

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 8 月 31 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：25461844

研究課題名(和文) 7TeslaMRIによる中枢神経系ループス早期脳微小血管病変の検出

研究課題名(英文) Detection of cerebral microvascular lesions using 7 T MRI in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

研究代表者

佐々木 信人 (SASAKI, Nobuhito)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：50382601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経ループス(NPSLE)の診断となった症例では、単純T1WIにて、皮質下白質・皮質の点状・線状高信号病変をNPSLE群(80%)を高頻度に認めた。造影T1WIでは、同部位の点状造影病変をNPSLE群のみ(60%)に認めた。本所見の分布は髄質動静脈に一致しており、病理学的に認められる脳微細血管の血栓や炎症を反映した所見と考えられた。7 Tesla MRIを用いてNPSLE患者にて有意に高い比率で脳微細血管病変を検出した。7 Tesla MRIがNPSLEの早期発見に有用である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：On the high-resolution T1WIs obtained at 7 T, minute punctate/linear hyperintense lesions in subcortical and/or cortical areas were found in four (80%) neuropsychiatric systemic lupus erythematosus(NPSLE) patients and one (7%) non-NPSLE patient. Further, the minute punctate enhanced lesions in these areas were found on contrast-enhanced T1WIs in only three (60%) NPSLE patients. These findings suggesting microvascular thrombi or inflammation were significantly more frequent in NPSLE than in non-NPSLE patients ( $P=0.001$ ). In contrast, other imaging findings, laboratory findings, and clinical characteristics were not different between the two groups. High-resolution T1WIs obtained at 7 T can detect minute lesions, indicating intracerebral microvascular lesions in patients with NPSLE.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：中枢神経ループス 早期診断 7TeslaMRI

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス (SLE) は Neuropsychiatric SLE (NPSLE) は 63 ~ 91% 高頻度に合併する。5 年生存率は 90% 以上と予後が良い疾患であるが、NPSLE 合併例では死亡率 7 ~ 13% と予後が悪く、発症年齢が 30 歳代と若年者女性の生命予後影響を及ぼす重要な合併症である。診断は早期発見が重要である。これまでに血清、髄液、画像が NPSLE の診断に有用であるとの報告があるが、その精度は十分とはいえず(感度 44%、特異度 75%)<sup>1)</sup>、さらなる検討が必要である。確定診断として一般的な侵襲的な髄液 IL-6 濃度測定は結果判定まで時間要する。結局 SPECT、MRI などの画像診断+髄液検査による総合診断となり時間を要する。特に中枢神経疾患では診断精度が高い MRI 検査による診断精度は低い。

2. 研究の目的

今回我々は通常の MRI よりも高い解像度を得られる 7 Tesla MRI を用いて従来困難であった NPSLE による早期脳微細血管病変の描出を試み、NPSLE 患者に特徴的な所見を検出することが可能か前向き検討した。

3. 研究の方法

対象: アメリカリウマチ学会 SLE 分類基準 (1997 年) を満たす患者 20 名 (男 3 名, 女 17 名 (平均年齢 35.5 歳)) 7 Tesla scanner (Discovery MR950, GE Healthcare) を用いて高解像度 T2WI (2D spin-echo 法 TR 3000 ms, TE 60 ms, FOV 200 mm, matrix size 1024 × 512 (pixel size 0.2 × 0.4 mm), slice thickness 4 mm, number of slices 38, acquisition time, 13 min 48 s) および高解像度 T1WI (3D spoiled gradient-echo 法 TR 12 ms, TE 2.8 ms, FA 12, FOV 200 mm, matrix size 512 × 320 (pixel size 0.4 × 0.6mm), slice thickness 0.5 mm (after ZIP), number of slices 170, acquisition time, 9 min 35 s) (造影前後) で撮像した。

【画像診断】

臨床情報を全く知らない神経放射線科医によるブラインド読影を 2 ヶ月の期間をあけて 2 回行った。1 回目と 2 回目の相違については 3 回目の判定を行った。

【NPSLE 診断】

non-NPSLE および NPSLE の診断はアメリカリウマチ学会の NPSLE 分類基準 (1999 年) によって日本リウマチ学会専門医、神経内科医、精神科医が総合的に診断した。

