

氏名	田中 義和
(ふりがな)	(たなか よしかず)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Analysis of MRI values and hemoglobin and total protein concentrations of cystic ovarian tumors (卵巣嚢胞性腫瘍のMRI値とヘモグロビン、総蛋白濃度の検討)
論文審査委員	(主) 教授 廣瀬 善信 教授 岩本 充彦 教授 岡田 仁克

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景と目的》

卵巣良性嚢胞性病変のMRI画像において、血液を含む内膜症性嚢胞は、コア蛋白質に多量の糖鎖が結合した巨大分子であるムチンを含む粘液性嚢胞腺腫よりも、T1強調像で高信号を示す印象がある。奇形腫と内膜症性嚢胞を除く卵巣嚢胞性腫瘍(内膜症非関連腫瘍群)において、悪性腫瘍の嚢胞内容液は良性腫瘍のそれよりもT1強調像で高信号を示すことがしばしば経験される。一方で内膜症性由来の腫瘍(内膜症関連腫瘍群)では、その逆の傾向があると報告されている。蛋白質、血液は共にT1時間が短い物質と考えられており、これらの多寡がMRI画像の信号強度に影響していることが推測されるが、実際の液体成分の蛋白質やヘモグロビンを測定した報告はない。また、MRI画像における信号強度は相対的評価であり客観性に乏しいが、内容液を特定のプロトコールで撮影することで算出されるMRI値を求めることにより、信号強度を定量評価することができる。本研究では卵巣嚢

胞性腫瘍内容を MRI 値 [T1 値、T2 値、inversion time (TI)] にて定量評価し、同時にその内容液の総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度も測定し、それらと病理診断結果との関係を検証した。

#### 《方法》

2013 年 11 月から 2015 年 12 月までに術中に切除された卵巣嚢胞性腫瘍の内容液を、術後速やかに滅菌スピッツに採集し、それらを 2 週間以内に 1.5 テスラ MRI (General Electric Healthcare, Chicago, USA) で内容液の T1 値、T2 値、TI を測定した。T1 値の測定は、Inversion Recovery (IR) 法 [TR/TE 4050/14 (ms), TI: 3500, 3000, 2500, 2000, 1500, 1000, 800, 600, 500, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50 (ms)] を用いた。それぞれ内容液の TI は最低の信号値を示した時間 (ms) とした。T2 値の測定には Fast Spin Echo (FSE) 法: repetition time (TR) 2000 millisecond (ms)、echo time (TE) [8, 16, 23.9, 31.9, 39.9, 47.9, 55.8, 63.8 (ms)] を用いて計測した。データは、スピッツ中央の 5mm 厚のスライス容積を重複しないサンプルの 3 箇所から抽出し、平均値を計算した。総蛋白、ヘモグロビン濃度の測定には、それぞれに特異的な市販の定量キットおよび吸光光度計を使用した。生体外の MRI 値と生体内の信号強度 (SI) との相関を確認するため、生体内における信号の参照として嚢胞内の SI と腸腰筋の SI の比を用いた。その後、T1 値、T2 値と総蛋白、ヘモグロビン濃度のそれぞれの相関関係を求めた。純粋な蛋白濃度と MRI 値の関係性の評価には、ヘモグロビン濃度が 0.01g/dl 以下の検体を抽出し検討した。ヘモグロビンとの関係性の評価に関しては、純粋にヘモグロビンのみを含む検体は認めなかったため、全ての検体 (ヘモグロビン+蛋白) で検討した。

Wilcoxon rank sum test/ Kruskal-Wallis test により、①内膜症性嚢胞と粘液性嚢胞腺腫、②内膜症非関連腫瘍群の良性腫瘍、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍、③内膜症関連腫瘍群の良性腫瘍、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍の T1 値、T2 値、TI、総蛋白、ヘモグロビン濃度との関係性を検討した。

## 《結果》

167 症例から 182 検体を得た。スピッツ内の内容液の T1 値は生体内のそれと相関性が認められた。T1 値、T2 値と総蛋白、ヘモグロビン濃度のそれぞれの関係については、蛋白質、ヘモグロビンともに T1、T2 短縮効果を認め、ヘモグロビンのほうが強い T1、T2 短縮効果を示した。

①内膜症性嚢胞( $n=43$ )と粘液性嚢胞腺腫( $n=27$ ) ;

内膜症性嚢胞の T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 428ms、162ms、259ms、52.7g/dl、12.00g/dl であった。

粘液性嚢胞腺腫の T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 1639ms、600ms、941ms、7.1g/dl、0.06g/dl であった。  $p$  値は $<0.0001$  であった。

②内膜症非関連腫瘍群：良性腫瘍( $n=56$ )、境界悪性腫瘍( $n=20$ )、悪性腫瘍 ( $n=25$ ) ;

良性腫瘍：T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 1657ms、696ms、929ms、6.4g/dl、0.35g/dl であった。

境界悪性腫瘍：T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 1235ms、400ms、698ms、13.5g/dl、0.83g/dl であった。

悪性腫瘍：T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 1184ms、311ms、710ms、19.7g/dl、0.84g/dl であった。  $p$  値は $<0.0001$  であった。

③内膜症関連腫瘍群：内膜症性嚢胞( $n=43$ )、境界悪性腫瘍( $n=3$ )、悪性腫瘍( $n=8$ ) ;

