

令和元年6月15日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19520

研究課題名(和文)次世代拡散・磁化率・形態MRI解析による筋萎縮性側索硬化症の早期診断法の確立

研究課題名(英文) Detecting intracerebral lesions of amyotrophic lateral sclerosis by diffusion kurtosis imaging, quantitative susceptibility mapping, and voxel-based morphometry

研究代表者

伊藤 賢司 (KENJI, ITO)

岩手医科大学・医歯薬総合研究所・助教

研究者番号：80646852

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)の画像診断の進歩は著しいが、早期における画像診断技術は未確立である。本研究では、拡散尖度イメージング(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)を組み合わせ、ALSにおける拡散・磁化率の軽微な変化を検出することで、高精度画像診断技術の確立を試みた。ALS患者35名と健康者ボランティア22名に対し、DKIよりMK/FA/MDを、QSMよりMSを算出した。健康者に比し、ALS患者における錐体路のMK値は有意な低値を示し、運動野のMS値は有意な高値を示した。特に、両指標の組み合わせは高い感度と特異度でALSを鑑別することができ、画像診断指標の一つとして有望と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、次世代解析技術であるDKIとQSMを用いて、ALSの早期診断能と従来法に対する優位性を前向き比較研究によって明らかにした点が独創的である。本研究によって、ALS患者を個別に早期に正確に診断する技術を世界に先駆けて確立することができ、疾患修飾薬等による早期治療介入の適応決定に寄与することができる。

本手法は国内で普及しつつある3テスラMRIであれば容易に利用可能であり、ALSに限らず種々の神経疾患を対象とした自動早期診断法の次世代スタンダードとなることが期待される。今後、増加することが予想される神経変性疾患の臨床試験や日常診療においても本研究の成果は重要な役割を果たす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether DKI/DTI and QSM can detect intracerebral lesions of ALS. We detected substantial reductions in MK values in the CST and elevations in MD values in the CST, as well as in MS values in the M1 of patients with ALS. These findings were comparable to known pathological changes in the structures of ALS. Regarding diagnostic performance, the sensitivities and specificities of FA or MS alone for discriminating ALS patients from controls were generally comparable to those of previous studies. Although the sensitivity of MK and the specificity of MD were >90%, respective MK and MD values demonstrated suboptimal specificity and sensitivity. In contrast, the combined usage of DKI/DTI and QSM improved discrimination ability when compared with DKI/DTI/QSM alone, suggesting that this method may serve as an imaging diagnostic marker for ALS.

研究分野：拡散MRI画像解析

キーワード：MRI 拡散尖度イメージング 拡散テンソルイメージング 定量的磁化率マッピング 筋萎縮性側索硬化症 神経変性疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)は、中高年に発症し進行性の筋萎縮・筋力低下をきたす予後不良の神経難病である。現時点で有効な治療法は確立されていないが、近年の TDP-43 蛋白をはじめとする病態機序の解明に伴い、遺伝子治療や疾患修飾薬による早期治療介入が現実のものとなりつつある。近い将来に治療薬の臨床試験が実施されれば、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、病初期は特徴的な神経学的徴候を欠く場合が多く、病態や進行も多様であるため、早期 ALS の神経学的診断や予後予測は困難である。また、簡便性・汎用性・定量性を有する早期診断バイオマーカーも存在しない。MRI による画像研究も精力的に行われており、従来の拡散テンソルイメージング(diffusion tensor imaging, DTI)、磁化率強調イメージング(susceptibility-weighted imaging, SWI)、脳形態解析(voxel-based morphometry, VBM)などを用いることで、進行期では特徴的所見を捉えることが可能であるが、早期における画像診断精度は十分ではない。

