

氏名・(本籍)	畠山 潤也 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1048 号
学位授与の日付	令和 3 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Differentiating Between Primary Central Nervous System Lymphoma and Glioblastoma: The Diagnostic Value of Combining 18 F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Arterial Spin Labeling(FDG PET と ASL 法を用いた膠芽腫と中枢神経原発悪性リンパ腫の鑑別診断)
論文審査委員	(主査) 橋本 学 教授 (副査) 高橋 直人 教授                      大森 泰文 教授

## 学位論文内容要旨

### 論文題目

Differentiating Between Primary Central Nervous System Lymphoma and Glioblastoma: The Diagnostic Value of Combining  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Arterial Spin Labeling

(FDG-PET と ASL 法を用いた膠芽腫と中枢神経原発悪性リンパ腫の鑑別診断)

申請者氏名 畠山 潤也

### 研究目的

Glioblastoma (GBM)およびPrimary central nervous system lymphoma (PCNSL)はいずれも脳原発悪性腫瘍で頻度が高く、急速に増大し、症候が増悪するため、早期かつ適切な鑑別と治療選択を要するが、臨床経過や画像所見が類似し、術前の鑑別がしばしば困難である。これまで、 $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography (FDG-PET)においてPCNSLで糖代謝が亢進し、Magnetic resonance imaging (MRI)のArterial spin labeling (ASL)においてGBMで腫瘍血流が高値となり、いずれも鑑別に有用と報告されている。

糖代謝、腫瘍血流それぞれ単独の場合に加え、複合した場合の診断性能を検討するため自験例を後方視的に解析した。

### 研究方法

2012年10月からの7年間で、術前にFDG-PETおよびASLを含むMRIを施行して、生検ないし切除によりGBMまたはPCNSLと組織診断した連続75例を対象とした。FDG-PETおよびASL画像において、造影T1強調画像の増強域に一致する関心領域をとり、それぞれFDGの最高集積 maximum Standardized uptake value (SUVmax)、腫瘍血流の最大値 Absolute tumor blood flow(aTBFmax)と、その対側正常皮質比 ratio of tumor to non-tumor of SUV max (T/N\_SUVmax)、relative TBF (rTBF)を計測した。

各因子の有意性、独立性の検討に単変量および多変量ロジスティック回帰分析を施行した。

PCNSLの鑑別における感度、特異度、最適カットオフ値、Area under the curve(AUC)はReceiver Operating Characteristic (ROC) 曲線から算出した。各因子の最適カットオフ値を用いて散布図を作成し、各因子を複合した場合の感度、特異度を算出した。各因子単独および複合した場合のAUC値は一般化線形モデルで比較した。

### 研究成績

既報と同様にFDG-PETおよびASL画像の定量評価で、PCNSLでT/N\_SUVmaxが有意に高値を、GBMでrTBFが有意に高値を呈した。病変数、T/N\_SUVmax、rTBFmaxを用いて単変量解析と多変量解析を行い、T/N\_SUVmax、rTBFmaxの独立性を確認した。ROC曲線の比較では、各因子を複合した場合、rTBF単独の場合より有意にAUCが高値で、T/N\_SUVmax単独の場合よりAUCが高い傾向にあった。症例の散布図でPCNSLがT/N\_SUVmax高値、rTBF低値に集簇し、各因子単独の場合より高い精度で鑑別が可能だった。

PCNSLでは高い細胞密度とブドウ糖代謝により腫瘍の糖代謝が亢進し、GBM程、血管新生が亢進しないため、腫瘍血流が低値であると報告されている。GBMの画像および組織学的不均一性とMRIの機種間の分解能の差がGBMの腫瘍血流のばらつきに寄与している可能性があり、糖代謝を加えることで、鑑別精度を高めることができると考える。

### 結論

FDG-PETのT/NT\_SUVmaxとASL法のrTBFmaxを組み合わせることで、より高い精度でGBMとPCNSLが鑑別可能となると思われる。

## 学位(博士一甲)論文審査結果の要旨

主査: 橋本 学申請者: 畠山 潤也

論文題名: Differentiating between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma: the diagnostic value of combining  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography with arterial spin labeling

(FDG-PET と ASL 法を用いた膠芽腫と中枢神経原発悪性リンパ腫の鑑別診断)

## 要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、頻度が高く急速に進行する原発性脳腫瘍である膠芽腫 (glioblastoma; GBM) と中枢神経原発悪性リンパ腫 (central nervous system lymphoma; PCNSL) の鑑別に  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) と magnetic resonance imaging (MRI) の arterial spin labeling (ASL) を組み合わせて評価することにより、鑑別診断の精度が向上することを検討したものである。

2012 年から 7 年間に病理学的に診断された GBM 55 例と PCNSL 20 例の画像を後方視的に解析した。FDG-PET では maximum standardized uptake value (SUVmax)、ASL では MRI で造影剤増強効果を認めた腫瘍部位の血流の最大値 absolute tumor blood flow (aTBFmax) を実測値及び対側正常部との比 (ratio of tumor to non-tumor of SUV max (T/N\_SUVmax), relative TBF (rTBF)) を計測し検討した。多変量ロジスティック回帰分析で T/N\_SUVmax と rTBF が独立した鑑別因子であることを示した。両者を組み合わせると曲線下面積が 0.991 と高く散布図でも GBM と PCNSL は明瞭に分布がわかれた。この二つの因子を検討することで、GBM と PCNSL を高い精度で鑑別が可能であると結論づけた。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

## 1) 斬新さ

PET や MRI を用い GBM と PCNSL を鑑別する研究は多くあるが、臨床レベルで満足できる鑑別診断能があるとまではなかなかいえない。多くは、各モダリティごとの

報告である。著者らの研究は、二つのモダリティから得られた画像を組み合わせで評価し、T/N\_SUVmax と rTBF を組み合わせるときわめて精度の高い鑑別が可能であると報告したことは斬新である。

## 2) 重要性

GBM と PCNSL は MR 画像で類似した所見を呈する悪性脳腫瘍である。進行が速く治療方法も異なるため、外科的操作の介入前に鑑別をすることは重要である。著者らの研究から PET と MRI の二つのパラメーターの評価で極めて高い精度で鑑別可能となった。非侵襲的に両者を鑑別できることは、早期の治療開始・予後の向上に寄与するものと考えられ、実臨床上重要な研究である。

## 3) 研究方法の正確性

各疾患群で患者の年齢層、性別に差はなく、FDG-PET に影響を及ぼす糖尿病など疾患例を除外している。ASL では撮像機種別の磁場強度の違いにより、実測値の違いがおこる。これを補正するため対側の健常部との比をとり、データに定量性を持たせた。SUV-MAX についても同様の処置を行い、データに定量性を満たしている。ROI の設定も、再現性のある部位を設定し、計測している。

議論の展開は適切であり、データの統計学的解析、結果の解釈も妥当である。ただし著者らも述べているとおり、著者らがおこなった手法でも GBM と PCNSL との完全な鑑別はできない。今後、前向きにも検討すべきと思われる。

## 4) 表現の明瞭さ

本研究の背景と目的、研究方法、結果、考察の記載は簡潔で、明瞭に記載されていると考える。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。