

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591492

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像とPETによるウエスト症候群の潜在病変の検出能と有用性の検討

研究課題名(英文) Diffusion tensor imaging and PET abnormality in cryptogenic West syndrome

研究代表者

夏目 淳(Natsume, Jun)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60422771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：潜因性West症候群23例で月齢12カ月、24カ月に拡散テンソル画像(DTI)を撮像した。FSLのTBSSを用いてfractional anisotropy(FA)を対照と比較した。患者では生後12カ月のDTIで広範な大脳白質のFA低下がみられ、神経線維に垂直な拡散が上昇していた。FAは発達指数と正の相関を示し治療後に脳波異常や発作が存続した患者では異常が強かった。生後24カ月のDTIは発達指数70未満の患者でのみ異常がみられた。PETの集積低下と2歳のFA低下の左右が一致した。1歳時の広汎なDTIの異常は髄鞘化遅延を反映し、2歳で存続するDTIの異常は潜在する病変に関連している可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We performed diffusion tensor imaging (DTI) to assess white matter abnormalities in 23 patients with Cryptogenic West syndrome. DTI was acquired at 12 months and 24 months of age. Fractional anisotropy (FA) images in patients were compared with those of controls. DTI at 12 months of age in patients showed significantly decreased FA in widespread white matters. Radial diffusivity was increased in the skeleton. Developmental quotient (DQ) was positively correlated with FA. Patients with EEG abnormalities and seizures after treatments had lower FA than those of patients with normal EEG and seizure freedom at 12 months of age. DTI at 24 months of age did not show significant difference of FA between patients and controls. However, Patients with DQ lower than 70 showed decreased FA in widespread white matters. Laterality of PET abnormality and DTI abnormality was consistent. Decreased FA may represent delayed myelination and underlying pathology such as focal cortical dysplasia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 小児科学

キーワード：小児神経学

1. 研究開始当初の背景

MRI、PET などの画像技術の進歩により難治性てんかん患者において微細な病変が発見されるようになり、外科手術に代表される治療法の発展に寄与している。しかし、ウェスト症候群ではいまだに原因が特定できず不良な予後をたどる患者が多く存在する。

ウェスト症候群は乳児期に発症する難治性てんかんの代表である。ACTH 療法や抗てんかん薬の内服でもてんかん発作が消失しない患者は全体の 60-80% とされる。また原因となる基礎疾患が見つからない潜因性とと呼ばれる患者も 10-20% いる。近年は画像診断技術の進歩により潜因性ウェスト症候群の患者でも微細な脳形成異常が見つかり外科治療の対象となる場合がある。

拡散テンソル画像 (DTI) は MRI を用いて水分子の拡散の方向性を評価する画像検査法で、大脳白質の微細な神経線維の走行の異常を評価するのに有用である。また DTI は大脳白質の髄鞘化によっても変化するため、発達脳の成熟を評価するのにも有用である。今までに外傷、変性疾患、発達障害などにおける脳障害の検出に DTI が有用との報告がある。てんかんにおいては、側頭葉てんかんや皮質形成異常の存在する部分でてんかんで白質の異常を評価した報告がある。しかしウェスト症候群で DTI を経時的に評価した報告はこれまでにみられない。

以上から、潜因性のウェスト症候群において拡散テンソル画像を経時的に評価し、PET 検査や脳波、臨床症状と比較することは、潜在する病変の発見やてんかん発作が脳の成熟に与える影響を評価することに役立ち、早期の長期予後予測に貢献する可能性がある。そして DTI をウェスト症候群の新しい評価法として確立させることは、難治性てんかんの早期からの外科治療にも有用な情報をもたらすと考えられる。

2. 研究の目的

潜因性ウェスト症候群において発症時から経時的に拡散テンソル画像を評価することで、通常の MRI では確認できない大脳白質の異常を明らかにする。また拡散テンソル画像の異常がてんかん発作や精神運動発達の予後と関連するか、FDG-PET で検出された大脳皮質の異常と関連するかを明らかにする。

