

— 研究助成報告 —

Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) を用いたてんかん外科術前画像解析法の開発

近 藤 聡 彦

要旨：てんかん外科では術前のMRIでてんかん原性病変が検出されるか否かが術後の発作予後に大きく関わってくる。難治てんかんの原因のひとつである限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia : FCD) はMRIで必ずしも検出されるとは限らず、MRI陰性と判断されることも珍しくない。Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) は拡散MRIの新たな解析手法として注目されており、神経突起の散乱や密度の変化を検出することができるため、脳微細構造の把握に寄与することが期待されている。焦点性てんかんの術前画像検査において、NODDIによる解析に最適な撮像条件を検討した。病理組織学的にFCDと診断された症例において、MRI (FLAIR) やFDG-PETなどでの軽微な所見を裏付ける上で、NODDIの有用性が示唆された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022 ; 33 : 93-98

Key Words : NODDI, 限局性皮質異形成, MRI, てんかん外科, 難治てんかん

【序論】

てんかんの外科の術前評価では、脳波などの電気生理学的検索、神経画像診断、神経心理学的検索などが重要であるが、術前のMRIでてんかん原性病変が検出されるか否かが術後の発作予後を大きく左右する因子の一つである。特に難治てんかんの原因のひとつである限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia : FCD) はMRIで検出されないことも多い。FCDのMRIでの検出率は全体では約70~80%とされ、Type II b (dysmorphic neuron + Balloon cell) では、ほぼ全例で病変が検出されるものの、Type II a (dysmorphic neuronのみ) では30%、Type I (層構造異常のみ) では診断が困難とされる。したがって、術前評価の段階で、FCDをMRIで可視化できるかどうか病変の切除計画、さらには術後の発作予後に大きく関わってくる。

現在、MRIにおいて広く用いられている拡散強

調像や拡散テンソル画像 (DTI : diffusion tensor imaging) は、水分子の自由拡散の空間的広がりについて評価する手法であり、主に白質構造の解析に用いられてきた。水分子の拡散が正規分布に従うという仮定のもと、FA (fractional anisotropy) やADC (apparent diffusion coefficient) といった定量値を計算している。これは理論的前提として、遮るもののない空間内を広がっていく状態を仮定している。これまで、MRIで異常を認めないFCDに関して、FAが有用であったとする報告が散見される^{1,2)}。

しかし、生体においては細胞などの構造が障害物として存在し、水分子の拡散が正規分布するという仮定は多くの場合に当てはまらない。そこで、正規分布を仮定しない解析手法として考えだされたのが、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) である。神経突起方向散乱・密度イメージングであるNODDIは、従来のFAやADCとは異なる情報が得られ、従来法の欠点を補い、より詳細

