

氏名 (本籍)	奥 村 步 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 394 号
学位授与日付	平成 11 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Visualization of brain function and tissue characterization in patients with brain tumor using magnetic resonance imaging. 1) Clinical applicability of functional magnetic resonance imaging and activation study with single photon emission computerized tomography for functional mapping 2) Pulsed off-resonance magnetization transfer for brain tumor in patients
審査委員	(主査) 教授 坂 井 昇 (副査) 教授 恵 良 聖 一 教授 星 博 昭

論文内容の要旨

近年、発達を続けている磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて中枢神経系の形態の把握のみならず、神経機能、あるいは組織特異性の把握について臨床応用を目的として検討した。

脳の神経集団活動部位を画像化する方法として機能的磁気共鳴画像法 (Functional MRI) が開発された。Functional MRIはMRIの特徴である非侵襲性と高い空間分解能を有しており、未知なる脳機能局在の研究手法のひとつとして期待されている。しかしFunctional MRIでは神経活動に附随して起こる局所脳血流量とヘモグロビンの酸化還元状態の変化に伴う信号強度の変化を観測しているため、必ずしも神経活動を直接反映しないという問題点があった。申請者はFunctional MRIを用いて脳機能解析地図 (functional brain mapping) を作成し、脳機能を脳血流量の変化として捉える核医学的方法及び電気生理学的方法とを比較検討することによって、functional brain mappingの妥当性と有用性を検討した。

一方、MRIによる従来の T_1 緩和時間、 T_2 緩和時間、プロトン密度や拡散係数等の測定に加えて生体に含まれる蛋白質等の高分子の運動状態並びにその周囲の水の性状に依存する磁化移動 (MT) の定量化とそれを反映した画像が作成できれば、組織の質的診断に対しても新たな情報がもたらされるものと考えられる。申請者は実験的に得られたMTを反映したシーケンスを臨床MRIに組み込み、過渡的な磁気移動現象を考慮した撮像パラメータの最適化及びそのパラメータを用い正常脳構造と脳腫瘍における組織内高分子構造差を反映した画像を作成し、その臨床応用に関して検討した。

対象及び方法

- 1) 健常者5例、中心溝近傍脳腫瘍症例5例 (髄膜腫3例、星細胞腫2例) に対して手指運動負荷によるFunctional MRIをgradient echo法にて施行した。運動負荷時と安静時の信号強度間のt検定を施行し、統計学的に有意 ($p < 0.005$) なピクセルを解剖学的な画像に重ねてfunctional brain mappingを施行した。このmappingをSPECTを用いたsplit dose and subtraction法によるfunctional brain mappingと比較した。さらに脳腫瘍症例においては手術中の正中神経刺激による体性感覚誘発電位 (SEPs) を施行して、術前の機能画像と術中の電気生理学的な情報とを比較検討した。
- 2) 10%、15%と20%のウシ血清アルブミン (BSA) の溶液と同濃度のゲルを試験管内に作成しファントムとした。これらのファントムと蒸留水をhead coil内に固定し、半周期のsinc型のMTパルスのoffset周波数を0Hzより3000Hzまで100Hz毎に可変した。データ収集はgradient echo法を用いて、TR、TEとflip angleを可変とし、それぞれのファントムにおいてMTパルス印加有無のデータを収集して磁化移動率 (MTR) を計算して最適化を行った。
- 3) 最適化したMTシーケンスを用い、健常者20例について灰白質、白質、大脳基底核等の各解剖学的局在におけるMTRを測定した。各種脳腫瘍症例30例 (星細胞腫8例うちgrade II : 1例, grade IV : 7例, 髄膜腫7例, 神経鞘腫6例, 悪性リンパ腫3例, 下垂体腫瘍2例, 転移性脳腫瘍2例, 髄芽腫1例, 上衣腫1例) のMTRを測定し組織学的悪性度と術中の腫瘍の性状とを比較検討した。さらに正常脳、脳腫瘍症例に対してMTR計算画像を作成した。

結 果

1) Functional MRIにおいては健常者、脳腫瘍症例全例において手指運動側の対側（腫瘍例では腫瘍側大脳半球）の中心溝近傍領域に負荷に対して有意に信号強度の増加を示す領域を認め、感覚運動野と同定した。この領域はSPECTより得られた運動賦活領域に比べると脳回部の賦活に加えて脳溝部の賦活も認める傾向にあるが、その解剖学的位置関係は一致した。脳腫瘍症例になされた術中SEPsのN20とP20の極性の反転はFunctional MRIの賦活部位の中心に認めた。

