

3 テスラ MRI による中脳黒質 neuromelanin-related contrast の 描出：正常およびパーキンソン病における比較

田中 真^{1)2)*} 相原 優子¹⁾²⁾ 池田 祥恵¹⁾²⁾ 相原 芳昭¹⁾

要旨：3 テスラ MRI にて正常者とパーキンソン病 (PD) 例の黒質神経メラニン を neuromelanin-related contrast (NRC) として画像化し半定量した。正常加齢で NRC は増加した。PD で高度に減少し、重症度・罹病期間と負相関をみとめた。幻覚あり群で高度に低下し、嗅覚障害の有無で差がなく、レム睡眠行動異常で中間的な値を示し、症状発現時期に依存すると推定した。PD の NRC の減少は腹外側から正中に向かって進行した。レビー小体型認知症で減少しているが PD 症状があるとより高度に減少した。NRC は既知の病理所見と整合性をみとめたが、NRC の意義や特異性および近縁疾患での検討を重ねる必要がある。

(臨床神経 2011;51:14-20)

Key words：神経メラニン, パーキンソン病, 加齢, 中脳黒質, MRI

はじめに

パーキンソン病 (PD) の運動症状の責任病巣は主に中脳黒質緻密部の変性にあり、同部のドパミン作動性神経細胞の脱落による線条体のドパミン欠乏が主要な生化学的病態である。黒質変性は病理学的には明瞭な事実であったが、画像でこれを捕捉することは困難であった。1.5 テスラ MRI 装置をもちいておこなった検討では多くは鉄の増加に依存する T₂ 強調画像における信号変化を定量化しようとするものであったが、個々の患者における診断や病態把握の手段としては十分な成果が挙げられていない¹⁾²⁾。近年、Sasaki ら³⁾⁴⁾ は 3 テスラ装置をもちいて条件を最適化した T₁ 強調画像をもちいと神経メラニンのシグナルが検出できることを報告した。PD においてこのシグナルが減弱することは確認されているが、正常人における変動や PD における臨床情報との関連に関する研究は十分におこなわれていない。本報告では正常加齢にともなう信号変化や PD の重症度および罹病期間あるいは非運動症状などの臨床的パラメータとの関連を中心に検討し、神経メラニンの画像化とその半定量化の意義について考察する。

対象と方法

当院に外来通院または入院中のパーキンソン病 (PD) 患者を疾患対象とした。PD の診断基準は UK brain bank criteria⁵⁾

をもちいた。正常群は PD 患者の配偶者、正常志願者および非神経疾患で受診した患者の志願者から神経学的に異常のない例を選択した。いずれの群においても脳 MRI にて明らかな器質性変化をみとめるものを除外し、T₂ 強調画像または FLAIR 画像で脳白質を中心にみとめられる淡い非特異的斑状高信号のみを呈する例はふくめた。その結果、PD 群は全 59 例 (70.7±9.4；平均年齢±標準偏差)、男 20 例 (70.2±10.8)、女 39 例 (70.9±8.6) となった。正常群は全 72 例 (63.1±17.7)、男 25 例 (58.0±16.6)、女 47 例 (65.9±17.7) であり、このうち PD 群と統計学的に比較するために性別と年齢を一致させた対照群を置き、全 59 例 (69.3±12.2)、男 20 例 (64.4±10.9)、女 39 例 (71.8±12.2) とした。また、PD 群からレビー小体型認知症 (DLB) の一般的診断基準⁶⁾ を満たす症例 9 例 (75.8±5.8、男女比 3：6) を選択し、PD 症状のない DLB 6 例 (77.2±9.1、男女比 3：3) との比較にもちいた。

MRI は Philips 社製 3 テスラ MRI 装置 Achieva 3.0T をもちいた。Sasaki ら³⁾ の方法を使用装置に最適化した fast spin echo による T₁ 強調画像軸位断をもちい、TR 600ms、TE 14 ms、スライス厚 2.5mm、スライスギャップ 1mm、マトリックスサイズ 512×360、FOV 220×220、ピクセルサイズ 0.42×0.61 とした。

