

術中 MRI を用いた  
脳腫瘍患者の神経機能予後診断：  
術中 diffusion tensor imaging による  
大脳白質線維機能評価

2 0 1 5

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

増 田 洋 亮





筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文



術中 MRI を用いた  
脳腫瘍患者の神経機能予後診断：  
術中 diffusion tensor imaging による  
大脳白質線維機能評価

2 0 1 5

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

増 田 洋 亮



## 論文目次

第一章 序論 . . . . .	1
脳腫瘍摘出術における術中神経機能評価法 研究の背景と問題点	
1. 脳腫瘍摘出術における神経機能温存の方法 . . . . .	5
2. Diffusion tensor tractography (DTT)を用いた正常神経構造の可視化 . . . . .	11
3. DTTを用いた新たな神経機能定量評価法の開発 . . . . .	29
第二章 目的 . . . . .	33
第三章 対象と方法 . . . . .	35
第四章 結果 . . . . .	52
第五章 考察 . . . . .	80
第六章 結論 . . . . .	96
引用文献 . . . . .	97

謝辞

参考論文



# 第一章 序論

## 脳腫瘍摘出術における術中神経機能評価法 研究の背景と問題点

神経膠腫などの脳実質内腫瘍の多くは、正常神経構造に浸潤性に増大し、その境界は不明瞭である。そのため、外科的な腫瘍の全摘出を目指すと、機能部位を含めた正常神経構造が障害されるリスクがある。よって、手術においては運動麻痺や言語障害など、重度の機能障害を回避し、正常神経機能を温存した最大限の摘出を行う必要がある。また、術前画像診断として、MRIで脳腫瘍の性状、局在を診断するのみならず、運動野や言語野およびその伝達路である大脳白質線維の機能局在も認識しておくことも必要である。

手術中に神経機能を温存するための手法としては、運動機能に関しては motor evoked potential (MEP)、感覚機能に関しては sensory evoked potential (SEP)、視覚機能に関しては visual evoked potential (VEP) などの電気生理学的術中神経モニタリングがある。これらを用いることで、運動や感覚および視覚など単一の神経機能に対する電気生理学的な定量的評価が可能となり、その定量値の変化を手術中に持続的にモニタリングすること

で、神経機能障害の有無や程度をリアルタイムに推定することができる。しかし、欠点として観察できる神経構造が脳機能のごく一部に限られていること、術前から機能障害の高度な症例については測定ができないこと、定量評価には偽陽性・偽陰性があるというような問題点がある。以上から、術中の電気生理学的モニタリングは脳腫瘍摘出手術の安全性担保のために不可欠ではあるが完全な手法ではなく、別の何らかの方法で補完することができればより安全性の高い手術ができると考えている。

一方、近年 MRI の撮像方法の一つである diffusion tensor imaging (DTI) が確立され、diffusion tensor tractography (DTT) として脳白質線維を可視化することが可能となった。DTI は一度の撮像で多くの白質線維の観察が可能であること、機能障害の高度な症例においても神経線維の描出が可能であることなどの利点がある。例えば、脳腫瘍患者においては、腫瘍により白質線維が圧迫、もしくは断裂している様子なども観察することができる。しかしながら、神経線維の連続性や偏在の程度など形態の評価(定性的評価)は可能であったが、定量的評価ができないことが問題であった。そのため、あくまでも神経線維の走行部位を同定する目的で使用され、実際の神経機能



評価との関連性については検討が不十分で、術中神経機能の定量評価法として使用されたこともなかった。最近、頭部外傷や脳卒中などにより白質線維が損傷を受けた部位に、DTT 定量値である拡散異方性 (Fractional anisotropy:FA) 値の変化が起こること、DTT における tract の本数 (Number of tract) の減少が起こること、これらの定量値と神経機能予後に関連があることが報告され、DTT の定量的評価の可能性が示唆された。しかしながら、定量値と神経機能予後の関連については検討が不十分であり、定量評価方法についても確立されていない。また、対象は頭部外傷や脳卒中患者を対象としており、疾病発生の前後で測定して比較検討を行った報告はなく、今までに脳腫瘍の患者において、術中 DTT を用いて脳神経外科手術中に定量的な神経機能評価をした報告もない。

本研究では、脳腫瘍患者において、DTT を用いた術前、術中の神経白質線維機能の定量評価およびその経時的変化の測定を試みた。この手法により脳腫瘍摘出術中の神経機能低下を画像的に評価することが可能になれば、現在術中電気生理学的検査で行っている神経機能のモニタリングの評価を補完することができ、場合によってはより正確な手法として取って代わることも

可能になるのではないかと考えている。また、それにより神経機能を温存しつつ最大限の摘出を行うという脳腫瘍手術の成績の向上に寄与し、ひいては脳腫瘍患者の QOL の改善にも繋がることを目標としている。

## 1.1 脳腫瘍摘出術における神経機能温存の方法

### (1) 種々の神経機能温存法

脳腫瘍は病理学的には発生母地の違いにより、脳実質内腫瘍、脳実質外腫瘍に分けられるが、どちらの腫瘍においても、最大限の摘出が生命予後を規定する (1-14)。脳実質内腫瘍で最も発生率の高い神経膠腫は、正常神経構造に浸潤性に増大し、その境界は不明瞭である。そのため、外科的に腫瘍の全摘出を目指すと、正常神経構造が損傷され、神経機能が障害されるリスクを伴い、運動障害・言語障害などの脳機能障害を残す可能性があるため、手術は正常神経構造を残した最大限の摘出に留める必要がある。摘出率を増加させ、かつ、正常神経構造を温存するため、これまで多くの術中手術支援方法が開発され、使用されてきている。

摘出率向上を目的とした術中支援としては、腫瘍の境界の可視化や残存腫瘍の同定方法として、現在術中エコー (15-20)、術中蛍光診断法 (21-24)、術中ナビゲーション (25-27)、術中 MRI などが使用されている。特に術中 MRI はその空間分解能の高さにより、脳腫瘍摘出率の向上に寄与し、神経

膠腫においては生命予後の向上にも寄与することが報告されており  
(27-38)、当院でも 2013 年 1 月に導入され使用されている。

## (2) 術中 MRI

実際の脳腫瘍の摘出術では、脳腫瘍や大脳白質線維の位置を術中に知るために、MRI データを基にしたナビゲーションシステムを用いることが多いが、その位置の正確性の精度に関しては 2-5 mm 程度の誤差を生じうる(39, 40)。また、摘出中には髄液の排出や腫瘍の摘出によって脳の形状や白質線維の位置は時間とともに著しく変形し(41-44)、術前の MRI 情報を基としたナビゲーションでは位置の精度が大幅に低下する可能性がある。この精度の低下を補う目的で術中 MRI が開発された。術中 MRI は摘出術中に脳が変形した状態で MRI を撮像し、新しく撮像したデータをもとにナビゲーションを再レジストレーションすることで、位置情報をアップデートすることができる。このような再レジストレーション機能によって、術中 MRI 使用下の手術では高精度のナビゲーションを使用し続けることができることに加え、術中に残存病変の有無を確認し、再摘出をすることで、腫瘍の残

存を極力減らすことができるため、術中 MRI 登場後の脳腫瘍の摘出率の向上は目覚ましいものがある。また、術中 MRI は空間分解能に優れ、腫瘍周囲の正常神経構造も良好に描出することができる。よって、脳腫瘍手術においては、術中の正常神経構造を温存しつつ、摘出率の増加に寄与することが報告されており（44-48）、手術支援装置として全世界的に採用施設が増加している。

### （3）電気生理学的モニタリング、覚醒下手術

脳腫瘍摘出術中の神経機能障害の原因は、神経機能に関連する神経伝導路が手術操作によって損傷されることに因る。神経機能の温存のためには神経伝導路の位置の認識に加え、神経伝導路の機能的な連続性を確認しながら手術することが必要である。神経伝導路の機能的な連続性を調べる方法として、MEP（49-53）、SEP（54, 55）、VEP（56-59）をはじめとした電気生理学的神経機能モニタリングや、覚醒下手術（60-69）などがあり、それぞれ脳腫瘍手術における神経機能の温存に寄与している。

電気生理学的モニタリングの原理は、大脳への電気刺激と末梢の作用筋の電位・刺激閾値の測定もしくは、感覚器への刺激と大脳電位の測定である。MEP を例にあげると、大脳運動野を電気刺激し、運動野で誘発した活動電位が、錐体路（大脳運動野-内包-脳幹-脊髓側索-脊髓前角細胞-運動神経-筋肉）を下行して筋肉を収縮させ、その筋電位の変化を測定する。腫瘍が錐体路に近接している症例で、もし、手術中に錐体路を損傷した場合、錐体路の連続性が途絶えるため、大脳運動野を刺激しても想定した筋電位の変化が得られなくなる。MEP ではこの大脳運動野の刺激と筋電位の変化で、錐体路の連続性を確認し、神経機能（運動機能）のモニタリングを行っている。以上の原理から、電気生理学的モニタリングでは以下の制約があり、適応が限定される。

①大脳神経機能のうち測定法が確立している一部の機能（運動器；MEP、感覚器；SEP、視覚器；VEP）しか評価できず、重要な神経機能の一つである言語機能や、その他の高次脳機能などの機能評価は行えない。

②手術操作前の基準値（コントロールデータ）がとれない症例では行えない。つまり、術前から高度の麻痺、強い感覚障害、高度な視機能障害が

ある場合、コントロールデータの測定ができず、術中モニタリングが不能となる。

③術中モニタリングの定量評価値と神経機能予後の関連に関して、一定の割で偽陽性・偽陰性がおこりうる (50-53)。すなわち、術中 MEP モニタリングにおいては、定量値が明らかに低下したのに術後に運動麻痺がみられなかったり、反対に定量値が変化なかったのに術後に高度の運動麻痺が出現する、というような状況が実際に経験される。また、MEP の定量評価による神経機能予後との関連に関して、感度特異度は電気刺激の強度や条件設定、または定量対象によっても異なってしまう (52, 53)。本件に関して、私の所属する脳神経外科の研究グループが、脳腫瘍摘出時の MEP の定量対象を運動野の電気刺激の閾値とするか、筋電図の電位とするかによって、運動機能予後との関連における感度特異度が異なることを明らかにした (53)。以上から、電気生理学的モニタリングは現存する術中神経機能モニタリングの中では最も信頼度の高いものではあるものの、完全な評価法ではないのが現状である。

術中神経機能モニタリングにおける他の手法として、覚醒下手術がある。

覚醒下手術は、脳腫瘍摘出術中に患者の麻酔を覚まして覚醒状態とし、神経機能の脱落が出現しないかどうかを、実際に患者に四肢を動かせたり、話をさせたりして確認しながら手術する手法である。この手法は神経機能モニタリングとしての精度は高いが、患者に対する精神的ストレスが大きく、また術中の麻酔管理などに特別な配慮が必要になるため、電気生理学的モニタリングの評価が不能である言語機能のモニタリングとして主に用いられている。また、この手法を行うためには、患者の協力が不可欠であり、十分な理解力が保たれていることが必要であり、未成年や高齢者においては推奨されず、かつ、術前から高度な言語障害がある症例では不可能である（70, 71）。上記の問題点から、現存する術中神経機能モニタリングは症例によっては評価不能であり、また正確性の面でも限界があり、より汎用性・正確性に優れた手法の開発が望まれている。



## 1.2 DTT を用いた正常神経構造の可視化

手術中に神経機能を温存するためには、神経伝導路の位置の確認が必要であることはすでに述べた。MRI や CT の登場以後、解剖学的な指標を頼りに伝導路の位置を推定できるようになってきたが、大脳白質内で神経線維の正確な位置を同定することは困難であった。よって、白質線維の構造を正確に把握するためには、死体解剖下に確認するしか方法がなかった(72-76)。しかしながら、近年 MRI を用いて生体内の水分子の拡散現象を画像化する DTI を応用した DTT が確立され(77-81)、生体における神経白質線維を MRI によって描出し、またその再構成画像によって 3 次元的な構造の確認もできるようになった。

DTT では、腫瘍などにより正常神経白質線維が著しく圧迫変位している場合でも、神経線維の走行を確認することができる。手術前および手術中に錐体路などの神経伝導路の位置を確認できれば、術中損傷のリスクを減らすことが可能であり、実際に術前手術計画および術中ナビゲーションに

DTT を利用した症例について、良好な手術成績が示されている（45-48）。

本項目では、DTT の作成原理と作成方法について述べる。

### 1.2.1 DTI に含まれる拡散異方性 (FA) とベクトル情報

拡散現象とは、物理学ではエネルギーや物質が濃度の高い部分から低い部分と流れ、均一な定常状態へと向かう現象をいう。生体は多量の水分子を含有しており、大脳においても同様である。水分子は常にブラウン運動と呼ばれるランダム動きをするが、生体内の水分子も同様で、その動きは拡散現象に従う。DTI は水分子の拡散を磁場として検出するために傾斜磁場印加法を用いて信号を収集している (82-86) (図 1)。

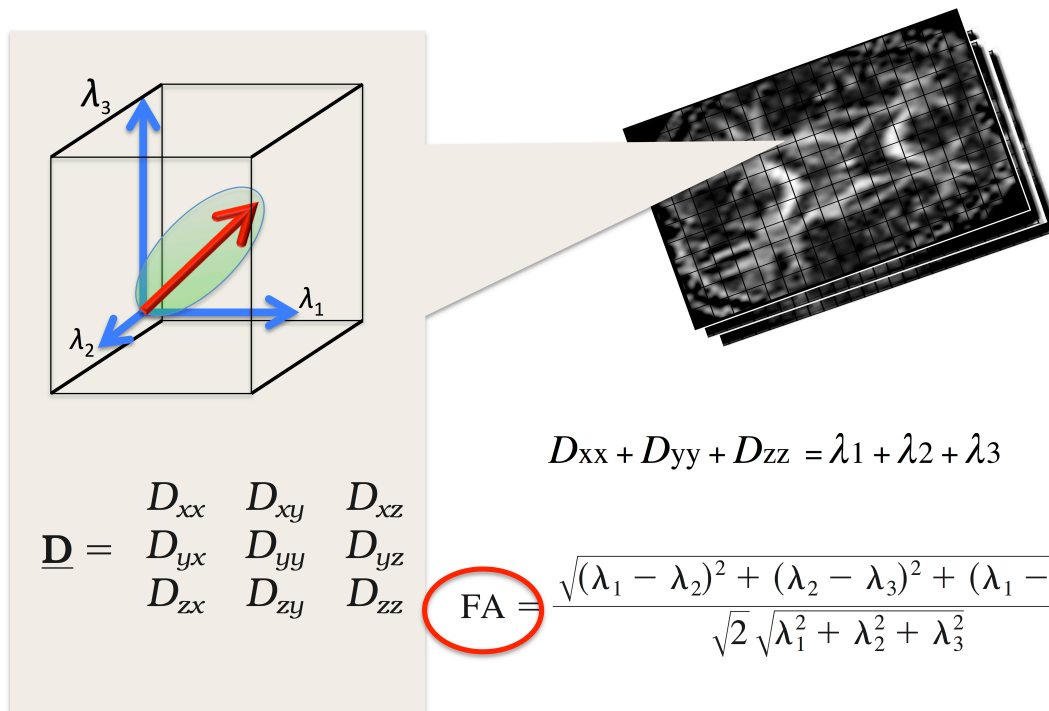


図 1 DTI 画像の固有値

立方体は DTI を構成しているボクセルうちの一つを表している。各ボクセル内の水分子の動きの範囲をプロットすると、図のように楕円球（黄緑）のように表すことができる。これを行列表示すると、x, y, z 方向それぞれのベクトル成分  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  を計算することができる。FA 値は  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  をもとに計算される固有値である。

DTT では、DTI にて検出される線維内外の水分子の拡散運動の違いを利用して脳内の線維を描出している。図 2 に線維密度の違いによる水分子の拡散運動モデルを示す。線維間の水分子は一方向に動きが制限されやすくなるため、拡散異方性が高くなる。この拡散異方性の定量値である FA 値は図 1 に示す行列計算で表すことができる (86-91)。また、方向はベクトル情報として表すことが可能である。

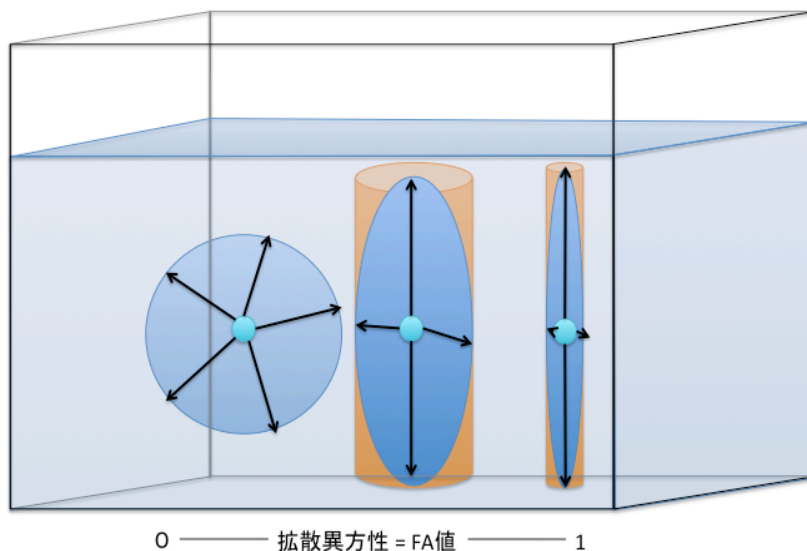


図 2 線維密度の違いによる水分子の運動と FA 値

青球は水分子の運動範囲、橙色は筒を表している。筒が細く（線維密度が高いモデル）なれば、内部に入っている水分子のブラウン運動は縦方向のみに制限され、FA 値が上昇する。

FA 値とベクトルに基づいて作成される画像が DTI であり、情報に応じて複数の表示方法がある。FA 値に基づいた表示方法である FA map では、FA 値は 0 から 1 に明暗で表現される。線維に閉じ込められる水分子ほど異方性が強くなり 1 に近似し、高信号に描出され、脳室内の水分子の異方性は 0 に近く低信号で描出される。また、白質線維内では、線維により FA が上昇し、高信号で描出される。一方、主にベクトル情報に基づいて表示する color-coded map (92) では、FA 値は明暗で表現し、ベクトルを 3 次元の x, y, z 方向で赤、緑、青 (red, green, blue : RGB) で色分けして表示している (図 3)。

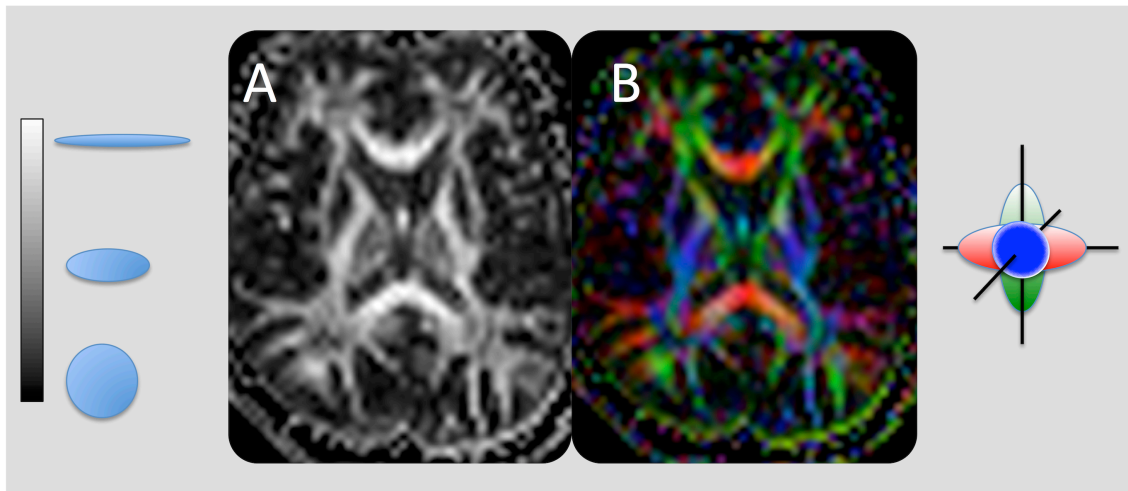


図 3 FA の画像表示法

FA map (A)と color-coded (RGB) map (B) を示す。青の球は水分子の動く範囲を模式的に表し、画像上の表示（黒から白のグラデーションバー）と対応している。Color-coded map (B)では FA 値を濃淡で、ベクトルを x, y, z 方向で赤、緑、青 (red, green, blue : RGB) で色分けして表示している。

### 1.2.2 DTT の作成原理 fiber tracking の手法

DTI により、各 MRI のスライス上にベクトル情報を持った FA map が作成されることは既述した。DTT は FA 値とベクトルの傾きから、線維追跡 (fiber tracking) と呼ばれる手法を用いて計算・作成される。我々の利用している医用ソフトにも搭載されている、代表的な fiber tracking の手法を説明する。

