

## 中枢神経系脱髄性病変—MR を用いた白質病変の解析—

井藤 隆太

大阪赤十字病院放射線科部

## はじめに

MR 法は  $T_1$  強調像,  $T_2$  強調像, FLAIR 像や造影剤を用いた画像など高い軟部組織コントラスト分解能を特徴とする多彩な画像を提供することで脳内病変の描出にたけており, 脱髄疾患をはじめとした中枢神経系の疾患の診断において重要な役割を担っている. さらに水分子拡散計測, 磁化移動比計測,  $^1\text{H}$ -MR スペクトロスコピー (MRS) 法から導かれる定量的指標を用いることで, 画像では視覚的にとらえにくい病変の客観的評価を可能とし, 早期診断, 予後予測や治療効果判定のための手法も提供している.

中枢神経系脱髄疾患は, 乏突起膠細胞の細胞膜である髄鞘構造がいったん正常に形成された後, 髄鞘および乏突起膠細胞が破壊され, 他の神経組織, 特に軸索は保存される疾患群として分類されてきた. しかし, それぞれの疾患についての病因や機序が明らかになるにつれ, 脱髄疾患として分類されている疾患の中に必ずしもこの範疇におさまらない場合があることも知られてきている.

この総説では, 髄鞘の機能と髄鞘が大きな割合を占める白質の構造について簡単に触れた後, 脱髄を主体とする主な疾患について典型的

な MR 画像を呈示する. 加えて, MR 法の提供する定量的指標とそれらを用いた脳白質病変の評価の実際について紹介する.

## 脱髄を主体とする疾患の MR 画像

神経細胞は細胞体, 軸索および軸索終末の三つの構成部分からなる (Fig. 1). 軸索は神経細胞活動の出力であるインパルスを伝達する役割をもつ通常 1 本の長く伸びた突起で, 目標とする神経細胞の細胞体にある樹枝状に枝分かれし広がる樹状突起に, シナプスと呼ばれる伝達装置を形成しボタン状の終端で接合している (Fig. 2). 円滑な神経活動のためには, 個々の神経細胞で生じたインパルスが軸索を通じて正確, 高速に神経回路を伝播する必要がある.

中枢神経系の多くの軸索は, 乏突起膠細胞の細胞膜が何重にも取り巻き絶縁物質である脂質を多く含んだ髄鞘 (myelin sheath) と呼ばれる構造がランビエの絞輪と呼ばれる節状の不連続部分を挟んで連なり (Fig. 2), 有髄線維と呼ばれる. この特徴ある構造により低エネルギーで安定した高速のインパルス伝播を可能にしている.

中枢神経系において神経細胞は主に灰白質内に存在し, 白質は髄鞘構造を有する軸索の束を

---

この総説は第 34 回日本磁気共鳴医学会大会教育講演中枢神経「脱髄疾患—MR を用いた白質病変の解析—」での講演を中心にとまとめたものである.

---

キーワード MR imaging, quantitative index, demyelinating disorders, brain disease

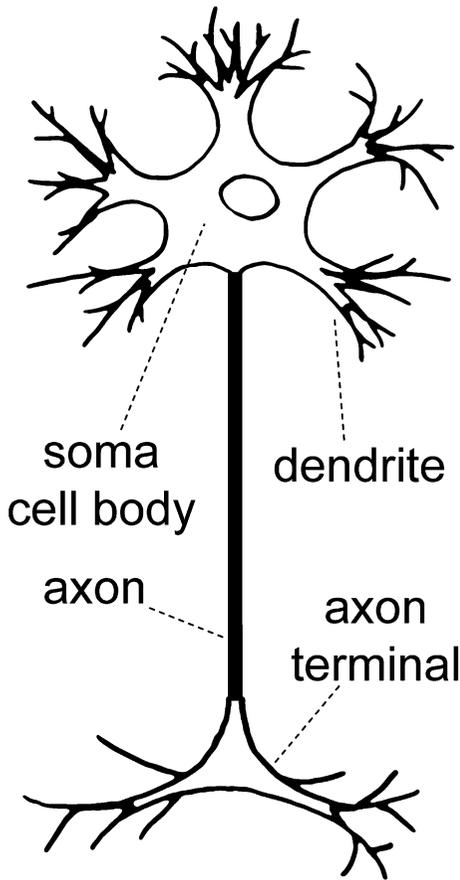


Fig. 1. Schematic diagram of the structure of a neuron

主体とし、他に乏突起膠細胞、星状神経膠細胞、血管構造を含んでいる (Fig. 2)。様々な要因でこれらの構成要素が個々に、あるいはまとめて傷害されることで髄鞘構造の不安定化や破壊を招くと、インパルス伝達機能が不全となり、侵された部分に依存した神経症状を呈する。

髄鞘消失は、(a)髄鞘膜の直接破壊、(b)細胞膜が髄鞘構造を形成している乏突起膠細胞の障害、(c)脂質を中心とした髄鞘成分の不足により髄鞘構造を維持できない場合のほか、(d)

神経細胞損傷に伴う軸索障害が存在する場合にも起こる<sup>1)</sup>。これらの状態は感染、炎症、低酸素状態、低栄養状態、毒性物質への暴露、酵素欠損による髄鞘の維持およびターンオーバー障害等によりもたらされる<sup>1)</sup>。また、髄鞘化神経線維と乏突起膠細胞との数の比率から、一つの乏突起膠細胞は40~50の髄鞘と連絡すると考えられ、乏突起膠細胞一個の損傷により複数の神経線維の髄鞘消失を引き起こし、空間的広がりをもった病巣を形成すると考えられている<sup>1)</sup>。

脱髄疾患は本来、髄鞘構造がいったん正常に形成された後、上記の(a)~(c)にあたる髄鞘への直接傷害あるいは乏突起膠細胞の障害により髄鞘が破壊されるもので、軸索をはじめとした他の神経組織は保存される疾患群として分類されてきた<sup>2)</sup>。しかし、従来の脱髄の概念におさまらない(d)の場合の灰白質内神経細胞と軸索損傷により二次的に引き起こされる髄鞘消失が、代表的な脱髄疾患である多発性硬化症でも存在することが知られてきており<sup>3),4)</sup>、髄鞘消失が遷延すると軸索も傷害され場合によっては消失することもあわせて従来の脱髄疾患という範疇が不明瞭になってきている。そのため最近ではこれらを髄鞘障害疾患 (myelin disorders) としてとらえたり<sup>5)</sup>、中枢神経系白質が優位に侵されている白質異常が髄鞘異常に起因するかどうかを問わない白質脳症 (leukoencephalopathies) としてより大きな範疇の中で取り扱おうとする立場もある<sup>5)</sup>。以下に従来脱髄疾患として扱われてきた主な疾患についてMR画像所見の特徴を簡単にまとめた。

#### 1. 多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS)

MSは、時間的、空間的に多発する中枢神経系の炎症性脱髄を特徴とする疾患である。病因として中枢神経髄鞘に対する自己免疫性疾患で、環境因子と遺伝因子の両者の相互作用によって発症すると考えられているが、その機序

2007年5月15日受理

別刷請求先 〒543-8555 大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30 大阪赤十字病院放射線科部 井藤隆太

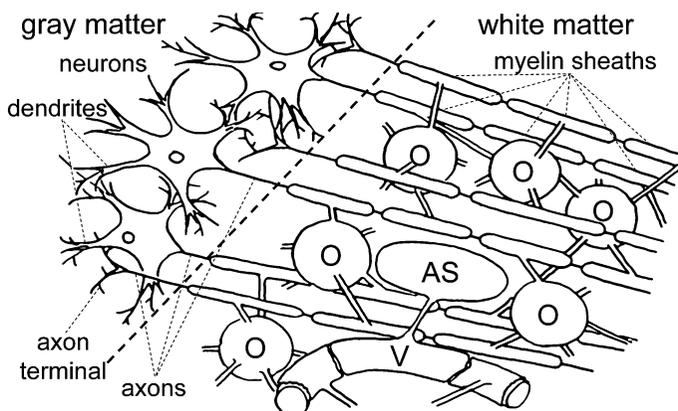


Fig. 2. Impression of the structure of gray matter and white matter in the central nervous system. There are many neurons in gray matter. White matter is composed of axons, oligodendrocytes (O), astrocytes (AS), and vascular structures (V). Oligodendrocytes extend their plasma membrane as myelin sheaths wrapping the axons.

