

＜シンポジウム (2)-5-4＞神経疾患における MR 撮像法の最先端

てんかん，頭痛

麻生 俊彦¹⁾

要旨：てんかんと片頭痛では，発作時の現象を in vivo でとらえることが病態の解明に寄与すると思われる。てんかんでは脳波と BOLD 信号を関連づける EEG-fMRI 検査の研究が活発におこなわれている。しかし脳波で異常が捉えられないこともあり，近年，fMRI のみでそうした脳活動を検出する試みがある。活用が広がっている安静時 fMRI の解析手法が応用できる。片頭痛では脳血流が変動することが知られていたが，これも fMRI によって詳細な情報がえられるようになった。しかし血流調節自体にも異常がおこっているとの知見から，それが血管に由来するのか，神経なのか，判然としない部分がある。血流よりも神経活動に近い現象をとらえる fMRI 手法の開発によって理解が進む可能性がある。

(臨床神経 2013;53:1097-1099)

Key words：核磁気共鳴画像法，てんかん，片頭痛，機能的 MRI

てんかんと片頭痛はいずれも発作性疾患であり，しばしば合併するなど関係が深い。こうした疾病では発作時の現象を in vivo でとらえることが病態の解明に寄与すると思われる。たとえば近年，てんかんで，特に発作が重積したあと，視床枕や海馬の拡散強調信号が上昇することが知られるようになった¹⁾。この信号変化は水の拡散の減少を意味するが，組織学的には浮腫（細胞腫大）を反映するとされ，時間が経過すると元に戻るから大部分は可逆的と考えられている。

さらに短い時間スケールで生じる変化もある。てんかん発作が全般化して意識が低下すると，後部帯状回や前頭前野の血流が下がることは SPECT で発見されたが²⁾，fMRI では，安全性の問題から発作ではなく脳波上のスパイクと BOLD 信号を関連づける EEG-fMRI 研究が中心である。最近の展開の 1 例として van Houdt らの報告では³⁾，まず fMRI データの処理法を工夫し，脳の部位によってことなる時間プロファイルをもつ応答を同定した。これにより異常脳波が出現したタイミングで信号が上昇した部位だけでなく，低下した部位も検出することができる。さらに頭皮上ではなく皮質脳波 (ECoG) と比較することで，異常活動が波及した順序を検討している。

一般に EEG-fMRI は脳波と機能画像とで一致した結果をみいだすことを目指すが，Krings らは fMRI でのみ検出された発作関連の脳活動を報告している⁴⁾。1 時間に数回という高頻度の部分発作を呈した症例で，下肢の痙攣に先行して，時間とともに徐々に移動する fMRI の信号変化をみると，それは一次運動野の下肢領域で終わっていた。しかし，これに対応する頭皮上脳波の変化はみとめなかったという。

このように脳波で異常をみとめない症例があることから，近年，fMRI の情報だけからてんかん性の脳活動を検出する

試みが始まっている。たとえばウェーブレット変換とクラスター分析を組み合わせ，脳波では見逃されていたような小さいスパイクが fMRI では検出されたとの報告がある⁵⁾。装置の進歩による fMRI の時間解像度の改善や解析手法の進歩は今後も期待され⁶⁾，特に頭皮脳波検査では診断しきれないケースにおいて fMRI がそれにとって代わり，脳波が Gold standard である現状を変える可能性もある。

脳波のばあい，生の波形を観察することで，異常な脳活動がいつ（そしてどこで）おこったかという情報をとらえるが，時間的な情報が豊富でない fMRI は，いつおこるかかわからない活動を検出することには利用されてこなかった。しかし近年，Default network を始めとする大規模皮質ネットワークの存在に注目が集まり，それらを同定するための安静時 fMRI という手法が広まった。様々な疾患において安静時の脳活動をバイオマーカーとして使おうとする研究がさかんになり，そうしたランダムな変動を取り扱う解析手法は，てんかんにも応用可能である。一例として独立成分分析 (ICA) を使って EEG-fMRI データを解析したものを紹介した。ここではまず fMRI データだけを解析し，抽出された成分の中で，EEG の異常と時間的に一致するものを選び出している (Fig. 1)。最終的に fMRI だけで異常活動を検出するには，てんかん性脳活動の特徴をもつような fMRI の成分，すなわち脳波における異常放電に対応するパターンをみつけだす必要がある。

片頭痛には，その病態を説明するうえで血管説と神経説が並びたち，たとえば発作時や前兆時に後頭葉の血流が低下することが前者の根拠となっていた。しかし，fMRI の時代となり，血流の変動は数十%までならば生理的な変動，とくに脳活動を反映した挙動を示すことが知られた現在，血流変化の背後には神経活動を考慮に入れる必要がある。現に神経説

¹⁾ 京都大学医学研究科脳機能総合研究センター [〒 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54]
(受付日：2013 年 5 月 30 日)

