

原 著

パーキンソン病と進行性核上性麻痺における脳容積比較

柿沼 稜,<sup>a</sup> 藤盛 寿一,<sup>b\*</sup> 小林 理子,<sup>b</sup> 中村 正史,<sup>b</sup> 菊池 大一,<sup>b</sup> 中島 一郎<sup>b</sup>

Comparison of Brain Volumes between Parkinson's Disease  
and Progressive Supranuclear Palsy

Ryo KAKINUMA,<sup>a</sup> Juichi FUJIMORI,<sup>b\*</sup> Michiko KOBAYASHI,<sup>b</sup> Masashi NAKAMURA,<sup>b</sup>  
Hirokazu KIKUCHI,<sup>b</sup> and Ichiro NAKASHIMA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

<sup>b</sup>Division of Neurology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2020)

To clarify the difference of brain atrophy between Parkinson's disease (PD) and progressive supranuclear palsy (PSP), we compared the whole and regional brain volumes between the two disorders comprehensively. We conducted volumetric MRI examinations using FreeSurfer software in 36 PD patients and 11 PSP patients to measure the volumes of whole brain and a total of 56 brain regions of interest. As a result, there was no significant difference in age, sex, duration, and severity between the two groups. However, the volumes of cerebral white matter, thalamus, pallidum, diencephalon, cerebellar white matter, and brainstem were significantly decreased and the volume of lateral ventricle, third ventricle, and fourth ventricle were significantly increased in the group of PSP compared to PD ( $p < 0.05$ ). In particular, the volumes of thalamus, diencephalon, cerebellar white matter, brainstem, third ventricle, and fourth ventricle showed the most significant differences between the two groups ( $p < 0.01$ ).

**Key words** — brain atrophy, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, brain MRI

緒 言

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) と進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear Palsy : PSP) は、それぞれ  $\alpha$ -シヌクレインとリン酸化タウ蛋白が蓄積する神経変性疾患であり、典型例では異なる臨床経過を示す。しかしながら、PSP 症例の中には PSP-Parkinsonism (PSP-P) の病型を呈する症例をはじめとして、病初期に PD と臨床的に鑑別が困難な場合がある。また、PSP の脳 MRI 画像では、脳幹、特に中脳被蓋部から上丘の萎縮や、中脳水道から第三脳室後部の拡大が認められ、これらの所見を反映したハチドリサイン (hummingbird sign) が特徴的であるが、その特異度が 99.5% であるのに対して感度は 51.6% と高くない、早期では 35.3% と低いことが報告されている。<sup>1)</sup> 今回、我々は PD と PSP 症例の脳 MRI 画像を用いて Free Surfer ソフトウェアによる解析を行うことで、両者の脳容積を脳全体にわたり網羅的に解析

した。さらに、結果を比較することで PSP に特異的に認められる脳萎縮について検討した。

対象および方法

東北医科薬科大学附属病院脳神経内科に 2017 年から 2018 年の期間に通院していた、PD 症例 36 例と PSP 症例 11 例を対象とした。いずれも厚生労働省の診断基準を満たし、精神疾患をはじめとする他疾患を合併している症例は除外した。PSP 症例の内訳は、Richardson type 3 例、PSP-P 3 例、PSP-pure akinesia with gait freezing 2 例、PSP-cerebellar ataxia (PSP-C) 3 例であった。本研究は院内の倫理委員会で承認を得た上で、患者には文書で同意を得た (承認番号 2018-2-019, 承認日時 2018 年 8 月 27 日)。

脳 MRI は 1.5T (MAGNETOM Aera, Siemens, Germany) の機器を用いた。T1 強調画像、T2 強調画像などに加えて、高分解度の矢状断 3 次元 T1 強調 MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient-echo) 画像 (TR 2730 ms, TE 3.3 ms, TI 1000 ms, 176 slices, field of view 256 mm, measured

