

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

佐々木 梨衣

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：

Stratification of Disease Progression in a Broad Spectrum of Degenerative Cerebellar Ataxias with a Clustering Method Using MRI-based Atrophy Rates of Brain Structures

(MRI を用いた脳部位萎縮率のクラスター分析による広範囲の変性性小脳失調症の症状進行層別化)

共著者：

Futaba Maki, Daisuke Hara, Shigeaki Tanaka, Yasuhiro Hasegawa

緒言

変性性小脳失調症は、脊髄小脳失調症 (spinocerebellar ataxia, SCA)、皮質性小脳失調症 (cortical cerebellar ataxia, CCA)、多系統萎縮症 (cerebellar type of multiple system atrophy, MSA-C) など様々な疾患からなり、疾患により症状進行速度は大きく異なる。治療介入効果が高いと予測される発症初期に、異なる自然経過の疾患群を鑑別し難いことは、疾患の希少性に加えて本症の臨床試験を妨げる要因となっている。本研究の目的は、MRI により計測した脳梁及び小脳の萎縮速度のクラスター解析により、変性性小脳失調症の症状進行の自然歴を層別化できるか否かを明らかにすることにある。

## 方法・対象

我々の施設における変性性小脳失調症患者データベース 111 例から、頭部 MRI (1.5T) と運動失調の国際評価尺度 (International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS) 検査を含む神経学的評価をほぼ同時期に実施し(許容期間、±45 日)、18 ヶ月(許容期間、±6 ヶ月)の間隔をあけてこれらの検査を再検し得た症例を抽出し、研究対象とした。変性性小脳失調症の病変は小脳のみならず、様々な程度の大脳病変を伴う。MRI 矢状断における脳梁面積の測定は、比較的容易で様々な疾患で大脳萎縮の指標の一つとして利用されてきた。今回我々は、各症例の脳矢状断 MRI 画像データから小脳体積に加え脳梁面積を計測した。計測には、画像解析ソフト (TRI/3D-VOL, Ratoc System Engineering, Tokyo, Japan) を用い、体格を補正するため、脳梁面積と小脳体積の値を患者の頭蓋前後径で除した Area index (Adx) と Volume index (Vdx) として算出し、以降の統計解析に供した。健常成人 30 人 (平均年齢  $64.2 \pm 18.7$  歳、頭蓋前後径  $18.2 \pm 1.1$  cm、身長  $163.5 \pm 6.7$  cm) より得た Adx および Vdx の正常値は、それぞれ  $3.80 \pm 0.50 \text{ mm}^2/\text{mm}$  および  $0.65 \pm 0.06 \text{ cm}^3/\text{mm}$  であった。Adx および Vdx は、3 人の神経内科医によって 3 回測定し、評価者間変動、試験-再検査信頼度は、各々 0.988 と 0.994 であった。経時的観察により得られた Adx、Vdx の値から、これらの年間変化率をクラスター分析で萎縮パターンを層別化し、年間 ICARS スコア増悪率との関連を検討した。病型毎の比較には ANOVA 検定、post-hoc Dunnett 検定を用いた。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認 (承認番号 2816 号) を得て行った。

## 結果

選択基準を満足した 48 例 (男性 24 人、平均年齢  $60.5 \pm 11.3$  歳) を対象とした。病型の内訳は、SCA 21 例、MSA-C 17 例、CCA 10 例で、

平均追跡期間は  $3.1 \pm 1.6$  年であった。この間計 169 回の経時的評価が行われた。追跡開始時の ICARS スコアは SCA、MSA-C、CCA 間に有意差は認めなかった。脳梁 (Adx) および小脳 (Vdx) の年間萎縮率、ICARS による年間増悪率は、病型により有意に異なっていたが、Adx と Vdx の年間萎縮率は、いずれも ICARS スコアの年間増加率と有意な相関はなかった。

脳梁および小脳の年間萎縮率のクラスター分析により、脳萎縮パターンは 3 つのクラスターに分類された。脳梁および小脳の年間萎縮率はクラスター間で有意に異なっていた (各々  $p=0.001$ )。追跡開始時の年齢は各クラスター間で有意差を認めなかった。ICARS スコアの年間増加率は、クラスター1で  $2.9 \pm 1.7$ 、クラスター2で  $4.8 \pm 3.2$ 、クラスター3で  $8.7 \pm 6.1$  であった ( $p=0.014$ )。病型分布はクラスター間で異なり、症状進行の早いクラスター2および3で MSA-C の割合が高かった。

## 考察

MRI に基づく小脳の体積測定は、変性性小脳失調症における進行速度を予測するイメージングバイオマーカーとして、これまでも主に特定の遺伝型の SCA に限定して研究が行われてきた。しかし、MRI に基づく小脳の体積測定による疾患の進行予測または層別化は未だ確立されていない。我々は先行研究において、変性性小脳失調症の病型の違いにより、小脳体積の年間萎縮率と ICARS スコアの年間進行速度が有意に異なることを示したが、小脳の萎縮率のみでは個々の症例の症状進行速度を予測することは困難であった。今回小脳と脳梁の年間萎縮率並びに ICARS スコアの増悪は MSA-C 患者で最も高く、先行研究と同様、症状の進行は病型により有意に異なっていた。これらの臨床診断は、一部の遺伝子診断が行われた症例以外、長期の追跡の後に確定し得た最終診断によるものであり、通常治療介入効果が高いと予測される発症初期において、診断を確定することは容易ではない。本研究において、小脳体

積と脳梁面積の年間萎縮率をクラスター分析することにより、広範囲の変性性小脳失調症における症状進行の層別化が可能であったことは特に重要である。同症患者の臨床試験において、一定期間の **run-in** 期を設けることにより、この単純な **MRI** を用いた脳梁および小脳の年間萎縮率に基づくクラスター分析は、無作為化試験における層別化ツールとして利用可能と思われる。

## 結論

脳梁および小脳の萎縮速度のクラスター分析により、広範囲の変性性小脳失調症における **ICARS** スコアの年間増加率を層別化することが可能である。