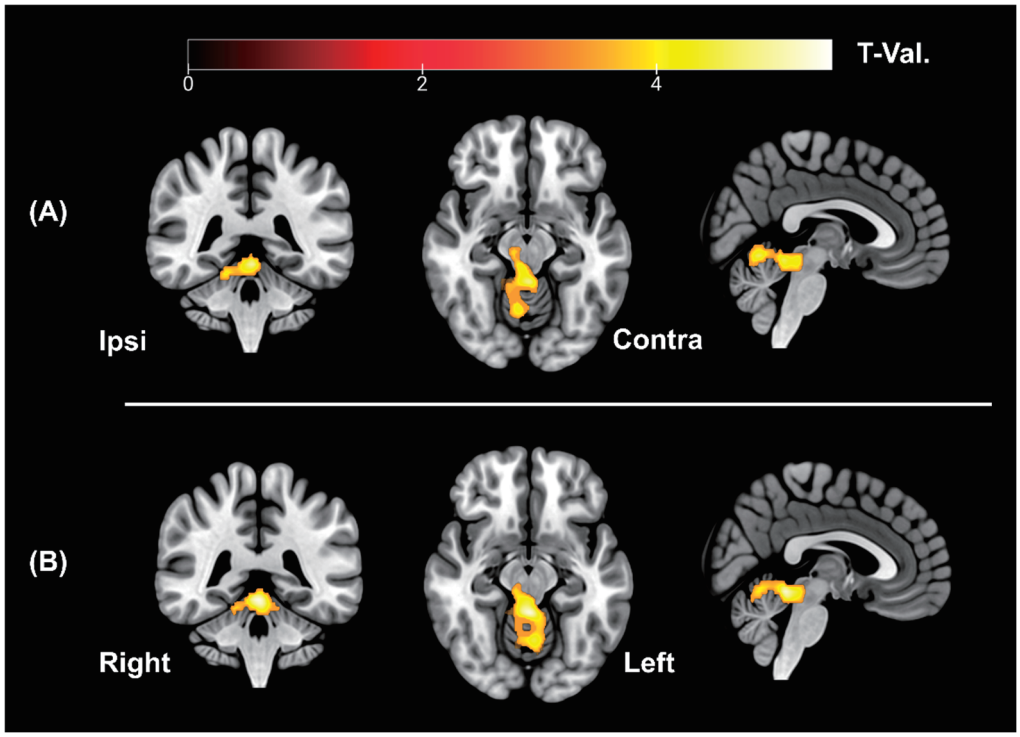
107　マルチモダル脳画像解析によるてんかん予防/臨床指標	曽根　大地

【目的】本研究の目的は、近年重要性を増している多モダリティの脳画像を解析し、てんかんの病態生理を深め、予防や実臨床に応用可能な指標の構築を試みることである。特に、近年進歩の著しい人工知能を用いた機械学習解析では、multimodal イメージングから得られる情報を最適化して用いることができる可能性がある。これらの解析を、特に難治性てんかんの病態把握や合併症のバイオマーカー確立に役立てることを目的として研究を行った。

【方法】まず精神病症状のバイオマーカー確立を目指し、発作間欠期精神病のある側頭葉てんかん患者 13 名、精神症状のない側頭葉てんかん患者 21 名の 18F-FDG-PET 画像を Statistical Parametric Mapping（SPM）12 を用いて標準化し、群間比較を行った。次に、機械学習による新たな解析について、白質繊維のダメージに注目し、拡散テンソル画像を用いて解析を行った。257 名のてんかん群および 429 名の健常群を解析し、機械学習による脳年齢予測モデルを作成、白質繊維に基づく脳年齢解析を行った。また、212 名の焦点てんかん群における白質ダメージの経時的進行パターンについて、Subtype and Stage inference（SuStaIn）アルゴリズムによる機械学習を用いて解析を行った。

