

子宮体癌の ADC 値 —組織学的分化度および筋層浸潤との関連について—

三上 朋子^{1*}, 上者 郁夫¹, 山口 卓也¹, 三村 誠一¹,
宮木 康成², 乗金 精一郎³, 宇賀 麻由⁴, 井田 健太郎⁴,
松下 利⁵, 笹井 信也⁵, 加地 充昌⁵, 金澤 右⁴

¹岡山大学大学院保健学研究科 ²岡山大福クリニック産婦人科
³岩国医療センター放射線科 ⁴岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ⁵岡山画像診断センター

緒 言

拡散強調画像の臨床的有用性は当初、中枢神経系において確立され、そして現在は急性脳虚血を診断するための最も高感度である検査方法とされている。最近、拡散強調画像は腹部臓器にも用いられて、悪性腫瘍の描出に有用なことが知られている^{1)~6)}。また、拡散強調画像は組織の見かけ上の拡散係数 (ADC) を求めることができ、細胞質と核の比 (NC 比) と細胞密度によって影響を受けると考えられている^{1),7)~10)}。悪性腫瘍の場合、ADC 値は腫瘍の組織学的分化度と関係があるという報告もある⁷⁾。すなわち、高悪性度の腫瘍は低い ADC 値を示すと報告されている⁷⁾。子宮体癌においては、組織学的亜分類の大部分は類内膜癌であり、構造学的特徴から G1, G2, G3 の三つに分類されている。この組織学的分類は筋層浸潤の深さと同様に、重要な予後因子の一つである¹¹⁾。また筋層浸潤の深さは腫瘍の進展範囲を高度に反映し、リンパ節転移の頻度および患者の予後と非

常に強く関係している。

本研究の目的は子宮体癌の拡散強調画像において組織学的分化度別および筋層浸潤度別の ADC 値の分布を検討し、ADC 値に影響を及ぼす要因について検討することである。

方 法

1. 研究対象

対象は平成 17 年 4 月～平成 23 年 3 月の期間に当院で手術を行い病理組織診断で子宮体癌が確認された 103 例 (28 歳～87 歳, 平均 58 歳) である。組織型はすべて類内膜癌で、他の組織型は除外した。類内膜癌の組織学的分化度別内訳は G1 が 75 例, G2 が 14 例, G3 が 14 例である。筋層浸潤度別内訳は非筋層浸潤群が 27 例, 1/2 未満の浅層浸潤群が 47 例, 1/2 以上の深層浸潤群が 29 例である。

2. 使用機器と ADC 値の測定

使用した MRI 装置は SIEMENS 社製 MAGNETOM Avanto 1.5tesla で、拡散強調画像の

キーワード uterine endometrial carcinoma, diffusion weighted image, ADC, histologic grade, myometrial invasion

*現 先端医療センター放射線技術科

撮像パラメータは、TR/TE=3300/85 (ms)、撮像領域=300×244 mm、スライス厚=6 mm、スライスギャップ=1.5 mm、マトリックスサイズ=128×90、NEX=8、撮像時間=3分9秒、パラレルイメージングおよび脂肪抑制法を併用し、b値は0, 50, 1000 s/mm²を用いてADC値を求めた。ADC値は拡散強調画像で腫瘍が最も大きく描出された断面に相当するADC mapで腫瘍内に関心領域 (ROI) を設定した。ROIは腫瘍内の壊死部分、液体成分、およびT₁強調画像で出血を示唆する部位を除いて造影効果のあったviable病変にできるだけ広く設定し、その平均値を求めた (Fig. 1).

3. 検討項目, 検討方法

子宮体癌原発巣のADC値と、以下の因子との関連性について検討した。

1. 組織学的分化度 (G1, G2, G3), 2. 筋層浸潤度 (非筋層浸潤群と筋層浸潤群の比較および、筋層浸潤群では1/2未満の浅層浸潤群と1/2以上の深層浸潤群の比較)。以上の項目につ

いて検討し、ADC値を、2群比較はMann-Whitney検定、多重比較はKruskal Wallis検定を用いて統計学的検討を行った。

結 果

1. 組織学的分化度とADC値

組織学的分化度とADC値の分布を調べるため組織学的分化度別のADC値 (Fig. 2) を検討したところ、各組織学的分化度間の多重比較で有意差はなかった ($P=0.35$)。