はいまだ明らかではない<sup>6)</sup>。代表的な脱髄疾患とされてきたが、発症後早期の段階から既に軸索傷害が存在することが知られてきており<sup>3),4)</sup>、古典的な脱髄疾患の概念におさまらなくなってきた。臨床経過から症状の寛解と再発を繰り返す再発寛解型、再発寛解を繰り返しながらその後持続的な進行を示す二次性慢性進行型、病初期から持続的に進行し慢性進行性の経過をとる一次性慢性進行型の病型に分類されている。本邦ではさらに病変分布から視神経炎と脊髄炎に偏りのある視神経脊髄型と通常型に分類され、視神経脊髄型の割合が高い特徴がある<sup>6)</sup>。本邦では比較的まれとされてきたMS患者は現在1万人以上と考えられ、さらに毎年300~600人程度増加しているが<sup>7)</sup>、本邦に特徴的である視神経脊髄型の患者数に大きな変化はなく通常型の割合が増加しているとされている<sup>6)</sup>。本邦での再発寛解型の診断は症状の時間的、空間的多発を根拠にしているのに対し、国際診断基準 (McDonald Criteria)<sup>8),9)</sup>では、MR画像所見による時間的、空間的多相性がとりいれられ、MR画像はMS診療の中で大きなウエイトを占めている。MSは北アメリカお

よび北ヨーロッパで頻度が高く、克服すべき重要な疾患の一つとして扱われている中で、MR法はMSの診断、治療効果判定、予後予測の評価法として注目され、撮像法や指標の多くがMS患者に対する臨床研究を通してその有用性を検討されてきた経緯があり、MR法が臨床応用されてきた上で大きな意味をもつ疾患である。MSでみられる病変についてMR画像上の特徴および撮像法のくふうについて以下に述べる。

MS病変は基本的にT<sub>1</sub>強調画像で等~低信号、T<sub>2</sub>強調画像で高信号を呈し脳全体に存在し得るが、傍側脳室白質内に側脳室壁と垂直方向の長軸をもつ卵円形病変 (ovoid lesion) が高頻度に認められる (Fig. 3)。この病変の頻度は高いが、特異度は低い<sup>10)</sup>。これに対し、thin sliceの矢状断面FLAIR像が描出に有用とされる脳梁内の側脳室壁と垂直方向に拡がる脳梁病変 (Fig. 4) はMSで特異度の高い病変であり<sup>11)</sup>、MSを疑った症例にはthin slice FLAIR矢状断面像撮像の追加が推奨される<sup>12),13)</sup>。また、皮質下白質に沿って広がる皮質下白質病変 (isolated U-fiber lesion, juxtacortical lesion) (Fig. 5) も比較的特異的と考えられており

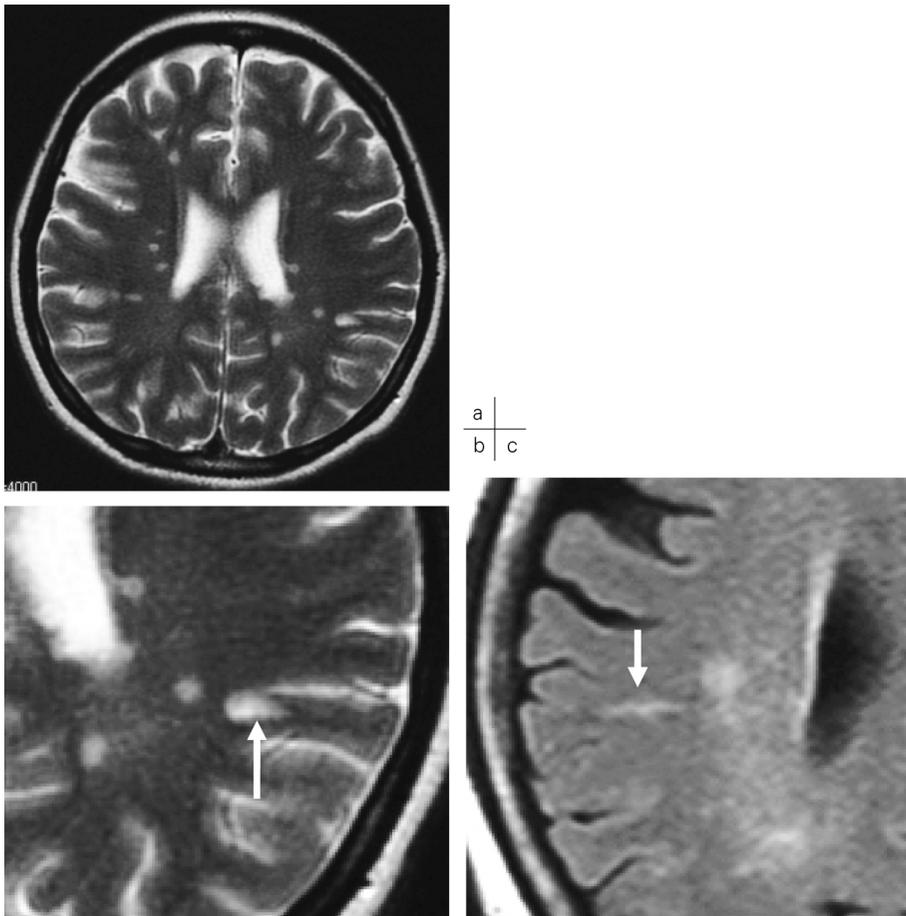


Fig. 3. Ovoid lesion in MS

(a) Transverse T<sub>2</sub>-weighted image at level of lateral ventricles in a 20s woman with MS shows hyperintense lesions including the ovoid shape lesions. (b) Magnified image of a. The major axis of the ovoid lesion is perpendicular to anteroposterior axis of head (arrow). (c) Transverse FLAIR image at level of lateral ventricles in a 50s woman with MS shows the linear hyperintense lesion which seems to represent perivascular demyelination (arrow).

McDonald Criteria の MR 画像診断基準でもとり上げられている。T<sub>2</sub>強調像で高信号を示す病変のうち、T<sub>1</sub>強調像で明らかな低信号を示す病変は T<sub>1</sub> black hole と呼ばれ、強い脱髄から軸索消失を反映し臨床症状とよく相関すると報告されている<sup>14)</sup>。MS 病変のガドリニウム (Gd) 製剤による造影効果は、血液脳関門の破綻と病変の活動性を反映していると考えられ

ているが、必ずしも臨床症状とは一致しない<sup>13)</sup>。一般的に初期は均一に造影される結節状を示すが、その後輪状造影効果に移行する。また、輪状造影効果のリングが一部途切れる open ring sign は MS でもしばしば認められるとされている<sup>15)</sup>。

脊髄病変は McDonald Criteria 2005 revision では、腫大に乏しく heavily T<sub>2</sub>強調像で境界

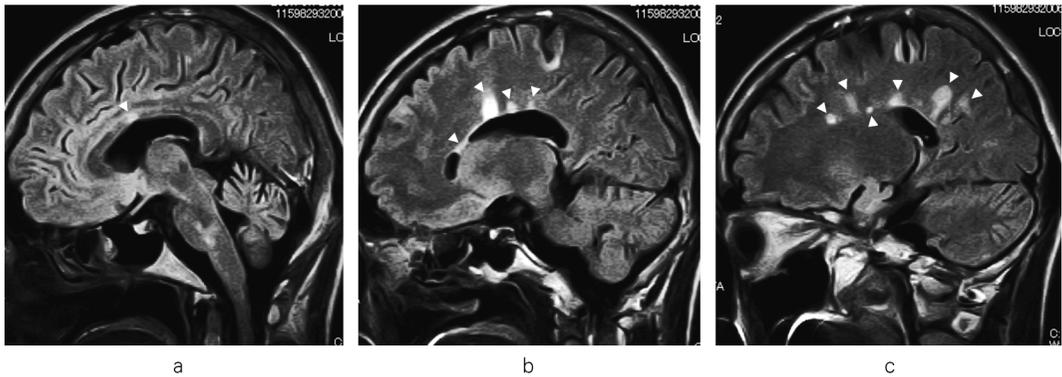


Fig. 4. Corpus callosum lesion in MS  
(a-c) Sagittal FLAIR images in a 30s woman with MS show hyperintense lesions in the corpus callosum (arrowheads). The lesions with the characteristic ovoid appearance are included. (The images gradually deviate from midline of head to the right side in the order from a to c.)

