

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17146

研究課題名（和文）難治性てんかんの焦点診断におけるマルチパラメトリックMRIの開発

研究課題名（英文）Multiparametric MRI in the Diagnosis of Intractable Epilepsy

研究代表者

上谷 浩之（Uetani, Hiroyuki）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・助教

研究者番号：80583046

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：16名の側頭葉てんかん患者のうち、T2強調像で異常を同定できなかった2名はNODDIのintracellular volume fraction (ICVF)画像で両側海馬に低信号域を認めた。また、病変優位側の海馬は非優位側や正常健康者と比べ優位にICVFが低値であった。海馬硬化症に対し手術を施行した12例でてんかん病変の側方性の同定解析を行い、FDG-PETでは海馬のlaterality indexが、NODDIでは海馬のorientation dispersion index、扁桃体のICVFが有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん患者の約2-3割は内科的治療抵抗性な難治性てんかんであり、外科手術適応の検討が必要となる。てんかん術前検査では、外科的に切除可能なてんかんの原因部位の同定が重要であるが、てんかん用プロトコルを用いたMRIでも時に同定が困難である。FDG-PETとMRIの融合画像はてんかん原性領域の検出能が改善するが、被ばくやコストが高いことがデメリットである。今回、先進的なMRI画像であるNODDIで、非侵襲的にてんかん原性領域の検出に有用であることを示すことができたことは学術的、社会的に有用であった。

研究成果の概要（英文）：Among 16 patients with temporal lobe epilepsy, two patients whose T2-weighted images showed no abnormalities had hypointensity areas in the bilateral hippocampus on intracellular volume fraction (ICVF) images. The hippocampus on the dominant side of the lesion had a significantly lower ICVF compared to the non-dominant side and normal healthy subjects. The lateralization of epileptic lesions using laterality index was analyzed in 12 patients who underwent surgery for hippocampal sclerosis. For lateralization of epileptic lesions using laterality index, the hippocampus was useful for FDG-PET, and orientation dispersion in the hippocampus and ICVF in the amygdala were useful for NODDI.

研究分野：神経放射線

キーワード：てんかん MRI NODDI FDG-PET

1. 研究開始当初の背景

本邦ではてんかん患者は約 100 万人存在するといわれている。近年高齢化が進行するに伴い、脳血管障害に伴うてんかんが増加しており、重要な社会問題である。てんかん患者の約 2-3 割は内科的治療抵抗性な難治性てんかんであり、外科手術適応の検討が必要となる。特に内側側頭葉てんかんの原因となる海馬硬化症や限局性皮質異形成 (FCD)、側頭葉内側の腫瘍性病変では約 70-80%で長期の発作消失が見込める。

てんかん術前検査では、外科的に切除可能なたんかんの原因部位の同定が目的である。てんかんの原因となるてんかん原性領域 (epileptogenic zone) を直接可視化する検査は存在しないため、複数の検査結果を総合し、てんかん原性領域を推定する。てんかんの診断には脳波が第一選択となる検査であるが、1 回の脳波でてんかん性異常の検出率は 50%ほどで、てんかん原性領域の同定にはビデオ脳波や高密度脳波計測などの有用性が報告されている。脳磁図もてんかん原性領域の同定に有用であるが、装置が高価でランニングコストも高く、普及していないのが現状である。

頭部 MRI はてんかん原性領域同定の核となる画像検査である。特に 3 テスラ以上の高磁場装置を用いて、てんかん専用のプロトコールで撮像することで同定率が上がる。しかし、てんかん専用のプロトコールを用いてもてんかん原性領域の同定が困難な場合がある。MRI と比べ、FDG-PET ではてんかん原性領域の同定率が高く、特に FDG/PET と MRI の融合画像が FCD 病変同定に有用であると報告されている。SPECT では、てんかん発作時と間歇期の脳血流シンチグラフィを差分する手法や ¹²³I-*iomazenil* にててんかん原性領域同定の有用性が報告されている。しかし、核医学検査は MRI よりコストがかかり、被曝の影響や PET に関しては MRI より普及していないことが問題である。Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) は近年開発された新たな拡散画像解析法であり、比較的短時間に神経突起の密度や神経線維のばらつきを定量化することが可能である。NODDI 造影剤が不要な MRI 撮像法で、被曝もなく、てんかん専用プロトコールと合わせて 1 回の検査で完了することができる。さらに PET や SPECT 画像との融合画像を作成することも可能である。

