

拡散テンソル及び Diffusional kurtosis imaging によるパーキンソン病患者の帯状束白質障害の検討 [大会長賞記録]

鎌形康司¹, 下地啓五¹, 堀 正明¹, 富山弘幸²,
本井ゆみ子², 中西 淳¹, 福永一星¹, 岡村友美¹,
Yasmin Hasina¹, 浜崎 望¹, 佐藤秀二¹, 芳土戸治義¹,
桑鶴良平¹, 笹井啓資¹, 青木茂樹¹, 服部信孝²

¹順天堂大学放射線医学講座 ²同神経学講座

はじめに

パーキンソン病 (PD) は Alzheimer 病に次いで二番目に多い神経変性疾患であり, 60 歳以上の人口のうち, 1%程度を占めると言われる¹⁾. PD 患者における病理学的変化の中核は黒質の神経細胞脱落と α シヌクレイン免疫活性封入体 (Lewy body, Lewy neurite) の神経系への沈着である²⁾. α シヌクレインの沈着は迷走神経背側核, 嗅球にはじまり, 脳幹では延髄から中脳を上行し, 側頭葉の前内側部や前部帯状回など辺縁系を経て, 最終的に大脳皮質に到達すると言われる³⁾.

従来の MRI ではそれらの病理学的変化をとらえることができなかったが, 拡散テンソル (DTI) など advanced MRI techniqu を用いて, その微細構造変化をとらえることが可能となってきた. 実際, ROI 法や statistical parametric mapping (SPM), tract-based spatial statistics (TBSS) など画像統計解析を用いた研究で, 黒質や前頭葉白質, 帯状束などの拡散異常が報告されている^{4)~9)}. 我々も既に辺縁系の一部をなす帯状束前部の拡散テンソルトラクトグラフィを用いた tract-specific analysis (TSA) で PD 患者における前部帯状束の拡散

異常を報告した⁶⁾. しかし, TBSS を用いた最近の報告では認知症を伴わない PD 患者で拡散異常は報告されず⁵⁾, PD 患者における DTI の知見はいまだに一定の見解を得ていない.

DTI は水分子のガウス分布を仮定しているが, 一般に, 生体組織の水分子の拡散は他の分子や細胞膜によって妨げられるため, 水分子の挙動は生物学的構造でしばしばガウス分布を示さない. そこで diffusional kurtosis imaging (DKI) が, 非ガウス分布を定量化するための手段として, 近年提案されている^{10),11)}. kurtosis は組織の構造的な複雑性を反映すると言われる, glioma¹²⁾ や正常加齢による変性¹³⁾などで, その変化が報告されている. 従来の DTI に比して, より鋭敏に微細な構造変化をとらえることができると期待される. そこで, 比較的早期に Lewy 関連封入体が沈着すると言われる帯状束を対象として, 従来の DTI と DKI を用いて, PD 患者の前部帯状束の微細構造変化を検討した.

方法と対象

対象は 17 人の認知症を伴わない PD 患者 (平均年齢 64.0 歳) と年齢, 性別を合わせた

キーワード Parkinson disease, diffusional kurtosis imaging, diffusion tensor imaging, cingulate fibre, tract-specific analysis

15人の正常対照者(平均年齢65.0歳)である。対象群に対して3T MRI (Achieva Philips) を用いてDTI, DKI撮像を行った。DKIは3T MRI (Achieva Philips) を用いて、b値3点($b=0, 1000$ and 2000 s/mm²), 拡散傾斜磁場の軸数は20軸で撮像した。DTI/DKI解析にはdTV II FZRとVolume-One 1.72 (Image Computing and Analysis Laboratory, Department of Radiology, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan) を用いた。FA, ADC mapは撮像したDKI dataから従来のmono-exponential modelに基づいて作成した。

その後、先行研究⁶⁾にあるように帯状束前・後部についてtact-specific analysisを行い、fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD), mean kurtosis (MK) を測定し、群間比較を行った。また従来のDTIパラメータとMKの診断能を比較するためにreceiver operating characteristic (ROC) 解析を行った。

結 果

健常群に比較して、前部帯状束 (anterior cingulate fiber tracts: anterior CFTs) のMK ($p=0.000056$, FA ($p=0.017$) は有意に低下していた。後部帯状束ではいずれのDT/DK parameterでも有意な差は認められなかった。Hoehn-Yahr stageや罹病期間との相関解析ではDT/DK parameterとの間に有意な相関関係は認められなかった。

ROC解析の結果、area under the ROC curve (AUC) はMKで0.912, FAで0.747であった。MKが最も良い診断能を示し、cut off値を0.972に設定すると感度は86.7%, 特異度は94.1%であった。

考 察

本研究結果の重要な点は以下の2点である。

①健常群に比較して、PD群において前部帯状束のMK, FAが有意に低下していた。

②MKが従来のDT parameterと比較して、最も良い診断能を示した。

帯状束前部のMKを測定することはPD診断のbiomarkerとして使用できる可能性がある。

PD群における前部帯状束のFA低下は我々の先行研究と良く一致している⁶⁾。辺縁系の一部をなす前部帯状束へのLewy bodyの沈着はBraak stageではstage 5に分類され、大脳皮質への沈着より早期に起こるとされる。大脳白質にもLewy body沈着と並行して(もしくはより早期に)Lewy neuriteが沈着することが知られている¹⁴⁾。またPDでは軸索輸送の障害も報告されており¹⁵⁾、軸索輸送の障害による軸索の腫大など形態的な変化が示唆されている。前部帯状束のMK, FAの低下はこれらの病理学的変化を反映しているものと思われる。

