

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

PET, MRIの画像解析によるてんかんの病態解明

夏 目 淳

要旨：画像解析を用いて内側側頭葉てんかん（MTLE）とWest症候群の病態解明を行った。MTLEにおいて、*a*-methyl-tryptophan（AMT）-PETでてんかん焦点の海馬におけるAMT代謝亢進、MRIで視床体積減少を明らかにした。乳幼児期の熱性けいれん重積状態（FSE）後早期に海馬体積増大と海馬DWI高信号がみられ、その後は海馬萎縮を呈することを明らかにした。

原因不明のWest症候群では、FDG-PETで初期治療後も大脳活動低下が存続する患者では発作や発達の前兆が悪いことを明らかにした。また拡散テンソルMRIで、発症時は大脳白質の異方性（FA）が上昇し、生後12か月では低下に転じること、FAが発達指数と相関すること、FDG-PETの活動低下とFA低下の分布が関連することを明らかにした。

これらから神経画像解析がてんかんの病態解明、予後予測に有用であることが明らかになった。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2018；29：13-18

Key Words： positron emission tomography, diffusion tensor image,
temporal lobe epilepsy, West syndrome, infantile spasms

【背景】

PET, MRIなど神経画像検査の進歩はてんかんの原因や病態の解明、さらに外科治療の進歩などに貢献している。画像検査の評価においては、画像の視覚的な評価のみでは十分な情報が得られないこともあり、コンピュータ解析技術を用いることで新たな所見を得ることができる。

我々はこれまでに、さまざまなてんかんを持つ患者で神経画像の研究を行い、特に内側側頭葉てんかん（MTLE）とWest症候群について、PET, MRIの画像解析を行ってきた。本稿ではこれらの研究結果について報告する。

【方法および結果】

(1) 内側側頭葉てんかんのMRI, PET解析

1997年に内側側頭葉てんかん（MTLE）における神経活動の異常について、FDG-PETを用いて評価し、側頭葉のブドウ糖代謝量の低下

がてんかん発作の頻度と相関し、頻回の発作活動が脳活動の低下を引き起こす要因になり得ることを明らかにした¹⁾。

次に、カナダのモントリオール神経研究所に留学し、セロトニンの代謝を評価するためのトレーサーである *a*-methyl-tryptophan（AMT）を用いたPETを使ってMTLEの評価を行った。その結果、海馬萎縮がないMTLEにおいててんかん焦点の海馬でAMTの代謝亢進がみられ、AMTの代謝亢進がFDG-PETにおけるブドウ糖代謝量の低下と相関することが明らかになった²⁾。AMTはトリプトファンからセロトニンへの代謝を評価するためにデザインされた核種である一方で、病的な組織ではNMDA受容体を介した興奮性の神経活動に関連するKynurenine pathwayの代謝が亢進することが報告されている。このことから、てんかん焦点の海馬では抑制系のセロトニン代謝またはKynurenine pathwayの亢進がみられ、それが広汎な神経活動の低下を引き起こす要因の一つ

