

# 論文内容要旨

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)

European Journal of Radiology, in press

主指導教員：杉山 一彦 教授

(広島大学病院 がん化学療法科)

副指導教員：丸山 博文 教授

(医系科学研究科 脳神経内科学)

副指導教員：山崎 文之 講師

(医系科学研究科 脳神経外科学)

高野 元気

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景と目的：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。胚腫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。臨床上の問題は、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の意義が高い。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 high）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) を用いた灌流画像は、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。本研究は ASL による灌流画像を用いて germinoma と NGGCT の鑑別を試みた。

対象と方法：2011～2018 年に当院で治療を行った 11 例の germinoma 患者と 9 例の NGGCT 患者を対象とした。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 chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG) 検査を行い、AFP  $\geq 25$ ng/mL、 $\beta$ -HCG  $\geq 50$ IU/L の胚細胞腫瘍であれば NGGCT と診断し、それ未満の腫瘍マーカー値と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、腫瘍内 T1 high 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 high、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の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：腫瘍内 T1 high 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 high (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 high 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。

結論：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 high、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。