2. 筋層浸潤度とADC値

筋層浸潤度とADC値の分布を調べるため、まず始めに非筋層浸潤群と筋層浸潤群のADC値 (Fig. 3) を検討したところ、筋層浸潤群は非筋層浸潤群に対して有意に低値を示した ($P=0.001$)。次に筋層浸潤群のうち浅層浸潤群と深層浸潤群のADC値 (Fig. 4) を検討したところ、浸潤の程度による有意差はなかった ($P=0.51$)。最後に3群の多重比較 (Fig. 5) を行ったところ有意差が認められた ($P=0.001$)。

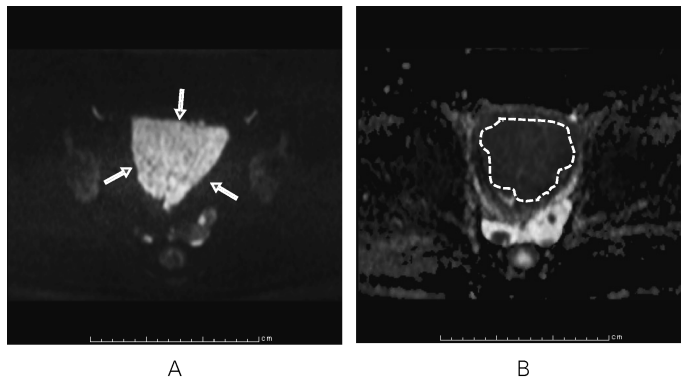


Fig. 1. A 52-year-old woman with endometrial carcinoma
A: Axial DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) shows a marked hyperintense tumor in the endometrial cavity (arrows).
B: A region of interest (ROI) was placed on ADC map.

2012年3月1日受理 2012年8月23日改訂

別刷請求先 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1 岡山大学大学院保健学研究科放射線技術科学分野 上者郁夫

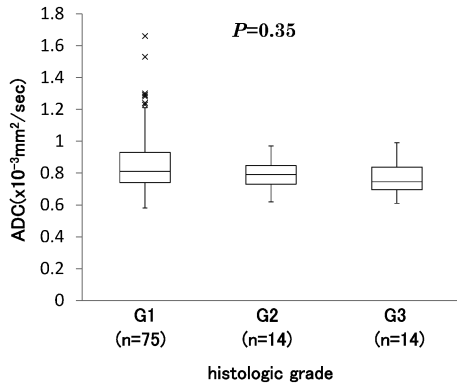


Fig. 2. The ADC values of endometrial carcinomas in each histologic grade
There are no significant differences of the ADC values among three histologic grades ($P=0.35$).

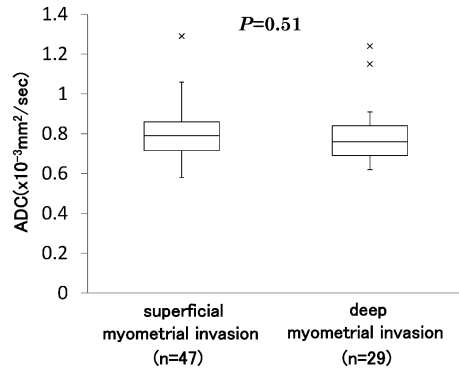


Fig. 4. The ADC values of endometrial carcinomas in patients with superficial myometrial invasion and deep myometrial invasion
There are no significant differences of the ADC values between superficial myometrial invasion and deep myometrial invasion ($P=0.51$).

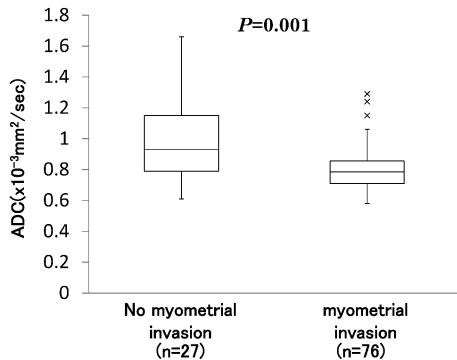


Fig. 3. The ADC values of endometrial carcinomas in patients with no myometrial invasion and myometrial invasion
The ADC values with endometrial carcinomas with myometrial invasion are significantly lower than those with no myometrial invasion ($P=0.001$).