【結果】精神病症状を伴う側頭葉てんかんでは、小脳上部から上小脳脚・中脳にかけて糖代謝亢進が見られた。白質の脳年齢解析では、視覚的病変の無い側頭葉てんかんや側頭葉外てんかんで 4〜5 年、海馬硬化を伴う側頭葉てんかんで 9.1 年の脳年齢上昇が起こっており、既報の脳形態画像に基づく解析結果が再現されたが、特発性全般てんかん群では有意な上昇を認めない点が過去の解析結果と異なっていた。焦点てんかんにおける白質ダメージの経時的進行のモデルについては、forceps と superior longitudinal fasciculus（SLF）が最初に障害され、その後、anterior thalamic radiations （ATR）、cingulum、inferior fronto-occipital fasciculus（IFOF）、uncinate fasciculus（UF）が障害されるモデルが算出された。

発作間欠期精神病を伴う側頭葉てんかんにおける上部小脳の糖代謝亢進所見
（Sone D,et al.Epilepsia Open2022.）



107. マルチモダル脳画像解析によるてんかん予防／臨床指標

曽根　大地

東京慈恵会医科大学 精神医学講座

Key words：てんかん，脳画像，精神症状，MRI，PET

緒　言

てんかんは人口の約 1%弱、世界で約 5,000 万人が罹患する有病率の比較的高い神経疾患であり、そのうち 30%を占める薬剤抵抗性てんかんは、発作が消失しないことによる患者本人の著しい社会生活上の不利益・制限や、社会全体としての大きな損失を生む。薬剤抵抗性てんかんの一部に対しては、現在では外科的な焦点切除が標準治療とされるが、術後の発作再発や、合併症による機能喪失、焦点部位を特定できない例の存在など、依然として多くの問題点が残されている。更にてんかんでは発作のみならず、抑うつや精神病といった種々の精神症状や認知機能障害、更には SUDEP と呼ばれる突然死などの合併症を伴いやすいことも問題になる。

このような状況の中で、てんかんの焦点病変の検出や、種々の合併症等のリスク因子の同定、およびそれらの病態生理の解明のため、特に近年は脳画像がバイオマーカーとして果たす役割が期待されるようになっている。MRI や PET といった脳画像からは、てんかん焦点病変の可視化が期待できるだけでなく、脳領域ごとの灰白質や白質の容量を測定する voxel-based morphometry（VBM）や、白質繊維の構造・走行を調べる diffusion tensor imaging（DTI）といった解析技術を用いて、定量的かつ低侵襲に脳の構造を調べることができる［1］。一方、多様な発作症状や焦点病変、あるいは精神神経学的合併症をもつてんかんにおいて、単一モダリティで得られる情報には限りがあり、multimodal イメージングによる病態解明あるいは予防／臨床指標の構築への期待が高まっている。また、個人レベルで応用可能なバイオマーカーの確立のためには、従来の平均値の比較や単純な相関・回帰解析では不十分な可能性が示唆され、人工知能・機械学習を用いた精巧なパターン分析が奏功する可能性が示唆される［2］。このように、てんかんという有病率も高く社会損失も大きな疾患に対して、多モダリティ脳画像と先端的解析技術を用いて非侵襲的なバイオマーカーを構築し、予防を含む社会貢献に役立てることを目的としていくつかの解析を行った。また、てんかんにおける精神病症状や脳年齢会予測解析について近年の報告をまとめた総説を 2 編発表した［3，4］。

方　法

1. 精神病症状を伴う側頭葉てんかんの脳糖代謝解析

精神病症状のバイオマーカー確立を目指し、発作間欠期精神病のある側頭葉てんかん患者 13 名、精神症状のない側頭葉てんかん患者 21 名の 18F-FDG-PET 画像を解析した。著者らが行った過去の MRI 研究［5］データで集められた患者群のうち、18F-FDG-PET 検査を施行された患者の画像を解析した。まず PETPVE12 により部分容積補正（partial volume correction）を行い、3DT1 強調 MRI と Statistical Parametric Mapping（SPM）12 を用いて解剖学的に標準化し、8mm の full-width at half-maximum（FWHM）Gaussian kernel でスムージング処理を行った。群間比較は、年齢性別を共変量とし、global proportional scaling による補正を加え、SPM12 の 2 群間比較デザインで、seed threshold $p<0.001$ および cluster threshold $p<0.05$（family-wise error correction）の両方を満たす領域を統計的有意とした。通常の群間比較に加え、側頭葉てんかんの焦点側・非焦点側を考慮して比較するため、左側頭葉てんかん例を全て左右反転させて右側に焦点側を揃えた比較も行った［6］。