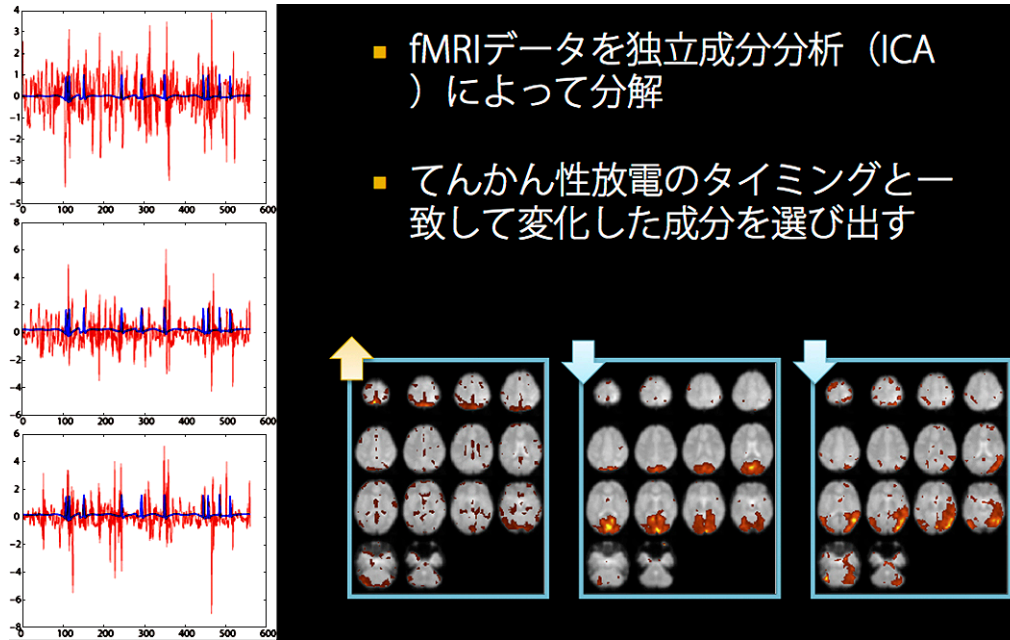


Fig. 1 ICA をもちいて異常放電と fMRI 上の変化を結びつけた自験例.

の根拠とされた論文のうち脳幹の片頭痛発生器が活動していることを示したものでは、実際に観察にかかったのは PET での局所脳血流増加である⁷⁾。また頭痛発作中においては痛みに対する脳の反応が当然、混入することも考慮せねばならない。現在、有力なのは三叉神経血管説であるが、そこでおこっているとされる皮質拡張性抑制 (CSD) にアストロサイトが関与することから、血流調節自体にも異常がおこっているとされ⁸⁾、血管か、神経かという問いは解消されていない。

2001 年に fMRI によって興味深い進展があった。間欠的に視覚刺激を与えながら、前兆から発作へ至る段階をとらえた fMRI 撮像で、前兆の始まりとともに BOLD 信号が上昇し、次いで刺激への応答がなくなるのが観察された。また、その部位は後頭葉の後ろから前へと徐々に拡がり、閃輝暗点や、その本態とされる皮質拡張性抑制 (CSD) に類似した。刺激に対する応答は 15 分で 8 割まで戻った。

この結果の解釈は、しかし、それほど単純ではない。fMRI の BOLD 信号が上昇したとき、(1) 神経活動が増加し、血流に反映された、(2) 神経活動が低下し酸素代謝が減ったが血流はそのままだった、(3) 調節機構の異常で動脈血が減少した、など複数の説明が可能である。これらはいずれも否定しきれず、血流変化を媒介する fMRI の限界といえる。

前述したてんかん発作後のような細胞の形態変化が、生理的な環境でも一過性におこっているとの基礎的な知見に基づき、われわれは拡散強調信号の経時変化を観察する新しい fMRI 法によって、血流と神経活動を分けて観察することを目指している⁹⁾。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文献

- 1) Szabo K, Poepele A, Pohlmann-Eden B, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005;128:1369-1376.
- 2) Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2009;132:999-1012.
- 3) van Houdt PJ, de Munck JC, Leijten FS, et al. EEG-fMRI correlation patterns in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a comparison with electrocorticographic data and surgical outcome measures. *Neuroimage* 2013;75:238-248.
- 4) Krings T, Töpper R, Reinges MH et al. Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: A functional MRI study. *Neurology* 2000;54:524-527.
- 5) Lopes R, Lina JM, Fahoum F, et al. Detection of epileptic activity in fMRI without recording the EEG. *Neuroimage* 2012;60:1867-1879.
- 6) Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, et al. Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One* 2010;5:e15710.
- 7) Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-660.
- 8) Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1517-1527.
- 9) Aso T, Urayama S, Fukuyama H, et al. Comparison of diffusion-weighted fMRI and BOLD fMRI responses in a verbal working memory task. *Neuroimage* 2013;67:25-32.

Abstract**MRI in Epilepsy and Migraine**Toshihiko Aso, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

In vivo observation of the ictal events are thought to help understanding the etiology and pathology in both epilepsy and migraine. While simultaneous recording of EEG and fMRI is actively conducted for the former, in some cases, epileptogenic activity is undetectable by EEG. Attempts to detect such abnormal brain activity by using fMRI are underway. Analysis methods for resting-state fMRI can be applicable for such purposes. For migraine, fMRI is also highly valuable in detecting series of ictal events. However, since the disease is suspected to involve abnormal neuro-vascular coupling, it is not always straightforward how to interpret the observation by vascular-dependent methods. Therefore development of non-vascular methods is critical for future advances.

(Clin Neurol 2013;53:1097-1099)

Key words: MRI, Epilepsy, Migraine, functional MRI