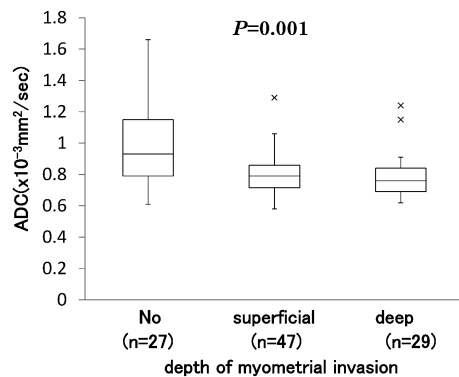


Fig. 5. The ADC values of endometrial carcinomas in each depth of myometrial invasion
There is significant difference of the ADC values among three depth of myometrial invasion ($P=0.001$).

3. 各組織学的分化度の筋層浸潤度と ADC 値の分布

次に組織学的分化度の影響を排除するため、各組織学的分化度別に筋層浸潤度と ADC 値の分布について検討した。

G1 について非筋層浸潤群と筋層浸潤群の

ADC 値の分布を検討したところ、筋層浸潤群は非筋層浸潤群に対して有意に低値を示した ($P=0.0005$)。次に筋層浸潤群のうち浅層浸潤群と深層浸潤群の ADC 値の分布を検討したところ、筋層浸潤群では浸潤の程度による有意差はなかったが ($P=0.93$)、3 群の多重比較では有意差が認められた ($P=0.0046$)。

G2 と G3 に関しても同様の検討を行ったが、G2 と G3 では筋層浸潤のない症例が少ない (G2 が 3 例, G3 が 1 例) ため、非筋層浸潤群と筋層浸潤群の比較および 3 群の多重比較はできなかった。筋層浸潤群の比較では浅層浸潤群と深層浸潤群で ADC 値の分布に有意差はなかった (G2 群で $P=0.16$, G3 群で $P=0.94$)。

4. 各筋層浸潤度の組織学的分化度と ADC 値の分布

次に筋層浸潤度の影響を排除するため、各筋層浸潤度別に組織学的分化度と ADC 値の分布について検討した。

非筋層浸潤群では G2 が 3 例, G3 が 1 例しかないため検討不能であったが、筋層浸潤群に関して、浅層浸潤群と深層浸潤群で組織学的分化度と ADC 値の分布を検討したところ、G1, G2, および G3 の多重比較で組織学的分化度間では有意差はなかった (浅層浸潤群で $P=1.89$, 深層浸潤群で $P=0.72$)。

考 察

組織学的に生殖可能婦人の子宮内膜は子宮内膜腺と子宮内膜間質から成り立っている。これらは非常に細胞数が多く、細胞質に富んでいる。したがって、拡散強調画像における高信号は子宮内膜間質細胞の間隙に局限して存在する豊富な水分子が原因と考えられる。

拡散強調画像における信号強度の程度は、子宮内膜癌と正常子宮内膜の間では異なっているが、MRI の信号強度が絶対値でない上に、信号強度の視覚的評価は主観的であり、ウインドウレベルとウインドウ幅の調整によって影響を受けるので定量的評価は困難である。それに対して拡散強調画像から求められた ADC 値は目的組織の顕微鏡的水分子の拡散の定量的評価を可能とする。

