



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	乙第1925号
学位記番号	論第1681号
氏名	山田 紘史
授与年月日	令和5年3月24日
学位論文の題名	Usefulness of T2 Relaxation Time for Quantitative Prediction of Meningioma Consistency (髄膜腫の硬さの定量的予測の為の T2 緩和時間測定の有用性) World Neurosurgery. Vol.157: e484-e491, 2022
論文審査担当者	主査： 樋渡 昭雄 副査： 松川 則之, 植木 孝俊

論文内容の要旨

緒言

髄膜腫の硬さは、手術の難易度に影響する重要な要素の一つである。核磁気共鳴画像 (MRI) の所見が、髄膜腫の硬さを予測するのに有用であるとした報告はこれまでも多くあるが、それらの報告による画像所見の評価や硬さの評価は定性的な手法に基づいているものが多く、その基準も一定していない。また、髄膜腫は画像所見上で不均質な構造である場合が多くあるにも関わらず、過去の報告での硬さの評価は、病変毎に単一の評価をなされており、病変内部の不均質性をも評価しているとはいえない。本研究では、組織固有の定量的パラメーターである T2 緩和時間 (T2 値) を評価に用い、さらに髄膜腫の硬さについて硬度計 (デュロメータ) を用いて定量的に測定することで、T2 値の評価が髄膜腫の硬さを予測する指標となり得るかを調査した。また、画像検査にて構造の不均質性を認める病変については、同一病変内の複数か所で硬さの評価を行い、髄膜腫の不均質性 (硬さの局在性) を含んだ評価を行った。

方法

2017年7月から2020年1月に手術を行い髄膜腫と診断された16患者(18病変)が本研究に登録された。術前にT2値を評価するためのMRI検査(Philips Ingenia 3.0T: multishot Cartesian turbo spin echo imaging: repetition time=2000ms; 11echo times, 20-120ms/Δ10ms; field of view, 230mm; matrix, 256×256; slice thickness/gap, 5mm/1mm)を行った。エコー時間(TE)の異なる11枚の画像から、ピクセル毎に信号強度の減衰曲線($\text{signal intensity} = S_0 \times e^{-TE/T_2}$)を求めてT2値を算出し、分布を示すT2マップを作成した。手術では、術前検査画像を基にしたナビゲーションシステム(StealthStation S7, Medtronic社)を用い、局在を厳密に同定して約1cm立方の切片を採取した。画像検査で不均質な病変については複数か所で切片を採取した。ナビゲーションによる局在情報に基づいて、T2マップからT2値(1cm径の関心領域(ROI)の平均値)を測定した。採取した切片は、その硬さをデュロメータ(Digital Shore C durometer, Pepaless社)を用いて測定した。デュロメータは圧子の検体に対する押し込み圧(ばね圧)を数値化する機器で、ゴムなどの弾性体の硬度評価に用いられ、半定量的な評価(0-100point)が可能である。また、硬さの評価には実際の術者による評価(やわらかい⇒硬いの5段階評価)も行った。デュロメータ測定は術者評価を知らない者が手術室とは別室で行い、評価が相互に影響しないよう配慮した。採取切片のデュロメータ硬度を測定した後、組織の水分含有率をwet/dry法(採取切片の重量と、乾燥後重量との差分率)で測定した。切片の乾燥は37度恒温槽に72時間留置することで行った。T2値、硬さの評価、水分含有率の、それぞれの計測値についての相関(Spearman順位相関係数)を調べた。さらに、病理組織診断の結果をもとに、組織型による硬さの違いについて、一元配置分散分析により評価した。

結果

16患者18病変が登録された。平均63.2±14歳で、男性6例、女性10例だった。T2マップにおいて内部構造の不均質な画像所見を示したものは10例(55.6%)認めた。14例(77.8%)がWHO grade I(髄膜皮性8例、移行性4例、線維性2例)で、残る4例はWHO grade II(異形性髄膜腫)であった。18病変から計27か所で切片を採取して、T2値、硬さ測定、水分含有率のデータを採取した。

採取切片のT2マップ上のT2値と、デュロメータ測定値の間には、有意な相関関係が認められた($r = -0.722$, $p < 0.01$)。また、T2値と水分含有率の間にも有意な相関関係を認め($r = 0.621$, $p = 0.01$)、水分含有率とデュロメータ計測値の間にも有意な相関関係が認められた($r = -0.677$,

p<0.01)。さらに、術者の評価とデュロメータ測定も有意に相関しており (r=0.801, p<0.01)、デュロメータが髄膜腫の硬さの評価に有用であることが示された。以上の結果から、髄膜腫の組織の硬さは水分含有率に相関し、T2 値は髄膜腫の組織の水分含有率の指標となり、かつ髄膜腫の組織の硬さの定量的な指標となりうることが示された。一方で、組織型によるそれぞれの測定値の分散分析では、有意な差を認めなかった。(T2 値: F(3,23)=0.456、p=0.715; 水分含有率: F(3,22)=0.789、p=0.513; デュロメータ硬度: F(3,19)=1.749、p=0.191)

考察

本研究は、髄膜腫の画像所見とその硬さとの関係を、T2 値とデュロメータ硬度測定という、ともに定量的な指標で評価し、さらに水分含有率も測定することで、各々の定量的測定値の間に相関関係が成立することを示した。過去の報告では、T2 強調画像の画像所見が硬さと関係する、髄膜腫の組織の水分量とコラーゲン量の分率が硬さを規定する、と考察されているものが散見されるが、これらを定量的に示した報告は過去にはなく、本研究で新たに示した知見と言える。

