

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 三村 理恵

学位論文題名

卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌の半自動的手法を用いた拡散強調像のヒストグラム解析の比較：充実部分に着目して

(Comparison between borderline ovarian tumors and carcinomas using semi-automated histogram analysis of diffusion-weighted imaging: focusing on solid components)

【背景と目的】 卵巣境界悪性腫瘍は卵巣原発腫瘍の14～15%程度であり、妊娠可能年齢の若年者に多くみられ、卵巣癌に比し予後は良好である。卵巣境界悪性腫瘍のうち片側卵巣に限局するI期で挙児希望のある場合には、腫瘍核出術や患側付属器切除といった妊孕性温存手術が考慮されるため、術前の画像診断において卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌を鑑別する事は重要である。しかし、卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌、特にI期の画像上の鑑別は困難な場合が多く、両者を確実に鑑別し得るような画像上の特徴について述べられているものはない。MRIの拡散強調像(diffusion-weighted imaging: DWI)は組織中の水分子の拡散運動(ブラウン運動)の多寡を画像化したものであり、拡散強調像から求められるみかけの拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)値は細胞外の水分子の拡散のしやすさを示し、細胞性浮腫や細胞密度の増加で低下する。過去に、境界悪性腫瘍を含む卵巣悪性腫瘍と卵巣良性腫瘍のmean ADC値の検討で、卵巣悪性腫瘍のADC値は良性腫瘍のそれよりも有意に低値を示したとの報告もあるが、この報告では卵巣境界悪性腫瘍は卵巣悪性腫瘍に含まれており、我々の知る限りでは卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌のADC値の違いについて述べられている報告はない。また、腫瘍のADC値の検討においては、病変内に関心領域(region of interest: ROI)を設定しその内部の平均値や最小値を評価する方法がしばしば用いられるが、ヒストグラム解析では病変全体のADC値の分布の傾向や偏りを評価する事ができる。卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌のADC値のHistogram解析において、組織学的な違いを反映し、両群の違いを認める事が予想される。本研究では、術前のMRI画像から充実部分のみを半自動的に抽出し、そのADC値のヒストグラム解析を行い、mode、minimum、mean、10th、25th、50th、75th、90th percentile値、尖度、歪度につき、卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌で比較を行い、両群の鑑別に有用なパラメーターとなり得るか検討を行った。

【対象と方法】 対象は、2008年4月～2013年5月に卵巣腫瘍が疑われ、1.5T骨盤MRI(T1WI、T2WI、pre/post GdFsT1WI、DWI)を撮像、術後にI～III期の卵巣境界悪性腫瘍および卵巣癌と診断された症例のうち、奇形腫などの他の腫瘍を合併している症例や拡散強調像の歪みが目立つ症例を除いた卵巣境界悪性腫瘍16病変(15症例)、卵巣癌21病変(17症例)。患者の年齢(平均±SD)は境界悪性腫瘍で45.6±19.1歳、卵巣癌で53.8±10.7歳。閉経の有無に関しては境界悪性腫瘍で閉経前8症例、閉経後7症例、卵巣癌では閉経前4症例、閉経後13症例。Stageに関しては、境界悪性腫瘍でIa期(一側の卵巣に限局):11症例、Ib期(両側の卵巣に限局):1症例、Ic期(一側もしくは両側の卵巣に限局するが、被膜浸潤や破綻を認めるものや腹水細胞診で陽性):3症例、卵巣癌ではIa期:5症例、Ic期:6症例、IIc期(子宮や卵管、他の骨盤内臓器に進展し、腹水細胞診で陽性):1症例、IIIc期(一側もしくは両側の卵巣に存在、播種や転移を認める):5症例。

方法は、まず症例毎にT2強調像をベースにして全ての画像に対しregistrationを行った。造影後T1強調像から造影前T1強調像を差分し、描出された部位を増強効果を有する部位、つまり充実部分とした。この充実部分をADC mapに重ねあわせ、充実部分のADC mapを作成し、Histogram解析を行った。境界悪性腫瘍と卵巣癌の間でmode、minimum、mean、10th、25th、50th、75th、90th percentile ADC値、尖度、歪度について比較を行い (Mann-Whitney U-tests、有意差P<0.05)、さらにROC解析を行った。

【結果】 卵巣境界悪性腫瘍のADC値のMode、minimum、mean、10th、25th、50th、75th percentile値は、卵巣癌のそれらよりも有意に高値を示した。また、10th percentile値において、卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌のオーバーラップが最も少なく、p値も最小であった。ROC解析におけるAUC (area under the curve) 値は、10th percentile値で最も高値であった。感度はMinimum ADC値で $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ を閾値とした場合に最も高値であった(90.5%)。特異度は、10th percentile値で $0.90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ を閾値とした場合に最も高値を示した(93.8%)。尖度、歪度はいずれも両群で有意差は認めなかったが、卵巣境界悪性腫瘍がright-skewed (左側 (ADC低値) の裾野が広い)、卵巣癌がleft-skewed (右側 (ADC高値) の裾野が広い) の分布を示した。

【考察】 本研究では、卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌の充実部分のADC値のHistogram解析において、卵巣境界悪性腫瘍のmode、minimum、mean、10th、25th、50th、75th percentile値は卵巣癌のそれらよりも有意に高値を示した。これらは両者を鑑別する上で有用な可能性がある。さらに、ROC解析では、10th percentile値のAUC値が最も高値を示したことから、今回検討を行ったパラメーターの中では10th percentile値が両者の鑑別において最も有用と考えられる。卵巣境界悪性腫瘍は、病理学的に間質浸潤を認めず、同じ組織型において良性と悪性の中間的な核分裂活性と核異型を認めるとされている。組織のADC値は細胞外の水分子の拡散のしやすさを示し、細胞膜やサイトケラチンなど組織中の様々な構造の影響を受けるが、細胞性浮腫や細胞密度の増加など細胞外の容積が減少する場合に低下する。今回の検討における卵巣境界悪性腫瘍と卵巣癌のADC値の違いは、前述の過去の報告に基づき細胞密度の違いを反映している可能性が考えられる。また、percentile値が低くなるほどP値が低値を示したため、minimum ADC値が最も低いP値を示すことが推察されたが、実際にはminimum ADC値は10th percentile値よりも高いP値を示した。卵巣境界悪性腫瘍のうち2例でminimum ADC値が卵巣癌よりも低値を示していたが、これらの2例ではminimumを示すピクセルが腫瘍辺縁に位置しており、腫瘍外の組織を拾っている可能性があり、腫瘍の充実部分の抽出が不完全であった影響が考えられた。Minimumの値は不完全な測定領域の抽出による外れ値の影響を受けるが、10th percentile値は外れ値の影響が少ないため、minimumよりも良好な結果を示したと考えられる。さらに、10th percentile値は、ADC値 $0.90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ を両群の閾値として用いた場合の特異度が93.8%と、パラメーター内で最も高値を示したが、妊孕性温存の観点からは、特異度が高値を示すことは過剰診断を防止する意味で重要であり、10th percentile値は有用と考えられた。

【結論】 卵巣境界悪性と卵巣癌の充実部分のADC値のHistogram解析で、mode、minimum、mean、10th、25th、50th、75th percentile値は卵巣癌のそれらよりも有意に高値を示し、これらは両群を鑑別する上で有用な可能性が示唆された。また、ROC解析では、10th percentile値のAUC値が最も高値を示し、両群の鑑別において最も有用なパラメーターと考えられた。