

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2022

課題番号：16K10325

研究課題名（和文）位相差強調画像法による脳内髄鞘イメージの解剖学的標準化とてんかん原性焦点の同定

研究課題名（英文）Anatomical standardization of intracerebral myelin images and identification of epileptogenic foci by phase-contrast-enhanced imaging

研究代表者

坂本 真一（Sakamoto, Shinichi）

大阪公立大学・大学院医学研究科・登録医

研究者番号：40464648

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：難治性てんかん患者21症例、及び26例の健常者に対して位相差強調画像PADREを撮像し、Phase Imaging関数を使用して大脳白質の描出を強調する位相選択を行った。得られたdataを標準脳上で計50の主要な白質線維に分類してそれぞれの信号値を算出した。50の白質線維束それぞれのPADRE信号の平均値及び分散は患者群と正常群の間で有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。一方、21患者の合計1050線維束中23線維束で平均値 + 2SDを超える信号上昇が認められ、26線維束で平均値 - 2SDを超える信号低下が認められた。特に患者23では18/50線維束(36%)で有意な信号低下が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在日本国内には、適切な抗てんかん薬の服用でも発作が抑制できずに慢性化するいわゆる難治性てんかん患者が10～20万人いるとされている。この患者に対して、臨床用MRIで撮像可能な位相差強調画像PADRE (phase difference enhanced imaging)は、これまで困難だった大脳白質の微細な異常部位の分離描出を可能にすることで、焦点切除術を含めた適切な治療戦略の選択に重要な情報を提供すると考えられる。また同時に、位相差強調画像法で描出される大脳白質画像が、てんかん以外の脱髄や変性といった白質病変を主病巣とする疾患に対しても有用な検査法になると期待される。

研究成果の概要（英文）：Preoperative PADRE (phase difference enhanced imaging) was taken in 21 patients with intractable epilepsy (7 males, 14 females; mean age: 37.0, range 16-70) and 26 healthy subjects (16 males, 10 females, average 29.0 years old, range 23-38). Phase selection was performed using the Phase Imaging function. The obtained white matter-enhanced image data was classified into a total of 50 major white matter fibers on the standard brain using the ITK-SNAP Medical Image Segmentation Tool.

The mean and variance of the PADRE signals for each of the 50 white matter fiber bundles were not significantly different between the patient group and the normal group ( $p > 0.05$ ). On the other hand, out of a total of 1050 fiber bundles in 21 patients, 23 fiber bundles showed a signal increase exceeding the mean value +2SD, and 26 fiber bundles showed a signal decrease exceeding the mean value -2SD. In particular, patient 23 had significant signal reduction in 18/50 fascicles (36%).

研究分野：Neuroimaging

キーワード：PADRE 位相画像 難治性てんかん ミエリン

## 1. 研究開始当初の背景

画像診断機器として 1980 年代に実用化された MRI (核磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging) は、その高い生体組織コントラストから、従来の医用画像では描出困難だった複雑で微細な脳内部構造の画像化を可能にした。多くの画像シーケンスが開発され、ガドリニウム造影剤を用いた T1 強調像は従来の造影 CT による脳腫瘍の術前検査に取って代わり、水分子の Brown 運動に着目して拡散制限を画像化した拡散強調画像 (diffusion weighted imaging: DWI) は、急性期脳梗塞や脳膿瘍の診断に不可欠な画像検査になった。てんかん外科における脳内焦点同定に際しても、発作症候学的検査や電気生理学的検査 (electroencephalography: EEG, magnetoencephalography: MEG)、核医学検査 (positron emission tomography: PET, single photon emission tomography: SPECT) に加えて、MRI は脳切除部位を決定するために必須の検査である。しかし、難治性てんかん症例においては脳腫瘍と異なり、通常の MRI シーケンスでは病変が明瞭に描出されないことも多い。これは、てんかん発作が神経線維そのものの障害に起因し、MRI が神経線維つまり大脳白質線維を十分に描出できないことによる結果であると考えられる。現在実用化されている神経線維描出手法として拡散テンソルトラクトグラフィ (diffusion tensor tractography: DTT) があるが、DTT は水分子の異方性 (anisotropy) をストリームライン法で描出する手法であるために、関心領域の設定が必要であることから検査の再現性には乏しくまた空間分解能も低い。