内膜症性嚢胞：T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 428ms、162ms、259ms、52.7g/dl、12.00g/dl であった。

境界悪性腫瘍：T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 427ms、108ms、366ms、16.6g/dl、3.07g/dl であった。

悪性腫瘍：T1 値、T2 値、TI、総蛋白濃度、ヘモグロビン濃度はそれぞれ 1010ms、268ms、606ms、24.2g/dl、1.56g/dl であった。  $p$  値は $<0.05$  であった。

## 《考察》

内膜症性嚢胞内容液は周期的な異所性内膜からの出血による血液成分からなり、MRI で内膜症性嚢胞は典型的には T1 強調像で高信号、T2 強調像で低信号 (shading) を認めるとされる。T1 強調像での高信号は古い出血、T2 強調像での shading は高い粘稠度によるものと考えられている。今回の検討でヘモグロビン、蛋白質双方の T1、T2 短縮効果が示唆された。T1、T2 短縮効果はヘモグロビン、蛋白質双方を含む検体の方が蛋白質のみを含むそれよりも顕著に強く、実際に内膜症性嚢胞はヘモグロビン、総蛋白濃度が共に粘液嚢胞腺腫よりも高値であり、T1、T2 値は共に有意に低い結果であった。これはヘモグロビンの鉄イオンによる常磁性効果が関係していると推測された。

内膜症非関連腫瘍群では、T1 および T2 値は良性腫瘍よりも境界および悪性腫瘍において有意に低く、またヘモグロビンおよび蛋白濃度が有意に高かった。悪性腫瘍では壊死および出血がより頻繁にみられ、結果としてこれらの嚢胞内のヘモグロビンおよび総蛋白濃度は良性腫瘍のものよりも高くなると考えられた。悪性腫瘍を伴った内膜症性嚢胞の信号強度に関しては、T2 強調像での shading の消失、T1 強調像において低信号化すると報告されている。この所見は、腫瘍からの非出血性分泌物が嚢胞内容物を希釈することによると考察されている。今回の研究では、内膜症関連腫瘍群において境界悪性および悪性腫瘍の嚢胞内容液の総蛋白およびヘモグロビン濃度は内膜症性嚢胞のそれよりも低く、T1、T2 値は高値を示した。これは過去の報告を支持する結果であった。

以上の結果から T1 値、T2 値は、特に良性および境界悪性病変の判別に有用な情報を提供する可能性が示唆された。内膜症非関連腫瘍群において T1 強調像で嚢胞内がわずかに高信号を示す場合、逆に内膜症性嚢胞の経過観察中に T1 および T2 の延長が認められる場合は、画像診断医は悪性腫瘍を除外するために注意を払う必要があると考えられる。

#### 《結論》

MRI における卵巣嚢胞内容液の T1 値、T2 値、TI は、由来病変の組織型や腫瘍の良悪により差があり、その原因として内容液のヘモグロビン、総蛋白量に関連している。

## 論文審査結果の要旨

画像診断医は、しばしば卵巣嚢胞性病変の内容液成分による信号強度を推測し、それを診断の手がかりとするが、これらを定量評価し検証する試みはこれまで報告されていない。たとえば、内膜症性嚢胞は出血を含み、粘液性嚢胞腺腫よりも T1 強調像でより高信号である。また、内膜症由来でない悪性腫瘍では、同じく内膜症由来でない良性腫瘍よりも、嚢胞内容液は T1 強調像で高信号を示すことがそれである。さらに、内膜症性嚢胞内の信号強度に関しても、悪性腫瘍を伴った内膜症性嚢胞では腫瘍による非出血性分泌物が嚢胞内容物を希釈し、T1 強調像で低信号化すると報告されている。しかしながら、MRI 画像における信号強度の評価は画像診断医の主観に基づいているのが現状であり、信号強度の微妙な強弱を厳密に判別することはしばしば困難である。

本研究では、まず MRI 信号強度をそれぞれ T1 値、T2 値、TI を求めることにより定量化した。そのうえで病変ごとの嚢胞内容液の組成と MRI 信号強度を比較検討したところ、内膜症性嚢胞の内容液はヘモグロビン、総蛋白濃度が共に粘液嚢胞腺腫のそれよりも有意に高く、T1、T2 値は共に有意に低いことを明らかにした。また、内膜症非関連腫瘍群では境界悪性および悪性腫瘍は良性腫瘍よりも嚢胞内容液ヘモグロビンおよび総蛋白濃度が有意に高く、嚢胞内容液 T1 および T2 値は良性腫瘍よりも有意に低値であることを明らかにした。逆に、内膜症関連腫瘍群において境界悪性および悪性腫瘍は良性の内膜症性嚢胞よりも嚢胞内容液ヘモグロビンおよび総蛋白濃度が有意に低く、嚢胞内容液 T1 および T2 値は内膜症性嚢胞よりも有意に高値であることを明らかにした。これらの結果は、卵巣嚢胞性病変の画像診断において、従来から知られている形態学的な所見に加えて、MRI 画像をベースとする客観的定量評価が疾患鑑別において非常に有用であることを示唆する。また、本研究の結果は、将来的に卵巣嚢胞性病変の MRI 値の基準値を決定するための基礎データとなる可能性があり、臨床的な意義はきわめて高いと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2018, doi: 10.1002/jMRI.26299