

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	稲岡 努
学位論文題目			
Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging (化学シフト MR イメージングを用いた胸腺過形成と胸腺腫瘍の鑑別診断に関する研究)			
共著者名			
高橋康二、峯田昌之、山田有則、秀毛範至、沖崎貴琢、長沢研一、杉森博行、油野民雄			
掲載雑誌名			
Radiology 243 巻 869 項～876 項 平成 19 年 6 月			
研究目的			
<p>胸腺疾患の鑑別診断は、CT および MRI による形態的な評価を中心に行われてきた。しかし、胸腺には年齢による形態的な正常変異とストレスに伴う反応性胸腺過形成があり、腫瘍との鑑別が臨床的に問題となる。正常胸腺では加齢に伴う形態的变化（主に退縮）が生じる以前に、胸腺内に脂肪沈着が生じる。反応性胸腺過形成も病理組織学的に正常胸腺と相同で、他の胸腺過形成でも同様に脂肪を含んでいる。一方、腫瘍では、脂肪が存在しないか、存在しても極めて微量である。従来より、MRI では数種の脂肪抑制法が開発され、臨床応用されてきた。これら脂肪抑制法のなかでも、化学シフト MR イメージング（以下、CSI）は通常の CT や MRI で検出できない組織内に混在した微量な脂肪を検出するのに優れている。われわれは、これまでに 16 歳以上ではほぼ全例で、CSI を用いることにより胸腺の形態に関係なく、胸腺の信号が有意に抑制され、その信号低下に性差がないことを明らかにした(1)。したがって、16 歳以上で正常の胸腺組織を同定するのに CSI が有用となる可能性がある。今回、われわれは様々な胸腺病変に対して CSI (MRI) を撮像し、腫瘍と非腫瘍（過形成）との鑑別診断に CSI が有用となりうるか否かを検討することを研究目的とした。</p>			
材料・方法			
<p>1) 対象患者：胸部 CT において胸腺疾患が疑われ、MRI を撮影した 46 症例のうち、15 歳以下の症例、胸腺嚢胞の症例を除外した 41 症例を研究の対象とした。内訳は男性 17 人、女性 24 人、年齢 16-78 歳である。これら 41 症例を過形成群（23 人）と腫瘍群（18 人）に</p>			

分類し、過形成群は、甲状腺機能亢進症に続発した胸腺過形成 18 例、反応性胸腺過形成 5 例、腫瘍群は、胸腺腫 7 例、浸潤性胸腺腫 4 例、胸腺癌 5 例、悪性リンパ腫 2 例であった。

2) 確定診断：過形成群では、反応性胸腺過形成 5 例中 1 例で病理学的な確定診断を得た。残り 4 例は、化学療法、手術、放射線照射後に胸腺が腫大し、経過観察の CT 検査で増大がないこと、血液検査で再発や転移の兆候がないことを確認した。他の胸腺過形成は、臨床症状と CT 検査で診断を確定した。腫瘍群では全例で、病理組織学的に診断が確定した。

3) MRI 撮像方法：T2 強調横断像（高速スピノエコー法；繰り返し時間（TR）／エコー時間（TE）：3000-5217/73-92、撮像範囲：275-400mm、イメージマトリックス 256x256、スライス厚 5mm、スライス間隔 0-0.5mm、加算回数 2、呼吸同期併用、心電同期非併用）を撮像した後、T1 強調横断像を以下のパラメーターで撮像した。撮像範囲：240-400mm、イメージマトリックス 256x256、スライス厚 6-8mm、スライス間隔 0-0.5mm、フリップ角 90°、加算回数 1、20-28 秒間息止めとし、グラディエントエコー法 in-phase が TR／TE：150-154／4.5-4.6、opposed phase が TR／TE：150-154／2.3 であった。

4) MRI 画像解析：MRI 画像では、病変の形、サイズ、信号強度、均一性について 2 名の放射線科医が視覚的に評価した。形はびまん性腫大（分葉あり、分葉なし）、円形、不整形に分類した。サイズは、最大厚または最大径を計測した。信号強度は筋と比較した。CSI では、病変の信号低下について視覚的に評価した。また、胸腺病変の信号低下の指標については、胸腺の信号強度と傍脊椎筋の信号強度を測定して、以下の式を用いて化学シフト信号低下比を算出し、評価した。

$$\text{化学シフト信号低下比} = [(\text{胸腺病変の信号強度}) \div (\text{傍脊椎筋の信号強度})] \text{ opposed phase} \\ \div [(\text{胸腺病変の信号強度}) \div (\text{傍脊椎筋の信号強度})] \text{ in-phase}$$

5) 統計解析：化学シフト信号低下比について、過形成群および腫瘍群では F 検定を用いて等分散を確認し、t 検定を行った。また、甲状腺機能亢進症に続発した胸腺過形成群、反応性胸腺過形成群、胸腺腫群、浸潤性胸腺腫群、胸腺癌群、悪性リンパ腫群に分け、Levene 試験で等分散を確認した後、Newman-Keuls 多重比較試験を行った。P 値 0.05 以下を統計学的に有意な差とした。悪性リンパ腫群は、症例数が少ないため、検討からは除外した。