Fiber tracking は①しきい FA 値の設定と②追跡開始点の設定を要する。

#### ①しきい FA 値の設定

しきい FA 値は、tracking を行う FA の範囲である。しきい FA 値を低く設定して FA 値が低い部分まで tracking を行えば、白質線維内ではない部位（脳室内、脳溝など）まで tracking の対象となり、エラーが増加する。一方、しきい FA 値を高く設定して、FA 値が高い部位のみ tracking すれば、FA 値が低い但实际上には線維が存在する可能性がある白質が選択されず過小評価の原因になる。現在、fiber tracking を行う際の最適な



しきい FA 値の設定条件は標準化されておらず、作成者によって設定条件が異なっている。

## ②追跡開始点の設定

追跡開始点を設定後、しきい FA 値の範囲内のボクセル内を tracking の条件に合う中で fiber tracking が継続される（図 4）。Fiber tracking の条件は様々なアルゴリズムが開発され、ソフトウェアにより異なっている。

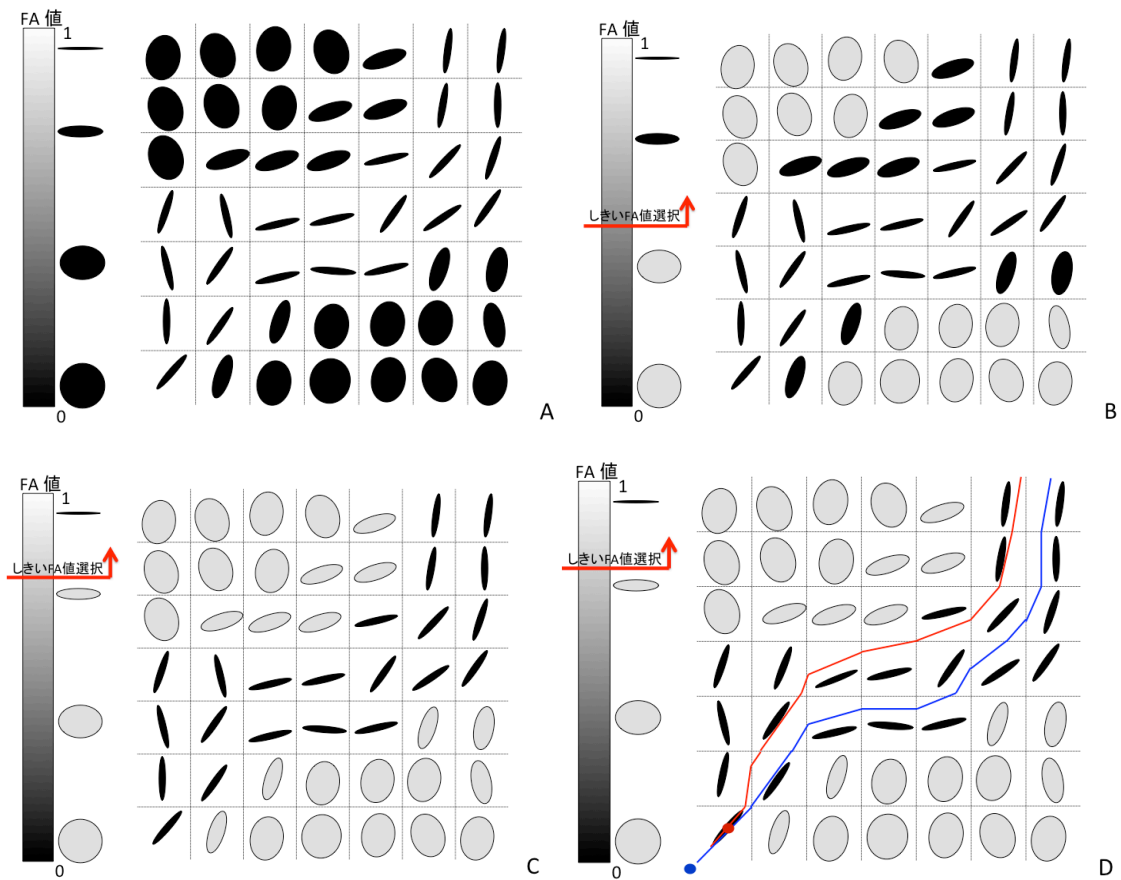


図 4 しきい FA 値の選択と線維追跡

図は DTI の 1 スライスを模式的に表し、格子は DTI のボクセルに相当する。ボクセル内には様々なベクトルと FA 値が存在している。

A : しきい値は未設定、B と C では FA のしきい値の設定により、使用されるボクセルが限定されている。D : C で設定されたボクセルを使用して、fiber tracking を行った。赤 : 左下のボクセルを開始点とした場合の fiber tracking 結果。青 : 左下よりも外側の開始点を受けた fiber tracking 結果。

Fiber tracking のアルゴリズムとしては、決定論的線維追跡 (deterministic tractography) と確率論的線維追跡 (probabilistic tractography) (80) の二つの方法が提案されている。実臨床で 사용되는医療用画像ソフトに採用されている手法は、決定論的線維追跡 (deterministic tractography) であるため、その原理を説明する。

白質線維を描出するためには、FA 値の高い（水分子が一方向に偏って動く）部位のみを追跡していくほうが、低いFA 値（ベクトル方向の不確実性が上昇する）を基として追跡するより確実性は良い。決定論的線維追跡はベクトルが一方向のみにしか存在しないと仮定して、ボクセル内のFA 値と一方向のベクトル成分のみを使用し作成する。追跡は、一定のしきいFA 値を持つボクセル同士を、一定のしきい角度を超えない範囲で追跡するようにアルゴリズムが組まれている。角度による追跡ボクセルの選択方法の違いにより様々なアルゴリズムが開発されているが、医療用画像ソフトに搭載されているアルゴリズムは fiber assignment by continuous tracking: FACT 法 (77, 78) が採用されている。この方法は始点と終点の間の各ボクセル間で、しきいFA 値、しきい角度を超えない

範囲で追跡するボクセルを繰り返し計算しなおし、計算回数を繰り返す方法 (2 ROI 法) である。始点と終点は関心領域(region of interest: ROI)として自由を選択することが可能である。尚、始点のみ設定し fiber tracking を行うことも可能であるが、ここでは 2 ROI 法について説明する (図 5)。

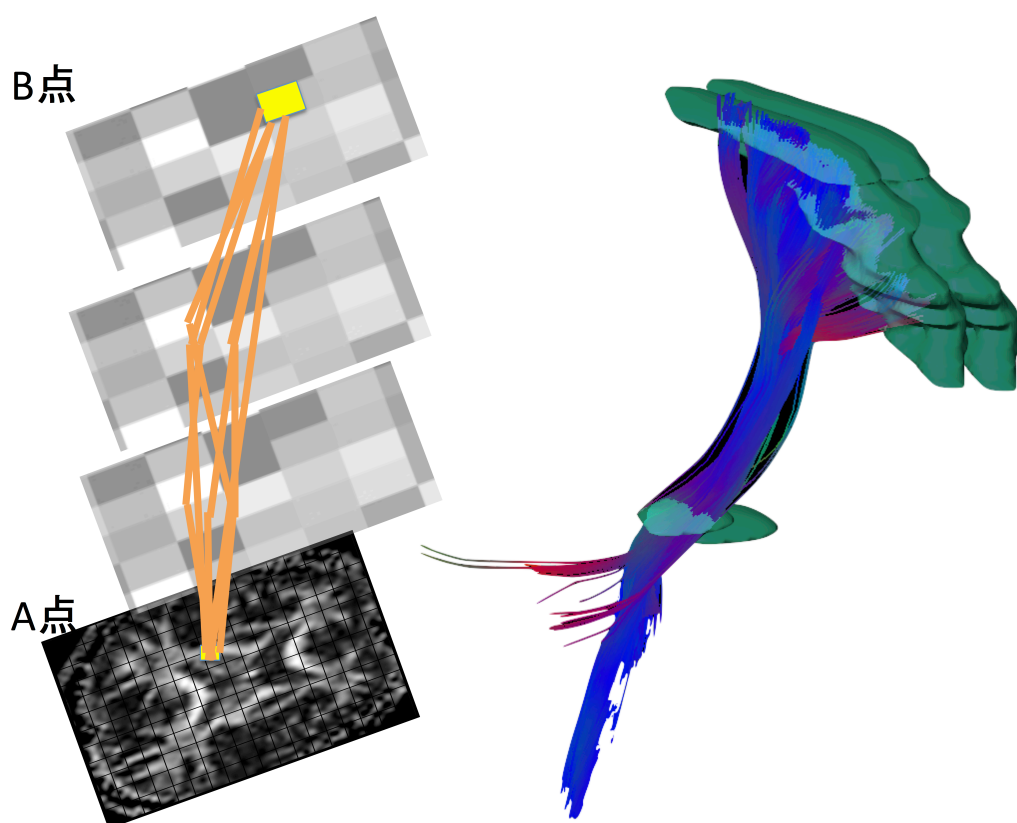


図 5 2 ROI 法を用いた DTT の作成

2 ROI 法で A 点 (始点) から B 点 (終点) までの fiber tracking を行った結果を示す。しきい FA 値を超えるボクセルのみ選択し、1 スライス上の 2D 方向だけでなく、上下方向も合わせた 3D 方向に fiber tracking が行われる。橙色の線維は fiber track の結果描出された模式線維を表す。実際には複数の線維が繰り返し計算され、右図のような DTT が描出される。

以下に、運動に関わる神経伝達路である錐体路の DTT を 2 ROI 法で作成する際の過程を示す。ROI は、始点を中脳の大脳脚、終点を中心前回として設定する。

大脳脚のスライスからしきい FA 値以上かつ、ベクトル方向が 30 度以内の範囲のボクセルのみ選択して、1 スライスずつ上方に、中心前回のスライスまで線維が追跡される。1 つのボクセルごとに直上と直下の周囲 8 方向で計 9 方向、追跡の選択肢が存在する。追跡される線維の数 (Number of tract) は、fiber tracking に用いられるスライス数が 10 枚であれば、選択は最大 9 の 10 乗通りあり、20 枚あれば 9 の 20 乗通りとなる。この中で、アルゴリズムに適した数だけ fiber が選択され、錐体路が描出される。このように複数回計算された結果が DTT として立体表示される (図 6)。

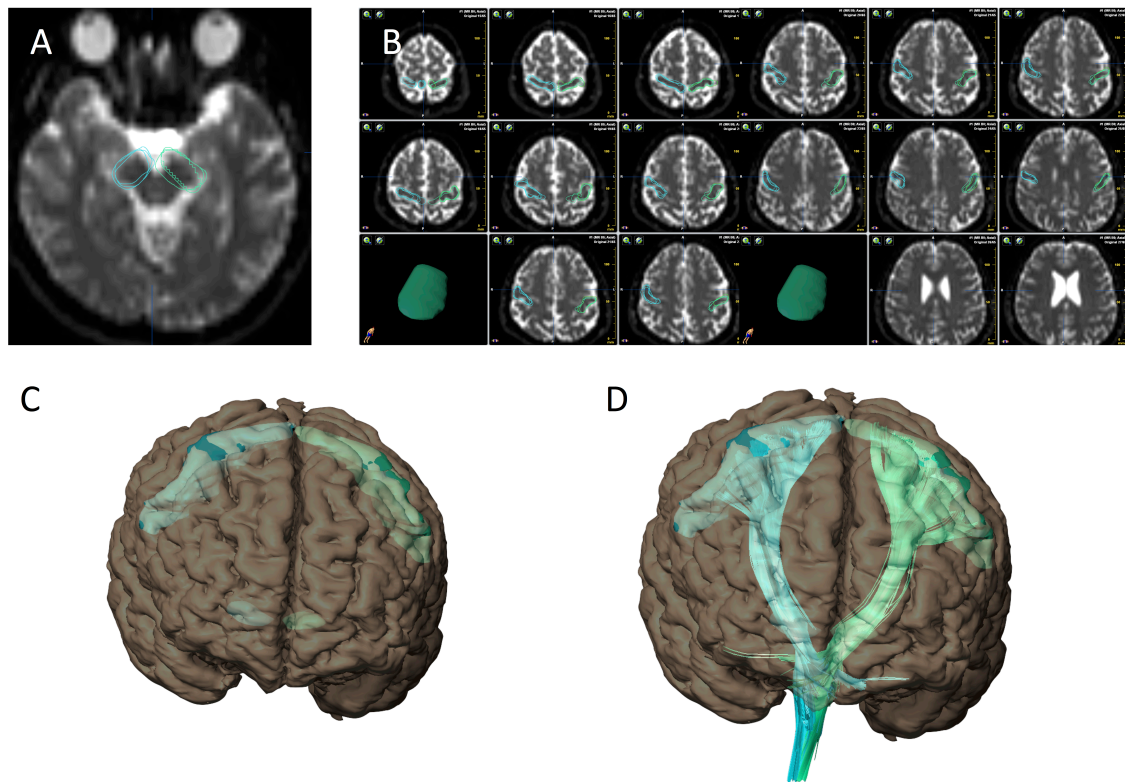


図 6 2 ROI 法を用いた錐体路 DTT の作成

A) 始点として大脳脚が選択されている。B) 終点として中心前回が選択されている。C) 2 ROI 間の fiber tracking を行った結果、D) 線維が描出される。

### 1.2.3 DTT 定量値

Fiber tracking により繰り返された計算の数、繰り返し計算数は Number of tract として数えられる。さらに、Fiber 自体は体積を持たないが、ソフトウェアによっては、fiber の断面積を与え、体積計算をすることが可能である。また、DTT は、ある一定の FA 値をもつボクセルの集合体としても考えることが可能で、DTT に含まれるボクセルの平均 FA 値 (mean FA: mFA) を計算することが可能である。

一方、DTT は以下の要素により規定される。

- ①始点と終点の部位
- ②しきい FA 値の設定
- ③各ボクセル内の FA 値
- ④しきい FA 値以上のスライス内ボクセル数 (面積)

よって、同一症例内であれば、FA 値の変化がなく、形態上の変化がなければ、始点と終点を同一に設定し、同じしきい FA 値のもとに作成した DTT は同一となる。

しかしながら、FA 値に変化が見られた場合や、スライス内のしきい FA 値以上のボクセルの増加がある場合、つまり、病態の改善による FA 値の上昇、腫瘍摘出による錐体路の圧迫解除による錐体路断面積の拡大は、DTT における Number of tract や DTT volume の見かけ上の増大につながる可能性を持っていると考えられる（図 7）。

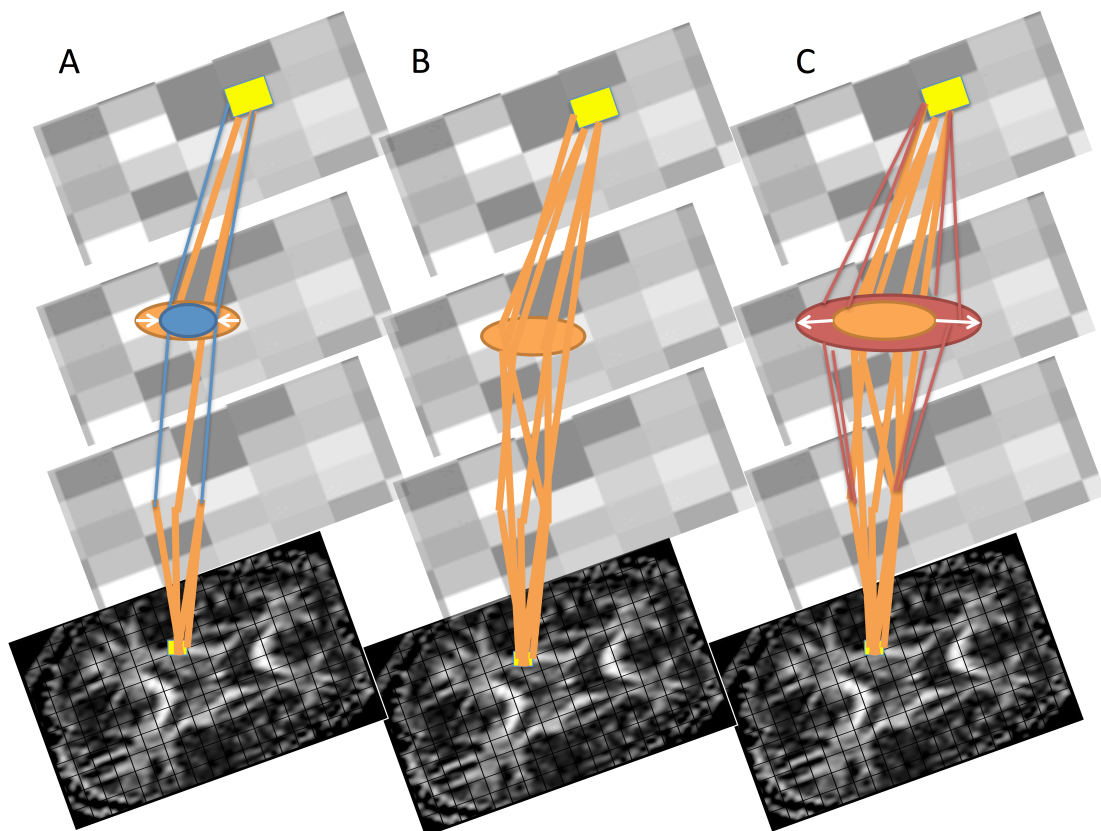


図 7 Number of tract の変化

しきい FA 値を超えているボクセルの範囲を青 (A)、橙 (B)、赤 (C) で示す。しきい FA 値を超えるボクセルの範囲が橙から青へ縮小、または赤へ拡大した場合、新たに描出される線維が変化する。



DTT の定量的な評価に関して、いくつかの試みがある。その試みの一つが、DTT における FA 値の定量であり、白質線維の障害で FA 値が低下することが、これまで報告されている (130-136)。例えば、脳卒中や小児まひ、頭部外傷の臨床例において DTT 定量値としての FA 値の低下が神経機能の予後と関連すると報告された (137-144)。また、脳梗塞患者において錐体路 DTT の FA 値、Number of tract、および Number of tract の病側健側比が患者の運動機能予後と正の相関をするとの報告がある (141)。脳腫瘍患者では術後慢性期では、言語機能と関係が深い弓状束における Number of tract、DTT volume と言語機能スコアとの正の相関も報告されている (46)。頭部外傷における慢性軸索損傷の患者では、脳梁に損傷がある場合、FA 値の低下が同部位に出現し、前頭葉機能の低下と関係していたとの報告 (135) もみられる。

しかしながら、これまでの報告は慢性期に検討され、障害による DTT の変化がいつ出現するかは明確でない。罹患後の DTT 定量値と臨床神経機能評価との相関を示しており、罹患前後の評価ではない。DTT により神経機能の予後を予想しようとしたとき、手術前後に DTT 定量値が変化していることが示さ

れておらず、また、手術中、手術後かどのタイミングで撮像したデータが有用かも不明である。

### 1.3 DTT を用いた術中神経機能定量評価法の開発

#### 1.3.1 DTT の術中定性的評価法

近年普及してきている術中 MRI を使用することで、脳神経外科手術中に DTT を撮像し、手術中に神経伝導路の位置を確認することも可能になった。現状では、術中 DTT では、主に白質線維の連続性を観察する目的で使用されている（図 8）（93）。また、脳腫瘍手術において、術中 DTT を使用した報告としては、術前と術中に MRI を用いて DTT を作成し神経伝導路の位置を確認しながら腫瘍を摘出して、神経機能を温存した報告（94）、術中 MRI にて開頭および腫瘍摘出に応じた白質線維の偏位を示した報告（43）などがある。

DTT を術中もしくは術前後に評価した報告で、観察の対象となった神経白質線維は、錐体路（41-43, 93-109）、言語機能に関連する弓状束（72, 110-114）、視機能に関連する視放線（115-121）がある。しかしながら、これらの報告においては、あくまでも DTT の評価は形態的な評価（定性的評