2. 研究の目的

本研究では、3T MRI にて NODDI と FDG-PET のマルチパラメトリックスタディで、てんかん焦点の局在診断に関する有用性を検討し、内科的治療抵抗性てんかん患者の手術適応判定や手術支援ツール作成を目指す。

3. 研究の方法

本研究ではまず正常健常者で NODDI を撮像し、コントロール画像や各種パラメータの正常値 (特にてんかん焦点となりやすい内側側頭葉) や適切な撮像パラメータを決定した。その後、臨床症例に対し、最適化した撮像条件でてんかん専門の MRI プロトコールや NODDI を撮像し、FDG-PET と比較して有用性を検討した。

健常ボランティアで NODDI 撮像条件最適化の検討と正常値計測

5例、10例のボランティア撮像を行い。NODDI パラメーターにおける MPG (motion probing gradient) 印可数や TR (Repetition Time) の違いによる影響を検討し、海馬の正常値計測を行った。

臨床例で NODDI 撮像を行い、てんかん原性領域同定に関する正常例と比較検討

16人の側頭葉患者にNODDIを含む3T MRIを撮像し、てんかん原性領域の同定に関する検討を行った。

臨床例でNODDIとFDG-PETなど核医学検査を比較し、てんかん原性領域の描出能の検討
FDG-PET と NODDI を撮像し、手術で海馬硬化症と診断された 12 例で、3DT1 強調像を用いて FDG-PET と intracellular volume fraction (ICVF)、orientation dispersion index (OD)画像を同期させ、画像アトラスを用いて海馬、扁桃体のセグメンテーション、定量解析を行った。評価指標には各定量値の Laterality index = (Left-Right) / (Left+Right)を用いて解析を行った。

4. 研究成果

健常ボランティアでの NODDI 撮像条件最適化の検討と正常値計測

5 例のボランティア撮像を行い、MPG 印可軸数を 60、72、96 軸で NODDI を撮像した。OD は脳梁膨大部、内包後脚、橋で、60 軸と比較し、96 軸では優位に低値であった。また、isotropic volume fraction (Viso)は脳梁膨大部で 60 軸と比較して 96 軸では優位に低値であった。次に 10 例のボランティアを対象に、2500、3100、3800、4400 msec と 4 つの TR (Repetition Time) で NODDI を撮像し、8 カ所の脳領域で定量値を測定した。TR を短くすると OD や ICVF が上昇する傾向にあり、Viso は大きな影響はなかった。

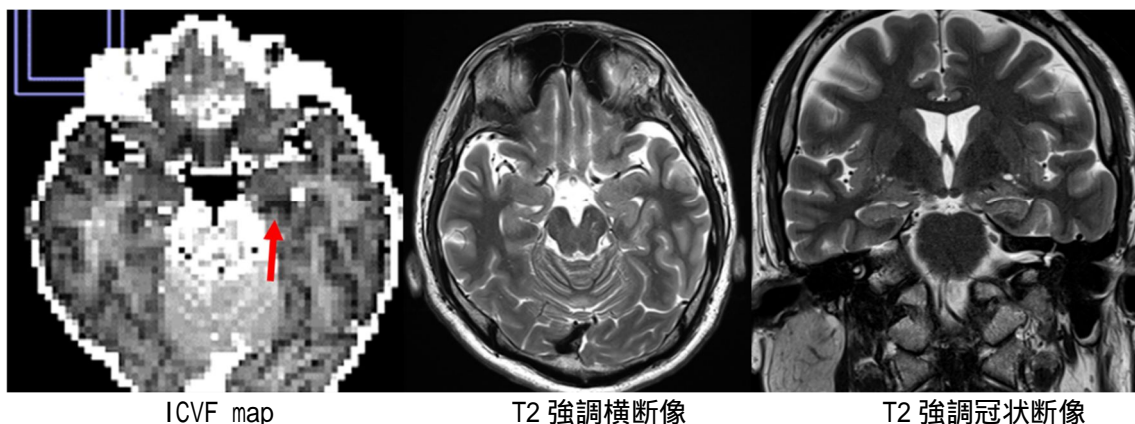
以上の結果より、下記の条件で OD、ICVF、Viso map を臨床的に妥当な撮像時間で評価することができた。

