



Micron's ViewPoint

脳画像解析プログラムを用いた 多発性硬化症の臨床応用

- ② 多発性硬化症における
脳画像解析プログラムの有用性
- 新たな評価尺度の可能性 -



目次

| | |
|-------------------------|------|
| はじめに | 3 |
| 解析レポートの特徴 | 4 |
| 実臨床での脳画像解析プログラムの利点と課題 | 5～6 |
| 実臨床での脳画像解析プログラムのレポート活用例 | 7～12 |
| 参考文献 | 13 |

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。

株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。

株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。

執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。



はじめに

多発性硬化症（Multiple Sclerosis; MS）の治療目標は、近年の研究成果により再発抑制から長期予後を意識した治療へと変貌を遂げており、なかでも脳萎縮の抑制は重要な因子となっている。第1回のMS総論でもふれたが、MSにおける脳萎縮の評価方法は確立しておらず、第2回では脳画像解析プログラムにて脳容積を測定した実症例をもとに、新たな評価方法の可能性について考えていきたい。

櫻井 謙三



- 【現職】 聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科 講師
聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科 医長
- 【経歴】 平成17年聖マリアンナ医科大学医学部卒業
- 【資格】 日本内科学会認定内科医・総合内科専門医・指導医
日本神経学会専門医・指導医
日本認知症学会専門医・指導医
日本頭痛学会専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医
- 【専門分野】 多発性硬化症、視神経脊髄炎、神経免疫疾患



解析レポートの特徴

筆者が利用している脳画像解析プログラムでは、頭部MRI画像をもとに脳容積の定量解析が行われ、全脳容積と灰白質容積の定量的測定を可能とする。両者とも実数値として結果が表記されるほか、年齢毎の平均値がグラフでも表示もされており、平均値との「ずれ」がわかりやすくレポートに記載されている。

また、MSの病巣容積の定量測定も同時に行われ、FLAIR像の高信号域およびT1強調画像の低信号域の容積がレポート内に実数表記される。FLAIR像での高信号域に関しては、脳室周囲、傍皮質、テント下および深部白質に分けたそれぞれの容積が実数表示され、さらにこれらすべての値は、繰り返し評価を行った際、経時的な変化がわかりやすいよう並べて結果が記載されるようになっている。

実臨床での脳画像解析プログラムの利点と課題

MSの脳萎縮は病初期から出現し、再発の有無に関わらず増悪することが知られている^{1) 2)}。実際、再発抑制は長期的な機能予後には影響しない可能性がすでに示唆されており¹⁾、臨床的再発、身体機能の増悪、画像的再発の抑制を満たすNEDA (No Evidence of Disease Activity) -3の到達だけでは治療不十分といわざるをえない時代である。

その背景には実臨床で評価することが困難である脳萎縮やNfL (Neurofilament Light Chain) の抑制も長期予後を考慮した際には必要であると考えられており^{3) 4)}、現在の臨床的医学の限界点となっている。実際、臨床現場における脳萎縮の評価方法には、第三脳室径やOCT (Optical Coherence Tomography) 検査で測定するRNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) の厚さ、脳梁インデックス値など様々な手法を用いて脳容積と相関を示すバイオマーカーの探索が行われているが、現時点で確立したものはない^{5) 6)}。また、これら指標を参考とするのは一部のMS専門医のみで、一般脳神経内科医における脳萎縮の評価は、経時的に撮影した2点以上のMRI画像を肉眼的に比較し、医師の主観的判断に委ねるしかないのが現状である。そのため、脳萎縮の判断には10年近く要することもしばしばあり、実際には後方視的に脳萎縮を判断するにすぎず、治療介入の指標とならないことが大半である。

MSの長期予後を考えるにあたり予後不良因子、例えば男性、高齢発症などの危険因子の評価をおこなうが⁷⁾、同時に疾患活動性の評価として脳萎縮の評価も極めて重要である。繰り返しにはなるが、病状進行の後に判断しても治療介入点が少ないことから、いかに早期に脳萎縮を判断できるかが重要である。前記の脳画像解析プログラムのレポートは、健常者の平均値と比較して結果が示されることから、病初期から脳容積の状態を評価することが可能であり、長期予後を意識した治療戦略を組み立てる上で、MS診断後早期に一度は行いたい検査である。また、経時的に測定することでその変化率を評価し、治療変更を検討する要素になりうる可能性もあり、繰り返し行いたい検査でもある。