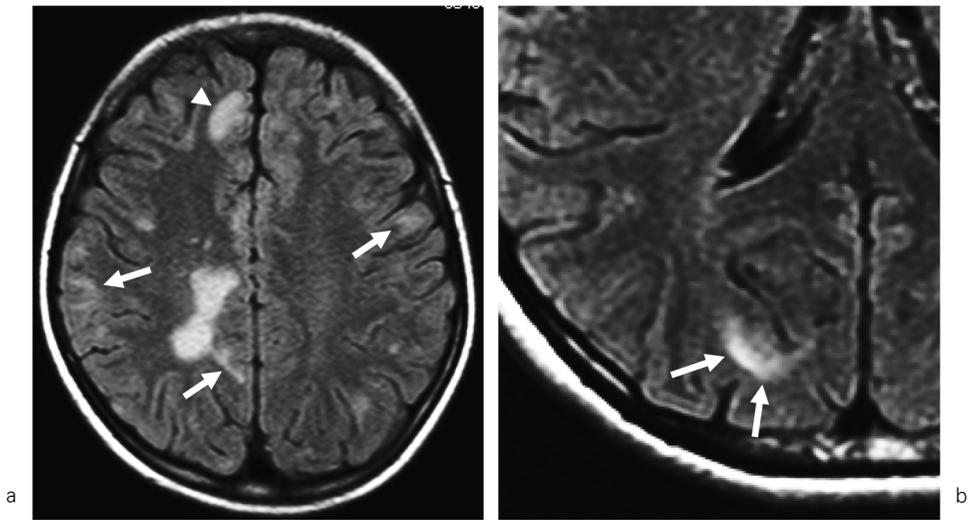


Fig. 5. Isolated U-fiber lesion in MS  
(a, b) Transverse FLAIR images in a 10s boy with MS show subcortical arcuate hyperintense lesions (arrows). A lesion involving the U-fiber and deep white matter is described in the right frontal lobe (arrowhead on a).

明瞭な限局性病変で、長軸方向の広がりとは2椎体以下の病変 (Fig. 6) がMSを疑う典型像とされている。本邦での視神経脊髄型では3椎体を超える広がりをもつ病変の頻度が高いとされている<sup>6),16)</sup>。視神経脊髄型については、視

神経炎と横断性脊髄炎を呈する欧米におけるneuromyelitis optica (NMO) という疾患概念との異同が議論されてきたが、最近、改訂されたNMOの診断基準<sup>17)</sup>にもとり入れられたNMOに特異的と考えられる血清自己抗体 NMO-IgG

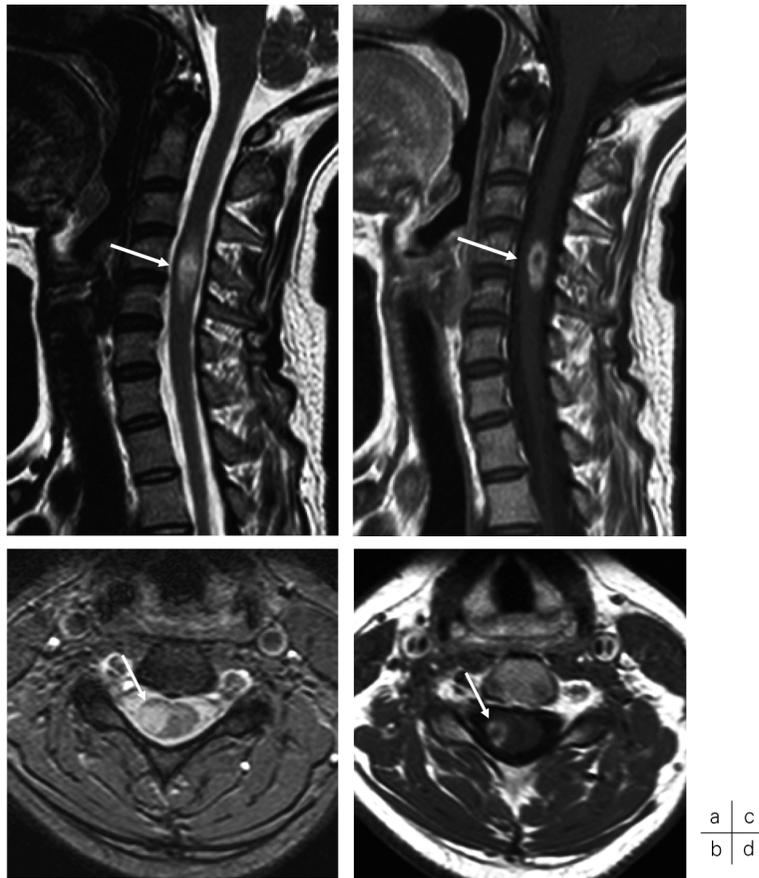


Fig. 6. Spinal cord lesion in MS  
 A 40s woman with MS. (a) Sagittal T2-weighted image shows the typical spinal cord lesion with less than two vertebral segments in length (arrow). (b) Transverse T2\*-weighted image shows that the lesion is a little swelling and occupying only right side part of the cord (arrow). (c) Sagittal and (d) transverse contrast-enhanced T1-weighted images depict ringlike enhancement of the lesion (arrows).

(抗 aquaporin-4 抗体) の存在が発表され、さらに本邦の視神経脊髄型症例の中に NMO-IgG 陽性例と陰性例が含まれていることが報告されており<sup>16)</sup>、本邦に特徴的とされる視神経脊髄型症例についてさらに解析が進みつつある。視神経脊髄型 MS は両側性あるいは片側性の視神経炎で発症する 경우가多いが<sup>6)</sup>、視神経病変の描出には long-echo short-tau inversion recov-

ery (STIR) 像や Gd 製剤を用いた脂肪抑制造影 T1 強調像 (Fig. 7) が有用とされている<sup>13)</sup>。

テント上病変のうちでも特に傍脳室病変、皮質下白質病変は FLAIR 像で把握しやすいとされているが、後頭蓋窩病変 (Fig. 8) や脊髄病変は FLAIR 像で描出不良な場合が知られており<sup>18),19)</sup>撮像法の選択の際に T2 強調像と FLAIR 像の組み合わせに注意を払う必要がある。

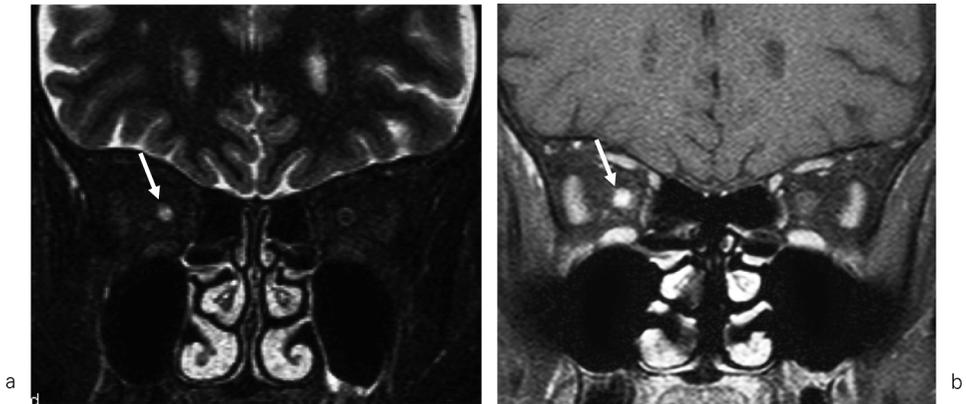


Fig. 7. Coronal (a) STIR and (b) Gd enhanced fat-suppression T1-weighted images in a 50s woman with MS reveal right optic neuritis (arrows).

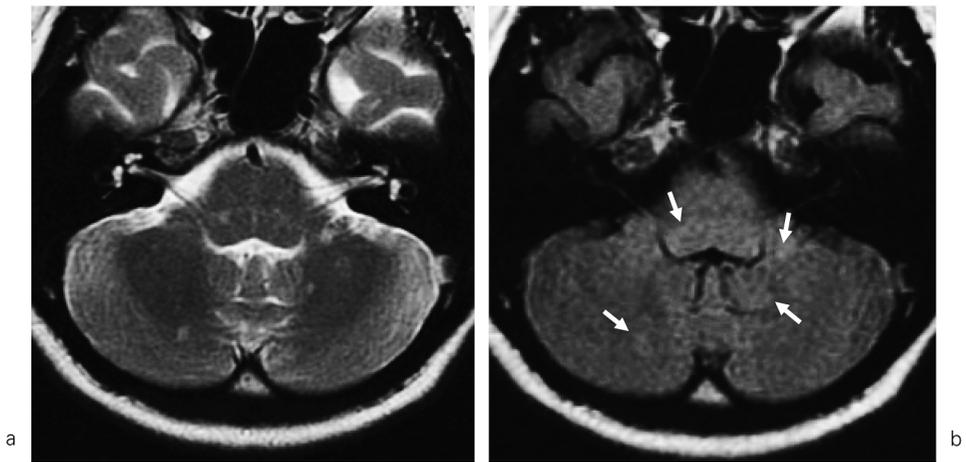


Fig. 8. Comparison between infratentorial transverse (a) T2-weighted image and (b) FLAIR image in a 20s woman with MS. Note that several lesions are obscure on the FLAIR image (arrows on b).

