

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：24405
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2023
課題番号：18K15574
研究課題名（和文）MRI新撮像法によるてんかん発作焦点診断能の向上と画像が示す病理学的変化の検討

研究課題名（英文）Improvement of Diagnostic Ability of Epileptic Seizure Focus by New MRI Imaging Technique and Pathological Changes Indicated by the MRI Imaging

研究代表者

森本 笑子（Morimoto, Emiko）

大阪公立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：90815391

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）：本研究では新しいMRI撮像法を用いて難治てんかんにおける切除すべき発作焦点検出能の向上を目指し、術前MRI画像断面と同じ病理標本断面の作成を行うことで、MRI画像の信号変化と病理学的変化との関連性を詳細に検討することを目的としており、現在も症例集積中である。
当初の目的から派生した重要な発見として、発作焦点部位のてんかん性異常過活動があるときにはFDG-PET/MRI融合画像で同定される小脳虫部の代謝が高い傾向にあることがわかった。FDG-PET画像を用いた発作焦点の局在診断において誤診を防ぎ、診断精度向上に大きく寄与する発見であり本来の研究の精度もさらに向上させることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FDG-PETは切除すべき発作焦点の局在診断において最も信頼性が高いとされる画像検査の一つであり、発作焦点はFDG-PETにおける代謝低下域として描出されるとされる。しかし意図せずにてんかん原性領域のてんかん性異常過活動が強い時にFDG-PETの撮像を行った場合、同部は代謝低下がみられないか逆に亢進しており、相対的に発作焦点以外の領域が代謝低下域として目立ってくる。このようなFDG-PET画像は外科的切除を目指す発作焦点部位の誤診につながるために大きな問題となるため、今回の発見は、FDG-PET画像を用いた発作焦点の局在診断の診断精度向上に大きく寄与すると期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to improve the detection of seizure foci to be resected in refractory epilepsy using a new MRI imaging technique and to investigate in detail the relationship between signal changes on MRI images and pathological changes by creating pathology specimen cross sections identical to preoperative MRI image cross sections, and we are still collecting cases.

An important finding derived from the original objective was that the cerebellar vermis identified by FDG-PET/MRI fusion images tends to have higher metabolism when there is abnormal epileptic hyperactivity in the seizure focus area, a finding that will greatly contribute to preventing misdiagnosis and improving diagnostic accuracy in the localization of the seizure focus using FDG-PET images. This finding is expected to further improve the accuracy of original research.

研究分野：画像診断 脳神経分野 てんかん

キーワード：てんかん FDG-PET てんかん原性領域 小脳虫部

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかんは有病率が 0.5% から 1% と「うつ病や認知症と同等の高い頻度の疾患」である。しかしながら患者に対する偏見、診断・治療に必要な専門性の高さから診療・研究が遅れている分野でもある。近年ではてんかん発作による大規模な交通事故が大きく報道されたことから社会的問題となってきている。

治療薬の発達によりてんかん発作を抑制し健常者と同等の生活をすることも可能になってきたが、未だに 20 ~ 30% が治療薬で発作が抑制できない薬剤抵抗性てんかんである。頻回におこる発作は患者自身の脳へのダメージの蓄積による進行性の認知機能の低下、発作による突然死・事故死のリスク上昇、就労や社会生活の制限をもたらし、発作の抑制は非常に重要である。薬剤抵抗性てんかんの治療の第一選択は手術による治療である。切除すべき発作焦点の同定は臨床症状に加え脳波検査、MRI、FDG-PET、脳血流 SPECT、脳磁図など種々の検査を組み合わせて行われるが、すべての検査を行っても発作焦点の同定が困難な症例は少なくない。各種検査法の進歩、特に脳外科医にとって重要な解剖学的情報を多く持ち、非侵襲的検査である MRI による発作焦点の同定能の改善が期待されている。

近年、MRI の技術の進歩に伴い様々な撮影法が開発されてきた。本研究の応募者はこれまでの実績として、Double-inversion recovery (DIR) 法が側頭葉てんかんでみられる白質異常に対する感度が高く、高い発作焦点検出能を持つ FDG-PET と同等の診断能を有することを発見し報告した。同研究は北米放射線学会でも高い評価をうけ、Trainee Research Prizes を受賞している。その他、QSM、拡散強調画像を進化させた q-space imaging を利用するミエリンマップ、ミエリン自体の描出に特化した UTE 法などの組織内ミエリンの画像評価法などの新しい MRI 撮像法は近年、多発性硬化症における、髄鞘の障害である脱髄プラークの検出や予後予想に有用であることが報告されている。てんかん焦点の病理学的変化としては神経細胞の減少、異所性神経細胞やグリオーシスのほかにミエリンが主成分である髄鞘の異常が知られており、これら新たな MRI 撮像法による脳の組織学的な評価はてんかんの切除すべき発作焦点の診断にも有用ではないかと考えられた。

2. 研究の目的

薬剤による発作コントロール不良のてんかん症例においては手術的治療が選択されるが、種々の検査を用いても切除すべき脳内のてんかん焦点部位の同定は難しく、MRI 画像によるてんかんの発作焦点部位の検出能向上が望まれている。

本研究では QSM、ミエリンマップ法、UTE 法など近年開発された新しい MRI 撮影法を用いて発作焦点検出能の向上を目指し、術前 MRI 画像断面と同じ病理標本断面の作成を行うことで、MRI 画像の信号変化と病理学的変化との関連性を詳細に検討することを目的としている。