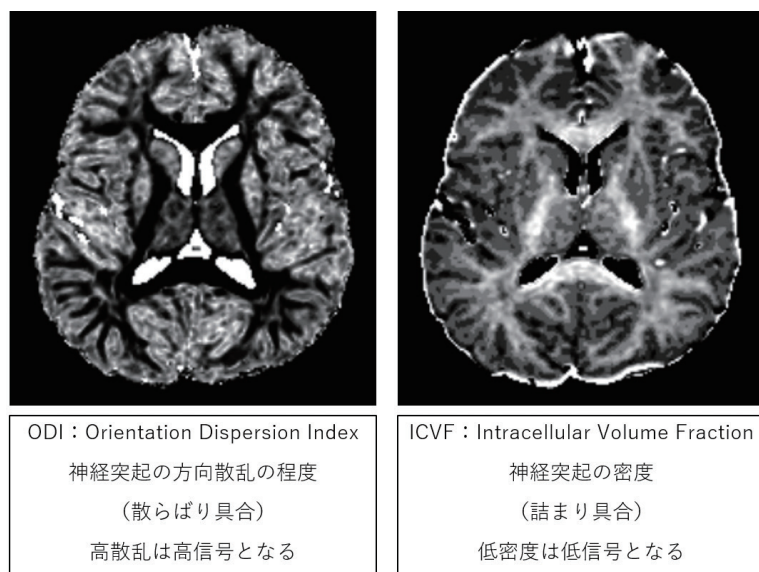


Fig. 1 2種のNODDI画像：ODIとICVFの特徴

な脳微細構造を捉えることが可能であるとして注目されている³⁾。

本研究の主目的は、このNODDIを用いたてんかん外科術前の画像診断解析方法の開発である。

【方法】

当院の入院患者を対象に3.0T-MRI (GEヘルスケア・ジャパン製SIGNA Architect) で2.0*2.0*2.0のアイソボクセルで、それぞれ30軸でDTI撮像を行い、画像解析ソフト (拡散MRI画像解析 (DTI/NODDI) パイプライン (株式会社アラヤ)) を用いて解析を行った。撮影条件は実効TE 75.5ms (minimum), TR 15000程度, スライス69枚, スライス厚2mm, スペーシング0mm, マトリックス128*128とした。DTI画像においては前頭葉にアーチファクト (歪み) が多く出現するが、歪みに関連するパラメータとしてマトリックス, パラレルイメーシング等が挙げられる。NODDIの解析に関わる条件 (マトリックス) は変更できないため、GEの平行イメーシングであるASSET (Array Spatial Sensitivity Encoding Techniques) のフェーズ値を変更して、その最適値を検討した。解析に使用するDTI画像には、b値が2種類以上 (b値

0を除く) 必要であるが、GEのDTIでは一度の撮像でb値の異なる画像を3種類以上取得できないため、[b値0・b値1000s/mm²], [b値0・b値2000s/mm²] で撮像を行い、解析の前処理で一つのデータに変換し、得られたNODDIの画像所見を検討した。

NODDIでは2種の画像 (ICVF : Intracellular Volume FractionおよびODI : Orientation Dispersion Index) について評価を行った。ICVFは神経突起密度を意味し、低密度では低信号、高密度では高信号を呈する。一方、ODIは神経突起の方向散乱を意味し、低散乱は低信号、高散乱は高信号を呈する (Fig. 1)。

【結果】

まず、DTIの撮影条件についてはASSETのフェーズ値が2.0では前頭葉 (前頭葉底部や前頭極) の歪みの低減が困難であったが、3.0および4.0では歪みの軽減が得られた。しかし、4.0ではSNRの低下が顕著に認めため、現段階では3.0が最適な値と判断した (Fig. 2)

NODDIによる画像解析は当院に入院したてんかん患者28例で施行した。男女比は16:12, 右病変が18例, 発症年齢は平均12.6歳 (1~58歳), 診断は前頭葉てんかん (FLE) が10例,