MRI でえられた画像から黒質内に存在する高信号域すなわち neuromelanin-related contrast (NRC) の半定量には、フリーソフトウェアである ImageJ (<http://rsbweb.nih.gov/ij/index.html>) をもちいた。Fig. 1 に示すように黒質がふくまれる断面を 8-bit グレースケールで切り抜き、黒質と中脳水道両

*Corresponding author: 医療法人育生会篠塚病院 [〒375-0017 群馬県藤岡市篠塚 105-1]

¹⁾医療法人育生会篠塚病院

²⁾北関東神経疾患センター

(受付日：2010 年 7 月 30 日)

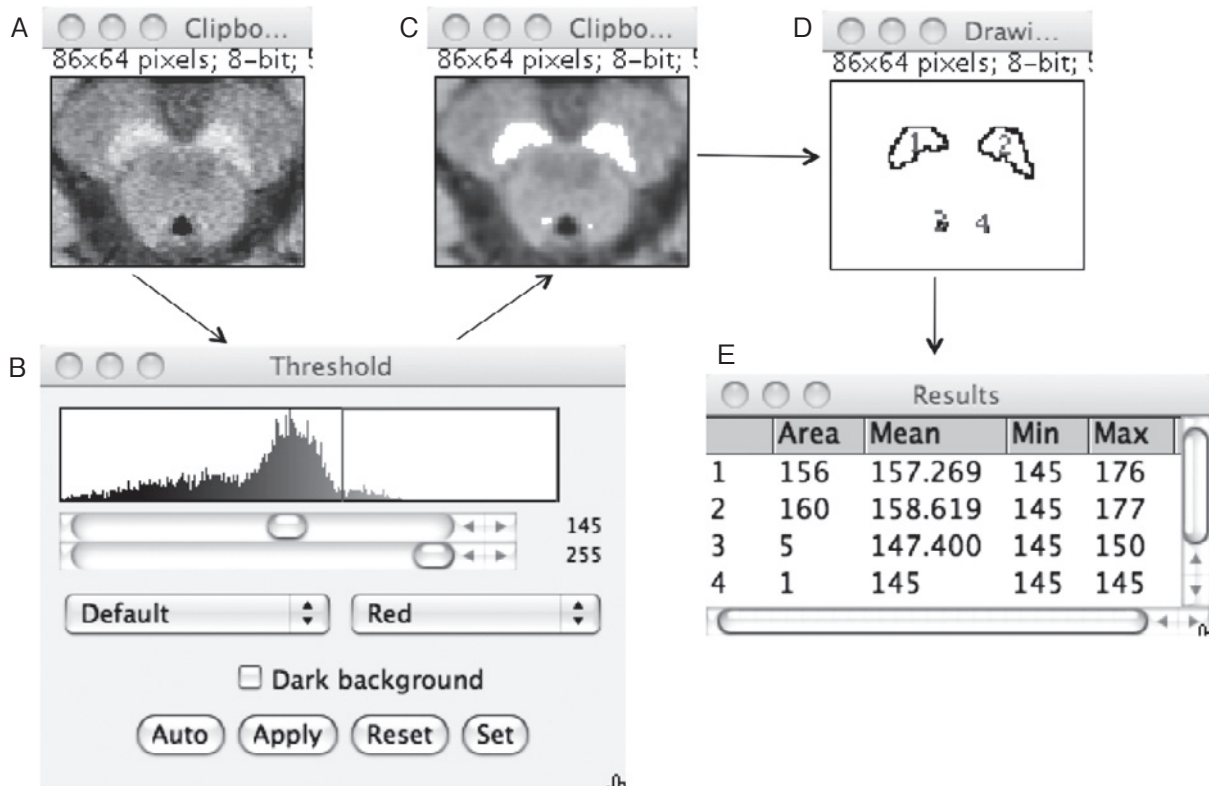


Fig. 1 Quantification of neuromelanin-related contrast (NRC).

The image file containing NRC in the midbrain was taken into ImageJ software and converted into an 8-bit file (A) and smoothed. The threshold (B) was set at the level where the noise contrast completely disappeared leaving NRC in the substantia nigra and the contrast in the two small areas lateral to the aqueduct (C). The areas filled with white were originally shown in red on the computer color display. The number of pixels in the area were automatically calculated (D) and shown in the spreadsheet (E).