一方で、MRI 画像情報にはこれまで見落とされてきた物理的事実 (理論) として位相情報が存在する。位相情報は本来、現在の画像情報として用いられている水素原子密度信号 (magnitude 画像) とセットで画像信号の一部として求まるものである (図 1)。2004 年に Haacke らにより開発された磁化率強調画像 (susceptibility weighted imaging: SWI) は、組織の磁化率 (susceptibility) が影響を与える位相情報を利用して、主に血管や血中・組織中の鉄に起因する局所磁場の变化を画像化する位相画像の一種であり、その良好なコントラストから臨床現場で利用されるようになった (文献 1)。しかし SWI は、対象となる位相を任意に選択することはできないために、様々な成分から構成される生体組織を十分に画像化することが出来ない。そこで我々は SWI とは異なる位相画像技術である位相差強調画像法 (phase difference enhanced imaging: PADRE) を開発した (文献 2)。PADRE は任意にフィルタを設定して目的とする位相帯域を選び出し、帯域ごとに柔軟に強調度を変更することで様々な組織コントラストを有する画像を作成することが可能であり、診断画像として最適なコントラストを作成者側がコントロールできる特徴を持つ (図 2)。

これまでに我々は、この位相差強調画像の基礎・臨床研究を進めてきた (文献 3、4)。従来の画像シーケンスでは困難だった視放線の描出や (文献 3)、多系統委縮症 (MSA) やシャイ・ドレーガー症候群 (SDS) などの神経変性疾患の神経線維描出が可能であることを示した (文献 4)。これらの結果は、位相差強調画像が従来画像では困難だった神経線維そのものの高解像度での分離画像化が可能であることを示している (図 3)。

## 2. 研究の目的

本研究では、まず健常者群で位相差強調画像法による MRI data を取得して、大脳白質線維 (ミエリン) が最も強調される位相帯域を決定し、決定された位相帯域選択による画像を標準脳に変換した髄鞘イメージの解剖学的標準化を行う。更に、難治性てんかん患者群の個々に対して標準化された髄鞘イメージとの間で検定を行い画像化することで、通常の MRI シ

図 1. MR信号式

$$\rho(x) = |\rho(x)| e^{i\theta(x)}$$

水素原子密度信号 = magnitude 画像

位相情報 = phase 画像

図 2. PADRE の基礎概念

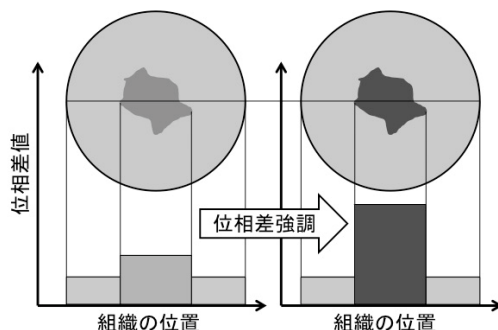
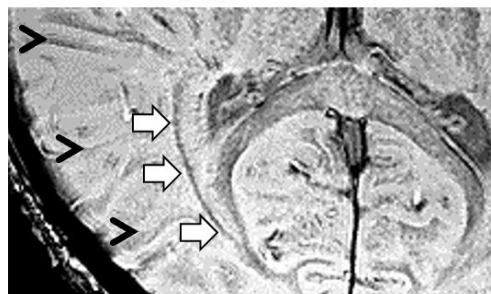


図 3. 位相差強調画像法による髄鞘イメージ



視放線 (⇨) や皮質下白質の神経線維 (>) が明瞭に描出されている。

ークエンスでは描出困難である白質病変を強調して表示する(図4)。また、術前の神経生理学的検査、電気生理学的検査、核医学検査、および手術で摘出される脳組織の病理組織検査との相関から、てんかん発作における白質病変の果たす役割を検討し、真のてんかん焦点であるてんかん原性焦点(epileptogenic focus)の同定を目標とする。

### 3. 研究の方法

#### 対象:

難治性てんかん術前患者 21 症例(男性 7, 女性 14。平均 37.0 歳(16 歳-70 歳))

2021 年 10 月から 2022 年 3 月までに大学附属病院に手術治療目的で入院した連続症例。

手術、放射線治療を含めて、過去に何らかの治療歴を有する患者については除外した。

術前の MRI 検査で、脳挫傷瘢痕や広範囲脳梗塞が認められた場合は除外した。

健常者 26 例(男性 16、女子 10。平均 29.0 歳(23 歳-38 歳))

