

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461325

研究課題名(和文) 拡散尖度・磁化率・神経メラニンMRIによる神経変性疾患の高精度早期診断法の確立

研究課題名(英文) Establishment of high accuracy early diagnosis method of neurodegenerative diseases using DKI, QSM and Neuromelanin MRI

研究代表者

大塚 千久美(Ohtsuka, Chigumi)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：40364343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：独自に開発した拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)および定量的磁化率画像(quantitative susceptibility map, QSM)が、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺における、神経細胞脱落、グリオシス、軸索変性、脱髄などの微細な病理学的変化の検出に鋭敏であることが示唆された。さらに、DKIを用いた定量的画像指標は、これらの疾患群の早期鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Differential diagnosis among Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy syndrome at the early stage is often difficult. Hence, we investigated whether diffusion kurtosis imaging (DKI) and quantitative susceptibility map, QSM) can detect subtle changes that occur in the deep nuclei, brainstem, and cerebellum of patients with early-stage parkinsonian syndromes, and if this technique can readily differentiate between such disorders. Using the DKI technique, mainly mean kurtosis (MK) maps, we detected substantial differences in structures among patients with early-stage parkinsonian syndromes showing minimal differences on conventional MRI. Then we investigate whether DKI with a quantitative imaging marker, the diffusion magnetic resonance parkinsonism index (dMRPI), can help to differentiate between these disorders. The dMRPI-MK can contribute to early differential diagnoses of neurodegenerative disorders accompanied by parkinsonism.

研究分野：神経内科学

キーワード：拡散尖度画像 パーキンソン病 パーキンソン症候群 早期鑑別診断

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD, Parkinson's disease) をはじめとする神経変性疾患の究極の治療は、神経細胞の変性・脱落を抑制・阻止することである。それを実現するために、神経保護薬の開発が盛んに研究されている。近年の神経変性疾患の病態解明に伴い、PD、多系統萎縮症 (MSA, multiple system atrophy)、進行性核上麻痺 (PSP, progressive supranuclear palsy) などに対して神経保護作用を有する疾患修飾薬の臨床試験が現実のものとなりつつある。近い将来にこうした神経保護療法が実現することになれば、治療のターゲットとなる発症早期患者の診断が重要となる。しかし、症状が軽微である早期患者ではしばしば鑑別診断は難しく、MRI による画像診断の精度も早期においては不十分である。また、こういった神経保護療法の研究において薬の神経保護作用を評価するためには、神経細胞の変性・脱落の程度を直接的に評価できる方法の確立が必須である。

PD、MSA の亜型である MSA-P、MSA-C、および PSP の早期鑑別診断や病態進行の評価は、拡散テンソル画像 (DTI, diffusion-tensor image)、磁化率強調画像 (SWI, susceptibility-weighted image)、画像統計解析 (VBM, voxel-based morphometry) などの最新解析法を用いても困難であった。最近、本研究分担研究者である佐々木らは、次世代の MRI 解析法として注目されている拡散尖度イメージング (DKI, diffusion kurtosis imaging) と定量磁化率マッピング (QSM, quantitative susceptibility mapping) の解析ソフトの開発に成功した。DKI は拡散分布の非正規性を尖度にて評価する手法で、従来の平均拡散 (MD, mean diffusivity) や拡散異方性比率 (FA, fractional anisotropy) に比し、脳組織の複雑な拡散特性や軽微な病変による変化を検出可能であるとともに、従来の高精度解析

法 (QSI, q-space imaging) よりも短い撮像時間で算出可能であり、臨床応用に適した手法である。QSM は、従来の SWI で不完全であった位相補正の精度を dipole inversion 技術にて飛躍的に向上させ、脳組織内の鉄濃度や酸素摂取率の定量評価が可能である。また、佐々木らが独自に開発した neuromelanin imaging (NMI) の 3 次元撮像法の開発にも成功した。これらの次世代技術を用いることで、従来困難であった神経変性疾患のごく早期の病理学的変化 (神経細胞変性、脱髄、軸索変性、鉄沈着、不溶性物質沈着) を検出可能となることが期待される。

