

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
金澤秀次	主査 教授 檜 林 勇
	副査 教授 芝 山 雄 老
	副査 教授 谷 川 允 彦
	副査 教授 勝 岡 洋 治
	副査 教授 森 浩 志
主論文題名 Diffusion-weighted MR Imaging for Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: ADC Values among Tumor Histologic Grades (膀胱移行上皮癌における拡散強調画像、一病理組織学的異型度における ADC 値について)	
学位論文内容の要旨	
<p>拡散強調画像は組織内部にある水分子のランダムな動きを画像化したものであり、T1 強調画像、T2 強調画像と違って組織内の微細構造を反映したコントラストの違いをみることができる。拡散強調画像は元来、頭蓋内の病変、特に急性期の脳梗塞の診断に臨床応用されていた。しかし、近年においては腹部領域の悪性腫瘍の検出・描出や病巣における病理学的鑑別に応用されるようになった。また、ADC (apparent diffusion coefficient) は、みかけの拡散係数と呼ばれ、その値は組織内部にある水分子の拡散する大きさを反映し、ADC 値が高い場合は水分子の拡散が大きいことを意味し、拡散強調画像で低信号を示し、一方 ADC 値が低い場合は水分子の拡散が小さいことを意味し、拡散強調画像で高信号を示す。悪性腫瘍は、一般的に細胞径が大きく、細胞密度が高いため、細胞外腔が狭小化され、間質腔内の水分子の拡散が制限され、ADC 値が下がり、拡散強調画像で高信号を呈するといわれている。今まで、腹部領域において、肝細胞癌、腎細胞癌、前立腺癌などが拡散強調画像で高信号を呈し、ADC 値が正常組織、良性腫瘍より低値を示したという報告がされている。また、膀胱癌も同様に拡散強調画像において、正常組織、良性腫瘍より高信号の腫瘤として描出され、ADC 値においても周囲の構造物よりも低値を示したと報告されている。われわれの知る限りにおいて、膀胱癌における病理組織学的異型度と ADC 値の比較を検討した文献は認められなかった。われわれは、膀胱癌患者において病理組織学的異型度が癌の深達度、再発率、予後因子に相関性が高いことに着目し、ADC 値と病理組織学的異型度の相関性について調べ、深達度、再発率、予後因子の予測に役立つか否かを検討した。</p>	
《対象および方法》	
<p>対象は 19 カ月の間に本大学にて術前に MRI が施行され、病理診断で膀胱移行上皮癌と診断された 32 症例である。その内訳は男性 29 症例と女性 3 症例で、年齢は 55 歳から 87 歳(平均 70 歳)であった。全症例で経尿道的膀胱腫瘍切除が行われ、手術 14-21 日前(平均 16 日)に MRI が撮像されている。膀胱腫瘍の発育形態は乳頭状発育 21 症例、無茎性発育 11 症例であった。腫瘍の大きさは 6.8-80mm(平均 28mm)で、腫瘍の存在部位は前壁 2 症例、右側壁 10 症例、後壁 12 症例、左側壁 4 症例、膀胱底部 3 症例、頂部 1 症例であった。病理組織学的異型度については、Grade1 が 6 症例、Grade2 が 14 症例、Grade3 が 12 症例であった。使用装置は GE 社製 1.5TMRI を用いて、body コイルを使用し自由呼吸下にて拡散強調画像横断像を撮像した。撮影条件は、繰り返し時間 / エコー時</p>	

間= 4900-8000/68 msec, 受信バンド幅= 143 kHz, マトリックス=128×128, スライス厚=5mm, スライス間隔=0mm, 有効視野=480×240/480 mm, 加算回数=7回, b値=0,800 s/mm²で撮影した。また、MPG パルスを x 軸、y 軸、z 軸のすべてにかけ、16-30 スライスを 140-260 秒かけて撮像した。二人の放射線科医が拡散強調画像を読影し、その後、膀胱鏡の結果と比較検討を行った。さらに一人の放射線科医が、拡散強調画像にて膀胱腫瘍内に関心領域を3か所設定して、ADC 値を測定し平均値を求めた。尚 ADC 値は $ADC = (1/(b_1 - b_0)) \ln(S_0/S_1)$ の式より求めた。得られた ADC 値を病理組織学的異型度と比較検討した。検定には A Wilcoxon rank sum test を用いて p<0.05 を有意とした。

《結果》

拡散強調画像では、32 症例全例において膀胱癌は膀胱壁、尿、前立腺、精嚢などの周囲構造物と比して高信号を呈し、偽陽性例はなく、癌の描出における感度、陽性反応の中率はともに 100%であった。膀胱癌の ADC 値の平均値は 1.23 で、病理組織学的異型度別の ADC 値は Grade 1 が 1.69 ± 0.30 (1.33-1.96)、Grade 2 が 1.22 ± 0.19 (0.96-1.50)、Grade 3 が 1.01 ± 0.17 (0.71-1.35)で、Grade1とGrade2、Grade 2とGrade3のp値はそれぞれ p=0.0093、0.0075 を示し、異型度が増すにつれて ADC 値が有意に低下した。