実臨床での脳画像解析プログラムの利点と課題

本邦においてもMS患者の病態評価に脳画像プログラムが普及しつつあるが⁸⁾、未だ保険収載されておらず、現在では一部の施設でしか行うことができないという課題がある。もう一つの課題は、脳容積の人種差である。平均値との比較で脳萎縮を判断するわけだが、人種差によってその平均値は大きく変わることは予想されるため、人種毎の平均値を確立させることが急務である。そして、経時的変化の評価方法が最後の課題である。脳萎縮の変化量はごくわずかであり、様々な条件、例えばMRI機器の差やステロイドパルス療法前後などによって誤差が大きく生じてしまう可能性があり、判断に苦慮することも少なくない。そのため、MRIの撮像条件や撮像間隔を今後確立していく必要がある。

現段階ではいくつかの課題は残るものの、脳容積を測定できる手段は少なく、また病初期の脳容積評価は長期予後を考慮した際には非常に重要な指標となりうる点において、脳画像解析プログラムのレポートは極めて臨床に沿った有用なツールであると考えられる。

実臨床での脳画像解析プログラムのレポート活用例

ここでは、実際に脳画像解析プログラムにて脳容積を測定した2症例を提示し、実臨床での活用手段の一部を紹介する。なお、本例は同意を得られた2例であり、考え方や治療選択はこの次第とは限らない。

症例1：診断時に脳容積を評価し疾患修飾薬の選択の参考とした41歳男性

41歳時左同名半盲で発症。頭部MRI検査や髄液検査など施行しMSと診断した。過去に同様の発作はなく臨床的に初発と判断した。MSには炎症期と変性期があるとされるが、再発寛解型MSとして治療介入できる炎症期は45歳前後といわれる中⁹⁾、本例では4年でその時期に達するところまできているのに対し、「男性」「31歳以上の初発」であることは予後不良因子であり⁷⁾、疾患修飾薬の選択の参考にするにあたり脳画像解析プログラムで解析を行った(図1、図2)。解析レポートでは、年齢と比較し全般性脳萎縮は認めるものの、程度は中等度と判断した。予後不良因子は複数あるが、疾患活動性はさほど高くないと判断し、副作用に注意が必要な効果の高い薬剤であるナタリズマブやフィンゴリモドは選択せず、また実際脳萎縮はみられていることから長期的な安全性は証明されているものの脳萎縮抑制効果の乏しいインターフェロン(IFN)βやグラチラマー酢酸塩も選択せず、脳萎縮抑制効果もあり効果と副作用のバランスの取れたフマル酸ジメチルでの治療開始となった^{10) 11)}。

