

論文の内容の要旨

論文題目 神経変性疾患における局所脳容積と拡散 MRI による微細構造の変化の解析

氏名 佐藤 香菜子

1. 背景

MRI による脳の水の拡散解析 (diffusional magnetic resonance imaging: dMRI) は、超急性期脳梗塞の見かけの拡散係数の変化 (apparent diffusion coefficient: ADC) を敏感にとらえることが可能で、急速に臨床応用が進んだ。dMRI は、ADC にとどまらず、拡散テンソル解析では白質線維などによる水の動きの方向による違い、拡散異方性が観察可能である。さらに Q space imaging では拡散時間をコントロールすることによって水分子の平均飛翔距離なども算出できる。拡散テンソル解析は水の拡散を楕円体としてとらえるもので、白質路の可視化と Fractional anisotropy (FA) などによる定量化が可能というユニークな特徴がある。この 10 年で論文数は急増し、2011 年は 1000 本以上となった。従来の MRI は一般に定量が困難であるが、dMRI では定量可能なため、多くの疾患で脳の局所の異常が見いだされ、病態解析に役立っている。

しかし急速に進歩したことや、動物実験よりヒトでの応用が先に進んだことなどにより、多岐にわたる変性疾患の多くではまだ詳細な検討は行われていない。脳における水の拡散の変化に関するモデルを変性疾患における拡散テンソル解析の定量値 FA, ADC と、もうひとつの標準的な MRI 指標である容積を組み合わせれば、変性疾患における拡散の変化を解明する一助となると思われる。

2. 目的

今回我々は、FA, ADC の変化を説明するモデルについて、ボクセル内の実測値をもとにそこから自由水を加減する自由水増減モデルと、植物ファントムを用いた交叉線維増減モデルを検討した。それに対応する変性疾患として、容積計測や拡散 MRI 上異なる特徴を持つと思われる 2 つの変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis: ALS, 脊髄小脳変性症 6 型 spinocerebellar ataxia type 6: SCA6) において、FA, ADC の変化をその背景を考慮しつつ検討した。

3. 基礎的検討

まず多くの変性疾患で報告されている FA 低下、ADC 上昇の単純なモデルとして、自由水増減モデルにつき計算により検証した。次に交叉線維がボクセル内で減少するモデルを植物ファントムにより検証した。

自由水増減モデルは、正常白質の拡散を表す 3 つの固有ベクトルの方向に沿った拡散係

数である $\lambda_{1,2,3}$ に同じ値を増減する単純なモデルである。正常白質の ADC, FA と比べ、自由水を増加させて ADC が増えると FA は低下し、自由水を減じて ADC が減ると FA は増加した。これは脳梗塞における細胞性および血管性浮腫、脳腫瘍、および ALS などの多くで見られる変化と一致していた。

交叉線維増減モデルは同じ植物線維を交叉させるファントムで、非交叉部では線維が増えず、水が増えることになる。実測値は、交叉部では ADC と FA はともに低く、非交叉部では ADC と FA はともに高くなった。

今回の 1 つめのモデルでは、ボクセル内に自由水が増える要素があれば FA は低下し、ADC が上昇することが示された。血管性浮腫などはこのモデルと思われる。変性においても、このモデルに近い状態が起きている可能性がある。一方、交叉線維の存在する部位で 1 つの線維が変性などにより減少すると、FA 上昇、ADC 上昇という、上記の自由水増減モデルとは異なる定量値の変化を示すことが示された。

4. ALS における鉤状束の拡散テンソル tractography による定量的評価

ALS は主として運動ニューロンを侵す緩徐に進行する神経変性疾患で、拡散テンソル解析は上位ニューロン機能の評価法として早期から臨床応用されてきた。この研究では認知症に関連する鉤状束が ALS において変化を示すかどうかを検討した。なお、本学学位論文との関連では、ALS は conventional MRI での萎縮や容積変化は軽微だが、拡散テンソル解析では皮質脊髄路などの白質に障害が出ることで知られているため、容積に変化が少なく、拡散テンソル解析の変化が目立つものとして今回の検討に加えた。

15 名の ALS 患者と 9 名の age matched volunteer に拡散テンソル撮像を行い、鉤状束の tract-specific analysis (TSA) を行った (図 1)。鉤状束の TSA はすでに報告した方法で、冠状断の側脳室前角前縁レベルで前頭葉下部に向かう線維と、temporal stem を結ぶ線維につき解析した。

ALS 患者における鉤状束の FA (0.410 ± 0.045) は正常コントロールの FA (0.459 ± 0.056) と比べ、有意に低下していたが、ADC は患者群で $0.820 \pm 0.039 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、対照群で $0.801 \pm 0.033 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ と患者群で上昇する傾向は見られたが、有意ではなかった。

この研究は、ALS において鉤状束の軽微な拡散異常が起きていることを示した最初の論文である。また、鉤状束のようにある程度独立した白質路で容積変化が顕著でない場合に、ADC と FA がどのように変化するかの一例として、白質路の変性によりボクセル内に水が増えるようなモデルが適応可能な例として取り上げた。