価)にとどまっており、術中の神経伝導路の位置の確認のために使用されている。

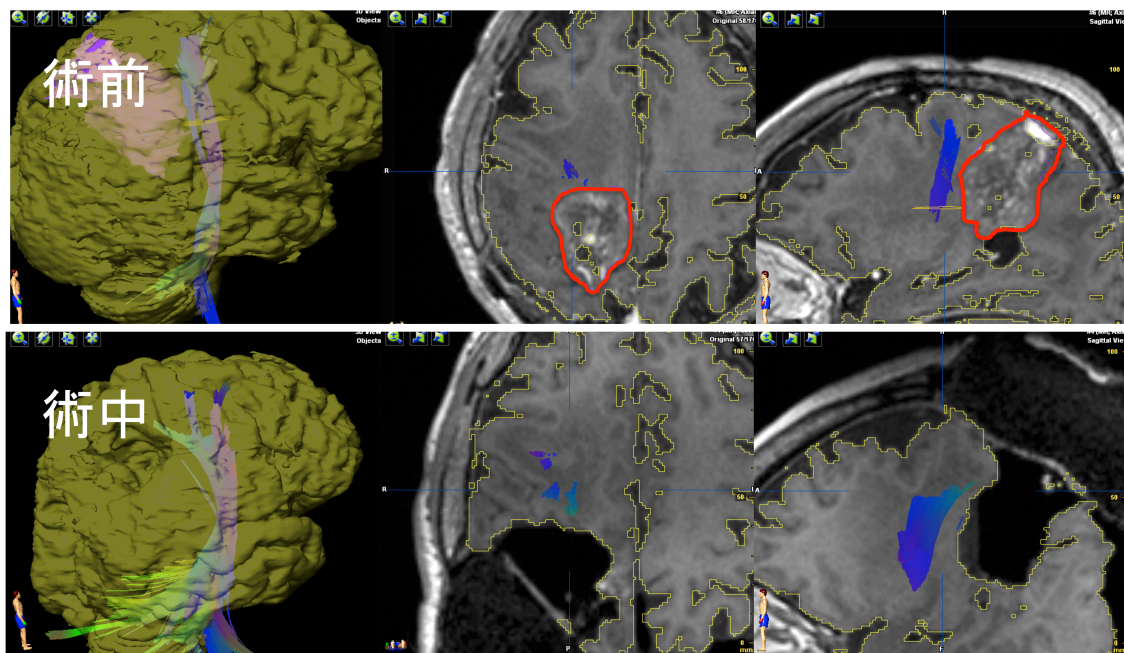


図 8 術中 MRI で DTT 撮像し、錐体路の位置を確認しつつ脳腫瘍摘出術を行った症例

術前に錐体路 DTT（青緑）を作成し手術計画に利用。腫瘍（赤粋）と錐体路 DTT は近接している。術中にも DTT の温存を確認し、手術を施行。術中 DTT は必要に応じて複数回撮像可能で、錐体路に近接したと術者が考えた時に DTT 撮像を繰り返し、錐体路の温存を行っている。術後に運動麻痺は見られなかった。

DTT の定性的評価による問題点としては、DTT はあくまで拡散現象から推定される理論的な白質線維構造であり、実在する白質線維そのものではない可能性もある。つまり、画像上で表示された白質線維が全て実在しているものかどうかの確証はない。しかしながら、過去の報告で、術中 MRI で DTT 撮像し、描出された錐体路の近傍を実際に電気刺激し、刺激部位と錐体路間の距離と刺激閾値に正の相関があることも示されており、錐体路 DTT は実際の白質線維構造をある程度は正確に描出していると考えられている (47, 100, 122-129)。一方で、DTT における錐体路の断裂などの構造変化が実際の機能的損失（運動麻痺）を反映するか、すなわち画像上の DTT の変化が神経機能の変化と相関するかは、充分には検証されておらず、現時点での DTT の定性的評価法は、視覚的な神経白質線維の位置の同定としては有用であるが、神経機能の評価する手法としては確証がない。

### 1.3.2 DTT の術中定量的評価による神経機能診断の可能性

前項で述べたように、DTT の定性評価では神経機能の評価ができない。

しかしながら、DTT の定量的評価によって神経機能の評価ができるようになれば、例えば脳腫瘍の手術において、術中に撮像した DTT の定量評価を行い、それ以上の腫瘍摘出は神経機能障害を呈する恐れがあるために手技を中断する、などの判断材料として DTT が利用できるようになる可能性がある。DTT の定量評価の試みとしては、前述のように脳卒中・頭部外傷等の疾患において DTT 定量値と神経機能との正の相関があることが報告され、また、脳腫瘍患者においても術後慢性期に言語機能と DTT 定量値の相関があることを報告したものもある (46)。これらの報告から、DTT 定量値 (mFA 値、Number of tract、DTT volume) は、神経機能と相関があり、神経機能の評価に利用できる可能性が示唆されている。しかしながら、術中 MRI を用いて、脳神経外科手術中に神経機能評価の目的で術中 DTT を行った報告はない。そこで、私は術中神経機能評価が最も重要な脳腫瘍手術において、術中 DTT の定量によって術中神経機能評価を行うことを試みることにした。

## 第二章 本研究の目的

DTT の原理から、脳梗塞、脳浮腫、腫瘍浸潤、手術操作などによる神経白質線維の構造の変化により FA 値が変化したり、腫瘍の圧迫によって神経伝導路の面積・体積変化がおこり、DTT 定量値の変化が起こる可能性が示唆される。また、前述のようにこれまでの報告から、神経機能と神経白質線維の FA 値・Number of tract・DTT volume などの定量値とに一定の相関があると考えられる。そこで、脳腫瘍患者において、術中 MRI を用いて DTT 定量値の変化をとらえることで、術中に神経機能の評価が可能になるのではないかと考えた。しかしながら、脳卒中や頭部外傷患者における定量的評価を行った報告では疾病発生後の状態のみで評価されており、それぞれの患者における疾病発生前の定量値の個体差、年齢による変化などは考慮されていない。よって、DTT の変化が脳機能の障害を確実に反映しうるのかは不明である。そこで、神経構造の損傷に起因する機能障害を DTT によって評価するためには、同一患者において損傷の発生前後で DTT 定量値を比較することが必要と考えた。

本研究では神経機能の中でも臨床的な意義が大きい運動機能に関連し、また DTT での描出が最も容易である錐体路を対象とし、まず予備解析として、脳実質内腫瘍である神経膠腫患者において術前に錐体路 DTT 定量値と運動機能が相関関係にあるか検証する。その後、術中 MRI で錐体路 DTT を撮像し、術中の DTT 定量値で最終的な運動機能予後の評価ができるかどうか、すなわち術中の錐体路 DTT 定量値が運動機能を温存した手術摘出操作の終了の判断として利用できるかを検証する。また、現在までに錐体路 DTT 定量評価と運動機能との相関を検討した報告が少なく、DTT 定量評価時の条件設定であるしきい FA 値の適正值は不明であるため、評価に最適なしきい FA 値も同時に検証する。



## 第三章 対象・方法

本研究は観察研究であり、筑波大学附属病院倫理審査委員会の承認を受けている（H27-94）。

### 3.1 対象

2013 年 1 月から 2015 年 4 月までに当院で施行された、術中 MRI 使用下に脳腫瘍摘出術を行った、成人神経膠腫患者 58 例を対象とし、そのうち、同一 MRI 機器によって、術前 MRI および腫瘍摘出直後の術中 MRI を撮像した 55 例を対象とした。

神経膠腫の中でも悪性神経膠腫患者（WHO grade III, IV）においては、症例により術中に腫瘍摘出腔内に徐放性の薬剤である 1, 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) wafer を留置する局所化学療法が行われることがある。この治療を行った患者では、術後に摘出腔周囲の脳浮腫を引き起こし、神経障害を起こす頻度が高く、術後の神経機能が修飾され

る可能性があるため、同薬剤を使用した 10 例は除外した。術中 DTT 撮像後

に術後出血を生じた 1 症例も除外した。

上記症例を除外した 44 症例について以下の評価を行った。

### 3.2 評価項目

解析は2段階に分けて行っている。【解析 1】として手術による影響を受けていない状態で錐体路 DTT 定量値と運動機能の相関を確認し、【解析 2】として手術の影響を受けている術中、術後データの解析を行った。

【解析 1】術前錐体路 DTT 定量評価と運動機能との相関解析（予備解析）

- (1) iplan cranial を用いた解析
- (2) 別のソフトウェア（dTV）を用いた解析

【解析 2】術中錐体路 DTT 定量評価による運動機能予後予測

- (1) 術前・術中錐体路 DTT 定量値の変化
- (2) 術前・術中・術後の健側錐体路 DTT 定量値の変化（コントロールデータ）
- (3a) 術中錐体路 DTT 定量値と術後3ヶ月の運動機能予後との相関解析
- (3b) 術後3ヶ月の重度麻痺を予測する錐体路 DTT 定量値の解析

## 【解析 1】術前錐体路 DTT 定量評価と運動機能との相関解析（予備解析）

### （1） iplan cranial を用いた解析

まず、予備解析として、手術操作の影響のない術前の状態で、錐体路 DTT 定量値が運動機能と相関しているかを検討した。DTT 定量値の算出には医療用手術プランニングソフトである iplan cranial<sup>®</sup> ver. 3.1 (Brainlab, Feldkirchen, Germany) を使用した。

### （2）別のソフトウェア（dTV）を用いた解析

ソフトウェアの違いによる DTT 定量値の変化を検証するため、当院で使用実績のある「dTV」と「VOLUME-ONE」(145) を使用し、少数例 (n = 5) ではあるが錐体路 DTT 定量値と運動機能の相関を解析した。「dTV」と「VOLUME-ONE」は、増谷佳孝氏により開発された拡散 MRI 解析ソフトウェアで、<http://www.medimg.info.hiroshima-cu.ac.jp/dTV.II.15g/index.html> 上記 URL より入手可能である。

## 【解析 2】術中錐体路 DTT 定量評価による運動機能予後予測

### (1) 術前・術中錐体路 DTT 定量値の変化

術中 MRI を用いて取得した術中錐体路 DTT 定量値は開頭下であること・体位・頭位・コイルの違いなど異なった撮像条件の影響を受けると考えられるため、コントロールとして、健側の術前・術中錐体路 DTT 定量値の変化を確認した。

### (2) 術前・術中・術後の健側錐体路 DTT 定量値の変化（コントロールデータ）

本研究は観察研究であるため、主として手術補助として使用される DTT は、術後全例には撮像しない。しかし、臨床上の判断で術後 DTT を撮像した少数例で、術中・術後の錐体路 DTT 定量値の比較を行い（1）について追加検証した。術前と術後 DTT は使用コイル・体位・頭位・開頭下でない点で同一撮像条件である。

### (3a) 術中錐体路 DTT 定量値と術後 3 ヶ月の運動機能予後との相関解析

手術操作の影響を受けた腫瘍摘出後術中錐体路 DTT 定量値と術後 3 ヶ月の運動機能との相関を検討し、錐体路 DTT 定量値が術中に運動機能予後判定に有用かどうかを評価した。

(3b) 術後 3 ヶ月の重度麻痺を予測する錐体路 DTT 定量値の解析

術後 3 ヶ月の重度麻痺を予測する錐体路 DTT 定量値を解析し、錐体路 DTT 定量値がどこまで低下した段階で手術手技を中止すれば重度の麻痺を残さなくてすむか、そのカットオフ値を検証した。

### 3.3 患者背景の評価（患者選択結果、手術成績）

患者背景の評価のため、患者選択結果と、手術成績を評価した。

手術成績の評価は、摘出率と術後運動機能の変化を評価した。摘出率は、全摘出（100%）、亜全摘出（95%＜）、部分摘出（95%＞）に分類した。術後運動機能の変化は改善、不変、悪化に分類した。iplan cranial® ver. 3.1 を用い volumetry を行い、術前後の腫瘍体積から摘出率を計算した。造影病変については造影 T1WI における造影領域を、非造影病変については、T2WI における T2 高信号領域を参考に腫瘍体積を計算した。嚢胞成分は算定から除外し、実質成分のみ測定した。

### 3.4 運動機能の評価方法

運動機能の神経学的評価法としては、日常臨床で一般に用いられているスケールである徒手筋力テスト (manual muscle testing: MMT) を使用した。MMT は 1912 年に Wright らによって発表されて以来、世界的に広く使用され、検者間、検者内信頼性が高い客観的な指標として用いられている (146)。

MMT は筋力を以下の 6 段階でスコア化して評価する。5＝正常：強い抵抗を与えても、完全に運動しうるもの。4＝良好：ある程度の抵抗に打ち勝って、正常可動域いっぱいに運動出来る。4 の中でも強めの抵抗であれば 4+、弱めの抵抗であれば 4- と評価する。3＝やや良好：抵抗を加えなければ、重力に抗して正常可動域いっぱいに運動出来る。2＝不良：重力を除外してやれば、正常可動域いっぱいに運動出来る。1＝痕跡：筋のわずかな収縮は起こるが、関節は動かない。0＝筋の収縮がまったくみられない。統計解析の際には、4+ は 4.5、4- は 3.5 とした。一般に重力に抗して全関節域を動かすことができない MMT スコア 1 と 2 が重度の麻痺とされるため、術後 3 ヶ月の MMT スコア 1, 2 症例を運動機能予後不良例と定義した。



MMT は術前日、術後 3 ヶ月に評価し、診察時のカルテ記録を参照した。評価は担当医と理学療法士が行った。

### 3.5 撮像条件

全症例で術前、術中（該当例では術後も）ともに同一 MRI 装置を使用し撮像した。MRI 装置は、筑波大学附属病院手術室内の天井懸架移動式術中 MRI (IMRIS VISIUS Surgical Theatre; IMRIS, Winnipeg, Canada) を用いた。MRI 本体は、シーメンス社の Espree 1.5T (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) で、1.5T の磁場強度を持ち、DTI の撮像が可能である。同装置は天井懸架移動式で、検査室と、隣接する手術室の 2 部屋を往来し、術中必要時に撮像が可能である (147)。術前検査は検査室で撮像し、術中の撮像は手術室で撮像した術前・術後の撮像用コイルは 12 チャンネルで、術中撮像用コイルは 8 チャンネルである。撮像プロトコルは、臨床経験 21 年の神経放射線科医師 (T.M.) が設定した。術前、術中撮像ともに、3D-T1 強調画像 (3D MP-RAGE)、3D-T2 強調画像 (3D T2-SPACE)、3D-FLAIR 画像 (3D SPACE FLAIR)、拡散テンソル画像 (DTI)、の撮像の後に、ガドリニウム造影剤を 0.1mmol/kg 投与し、造影 3D-T1 強調画像を撮像した。撮像プロトコルを表 1 に示す。

表 1 MRI 撮像プロトコル

Sequence	3D MP-RAGE	3D T2-SPACE	3D SPACE FLAIR	DTI
TR (ms)	1980	2700	4900	8800
TE (ms)	3.6	268	282	96
Flip angle	15	120	120	90
FOV (mm)	250	250	250	318
Slice thickness (mm)	1.0	2.0	2.0	3.0
Scan time (min)	6:51	7:34	6:34	5:32
non-collinear directions				20
$b^0$ value (s/mm <sup>2</sup> )				0
$b^{\text{high}}$ value (s/mm <sup>2</sup> )				1000

TR: repetition time, TE: echo time, FOV: field of view,

3D MP-RAGE: 3D T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo

3D T2-SPACE: 3D T2-weighted turbo spin echo sequence with variable flip angle echo train

3D SPACE FLAIR: 3D SPACE fluid-attenuated inversion recovery

DTI: Diffusion tensor imaging sequence with single-shot, spin-echo diffusion-weighted echo planar imaging

### 3.6 錐体路 DTT 作成手法

錐体路の DTT は、iplan cranial<sup>®</sup> ver. 3.1 を使用し作成した。錐体路の DTT 作成方法は、DTT の計算アルゴリズムである FACT 法を使用し、2 ROI 法を用いた。作成法は過去の報告を参考にした(41, 42, 148)。始点(1<sup>st</sup> ROI)は DTI b0 画像上で大脳脚へ設定し、終点(2<sup>nd</sup> ROI)は T2WI 上で運動野(中心前回)に設定した。中心前回は頭頂部から側脳室体部が見えるスライスまで連続的に選択した(図 9)。しきい FA 値は、過去の報告を参考に、0.10、0.15、0.20 の 3 つに設定し、それぞれのしきい FA 値で DTT を作成した。

【解析 1】(2) では、dTV と VOLUME ONE を使用した。ROI の設定方法 iplan cranial<sup>®</sup> ver. 3.1 とは一部異なる。始点(1<sup>st</sup> ROI)を大脳脚に、終点(2<sup>nd</sup> ROI)は中心前回は明確に判別できる 1 スライス面で設定した。

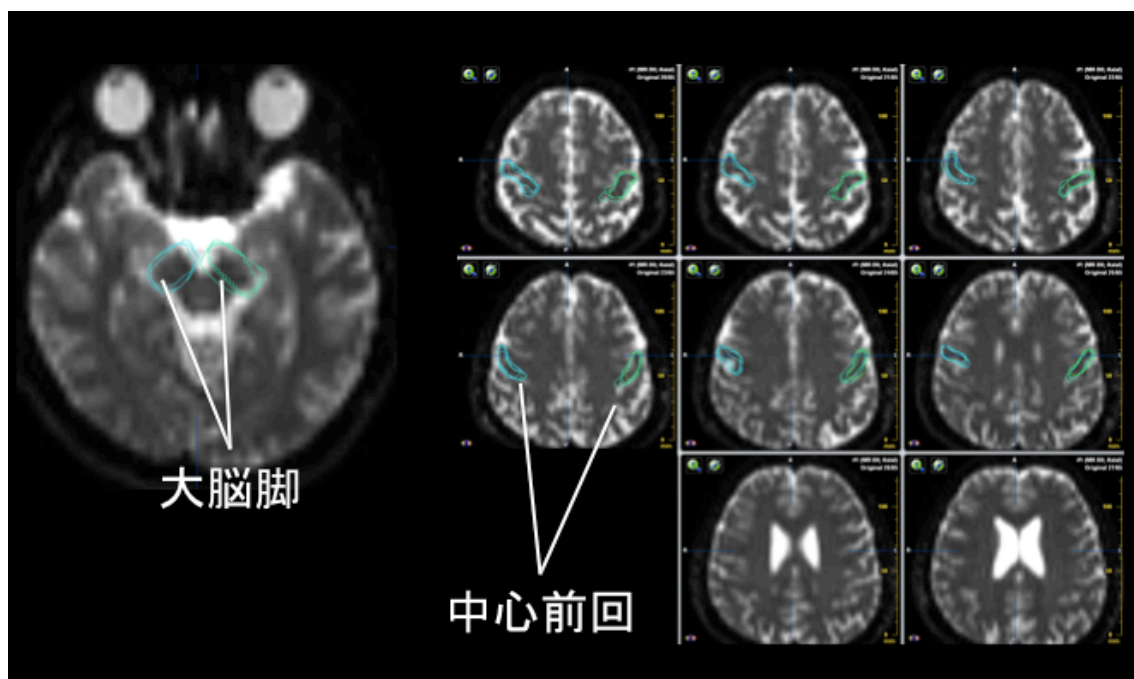


図 9 2 ROI の選択部位

iplan cranial ® ver. 3.1 による錐体路 DTT 作成時の ROI 設定。ROI (青：左側、緑：右側) は大脳脚、中心前回に設定した。

### 3.7 DTT 定量値

DTT 定量値として、平均 FA 値 (mFA)、Number of tract、DTT volume を用いた。定量値は iplan cranial ® ver. 3.1 により、DTT を作成する際に表示される値を採用した。DTT volume は、計算された 1 本の fiber につき 2 mm の断面積が与えられた 3D モデルより計算されている。

DTT 定量値の個人間のばらつきを補正する目的で、DTT 定量値の病側健側比を用いた検討が有効との報告があったため (141)、mFA、Number of tract、DTT volume それぞれで、病側値単独の解析に加えて病側健側比を用いた解析を加えた。

### 3.8 術中 MRI 撮像および DTT 作成のタイミング

DTT は、術前日の MRI および摘出終了時の術中 MRI の DTI を用いて作成した。術中 MRI は手術中に、複数回繰り返して撮像することが可能である。撮像タイミングは、術者が予定した摘出が終了したと考えた時、もしくは、摘出部位が神経伝導路に近接し、それ以上の摘出により機能障害を生じうると、術者が考えた時に撮像する。術中 MRI で腫瘍が残存しており、なおかつ神経伝導路と離れていて安全に腫瘍の追加摘出が可能と判断した場合、撮像後に追加摘出を行い、予定した摘出が終了するまで、術中 MRI を繰り返し撮像する。少しでも追加摘出を行った場合、操作による神経伝導路への侵襲を検出するため、必ず術中 MRI を撮像した。本研究は全ての手術操作による錐体路 DTT 定量値の変化を検出対象とするため、術中最終 MRI 撮像で取得した DTI から術中 DTT を作成し、DTT 定量値を算出した。

### 3.9 術中錐体路 DTT 定量値による運動機能予後判定

術中錐体路 DTT 定量値によって運動機能予後判定ができれば、運動機能を温存するためには、術中錐体路 DTT 定量値がどの程度低下したら腫瘍摘出を終了するべきかという判断材料として術中 DTT 定量値を使用できることになる。そこで【解析 2】(3b) では、運動機能予後不良と相関する術中 DTT 定量値を解析した。得られた相関を基に、ROC 解析を行い、運動機能予後不良に関して最も感度特異度が良好となる DTT 定量値のカットオフ値を検索した。カットオフ値の検索は Youden index を用いた。



