

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08124

研究課題名（和文）MRI-negativeてんかんのMEG,PETを基盤とした統合的解析法の開発

研究課題名（英文）Integrated analysis of MEG and PETdata for MRI-negative refractory epilepsy.

研究代表者

高橋 美和子（TAKAHASHI, Miwako）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員

研究者番号：00529183

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：難治性てんかんのうち、MRI上異常所見のないMRI-negativeてんかんは、焦点診断が難しく、外科治療後も発作消失率が約50%と十分ではない。繰り返されたてんかん発作により脳神経細胞の障害を来し、非発作時における糖代謝の低下を生じていると考えられ、FDG-PETにより検出が可能である。そこで、難治性てんかんで外科治療後発作抑制を得た症例のうち、MRI上、海馬硬化所見をもつ症例、側頭葉に良性腫瘍がある症例と術前FDG-PETを比較した結果、MRI-negativeの症例は、脳糖代謝低下が海馬領域に局限しないことが分かった。一方、海馬領域に局限した場合は、外科治療後の発作予後が良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRI-negativeの難治性てんかんでは、MRI上に典型所見を呈する場合とは病態が異なることが示唆された。側頭葉内に腫瘍があって、海馬領域に異常所見がない症例では、側頭葉内にてんかん原性があり、海馬は二次的なてんかん原性を獲得したと解釈され、このパターンにMRI-negativeの脳糖代謝低下パターンが近かった。MRI-negative例では、側頭葉てんかんであっても、てんかん原性を獲得するプロセスが異なり、同期した神経過活動の病態が海馬領域以外にあることが示唆された。また、形態上に異常がなくても糖代謝低下から外科治療の領域を同定することで、難治性てんかんの治療に役立つことが示唆された。

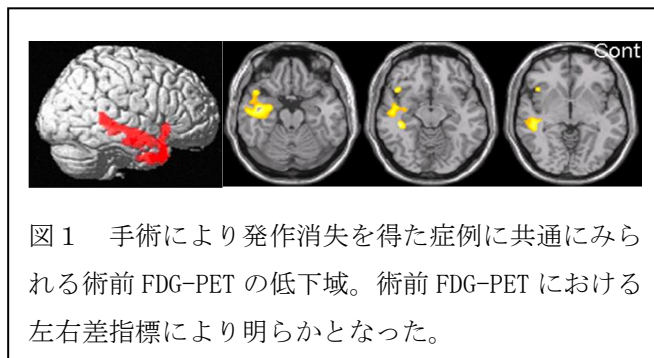
研究成果の概要（英文）：Intractable epilepsies without abnormal findings on MRI is particularly difficult to identify the epileptic focus and, therefore, seizure-free outcome after epilepsy surgery is not sufficient. Repeated epileptic seizures are considered to cause damage neuronal cells, resulting in the decrease in glucose metabolism, which can be detected by FDG-PET in inter-ictal status. In this study, we compared preoperative FDG-PET with those who had hippocampal sclerosis on MRI and those who had benign tumors in the temporal lobe but without hippocampal sclerosis. In MRI-negative cases, hypometabolism was not confined to the hippocampal region like the patients with hippocampal sclerosis, but the hypometabolic pattern similar to such patients, good seizure suppression outcome was obtained even in MRI-negative cases.

研究分野：核医学

キーワード：てんかん 脳糖代謝 PET

1. 研究開始当初の背景

薬剤抵抗性てんかんは、てんかん全体の 30-40%と言われ、発作消失を目的とした治療法は、現状のところ外科治療のみである。このうち、内側型側頭葉てんかんでは外科治療の有効性が高く、発作消失率が約 60%と言われている (*N Engl J Med.* 2001)。薬剤抵抗性の側頭葉てんかんのうち、外科治療により発作消失を得た群における術前 FDG-PET の特徴



