最新の神経画像検査を用いた側頭葉てんかんの多機能画像診断・手術

前原 健寿¹⁾, 田中 洋次¹⁾, 青柳 傑¹⁾, 成相 直¹⁾, 河野 能久¹⁾, 石井 賢二²⁾
石渡 喜一²⁾, 大野 喜久郎¹⁾

1) 東京医科歯科大学脳神経外科, 2) 東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

Multi-image Fusion Diagnosis and Guided-surgery for Temporal Lobe Epilepsy based on Recent Neuroradiological Examinations

Taketoshi Maehara, M.D.¹⁾, Yoji Tanaka, M.D.¹⁾, Masaru Aoyagi, M.D.¹⁾, Tadashi Nariai, M.D.¹⁾,
Yoshihisa Kawano, M.D.¹⁾, Kenji Ishii, M.D.²⁾, Kiichi Ishiwata, M.D.²⁾, and Kikuo Ohno, M.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, 2) Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Neuroradiological examinations play an important role in diagnosis and surgery for epilepsy patients. Since the introduction of the 3T MR imager, we have had the means to easily perform high-resolution MR imaging, diffusion tensor imaging (DTI), and MR spectroscopy. These MR imaging modalities provide important information on focus diagnosis and surgery for temporal lobe epilepsy. Safe and accurate temporal lobe epilepsy surgery can be accomplished by simulating the surgery preoperatively based on three-dimensional fusion images and then performing the surgery under multi-image guidance with PET and SPECT.

(Received January 24, 2012; accepted February 20, 2012)

Key words : temporal lobe epilepsy, neuroimaging, 3T MRI, multi-image fusion, navigation
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 21 : 712-720, 2012

はじめに

神経画像検査は、側頭葉てんかんの焦点診断および外科治療に重要な役割を有している。なかでも MRI は、形態異常のみならず機能異常も描出でき、PET・SPECT 等の核医学検査とともに焦点診断に用いられている。最近では MRI を用いた 3 次元融合画像の作成、脳機能局在や連絡繊維の描出を加えた多機能画像の作成が、正確で安全なてんかんの手術に役立っている⁷⁾¹¹⁾。

最近のこのような神経画像検査の進歩は、コンピューター技術の発展や解析ソフトの登場、3T MRI が普及したことなどが要因となっている。さらに 7T MRI による高解像度画像の登場⁴⁾や解析法のさらなる進歩によっ

て、神経画像検査による焦点診断法や 3 次元融合画像を用いた多機能画像解析は今後も発展し続けるものと考えられる。

今回対象とした側頭葉てんかんは、てんかん外科治療の中で最も代表的な疾患であると同時に、手術のためには側頭葉の微小解剖の習熟が必要な疾患である。神経画像検査を駆使して、海馬扁桃体の構造のみならず、脈絡叢や海馬采との関係、さらには大脳脚、視床との関係および動脈神経、前脈絡叢動脈、後大脳動脈の走行などを描出し理解することは、治療のうえで重要なことと考えられる。

本稿では側頭葉てんかん外科治療患者を対象として、従来行われてきた神経画像診断に加え、当院に 3T MRI

連絡先: 前原健寿, 〒113-8519 文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学脳神経外科

Address reprint requests to: Taketoshi Maehara, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

Fig. 1 1.5T and 3T MRI

1.5T (upper) and 3T (lower) axial MRIs of the same patient (left : T1-weighted, middle : FLAIR, right : T2-weighted).

Fig. 2 Hippocampus of patients with right temporal lobe demonstrated by 1.5T and 3T MRI

T2-reverse images of different patients with right temporal lobe epilepsy (right : 3T high resolution, middle : 3T, left : 1.5T).

Fig. 3 MRS of a patient with right temporal lobe epilepsy
A, C : right (affected) side, B, D : left (healthy) side

Fig. 4 DTI & MRI (FLAIR) of a patient with left temporal lobe epilepsy
FA values are calculated in the whole temporal lobe (A : anterior, D : posterior) and superior (C : anterior, F : posterior) temporal lobe. FLAIR images of MRI demonstrate the blurring of gray and white matter in the left temporal lobe (B : anterior, E : posterior).

