

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Relationship between quantitative tumor consistency and pathological factors in intracranial meningioma
別タイトル	髄膜腫の硬度と病理に関する研究
作成者（著者）	長尾, 考晃
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.21
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：栃木直文 / タイトル：Relationship between quantitative tumor consistency and pathological factors in intracranial meningioma / 著者：Takaaki Nagao, Masaaki Nemoto, Nobuo Sugo, Naoyuki Harada, Hiroyuki Masuda, Takeki Nagao, Kazutoshi Shibuya, Kosuke Kondo / 掲載誌：Acta Neurochirurgica / 巻号・発行年等：165(10): 2895 2902, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2988号
学位記番号	乙第2823号
学位授与年月日	2024.03.21
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD37194389

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

長尾考晃より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2823 号

学位申請者 : なが お たか あき
長 尾 考 晃

学位論文 : Relationship between quantitative tumor consistency and pathological factors in intracranial meningioma

(髄膜腫の硬度と病理に関する研究)

著 者 : Takaaki Nagao, Masaaki Nemoto, Nobuo Sugo, Naoyuki Harada, Hiroyuki Masuda, Takeki Nagao, Kazutoshi Shibuya, Kosuke Kondo

公表誌 : Acta Neurochirurgica 165(10): 2895-2902, 2023
DOI: 10.1007/s00701-023-05712-5

論文内容の要旨 :

背景・目的: 頭蓋内髄膜腫の硬度は、手術摘出率に影響する因子であり、治療を行う上で重要な情報である。今までの研究では多くが術者の主観による評価であり、これまで腫瘍硬度を定量的に測定したうえでその硬度を規定する病理学的因子との関連性を検討した報告はない。本研究の目的は、定量的に測定された髄膜腫の硬度に影響する病理学的因子を明らかにすることであった。加えて、その病理学的所見と術前神経放射線画像との関係についても検討した。

対象・方法: 対象は、2012年10月から2018年3月までの間に東邦大学医療センター大森病院で摘出術を施行し、検体を採取できた頭蓋内髄膜腫 42 例であった。髄膜腫の硬度は、腫瘍摘出直後に工業用硬度計を用いて定量的に測定され、腫瘍硬度を Megapascal (MPa) で表示した。硬度との関連性を検討する病理学的因子として膠原線維、石灰化、壊死を用いた。膠原線維においては腫瘍内の膠原線維の含有率を示すため、膠原線維が染まる Azan-Mallory 染色標本上において、20 か所の領域を撮像した。これらの写真は写真編集ソフトウェア (Adobe Photoshop Elements 2018 : Adobe Systems Incorporated, CA, USA) を用いて gray scale 画像へ変換した後、2 値化処理がなされた。これにより、画像の閾値に満たない黒の領域が膠原線維を、閾値以上の白い領域が他の組織を示すようにした。膠原線維と他の組織を分ける最適な閾値は定義されていないため、われわれは 8 つの閾値 (80、90、100、110、120、130、140、150 ピクセル) を設定した。各閾値に設定された画像における膠原線維の含有率は、画像解析ソフト (Image J : National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) を用いて 20 領域の平均値として

算出された。全例に対して上記工程を行い、この定量的に得られた膠原線維の含有率と、硬度との相関関係、神経放射線画像所見 (MRI T1 強調画像、T2 強調画像) および腫瘍内血管塞栓術を含む臨床データとの関係が検討された。石灰化および壊死は Hematoxylin and Eosin 染色所見から、半定量的に評価した。

結果：髄膜腫の硬度と膠原線維の含有率の間に有意な正の相関が得られた ($p < 0.0001$)。また、膠原線維の含有率は、MRI の T2 強調画像の低吸収域および等吸収域では高吸収域よりも有意に高かった ($p = 0.0148$, $p = 0.0394$)。一方、石灰化および壊死の多寡は髄膜腫の硬度と相関はなかった。