T2 値の分布を示す T2 マップは MR 機器のコンソール上で簡便に作成可能で、内部構造の不均質性も高解像度で示すことができるため、摘出手術を計画するにあたり、非常に有用な情報となりうる。

本研究では組織型による差異は認めなかったが、症例数が限られていることや、病変毎の組織診断が画一で、組織学的な不均一性は考慮できていない点もあり、これらを加味した更なる研究が望まれる。

論文審査の結果の要旨

【緒言】

髄膜腫の硬さは、手術難易度に影響する重要な要素の一つである。核磁気共鳴画像 (MRI) の所見と髄膜腫の硬さの関係についての報告は多くあるが、画像所見や硬さの評価は定性的な手法によるものが多く、基準も一定していない。また、髄膜腫は不均質な構造であることが多いにも関わらず、硬さの不均質性は評価されていない。本研究では、組織固有の定量的パラメーターである T2 緩和時間 (T2 値) を評価に用い、さらに硬度計 (デュロメータ) を用いて硬さを定量的に測定し、T2 値が髄膜腫の硬さを予測する指標となり得るかを調査した。不均質な病変については、同一病変内の複数か所で硬さの評価を行い、髄膜腫の不均質性 (硬さの局在性) を含んだ評価を行った。

【方法】

2017/7~2020/1 に治療した 16 患者 (18 病変) が登録された。術前に T2 値評価のための MRI 検査 (Philips Ingenia 3.0T: multishot Cartesian turbo spin echo imaging: repetition time=2000ms; 11echo times, 20-120ms/ Δ 10ms; field of view, 230mm; matrix, 256 \times 256; slice thickness/gap, 5mm/ 1mm) を行い、ピクセル毎の信号減衰曲線 (signal intensity= $S_0 \times e^{-TE/T2}$) から T2 値を算出し、分布を示す T2map を作成した。手術では、1 cm³ の小切片を採取しナビゲーションを基に T2map 上で T2 値 (1 cm 径の関心領域 (ROI) の平均値) を測定した。内部不均質な病変では複数か所で切片を採取した。採取した切片について、デュロメータ (Digital Shore C durometer) で硬さを測定した。硬さの評価は実際の術者による評価 (柔らかい \Rightarrow 硬いの 5 段階評価) も行った。さらに、組織の水分含有率を wet/dry 法 (乾燥前後での重量の差分率) で測定した。T2 値、硬さの評価、水分含有率の、それぞれの計測値についての相関 (Spearman 順位相関係数) を調べた。さらに、病理組織診断の結果をもとに、組織型による硬さの違いについて、一元配置分散分析により評価した。

【結果】

16 患者 18 病変が登録された (平均 63.2 \pm 14 歳、男/女 : 6/10 例)。内部構造が不均質な症例は 10 例 (55.6%) であった。14 例 (77.8%) が WHO grade I (髄膜皮性 8 例、移行性 4 例、線維性 2 例) で、残る 4 例は WHO grade II (異形性髄膜腫) であった。18 病変から計 27 か所で切片を採取して、T2 値、硬さ測定、水分含有率のデータを収集した。採取切片の T2 値とデュロメータ硬さとの間に、有意な相関関係が認められた ($r = -0.722$, $p < 0.01$)。T2 値と水分含有率との間の相関も有意で ($r = 0.621$, $p = 0.01$)、水分含有率とデュロメータ硬さの相関も有意であった ($r = -0.677$, $p < 0.01$)。術者評価とデュロメータ硬さも有意に相関しており ($r = 0.801$, $p < 0.01$)、硬さ評価にデュロメータを用いることの妥当性が示された。以上より、髄膜腫の組織の硬さは水分含有率と相関し、T2 値により評価し得ることが示された。一方、組織型に分けた測定値の分散分析では、有意差を認めなかった。

【考察】

本研究は、髄膜腫の硬さについて、T2 値とデュロメータ硬度測定という定量的な指標で評価し、さらに水分含有率も測定することで、各々の測定値が相関していることを示した。T2 強調画像の所見が硬さと関係し、組織中の水分やコラーゲン量が硬さを規定すると考察された報告が散見されるが、これらを定量的に示した報告は過去にはなく、本研究で新たに示した知見と言える。さらに、T2 マップは内部構造の不均質性も高解像度で示すことができるため、手術計画において、非常に有用な情報となりうると考えられた。本研究では組織型による差異は認めなかったが、組織学的な不均一性は考慮できていない点もあり、これらを加味した更なる研究が望まれる。

【審査の内容】

約 20 分間のプレゼンテーションの後に、主査：樋渡昭雄教授より、T2 緩和の原理、信号に影響する因子、塞栓術による結果への影響、T2map 上での ROI の設定方法、T2 以外の評価方法の可能性、組織構成についての顕微鏡的評価、本研究についての将来の展望などについて計 12 項目の、また第 1 副査：松川則之教授より、スタディデザインの妥当性、組織型と硬さ/手術難易度との関係、水分含有率の測定の方法、硬度計の計測値の意義などについて計 6 項目の、第 2 副査：植木孝俊教授より術前塞栓術と T2、硬さ及び組織学的所見への影響、MRS による評価の可能性などについて計 4 項目の質問があった。これらの質問に対して、申請者からはおおむね適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断した。したがって、本申請者は博士 (医学) の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 樋渡昭雄 副査 松川則之 植木孝俊