### 3.10 統計解析

統計解析は Intel 社の SPSS バージョン 2.1 を使用した。有意確率は 5% とした。すべての検討を DTT 病側定量値、DTT 定量値病側健側比それぞれで検討した。DTT 定量値の病側健側比、術前後の平均値の差の検定には、Wilcoxon の符号付順位検定を用い、群間の差の検討には Mann-Whitney の検定を用いた。相関関係の検討には、Spearman の順位相関係数を用いた。検査カットオフ値の検索においては、ROC 解析を行った。

## 第四章 結果

### 4.1 患者選択結果

術中 MRI 使用下に摘出術を行った神経膠腫の成人症例は 58 例のうち、術前の撮像を行っていない 3 例、BCNU wafer による局所化学療法を行った 10 例、術後出血の症例 1 例を除外し、44 例に対して解析を行った。

また、DTT の解析において、蝶形骨内の空気により、磁化率アーチファクトが生じ、脳幹部の DTI が描出されず、DTT に大きく影響を与えと考えられた症例 2 例および、術中撮像時の DTI で DTT の計算が不能であった 12 例は除外した。最終的に 30 例について以下の解析を施行できた(図 9)。

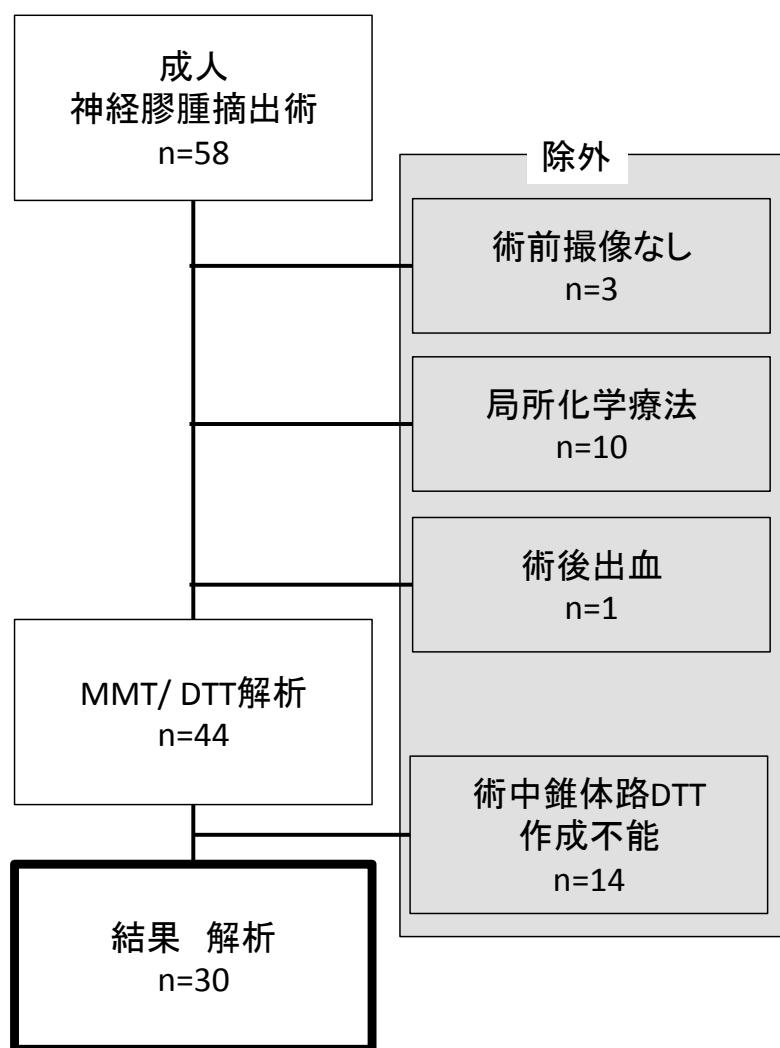


図 9 症例選択の結果

対象症例を左列、除外を右列（灰色）に示す。

## 4.2 手術成績

解析を行うことができた 30 例の患者背景を表として示す。30 例において、MRI 上での腫瘍最大径中央値が 40.6 mm (range 13.5 - 95.7 mm) で、DTT における錐体路から腫瘍の距離は平均 13 mm (range 0 - 37.4 mm) であった。術前から全摘出を予定した 21 例（造影病変 13 例、T2 強調像高信号病変 8 例）のうち、19 例（全摘達成症例 90.5%）で全摘出を達成し、全 30 症例の摘出率中央値は 100%と、亜全摘を予定した症例を含めても良好な摘出率であった(表 2)。

表 2 患者背景	中央値	四分位
年齢（歳）	53.5	( 41.0 - 64.3 )
性別（男:女）	18:14	
腫瘍最大径（mm）	40.6	( 34.1 - 46.4 )
術前錐体路 DTT からの距離（mm）	12.9	( 0.0 - 20.0 )
摘出率（%）	100.0	( 99.1 - 100.0 )

全 30 症例中、術前後運動機能の変化としては、悪化 3 例（10.0%）、不変 22 例（73.3%）、改善 5 例（16.7%）であった。術前に運動麻痺があった症例は 9 例（30.0%）で、その内の 5 例は麻痺が改善、2 例は不変、2 例は悪化した。術前は運動機能が正常であった 21 例中、1 例に術後新たに麻痺が出現した。病側上肢、下肢、上下肢の MMT スコア平均値のそれぞれの変化をグラフに示す(図 10)。

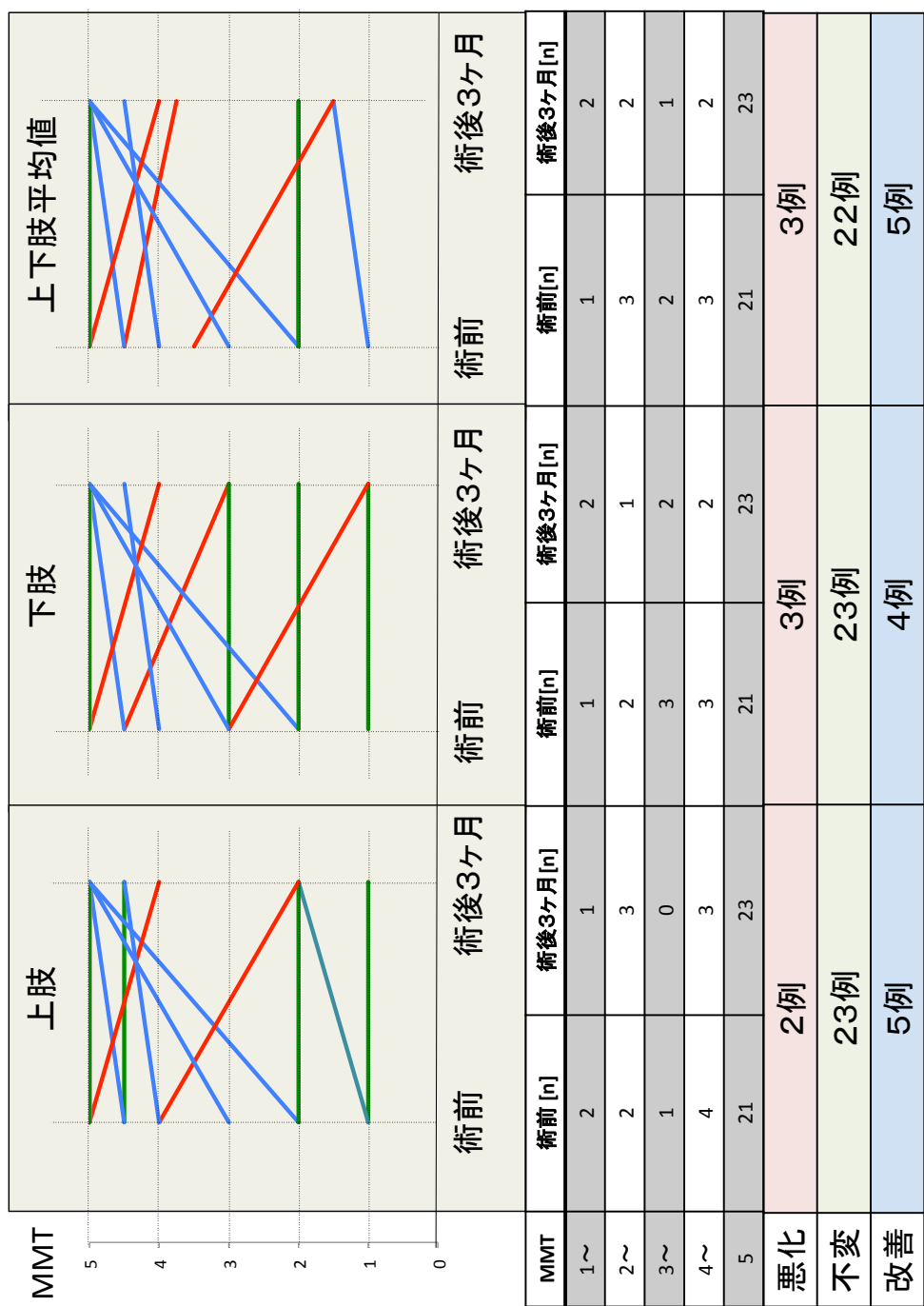


図 10 運動機能（MMT スコア）の変化（術前、術後 3 ヶ月）

術後に悪化がみられた症例は赤線、不変だった症例は緑線、改善した症例は青線で示す。

#### 4.3 【解析 1】 術前錐体路 DTT 定量評価と運動機能との相関解析（予備解析）

##### 4.3 (1) iplan cranial を用いた解析

術前の病側錐体路 DTT 定量値と術前 MMT とはやや強い相関がみられた。mFA と Number of tract では、病側錐体路 DTT 定量値よりも、病側健側比を用いた方が、より高い相関係数がえられた（表 3、図 11、12）。

##### 病側錐体路 DTT 定量値を用いた相関解析（図 11）

しきい FA 値 0.10 では、mFA で最も良い相関係数がえられ、やや強い相関 ( $r_s=0.433$ ,  $p = 0.017$ ) がみられた。DTT volume でもやや強い相関が ( $r_s=0.403$ ,  $p = 0.027$ )、Number of tract では弱い相関がみられた ( $r_s=0.373$ ,  $p = 0.042$ )。しきい FA 値 0.15 では、有意な相関関係はみられなかった。しきい FA 値 0.20 の時、Number of tract で、弱い相関がみられた ( $r_s=0.374$ ,  $p = 0.042$ )。

## 病側健側比を用いた相関解析（図 12）

FA 0.10 の時に、mFA ( $r_s=0.476$ ,  $p=0.008$ ) と Number of tract ( $r_s=0.486$ ,  $p=0.007$ ) で最も良い相関がみられた。FA0.15 でも、mFA ( $r_s=0.464$ ,  $p=0.013$ ) と Number of tract ( $r_s=0.403$ ,  $p=0.027$ ) でやや強い相関がみられた。FA 0.20 では、Number of tract ( $r_s=0.386$ ,  $p=0.035$ ) で、弱い相関がみられた。



表3 術前DTT病側定量値と術前運動機能との相関係数

術前						
	病側DTT定量値			病側健側比		
しきいFA値	mFA	Number of tract	DTT volume	mFA	Number of tract	DTT volume
0.10	0.433* (0.017)	0.373* (0.042)	0.403* (0.027)	0.476** (0.008)	0.486** (0.007)	0.316 (0.089)
0.15	0.337 (0.079)	0.357 (0.053)	0.340 (0.066)	0.464* (0.013)	0.403* (0.027)	0.316 (0.088)
0.20	0.002 (0.993)	0.374* (0.042)	0.344 (0.063)	0.260 (0.21)	0.386* (0.035)	0.298 (0.11)

Foot note

統計解析はSpearmanの順位相関係数を用いた。相関係数(P値)、\*:P値<0.005、\*\*:P値<0.001

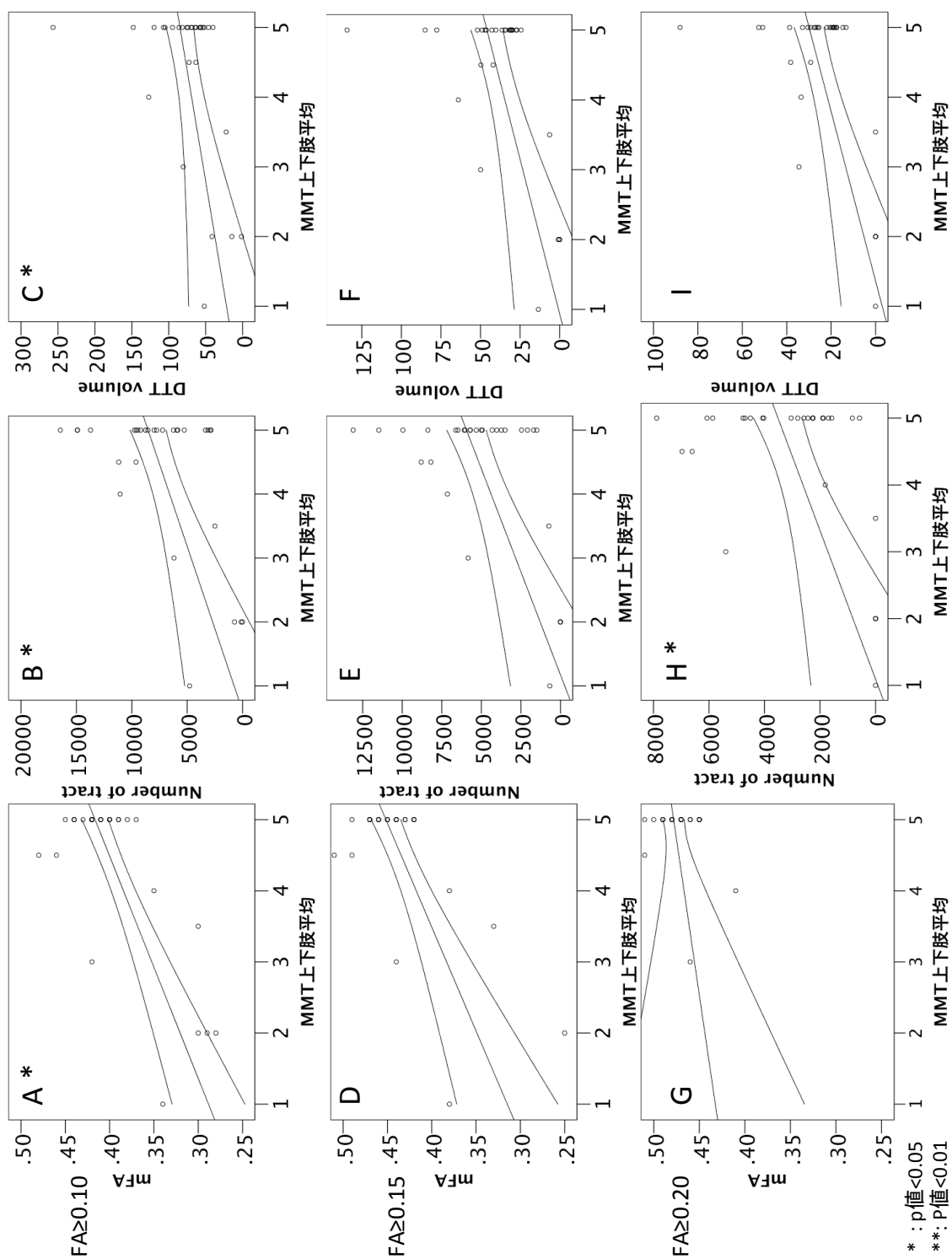


図 11 術前病側錐体路 DTT 定量値と術前運動機能の相関

横軸に術前の MMT 上下肢平均値、縦軸に術前の病側錐体路 DTT 定量値を示す。DTT 作成時のしきい FA 値を 0.10 (A, B, C)、0.15 (D, E, F)、0.20 (G, H, I) とそれぞれ変更して定量値を求めた。散布図上に中央線は回帰直線、上下線は 95% 信頼区間を表す。P 値は Spearman の順位相関係数を用いて求めた。

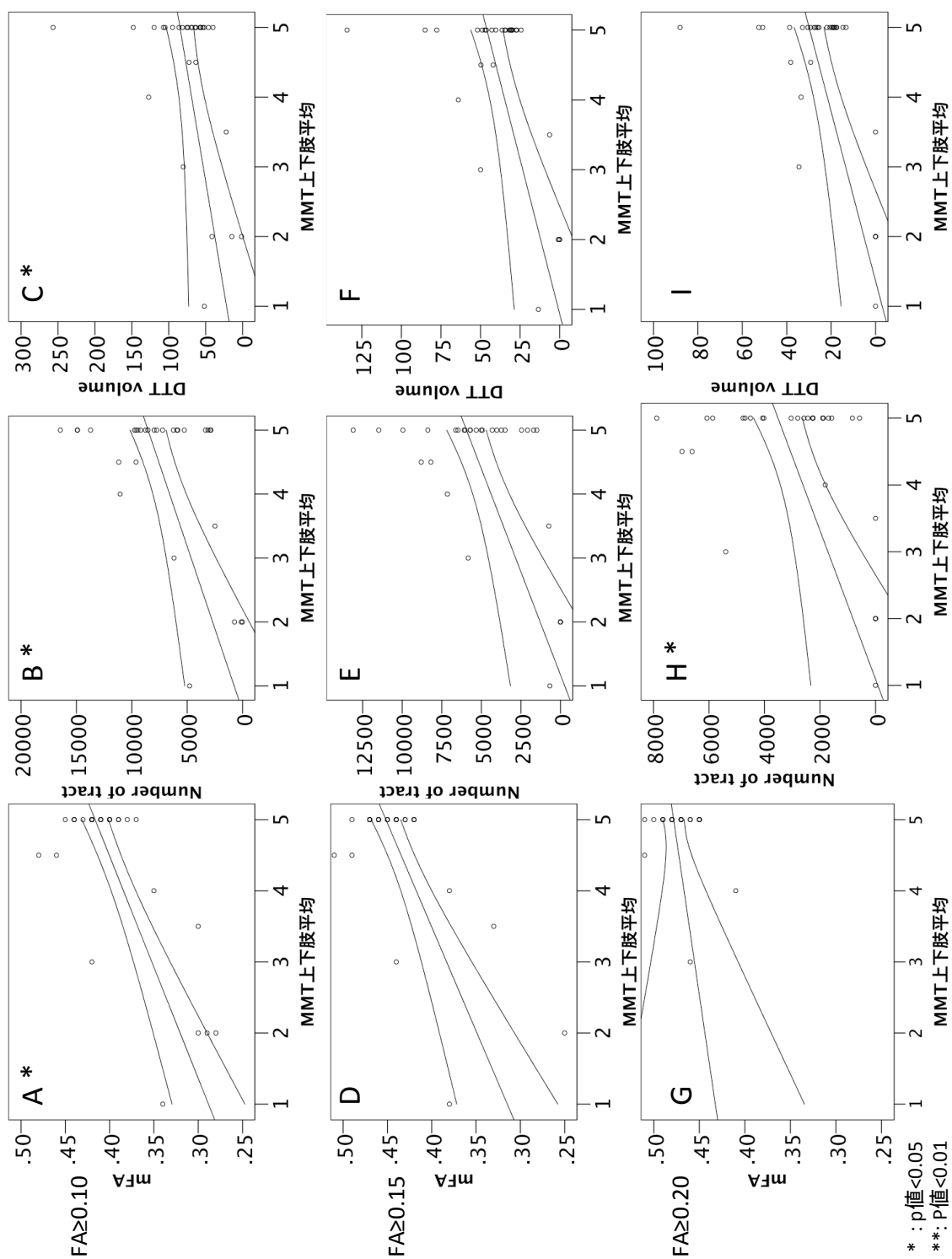


図 12 術前錐体路 DTT 病側健側比と術前運動機能の相関

横軸に術前の MMT 上下肢平均値、縦軸に術前の錐体路 DTT 病側健側比を示す。DTT 作成時のしきい FA 値を 0.10 (A, B, C)、0.15 (D, E, F)、0.20 (G, H, I) とそれぞれ変更して定量値を求めた。散布図上に中央線は回帰直線、上下線は 95% 信頼区間を表す。P 値は Spearman の順位相関係数を用いて求めた。

#### 4.3 (2) 別のソフトウェア (dTV) を用いた解析

30 例の中から無作為に 5 例を抽出し iplan cranial ® ver. 3.1 と dTV と VOLUME-ONE を用いて、術前の DTI データから、錐体路 DTT を作成した。5 例のうち、術前から麻痺があった症例は 2 例である。

二つのソフト間で病側の mFA のみ有意な差がなかったが、それ以外の定量値は有意に異なった。病側健側比は、二つのソフト間でも有意な差が見られなかった(表 4)。

dTV を用いた検討では、術前錐体路 DTT 定量値と術前運動機能 (MMT) には有意な相関関係が示されたが (mFA:  $r_s=0.798$ ,  $p=0.006$ , Number of tract:  $r_s=0.696$ ,  $p=0.026$ )、病側健側比では有意な相関はなかった (図 13)。

