

氏 名	東山 智明
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士 甲第743号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成28年 3月 10日
学位論文題目	Use of MRI Signal Intensity of Extraocular Muscles to Evaluate Methylprednisolone Pulse Therapy in Thyroid-Associated Ophthalmopathy (甲状腺眼症のメチルプレドニゾロンパルス療法における MRI 信号強度 を用いた 外眼筋病変の評価)
審査委員	主査 教授 永田 啓 副査 教授 清水 猛史 副査 教授 村田 喜代史

論文内容要旨

*整理番号	750	(ふりがな) 氏 名	ひがしやま ともあき 東山 智明
学位論文題目	Use of MRI Signal Intensity of Extraocular Muscles to Evaluate Methylprednisolone Pulse Therapy in Thyroid-Associated Ophthalmopathy (甲状腺眼症のメチルプレドニゾロンパルス療法における MRI 信号強度を用いた外眼筋病変の評価)		
<p>【目的】 甲状腺眼症は TSH 受容体抗体などの自己抗体により眼窩組織が障害される自己免疫性炎症性疾患であり，外眼筋や眼窩脂肪組織に炎症・腫大をきたす．甲状腺眼症の急性期で，外眼筋の炎症・腫大とともに眼球運動障害を認めた場合は，ステロイドパルス治療の適応となる．甲状腺眼症の活動性の評価には，結膜充血などの前眼部所見による clinical activity score(CAS)が用いられるが，この評価法では眼窩組織全体を総合的に評価する方法であるため，外眼筋病変のみを個別にかつ定量的に評価することは難しい．甲状腺眼症の外眼筋の炎症評価には，MRI の脂肪抑制画像である short TI inversion recovery(STIR)法を用いた評価法の有用性が報告されており，STIR 法で甲状腺眼症の外眼筋を撮像すると，罹患筋は組織の浮腫を反映して信号強度が上昇するため，外眼筋の炎症評価が可能となる．しかし，ステロイドパルス治療により外眼筋の炎症が完全に消炎されたかどうか，また治療後にどのような症例が再治療を要する可能性があるのか明らかにはなっていない．</p> <p>これらの点を明らかにするために，本研究では MRI の STIR 法を用いてステロイドパルス治療前後の外眼筋信号強度を計測した．</p> <p>【方法】 ステロイドパルス治療を実施した甲状腺眼症 17 例 34 眼および正常成人 19 例 19 眼に対して，3 テスラ高磁場 MRI 装置を用いて眼窩冠状断 MRI を STIR 法で撮像した．甲状腺眼症はステロイド治療前後の計 2 回測定した．計測筋は下斜筋を除く，4 直筋と上斜筋とした．STIR 画像で各外眼筋と，基準組織として大脳白質を MRI 装置の付属ソフトでトレースして各組織の信号強度を計測し，外眼筋／白質の信号強度比を算出した．</p> <p>【結果】 正常成人における平均信号強度比は，上直筋では 1.08 ± 0.26，下直筋では 1.32 ± 0.29，</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
 2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

外直筋では 1.34 ± 0.19 , 内直筋では 1.47 ± 0.25 , 上斜筋では 1.28 ± 0.22 であり, 各筋における正常上限値(平均+2x 標準偏差と設定)は, 内直筋の 1.97 が最大値であったことから, 信号強度比 2.0 以上であれば正常範囲外と考えられた. 一方, 治療前の甲状腺眼症の平均信号強度比は, 上直筋では 2.19 ± 0.64 , 下直筋では 2.44 ± 0.58 , 外直筋では 1.96 ± 0.43 , 内直筋では 2.24 ± 0.47 , 上斜筋では 1.91 ± 0.42 であり, いずれの計測筋でも信号強度比は正常成人より有意に高値であった($P < 0.001$). 治療後の甲状腺眼症の平均信号強度比は, 上直筋では 1.82 ± 0.57 , 下直筋では 1.81 ± 0.49 , 外直筋では 1.64 ± 0.35 , 内直筋では 1.88 ± 0.43 , 上斜筋では 1.54 ± 0.33 であり, いずれの計測筋でも治療後に有意な信号強度比の低下を認めたが, 治療後も信号強度比が 2.0 以上であった筋は, 上直筋では 12 筋(35%), 下直筋では 10 筋(29%), 外直筋では 3 筋(9%), 内直筋では 9 筋(26%), 上斜筋では 3 筋(9%)で認められた. また, 治療後に甲状腺眼症の悪化のため再治療(ステロイドパルス治療および放射線治療)を要した症例は 17 例中 3 例あり, いずれの症例でも初回治療後の信号強度比が 2.5 以上の筋を 1 筋以上有していた. そのうち 1 例は CAS が低かったにもかかわらず信号強度は高値のままの症例であった.