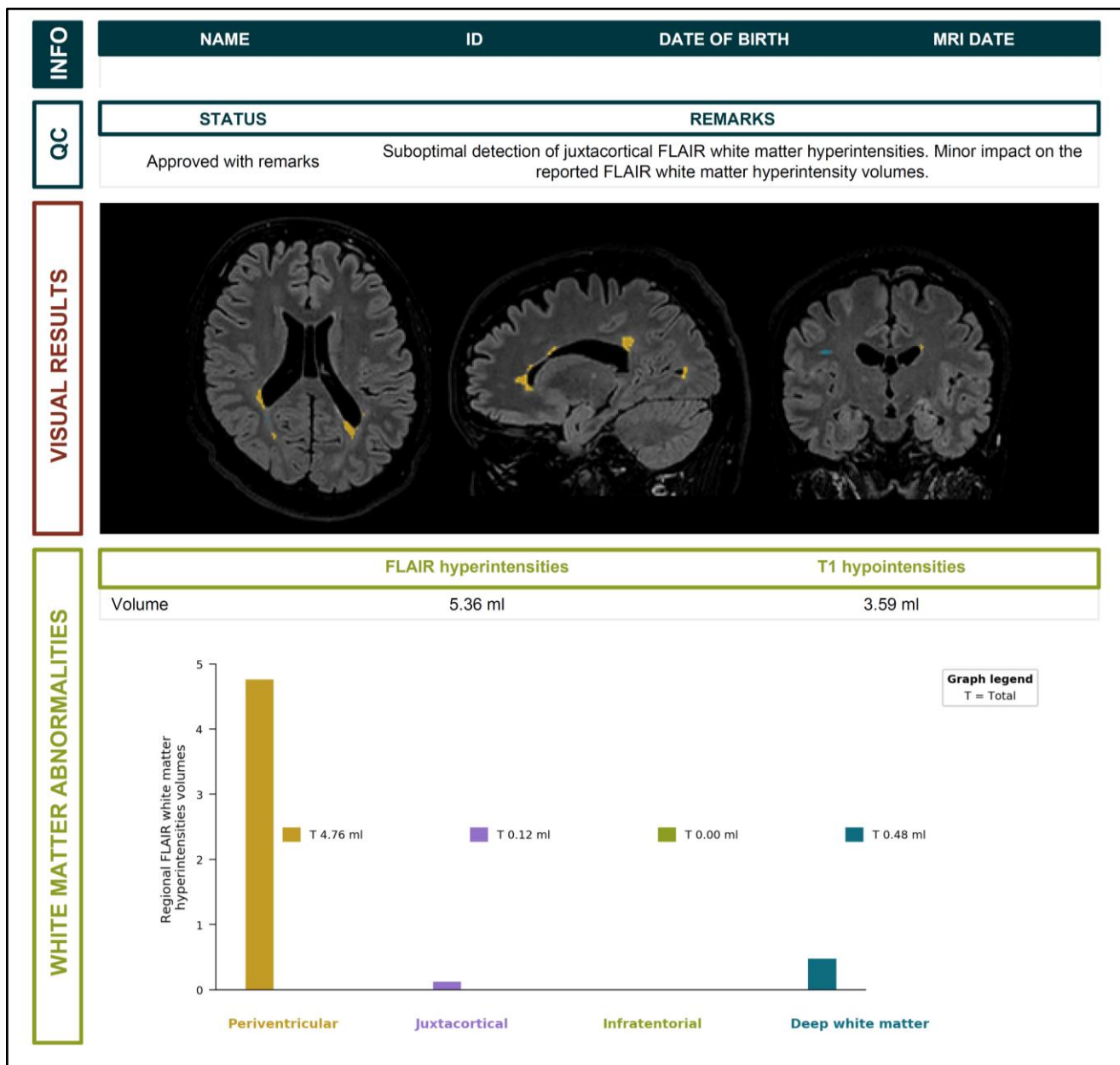
