

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461810

研究課題名(和文) 多発性硬化症の通常のMRで検出困難な脳白質傷害の評価：位相差強調画像に関する研究

研究課題名(英文) Assessment of lesions in multiple sclerosis using phase difference-enhanced imaging (PADRE) and quantitative susceptibility mapping (QSM)

研究代表者

掛田 伸吾 (Kakeda, Shingo)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：30352313

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)：多発性硬化症病変の評価における磁化率画像法を用いたMR画像(phase difference enhanced imaging: PADREとquantitative susceptibility mapping: QSM)の有用性について検討した。PADREを通常のMRI画像に加えることで、MS皮質病変の検出能が向上した。またQSMにより、通常のMRI検査で異常を認めないMS病変周囲の脳白質における異常を検出できた。今回の結果は、磁化率画像法を用いたMR画像により、従来困難であった多発性硬化症病変を評価できる可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：We assessed 1) whether phase difference enhanced imaging (PADRE) is useful for the detection of gray matter involvement in the juxtacortical multiple sclerosis (MS) lesions and 2) whether the normal-appearing white matter (NAWM) regions surrounding MS lesions have abnormal quantitative susceptibility mapping (QSM) value. In results, the MR imaging with PADRE may increase the sensitivity in cortical lesion detection in the multiple sclerosis brain, as well as improved distinction between juxtacortical and mixed white matter-gray matter lesions. We also found that, in the patients with MS, the QSM values were abnormal in the normal-appearing white matter (NAWM) regions surrounding MS lesions. Our data suggest that the susceptibility imaging technique (PADRE and QSM) is useful for the evaluation of MS lesions.

研究分野：放射線医学

キーワード：多発性硬化症 MRI 位相差強調画像 定量的磁化率マッピング

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) とは中枢性脱髄疾患の一つで、脳、脊髄、視神経などに病変(プラーク)が起こり、多様な神経症状が再発と寛解を繰り返す疾患である。MS 病変の病理像は、ミエリン消失(脱髄)と炎症細胞浸潤である。厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班における「2004 年全国臨床疫学調査票」、「2006 年北海道十勝地区 (人口 36 万人) における MS 疫学調査」から、本邦でも MS の有病率が増加していることが明らかになっている。MS では治療経過を追跡するための簡易で有用なサロゲートマーカーはごく少数に限られており、より鋭敏な活動性マーカーの開発は急務とされている。現段階においては、臨床症状、MRI 検査のみでしか MS の再燃を判断できないが、MRI における大脳皮質病変の検出率は 10% 程度との報告がある。さらに、通常の MRI 検査などで異常を認めない大脳皮質・白質(いわゆる normal appearing white matter: NAWM)にも発症早期から障害が認められ、これらが MS 患者の運動機能予後や認知機能障害に大きな影響を与えていると考えられている。このため、MS における脳障害を神経線維レベルで画像化する新たな MRI 撮影法の開発が期待される。

MRI 画像において、Haacke らが提唱した新たなコントラスト画像である磁化率強調画像化法 (SWI) は、位相情報から得られる位相画像と強度画像を複数回掛け合わせることで作製される。MRI 画像に位相画像情報を用いて脳実質のコントラストを得る手法は新たな試みであり、従来の画像に有用な追加情報を提供する。最近我々は、新たな再構成法(位相差強調画像化法; Phase Difference Enhanced Imaging; PADRE)を開発した。位相差強調画像化法は、既存の SWI と同様に位相情報を用いて組織コントラストを得る方法であるが、特殊な強調関数を使用することにより、ミエリンなど特定の組織を選択的に強調し描出することができる。また、さらに最近開発された定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping: QSM) は、位相情報を用いて組織の磁化率 (QSM 値) を定量的に評価できる技術である。

2. 研究の目的

MS プラークでは、ミエリン消失と炎症細胞浸潤に伴う鉄沈着が存在することが病理学的に証明されている。ミエリンの描出をターゲットとした PADRE により、通常の MRI 画像で評価できなかったプラークを検出できる可能性がある。また鉄は高い磁化率を有しているため、QSM により MS プラークを鋭敏に描出できる可能性がある。本研究では、PADRE および QSM を用いた場合の MS プラークの検出能の向上について証明する。また QSM を用いて MS 患者における NAWM の障害を評価する。

