

主論文の要旨

Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy

（ 進行性核上性麻痺における小脳機能障害を
可視化することができる新しいMRIの可能性 ）

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

（指導：祖父江 元 教授）

原 一洋

【緒言】

進行性核上性麻痺（PSP）は、体幹の不安定性、核上性眼筋麻痺（特に垂直方向）、仮性球麻痺、構音障害、項部ジストニア、認知症の特徴を持つ孤発性の神経変性疾患である。また病理学的には歯状核と上小脳脚（SCP）の障害が特徴とされている。しかしながら小脳失調を呈する PSP 患者以外では臨床的に小脳症状を検出することは一般に困難である。一方、いくつかの MRI で、PSP の SCP 障害を検出している。SCP 障害は、PD では通常認めず、MSA-P では進行期以外では障害をされないため PD と MSA-P から PSP を鑑別するために有用である。

Readout segmentation of long variable echo-trains (RESOLVE) は、従来の方法よりも歪みの少ない、より高い空間分解能を提供する新たな画像方法である。以前の報告によれば、RESOLVE は核や線維間のコントラストを高めることにより、詳細に SCP を含む脳幹の構造を可視化できることが予想される。本研究では、PD と MSA-P と PSP 患者の SCP 交叉を比較検討し、PD と MSA-P から PSP を鑑別するための RESOLVE の有用性を評価した。

【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院で 2011 年 4 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日までの 100 被験者を調べた。私たちはコントロール 24 例、PSP 連続 20 例、PD 連続 24 例、MSA-P 連続 13 例、MSA-C 連続 18 例を調査した。すべての被験者の臨床情報を表 1 に示す。研究は名古屋大学大学院医学系研究科の倫理委員会によって承認され、被験者は研究への参加を書面にて同意した。ガイドラインに沿って PSP、PD、MSA を診断し、PSP の臨床表現型はリチャードソン症候群であった。

すべての患者は the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS III)、the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) を施行された。T1、T2、FLAIR、RESOLVE の MRI が直後に行われた。

3T の MRI (Verio, Siemens) で RESOLVE (readout-segmented multi-shot echo-planar imaging、TR/TE : 3800/81、b 値 : 700s/mm²、MPG : 上下方向に設定、GRAPPA 法を用い補正) を撮影した。評価者は経験豊富な神経内科医で FLAIR の SCP 自体と RESOLVE の SCP 交叉の病変を評価した。図 1 のように SCP 交叉と考えられる部位が等信号となっている場合 (図 A.1、A.2、A.3) は「見えない」と判断、図 B のように高信号となっている場合は、「見える」と評価した。評価間のカッパ係数は 0.682 (P<0.001) であった。

グループの結果は平均±標準偏差で表示した。性別はカイ二乗検定、検査時年齢・罹病期間は一元配置分散分析、UPDRS III・SARA スコアは Kruskal Wallis を使用した。Mann Whitney は PSP で異常と正常のグループ間の臨床データを比較するために利用された。有意水準を P<0.05 に設定した。感度、特異度、陽性適中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) は Fisher の正確確率検定により評価した。

【結果】

・臨床的特徴

全ての被験者の臨床的特徴を表 1 に提示した。それぞれの患者間の UPDRS III や SARA スコアに有意差はなかった。

・PSP、PD、MSA、コントロールの RESOLVE 所見

図 A から F は、PSP、コントロール、PD、MSA-P、MSA-C の RESOLVE での典型的画像を示している。PSP10 例（図 A. 1、A. 2、A. 3）の画像は SCP 交叉の解剖学的に対応する部位が等信号を示し明らかな高信号はなかった。しかし残りの PSP10 例は図 B のように高信号を示した。また同様にコントロール（図 C）、PD（図 D）、MSA-P（図 E）、MSA-C（図 F）では SCP 交叉が高信号を示した。PSP 群での SCP 所見の有無で臨床的に有意差はなかった。