<sup>a</sup> 東北医科薬科大学医学部, <sup>b</sup> 東北医科薬科大学薬学部  
老年神経内科学教室

\*e-mail: j-fujimori@tohoku-mpu.ac.jp

isotropic voxel size  $1 \times 1 \times 1$  mm) を撮像した。その後、MPRAGE 画像を用いて FreeSurfer (version 5.3.0, <http://surfer.nmr.harvard.edu>) による脳容積解析を行い、<sup>24)</sup> 全 56 領域の脳容積を測定した。続いて、症例間の頭蓋容積の差による影響を取り除く目的で、各領域の脳容積をそれぞれの症例の頭蓋内容積で割った値を用いて統計解析を行った。<sup>5-7)</sup> 統計解析には、JMP version 13.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

PD の重症度分類を Hoehn-Yahr 重症度分類で表記し、PSP の重症度も相当する Hoehn-Yahr 重症度分類で表した。年齢、罹病期間、重症度の群間比較や、上記の方法で標準化された脳容積の群間比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。性別の群間比較にはカイ二乗検定を用いた。P 値が 0.05 未満である場合を有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1) PD 群と PSP 群の臨床情報の比較

両群で年齢、性別、罹病期間、重症度に有意差を認めなかった (Table 1)。

### 2) PD 群と PSP 群における領域別脳容積の比較

PSP 群は PD 群と比較して、大脳白質、視床、淡蒼球、間脳、小脳白質、脳幹などの容積が有意

に減少し、側脳室、側脳室下角、第三脳室、第四脳室などの脳室容積が有意に拡大していた。中でも視床、間脳、小脳白質、脳幹、第三脳室、第四脳室の容積には特に強い有意差が認められた ( $p < 0.005$ ) (Table 1, Fig. 1)。全脳容積、灰白質容積など含め、その他の領域には有意差を認めなかった。

## 考 察

今回我々は、PD 群と PSP 群の脳 MRI 画像を用いて全脳および領域別脳容積を全 56 領域にわたり測定し、2 群間で容積比較を行った。その結果、PSP 群は PD 群と比較して、特に視床、間脳、小脳白質、脳幹の容積が有意に減少し、第三脳室、第四脳室の容積が有意に拡大していることを確認した。

過去の同様の手法による報告においても、PSP 群は PD に比較して小脳皮質、視床、被殻、淡蒼球、海馬、脳幹などの容積が減少し、側脳室、第三脳室、第四脳室などの容積が拡大していた。<sup>8)</sup> PSP の病理学的診断基準は異常なリン酸化タウの蓄積で、タウの蓄積は星状膠細胞と神経細胞の双方にみられるが、病変は歯状核、赤核、淡蒼球、視床下核、視蓋や中脳水道周辺、上丘を含む眼球運動関連神経核病変、下オリブ核、脳幹被蓋に

Table 1. Comparison between patients with PD and PSP.

Clinical profiles	PD (n=36)	PSP (n=11)	p value
Age (median (min-max))	73.5 (38-87)	74 (63-84)	NS
Duration (median (min-max))	1 (0-10)	1 (0-9)	NS
Yahr (median (min-max))	3 (1-5)	3 (2-5)	NS
Sex (F : M)	14 : 22	6 : 5	NS

Regional brain volumes / Estimated intracranial volume (median (min-max))	PD (n=36)	PSP (n=11)	p value
Left-Thalamus-Proper	0.0040 (0.0031-0.0055)	0.0034 (0.0032-0.0040)	0.0008
Right-Thalamus-Proper	0.0038 (0.0029-0.0052)	0.0034 (0.0028-0.0039)	0.0019
Left-VentralDC	0.0021 (0.0015-0.0026)	0.0018 (0.0015-0.0021)	0.0004
Right-VentralDC	0.0021 (0.0016-0.0026)	0.0018 (0.0013-0.0020)	0.0002
Left-Cerebellum-White-Matter	0.0080 (0.0061-0.0105)	0.0062 (0.0028-0.0083)	0.0001
Right-Cerebellum-White-Matter	0.0082 (0.0066-0.0107)	0.0066 (0.0026-0.0084)	<.0001
3rd-Ventricle	0.0013 (0.0008-0.0025)	0.0017 (0.0014-0.0020)	0.0011
4th-Ventricle	0.0012 (0.0006-0.0027)	0.0018 (0.0012-0.0034)	0.0004
Brain-Stem	0.0135 (0.0109-0.0160)	0.0118 (0.0084-0.0125)	0.0003

NS: not significant, VentralDC: ventral diencephalon, PD: Parkinson's disease, PSP: progressive supranuclear palsy.