【考察】

今回, 正常者の計測により信号強度比 2.0 以上は炎症を示唆する指標になると考えられた. 治療前の甲状腺眼症の信号強度比は, 各筋で正常者より有意に高値であり, 多くの筋が信号強度比 2.0 以上であった. 治療後の信号強度比は, 治療前と比較して有意な低下を認めたが, 治療後も信号強度比が 2.0 以上であった筋を一部に認めた. これまで甲状腺眼症に対してステロイドパルス治療により CAS(Van Geest, et al.)や筋の断面積(Ohtsuka, et al)が改善した報告はあるが, 治療後の筋炎症の残存に関する報告は我々の知る限りない. 本検討ではステロイドパルス治療により筋炎症は改善したが, 治療後も信号強度比が 2.0 以上であった筋を認めたことから, 一部の症例に筋炎症が残存していることを明らかにした. さらに治療後に再治療が必要となった症例を検討したところ, 全症例とも信号強度比 2.5 以上の筋を 1 筋以上有していたことから, 治療後の外眼筋の高信号は甲状腺眼症の更なる悪化の危険性を示唆するものと考えられた. 特に再治療した症例には, 眼窩全体の炎症を評価する CAS が治療後低かったにもかかわらず, 信号強度比が高かったため, 甲状腺眼症の悪化を認めた. したがって, 甲状腺眼症におけるステロイドパルス治療の効果判定には, CAS だけでなく STIR 画像における信号強度比も有用であると考えられた.

【結論】

甲状腺眼症における外眼筋の炎症はステロイドパルス後改善を認めた. しかし, 一部の症例では筋炎症が残存しており, 治療後の高い信号強度比は甲状腺眼症の悪化の危険性を示唆するものと考えられた.

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	750	氏名	東山 智明
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>甲状腺眼症は甲状腺に関係した自己抗体により眼窩組織が傷害される自己免疫疾患である。主に外眼筋や眼窩脂肪組織に炎症・腫大をきたし、眼球運動障害による複視や圧迫性視神経症などを生ずる。</p> <p>治療にはステロイドパルス療法を行うが、治療後の炎症状態の改善や、再治療を要するかどうかを定量的に評価する指標は存在しない。</p> <p>本研究は MRI の STIR 法を用い、外眼筋の信号強度を比較することにより指標を見いだそうとするものである。</p> <p>正常眼の計測および甲状腺眼症におけるステロイドパルス療法前と3ヶ月後の計測を行い、外眼筋/脳白質の信号強度比を比較することで以下の結果を得た。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・正常眼群と甲状腺眼症群では信号強度比が異なる分布を示す ・ステロイドパルス療法前後で大部分の筋において、強度比が低下した ・再発症例に関しては、強度比 2.0 以上の筋が1つ以上認められる <p>以上より、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外眼筋/脳白質の信号強度比は、眼筋炎症の定量的指標として利用できる ・正常の上限値は強度比 2.0 と考えられる ・ステロイドパルス療法後に信号強度が 2.0 以上の筋が残る症例では、再発のリスクが高いという結論を得た。 <p>本論文は、甲状腺眼症における外眼筋炎症の程度を客観的に評価できる新しい指標を示したものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 589 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 28 年 1 月 25 日)</p>			