

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461865

研究課題名(和文) 外科治療を見据えた難治性てんかんの多角的画像研究

研究課題名(英文) Multifaced imaging analysis in patients with intractable epilepsy: a study for surgical treatment approach

研究代表者

佐藤 典子 (Sato, Noriko)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 放射線診療部・部長

研究者番号：10322017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：難治性てんかん患者を対象とし、MRIや核医学データを用いて画像解析を行った。扁桃腫大をきたす側頭葉てんかん症例においては、患側の側頭葉先端部の皮質は約6割で肥厚を認め、また病理は皮質形成異常であった。海馬硬化症と扁桃腫大を伴う側頭葉てんかん症例において比較したところ、前者では著名な白質の体積の低下とAF値の低下を認め、両者の病理は異なることが示唆された。海馬硬化症にて高分解能T2強調画像を用いて海馬亜区域を解析したところ、患側のC1、C4、歯状核の高いZスコアを示し、またグラフ解析の手法にて特発性全般性てんかん患者の脳の脆弱性が示され、これらの手法は有用な手段であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Multifaced imaging analyze was done in patients with intractable epilepsy. Ipsilateral temporal cortex was thickened in 60% temporal epilepsy (TLE) patients with amygdala enlargement, whose pathology was proved to be cortical dysplasia. The white matter volume and FA value were significantly decreased in patients with TLE with hippocampal sclerosis comparing to TLE with amygdala enlargement. These results showed that the etiology was different between them. Subfield volumetric analysis using high resolution T2WI demonstrated decreased volume of C1, C4, and dentate nucleus in patients with hippocampal sclerosis. Graph analysis detected cerebral fragility at temporooccipital and lateral frontal lobes in patients with idiopathic generalized epilepsy. These methods seem to be useful for speculating their pathology and planning their treatments.

研究分野：医歯薬学

キーワード：てんかん 画像解析 MRI

1. 研究開始当初の背景

てんかんは最も頻度が高い神経疾患の一つで、人口のおよそ1%を占めるにも関わらず、日本においては専門病院や専門家が少なく、正しい診断や治療を受けられずに不利益を被っている患者は多数いるものと推測される。難治性の側頭葉てんかんは外科手術に良い適応である。側頭葉てんかんの原因及び手術適応となる疾患は海馬硬化症が最も多い。海馬硬化症の中でも海馬の亜区域で侵される部位が異なる場合、予後にも違いが生じるとの報告があり、亜区域の細かな画像評価をすることは、治療や予後にも貢献するものと思われる。また扁桃腫大を伴う側頭葉てんかんを、以前我々は皮質形成異常 FCD (focal cortical dysplasia) ではないかと病理と合わせ報告したが、外科適応の重要な原因疾患の一つとなりつつあるが、まだ詳細な検討は少ない。今まで我々は肉眼では判断困難な微妙な皮質の委縮などを、様々な統計解析を行って病態にせまろうと研究を行ってきた。上記側頭葉てんかんや FCD や特発性全般性てんかんなども、それらの解析の良い対象となりえる。

2. 研究の目的

側頭葉てんかんや FCD や特発性全般性てんかんを対象に、MRI にて DIR(double inversion recovery)、高分解能 3DT1 強調画像、高分解能 T2 強調画像、拡散テンソルを含めた検査を行い、検出率を評価したり、様々な解析ソフトを用いて、部分的な皮質や白質の異常を検出・指摘できるようにする。そして従来てんかん精査時に同時に行われている様々な検査(発作時脳血流 SPECT、非発作時脳血流 SPECT、発作時脳波、非発作時脳波、心理検査、FDG-PET、電極留置脳波)と比較したり組み合わせたりすることで、効率的な検査を検討する。さらにまた今まで海馬硬化症が主な原因とわかってい

た側頭葉てんかんに関して扁桃腫大をきたす病態にも注目し、診断の指標を提示すると同時に、側頭葉てんかんをきたす各疾患の特徴や共通性など解析を交えて評価・助言することで、治療に貢献したい。

