

## 主論文要旨

論文提出者氏名：

竹田 加奈子

専攻分野：小児科学

コース：

指導教授：山本 仁

主論文の題目：

**Structural Brain Network Analysis of Children with  
Localization-Related Epilepsy**

(小児局在関連てんかん患者における脳内ネットワーク解析)

共著者：

Hiroshi Matsuda, Yusaku Miyamoto, Hitoshi Yamamoto

緒言

てんかんは、大脳神経細胞の突然かつ過剰な同期性の興奮に由来する反復性発作(てんかん発作)を主徴とする、慢性の脳疾患と定義される。てんかんは小児慢性神経疾患の中でも頻度の多い病態であるが、病態においては未だ不明な点も多く、調査が続けられている。

人の脳は約1000億個の神経細胞が複雑に接続することで成り立っており、神経細胞の接続様式を記述した回路図のことをコネクトームと呼ぶ。近年、脳全体をネットワークとして捉える複雑ネットワーク分析が脳機能画像のみならず脳形態画像へも応用されるようになってきた。小児てんかん患者における解析は未だ進んでおらず、てんかん発症メカニズムの解明や、症例による有効な治療の推定などに有用な可能性があ

り、臨床的、社会的に重要と考えられる。脳全体をネットワークとしてとらえる場合、各領域が節点に、各領域間の結合が辺に相当し、ネットワークにおける節点（ノード）と辺（エッジ）はグラフとして表現され、その数理的特徴を扱う理論をグラフ理論と呼ぶ。

本研究では小児局在関連てんかん患者と、けいれん歴のないコントロール群に対して、全脳 MRI の 3 次元 T1 強調画像にグラフ理論を応用し、約 1 mm<sup>3</sup> サイズのマトリクスで収集した画像にネットワーク解析を施行し結果を検討した。

#### 方法・対象

選択基準としては、2 歳以上、15 歳未満の小児局在関連てんかんで通院中精査のため頭部 MRI を撮影した患者を疾患群、同じく 2 歳以上、15 歳未満の小児でけいれん既往がなく、臨床的に頭部 MRI が必要であると判断された患者を対照群とした。除外基準は、髄鞘化が完了していないと考えられる 2 歳未満の児、明らかな頭蓋内病変、シャント挿入症例、脳外科手術後の患者のいずれかに抵触する場合とした。試験デザインは、観察研究（ケースコントロール研究）とした。試験の方法は、疾患群、対照群の 1.5Tesla の全脳 MRI を使用し、1 mm スライス幅の 3 次元 T1 強調画像を撮像し、Statistical Parametric Mapping (SPM) で Voxel-Based Morphometry (VBM) 処理を行った。得られた画像を灰白質・白質・脳脊髄液に分割し、灰白質の画像を t 検定にかけ、両群の形態差を解析した。その後、MATLAB 2014a 上で起動する the Graph Analysis Toolbox (GAT) を使用し、両群の VBM 処理された灰白質の画像に対してグラフ解析を行った。観察および検査項目としては、性別、生年月日、年齢、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、頭部 MRI を撮影するに至った現病歴、検査時の鎮静薬の有無、普段の投薬内容とした。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 3148 号）の承認を得たものである。

## 結果

疾患群として小児局在関連てんかん患者 15 名（女児 8 名、平均値  $8.5 \pm 3.5$  歳）、けいれんの既往がない対照群として 23 名（女児 12 名、平均値  $8.9 \pm 3.7$  歳）の 3 次元 T1 強調画像の全脳 MRI を得た。前述の方法により、ネットワーク解析を行った。てんかん群、対照群の間に有意な形態的な差は認めなかった。てんかん群では、全脳のネットワーク効率（全体効率）（ $p=0.081$ ）と、モジュラリティ（ネットワークがどの程度明瞭に重複しない集団に分離できるかの程度を示す指標）（ $p=0.017$ ）が増大傾向にあり、選択的およびランダムなノード除去に対しての頑健性が高く、過剰に強固なネットワークであることが示唆された。局所的には、両側帯状回および中心前回、右傍シルビウス裂の媒介中心性の低下、両側前頭葉眼窩面の媒介中心性の増加、両側帯状回と右傍シルビウス裂、両側前頭葉内側のクラスタ性の増加を認めた。てんかん患者では全脳のネットワークの過剰亢進を認めると同時に、特に帯状回、中心前回においてネットワークの低下を認めた。

## 考察

てんかん群では、全体効率とモジュラリティの上昇を認めたのに加え、ノード除去に対する過剰な抵抗性の増加を認めた。この結果により、局在関連てんかんでは、てんかん焦点のみではなく、脳全体のネットワークに異常を来し、対照群よりも過剰に繋がり易いネットワークを持つことで、てんかん波が脳全体に広がりやすい可能性があるかと推測された。また、局所のネットワーク異常に関しては、帯状回、右傍シルビウス裂、中心前回に関しては成人の側頭葉てんかんの研究で同様の報告を認めた。本研究の限界としては、てんかんのコントロール状況との関連が不明という点が挙げられる。

## 結論

小児局在関連てんかん患者において、過剰な抵抗性の増加を伴う構造

ネットワークの亢進を認めた。局所の解析では、主に帯状回、右傍シルビウス裂、中心前回に異常を認めた。以上より、小児局在関連てんかん患者において、形態的な差は伴わない構造ネットワーク異常が明らかとなった。