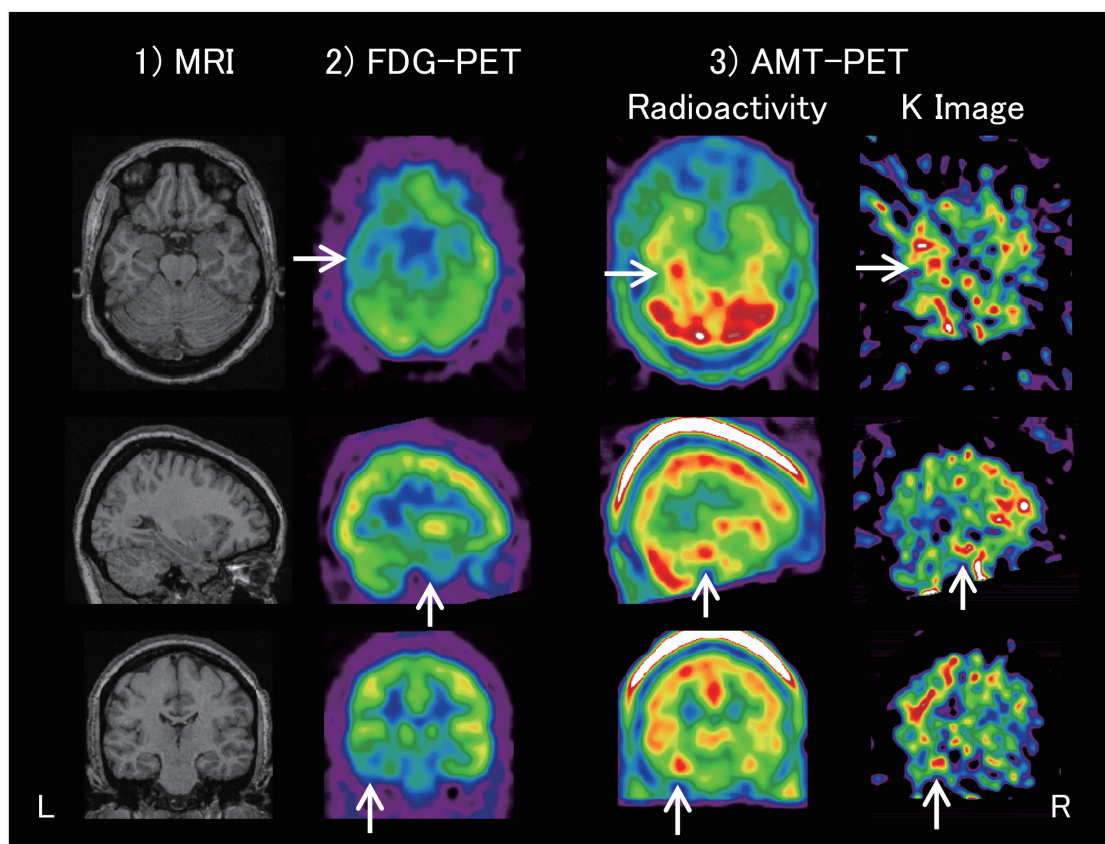


Fig. 1 海馬萎縮のない内側側頭葉てんかんにおけるAMT-PET所見

左海馬に焦点を持ち海馬萎縮はみられない内側側頭葉てんかんの患者。1) MRIでは異常を認めない。2) FDG-PETでは左側頭葉に広範な集積低下を認める（矢印）。3) AMT-PETでは左海馬にAMTに高集積を認める（矢印）。

になっている可能性が示唆された。

MRIによる研究では、視床の萎縮に着目して研究を行った³⁻⁵⁾。MTLEでは海馬が萎縮や高信号を呈する海馬硬化症が有名だが、てんかん性の異常活動は海馬が起こすだけでなく、視床が海馬や扁桃核、entorhinal cortexとネットワークを形成して発作の伝播、同期の亢進に働いているとの仮説がある⁶⁾。我々はMTLEおよび側頭葉外の焦点てんかん、特発性全般てんかんの患者で視床の体積測定を行った。その結果、MTLEでは正常対照や側頭葉外てんかん、特発性全般てんかんと比較して有意な視床体積の減少があり、海馬の萎縮がない患者でも視床体積の減少が見られた。また、てんかん罹患期間と相関して視床体積の減少が起きること、熱性けいれん重積状態の既往がある患者で視床体

積が小さいことが明らかになった³⁾。

さらにMTLEと乳幼児期の熱性けいれん重積状態の関連に着目し、熱性けいれん重積状態（FSE）が起きた後3日以内に海馬体積の測定と拡散強調画像（DWI）の撮像を行い、FSEによる海馬の障害を評価した⁷⁾。その結果、FSE後早期には海馬体積の増大と海馬のDWI高信号がみられる患者が存在し、その後のMRIでは海馬萎縮を呈することが確認された。このことから、FSEによって海馬の細胞性浮腫が起これ、海馬硬化症にいたる病態が示唆された。FSEにおける海馬の障害に対して神経保護を目的とした治療を行うことで、将来のMTLE発症の予防にもつながる可能性がある。