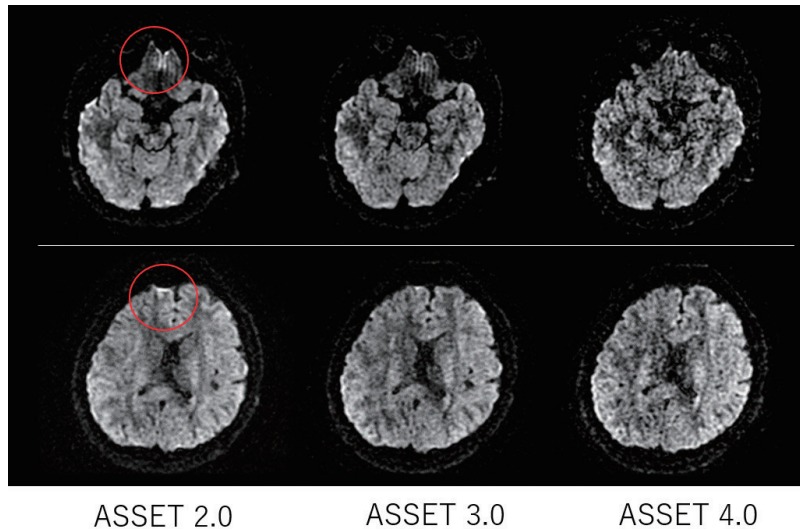


Fig. 2 前頭葉底部や前頭極のアーチファクトについて、ASEETのフェーズ値変更による画像の比較。赤丸で囲った部位で画像の歪みを認めた。

Tab. 1 病理学的にFCDと診断された外科症例

No.	Age(Y)	Sex	Age at Sz onset(Y)	Age at surgery(Y)	Side of resection	Diagnosis	MRI lesion	NODDI		Surgery	Pathology (FCD Type)	Sz outcome
								ODI (Increased)	ICVF (Decreased)			
1	6	F	1	6	R	TLE	+	+	+	ATL	Type I b	Sz free
2	18	F	9	18	R	FLE	subtle	-	-	Lesionectomy	Type I b	Sz free
3	21	M	15	21	R	TLE	-	-	-	Lesionectomy	Type I a	Sz free
4	37	M	20	37	R	TLE	-	+	+	ATL	Type I b	Sz free
5	21	M	12	21	L	PCE	subtle	+	+	Lesionectomy	Type I b	Sz free
6	15	F	8	15	R	TLE	subtle	-	-	Lesionectomy	Type I a	Sz free
7	31	M	21	31	R	TLE	subtle	-	+	ATL	Type I a	Sz free
8	50	M	9	50	R	FLE	+	-	+	Lesionectomy	Type II b	Sz free
9	42	F	5	42	L	TLE	subtle	-	-	ATL	Type I a	Sz reduction
10	34	M	8	34	R	TLE	subtle	-	+	ATL	Type I a	Sz free
11	56	F	15	56	R	PCE	+	-	-	Lesionectomy	Type II b	Sz reduction
12	14	M	9	14	R	FLE	subtle	-	+	Lesionectomy	Type I a	Sz free
13	13	F	11	13	R	FLE	subtle	+	+	Lesionectomy	Type I a	Sz free
14	18	F	12	18	R	TLE	+	+	+	ATL	Type I a	Sz free

ATL: anterior temporal lobectomy, FCD: focal cortical dysplasia, F: female, FLE: frontal lobe epilepsy, L: left, M: male, PCE: posterior cortex epilepsy, R: right, Sz: seizure, TLE: temporal lobe epilepsy, Y: years, +: positive, -: negative

側頭葉てんかん (TLE) が13例、後部皮質てんかん (PCE) が5例であった。NODDIの画像解析が可能であったのはそのうち26例であった (2例はアーチファクトのために読影不可)。外科治療を行ったのは24例で、術式は病変切除術が12例、側頭葉前部切除術が9例、選択的扁桃