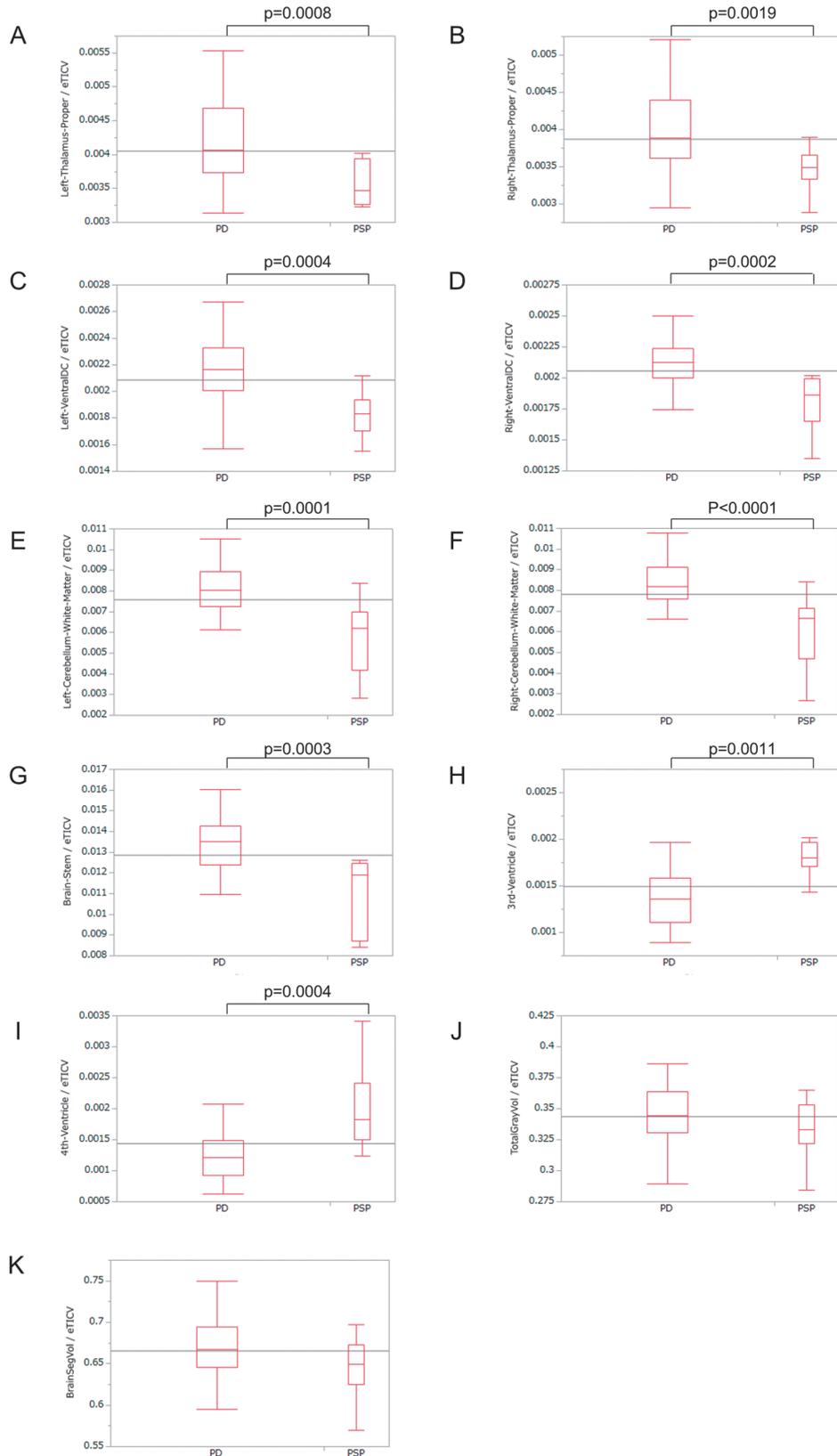


Fig. 1. Comparison of regional brain volumes between PD and PSP.

