定することが、パーキンソン病や進行性核上性麻痺等のパーキンソン症候を呈する疾患と MSA の鑑別において役立つ可能性を報告してきた。

(2) 本研究では、上記概要に記したように MSA の早期診断における画像診断の可能性を明らかにする。MSA 患者では MRI および脳血流 SPECT において、橋や小脳の左右差が観察される症例に稀ならず遭遇する。MSA 患者を病初期から経時的に MRI および脳血流 SPECT を用いて追跡し、左右差に着目することで MSA の早期診断における画像診断の有用性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 本研究は以下の 2 部から構成される。第一に、MSA の中でも小脳症状を主体とする MSA-C を対象に、病初期から経時的に MRI と脳血流 SPECT を実施し、特に橋核、小脳皮質、中小脳脚内の変性部位、萎縮部位を詳細に検討する。第二に、MSA 患者の剖検脳 MRI 所見と病理組織学的所見の対比検討を行う。

(2) 臨床的に MSA-C を疑われた患者を対象に、3T MR 装置を用いて横断面並びに冠状断面の T1 強調像および T2 強調像の撮像を行う。また、^{99m}Tc-ECD による脳血流 SPECT により、橋および小脳を中心に脳の血流分布を詳細に評価する。

(3) 剖検脳 MRI の撮像においては、剖検脳をホルマリン固定した後、brain cutting 前日に充分水洗する。剖検脳を発泡スチロールの保持容器に移し、3T MR 装置 (Signa VH/i, GE) を用いて脳幹に直交する横断面およびそれに直行する冠状断面で、2.5mm 厚・間隔で高解像度 FSE 法による T2 強調像を撮像する。また、brain cutting 後の 2.5mm 厚の脳幹部切片および小脳半球の切片については 2 インチ表面コイルを用いて同様に T2 強調像を撮像する。

(4) 至適撮像条件により撮像された剖検脳 MRI に関して、橋核、小脳皮質、中小脳脚の各部位内における変性・萎縮の局在の詳細な評価を行う。更に、剖検脳並びに表面コイルを用いて撮像を行った脳幹部および小脳半球切片の病理標本を作製する。ヘマトキシリン・エオジン染色、髄鞘染色、免疫染色を行い、顕微鏡下で橋核、小脳皮質各部位の神経細胞数を計測する。

(5) MRI および脳血流 SPECT 所見を対比検討し、橋、中小脳脚および小脳半球に着目し、左右差の経時変化を検討すると共に、剖検が得られた症例については、橋核および小脳半球の神経細胞数との関連を検討する。

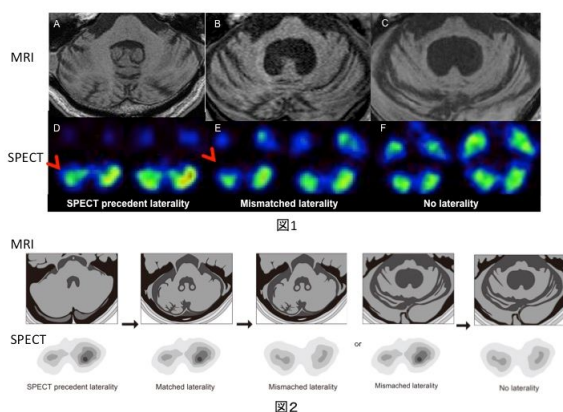
4. 研究成果

(1) 臨床例に関しては、臨床的に MSA-C と診断された 28 例 (男性 16 例、女性 12 名、年齢 46-78 歳) を対象とした。症状出現から画像診断までの期間は、05-10 年であった。過去の MRI および脳血流 SPECT は 15 例で利用可能であった。初回の検査から最も最近の検査までの期間は、MRI で 3.2 ± 2.2 年、脳血流 SPECT で 3.4 ± 2.1 年であった。尚、本研究は当施設の倫理委員会で承認されていることは言うまでも無い。