2. 研究の目的

本研究は、独自に開発した DKI と QSM 解析法および NMI の 3 次元撮像法が、PD をはじめとする神経変性疾患において微細な病理学的変化を鋭敏に検出することが可能であるか、さらに PD と他のパーキンソン症候群 (MSA, PSP) の早期鑑別診断および病態進行度の評価における有用であるかどうかを従来の手法 (DTI, SWI, VBM) と比較することで、明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野外来または入院患者で、早期 PD、MSA、PSP が疑われた患者、および健常者ボランティアに研究内容を説明し、文書で承諾を得た後、3T MRI 装置 (Discovery750, GE) を用い MRI を縦断的に撮像した。自作ソフトウェアを用いて mean kurtosis (MK)、fractional anisotropy (FA)、mean diffusivity (MD) 画像を、L1-norm regularization 法を用いて mean susceptibility (MS) 画像を作成した。FSL を用いて解剖学的標準化を行った後、JHU-MNI-SS-EvePM Atlas 等に基づき基底

核・脳幹・小脳の各構造の平均 MK, FA, MD 値と基底核・黒質・赤核の MS 値を算出し, 各群間の差異を比較検討した。

4. 研究成果

現在までに約 78 例 (PD 51 例, 各 MSA 13 例, 各 PSP 14 例) をエントリーし MRI を撮像した。DKI の定量解析では, PD 群に比し PSP 群では, 被殻・中脳・小脳灰白質の MK 値および上小脳脚・小脳白質の FA 値が有意に低下していた。MSA 群では, 橋横走線維・中小脳脚の MD 値が有意に上昇していた。DKI の定量解析は, 早期パーキンソン症候群における基底核・脳幹・小脳の軽微な構造変化を検出することが可能であり, 早期鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

さらに我々は, 各 DKI を用いた定量的画像指標として the diffusion magnetic resonance parkinsonism index (dMRPI) を提案し, その有用性を検討した。特に MK 画像における dMRPI では, 早期 PD, MSA, PSP 群間のすべての組において有意な差異を検出することができた。これは MK が FA や MD と比し, 軽微な神経細胞脱落, グリオシス, 軸索変性, 脱髄などの微細な病理学的変化に鋭敏であることを示唆していると考えられた。ROC 解析では MK 画像における dMRPI の 3 群間識別の感度・特異度はそれぞれ 80%以上と従来の指標に比し良好であり, 早期鑑別診断の定量的画像指標として利用可能と考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

- 1) Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K et al. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic

resonance imaging. *Parkinsonism & Related Disorders*, 査読有, 20 巻, 2014, 755-760

DOI:

10.1016/j.parkreldis.2014.04.005.

- 2) Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C et al. Differentiation among parkinsonism using quantitative diffusion kurtosis imaging. *NeuroReport*, 査読有, 26 巻, 2015, 267-272
DOI: 10.1097/WNR.0000000000000341

[学会発表](計 3 件)

- 1) 大塚千久美, 拡散尖度画像を用いたパーキンソン症候群の鑑別診断, 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 23 日, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
- 2) 大塚千久美, Differentiation of Early Parkinsonism with DKI using the Diffusion MRPI, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 23 日, 朱鷺メッセ (新潟県新潟市)
- 3) Kenji Ito, Differentiation of Early-Stage Parkinsonism with Diffusion Kurtosis Imaging Using The Diffusion Magnetic Resonance Parkinsonism Index, ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition, 2015 年 6 月 1 日, Toronto (Canada)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 千久美 (OHTSUKA Chigumi)
岩手医科大学・医学部 神経内科・老年科・講師
研究者番号: 40364343

(2) 研究分担者

寺山 靖夫 (TERAYAMA Yasuo)
岩手医科大学・医学部 神経内科・老

年科・教授

研究者番号：70146596

佐々木 真理 (SASAKI Makoto)

岩手医科大学・医学部 超高磁場 MRI

診断・病態研究部門・教授

研究者番号：80205864

紺野 可奈子 (KONNO Kanako)

岩手医科大学・医学部 神経内科・老

年科・助教

研究者番号：90583592