また、以上の臨床研究の成果から、日本小児神経学会において熱性けいれん診療ガイドライ

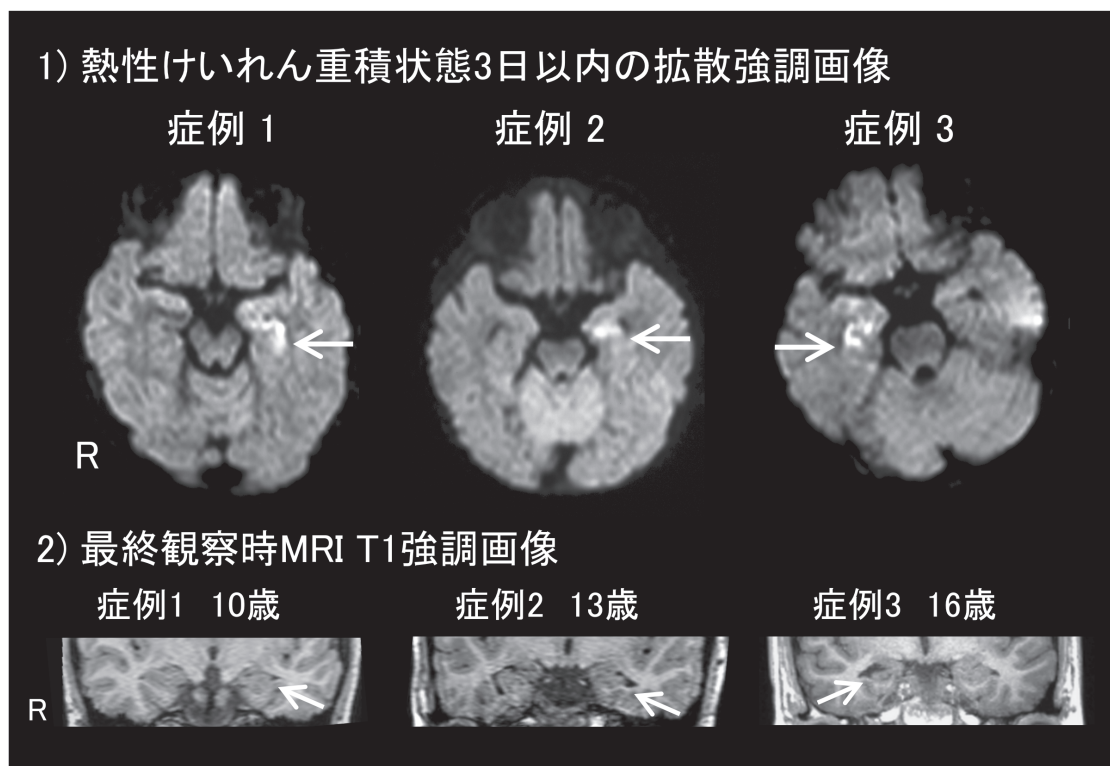


Fig. 2 熱性けいれん重積状態後のMRI所見

1) 熱性けいれん重積状態後3日以内の拡散強調画像で片側海馬の高信号を認める (矢印)。2) 最終観察時のMRIでは発症時に拡散強調画像で高信号だった海馬は萎縮を呈している (矢印)。

ン策定委員会の委員長に任命され、2015年に熱性けいれん診療ガイドライン2015を発行した^{8, 9)}。

(2) West症候群のPET, MRI解析

West症候群は主に乳児期に発症するてんかん性脳症である。我々はWest症候群の発症時から経時的にFDG-PETとMRIの評価を行った。その結果、発症時に認められる大脳皮質の活動低下が治療によって改善する患者では活動低下が残る患者と比較して発作や発達の予後が良好であることが明らかになった¹⁰⁻¹²⁾。FDG-PETは潜在病変の検出のみならず可逆性の機能異常も表しており、予後予測にも有用であることが明らかになった。さらにFDG-PETの活動低下をMRI T2強調画像における髄鞘化遅延と比較したところ、両者に有意な相関を認めた。大脳皮質の活動低下が脳成熟の遅れの要因となり精神運動発達の遅れを引き起こすことが明らかになった¹¹⁾。

さらに上記の乳児期のFDG-PETの結果を、

18年後に発達、就学状況と比較した。その結果、生後10カ月の大脳皮質の活動低下が、中学～高校における支援学校、支援学級在籍と関連することが明らかになった¹³⁾。この結果からWest症候群において乳児期のFDG-PET所見が長期発達予後の予測に有用であることを報告した。