側の high contrast 以外はノイズと考え、平滑化後にこのノイズが消失する値を閾値とした。この閾値より高いコントラストを自動的に選択し、そのピクセル数を算出した。中脳黒質がふくまれるすべての断面のピクセル数を左右それぞれで合計し NRC の半定量値とした。

この値について年齢と性別との関連を統計学的に検討した。これに加えて PD 群では Hoehn & Yahr の重症度(一元配置分散分析)、UPDRS と罹病期間(Pearson の相関係数)、幻覚・REM 睡眠行動異常 (RBD)・嗅覚障害・DLB における PD 症状の有無 (t 検定) を検討した。また、これら非運動症状の有無で患者背景となる年齢と罹病期間 (t 検定)、Hoehn & Yahr の重症度 (Mann-Whitney 検定) を比較した。

結 果

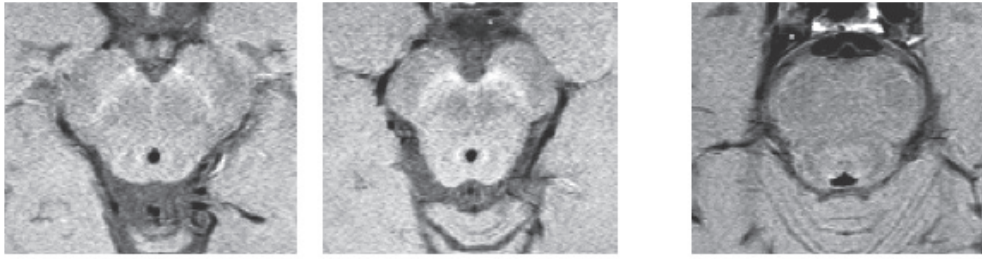
正常者では Fig. 2 に示すように中脳黒質緻密部に一致して輝度の高い NRC が描出された。また橋被蓋の第四脳室底近傍に青斑核に一致して高輝度の NRC が観察されたが今回の検討にはふくめなかった。正常群の NRC を性別に比較すると Fig. 3 のように左右の黒質とも男より女で優位に高い値を

示した(左右とも $p < 0.05$)。次に正常群の NRC と年齢との関連をみると Fig. 4 に示すように有意な正の相関を示した ($R = 0.755, p < 0.0001$)。つまり、加齢とともに NRC が増加することが示された。

PD 群では NRC は低値を示した。正常群とことなり Fig. 5 に示すとおり年齢との相関はみられなかった。PD 群と対照群を比較すると Fig. 6 のように男女別でも全体でも PD 群で有意に低値を示した。両群で NRC 値の重なりは大きいですが、300 ピクセルを超える PD 症例はなかった。PD 群を男女で比較すると正常群と同様に女で NRC が高い傾向はあるが統計学的に有意な違いはなかった。次に PD 群を Hoehn & Yahr の重症度で分類すると重症度が進むにつれて NRC は減少した (Fig. 7)。症状の重症度とは関係なくすべての PD 群を NRC の脱落の軽いものから強いものに順に並べると Fig. 8 に例示するように神経メラニンの減少は腹外側から始まり、正中に向かって進行した。また、NRC は罹病期間および総 UPDRS スコア⁷⁾と緩い逆相関を示した (それぞれ $R = 0.334, p < 0.01$ および $R = 0.355, p < 0.01$)。

幻覚、RBD および嗅覚障害の有無による比較では Fig. 9 に示すように幻覚がある群では NRC の減少がもっとも高度

Normal volunteer 1: 45 year-old female



Normal volunteer 2: 85 year-old female

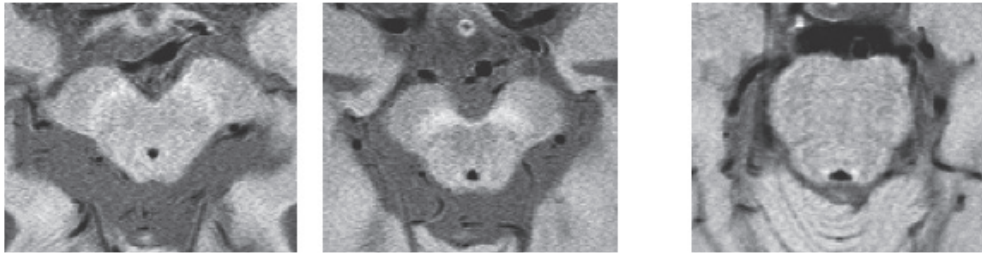


Fig. 2 NRC in normal volunteers.

