



Title	Volume measurement of Substantia nigra pars compacta in patients with Parkinson's disease using 3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging
Author(s)	荻子, 仁泰
Description	配架番号 : 2063
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11155号
Issue Date	2013-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11155
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56452
Type	doctoral thesis
File Information	Kimihiro_Ogisu.pdf



学 位 論 文

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)

2013 年 12 月

北 海 道 大 学

荻 子 仁 泰

学 位 論 文

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)

2013 年 12 月

北 海 道 大 学

荻 子 仁 泰

目 次

発表論文目録および学会発表目録.....	1 頁
緒言	2 頁
略語表.....	4 頁
実験方法	5 頁
実験結果	7 頁
考察	14 頁
結論	18 頁
謝辞	20 頁
引用文献	21 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文にて発表した。

1. Kimihiro Ogisu, Kohsuke Kudo, Makoto Sasaki, Ken Sakushima, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki, Satoshi Terae, Mitsuhiro Nakanishi, Hiroki Shirato
3D Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging with Semi-Automated Volume Measurement of the Substantia Nigra Pars Compacta for Diagnosis of Parkinson's Disease
Neuroradiology 55, 719-724 (2013)

本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. Kimihiro Ogisu, Kosuke Kudo, Makoto Sasaki, Ken Sakushima, Satoshi Terae, Mitsuhiro Nakanishi, Shunrou Fujiwara, Hiroki Shirato
3D Neuromelanin-Sensitive MRI with Automated Volume Measurement of Substantial Nigra Pars Compacta for the Diagnosis of Parkinson's Disease
ISMRM 20th Annual Meeting, 5-11 May 2012, Melbourne Convention & Exhibition Center, Melbourne, Australia
2. 荻子仁泰, 工藤與亮, 佐々木真理, 佐久嶋研, 寺江 聡
3D 神経メラニン画像を用いたパーキンソン病のMRI 診断
第39回日本磁気共鳴医学会大会, 2011年9月29日～10月1日, リーガロイヤルホテル小倉 (福岡県)

緒言

①本論文の背景

パーキンソン病は慢性の進行性神経変性疾患であり、我が国の有病率は 10 万人に 150 人程度とされる¹。その原因のひとつは黒質緻密部にあるドーパミン産生細胞の変性脱落にあるとされる²。ドーパミン産生細胞は神経メラニンと呼ばれる黒色の色素を含み³、鉄の存在下において常磁性物質として機能する⁴。そのため、magnetic resonance imaging (MRI) では神経メラニン描出用に最適化した T1 強調画像（神経メラニン画像）を用いることにより、黒質緻密部を神経メラニン量に対応した高信号部位として描出することが可能である⁴。

パーキンソン病は臨床症状に基づく診断基準（The united kingdom Parkinson's disease society brain bank criteria⁵）によって診断され、画像診断の主な役割は他疾患の除外に限定されている。パーキンソン病診断において唯一画像診断が臨床応用されているものは ¹²³I- metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィである。¹²³I-MIBG は、心筋の交感神経機能を通じての間接的な自律神経機能評価に過ぎず、また、検査には非密封の放射性同位元素を用い放射線被曝を伴うことから侵襲的な検査である。それに対し MRI による神経メラニン画像は、黒質緻密部の体積もしくは神経メラニン濃度を直接測定することが原理的に可能であり、放射線被曝を伴わないことから繰り返しの検査が可能である。従って、神経メラニン画像は、パーキンソン病患者の新たな画像診断として用いることが期待されている。

②テーマに関連して、何がわかって何がわかっていないのか

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報告されている⁶⁻⁹。Sasaki らは、パーキンソン病で黒質緻密部の信号強度が弱く描出されることを示し^{6,7}、Shibata らは統合失調症において黒質緻密部の信号強度の上昇を報告している⁸。また、Kashihara らは黒質緻密部の信号強度ではなく体積を測定し、パーキンソン病においてその体積の減少を報告している⁹。それらの撮像シーケンスは 2-dimension (2D) 法の fast spin echo (FSE) 法を用いている。2D 法の FSE では、スライス別に照射される変動磁場が完全に同じ強度とはならず、それにより画像全体の信号強度にもばらつきが生じてしまう¹⁰。従って、神経メラニン量の評価においては、測定者が画像ごとの信号強度の違いを考慮して黒質緻密部を特定する必要がある。信号強度が均一であればある特定の条件を設定した自動処理が可能であるが、不均一な場合には用手的に関心領域を設定する必要があるが、客観性や再現性に乏しい結果となる恐れがある。また、2D 法では、スライス厚を比較的厚く設定する必要があることと、隣接するスライスの励起パルスが混入することを防ぐためにスライス間に信号を収集しないギャップ

を設ける必要があることから、高い空間分解能を得ることが困難である。従って、2D 法では黒質緻密部全体の体積を自動測定することは原理的に困難である。

③この研究で何を明らかにしようとするのか

以上のように、2D 法による神経メラニン画像は、スライス間の信号強度不均一と、低い空間分解能により、精度が高くて客観的な黒質緻密部体積の測定は困難である。一方、3-dimension (3D) 法では、全スライスに対し一度に変動磁場を照射するためスライス間の信号強度が比較的一定であり、スライス方向も位相エンコードされるためスライス間ギャップがなく、スライス厚も薄くすることができる。従って、黒質緻密部の客観的な体積測定には3D 法がより適していると予想される。

本研究の目的は、3D 法を用いた神経メラニン画像の撮像法及び黒質緻密部の客観的体積測定法の開発を行い、パーキンソン病患者と健常者との識別を行う手法を確立することである。