(2) MRI および脳血流 SPECT は 2 名の神経放射線科医により評価した。MRI に関しては、1) 小脳半球、中小脳脚、橋の萎縮、2) T2 強調像での小脳の信号変化、3) 小脳半球萎縮の左右差、を評価し、脳血流 SPECT に関しては小脳半球の血流の左右差を評価した。尚、asymmetry index = $(A-B)/(A+B) \times 100\%$ (A、B は左右の小脳半球の対照部位のカウント値) を評価し、5.2 を

越える値を示した場合の左右差を有意とした。
(3) MRI では、小脳で 64%、中小脳脚で 61%、橋で 21%の症例で左右差を認めた。一方、脳血流 SPECT では 71%で小脳半球の左右差を認めた。

(4) MRI と脳血流 SPECT の対比では、57%の症例で所見の一致を見たが、11%では一致していなかった。また、過去画像との対比では、27%で一致しておらず、脳血流 SPECT では早期に左右差が観察され、時間経過と共に左右差が消失して行く傾向が見られた(図1)。尚、画像所見の左右差と臨床症状の左右差には相関は見られなかった。



(5) 以上の結果から、MSA-C では MRI および脳血流 SPECT では中小脳脚および小脳半球の萎縮、血流の左右差は稀ではなく、脳血流の左右差が先行して観察され、時間経過と共に MRI での左右差が明確化し、その後不明瞭化するものと考えられた(図2)。

(6) 剖検例での検討では、2例で MSA-C の症例の検討が可能であったが、いずれも進行例であり、剖検脳の MRI では両小脳半球の萎縮は顕著であり、両側小脳半球の神経細胞にも有意な左右差は認めなかった。

(7) 今回の結果から、臨床的に MSA-C が疑われる症例においては、脳血流 SPECT により小脳半球血流の左右差に着目することが、疾患の早期診断に役立つものと考えられる。

引用文献

Matsusue E, Fujii S, Kanasaki Y, Kaminou T, Ohama E, Ogawa T. Cerebellar lesions in multiple system atrophy: postmortem MR imaging-pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1725-30, 2009
DOI: 10.3174/ajnr.A1662

Matsusue E, Fujii S, Kanasaki Y, Sugihara S, Miyata H, Ohama E, Ogawa T. Putaminal lesion in multiple system atrophy: postmortem MR-pathological correlations. *Neuroradiology* 50:559-567, 2008
DOI: 10.1007/s00234-008-0381-y

Matsusue E, Fujii S, Kanasaki Y, Kaminou T,

Ogawa T. Characteristic MR findings in multiple system atrophy: post-mortem MR-pathologic correlations. Presented at ECR, 2010 (Cum Laude 受賞)

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計10件)

Kurosaki M, Kambe A, Watanabe T, Fujii S, Ogawa T. Serial 3 T magnetic resonance imaging during cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Neurol Res* 27, 2015, 341-346 (査読有り)
DOI:10.1179/1743132814Y.000000045

Qin Y, Ogawa T, Fujii S, Shinohara Y, Kitao S, Miyoshi F, Takasugi M, Watanabe T, Kaminou T. High incidence of asymptomatic cerebral microbleeds in patients with hemorrhagic onset-type moyamoya disease: a phase-sensitive MRI study and meta-analysis. *Acta Radiol* 56, 2015, 329-338 (査読有り)
DOI: 10.1177/0284185114524198

Shinohara Y, Sakamoto M, Iwata N, Kishimoto J, Kuya K, Fujii S, Kaminou T, Watanabe T, Ogawa T. Usefulness of monochromatic imaging with metal artifact reduction software for computed tomography angiography after intracranial aneurysm coil embolization. *Acta Radiol* 55, 2014, 1015-1023 (査読有り)
DOI: 10.1177/0284185113510492

Kuya K, Shinohara Y, Sakamoto M, Iwata N, Kishimoto J, Fujii S, Kaminou T, Watanabe T, Ogawa T. CT angiography after carotid artery stenting: assessment of the utility of adaptive statistical iterative reconstruction and model-based iterative reconstruction. *Neuroradiology* 56, 2014, 947-953 (査読有り)
DOI: 10.1007/s00234-014-1415-2