最近では、病理学的に MS 脱髄病変は白質内だけでなく灰白質内にも存在することが知られており MR 画像での灰白質内病変の描出が試みられている。1.5T MR 装置での皮質病変の描出法を検討した報告では、十分な signal-to-noise ratio (SNR) を有する高分解能画像が必要と考えられており<sup>20)</sup>、3T をはじめとした高磁場 MR 装置や高 SNR を実現するコイルを

用いた病変描出能の検討が必要と考えられている。McDonald Criteria 2005 revision でも灰白質病変描出の可能性についての検討が必要と言及されており今後の課題といえる。

2. 腫瘍様に見える脱髄病変 (tumefactive demyelinating lesion) (Fig. 9)

画像上腫瘍性病変様の所見を呈する、一般的には単発で径 2 cm 以上の限局性脱髄病変を

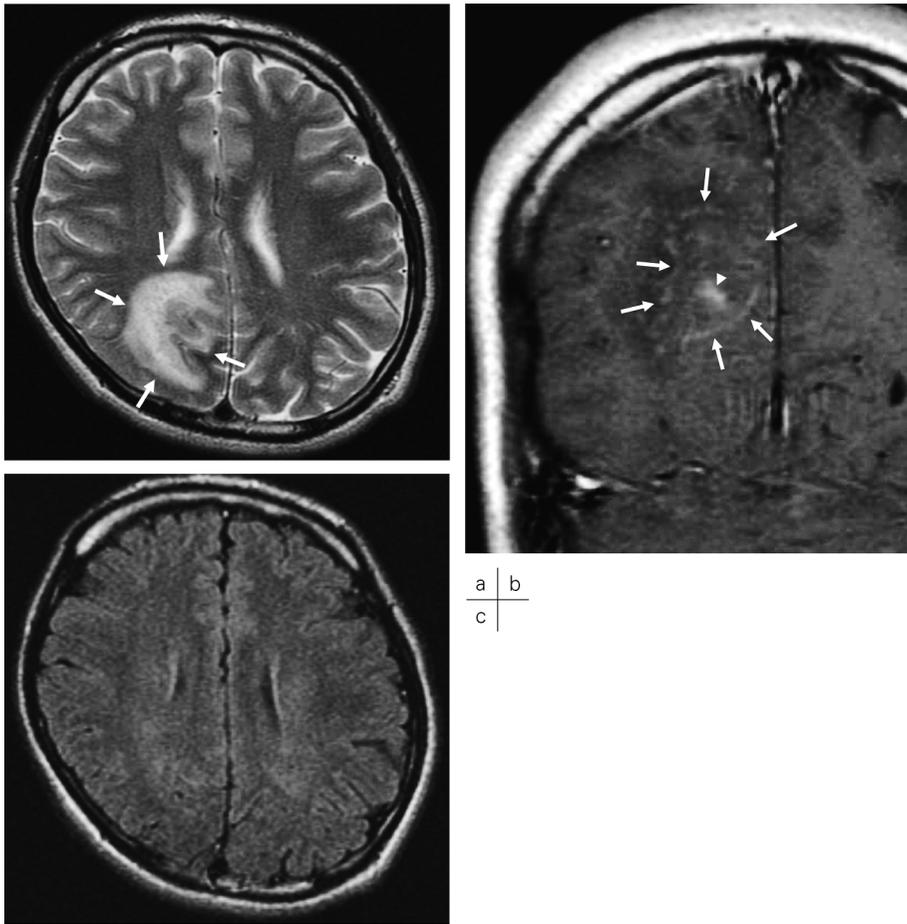


Fig. 9. A 10s man with tumefactive demyelinating lesion. (a) Transverse T2-weighted image shows a large hyperintense lesion in right occipitoparietal region. (b) Coronal Gd enhanced T1-weighted image depicts surrounding incomplete ring enhancement (arrows) and faint enhancement within the lesion (arrowhead). (c) Transverse FLAIR image obtained at three months after the onset reveals resolution of the lesion.

tumefactive demyelinating lesion と呼ぶことがある。比較的若年（平均 37 歳）の女性に多いとされ、一部の例外を除いて感染後やワクチン接種との関連が薄く、けいれん、構語障害などの巣症状で発症する<sup>21)</sup>。ステロイド治療によく反応し、多発性硬化症への移行は少ないと考えられている。MR 画像では、比較的大きな病変であるにもかかわらず腫瘤占拠効果や周囲の浮腫が小さく、典型的にはテント上、白質の

中心に位置するが皮質を巻き込む場合もあると報告されている。半数に造影剤による輪状造影効果が認められ、特異的な所見ではないが皮質側に輪状の切れ目がある open ring sign を呈する場合がある<sup>21),22)</sup>。神経膠腫などの腫瘍が疑われ生検が行われた場合、最初の凍結標本で脱髄性病変の診断を下すことは困難な場合があり、画像診断で腫瘍様脱髄病変である可能性を指摘することが、不必要な切除や治療を避ける

ために非常に重要とされている<sup>21)</sup>。

### 3. 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) (Fig. 10)

ウィルス感染や予防接種後に生じる急性脱髄性疾患で、機序は明らかになってはいないが、感染や免疫付与を契機に起こる髄鞘成分への自己免疫反応と考えられている<sup>23)</sup>。診断基準が確立していなかったために、特にMSの初回症状との鑑別が問題になるが、最近、小児における診断指針が提案された<sup>24)</sup>。その診断指針によると、急性から亜急性に発症する炎症あるいは脱髄により中枢神経系が多巣性に侵されたと考える症状を呈する脳脊髄炎で、診断には特に臨床症状として精神症状の変化や行動異常を呈する脳症の存在が重要視され、単相性 (monophasic) ADEM, 再発性 (recurrent) ADEM, そして多相性 (multiphasic) ADEM が定義されている。MSとの鑑別が問題になるが、臨床症状からは、先行ウィルス感染の既往、脳脊髄液中の蛋白や白血球数の上昇を見ることが多いとされ、MR画像の特徴としては、陳旧性の白質病変がなく局所性あるいは多巣性の比較的大

きな (1~2 cm より大きい) 白質病変を認めるほか、大脳基底核や視床などの灰白質病変をしばしば認めるとされている。しかし、前述の指針ではMR画像で大きい多巣性の病変を認めた場合でも、脳症としての臨床症状がない場合はADEMとはせずにclinically isolated syndrome (CIS)として扱われ、その診断にはMR画像より臨床症状が優先されている。

### 4. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) (Fig. 11)

AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) や免疫不全患者に見られるJCウィルスによる日和見感染で、乏突起膠細胞が侵され脱髄を招く。MR画像では白質内に非対称性のT<sub>2</sub>強調画像で高信号を示し占拠効果に乏しい散在性の病変が描出される。また、皮質下U-fiberが侵され皮髄境界に及ぶ病変が明瞭に描出される。非常に予後不良とされているが、拡散強調像やGd製剤による造影効果は病変の活動性や治療効果判定に有用とする報告がある<sup>25)</sup>。

### 5. 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) (Fig. 12)

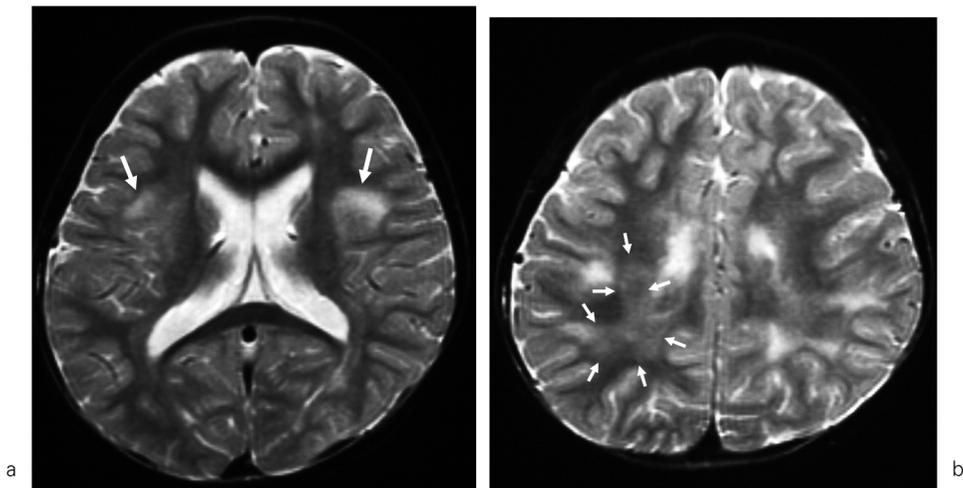


Fig. 10. (a, b) Transverse T2-weighted images in a four-year-old girl with ADEM show multifocal large hyperintense lesions (arrows on a) and diffuse hyperintense change in white matter (arrows on b).