【統計解析】

Fisher 正確確立検定または Mann-Whitney 検定を用い、臨床像、画像所見、血清学的検査所見における NPSLE 群と non-NPSLE 群間の差異を検討した。

統計的有意差は p 値 0.05 未満とした。

4. 研究成果

20 例中 5 例の患者 (年齢: 15-39 歳 [平均 27.0 歳]; 男 1 名, 女 4 名) が NPSLE の診断となった。

NPSLE の症状は、多発神経炎 (1 名) 意識障害 (2 名) 精神病様症状 (2 名) 脳血管障害 (1 名) であった (重複有り)。

NPSLE 群・non-NPSLE 群間で年齢・性別・種々の血清学的検査 (抗 ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体・抗 CL 抗体・ループスアンチコアグラント) に有意差を認めなかった

SLEDAI は、NPSLE 群 (8-26 [中央値 18]) において non-NPSLE 群 (0-24 [10]) に比し有意に高値を示した (p=0.02, Mann-Whitney 検定)。

表 1 NPSLE と Non-NPSLE の比較

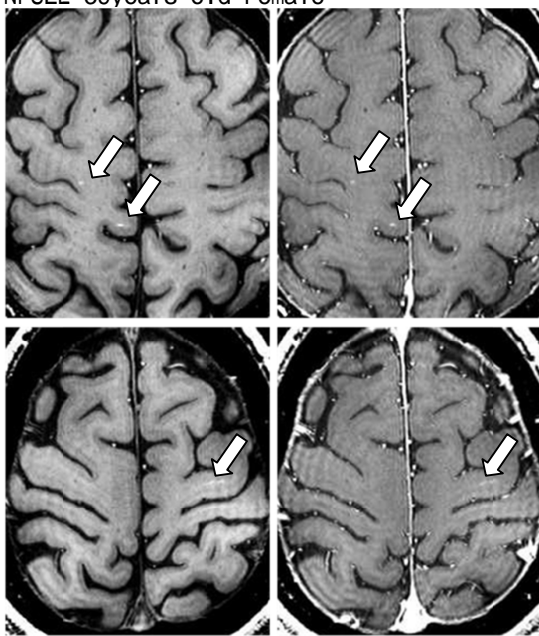
		NPSLE (n = 5)	Non-NPSLE (n = 15)	p-value*
Demographics				
Women	(%)	4 (80)	13 (87)	0.718
Age	(median)	15-39 (29)	16-54 (35.5)	0.114
SLEDAI	(median)	8-26 (18)	0-24 (10)	0.023
Serum				
dsDNA-Ab	(median)	3.5-400 (36.5)	6.4-394.2 (54.9)	0.860
Sm-Ab	(median)	2.6-113.3 (17.4)	0.6-153.3 (8.5)	0.662
CL-Ab	(median)	2.1-26.3 (24.3)	1.2-50.8 (17.3)	0.667
LA	(median)	0.96-1.19 (0.98)	0.88-2.15 (1.03)	0.526
7 Tesla MRI				
SCMH	(%)	4 (80)	1 (7)	0.001
SCME	(%)	3 (60)	0 (0)	0.001
Infarct	(%)	1 (20)	3 (20)	1.000
DWMH	(%)	1 (20)	4 (27)	0.766

\*p-values were calculated using Fisher's exact test or Mann-Whitney U-test.

単純 T1WI では、皮質下白質・皮質の点状・線状高信号病変 (subcortical/cortical micro-hyperintensity: SCMH) を NPSLE 群 (80%) において non-NPSLE 群 (7%) に比し高頻度に認めた (p=0.001, Fisher 検定)。