④本研究によって何が明らかになったのか

本研究では、3D 神経メラニン MRI 画像シーケンスと、その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。この手法では、体積分布の重なりがあるものの、パーキンソン病患者群と対照群を高い感度と特異度で区別することが可能となった。特に、パーキンソン病が進行した症例よりも早期の症例に効果的であった。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

2D	2-dimension
3D	3-dimension
FSE	fast spin echo
MIBG	metaiodobenzylguanidine
MRI	magnetic resonance imaging
MT	magnetization transfer
ROC	receiver operating characteristic
SAR	specific absorption ratio
TFE	turbo field echo
VOI	volume of interest

方法

対象

2011 年 10 月から 2012 年 4 月の間に、北海道大学病院神経内科にて臨床的診断基準 (The united kingdom Parkinson's disease society brain bank criteria) に基づいてパーキンソン病と診断された 20 歳以上のパーキンソン病患者について、前向き研究として神経メラニン画像を撮像した。心臓ペースメーカーや体内インプラントなど、MRI 検査が禁忌となるような患者は除外した。最終的に患者群として 18 名 (男性 8 名、女性 10 名、平均年齢 68.8 ± 6.4 歳) が本研究に含まれた。罹病期間は 3 年から 24 年まで分布し、平均は 7 年であった。また、Hoehn-Yahr の重症度¹¹ごとの人数は、1 から 5 まで順に 1 名、8 名、6 名、2 名、1 名であった。

対照群として、患者群と同年代の 27 名 (男性 13 名、女性 14 名、平均年齢 65.9 ± 6.7 歳) を撮像した。全ての被験者は神経内科医によりパーキンソニズムやその他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 (研究番号; 自 010-0147)、全ての被験者に対し文書によるインフォームドコンセントを取得し、書面による同意を得て行った。撮像されたデータは全て匿名化して解析を行った。

撮像プロトコル

3T MRI 装置 Achieva 3.0T (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) と 32 チャンネルの頭部用コイルを使用した。3D 神経メラニン画像は 3D turbo field echo (TFE) を用い、以下の撮像パラメータを使用した。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; スキャン範囲, 220×220 mm; マトリックスサイズ, 320×236 ; スライス厚 1 mm; 分割数, 50; スラブ厚 50 mm。また、オフレゾナンスのマルチショット MT パルス (フリップ角, 600° ; オフセット周波数, 600 Hz) を付加した。この撮像シーケンスの撮像時間は 6 分 55 秒であった。

データ解析と統計処理

得られた 3D 神経メラニン画像は被験者ごとに全体の信号強度が異なっているため、フリーウェアプログラムである Perfusion Mismatch Analyzer (version 3.3.0.4)¹² を改良したものをを用いて、上小脳脚交叉に用手的に関心領域を設定し、その信号強度を基準に画像信号強度を規格化した。次に、同プログラムを使用して黒質緻密部の体積を領域拡大法を用いて半自動で測定した。領域拡大法とは、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、閾値を変化させ測定する方法である。閾値は上小脳脚交叉に対する相対信号比で定義し、1.66 から 2.48 まで 0.02 ステップで自動変更し、各閾値での VOI 体積を自動記録した。これらの作業に要する時間は、1 症例あたり 10 分程度であった。

各閾値における患者群および対照群の VOI 体積の平均をそれぞれ算出し、Student t-test を用いて両群の VOI 平均体積に有意差があるかどうかを検定した。領域拡大法では、画像ノイズの影響で黒質緻密部の連続性が不良となった場合に体積測定精度が低下するため、Matlab (R2010a, The MathWorks, Matick, Massachusetts, USA) を用いて 2×2 mm のガウシアンフィルタにてノイズ除去を行った画像も作成し、上記と同様の自動体積測定を行った。

ガウシアンフィルタの有無により P 値が小さくなった方の画像を用いて、全ての閾値の receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い、感度、特異度、カーブ下面積 (A_z)、Youden index (感度+特異度-1) を求め、両群を区別するカットオフ値を求めた。また、患者群全体の ROC 解析の他に、早期群 (Hoehn-Yahr 分類の 1 と 2) と進行群 (Hoehn-Yahr 分類の 3, 4, 5) の 2 群に分けた ROC 解析も行った。

本解析法では、黒質のシード点の設置と上小脳脚交叉の指定が用手的に行われるため、黒質緻密部の体積に影響を及ぼす恐れがある。そこで、9 か月後に再び黒質緻密部の体積測定を同じ評価者が行い、級内相関係数を求めることにより評価者内再現性を確認した。級内相関係数は、患者群・対照群全員の体積を測定し、全ての閾値について求めた。統計解析は、SPSS statistics version 18 (SPSS; Chicago, Illinois, USA) を使用し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

中脳レベルの 3D 神経メラニン画像（ガウシアンフィルタなし）の例を図 1 に示す。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。VOI は低い閾値で大きくなり、高い閾値では小さくなった。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（図 2）。 P 値は閾値が高くなるほど小さくなり、閾値 1.9 以上で有意差（ $P < 0.05$, Student t -test）が認められた。

ガウシアンフィルタありの時の VOI の例を図 3 に示す。フィルタ処理によりノイズが取り除かれ、VOI の輪郭の連続性が改善された。患者群の黒質緻密部の体積は、全ての閾値で対照群のものよりも有意に小さくなった（ $P < 0.01$, Student t -test, 図 4）。 P 値は閾値が 1.8 以上で 0.001 以下であり、ガウシアンフィルタなしの P 値よりも小さくなった。また、グラフ上でもガウシアンフィルタなしのグラフと比較して、患者群と対照群のオーバーラップが著明に改善した。なお、閾値が 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、以後の解析では閾値の上限を 2.1 とした。