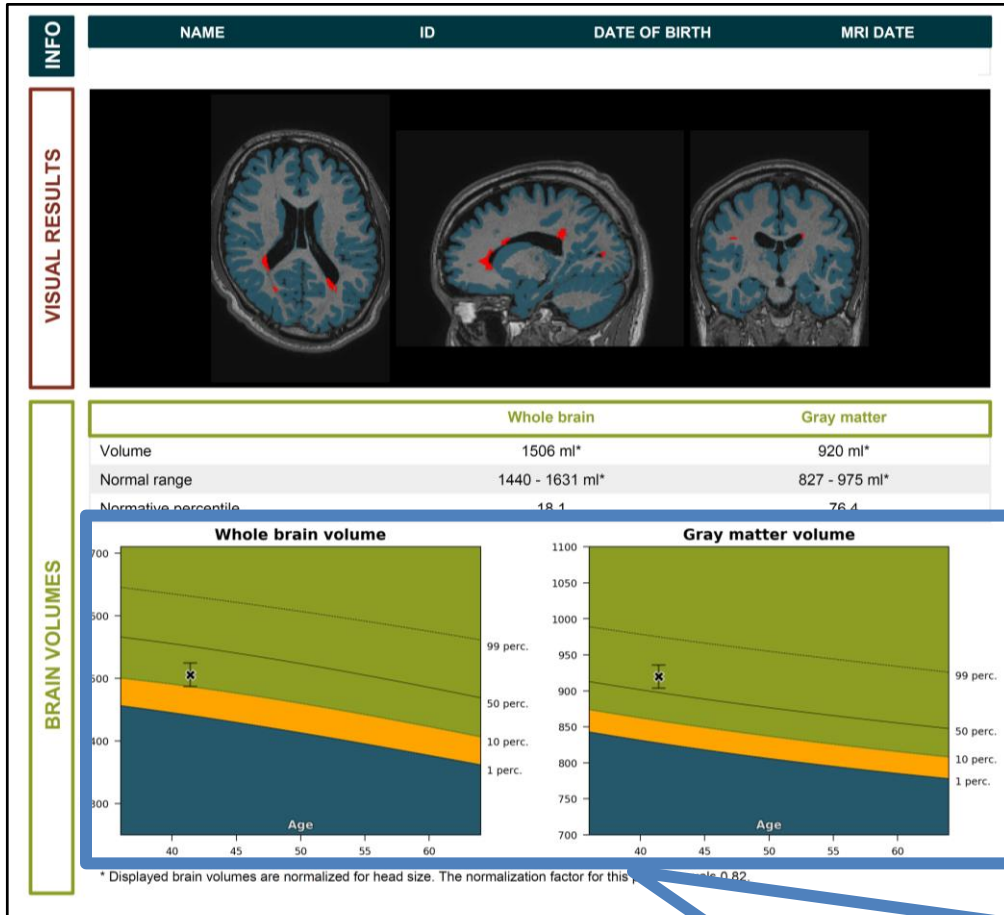


