

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 荻 子 仁 泰

### 学位論文題名

Volume measurement of Substantia nigra pars compacta in patients with Parkinson's disease using 3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging  
(3D 神経メラニン MRI 画像を用いたパーキンソン病患者の黒質緻密部体積測定)

【背景と目的】 パーキンソン病は、中脳の黒質緻密部に存在する神経メラニン細胞の変性脱落によりドーパミン産生能が低下することにより症状を引き起こすものとされる。神経メラニン細胞が有する神経メラニンは鉄の存在下において常磁性物質として機能することから、神経メラニン描出に最適化した MRI T1 強調画像 (神経メラニン画像) により高信号領域として描出可能である。

黒質緻密部に対する神経メラニン画像の研究はいくつかあるが、そのほとんどは 2D 法の fast spin echo 法を用いている。2D 法はスライス間の信号強度が不均一であることから、用手的に関心領域を設定する必要があり、スライス厚も厚いことから客観的で正確な黒質緻密部体積を測定することは原理的に困難である。

そこで本研究では、これらの 2D 法の弱点を克服するために 3D 法が適していると考え、3D 法による神経メラニン画像の撮像法、および黒質緻密部体積の客観的測定法の開発を行い、パーキンソン病患者と健常者の識別手法の確立を目的とした。

【対象と方法】 対象は北海道大学神経内科によりパーキンソン病と診断された患者 18 名で、対照群は患者群と同年代の 27 名であった。対照群は神経内科医によってパーキンソニズムなどの神経症状のないことが確認された。研究の全ては北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得、インフォームドコンセントを取得した。

神経メラニン画像は 3T MRI 装置を用い、3D turbo field echo (TFE) により撮像した。主なパラメータは以下の通りとした。繰り返し時間, 13 ms; エコー時間, 2.2 ms; フリップ角, 20°; TFE ファクター, 59; スライス厚, 1mm。また、オフレゾナンスのマルチショット MT パルスを付加した。

3D 神経メラニン画像は、上小脳脚交叉を基準に画像信号強度を規格化した。複数のシード点を黒質緻密部上に用手的に設定し、そこから連続するある閾値以上の範囲を volume of interest (VOI) として定義した。閾値は上小脳脚交叉の信号強度に対し 1.66 倍から 2.48 倍までとした。各閾値ごとに、患者群と対照群の VOI 平均体積を求め、両者に有意差があるかどうかを検定した。黒質緻密部の連続性を良くするためにガウシアンフィルタによりノイズ除去を行った画像も作成し、上記と同様の体積測定を行った。P 値が小さくなった方の画像を用いて receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い、感度、特異度、Az、Youden index、両群を区別するカットオフ値を求めた。また、患者群は患者群全体、早期群 (Hoehn-Yahr 1, 2)、と進行群 (同 3, 4, 5) に分けて ROC 解析を行った。

9 か月後に再び同じ評価者が黒質緻密部体積を測定し、級内相関係数を求めた。

【結果】 撮像した 3D 神経メラニン画像では、解剖学的に黒質緻密部と一致する領域に高信号を認めた。視覚的には、患者群・対照群共に閾値 2.0 前後の VOI が黒質緻密部と良く一致した。黒質緻密部の平均体積は全ての閾値で患者群のものが対照群のものよりも小さくなった。P 値はガウシアンフィルタ処理を行った方が小さくなったため、以降の検討はガウシアンフィルタありの画像を用いて行った。また、閾値 2.1 を超えたところで患者の

一人の体積が0となったため、以降の解析では閾値の上限を2.1とした。

ROC解析の結果、Azは閾値が上がるにつれて上昇し、閾値2.0で最大となり、それを超えると感度と特異度はそれぞれ0.83と0.85でバランスの良い値となった。2.0より低い閾値では、高い感度のときに特異度が低く、低い感度のときに特異度が高い傾向があった。閾値2.0のときのカットオフ値は285 mm<sup>3</sup>であった。早期群と進行群別のROC解析では、早期群の方が良い感度・特異度であった。

評定者内再現性は、VOIの範囲が黒質緻密部と良く一致する閾値2.0前後では0.9を超えた。

**【考察】** 神経メラニン画像では、結合水と自由水との間に磁化の移動(magnetization transfer、MT)を生じさせるMTパルスが重要であると考えられているが、specific absorption ratio (SAR)が大きくなるため、3T装置での印加は困難である。本研究では比較的大きいTFEファクターとcentric orderのk空間充填を用いたTFEシーケンスを用いることにより、SARを低減しつつも十分なMT効果が得られるよう配慮した。従来から用いられている2D法ではある特定のスライスでの黒質緻密部面積は測定可能であるが、客観的な体積測定は困難であり、また、高空間分解能化が困難で良好な信号/ノイズ比を実現するために撮像時間が長くなる。これらの欠点を克服するために、本研究では3D法を用いた。

MRIを用いて黒質緻密部の体積を測定した報告はあるが、2D法を用いた方法では前述の諸問題の影響で本研究結果とは一致せず、3D法では本研究の体積に良く一致する。これは本手法の信憑性を裏付けるもので、閾値の変更により他の手法と条件を近づけ、両測定法の黒質体積を比較できる可能性を示唆するものである。

VOIの閾値は視覚的に黒質緻密部と一致すること、感度と特異度が共に高いことから2.0が最適であると判断できる。加えて、パーキンソン病早期群ではより高い感度と特異度を得られたことから、本法はパーキンソン病早期群に適しているといえる。早期群でも体積分布で完全な分離は困難であったが、進行群では投薬や組織中鉄沈着、年齢、罹病期間等の影響を強く受け、さらに体積分布のオーバーラップが大きくなったと推定される。今後はさらに症例数を増やし検討することが、進行群の感度と特異度を向上させるために必要であると考えられる。閾値2.0を超えると感度と特異度は高い値でバランスがとれるが、それ以下では感度が高いとき特異度が低く、高い特異度のときは感度が低くなる傾向となった。目的に応じて最適な閾値を選択することにより、本手法は早期パーキンソン病に対して応用できると期待できる。

パーキンソン病に対する画像診断としては<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィがあり、高い患者/対照者識別能を有する。それに対し、本法はMRIを用いるため放射線被曝がなく非侵襲的であるという利点があるが、診断能の違いについては未検討である。その他、Hoehn-Yarh分類や罹病期間、重症度などの臨床データとの比較は行っておらず、今後の検討課題である。

パーキンソン病では黒質緻密部の鉄沈着が亢進し、神経メラニンの常磁性効果が過剰に働き黒質緻密部体積を過小評価している可能性がある。神経メラニン画像に対する鉄補正技術を確立すれば、さらなる精度向上が期待される。また、処理を完全自動化するアルゴリズムを開発すれば、さらに客観性が増し、測定時間が短縮される。

本研究では黒質緻密部の体積を測定したが、信号強度については検討していない。今後、黒質緻密部の体積と信号強度についても検討を行う必要がある。

**【結論】** 3D神経メラニン画像を用いた黒質緻密部の半自動体積測定手法を開発した。本手法では、パーキンソン病患者群と対照群で体積分布に重なりがあるものの、高い感度と特異度でパーキンソン病患者群と対照群を識別可能となった。特に進行した症例より早期の症例に効果的であった。