3. 研究の方法

新規発症のウェスト症候群で、血液検査や通常の頭部 MRI で原因となる基礎疾患が認められない潜因性の患者を対象とした。発症時から月齢 12 カ月、24 カ月の計 3 回、DTI を撮像した。DTI は 3T MRI (3.0T Trio, Siemens) を用い MPG 12 方向で撮像した。DTI の解析に

は FSL (The Oxford FMRIB Software Library) の tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた。対照は DTI を撮像したが中枢神経疾患が否定された平均月齢 12 カ月の小児 13 例、平均月齢 24 カ月の小児 15 例を用いた。患者と対照の fractional anisotropy (FA) 画像を標準・平均化しその skeleton に個々の FA 画像を投射し、skeleton 上で患者と対照で有意差のある部位を検出した。有意差のみられた skeleton における各患者の平均 FA、mean diffusivity (MD)、神経線維に平行な拡散 1、神経線維に垂直方向の拡散 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ を算出し、対照、および津守稲毛式発達指数、脳波所見、発作予後と比較した。また PET で活動低下のみられる部位と対応した白質の DTI 異常が見られるかを検討した。

4. 研究成果

新規発症した潜因性ウェスト症候群の患者 23 例について DTI を撮像した。発症月齢は 3 カ月から 10 カ月であった。初期治療は 1 例を除いて ACTH 療法を受け、1 例はクロナゼパムの内服で発作の消失と脳波の正常化が得られた。治療後は、12 例でてんかん発作が消失し、5 例ではてんかん性スパズムの再発、1 例で部分発作の発症がみられた。月齢 12 カ月の画像は 3 例は画像不良で除外し 20 例を解析、月齢 24 カ月の画像は 2 例が画像不良で 21 例で解析した。

(1) ウェスト症候群と対照の比較

月齢 12 カ月の DTI では対照と比較して潜因性ウェスト症候群の患者では広範な大脳白質に FA の低下がみられた (図 1)。有意な FA の低下が見られた skeleton における神経線維に垂直方向の拡散 $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ は患者で優位な上昇がみられ、神経線維に平行な拡散 1 は対照と有意差がなかった (図 2)。月齢 24 カ月の DTI は患者全体では対照と有意差はみられなかったが、発達指数 70 未満の患者に限定すると対照と比較して広範な大脳白質の FA 低下がみられた。

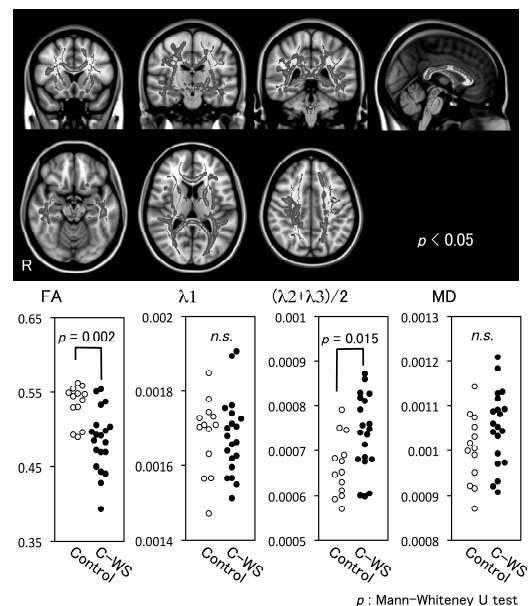


図2 有意差のみられたskeletonにおけるDTIパラメータ

(2) DTI と発達指数の比較

月齢 12 カ月の DTI で有意な FA 低下が見られた skeleton における平均 FA は月齢 12 カ月の発達指数と正の相関 ($r=0.65$, $p=0.002$)、MD および $(\lambda_2+\lambda_3)/2$ は負の相関 ($r=-0.60$, $p=0.006$ 、および $r=-0.55$, $p=0.011$) を示した (図 3)。神経線維に平行方向の拡散 1 は発達指数と相関が見られなかった。

