

主　論　文

Characteristic diffusion tensor tractography in multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia and cortical cerebellar atrophy

(小脳型多系統萎縮症と皮質性小脳萎縮症の Tractography を用いた小脳遠心路・求心路の損傷評価)

【緒言】

脊髄小脳変性症は小脳あるいはその連絡線維の変性により、運動失調症を呈する疾患の総称である。現行の分類では、全体の約 7 割を占める孤発性と残り 3 割の遺伝性に大別される。孤発性群は、変性が線条体黒質系や自律神経系、錐体路に広がる多系統萎縮症(MSA)と小脳に限局する皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy: CCA)に分けられ、MSA が 3 分の 2 を占める。臨床的に小脳症状を主徴とする多系統萎縮症(multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia: MSA-C)は、40-60 歳に、多くは小脳性運動失調から発症し、次第に自律神経症状やパーキンソン症状、錐体路症状を伴う、日本において最もも多い孤発性脊髄小脳変性症の一群である。病理学的には、中枢神経広範に多数の α -synuclein 陽性グリア細胞質内封入体(glial cytoplasmic inclusion: GCI)を認め、オリーブ橋小脳系の小脳求心路の変性所見を認める。一方、CCA は、高齢で発症し、小脳性運動失調のみを呈し、進行が緩徐な孤発性脊髄小脳変性症の一群である。病理学的には、小脳虫部の広範に渡るプルキンエ細胞脱落や小脳の片葉小節葉の神経細胞の脱落、小脳遠心路の変性所見を認める。MSA-C は、初期における CCA との鑑別が困難な場合もあり、また、CCA の診断が MSA を除外することによりなされることからも両者の鑑別は非常に重要である。

近年、拡散強調 MRI およびトラクトグラフィーの進展により、白質の線維束をヒト生体脳において同定することが可能となり、特に中枢神経疾患において多くの研究がなされている。拡散強調画像は生体組織内の水分子の拡散を捉える撮影法である。本来、水分子は等方性に拡散していくが、生体組織内では周囲に存在する組織構造の影響を受ける。すなわち、脳内では白質のように一方向に走行する構造物があり、白質の線維方向に沿った拡散は大きく、直行するような方向には拡散は小さくなる。このような拡散を梢円体モデルで近似し、三次元的に追尾したものが拡散テンソルトラクトグラフィーである。

今回我々は、これまで脳腫瘍術前評価や超急性期脳梗塞の描出などに用いられていた拡散テンソルトラクトグラフィーを用い、小脳遠心路と求心路に着目したトラクトグラフィーによって神経線維束の障害を定量的に評価することにより MSA-C と CCA の鑑別を行った。

【対象と方法】

対象患者

2009年11月から2014年5月までに岡山大学病院神経内科を受診した脊髄小脳変性症患者の内、MSA-C患者41名（男性21名、女性20名）、CCA患者15名（男性7名、女性8名）を対象とした。本研究においてMSAの臨床的診断にはthe second consensus statement on the diagnosis of MSAを用い、小脳失調を認めるprobable MSA-Cに分類される患者を対象とした。また、CCAの診断にはKlockgetherの診断基準を用い、probable CCAに分類される患者を対象とした。

対象群間の発症年齢（MSA-C: 58.6±8.7歳、CCA: 53.3±15.1歳）、罹病期間（MSA-C: 4.0±2.7年、CCA: 9.7±9.4年）、施行年齢（MSA-C: 62.7±8.1歳、CCA: 63.0±8.6歳）に有意差はなかった。

全対象者の小脳性運動失調の重症度はthe standardized scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)を用いて評価された。

Magnetic resonance imaging (MRI)

MRIは1.5T MR scanner (Archieva, Philips)の8channel receive head coilを用いて撮影された。画像の撮影パラメータは以下の通りとした。

repetition time/echo time, 8960/71 ms

matrix size, 112 9 112

field of view, 224 mm

section thickness, 2.5 mm

intersection gap, 0 mm

section number, 60

b value, 1000 s/mm²

motion-probing gradients, 15

flip angle, 90°

number of repetitions for averaging, 2

total acquisition time, 304 s

トラクトグラフィーの描出と評価

トラクトグラフィーの描出には、MacOSX上でMedINRIA(version 1.9.4)が用いられた。

1本の小脳遠心路と2本の小脳求心路の描出に以下のような関心領域(regions of interest: ROI)を設定した。小脳遠心路にあたる小脳赤核路の描出には、上小脳脚と中脳赤核にROIを設定し、描出された神経線維束をefferent 1と定義した。小脳求心路にあたる下オリーブ小脳路の描出には、下オリーブ核と小脳皮質にROIを設定し、描出された神経線維束をafferent 1と定義した。さらに、2本目の小脳求心路の橋小脳路の描出には、橋核と中小脳脚にROIを設定し、描出された神経線維束をafferent 2と定義した。得られた神経線維束は拡散の異方性の強さを表すFA値(fractional anisotropy)と拡散の方向とは無関係に拡散の大きさそのものを表すMD値(mean diffusivity)、神経線維束と直行する方向の拡散の大きさを表すRD値(radial diffusivity)の3つのパラメータにより評価した。

統計解析

得られたデータの解析には SPSS(ver.22.0.0.0; IBM)が用いられた。FA 値と MD 値、RD 値の群間比較には Mann-Whitney 検定を用いた。Mann-Whitney 検定において有意差を認めた値について受信者操作特性(Receiver-operator characteristic: ROC)曲線によりその感度・特異度からカットオフ値を設定した。罹病期間、小脳性運動失調の重症度、病態の進行速度と FA 値の相関を評価するために Spearman's rank correlation coefficient tests 及び linear regression analysis を行った。