These images were taken from 45 (top) and 85 (bottom) year-old females. The substantia nigra in the left two images and the locus ceruleus in the right one show bright NRC. T₁-weighted axial image (3.0T; TR 600ms, TE 14ms).

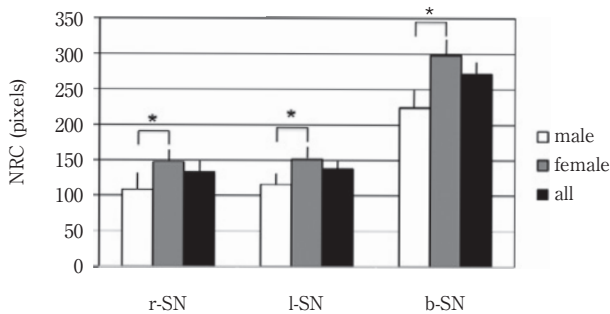


Fig. 3 Quantified NRC in the control group.

Females showed a little but significantly more NRC than males. r-SN = right substantia nigra. l-SN = left substantia nigra. b-SN = both sides of substantia nigra. * = $p < 0.05$. Error bars indicate the standard error (SE).

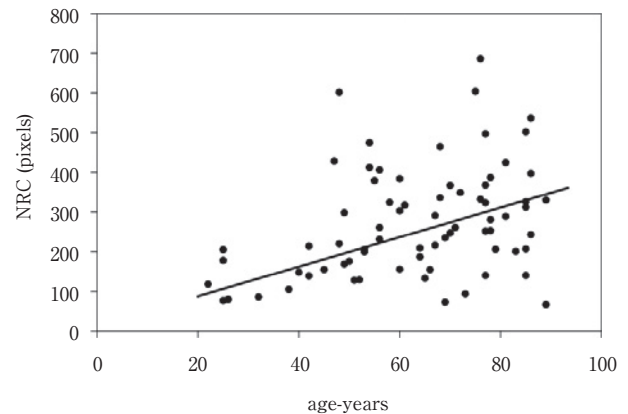


Fig. 4 Positive correlation between NRC and age in the control group.

NRC was increased significantly with increasing age ($R = 0.755$, $p < 0.0001$).

であり、RBD がみられる群でも有意に減少していたが、嗅覚障害に関しては差異がみられなかった。各群の内訳を症例数 (男:女)、平均年齢±標準偏差、罹病期間(月)±標準偏差、Hoehn & Yahr の重症度の平均値±標準偏差の順に記載すると、幻覚あり群では 30 人(10:20)、71.6±8.7 歳、142.9±88.7 月、3.6±0.9 度、幻覚なし群で 29 人 (10:19)、69.6±10.0 歳、86.1±61.4 月、2.4±1.2 度であった。同様に RBD あり群で 37 人(11:26)、71.1±9.0 歳、129.1±88.7 月、3.2±1.2 度、RBD なし群で、22 人(9:13)、70.0±10.0 歳、91.3±61.0 月、2.7±1.3 度、嗅覚障害あり群で 30 人(10:20)、73.4±7.6 歳、123.4±79.2 月、3.3±1.2 度、嗅覚障害なし群で 29 人(10:19)、67.8±

10.3 歳、106.3±83.4 月、2.7±1.2 度であった。各非運動症状の有無で比較すると幻覚に関してのみで Hoehn & Yahr の重症度 ($p < 0.001$) と罹病期間 ($p < 0.01$) において有意であった。

DLB における PD 症状の有無で比較すると、PD 症状のない DLB においても NRC の減少がみられるが、PD 症状をとまうとさらに高度であることが示された (Fig.10).