図1 脳画像解析プログラムのレポート「41歳男性例」①



拡大

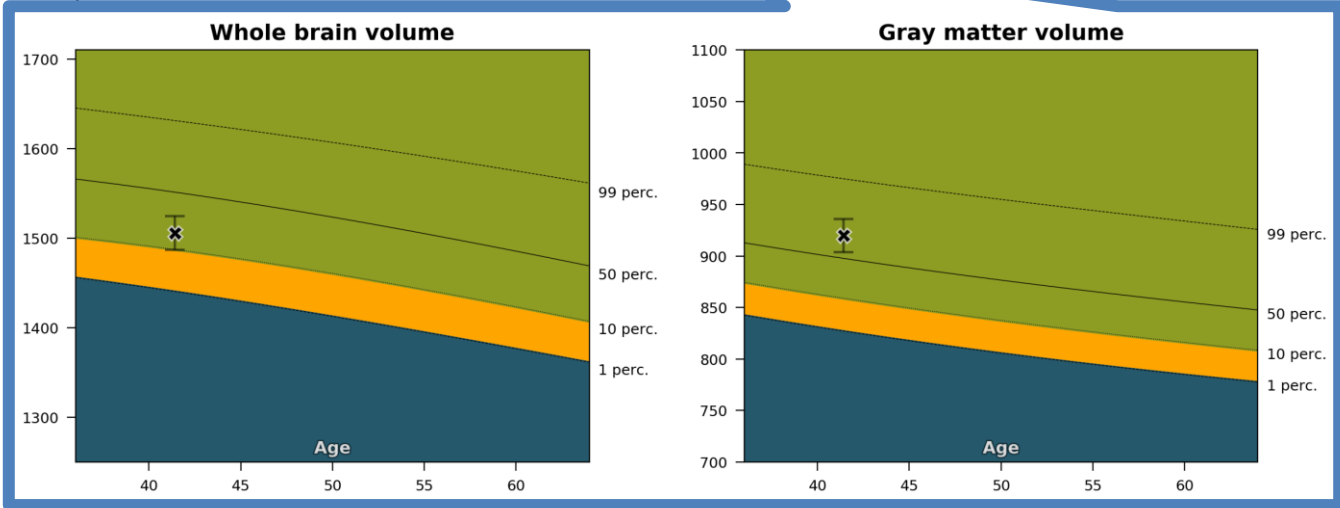


図2 脳画像解析プログラムのレポート「41歳男性例」②

実臨床での脳画像解析プログラムのレポート活用例

症例2：IFNβ-1aにて再発や増悪なく経過している35歳女性

32歳時に右下肢の異常感覚で発症。診断後ステロイドパルス療法を施行の後、IFNβ-1aを導入した。以後半年毎の頭部MRI検査も含め画像的な再発はなく、臨床的にも再発や増悪を示唆する所見はみられなかった。また、仕事上も特に効率が落ちるような自覚症状もみられていない。35歳時（発症後3年）に撮像した頭部MRI画像をもとに脳画像解析プログラムにて脳萎縮の評価をおこなった際、平均年齢と比較し顕著な全般性脳萎縮が認められた（図3、図4）。この結果を踏まえ、脳萎縮抑制効果のないIFNβ-1aから他の疾患修飾薬への変更を検討するにあたり追加検査として、視覚性情報処理速度と作業記憶の評価<Symbol Digit Modalities Test(SDMT)>を施行した。結果は年齢相応であり、また今後の拳児を含めたライフイベントなども加味し、この段階では疾患修飾薬の変更は行わず、引き続き脳萎縮や高次脳機能障害を定期的に評価し、適宜疾患修飾薬の変更は検討することとなった。

以上、症例を通じて共通していえることは、解析レポートのみで薬剤選択は行っていない点であり、薬剤選択の一つの材料として考えるべき情報である。一方、脳萎縮の定量化が行えなければ、症例1では効果の高い薬剤を選択し、現在の治療よりも副作用を気にしながら過ごさねばならなかった可能性はあり、症例2では再発ばかりに気がとられ認知面の評価が後手を踏んでいた可能性はある。臨床情報は多ければ多いほど、患者にメリットが生じるわけだが、MS患者では定期的に頭部MRI検査を行うことが一般的であり、その際に脳容積の定量化ができることで、情報量としては非常に大きな差が生じることは理解していただけるのではないだろうか。脳容積差による長期予後の差や経時的変化の評価方法など今後検討すべき項目は多々あるが、診断時あるいは経過中に一度は脳画像解析プログラムを用いた脳容積評価を行うことは、診療の質を向上させる上でも非常に有用な手段であると考えられ、現在は一部の施設でしか測定できないが、早急に、全国誰もが使えるアプリケーションとなることを切望している。