2. 機械学習を用いた白質繊維に基づく脳年齢予測解析

著者らが行った MRI 研究［7］で集められた患者群・健常対象者群のうち、同一プロトコルで DTI を撮像された 257 名のてんかん群および 429 名の健常群の MRI を解析した。各自の DTI 画像は、FSL および Matlab を基盤とした Pipeline for Analyzing braiN Diffusion imAges (PANDA) ツールボックスにて標準化され、JHU white-matter tractography atlas に基づく 20 の白質トラクトにおける fractional anisotropy（FA）の各人の ROI 内平均値が計算された。健常群 429 名の FA 値と年齢から機械学習により脳年齢予測モデルを作り、257 名のてんかん群のデータに適用した。各人の脳年齢から実際の年齢を引いた差分（brain-PAD：predicted age difference）を計算し、brain-PAD の群間比較について ANCOVA を用いて計算した。

3. 機械学習を用いた白質繊維ダメージ進行パターンの解析

上記データのうち、進行性の経過が近年示唆されている焦点てんかんについて解析した。212 名の焦点てんかん群、270 名の年齢・性別でコントロールされた健常群の DTI データを用い、PANDA ツールボックスによる標準化と JHU アトラスに基づく 20 の白質繊維内の平均 FA 値を算出した。焦点てんかん群の各人の ROI 内 FA 値は、年齢・性別で調整された後に Z スコア化され、Subtype and Stage inference（SuStaIn）アルゴリズム［8］による機械学習により、進行パターンの分類とステージング解析を行った。ステージング解析による進行段階と発作や抗てんかん薬等の関連について、Pearson の相関解析を用いて検定した。

結果および考察

1. 精神病症状を伴う側頭葉てんかんの脳糖代謝解析

精神病症状の有無に関わらず、側頭葉てんかんでは焦点側の糖代謝低下を認めた（図 1）。一方、群間比較においては、精神病症状を伴う側頭葉てんかんにて、小脳上部から上小脳脚・中脳にかけての糖代謝の亢進が認められた（図 2）。これは、一部を反転させて焦点側を揃えた解析でもほぼ同様の結果となり、一方で大脳の糖代謝には群間差を認めなかった。小脳の糖代謝亢進は頭部外傷やレビー小体型認知症、Alzheimer 病などで報告があり、近年では小脳と感情・認知機能障害との関連を示唆するエビデンスは増加している。本研究の結果は、側頭葉てんかんの発作間欠期精神病における神経生物学的メカニズムについて、小脳の関与が示唆されることを明らかにした。