3.0-T MR system (MAGNETOM Prisma fit; Philips), 64-ch head coil
Multi-Band EPI, multi band factor = 2, TR = 3600 msec, TE = 58.8 msec,
Voxel size = 2.5 x 2.5 x 2.5 mm, Slices = 50, GRAPPA = 2, scan time, 7 min 05s
MPG 96 axis; b = 0, 700, 2000 s/mm² (=14.4 ms, =28.5 ms)
また、ボランティア群の海馬領域の ICVF の平均値は 0.38 ± 0.02 であった。

臨床例で、てんかん原性領域同定に関する正常例と比較検討

T2 強調像と ICVF map を 2 名の神経放射線科医が独立して評価し、合議の上で、てんかん原性領域の同定を行った。また、T2 強調像、ICVF map で海馬や海馬周囲の異常信号を 3 段階評価し病変の確信度に関する評価を行った。2 名の患者では T2 強調像では明らかな病変を同定できなかったが、ICVF map では両側海馬に異常を認めた。また、T2 強調像で海馬周囲に限局した病変を同定した 4 例では、ICVF map では海馬周囲ならびに海馬にも異常信号を認めた。1 名の評価者は ICVF map は T2 強調像と比較し、有意に病変の確信度が高値であった (1.56 ± 0.51 v.s. 1.06 ± 0.93, P = 0.015)。

海馬の病変優位側と非優位側、正常者の海馬の ICVF の比較では、病変優位側は非優位側や正常海馬と比較して優位に低値であった (優位側; 3.00 ± 0.06, 非優位側; 0.351 ± 0.05, 正常; 0.38 ± 0.02, 優位側 v.s. 非優位側; P = 0.029, 優位側 v.s. 正常; P = 0.005)。



側頭葉てんかん患者において、病変側海馬の ICVF は低下し、T2 強調像で病変が不明瞭な患者においても ICVF 低下を示して診断に有用である可能性があることが証明された。

臨床例で NODDI と FDG-PET を比較し、てんかん原性領域の描出能の検討

病変の側方性同定に関して、FDG-PET では海馬の Laterality index が、NODDI では海馬の OD、扁桃体の ICVF が有用であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hajime Yokotaa,b, Hiroyuki Uetania,c,* , Hiroyuki Tatekawaa,d, Akifumi Hagiwaraa,e, Emiko Morimotoa,d, Michael Linetskya, Bryan Yooa, Benjamin M. Ellingsona,f, Noriko Salamona	4. 巻 81
2. 論文標題 Focal cortical dysplasia imaging discrepancies between MRI and FDG-PET: Unique association with temporal lobe location	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 180-185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.seizure.2020.08.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 上谷 浩之
2. 発表標題 Usefulness of Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging for Evaluation of the Epileptogenic Zone in Patients with Temporal Lobe Epilepsy
3. 学会等名 第57回米国神経放射線学会（American Society of Neuroradiology annual meeting）（国際学会）
4. 発表年 2019年～2022年

1. 発表者名 上谷 浩之
2. 発表標題 日常診療におけるAdvanced MR sequenceの活用法
3. 学会等名 第51回 日本神経放射線学会 モーニングセミナー
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計0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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------