上記の結果から、以降の検討は全てガウシアンフィルタありの画像を用いて行った。

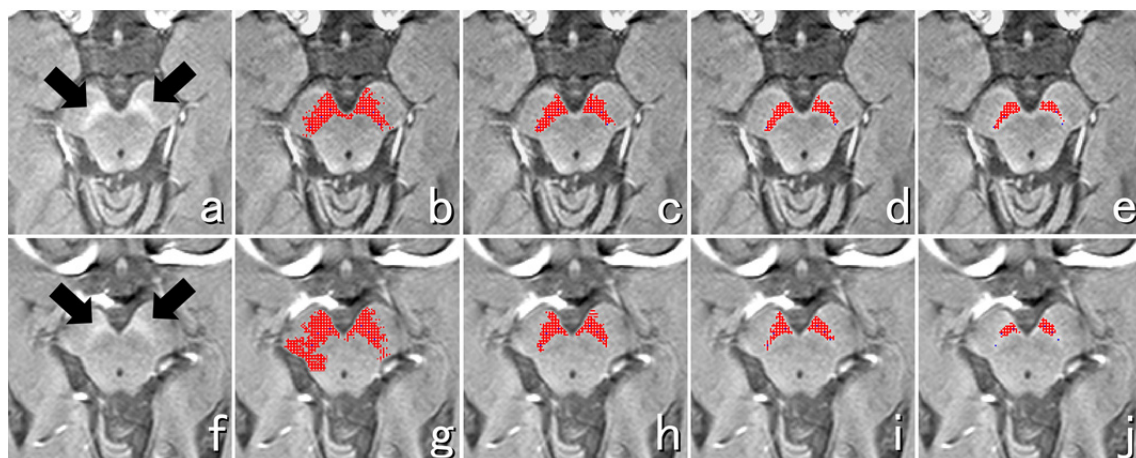


図 1 中脳の高さの 3D 神経メラニン画像（ガウシアンフィルタなし）

上段は対照者（69 歳男性）、下段はパーキンソン病患者（64 歳女性, Hoehn-Yahr は 4）の例。黒質緻密部の高信号領域（矢印）が対照者（a）、患者（f）共に認められる。赤い領域は VOI の範囲を示し、1.8（b, g）、1.9（c, h）、2.0（d, i）、2.1（e, j）の各閾値を示す。シードは青い点で表示している。閾値の上昇とともに VOI の体積は減少し、同じ閾値では患者の体積は対照者群のものよりも小さい。

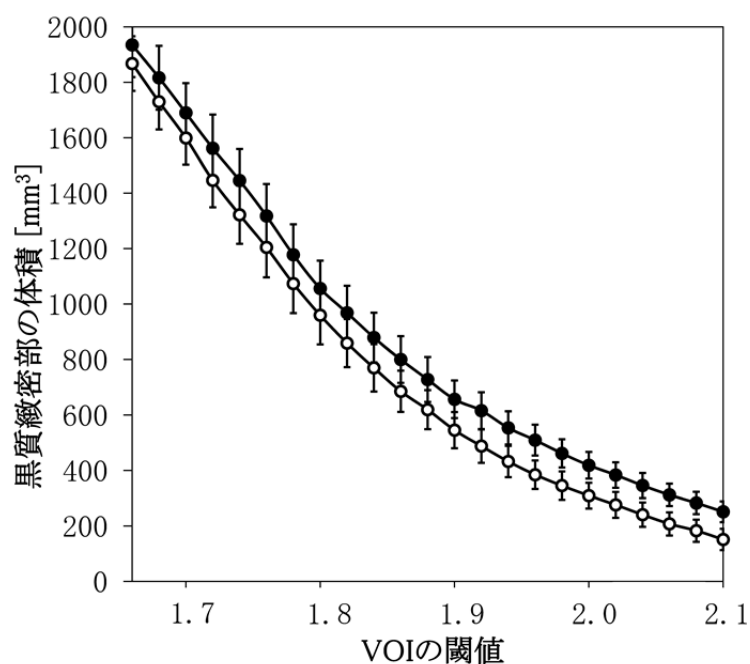


図 2 ガウシアンフィルタなしの場合の閾値別黒質緻密部体積

患者群の黒質緻密部の体積 (○) は、全ての閾値で対照群の体積 (●) よりも小さいが、有意差を得られたのは閾値 1.9 以上である。エラーバーは標準偏差で、閾値が高いほど小さい。

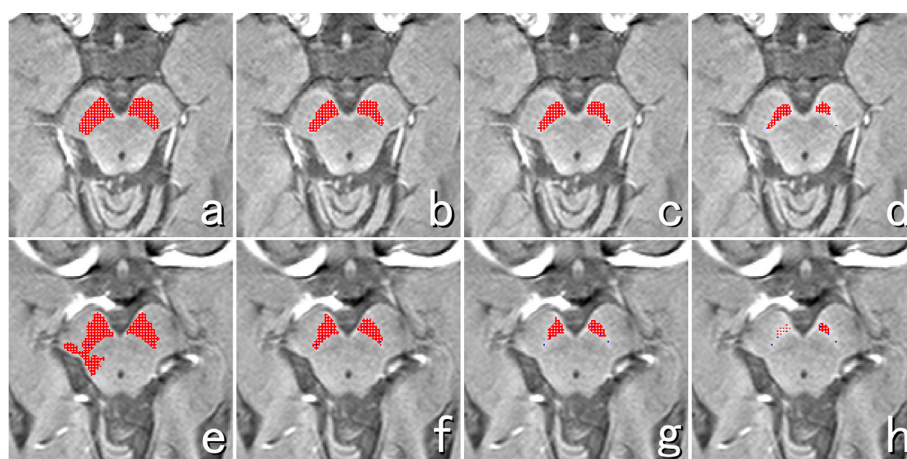


図 3 ガウシアンフィルタありの場合の VOI の範囲

図 1 と同一画像で、上段が対照者、下段が患者の例。閾値も同じで、それぞれ 1.8 (a, e)、1.9 (b, f)、2.0 (c, g)、2.1 (d, h) の時の VOI の範囲を示す (赤色)。図 1 と比較して VOI の連続性が向上している。