**Subcortical/cortical  
micro-hyperintensity (SCMH)**

NPSLE 39years old Female



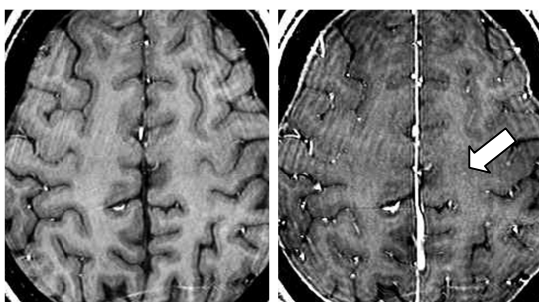
T1WI

CE-T1WI

造影 T1WI では、同部位の点状造影病変 (subcortical/cortical micro-enhancement: SCME) を NPSLE 群のみ (60%) に認めた (p=0.001, Fisher 検定)。T2WI では、SCMH/SCME の部位に異常所見を認めなかった。陈旧性梗塞を NPSLE 群 20%, non-NPSLE 群 20% に、無症候性大脳白質病変をそれぞれ 20%, 27% に認めたが、2 群間で有意差を認めなかった。

**Subcortical/cortical micro-enhancement (SCME)**

34 years old Female



T1WI

CE-T1WI

7 Tesla MRI による高解像度 T1WI において、NPSLE 患者で SCMH/SCME を高頻度に認めた。本所見の分布は髄質動静脈に一致しており、病理学的に認められる脳微細血管の血栓や炎症を反映した所見と考えられた。

7 Tesla MRI を用い、non-NPSLE 患者に比べ、NPSLE 患者に有意に高い比率で脳微細血管病変を検出した。7 Tesla MRI が NPSLE の早期発見に有用である可能性を示した。

**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 10 件)

1) Murata O, Sasaki N, Sasaki M, Kowada K, Ninomiya Y, Oikawa Y, Kobayashi H, Nakamura Y, Yamauchi K. Detection of cerebral microvascular lesions using 7 T MRI in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

Neuroreport. 7;26(1):27-32, 2015(査読有)

2) Koizumi R, Sasaki N, et al. Rapamycin attenuates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing TGF- $\beta$  production in the lung. Allergol Int. 63(3):457-66, 2014(査読有)

3) Nakamura Y, Suzuki N, Sasaki N, et al. Scedosporium aurantiacum brain abscess after near-drowning in a survivor of a tsunami in Japan. Respir Investig. 51(4):207-11, 2013(査読有)

4) Suzuki N, Sasaki N, et al. Effects of imatinib mesylate on pulmonary allergic vasculitis in a murine model. Int J Rheum Dis. 16(4):455-62, 2013(査読有)

5) Utsumi Y, Sasaki N, et al. Association of IL-13 gene polymorphisms with airway hyperresponsiveness in a Japanese adult asthmatic population. Respir Investig. 51(3):147-52, 2013(査読有)

6) Sasaki M(7 番中 6 番目), et al. Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum. J Neurosurg 2014, 121(2):387-389. (査読有)

7) Sasaki M(10 番中 2 番目), et al. Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neuroimaging 2014, 24(4):359-365. (査読有)

8) Sasaki M(9 番中 9 番目), et al. Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. Medical physics 2014, 41(2):022302. (査読有)

9) Sasaki M(14 番中 8 番目), et al. Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive

improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. AJNR Am J Neuroradiol 2013, 34(5):976-982. (査読有)

10) Sasaki M(9番中2番目) et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. Neurosci Lett 2013, 541:93-98. (査読有)

〔学会発表〕(計 3件)

EULAR 2013 Madrid, Spain 12-15

June 2013

2013 ACR/ARHP Annual Meeting

October 25-30, 2013 in San Diego, CA

JCR 2013 Kyoto 4月 2013

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 信人 (SASAKI Nobuhito )

岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病内科 講師

研究者番号: 50382601

(2) 研究分担者

佐々木 真理 (SASAKI Makoto )

岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授

研究者番号: 80205864

(3) 中村豊 (NAKAMURA Yutaka)

岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病内科 准教授

研究者番号: 60328614

(4) 小林仁 (KOBAYASHI Hitoshi)

岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病内科 准教授

研究者番号: 60215358

(5) 水野 昌宣 (MIZUNO Manori)

岩手医科大学 神経内科 助教

研究者番号: 70382603

(6) 福本 健太郎 (FUKUMOTO Kentarou)

岩手医科大学 精神神経科 助教

研究者番号: 00514407