2) BSAのMTRはoffset周波数が大きくなるに従い低下したが1000Hz未満では蒸留水の直接照射を認めた。TRは小さい程MTRは高値を示した。最適化されたパラメータはoffset周波数は1000Hz、TRは50msec、TEは5msec、flip angleは30度であった。BSAのMTRは濃度が高いもの程高値を示し、かつゲル状態のものが溶液に比べて高値を示した。

3) 正常者の灰白質、白質、大脳基底核のMTRはそれぞれ0.40、0.46～0.49、0.45～0.47であった。脳腫瘍のMTRは正常脳に比べて低値（ 0.28 ± 0.04 , $n=30$ ）を示した。良性腫瘍のMTR（ 0.30 ± 0.05 , $n=17$ ）は悪性腫瘍のMTR（ 0.26 ± 0.04 , $n=13$ ）に比べて高値を示した。脳腫瘍症例のMTR計算画像は脳腫瘍の性状把握に有用であった。

考 察

本研究は脳腫瘍症例に対して、臨床用MRIを用いて、神経生理学的脳機能局在の正確な把握と、新たな視点より腫瘍の質的な性状の数値化と画像化を可能とした。

Functional MRIは運動賦活領域の信号起源として脳実質に加えて脳溝の皮質静脈の関与も示唆されたが、その解剖学的な位置関係の妥当性は、脳機能を局所脳血流の変化より捉える核医学的な方法と脳機能を電気生理学的に捉える方法の両面により証明された。またFunctional MRIによる運動賦活領域の検出能は他の方法に比べて高く、著明な脳浮腫を伴う場合においても鋭敏に賦活領域の描出を認めることが示された。この結果は、検査時間が短く、無侵襲のため繰り返し検査が可能であるというFunctional MRIの臨床上的有用性を示すと共に、その脳機能の測定法がヘモグロビンの酸素代謝に依存しているため賦活部位の描出に有利に働いた可能性が考えられた。

MRIを用いて組織内高分子構造の差異を反映すべく行ったMTの最適化は比吸収率の基準と臨床機のハード上の制約があり高分子のスピン系がMTパルスにより完全に飽和することは不可能で、MTの効果はデータ収集のパラメータにも依存することが示された。TRが短いほど高分子のスピン系は飽和状態に近づくためMTの効果が強くなるものと推察された。臨床例による検討結果は悪性腫瘍に比べて良性腫瘍が有意に高いMTRを示した。この結果は実験的に行った同質量の蛋白質を含むBSAがその性状（ゲル状態か溶液）により大きなMTRの差異を呈したことから推察されるように、MTRが蛋白質の量を反映すると考えられる腫瘍細胞密度のみを反映するものではなく組織構造等によっても影響を受けていることを示しているものと考えられた。MTR計算画像は高分子構造の分布を視覚的に捉えられ臨床的に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 奥村 歩は臨床MRIを用いて脳腫瘍症例に対してFunctional MRIによるfunctional brain mappingを施行し、核医学的な方法と手術中の電気生理学的なmappingとを比較検討した。その結果、脳神経外科手術の術前情報としてのFunctional MRIの妥当性、有用性を明らかにした。さらに磁化移動を反映したMRIシーケンスの最適化を行いそのシーケンスを正常脳と脳腫瘍症例に適用し組織の分子レベルにおける定量化及び画像化を可能とした。本研究の成果は脳神経外科学及び神経放射線医学の発展に少なからず寄与するものと認められる。

〔主論文公表誌〕

Visualization of brain function and tissue characterization in patients with brain tumor using magnetic resonance imaging.

- 1) Okumura A, Kuwata K, Nishimura Y, Kawaguchi M, Takenaka K, Sakai N, Era S, Hoshi H :
Clinical applicability of functional magnetic resonance imaging and activation study with single photon emission computerized tomography for functional mapping

平成10年4月発行 Neurological Research 20 : 191～197

- 2) Okumura A, Kuwata K, Takenaka K, Nishimura Y, Shirakami S, Sakai N, Hayashi T, Era S :
Pulsed off-resonance magnetization transfer for brain tumor in patients

平成10年6月発行 Neurological Research 20 : 313～319