

論文内容の要約

氏名：小野かおり

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：犬の脳疾患に対する磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）の有用性に関する研究

近年、医学領域において脳神経疾患の診断技術は飛躍的に発展している。磁気共鳴画像（MRI）は古くから神経疾患の診断に利用されており、この原理を応用して様々な特殊撮影法が開発されている。その中の1つである磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）は、原子核の歳差運動の回転速度の差を利用して非侵襲的に組織内の代謝物質をスペクトル波形として抽出する。MRSにより測定できる代謝物質は、神経細胞の指標である N-アセチルアスパラギン酸（NAA）、細胞膜の構成要素であるコリン（Cho）、細胞におけるエネルギー貯蔵の指標であるクレアチン（Cr）、低酸素や壊死により出現する乳酸（Lac）、特異的な代謝経路を持つ病変で産生されるアラニン（Ala）、および炎症や壊死により出現する脂質（Lip）である。これら抽出した代謝物質の変化を解析することによって、通常行われる MRI 検査では類似した所見を呈する脳疾患を鑑別することができる。医学領域において MRS は様々な脳疾患に対し鑑別診断ツールとして臨床応用されているが、獣医学領域ではほとんど臨床応用されていない。本研究では、犬における脳疾患の鑑別診断に MRS が有用となる可能性があると考え検討した。

第1章 健康犬の脳における MRS の基礎的検討

犬の脳における MRS に関していくつか報告はあるものの、年齢および撮影部位による代謝物質の違いの検討は行われていない。そこで、本章では MRS を犬の脳において適切に使用するために、臨床的に健康なビーグル犬 15 頭を用いて代謝物質の変化を評価した。

犬を 5 頭ずつ若齢群、成犬群および老齢群の 3 群に分類し、測定部位は前頭葉、後頭葉および小脳の 3 か所とした。一般身体検査、神経学的検査および MRI 検査にて脳に異常が無い事を確認したのち、MRS の測定領域であるボクセルをそれぞれ設置して測定した。

若齢群において、他群と比較して Cho/Cr 比の有意な高値および NAA/Cho 比の有意な低値が認められた。生後の脳発達に伴う髄鞘の形成により細胞膜の生成および破壊サイクルの亢進が起ることから、高い Cho 濃度に起因すると考えられる。老齢群において、他群と比較して NAA/Cho 比の有意な低値が認められた。加齢性変化に伴う髄鞘の脱落、星状膠細胞（Cho を多く含有する）が増殖するグリオシスが起ることから、Cho 濃度が上昇していたと考えられる。前頭葉において、他の部位と比較して Cho/Cr 比の有意な高値および NAA/Cho 比の有意な低値が認められた。これは前頭葉の高い Cho 濃度に起因し、他の部位との細胞組成の違いを反映しているものと考えられる。小脳において、他の部位と比較して NAA/Cr 比の有意な低値が認められた。小脳は他の部位よりもエネルギー要求量が高いため Cr 濃度が高かったと考えられる。Lac および Ala は数頭で検出されたが、有意差は認められなかった。全頭において Lip は検出されなかった。

第2章 脳腫瘍罹患犬における MRS の有用性の検討

犬において、脳腫瘍の診断のために MRI 検査が行なわれることが多いが、しばしば所見が類似

しており鑑別が困難な場合がある。本章では、脳腫瘍罹患犬に対し MRS を行ない、各腫瘍における代謝物質比の変化を比較検討した。

症例の内訳は髄膜腫 7 例、グリオーマ 5 例および転移性腫瘍 4 例であった。健常群として、第 1 章で得られた老齢群の前頭葉データを用いた。MRI および MRS の撮影条件は第 1 章と同様に設定し、MRS のボクセルは可能な限り腫瘍の中心部に設置して測定した。