3. 研究の方法

難治性てんかんにて当施設を受診し、FCD、側頭葉てんかん、特発性全般性てんかんを疑われた患者を対象に心理検査、神経学的検査、生理検査、発作時・非発作時脳波と以下の画像検査を行った。診断は臨床および病理学的に行われた。

MRI にて 3D DIR や 3DT1volume data、DTI(diffusion tensor image)、2mm の高分解能冠状断 T2 強調画像、ASL(arterial spin labeling)脳血流画像、FLAIR 等を撮影した。脳血流 SPECT:テクネシウム(^{99m}Tc)-L, L-ethyl cysteinate dimer (ECD)を 600MBq 静注し、SPECT を発作時と非発作時で撮影。また FDG-PET:絶食 6 時間後に 185-370 MBq (5-10 mCi)を静注し、PET-CT にて非発作時で撮影。

画像処理は MRI 3DT1volume data を SPM12 with DARTEL のソフトにて灰白質、白質、脳脊髄液の segmentation をし、統計解析のための下準備を行った。また高分解能冠状断 T2 強調画像も用いて海馬の C1 から C4 の亜区域の体積も算出した。MRI 拡散テンソルの解析は DTI Studio のソフトにて全脳の FA map, MD map を作成。SFL にても TBSS を作成。正常例に関しても上記 MRI 形態計測や拡散テンソルにて同様の解析を行った。また脳血流 SPECT では大脳の脳血流量を測定し、定量と定性の画像を作成。発作時と非発作時画像を基に個々に SISCOM 画像を作成し、Z-score を変動させててんかん焦点を検出した。

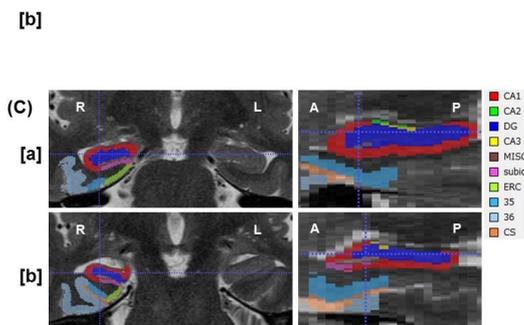
4. 研究成果

側頭葉てんかん患者で MRI にて non-

neoplasm と考えられる扁桃体の腫大がある症例 40 例と正常ボランティア 40 例を対象に、臨床症状と MR、SPECT、PET を検討した。いずれも腫大した側と脳波検査にて焦点側と一致した。発作間欠期に施行した脳血流 SPECT と FDG-PET 例においては、いずれも腫大側の側頭葉内側は集積が低下していた。MR にて扁桃体と海馬の体積を free surfer を用いて測定して左右差を検討したところ、海馬の体積は患側と健側との間に有意差がなかったが、扁桃体は患側が優位に大きかった。側頭葉先端部の皮質に関しては、SPM にて正常データベースを作成し、個々の患者の皮質の肥厚の有無を検討したところ、患側の側頭葉先端部の皮質は 25 例で優位な肥厚を認めた。また組織が得られた 3 例は限局性皮質異型性 FCD であった。

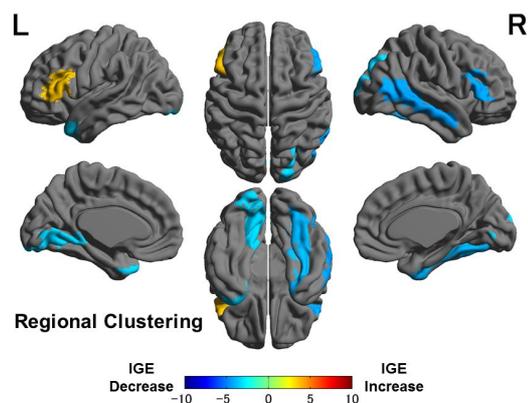
側頭葉てんかん症例にて MR 高分解 T2 強調画像と 3DT1 強調画像を用いた subfield の自動抽出ソフト (ASHS) と、従来の free surfer と比べて、subfield の識別能の評価を行った。対象は 45 例の正常例、50 例の側頭葉てんかん患者 (内 25 例の海馬硬化症と 25 例の非海馬硬化症) にて、ソフトは高分解能 free surfer の新・旧バージョンを用いた。ASHS と新 free surfer では、患側の C1.C4, 歯状核の高い Z スコアを示したが、非海馬硬化症ではいずれの subfield も体積の減少は認めず、今後この手法は海馬の subfield の評価に有用と考えられた。