最近、我々は次世代の MRI 画像解析法として注目されている拡散尖度イメージング(diffusion kurtosis imaging, DKI)と定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)の解析ソフトウェアによる高精度脳微細変化検出法を独自に開発した。DKI は、拡散分布の非正規性を評価する手法で、従来の DTI に比し白質・灰白質の軽微な変化を検出可能である。QSM は、従来の SWI で困難であった位相変調補正を高精度に行うことで、脳組織内の鉄濃度を定量評価できる。これらの次世代技術を用いることで、従来困難であった ALS のごく早期の病理学的変化(神経細胞変性、鉄沈着、軸索変性、脱髄など)が検出可能となることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、DKI と QSM による高精度自動脳微細変化検出法を確立し、早期 ALS 患者を横断的に検討し、従来の手法である DTI と SWI を比較することで、ALS の早期診断能・病態進行評価能を明らかにし、高精度かつ無侵襲に検出・評価する技術基盤を確立することを目的とする。

本研究課題と同様の研究は現在まで存在しない。従来の研究では、群間差異は検出できても患者個々の診断に用いることができず、早期診断法とはなり得なかった。それに対し、本研究では、次世代解析技術である DKI と QSM を用いて、ALS の早期診断能と従来法に対する優位性を前向き比較研究によって明らかにする点が独創的である。

本研究によって、ALS 患者を個別に発症早期に正確に診断する技術を世界に先駆けて確立することができ、疾患修飾薬等による早期治療介入の適応決定に寄与することができる。また、病態進行度を正確に把握することが可能となり、予後予測指標や薬効のサロゲート指標となることが期待される。

本手法は国内で普及しつつある 3 Tesla MRI であれば容易に利用可能であり、特定の解剖学的構造に限らず任意の脳構造に応用可能であることから、ALS に限らず種々の神経疾患を対象とした自動早期診断法の次世代スタンダードとなることが期待される。今後、増加することが予想される神経変性疾患の臨床試験や日常診療においても本研究の成果は重要な役割を果たす可能性がある。

3. 研究の方法

本学神経内科を受診した ALS 患者 35 名と健常者ボランティア 22 名を対象に、3 Tesla MRI (Discovery MR750, GE Healthcare)を用いて DKI/DTI (repetition time (TR)/echo time (TE), 4000/110 ms; motion probing gradients, 20 directions; b values, 0, 1000, 2500 s/mm²; field of view (FOV), 24 cm; matrix size, 128×128; reconstructed matrix size, 256×256 (pixel size, 0.94 mm); slice thickness, 3.0 mm without interslice gaps; number of slices, 28; number of excitations (NEX), 4; reduction factor of parallel imaging, 2; acquisition time, 10 min 12 s) と QSM (TR/TE, 30/15 ms; flip angle, 20°; FOV, 25.6 cm; matrix size, 512×224; reconstructed matrix size, 512×512 (0.50 mm); slice thickness, 2.0 mm without interslice gaps; number of slices, 50; NEX, 1; acquisition time, 4 min 16 s)の元画像を前方視的に撮像した。独自に開発したソフトウェアを用いて、DKI より mean kurtosis (MK)、DTI より fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD) マップを、QSM より magnetic susceptibility (MS) マップを作成した。MK では拡散非正規性、FA/MD では拡散異方性や拡散係数、MS では鉄沈着について評価した。ANTs を用いて画像の解剖学的標準化の逆変換を利用し、JHU (Johns Hopkins University)アトラスの公開テンプレートをを用いて患者脳空間上で、MK, FA, MD, MS 値を自動計測した。DKI/DTI では錐体路を、QSM では一次運動野を対象(図 1)に、疾患・健常者間の差異および診断能について検討した。

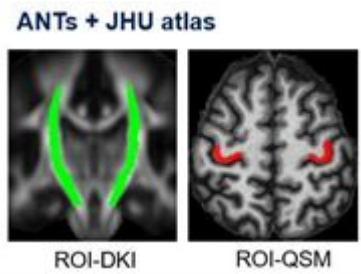


図 1 DKI/DTI と QSM の自動 ROI 計測

4. 研究成果

健常者と比べて、ALS 患者では、錐体路の MK(DKI)が明らかに低下しており、運動野の MS(QSM)は上昇していた(図 2)。これは軽微な軸索変性や組織内鉄沈着などを反映していると推測された。一方、FA と MD 画像では明らかな変化を認めなかった。