また新規発症のWest症候群23例において、発症時、生後12か月、24か月で拡散テンソルMRI (DTI) を撮像し、tract-based spatial statistics (FSL; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) を用いてコントロールの比較、解析を行った。てんかん発作、精神運動発達、FDG-PETの大脳皮質活動と比較した。その結果、発症時には大脳白質の異方性 (FA) が上昇し平均拡散能 (MD) が低下していることが明らかになった¹⁴⁾。またACTH療法などの初期治療を行った後の生後12か月ではFAは低下、MDは上昇に転じること、FAの低下やMD上昇が発

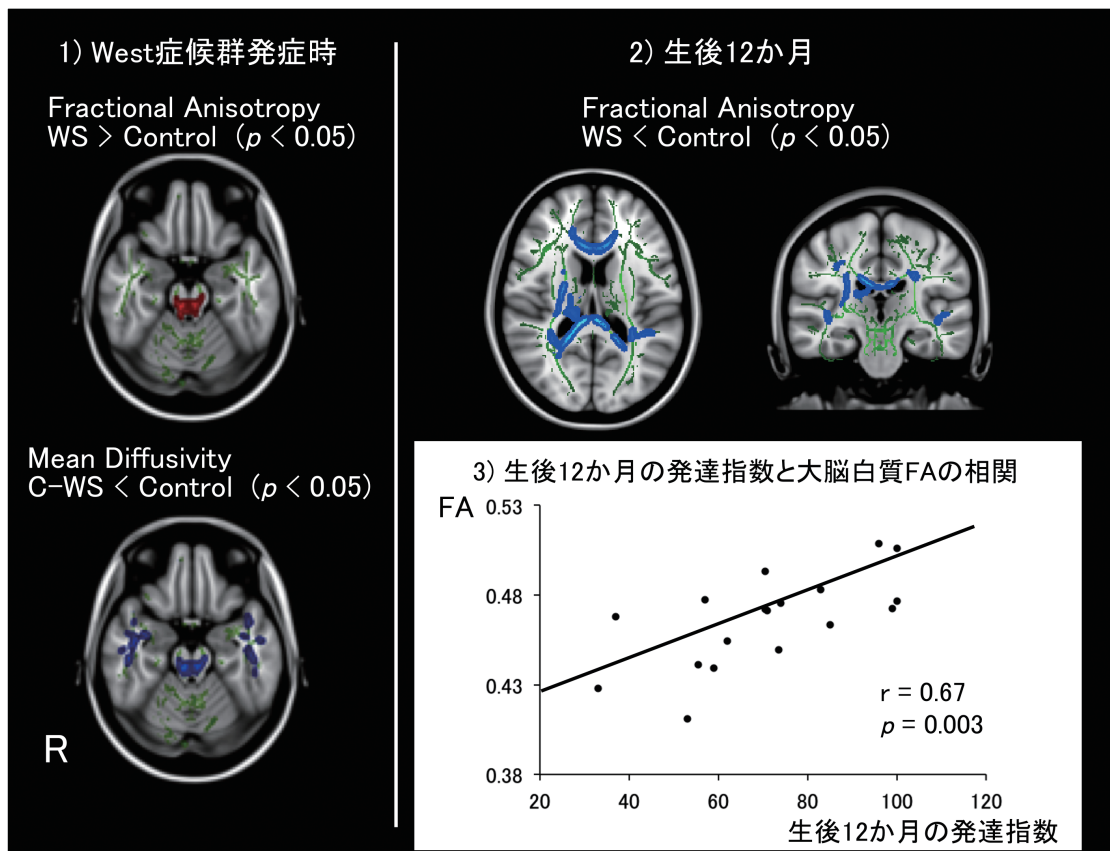


Fig. 3 West症候群の拡散テンソル画像

1) West症候群発症時にはfractional anisotropy (FA)の上昇, mean diffusivityの低下を認める。2) 生後12か月には大脳白質広範にFAの低下を認める。3) 生後12か月の発達指数とFA値に有意な相関を認める。

達指数の低下と相関すること, 24か月におけるFDG-PETの活動低下の分布とFA低下の分布が関連することも明らかになった¹⁵⁾。この結果から, West症候群の発症時にはてんかん性脳症に伴う潜在的な細胞性浮腫が存在し, その後には脳成熟の遅れ, 発達遅滞が引き起こされるてんかん性脳症の病態が示された。

