

氏名(本籍)	北原左和子(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第337号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位論文題目	Evaluation of Treatment-Induced Cerebral White Matter Injury by Using Diffusion-Tensor MR Imaging: Initial Experience (拡散テンソルMR画像法を用いた脳腫瘍治療後患者における脳白質損傷の評価)
審査委員	主査 教授 遠山 育夫 副査 教授 工藤 基 副査 教授 松田 昌之

論文内容要旨

※整理番号	341	(ふりがな) 氏名	きたはら さわこ 北原 左和子
学位論文題目	Evaluation of Treatment-Induced Cerebral White Matter Injury by Using Diffusion-Tensor MR Imaging: Initial Experience (拡散テンソルMR画像法を用いた 脳腫瘍治療後患者における脳白質損傷の評価)		
<p>【目的】 脳腫瘍に対して行われる放射線治療及び化学療法は時として正常大脳白質に損傷を引き起こすことがある。この種の大脳白質損傷には一過性及び非可逆性慢性障害があり、頭部 Magnetic Resonance (MR) 画像検査での評価が試みられている。しかし通常のMR画像検査では白質障害を常に検出できるわけではない。</p> <p>今回の研究では、脳腫瘍治療後患者の通常のMR画像法であるT2強調画像で信号変化が認められず正常に見える大脳白質において、拡散テンソルMR画像法から得られ白質損傷を定量的に評価可能であると考えられている異方性の指標である fractional anisotropy (FA) と局所水分子拡散の指標である isotropic apparent diffusion coefficient (ADC) を測定し、これらの指標が大脳白質損傷について通常のMR画像法以上の情報をもたらすかどうかを検討する。</p> <p>【方法】 脳実質内腫瘍（原発性及び転移性）に対し外科的手術、放射線治療および化学療法にて治療を受けた患者群8人（のべ17回）（男性5人女性3人26-70歳）に対して、拡散テンソルMR画像法を用い、側脳室の頂部が初めて消えた画像から頭頂側3画像に含まれる白質内の isotropic ADC 値及びFA 値平均を大脳半球毎（通常の頭部MR画像のT2強調画像上明らかな異常高信号を認めない27半球）に求めた。また同時にプロトンMRスペクトロスコピー法により、既に治療後白質損傷評価の指標として有用と考えられているNアセチルアスパラギン酸/クレアチン比（NAA/Cr）の測定を行い拡散テンソルMR画像法で得られる指標を評価する際に参照した。対照群として年齢構成を合わせた健常成人11人（男性7人女性4人26-72歳）にも同様に各指標の値を求めた。</p> <p>患者群について放射線治療終了後の期間に基づいて4群（第1群＝0-2ヶ月；10半球、第2群＝3-5ヶ月；5半球、第3群＝6-9ヶ月；7半球、第4群＝10-12ヶ月；5半球）に分け、各指標について各群と対照群との間に差があるかどうかについてt検定を用いて評価した。</p> <p>【結果】 対照群との比較において、第2群ではFA 値平均及びNAA/Cr の平均値は減少を認め、isotropic ADC 値平均の平均値は増加を示した（各々p=0.004, 0.04, 0.0085）。第1, 3, 4群では対照群との間に有意差は認められなかった。</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】

脳腫瘍治療後に正常大脳白質内に時に生じる一過性障害は病理学的にはびまん性の脱髄によって引き起こされると推察されている。これらの障害の多くは可逆的ではあるが、この発生を正確に検知できなければ、例えばさらに化学療法を加えた場合、非可逆的障害をきたすこともありえる。一過性大脳白質損傷については通常頭部MR画像で異常所見が認められる場合があるという報告もあるが、常に異常が指摘できるわけではない。つまりT2強調画像で一見正常に見える大脳白質内にも潜在的な障害が起こっている可能性がある。今回の研究では、拡散テンソルMR画像法によって得られる指標が脳腫瘍治療後の正常大脳白質の状態を評価するための客観的かつ定量的な評価方法である可能性を示すことができたと思われる。

最近の報告では、拡散テンソルMR画像法を用いて、多発性硬化症や加齢性変化、小児の髄芽腫治療後などについて通常MR画像で一見正常と思われる大脳白質内に生じている障害の評価を行う試みがなされ、拡散テンソルMR画像法から得られる指標が通常MR画像よりも鋭敏であることが示唆されている。

これらの指標の変化は、微小血管壁の透過性の変化と脱髄や軸索線維の脱落を含む既存構造の損失によるものと考察されている。放射線治療や化学療法でも大脳白質の微小血管の透過性に変化をきたし、一過性の浮腫や脱髄がおけるとされている。今回の研究結果で得られた指標の変化は、大脳白質内の水分含有量の増加がisotropic ADC値の増加に寄与し、FA値の減少が示唆する異方性の低下は脱髄及び血管性浮腫のいずれもが関与している可能性が示唆される。しかし今回の結果だけでは、浮腫性変化のみであるのか、同時に脱髄も生じているのかは明らかではない。一方、プロトンMRスペクトロスコピー法については、放射線治療開始4ヶ月後にNAA/Crが一過性に低下することが報告されており、今回の測定でも同様の結果が得られた。NAAは神経細胞に特異的に含まれる物質とされており、一時的な神経細胞や髄鞘化の障害や脱落がNAAの変化に関与すると考えられている。また浮腫などにより水分含有量が増加した場合にも相対的にNAA濃度が減少しうると考えられている。以上のことから、拡散テンソルMR画像法から得られた指標の変化と、既に大脳白質傷害の評価法として受け入れられているプロトンMRスペクトロスコピー法から得られた結果は矛盾しないと考えられた。

【結論】

拡散テンソルMR画像法及びプロトンMRスペクトロスコピー法は、脳腫瘍治療後患者において、通常頭部MR画像にて明らかな異常が認められない一過性大脳白質損傷の評価に用いることができる可能性があると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	341	氏名	北原 左和子
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>脳腫瘍に対する放射線治療及び化学療法は、時として大脳白質に損傷を引き起こす。この白質損傷の評価に MRI が用いられているが、通常の撮影法では白質損傷を検出できない場合がある。そこで本研究では、T2 強調画像では正常にみえる脳腫瘍治療後の患者を対象に、拡散テンソル MR 画像法を用いて白質損傷の程度を評価した。同時に、既に白質損傷の評価方法とされている MRS による NAA/Cr 比の測定も行った。</p> <p>結果は以下の通りであった。</p> <p>① 放射線治療終了後 3—5 ヶ月後の患者群では、白質の NAA/Cr 比が有意に低下しており、T2 強調画像では捉えられない白質損傷が存在すると考えられた。</p> <p>② 同群において、拡散テンソル画像法の指標である FA 値が有意に減少し、ADC 値が有意に上昇していた。</p> <p>以上より、拡散テンソル画像法は、MRS と同様、T2 強調画像では捉えられない白質損傷を検出できると考えられた。</p> <p>本論文は、MR 画像法を用いた低侵襲医学の発展に寄与すると考えられ、博士(医学)の学位授与に値すると認める。</p>			
(平成 18 年 2 月 16 日)			