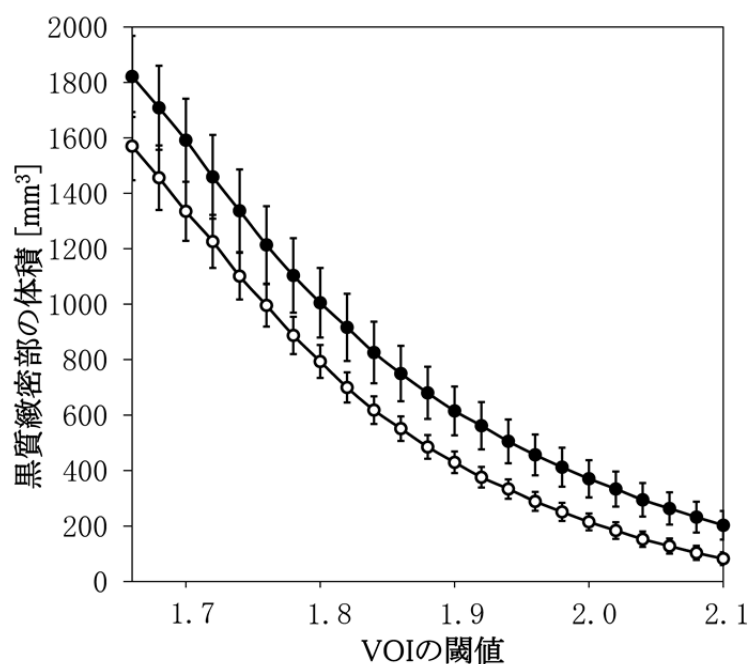


図 4 ガウシアンフィルタありの場合の閾値別黒質緻密部体積

全ての閾値で患者群の黒質緻密部体積 (○) は対照群 (●) のものよりも小さい ($P < 0.01$)。エラーバーは標準偏差を表し、高い閾値ほど小さい。図2のガウシアンフィルタなしのグラフと比較して、患者群と対照群のオーバーラップが著明に改善している。

図5にROC解析の結果を示す。カーブ下面積であるAzは閾値が上がるにつれ徐々に上昇した。閾値が2.0以上でAzは最大となり(0.88)、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、感度が高いときは特異度が低い傾向があった。閾値1.74、1.76、1.96では感度が最大(1.00)になったが、その時の特異度は低く、それぞれ0.41、0.41、0.63であった。最も高い特異度は閾値1.66の時に0.89であったが、感度が0.56であった。

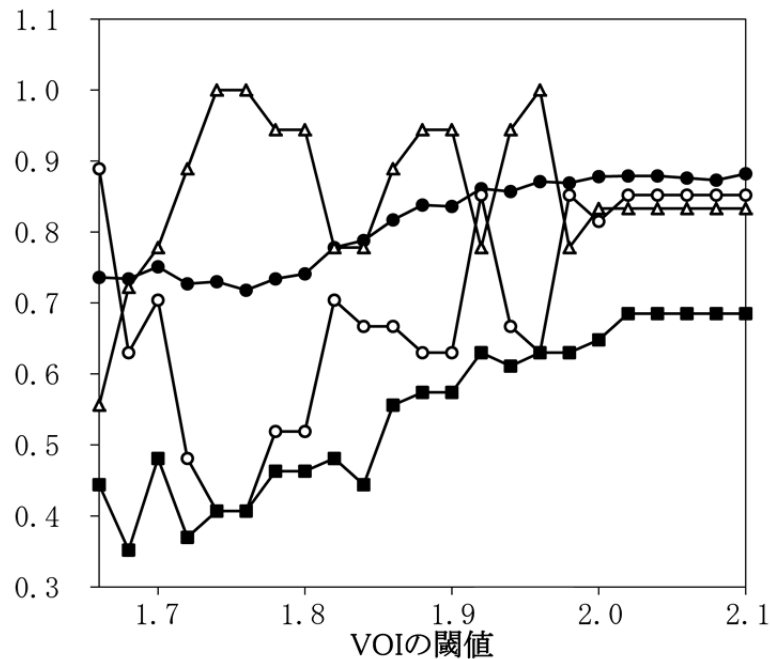


図 5 ROC 解析の結果

カーブ下面積 (Az, ●) は閾値の上昇とともに増加した。閾値が 2.0 を超えると Az は最大となり、感度 (△) と特異度 (○) とともに高い値でバランスがとれている。Youden index は■で示した。

例として、閾値 2.0 における VOI 体積の分布を図 6 に示す。患者群の分布と対照群の分布には重なる部分があるが、この時の感度と特異度はそれぞれ 0.83 と 0.82 であった。この閾値におけるカットオフ値は 285 mm³であった。

早期群／進行群別の ROC 解析を閾値 2.0 で行った (図 7)。感度、特異度、Az は、早期群で 0.89、0.85、0.90 であった。一方、進行群では早期群よりも小さくなり、それぞれ 0.78、0.63、0.86 であった。