Fig. 5 Fiber tracking of the optic pathway

Section of fiber tracking of the optic pathway using a dTV diffusion tensor visualizer system developed by the Department of Radiology at Tokyo University in a patient with right temporal lobe epilepsy (A). Section at the posterior part of the inferior horn (E): an axial view (B), a coronal view (C), a sagittal view (D).

が導入された 2010 年以後に施行している最新というよりはむしろ最近の神経画像検査の実際を提示する⁸⁾。さらに、側頭葉てんかん手術シミュレーションとしての 3 次元融合画像⁵⁾と多機能画像¹¹⁾を用いた術前画像の有用性も紹介したい。

神経画像検査による側頭葉てんかんの 焦点診断の意義

てんかんは脳の神経細胞の電気生理学的異常によって引き起こされる病態であるため、基本となる脳波検査に発作型と MRI などの神経画像検査を加えて総合的に焦点診断が行われる。Luders⁶⁾は部分てんかんでみられる脳病変を分類し、MRI はてんかんに関連した病変を描出し、PET・SPECT は脳機能異常部位を描出するに過ぎないとしている。しかし一方で、MRI で病変が描出されることは、てんかん手術の成績を左右する重要な因子の一つとされている¹⁵⁾。また切除で発作が消失する領域はてんかん原生領域と定義されているが、単一の検査でこの領域が決定できるわけではない。本稿では神経画像検査

による焦点という用語をしばしば用いるが、必ずしもてんかん原生領域や発作起始部位を指すわけではないことに留意してほしい。

神経画像検査による通常の 側頭葉てんかんの焦点診断

側頭葉てんかんの画像診断では、海馬硬化の診断が最も重要である。MRI で正確に海馬の萎縮や信号変化を判定するためには、通常の axial, coronal 画像のみでは不十分で、海馬の先端から後方部分までを詳細に観察できるように斜台に平行に切り出した coronal 画像や、海馬の長軸方向に沿った axial 画像が必要である。撮像法としては FLAIR 画像が有用だが、皮髄境界のコントラストを明瞭にした 3D-short tau inversion recovery (STIR) の有用性も報告されている³⁾。

核医学検査では F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)-PET による間欠期の脳代謝低下部位の描出が焦点診断に有用で、中枢性ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬を用いた C-11 flumazenil (FMZ)-PET も鋭敏な焦点診断検査であ

Fig. 6 Simulation and intraoperative photographs of a right antero-medial temporal lobectomy

Three-dimensional multi-image-fusion images (A) and photographs during the operation (B: lateral temporal resection, C: collateral sulcus and hippocampus, D: choroidal plexus and choroidal fissure).

る。ただし FMZ-PET は保険未承認で、保険承認を受けた I-123 Iomazenil (IMZ)-SPECT も焦点診断に有用である。また発作時に焦点の脳血流が増加することを利用した SISCOM は、発作時の情報がえられる画像検査として特殊な位置を占めている。

側頭葉てんかんに対する当科の神経画像検査

① MRI

当院では SIGNA HDxt 1.5T と 3T MRI (GE) を使用し、T1, T2, FLAIR の axial 画像と斜台に平行な coronal 画像、MRA、合成画像作成用の multiplanar reconstruction (MPR) を撮影している。撮像時間は 1.5 T MRI では約 17 分、3T MRI では約 14 分である。これとは別に 3T MRI で MRS, DTI を撮影し、MRS を左右海馬の 2 カ所で測定した場合の撮像時間は約 18 分である。

高精度画像や撮像時間には、マトリクスや加算回数に関与する。1.5T では T1 強調像と FLAIR 画像では 256×256 のマトリクス、T2 強調像では 512×512 の 1 回撮影で 7 分 45 秒の撮像時間を要している。3T のマトリクス

はすべて 512×512 で、FLAIR 画像では 3 回加算を行っているが合計 6 分 50 秒で、より高解像度画像がえられている (Fig. 1)。

② PET・SPECT

FDG-PET の検査では当日、少なくとも検査 3 時間前と検査中に発作がなかったことを確認する。FDG-PET は、静注 40 分後に 5 分間の撮影を行う。FMZ-PET は静注 20 分後に 20 分間の撮影を行う。IMZ-SPECT は静注 3 時間後に 30 分撮影を行う。