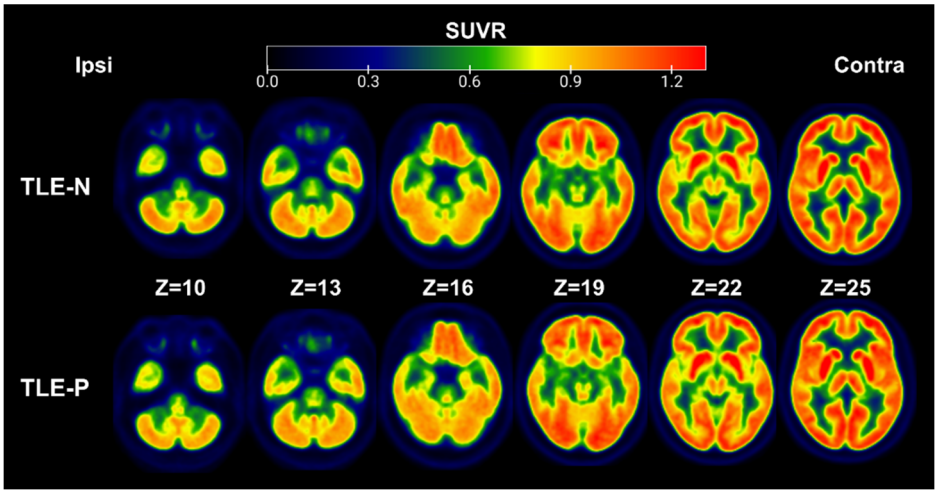


図 1. 側頭葉てんかんの脳における糖代謝パターン（［6］より）。
TLE-N：精神病症状なし群、TLE-P：精神病症状あり群、Ipsi：焦点側、Contra：非焦点側、SUVR: standardized uptake value ratio.

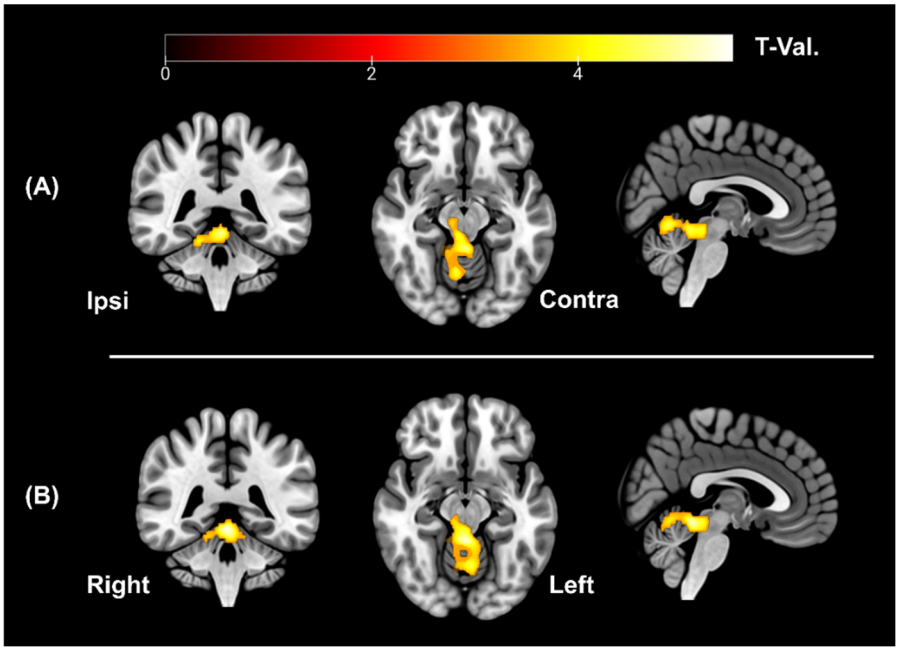


図2. 精神病症状を伴う側頭葉てんかんの糖代謝亢進部位（[6] より）
（A）焦点側を揃えた解析および（B）左右をそのままにした解析結果。統計は seed threshold $p<0.001$およびcluster threshold $p<0.05$（family-wise error correction）の両方を満たす領域を有意とした。

2. 機械学習を用いた白質繊維に基づく脳年齢予測解析

429 名の健常群における予測脳年齢と実年齢の誤差は、mean absolute error（MAE）が 5.59 年と、先行研究とほぼ同等のモデルが得られた。てんかん患者群の白質脳年齢では、視覚的病変の無い側頭葉てんかんや側頭葉外てんかんで 4〜5 年、海馬硬化を伴う側頭葉てんかんで 9.1 年の脳年齢上昇など、ほぼ全ての群で脳年齢上昇がみられたが、特発性全般てんかんでは健常群と有意な差を認めなかった（図 3）。本研究では、既報の脳形態画像に基づく脳年齢予測の結果とほぼ同様の白質年齢の変化を認めた一方、特発性全般てんかんで有意な上昇を認めないことは相違点であった。これらの知見は、てんかんにおける脳の老化現象について、更なる情報をもたらすと考えられる。