9 か月期間を空けて同一評価者によりもう一度黒質緻密部の体積を測定した結果、級内相関係数は閾値 1.86 以上で 0.9 を超え、良い評価者内再現性を示した (図 8)。級内相関係数の最大値は閾値 2.06 以上の 0.95 で、最小値は閾値 1.70 と 1.74 の時の 0.81 であった。閾値が高いほど級内相関が良くなり、VOI の範囲が黒質緻密部と一致する閾値 2.0 前後では 0.9 を超えた。

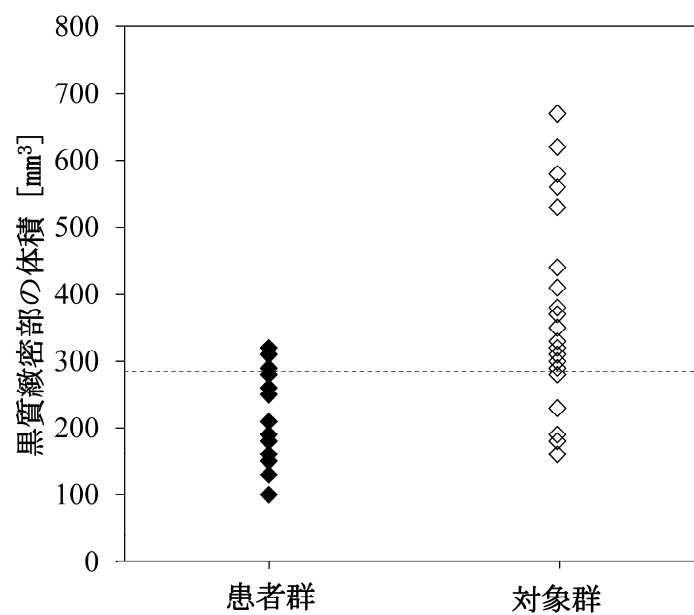


図 6 閾値 2.0 における黒質緻密部体積の分布

閾値 2.0 における患者群 (◆) と対照群 (◇) の黒質緻密部体積を示す。点線は ROC 解析から求めたカットオフ値 (285 mm³) を表す。両群の分布には重なる部分があるが、感度と特異度はそれぞれ 0.83 と 0.82 である。

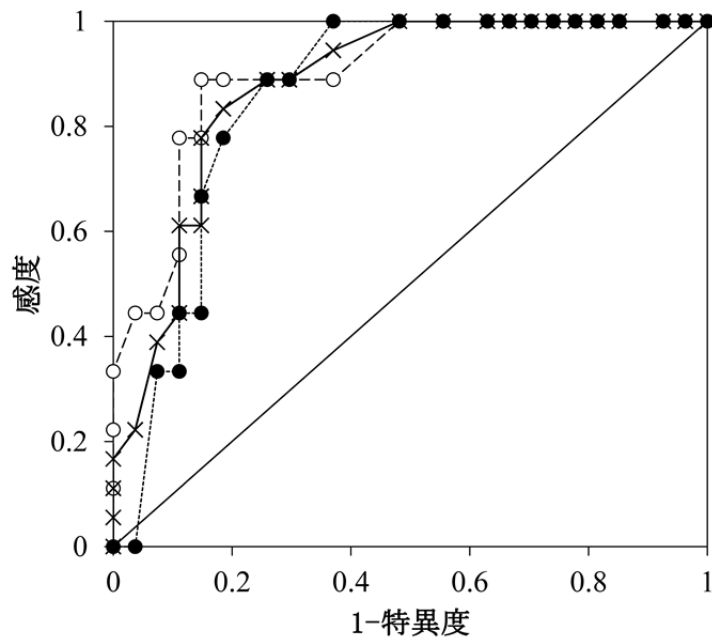


図 7 閾値 2.0 における ROC 解析

閾値 2.0 における ROC 解析結果を、Hoehn-Yahr の 1 と 2 の早期群 (○) と、Hoehn-Yahr の 3、4、5 の進行群 (●)、及び全患者群 (×) 別に示した。

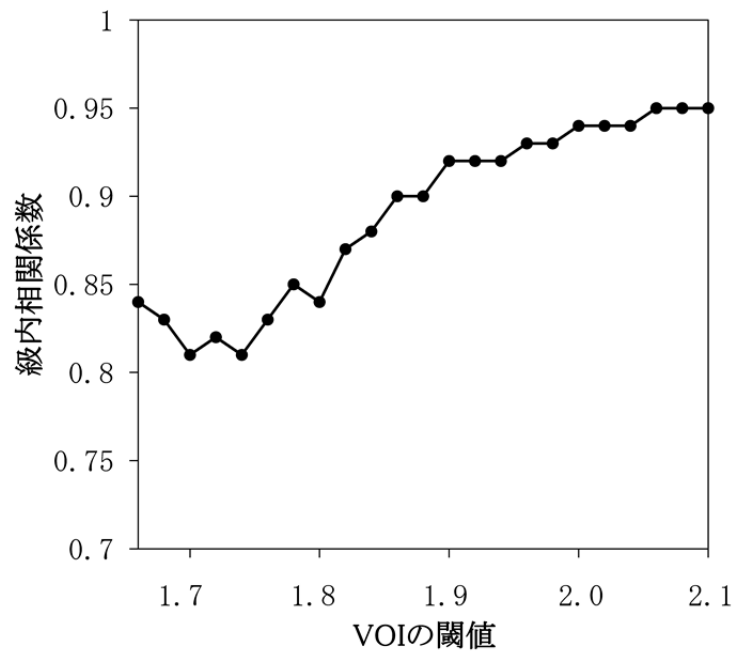


図 8 閾値ごとの級内相関係数

9 か月期間において、同一評定者により黒質緻密部体積を測定した場合の級内相関係数。全ての閾値で 0.8 を超え、閾値が高くなるほど級内相関係数が良くなる傾向である。