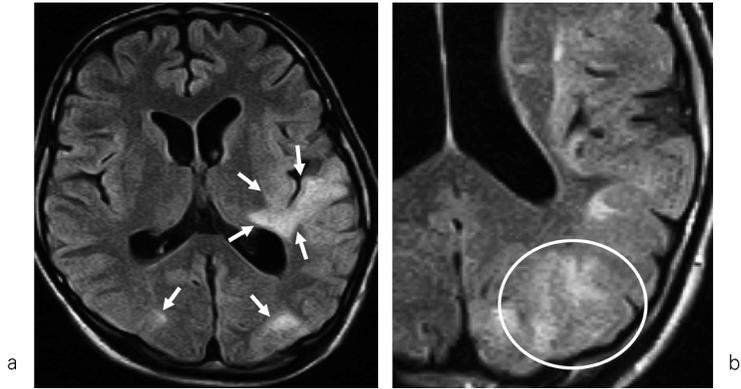


Fig. 11. (a) Transverse FLAIR image in a 30s man with AIDS shows multifocal hyperintense lesions (arrows). (b) Magnified image of a. Note that the border between white matter and gray matter is involved and obscure (circle).

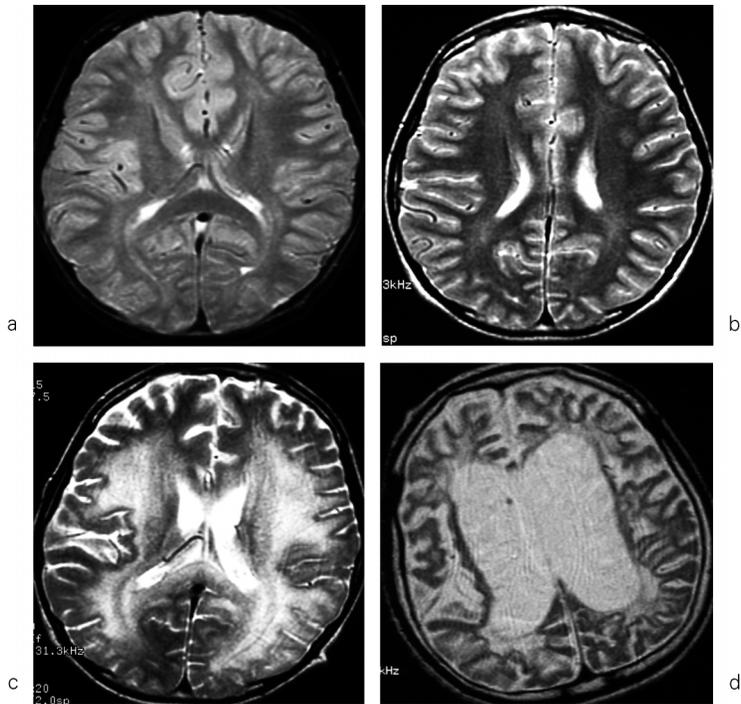


Fig. 12. Serial transverse T2-weighted images in a boy with SSPE (a) a week, (b) a month, (c) four months, and (d) seven years after the onset. Little hyperintense change in white matter is depicted in early stages (a, b). Later, hyperintense change representing demyelination in white matter (c, d) and severe cerebral atrophy (d) are observed.

麻疹ウィルスの変異株による遅発性ウィルス感染症で、麻疹罹患6~8年後に知能低下、行動異常、性格変化などで発症し男児に多いとされている<sup>26)</sup>。白質内乏突起膠細胞を侵し脱髄を招くと同時に神経細胞も侵され両者の細胞内に封入体が認められる<sup>27)</sup>。特徴的な臨床症状、脳波所見、血清および脳脊髄液中麻疹抗体価の上昇を認めることで診断がなされる場合が多く、発症初期にMR画像で異常所見を必ずしも認めないことから、MR画像は診断には寄与しないが、病変の進行に伴って白質内信号変化と脳萎縮の進行が認められる。

#### 6. 浸透圧性脳症 (osmotic myelinolysis, OM) (Fig. 13)

浸透圧異常に伴って髄鞘崩壊が見られる病態で、詳細は明らかになっていないが、高浸透圧細胞外液により傷害された細胞から髄鞘傷害物質が放出されると考える立場もある<sup>28)</sup>。橋に病変を認めるものを橋中心髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis, CPM)、橋外に病変を認めるものを橋外髄鞘崩壊症 (extrapontine myelinolysis, EPM) と呼ぶ。

CPMの症状は、意識障害の他、脳幹の侵される範囲によって構音障害、嚥下困難、後に痙

性となる弛緩性四肢麻痺、橋被蓋も傷害されている場合はさらに瞳孔異常、動眼神経障害で急激に発症する。EPMでは上記に加え精神症状、異常行動を呈する。低Na血症の急速補正に伴って発症することがよく知られているが、肝疾患、腎不全、重症感染症、悪性腫瘍末期、糖尿病など様々な状態で見られる。最近では、高Na血症、高張性脱水、慢性アルコール中毒などでも起こることが強調されている<sup>29),30)</sup>。

MR画像では、橋の中心に三角形からコウモリの翼状のT<sub>1</sub>強調像で低信号、T<sub>2</sub>強調像で高信号の病変が認められる。橋辺縁部は保たれることが多い。EPMでは延髄、小脳脚、中脳、大脳脚、視床、大脳基底核、脳梁、大脳白質内に対称性の病変が認められる。EPMは多くの場合CPMを伴っており、特徴的なCPMの所見から診断は比較的容易と考えられるが、EPM単独の場合もOMの2割程度存在すると考えられており<sup>28)</sup>、その場合は診断に際して病歴の聴取が重要となる。また、CPMに特徴的な画像所見は見られるが無症状である場合や<sup>31)</sup>、T<sub>2</sub>強調像、FLAIR像で異常を示す前に拡散強調像で異常信号を呈する場合がある<sup>32)</sup>ことが報告されている。

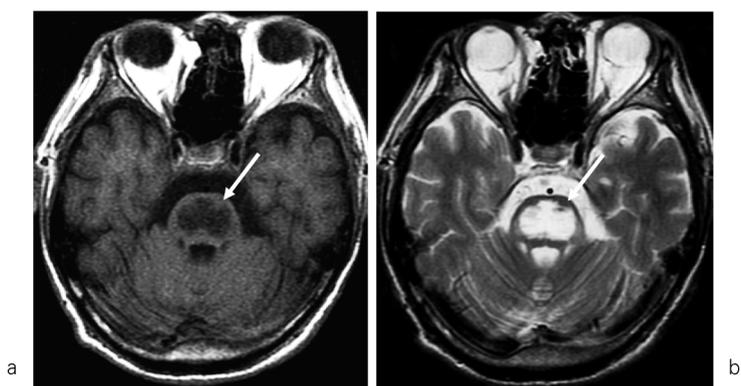


Fig. 13. Transverse (a) T<sub>1</sub>-weighted and (b) T<sub>2</sub>-weighted images in a 40s man with CPM depict a characteristic 'bat-wing' shape lesion with sparing peripheral area of the pons (arrows). (MR images courtesy of Satoshi Kawakami, MD and Hitoshi Kitahara, MD)

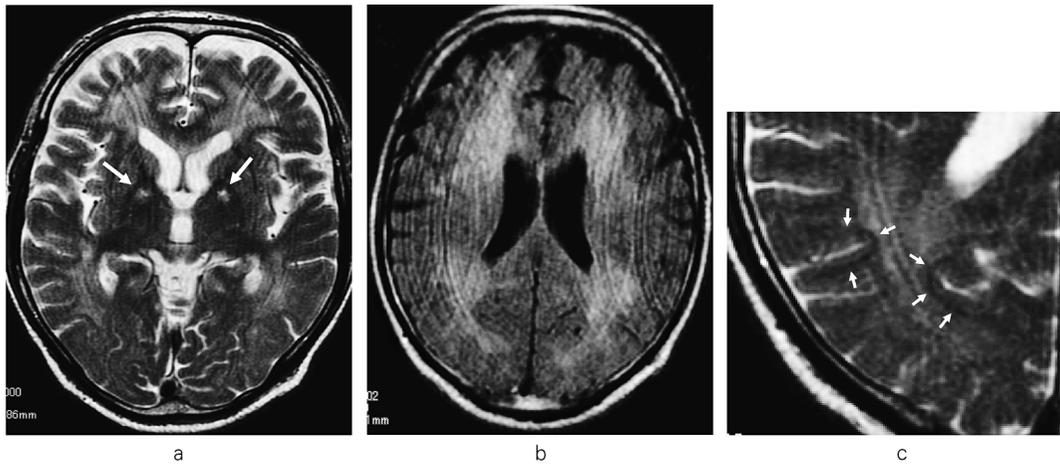


Fig. 14. A 50s man with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication  
 (a) Transverse T<sub>2</sub>-weighted image shows symmetrical hyperintense change in the globus pallidus (arrows) and diffuse subtle hyperintense change in white matter. (b) Transverse FLAIR image also depict symmetrical subtle hyperintense change in white matter. (c) Note arcuate subcortical hypointense lines (arrows) which are considered spared U-fibers.