3. 機械学習を用いた白質繊維ダメージ進行パターンの解析

SuStaIn 解析により、60 のステージと 1 つの白質繊維ダメージ進行パターンが検出された（図 4）。その進行パターンでは、forceps と superior longitudinal fasciculus（SLF）が最初に障害され、その後、anterior thalamic radiations（ATR）、cingulum、inferior fronto-occipital fasciculus（IFOF）、uncinate fasciculus（UF）が障害されるモデルが算出された（図 4）。病期ステージの進行とは、罹病期間（$R=0.317, p<0.001$）、抗てんかん薬の種類の数（$R=0.292, p<0.001$）が有意に相関していた。

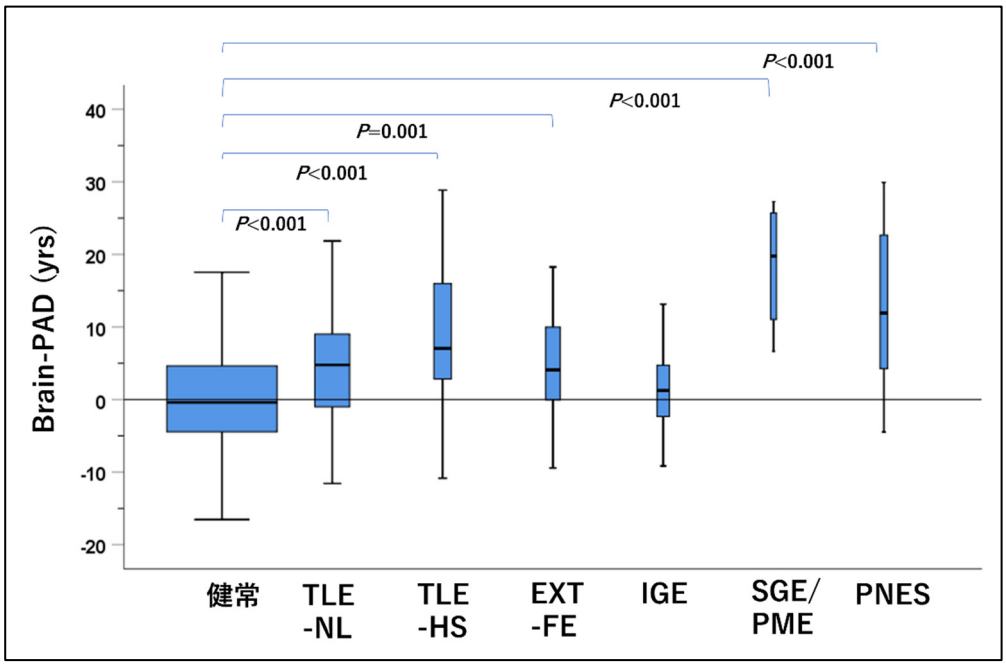


図 3. 白質繊維に基づく予測脳年齢と実年齢の差（Brain-PAD）

TLE-NL : 病変の無い側頭葉てんかん、TLE-HS : 海馬硬化を伴う側頭葉てんかん、EXT-FE : 側頭葉外焦点てんかん、IGE : 特発性全般てんかん、SGE/PME : てんかん性脳症もしくは進行性ミオクローヌスてんかん、PNES : 心因性非てんかん性発作。統計は年齢・性別を共変量とした ANCOVA で、健常群との群間差の結果を示す。

