



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
学位記番号	論 第 1626 号
氏 名	永井 愛子
授与年月日	平成 25 年 12 月 27 日
学位論文の題名	Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning. (ガンマナイフ治療計画用 MRI 精密画像における脳転移個数の変化) Neuro-Oncology 12:1187-1192, 2010
論文審査担当者	主査： 山田 和雄 副査： 道川 誠, 芝本 雄太

論文内容の要旨

成人の最多の頭蓋内悪性腫瘍は脳転移である。加齢、集学的癌治療の発展、MRIのような画像機器の発展により検出される脳転移が増えている。ガイドラインでは脳転移がCTで診断、治療が決定されることがあるが、脳転移が疑われる患者に対しては造影MRIを施行するべきである。脳転移の個数により治療方針は決定されるため、正確な個数を決定することは重要である。本研究は来院時に持参された通常MRI（通常MRI）とフレーム固定され薄いスライス厚で撮像されたガンマナイフ治療計画用MRI（GKS用MRI）で脳転移の個数がどのくらい変化したかを調査した。特に通常MRIによって単発転移だと診断されていた患者がGKS用MRIによって多発転移だと証明されることは有用であると考えられる。

2004年3月から2009年11月の間に1772人の患者が頭蓋内病変に対してガンマナイフ（GKS）の治療を受けた。GKS適格条件は通常MRIで、1）腫瘍最大径が3cm未満、2）腫瘍個数が10個以下、3）髄膜播種がない、4）KPSが50以上であった。そのうち、以下に述べる本研究の適格条件を満たしたのは1086人、脳転移の個数は4304個であった。1）5-7mmのスライス厚、1.5Tの通常量（0.1mmol/kg B.W）の造影T1強調MRI、2）最終MRIから90日以内のGKS治療、3）最終MRIの後化学療法未施行、4）インフォームドコンセントあり。

GKS用MRIは、局所麻酔下でフレーム固定され、通常量（0.1mmol/kg B.W）を注入10分後に撮像された1.5T、2.4mmスライス厚の造影SPGR横断像である。通常MRIでの脳転移の個数は10年以上神経放射線学の経験のある2人以上の放射線腫瘍医または脳神経外科医によって診断された。1086人中の年齢中央値は65歳、男女比は1.7:1であった。通常MRIからGKS用MRIが撮像された日までの間隔の平均値は15.2日であった。脳転移個数増加群と非増加群で比較したところ、撮像間隔の平均値が16.1日と14.8日となり有意差を認めた（ $P=0.049$ ）これは撮像間隔が延びると脳転移が増加することを示唆している。撮像間隔が42日以内で影響がなくなることが分かった。1045人のうち、脳転移個数増加群と非増加群で比較したところ、撮像間隔の平均値は14.6日と13.4日となった（ $P=0.062$ ）。1045人の年齢中央値は65歳で男女比は1.7:1であり、この人々について更なる分析を重ねた。GKS用MRIにおいて1045人中352人に1277個の新たな脳転移が指摘された

（33.7%）。通常MRIで単発脳転移だと診断されていた43.1%（450人）の患者の割合は、GKS用MRIで37.6%に減少し（ $P=0.01$ ）、450人中72人がGKS用MRIで多発脳転移だと診断された（16.0%）。脳転移の個数が増加、同数、減少したのはそれぞれ、33.7%、62.3%、4%であった。撮像間隔の影響を更に減らすため、14日以内の640人の患者について同様に分析したが、42日以内の患者と同様の結果であった。

脳転移個数増加群、非増加群で原発巣、年齢、性別について検討したが有意差はなかった。原発巣が結腸直腸と肝臓の患者の単発脳転移はそれぞれ、52%、83%であり、この割合はそれ以外が原発の患者と比べて有意に多かった（ $P=0.020$ 、 $P=0.030$ ）。

アメリカにおいては、単発脳転移でも全脳照射が基本であるが、日本では、脳転移に対する治療戦略は脳転移個数によって異なる。単発脳転移では、外科手術や定位放射線治療が選択される。全脳照射は外科手術や定位放射線治療単独治療に比べ頭蓋内再発の割合を下げる。通常量造影MRIは倍量造影CTに比べ診断能が優れていることが分かっている。脳転移の検出率を上げるため、3倍量造影MRIを施行したり、MTSという技術を用いたり、3.0TMRIを施行したりする。造影剤を3倍量使用するとより費用がかかるため通常の検査としては不向きである。また脳転移以外の偽陽性率も高くなることが知られている。

本研究は1.5TMRIでさえ、しっかり固定されたフレーム固定下のスライス厚の薄いMRIで撮像す

ると脳転移個数が増加した。GKS用MRIはより診断能が高いため、脳転移個数が減少した4%の患者はアーチファクトや血管や小さな脳梗塞などを検出していたと考えられる。通常MRIで単発転移と診断された450人中16%の患者は多発脳転移があることが分かり、通常MRIで単発転移の患者は43.1%からGKS用MRIでは37.6%に減少した。もし3倍量の造影剤で3.0TMRIで撮像したら更に検出される脳転移個数は増えることであるであろう。この点を考慮して、腫瘍治療医は治療戦略を立てるべきである。