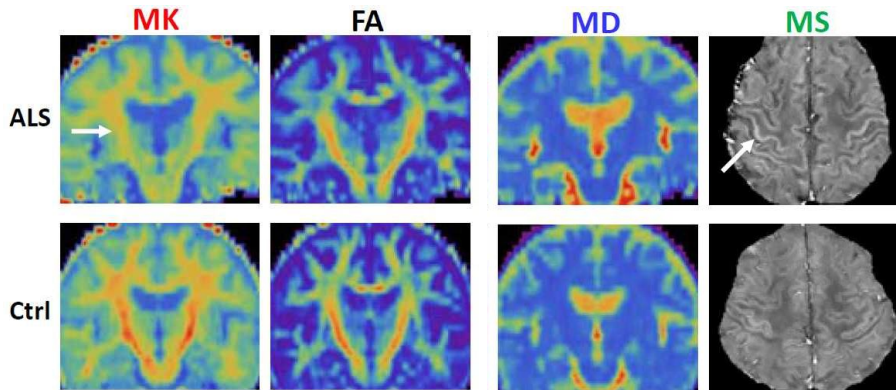


図 2 ALS と健常者の拡散・磁化率画像

定量的自動解析では、健常群(MK, 1.02–1.14 [median, 1.09]; FA, 0.52–0.60 [0.57]; MD, 0.77–0.84 [0.79])に比し、ALS 群において錐体路の MK 値が有意に低下し(0.92–1.08 [1.04])、MD 値は有意に上昇していたが(0.78–0.88 [0.82])、FA 値では差異を認めなかった(0.51–0.61 [0.56]) (図 3)。一方、運動野の MS 値は有意に上昇していた(ALS, 0.15–0.40 [0.23]; Ctrl, 0.008–0.26 [0.14])。さらに、DKI/DTI と QSM の両指標の組み合わせでは、すべての指標において有意な差異を認めた。

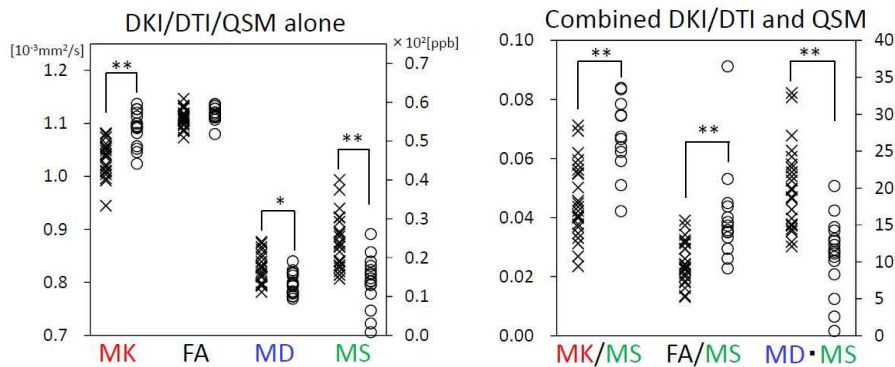


図 3 ALS(x)と健常者(o)における DKI/DTI と QSM 指標(* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$)

ROC 解析による DKI/QSM 指標の ALS 診断予測能の曲線下面積と感度/特異度は、単独指標と比べて、両指標の組み合わせによる MK/MS および MD・MS が 0.91, 83%/88%と最も高値を示した(表 1)。

表 1 ALS と健常者における DKI/DTI と QSM 指標の ROC 解析

ALS vs. Control	DKI/DTI/QSM alone				Combined DKI/DTI and QSM		
	MK	FA	MD	MS	MK/MS	FA/MS	MD・MS
AUC	0.90	0.65	0.79	0.89	0.91	0.89	0.91
Cutoff value	1.08	0.56	0.83	18	0.058	0.032	14.9
Sensitivity	96%	54%	50%	83%	83%	88%	83%
Specificity	75%	88%	94%	81%	88%	81%	88%

以上のことから、ALS 患者では、錐体路の MK は低下、MD は上昇、一次運動野の MS が上昇しており、特に MK と MS の変化が顕著であることが明らかとなった。また、DKI と QSM の両指標の組み合わせは、ALS 患者を高い感度と特異度で鑑別可能であることが示された。