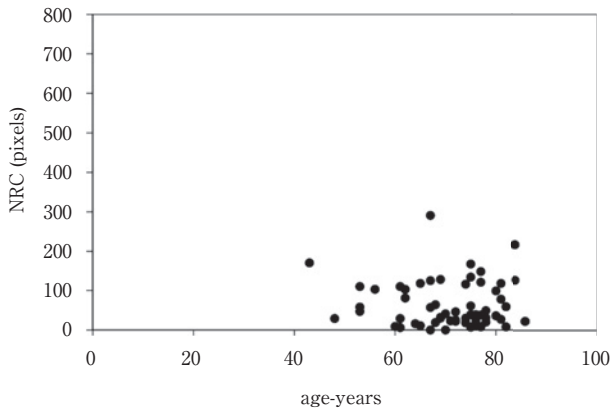


Fig. 5 Correlation between NRC and age in Parkinson's disease.

There was no significant correlation between NRC and age in Parkinson's disease.

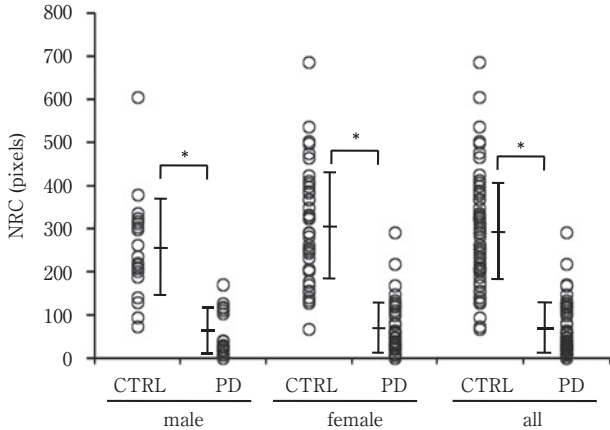


Fig. 6 Comparison of NRC between the control group and Parkinson's disease.

Parkinson's disease showed significant reduction of NRC compared with the control group. CTRL indicates the control group; PD, Parkinson's disease; *, $p < 0.0001$. Error bars indicate the standard deviation (SD).

考 察

PDにおいて、黒質変性を直接的に検出でき、診断に有用であり、症状との対応がみられる画像診断法はこれまで存在しなかった。従来の1.5T MRIでは多数例の比較により、PDでは黒質をふくむ低信号域の増加や黒質赤核間の相対的高信号域の減少がみられるなどの報告はあるが、個々の臨床例の病態把握において利用できる知見ではなかった¹²⁾。超音波弾性変化による黒質変性の検出⁸⁾も試みられているが、病態との関連は十分説明されておらず、検査困難例や疑陽性例が多い。線条体におけるドパミントランスポータや黒質線条体線維の節前あるいは節後機能を評価するポジトロンCTやSPECTも研究的におこなわれているが、黒質変性を直接検出するも

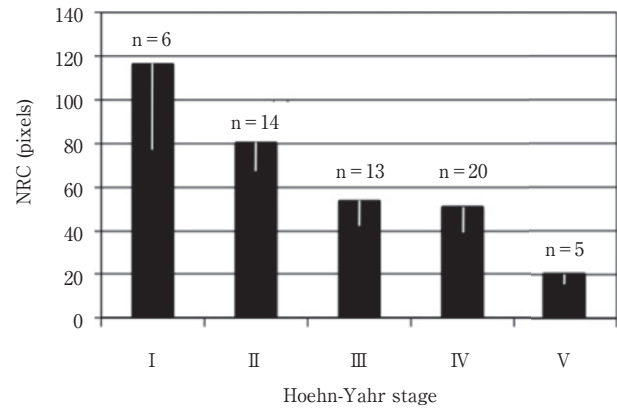


Fig. 7 Relationship between stages of Parkinson's disease and NRC.

One-way ANOVA showed that NRC was significantly decreased as Hoehn & Yahr stage advanced ($p < 0.005$). Error bars indicate the SD.