論文審査の結果の要旨

加齢、集学的癌治療の発展、MRI など画像機器の進歩により脳転移の検出機会が増えている。脳転移が疑われる患者には造影 MRI が行われ、転移の個数により治療方針が決定される。このため、正確な個数を決定することは重要である。本研究では来院時に持参された通常撮影の MRI（通常 MRI）とフレーム固定され薄いスライス厚で撮像されたガンマナイフ治療計画用 MRI（GKS 用 MRI）で脳転移の個数がどのくらい変化するかを調査した。特に通常 MRI によって単発転移だと診断されていた患者が GKS 用 MRI によって多発転移だと証明されることは少なからずあり、病態に応じた治療計画策定に有用であると考えられた。

2004 年 3 月から 2009 年 11 月の間に 1772 人の患者が頭蓋内病変に対してガンマナイフ（GKS）の治療を受けた。GKS 適格条件は通常 MRI で、1）腫瘍最大径が 3 cm 未満、2）腫瘍個数が 10 個以下、3）髄膜播種がない、4）KPS が 50% 以上であった。そのうち、以下に述べる本研究の適格条件を満たしたのは 1086 人、脳転移の個数は 4304 個であった。すなわち 1）5-7 mm のスライス厚、1.5T の MRI T1 強調像で通常量の造影剤使用（0.1mmol/kg 体重）、2）最終 MRI から 90 日以内の GKS 治療、3）最終 MRI の後化学療法未施行、4）インフォームドコンセントありである。GKS 用 MRI は局所麻酔下でフレーム固定され、通常量（0.1mmol/kg）の造影剤注入 10 分後に撮像された 1.5T、2.4 mm スライス厚の造影 SPGR 横断像である。通常 MRI での脳転移の個数は 10 年以上神経放射線学の経験のある 2 人以上の放射線腫瘍医または脳神経外科医によって診断された。

1086 人の年齢中央値は 65 歳、男女比は 1.7 : 1 であった。通常 MRI から GKS 用 MRI が撮像された日までの平均値は 15.2 日であった。脳転移個数の増加群と非増加群で比較したところ、撮像間隔の平均値が 16.1 日と 14.8 日となり有意差を認めた（ $P=0.049$ ）これは撮像間隔が延びると脳転移が増加することを示唆している。そこで撮像間隔が 42 日以内の 1045 例について比較したところ、脳転移個数増加群と非増加群の撮像間隔平均値は 14.6 日と 13.4 日となり、両群の有意差はみられなかった（ $P=0.062$ ）。なお 1045 人の年齢中央値は 65 歳で男女比は 1.7 : 1 であった、以降、この 2 群について更なる分析をおこなったところ、GKS 用 MRI において 1045 人中 352 人（33.7%）に 1277 個の新たな脳転移が指摘された。通常 MRI で単発脳転移だと診断されていたのは 450 人（43.1%）であったが、GKS 用 MRI では 37.6% に減少し（ $P=0.01$ ）、450 人中 72 人が GKS 用 MRI で新たに多発脳転移だと診断された（16.0%）。脳転移の個数が増加、同数、減少したのはそれぞれ、33.7%、62.3%、4% であった。撮像間隔の影響を更に減らすため、14 日以内の 640 人の患者について同様に分析したが、42 日以内の患者と同様の結果であった。脳転移個数増加群、非増加群で原発巣、年齢、性別について検討したが有意差はなかった。原発巣が結腸直腸と肝臓の患者の単発転移はそれぞれ、52%、83% であり、この割合はそれ以外の原発巣患者と比べて有意に多かった（ $P=0.020$ 、 $P=0.030$ ）。

アメリカにおいては、単発脳転移でも全脳照射が基本であるが、日本では、脳転移に対する治療戦略は脳転移個数によって異なり、単発脳転移では外科手術や定位放射線治療が選択されることが多い。脳転移の検出率を上げるため、3 倍量の造影剤を用いた MRI を施行したり、MTS という技術を用いたり、3.0T の MRI を施行したりする。しかし造影剤を 3 倍量使用するとは費用がかかるため通常の検査としては不向きである。また脳転移以外の偽陽性率も高くなることが知られている。本研究では 1.5T の MRI でも、しっかりフレームに固定しスライス厚の薄い MRI で撮像すると脳転移個数が増加した。なお脳転移個数が減少した 4% の患者は通常 MRI ではアーチファクトや血管や小さな脳梗塞を検出していたと考えられる。通常 MRI で単発転移と診断された 450 人中 16% の患者は多発脳転移があることが分かり、通常 MRI で単発転移の患者は 43.1% から GKS 用 MRI では 37.6% に減少した。もし 3 倍量の造影剤で 3.0T MRI で撮像したら更に検出される脳転移個数は増えることであるであろう。これらの点を考慮して、腫瘍治療医は治療戦略を立てるべきである。

学位審査公聴会ではこの発表に対し、1）多発脳転移は何個までガンマナイフで治療可能か、2）描出個数の違いは 2 つの MRI 撮影の何の違いによるのか、3）2mm 以下の小腫瘍が見落とされるのなら全脳照射でも良いのではないか、4）造影剤注入後の時間-濃度曲線をチェックしたか、など多くの質問がなされ、何れも概ね的確な返答が得られた。また主科として 1）多発性脳転移の治療方針、治療方法を述べよ、2）全脳照射の方法を述べよ、3）ガドリニウム造影剤の副作用を述べよ、が質問され、何れも的確に返答された。

よって申請者には、博士（医学）の学位を授与するに相応しいと委員会では判断した。