3. 研究の方法

A. PADRE (ミエリン強調画像) の作成

はじめに、正常被験者 3 名を用いて位相差強

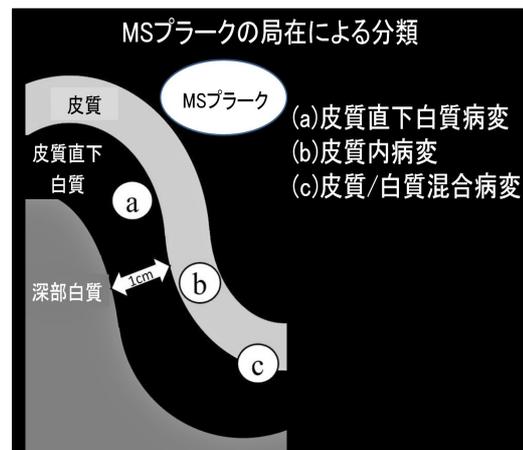
調画像における大脳白質(白質神経線維)の正常解剖の可視化について、撮像法における再構成法の最適化をおこなった。具体的には 11 種類のエコー時間 (4.5, 9.4, 14.4, 19.3, 24.3, 29.2, 34.1, 39.1, 44.0, 49.0, 53.9 秒) で PADRE を撮像し、2 種類のフィルターサイズ (32, 64) で再構成を行った。

全ての画像を 2 名の読影者が、ミエリンが豊富な視放線の描出について、画質を評価した。結果、最も優れた画質を示したエコー時間 34.1 秒、フィルターサイズ 64 であった。よって、本研究に用いる全ての PADRE の撮像に、ミエリンを強調する本プロトコルを用いた。

B. MS 患者の研究

a. PADRE を用いた MS プラークの評価

MS 患者 38 例について通常の MR T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像) と PADRE を撮像した。このうち皮質および皮質近傍 (juxtacortical region) に MS プラークを認めた 13 例 48 病変を対象とした。2 名の放射線科医による読影実験を行った。読影実験は、始めに 1) 通常の MRI のみの読影、2) 次に PADRE を加えての読影を行った。また MS プラークの局在により、(a) 皮質直下白質病変; (b) 皮質内病変; (c) 皮質/白質混合病変の 3 つに分類した(図)。皮質直下の定義は皮質より 1cm までの皮質下白質とした。2 つの読影実験における MS プラークの検出率について調べた。



b. QSM を用いた NAWM の評価

MS 患者 26 例 (F/M:19/7、平均年齢 36.2 歳) と年齢・性別がマッチした対照群 26 例を Multi-echo spoiled gradient-echo 法で撮像し、得られたデータから QSM を再構成した。実際には、MEDI (Morphology Enabled Dipole Inversion) 法を用いて、磁気双極子効果を取り除く filter を演算することで、QSM マップを作成した。

径 1cm 以上の MS プラークを検討対象とし、MS プラーク、MS プラーク周囲の NAWM(病変周囲 NAWM)、MS プラークと対側の大脳半球における NAWM(対側半球 NAWM)、対照群正常白質、にそれぞれ関心領域を設定し QSM 値を計測し

た。

4. 研究成果

a. PADRE を用いた MS プラークの評価

皮質/白質混合病変は、通常の MRI 画像のみの読影と比べ、PADRE を加えた読影で有意に多かった(20 病変 vs.35 病変、 $p < 0.05$)(表)。通常の MR 画像のみの読影で皮質直下白質病変と診断された 27 病変中 15 病変が、PADRE を加えた読影で皮質/白質混合病変と診断された。

MS 患者に見られる皮質病変は、重症度と強い相関を示し臨床的に重要であるが、従来の脳 MRI では十分に評価できなかった。今回の結果は、通常の画像で皮質直下白質病変と診断される病変の多くに皮質病変が含まれていることを示している。PADRE は、MS プラークにおけるミエリンの減少を鋭敏にとらえることで、皮質病変の検出に有用であることが示唆される。