図 1



また側頭葉てんかんにて最近扁桃体腫大を伴う症例が報告されるようになったが、まだその etiology に関してはコンセンサスを得ていない。今回我々は海馬硬化症と扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん症例、それぞれ 34 例と 17 例にて、大脳の白質の萎縮や FA 値を比較したところ、前者では著名な白質の volume の低下と AF 値の低下を認め、両者の etiology は違うことが示唆された。また特発性全般性てんかん患者において血流の比較とグラフ解析を行った。ASL の脳血流データをもとに、19 例の患者と 19 例のコントロールにて比較した。患者群においては視床、上部中脳、左小脳に血流の低下が認められた。またグラフ解析では、両側の側頭後頭葉、外側前頭葉に脆弱性を認め、これらの手法は特発性全般性てんかんの理解に役立つものと思われた。

図 2



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

Sone D, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N, Matsuda H.、White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement: Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects.、Epilepsy Res.、査読有、2016.09.11;127:221-228
doi:10.1016/j.epilepsyres

Sone D, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N, Matsuda H.、White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement: Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects.、Epilepsy Res.、査読有、2016.09.11;127:221-228
doi:10.1016/j.epilepsyres

Sone D, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N.、Graph Theoretical Analysis of Structural Neuroimaging in Temporal Lobe Epilepsy with and without Psychosis.、PLoS One.、査読有、2016.06.06;11(7):
doi:10.1371/journal

Sone D, Ota M, Yokoyama K, Sumida K, Kimura Y, Imabayashi E, Matsuda H, Sato N.、Noninvasive evaluation of the correlation between regional cerebral blood flow and intraventricular brain temperature in temporal lobe epilepsy.、Magn Reson Imaging、査読有、2016.05;34(4):451-454.
doi:10.1016/j.mri

Sone D, Sato N, Yokoyama K, Sumida K, Kanai M, Imabayashi E, Saito Y, Matsuda H.、Striatal glucose hypometabolism in preadolescent-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy.、J Neurol Sci.、査読有、2016 Jan 15;360:121-4
doi:10.1016/j.jns

Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Nagashima A, Obu S, Higuchi T, Kunugi H.、White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features: a Diffusion tensor imaging study.、Psychiatry Clin Neurosci.、査読有、2015;69(6):360-8.
doi:10.1111/pcn

〔学会発表〕(計1件)

Umino M, Maeda M, Sakuma H, Sumida K, Sato N.、Novel susceptibility-weighted imaging finding of a “low-signal-intensity rim” along

the deep layers of the cerebral cortex in a spectrum of central nervous system diseases.、2016 Radiological Society of North America.Chicago, McCormick Place Convention Center;2016.11.27-2016.12.02

〔図書〕(計1件)

高橋晶,住田薫,横山幸太,佐藤典子 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性び慢性認知症、血管内リンパ腫、Gliomatosis cerebri (GC).こう読む認知症 原因診断のための脳画像.ぱーそん書房.東京;92-97,280-290:2015.

〔産業財産権〕

なし

出願状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

6.研究組織

(1)研究代表者

佐藤 典子 (SATO Noriko)

国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部・部長

研究者番号:10322017

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者

佐々木 柁行 (SASAKI Masayuki)

国立精神・神経医療研究センター病院・小児神経診療部・部長

研究者番号:60235273

(4)研究協力者

曾根 大地 (SONE Daichi)

木村 有喜男 (KIMURA Yukio)