のではない。Sasakiらは3テスラMRI装置をもちいて黒質と青斑核の神経メラニンの分布に一致する信号変化をとらえて、PD、うつ病、統合失調症などの診断に有用であることを報告した^{3,4)}。

神経メラニンはカテコールアミン含有神経細胞に蓄積される色素であるが、鉄などの金属と結合すると常磁性体となり、主に T_1 短縮効果を発揮すると考えられる^{3,4)}。3T MRIでは脳組織の T_1 緩和時間が延長するため信号が自然に低下し、通常のfast spin echoではメリハリのない画像になることが知られている。しかし、条件を最適化した T_1 強調系の高解像画像をもちいることで、かえって神経メラニンの T_1 短縮効果のためにコントラストがとらえやすくなると考えられている。今回のわれわれの検討では使用装置などの相違を修正し、またNRCの定量法を工夫してPDと正常者について検討した。

正常者の年齢とNRCの関係は単回帰に当てはめることができた。神経メラニンは小児期には乏しく、加齢とともに増加することが知られている。MannとYatesは剖検脳の黒質神経細胞の神経メラニンを定量し、60歳前後まで増加し、その後は減少することを示している⁹⁾。生化学的に神経メラニンを定量し年齢との関連を検討したZeccaらの報告¹⁰⁾では、両者の関係は単回帰し、年齢が増すにつれて神経メラニンも増加することを示した。今回の検討では正常者における定量値のばらつきが大きいものの、これらの検討に近い結果がえられた。男女別に比較するとわずかながら、しかし統計学的に有意に女で多いという結果がえられた。文献的に検索したかぎり、神経メラニンの男女差を検討した研究はみいだせなかった。前述のZeccaらは男女別に検討しているが、相互の比較はおこなっていない¹⁰⁾。おそらく年齢を一致させて比較するのに十分な標本数がえられないためであろう。今回の検討でえられた男女差の意味づけはさらに症例数を増して詳細に検討するとともに、他の同様の検討結果を待つことになるとと思われる。

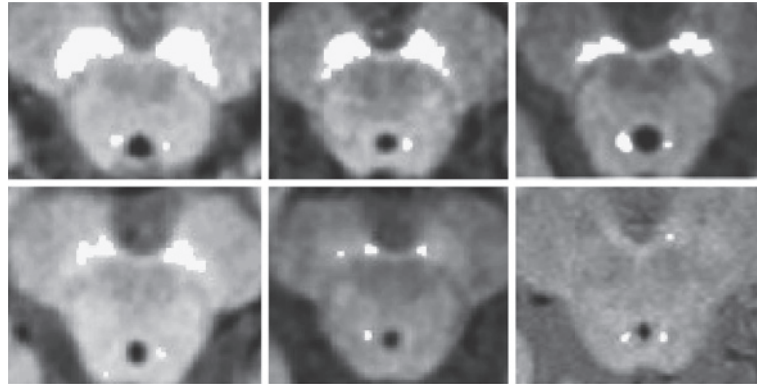


Fig. 8 Representative pattern of the NRC reduction in Parkinson's disease.

As shown from top-left to bottom-right, the reduction of NRC in the substantia nigra started ventrolaterally and advanced medially.

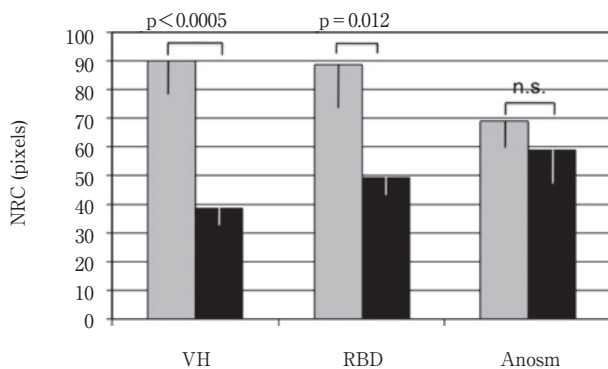


Fig. 9 NRC and non-motor symptoms.