考察

本研究では、3D 法による神経メラニン画像と黒質緻密部の半自動測定の有用性を示した。3D 神経メラニン画像については、1.5T 装置にて MT パルスを用いた報告がある¹³。MT パルスは、結合水と自由水の間で磁化の移動 (MT 効果) を生じさせるパルスで、3D 神経メラニン画像において非常に重要であると考えられている。MT 効果は黒質緻密部に存在する鉄などの常磁性物質により弱められ¹³、それにより神経メラニン画像では黒質緻密部と周囲の組織とのコントラストが強調される。生体加熱効果 (specific absorption ratio、SAR) は静磁場強度の増加に伴い大きくなるため、3T の静磁場強度における MT パルスの印可は、1.5T の静磁場強度よりも困難である。しかし、3T の静磁場強度は 1.5T よりも信号／ノイズ比が高く T1 時間が長いことから神経メラニン画像に適しているといえる。したがって 3T 装置において MT パルスによる SAR を低く抑えるために、本研究では比較的大きい TFE ファクター (59) と centric order の k 空間充填を用いた TFE シーケンスを用いた。このシーケンスでは、k 空間を複数のセグメントに分割して信号を収集し、ひとつのセグメントで 59 ラインの読み取りを行っている。MT パルスは各セグメント収集の直前だけに印可されるため、各読み取りごとに印可する通常の MT パルスよりも大幅な SAR の低減が可能であった。centric order の k 空間充填は k 空間の中心から信号を充填する方法である。MT パルス印可直後の読み取りはコントラストに重要な k 空間の中心に配置することで神経メラニンのコントラストを維持し、MT 効果が減弱する後半の読み取りは形状描出に重要な k 空間の外側に配置する。これにより、少ない MT パルスで SAR を低減しつつも効率的に MT 効果が得られるように配慮した。

従来から行われている神経メラニン画像に関する研究では、MT 効果を得るために 3D 法ではなく 2D 法の FSE シーケンスが用いられている^{7,13}。それは、2D FSE シーケンスで照射される隣接スライスの 180 度パルスが本質的に MT パルスの効果を有するため、神経メラニン画像のコントラスト形成に寄与するためである。しかし、2D 法には 3D 法と比べていくつかの欠点がある。まず、2D 法では変動磁場の不均一性の影響があるためスライス間で信号強度が一定ではない^{8,10}。また、2D 法は一般的にスライス厚が厚く、スライス間にギャップが必要であり、ギャップに存在する組織はほとんど画像化されない。そのため、2D 法ではある特定のスライスで黒質緻密部の面積を測定することができても、黒質緻密部全体の体積を正確に測定することは原理的に困難である。さらに、高い空間分解能を得ようとするとき信号／ノイズ比が低くなるため、2D 法では長い撮像時間が必要となる。本研究では、これらの 2D 法の欠点を克服するために 3D 法による撮像が適していると想定した¹⁰。

中脳黒質におけるドーパミン産生細胞の脱落は、パーキンソン病患者のみならず健康人にも生じるが²、パーキンソン病患者ではそれが顕著であると報告されている¹⁴。したがって、黒質緻密部の体積の測定によりパーキンソン病患者と対照者を区別することができるかと期待される。神経メラニン画像による黒質緻密部の体積測定は、Kashihara らが報告している⁹。それによると、患者群の黒質緻密部の体積は 96.9 mm^3 、対照群のものは 128.4 mm^3 である。これらの値は本研究の結果よりも小さく、例えば本研究では高めの閾値である 2.0 であっても、患者群の黒質緻密部体積は 215.0 mm^3 、対照群は 370.3 mm^3 であった。この違いは空間分解能の違いと部分容積効果によるものであると考える。Kashihara らは 2D 法を用いており、そのスライス厚は 2.5 mm 、スライス間ギャップは 1 mm である。それに対し、本研究の 3D 法は 1 mm スライス厚でスライス間ギャップはなく、空間分解能が高く部分容積効果が小さい。また、3D 法を用いた黒質緻密部の体積は Menke らから報告されている¹⁵。彼らは driven equilibrium single pulse observation of T1 (DESPOT1) というシーケンスを用いて 1.1 mm の等方性データを得、そこから患者群の黒質緻密部体積は 853 mm^3 、対照群のものは 1006 mm^3 であったと報告している。これらの値は、我々の閾値 2.0 のときの値よりも大きなものであるが、本研究の閾値 1.78 の体積は患者群 887.2 mm^3 、対照群 1103.7 mm^3 となっており、よく一致する。Menke らは画像のウィンドウ幅／ウィンドウレベルの設定により黒質／周囲組織のコントラストを強くし用手的に ROI を設定しており、この手法は本研究の閾値による領域設定と似ているが、客観性に乏しい。Menke らの ROI 範囲は本研究の閾値 1.78 相当の領域であったということができ、本研究により得られた結果は、閾値を変更することにより他の手法と条件を近づけることができ、それにより両測定法の黒質体積を比較することができると示唆される。DESPOT1 による結果と類似した結果が得られたという点は、我々の手法の信憑性を裏付けるものであるが、一方で対照群に対する患者群の黒質緻密部体積の減少は 18%に留まった。病理組織学的な調査では、黒質緻密部にあるドーパミン神経の 48%を失うとパーキンソニズムを発症するとされており、病理学的な検討とは差異がある¹⁴。しかし、体積の減少は細胞数の減少よりも小さいとされており直接比較はできない^{9,14}。

