

主論文の要旨

**Cytotoxic edema at onset in West syndrome of
unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor
imaging study**

原因不明のウェスト症候群における発症時の細胞毒性浮腫：
経時的な拡散テンソル画像研究

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

小川 千香子

【緒言】

ウェスト症候群（West syndrome : WS）は乳児期に発症し、てんかん性スパズムと呼ばれる発作とヒプスアリスミアと呼ばれる脳波異常、精神運動発達の停滞、退行を示す年齢依存性てんかん性脳症である。これまでの脳画像研究からヒプスアリスミアとてんかん性スパズムには皮質および皮質下の広範な神経ネットワークが関与していると考えられているが、その病態は十分に解明されていない。

拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging : DTI）は生体内における水分子の拡散の方向と大きさを定量的に評価できる MRI 撮像技術で、近年、この DTI を用いた大脳白質神経線維の評価が広く行われている。我々はすでに tract-based spatial statistics (TBSS) 解析と呼ばれる DTI 解析手法を用いて原因不明の WS における月齢 12 か月および 24 か月での大脳白質異常を明らかにしている。全脳解析を行う TBSS とは異なり、tract-specific analysis (TSA) と呼ばれる DTI 解析手法では鉤状束（uncinate fasciculus : UF）や下縦束（inferior longitudinal fasciculus : ILF）といった関心領域に基づく解析を行う。

今回我々は WS では発症からどのように大脳白質が障害を受けるのか、WS における大脳白質の変容がどのように予後に関連するのか明らかにするため、TBSS 解析と TSA を用いた研究を行った。

【対象と方法】

1. 症例

対象は 2007 年から 2014 年に登録された新規発症の WS で、組み入れ基準は 1) 出生時の異常がなく、これまでに WS の原因となり得る異常を認めていない、2) 発症までに発達の異常および神経学的異常を認めない、3) てんかん性スパズム発症前に他の発作を認めない、4) 臨床検査、CT、従来の MRI では異常を認めないこととした。

前方視的に、発症時治療前に DTI 撮像と津守・稲毛式乳幼児精神発達診断を用いた発達検査を行い、治療後も月齢 12 か月と 24 か月時に同様に行った。

コントロールは中枢神経系の評価のために MRI 画像を撮像し、最終的に神経学的に異常がないと判定した 42 例の DTI 画像を使用した。

本研究は名古屋大学の倫理委員会にて承認され、登録の時に全ての保護者からインフォームド・コンセントを得た。

2. 解析

a. TBSS 解析

発症時の DTI 画像に関して、The Oxford FMRIB Software Library を用いて TBSS 解析を行った。fractional anisotropy (FA) 画像の非線形の位置合わせを行い、標準脳空間で画像を再構成した後、skeleton を作成した。次に各画素の FA 値を skeleton 上に投射した (threshold=0.2)。撮像時の月齢を共変量として統計解析を行い、 $p<0.05$ である領域を描出した。mean diffusivity (MD)、radial diffusivity (RD)、axial diffusivity 値に関してもコントロール群との 2 群比較を行った。

月齢 24 か月時の発達指数（developmental quotient : DQ）と発症時、月齢 12 か月時、24 か月時の FA 値、MD 値との相関について TBSS 解析を行った。

b.TSA

dTV II と Volume-One 1.72（東京大学）のソフトウェアを用いて、脳梁膝部・体部・膨大部、左右の皮質脊髄路、帯状束、UF、ILF、下前頭後頭束の 13 領域に関心領域を設定し、各線維路を描出し線維路内の FA 値、MD 値を測定した。

3.統計解析

SPSS（version23.0）を用いて、TSA で得られた発症時、月齢 12 か月時、24 か月時の FA 値、MD 値に関してコントロール群との共分散分析を行った。TSA で得られた各パラメーターに関して、月齢 24 か月時の DQ との偏相関解析を行った。いずれも撮像時の月齢を共変量とした。多重比較補正のため Benjamini-Hochberg 法による false discovery rate（FDR）の調整を行った（ $q < 0.05$ ）。