【考察】

MTLEやWest症候群における神経画像研究の結果から, PETおよびMRIの画像解析がてんかんの病態解明に大きく寄与し, 予後予測にも有用であることが明らかになった。今後は, 脳磁図や脳波-機能的MRI同時記録など新しい画像検査技術を用いて, てんかん焦点の診断や病態解明, 治療の進歩がみられることが期待さ

れる。

【謝辞】

これらの研究を行うにあたってご指導いただいた名古屋大学小児科の渡辺一功先生, 根来民子先生, 麻生幸三郎先生, Montreal Neurological InstituteのFrederick Andermann先生, Andrea Bernasconi先生, Neda Bernasconi先生, Mirko Diksic先生をはじめとする多くの先生, および患者さんやそのご家族に感謝を申し上げます。

文献

- 1) Natsume J, Watanabe K, Tadokoro M, Negoro T, Aso K, Nakashima S, et al. Widespread glucose hypometabolism in patients with hippocampal atrophy: Evaluation with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Epilepsy* 1997 ; **10** : 155-160.
- 2) Natsume J, Kumakura Y, Bernasconi N, Soucy JP, Nakai A, Rosa P, et al. Alpha-[11C] methyl-L-tryptophan and glucose metabolism in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003 ; **60** : 756-761.
- 3) Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003 ; **60** : 1296-1300.
- 4) Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003 ; **126** : 2447-2454.
- 5) Bernasconi N, Natsume J, Bernasconi A. Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures. *Neurology* 2005 ; **65** : 223-228.
- 6) Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, Fountain N, Rempe D. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998 ; **32** : 194-205.
- 7) Natsume J, Bernasconi N, Miyauchi M, Naiki M, Yokotsuka T, Sofue A, et al. Hippocampal volumes and diffusion-weighted image findings in children with prolonged febrile seizures. *Acta Neurol Scand* 2007 ; **115** : 25-28.
- 8) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会編. 熱性けいれん診療ガイドライン2015：診断と治療社, 2015.
- 9) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2016.
- 10) Maeda N, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Ohki T, Ito K, et al. Evolutional changes of cortical hypometabolism in West's syndrome. *Lancet* 1994 ; **343** : 1620-1623.
- 11) Natsume J, Watanabe K, Maeda N, Kasai K, Negoro T, Aso K, et al. Cortical hypometabolism and delayed myelination in West syndrome. *Epilepsia* 1996 ; **37** : 1180-1184.
- 12) Itomi K, Okumura A, Negoro T, Watanabe K, Natsume J, Takada H, et al. Prognostic value of positron emission tomography in cryptogenic West syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002 ; **44** : 107-111.
- 13) Natsume J, Maeda N, Itomi K, Kidokoro H, Ishihara N, Takada H, et al. PET in infancy predicts long-term outcome during adolescence in cryptogenic West syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 ; **35** : 1580-1585.
- 14) Ogawa C, Kidokoro H, Fukasawa T, Yamamoto H, Ishihara N, Ito Y, et al. Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Epilepsia* 2018 ; **59** : 440-448.
- 15) Natsume J, Ogawa C, Fukasawa T, Yamamoto H, Ishihara N, Sakaguchi Y, et al. White Matter Abnormality Correlates with Developmental and Seizure Outcomes in West Syndrome of Unknown Etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016 ; **37** : 698-705.

Summary

Jun Natsume

We performed neuroimaging studies in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) or West syndrome. In MTLE with normal hippocampal volume, α -methyl- tryptophan (AMT) PET showed high uptake in the epileptogenic hippocampus. Volumetric MRI reveals thalamic atrophy in patients with MTLE. In patients with febrile status epilepticus MRI during acute period showed hippocampal volume enlargement and hyperintensity on diffusion-weighted MRI. In West syndrome with unknown etiology, FDG-PET showed regional cortical hypometabolism, and persistent hypometabolism after initial treatments correlated with developmental and seizure outcomes. Diffusion tensor imaging (DTI) revealed reduced fractional anisotropy (FA) suggesting cytotoxic edema in the cerebral white matter and brain stem at the onset of West syndrome. At 12 months of age DTI showed FA reduction in the wide spread white matter, and FA correlated with developmental outcome. Neuroimaging studies are promising tools to reveal pathophysiology and predict prognosis of epilepsy.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2018 ; 29 : 13-18