過去の文献では悪性腫瘍の ADC 値が低いということが、さまざまな臓器から由来する癌に

おいて報告されている^{3),4),7),10),12)}。正確な機序はいまだ不明であるが、悪性腫瘍の ADC 値は細胞密度に依存しているという研究者もいる。細胞密度の高い組織においては、相対的に減少した細胞間隙が水分子の動きを制限し、それにより ADC 値の減少につながっていると考えられる。Tamai らによると子宮内膜癌の ADC 値は全く重なることなく正常子宮内膜に比べ、有意に低値であると報告している¹¹⁾。したがって ADC 値の測定は子宮内膜における正常細胞と癌細胞を区別する可能性を秘めている。また、Tamai らは低分化の子宮内膜癌は高分化の子宮内膜癌に比べ ADC 値が低い傾向があることも示し、統計学的有意差が G1 と G3 との間で認められたと報告している¹¹⁾が、本研究の結果では症例全体および筋層浸潤度の条件を同一 (浅層浸潤群と深層浸潤群で検討) にしても各組織学的分化度間では有意差はなかった。G1 と G3 では腺管部分と充実性増殖部分との比率が大きく異なり、充実性増殖の多い G3 では G1 に比べて自由水の量が少なく細胞密度が高いために ADC 値が低下すると考えられる。実際、Fig. 2 の分布をみても G2 と G3 では G1 のような高い ADC 値を示すものはなかった。G1 では G2 と G3 ではみられないような高値の症例もあるが、G2 や G3 のように低い ADC 値を示す症例も多いため、統計学検討では有意差がなかったと考えられる。Rechichi らも 70 例の子宮体癌を対象として同様の検討を行い、組織学的分化度間で ADC 値の分布に有意差がなかったことを報告している¹³⁾。我々と Rechichi らの結果が Tamai らの報告 (対象が 18 例) とは異なった結果になったのは症例数の違いが要因と考えられるが、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。

筋層浸潤度と ADC 値の分布を検討したところ筋層浸潤群が非筋層浸潤群に比べて有意に低値を示し、筋層浸潤の深浅による有意差はなかったこと、および 3 群の多重比較で有意差が認められたことより、筋層浸潤があることは

ADC 値に影響を及ぼしていることが推察される。2008 年に世界産婦人科連合 (FIGO) は子宮体癌の術後進行期分類を改定し、腫瘍が体部に限局して筋層浸潤がないものと 1/2 未満の浅い筋層浸潤を stage IA とし、1/2 以上の深い筋層浸潤を stage IB と規定したため、Rechichi らの最近の報告では新分類に準拠して ADC 値と筋層浸潤との関係を 1/2 未満と 1/2 以上の 2 郡で比較し、筋層浸潤の程度による有意差はないと報告している¹³⁾が、筋層浸潤が全くないものと浅い筋層浸潤を同じ群にして深い筋層浸潤群と比較した場合と、筋層浸潤の有無で分けた場合では結果が異なると考えられる。Messiou 等や Kuang 等は子宮内膜、junctional zone、子宮外側筋層の ADC 値を測定し、junctional zone の ADC 値は子宮内膜や子宮外側筋層に比べて有意に低いことを報告している^{14),15)}。腫瘍が子宮内膜から子宮筋層に浸潤すると、まず始めに子宮体部筋層の内側にある ADC 値の低い junctional zone に浸潤する。腫瘍の浸潤している病変の辺縁部は必ずしも直線的に腫瘍と junctional zone が分かれて存在するわけではないので、低い ADC 値である junctional zone の影響で病変部の ADC 値が低下することが考えられる。そのため、今回の検討結果のように筋層浸潤の有無で ADC 値に有意差が認められたと推察される。ただし、腫瘍内に限局した ROI ならば、その可能性が十分考えられるが、腫瘍全体に設定した ROI で ADC 値を測定したにもかかわらず筋層浸潤の有無で有意差が認められたことや、筋層浸潤のない群でも ADC 値の低い症例があることから、筋層浸潤以外にも ADC 値低下の要因があると推測される。子宮内膜症性嚢胞などの出血病変は拡散強調画像で高信号を呈し、ADC map で ADC 値の著明な低下が認められることは、日常よく経験することなので、腫瘍内の微量な出血も ADC 値低下の原因と考えられる。本研究の検討では ROI 設定部位として明らか出血部位は除外したが、MR 画像ではマイクロ

レベルの出血は不明であるため ADC 値の低い症例に出血巣が含まれたことは十分考えられる。

子宮体癌において ADC 値の測定により術前に非侵襲的に組織学的分化度および筋層浸潤度を予測できれば手術法の決定に寄与すると期待されるが、各組織学的分化度において ADC 値の重なりがあるため、術前に ADC 値に基づく組織学的分化度の正確な評価は困難と考えられる。しかし、ADC 値が正常子宮内膜に近い高値を示せば、少なくとも深い筋層浸潤ではない可能性が高く、また非常に低い値を示せば筋層浸潤があると予測される。ただし、本研究では対象を子宮体癌の中でも類内膜癌のみに限定して検討しており、その他の子宮内膜癌や癌肉腫に代表される子宮肉腫に関する検討を行っていないため、今後さらなる検討が必要である。また子宮内膜病変の ADC 値による良悪性の鑑別のためには正常子宮内膜および子宮内膜ポリープや子宮内膜増殖症などの良性子宮内膜病変の ADC 値に関する検討も必要である。