体海馬切除術が1例、脳梁前半部離断術が1例であった。病理組織が得られたのは21例で、FCDが15例、脳腫瘍が3例、海馬硬化が2例、結節性硬化症が1例であった。

この中で術前にNODDIを施行し、てんかん発作の根治目的に切除外科をおこなったのち、

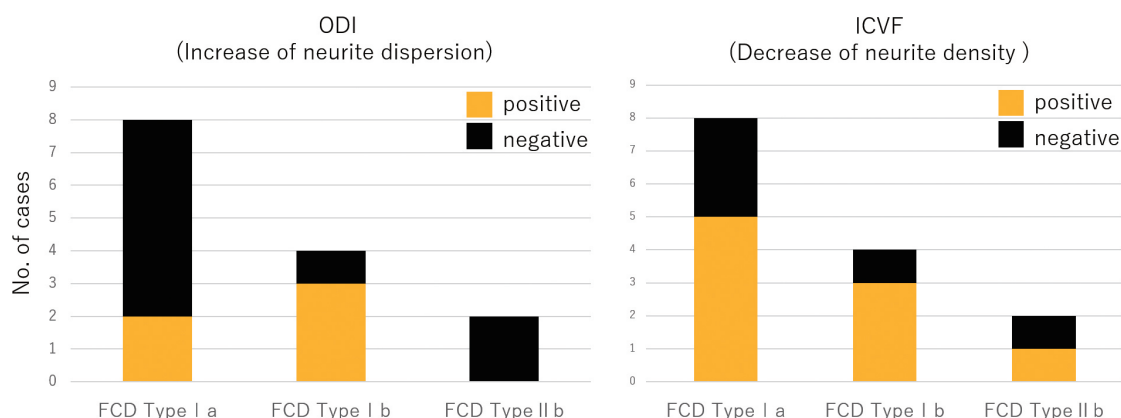


Fig. 3 FCD Type別のODI高信号（高散乱）およびICVF低信号（低密度）所見の有無。統計学的に有意差を認めず。

病理学的にFCDと診断されたのは14例であった（Tab. 1）。男女比は7：7。診断はFLEが4例、TLEが8例、PCEが2例。右病変が12例、発症年齢は平均2歳（1～21歳）、手術時年齢は平均25.9歳（6～56歳）であった。術式は病変切除術が8例、側頭葉前部切除術が6例で、病理診断はType I aが8例、Type I bが4例、Type II bが2例であった。術後成績は12例が発作消失、2例で発作軽減が得られた。FCDの病変部位ではODIで高信号、ICVFで低信号を呈する所見が得られた。ICVFとODIの両方で所見を認めた症例は5例であり、ICVFのみ所見を認めた症例は4例に対して、ODIのみ所見を認めた症例はなかった。Type I a、Type I b、Type II bのそれぞれでODIの所見陽性率は25%、75%、0%であり、ICVFの所見陽性率は62.5%、75%、50%で、いずれもType II よりもType I で所見が多く認められる結果となった。この3群間（FCD Type I a、Type I b、Type II b）の比較ではODI、ICVFの陽性所見について、いずれも統計学的に有意差は認められなかった（Fig. 3）。

【考察・展望】

神経細胞の変性・脱落ではODIで高信号、ICVFで低信号となるため、FCDなどの病変でも同様の所見を呈するとの報告があるが^{4, 5)}、本シリーズでもFCDの病変部位でも同様の所見

が得られることが確認され、これらの所見をそれぞれの陽性所見とした。しかし、FCDのタイプ別の検討を行った研究はほとんどなく、Type II a（4例）とType II b（14例）の比較を行った1報告があるのみである⁶⁾。この報告では、Type II bはType II aよりもICVFの信号変化が強いことが示されており、balloon cellの有無が信号強度に影響を及ぼすと考察されている。本研究では予想に反してType II よりもType Iの方がICVFでの陽性所見検出率が高い結果となった（Fig. 3）。しかし、症例数が少ないため、特異的な所見であるかどうかは今後データの蓄積が必要と思われる。また結節性硬化症1例とFCD4例についての過去の報告では、組織学的な検討はなされていないものの、1例のFCDのみICVFとODIの両方の陽性所見が得られ、それ以外はICVFのみ所見を認めたとのことであった⁴⁾。本研究でもFCDにおいてICVFとODIの両方（Fig. 4A, B）あるいはICVFのみ（Fig. 4C）陽性所見を認める症例はあったが、ODIのみ陽性所見を認めた症例はなかった。したがって、FCDの評価においてはICVFの方がより感度の高い解析法として期待が持てると思われた。FCDの手術標本では層構造の異常や異型細胞以外にも、軸索や樹状突起の異常も認められるとされており⁷⁾、NODDIでの画像所見と病理所見との相関についても今後さらに症例数を増やし、解析を進めていく