本研究によって、ALS 患者における錐体路の拡散異常と一次運動野の磁化率異常を鋭敏に捉えることに成功した。一般に、MK 値の減少は軽微な脱髄や髄鞘/軸索/神経細胞密度の減少などを、MD 値の上昇は細胞密度の減少、脱髄、細胞外腔の拡大などを、MS 値の増大は組織内鉄沈着の増大を反映しているといわれており、本症の病理学的変化(神経細胞変性、鉄沈着、軸索変性、脱髄など)とも一致していると示唆された。

今後、高速撮像による DKI の分解能向上によって、診断精度の更なる向上が期待される。さらに、今回確立した手法は、様々な神経変性疾患の早期診断・鑑別診断の一つとして有望と考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Ito K, Ohtsuka C, Yoshioka K, Maeda T, Yokosawa S, Mori F, Matsuda T, Terayama Y, Sasaki M. Differentiation Between Multiple System Atrophy and Other Spinocerebellar Degeneration Using Diffusion Kurtosis Imaging. Academic Radiology 2019; e1–e7 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.12.015> (査読あり)

Sato T, Endo K, Kakisaka K, Suzuki Y, Kooka Y, Sawara K, Ito K, Sasaki M. Decreased Mean Kurtosis in the Putamen is a Diagnostic Feature of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. Internal Medicine 2019;58(9):1217–1224 DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2116-18> (査読あり)

Nomura JI, Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Yamashita F, Ito K, Fujiwara S, Kobayashi M, Ogasawara K. Preoperative Cerebral Oxygen Extraction Fraction Imaging Generated from 7T MR Quantitative Susceptibility Mapping Predicts Development of Cerebral Hyperperfusion following Carotid Endarterectomy. AJNR 2017;38(12):2327–2333 DOI: [10.3174/ajnr.A5390](https://doi.org/10.3174/ajnr.A5390) (査読あり)

Ito K, Ohtsuka C, Yoshioka K, Kameda H, Yokosawa S, Sato R, Terayama Y, Sasaki M. Differential diagnosis of parkinsonism by a combined used of diffusion kurtosis imaging and quantitative susceptibility mapping. Neuroradiology 2017;59(8):759–769 DOI: [10.1007/s00234-017-1870-7](https://doi.org/10.1007/s00234-017-1870-7) (査読あり)

Uwano I, Kudo K, Sato R, Ogasawara K, Kameda H, Nomura JI, Mori F, Yamashita F, Ito K, Yoshioka K, Sasaki M. Noninvasive Assessment of Oxygen Extraction Fraction in Chronic Ischemia Using Quantitative Susceptibility Mapping at 7 Tesla. Stroke 2017;48(8):2136–2141 DOI: [10.1161/STROKEAHA.117.017166](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017166) (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

伊藤賢司 . 脳神経領域における拡散尖度画像の臨床応用 . 第 42 回日本脳神経 CI 学会総会 . 2019 年 3 月 2 日 ~ 3 日(東京)

伊藤賢司、米澤久司、高橋純子、上野育子、寺山靖夫、佐々木真理 . 拡散尖度イメージングと定量的磁化率マッピングを用いた筋萎縮性側索硬化症の画像診断 . 第 46 回日本磁気共鳴医学会大会 . 2018 年 9 月 7 日 ~ 9 日(金沢)

伊藤賢司、佐々木真理、大塚千久美、前田哲也、寺山靖夫 . 拡散尖度画像を用いた小脳失調症の早期鑑別診断基準の検討 . 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」. 2017 年 1 月 19 日 ~ 20 日(東京)

〔図書〕(計 1 件)

伊藤賢司、佐々木真理 . 中外医学社 . Annual Review 神経 2017 . 2017 年 1 月 . p177 ~ p183 (共著)

6 . 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名：佐々木 真理

ローマ字氏名：SASAKI, Makoto

研究協力者氏名：寺山 靖夫

ローマ字氏名：TERAYAMA, Yasuo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。