5. SCA6 における小脳局所容積と拡散テンソル解析

SCA6 は、主として小脳皮質のプルキンエ細胞に変性をきたす成人発症の稀な常優染色体遺伝病である。画像的には小脳萎縮を特徴とし、脳幹の軽度萎縮も起こり得る。この研究では、テント下の脳萎縮の詳細なパターンを解析し、小脳の障害部位ごとの症状との相関を調べた。SCA6 の先行研究は容積の解析が主で、拡散テンソル解析を行った研究はほとんど

どないため、拡散テンソル解析の定量値の変化と症状との相関を調べ、さらにその変化を容積変化と比較することを目的として検討した。症状の評価は international cooperative ataxia rating scale (ICARS) により行った。

9名の SCA6 患者と 9名の age matched volunteer を対象とし、テント下の脳の容積と拡散テンソル解析の示標の解析を行った。解析には LDDMM (large deformation diffeomorphic metric mapping) を用い、テント下の脳を発生学的起源を考慮して 18 の部位に分けたアトラスを作成し、atlas-based analysis を行った (図 2)。

小脳には SCA6 患者で有意な容積低下と ADC 上昇がみられ、MRI が staging に有用であることが示されたが、FA の有意な変化はみられなかった。また、小脳、脳幹と小脳脚の容積は ICARS total score と有意な負の相関を示した。テント下の脳区分ごとの解析でも、小脳と小脳脚で主に有意な容積低下、ADC 上昇が見られ、FA は変化に乏しかった。中小脳脚では ADC と FA がともに上昇していた。容積は発生学的に主に古い部分で低下し、ADC は主に新しい部分で上昇する傾向があり、症状との相関も似た部位にみられた。SCA6 では容積変化が FA より敏感であることが示された。また ADC と FA がともに上昇していた領域があり、交叉線維増減モデルと同様に、交叉線維の存在する部位で一部の線維が変性している可能性が考えられた。

6. 考察

dMRI は、10 ミクロン程度の生体の微細構造の変化をとらえることができ、たとえば拡散テンソル解析では白質の拡散異方性により白質路の可視化と定量化が可能というユニークな特徴がある。従来の MRI は一般に定量が困難であるが、dMRI では定量が可能のため、病態解析のツールやバイオマーカーとして応用され始めている。dMRI では詳細な拡散現象の解析により、拡散から見た脳の微細構造の解明につながる。さらに拡散現象を観察する種々の方法が提唱されている。

水分子の拡散の背景を検討し、種々の変性疾患における微細構造の変化を明らかにする一環として、今回は自由水増減モデルと交叉線維増減モデルを検討した。そして、それぞれのモデルに対応すると思われる 2 種類の変性疾患につき検討した。拡散テンソル解析の各手法の短所長所を把握するため、種々の変性疾患において種々の手法を行い、各疾患に適した解析法を検討することは重要と考える。

ALS では FA 低下が主な結果であった。変性により疎になり淡明化した白質線維の自由水が増加して自由水増減モデルに近い結果になったと思われる。SCA6 では容積低下と ADC 上昇が主な結果であった。FA の変化は乏しく、一部では ADC と FA の両者の上昇が見られた。この部分では、交叉した白質線維の一部が変性したために、交叉線維増減モデルに近い結果が見られたと思われる。SCA6 の解析では LDDMM を用いた atlas-based analysis により、脳の障害部位と症状との相関を明らかにすることができた。

7. 結語

変性疾患における FA, ADC の変化は水の拡散のパターンによって異なり、ALS のように、変性により自由水増減モデルに近い変化を示す疾患では FA 低下、SCA6 のように、交叉線維増減モデルに近い変化を示す疾患では、ADC と FA がともに上昇することがあることが示された。dMRI は種々の病態を反映して種々のパターンを示し、病態の解明の一助となると思われた。

図1 鉤状束の拡散テンソル tractography

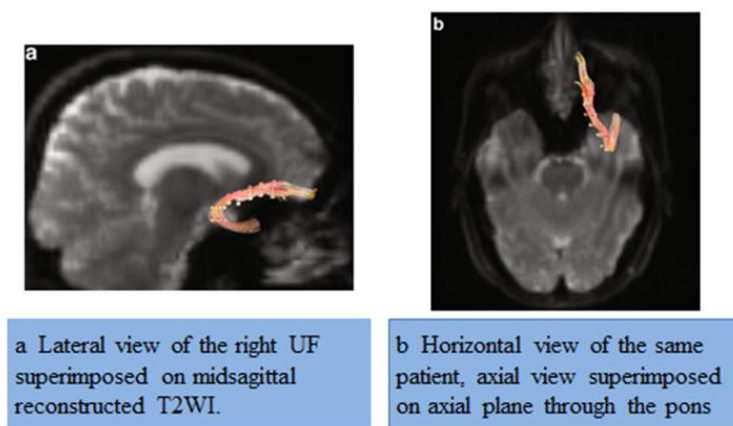


図2 LDDMM を用いて区分したテント下のアトラス

