

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 7 月 5 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461779

研究課題名(和文) 機能的結合fMRI、拡散テンソル画像による抗てんかん薬の反応性の検討

研究課題名(英文) Widespread abnormalities in white matter integrity and their relationship with duration of illness in temporal lobe epilepsy

研究代表者

辻 富基美 (Tsuji, Tomikimi)

和歌山県立医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：10347586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：拡散テンソル画像は白質の異常を捉えることができる画像解析法として側頭葉てんかん(TLE)の病態解析に広く応用されている。側頭葉てんかん(TLE)の大脳白質線維の変化を健常群との比較で明らかにし、この変化と罹病期間との関係を検討した。TLE群は健常群に比べて両半球での辺縁系領域、側頭葉領域とそれに接続する白質領域だけでなく、遠隔の白質領域においてFA値の低下、MD値の上昇、RD値の上昇が認められた。罹病期間と全脳平均FA値は有意な負の相関、全脳平均MD値、RD値にはそれぞれ有意な正の相関を示した。罹病期間と拡散テンソル指標との相関がある

研究成果の概要(英文)：We examined abnormalities in whole-brain white matter integrity and their relationship with duration of illness in patients with temporal lobe epilepsy (TLE). In the TLE group, compared with the healthy control group, FA was reduced and MD and RD were increased, not only in the limbic and temporal lobe regions and their directly connecting regions in both hemispheres, but also in remote white matter regions. Duration of illness showed a significant negative correlation with mean whole-brain FA and a significant positive correlation with both mean whole-brain MD and RD. Brain regions showing correlation between disease duration and DTI metrics also extended to the limbic and its connecting regions and to remote white matter regions. The results of this study suggest that widespread abnormalities in white matter integrity in patients with TLE and progression of neural damage are associated with long-term disease.

研究分野：精神神経医学

キーワード：側頭葉てんかん 拡散テンソル TBSS

### 1. 研究開始当初の背景

TLE による脳障害の基本的メカニズムの理解には、脳全体の異常な機能的および構造的結合の描写が求められている。白質の障害の定量には、拡散テンソルイメージング (DTI) がしばしば使用される。TLE における DTI 研究の最近のメタアナリシスは、健常対照と比較して FA が減少し、MD が増加することを見出した。こうした障害が生じる脳部位は、cingulum および fornix を含む、影響を受けた側頭葉と密接に関連した領域でより顕著であり、焦点のある半球を越えた白質異常が報告されている。DTI の解析する方法として TBSS が注目されている。TLE での TBSS による DTI 研究では、側頭葉、辺縁系領域を超えた領域での白質障害が報告されている。しかし、広範な白質変化が生じる病態生理学的メカニズムは未だ不明であり、長期間の罹患が進行性の脳損傷を引き起こすかどうかは、論争がある。

### 2. 研究の目的

慢性期 TLE 患者において全脳の TBSS による解析の DTI 指標を健常群と比較して白質障害を明らかにし、白質障害と TLE 罹病期間の関連を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

対象は ILAE1989 年分類により TLE と診断され、頭部 MRI にて海馬萎縮以外の病変、精神遅滞、神経症状を合併、1 年以内にてんかん発作がない例を除外し、研究に同意が得られた 15 例 (男性 8 名、女性 7 名; 平均年齢 36.2 ± 14.0 歳) を TLE 群とした。DTI 撮影条件は 3 テスラ MRI 装置 (Achieva TX 3.0T; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) を用いて撮像した。撮像条件は MPG15 方向、TR/TE=6421/29ms, FOV=224mm, voxel size=2.0 × 2.0 × 2.5mm, スライス厚=2.5mm, b 値=0, 1000s/mm<sup>2</sup> で設定した。

#### ①: Tract-Specific Analysis (TSA)

TSA は拡散テンソル解析ソフト Extended MR Workspace 2.6.3.1 を用い、FA 閾値を 0.2 とした (17)。先行研究 (17, 18) を参考に解剖学的構造にもとづいて target (第 1 の ROI) (図 1-a) を脳梁に設定し、眼窩前頭皮質、前部前頭葉、上部前頭葉、頭頂葉、後頭頂葉、側頭葉、後頭葉に seed (第 2 の ROI) (図 1-b) を設定して線維追跡を行い (図 1-c)、描出された tractography から線維束の FA, MD,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  値の平均値を領域毎に求めた (図 2)。神経線維に平行な拡散  $\lambda_1$  を AD (axial diffusivity)、神経線維と直交する方向の拡散  $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$  を RD (radial diffusivity) とし、算出した。

②: Tract-based Spatial Statistics (TBSS) DRI データは、FSL (The Oxford FMRIB Software Library) (19) 5.09 の Tract-based spatial statistics (TBSS) (6) を用いた。FSL にて渦電流補正と頭部の動きの補正し、