として、私達は、①FDG 低下域が片側の海馬を中心に局在し、かつ、②神経線維連絡領域においても①と同側に一貫した脳糖代謝低下があるということ報告してきた (図 1)

(**Takahashi et al. *Ann Nucl Med.* 2012**)。このことから、左右差に着眼した脳糖代謝指標は、難治性てんかんの外科治療のための焦点診断に有用であり、難治性てんかんを理解するうえで役立つと考えた。

難治性てんかんの中でも、MRI 上、てんかんに関連する異常所見を認めない難治性てんかんでは、外科手術による発作消失率が依然として十分ではないことが知られている (MR-negative 51% vs. MRI-positive 75%) (*Epilepsy res.* 2010)。また、MRI-negative 難治性てんかんは、焦点領域の多様性や薬剤抵抗性に移行しやすい特徴や、小児症例では脳糖代謝の低下と発達の遅れが相関していることも報告されており (*Epilepsia.* 2018)、てんかん焦点の範囲が広いことが示唆されている。MRI-negative の難治性てんかんを対象に、術前の脳糖代謝分布から特徴を抽出し、さらに、脳神経細胞の電気的活動を捉える脳磁図も組み合わせることで、焦点診断能が向上することが期待される。

2. 研究の目的

MRI 上、異常所見がない難治性側頭葉てんかんにおけるてんかん焦点領域の診断の向上のための解析法の考案と、それによる疾患の特徴を明らかにすること。

3. 研究の方法

1) FDG-PET のデータ

①健常成人 (Control) 10 例 (平均年齢 34.6、26-45 歳)
②MRI 上に海馬硬化所見がある難治性側頭葉てんかんで、術後の発作予後が良好であった症例 (Hippocampal sclerosis, HS)

26 症例 (手術時の年齢 32.8±14.0 歳)

③側頭葉に良性腫瘍があるが、海馬硬化所見が無い難治性側頭葉てんかんで、術後の発作予後が良好であった症例 (Tumor)

18 例 (32.8±14.3 歳) うち、腫瘍摘出術に加え、海馬にも外科治療を実施した症例は 10 例

④MRI 上、異常所見なし (MRI-negative) 25 症例 (33.1±12.9 歳)、うち、術後の発作予後が良好であったのは 18 例であった。

症例データは、難治性側頭葉てんかんに対し外科治療後 2 年以上が経過し、解析可能なデータが保存されている症例を後方視的に抽出した。また、外科治療後の発作予後は Engel 分類に従い、良好 (I, II) と非良好 (III,IV) とした。

2) 画像解析の方法

視覚的評価として、FDG-PET は以下の 5 パターンに分類した

1. 一侧の海馬領域を主体とし、その他の領域も同側優位の低下 (Hippocampus pattern)
2. 一侧の側頭葉前方部を主体とした低下があるが、内側優位低下ではない (Temporal lobe pattern)
3. 広範囲の低下を認めるが、低下側は一貫している (Hemisphere pattern)
4. 広範囲の低下があり、低下側も一貫していない (Extensive pattern)
5. 上記以外

左右差指標 (Asymmetry Index, AI) による解析は、以下のように行った。画像解析ソフト (PMOD version 3.7; PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) をもちいて、FDG-PET 上に側頭葉先端部から 6cm までの側頭葉に左右それぞれ関心領域を設定し、AI 値を算出した。さらに、左右それぞれ海馬領域のみに関心領域を設定し、AI 値を算出した。

$$\text{Asymmetry Index} = 2 \times |\text{Right} - \text{Left}| / (\text{Right} + \text{Left})$$

3) 各群の本研究における医学的解釈と位置づけ

- ①Control 群：本手法による正常データベースとする
- ②HS 群：てんかん原性が一侧の海馬に存在する
- ③Tumor 群：腫瘍摘出に加え、海馬領域にも外科治療を実施し発作抑制を得た症例では、側頭葉内にてんかん原性があり、かつ、2 次的に海馬領域にもてんかん原性を獲得したが、MRI 上は異常を呈さない。腫瘍摘出のみの場合、海馬領域にはてんかん原性がない。