《考察》

膀胱癌の大部分を占める移行上皮癌は病理組織学的に 3 つの異型度に分類され、高分化型乳頭状尿路上皮癌を Grade 1、中分化癌を Grade2、未分化癌を Grade 3 とし、異型度が増すにつれて腫瘍細胞は大きく、細胞密度が高くなる。また病理組織学的異型度は、膀胱癌患者の深達度、再発率、予後とも関連をもち、異型度が増すにつれて壁深層へ浸潤しやすく、再発率が上昇し、予後は低下する。過去の文献にて G1 症例で壁深層浸潤(筋層浸潤)の頻度はわずか 2%であるのに対し G2 症例では 11%、G3 症例では 45%と報告されている。また、再発率では Ta/G1 症例では 50%、Ta/G2 症例では 50%、Ta/G3 症例では 60%、T1/G2 症例では 50%、T1/G3 症例では 70%であると報告されている。さらに 5 年生存率では G1 症例で 100%、G2 症例で 95%、G3 症例で 45%であり、10 年生存率は G1 症例で 95%、G2 症例で 87%、G3 症例で 35%であると報告されている。

拡散とは、生物組織内の水分子が熱的に誘導されたときの動きで、ブラウン運動と呼ばれる。ブラウン運動による数百万の水分子の経時的な変位は、すべての測定時間についてゼロを平均最終値とする正規分布となるが、標準偏差は拡散係数と測定時間に比例する。組織内において、拡散強調画像は水分子の拡散を画像化することができるが、拡散は主として細胞外腔で生じる。細胞外腔における水分子の拡散は、完全に自由なものではなく、疎水性の細胞膜と高分子との相互作用により変化する。生物組織内の水拡散はしばしば、「みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient :ADC)」と呼ばれ、ADC 値の測定は、高い b 値 (=高い傾斜磁場)によって得られた拡散強調画像と低い b 値 (=0)によって得られた T2 強調画像における信号強度の対数曲線から算定される。この ADC 値の測定が、現在、in vivo で水拡散を定量化するための優れた方法といわれている。最近では ADC 値の測定が組織性状の評価に役立つといわれ、悪性腫瘍は一般的に正常組織や良性腫瘍に比べて細胞径が大きくかつ細胞密度が高いため、細胞外腔が狭小化され、その間質腔に存在する水分子は拡散が制限され ADC 値が低くなり、高信号を呈するといわれている。さらには ADC 値を測定することが癌の治療効果の予測に有用であったという報告がなされている。また最近では膀胱移行上皮癌において拡散強調画像は膀胱壁、尿、前立腺、精嚢などの周囲構造物よりも高信号を呈し、局在診断に有用で、癌の ADC 値は膀胱壁、尿、前立腺、精嚢よりも低値を示したという報告もなされている。そこで今回我々は拡散強調画像における ADC 値は、膀胱癌の病理組織学的異型度と相関すると考えた。なぜなら病理組織学的異型度が上昇するにつれて腫瘍細胞径の増大、細胞密度の上昇がおり、細胞膜に囲まれた閉鎖空間が増大することによって、細胞外腔が狭小化され水分子の拡散が制限され ADC 値が下がると考えたからである。検討の結果、上記内容に矛盾せず病理組織学的異型度が上昇するにつれて、ADC 値が有意に低下するという結果を得た。この結果より、拡散強調画像で ADC 値を測定することは治療前に膀胱

癌の深達度、再発率、患者予後を予測する上での一助になり得ると考えた。

《結 論》

ADC 値は病理組織学的異型度と明瞭な相関関係を示し、ADC 値を測定することは治療前における腫瘍の深達度、再発率、患者予後の予測の一助になると思われた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	金澤秀次
論文審査担当者		主 査 教授 榎 林 勇	
		副 査 教授 芝 山 雄 老	
		副 査 教授 谷 川 允 彦	
		副 査 教授 勝 岡 洋 治	
		副 査 教授 森 浩 志	
主論文題名			
<p>Diffusion-weighted MR Imaging for Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: ADC Values among Tumor Histologic Grades (膀胱移行上皮癌における拡散強調画像、一病理組織学的異型度における ADC 値について)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>拡散強調画像は組織内部にある水分子のランダムな動きを画像化したものであり、T1 強調画像、T2 強調画像と違って組織内の微細構造を反映したコントラストの違いをみることができる。また、ADC (apparent diffusion coefficient) 値は、高い b 値によって得られた拡散強調画像と T2 強調画像における信号強度の対数曲線から算定され、組織内部にある水分子の拡散する大きさを測定することが出来る。拡散強調画像は元来、頭蓋内の病変、特に急性期の脳梗塞の診断に臨床応用されていた。しかし、近年においては腹部領域の悪性腫瘍の検出・描出や病巣における病理的な鑑別に応用されるようになった。申請者は本研究にて、膀胱移行上皮癌における拡散強調画像の有用性、膀胱移行上皮癌の病理組織学的異型度と ADC 値の相関性について評価している。拡散強調画像における膀胱移行上皮癌の描出能については、感度、陽性反応的中率はともに 100% であり、偽陽性症例はなく、極めて有用であるとしている。また、病理組織学的異型度と ADC 値の相関性については、病理組織学的異型度が上昇するにつれて ADC 値が低下することを確認しており、病理組織学的異型度と ADC 値の間に明瞭な相関関係が認められたとしている (Grade1 と Grade2 ($p=0.0093$), Grade 2 と Grade3 ($p=0.0075$))。また病理組織学的異型度は膀胱癌患者の深達度、再発率、予後の最も重要な因子であり、ADC 値を測定することは治療前における膀胱癌の深達度、再発率、患者予後の予測の一助になると思われた。</p> <p>本研究は膀胱移行上皮癌における拡散強調画像の有用性と ADC 値と病理組織学的異型度の相関性を証明し、画像診断における位置づけを示した研究として臨床的意義が高いものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条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。</p>			
(主論文公表誌)			
Bulletin of the Osaka Medical College 54(1): 1-6, 2008			