

氏名・(本籍)	ののくま まさ なり 野々熊 真也 (大阪府)		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	乙第1569号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (論文博士)		
学位論文題目	Evaluation of regional cerebral glucose metabolism in patients with malignant lymphoma of the body using statistical image analysis (統計画像解析を用いた体部悪性リンパ腫における局所脳糖代謝の評価)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	桑原 康雄
	(副査) 福岡大学	教授	井上 亨
	福岡大学	教授	岩崎 宏
	福岡大学	准教授	高松 泰

内容の要旨

【目的】

腫瘍患者では、明らかな中枢神経浸潤がないにもかかわらず、脳機能異常が起こることがあり、傍腫瘍性神経症候群として知られている。我々は、悪性リンパ腫患者のFDG-PET/CT検査において、脳MRIで明らかな異常所見を認めないにもかかわらず、両側前頭・頭頂・後頭葉の脳糖代謝が低下し、治療後に改善した症例を経験した。これまでの報告では全腫瘍FDG集積量(腫瘍容積×平均腫瘍集積)が大きいほど、FDGの脳集積が低いことが報告されている。しかし、局所の脳糖代謝異常に関する報告はない。我々は、後方視的に全身FDG-PET画像から抽出した脳データを用いて悪性リンパ腫患者における治療前後の局所脳糖代謝を検討した。

【対象】

治療前後でFDG-PET/CTを撮像した悪性リンパ腫、30例(平均56.4歳)60検査を対象とした。組織型は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)16例、NK/Tリンパ腫(NK/T-cell lymphoma)5例、濾胞性リンパ腫(follicular lymphoma: FL)3例、ホジキンリンパ腫(Hodgkin's lymphoma: HL)3例、T細胞リンパ腫(T cell lymphoma)2例および血管内大細胞型B細胞リンパ腫(Intravascular large B-cell lymphoma: IVL)1例である。病期分類は、Ann Arbor分類(Cotswolds改訂)に従ってstage I(4例)、stage II(8例)、stage III(8例)、stage IV(10例)に分類した。治療効果は、国際ワークショップ規準に基づいて評価し、完全寛解(CR)19例、部分寛解(PR)8例、進行(PD)3例と評価した。なお、原発性脳リンパ腫、CTまたはMRIで10mmを超える脳梗塞

患者、血糖値 120mg/dl以上の症例は、本研究から除外した。健常群（平均 62.0 歳）は FDG-PET/CT による検診にて悪性腫瘍を示唆する所見がなかった 12 症例である。悪性リンパ腫群、コントロール群ともに向精神薬は内服していない。

【方法】

全身 FDG-PET は FDG 185 MBq を静注し、60 分後から 1 ステップ 2 分で足から頭側にスキャンした。脳糖代謝画像は全身スキャンデータから頭部（76～80 分に撮像）を抽出し作成した。脳糖代謝画像は Statistical Parametric Mapping software package (SPM) と MATLAB R2009a (Math Works Inc.) を用いて、統計画像解析を行い、局所脳糖代謝を評価した。全腫瘍 FDG 集積量 (total glycolytic volume : TGV) はワークステーション (Virtual Place) を用いて測定した。脳全体の平均集積量 (standardized uptake value : SUV) と全腫瘍 FDG 集積量 (TGV)、病期分類と全腫瘍 FDG 集積量 (TGV)、局所脳糖代謝と全腫瘍 FDG 集積量 (TGV) の相関は重回帰分析を使用した。治療効果別の局所脳糖代謝の比較および治療前の患者群と健常群との局所脳糖代謝の比較は SPM の paired-t-test で評価した。

【結果】

脳平均集積量 (SUV) と全腫瘍 FDG 集積量 (TGV) は弱い負の相関、脳平均集積量 (SUV) と臨床病期は負の相関を示した。局所脳糖代謝と全腫瘍 FDG 集積量 (TGV) は両側前頭葉、側頭葉および頭頂葉で負の相関がみられた。完全寛解症例の治療前後の局所脳糖代謝は、治療後に両側頭頂葉、後頭葉で局所脳糖代謝が増加し、両側小脳、右被殻、両側島皮質および両側前部帯状回で局所脳糖代謝が低下した。治療前患者群と健常群では、患者群において健常群と比べ左前頭葉、左頭頂葉および両側後頭葉で局所脳糖代謝が低下しており、右前頭葉と両側小脳は相対的に高かった。部分寛解、進行症例の治療前後の局所脳糖代謝に有意差はみられなかった。