表 4 異種解析ソフト間の錐体路 DTT 定量値と病側健側比

	mFA			Number of tract		
	iplan	dTV	p 値	iplan	dTV	p 値
病側	0.37 (0.3–0.42)	0.36 (0.31–0.4)	0.777	6187 (2482–8543)	11 (8–27)	0.008
健側	0.39 (0.39–0.40)	0.43 (0.43–0.44)	0.011	6060 (4293–6399)	35 (33–41)	0.012
比	0.95 (0.77–1.05)	0.82 (0.72–0.93)	0.08	0.97 (0.41–1.10)	0.82 (0.26–0.93)	0.225

値は中央値 (四分位) を示す。統計解析は Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。

比は病側健側比を示す。

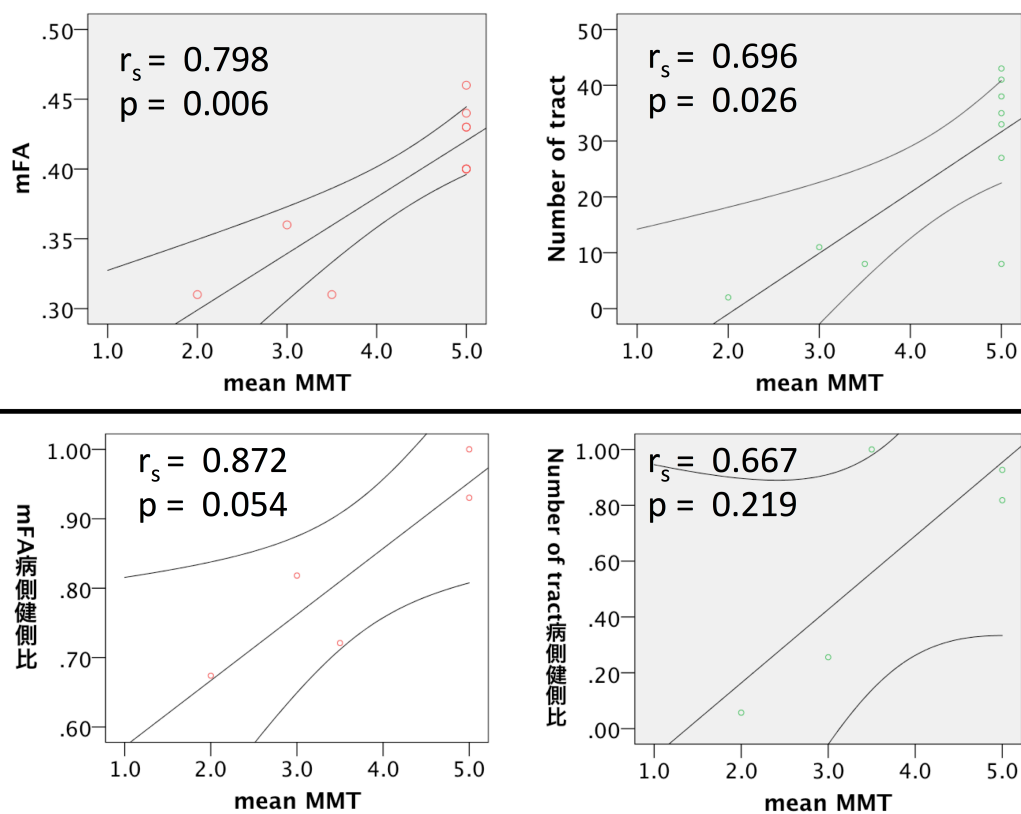


図 13 dTV における DTT 定量値と運動機能の相関関係

dTV, VOLUME ONE を用いて作成した DTT から、mFA（上段左）、Number of tract（上段右）、mFA の病側健側比（下段左）、Number of tract（下段右）と術前運動機能の関係を示す。散布図上に中央線は回帰直線、上下線は 95% 信頼区間を表す。P 値は Spearman の順位相関係数を用いて求めた。

#### 4.4 【解析 2】 術中錐体路 DTT 定量評価による運動機能予後予測

##### 4.4 (1) 術前・術中錐体路 DTT 定量値の変化

全 30 例の術前と術中の錐体路 DTT 定量値として、DTT に含まれる mFA、Number of tract, DTT volume を計算した。DTT 作成時のしきい FA 値は 0.10, 0.15, 0.20 と設定し、各定量値を算出した (表 5, 図 14)。しきい FA 値が 0.15 と 0.20 の時にそれぞれ、2 例と 5 例で DTT が描出されなかったため、mFA は欠損値として扱い、Number of tract と DTT volume は 0 として計算した。以下の比較検討は、欠損値のない、しきい FA 値 0.10 での定量値のみ検討を行った。

##### 病側錐体路 DTT 定量値と健側錐体路 DTT 定量値の比較

術前と術中ともに、病側の mFA は健側の mFA よりも有意に低かった (しきい FA 値 0.10; 術前  $p = 0.015$ , 術後  $p < 0.001$ )。Number of tract と DTT volume では平均値の比較では有意な差はみられなかった (図 14)。

## 術前錐体路 DTT 定量値と術中 DTT 定量値の比較

病側値と健側値のどちらも術中の mFA は術前の mFA に比べて有意に低かった（しきい FA 値 0.10；病側  $p < 0.001$ ，健側  $p = 0.002$ ）。Number of tract と DTT volume では病側・健側ともに平均値の比較では有意な差はみられなかった（図 14 上段）。

## 病側健側比を用いた術前と術中錐体路 DTT 定量値の比較検討

病側健側比を用いると、どの定量値でも術前と術中に有意な差がなかった。（図 14 下段）。

表5 錐体路DTT定量値と病側健側比

	しきいFA値	mFA	Number of tract			DTT volume		
術前	0.1	病側	0.41	( 0.38 , 0.42 )	7485	( 3708 , 9614 )	66.4	( 52.5 , 84.9 )
		健側	0.44	( 0.40 , 0.45 )	7730	( 5533 , 9356 )	62.9	( 49.5 , 84.9 )
		病側/健側	0.97	( 0.90 , 1.02 )	0.99	( 0.57 , 1.26 )	1.06	( 0.88 , 1.26 )
	0.15	病側	0.45	( 0.43 , 0.46 )	5159	( 2174 , 6581 )	34.4	( 28.0 , 48.4 )
		健側	0.46	( 0.43 , 0.47 )	5283	( 3515 , 6991 )	35.6	( 30.5 , 44.9 )
		病側/健側	1.00	( 0.92 , 1.02 )	0.96	( 0.45 , 1.28 )	1.02	( 0.80 , 1.16 )
	0.2	病側	0.47	( 0.46 , 0.49 )	2353	( 1607 , 4652 )	23.7	( 17.6 , 32.3 )
		健側	0.48	( 0.47 , 0.50 )	3125	( 1793 , 4003 )	24.2	( 20.6 , 32.0 )
		病側/健側	1.00	( 0.96 , 1.02 )	0.97	( 0.42 , 1.27 )	0.97	( 0.74 , 1.12 )
術後	0.1	病側	0.39	( 0.34 , 0.40 )	8538	( 4344 , 10757 )	79.9	( 66.2 , 101.9 )
		健側	0.40	( 0.39 , 0.43 )	6946	( 5603 , 8874 )	71.2	( 58.8 , 91.5 )
		病側/健側	0.94	( 0.84 , 0.99 )	1.02	( 0.51 , 1.55 )	1.06	( 0.88 , 1.34 )
	0.15	病側	0.42	( 0.41 , 0.44 )	4388	( 2481 , 6577 )	39.1	( 27.0 , 46.4 )
		健側	0.44	( 0.42 , 0.46 )	4618	( 3205 , 6487 )	38.9	( 32.9 , 48.0 )
		病側/健側	0.98	( 0.91 , 1.00 )	0.86	( 0.43 , 1.52 )	0.98	( 0.82 , 1.13 )
	0.2	病側	0.45	( 0.44 , 0.48 )	2773	( 1108 , 3780 )	21.7	( 18.6 , 27.0 )
		健側	0.48	( 0.45 , 0.49 )	2756	( 1258 , 4346 )	25.4	( 18.0 , 30.4 )
		病側/健側	0.98	( 0.93 , 1.00 )	0.81	( 0.47 , 1.69 )	0.93	( 0.68 , 1.14 )

Foot note

DTT定量値として、mFA:固有値(四分位)、Number of tract:固有値(四分位)、DTT volume: mm3(四分位)を示す





#### 4.4 (2) 術前・術中・術後の健側錐体路 DTT 定量値の変化（コントロールデータ）

30 例中 10 例では、術後 DTT が撮像された。術後の錐体路 DTT 定量値を解析し、術前、術中の値と比較した。術前に運動麻痺があった症例は 3 例で、その内の 2 例は麻痺が改善、1 例は不変、悪化はなかった。術前に運動機能が正常であった 7 例に術後に麻痺は生じなかった。

健側錐体路 DTT 定量値は mFA および Number of tract において、術前、術中、術後に有意差は見られなかった。DTT volume については、術前よりも術中 ( $p = 0.019$ ) と術後 ( $p = 0.019$ ) が有意に大きかった (図 15)。病側健側比を用いて検討すると、どの定量値においても有意な差がみられなかった (図 16)。

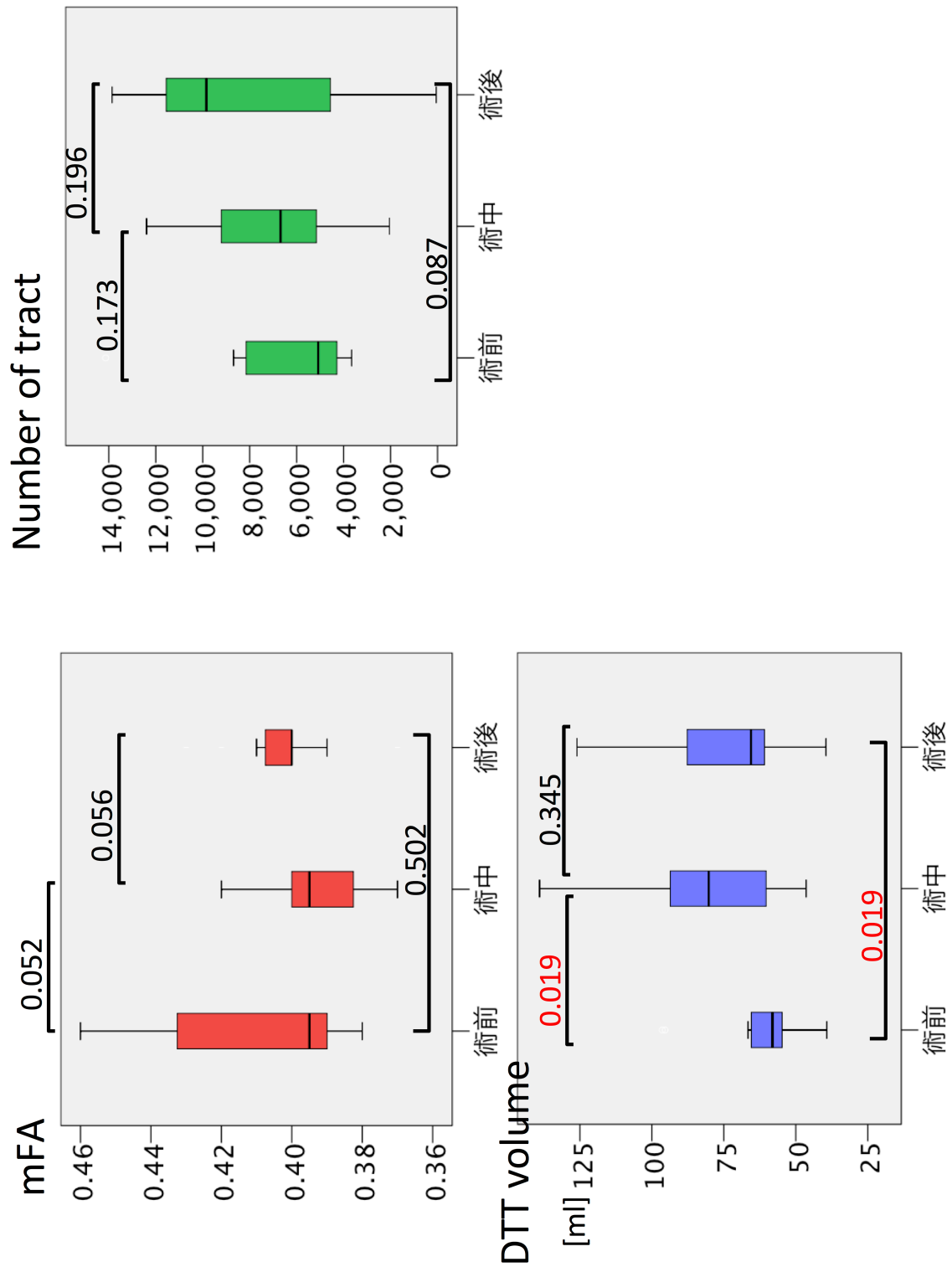


図 15 術前、術中、術後健側 DTT 定量値（平均値の比較）

(n = 10)

箱ひげ間の数字はp 値を示す。統計解析はWilcoxon の符号付順位検定を用いた。

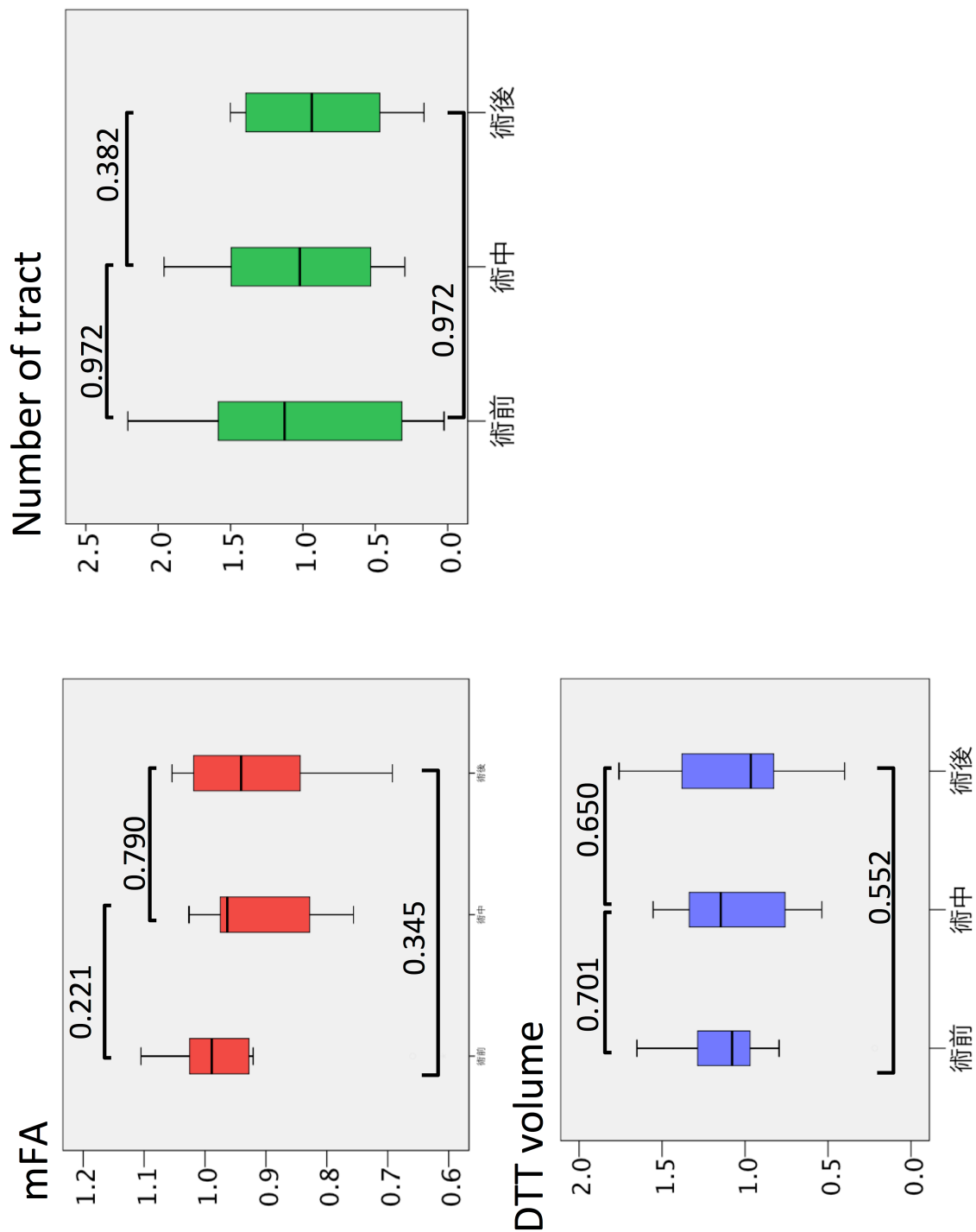


図 16 術前、術中、術後の病側健側比 平均値の比較 箱ひげ図  
(n= 10)

箱ひげ間の数字はp 値を示す。統計解析はWilcoxon の符号付順位検定を用いた。

#### 4.4 (3a) 術中錐体路 DTT 定量値と術後 3 ヶ月 MMT の相関解析

術中摘出後の病側錐体路 DTT 定量値および、病側健側比は、術後 3 ヶ月の MMT と相関した (表 6, 図 17、18)。

##### 病側錐体路 DTT 定量値を用いた相関解析 (図 17)

どのしきい FA 値でも、各定量値とやや強い相関関係がみられた。mFA はしきい FA 値 0.10 の時に、最も良好な相関係数がえられた ( $r_s=0.511$ ,  $p = 0.017$ )。Number of tract は、しきい FA 値 0.15 と 0.20 で、やや強い相関がえられた ( $r_s=0.579$ ,  $p = 0.001$ 、 $r_s=0.559$ ,  $p = 0.001$ )。DTT volume は、しきい FA 値 0.20 でやや強い相関 ( $r_s=0.476$ ,  $p = 0.008$ ) がみられた。

##### 病側錐体路 DTT 病側健側比を用いた相関解析 (図 18)

mFA はしきい FA 値 0.10 の時に、最も良好な相関係数がえられた ( $r_s=0.574$ ,  $p = 0.001$ )。Number of tract は、しきい FA 値 0.15 で、やや強い相関がえられた ( $r_s=0.571$ ,  $p = 0.001$ )。DTT volume は、しきい FA 値 0.20 でやや強い相関 ( $r_s=0.474$ ,  $p = 0.008$ ) がみられた。

表 6 術後DTT病側定量値と術後3ヶ月運動機能との相関係数

術後						
しきいFA値	病側DTT定量値			病側健側比		
	mFA	Number of tract	DTT volume	mFA	Number of tract	DTT volume
	0.10	0.511** (0.004)	0.370* (0.044)	0.276 (0.14)	0.574** (0.001)	0.327 (0.078)
	0.15	0.329 (0.088)	0.579** (0.001)	0.446* (0.013)	0.423* (0.025)	0.571** (0.001)
	0.20	0.063 (0.76)	0.559** (0.001)	0.476** (0.008)	0.047 (0.82)	0.452* (0.012)

