

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小野 貴史

専攻分野：放射線医学

指導教授：三村 秀文

主論文の題目：

Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values of Serous, Endometrioid, and Clear Cell Carcinoma of the Ovary: Pathological Correlation

(卵巣の漿液性癌、類内膜癌、明細胞癌における ADC 値と病理との対比)

共著者：

Keiko Kishimoto, Shinya Tajima, Ichiro Maeda, Masayuki Takagi, Nao Suzuki, Hidefumi Mimura

緒言

卵巣癌は、世界で 7 番目に多い上皮性悪性腫瘍であり、漿液性癌 (Serous Carcinoma:SC)、粘液性癌 (Mucinous Carcinoma:MC)、類内膜癌 (Endometrioid Carcinoma:EC)、明細胞癌 (Clear Cell Carcinoma:CCC) などのサブタイプから構成される。過去、MRI の拡散強調像で測定した Apparent Diffusion Coefficient (ADC) 値が腫瘍の細胞数と逆相関する報告が多数なされているが、卵巣癌における ADC 値と腫瘍細胞数との相関関係を示す報告やそれらを用いて組織型の区別を試みた報告はほとんどない。今回我々は卵巣癌における ADC 値と腫瘍細胞数、および ADC 値と各サブタイプとの相関関係の有無を検討した。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院で 2012 年 1 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日

までの期間に病理学的に原発性卵巣癌と診断され術前に骨盤部 MRI 検査を受けた患者が対象である。

術前に撮像された MRI 画像を用いて卵巣病変の固形部分の ADC 値を測定した。関心領域はなるべく大きく、少なくとも 50 mm^2 以上となるような円形で設定し、各症例で 3 か所を測定してその平均値を算出した。出血や壊死、嚢胞変性を反映している可能性があると思われた T1 強調像や T2 強調像で強い高信号を示す領域は関心領域から除外した。画像解析は 4 年目と 22 年目の放射線科医の合意とした。

手術検体より得たヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いて、光学顕微鏡下に腫瘍細胞数を目視で計測した。各症例で 3 か所の任意の領域を高倍率 ($\times 400$) で選択し、それぞれの測定値の平均値を算出した。壊死や出血、変性を含む領域は評価から除外した。病理標本の評価は 10 年目と 20 年目の病理診断医の合意とした。

ADC 値と腫瘍細胞数はスピアマンの順位相関係数検定を用いて統計解析し、各サブタイプ間の ADC 値の違いは、Steel-Dwass 検定を用いて解析した。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認第 3890 号）の承認を得たものである。

結果

対象となった症例は 60 例で、平均患者年齢は 59 歳（範囲：33～85 歳）だった。このうち 21 例が SC、14 例が EC、17 例が CCC、8 例が MC だった。SC のうち、20 例が High-grade、1 例が Low-grade だった。これらのうち、MC と low-grade の SC 症例は症例数が少ないため分析から除外した。

全症例の平均 ADC 値は $0.975 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{秒})$ 、平均細胞数は 353.6 (個/高倍率視野) だった。全解析対象症例における ADC 値と腫瘍細胞数との間には有意な負の相関が示された ($r=-0.761$ 、 $p<0.05$)。

SC、EC、および CCC の平均 ADC 値は、それぞれ $0.842 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ 、 $0.843 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ 、 $1.240 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ で、平均細胞数は 440.60 (個/高倍率視野)、 461.02 (個/高倍率視野)、 162.88 (個/高倍率視野) だった。CCC の ADC 値は SC および EC の値よりも有意に高く ($P < 0.05$)、SC と EC の ADC 値に有意差はなかった ($P > 0.05$)。対照的に、CCC の平均細胞数は SC および EC よりも有意に低く ($P < 0.05$)、SC と EC の平均細胞数に有意差はなかった ($P > 0.05$)。

考察

本研究では、卵巣癌の ADC 値は腫瘍細胞数と負の相関を示すことが示され、さらに CCC の ADC 値が EC や SC といった組織型と比較して有意に高かった。これらの結果より卵巣癌に対する ADC 値の測定は腫瘍の細胞密度の多寡を推定し、CCC のような細胞密度が低い腫瘍と SC や EC などの細胞密度が高い腫瘍とを区別できる可能性が示された。

卵巣上皮性悪性腫瘍は、組織型ごとに性質や予後、治療効果が異なり、治療戦略も異なる。従来、卵巣上皮性悪性腫瘍に対してはシスプラチンを基盤とした化学療法が用いられているが、CCC はこの標準的な化学療法に耐性を有することが知られている。また、残存腫瘍を肉眼的に 1 cm 未満まで減量させる減量手術が進行した卵巣上皮性悪性腫瘍に対し有効とされるが、CCC では適切な減量手術が施行されても予後改善を得られないことが過去の報告で示されている。このため、他の組織型以上に手術での完全切除が重要とされる。したがって、特に初回手術時の術前など、病理学的診断を得る前に画像所見のみで卵巣腫瘍の組織型を推定することは意義が大きいと思われる。

本研究やさらなる今後の研究により、MRI が術前に CCC を予測し、腫瘍の完全切除の必要性を察知できるようになる可能性がある。

本研究の限界は、第一に後方視的研究である点、第二にサンプルサイズが小さく解析された組織型の種類が限られている点、第三に MRI を 2

台使用しており、それぞれの機械の差を検討していない点、第四に画像解析における関心領域のサイズの差に伴う結果への影響を検討していない点である。

結論

卵巣癌に対する ADC 値測定は、腫瘍の細胞数推定と、CCC のような細胞数が低い組織型の術前推定に寄与する可能性がある。