髄膜腫群では 7 例中 5 例で Lac・Ala が検出されたものの、各代謝物質比は健常群と近似値を示しており、周囲の脳組織の影響を受けたと考えられる。グリオーマ群では健常群と比較して Lac・Ala/Cr 比の有意な高値が認められた。また、Cho/Cr 比が高値を示す傾向および NAA/Cho 比が低値を示す傾向が認められた。これは腫瘍中心部の壊死巣における Lac の貯留、腫瘍辺縁部における細胞増殖による Cho の上昇に起因すると考えられる。転移性腫瘍群では、NAA/Cho 比の有意な低値、他群には認められない Lip の出現が認められた。転移性腫瘍は神経組織由来ではないことから、ボクセル内の腫瘍細胞に対する神経細胞の割合が少なかったため NAA/Cho 比が低値を示したと考えられる。Lip は腫瘍からのストレス刺激、細胞膜破壊および変化により上昇する。これらの変化はグリオーマにおいても起こる可能性があるが、壊死巣における Lac 濃度の方が高く Lip が隠されてしまった可能性がある。転移性腫瘍群の中には、MRI 所見が髄膜腫症例およびグリオーマ症例と類似しているものが存在したが鑑別は困難である。グリオーマ群において Lac・Ala/Cr 比の高値、転移性腫瘍群において Lip の出現が認められたことから、2 つの代謝物質を観察することで鑑別の手がかりとなる可能性がある。以上の所見から、腫瘍の発生部位もしくは大きさにより正確な測定が困難となる場合はあるが、犬の脳腫瘍鑑別において、MRS が補助的診断法として有用である可能性が示唆された。

第 3 章 脳炎罹患犬における MRS の有用性の検討

本章では、主に MRI 所見により診断される犬の代表的な非感染性脳炎症例として NME、NLE および GME に注目した。各脳炎における代謝物質の変化を解析し、病態ごとの脳炎の比較、さらにグリオーマ症例との比較を行なうことで脳炎診断における MRS の有用性を検討した。

MRI 検査および脳脊髄液検査にて診断された、前頭葉に病変の中心が存在する NME 3 例、NLE 6 例、GME 3 例の 12 例を対象とした。グリオーマ症例は第 2 章で得られたグリオーマ罹患犬 (5 例) のデータを、健常群として第 1 章で得られた成犬群の前頭葉データを用いた。

NME 群において他群では認められなかった Lip が検出された。この理由として壊死の程度の違いが考えられた。Lip は組織障害により非特異的に上昇することから、より重度の NLE や GME では検出される可能性がある。全ての代謝物質比において NLE 群および GME 群では健常群と有意差が認められず、第 2 章の髄膜腫と同様に周囲の正常部分を含んだことが影響していると考えられる。グリオーマ群では Cho の上昇傾向を示す所見がみられたのに対し、各脳炎群の Cho/Cr 比および NAA/Cho 比は健常群と近似値を示した。この違いは、著しい細胞増殖の有無に起因すると考えられる。NME 群と比較してグリオーマ群では Lac・Ala/Cr の有意な高値が認められた。しかしながら、Lac も Lip と同様に組織破壊によって非特異的に上昇するため、重度の壊死を示す脳炎との比較では有意差がなくなる可能性がある。脳炎群とグリオーマ群において、グリオーマ群は Cho の上昇所見が認められるため、2 つの疾患を鑑別する際の手がかりとなるかもしれない。以上のことから、現段階では MRS により犬の脳炎の病態ごとの鑑別はできなかったが、グリ

オーマとの鑑別ができる可能性が示唆された。

本研究では、犬の脳における生化学的変化を非侵襲的に測定する方法として **MRS** に着目し検討した。健常犬の脳において、年齢および部位の違いによる代謝物質の変化が存在することを明らかにできた。犬の脳腫瘍では、**Lac・Ala** および **Lip** の出現を観察することでグリオーマおよび転移性腫瘍を鑑別できる可能性を示すことができた。一方、犬の脳炎において現段階では **MRS** が脳炎の分類に有用であることを示すことができなかった。しかし、**Cho/Cr** を観察することで脳炎とグリオーマを鑑別できる可能性が示唆された。以上のことから、**MRS** は犬の脳疾患における鑑別診断方法の 1 つとして利用できることが示唆された。