Foot note

統計解析はSpearmanの順位相関係数を用いた。相関係数(P値)、\*:P値<0.005、\*\*:P値<0.001

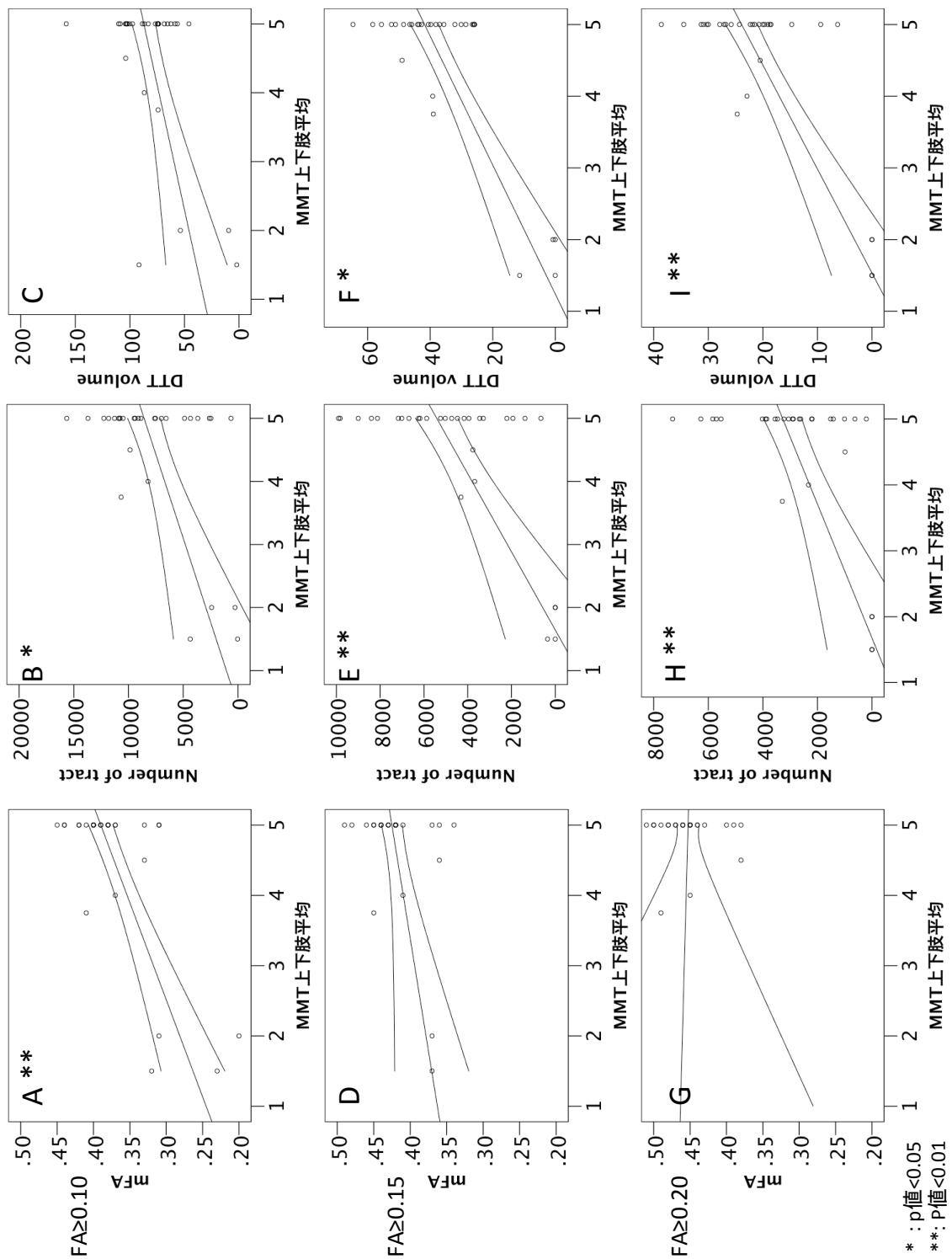


図 17 術中病側錐体路 DTT 定量値と術後 3 ヶ月運動機能の相関

横軸に術後 3 ヶ月の MMT 上下肢平均値、縦軸に術中摘出後の DTT 病側定量値を示す。DTT 作成時のしきい FA 値を 0.10 (A, B, C)、0.15 (D, E, F)、0.20 (G, H, I) とそれぞれ変更して定量値を求めた。散布図上に中央線は回帰直線、上下線は 95%信頼区間を表す。P 値は Spearman の順位相関係数を用いて求めた。

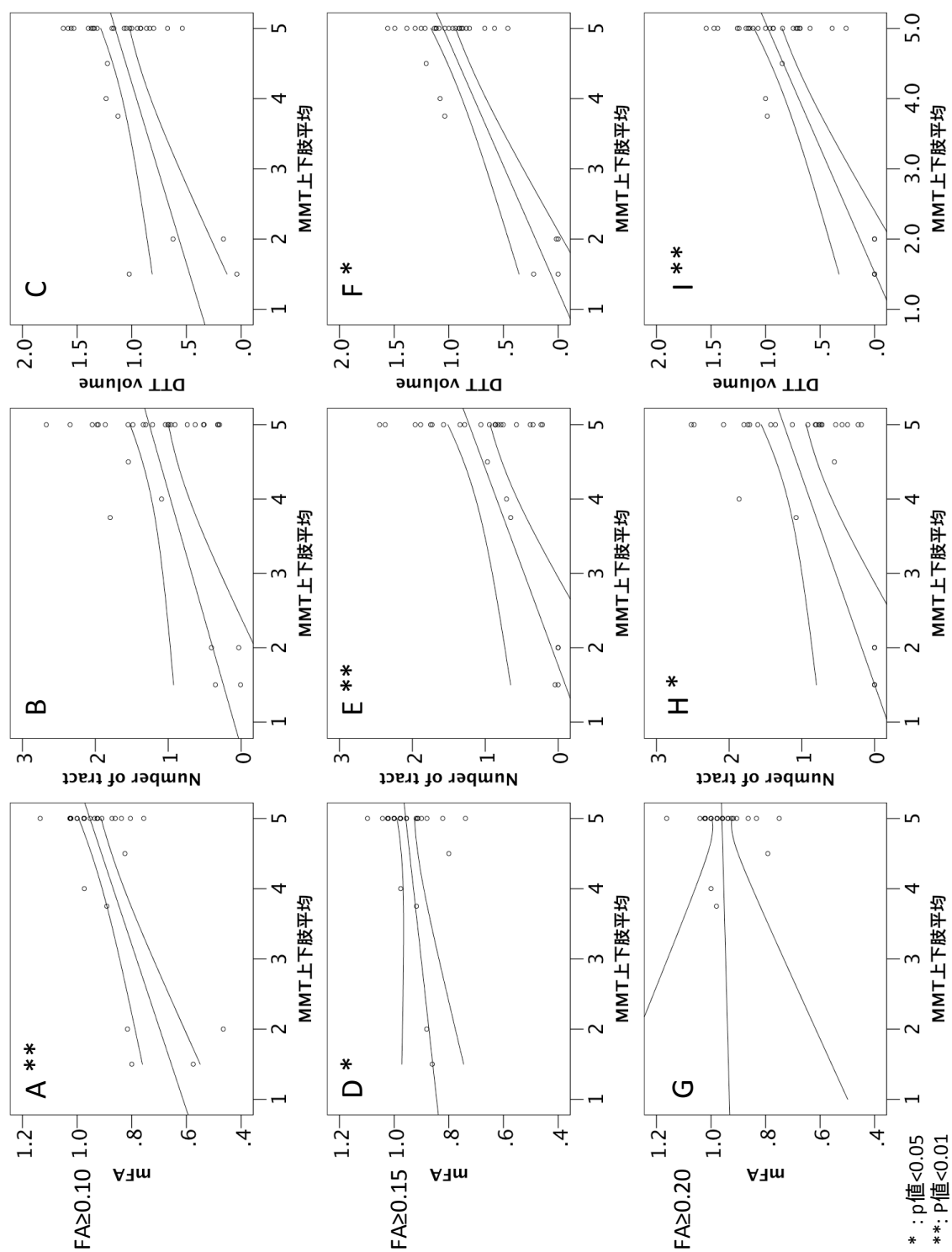


図 18 術中 DTT 病側健側比と術後 3 ヶ月運動機能の相関

横軸に術後 3 ヶ月の MMT 上下肢平均値、縦軸に術中摘出後の DTT 病側定量値を示す。DTT 作成時のしきい FA 値を 0.10 (A, B, C)、0.15 (D, E, F)、0.20 (G, H, I) とそれぞれ変更して定量値を求めた。散布図上に中央線は回帰直線、上下線は 95%信頼区間を表す。P 値は Spearman の順位相関係数を用いて求めた。



#### 4.4 (3b) 術後 3 ヶ月の重度麻痺を予測する錐体路 DTT 定量値の解析

術中病側錐体路 DTT 定量値および、病側健側比と術後 3 ヶ月の MMT < 3 を  
検出対象とした ROC 解析を行った（表 7，図 19、20）。

##### 病側錐体路 DTT 定量値を用いた ROC 解析

病側 DTT 定量値を用いた解析では、しきい FA 値を 0.10 と設定した時に、  
ROC 曲線下面積（AUC: area under the curve）は、mFA を用いた解析で 0.81  
( $P = 0.013$ ) と最大となった。

##### 錐体路 DTT 定量値病側健側比を用いた ROC 解析

病側健側比を用いた解析では、しきい FA 値を 0.15 と 0.20 で設定した時  
に、Number of tract、DTT volume を用いた解析で、AUC が 1.00 と最大と  
なった。しきい FA 値の設定、定量値の種類によらず、病側健側比を用いた  
AUC が病側定量値単独よりも上回った。

##### 重度麻痺を予測する病側 DTT カットオフ値の検討

AUC が優位に高値を示した定量値、健側比については、感度特異度の和が

最も高値となるカットオフ値を求め表に記載した(表8)。しきいFA値を0.10で作成したDTTについては、病側mFAが0.355を下回った場合、感度84.6%、特異度71.4%で、病側Number of tractが148.5を下回った時に、感度80.8%、特異度71.4%で、術後3ヶ月に重度麻痺(MMT<3)が後遺するという結果になった。

#### 重度麻痺を予測する病側健側比 カットオフ値の検討

しきいFA値を0.10で作成したDTTについては、病側健側比がmFA < 82%、Number of tract < 46%、DTT volume < 71%となった場合、表7に示す感度特異度で、術後3ヶ月に重度麻痺(MMT < 3)が後遺する。しきいFA値を0.15で設定し作成したDTTについて、Number of tractが健側に対して13%、また、DTT volumeが健側に対して34%まで低下した場合、感度特異度100%で術後3ヶ月に重度の麻痺が後遺した。しきいFA値を0.2で設定し作成したDTTについて、Number of tractが健側に対して9%、また、DTT volumeが13%まで低下した場合、感度特異度100%で術後3ヶ月に重度の麻痺が後遺した。

表7 ROC解析結果

術後						
FA threshold	病側DTT定量値			病側健側比		
	mFA	Number of tract	DTT volume	mFA	Number of tract	DTT volume
	0.10	0.810* (0.013)	0.780* (0.025)	0.714 (0.086)	0.971** (0.003)	0.894* (0.012)
	0.15	0.696 (0.171)	0.746 (0.086)	0.746 (0.086)	0.865 (0.090)	1.000* (0.020)
	0.20	0.532 (0.858)	0.577 (0.667)	0.577 (0.667)	n.a.	1.000** (0.002)

AUC(P値)、\*: P値&lt;0.05、\*\*: P値&lt;0.01

n.a. not applicable: 欠損値により計算できず

表8 重度麻痺(MMT &lt; 3)を予測するDTTしきい定量値と感度特異度

しきいFA値			Cut off DTT定量値	感度	特異度
0.10	病側値	mFA	0.355	84.6%	71.4%
		Number of tract	148.5	80.8%	71.4%
	病側健側比	mFA	0.82	92.3%	100%
		Number of tract	0.46	88.5%	100%
0.15	病側健側比	DTT volume [mm3]	0.71	96.2%	75.0%
		Number of tract	0.13	100%	100%
	病側健側比	DTT volume [mm3]	0.34	100%	100%
		Number of tract	0.09	100%	100%
0.2	病側健側比	DTT volume [mm3]	0.13	100%	100%
		DTT volume [mm3]	0.13	100%	100%

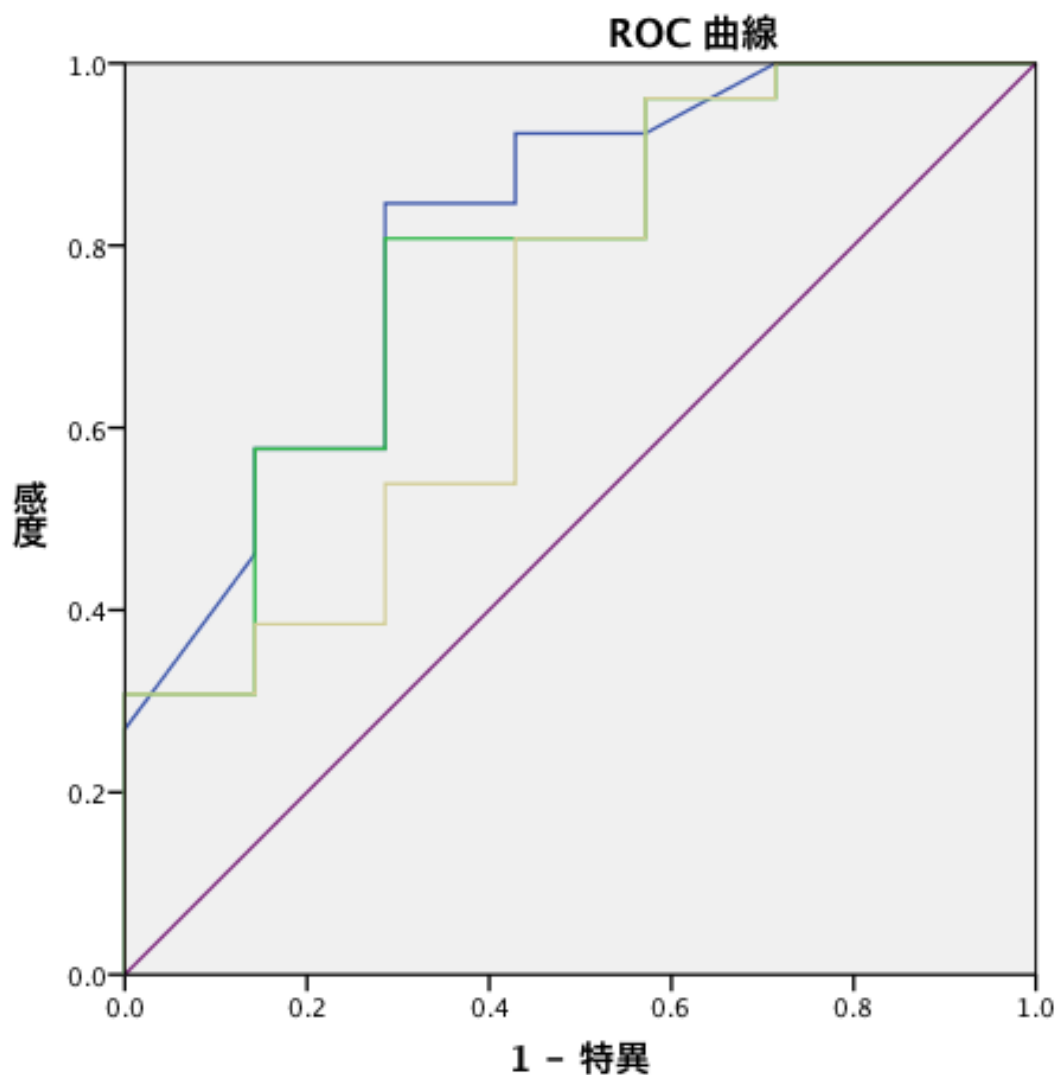


図 19 しきい FA 値 0.10 における病側錐体路 DTT 定量値における ROC 曲線  
 横軸に特異度、縦軸に感度を示す。連続的に病側定量値のカットオフ値を変更してそれぞれの感度、特異度を plot(mFA:青、Number of tract:緑、DTT volume 黄色)した。

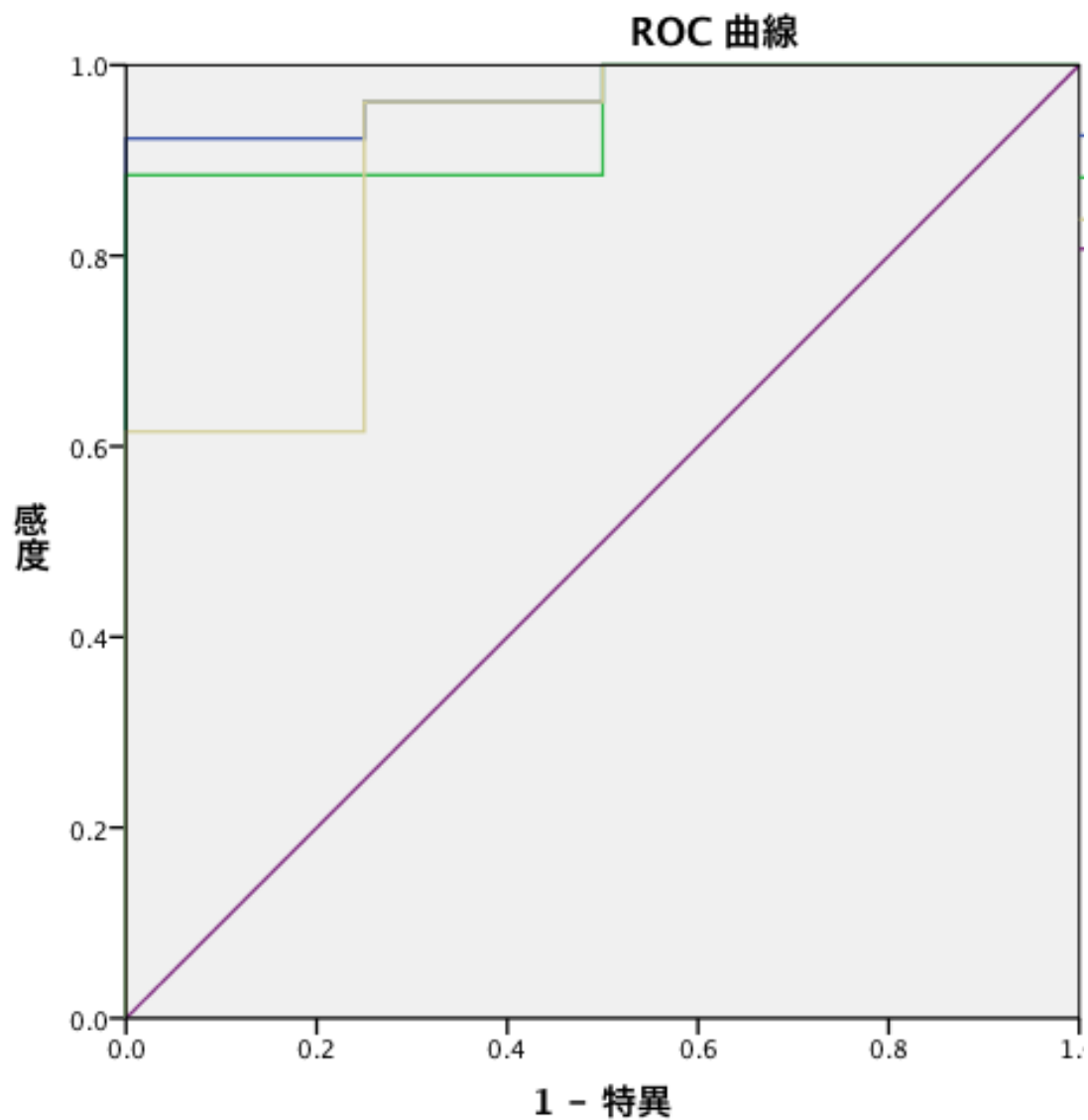


図 20 しきい FA 値 0.10 における病側錐体路 DTT 病側健側比における ROC 曲線  
横軸に特異度、縦軸に感度を示す。連続的に病側健側比のカットオフ値を変更してそれ  
ぞれの感度、特異度をプロット(mFA:青、Number of tract:緑、DTT volume 黄色)した。

## 第五章 考察

### 5.1 症例選択

これまで、FA 値、ADC 値といった拡散係数は年齢に依存し、特に小児期は低いと報告され (149, 150) 成人と同様に扱うことができないため、本研究では、成人症例に限って検討を行った。また、本研究は、手術中の DTT 定量評価値と術後の運動機能の相関解析を目的としているため、手術以外で運動機能に影響を与えると考えられる因子は除外した。術後出血の合併症により除外されたのは、対象とした 58 例中 1 例であった。また、悪性神経膠腫に対しては局所化学療法である BCNU wafer が用いられることがあるが、術後に高率に摘出腔周囲の脳浮腫を起こすことが報告されており、白質線維の DTT 定量値や術後運動機能に影響を与える可能性があるため除外した。また、腫瘍の再発や再増大も DTT 定量値や術後運動機能に影響を与えるものと考えられるが (130, 131)、3 ヶ月以内に腫瘍再発・再増大を認めた症例はなかったため、最終的には 44 例を評価対象とした。

## 5.2 患者背景

患者群としては、錐体路-腫瘍間距離の中央値が 17 mm と比較的運動野に近い腫瘍の症例が対象に含まれていたと考える。これまで、錐体路近傍として 2 cm 以内の腫瘍について手術成績が報告されているが、摘出率は 68-85.7%、全摘達成率は 66%-96%との報告があり (44-47)、当施設の摘出率、全摘達成率についても過去の報告と同等もしくは上回る結果が得られている。本研究で解析した症例において、術後に永続的に麻痺が悪化した症例は摘出術 30 例中 3 例でみられ、運動機能温存率は 90%であった。過去の報告から機能温存率は、術中 MRI を使用した錐体路近傍腫瘍に対する報告では、87-96%と高いという報告があり (6, 45, 47)、本研究でも同等の成績であった。術前、術中の DTT 定性評価による錐体路の位置の同定によって、運動機能を悪化させることなく、高い摘出率を達成することに寄与している可能性があることが示された。