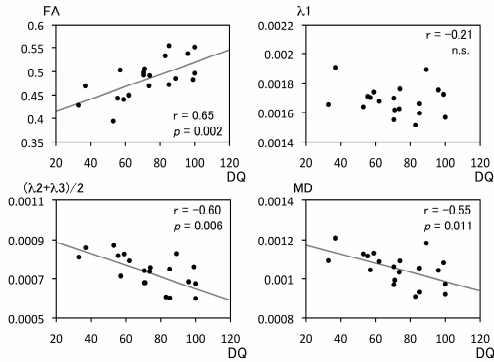


図3 DTIパラメータと発達指数の相関

(3) DTI と脳波、発作予後の比較

初期治療後の月齢 12 カ月において脳波検査でてんかん性放電がみられる患者が 9 例、脳波が正常所見の患者が 9 例だった。てんかん性放電がみられた 10 例のうち 6 例で初期治療後にもてんかん発作がみられていた。月齢 12 カ月の脳波が正常だった 10 例は全例で初期治療後は発作がみられなかった。患者で有意な FA 低下がみられた skeleton において、月齢 12 カ月の脳波が正常だった例と異常だった例、および発作が消失した患者と発作が持続した患者では FA および $(\lambda_2+\lambda_3)/2$ に有意差がみられた (図 4)。

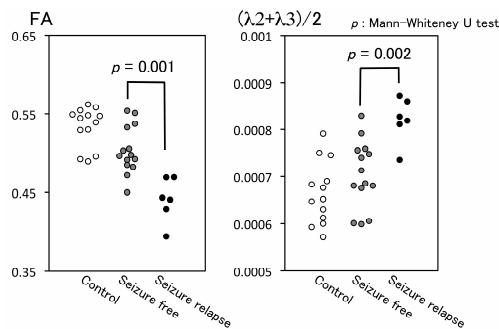


図4 発作予後とDTI

(4) DTI と PET の比較

月齢 24 カ月の PET で、21 例中 9 例で皮質の集積低下がみられた。5 例は左の側頭葉から前頭葉や後頭頂葉におよぶ低下、3 例は右側頭葉から前頭葉の低下、1 例は両側だが右側頭葉優位の集積低下であった。PET で異常がみられた 9 例と異常がみられなかった 12 例それぞれの月齢 24 カ月の DTI を TBSS 解析で対照と比較した。その結果、PET で集積低下がみられた 9 例では大脳白質の FA 低下がみられ、PET が正常だった 12 例では対照と有

意差はみられなかった。PET で左側に集積低下がみられた 5 例を対照と比較すると両側性だが左側優位の FA の低下がみられた。一方、PET で右側優位に集積低下がみられた 4 例では DTI では広汎性で右優位の FA の低下がみられ、PET の集積低下と DTI の FA 低下の左右が一致していた。

以上の結果から、潜因性ウェスト症候群では潜在する大脳白質の異常が存在し、特に神経線維に垂直方向の拡散が上昇していることが明らかになった。月齢 12 カ月でみられた広範な白質の異常は、月齢 24 カ月では精神運動発達が良好な患者では異常がみられなくなり、発達が不良な患者では異常が持続していた。神経線維に垂直方向の拡散の上昇や、予後良好な患者では月齢 24 カ月で異常がみられなくなることから、DTI の異常は髄鞘化遅延、脳成熟の遅れを反映していると考えられた。一方で、生後 24 カ月にみられる DTI の異常は広範であるが PET で局在する集積低下がみられた側で強くみられ、潜在する皮質形成異常などの病変が関わっていると思われた。DTI は潜因性ウェスト症候群において予後予測や潜在する病変の検出に有用である。

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 14 件)

1) Natsume J, Maeda N, Itomi K, Kidokoro H, Ishihara N, Takada H, Okumura A, Kubota T, Miura K, Aso K, Morikawa T, Kato K, Negoro T, Watanabe K. PET in infancy predicts long-term outcome during adolescence in cryptogenic West syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 [in press]

査読:有

2) Kubota T, Fukasawa T, Kitamura E, Magota M, Kato Y, Natsume J, Okumura A. Epileptic seizures induced by dexmedetomidine in a neonate. *Brain Dev.* 2013 Apr;35(4):360-2.