考察：本研究では、定量的に測定された頭蓋内髄膜腫の硬度と膠原線維の含有率が有意に正の相関を認めたことから、膠原線維は腫瘍硬度を規定する病理学的因子であると考えられた。膠原線維が多いことで腫瘍が硬くなる機序として、膠原線維の構造や働きが挙げられる。膠原線維は、腫瘍が形成される際に活性化される Lysyl oxidase によって、細胞外マトリックスの他の成分との架橋形成を促進するようになり、その結果、細胞外マトリックスの剛性が強まり、組織全体の機械的強度が増すことで腫瘍硬度が高まると推測される。膠原線維の多寡と MRI 所見の関係では、T2 強調画像上、腫瘍が低吸収域および等吸収域を示す群は、高吸収域を示す群よりも有意に膠原線維の含有率が高かった。一般的に、T2 強調画像は水分含有量が多いと高信号を示し、水分が少ないと低信号を呈するとされている。すなわち、T2 強調画像上で低吸収域として描出される髄膜腫は、膠原線維を多く含み水分量が少ないことから硬く、これに対して、高吸収域の腫瘍は膠原線維が少なく水分量が多いことから軟らかいものと考えられた。

結論：頭蓋内髄膜腫の定量的硬度と病理学的な膠原線維の含有率は正の相関を示した。この結果から、膠原線維の多寡は頭蓋内髄膜腫の硬度を規定する因子であると結論された。また、MRI の T2 強調画像は膠原線維の含有率を反映しており、術前の腫瘍硬度を推測する上で有用であると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2823 号	氏名	長尾考晃
学位審査担当者	主査 梶木直文 副査 岩淵聡 副査 堀正明 副査 松田尚久 副査 五味達哉	
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>髄膜腫は頭蓋内に発生する原発性腫瘍の中で最多の腫瘍であり、脳表面を覆う硬膜から発生する。完全に摘出することができれば治癒が期待できる。膠原線維に富んでおり、「真の」脳腫瘍と比較して硬い病変であり、腫瘍の硬度は完全摘出に影響を与えることが知られている。本研究では工業用硬度計を用いて摘出された腫瘍の硬度を定量化するとともに、術前 MRI 画像の所見および摘出検体の膠原線維量・石灰化・壊死について条件を変えて検討した。その結果、まず術者の主観的判断と定量化された硬度について相関がみられた。Azan-Mallory 染色において膠原線維の定量を行ったところ、膠原線維の含有率と定量化された硬度に相関がみられた。石灰化および壊死に関しては、定量化された硬度との相関はみられなかった。次に MRI における T2 強調画像において低吸収あるいは等吸収と判定された群では、高吸収と判定された群と比較して、膠原線維の含有率に差がみられた。これらの結果から、定量化された腫瘍の硬度は、摘出された腫瘍に含まれる膠原線維の量により規定されることが示された。膠原線維の存在により、細胞外基質における他の成分と架橋を形成することで細胞外基質全体の剛性が強まり、組織全体の機械的強度が増すことで腫瘍硬度が高まるとの仮説が提示された。MRI における T2 強調画像では、水分含有量が多いと高吸収を示し、水分含有量が少ないと低吸収を呈するとされる。T2 強調画像上で低～等吸収として描出される髄膜腫は、膠原線維を多く含み水分が少ないことから硬く、これに対して、高吸収を呈する腫瘍は膠原線維が少なく水分が多いことから軟らかいとの仮説が示された。</p> <p>学位審査会は、2024 年 2 月 27 日に 5 名の審査委員が出席して行われた。申請者により研究内容の説明があったのちに、審査委員から実際の硬度計測の方法、病変が硬い場合になぜ手術が困難となるのか、MRI 画像における低吸収・等吸収・高吸収の判断基準、組織画像を白黒化して解析することの妥当性、髄膜腫の亜型との関連、術前に行われた腫瘍内血管塞栓術による変化と塞栓物など多岐にわたって質問がなされた。申請者はいずれの質問に対しても真摯かつ的確に回答した。したがって、審査委員全員の一致のもと、学位に値する論文であると結論した。</p>		