【考察】

我々は全身 FDG-PET/CT 画像から抽出した脳データを用いて、悪性リンパ腫患者において、形態画像上、明らかな異常が認められないにもかかわらず、局所脳糖代謝が低下し、治療後に改善することを初めて明らかにした。悪性リンパ腫における局所脳糖代謝低下の原因には、腫瘍細胞の血管内浸潤による循環障害、傍腫瘍性神経症候群などの自己免疫反応、担癌に伴う精神的なストレス、あるいは認知症の合併などが考えられる。悪性リンパ腫の血管内浸潤は血管内リンパ腫に代表され、循環障害から脳梗塞を起こした例が報告されており、最も考えられるメカニズムの一つである。傍腫瘍性神経症候群は、肺小細胞癌、胸腺腫、乳癌、卵巣癌および悪性リンパ腫などでみられ、活性化された免疫担当細胞から分泌されたサイトカインにより神経細胞が傷害されると考えられている。今回、免疫学的な検討は行っていないが治療後に改善したことから関与している可能性がある。認知症の合併には関しては、明らかな認知症の症状を認める患者はいなかったことや、アルツハイマー病によって引き起こされる脳糖代謝の低下は、通常、進行性で不可逆的であるため考えにくい。担癌に伴う精神的なストレスの影響については治療前の癌患者において前頭前野、外側前頭葉、前部帯状回、島皮質、被殻の糖代謝低下は抑うつ状態に関連しているとの報告がある。今回は、後方視的検討のため、悪性リンパ腫の患者の精神状態を評価できなかったが、潜在的な抑うつ状態が、脳糖代謝に影響を及ぼしている可能性がある。

【結論】

体部の悪性リンパ腫患者において局所脳糖代謝異常がみられ、治療後に改善することを明らかにした。脳糖代謝低下のメカニズムは、明らかではないが、FDG-PET/CT 検査の全身スキャンから抽出さ

れた脳データは、悪性リンパ腫患者における脳機能異常を明らかにできる可能性がある。

審査の結果の要旨

腫瘍患者では、明らかな中枢神経浸潤がないにもかかわらず、脳機能異常が起こることがあり、傍腫瘍性神経症候群としてよく知られている。脳はブドウ糖をエネルギー源として活動するため、FDGの脳集積から脳機能を間接的に評価することができる。本論文は、統計画像解析の手法を用いて後方視的に全身FDG-PET/CT画像から抽出した脳糖代謝画像を解析し、体部悪性リンパ腫における局所脳糖代謝異常を初めて明らかにしたものである。本研究の要旨は2013年の米国核医学・分子イメージング学会で発表され、Annals of Nuclear Medicineの2014年8月にonline publicationされている。

対象は悪性リンパ腫の30例で、治療前後にFDG/PET-CTを施行したものを対象とした。なお、原発性脳悪性リンパ腫やCT/MRで1cm以上の梗塞等の病変がみられる例は除外した。脳糖代謝画像の解析にはSPM (statistical parametric mapping) を用いた。結果は全脳の平均集積量は体部の全腫瘍代謝体積が増加するほど低下したが、局所の検討では大脳皮質連合野で低下が大きく部位により違いがみられた。完全寛解19症例の治療前後の比較でも治療後に両側頭頂葉、後頭葉で脳糖代謝が増加し、治療前に低下していた両側頭頂葉、後頭葉の糖代謝が治療後に改善したことを示す結果であった。悪性リンパ腫における局所脳糖代謝低下の原因には、腫瘍細胞の血管内浸潤による循環障害、傍腫瘍性神経症候群などの自己免疫反応、様々な細胞から分泌されるサイトカイン、担癌に伴う精神的なストレス、あるいは認知症の合併などが考えられるが、治療後に改善したことから腫瘍の存在そのものが関与していることが推測された。FDG-PET/CT検査の全身スキャンから抽出された脳データは、悪性リンパ腫患者における脳機能異常を明らかにできる可能性がある。

1. 斬新さとしては、脳転移以外ではこれまでほとんど注目されていなかった全身FDG-PET/CT検査の脳糖代謝画像に注目し、MRなどの形態診断では検出できなかった局所の糖代謝異常を統計画像解析の手法を用いて明らかにしたことであり、これまでに同様の報告はない。
2. 重要性は、腫瘍患者の転移や再発の検出に広く利用されているFDG/PET-CTにおいて、脳糖代謝画像にも注目することにより、脳機能や血管内浸潤に関する情報を形態検査に先駆けて検出できる可能性を示したことにある。
3. 研究方法の正確性：局所脳糖代謝画像の解析には、世界的に最も広く脳研究に利用されている英国ハマスミス病院で開発されたSPMを用いており、信頼性は高い。また、体動によるPET画像とCTの位置ずれは誤差を生じるため、位置ずれのある例は除外した。後方視的な研究のため、患者の精神・神経学的な評価が不十分な点で限界があるが、治療後にも検査された例を対象としており、治療前に見られた異常が改善されたことから結果の正確性は高いと考えられる。
4. 表現の明確さ：本研究の発表において対象、方法、結果、症例を表や図を用いて明確に表現しており、解析法も理解しやすいよう配慮されていた。考察についても糖代謝低下の原因について詳細に行われており、限界についても充分述べられていた。
5. 主な質疑応答：
Q：「検査は一人の患者で何回行ったか？」