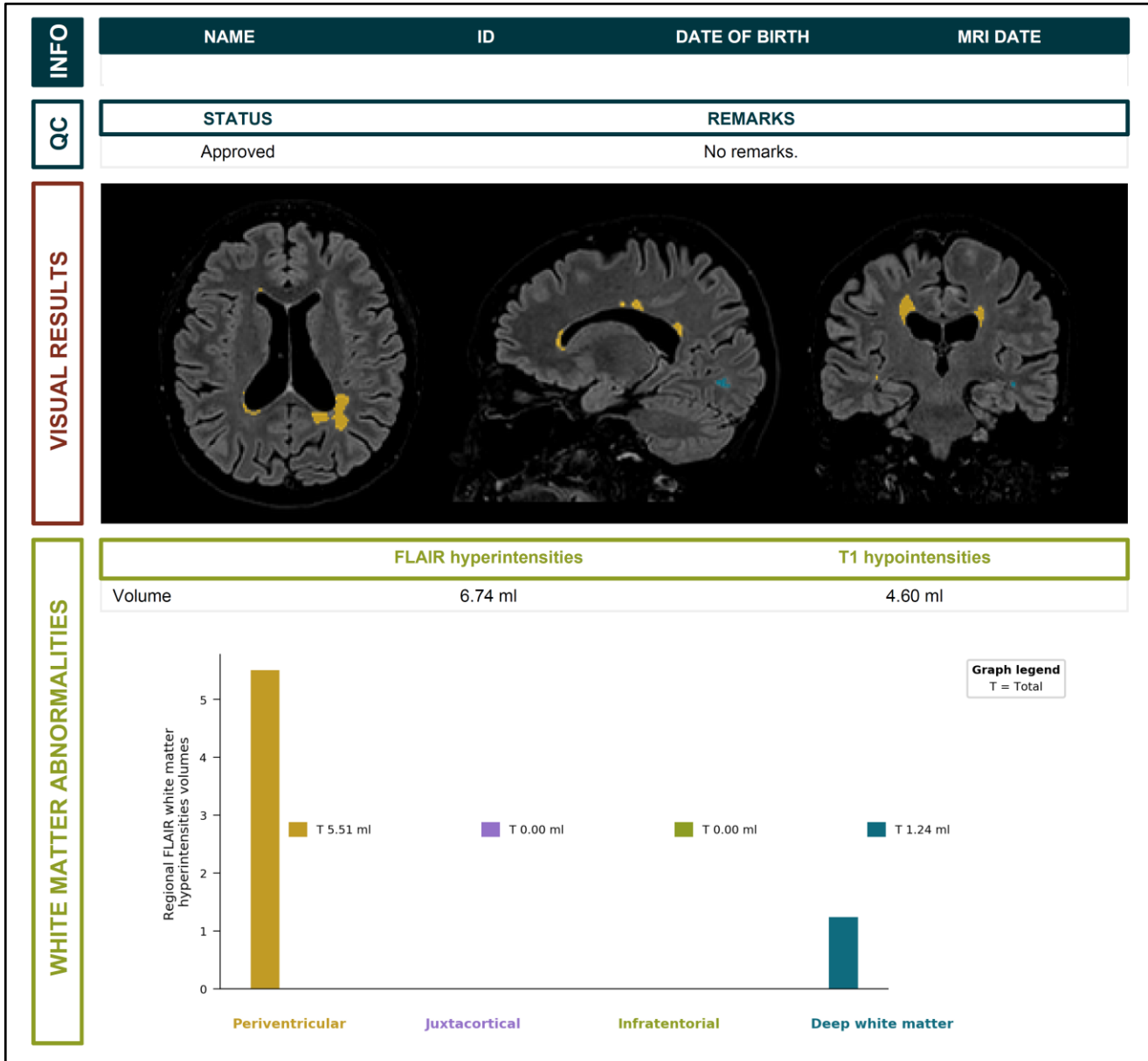
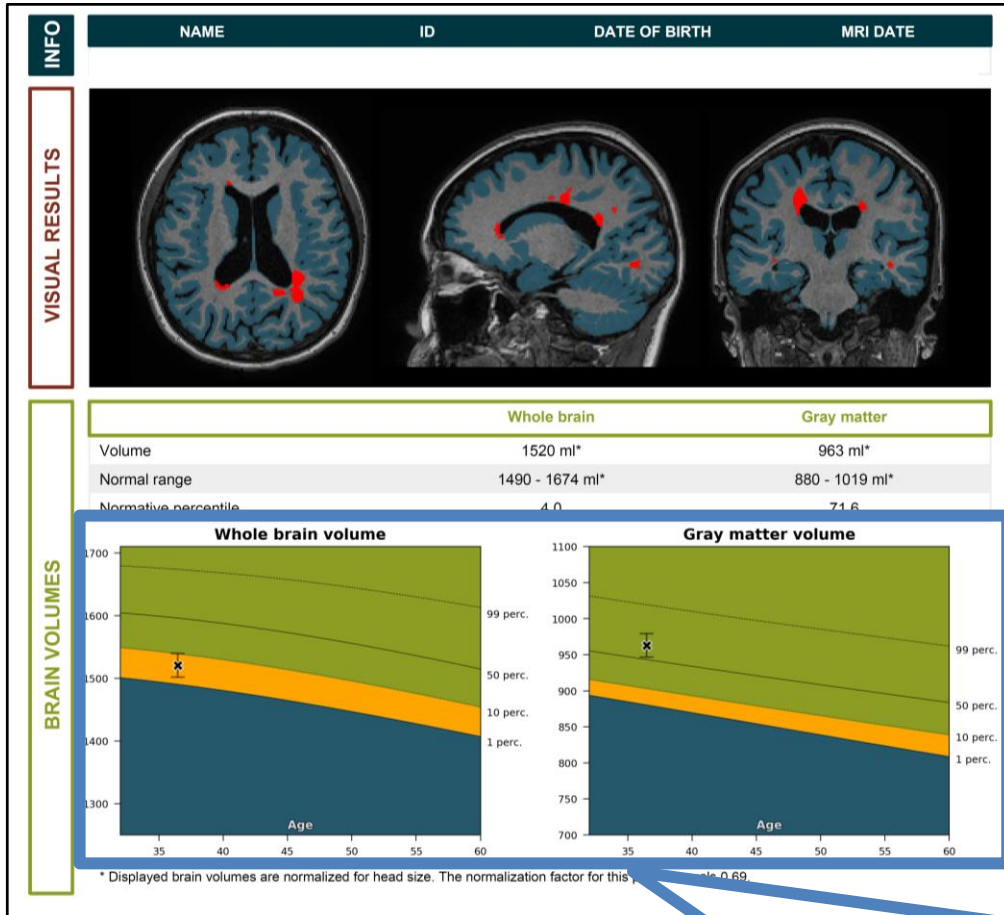