診断には、視覚的診断に加え正常被験者と比較した統計学的解析が有用である。正確な診断には、機種ごと、年齢ごとのデータによる比較が必要である。われわれはフリーのソフトウェアである SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K.) を用いた statistical parametric mapping (SPM) 解析を PET 検査の客観的な診断として用いている。簡便な方法としては、たとえば IMZ-SPECT では無償ソフトの iNEUROSTAT (日本メジフィックス株式会社) を用いた 3D-SSP 解析がある。SISCOM の一番の問題は、放射線管理区域で発

Fig. 7 Simulation and intraoperative photographs of a right antero-median temporal lobectomy

Three-dimensional (3D) multi-image fusion MRIs and photographs during the operation.

3D image (A) and (B) photograph after removal of the hippocampal head. 3D image (C) and (D) photograph after removal of the hippocampal body.

作を確認し静注しなければならないことである。解析には無償のソフトである SISCOM2009（富士フィルム RI ファーマ株式会社）が有用である⁷⁾。

3T MRI 導入による側頭葉てんかんの 画像検査

① 海馬の解剖学的構造の描出

高解像度の海馬構造描出には、高解像マトリクスと加算撮影を行い S/N 比を上げることが必要である。Fig. 2 に T2-reverse 画像を用いた右側頭葉てんかん患者の海馬を示す。3T MRI では、1.5T より精細な海馬構造が描出され、さらに 3 回加算を行うことでよりきれいな画像がえられている。ただし撮像時間は 7 分 30 秒かかり、体動のアーチファクトを避けるためには患者の忍耐が必要となる。

② MRS

3T MRI を用いることで、1.5T では撮影に工夫を要した海馬の MRS も安定して撮影できるようになった。NAA/Cre あるいは NAA/chol 値の低下が焦点診断に有

用とされている (Fig. 3)。また機種によっては GABA や glutamate の測定も可能で、焦点診断に重要な役割を果たすと期待されている¹⁶⁾。

③ DTI

拡散テンソル解析は特定の白質路の可視化¹⁰⁾と、白質の密度や病的変化に関連した指標を定量的に解析することを可能にし⁹⁾、側頭葉てんかんの病態解析にも広く応用されている¹⁾²⁾。

Fig. 4 に脳形成障害に起因した難治てんかん症例を示す。FLAIR 画像で左側頭葉の皮質白質境界が不明瞭化しているが、範囲を見きわめるのは容易ではない。DTI で FA map を作成し絶対値を計算すると、患側の側頭葉前方では FA 値低下を認めるが、側頭葉後方では FA 値低下は軽度であることがわかり、切除域を決定するうえでは重要な所見の一つであった。

視放線の損傷による視野障害の出現は側頭葉てんかん手術の合併症の一つである。視放線の経路には個人差があるため、下角を開放した場合に視放線がどの位置に出現するかをあらかじめ知っておくことが視野障害の回避には重要である¹⁷⁾ (Fig. 5)。

Fig. 8 Multi-image guided epilepsy surgery

Images taken during intraoperative navigation surgery using Stealth Station (MACH 4.0). A probe indicates contact 12 (A), contact 8 (B), and contact 19 (C: IMZ-SPECT fusion image [low-uptake area suggests the epileptogenic area]) of the intracranial electrodes. Intracranial ECoG demonstrates diffuse spikes (D). The white thread indicates the resection line (E).

手術シミュレーション

術前画像検査でえられたさまざまな情報を統合し 3D image 画像を作成することで、綿密な手術戦略を構築することができる。3D 画像を任意の方向に回転し、アプローチの方向や手術手順に沿った画像を作成すると内部の重要構造の位置が確認できる。多機能の 3D 合成画像を用いた手術シミュレーションは、手術チームの手順確認にも有用である。

具体的な方法としては、まず MPR 画像を撮影し、MRI, FLAIR 画像から脳の血管や神経を同定して 3 次元融合画像を作成する。3D 画像処理ソフトには、ZIOSTATION (Zio soft) を用いている。ただし現状では、画像作成や切り出しは自動的に行える作業ではなく、コンピューター操作と同時に手術に精通した脳外科医が作成に関与する必要がある⁵⁾。