### 5.3 DTT 作成結果

評価対象となった 44 例のうち術前 DTT は全例で作成できたが、2 例で術前の DTT、12 例で術中 DTT の作成が不能だった。術前に DTT が作成できなかった 2 例では、蝶形骨洞の空気による磁化率アーチファクトが出現し、大脳脚に ROI の設定が行えず、DTT の作成が不可能だった。術中に DTT の作成が行えなかった 12 例に共通していたことは、頭部が前後屈だけでなく、左右にも傾き、3 次元的なねじれの要素があったことである。作成された DTI color-coded map からは通常は左右に線維が走行し赤で表示されるべき脳梁部が赤、緑、青で表示されており、正しくベクトル情報が表示されていなかった。原因として、固定頭位による頭部の 3 次元的な傾きにより、ソフトが大きく傾いた軸情報を読み込めず、fiber tracking が正しく行えなかった可能性が示唆された。これまで、DTT 作成が不能な症例については報告がなく、ソフトを変更することで解決ができるかなど別に検討を進める。



#### 5.4 【解析 1】術前錐体路 DTT 定量評価と運動機能との相関解析（予備解析）

##### 5.4 (1) iplan cranial を用いた解析

術前の錐体路 DTT 定量値と術前の運動機能（MMT スコア）は相関し、錐体路 DTT 定量値が運動機能の評価に利用できることが証明された。mFA はしきい FA 値が低いほど相関係数が上昇していた。Number of tract と DTT volume についてはしきい FA 値が高いほど相関係数が上昇した。しきい FA 値を高く設定すると、DTT が描出されない症例がみられる。相関解析においては、DTT が描出されない症例について、DTT の mFA が測定できないため、欠損値として扱った。しきい FA 値が上昇するに従って、欠損値が増加し、mFA を用いた検討で相関係数が低下したと考える。一方 Number of tract と DTT volume においては、欠損値としてではなく、0 として扱ったため、相関係数が上昇する結果となったと考えている。定量評価法としては、欠損値の少ない mFA を用いる事で信頼性が上昇すると考える。

また、DTT 定量値の評価を行う上では、病側健側比を用いた方が、病側単

独の DTT 定量値を使用するよりも神経機能評価との相関が良いとの報告がある (141)。理由としては、病側健側比を用いることにより、DTT 定量値の個人差を補正することができ、より正確な評価が可能になるからである。同様の結果は本研究の錐体路 DTT 定量値の検討でも証明された。よって、DTT 定量値は病側健側比を用いることが推奨される。

#### 5.4 (2) 別のソフトウェア (dTV) を用いた解析

DTT の医用ソフトウェアは本研究に使用したものだけではない。ソフトウェア間によって、使用されるアルゴリズムも違い、同様の結果が得られるかは確証がない。異なるソフトによる解析結果の違いを検証するため、少数例 (n = 5) ではあるが追加解析を行った。定量値は、iplan cranial で計算したものと比べて、dTV では有意に異なっており、ソフト間で定量値を互換できないと考えられた。ただし、病側健側比で比較すると有意な差はなく、錐体路 DTT の病側健側比は、異なるソフトウェアにおいても互換性のある良い指標と考えられた。ただし、この検討には多くの制約がある。dTV では、DTT の作成アルゴリズムや ROI 設定の違いなど本研究の結果と異なる方法を用いて算出しており、また、少数例の検討のみである。よって、本研究の結果を他のソフトウェアへそのまま流用して良いかどうかは不明であり、現時点では、錐体路 DTT 定量値と運動機能の関係についての本研究の結果は iplan cranial<sup>®</sup> ver. 3.1 を用いた場合にのみ適用することが安全と考えられる。

## 5.5 【解析 2】 術中錐体路 DTT 定量評価による運動機能予後予測

### 5.5 (1) 術前・術中錐体路 DTT 定量値の変化

術中に撮像した DTT は腫瘍の摘出後に撮像されており、術前 DTT 撮像時と環境が大きく異なる。まず、撮像コイルは術前 12 ch で術中 8 ch である。また、開頭されて髄液が排出されていること、腫瘍が摘出されていることで頭蓋内圧が下がる一方、重力の影響が脳に加わっている。また、頭位および頭部の回旋度合も術前と異なる。術前と術中の DTT 定量値を同義に扱えるかはこれまで報告がないため、比較検証した。

mFA 値は術前よりも術中で有意に低下していた。mFA の低下は病側だけでなく、健側にも見られた。ただし、病側健側比は術前と術中で有意な差がなく、両側とも同等な低下があったものとする。術中の FA 値の低下の原因としては、頭蓋内圧と FA 値には正の相関があることが過去に報告されており (151)、開頭および腫瘍摘出による頭蓋内圧の低下が、術中撮像時の mFA 値低下に影響している可能性が示唆された。また、術前の病側と健側を比較

すると、病側の mFA は健側に対して有意に低下していた。浮腫、腫瘍浸潤は FA 値を低下させると報告され (130, 131)、病側の錐体路は病変に伴う浮腫や腫瘍浸潤によって FA 値の低下が生じている可能性が考えられた。以上より、mFA の解析に際しては、術中の撮像時には様々な影響を受け、健側・患側ともに低下していることを考慮すべきと考える。また、術中 DTT 定量値は病側健側比を用いて解析すれば、術中 FA 値低下の影響を排除できると考えられた。

一方、Number of tract, DTT volume では、術前と術中で健側・患側ともに有意な差が認められなかった。本研究では神経症状の悪化を来した症例は 3 例と少なく、錐体路を障害した症例はごく少数と考えられ、Number of tract, DTT volume の変化がなかったと考えた。また、Number of tract, DTT volume は mFA よりも再現性におとるとの報告 (152-156) もあり、有意な差が示されない原因の一つと考えられる。

## 5.5 (2) 術前・術中・術後の健側錐体路 DTT 定量値の変化（コントロールデータ）

術中撮像においては、頭蓋内環境の変化が起こり、また健側の mFA の低下があることから、少なくとも mFA の低下が起こっており、術中 DTT 定量値が正しいかどうかを確認するためには、術中と術後 DTT 定量値の比較検討が必要である。しかしながら、術後に DTT を作成することは、通常診療の範囲内では全症例に行っておらず、観察研究から逸脱するため、完全な比較はできない。しかしながら、実際には術後に DTT を撮像していた 10 症例において、術前、術中、術後の錐体路 DTT 定量値を比較しえた。この 10 例においては、健側 DTT 定量値については、mFA と Number of tract においては有意な差がみられなかった。DTT volume を比較すると、術中と術後の値は術前の値より有意に大きかったが、術中の値と術後の値には有意な差はみられなかった。術前後の DTT の取得においては、撮像は同条件で行われており、唯一違うのは腫瘍を摘出したか否かである。健側 DTT volume の増大は、腫瘍摘出の影響と考える。術中と術後の DTT 取得においては、摘出後の状況は同

じであるが、撮像条件に違いがある。術中と術後の定量値に有意な差がないことから、撮像条件の違いは DTT 定量値に大きな影響を与えていないと考えられた。また、病側健側比を用いて検討すると、術前から術後まで通して有意な差はなく、病側健側比は撮像条件および、摘出の有無に関わらず安定して用いることが可能な指標と考えられた。

## 5.5 (3a) 術中錐体路 DTT 定量値と術後 3 ヶ月の運動機能予後との相関

### 解析

術中摘出後の錐体路 DTT 定量値と術後 3 ヶ月の MMT スコア(運動機能予後)は相関した。しかも、術前の DTT 定量値と術前 MMT との相関よりも強く相関し、病側健側比で検討した場合、さらに強い相関がみられた。

術中摘出後の DTT 定量値と術後 3 ヶ月の運動機能との相関が、術前定量値と術前 MMT よりも強く相関した理由としては、術前の段階では、運動機能の低下の原因が、錐体路の圧迫によるもので可逆的なものなのか、腫瘍浸潤などにより不可逆的な錐体路の損傷があるのかを鑑別することができず、前者の場合には、術前の麻痺が術後に改善することがある。それに対し、摘出術中に錐体路の損傷を生じた場合、DTT 定量値はその時点で低下し、このような症例では術後 3 ヶ月の時点でも麻痺が残存するため、DTT 定量値と運動機能の評価が一致しやすいことが原因の一つとして考えられた。以上のことから、術中摘出後の DTT 定量値は手術後の運動機能予後を最も良く反映すると考えられた。



本解析においても、DTT 定量値の評価を行う上では、病側健側比を用いた方が、病側単独の DTT 定量値を使用するよりも神経機能評価との相関が高かった。よって、術中錐体路 DTT 定量値による運動機能予後解析においても、DTT 定量値の病側健側比を用いることが推奨される。

また、DTT 定量評価を行う際のしきい FA 値を変化させることで、DTT 定量値と運動機能評価との相関係数が変化した。しきい FA 値を上昇させることにより、低い FA 値の変化を含まない DTT が作成される。例えば、しきい FA 値を 0.2 と設定した場合、0.2 未満の変化を反映しない DTT が作成される。本研究では、術中 DTT 定量評価においては、しきい FA 値を 0.10 と設定したほうが、0.20 と設定したよりも mFA においては運動機能予後との強い相関があった、運動機能障害を惹起する錐体路の障害においては、FA 値が 0.20 よりも低下する可能性もあると考えられる。術中 DTT 定量評価において、mFA 値を用いて運動機能予後を判断する場合は、低いしきい FA 値を用いるべきだと考える。一方で、術中 DTT における Number of tract, DTT volume では高いしきい FA 値を用いた方が、運動機能予後とより強い相関があった。DTT はしきい FA 値が低いほど、エラー値が多くなり、想定した神経線維以外の

線維も描出する可能性が増大する。また、しきい FA 値が高いほどエラーを減らす事が可能で、想定した白質線維を描出する再現性は上昇するが、定量値を過小評価してしまう可能性も増大する (157)。mFA に比べて、Number of tract, DTT volume は再現性について劣ることが言われており (150-153)、その為より确实性の高い、高いしきい FA 値を用いたほうが強い相関が得られたと考えられる。

## 5.5 (3b) 術後 3 ヶ月の重度麻痺を予測する錐体路 DTT 定量値の解析

ROC 解析により、術中摘出後 DTT 定量値および病側健側比から運動機能の予後が予測できると考えられた。最も AUC が高値であったのは、しきい FA 値を 0.15、0.20 とした時の Number of tract と DTT volume の病側健側比を用いた検討であった。しかし、この検討に含まれた運動機能予後不良例は、すべて術後 DTT が作成されなかった群である。一側の相対的な極度の錐体路 DTT 定量値の低下は運動機能の喪失を表現すると考えられる。

一方で、しきい FA 値を 0.15、0.20 で作成した錐体路 DTT の病側定量値単独では、有意な AUC を得る事ができなかったため、病側定量値単独では、麻痺の予測はできないと考えられる。病側定量値単独で術後の麻痺を検討する場合は、しきい FA 値を 0.10 と低く設定し錐体路 DTT を作成する必要があると考えられた。

## 5.6 本研究の限界

本研究で使用した DTT の手法はこれまで、報告のあった方法を使用しているが、当施設での DTT の被験者間、DTT 作成者間の再現性について検証されていない。よって、健常者での DTT の再現性の検討、撮像コイル間の DTT の差異の検討を追加する必要があるため、倫理委員会への申請の後、今後健常者での再現性確認実験を行う予定である。

## 5.7 展望

本研究は、MRI を用いた新たな術中神経機能評価法の開発が主目的である。そのため、これまでは形態を評価する定性評価に主眼をおいて使用されてきた DTT に、定量評価法を確立することで、錐体路 DTT の定量評価と術後運動機能予後の関係は示すことができたと考える。

ただし、DTT を用いた術中神経機能評価として、これまで主に用いられてきた電気生理学的モニタリングを上回る優れた点は、一度の撮像で脳内すべての神経白質線維の評価を行える可能性があることである。そのため、今後はこの評価手法を他の神経伝導路にも応用して、様々な脳機能評価に利用できるようにしていきたい。次の段階では、言語、視覚などの神経機能と弓状側・視放線の DTT 定量値との関係を明らかにしたい。

## 第六章 結論

神経膠腫患者において、錐体路 DTT 定量値は運動機能と相関した。また、術中腫瘍摘出後錐体路 DTT 定量値によって、術後 3 ヶ月の運動機能予後を判定することが可能であった。DTT 定量値としては、mFA、Number of tract、DTT volume いずれも有用であったが、しきい FA 値を 0.10 と低く設定した場合は mFA を、しきい FA 値を 0.15 もしくは 0.20 と高く設定した場合は Number of tract、DTT volume を指標として使用するのがよいことが明らかになった。

また、術中錐体路 DTT 定量値の大幅な減少は術後運動機能予後不良とも相関するため、術中錐体路 DTT 定量評価は、運動機能を温存した術中腫瘍摘出継続の可否の判断にも利用できる可能性が示唆された。

## 引用文献

- 1 Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95: 190-198.
- 2 Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the glioma outcomes project. *J Neurosurg* 2003;99: 467-473.
- 3 Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338-1345.
- 4 McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009;110: 156-162.
- 5 Senft C, Franz K, Blasel S, Osvald A, Rather J, Seifert V, Gasser T. Influence of iMRI-guidance on the extent of resection and survival of patients with glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9: 339-346.
- 6 Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomized, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 997-1003.
- 7 Sanai, N, Mei-Yin P, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011;115: 3-8.
- 8 Hassaneen W, Levine NB, Suki D, Salaskar AL, de Moura Lima, McCutcheon IE, et al. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *J Neurosurg* 2011;114: 576-584.

- 9 Ius T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients. *J Neurosurg*. 2012 5;117:1039-52.
- 10 Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun M, Aghi MK, McDermott MW et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg* 2012;117: 1032-1038.
- 11 Murkami R, Hirai T, Nakamura H, Furusawa M, Nakaguchi Y, Uetani H, et al. Recurrence patterns of glioblastoma treated with postoperative radiation therapy: relationship between extent of resection and progression-free survival. *Jpn Jl of Radiol* 2012;30:193-197.
- 12 De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, et al. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115: 37-43.
- 13 Yashar P, Zada G, Harris B, Giannotta SL. Extent of resection and early postoperative outcomes following removal of cystic vestibular schwannomas: surgical experience over a decade and review of the literature. *Neurosurg FOCUS*. 2012;33(3):1094-1104.
- 14 Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L. Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer*. 2015;26:1-6
- 15 Woydt MM, Krone AA, Becker GG, Schmidt KK, Roggendorf WW, Roosen KK. Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas. A method to improve gross total tumour resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;31:1391-8.



- 16 Schlaier JRJ, Warnat JJ, Dorenbeck UU, Proescholdt MM, Schebesch K-MK, Brawanski AA. Image fusion of MR images and real-time ultrasonography: evaluation of fusion accuracy combining two commercial instruments, a neuronavigation system and a ultrasound system. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;29:271-7.
- 17 Enchev YY, Bozinov OO, Miller DD, Tirakotai WW, Heinze SS, Benes LL, et al. Image-guided ultrasonography for recurrent cystic gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;30:1053-63.
- 18 Miller, Heinze, Tirakotai, Bozinov, Surucu, Benes, et al. Is the image guidance of ultrasonography beneficial for neurosurgical routine? *Surg Neurol*. 2007;31:579-587.
- 19 Gerganov VM, Samii A, Giordano M, Samii M, Fahlbusch R. Two-dimensional high-end ultrasound imaging compared to intraoperative MRI during resection of low-grade gliomas. *J Clin Neurosci*. 2011;18:669-73.
- 20 Šteňo AA, Karlík MM, Mendel PP, Čík MM, Šteňo JJ. Navigated three-dimensional intraoperative ultrasound-guided awake resection of low-grade glioma partially infiltrating optic radiation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(7):1255-62.
- 21 Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*. 1998;42(3):518-525.
- 22 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.

- 23 Sanai N, Snyder LA, Honea NJ, Coons SW, Eschbacher JM, Smith KA, et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011;115(4):740-8.
- 24 Zhao S, Wu J, Wang C, Liu H, Dong X, Shi C, et al. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE.* 2013;8(5):1-10
- 25 Barnett GH, Bakay R, Roberts DW. Clinical use of the optical digitizer for intracranial neuronavigation . *Neurosurgery.* 1999;45(2):269-70.
- 26 Willems P, Taphoorn M, Burger H. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. 2006;104(3):360-8.
- 27 Panciani PP, Fontanella M, Garbossa D, Agnoletti A, Ducati A, Lanotte M. 5-aminolevulinic acid and neuronavigation in high-grade glioma surgery: results of a combined approach. *Neurocirugía.* 2012;23(1):23-8.
- 28 Knauth M, Wirtz CR, Tronnier VM, Aras N, Kunze S, Sartor K. Intraoperative MR imaging increases the extent of tumor resection in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(9):1642-6.
- 29 Wirtz CR, Knauth M, Staubert A, Bonsanto MM, Sartor K, Kunze S, et al. Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery.* 2000;46(5):1112-2.

- 30 Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme--a quantitative radiological analysis. *Neuroradiol.* 2005;47(7):489-500.
- 31 Hatiboglu MA, Weinberg JS, Suki D, Rao G, Prabhu SS, Shah K, et al. Impact of intraoperative high-field magnetic resonance imaging guidance on glioma surgery: a prospective volumetric analysis. *Neurosurgery* [Internet]. 2009;64(6):1073-81
- 32 Leuthardt EC, Lim CCH, Shah MN, Evans JA, Rich KM, Dacey RG, et al. Use of Movable High-Field-Strength Intraoperative Magnetic Resonance Imaging With Awake Craniotomies for Resection of Gliomas: Preliminary Experience. *Neurosurgery.* 2011;69(1):194-206.
- 33 MD PLK, Meulen ter KJ, MD OES, Laak-Poort PhD ter MP, van Overbeeke PhD PJJ, van Santbrink PhD H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1062-70.
- 34 Sakurada K, Matsuda K, Funiu H, Kuge A, Takemura S, Sato S, et al. Usefulness of multimodal examination and intraoperative magnetic resonance imaging system in glioma surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(8):553-7.
- 35 Konishi Y, Muragaki Y, Iseki H, Mitsuhashi N, Okada Y. Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(8):577-86.
- 36 Eyüpoglu IY, Hore N, Savaskan NE, Grummich P, Roessler K, Buchfelder M, et al. Improving the Extent of Malignant Glioma Resection by Dual Intraoperative Visualization Approach. *PLoS ONE.* 2012;7(9):1-10.

- 37 Pamir MN, Özdoğan K, Yıldız E, Sav A, Dinçer A. Intraoperative magnetic resonance spectroscopy for identification of residual tumor during low-grade glioma surgery: clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1191-8.
- 38 Roder C, Bisdas S, Ebner FH, Honegger J, Naegle T, Ernemann U, et al. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: High-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(3):297-304.
- 39 Raabe A, Krishnan R, Wolff R, Hermann E, Zimmermann M, Seifert V. Laser Surface Scanning for Patient Registration in Intracranial Image-guided Surgery. *Neurosurgery.* 2002;50(4):797.
- 40 L.H. Stieglitz, J. Fichtner, R. Andres, P. Schucht, A.K. Kraehenbuehl, A. Raabe, J. Beck. The silent loss of neuronavigation accuracy: a systematic retrospective analysis of factors influencing the mismatch of frameless stereotactic systems in cranial neurosurgery. *Neurosurgery.* 2013;72:796-807
- 41 Nimsy C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, et al. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery.* 2005;56(1):130-7
- 42 Nimsy C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, et al. Intraoperative Diffusion-Tensor MR Imaging: Shifting of White Matter Tracts during Neurosurgical Procedures—Initial Experience 1. *Radiology.* 2005;234(1):218-25.
- 43 Nimsy C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *NeuroImage [Internet].* 2006;30(4):1219-29.

- 44 Zhao Y, Chen X, Wang F, Sun G, Wang Y, Song Z, et al. Integration of diffusion tensor-based arcuate fasciculus fibre navigation and intraoperative MRI into glioma surgery. *J Clin Neurosci.* 2012;19(2):255-61.
- 45 Maesawa S, Fujii M, Nakahara N, Watanabe T, Wakabayashi T, Yoshida J. Intraoperative tractography and motor evoked potential (MEP) monitoring in surgery for gliomas around the corticospinal tract. *World Neurosurg.* 2010;74(1):153-61.
- 46 Hayashi YY, Kinoshita MM, Nakada MM, Hamada J-IJ. Correlation between language function and the left arcuate fasciculus detected by diffusion tensor imaging tractography after brain tumor surgery. *J Neurosurg.* 2012 31;117(5):839-43.
- 47 Ostry S, Belsan PTS, hal PJO, Benes PV, Netuka PD. Is Intraoperative Diffusion Tensor Imaging at 3.0 T Comparable to Subcortical Corticospinal Tract Mapping?. *Neurosurgery.* 2013; 21:797-807.
- 48 Lu J, Wu J, Yao C, Zhuang D, Qiu T, Hu X, et al. Awake language mapping and 3-Tesla intraoperative MRI-guided volumetric resection for gliomas in language areas. *J Clin Neurosci.* 2013;20(9):1280-7.
- 49 Szelényi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U. Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 2010;67(2):302-13.
- 50 Krieg SM, Shiban E, Droese D, Gempt J, Buchmann N, Pape H, et al. Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery. *Neurosurgery.* 2012;70(5):1060-70.

