

# 高分解能 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) を用いたパーキンソン病における黒質変性の評価 [大会長賞記録]

鎌形 康司<sup>1</sup>, 波田野 琢<sup>2</sup>, 奥住 文美<sup>2</sup>, 堀 正明<sup>1</sup>,  
阿部 修<sup>3</sup>, 鈴木 通真<sup>1</sup>, 錦織 瞭<sup>4</sup>, 下地 啓五<sup>5</sup>,  
濱崎 望<sup>1</sup>, 鈴木由里子<sup>6</sup>, 服部 信孝<sup>2</sup>, 青木 茂樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>順天堂大学放射線科・部 <sup>2</sup>同脳神経内科

<sup>3</sup>日本大学放射線医学系画像診断学分野 <sup>4</sup>首都大学東京放射線科学

<sup>5</sup>国立精神・神経医療研究センター放射線科 <sup>6</sup>フィリップスエレクトロニクスジャパン

## はじめに

黒質緻密層から基底核に投射するドパミンニューロンの選択的な喪失は Parkinson 病 (PD) における病理変化の中核であり, 運動症状の原因と考えられている<sup>1</sup>。黒質緻密層や基底核 (被殻優位) においては神経細胞喪失に加え, 樹状突起長の短縮, 樹状突起棘の減少が知られ,  $\alpha$ シヌクレイン沈着に関連したシナプス変性を反映した所見と言われる<sup>2</sup>。近年, 新たな拡散イメージング解析として neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) が提唱され, 脳内の軸索・樹状突起の密度や方向のばらつきを推定しようという試みがなされている<sup>3</sup>。従来の拡散テンソルパラメータである FA, MD は脳微細構造変化の指標として感度は高いがその変化は非特異的<sup>4</sup>で, 解釈が困難な場合がある。NODDI の主要パラメータである Vic (intra cellular volume fraction), ODI (orientation dispersion index) は FA 変化の詳細な解釈ができると期待される。今回我々は, 高空間分解能 multi-b DWI データの NODDI 解析により, PD 患者における黒質と基底核の

微細構造変化を検討し, 健常群との比較を行った。

## 方法と対象

対象は 24 人の認知症を伴わない PD 患者 (平均年齢 69.0 歳) と年齢, 性別を合わせた 22 人の正常対照者 (平均年齢 70.8 歳) である。MRI 撮像は 3T MRI (Achieva; Philips Healthcare), 8 channel head coil で行った。拡散 MRI のパラメータは repetition time : 4000 ms, echo time : 80.01 ms, resolution: 0.98 mm  $\times$  0.98 mm, slice thickness : 5 mm, FOV : 110 mm  $\times$  110 mm, matrix : 112  $\times$  112, number of excitation : 1, b-value : 0, 1000, 2000 [s/mm<sup>2</sup>], MPG : 32 directions, diffusion gradient pulse duration ( $\delta$ ): 13.3 ms, diffusion gradient separation ( $\Delta$ ): 45.3 ms である。

NODDI 解析には NODDI Matlab Toolbox を使用し, Vic map, Viso map, ODI (orientation dispersion index) map を作成した<sup>3</sup>。尾状核頭部, 被殻, 淡蒼球に B<sub>0</sub> map 上で用手的に ROI を設定し, Vic, Viso, ODI, mean diffusivi-

キーワード Parkinson disease, neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI), diffusion tensor imaging

ty (MD), fractional anisotropy (FA) を測定した。各領域の拡散パラメータについて student t test で群間比較を行い、多重比較補正には Bonferroni 法を使用して  $p < 0.0011$  を有意とした。有意差があった領域の拡散パラメータについて receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い、PD 患者診断の感度・特異度を算出した。Pearson の積率相関を用いて、各領域の拡散パラメータと罹病期間、UPDRS-III (運動症状スコア) との相関解析を行った。

## 結 果

健常対照群に比較して PD 群で症状優位側と対側黒質の ODI 低下、Vic 低下 ( $p < 0.0011$ )、両側黒質の平均 Vic 低下 ( $p < 0.0011$ ) を認めた。症状優位側と対側被殻の ODI 低下 ( $p < 0.0011$ ) を認めた。症状優位側と対側黒質の FA は低下する傾向であったものの優位な低下ではなかった。UPDRS-III と、症状優位側と対側黒質の ODI、両側黒質平均 ODI、症状優位側と対側被殻 ODI との間に有意な負相関が見られた。また罹病歴と症状優位側と対側黒質の ODI との間に有意な負相関が認められた。ROC 解析の結果、area under the ROC curve (AUC) は症状優位側と対側黒質の ODI で 0.797、Vic で 0.794、症状優位側と対側被殻で 0.794 あった。症状優位側と対側黒質の ODI が最も良い診断能を示し、cut off 値を 0.22 に設定すると感度は 75.7%、特異度は 73.6% であった。