成 績

1) MR イメージ評価：過形成群 23 例で、6 例が分葉を有するびまん性腫大、17 例が分葉を有しないびまん性腫大であった。T1 強調像で均一な中等度信号、T2 強調像では筋と比較し

て、均一なやや高信号あるいは高信号を示していた。腫瘍群 18 例では、15 例が円形、2 例が分葉を有するびまん性腫大、1 例が不整形であった。T1 強調像では、均一な中等度信号を示し、T2 強調像では、12 例が均一で、やや高信号あるいは高信号を示していた。5 例では不均一な高信号を示し、1 例では不均一な低信号を示していた。CSI では、過形成群で均一な信号の低下を認め、腫瘍群では信号の低下を認めなかった。

2) 化学シフト信号低下比：過形成群で 0.614 ± 0.130 、腫瘍群で 1.026 ± 0.039 であった。さらに、甲状腺機能亢進症に続発する胸腺過形成群、反応性胸腺過形成群、胸腺腫群、浸潤性胸腺腫群、胸腺癌群、悪性リンパ腫群でそれぞれ 0.594 ± 0.120 、 0.688 ± 0.154 、 1.033 ± 0.043 、 1.036 ± 0.040 、 1.020 ± 0.044 、 0.997 ± 0.010 であった。過形成群は、腫瘍群に比較し、有意に低値を示した ($P < .001$)。また、甲状腺機能亢進症に続発する胸腺過形成群、反応性胸腺過形成群は、胸腺腫群、浸潤性胸腺腫群、胸腺癌群に比較し、有意に低値を示した ($P < .001$)。分葉を有するびまん性腫大では、過形成 (6 例) は 0.590 ± 0.052 、腫瘍 (2 例) は 1.041 ± 0.057 であり、過形成が低値を示す傾向が得られた。

考 案

これまでの CT、MRI での形態学的な評価方法のみでは、胸腺腫と胸腺過形成の鑑別が困難で、とくに縮小手術が主流となっている重症筋無力症患者では、術前診断が臨床的に重要である。CSI で過形成は信号が抑制され、化学シフト信号低下比でも低値を示すことより、胸腺腫および胸腺過形成の鑑別が可能となる。とくに鑑別が難しい分葉を有するびまん性腫大でも、過形成で信号の抑制、化学シフト信号低下比低値と鑑別に有用である。

悪性リンパ腫の胸腺浸潤では、化学療法あるいは放射線照射後で胸腺のサイズが増大した場合に、再発、反応性胸腺過形成の鑑別が問題となる。症例によっては、生検が必要となる。こうした症例では、反応性胸腺過形成では CSI で信号が抑制され、再発、反応性胸腺過形成の鑑別が可能となる。

なお CT や MRI 以外の画像診断法に関しては、TI-201 を用いた核医学検査では、胸腺過形成および胸腺腫の検出率は CT 検査と同様か、それ以上とされる。正常胸腺、胸腺過形成、胸腺腫との鑑別が可能とされるが、異常集積の程度に overlap が存在し、鑑別が困難なことも少なくない。また、この方法は、肺病変、心疾患のある患者ではその集積の程度が低く見積もられ、正確な評価ができない。また、PET においても胸腺腫、胸腺癌、転移などに異常集積することが報告されているが、正常胸腺、胸腺過形成にも異常集積することが指摘されている。そのなかで、一般的に、悪性度の高いものほど、その集積の程度も高くなるとされているが、これも overlap が多く、正確な評価が難しい。

結 論

胸腺過形成群では全例で CSI による信号の抑制が確認され、胸腺腫瘍群では全例で信号の抑制が確認されなかった。化学シフト信号低下比でも過形成群は腫瘍群に比べて、有意に低値を示した。従来のサイズやびまん性腫大、円形、不整形などといった形態学的な評価に、CSI を用いた新たな評価を加えることにより、胸腺過形成と胸腺腫瘍との鑑別における診断率が向上すると考えられた。とくに鑑別が難しい分葉を有するびまん性腫大での胸腺過形成と胸腺腫瘍での鑑別には有用と考えられた。

引 用 文 献

- 1) Inaoka T, Takahashi K, Iwata K, et al. Evaluation of normal fatty replacement of the thymus with chemical-shift MR imaging for identification of the normal thymus. J Magn Reson Imaging 2005; 22: 341-346.