NRC was compared between Parkinson's disease with (black bars) and without (gray bars) non-motor symptoms. VH = visual hallucinations. RBD = REM sleep behavior disorders. Anosm = anosmia including hyposmia. n.s. = not significant. Error bars indicate the SE.

PD群ではNRCがいちじるしく減少した。これはすでに多くの病理学的検討から明らかなようにPDでは神経メラニン含有神経細胞は減少することに裏打ちされている。さらに、脱落は腹外側に始まり正中に向かって進展することが明らかにされており、今回の検討結果に符合している¹¹⁾。NRCとの負の相関は、罹病期間やUPDRSおよびHoehn & Yahrのステージにみられた。これらはいずれも神経メラニン含有神経細胞の進行性の減少ともなって、神経メラニンも脱落するため、MRIで捉えられるNRCが減少したものと解釈される。これらは整合性の高い所見であり、NRCが真に神経メラニンを反映していることを支持するものと考えられる。

非運動症状との関連では、幻覚が存在するPD例では存在しない例とくらべて有意にNRCが低下していた。PDにおける幻視は、経験的にも早期よりは進行期に多く、また少量の薬剤で維持できる例よりも多くの薬剤が必要とされる例において頻度が高いことはよく知られている。今回の検討でも幻覚ありの群では運動症状の重症度は有意に高く、罹病期間も有

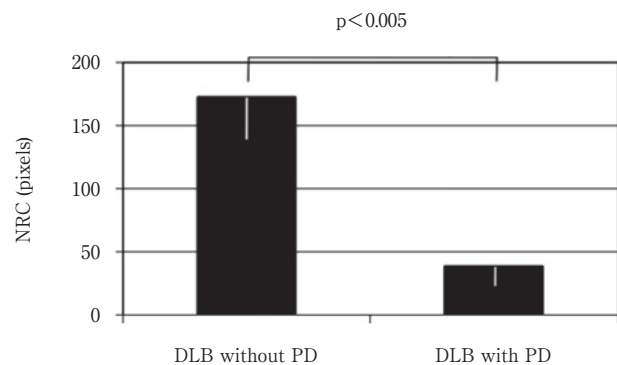


Fig. 10 Dementia with Lewy bodies (DLB) and motor symptoms of Parkinson's disease (PD).

NRC was compared between DLB with and without motor symptoms of PD. Error bars indicate the SE.

意に長いことが明らかになっている。すなわち、幻覚は黒質変性が進行した例に多く、NRCはそれを比較的忠実に反映していると考えられる。一方、嗅覚障害の有無によって有意差がみられなかった。PDにおける嗅覚低下は運動症状の発症に先立ってみられることが多く、PDの発症予測に利用される可能性が示唆されている程である⁸⁾。すなわち、幻視とは対照的に嗅覚障害は存在するとすれば早期から現れる症状であり、その有無によってNRCが量的影響を受ける可能性は少ないと考えられる。罹病期間や運動症状の重症度が嗅覚障害の有無で有意な違いを示さなかったこともこれを裏付けるように思われる。RBDは幻視と嗅覚障害の中間的な値をとった。RBDもPDの運動症状出現以前にみられうる症状であるが、嗅覚障害ほどに先行するものではないようであり、このような結果がえられた可能性がある。今回の非運動症状との関連の検討では、嗅覚は確立した方法でテストしたものでなくRBDも終夜睡眠脳波等で確認したものでない。いずれも患者の自覚と家族の観察に基づいた評価であり、信頼性において問題をふくんでいると思われる。この点は本研究の限界とも

考えられるが、えられた結果には十分な妥当性がうかがえる。

最後に、共通した病理学的背景からPDと同様にレビー小体病に包含されるレビー小体型認知症において、PD症状をともなう例と欠く例のNRCの比較をした。その結果、PD症状がなくともNRCの低下は明らかであるが、PD症状があるとさらに低下することが示された。きわめて当然の結果と思われるが、DLBでは病理変化はびまん性に進行し、黒質も例外ではないことを裏付けている点は興味深い。

