

氏 名	岩間 達
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医工農博4甲 第37号
学 位 授 与 年 月 日	令和3年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
専 攻 名	生体制御学専攻
学 位 論 文 題 名	Utility and validity of neurite orientation dispersion and density imaging with diffusion tensor imaging to quantify the severity of cervical spondylotic myelopathy and assess postoperative neurological recovery (頰椎症性脊髄症の重症度評価と術後神経回復の評価におけるDTIとNODDIの有用性)
論 文 審 査 委 員	委員長 教授 喜多村 和郎 委員 准教授 川瀧 智之 委員 講師 小宮山 貴史

学位論文内容の要旨

(研究の目的)

頰椎症性脊髄症は加齢変化による頰椎症（椎間板の膨隆・骨棘の形成、靭帯の肥厚など）の変化によって、脊髄が圧迫されて症状がでるが、手術適応はMRI画像上の狭窄だけではなく、巧緻運動障害や歩行障害などの身体所見が重要であり、画像所見だけで診断することはできない。また、術後の神経回復が同じような画像所見でも異なることがあり、より客観的に、画像学的に診断ができる方法がさまざま検討されてきた。

最近の研究では頰椎症性脊髄症の重篤度の評価や手術予後の評価にDTI（拡散テンソルイメージ）の有用性が言われている。しかしながら、臨床において頰椎症性脊髄症を評価するDTIをどう使うかは完全には明らかになっていない。NODDIは、神経形態に直に関係した特異なミクロ構造の特徴を見積もるモデル（神経突起の分散と濃度）に基づいた、実践的な拡散強調（DW）MRIの分析法である。先の研究(Okita G)で、術前のNODDIのデータは頰椎症性脊髄症患者の除圧術後の神経回復を予測する有用なツールであるとした。しかしながら、DTI、NODDIパラメータと術後長期のアウトカムや術後のパラメータの経時的変化との相関については調べられていない。頰椎症性脊髄症の重症度および術後回復予測についてのDTI、NODDIの有用性をさらに調べることを本研究の目的とする。

(方法)

対象は非外傷性の頰椎症性脊髄症で、椎弓形成術を行い、2年以上フォローしている28人の連続症例。術前、術後約2週、6ヶ月、1年でMRIを撮像した。

C2-3椎間レベル（コントロール）と、最も狭窄したC3-7の椎間レベルを、axial像でROIを8か所設定し、DTIのパラメータ（FA(Fractional Anisotropy)とADC(Apparent Diffusion Coefficient))、NODDIのパラメータ(ICVF(Intracellular Volume Fraction))を解析した。

解析は3人ですること検者間誤差も確認した。術前と術後2週、6ヶ月、1年のこれらの変化値を測定した。JOAスコアを術前重症度・術後2年の神経学的アウトカム（JOA回復率）を評価するのに使用した。

（結果）

術前の最狭窄部のFAとICVFはコントロールのC2/3レベルと比較してかなり小さかった。最狭窄部のFAは術後すぐに増加し、6ヶ月まで増加し、コントロールとほぼ同じになった。一方、最狭窄部のICVFは術直後ではすぐには増加せず、術後6ヶ月でかなり増加し、コントロールとほぼ同じになった。術前のICVFは術後2年のJOA回復率と強く相関していた。

（考察）

最狭窄部のFAは術後すぐに改善したことは、FAは異方性の強さを表現していることから手術により圧迫が解除されたことを表していると考えられる。一方、神経突起密度を表すICVFが術直後にすぐに上がらなかったのは、脊髄浮腫や壊死や神経密度の減少などすぐには改善しないものを表している可能性が考えられた。しかし、驚くことに術後半年でコントロールレベルまで改善しており、頸椎症性脊髄症が不可逆的でない可能性や半年くらいまで神経突起の改善が期待できる可能性を表している可能性がある。

NODDIのパラメータのODI（Orientation Dispersion Index）は術前後で変わりなく、JOAとも相関がなかった。

（結論）

術前重症度はFAと正の相関を認め、ICVFは術後の神経症状回復と相関していた。そのためNODDIは再現可能かつ信頼できる頸椎症性脊髄症を評価する方法で、ICVFは術後回復予測に適している。

論文審査結果の要旨

本論文は、頸椎症性脊髄症の重症度の評価や手術予後の予測に、拡散テンソルイメージング（DTI）が有用であるかどうかを検討したものである。現状、頸椎性脊髄症の手術適応は、MRI画像における脊髄の狭窄だけでなく、巧緻運動障害や歩行障害などの身体所見が重要とされ、画像所見のみで診断することはできない。また、同じような画像所見でも術後の回復が異なることがあり、より客観的に画像で診断できる方法が様々に検討されている。最近の研究でDTIの有用性が示唆されているものの、DTIやNODDIのパラメータと術後長期のアウトカムや術後のパラメータの経時的変化との相関について調べられた報告はない。そこで本研究では、頸椎症性脊髄症の重症度および術後回復予測についてのDTI、NODDIの有用性を更に調べることを目的として研究が行われた。

非外傷性の頸椎症性脊髄症で椎弓形成術を行い、2年以上フォローしている28人の連続症例を対象とし、術前、術後2週、6ヶ月、1年の時点でMRIを撮像した。コントロールとしてとったC2-C3椎間レベルと最も狭窄したC3-C7の椎間レベルにおいて、ROIを8箇所設定し、DTIのパラメータ（拡散異方性FAと平均拡散係数ADC）、NODDIのパラメータ（Intracellular Volume Fraction, ICVF）を解析した。検者間誤差を見積もるため、3人の検者が解析を行った。身体所見は日本整形外科学会の治療成績判定基準（JOAスコア）で評価し、JOA回復率は術前と術後2年のスコアで評価した。

術前の再狭窄部のFAとICVFはコントロールのC2/3レベルと比べて非常に小さかったが、FA値は術後すぐから増加し6ヶ月でコントロールと同じになった。一方、ICVFは術後すぐには増加しなかったが、6ヶ月で回復してコントロールと同じレベルになった。術前重症度はFAと相関し、術後2年の回復率はICVFと相関することが明らかになった。したがって、術前のICVFを測定することで、術後の回復率をある程度予測することが可能となり、手術適応を判断する指標として使える可能性が示唆

される。神経突起の密度を表すと考えられている ICFV が、術後すぐには回復しないことから、脊髄の浮腫や壊死による神経突起密度の減少などすぐには改善しないものを表している可能性があるが、6ヶ月でコントロールと同じレベルまで回復することから、術後半年くらいまで神経突起の回復が期待できる可能性があり、頸椎症性脊髄症がそもそも不可逆的でない可能性も示唆される。

現状では症例数が少なく、データにばらつきがあるため今回の結果をすぐに診断指標として用いることはできないが、今後、症例を重ねることでより確度の高い指標として手術適用の判断に用いることができる可能性が高いことから非常に期待が持てる。研究は、本学倫理委員会の承認を得た上で適切に行われており、データに改ざんや捏造の痕跡は認められなかった。本論文は、国際誌 *The Spine Journal* に掲載されている。Iwama et al. (2020) *Spine J.* 20, 417-425.

以上のことから、本審査委員会は本論文が博士の学位の授与に値すると判断した。