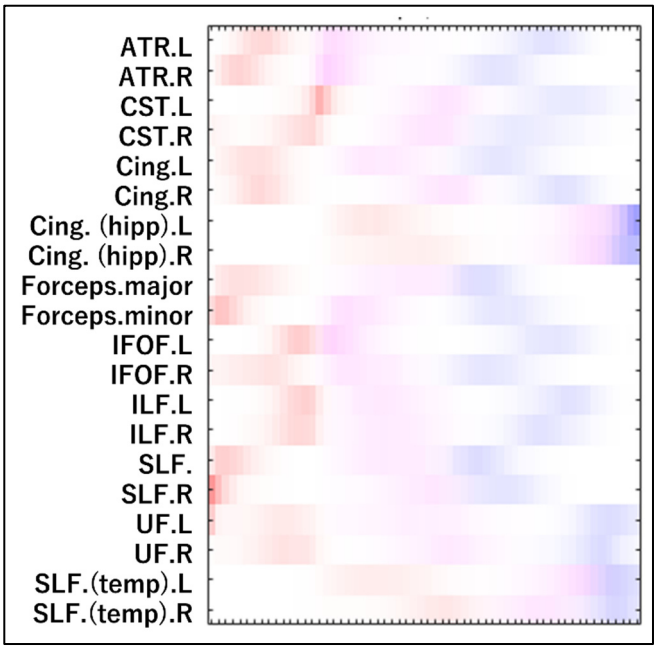


図 4. 焦点てんかんにおける白質繊維ダメージ進行パターン

ATR：anterior thalamic radiation, CST: corticospinal tract, Cing：cingulum, hipp: hippocampal part, IFOF：inferior fronto-occipital fasciculus, ILF：inferior longitudinal fasciculus, SLF：superior longitudinal fasciculus, UF：uncinate fasciculus, temp：temporal part. 横軸はステージ進行を示す。

共同研究者・謝辞

国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部の佐藤典子先生、松田博史先生、木村有喜男先生、重本蓉子先生、および University of Manitoba の Iman Beheshti 先生に感謝申し上げます。

文　献

1) Sone D. Making the Invisible Visible: Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. Front Neurosci. 2021 Jul 27;15:699176. doi: 10.3389/fnins.2021.699176. eCollection 2021. PMID: 34385902

2) Sone D, Beheshti I. Clinical Application of Machine Learning Models for Brain Imaging in Epilepsy: A Review. Front Neurosci. 2021 Jun 22;15:684825. doi: 10.3389/fnins.2021.684825. eCollection 2021. PMID: 34239413

3) Sone D. Neurobiological mechanisms of psychosis in epilepsy: Findings from neuroimaging studies. Front Psychiatry. 2022 Nov 23;13:1079295. doi: 10.3389/fpsyt.2022.1079295. eCollection 2022. PMID: 36506456

4) Sone D, Beheshti I. Neuroimaging-Based Brain Age Estimation: A Promising Personalized Biomarker in Neuropsychiatry. J Pers Med. 2022 Nov 5;12(11):1850. doi: 10.3390/jpm12111850. PMID: 36579560

5) Sone D, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Maikusa N, Ota M, Foong J, Koepp M, Matsuda H. Disrupted White Matter Integrity and Structural Brain Networks in Temporal Lobe Epilepsy With and Without Interictal Psychosis. Front Neurol. 2020 Sep 24;11:556569. doi: 10.3389/fneur.2020.556569. eCollection 2020. PMID: 33071943

6) Sone D, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Matsuda H. Upper cerebellar glucose hypermetabolism in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. Epilepsia Open. 2022 Dec;7(4):657-664. doi: 10.1002/epi4.12645. Epub 2022 Aug 30. PMID: 35977826

7) Sone D, Beheshti I, Maikusa N, Ota M, Kimura Y, Sato N, Koepp M, Matsuda H. Neuroimaging-based brain-age prediction in diverse forms of epilepsy: a signature of psychosis and beyond. Mol Psychiatry. 2021 Mar;26(3):825-834. doi: 10.1038/s41380-019-0446-9. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31160692

8) Young AL, Marinescu RV, Oxtoby NP, Bocchetta M, Yong K, Firth NC, Cash DM, Thomas DL, Dick KM, Cardoso J, van Swieten J, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Warren JD, Crutch S, Fox NC, Ourselin S, Schott JM, Rohrer JD, Alexander DC; Genetic FTD Initiative (GENFI); Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference. Nat Commun. 2018 Oct 15;9(1):4273. doi: 10.1038/s41467-018-05892-0. PMID: 3032317