

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	MANISH KOLAKSHYAPATI
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma: a novel diagnostic and specific prognostic indicator (膠芽腫周辺の造影効果を伴わない拡散強調画像高信号域：診断と特異的予後因子としての所見)			
論文審査担当者			
主査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	永田 靖	
審査委員	教授	丸山 博文	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>膠芽腫は原発性頭蓋内腫瘍の16%、グリオーマに限れば54%の発生頻度である。膠芽腫を術前に正確に診断することは重要で、特に転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫との鑑別は治療方針の決定に極めて重要である。膠芽腫は最大限の摘出とそれに続く拡大局所放射線照射とテモダール治療が標準となる。一方で転移性脳腫瘍は定位放射線照射、悪性リンパ腫は生検による組織確認と化学療法、放射線治療を行う場合は全脳照射となる。治療方針が全く異なる一方で、膠芽腫と転移性脳腫瘍、脳悪性リンパ腫の鑑別診断は時に困難である。MRIの拡散強調画像という撮像法により、細胞内外の水分子の拡散に関する情報を信号化することで、組織の細胞密度や核/細胞比に関する情報を得ることができる。これまで多くの論文が腫瘍そのものの拡散強調画像と、拡散強調画像から得られる拡散係数に焦点を当てて研究を行ってきたが、腫瘍周囲に関する研究は少ない。われわれは腫瘍周囲の白質における、ガドリニウム T1 強調画像で造影されない部位に拡散強調画像高信号所見、non-enhancing peritumoral DW high intensity lesion (NePDHL) が出現することを見出し、NePDHLの有無に着目して鑑別診断が可能であるかどうかを検討した。</p> <p>2007年から2015年に広島大学病院で加療を行い、手術にて組織学的に確定診断された初発脳腫瘍患者（膠芽腫64人、脳悪性リンパ腫32人、転移性脳腫瘍46人）を対象とした。全例で術前に3.0テスラMR機器にてMRIを行い、拡散強調画像はb値をb=1000s/mm²とb=4000 s/mm²で施行した。腫瘍周囲（peritumoral）を3cm以内と定義し、NePDHLは、b=1000 s/mm²とb=4000 s/mm²両者で対側の正常白質と比較して30%以上の信号上昇が認められる場合を“Definite”、どちらか（または両者）で信号上昇が30%未満の場合を“Probable”と定義した。灰白質での拡散強調画像高信号は除外した。GEワークステーションを用いて腫瘍のapparent diffusion coefficient (ADC) 値を計測し、腫瘍周囲部のDefinite-NePDHLについてもADC値も計測した。膠芽腫においてはNePDHLが予後予測因子となりうるかどうかを放射線治療が行えた症例に絞って検討しKaplan-Meier生存曲線(log-rank test)にて解析した。他に、年齢、性別、症状発生から治療開始までの期間、術前のKarnofsky performance status (KPS)、腫瘍摘出度、RPA classを加え、Cox比例ハザード・モデルにて予後因子を検討した。膠芽腫ではIDH1遺伝子変異の状態を免疫組織学的に検討した。</p> <p>結果は以下のごとくまとめられる。脳悪性リンパ腫は膠芽腫と転移性脳腫瘍に比較して腫瘍部のADC値はb-1000、4000とも有意に低値を示したが、overlapを認めた。25%の膠芽腫においてDefinite-NePDHLが観察されたが、脳悪性リンパ腫や転移性脳腫瘍では</p>			

Definite-NePDHL は認められず、この所見が認められた場合の膠芽腫の特異度と陽性的中率は 100%であった。膠芽腫において Definite-NePDHL が認められる場合の生存期間中央値は 11.9 カ月で、認められない場合の 21.8 カ月に比べて有意に短く転帰不良であった ($p=0.0007$)。他の予後因子として有意だったのは術前の KPS、手術での全摘出、RPA class であった。Cox 比例ハザード・モデルによる生存解析では、手術での全摘出が最も重要な予後因子 ($p=0.0136$) で、次に Definite-NePDHL ($P=0.0349$) の存在が有意であったが、他の因子は有意差が認められなかった。膠芽腫に Definite-NePDHL が認められた場合、早期に局所再発する傾向があり ($p=0.0467$)、早期に播種／遠隔再発した ($p<0.0001$)。膠芽腫に Definite-NePDHL の所見が認められた場合、全摘出が困難な傾向があり ($p=0.014$)、16 例中 1 例しか全摘出できなかった。Definite-NePDHL と IDH1 遺伝子変異の有無との関係は認められなかった。Definite-NePDHL の ADC 値は正常側の白質と比べて低い値を示した。

膠芽腫において、白質に腫瘍が浸潤した部位は細胞密度が高くなり、相対的虚血を引き起こし、それが ADC 値の低下と Definite-NePDHL の発生に寄与していると考えられた。さらに病態が進むと、血管増殖が進み、造影変化と脳浮腫を引き起こし、その部位では Definite-NePDHL は呈さないと考えられた。また、Definite-NePDHL を引き起こす腫瘍は浸潤性格が強く、より悪性度が高い腫瘍の特徴を持ち、それが早期の播種／遠隔再発と短い生存期間に影響していると考えられた。以上より、Definite-NePDHL は膠芽腫の診断に特異度が高い所見で、さらに膠芽腫の予後不良因子である、と結論付けられた。

上述したように、本論文は腫瘍本体の画像所見のみならず周辺の信号強度並びに高い b 値 (4000) で撮像した DWI との比較が、成人悪性脳腫瘍の代表である膠芽腫、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の術前の鑑別診断に役立つのみならず、膠芽腫においては Definite-NePDHL のパターンが生命予後まで類推するに至ることを示した、臨床的に非常に有益な論文である。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	MANISH KOLAKSHYAPATI
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma: a novel diagnostic and specific prognostic indicator (膠芽腫周辺の造影効果を伴わない拡散強調画像高信号域：診断と特異的予後因子としての所見)			
最終試験担当者			
主査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	永田 靖	
審査委員	教授	丸山 博文	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年1月4日の第72回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年12月28日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 腫瘍周辺3cmの範囲以内にROIを設定した理由			
2 膠芽腫の1/4しかDefinite-NePDHLを示さない病態			
3 腫瘍周辺の腫瘍浸潤と浮腫を鑑別する方法			
4 対象となった膠芽腫患者における放射線治療、薬物療法との併用の転帰			
5 2種類のb値を用いてDWIを撮像した理由			
6 NePDHLの鑑別方法			
7 当該研究の今後の臨床的意義			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			