査読:有

3) Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, Maruyama K, Kato Y, Kato T, Natsume J, Hayakawa F, Watanabe K, Okumura A. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: an observational cohort study. *Pediatrics.* 2012 Oct;130(4):e891-7.

査読:有

4) Kato T, Okumura A, Tsuji T, Emi M, Natsume J. Isolated cystic lesion of the callosal genu after traumatic brain injury. *Neuropediatrics.* 2012 Jun;43(3):162-3.

査読:有

5) Kato T, Sugiyama Y, Tsuji T, Hayashi S, Natsume J, Okumura A. Differences in amplitude among electrode locations on

amplitude-integrated electroencephalograms in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2012Apr6.doi:10.1038/pr.2012.50. [Epub ahead of print] 査読:有

6) Kato T, Okumura A, Tsuji T, Hayashi S, Kito M, Natsume J. Punctate white matter lesions in a late preterm-born infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: chronological change in magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print] 査読:有

7) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J. Transient reduced diffusion in the cortex in a child with prolonged febrile seizures. *Brain Dev.* 2012 Jan 9. [Epub ahead of print] 査読:有

8) 夏目淳 けいれん重積とは 小児科学レクチャー 2012;2(4):703-707. 査読:無

9) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Hayashi S, Natsume J. Amplitude-integrated electroencephalogram 1h after birth in a preterm infant with cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2011 Dec 22. [Epub ahead of print] 査読:有

10) Hayashi N, Okumura A, Kubota T, Tsuji T, Kidokoro H, Fukasawa T, Hayakawa F, Ando N, Natsume J. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev.* 2011 Dec 14. [Epub ahead of print] 査読:有

11) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Transient and mild reduction of consciousness during febrile illness in children. *Neuropediatrics.* 2011 Oct;42(5):183-7. 査読:有

12) Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia.* 2011 Oct;52(10):1835-42. 査読:有

13) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Evaluation of brain maturation in pre-term infants using conventional and amplitude-integrated electroencephalograms. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(10):1967-72. 査読:有

14) 夏目淳 熱性けいれん:熱性けいれん重積と側頭葉てんかんについて 現代医学 2011;59:69-74. 査読:無

〔学会発表〕(計 16 件)

1) Natsume J, Ogawa C, Fukasawa T, Yamamoto H, Kidokoro H, Yokoi S, Takeuchi T, Azuma Y, Ishihara N, Ando N, Kubota T, Negoro T,

Watanabe K. TBSS analysis of diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : Comparison with PET hypometabolism. 67th annual meeting of the American Epilepsy Society. Washington D.C., USA, December 9, 2013.

2) Natsume J, Maeda N, Itomi K, Ishihara N, Okumura A, Kubota T, Miura K, Aso K, Morikawa T, Kato K, Negoro T, Watanabe K. FDG-PET in infancy predicts long-term outcome during adolescence in cryptogenic West syndrome. 30th International Epilepsy Congress. Montreal, Canada, June 24, 2013.

3) 夏目淳、深沢達也、小川千香子、山本啓之、竹内智哉、横井摂理、石原尚子、東慶輝、城所博之、三浦清邦、安藤直樹、久保田哲夫、根来民子、渡邊一功 潜因性 West 症候群の拡散テンソル画像とFDG-PET 所見の比較 第47回日本てんかん学会、北九州国際会議場、北九州、2013年10月10日

4) 夏目淳、深沢達也、小川千香子、山本啓之、竹内智哉、横井摂理、石原尚子、東慶輝、城所博之、三浦清邦、安藤直樹、久保田哲夫、根来民子、渡邊一功 潜因性 West 症候群の拡散テンソル画像とFDG-PET 所見の比較 第47回日本てんかん学会、北九州国際会議場、北九州、2013年10月10日

5) Natsume J. Diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome. KES-JES joint symposium 第47回日本てんかん学会、北九州国際会議場、北九州、2013年10月11日