FA, MD, AD, RD 画像を作成する。解析対象となる個々人の脳画像を、標準脳と呼ばれるあらかじめ用意されたテンプレート画像に合わせこむ手順を経る (レジストレーション)。個々の症例の脳画像はレジストレーションを経て標準脳に近い形に規格化、正規化され、その後と比較、検討される。各被験者の FA 画像は標準脳に変換し、skeleton と称する全被験者共通の主要白質領域を抽出する。その skeleton 上に各被験者の FA 値を投影することで、各ボクセルに FA 値の群間差が解析できる。MD, AD, RD のデータについても同様に空間正規化し、FA スケルトンへ投影する。FSL に含まれる randomize を用い、並べ替え検定を行う。年齢と性別を共変量とする。TFCE を使用して、randomise は 5,000 回くり返した。FWE を用いて多重比較補正し、 $p < 0.05$  有意水準とした。

### 4. 研究成果

TLE 群は健常群に比べて脳梁、帯状束、放線冠、外包、内包、上縦束に有意に FA 値が低下した。FA 値と同様の部位に MD 値、RD 値では健常群と比べて有意な上昇が認められた。(fig1)

罹病期間と FA 値の相関のある脳の部位は脳梁、帯状束、上放線冠、後放線冠、外包、内包、大脳脚、上縦束、下前頭後頭束の領域で有意な負の相関を示した。罹病期間と MD 値、RD 値にはそれぞれ有意な正の相関を示した。(fig2)

TSA では TLE 群と健常群で脳梁 7 領域の DTI 指標に有意な差はなかった。(fig3)

本研究では、TBSS を用いて TLE における白質障害とその罹病期間との関連を検討した。TLE 群は健常群に比べて両半球での辺縁系領域: fornix, cingulum、側頭葉領域とそれに接続する白質繊維: corpus callosum, internal/external capsule, uncinata fasciculus だけでなく、遠隔の白質繊維: posterior thalamic radiation, cerebral peduncle で健常群と比べ FA 値の低下、MD 値の上昇、RD 値の上昇をしめた。また、罹病期間と全脳の平均 FA 値は有意な負の相関、全脳の平均 MD 値、RD 値にはそれぞれ有意な正の相関を示した。TSA によると TLE 群で各大脳皮質をつなぐ脳梁各領域の DTI 指標に健常群と有意な差が示されなかった。

これらの結果より、TLE では発作焦点に隣接する側頭葉・辺縁系の領域と、それらの接続する領域だけではなく、広範囲の白質に障害の存在が示された。

TLE における脳梁の白質繊維の障害は全脳梁に慢性の白質変性が存在する可能性がある。その白質繊維の障害は両側の大脳皮質をつなぐ脳梁線維には保たれるといった特徴を持つ可能性を示唆している。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 辻富基美: 抗てんかん薬と精神科臨床 Levetiracetam. 精神科治療学 30(08):1021-1026, 2015.
2. 辻富基美, 篠崎和弘: てんかんにパニック発作が合併した 5 症例. 精神科 25(3):25-29, 2014.

[学会発表] (計 7 件)

1. 津田久美, 辻富基美, 石田卓也, 高橋隼, 山田信一, 鶴飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: 側頭葉てんかんにおける脳梁での TSA, TBSS による拡散テンソル画像の検討. 第 46 回大阪てんかん研究会, 大阪, 2017.
2. 津田久美, 辻富基美, 石田卓也, 高橋隼, 山田信一, 鶴飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) による拡散テンソル画像の検討. 第 20 回日本精神保健・予防学会学術集会, 東京, 2016.
3. 辻富基美, 津田久美, 山田信一, 喜多彬, 高橋隼, 鶴飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: 側頭葉てんかんにおける脳梁での拡散テンソル画像の検討. 第 37 回 FM $\theta$  研究会, 大阪, 2015.
4. 辻富基美, 津田久美, 山田信一, 喜多彬, 高橋隼, 鶴飼聡, 篠崎和弘: 側頭葉てんかんにおけるてんかん性精神病の拡散テンソル画像の検討. 第 48 回日本てんかん学会学術集会, 東京, 2014.
5. 辻富基美: てんかん患者の QOL と精神症状 QOL 測定を診療に活かす. 全国てんかんリハビリテーション研究会, 箱根, 2014.
6. 喜多彬, 辻富基美, 高橋隼, 山田信一, 坂本友香, 山本眞弘, 小瀬朝海, 鶴飼聡, 篠崎和弘: 前頭葉てんかん 単純部分発作重積状態を呈した 1 症例. 第 10 回日本てんかん学会近畿地方会, 2014.
7. 辻富基美, 南弘一, 篠崎和弘: てんかんに心因性非てんかん性発作を合併した症例の長期経過. 第 115 回近畿精神神経学会, 大阪, 2014.