参 考 論 文

- 1) Inaoka T, Takahashi K, Miyokawa N, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura: apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map to predict malignant transformation. J Magn Reson Imaging 2007; 26: 155-158.
- 2) Inaoka T, Ohashi K, El-Khoury GY. A single fracture of the atlas ring: report of two cases and a review of the literature. Emergency Radiology 2007; 14: 191-194.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	稲 岡 努
審査委員長 飯 塚 一 ㊞ 審査委員 油 野 民 雄 ㊞ 審査委員 田 中 邦 雄 ㊞			
学 位 論 文 題 目 Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: Differentiation with chemical-shift MR imaging 化学シフト MR イメージングを用いた胸腺過形成と胸腺腫瘍の鑑別に関する研究			
<p>胸腺疾患の画像診断は、CT や MRI による胸腺の大きさや形状といった形態学的な評価が主体である。しかしながら、多彩な正常変異像、加齢による退縮、種々のストレスに対する生理的な過形成といった要因が診断を複雑にしており、正常胸腺、胸腺過形成、胸腺腫瘍の鑑別は形態学的評価のみでは困難となっている。また、Tl-201 や F-18 FDG を用いた核医学検査でも、トレーサが胸腺腫瘍のみならず胸腺過形成にも集積するため、鑑別診断は不可能とされる。一方、病理組織学的には、1)正常胸腺では、加齢による退縮前に組織内に脂肪が沈着すること、2)胸腺過形成でも脂肪が沈着すること、3)胸腺腫瘍では脂肪が沈着しないことが知られている。したがって、画像診断上で胸腺組織内脂肪沈着の有無を明らかにできれば、胸腺腫瘍と非腫瘍の画像診断による鑑別に応用しうる可能性がある。画像検査による脂肪の検出では、CT や MRI 検査が挙げられるが、MRI の方が CT よりも高感度であり、より少量の脂肪を検出しうる。MRI による脂肪検出法として、周波数差法と位相差法（化学シフトイメージング）による脂肪抑制法が挙げられるが、後者の方がより高感度な方法とされている。今回、論文提出者は、化学シフトイメージングに着目して、正常胸腺における脂肪沈着の加齢による影響を明らかにし、その結果をもとに、本法が胸腺腫瘍と過形成の鑑別診断に応用しうるかを明らかにすることを目的として検討を試みた。</p> <p>化学シフトイメージングによる脂肪沈着の検出では、視覚的に定性的に評価するとともに、胸腺および傍脊椎筋に関心領域を設定し、in-phase image (in) と opposed-phase image (op) で信号強度を計測して、信号低下率 $[(1 - (\text{胸腺/筋肉})_{op}) \div (\text{胸腺/筋肉})_{in}] \times 100(\%)$ または信号低下比 $[(\text{胸腺/筋肉})_{op} \div (\text{胸腺/筋肉})_{in}]$ で定量的に評価した。</p>			

その際の陽性基準は、信号低下率で 20%以上、信号低下比で 0.8 以下の値とした。年齢 7-25 歳での正常胸腺 95 例における検討では、信号低下率は加齢とともに有意に低下し、加齢に伴い胸腺組織内に脂肪沈着が生じる傾向が示された。年齢層毎の検討では、10 歳以下では 15 例全例で信号低下は認められず、11-15 歳では 35 例中 17 例、16-20 歳では 30 例中 29 例、21-25 歳では 15 例中全例で信号低下が認められた。したがって、信号低下の有無による鑑別は、15 歳以下では困難なものの、16 歳以上では応用しうる可能性が示された。次に、胸部 CT で胸腺疾患が疑われ MRI が施行された 41 例（最終診断、胸腺過形成 23 例、胸腺腫瘍 18 例）における検討では、過形成 23 例全例で組織内に脂肪沈着を示唆する信号強度の低下が定性的にも定量的にも認められた。逆に、腫瘍群 18 例全例では信号強度の有意な低下は認められなかった。また、形態学的にびまん性腫大を呈した 25 例では、胸腺過形成 23 例全例では信号低下比:0.614 ± 0.130 と信号強度の低下を示したのに対し、腫瘍 2 例全例では信号低下比:1.041 ± 0.057 と信号強度の低下が見られなかった。以上より、胸腺腫瘍では信号強度低下陰性、過形成では信号強度低下陽性と相反する結果が得られ、胸腺組織内脂肪沈着の有無を MRI で評価する方法は胸腺腫瘍と非腫瘍の鑑別に応用しうる事が明確に示された。本研究は、従来、大きさや形状といった形態学的観点のみで評価されてきた胸腺疾患の画像診断を、MRI 検査における脂肪抑制法である化学シフトイメージングを加味して、胸腺組織内脂肪沈着の有無という観点から非侵襲的に評価検討する新しい試みである。加齢による正常胸腺の化学シフトイメージ上での変化を明らかにした上で、形態学評価のみでは困難であった胸腺疾患における腫瘍と非腫瘍との鑑別を容易に可能ならしめたことは、胸腺疾患の診断および病態解明への応用面で臨床的有用性が高いことを明快に示しており、臨床においても寄与することが極めて大と思われる。以上の結果より、本論文は医学博士の学位にふさわしい価値ある内容を有しているものと思われる。

また、論文提出者は関連領域に関する質問に対しても的確な解答を示し、十分な学力を有していると判定した。