#### 方法:

##### MRI (magnetic resonance imaging) 撮影

3T MRI 装置(Philips Achieva 3.0T Quasar Dual)を用いて、手術前に通常施行している T1 強調像、T2 強調像、拡散強調像(DWI)、FLAIR、磁化率強調像を撮影した。この際に、広範囲梗塞や出血性病変、脳挫傷瘢痕が明らかとなった場合は、この時点で検査対象から除外した。検査対象基準を満たした患者について、位相差強調画像 PADRE を撮影して、dicom data として収集した。

##### 術前の神経生理学的検査

当院脳神経外科てんかん部門にて通常施行されている高次脳機能検査(MMSE, WAIS-、ベントン視覚記名検査、三宅式記銘力検査、等)を含めた神経学的検査、及び電気生理学的検査(EEG, MEG)を施行した。

##### てんかん焦点切除術(開頭術)

術前検査にて推定されるてんかん焦点の切除を施行した。術中に皮質脳波測定も追加した。

##### 位相差強調画像 PADRE (phase difference enhanced imaging) 解析

取得した dicom data に対して、k-space 上で high-pass filter 処理を行い、位相の帯域的な複数選択を行い、ミエリンに特徴的な位相帯域選択を決定し強調を行った。強調には Phase Imaging function (PI 関数)を使用し、各位相帯域中で使用する PI 関数のパラメータを検討した。白質の描出に最も適切と考えられた(a=10, b=0, c=1)を採用した。

##### ITK-SNAP Medical Image Segmentation Tool を用いた標準脳における主要白質線維束における PADRE 信号値解析

患者および健常者の PADRE データを ITK-SNAP Medical Image Segmentation Tool を用いて標準脳上で計 50 の主要な白質線維に分類してそれぞれの信号値を算出した。求められた信号値をそれぞれの患者および健常者ごとに小脳の信号値との比を取ることで、白質線維の PADRE 信号値(比)とした。

##### 統計解析:

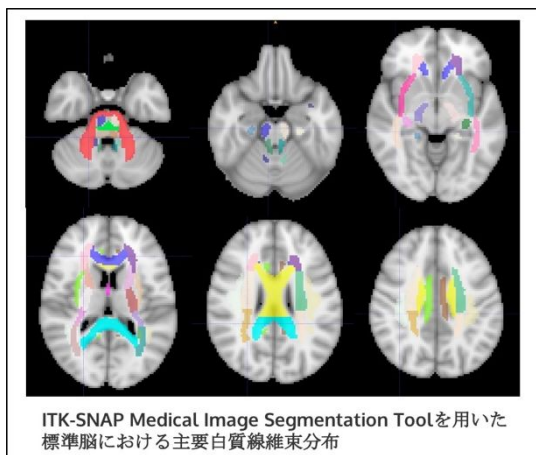
JMP 13 (SAS)を使用した。

正常群、患者群における計 50 の主要白質線維の平均値、分散の群間比較を行った。また正常群のデータから算出される主要白質線維の信号値の基本統計量を、個々の患者群の信号値と比較検討し、個々の患者における白質信号値について検討した。

### 4. 研究成果

50 の白質線維束それぞれの PADRE 信号の平均値は患者群と正常群の間で有意差は認められなかった。

次に 26 例の健常群の PADRE 信号値から 50 線維束それぞれの平均値と標準偏差を算出した。21 例の患者の 50 線維束、計 1050 の線維束の PADRE 信号値について、健常群から算出した信号平均



ITK-SNAP Medical Image Segmentation Toolを用いた標準脳における主要白質線維束分布

##### PADRE 定量解析を行った主要白質線維束

1. MCP (Middle cerebellar peduncle)
2. PCT (Pontine crossing tract)
3. GCC (Genu of corpus callosum)
4. BCC (Body of corpus callosum)
5. SCC (Splenum of corpus callosum)
6. FX (Fornix)
- 7/8. CST (Corticospinal tract)
- 9/10. ML (Medial lemniscus)
- 11/12. ICP (Inferior cerebellar peduncle)
- 13/14. SCP (Superior cerebellar peduncle)
- 15/16. CP (Cerebral peduncle)
- 17/18. ALIC (Anterior limb of internal capsule)
- 19/20. PLIC (Posterior limb of internal capsule)
- 21/22. RLIC (Retrolenticular part of internal capsule)
- 23/24. ACR (Anterior corona radiata)
- 25/26. SCR (Superior corona radiata)
- 27/28. PCR (Posterior corona radiata)
- 29/30. PTR (Posterior thalamic radiation)
- 31/32. SS (Sagittal stratum)
- 33/34. EC (External capsule)
- 35/36. CGC (Cingulum (cingulate gyrus))
- 37/38. CGH-L (Cingulum (hippocampus))
- 39/40. FX/ST (Fornix (cres) / Stria terminalis)
- 41/42. SLF (Superior longitudinal fasciculus)
- 43/44. SFO (Superior fronto-occipital fasciculus)
- 45/46. IFO (Inferior fronto-occipital fasciculus)
- 47/48. UNC (Uncinate fasciculus)
- 49/50. TAP (Tapatum)