右側頭葉てんかん患者の前内側側頭葉切除の手術シ

ミュレーションを示す¹³⁾¹⁴⁾。この症例では、1) T2 以下で先端から 4 cm の側頭葉先端切除を行い、2) 側副溝の前方に沿って後内側へ向かい下角に到達し、海馬、扁桃核を明らかにし、3) 下角を後方に展開し、(扁桃核の一部を切除して) 脈絡叢および脈絡裂を明らかにした (Fig. 6)。4) 脈絡裂から側頭葉先端方向に向かい、海馬采を離断し、5) 海馬の前方、後方を trimming し海馬頭部を切除する。切除後は大脳脚が明らかになり、前方では動眼神経、後大脳動脈が確認でき、扁桃体前方内側部分の切除により前脈絡叢動脈が確認できる。6) 後内側へ向かい、海馬体部を切除すると視床枕を確認できる (Fig. 7)。

さらに DTI でえられた視放線の融合画像や、左側頭葉てんかんでは functional MRI などであられた言語野の融合画像を作成することで、より安全な手術シミュレーションが可能となる。

多機能画像を用いた術中ナビゲーション手術

側頭葉てんかんでは海馬切除の有無が、手術戦略、治療成績に重要であるため術中ナビゲーションの有用性は限られている。ただし、腫瘍性病変や脳形成障害が原因の難治てんかん症例では、側頭葉外側の切除範囲が問題となり術中ナビゲーションの有用性は高い¹¹⁾。特に小児や精神発達上の問題を有する患者では電極留置術による発作時皮質脳波の記録が困難であるため、術中間欠期脳波所見と画像所見の両者から切除域を決定する必要がある。ただし、ナビゲーション手術には、brainshift という不可避の問題がある¹¹⁾¹²⁾ため、現時点では術前の使用が適当と考えている。今回、脳形成障害が原因の左側頭葉てんかん小児例を対象に当院で施行している多機能画像を用いた術中ナビゲーションの概略を提示する⁷⁾(Fig. 8)。自験では PET/SPECT 画像と MRI との重ね合わせを行い、術中皮質脳波所見と対比したナビゲーション手術を行うことで術後 3 年以上経過した MRI 病変を有する 14 症例で、13 例が Engel class I で 8 例が抗てんかん薬中止と良好な成績がえられている⁸⁾。

手順としては、1) まず T1, FLAIR, T1-gadolinium のなかで病変を描出するのに最も適した撮像法を選択し、MPR 画像を撮影する。次に Dr. view (旭化生情報, 東京) を用いて PET, SPECT 等と重ね合わせた画像を作成する (本症例では T1 の MPR 画像を撮像し、IMZ-SPECT の取り込み低下部位を MRI に重ねた)。次に、2) ナビゲーション (Stealth Station MACH 4.0) を設置し開頭後に、硬膜下電極を用いて皮質脳波測定を行う。最後に、3) 皮質脳波のスパイクが出現する電極を確認して電極上でナビゲーションを行い、MRI 病変、PET・SPECT 異常出現部位と比較し切除範囲を決定する (本症例では MRI 異常部位は、皮質脳波スパイク出現部位とほぼ同じ範囲で、IMZ-SPECT の取り込み低下部位は MRI 異常部位内に限局していた)。4) 切除後に再度皮質脳波測定を行い、遺残スパイクを記録し、追加切除あるいは multiple subpial transection (MST) の追加を検討する (左側頭葉内側を含む側頭葉切除を行い、術後脳波でも遺残スパイクは認めなかった)。