#### 7. 間歇型一酸化炭素中毒 (Fig. 14)

意識消失を伴う重度の一過性無酸素脳症から回復し、症状のない時期を経た後、重度の精神神経障害で再発する無酸素後遅延型脳症は、特に急性一酸化炭素中毒後に多いことが知られ間歇型一酸化炭素中毒と呼ばれている<sup>33)</sup>。病理学的には無酸素脳症に見られる両側淡蒼球壊死の他に、白質の U-fiber を残した広範な脱髄が認められる<sup>34)</sup>。MR 画像では T<sub>2</sub> 強調像で傍側脳室白質にびまん性に高信号変化を認める。淡蒼球の T<sub>1</sub> 強調像での低信号、T<sub>2</sub> 強調像での高信号は全例に認めるわけではないが、この所見があった場合は本症を疑う根拠となる。本症発症時の画像では U-fiber に病変が及んでいる場合が多いと報告されており<sup>33)</sup> 病理所見との乖離があるが、さらに時期をおいた画像では U-fiber が認められるとされ<sup>33)</sup> 脱髄が可逆性である可能性や組織学的に確認される U-fiber と MR 画像で見られる U-fiber と考えられる皮質直下の T<sub>2</sub> 強調像での低信号帯とが同一でない可能性などが考えられる。

#### 定量的指標を用いた脳白質病変の評価

MR 法が提供する高い軟部組織コントラスト分解能を特徴とする多彩な画像は病変の早期拾い上げに大きく貢献するが、病態解析のために疾患群と対照群との群間比較をする場合や、疾患の予後予測、治療に対する効果判定には客観的な評価を可能とする定量的解析が必要になる場合がある。また、定量的指標を用いることで一般的な画像法で可視化される以前の病変を検知できる可能性もあり、これは可逆的な段階での疾患の早期把握にもつながる。

MR 法を用いた定量化の方法として (A) MR 画像上の所見を拾い上げ等級化、数値化する方法と、(B) MR 法で測定できる計測値そのものや計測値から二次的に導かれる定量的指標を利用する方法の大きく二つの方向がある。

(A) 画像所見の等級化、点数化

MR 画像でとらえられる所見を指標化するために (a) 異常所見の程度を視覚的に等級化 (grading) する方法、(b) 異常所見の解剖学的

局在を決定し侵されている構造の多寡を点数化する方法、(c)画像所見をもとに異常所見および正常構造の面積や容積を測定する方法が試みられている。

(a)の代表的な例として、傍脳室および深部白質内異常所見の程度を  $T_2$  強調像を基本に視覚的に等級化することで評価を試みた Fazekas 分類<sup>35)</sup>がよく知られており、Alzheimer 病や加齢性白質病変の評価に広く用いられてきた。この方法はいったん等級化された後は客観的な指標として扱われ統計処理も可能となるが、等級化の過程で観察者の主観が入る余地があるため、信頼度を上げるために複数の観察者で評価したり、さらに観察者間での判定結果の一致率を検定する場合もある。Adrenoleukodystrophy (ALD) 患者脳病変の MR 画像を用いた重症度評価法として提案されている Loes score<sup>36),37)</sup> は (b) の一例で、大脳白質を葉ごとに傍脳室、中央部、皮質下に分割、また例えば聴覚路については内側膝状体、下丘腕、外側毛帯に分割するといったように、あらかじめ設定した解剖学的部位ごとに MR 画像で信号変化や萎縮所見などの異常所見の有無を調べ、片側性に認められれば 0.5、両側性であれば 1 として加点していき、侵されている構造の多寡を点数化することで画像上の重症度を決定する方法である。(c) の例としては、多発性硬化症において  $T_2$  強調像での高信号領域や Gd 製剤で造影される部分の容積を半自動計測アプリケーションを用いて計測し、臨床症状との関連を評価したり病型分類への応用を試みた報告<sup>38),39)</sup> があるほか、脳萎縮を評価するために脳実質部分全体、白質、灰白質それぞれの容積を計測し指標化するコンピューターツールが提案されている。これら容積計算や引き続いて行われる統計処理のためには信頼性が高いと同時に使用法が簡便なパーソナルコンピューターベースの解析ツールが必要である。

(B) 定量的指標の測定、計測

### 1. 指標

MR 法で測定可能な白質の評価に利用される定量的指標として (a)  $T_2$  時間、(b) 水分子拡散計測から導かれる等方性拡散や異方性拡散に関する指標、(c) 磁化移動比 (magnetization transfer ratio, MTR)、そして (d)  $^1H$ -MRS で測定される代謝物濃度がよく知られている。

(a, b)  $T_2$  時間、水分子拡散計測

脳白質内  $T_2$  緩和は multi-exponential に減衰するのが観察されるが、short  $T_2$  component は髄鞘膜間に存在する水分子の緩和に由来するとされ、これを測定することで髄鞘傷害の指標として利用可能と考えられている<sup>40)</sup>。また、白質内水分子拡散は神経束構造に大きく依存する微小構造に起因した方向性 (異方性) をもつと考えられており、水分子拡散測定によって得られる isotropic apparent diffusion coefficient (iADC) を代表とする等方性拡散係数だけでなく、拡散テンソル法で導かれる fractional anisotropy (FA) 値を代表とする異方性拡散指標を用いることで髄鞘や軸索をはじめとした白質構造損傷の評価が可能と考えられている<sup>41),42)</sup>。

ALD 患者白質病変の組織学的詳細は Schaumburg らの検討によって明らかにされており<sup>43)</sup>、病巣は活動性の髄鞘破壊を認めるが軸索が保たれている最外層、活動性髄鞘破壊に加えて血管周囲の炎症性変化の目立つ中間層、髄鞘、軸索、そして乏突起膠細胞も認めず強い膠変化を示す中心部の 3 層構造からなるとされる。白質構造損傷の組織学的なあらましが分かっている ALD 患者の脳白質病変について  $T_2$  時間、iADC および FA 値を計測したところ、病変の外層から中心にかけて段階的な  $T_2$  時間の延長、iADC の増大、そして FA 値の減少が認められ<sup>44),45)</sup>、これらの指標と髄鞘や軸索損傷に伴う白質内細胞外腔の増大や無構造化との関連性が示唆された。

多発性硬化症患者において FA 値は病変の Gd 製剤による造影効果とは無関係に低下を示すと報告されているが、iADC は造影効果が輪状か均一であるかなどの要因に関連して一定し

ておらず、FA値と比較してiADCは浮腫など活動性の炎症性変化を鋭敏に反映している可能性が考えられている<sup>13)</sup>。

(c) 磁化移動比 (magnetization transfer ratio, MTR)

自由水の<sup>1</sup>Hの共鳴周波数分布は狭く鋭いピーク、高分子に結合した<sup>1</sup>Hのそれは幅広いスペクトルをもつ。この高分子に結合した<sup>1</sup>Hを励起するために、自由水の<sup>1</sup>Hの共鳴周波数から離れある程度の周波数幅をもつ先行ラジオ波パルス照射すると、飽和した高分子<sup>1</sup>Hの磁化が移動し自由水<sup>1</sup>Hのピークに影響を与える結果、信号低下が観察される。この際、先行ラジオ波照射を行った場合と行わない場合の信号比がMTRとして得られる。

$$MTR = (M_0 - M_s) / M_0$$

(あるいは単に  $M_s / M_0$ )

(先行ラジオ波照射あり  $M_s$ , なし  $M_0$ )

脳白質はミエリンをはじめとした高分子物質を多く含むためMR信号は減少するが、髄鞘傷

害によるミエリン量の減少が存在すると考えられる多発性硬化症などで信号低下率の減少が報告されている<sup>13)</sup>。

(d) <sup>1</sup>H-MRS

<sup>1</sup>H-MRS法で測定可能な代謝物のうち、多発性硬化症患者の脱髄病変ではN-acetylaspartate (NAA)の低下が軸索や神経細胞傷害を、Choline (Cho)の上昇が髄鞘破壊に伴う細胞膜成分放出を反映すると考えられているほか (Fig. 15), lactateの上昇が炎症や虚血を反映し急性期評価に有用である可能性が示されている<sup>13)</sup>。また、手術、放射線照射、化学療法を行った脳腫瘍患者において、治療後の一時期にT<sub>2</sub>強調像やFLAIR像で正常に見える脳白質内にNAA低下が観察され<sup>45)</sup>、<sup>1</sup>H-MRS法が軽微な白質損傷を鋭敏に検知できる指標を提供し得る可能性も示唆される。