- 51 Krieg SM, Schäffner M, Shibani E, Droese D, Obermüller T, Gempt J, et al. Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions: clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1269-78.
- 52 Seidel K, Beck J, Stieglitz L, Schucht P, Raabe A. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *J Neurosurg.* 2013;118(2):287-96.
- 53 Okamoto E, Ishikawa E, Yamamoto T, Matsuda M, Nakai K, Matsushita A, et al. Variability in amplitude and stimulation threshold values in motor evoked potential (MEP) monitoring during the resection of brain lesions. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1271-1278
- 54 Romstock J. Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(2):221-9.
- 55 Kumabe T, Nakasato N, Nagamatsu K, Tominaga T. Intraoperative localisation of the lip sensory area by somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurosci.* 2005;12(1):66-70.
- 56 Liu GT, Malloy P, Needle M, Phillips P. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol.* 1995;12(1):89-90.
- 57 Ng Y, North KN. Visual-evoked potentials in the assessment of optic gliomas. *Pediatric Neurology.* 2001;24(1):44-8.
- 58 Falsini B, Ziccardi L, Lazzareschi I, Ruggiero A, Placentino L, Dickmann A, et al. Longitudinal assessment of childhood optic gliomas: relationship between flicker visual evoked potentials and magnetic resonance imaging findings. *J Neurooncol.* 2008;88(1):87-96.

- 59 Van Mierlo C, Spileers W, Legius E, Casteels I, Cassiman C. Role of visual evoked potentials in the assessment and management of optic pathway gliomas in children. *Doc Ophthalmol*. 2013;127(3):177-90.
- 60 Duffau H. The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *NeuroImage*. 2003;20(4):1903-14.
- 61 Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, et al. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg FOCUS*. 2010;28(2):1-8.
- 62 Duffau H. Awake Surgery for Nonlanguage Mapping. *Neurosurgery*. 2010;66(3):523-9.
- 63 De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake Mapping Optimizes the Extent of Resection for Low-Grade Gliomas in Eloquent Areas. *Neurosurgery*. 2010;66(6):1074-84.
- 64 Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within “noneloquent” areas in the left dominant hemisphere: toward a ‘supratotal’ resection. *J Neurosurg*. 2011;115(2):232-9.
- 65 Duffau H. Awake surgery for incidental WHO grade II gliomas involving eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;154(4):575-84.
- 66 Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(4):569-74.
- 67 Gras-Combe G, Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Intraoperative subcortical electrical mapping of optic radiations in awake surgery for glioma involving visual pathways. *J Neurosurg*. 2012;117(3):466-73.

- 68 Tuominen J, Yrjänä S, Ukkonen A, Koivukangas J. Awake craniotomy may further improve neurological outcome of intraoperative MRI-guided brain tumor surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(10):1805-12.
- 69 Fujii M, Maesawa S, Motomura K, Futamura M, Hayashi Y, Koba I, et al. Intraoperative subcortical mapping of a language-associated deep frontal tract connecting the superior frontal gyrus to Broca's area in the dominant hemisphere of patients with glioma. *J Neurosurg*. 2015;1-7.
- 70 Dreier JD, Williams B, Mangar D. Patients selection for awake neurosurgery. *HSR proceedings* 2009.
- 71 Mohamed HA, Arbab M, Salim AD, Aldeaf S. Awake craniotomy, an unusual indication. *Journal of Neurology and Neuroscience*;2013.
- 72 Türe U, Yaşargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery*. 2000;47(2):417-27
- 73 Peuskens D, van Loon J, Van Calenbergh F. Anatomy of the anterior temporal lobe and the frontotemporal region demonstrated by fiber dissection. *Neurosurgery*. 2004;55(5):1174-84
- 74 Agrawal A, Kapfhammer JP, Kress A, Wichers H, Deep A, Feindel W, et al. Josef Klingler's Models of White Matter Tracts: Influences on Neuroanatomy, Neurosurgery, and Neuroimaging. *Neurosurgery*. 2011;69(2):238-54.
- 75 Martino JJ, De Witt Hamer PCP, Vergani FF, Brogna CC, de Lucas EME, Vázquez-Barquero AA, et al. Cortex-sparing fiber dissection: an improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *J Anat [Internet]*. 2011;219(4):531-41.



- 76 Koutsarnakis C, Liakos F, Kalyvas AV, Sakas DE, Stranjalis G. A Laboratory Manual for Stepwise Cerebral White Matter Fiber Dissection. *World Neurosurg.* 2015;84(2):483-93.
- 77 Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl P. Three - dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1999;45(2):265-9.
- 78 Xue R, van Zijl PCM, Crain BJ, Solaiyappan M, Mori S. In vivo three - dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med.* 1999;42(6):1123-7.
- 79 Bassar PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 2000;44(4):625-32.
- 80 Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7 - 8):468-80.
- 81 Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage.* 2002;17(1):77-94.
- 82 Hahn EL. Spin Echoes. *Phys Rev.* 1950;80(4):580-94.
- 83 Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time - dependent field gradient. *J chem phys.* 1965;42(1):288-92.
- 84 Stejskal EO. Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic - Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. *J Chem Phys.* 1965;43(10):3597-603.
- 85 Mansfield P, Pykett IL. Biological and medical imaging by NMR. *J Magn Reson.* 1978;29:355-73.
- 86 Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson imaging.* 2001;13(4):534-46.

- 87 Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-48.
- 88 Conturo TE, McKinstry RC, Akbudak E, Robinson BH. Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: a general mathematical diffusion formalism and experimental results. *Magn Reson Med*. 1996;35(3):399-412.
- 89 Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996;36(6):893-906.
- 90 Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998;39(6):928-34.
- 91 Shrager RI, Basser PJ. Anisotropically weighted MRI. *Magn Reson Med*. 1998;40(1):160-5.
- 92 Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*. 1999;42:526-40.
- 93 Qiu T-M, Zhang Y, Wu J-S, Tang W-J, Zhao Y, Pan Z-G, et al. Virtual reality presurgical planning for cerebral gliomas adjacent to motor pathways in an integrated 3-D stereoscopic visualization of structural MRI and DTI tractography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 ;21:1847-57.
- 94 Zhu F-P, Wu J-S, Song Y-Y, Yao C-J, Zhuang D-X, Xu G, et al. Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery*. 2012;71(6):1170-83.

- 95 Coenen VA, Krings T, Axer H, Weidemann J, Kränzlein H, Hans F-J, et al. Intraoperative three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system (PTV) reliably predicts true position of principal motor pathways. *Surg Neurol.* 2003;60(5):381-90.
- 96 Kanimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Hayashi N, Mori H, et al. The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of the corticospinal tract. *Magn Reson Med Sci.* 2004 31;3(1):11-7.
- 97 Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, et al. Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *NeuroImage.* 2004;25(2):424-9.
- 98 Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Comparing 0.2 tesla with 1.5 tesla intraoperative magnetic resonance imaging analysis of setup, workflow, and efficiency. *Acad Radiol.* 2005;12(9):1065-79.
- 99 Yu CSC, Li KCK, Xuan YY, Ji XMX, Qin WW. Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: A helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment. *Eur J Radiol.* 2005;56(2):197-204.
- 100 Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *NeuroImage.* 2006;30(4):1100-11.
- 101 Lazar MM, Alexander ALA, Thottakara PJP, Badie BB, Field ASA. White matter reorganization after surgical resection of brain tumors and vascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(6):1258-71.

- 102 Romano A, Fasoli F, Ferrante M, Ferrante L, Fantozzi LM, Bozzao A. Fiber density index, fractional anisotropy, adc and clinical motor findings in the white matter of patients with glioblastoma. *Eur Radiol.* 2007;18(2):331-6.
- 103 Cho S-H, Kim DG, Kim D-S, Kim Y-H, Lee C-H, Jang SH. Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neurosci Lett.* 2007 ;426(2):123-7.
- 104 Wu J-S, Zhou L-F, Tang W-J, Mao Y, Hu J, Song Y-Y, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery.* 2007;61(5):935-48.
- 105 Mastronardi L, Bozzao A, D'Andrea G, Romano A, Caroli M, Cipriani V, et al. Use of preoperative and intraoperative magnetic resonance tractography in intracranial tumor surgery. *Clin Neurosurg.* 2008;55:160-4.
- 106 González-Darder JM, González-López P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, García-March G, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg FOCUS.* 2010;28(2):1-10.
- 107 Buchmann N, Gempt J, Stoffel M, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of diffusion tensor-imaged (DTI) motor fiber tracking for the resection of intracranial tumors near the corticospinal tract. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2010;153(1):68-74.

- 108 Kovanlikaya II, Firat ZZ, Kovanlikaya AA, Uluğ AMA, Cihangiroglu MMM, John MM, et al. Assessment of the corticospinal tract alterations before and after resection of brainstem lesions using Diffusion Tensor Imaging (DTI) and tractography at 3T. *Eur J Radiol* [Internet]. 2011;153(3):1753-9.
- 109 Bucci M, Mandelli ML, Berman JJ, Amirbekian B, Nguyen C, Berger MS, et al. Quantifying diffusion MRI tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. *Neuroimage Clin*. 2012 Dec;3:361-8.
- 110 Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, et al. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg*. 2010;112(3):503-11.
- 111 Bozzali M, Macpherson SE, Cercignani M, Crum WR, Shallice T, Rees JH. White matter integrity assessed by diffusion tensor tractography in a patient with a large tumor mass but minimal clinical and neuropsychological deficits. *Funct Neurol*. 2012;27(4):239-46.
- 112 de Champfleur NNM, Maldonado IIL, Moritz-Gasser SS, Machi PP, Le Bars EE, Bonafé AA, et al. Middle longitudinal fasciculus delineation within language pathways: A diffusion tensor imaging study in human. *Eur J Radiol*. 2012;82(1):151-7.
- 113 Richter M, Zolal A, Ganslandt O, Buchfelder M, Nimsky C, Merhof D. Evaluation of Diffusion-Tensor Imaging-Based Global Search and Tractography for Tumor Surgery Close to the Language System. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e50132-14.
- 114 Vassal FF, Schneider FF, Sontheimer AA, Lemaire J-JJ, Nuti CC. Intraoperative visualisation of language fascicles by diffusion tensor imaging-based tractography in glioma surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(3):437-48.

- 115 K, Todo T, Morita A, Masutani Y, Aoki S, Ino K, et al.  
Functional monitoring for visual pathway using real-time  
visual evoked potentials and optic-radiation tractography.  
Neurosurgery. 2005;57(1):121-7.
- 116 Berman JIJ, Glass HCH, Miller SPS, Mukherjee PP, Ferriero DMD,  
Barkovich AJA, et al. Quantitative fiber tracking analysis of  
the optic radiation correlated with visual performance in  
premature newborns. Am J Neuroradiol. 2008 ;30(1):120-4.
- 117 Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Buchfelder M, Nimsky C.  
Prediction of visual field deficits by diffusion tensor  
imaging in temporal lobe epilepsy surgery. NeuroImage.  
2009;45(2):286-97.
- 118 Polonara G, Salvolini S, Fabri M, Mascioli G, Cavola GL, Neri  
P, et al. Unilateral visual loss due to ischaemic injury in  
the right calcarine region: a functional magnetic resonance  
imaging and diffusion tensor imaging follow-up study. Int  
Ophthalmol. 2011;31(2):129-34.
- 119 Yan Zhang S-HWG-JWX-LZ. Magnetic resonance diffusion tensor  
imaging and diffusion tensor tractography of human visual  
pathway. Int J Ophthalmol; 2012;5(4):452.
- 120 Winston GPG, Daga PP, Stretton JJ, Modat MM, Symms MRM, McEvoy  
AWA, et al. Optic radiation tractography and vision in  
anterior temporal lobe resection. Ann Neurol. 2012;71(3):334-  
41.
- 121 de Blank PMK, Berman JI, Liu GT, Roberts TPL, Fisher MJ.  
Fractional anisotropy of the optic radiations is associated  
with visual acuity loss in optic pathway gliomas of  
neurofibromatosis type 1. Neuro Oncol. 2013 May 7.

- 122 Nossek E, Korn A, Shahar T, Kanner AA, Yaffe H, Marcovici D, et al. Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. *J Neurosurg.* 2011;114(3):738-46.
- 123 Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, et al. Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg.* 2007;106(1):128-33.
- 124 Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, et al. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg.* 2007;106(4):593-8.
- 125 Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg.* 2007;106(4):582-92.
- 126 Berman JIJ, Berger MSM, Chung SWS, Nagarajan SSS, Henry RGR. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg.* 2007;107(3):488-94.
- 127 Bozzao A, Romano A, Angelini A, D'Andrea G, Calabria LF, Coppola V, et al. Identification of the pyramidal tract by neuronavigation based on intraoperative magnetic resonance tractography: correlation with subcortical stimulation. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2475-81.
- 128 Prabhu SS, Gasco J, Tummala S, Weinberg JS, Rao G. Intraoperative magnetic resonance imaging-guided tractography with integrated monopolar subcortical functional mapping for resection of brain tumors. *J Neurosurg.* 2011;114(3):719-26.

- 129 Ohue SS, Kohno SS, Inoue AA, Yamashita DD, Harada HH, Kumon YY, et al. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography. *Neurosurgery*. 2012;70(2):283-94.
- 130 Stadlbauer A, Nimsky C, Gruber S, Moser E, Hammen T, Engelhorn T, et al. Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging study. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(3):462-9.
- 131 Kinoshita M, Hashimoto N, Goto T, Kagawa N, Kishima H, Izumoto S, et al. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *NeuroImage*. 2008;43(1):7-7.
- 132 Bihel E, Roussel S, Toutain J, Bernaudin M, Touzani O. Diffusion tensor MRI reveals chronic alterations in white matter despite the absence of a visible ischemic lesion on conventional MRI: a nonhuman primate study. *Stroke*. 2011;42(5):1412-9.
- 133 Chen FF, Zhang XX, Li MM, Wang RR, Wang H-TH, Zhu FF, et al. Axial diffusivity and tensor shape as early markers to assess cerebral white matter damage caused by brain tumors using quantitative diffusion tensor tractography. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(8):667-73.
- 134 Kim J-H, Na DG, Chang K-H, Song IC, Choi SH, Son KR, et al. Serial MR analysis of early permanent and transient ischemia in rats: diffusion tensor imaging and high b value diffusion weighted imaging. *Korean J Radiol*. 2013 28;14(2):307-15.



- 135 Jang SH, Kim SH, Kim OR, Byun WM, Kim M-S, Seo JP, et al. Cingulum injury in patients with diffuse axonal injury: A diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett*. 2013;543:47-51.
- 136 Trivedi R, Bagga D, Bhattacharya D, Kaur P, Kumar P, Khushu S, et al. White matter damage is associated with memory decline in chronic alcoholics: A quantitative diffusion tensor tractography study. *Behav Brain Res*. 2013;250:192-198.
- 137 Kanimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology*. 2003;45(8):532-5.
- 138 Lee JS, Han M-K, Kim SH, Kwon O-K, Kim JH. Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: Topographical correlation with clinical symptoms. *NeuroImage*. 2005;26(3):771-6.
- 139 Nelles M, Gieseke J, Flacke S, Lachenmayer L, Schild HH, Urbach H. Diffusion Tensor Pyramidal Tractography in Patients With Anterior Choroidal Artery Infarcts. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):488-93.
- 140 Qiu TM, Zhang Y, Wu JS. Preliminary application of pyramidal tractography in evaluating prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:165-70.
- 141 Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010;74(4):280-7.
- 142 Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Okano S, Kanda T, Yamori Y, et al. Quantitative diffusion tensor tractography of the motor and sensory tract in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(10):935-40.

- 143 Maeshima S, Osawa A, Nishio D, Hirano Y, Kigawa H, Takeda H. Diffusion tensor MR imaging of the pyramidal tract can predict the need for orthosis in hemiplegic patients with hemorrhagic stroke. *Neurol Sci.* 2013;34(10):1765-70.
- 144 Kou N, Park C-H, Seghier ML, Leff AP, Ward NS. Can fully automated detection of corticospinal tract damage be used in stroke patients? *Neurology.* 2013;80(24):2242-5.
- 148 Masutani Y, et al., MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization, *Eur J Radiol.* 2003;46(1):53-66.
- 145 Wright W. Muscle training in the treatment of infantile paralysis. *Boston Med SurgJ* 1912;167:567-574.
- 146 Akutsu H, Yamamoto T, Masuda Y, Ishikawa E, Masumoto T, Matsuda M, et al. Movable intraoperative magnetic resonance imaging incorporating a seismic system. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;135:57-61.
- 147 Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. *NeuroImage.* 2012;62(3):1600-9.
- 149 Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):489-97.
- 150 Kamson DO, Juhász C, Chugani HT, Jeong J-W. Novel diffusion tensor imaging technique reveals developmental streamline volume changes in the corticospinal tract associated with leg motor control. *Brain Dev.* 2014;37(4):370-5.
- 151 Osuka S, Matsushita A, Yamamoto T, Saotome K, Isobe T, Nagatomo Y, et al. Evaluation of ventriculomegaly using diffusion tensor imaging: correlations with chronic hydrocephalus and atrophy. *J Neurosurg.* 2010;112(4):832-9.

- 152 Dini LI, Vedolin LM, Bertholdo D, Grando RD, Mazzola A, Dini SA, et al. Reproducibility of quantitative fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging of frontal lobe tracts: A protocol based on the fiber dissection technique. *Surg Neurol Int.* 2013;4:51-64.
- 153 Feigl GC, Hiergeist W, Fellner C, Schebesch K-MM, Doenitz C, Finkenzeller T, et al. Magnetic Resonance Imaging Diffusion Tensor Tractography: Evaluation of Anatomic Accuracy of Different Fiber Tracking Software Packages. *World Neurosurg.* 2013;81(1):144-50.
- 154 Kristo G, Leemans A, de Gelder B, Raemaekers M, Rutten G-J, Ramsey N. Reliability of the corticospinal tract and arcuate fasciculus reconstructed with DTI-based tractography: implications for clinical practice. *Eur Radiol.* 2013;23(1):28-36.
- 155 Lin C-C, Tsai M-Y, Lo Y-C, Liu Y-J, Tsai P-P, Wu C-Y, et al. Reproducibility of corticospinal diffusion tensor tractography in normal subjects and hemiparetic stroke patients. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):e610-6.
- 156 Mandelli ML, Berger MS, Bucci M, Berman JI, Amirbekian B, Henry RG. Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *J Neurosurg.* 2014;121(2):349-58.
- 157 Yasmin H, Aoki S, Abe O, Nakata Y, Hayashi N, Masutani Y, et al. Tract-specific analysis of white matter pathways in healthy subjects: a pilot study using diffusion tensor MRI. *Neuroradiology.* 2009;51(12):831-40.

## 謝辞

本論文は、私が筑波大学大学院人間総合科学類疾患制御医学専攻博士課程に在学中に行った研究を纏めたものである。本研究を進めるにあたり、素晴らしい研究環境を与え、多大なるご指導、ご助言を賜りました松村明教授に感謝いたします。また、研究の発案から先行研究、研究発表、論文作成のすべてにおいて多大なるご指導を賜った阿久津博義先生に感謝の辞を述べます。本研究を進めるに当たって環境を用意して頂き、また、多くのご助言、ご指導を頂いた山本哲哉先生に感謝の辞を述べます。放射線学的な見地から多くのご指導を頂いた増本智彦先生に感謝の辞を述べます。脳機能画像の編集方法、ソフトの操作方法をご指導頂いた松下明先生に感謝いたします。本研究に含まれる患者さんのデータ収集にご協力頂き、ご指導を賜った、中井啓先生、石川栄一先生、松田真秀先生に感謝いたします。データを収集編纂するにあたり、ご協力頂いた、上月暎浩先生、原拓真先生、杉井成志先生、三木俊一郎先生に感謝いたします。手術中の電気生理学的モニタリングおよび、データの収集にご助力頂いた岡本英美子技師に感謝いたします。MRI 撮像の実験から、撮像プロトコルの設定にご助力頂いた新藤雅司技師、山田功二技師、鵜威人技師、平野雄二技師、石森貴夫技師に感謝いたします。手術室 MRI を使用する際にご協力頂いた、川村拓也看護師、寺田えり子師長に感謝いたします。DTT 解析ソフト使用方法などご助言頂いた BrainLab 社の加藤健太郎氏、術中 MRI 室の運用方法などご助言頂いた、IMRIS 社の山岡保人氏、藤本毅氏に感謝いたします。最後に論文をまとめるにあたり、時間を与えてくれた妻と子供達に心からの謝意を記します。