## 考 察

症状優位側と対側黒質における Vic の低下は黒質における神経細胞脱落、ODI の低下は樹状突起長の短縮、樹状突起棘の減少を反映した所見と思われる、病理報告と一致する<sup>2)</sup>。黒質

の神経細胞脱落は PD における症状の主因であり、黒質 Vic と UPDRS-III との有意な負相関は黒質の神経細胞脱落を反映した所見と思われる。黒質の FA 変化は有意でなかったものの低下傾向であり、FA 低下は神経細胞脱落と樹状突起棘減少の両方を反映した所見であったと考えられる。基底核においても臨床症状を司るドパミン欠乏によって樹状突起棘の減少が起きていると考えられており、病理研究でも樹状突起長の減少が報告されている<sup>2)</sup>。基底核における ODI の低下はこの仮説に合致し、UPDRS-III、罹病期間との負相関も説明可能である。ヒトにおいて樹状突起の観察は剖検でも困難であり、PD 患者における NODDI による Vic、ODI 測定は *in vivo* で神経軸索・樹状突起構造を推定することができる有用なイメージングバイオマーカーと考えられる。

## 結 語

Parkinson 病における黒質・基底核の NODDI モデルによる微細構造の推定解析は *in vivo* で神経軸索・樹状突起構造を推定することができる有用なイメージングバイオマーカーと考えられる。

## 文 献

- 1) Braak H, Del Tredici K: Invited article : nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1916-1925
- 2) Schulz-Schaeffer WJ: The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 131-143
- 3) Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC: NODDI : practical *in vivo* neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* 2012; 61: 1000-1016

- 4) Pierpaoli C, Basser PJ: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36: 893–906

**High Resolution Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) in the Substantia Nigra of Patients with *De Novo* Parkinson Disease [Presidential Award Proceedings]**

Koji KAMAGATA<sup>1</sup>, Taku HATANO<sup>2</sup>, Ayami OKUZUMI<sup>2</sup>,  
Masaaki HORI<sup>1</sup>, Osamu ABE<sup>3</sup>, Michimasa SUZUKI<sup>1</sup>,  
Akira NISHIKORI<sup>4</sup>, Keigo SHIMOJI<sup>5</sup>, Nozomi HAMASAKI<sup>1</sup>,  
Yuriko SUZUKI<sup>6</sup>, Nobutaka HATTORI<sup>2</sup>, Shigeki AOKI<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Radiology and <sup>2</sup>Neurology, Juntendo University  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421*

*<sup>3</sup>Department of Radiology, Nihon University School of Medicine*

*<sup>4</sup>Department of Radiological Sciences, Tokyo Metropolitan University*

*<sup>5</sup>Department of Radiology, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital*

*<sup>6</sup>Philips Electronics Japan, Ltd.*

Introduction: Parkinson disease (PD) is the most common human neurodegenerative disorder after Alzheimer disease. The motor impairment of patients with PD is mostly attributed to striatal dopaminergic depletion secondary to the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN). In addition to cell loss, severe pathological changes in PD include a decrease of dendritic length and loss of dendritic spines in the SN pars compacta (SNpc). Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) is a new diffusion magnetic resonance (MR) imaging technique that can be used to analyze the microstructure of dendrites and axons and provides more specific data on neuronal changes than do standard indices from diffusion tensor imaging, such as fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD). We used high resolution NODDI to quantify microstructural changes in the SN and striatum and compared these data with conventional diffusion tensor imaging (DTI) parameters.

Methods: Twenty-four patients with PD (mean age  $69.0 \pm 7.9$  years) and 22 age- and sex-matched healthy controls underwent diffusion-weighted MR imaging (DWI); high resolution DWI data were obtained using a zoomed echo planar imaging (EPI) sequence. We compared the intracellular volume fraction (Vic), orientation dispersion index (OD), and isotropic (CSF) volume fraction of the basal ganglia between the groups, comparing the diagnostic accuracies of the indices of interest using receiver operating characteristic (ROC) analysis and correlating imaging findings with disease severity using Pearson correlation coefficient analysis.

Results: The mean OD and Vic in the contralateral SNpc and mean OD in the contralateral putamen were significantly lower in patients with PD than healthy controls. The OD in the SNpc showed

significant negative correlation ( $P < 0.05$ ) with disease duration and score of unified Parkinson's disease rating scale, Part III (UPDRS-III). The area under the ROC curve was 0.797 for the OD and 0.794 for the Vic in the contralateral SNpc. The OD in the contralateral SNpc showed the best diagnostic performance (mean cutoff, 0.22; sensitivity, 0.76; specificity, 0.74).

Conclusion: The result of high resolution NODDI analysis likely reflects a decrease of dendritic length and loss of dendritic spines in the SNpc, which is consistent with prior pathological research. The finding of significant correlation between the Vic and OD with disease duration and score of UPDRS-III demonstrated the feasibility of NODDI as a useful tool for assessing disease progression of PD.