【結果】

MSA-C 群の小脳求心路の FA 値は低下する

MSA-C 群と CCA 群において、各神経線維束の FA 値、MD 値、RD 値を群間比較した。efferent 1 の FA 値は MSA-C 群 (0.50 ± 0.07) と CCA 群 (0.47 ± 0.04) の間に有意差はなかった。一方、小脳求心路においては MSA-C 群 (afferent 1; 0.45 ± 0.03 , afferent 2; 0.40 ± 0.03) と CCA 群 (afferent 1; 0.50 ± 0.03 , afferent 2; 0.43 ± 0.04) の間に有意差を認めた($p < 0.01$)。

MD 値は小脳求心路・遠心路ともに MSA-C 群 (efferent 1; 2.19 ± 0.32 , afferent 1; 1.94 ± 0.28 , afferent 2; 2.08 ± 0.45) と CCA 群 (efferent 1; 2.27 ± 0.36 , afferent 1; 1.82 ± 0.18 , afferent 2; 2.22 ± 0.43) の間に有意差は認めなかった。

RD 値は efferent 1 と afferent 2 において MSA-C 群 (efferent 1; 0.51 ± 0.13 , afferent 2; 0.53 ± 0.15) と CCA 群 (efferent 1; 0.56 ± 0.10 , afferent 2; 0.57 ± 0.13) の間に有意差は認めなかった。一方、afferent 1 においては MSA-C 群(0.47 ± 0.11) と CCA 群 (0.41 ± 0.12) の間に有意差を認めた($p < 0.05$)。

最も高感度、高特異度を示すカットオフ値は afferent 1 の FA 値であった

群間比較において有意差を認めた FA 値と RD 値の MSA-C 群と CCA 群を分けるカットオフ値を設定した。afferent 1 において最も良好な FA 値のカットオフ値は 0.476 であった(感度; 85.7%, 特異; 75.0%)。afferent 2 において最も良好な FA 値のカットオフ値は 0.396 であった(感度; 85.7%, 特異; 60.0%)。また、afferent 1 において最も良好な RD 値のカットオフ値は 0.421 であった(感度; 82.9%, 特異; 46.7%)。

各神経線維束は疾患により異なる因子が FA 値との相関を示した

罹病期間及び病態の進行速度と FA 値の相関を評価した。efferent 1 において CCA 群は FA 値と罹病期間に強い相関($r = -0.466$, $p < 0.05$)を認めたが、MSA-C 群には有意な相関は認められなかった。同様に afferent 2 においても CCA 群は FA 値と罹病期間に強い相関($r = -0.543$, $p < 0.05$)を認めたが、MSA-C 群には有意な相関は認められなかった。一方、afferent 1 では MSA-C 群は FA 値と病態の進行速度に相関($r = -0.407$, $p < 0.01$)を認めたが、CCA 群には有意な相関は認められなかった。

【考察】

本研究において、MSA-C 群の小脳求心路を描出したトラクトグラフィー(afferent 1, 2)の FA 値は、CCA 群に比べ有意に低下していた。特に afferent 1 は高感度・高特異度で MSA-C 群と CCA 群を分けることができる FA 値のカットオフ値を得ることができた。また、efferent1 と afferent2 の FA 値は CCA 群の罹病期間と相関を示し、afferent 1 の FA 値は MSA-C 群の病態の進行速度と相関を示すなど、疾患特異的な FA 値の変化があることが示唆された。

多くの MSA-C 患者では MRI の T2 強調画像水平断において、比較的早期から橋底部に十字状の高信号を認める。これは、主に橋の横走線維が変性することが想定されており、MSA-C 群における afferent 2 (橋小脳路) の FA 値の低下という我々の結果はこの変性を鋭敏に捉えている可能性が示唆された。CCA 患者の特徴として、小脳虫部の広範に渡るプルキンエ細胞脱落や小脳の片葉小節葉の神経細胞の脱落といった小脳遠心路の障害が挙げられるが、今回の我々の検討では小脳遠心路の FA 値に両群間に有意差はなかった。また、CCA 群の FA 値と罹病期間には有意な相関を認めたが、小脳遠心路(efferent 1)だけでなく小脳求心路(afferent 2)においてもその相関は見られた。一般的に言われている病理学的特徴に加え、多くの剖検例で小脳半球全体の変性が報告されていることから、CCA 患者の病理学的変性は小脳遠心路だけでなく小脳求心路にも渡っているが小脳遠心路が支配的であると考えられた。我々の結果もこれを支持するものであると考えられた。

これまでの拡散テンソルイメージングやトラクトグラフィーの研究において、FA 値の低下は様々な神経変性疾患において確認してきた。ただし、MD 値の上昇を伴う FA 値の低下は神経細胞脱落やミエリン損傷の起こった病変部に見られ、他のパラメータの変化を伴わない FA 値の低下は α -synuclein の凝集が起こっている病変部に見られるなど、その意味合いは異なる。今回の研究においては FA 値単独の低下が確認され、さらに発症早期の MSA-C 患者においても FA 値の低下(afferent 2)が確認されたことから、 α -synuclein 陽性 GCI は神経細胞脱落が橋において起こる以前から発現している可能性が示唆された。このようにトラクトグラフィーは潜在的な病理変化を捉えることができる可能性が本研究において示された。

【結論】

MSA-C 患者と CCA 患者の鑑別においてトラクトグラフィーは小脳遠心路と小脳求心路の病理学的变化を踏まえたそれぞれの特徴を捉えており、両疾患の鑑別に有用である可能性が示唆された。