[図書] (計 1 件)

1. 辻富基美 今日の診断のために ガイ

ドライン診療 2017 てんかん 日経メ  
ディカル開発

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者 辻富基美 (Tsuji Tomikimi) 和歌山県立医科大学 医学部 非常勤講師 研究者番号: 10347586

(2) 研究分担者 篠崎和弘 (Shinosaki Kazuhiro) 和歌山県立医科大学 医学部 教授 研究者番号: 40215984

鶴飼聡 (Ukai Satoshi) 和歌山県立医科大学 医学部 准教授 研究者番号: 8032763

高橋隼 (Takahasi Shunn) 和歌山県立医科大学 医学部 講師 研究者番号: 10508021

金桶吉起 (Kanaoke Yoshiki) 和歌山県立医科大学 医学部 教授 研究者番号: 20280589

西林宏起 (Nishibayasi Hiroki) 和歌山県立医科大学 医学部 講師 研究者番号: 30372866

山本眞弘 (Yamamoto Masahiro) 和歌山県立医科大学 医学部 助教 研究者番号: 80423937

坂本友香 (Sakamoto Yuka) 和歌山県立医科大学 医学部 助教 研究者番号: 90423938

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

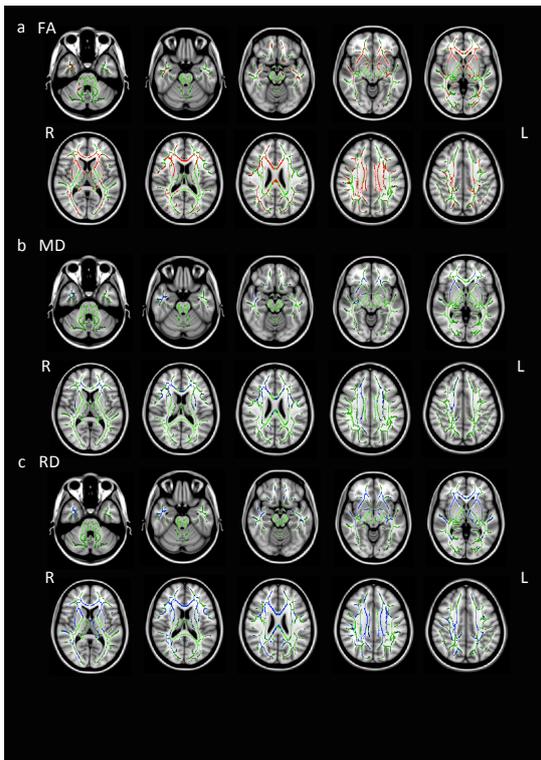


Fig.1 Regions that were significantly abnormal in the TLE group compared to the HC group. Green indicates mean FA skeleton of all participants. (a) Red indicates brain regions where FA value was significantly reduced in the TLE group. (b) Blue indicates brain regions where MD values were significantly increased in the TLE group. (c) The blue indicates brain regions where RD values were significantly increased in the TLE group. Axial slices from Z = -32 to 40 in MNI coordinate are shown at intervals of 8 for FA, MD and RD respectively. L, left; R, right

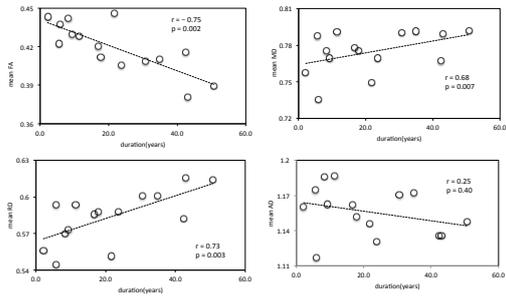


Fig.2 The correlation between the mean FA, MD, RD and AD value of the whole-brain and duration of illness in the TLE group.

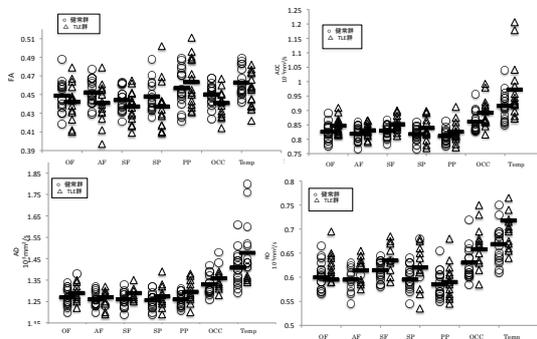


Fig.4脳梁7領域のTLE群と健常群でのFA,MD,AD,RD値  
FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity; AD, axial diffusivity; RD, radial diffusivity; OF, orbital frontal(眼窩前頭皮質); AF, anterior frontal(前部前頭皮質); SF, superior frontal(上部前頭皮質); SP, superior parietal(頭頂葉); PP posterior parietal(後頭頂葉); Occ, occipital(後頭葉); Temp, temporal(側頭葉)