## 2. 解析法

MR法で測定できる計測値そのものや計測値から二次的に導かれる定量的指標は、これらを空間的にmappingすることで計算画像を作成

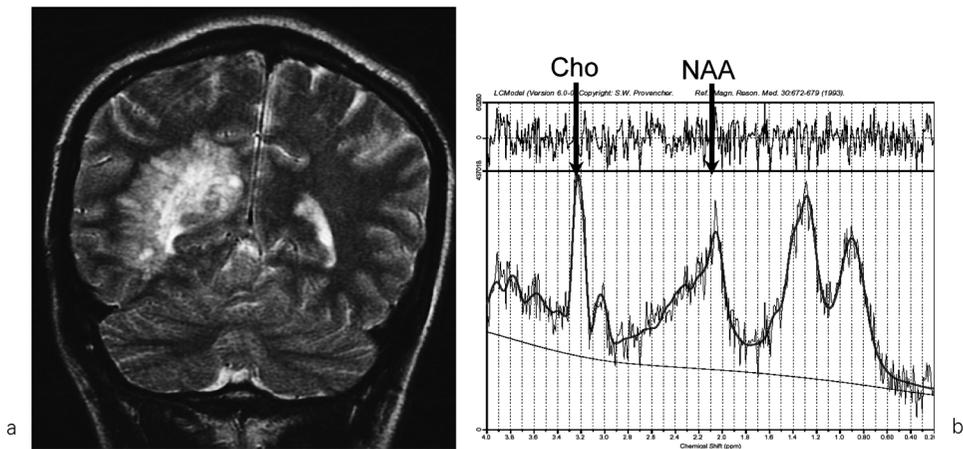


Fig. 15. <sup>1</sup>H-MRS in a 10s man with a demyelinating lesion

(a) Coronal T<sub>2</sub>-weighted image shows a large hyperintense lesion in white matter of the right occipitoparietal lobe. (b) <sup>1</sup>H-MR spectrum obtained from the lesion in acute phase shows decrease in NAA and increase in choline which is considered the release of membrane compounds during active myelin breakdown.

することが可能である。一般的に定量的評価法においては、これらの計算画像に目的にあった関心領域 (region of interest, ROI) を設定し必要な数値を取り出し統計学的手法を用いて解析する。しかし、計測法および指標としての感度が十分に必要な情報が内在されている場合でも、ROI の設定方法が不適當であると、その情報を十分に取り出せない場合もあり、指標の感度が最大限に発揮される ROI をどのように設定するかは慎重に検討、選択すべきである。また、手動的、あるいはコンピューターベースの解析ツールを使用した半自動や自動の ROI の設定方法が提案されているが、いずれの場合においても再現性のよい信頼できる計測のためには、設定された ROI が、なぜそのように決定されたかの明確な根拠が必要である。

実際には、参照画像で可視化されている解剖学的構造や病変について、例えば灰白質や白質構造、 $T_2$ 強調像での高信号領域や Gd 製剤で造影される領域を、手動的あるいは自動的に切り出すことで参照画像上に決定された領域を Mask 像としてこれと空間的に一致する計算画像上の領域の voxel 値が取り出される。最近ではパーソナルコンピュータで使用可能な各種の画像解析 tool の入手が容易となり、例えば FSL (the Image Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) の提供する BET (Brain Extraction Tool) や FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) を使用することで、灰白質と白質の segmentation なども容易に可能である (Fig. 16)。また、参照画像として何を選択するかにより多彩な ROI の設定が可能となる。例えば拡散 MR 画像法から作成される脳白質内の異方性の情報を表示した color map や神経路追跡法を用いて作成された神経路 tractography を使用することで、特定の神経路を ROI として切り出すことも可能である (Fig. 16)。

得られた計測値は統計学的に解析されるが、平均値や標準偏差などの基本的な統計学的指標

を用いて評価されるほか、Histogram 解析を行うことで最頻値を評価したり、さらに測定値の分布を解析することで新たに二次的な指標を作り出すことも可能で、MTR 計測や水分子拡散指標計測に対する解析法として多発性硬化症患者脳病変の評価を中心に広く利用されている<sup>46)</sup>。この際にも、例えば代表的な水分子拡散指標である iADC と FA 値では灰白質と白質内でその分布が大きく異なっていることから (Fig. 16)、全脳を計測対象として対応する測定値を取り出し Histogram 解析を行った場合、FA 値では軽微な白質内変化が灰白質データに埋もれ検知できない可能性もあるなど ROI の設定が解析結果に影響を及ぼす場合があり、使用する指標の特性を生かせる ROI の設定が必要になる。

計測領域を設定する解析方法では ROI を決定するための適当な根拠がない、あるいは ROI 設定のための適当な参照画像がない場合があり、また検知できた異常の空間的分布を決定するのが Histogram 法では困難であるのに対し、計測領域を設定する必要がない解析方法として標準化法 (Voxel-Based Morphometry 法, VBM-style analysis) が提案されている<sup>47)</sup>。これは、個々の被験者の画像をあらかじめ用意された標準脳画像に 3 次元的に投影し、空間的に対応する共通の座標を形成し対応する voxel 間での統計学的処理を可能とする方法で、主に疾患群と対照群などの群間比較に用いられており群間で有意差がある解剖学的部位を関心領域を設定することなく検知可能である。しかし、個々の脳画像を標準脳に投影する際の変換アルゴリズムに起因する voxel 間対応についての正確性の問題や投影時にかかる smoothing 量の違いにより感度が変化する点などが指摘されており、利用の際には、依然、発展途上にある解析方法であることに注意する必要がある。

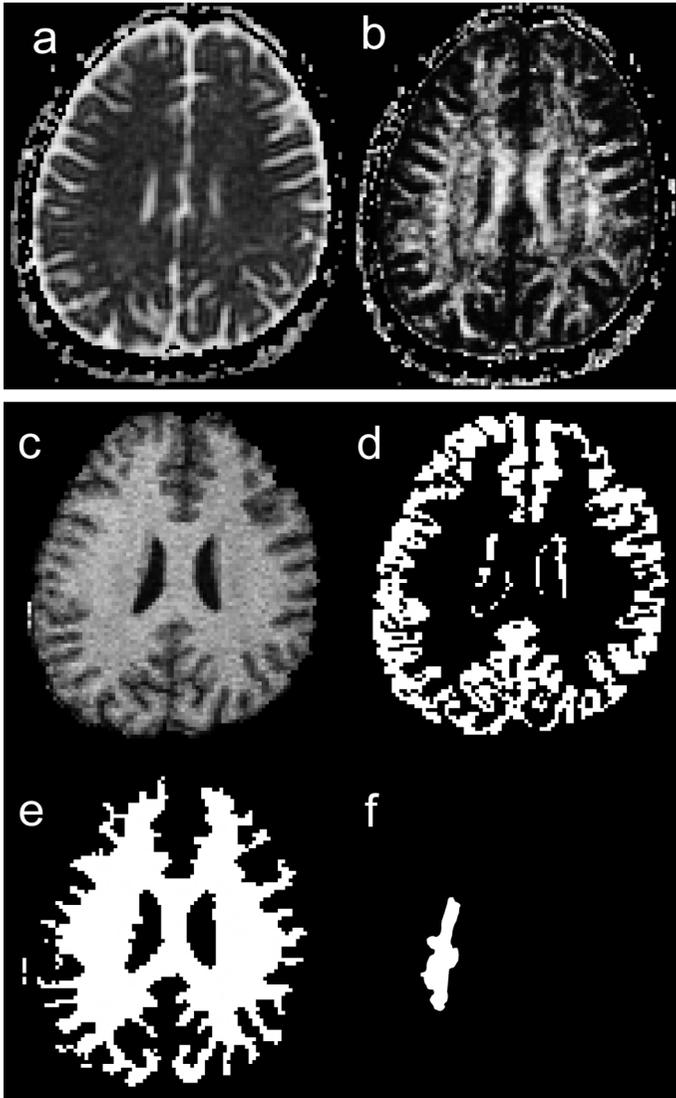
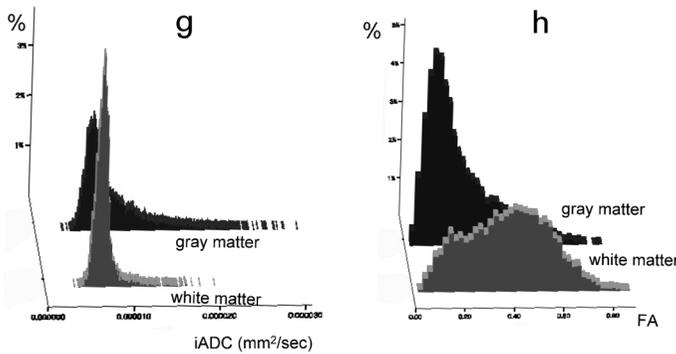


Fig. 16. Samples of tissue segmentation

(a) iADC map and (b) FA map at level of lateral ventricles of a 30s man. (c) Brain image after removing non-brain matter from original transverse SPGR T1-weighted image by using BET (FSL, the Image Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) for generating binary brain masks. (d) Binary gray matter mask and (e) binary white matter mask derived from c by using FAST (FSL, the Image Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). (f) The ROI of right superior longitudinal fasciculus determined by reference to a diffusion tensor MR color map representing anisotropic structures in white matter (not shown). (g) White matter and gray matter iADC value histograms derived from the areas of iADC map corresponding to the white matter mask and the gray matter mask, respectively. (h) The white matter and gray matter FA value histograms obtained in the same way as g. Note a big difference between FA value distribution of gray matter and that of white matter.