6) 夏目淳、前田規秀、糸見和也、奥村彰久、久保田哲夫、三浦清邦、麻生幸三郎、森川建基、根来民子、渡邊一功 潜因性 West 症候群において生後10カ月のFDG-PET 所見は青年・成人期の発達予後予測に有用である。第55回日本小児神経学会、iichiko 総合文化センター、大分、2013年5月30日

7) Ogawa C, Natsume J, Fukasawa T, Yamamoto H, Kidokoro H, Yokoi S, Takeuchi T, Azuma Y, Ishihara N, Ando N, Kubota T, Negoro T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : Tract-based spatial statistics analysis at onset. 67th annual meeting of the American Epilepsy Society. Washington D.C., USA, December 9, 2013.

8) Ogawa C, Natsume J, Ishihara N, Kidokoro H, Azuma Y, Yokoi S, Yamamoto H, Takeuchi T, Miura K, Negoro T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : Tract-based spatial statistics analysis at onset. 第47回日本てんかん学会、北九州国際会議場、北九州、2013年10月10日

9) Natsume J, Fukasawa T, Yamamoto H, Ishihara N, Azuma Y, Nakata Y, Ando N, Kubota T, Negoro T, Watanabe K. TBSS analysis of diffusion tensor imaging in

cryptogenic West syndrome : Comparison with EEG and seizure outcome. 66th annual meeting of the American Epilepsy Society. San Diego, USA, December 1, 2012.

10) Natsume J, Fukasawa T, Ishihara N, Yamamoto H, Takeuchi T, Ando N, Negoro T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : TBSS analysis. 12th International Child Neurology Congress. Brisbane, Australia, May 30, 2012.

11) Natsume J, Fukasawa T, Ishihara N, Yamamoto H, Takeuchi T, Ando N, Negoro T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : TBSS analysis. The 14th annual meeting of infantile seizure society. Tokyo, Japan, February 18, 2012.

12) 夏目淳、拡散テンソル画像による小児神経疾患の解析 -West 症候群を中心に-(シンポジウム 小児の精神神経発達の最近の治験) 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会、京王プラザホテル、東京、2012 年 11 月 10 日

13) 夏目淳、深沢達也、山本啓之、石原尚子、竹内智哉、安藤直樹、久保田哲也、根来民子、渡邊一功 TBSS analysis of diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : Comparison with EEG and seizure outcome 第 46 回日本てんかん学会、都市センターホテル、東京、2012 年 10 月 11 日

11) 夏目淳 画像解析からみた West 症候群の病態 第 2 回桜山神経セミナー、名古屋市立大学、名古屋、2012 年 5 月 22 日

14) Natsume J, Fukasawa T, Ishihara N, Yamamoto H, Takeuchi T, Azuma Y, Ando N, Negoro T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in cryptogenic West syndrome : TBSS analysis at one and two years of age. 第 54 回日本小児神経学会総会、ロイトン札幌、札幌、2012 年 5 月 17 日

15) 夏目淳、深沢達也、石原尚子、山本啓之、横井摂理、安藤直樹、奥村彰久、根来民子、渡邊一功 潜因性 West 症候群における拡散テンソル画像の TBSS 解析 第 53 回日本小児神経学会総会、パシフィコ横浜、横浜、2011 年 5 月 26 日

16) Fukasawa T, Natsume J, Yamamoto H, Nakata T, Naiki M, Azuma Y, Ishihara N, Ikuta T, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Correlation between diffusion tensor imaging and developmental prognosis in cryptogenic West syndrome. 65th annual meeting of the American Epilepsy Society. Baltimore, USA, December 5, 2011.

〔図書〕(計 2 件)

1) 夏目淳 てんかん症候群分類の考え方 子どものけいれん・てんかん 見つけ方・見分け方から治療戦略へ 中山書店

2013;268 (19-24)

2) 夏目淳 PET 子どものけいれん・てんかん 見つけ方・見分け方から治療戦略へ 中山書店 2013;268 (83-88)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

夏目 淳 (NATSUME JUN)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 60422771

(2)研究分担者

石原 尚子 (ISHIHARA NAOKO)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 30393143