抗てんかん薬は継続中であるが、術後約 2 年で seizure-free の成績がえられている。

おわりに

3T MRI でえられた高解像度画像、特殊撮影を用いた多機能画像、3 次元融合画像は側頭葉てんかんの診断・

手術に重要な役割を果たしている。今後、7T MRI や新たな解析法の導入で、側頭葉てんかんにおける神経画像診断の重要性はますます増していくと考えられる。

文 献

- 1) Assaf BA, Mohamed FB, Abou-Khaled KJ, Williams JM, Yazeji MS, Haselgrove J, Faro SH: Diffusion tensor imaging of the hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 1857-1862, 2003.
- 2) Gross DW: Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 52 (Suppl 4): 32-34, 2011.
- 3) Hashiguchi K, Morioka T, Murakami N, Suzuki SO, Hiwatashi A, Yoshiura T, Sasaki T: Utility of 3-T FLAIR and 3D short tau inversion recovery MR imaging in the preoperative diagnosis of hippocampal sclerosis: Direct comparison with 1.5-T FLAIR MR imaging. *Epilepsia* 51: 1820-1828, 2010.
- 4) Henry TR, Chupin M, Lehericy S, Strupp JP, Sikora MA, Sha ZY, Ugurbil K, Van de Moortele PF: Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: findings at 7 T (1). *Radiology* 261: 199-209, 2011.
- 5) 金 太一, 小山博史, 庄島正明, 辛 正廣, 斉藤延人: 3 次元融合画像とシミュレーション. *脳外誌* 20: 238-246, 2011.
- 6) Luders H, Awad I: Conceptual considerations. in Luders H (ed): *Epilepsy Surgery*. New York, Raven Press, 1992, pp.51-62.
- 7) Maehara T: Epilepsy surgery and focus detection utilizing imaging of preoperative multi-modal examinations. *No Shinkei Geka* 35: 1053-1065, 2007.
- 8) Maehara T: Intraoperative monitoring of epileptic foci: usefulness of multimodality image-guided epilepsy surgery performed in combination with electrocorticography. *Brain Nerve* 63: 321-329, 2011.
- 9) Mascalchi M, Filippi M, Floris R, Fonda C, Gasparotti R, Villari N: Diffusion-weighted MR of the brain: methodology and clinical application. *Radiol Med* 109: 155-197, 2005.
- 10) Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 45: 265-269, 1999.
- 11) Murphy MA, O'Brien TJ, Morris K, Cook MJ: Multimodality image-guided surgery for the treatment of medically refractory epilepsy. *J Neurosurg* 100: 452-462, 2004.
- 12) Ohue S, Kumon Y, Nagato S, Kohno S, Harada H, Nakagawa K, Kikuchi K, Miki H, Ohnishi T: Evaluation of intraoperative brain shift using an ultrasound-linked navigation system for brain tumor surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50: 291-300, 2010.
- 13) Shimizu H, Ohta Y, Suzuki I, Ishijima B, Sugishita M: Lateral temporal polar approach to mesial temporal lesions. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33: 360-364, 1993.
- 14) Spencer DD: Anteromedial temporal lobectomy: directing the surgical approach to the pathologic substrate. in Spencer SS, and Spencer DD (eds): *Surgery for epilepsy*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991, pp.129-148.
- 15) Spencer SS: MRI and Epilepsy Surgery. *Neurology* 45: 1248-1250, 1995.
- 16) Widdess-Walsh P, Diehl B, Najm I: Neuroimaging of focal

cortical dysplasia. *J Neuroimaging* 16: 185-196, 2006.
17) Winston GP, Mancini L, Stretton J, Ashmore J, Symms MR, Duncan JS, Yousry TA: Diffusion tensor imaging trac-

tography of the optic radiation for epilepsy surgical planning: a comparison of two methods. *Epilepsy Res* 97: 124-132, 2011.

要 旨

最新の神経画像検査を用いた側頭葉てんかんの多機能画像診断・手術

前原 健寿 田中 洋次 青柳 傑 成相 直
河野 能久 石井 賢二 石渡 喜一 大野喜久郎

てんかんの焦点診断・手術において、神経画像検査の果たす役割は大きい。最近、日常診療に 3T MRI が導入されたことで、容易に高精度画像撮影や、DTI, MRS 等の特殊撮影が行えるようになった。側頭葉てんかんにおいては、焦点診断の向上に加え、3 次元融合画像を用いた手術シミュレーションや、PET・SPECT 所見を加えた多機能画像診断手術が安全で確実な手術に寄与すると考えられる。

脳外誌 21: 712-720, 2012