本研究では腫瘍全体に ROI を設定して ADC 値を測定したが、ROI 設定方法の違いにより ADC 値は有意に変化する。今回の検討では病変内の最小 ADC 値については検討していないので、FDG-PET の SUVmax に相当する ADC_{min} との比較が今後必要と考えられる。

結 語

子宮体癌原発巣の ADC 値は組織学的分化度間では統計学的有意差はなかったが、非筋層浸潤群と比べて筋層浸潤群では低値であった。

本研究の内容の一部は第 39 回日本磁気共鳴医学会 (小倉, 2011 年) にて発表した。

文 献

- 1) Szafer A, Zhong J, Gore JC: Theoretical model for water diffusion in tissues. Magn Reson Med

- 1995 ; 33 : 697-712
- 2) Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, et al. : Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol* 2004 ; 34 : 620-626
 - 3) Naganawa S, Sato C, Kumada H, et al. : Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus : comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol* 2005 ; 15 : 71-78
 - 4) Sato C, Naganawa S, Nakamura T, et al. : Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005 ; 21 : 258-262
 - 5) Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. : Hepatic metastases : diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006 ; 239 : 122-130
 - 6) Koyama T, Togashi K. Functional MR imaging of the female pelvis. *J Magn Reson Imaging* 2007 ; 25 : 1101-1112
 - 7) Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K : Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ; 22 : 60-64
 - 8) Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK : Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2000 ; 43 : 828-836
 - 9) Uhl M, Althoefer C, Kontny U, Il'yasov K, Büchert M, Langer M : MRI-diffusion imaging of neuroblastomas : first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 2002 ; 12 : 2335-2338
 - 10) Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, et al. : Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2001 ; 13 : 757-760
 - 11) Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. : Diffusion-weighted MR Imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007 ; 26 : 682-687
 - 12) Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T : Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen : preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999 ; 24 : 456-461
 - 13) Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, et al. : Endometrial cancer : correlation of apparent diffusion coefficient with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2011 ; 197 : 256-262
 - 14) Messiou C, Morgan VA, De Silva SS, et al. : Diffusion-weighted imaging of the uterus : regional ADC valuation with oral contraceptive usage and comparison with cervical cancer. *ACTA Radiol* 2009 ; 50 : 696-701
 - 15) Kuang F, Ren J, Huan Y, Chen Z, Zhong Q : Apparent diffusion coefficients of normal uterus in premenopausal women with 3.0-T magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2012 ; 36 : 54-59

Apparent Diffusion Coefficient of Uterine Endometrial Carcinoma : Relationship with Histologic Grades and Myometrial Invasion

Tomoko MIKAMI¹, Ikuo JOJA¹, Takuya YAMAGUCHI¹,
Seiichi MIMURA¹, Yasunari MIYAGI², Seiichiro NORIKANE³,
Mayu UKA⁴, Kentaro IDA⁴, Toshi MATSUSHITA⁵,
Shinya SASAI⁵, Mitsumasa KAJI⁵, Susumu KANAZAWA⁴

¹*Graduate School of Health Sciences and* ⁴*Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical
Sciences, Okayama University*

2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700-8558

^{2,3}*Departments of Obstetrics and Gynecology, ²Ohfuku Clinic and ³Iwakuni Iryo Center*

⁵*Okayama Diagnostic Imaging Center*

We evaluated the factors that influence the apparent diffusion coefficient (ADC) values of endometrial carcinomas by reviewing histologic grade and depth of myometrial invasion.

We investigated 103 consecutive patients with primary untreated endometrial carcinomas, who underwent magnetic resonance (MR) imaging including diffusion-weighted imaging with a 1.5-tesla superconductive magnet. We measured the ADC values of endometrial carcinomas by ADC map using b-values of 0, 50, 1000 sec/mm² and analyzed diffusion-weighted images by placing a region of interest over the primary tumor on the ADC map image.

ADC values were significantly lower for endometrial carcinomas with myometrial invasion than those without, but there were no significant correlation between ADC values and tumor grade.