Miyoshi F, Ogawa T, Kitao S, Kitayama M, Shinohara Y, Takasugi S, Fujii S, Kaminou T. Evaluation of Parkinson disease and Alzheimer disease with the use of neuromelanin MR imaging and ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *AJNR Am J Neuroradiol* 34, 2013, 2113-2118 (査読有り)
DOI 10.3174/ajnr.A3567

Tanino T, Kanasaki Y, Tahara T, Michimoto K, Kodani K, Sugiura K, Kaminou T, Watanabe T, Ogawa T. Radiation-induced microbleeds after cranial irradiation: evaluation by phase-sensitive magnetic resonance imaging with 3.0 tesla. *Yonago Acta medica* 56, 2013, 7-12 (査読有り)
<http://lib.med.tottori-u.ac.jp/yam.html>

Kitao S, Matsusue E, Fujii S, Miyoshi F, Kaminou T, Kato S, Ito H, Ogawa T. Correlation

between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroradiology* 55, 2013, 947-953 (査読有り)
DOI: 10.1007/s00234-013-1199-9

Takasugi M, Fujii S, Shinohara Y, Kaminou T, Watanabe T, Ogawa T. Parenchymal hypointense foci associated with developmental venous anomalies: evaluation by phase-sensitive MR Imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 34, 2013, 1940-1944 (査読有り)
DOI: 10.3174/ajnr.A3495

Shinohara Y, Kinoshita T, Kinoshita F, Kaminou T, Watanabe T, Ogawa T. Hypertrophic olivary degeneration after surgical resection of brain tumors. *Acta Radiol* 54, 2013, 462-466 (査読有り)
DOI: 10.1258/ar.2012.120537

Tsukamoto K, Matsusue E, Kanasaki Y, Kakite S, Fujii S, Kaminou T, Ogawa T. Significance of apparent diffusion coefficient measurement for the differential diagnosis of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease: evaluation by 3.0-T MR. *Neuroradiology* 54, 2012, 947-955 (査読有り)
DOI: 10.1007/s00234-012-1009-9

〔学会発表〕 (計 5 件)

Miyoshi F, Kanasaki Y, Shinohara Y, Fujii S, Ogawa T. Evaluation of multiple system atrophy-cerebellar type with the use of MR imaging and perfusion SPECT. 20th Symposium Neuroradiologicum, 2014 年 9 月 7 日～9 月 12 日, Istanbul (トルコ)

三好史倫、金崎佳子、小川敏英、篠原祐樹、北尾慎一郎、藤井進也、神納敏夫。MSA-C の左右差に関する脳血流SPECTを用いた検討。第43回日本神経放射線学会，2014年3月21日～23日，米子コンベンションセンター，(米子)

Ogawa T, Miyoshi F, Kanasaki Y, Fujii S, Shinohara Y, Kaminou T. Significance of combined use of MR imaging and perfusion SPECT for the evaluation of multiple system atrophy. 37th annual meeting of European Society of Neuroradiology, 2013年9月28日～10月1日, Frankfurt (ドイツ)

Miyoshi F, Ogawa T, Kitao S, Kitayama M, Shinohara Y, Takasugi M, Fujii S, Kaminou T. Evaluation of Parkinson's disease and Alzheimer's disease using neuromelanin magnetic resonance imaging and 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. European Congress of Radiology 2013, 2013 年

3 月 7 日～2013 年 3 月 11 日, Vienna (オーストリア)

Kitao S, Matsusue E, Miyoshi F, Fujii S, Kaminou T, Ogawa T. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. European Congress of Radiology 2013, 2013 年 3 月 7 日～2013 年 3 月 11 日, Vienna (オーストリア)

〔図書〕 (計 3 件)

三好史倫、篠原祐樹、小川敏英。Alzheimer 型認知症、頭部疾患 画像アトラス 5 2014、羊土社、275-278

三好史倫、篠原祐樹、小川敏英。前頭側頭葉変性症、頭部疾患 画像アトラス 5。2014、羊土社、279-281

三好史倫、篠原祐樹、小川敏英。Lewy 小体型認知症、頭部疾患 画像アトラス 5。2014、羊土社、282-285

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 敏英 (OGAWA, Toshihide)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：00125709

(2) 研究分担者

藤井 進也 (FUJII, Shinya)
鳥取大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10379638