

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

原 大祐

専攻分野：内科学

コース：神経内科

指導教授：長谷川 泰弘

主論文の題目：

MRI-based Cerebellar Volume Measurements Correlate with the International Cooperative Ataxia Rating Scale Score in Patients with Spinocerebellar Degeneration or Multiple System Atrophy

(MRI で計測した小脳体積は、脊髄小脳変性症及び多系統萎縮症患者の国際失調評価尺度 [ICARS] と相関する)

共著者：

Futaba Maki, Shigeaki Tanaka, Rie Sasaki, Yasuhiro Hasegawa

緒言

失調症状を呈する神経変性疾患として、脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar Degeneration : SCD) と多系統萎縮症 (Multiple System Atrophy : MSA) がある。近年、一部の SCD の原因遺伝子が解明され、遺伝性脊髄小脳変性 (Spinocerebellar Ataxia : SCA) として再分類されるようになったが、早期診断は容易ではない。小脳失調が明らかとなった時にはすでに小脳萎縮を呈している症例が多いことから、Magnetic Resonance Imaging (MRI) による小脳体積測定は、早期診断、重症度評価の鋭敏な biomarker となる可能性がある。本研究の目的は、MRI で計測した小脳体積と失調症状の重症度の客観的評価のために開発された国際評価尺度 International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) との関連を解析し、小脳体積測定の意義を明らかにすることにある。

方法・対象

2004年1月から2013年4月までに当院に入院した SCA34例(遺伝型は、SCA6:13例、SCA3:7例、SCA2:3例、SCA1:3例、SCA31:2例、SCA 遺伝子不明優性遺伝:6例)、孤発性の皮質性小脳萎縮症(CCA cortical cerebellar atrophy :CCA) 18例、MSA 34例、計 86例(男性 48例、平均年齢 60.5±10.7歳)の患者群と、30例の健常者群(男性 15例、平均年齢 64.1±18.7歳)を対象とした。全例、頭部 MRI 検査(1.5 Tesla、T1 強調画像)を施行し、Digital Imaging and COmmunication in Medicine (DICOM) データを元に橋の前後径、横径、中脳前後径、小脳の高さ、頭蓋前後径を測定した。また小脳体積及び後頭蓋窩体積を、自動体積測定ソフトを用いて計測した。患者群では MRI 検査施行日の前後 45 日以内に ICARS を評価し、統計解析には ICARS 総点の他、domain I (姿勢反射および歩行障害などの静的機能姿勢評価)、domain II (四肢の協調性などの動的機能評価)、domain III (発話障害の評価)、domain IV (眼球運動障害の評価) の配点も用いた。統計には重回帰分析を用い、 $p<0.05$ を有意とした。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認 2816 号)の承認を得て行った。

結果

小脳体積は個人差があるため、統計処理にはこれらを補正する必要がある。健常者群において、小脳体積と年齢、性別、身長、体重、頭蓋前後径、後頭蓋窩体積との関係を多重線形回帰分析で検討したところ、頭蓋前後径のみが小脳体積と有意な関連を示した($p=0.042$)。このため、以降の統計処理には MRI 計測値を頭蓋骨前後径で除した補正值を用いた。

全患者群で、ICARS 総点、各下位項目について、年齢、性別、補正した中脳、橋前後径、橋横径、小脳高さ、小脳体積を独立因子とした重回帰分析を行ったところ、ICARS 総点及び domain I のスコアとは小脳体積及び中脳前後径が、domain II スコアとは小脳体積が、domain III スコアには中脳前後径が有意に相関し、domain IV スコアと有意に関連する因子はなかった($p<0.05$)。次に、各病型別に、ICARS 総点、

domain I と MRI 計測値との関連を検討したところ、MSA 群では ICARS 総点、domain I スコアと小脳体積、中脳前後径が、SCA 遺伝子型不明群、SCA6 群では、ICARS 総点、domain I スコアと小脳体積が、SCA 群では domain I スコアが小脳体積と有意に相関した ($p < 0.05$)。CCA 群では、総点、各 domain ともに有意な相関を示す MRI 計測値はなかった。

考察

患者群の小脳体積、中脳前後径は、ICARS 総点、domain I と有意に相関し、特に domain I で強い相関が認められた。病型別の検討でも、MSA 患者群、SCA 遺伝子型不明患者群、SCA6 患者群、SCA 患者群で、小脳体積との有意な相関が得られた。CCA 患者群では有意な相関が得られなかった理由としては、CCA が孤発性の純粋運動失調症状を主体とする患者の総称であり、原因の特定できない疾患が含まれていることによるものと思われる。ICARS と MRI による小脳体積計測値との関連を検討した報告は、少数例での検討を除きほとんどない。今回検討した MRI biomarker は、変性性小脳失調症の早期診断や予後予測に応用できる可能性があり、今後 ICACRS の経時的変化との関連、早期診断への応用について検討する価値がある。

結論

頭蓋前後径で補正した小脳体積と中脳前後径は、SCD 及び MSA 患者の ICARS 総点、domain I と有意に相関し、変性性小脳失調症の新たな biomarker となり得る。