4. 研究成果

視覚的評価では、HS 群は Hippocampus pattern が 73%、Temporal lobe pattern が 19% であった。一方、MRI-negative 群では Hippocampus pattern は 32% (8/25)、次いで Temporal lobe pattern と Hemisphere pattern がそれぞれ 24% であった。特に Hippocampus pattern を呈する MRI-negative の 8 例は、全て術後の発作予後が良好であった。

Asymmetry Index の分布を図 2 に示す。HS 群では、海馬領域で AI 値が大きく、視覚的に分類された Hippocampus pattern が多いことと合致した。MRI-negative (発作予後 良好) 群では、側頭葉レベルでは AI 値が HS 群と同等であったが、海馬領域の AI 値は小さく、HS 群と異なり、海馬領域を優位とする糖代謝低下ではなかった。さらに MRI-negative (発作予後 非良好) 群では、側頭葉レベル、海馬領域ともに AI 値が小さい傾向を認め、全体に左右差が乏しかった。

Tumor 群で海馬領域にもてんかん原性がある群では、HS 群と同様の海馬領域の AI 値であったが、海馬領域にてんかん原性がない群では、HS 群よりも AI 値が有意に低かった ($p=0.012$)。MRI-negative 群では Tumor 群で海馬領域にてんかん原性がない群と同様の AI 値であった。また、Tumor 群で海馬領域にもてんかん原性を認めた症例は、脳磁図上で

も磁場発生源は腫瘍周囲に限局せず、海馬傍回にも発生源が推定された。

本研究では、てんかん原性が海馬に存在する群、側頭葉内にあるが二次的に海馬のてんかん原性を獲得したと考えられる群、獲得はなかった群と比較することで、MRI-negative 群の糖代謝低下の特徴を明らかに、また、これにより背景病理の考察が可能になると考えられた。MRI-negative 群のうち、海馬領域主体の低下を認めた場合、側頭葉てんかんに対する外科治療が奏功していることから、MRI 上、異常がなくても脳糖代謝の低下パターンが診断、治療に役立つことが示唆された。