本法では VOI の閾値を様々な値に変化させているが、視覚的に黒質緻密部の輪郭と一致すること、感度と特異度が共に高いこと、級内相関係数が高いという理由から、閾値は 2.0 が最適であると判断される。加えて本法は、早期群と進行群を比較した場合に早期群の方が高い感度と特異度が得られたことから、早期群により適しているといえる。黒質緻密部の体積の分布は、患者群と対照群の重なりが大きく、特に進行群は投薬や組織中鉄沈着量、年齢、罹病期間等の影響を強く受けており、これらの要素により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 Hoehn-Yahr 各ステージの症例数を増やし、上記のような要因を含めて検討することが進行群の感度と特

異度も向上させるために必要であると考えられる。Sasaki らは神経メラニン画像から組織コントラスト比を求め患者群／対照群の識別を試みている⁷。その結果の両群のコントラスト比はほとんどのデータでオーバーラップしているため、患者群／対照群の識別には信号強度による方法よりも本研究の体積による方法の方が優れている可能性があるが、同一患者群で信号強度と体積測定 of 両者を比較しなければ対比はできない。また、Wang らは黒質の拡散尖度画像を用いて患者群／対照群の識別を試み、ROC 解析で感度が 0.83、特異度が 0.83、Az は 0.89 と報告している¹⁶。それに対して本研究結果では、最適な閾値とする 2.0 を超えると感度と特異度がそれぞれ 0.83 と 0.85、Az も 0.88 と Wang の結果に匹敵する。一方、閾値 2.0 以下では 1.74、1.76、1.96 のとき感度が 1.0、また、閾値 1.66 のとき特異度が 0.89 となり、閾値の選び方により Wang らの方法よりも高い値となるが、感度が高い閾値 1.74、1.76、1.96 のときでは特異度が 0.47、0.47、0.63 と低くなり、特異度が高い閾値 1.66 では感度が 0.56 と低くなる。もし、高い感度を得られる閾値を選択すれば特異度が低くなるリスクがあり、また、高い特異度を得られる閾値を選択すれば低い感度によるリスクが生じる。つまり、高い感度が必要なときは VOI の閾値を低く、高い特異度が必要なときは VOI の閾値を高く設定することができるという自由度がある。本研究で用いた黒質緻密部体積計測は、オーバーラップがあるため患者群と対照群を完全に区別できているとはいえないが、目的に応じた閾値を適応することによりパーキンソン病の臨床診断、特に早期のパーキンソン病患者に対して応用できる可能性を持っている。

パーキンソン病で臨床応用されている画像検査としては、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィがあり、パーキンソン病患者とパーキンソン病と似た症状を示すその他の神経疾患を区別できると報告されている¹⁷。心臓と縦隔の平均カウント数の比は、パーキンソン病患者群のものが対照群のものよりも有意に小さい ($P < 0.001$) と報告されている。しかし、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ検査は、非密封の放射性同位元素を用いなくてはならない。本研究の方法では MRI 装置を用いるため、放射線被曝がなく非侵襲的である。今後、本研究の方法と ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能の違いについて検討する必要があると考えている。

神経メラニン画像では、鉄の存在下における神経メラニンの常磁性効果がコントラストに寄与していると報告されている^{4,6}。パーキンソン病患者では黒質緻密部の鉄沈着が亢進するため¹⁸、神経メラニン画像による黒質緻密部体積は過小評価されている可能性がある。神経メラニン画像は、従来から行われている 2D FSE 法よりも本研究で用いた 3D TFE 法の方が鉄沈着による信号強度への影響が大きいと考えられる。したがって、黒質緻密部の体積をより正確に測定し、さらなる感度・特異度の向上を目指すためには、鉄による信号強度の影響を補正する必要があると考える。そのために二つの方法が考えられる。ひとつは、複数のエコー時間を用いた multi-echo field echo

シーケンスにより黒質緻密部の T2*値を求める方法、もうひとつは、周囲組織との位相差を求める方法である。これらの補正方法の実用化により、神経メラニン画像による黒質緻密部体積測定はより精度が増すものと期待される。

本研究では、半自動的に黒質緻密部の体積測定を行った。閾値の変更と体積の測定は自動であるが、黒質緻密部上にシード点を設定する作業と上小脳脚交叉の部位を指定する作業は用手的に行う必要がある。本法の評定者内再現性は良い (>0.9) が、操作者により結果が異なる可能性があるため、シード点設定と信号強度の規格化を自動で行うアルゴリズムを開発し、全ての測定を完全自動で行うようにすることが理想的である。それは測定時間の短縮にもつながる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、体積測定に用いた閾値の変更による領域拡大法は半自動的に測定法であり、シード点の設定や信号強度の規格化はまだ自動化できていない。また、パーキンソン病の罹病期間や Hoehn-Yahr 分類、重症度、 ^{123}I -MIBG の心臓と縦隔の平均カウント数比などの臨床データとの詳細な対比を行うには症例数が不足しているため、これらの指標と黒質緻密部体積がどのような関係にあるのか、症例数を増やした上で引き続き解明していく必要がある。黒質緻密部体積は測定したが信号強度の検討は行っていない、パーキンソン病患者の黒質緻密部の信号強度についていくつか報告があるため⁷、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。

総括および結論

①本研究から得られた新知見

- 3D 法による神経メラニン画像を撮像することが可能であった。
- 3D 法を用いることにより、黒質緻密部の半自動体積測定手法を開発できた。
- この手法では、体積分布の重なりがあるものの、パーキンソン病患者群と対照群を高い感度と特異度で区別することが可能であった。
- 特に、パーキンソン病が進行した症例よりも早期の症例に効果的であった。