図3 脳画像解析プログラムのレポート「35歳女性例」①



拡大

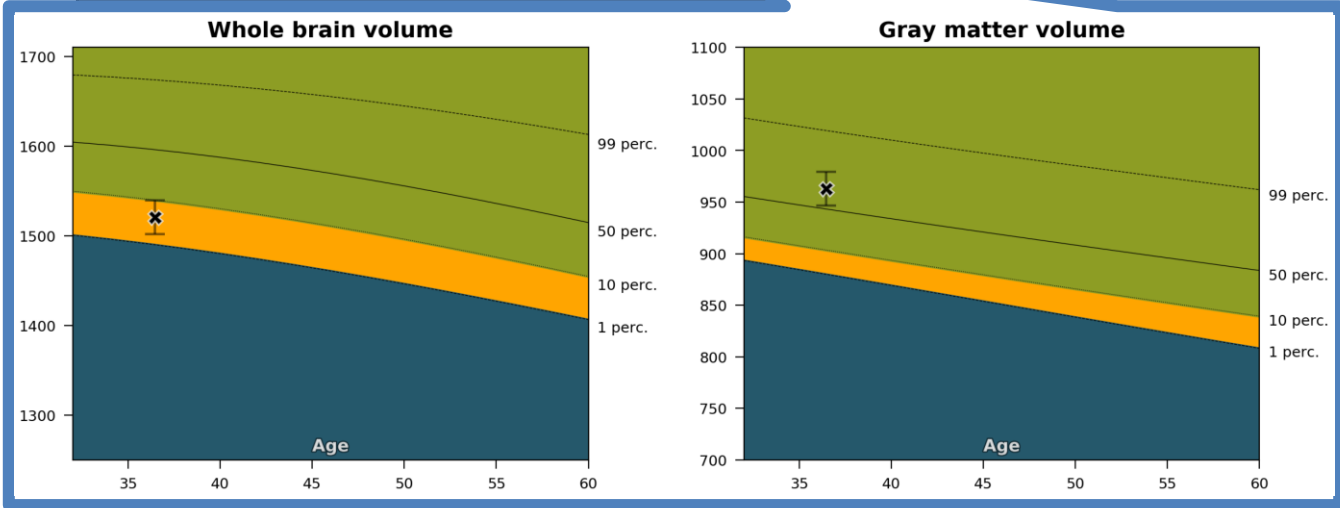


図4 脳画像解析プログラムのレポート「35歳女性例」②

参考文献

1. Riley Bove, Gina Kirkish, Simone Sacco, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019;85(5):653-666.
2. N De Stefano, A Giorgio, M Bhattafini, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010;74(23):1868-1876.
3. Giulio Disanto, Christian Barro, Pascal Benkert, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017;81(6):857-870.
4. Christian Barro, Pascal Benkert, Giulio Disanto, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018;141(8):2382-2391.
5. Shiv Saidha, Omar Al-Louzi, John N Ratchford, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol* 2015;78(5):801-813.
6. Tobias Granberg, Gosta Bergendal, Sara Shams, et al. MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index. *J Neuroimaging* 2015;25(6):996-1001.
7. Antonio Scfari, Anneke Neuhaus, Martin Daumer, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(1):67-75.
8. Akaishi T, Nakashima I, Mugikura S, et al. Whole brain and grey matter volume of Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 68-75.
9. Tjalf Ziemssen, Tobias Defuss, Nicola de Stefano, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263(6):1053-1065.
10. Stephen L Hauser, Jonah R Chan, Jorge R Oksenberg. Multiple sclerosis. Prospects and promise. *Ann Neurol* 2013;74(3):317-327.
11. Ralf Gold, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 12;13:1756286420915005. Doi: 10.1177/1756286420915005. eCollection 2020.