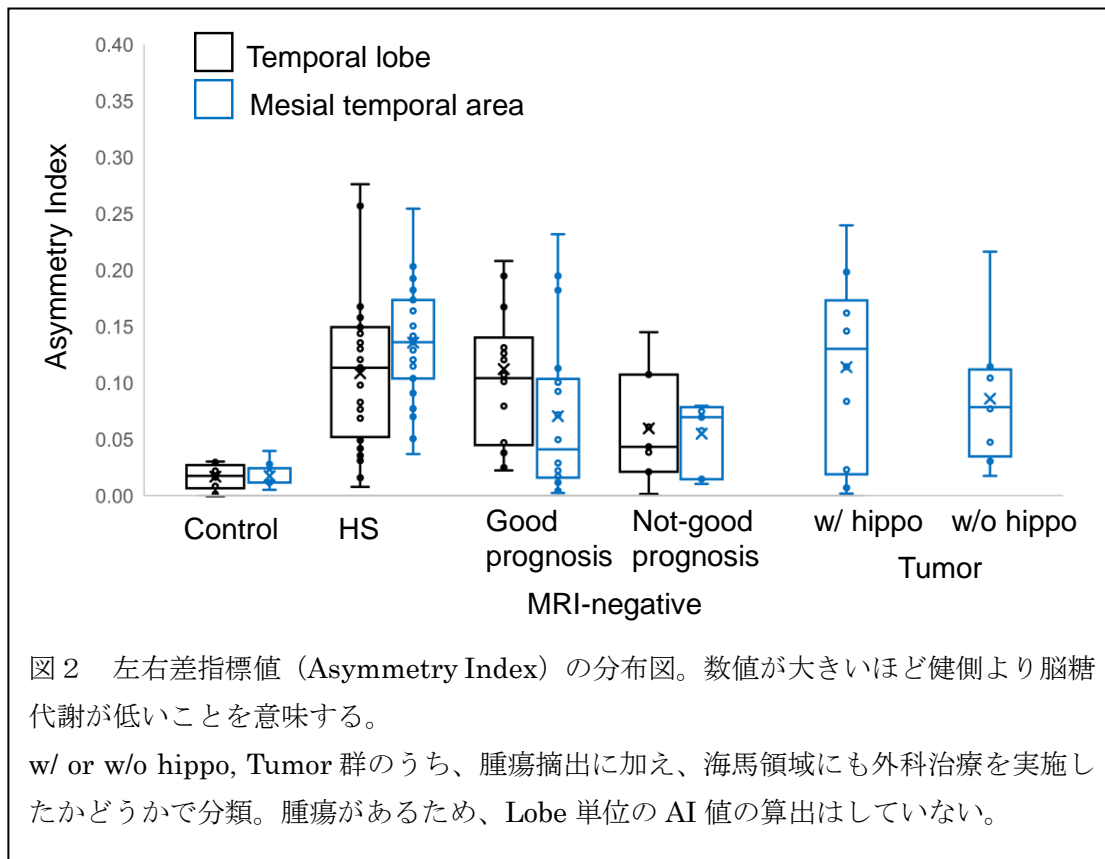


図2 左右差指標値 (Asymmetry Index) の分布図。数値が大きいほど健側より脳糖代謝が低いことを意味する。

w/ or w/o hippo, Tumor 群のうち、腫瘍摘出に加え、海馬領域にも外科治療を実施したかどうかで分類。腫瘍があるため、Lobe 単位の AI 値の算出はしていない。

<引用文献>

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):311-8. doi: 10.1056/NEJM200108023450501. PMID: 11484687.
2. Takahashi M, Soma T, Mukasa A, Koyama K, Arai T, Momose T. An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using 18F-FDG-PET and 11C-methionine PET. *Ann Nucl Med.* 2017 Apr;31(3):250-259. doi: 10.1007/s12149-017-1153-8. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28194701; PMCID: PMC5352759.
3. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2010 May;89(2-3):310-8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.02.007. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227852.
4. Govil-Dalela T, Kumar A, Behen ME, Chugani HT, Juhász C. Evolution of lobar

abnormalities of cerebral glucose metabolism in 41 children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Jul;59(7):1307-1315. doi: 10.1111/epi.14404. Epub 2018 May 22. PMID: 29786852; PMCID: PMC6031462.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Miwako, Akamatsu Go, Iwao Yuma, Tashima Hideaki, Yoshida Eiji, Yamaya Taiga	4. 巻 9
2. 論文標題 Small nuclei identification with a hemispherical brain PET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40658-022-00498-4	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 高橋美和子、山谷泰賀	4. 巻 48
2. 論文標題 核医学を必要としている患者さんに届けるために	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 放射線	6. 最初と最後の頁 2-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Miwako Takahashi, Go Akamatsu, Yuma Iwao, Hideaki Tashima, Taiga Yamaya
2. 発表標題 Small brain nuclei identification using helmet-type PET in healthy volunteers.
3. 学会等名 SNMMI 2022 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋美和子
2. 発表標題 てんかん診療における核医学の役割
3. 学会等名 New Horizon for Neurosciences（招待講演）
4. 発表年 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
研究分担者	湯本 真人 (YUMOTO Masato) (30240170)	群馬パース大学・附属研究所・研究員 (32309)	2020年度に異動にともない代田先生へ変更していません
研究分担者	代田 悠一郎 (SHIROTA Yuichiro) (60804143)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	國井 尚人 (KUNII Naoto) (80713940)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	岩男 悠真 (IWA0 Yuma) (40758330)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 先進核医学基盤研究部・研究員 (82502)	

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