【結果】

本研究に参加した 17 症例の詳細を表 1 に示す。

発症時の TBSS 解析では、脳梁、中脳および橋の背側部、小脳において患者群の FA 値が上昇していた（図 1A）。中脳および橋の背側部、脳梁と両側 ILF を含む大脳白質広域において MD 値が減少していた（図 1B）。中脳および橋の背側部、脳梁と左側内包を含む大脳白質広域において RD 値が減少していた（図 1C）。

発症時の TSA では、FA 値に関しては有意差のある領域はなかったが、両側の UF および右側 ILF において MD 値の減少を認めた（右側 UF: $q < 0.001$ 、左側 UF: $q = 0.03$ 、右側 ILF : $p = 0.01$ $q = 0.05$ ）。

両側 UF における FA 値の経時的な変化では、月齢 24 か月に発達遅滞を認めなかった患者では FA 値が月齢に沿って上昇する一方、月齢 24 か月に発達遅滞を認めた患者では月齢に沿った FA 値の上昇が見られなかった（図 2）。

TBSS 解析では、DQ と発症時の FA 値に関して右前頭葉において負の相関を認め、大脳白質広域において 24 か月時の FA 値と正の相関を認めた（図 3A）。TBSS 解析の MD 値に関しては、月齢 12 か月および 24 か月で大脳白質広域において負の相関を認めた（図 3B）。

TSA では、いずれも FDR 調整後では有意な相関は認めなかったが、DQ と発症時の FA 値は左側 UF および右側 ILF においてそれぞれ $p = 0.04$ 、 $p = 0.02$ と負の相関があり、DQ と月齢 24 か月時の FA 値とは右側 UF、左側 UF、右側 ILF においてそれぞれ $p = 0.01$ 、 $p = 0.008$ 、 $p = 0.04$ と正の相関を認めた。DQ と月齢 24 か月時の MD 値とは右側 UF、左側 UF、右側 ILF、左側 ILF においてそれぞれ $p = 0.01$ 、 $p = 0.02$ 、 $p = 0.03$ 、 $p = 0.02$ と負の相関を認めた。

【考察】

今回の研究で WS の発症時には FA 値が上昇し、MD、RD 値が減少することが明ら

かになった。軽度脳外傷の急性期に細胞性浮腫から同様の DTI 変化を認めたという研究がある。WS はてんかん性脳症で発症し、発症時には種々のサイトカインの活性化が生じることが報告されている。炎症性変化は脳内におけるグルタミン酸毒性を惹起し、細胞毒性浮腫を引き起こすといわれている。WS の脳は発症時には細胞毒性浮腫の状態となり、FA 値が上昇すると考えた。

てんかん性スパズムとヒプスアリスミアの起源には脳幹が重要な役割を果たしていると考えられている。今回の研究では発症時にのみ脳幹の背側部において FA 値の上昇と MD 値の減少を認めた。脳幹部の異常は治療経過とともに解消される微細な変化と考えた。一方で、UF などの大脳白質線維は発症時には MD 値の減少を認め、その後は FA 値の減少、MD 値の上昇を認めることから、これらの線維では長期的な退行性変化が生じていると考えた。

発症時に認めた右前頭葉における FA の上昇が月齢 24 か月時の DQ と相関を認めたことは、発症初期の前頭葉の拡散異常が認知機能の予後指標となり得ることを示唆した。FDR 調整後は統計学的な有意差は見られなかったが、TSA で UF、ILF における FA 値、MD 値と DQ に相関関係が認められたこともこのことを裏付けていると考えた。UF、ILF は言語および認知機能での重要な役割を持つといわれており、これらの線維路の連結性が障害されることが WS における認知・行動機能に影響していると考えた。

【結論】

原因不明の WS の患者では、発症時には FA 値が上昇し、MD 値が減少しており、その後 FA 値は減少していた。本研究から、継続的で広範に広がるてんかん性放電が未熟な大脳白質や脳幹背側部における細胞毒性浮腫を引き起こしていることが示唆された。WS の患者では、UF における微細構造の発達に認知機能に重要である可能性が示された。