

授与番号	甲第 1869 号
------	-----------

論文内容の要旨

Diffusion kurtosis imaging study of childhood epilepsy with and without motor coordination problems

(協調運動問題を伴う小児てんかんの拡散尖度画像研究)

(伊藤潤, 亀井淳, 荒谷菜海, 赤坂真奈美, 森太志, 伊藤賢司, 藤原恵真, 久保千尋, 武石詩織, 佐々木真理, 中井昭夫, 小山耕太郎)

(Journal of Iwate Medical Association 74 巻, 3 号, 令和 4 年 8 月掲載)

I. 研究目的

抗てんかん薬でコントロールできたり, 年齢依存に自然寛解したりする小児期発症のてんかんは, 通常の magnetic resonance imaging (MRI) では構造変化を指摘できない. 患者の多くが正常知能であるが, 協調運動問題 (motor coordination problems: MCP) を含む軽度の神経心理学的障害を伴うことがあり, 健康関連クオリティオブライフ (health-related quality of life: HRQOL) にも関わる. MRI 画像の技術進歩により diffusion tensor imaging (DTI) を用いた, てんかんや神経心理学的障害の脳の微細構造変化を指摘する報告が増えてきたが, その病態は不明なことが多い. diffusion kurtosis imaging (DKI) は DTI と異なり拡散解析に正規分布を仮定しないため, より軽微な変化を捉えることができる. 協調運動の障害は, 運動技能の習得や日常生活の困難のみならず, 自尊心の低下, 肥満, 循環器疾患, 精神疾患にも関係する. Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ) は協調運動を評価する目的で国際的に使われており, DCDQ のカットオフ値を下回る児は MCP を有すると考えられる. 本研究は, 小児てんかんの脳の微小構造変化を調べることを目的とし, DKI パラメータと MCP, 神経心理学検査, HRQOL との関連も調査した.

II. 研究対象ならび方法

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った.

1. 対象

2018 年 11 月から 2019 年 8 月の間に, 岩手医科大学附属病院と関連病院に通院中の小児てんかんの患者 16 人 (年齢中央値 11 歳, 男女比 7:9) を研究対象とした.

2. 方法

MRI 撮像, 脳波検査, DCDQ, Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV), KIDSCREEN-52 を実施し, 臨床情報はカルテから抽出した. DCDQ のカットオフ値より低値を示したものを MCP 群とした. DKI 撮像条件, 解析方法は, 本学の過去の研究で最適化, 使用したものを使用した. MCP 群と非 MCP 群の mean kurtosis (MK) 値,

fractional anisotropy (FA) 値, mean diffusivity (MD) 値を評価するために tract-based spatial statistics (TBSS) と region of interest (ROI) 分析を行った. ROI は公開アトラスを使用し, 皮質脊髄路, 大脳皮質, 大脳白質, 基底核に設定した.

3. 統計解析

計量値は Mann-Whitney U 検定, 計数値は Fisher の正確確率検定を用い, MCP のカットオフ値は receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて推定した. DKI パラメータと WISC-IV, DCDQ との相関は Spearman 順位相関係数で分析した. ROI を比較することに関する統計解析は探索的に行い, 多重補正は行わなかった. 全ての統計解析で $p < 0.05$ を有意とした.

III. 研究結果

1. MCP 群 (n=8) の年齢中央値は 9 歳 10 か月, 非 MCP 群 (n=8) は 11 歳 5 か月であった. 臨床背景, 脳波所見に群間差はなかった.
2. WISC-IV に関して MCP 群は非 MCP 群より処理速度指標の低下があったが ($p = 0.021$), 他の項目に有意差はなかった. 処理速度指標と DCDQ に相関があった.
3. KIDSCREEN-52 による自己評価では群間差がなかったが, 保護者評価では MCP 群で HRQOL の低下があった.
4. TBSS による白質の評価では群間差がなかった. ROI 分析では MCP 群において右中心前回皮質の MK 値が有意に低く ($p = 0.021$), FA 値, MD 値に群間差はなかった. カットオフ値は右中心前回皮質の MK 値で 0.587 (感度 100%, 特異度 75%) であった.
5. DKI パラメータと DCDQ の相関分析は, 特に paracentral lobules で相関を示した.
6. DKI パラメータと WISC-IV の相関分析は, 主に大脳皮質 MK 値と, ワーキングメモリー指標, 処理速度指標で相関を示した. MK 値の最も強い相関は左中心前回灰白質と処理速度指標で認めた ($r = 0.701$).

IV. 結 語

DKI パラメータは神経心理学検査と有意な相関があった. 右中心前回皮質の DKI パラメータは小児てんかんに関連した MCP のバイオマーカーとして有用である可能性を示した.

論文審査結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 井上 義博 (救急・災害・総合医学講座救急医学分野)

副査 准教授 赤坂 真奈美 (小児科学講座)

副査 准教授 小山 理恵 (産婦人科学講座)

小児期に発症するてんかんの中で、自然寛解や抗てんかん薬でコントロールできる症例は正常知能であることが多いが、中には軽度の協調運動問題 (motor coordination problems: MCP) を含む神経心理学的障害を伴うことがある。しかしこれらの症例は通常の MRI では構造変化をとらえることができない。今回、MRI の中でより軽微な変化をとらえることができる拡散尖度画像 (diffusion kurtosis imaging: DKI) を用い、協調運動評価としての Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ) によって分類した MCP 群と非 MCP 群各 8 例について、mean kurtosis (MK) 値、fractional anisotropy (FA) 値、mean diffusivity (MD) 値の評価のための region of interest (ROI) 分析、神経心理検査としての Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV)、KIDSCREEN-52 等を測定し、有意差及び相関を検討した。

その結果、MCP 群は非 MCP 群に比し、ROI 分析において、右中心前回の MK 値が有意に低く、右島回の FA 値が有意に高かった。また、DKI パラメータと DCDQ 及び WISC-IV の相関分析は、前者で paracentral lobules において、後者では主に大脳皮質 MK 値とワーキングメモリー指標、処理速度指標で有意な相関を示した。

これは、臨床的に有用性が高く、学位に値すると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

試験・試問の結果の要旨

DKI の測定法、ROI 分析法等の詳細、神経心理学的検査や協調運動評価等との関係性について、臨床における有用性について試問し、的確な回答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考文献

- 1) 骨転移で発見された粘液産生性管内胆管癌の 1 剖検例
岩手県立病院医学会雑誌, 56 巻 2 号 (2016) : p119-123.
- 2) 二次性カルニチン欠乏症に対する速やかなレボカルニチン静注の重要性について
日本小児救急医学会雑誌, 17 巻 3 号 (2018) : p539-543.
- 3) Turner syndrome associated with refractory seizures and intellectual disability: A Case Study
Cureus, 12 巻 11 号 (2016)
- 4) GNAO1 mutation-related severe involuntary movements treated with gabapentin
Brain and Development, Brain and Development, 43 巻 4 号 (2021) : p576-579.