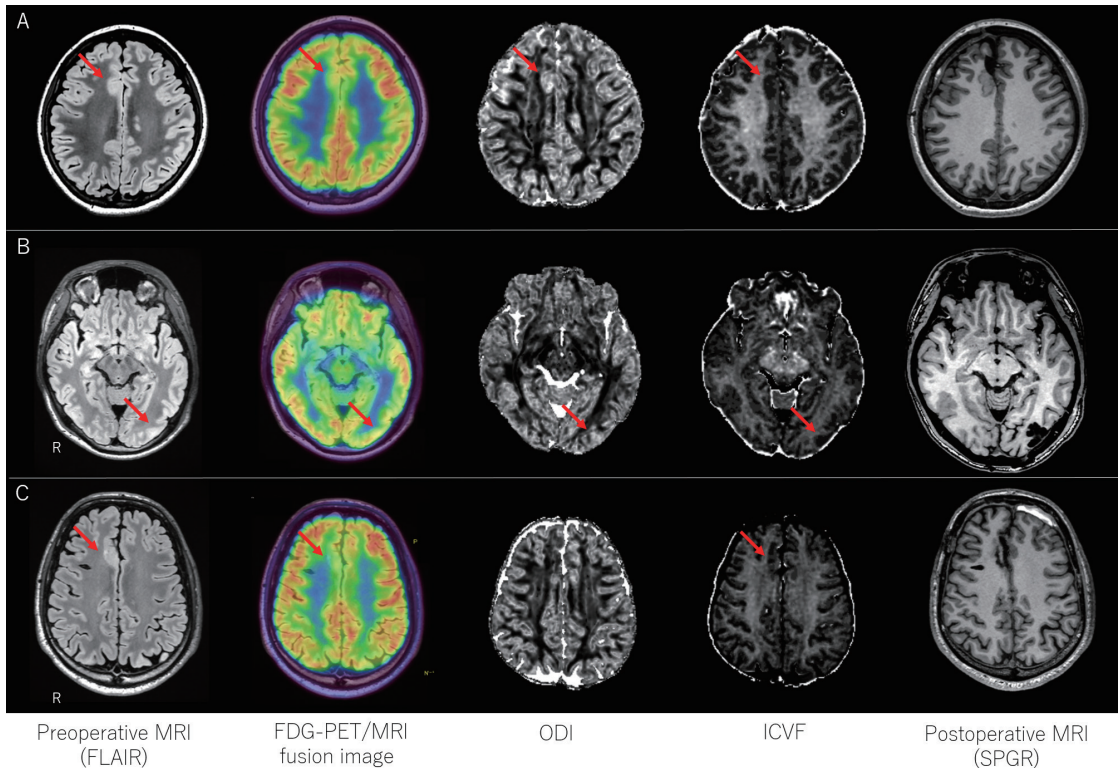


Fig. 4 (A) FCD Type I a 右前頭葉内側病変切除術を施行。(B) FCD Type I b 左後頭葉病変切除術を施行。(C) FCD Type II b 右前頭葉内側病変切除術を施行。いずれも術後、発作は消失。赤矢印は画像病変。

い。

FCDの術前評価に関して現状ではNODDI単独での局在診断は困難であるものの、FLAIR画像での軽微な所見やPET所見などを裏付ける上で、NODDIの有用性が示唆された。NODDIの画像解析の研究が、FCDを含むてんかん原性病変の検出率の向上、病変の拡がりや切除範囲のより正確な術前評価、さらには頭蓋内電極の留置計画の精度や手術後成績の向上に寄与すると期待される。

【謝辞】

本研究を実施するにあたり、NODDI解析ソフトに関してご助言頂いた株式会社アラヤの松吉大輔様、撮影条件の検討に尽力された当院診療放射線技師の坂田貴紀撮影透視主任に深謝いたします。最後に、多大なるご支援を頂いた公益財団法人てんかん治療研究振興財団の皆様に

厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1) Widjaja E et al., Subcortical alterations in tissue microstructure adjacent to focal cortical dysplasia : detection at diffusion-tensor MR imaging by using magnetoencephalographic dipole cluster localization. *Radiology*. 2009 Apr ; **251**(1) : 206-15.
- 2) Diehl B et al., Diffusion tensor imaging in patients with focal epilepsy due to cortical dysplasia in the temporo-occipital region : electro-clinico-pathological correlations. *Epilepsy Res*. 2010 Aug ; **90**(3) : 178-87.
- 3) Zhang H et al., NODDI : practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*. 2012 Jul 16 ; **61**(4) : 1000-16.

- 4) Winston GP et al., Advanced diffusion imaging sequences could aid assessing patients with focal cortical dysplasia and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Feb ; **108**(2) : 336-9.
- 5) Winston GP. The potential role of novel diffusion imaging techniques in the understanding and treatment of epilepsy. *Quant Imaging Med Surg.* 2015 Apr ; **5**(2) : 279-87.
- 6) Lorio S et al., MRI profiling of focal cortical dysplasia using multi-compartment diffusion models. *Epilepsia.* 2020.
- 7) Kabat J et al., Focal cortical dysplasia – review *Pol J Radiol.* 2012 Apr ; **77**(2) : 35-43.