②新知見の意義

神経メラニン画像は、パーキンソン病の病理学的障害部位である黒質緻密部を描出することが可能な画像である。しかし、従来から行われている 2D 法の神経メラニン画像は、その原理上、ある断面における黒質緻密部面積を測定することができても黒質緻密部全体の体積を測定することはできない。本研究では 2D 法の弱点を克服するために 3D 法による神経メラニン画像シーケンスを開発したが、3D 化は単なる黒質緻密部の体積を測定可能にただでなく、自動処理による体積測定を可能にした点に意義がある。黒質緻密部体積測定の自動化により、客観的な測定と再現性の高い測定を可能とした。

③本研究で得られた新知見から今後展開されうる研究

本研究で開発した手法により、パーキンソン病患者群と対照群を高い感度と特異度で区別することが可能であった。パーキンソン病患者では Hoehn-Yarh 分類の早期群に対し特に有用であったが、さらに詳細な対比や、 ^{123}I -MIBG の結果などその他の臨床データとの関連性は、本研究の症例数では不十分である。今後、症例数を増やし検討することが必要である。

また、本研究では黒質緻密部の信号強度について検討していない。今後、パーキンソン病患者群・対照群間の黒質緻密部体積の違いの他に、信号強度の違いを加味すれば、さらに感度・特異度を向上させられるものと期待できる。

本研究で用いた手法は評定者内再現性が高いものの、まだ完全に自動化できていない部分があるため、そのアルゴリズムの開発によりさらに本法の客観性向上を目指したい。

④今後の課題

神経メラニンは組織中の鉄の存在により常磁性効果を発揮し、神経メラニン画像のコントラストに寄与している。しかし、この鉄沈着はパーキンソン病患者において過

剰になり、神経メラニン画像の信号強度に影響を与えている可能性が高い。その結果、パーキンソン病患者群の黒質緻密部体積が過小評価され、体積分布におけるパーキンソン病患者群と対照群のオーバーラップの原因の一つになったと考えられる。MRI の様々な画像手法によりその補正法を確立し、精度を向上させる必要がある。

謝辞

本研究を進めるにあたり、長期間に渡り、研究および論文執筆を直接ご指導くださいました北海道大学病院放射線診断科の工藤與亮准教授に深く感謝いたします。また、患者およびボランティアの撮像のため貴重な休日を返上して協力してくださった市立札幌病院寺江聡先生、北海道大学病院神経内科佐久嶋研氏、札幌医科大学附属病院放射線部中西光広氏、さまざまな助言をいただきました北海道大学医学研究科神経内科佐々木秀直教授、矢部一郎准教授、岩手医科大学佐々木真理教授に心より御礼申し上げます。最後に、大学院生としての総括的御指導・学位論文の意義と構築に関してご指導を頂きました、北海道大学大学院医学研究科白土博樹教授にお礼申し上げます。

引用文献

- 1 Yamawaki, M., Kusumi, M., Kowa, H. & Nakashima, K. Changes in Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Japan during a Quarter of a Century. *Neuroepidemiology* **32**, 263-269 (2009).
- 2 Greenfield, J. G. & Bosanquet, F. D. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **16**, 213-226 (1953).
- 3 Fedorow, H. *et al.* Neuromelanin in human dopamine neurons: Comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* **75**, 109-124 (2005).
- 4 Enochs, W. S., Petherick, P., Bogdanova, A., Mohr, U. & Weissleder, R. Paramagnetic metal scavenging by melanin: MR imaging. *Radiology* **204**, 417-423 (1997).
- 5 Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**, 181-184 (1992).
- 6 Sasaki, M., Shibata, E., Kudo, K. & Tohyama, K. Neuromelanin-sensitive MR: basics, technique, and clinical applications. *Clin Neuroradiol* **18**, 147-153 (2008).
- 7 Sasaki, M. *et al.* Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* **17**, 1215-1218 (2006).
- 8 Shibata, E. *et al.* Use of neuromelanin-sensitive MRI to distinguish schizophrenic and depressive patients and healthy individuals based on signal alterations in the substantia nigra and locus ceruleus. *Biol Psychiatry* **64**, 401-406 (2008).
- 9 Kashihara, K., Shinya, T. & Higaki, F. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* **18**, 1093-1096 (2011).
- 10 Sasaki, M. *et al.* High-field MRI of the Central Nervous System: Current Approaches to Clinical and Microscopic Imaging. *Magn Reson Med Sci* **2**, 133-139 (2003).
- 11 Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* **17**, 427-442 (1967).
- 12 Kudo, K. *et al.* Differences in CT perfusion maps generated by different

- commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* **254**, 200–209 (2010).
- 13 Nakane, T., Nishashi, T., Kawai, H. & Naganawa, S. Visualization of neuromelanin in the substantia nigra and locus ceruleus at 1.5T using a 3D-gradient echo sequence with magnetic transfer contrast. *Magn Reson Med Sci* **7**, 205–210 (2008).
 - 14 Fearnley, J. M. & Lees, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* **114**, 2283–2301 (1991).
 - 15 Menke, R. A. *et al.* MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *Neuroimage* **47**, 435–441 (2009).
 - 16 Wang, J.-J. *et al.* Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging. *Radiology* **261**, 210–217 (2011).
 - 17 Orimo, S., Ozawa, E., Nakade, S., Sugimoto, T. & Muzusawa, H. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **67**, 189–194 (1999).
 - 18 Wallis, L. I. *et al.* MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging* **28**, 1061–1067 (2008).