

# 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 和田 昌絵

本研究は犬猫の脳腫瘍における非侵襲的診断法として MRI 特殊撮像の有用性を評価することを目的として、日本獣医生命科学大学動物医療センターを受診し、MRI 検査および脳外科手術を受けて病理組織学的な確定診断が得られた全 40 例の犬と猫の脳腫瘍患者を用いて、拡散強調画像 (DWI)、拡散テンソル画像 (DTI)、MR スペクトロスコピー (MRS) および灌流強調画像 (PWI) の腫瘍種類 (髄膜腫、組織球肉腫、神経膠腫、骨肉腫) による相違について回顧的に検討した。

## 1. 拡散強調画像 (DWI) の検討

第 2 章では、小動物臨床においても脳梗塞の診断に汎用されつつある DWI を 35 例の脳腫瘍に適用し、見かけの拡散係数 (ADC) を用いて評価した。評価に当たり、まず腫瘍と反対側の正常白質 (NAWM) における ADC 値を犬と猫で比較検討した。犬の ADC 値は猫よりも有意に高値を示したため、犬と猫の腫瘍を比較するために腫瘍の ADC 値を NAWM の ADC 値で除した相対値である ADC 比を用いて評価を行った。腫瘍内においては犬髄膜腫と比較して組織球性肉腫と猫髄膜腫は有意に低い ADC 比を示した。これは、組織球性肉腫の悪性度が高く、生存期間が短いという実際の臨床像と一致し、猫髄膜腫は硬い腫瘍であるという臨床的事実と一致した。本研究における神経膠腫の ADC 比は以前の犬の報告と、骨肉腫の ADC 比はヒトの骨肉腫の報告と近似した。腫瘍周囲においては猫の髄膜腫周囲の ADC 比が最も低く、これは腫瘍による周囲の正常な脳組織の強い圧排に起因する可能性が考えられた。しかし、腫瘍周囲への細胞浸潤や T2 強調高信号領域における血管原性浮腫や細胞障害性浮腫の区別を ADC 比で評価するのは困難であった。また、ADC 測定時の円形の関心領域 (ROI) の設置方法に関して、腫瘍全体を網羅する大きな ROI (large ROI) と腫瘍内部の壊死や出血、石灰化を避けるように配置する小さな ROI (small ROI) を比較検討した。髄膜腫と骨肉腫では有意差は見られなかったが、組織球性肉腫と神経膠腫で有意差が見られたため、ADC の測定においては推測している腫瘍の種類によって ROI の設置方法を考える必要があることが示唆された。

## 2. 拡散テンソル画像 (DTI) の検討

第3章では、拡散の方向や神経線維の損傷を評価できる DTI を、異方性比率 (FA) を用いて 36 例の脳腫瘍を評価した。DTI においても NAWM における FA 値を犬と猫で比較検討した結果、犬の FA 値は猫よりも有意に低値を示したため、FA 比 ( $FA_{ROI}/FA_{NAWM}$ ) を用いて評価を行った。腫瘍内の FA 比は犬髄膜腫に対して猫髄膜腫は有意に高値を示し、組織球性肉腫はやや低値を示したが、有意差は認められなかった。神経膠腫の FA 比は全ての腫瘍の中で最も低値を示し、骨肉腫は最も高値を示した。これは猫髄膜腫や骨肉腫は比較的硬い腫瘍であり、神経膠腫は拡散の方向が一定しない可能性が考えられた。腫瘍周囲において犬および猫の髄膜腫よりも組織球性肉腫と神経膠腫で FA 比は低値を示した。組織球性肉腫や神経膠腫は腫瘍周囲への腫瘍浸潤や周囲脳実質の破壊が疑われ、髄膜腫では神経損傷のない圧迫を示唆していると考えられた。中でも猫髄膜腫は最も高い FA 比を示しており、ROI 内に圧排された神経線維が密に存在する可能性があり、これは ADC 比と併せると外科的に猫の髄膜腫を切除した後に脳がしばらく窪んだままの状態となる (元に戻るのに時間がかかる) ことと関連しているのではないかと考えられた。また、骨肉腫は最も低い FA 比を示しており、これは骨肉腫の周囲は大脳皮質であり、大脳皮質は白質よりも FA 値が低いことと関連している可能性がある。腫瘍周囲の T2 強調高信号領域において、犬髄膜腫や神経膠腫と比較して組織球性肉腫は低い FA 比を示した。ADC 比と合わせると組織球性肉腫周囲には血管原性浮腫が起きている可能性が示唆された。ROI の設置方法に関して DWI と同様の検討を行ったが、組織球性肉腫の 1 例以外には有意差は認められなかった。そのため、FA 値の測定においては small ROI と large ROI のどちらの方法も使用できると考えられた。

## 3. MR スペクトロスコピー (MRS) の検討

第4章では、生体内の代謝産物を非侵襲的に測定することのできる MRS の検討を行った。それに当たりまずは正常犬および正常猫の MRS 測定を行い、それを基準値として 15 例の脳腫瘍症例の MRS における各代謝物と比較検討を行った。本研究における代謝産物の測定項目は脂質 (Lip)、乳酸 (Lac)、アラニン (Ala)、N-アスパラギン酸 (NAA)、グリシン (Glu)、クレアチン (Cr)、コリン (Cho)、ミオイノシトール (Ins) を用いた。全ての