3. 研究の方法

新たな MRI 撮像法によるてんかんの発作焦点の検出能向上

- ・それぞれの MRI 撮像法でのてんかん症例撮影に対する最適化
 - ・健常者画像の収集 (30 名ずつ 計 120 名/ 20 ~ 39 歳、40 ~ 59 歳、60 ~ 79 歳、80 歳以上)
 - ・術前てんかん症例の撮影 (目標 50 名)
 - ・SPM 等解析ソフトを用いた voxel-based analysis によるてんかん発作焦点の予測解析
- 同年齢層の健常者群の画像と比較することで異常信号部位を定量的に検出する。
- ・CT 上の電極の位置と脳 MRI 画像との融合による発作焦点部位の解剖学的同定
 - ・MRI 画像と病理標本の対比：MRI 信号異常の原因の同定
 - ・脳外科医により術中ナビゲーションシステムを利用して切除前に脳表に MRI 画像断面方向を示すマーキングを行う。
 - ・各症例の脳表画像に MRI 画像の断面方向と発作焦点部位を示すマーキングを施した画像を作成、病理標本切り出しの補助とする。
 - ・放射線科医と病理医との協議により MR 画像と病理標本との関連性、発作焦点部位と周囲構造との画像的・病理学的差異を評価する。
 - ・MRI 画像で示された脳実質の変化と経過から MRI 画像による予後予測の構築を行う。

4. 研究成果

本研究の進行中、当初の目的から派生した重要な発見があった。FDG-PET の撮像時に発作焦点部位のてんかん性異常過活動がある場合、FDG-PET/MRI 融合画像において小脳虫部の代謝が高い傾向にあることが判明した。FDG-PET は切除すべき発作焦点の局在診断において最も信頼性が高いとされる画像検査の一つであり、発作焦点は FDG-PET における代謝低下域として描出されるとされる。しかし意図せずにてんかん原性領域のてんかん性異常過活動が強い時に FDG-PET の撮

像を行った場合、同部は代謝低下がみられないか逆に亢進しており、相対的に発作焦点以外の領域が代謝低下域として目立ってくる。このような FDG-PET 画像は外科的切除を目指す発作焦点部位の誤診につながるために大きな問題となる。小脳虫部の代謝亢進が発作焦点部位のてんかん性異常過活動と強く関連するという今回の発見は、FDG-PET 画像を用いた発作焦点の局在診断の診断精度向上に大きく寄与すると期待される。

この発見において各学会において複数回発表を行っており、その詳細を以下に記載する。

また現在 Seizure 誌に論文投稿準備中である。

当初の目的である新しい MRI 技術の適用による発作焦点同定能の向上は施設の移動に伴う症例集積の遅延が起こっているが、今後引き続き研究を続けていく方針であり、今回の FDG-PET における発見はこの本来の研究の精度をさらに向上させることが期待される。

研究論文（投稿準備中）

Morimoto E., Matsuda H., Yokosako S., Tanei Z, Kimura Y., Shigemoto Y., Suzuki F. Fujii H., Nakagawa E., Sasaki M., Iwasaki M., Saito Y. Verbal hypermetabolism on FDG-PET in pediatric epilepsy: implications for hyperactivity in the epileptogenic zone.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kimura Yukio, Shioya A., Saito Y., Oitani Y., Shigemoto Y., Morimoto E., Suzuki F., Ikegaya N., Kimura Yuiko, Iijima K., Takayama Y., Iwasaki M., Sasaki M., Sato N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Radiologic and Pathologic Features of the Transmantle Sign in Focal Cortical Dysplasia: The T1 Signal Is Useful for Differentiating Subtypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6067	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 -

1. 著者名 Shigemoto Yoko, Sato Noriko, Kimura Yukio, Morimoto Emiko, Suzuki Fumio, Ikegaya Naoki, Iwasaki Masaki, Nakagawa Eiji, Matsuda Hiroshi	4. 巻 154
2. 論文標題 Postoperative changes in the brain: Assessment with serial T2WI/FLAIR MR images in non-neoplastic patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 149 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2019.05.012	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 森本笑子、下野太郎、三木幸雄
2. 発表標題 骨肥厚を伴い髄膜腫との鑑別に苦慮したolfactory neuroblastomaの1例
3. 学会等名 第50回神経放射線学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本笑子
2. 発表標題 難治てんかんの画像診断 -放射線科医からみたてんかん画像-
3. 学会等名 てんかんカンファレンス Web Seminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morimoto E., Matsuda H., Yokosako S., Kimura Y., Shigemoto Y., Suzuki F. Fujii H., Nakagawa E., Sasaki M., Iwasaki M., Saito Y., Sato N.
2. 発表標題 Hypermetabolism in the cerebellar vermis indicates possible hyperactivity of the epileptogenic focus in pediatric epilepsy.
3. 学会等名 American Epilepsy Society (AES) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本 笑子、松田 博史、木村 有喜男、重本 容子、鈴木 文夫、藤井 裕之、中川 栄二、佐々木 征行、岩崎 真樹、齊藤 祐子、佐藤 典子
2. 発表標題 小児てんかんにおける赤核と小脳虫部の糖代謝亢進は、てんかん焦点の過活動を示唆する
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morimoto E.
2. 発表標題 FDG PET in Epilepsy
3. 学会等名 IAEA Workshop : Nuclear Neurology SPECT and PET applications in dementia, movement disorder, and epilepsy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本笑子
2. 発表標題 シンポジウム 2「焦点診断最前線」：てんかん焦点診断における画像診断の実際～FDG-PETを中心に
3. 学会等名 第 53 回日本てんかん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019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
---------	---------