値  $\pm 2$  SD との比較から、有意な信号上昇及び信号低下を判定した。21 患者の合計 1050 線維束中 23 線維束で平均値 + 2 SD を超える信号上昇が認められ、26 線維束で平均値 - 2 SD を超える信号低下が認められた。これは 21 患者中の 9 患者で 1-7、平均 2.6 線維束で信号上昇が認められ、7 患者で 1-18、平均 3.7 線維束で信号低下が認められたことを示している。特に患者 23 では 18/50 線維束 (36%) で有意な信号低下が認められた。7 患者では有意な上昇や低下のいずれも認められなかった。

50 の白質線維束各々について正常群と患者群の間で等分散性の検定を行った後に、t 検定による平均値の比較を行った。いずれの線維束においても正常群と患者群の PADRE 信号値に有意差は認められなかった。(  $p > 0.05$  )

今回の研究結果は、難治性てんかん患者群の主要な白質線維束の PADRE 信号 ( ミエリン分布 ) の平均値は正常群の平均値と比較して有意差は認められなかったが、特定の患者 ( 患者 23 ) においては、多くの線維束で信号値の低下が認められており、この結果は一部の難治性てんかん患者における主要白質線維 ( ミエリン ) の喪失を示しているのかもしれない。

#### <引用文献>

1. Susceptibility weighted imaging (SWI). Haacke EM, Xu Y, et al. *Magn Reson Med*. 2004;52:612-8.
2. PADRE の原理とコントラスト. 米田哲也. Routine Clinical MRI 2013 Book. 産業開発機構.
3. Delineation of Optic Radiation and Stria of Gennari on High-resolution Phase Difference Enhanced Imaging. Ide S, Kakeda S, Korogi Y, Yoneda T, et al. *Acad Radiol*. 2012;19:1283-9.
4. A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy. Kakeda S, Yoneda T, et al. *Eur Radiol*. 2011; 21:2202-10.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tatekawa H., Sakamoto S., Hori M., Kaichi Y., Kunimatsu A., Akazawa K., Miyasaka T., Oba H., Okubo T., Hasuo K., Yamada K., Taoka T., Doishita S., Shimono T., Miki Y.	4. 巻 39
2. 論文標題 Imaging Differences between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Multiple Sclerosis: A Multi-Institutional Study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1239 ~ 1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Doishita Satoshi, Sakamoto Shinichi, Yoneda Tetsuya, Uda Takehiro, Tsukamoto Taro, Yamada Eiji, Yoneyama Masami, Kimura Daisuke, Katayama Yutaka, Tatekawa Hiroyuki, Shimono Taro, Ohata Kenji, Miki Yukio	4. 巻 9
2. 論文標題 Differentiation of Brain Metastases and Gliomas Based on Color Map of Phase Difference Enhanced Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00788	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Doishita Satoshi, Shimono Taro, Yoneda Tetsuya, Yamada Eiji, Tsukamoto Taro, Takemori Daichi, Kimura Daisuke, Tatekawa Hiroyuki, Sakamoto Shinichi, Miki Yukio	4. 巻 17
2. 論文標題 Study of Serial Changes to Carmustine Wafers (Gliadel) with MR Imaging and Computed Tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 58 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2017-0035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂本真一, 米田哲也, 下野太郎, 塚本太郎, 鈴木由里子, 片山豊, 山田英司, 三木幸雄
2. 発表標題 位相差強調画像法 (PADRE) による微小石灰化粒子の描出能の検討: ファントムを用いたCTとの比較研究
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宇田 武弘 (Uda Takehiro) (70382116)	大阪公立大学・大学院医学研究科・講師  (24405)	
研究分担者	米田 哲也 (Yoneda Tetsuya) (20305022)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授  (17401)	
研究分担者	三木 幸雄 (Miki Yukio) (80303824)	大阪公立大学・大学院医学研究科・教授  (24405)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------