腫瘍において腫瘍内の Cr は低値を示したため、反対側の NAWM の Cr 値、あるいは測定のできなかった症例に関しては正常犬および正常猫の Cr 値で除した代謝産物比を計算した。Cr は髄膜や頭蓋骨には存在せず、細胞分裂の盛んな組織では低下するため全ての腫瘍で低下したと考えられた。また、神経膠細胞や髄膜細胞は NAA をほとんど持たないため、全ての腫瘍で NAA は低値を示した。Cho は組織球性肉腫と神経膠腫で高く、猫髄膜腫、骨肉腫で低かった。本研究で検討した神経膠腫の症例は全て高グレードであり、組織球性肉腫とともに細胞増殖が盛んなことに関連して Cho が高値を示したと考えられる。ヒトの髄膜腫で見られる Cr、NAA の低下と Ala の増加は犬猫においても認められたが、ヒト髄膜腫に認められる Cho の顕著なピークは本研究では認められず、特に猫においては非常に低値を示した。これは猫の髄膜腫の増殖スピードが非常に遅いことに関連している可能性がある。その他、ヒトと同様 Lip と Lac の上昇が本研究の神経膠腫でも認められており、MRS は神経膠腫のグレーディングに有用である可能性が示唆された。

#### 4. 灌流強調画像 (PWI) の検討

第5章では、脳の循環動態を評価することのできる PWI の検討を脳血液量 (rCBV)、脳血流量 (rCBF)、平均通過時間 (MTT) のパラメータを用いて行った。本研究では造影剤を用いる DSC 法を使用した。ヒトにおいて造影剤の注入速度 (IR) の違いにより病変が過小評価されることが報告されている。そのため、まずは正常犬および正常猫において IR 1ml/sec および 4ml/sec の比較検討を行い、次に 10 例の脳腫瘍患者において PWI の各パラメータの検討を行った。正常犬と正常猫において各パラメータに左右差は認められず、MTT 比は脳の各部位においてほぼ均一な数値を示した。皮質領域では rCBV 比と rCBF 比が高く、視床では rCBV 比と rCBF 比が低い傾向を示し、ヒトの正常脳の結果と一致した。正常犬における IR の比較において、IR 1ml/sec と比較して 4ml/sec の海馬における rCBV 比と rCBF 比に有意な上昇が認められ、海馬は血流が豊富な組織であることが関連していると考えられた。また、視床の rCBV 比および大脳皮質の MTT 比は IR 1ml/sec と比較し 4ml/sec で有意な減少が認められた。これは大脳皮質の方が白質よりも血管が豊富であることに関連している可能性がある。正常猫における IR の比較において、IR 1 ml/sec と比較して 4 ml/sec の扁桃核の rCBF 比、視床と大脳皮質の rCBV 比で有意な上昇が認められた。本研究において猫の rCBF 比と rCBV 比は犬に比べて全体的に低値を示していた。

猫の脳血管は非常に細いために、脳灌流を捉えにくい可能性が示唆される。もしかしたら、猫では少ない脳灌流に対し IR を速くすることで補い、病変の過小評価を防ぐことが可能となるのではないかと考えられた。また、本研究では橈側皮静脈を使用して、犬で 22G、猫で 24G の留置針を用いて 4 ml/sec の IR による撮像が可能であり、これは獣医療においても通常の MRI 検査時に十分検査できる可能性が示唆された。脳腫瘍症例において IR 1ml/sec を行った髄膜腫症例は 6 例であったが、組織球性肉腫、神経膠腫は各 1 例、IR 4ml/sec を行った症例は髄膜腫と神経膠腫各 1 例であった。IR 1ml/sec を行った症例において腫瘍内の rCBV 比と rCBF 比は髄膜腫で最も高く、組織球性肉腫で最も低かった。IR 4ml/sec を行った髄膜腫と神経膠腫の rCBV 比と rCBF 比に大きな差はなかったが、IR 1ml/sec を行った症例よりも両者共に高値を示していた。このことから、ヒトと同様低流速の IR では病変が過小評価される可能性が示唆された。また、本研究の全ての症例において各パラメータの数値はヒトの数値よりも全体的に低値を示していた。これはヒトの脳と比べ犬猫の脳血管は細いために脳灌流量を PWI では捉えにくい可能性が考えられた。また、腫瘍周囲における浸潤や浮腫の評価は困難であった。PWI においても ROI の大きさの検討を行ったが、どの腫瘍の各パラメータにも有意差は認められなかったため、small ROI および large ROI どちらの方法も有用であることが示唆された。

ヒト医療においてはこれらの特殊撮像による腫瘍の鑑別やグレード分類が行われているが、これらのうち一つの特殊撮像だけで評価を行うのは難しく、特殊撮像を組み合わせることで診断精度が上がるということが報告されている。脳腫瘍の組織診断が難しい獣医療において、これらの MRI の特殊撮像を行うことで非侵襲的に脳腫瘍を鑑別することができれば、獣医療の発展に大きく寄与することができると考えられた。

以上のように、本論文は小動物臨床での脳腫瘍診断における MRI の各特殊撮像について検討し、それらの有用性と総合的な判断による診断能の向上を示唆した。本論文は当該研究分野の学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。