上述の結果から、今回えられたNRCは真の神経メラニンの局在とよく一致し、期待される量的変化とも矛盾しない結果がえられた。しかし、中脳水道付近の明らかに神経メラニンを欠く部位にコントラストがえられており、NRCが神経メラニンのみを反映するものではないことがわかる。本来、MRIにおける脳内の信号強度の変化は特定の物質と1対1に対応するものではなく、今回の検討条件でえられたNRCも神経メラニンに特異的であると考えすることはできないのは当然である。NRCが現時点で何に由来するのか明確ではないものの、正常加齢やパーキンソン病の病態から予想される変化をよく反映する結果がえられたことから、NRCがパーキンソン病診断や黒質変性の評価に貢献することが期待できよう。本検討にみられた偽陽性の原因を探りつつも、今後より多くのPD関連疾患においてNRCの変化を追求し、疾患特異性の有無や病理変化との対応を通じて臨床的な意義を明らかにしていく必要がある。

謝辞：MRIの撮影に協力していただいた当院放射線科の宮下昌良氏、風間祐子氏、長壁紘子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Sohmiya M, Tanaka M, Aihara Y, et al. Age-related structural changes in the human midbrain: an MR image study. *Neurobiol Aging* 2001;22:595-601.
- 2) Sohmiya M, Tanaka M, Aihara Y, et al. Structural changes in the midbrain with aging and Parkinson's disease: an MRI study. *Neurobiol Aging* 2004;25:449-453.
- 3) Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin

magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006;17:1215-1218.

- 4) Sasaki M, Shibata E, Ohtsuka K, et al. Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 2010;52:83-89.
- 5) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- 6) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
- 7) 折笠秀樹, 久野貞子, 長谷川一子ら. パーキンソン病の重症度を測る日本語版 unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) の信頼性評価. *神経治療* 2000;17:577-591.
- 8) Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196-1202.
- 9) Mann DM, Yates PO. Lipoprotein pigments: their relationship to ageing in the human nervous system. II. The melanin content of pigmented nerve cells. *Brain* 1974;97:489-498.
- 10) Zecca L, Fariello R, Riederer P, et al. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2002;510:216-220.
- 11) Gibb WR, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:388-396.

Abstract**Neuromelanin-related contrast in the substantia nigra semiquantitatively evaluated by magnetic resonance imaging at 3T: comparison between normal aging and Parkinson disease**Makoto Tanaka, M.D.^{1,2)}, Yuko Aihara, M.D.^{1,2)}, Sachie Ikeda, M.D.^{1,2)} and Yoshiaki Aihara, M.D.¹⁾¹⁾Shinozuka Hospital²⁾Kitakanto Neurological Disorders Research Center

Fast spin-echo (FSE) T₁-weighted magnetic resonance imaging (MRI) at 3T, which was optimized to detect neuromelanin-related contrast (NRC), was applied to quantitative estimation of signal alterations in the substantia nigra pars compacta (SNc) of 72 normal volunteers and 59 patients with Parkinson disease (PD). We examined relationship between NRC in SNc and clinical parameters. The NRC showed significant positive correlation with normal aging and was slightly but significantly higher in women than in men. Significant reduction in the NRC was found in PD as compared with 59 age- and sex-matched normal volunteers. The NRC in PD was negatively and significantly correlated with duration of illness and disease severity assessed by UPDRS and Hoehn & Yahr stage. Significant reduction of the NRC was demonstrated in patients with visual hallucinations as compared with patients without the symptoms. REM sleep behavior disorder also contributed reduction of NRC although it did more mildly than visual hallucination. Anosmia or hyposmia had no statistical relationship with the amount of NRC in PD. The overall visual inspection indicated that the reduction of the NRC in PD should start at the ventrolateral portion of SNc and advance medially. Additionally, we studied dementia with Lewy body disease (DLB). The NRC was reduced more significantly in DLB patients with PD symptoms than in those without them who also showed a significant reduction compared with normal controls. Quantification and distribution of the NRC obtained by 3T MRI was well correlated with pathological findings reported previously and clinical parameters in this study. Visualization and quantification of the NRC provide some parts of clinical and diagnostic information about pathologic condition of SNc.

(Clin Neurol 2011;51:14-20)

Key words: neuromelanin, Parkinson's disease, aging, substantia nigra, MRI