Regional brain volumes normalized for head size in left and right thalamus (A, B), diencephalon (C, D), cerebellar white matter (E, F), and brainstem (G) were significantly decreased in the PSP group compared to PD group. Third and fourth ventricular volumes normalized for head size (H, I) were significantly increased in the PSP group compared to PD group. Other brain volumes such as total gray matter volume or whole brain volume normalized for head size (J, K) were not significantly different between PD and PSP groups. The upper and lower whiskers of the box-and-whisker plots indicate maximum and minimum values, respectively.

eTICV: estimated total intracranial volume, VentralDC: ventral diencephalon, TotalGrayVol: total gray matter volume, BrainSegVol: brain segmentation volume, PD: Parkinson's disease, PSP: progressive supranuclear palsy.

分布する。今回の検討結果はこれらの比較的広範な病理学的分布に矛盾しないものと思われた。一方で、今回の検討では PSP-C の症例が比較的多く含まれていたためか、小脳白質の萎縮が最も強い有意差をもって PSP 群に認められた。近年、PSP では PD と比較して有意に上小脳脚や小脳容積が減少していることが報告されており、興味深い結果であると思われた。<sup>9,10)</sup>

従来知られてきたように、中脳萎縮や第三脳室の拡大は PSP の診断において重要な画像所見である。<sup>10)</sup> 一方で今回の検討結果からは、PSP では脳幹、基底核、小脳を中心としたより広範囲な脳萎縮や、第三脳室、第四脳室を中心とした脳室拡大が認められることが示唆された。しかしながら、今回の検討は少数例での検討であり、今後より多数例での解析が必要である。また、早期の鑑別診断に際しては脳 MRI 上の単一領域で鑑別することは難しく、臨床情報や核医学検査を施行したうえで総合的に検討する必要があると思われた。

#### 利益相反

著者すべてにおいて、開示すべき利益相反はない。

#### REFERENCES

- 1) Mueller C., Hussl A., Krismer F., Heim B., Mahlknecht P., Nocker M., Scherfler C., Mair K., Esterhammer R., Schocke M., Wenning G.K., Poewe W., Seppi K., *Parkinsonism Relat. Disord.*, **54**, 90–94 (2018).
- 2) Fischl B., Liu A., Dale A.M., *IEEE Trans. Med. imaging*, **20**, 70–80 (2001).
- 3) Dale A.M., Fischl B., Sereno M.I., *Neuroimage*, **9**, 179–194 (1999).
- 4) Fischl B., Salat D.H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B., Dale A.M., *Neuron*, **33**, 341–355 (2002).
- 5) Rocca M.A., Battaglini M., Benedict R.H., De Stefano N., Geurts J.J., Henry R.G., Horsfield M.A., Jenkinson M., Pagani E., Filippi M., *Neurology*, **88**, 403–413 (2017).
- 6) Azevedo C.J., Overton E., Khadka S., Buckley J., Liu S., Sampat M., Kantarci O., Lebrun Frenay C., Siva A., Okuda D.T., Pelletier D., *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **2**, e102 (2015).
- 7) Fujimori J., Fujihara K., Ogawa R., Baba T., Wattjes M., Nakashima I., *J.Neurol.*, **267**, 395–405 (2020).
- 8) Messina D., Cerasa A., Condino F., Arabia G., Novellino F., Nicoletti G., Salsone M., Morelli M., Lanza P.L., Quattrone A., *Parkinsonism Relat. Disord.*, **17**, 172–176 (2011).
- 9) Lee Y., Lee D.K., Lee J.M., Chung S.J., Lee J.J., Sohn Y.H., Lee P.H., *Eur. J. Neurol.*, **24**, 212–218 (2017).
- 10) Paviour D.C., Price S.L., Stevens J.M., Lees A.J., Fox N.C., *Neurology*, **64**, 675–679 (2005).