A：治療前後の2回です。

Q：「糖代謝低下は一人の患者でも撮る時期によって変動があるのではないか？2回だけの比較で正しいのかどうか？」

A：そういった影響はあると思いますが、後ろ向き検討であり、治療前後の2回の検査で評価しました。

Q：「画像のデータはdynamicで面白いと思いますが、そのベースになる色々な細胞の機能の結果として画像が出来ていると思います。神経細胞とかグリア細胞などありますが、どの細胞の働きを反映していますか？」

A：FDG-PET/CTでは細かな脳細胞の評価は出来ないと考えられます。

Q：「一般的には神経細胞とかグリア細胞とかの評価はできるのですか？」

A：評価できないと考えられます。

Q：「神経細胞はグルコースとかを取り込むと思われそうですが、主に神経細胞の働きをみる検査ですか？」

A：神経細胞の脳糖代謝をみる検査です。

Q：「悪性腫瘍が大きくなると、腫瘍細胞が色々な有毒物質を出し、全身の臓器に障害をおこすと言われていますが、言及されていない。Paraneoplasticな変化として自己免疫について言及していますが、それ以外にリンパ腫細胞が色々な有害物質を出している、それが神経細胞にみられている可能性はあるのですか？」

A：あると思いますが、文献上では、リンパ腫において明確に記載された報告はありません。

Q：「リンパ腫が白血病化したとき血管内にリンパ腫細胞が入ってくると考えられます。IVLによる循環障害を言いたいのなら末梢血中の異型リンパ球がどれくらいあるかの相関をデータとして提示して欲しかった。調べようと思ったら出来るのですか？」：病理レポートをみたら出来ると思います。今後の課題としたいと思います。

Q：「全身の腫瘍量と全脳平均SUVが反比例して落ちるのは腫瘍の方に糖が奪われてしまうからと考えているのですか？」：その通りです。

Q：「ほかの癌腫でも腫瘍量の大きい症例では脳糖代謝は下がるのか？」他の癌腫でも腫瘍量の大きい症例は全脳糖代謝が低下していました。

Q：「局在の脳糖代謝低下パターンは同じなのか？」

A：局所の脳代謝低下パターンは癌腫により異なります。

Q：「個々で見た場合、年齢差はあるのですか？」

A：スライドには提示していませんが、年齢による糖代謝低下の影響は少ないと考える結果でした。

Q「リンパ腫に反応するサイトカインが関与していると考察していたが、B症状がある人ほど脳糖代謝は低下していたという傾向はありませんでしたか？」

A：今回、B症状の有無についての検討は行っていません。今後の検討項目に追加したいと思います。

Q「全身の腫瘍量が大きければ、全脳の糖代謝が下がりますが、全身の生理的集積部位（心臓など）はどうなるのか？」

A：全身の生理的集積部位も糖代謝は低くなります。

Q：「脳糖代謝が低下する部位と低下しない部位があるのは何故ですか？」：傍腫瘍性神経症候群ではシナプスが多い皮質連合野、IVLでは循環障害を起こしやすいwatershed area付近が傷害されやすいと思われそうですが、はっきりとした原因は不明です。

Q：「悪性リンパ腫の脳糖代謝が低下しているのは、どのようにして気づいたのか？」

A：リンパ腫患者の読影を行っているときに、認知症の既往がないにもかかわらずADやDLBの脳血流低下パターンと似た脳糖代謝低下パターンを経験し、リンパ腫患者は脳機能異常がみられるのでないかと考え、本研究に至りました。

Q：「脳血流シンチ、MRI検査での脳血流低下とFDGの脳糖代謝低下部位は一致しているのか？」

A：ほぼ一致しています。

Q：「血流低下と糖代謝低下はパラレルに関係していると考えるか？」

A：ほぼパラレルに関係していると思われます。

Q：「再発したら、脳糖代謝がまた下がるのか？」

A：再度、糖代謝が低下すると思われます。

Q：「糖代謝低下は、脳の浮腫、炎症とか血管の構造上の問題の影響がでないか？」

A：影響があると思われます。

Q：「高血糖や脳梗塞があれば、今回のような現象はみられるか？」

A：高血糖では脳全体の糖代謝低下、脳梗塞は局所の脳代謝低下がみられます。今回の結果に影響するため、対象から除外しました。

申請者は上記質問のすべてにおおむね明快に回答し、また自らの意見を述べた。

以上、本論文は、臨床データを基に正確な解析を行い悪性リンパ腫患者の診療に寄与する貴重な新しい知見を明確に報告したものであり、学位論文に値すると評価された。