## ま と め

脳白質内が首座となる脱髄を主体とした病変の描出には、軟部組織コントラスト分解能に優れたMR画像が不可欠である。またT<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>強調像や造影剤を用いた一般的なコントラストのMR画像で「見える病変」の評価が可能であるのに加え、MR法が提供する定量的指標は統計的手法をはじめとして多彩な解析方法を適用することで「見えない病変」を検知し評価可能である潜在力をもつ。病理組織標本に迫る形態情報の描出能と生理学のおよび代謝に関する機能情報を計測可能なMR法は、脱髄を主体とする疾患に対し、早期診断、予後予測や治療効果判定に加えて病因を明らかにするための情報も提供し得ると考えられ、さらに新しい撮像法および解析方法の開発が期待される。

## 文 献

- 1) van der Knaap MS, Valk J. Myelin and white matter. In: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*. 3rd ed. Berlin Heidelberg, Germany: Springer, 2005; 1-19
- 2) 平野朝雄. 髄鞘. 神経病理を学ぶ人のために. 3版. 東京: 医学書院, 1992; 181-202
- 3) Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399
- 4) Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W: Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212
- 5) van der Knaap MS, Valk J. Classification of Myelin Disorders. In: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin disorders*. 3rd ed. Berlin Heidelberg, Germany: Springer, 2005; 20-24
- 6) 松岡 健, 吉良潤一: 多発性硬化症の病型, 病態. *神経進歩* 2006; 50: 539-547
- 7) 松本 陽: 多発性硬化研究・治療の現状. *神経進歩* 2006; 50: 492-493
- 8) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127
- 9) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846
- 10) Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM: The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 303-305
- 11) Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM, Davis KR: Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 1991; 180: 215-221
- 12) Palmer S, Bradley WG, Chen DY, Patel S: Subcallosal striations: early findings of multiple sclerosis on sagittal, thin-section, fast FLAIR MR images. *Radiology* 1999; 210: 149-153
- 13) Ge Y: Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1165-1176
- 14) Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, Ader HJ, Barkhof F: Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T<sub>1</sub> spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476
- 15) Masdeu JC, Moreira J, Trasi S, Visintainer P, Cavaliere R, Grundman M: The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging* 1996; 6: 104-107
- 16) 藤原一男, 中島一郎, 三須建郎, 他: 視神経脊髄型多発性硬化症. *神経進歩* 2006; 50: 549-556
- 17) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489
- 18) Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, et al.: Fast spin-echo and fast fluid-attenuated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:

- 699-704
- 19) Hittmair K, Mallek R, Prayer D, Schindler EG, Kollegger H : Spinal cord lesions in patients with multiple sclerosis : comparison of MR pulse sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996 ; 17 : 1555-1565
  - 20) Bagnato F, Butman JA, Gupta S, et al. : *In vivo* detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 ; 27 : 2161-2167
  - 21) Given CA 2nd, Stevens BS, Lee C : The MRI appearance of tumefactive demyelinating lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2004 ; 182 : 195-199
  - 22) Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P : Open-ring imaging sign : highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000 ; 54 : 1427-1433
  - 23) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B : Acute disseminated encephalomyelitis : a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001 ; 56 : 1313-1318
  - 24) Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S : Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007 ; 68 : S7-S12
  - 25) Kuker W, Mader I, Nagele T, Uhl M, Adolph C, Klose U, Herrlinger U : Progressive multifocal leukoencephalopathy : value of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment control. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 819-826
  - 26) Garg RK : Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002 ; 78 : 63-70
  - 27) 平野朝雄. 亜急性硬化性全脳炎. 神経病理を学ぶ人のために. 3版. 東京:医学書院, 1992 ; 354-355
  - 28) Martin RJ : Central pontine and extrapontine myelinolysis : the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 (Suppl 3) : iii22-28
  - 29) Uchino A, Yuzuriha T, Murakami M, Endoh K, Hiejima S, Koga H, Kudo S : Magnetic resonance imaging of sequelae of central pontine myelinolysis in chronic alcohol abusers. *Neuroradiology* 2003 ; 45 : 877-880
  - 30) 阿知波左千子, 安藤久美子, 石蔵礼一, 高田恵  
 広, 高橋祐輔 : 高張性脱水を機に発症した Extrapontine Myelinolysis の一例. *日本医放会誌* 2004 ; 64 : 310-312
  - 31) Kato T, Hattori H, Nagato M, Kiuchi T, Uemoto S, Nakahata T, Tanaka K : Subclinical central pontine myelinolysis following liver transplantation. *Brain Dev* 2002 ; 24 : 179-182
  - 32) Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM : Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 210-213
  - 33) Chang KH, Han MH, Kim HS, Wie BA, Han MC : Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication : MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology* 1992 ; 184 : 117-122
  - 34) 平野朝雄. 一酸化炭素中毒. 神経病理を学ぶ人のために. 3版. 東京:医学書院, 1992 ; 433-434
  - 35) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA : MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987 ; 149 : 351-356
  - 36) Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, Latchaw RE, Krivit W : Adrenoleukodystrophy : a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994 ; 15 : 1761-1766
  - 37) Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, Raymond GV : Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003 ; 61 : 369-374
  - 38) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Polansky M, Mannon LJ, Kolson DL : Relapsing-remitting multiple sclerosis : longitudinal analysis of MR images—lack of correlation between changes in T<sub>2</sub> lesion volume and clinical findings. *Radiology* 1999 ; 213 : 395-399
  - 39) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. : Computer-assisted quantitation of enhancing lesions in multiple sclerosis : correlation with clinical classification. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 ; 18 : 705-710
  - 40) MacKay AL Whittall KP, Adler J, Li D, Paty D, Graeb D : *In vivo* visualization of myelin water in

- brain by magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1994 ; 31 : 673-677
- 41) Basser PJ, Pierpaoli C : Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996 ; 111 : 209-219
- 42) Pierpaoli C, Basser PJ : Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 893-906
- 43) Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP Jr : Adrenoleukodystrophy. A clinical and pathological study of 17 cases. *Arch Neurol* 1975 ; 32 : 577-591
- 44) Melhem ER, Gotwald TF, Itoh R, Zinreich SJ, Moser HW : T<sub>2</sub> relaxation measurements in X-linked adrenoleukodystrophy performed using dual-echo fast fluid-attenuated inversion recovery MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ; 22 : 773-776
- 45) Ito R, Melhem ER, Mori S, Eichler FS, Raymond GV, Moser HW : Diffusion tensor brain MR imaging in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2001 ; 56 : 544-547
- 45) Kitahara S, Nakasu S, Murata K, Sho K, Ito R : Evaluation of treatment-induced cerebral white matter injury by using diffusion-tensor MR imaging : initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26 : 2200-2206
- 46) Zhou LQ, Zhu YM, Grimaud J, Hermier M, Rovaris M, Filippi M : A new method for analyzing histograms of brain magnetization transfer ratios : comparison with existing techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 1234-1241
- 47) Ashburner J, Friston KJ : Voxel-based morphology—the methods. *Neuroimage* 2000 ; 11 : 805-821

## **Demyelinating Disorders: MR Imaging Findings and Quantitative MR Analysis of White Matter**

Ryuta ITO

*Department of Radiology, Osaka Red Cross Hospital  
Fudegasaki-cho 5-30, Tennoji-ku, Osaka, Osaka 543-8555*

Because of its high sensitivity to tissue injury and lesion activity, magnetic resonance (MR) imaging has important roles in diagnosis, monitoring disease course, and evaluation of the therapeutic outcome of demyelinating disorders in the central nervous system. MR techniques also provide unique quantitative indices that enable detection of disease burden, especially of occult diseases that are invisible on conventional MR imaging methods.

I briefly describe the structures of white matter components including myelin sheath wrapping neuronal axon and show some typical cases of common demyelinating disorders, including multiple sclerosis, tumefactive demyelinating lesion, acute disseminated encephalomyelitis, progressive multifocal leukoencephalopathy, subacute sclerosing panencephalitis, osmotic myelinolysis, and delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication. I also introduce quantitative MR indices that include derivatives from volumetric MR imaging, diffusion MR imaging, and <sup>1</sup>H-MR spectroscopy and how to analyze them for detecting and evaluating the disease burden.