・PSP、PD、MSA、コントロールの RESOLVE と FLAIR 所見の比較

RESOLVE と FLAIR での結果を表 2 に提示する。PSP で 20 例の患者中 9 例(45%)が FLAIR で SCP の高信号を示した。この頻度は RESOLVE と同様であった。また PD、MSA-P と MSA-C 患者の大半は、FLAIR で SCP の低信号（通常）を示したが、5.2~20.8%で高信号（異常）を示した。

・PD、MSA-P、MSA-C から PSP を鑑別する RESOLVE・FLAIR の有効性

PD、MSA-P、MSA-C から PSP を鑑別するための RESOLVE・FLAIR の感度、特異度、PPV、NPV を表 3 に示す。RESOLVE は、ほどほどの感度と NPV であったが、非常に高い特異性と PPV（いずれも 100%）を示した。対照的に FLAIR の感度、特異性、PPV、NPV は RESOLVE と比べて劣っていた。

【考察】

我々の知る限り、本研究は RESOLVE を用いた PSP 患者の SCP 交叉を評価する最初の研究である。全てのコントロール、PD、MSA-P、MSA-C 患者は高信号を示した。興味深いことに、PSP の 50%はこの領域で等信号を示した。従って RESOLVE での等信号は 100%の特異性と PPV を示した。一方、PSP の 50%は高信号を示した。PSP 患者の SCP 交叉での高信号は、コントロールに比べて薄い傾向にあったが信号強度の違いはわずかであった。

RESOLVE は MPG 方向を多数決定した DTI として施行され EPI の一つである。長縄らは脳幹と脳室の微小構造が一方向の MPG を使用した上で、シングルショットの EPI よりもマルチショットの RESOLVE での画像がより明瞭であったと報告した。皮質脊髄路のような平行方向の線維は上下方向に MPG を設定すれば平行な線維なので RESOLVE では低信号を示し、線維や核のコントラストが強調され垂直方向の線維は高信号として描出される。MPG の方向に垂直に走行している SCP 交叉は主に RESOLVE で高信号として描出される。

PSP では、SCP は歯状核、赤核、視床外側腹側核の変性により脱髄やグリオーシスを示す。坪井らは剖検で、コントロールと比較し PSP の SCP が短縮していることを報

告した。しかし臨床的には PSP は小脳失調を持つ PSP (PSP-C) を除き小脳症状は除外項目である。我々の研究でも明らかな小脳症状を示さなかった。PSP や MSA-C 患者が PD や MSA-P 患者よりも若干高い SARA スコアを持っていたが、群間に有意差は認められなかった。また等信号や高信号の PSP 患者間の SARA スコアの有意差もなかった。

いつかの画像では半定量的アプローチにより SCP の変化を評価している。第一の方法は体積や形態計測により SCP を確認する方法である。第二の方法は SCP の病理学的変化を考慮して、ADC、DTI、DTT を確認する。これらの方法は高い感度と特異性を持っている。しかしこれらの方法は時間がかかり、複雑である。また容積と形態計測方法と同様に ADC や DTI の評価は個々の異常を確認するのではなく、一般的に PSP とコントロールやその他のパーキンソニズムの群間比較に適している。一方、定性的手法である proton density weighted imaging、FLAIR は SCP の個々の症例を評価することが出来る。ただ低感度で低特異性である。本研究でも FLAIR は評価において低特異性と再現性であったが RESOLVE は効率的な画像方法であった。しかし本研究には三つの問題点がある。第一は診断が病理学的に裏付けされていない。第二は群間に有意差がある。第三は RESOLVE が定性的評価であるため、最終的に神経内科医の評価が異なる。今後更なる研究が必要である。

【結論】

RESOLVE により PSP における SCP 交叉の病理学的関与を実証することができた。PD と MSA-P から PSP を鑑別する場合に 100%の特異度・PPV である。従って RESOLVE で SCP 交叉が等信号であれば PSP 鑑別のための重要な所見となりうる。