

論文の内容の要旨

論文題目 拡散 MRI による脳ネットワーク解析：
術後症例における遠隔部 MRI 所見による検証とてんかんでの臨床応用可能性
氏名 神谷昂平

拡散 MRI は生体内の水分子の拡散（変位）を観察することができ、特に臨床画像診断における拡散強調像の有用性が広く知られている。また、中枢神経系では、組織構造の異方性を利用する Diffusion Tensor Imaging (DTI) やトラクトグラフィが早期から活用されてきた。DTI を、種々の精神神経疾患での組織微細構造の変化を見るために用いた研究は数多い。トラクトグラフィは、生体内で神経線維の走行を非侵襲的に可視化できるモダリティとして唯一のもので、神経解剖の把握、手術の計画、脳形成異常での異常な神経線維の描出などに使用される。更に近年、拡散 MRI トラクトグラフィによる脳ネットワーク解析が急速に発展しつつあり、様々な疾患の病態解明への有用性が期待されている。一方で、トラクトグラフィには様々な偽陽性/偽陰性があり、手法により結果が左右される等の限界も指摘されている。今後、ネットワーク解析が臨床的に普及するためには、こうした validation や技術論的な問題を解決し、健常脳と病的変化のモデル化に繋げ、最終的には、具体的判断に貢献可能であることを示す必要がある。

本研究前半部では、大脳部分切除術後の亜急性期に線条体/視床に見られる二次的な MRI 所見に着目した。2施設 125 症例のべ 602 件の術後 MRI を後方視的に検討した結果、17 症例で、手術後 7-46 日の期間に、手術と同側の線条体/視床に、拡散強調像での高信号を認めた。高信号が出現する部位は、大脳の切除部位と関連していた。即ち、前頭眼窩野皮質の切除後には線条体の前 1/3 に、前頭前野皮質の切除後には中央 1/3 に、一次運動野および運動前野皮質の切除後には後方 1/3 に、それぞれ高信号が出現した。視床では、頭頂葉～後頭・側頭葉の連合野を含む手術後に、視床枕に高信号が出現した。前頭前野を含む手術では背内側核に高信号を認め、中心溝周囲に切除が及ぶ場合には腹側核群に高信号を認めた。

手術直後 0-6 日の MRI では見られないこと、47 日以降の長期の経過観察では異常信号を残さずに消退したことから、この拡散強調像での高信号は急性期梗塞ではなく、神経線維連絡を介した二次的影響と考えられる。動物モデルで局所脳損傷後の遠隔部位に類似の MRI 所見を認めた先行報告でも、拡散強調像での高信号は障害の直後ではなく数日後に遅れて出現し、傷害の部位と二次的高信号の部位に関連があることが、本報告と共通している。実験動物では、組織学的に細胞性浮腫や、崩壊した細胞・髄鞘の残骸が確認され、これらが拡散強調像での高信号の理由と考えられている。本検討で認めた高信号も、これらに類似した二次変性を見ている可能性が高い。臨床画像診断の観点からは、この高信号を、急性期脳梗塞と誤らないよう、注意を要する。

また、上述の手術部位との対応関係は、過去に拡散 MRI の解析で言われている大脳皮質-線条体/視床間の部位対応と良く符合していた。トラクトグラフィには技術的に種々の偽陽性/偽陰性が含まれ、その検証にも確固たる gold standard を設けることが難しいという問題があるが、本研究では、肉眼的に確認可能な画像所見によって、大脳皮質-線条体/視床間の部位対応を証明することができた。間接的に、トラクトグラフィを基盤とする脳ネットワーク解析の妥当性を補強するものでもある。

後半部では、拡散 MRI による脳ネットワーク解析の臨床応用可能性を、内側側頭葉てんかん症例を対象として検討した。てんかんは、ネットワーク解析の対象として注目を集めている代表的な疾患の一つである。特に内側側頭葉てんかんでは、手術によって良好な発作コントロールを得られる群があるため、定量的解析によって焦点側同定の精度を高めることは臨床的有用性が高い。1施設 44 症例の内側側頭葉てんかん（右内側側頭葉てんかん 15 症例、左内側側頭葉てんかん 29 症例）と、年齢・性別を一致させた 14 名の健常対照群を対象とした。拡散 MRI (b 値 0, 1000s/mm², MPG13 軸) と構造画像を取得し、拡散 MRI トラクトグラフィによる脳ネットワーク解析を行った。ネットワーク特性の評価としてグラフ理論による各指標 (degree、clustering coefficient、local efficiency、betweenness centrality) を算出し、群間で比較した。更に、これら指標を特徴量とし support vector machine を用いた機械学習によって、てんかん焦点側の左右を識別可能か、leave-one-out cross validation と ROC 解析によって検討した。

健常群との比較では、左内側側頭葉てんかんでは、右傍中心小葉、右鳥距溝周囲、左後部帯状回、左楔部、および両側海馬に、clustering coefficient と local efficiency の低下を認めた。左帯状回狭部にも、local efficiency の低下を認めた。右内側側頭葉てんかんでは、右海馬に、degree、clustering coefficient、local efficiency の低下を認めた。更に trend level では、焦点側優位に、側頭葉内側、楔前部、後部帯状回といった、default mode network とされる部位を中心として、clustering coefficient と local efficiency の低下が見られた。機械学習による識別の評価では、右内側側頭葉てんかん vs 健常群、左内側側頭葉てんかん vs 健常群、右内側側頭葉てんかん vs 左内側側頭葉てんかんのそれぞれで、識別精度は 75.9-89.7%、74.4%-86.0%、72.7-86.4%、ROC 曲線の area under the curve (AUC) は 0.79-97、0.84-0.91、0.82-0.91 となった。

一般的に健常のヒト脳は、ランダムなネットワークと較べ、clustering coefficient が高く (segregated、住み分けがされた)、local/global efficiency が高い、即ち path length が短く情報伝達効率が良い (integrated、統合された) ネットワークであり、多くの疾患ではこれらの特性が損なわれる。本検討では、健常群との比較で、内側側頭葉てんかんでのネットワークの病的変化を捉えることは出来た。変化が焦点側により強く見られることは、類似の拡散 MRI ネットワーク解析だけでなく、脳容積解析や fMRI 等他モダリティも含めた先行研究とも一致し

ている。右内側側頭葉てんかん vs 左内側側頭葉てんかんの識別成績は、精度は 72.7-86.4%、ROC 曲線の AUC は 0.82-0.91 となり、脳容積解析、DTI、fMRI といった他の手法を用いた先行研究とほぼ同程度の成績であった。全くの偶然でも 50%は正解が得られることを考えると、現段階では、焦点側識別のみでは、複雑な解析を敢えて使用する意義として十分とまでは言えない。しかし、最近になり、てんかんでのネットワーク解析は、手術後の発作コントロールや知的予後の予測といった情報も提供できる可能性が指摘されている。機械学習は、蓄積したデータを活かして客観的な判断を示すことに強みがあり、こうした焦点同定以外の有用性も今後症例を重ねて探っていく必要がある。

以上2つの研究は、ともに、拡散 MRI によるネットワーク解析の信頼性と臨床応用可能性の検証に資するものである。妥当性の検証や標準的手法の確立が今後更に必要ではあるが、病態解明や定量的評価による客観的診断、治療反応性の予測・モニタリングなど、多くの期待がかかる領域でもある。引き続き、技術的進歩を積極的に取り入れつつ、臨床的判断に貢献度が高い画像解析の探求を進めたい。