

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	高野 元気
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Detecting non-germinomatous germ cell tumor component by arterial spin labeling perfusion-weighted MR imaging in central nervous system germ cell tumor (動脈スピラベル標識法での灌流画像による胚腫以外の中枢神経原発胚細胞腫瘍成分の検出)			
論文審査担当者			
主査	教授	栗井 和夫	印
審査委員	教授	三原 直樹	
審査委員	准教授	岡田 剛	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>中枢神経原発胚細胞腫瘍 (central nervous system - germ cell tumor (CNS-GCT)) は、放射線治療や化学療法に対する感受性や予後が異なることから、胚腫 (germinoma) と胚腫以外の腫瘍 (non-germinomatous germ cell tumor (NGGCT)) に大別される。germinoma は化学療法の感受性が良好で放射線治療も間脳下垂体機能を障害しない程度の線量の全脳室照射で寛解が得られる。一方、NGGCT に対しては強力な化学療法や全脳・全脊髄照射などの広範囲の照射と多い放射線照射総線量が必要である。臨床上的問題は、CNS-GCT は germinoma と NGGCT 成分が混在する混合性腫瘍の割合が 32% と比較的高く、混合性腫瘍は NGGCT に基づいた治療を行うことが必要な点である。しかし、CNS-GCT の好発部位は松果体部、神経下垂体部、基底核部といった脳の深部であり、出血などにより手術も困難であることから、生検術で診断して化学放射線療法を計画することが標準的である。ただし、生検術では腫瘍の採取部位が限られるため、腫瘍マーカーが上昇しない症例で germinoma と NGGCT の鑑別が困難な症例が少なからず存在する。すなわち、生検で germinoma の診断でも NGGCT の成分が存在しうる。治療強度が不足する場合、再発のリスクが上昇し、治療強度が過剰な場合は晩期障害のリスクが上昇するという問題があり、精確な診断方法の確立は臨床上的意義が高い。この治療開始前の画像診断について、これまでに腫瘍内 T1 強調画像高信号病変 (T1 hyperintense foci) の有無や、拡散強調画像から得られるみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 値を評価することが有用であると報告されているが、鑑別診断率が不十分であった。Arterial spin labeling (ASL) を用いた perfusion weighted imaging (PWI) は、造影剤を使用せずに血流量を評価することができ、脳領域においては腫瘍の鑑別や悪性度評価に応用されているが、CNS-GCT における報告はない。本研究の目的は、ASL-PWI が germinoma と NGGCT の鑑別に有用であるかどうかを明らかにすることである。</p> <p>対象は 2011～2018 年に当院で治療を行った 11 例の germinoma 患者と 9 例の NGGCT 患者とした。通常の CT と MRI に加え、拡散強調画像と ASL を用いた灌流画像を撮像した。全症例で血清の alpha fetoprotein (AFP)、beta-human chronic gonadotropin (β-HCG) 検査を行い、AFP ≥ 25ng/mL であれば、卵黄嚢腫瘍を含む腫瘍と診断し、β-HCG ≥ 50IU/L であれば、絨毛癌の成分を含む腫瘍と診断した。AFP、β-HCG が基準値未満かつ病理組織学的検査を併せて germinoma と診断した。画像の評価項目として、腫瘍</p>			

内 T1 hyperintense foci を視覚的に評価した。ADC 値は、造影される腫瘍部位を 3~8 カ所計測して最も低い ADC 値を (ADC minimum, ADCMIN) とした。relative tumor blood flow (rTBF) は、造影される腫瘍部位と正常の側頭葉白質の血流量をそれぞれ 3 カ所以上計測し、それぞれの最大血流量の比 (腫瘍血流量/正常白質血流量) により求めた。腫瘍内 T1 hyperintense foci、ADCMIN、rTBF について、receiver operating characteristic (ROC) 解析で area under the curve (AUC) を計算し、各評価項目の germinoma と NGGCT の鑑別診断率を統計学的に解析した。さらに、ASL による灌流画像の信号変化を、視覚的に同一スライス of 白質と比較して高信号、等信号、低信号に分類して鑑別診断に有用かどうか検討した。

結果として、腫瘍内 T1 hyperintense foci は germinoma 群で 9.1%、NGGCT 群で 66.7% に認められ、NGGCT 群で有意に多く認められた ($P=0.017$, fisher 検定)。ADCMIN は germinoma 群で $0.535-0.83 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ (平均 0.657、中央値 0.587)、NGGCT 群では $0.614-1.349 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ (平均 0.946、中央値 1.07) で、有意に NGGCT 群で高かった ($P=0.001$, U test)。rTBF は germinoma 群で 0.90-1.71 (平均 1.21、中央値 1.09)、NGGCT 群で 1.14-5.75 (平均 3.91、中央値 3.31) で、NGGCT 群で有意に高かった ($P=0.0001$, U test)。腫瘍内 T1 hyperintense foci (AUC 0.778, $P=0.0304$)、ADCMIN (AUC 0.919, $P=0.0016$)、rTBF (AUC 0.929, $P=0.0012$) は、いずれも鑑別診断に有用であった。このうち、統計学的には特に rTBF の鑑別診断率が高いことが示された。評価項目の診断特性は、腫瘍内 T1 hyperintense foci では感度 66.7%、特異度、90.9%、陽性的中率 85.7%、陰性的中率 76.9% であった。ADCMIN は、カットオフ値を $0.82 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ とした時が最適で、感度 77.8%、特異度 90.9%、陽性的中率 87.5%、陰性的中率 88.3% であった。rTBF は、カットオフ値を 2.1 とした時が最適で、感度 77.8%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 84.6% であった。ASL による灌流画像の視覚的評価では、高信号を示す部位が存在する症例は全例 NGGCT であった。

本研究で、ASL による灌流画像から得られる rTBF は、germinoma よりも NGGCT で有意に高値で統計学的に鑑別診断に最も有用であった。ASL による灌流画像で腫瘍内に高信号病変が存在する場合は NGGCT を含む混合性腫瘍と診断可能であり、ASL による灌流画像の診断的付加価値が示された。腫瘍内 T1 hyperintense foci、ADCMIN においても高い診断特性が示されたことから、ASL による灌流画像から得られる rTBF と組み合わせることで、より精確に germinoma と NGGCT の鑑別診断が可能となることが示唆された。

以上の結果から、本論文は CNS-GCT の鑑別において ASL-PWI 法で NGGCT 成分の検出が可能であること及びその臨床的意義を明らかにしており、今後の脳腫瘍診療の発展に資すること大であり、高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が高野元気に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。