従来の拡散テンソルは水分子の挙動をガウス分布に基づくと仮定した理論形態であるが、実際生体の構造内は複雑なコンパートメントに分かれており、水分子の挙動は非ガウス分布となることが想定される。そのため、ガウス分布を仮定しないDKIがより、生体脳の解析にマッチすることが想定される。実際、DTIに比較して、DKIの方がより鋭敏の病理学的変化を捉えるという報告がなされており^{16)~18)}、我々の研究結果を支持する。

Hoehn-Yahr stageや罹病期間との有意な相関関係は検出されなかったが、群数が少ないことが影響しているのかもしれない。

結 語

DKI は従来の拡散テンソル同様に帯状束前部白質障害を検出することができ、かつ従来の拡散テンソル解析に比較して、PD の診断能を改善することができる。

文 献

- 1) de Lau LM, Breteler MM : Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 525-535
- 2) Braak H, Muller CM, Rub U, et al. : Pathology associated with sporadic Parkinson's disease — where does it end? *J Neural Transm Suppl* 2006 : 89-97
- 3) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003 ; 24 : 197-211
- 4) Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. : White matter involvement in idiopathic Parkinson disease : a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 ; 30 : 1222-1226
- 5) Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. : Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2012 ; 33 : 727-739
- 6) Kamagata K, Motoi Y, Abe O, et al. : White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia : evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 ; 33 : 890-895
- 7) Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, et al. : Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 ; 29 : 501-505
- 8) Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. : Dementia in Parkinson's disease : diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand* 2007 ; 116 : 177-181
- 9) Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. : High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009 ; 72 : 1378-1384
- 10) Jensen JH, Helpert JA : MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010 ; 23 : 698-710
- 11) Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. : Diffusional kurtosis imaging : the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. 2005 ; 53 : 1432-1440
- 12) Raab P, Hattingen E, Franz K, et al. : Cerebral gliomas : diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology* 2010 ; 254 : 876-881
- 13) Falangola MF, Jensen JH, Babb JS, et al. : Age-related non-Gaussian diffusion patterns in the prefrontal brain. *J Magn Reson Imaging* 2008 ; 28 : 1345-1350
- 14) Gai WP, Blessing WW, Blumbergs PC. Ubiquitin-positive degenerating neurites in the brainstem in Parkinson's disease. *Brain* 1995 ; 118 : 1447-1459
- 15) Katsuse O, Iseki E, Marui W, et al. : Developmental stages of cortical Lewy bodies and their relation to axonal transport blockage in brains of patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 2003 ; 211 : 29-35
- 16) Cheung MM, Hui ES, Chan KC, et al. : Does diffusion kurtosis imaging lead to better neural tissue characterization? A rodent brain maturation study. *NeuroImage* 2009 ; 45 : 386-392
- 17) Hui ES, Cheung MM, Qi L, et al. : Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *NeuroImage* 2008 ; 42 : 122-134
- 18) Hui ES, Fieremans E, Jensen JH, et al. : Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging. *Stroke* 2012 ; 43 : 2968-2973

**Diffusional Kurtosis Imaging of Cingulate Fibers in Parkinson Disease :
Comparison with Conventional Diffusion Tensor Imaging
[President Award Proceedings]**

Koji KAMAGATA¹, Keigo SHIMOJI¹, Masaaki HORI¹,
Hiroyuki TOMIYAMA², Yumiko MOTOI², Atsushi NAKANISHI¹,
Issei HUKUNAGA¹, Tomomi OKAMURA¹, Yasmin HASINA¹,
Nozomi HAMASAKI¹, Syuji SATO¹, Haruyoshi HOSHITO¹,
Ryohei KUWATSURU¹, Keisuke SASAI¹, Shigeki AOKI¹,
Nobutaka HATTORI²

*Departments of ¹Radiology and ²Neurology, Juntendo University School of Medicine
2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421*

Background and purpose : In Parkinson disease (PD), the primary neuropathological changes begin in the brain stem and extend to the limbic system and finally into the cerebral cortex. We used diffusional kurtosis imaging (DKI) to evaluate the alteration of cingulate fibers that constitute a part of the limbic system.

Materials and methods : Seventeen patients with PD (mean age, 65.0 years \pm 9.3 [standard deviation]) and 15 age-matched healthy controls (mean age, 64.0 years \pm 12.7 [standard deviation]) underwent diffusion kurtosis imaging with a 3-tesla magnetic resonance (MR) imager. From generated diffusion tensor tractography of the anterior and posterior cingulate fiber tracts (CFTs), we measured the mean kurtosis (MK) and conventional diffusion tensor parameters along those tracts and compared them between patients and controls. We also performed receiver operating characteristic (ROC) analysis to compare the ability of the MK and conventional diffusion tensor parameters for diagnosing PD.

Results : MK and FA in the anterior CFTs were significantly lower in patients with PD than in healthy controls. The areas under the ROC curve (AUC) were 0.912 for the MK and 0.747 for the FA in the anterior CFTs. The mean kurtosis in the anterior CFTs had the best diagnostic ability for PD (mean cutoff, 0.967 ; sensitivity, 0.87 ; specificity, 0.94)

Conclusions : DKI can more sensitively detect changes in the anterior cingulate fibers in patients with PD than conventional DTI and is expected to improve the ability to diagnose PD.