

氏名	増田 洋亮		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 7867 号		
学位授与年月	平成 28 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	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		
主査	筑波大学教授	医学博士	原 晃
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	磯辺 智範
副査	筑波大学講師	博士 (理学)	大川 敬子
副査	筑波大学准教授	修士 (医学)	田中 優美子

論文の内容の要旨

(目的) 脳実質内腫瘍摘出術中の神経機能温存のために、これまで motor evoked potential や sensory evoked potential、visual evoked potential などの電気生理学的神経機能モニタリングが用いられてきた。しかしながら、観察できる神経機能が限定されることや術前から高度な機能障害のある症例では測定が不可能であること、さらには定量評価には偽陽性、偽陰性があるといった問題点が指摘されてきた。一方、MRI において diffusion tensor imaging (DTI) が確立され、diffusion tensor tractography (DTT) として大脳白質線維を可視化できるようになった。従って、神経線維の連続性の有無や偏位の程度の定性的評価は可能となったが、定量的評価については確立されていない。近年、白質線維が損傷を受けた部位に DTT の定量値である Fractional anisotropy (FA) 値の低下が起こること、DTT における tract の本数 (number of tract) の減少が起こり、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てきた。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的評価を試み、術中の錐体路 DTT 定量評価によって術後の運動機能を予測することが可能か、即ち術中モニタリングとして利用し得るかを検討した。また、錐体路 DTT の定量法の最適化についても検討した。

(対象と方法) 2013 年 1 月から 2015 年 4 月までに、当院で術中 MRI 使用下に摘出術を行った成人神経膠腫 44 例を対象とした。術中 MRI 装置 (IMRIS VISIUS Surgical Theatre; IMRIS, Winnipeg,

Canada)に搭載された MRI Espree 1.5T (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany)を用いて撮像した。

【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

DTT 定量値として、錐体路 DTT 内の平均 FA 値 (mFA)、Number of tract、DTT volume を用いた。運動機能評価には MMT を使用した。

錐体路 DTT の作成条件の最適化のために、作成時のしきい FA 値を変え相関関係を検討した。

(結果) 44 例中 14 例で術中 DTT の作成が不可能であり、30 例について解析を行った。腫瘍摘出率の中央値は 100%であり、19 例で全摘出を行い、亜全摘出した 11 例すべてで 95%以上の摘出率を達成した。術前から麻痺がある患者は 9 例で、術後は 7 例に麻痺が残存した。術前後で麻痺が悪化したのは 3 例で、5 例は改善し、22 例が不変だった。

【解析 1】術前錐体路 DTT 定量評価と運動機能との相関解析

iplan を使用した場合、しきい FA 値を 0.10 と設定した時に、mFA で最も高い相関係数(r_s)を示し、やや強い相関 ($r_s=0.433$, $p=0.017$) がみられた。dTV を使用した場合でも、有意な相関関係が示された (mFA: $r_s=0.798$, $p=0.006$, Number of tract: $r_s=0.696$, $p=0.026$)。

【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) 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 $p = 0.002$)。 (2) 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、術後に優位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。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。 (3a) 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。病側健側比を用いると、しきい FA 値 0.10 の時に、mFA で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 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。 (3b) 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 曲線下面積が 0.81 ($P=0.013$) と最大だった。このとき病側 mFA が 0.355 を下回った場合、感度 84.6%、特異度 71.4%で、術後 3 ヶ月に重度麻痺 (MMT<3) が後遺すると予測できた。

(考察) 術中 MRI を用いた神経膠腫の当院での手術成績として摘出率、機能温存については過去の報告と同等以上の成績が得られている。

術前 DTT 定量値と運動機能および術中摘出後の DTT 定量値と術後 3 ヶ月の運動機能とはそれぞれ相関があったが、術中摘出後の DTT の方がより高い相関を示し、手術後の運動機能予後を良く反映すると考えられた。

DTT 作成時のしきい FA 値の設定は、定量値と MMT との相関に影響を与えている。mFA を用いて検

討する場合は、しきい FA 値は 0.10 と低くした方が高い相関を示したのに対し、Number of tract と DTT volume はしきい FA 値を 0.20 と高くした方が、高い相関を示した。mFA は作成された DTT 内に含まれる各ボクセル内の平均値であるため、しきい FA 値を高く設定すると、低い FA 値の変化が反映されない。つまり、FA 値の変化は 0.20 よりも低い微小な変化であると考えられる。一方、しきい FA 値を低く設定した DTT は、実際の錐体路以外の線維を含んで描出されてしまうエラー値を含む事が多くなり正確性が落ちる。その特性から、Number of tract と DTT volume を用いた解析には高い FA 値の設定が適切と考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)脳腫瘍摘出術においては生命の確保と機能維持というある意味、相反するジレンマが常につきまとう。これまでは電気生理学的なモニタリングを中心に、機能保持がめざされてきたが、そこには限界もある。本研究では diffusion tensor tractography (DTT) として大脳白質線維を可視化し、神経線維の連続性の有無や偏位の定量的評価を試み、術中ないし術直後のモニタリングとして活用しようとするものである。術直後の脳機能モニターとしては極めて精度が高く、臨床の場で直ちに活用されるものと思料される。今後、術中即ち摘出範囲の決定等、本来の術中モニタリングとするには、まだ乗り越えなければならない撮像時期等問題点は残されているが、臨床的には画像のモニターとしての活用といった視点から極めて有用性の高い論文と言える。以上から、本研究は、博士論文としてふさわしいものと思料される。

平成 28 年 1 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。