

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

田中 成明

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 Annual Cerebellar Volume Atrophy Rate as a Biomarker of Disease Progression in Patients with Cerebellar Degeneration
(小脳変性症患者の疾患進行のバイオマーカーとしてのMRIによる年間小脳体積萎縮率測定の意義)

共著者：

Futaba Maki, Daisuke Hara, Rie Sasaki, Yasuhiro Hasegawa

緒言

脊髄小脳変性症 (SCD) や多系統萎縮症 (MSA) などの変性性小脳失調症は、緩徐に進行する小脳失調症状を特徴とする疾患である。しかし、その進行速度は様々で、発症早期の予後予測は困難であり、治療薬開発における臨床試験デザインを困難としている一因でもある。我々は、これまで SCD、MSA 患者の磁気共鳴イメージング (MRI) や国際共同失調症評価尺度 (ICARS) スコアを経時的に追跡してきた。今回、これら MRI データを用いて年間小脳体積萎縮率を計測し、ICARS スコアの変化との関連を小脳変性症のサブタイプ別に解析した。

方法・対象

対象とした小脳変性症の亜病型は、遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA) 22 例、多系統萎縮症 (MSA) 17 例、および皮質性小脳萎縮症 (CCA) 11 例

の計 50 例である。全例、MRI 撮像と ICARS スコアを継時的に 2 回以上、最長 77 ヶ月まで計 146 回の評価を行った。小脳体積 (ml) は、患者の体格を補正するため、頭蓋前後径 (mm) で除して補正した Volume index (Vdx) として統計学的解析に供した。追跡開始時と最終観察時の Vdx の差を観察期間 (年) で除した値を、年間小脳体積萎縮率として算出した。また同時に測定された ICARS スコアの年間変化量を同様に算出し、年間小脳体積萎縮率と症状進行速度との関連を検討した。3 つの亜病型間の比較には、分散分析による post-hoc Bonferroni 検定を用い、P 値 0.05 未満を有意とした。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 2816 号) の承認を得たものである。

結果

各亜病型の平均年齢は、SCA が 56.9 ± 11.2 歳、MSA が 60.5 ± 9.2 歳、CCA が 66.1 ± 10.2 歳であった ($P=0.065$)。発症から初回 MRI 検査の期間は、亜病型間で有意差を認め、MSA は SCA、CCA のそれよりも有意に短かった ($P=0.004$)。初期評価時の ICARS、小脳体積、Vdx には、亜病型間に有意差は認められなかった。各亜病型の年間小脳萎縮率は、SCA が 0.027 ± 0.020 ml/mm、MSA が 0.039 ± 0.026 ml/mm、CCA が 0.019 ± 0.016 ml/mm であった ($P=0.049$)。ICARS スコアによる年間小脳症状進行速度は、SCA で 4.79 ± 3.86 ポイント、MSA で 8.82 ± 3.93 ポイント、CCA で 2.31 ± 1.96 ポイントで、3 群間に有意差を認め、MSA の症状進行速度が最も速く、次いで SCA が速かった ($P=0.002$)。日本人の平均成人頭蓋前後径 200mm に換算すると、核病型の年間小脳萎縮量は、SCA で 5.4 ± 4.0 ml、MSA で 7.8 ± 5.2 ml、および CCA で 3.8 ± 3.2 ml で、MSA の萎縮速度が最も速かった。

各亜病型の追跡期間と、平均 Vdx 低下量、平均 ICARS 増加ポイントから、Vdx が 0.01ml/mm 減少する毎に、SCA は 1.8 ポイント、MSA は 5.9 ポイント、CCA は 1.4 ポイント ICARS が増加すると予測され、小脳萎縮

体積当たりの症状の進行は、MSA が最も速い結果であった。

考察

本研究は、日本人小脳変性症患者の異なる亜病型における小脳萎縮量と小脳症状の進行との関連を明らかにした初めての報告である。日本人の成人の平均頭蓋前後径（200mm）に換算すると、年間小脳萎縮体積は MSA が最大で（SCA : 5.4 ± 4.0 ml、MSA : 7.8 ± 5.2 ml、CCA : 3.8 ± 3.2 ml）、ICARS スコアにおける年間進行速度も 8.82 ポイントと MSA で最も大きかった。また小脳萎縮の単位体積あたりの ICARS の進行速度も、SCA、CCA と比較し MSA で最も速かった。これは MSA が小脳以外の脳幹萎縮も引き起こす病型であるという事に起因していると考えられる。一方で、MSA における小脳自体の萎縮の速度も、SCA、CCA と比較し高い傾向にあった。

MRI 画像単独による視覚的な定性的評価で小脳体積萎縮を評価することは困難である。しかし、MRI での小脳体積測定を行うことで萎縮体積を定量化し、小脳体積萎縮評価に使用できる。これは、疾患の進行を観察するためのイメージングバイオマーカーとして使用することができることを意味している。

小脳変性症治療薬の開発において、臨床評価スケール Assessment and Rating of Ataxia (SARA) や the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS) などを用いた介入研究が行われているが、SARA を使用する場合には、年間 50% の悪化率を検出するために 300 人もの被験者が必要であり、UMSARS を使用する場合、年間 80% 程度の運動障害悪化率を検出するために必要な症例数は 250 人と推定されている。MRI によるイメージングマーカーは、複数の施設で同じ方法で評価することができ、現在の画像解析技術は、小脳萎縮を定量化することが容易にできる。本研究で、脳萎縮を有する発症初期患者の Vdx の減少率を評価することで、その後の疾患進行の予測が可能であり、今後薬物治療の

有効性評価のための無作為化試験設計に有用と考えられ、前向き研究を実施する価値が高いと考えられる。

結論

年間小脳体積萎縮率と ICARS の増悪速度は、脊髄小脳変性症の亜病型間で有意に異なっている。MRI による小脳体積測定は、疾患進行のイメージングバイオマーカーとして使用可能と考えられる。