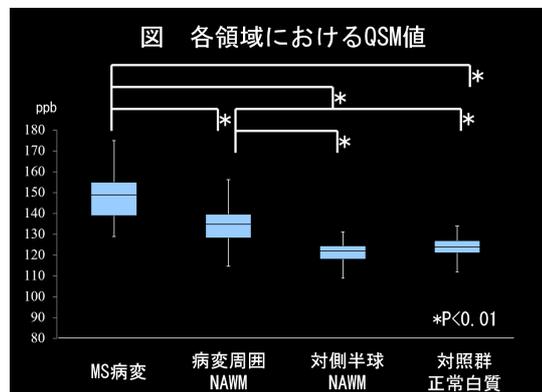
表 読影実験の結果

部位による分類	通常の MRI のみ	通常の MRI + PADRE
皮質直下白質病変	27 (56.3%)	12 (25.0%)
皮質内病変	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮質/白質混合病変	20 (41.7%)	35 (72.0%)

b. QSM を用いた NAWM の評価

MS プラーク 44 病変を評価した。平均 QSM 値は、MS プラークで 148.3ppb、病変周囲 NAWM で 133.6ppb、対側半球 NAWM で 120.6ppb、対象群正常白質で 123.6ppb であった。対照群正常白質に比べ、MS プラークと病変周囲 NAWM の値は有意に高かった($P < .01$)(図)。対側半球 NAWM と対照群正常白質には有意差を認めなかった。

病変周囲 NAWM は、対照群正常白質に比べ、有意に高い QSM 値であった。この結果は、通常の MRI 検査などで異常を認めない病変周囲 NAWM における白質障害を QSM により検出できる可能性を示唆する。今回の病変周囲 NAWM における QSM 値の上昇は、炎症細胞浸潤と白質障害に対して、フェリチンを含むマイクログリア細胞が凝集することでの磁化率上昇ではないかと考察される。



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 3 件) 全て査読あり

1: 論文表題 Juxtacortical Lesions in Multiple Sclerosis: Assessment of Gray Matter Involvement Using Phase Difference-enhanced Imaging (PADRE). 著者名 Futatsuya K, Kakeda S, Yoneda T, Ueda I, Watanabe K, Moriya J, Murakami Y, Ide S, Ogasawara A, Ohnari N, Okada K, Adachi H, Korogi Y. 雑誌名 Magn Reson Med Sci. 2016 11;15(4):349-354. 掲載論文の doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0099

2: 論文表題 Identification of Heschl's gyrus on phase difference enhanced imaging. 著者名 Ide S, Kakeda S, Yoneda T, Watanabe K, Futatsuya K, Murakami Y, Moriya J, Ogasawara A, Sato T, Korogi Y. 雑誌名 Acta Radiol. 2016 [Epub ahead of print] 掲載論文の doi:10.1177/0284185116669872. PubMed PMID: 28273728.

3: 論文表題 Signal intensity of superficial white matter on phase difference enhanced imaging as a landmark of the perirolandic cortex. 著者名 Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Watanabe K, Hiai Y, Korogi Y. 雑誌名 Acta Radiol. 2016 Nov;57(11):1380-1386. 掲載論文の doi:10.1177/0284185115585162

(学会発表)(計 2 件)

1: 発表者名

掛田伸吾

発表演題

磁化率画像の最近の動向と多施設共同研究の概要

学会

第 44 回日本磁気共鳴医学会大会

発表:H28 年 9 月 10 日

会場:大宮ソニックシティ 埼玉県 大宮市

2: 発表者名

掛田伸吾、宮田真理、森谷淳二、大成宣弘、成松秀州、佐藤 徹、Yi Wang、興相征典

発表演題

定量的磁化率マッピング(QSM)の様々な脳病変への応用

学会

第 40 回日本脳神経 CI 学会

発表: H29 年 3 月 4 日

会場: 鹿児島サンロイヤルホテル 鹿児島県 鹿児島市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

掛田 伸吾 (KAKEDA, Shingo)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30352313

(2) 研究分担者

興梠 征典 (KOROGI, Yukunori)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60195691

(3) 連携研究者

岡田 和将 (OKADA, Kazumasa)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 30341499

米田 哲也 (YONEDA, Tetsuya)

熊本大学・医歯学系・准教授

研究者番号: 20305022