



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1611号
学位記番号	第1146号
氏名	上嶋 佑樹
授与年月日	平成 30年 3月 26日
学位論文の題名	<p>A predictive diagnostic model using multiparametric MRI for differentiating uterine carcinosarcoma from carcinoma of the uterine corpus.</p> <p>(子宮癌肉腫と子宮体癌を鑑別する為のMRIによる診断モデル)</p> <p>Jpn J Radiol. Vol. 35 : P.472-483, 2017</p>
論文審査担当者	<p>主査： 杉浦 真弓</p> <p>副査： 高橋 智, 芝本 雄太</p>

## 論文内容の要旨

【目的】子宮癌肉腫は悪性度が高く予後不良で、初期治療や化学療法の内容が子宮体癌とは異なるため術前診断の意義は高いが、術前の内膜生検の正診率は低く、また癌肉腫の正確な画像診断法は確立されていない。本論文では MRI 所見を用いて両者を鑑別する診断モデルを作成し、その診断能を検討した。

【方法】診断モデル作成のために、術前 MRI で T1 強調像、T2 強調像、造影後 T1 強調像が撮像され、子宮全摘出後に病理学的に子宮癌肉腫あるいは子宮体癌と診断されたそれぞれ 26 例、計 52 例を計 7 施設から収集した (derivation cohort)。さらに診断モデル検証実験のために derivation cohort と同様の条件の子宮癌肉腫 15 例、それらとサイズマッチさせた子宮体癌 30 例の計 45 例を上記以外の 2 施設から収集した (validation cohort)。

診断モデル作成のための読影実験では定性的評価として子宮癌肉腫の病理所見や画像所見に関する過去の報告に基づき、診断に有用と思われる T2 強調像 6 所見 (①~⑥)、T1 強調像 1 所見 ⑦、造影後 T1 強調像 2 所見 (⑧、⑨) を複数段階の評価尺度として設定した。

①不均一性 (0: 均一、1: やや不均一、2: 不均一)、②代表的な信号 (0: 低信号、1: 中等度信号、2: 高信号)、③腫瘍内高信号域の有無 (0: 無し、1: 有り)、④腫瘍内低信号域の有無 (0: 無し、1: 有り)、⑤子宮頸管内腫瘍進展の有無 (0: 無し、1: 有り)、⑥腫瘍と筋層の境界の明瞭さ (0: 不明瞭、1: 一部不明瞭、2: ほぼ明瞭) / ⑦腫瘍内高信号の有無 (0: 無し、1: 有り) / ⑧造影されない範囲 (0: 0~5%、1: 6~25%、2: 26~50%、3: 50%以上)、⑨造影効果 (0: 低信号、1: やや低信号、2: 等~高信号)。

Derivation cohort の計 52 例を最終病理結果を伏せられた 2 名の読影者が独立に読影して上記 9 項目を評価し判定が異なる場合には合議とした。定量的評価として 1 名の最終病理結果を伏せられた読影者が T2 強調像矢状断像で腫瘍長径と子宮の短径 (AP)、子宮内膜厚 (ET) を測定し、その比 (ET/AP) を算出した。全 52 例に対して得られた 9 項目の読影データに加えて、年齢、腫瘍長径、ET/AP を加えた 12 項目について連続変数に対しては t 検定を、順序変数あるいは名義変数に対しては Pearson's chi-square test を用いて単変量解析を行った。年齢、腫瘍長径、ET/AP と非造影 MRI 所見 7 項目の合計 10 項目および造影 MRI 所見 2 項目を加えて合計 12 項目でそれぞれステップワイズ法を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い、子宮癌肉腫の非造影 MRI、造影 MRI 診断モデル作成を行った。臨床での利用を想定して単純化した単純化非造影 (simplified unenhanced) MRI 診断モデル (以下 SU モデル)、単純化造影 (simplified enhanced) MRI 診断モデル (以下 SE モデル) を作成し、それぞれ診断率を算出した。Genever らにより報告された  $ET/AP > 0.63$  の場合に子宮癌肉腫を疑うという診断基準 (以下 G 法) の診断率を算出した。

診断モデル検証のための読影実験では最終病理結果を伏せられた 2 名の読影者が validation cohort の 45 例を独立に読影し、SU モデル、SE モデル、G 法を用いて診断率を算出した。3 つの診断法の診断率を McNemar 検定により比較した。

【結果】単変量解析では T2 強調像所見①、②、③、④、T1 強調像所見⑦、造影後 T1 強調像所見⑧、⑨と年齢、腫瘍長径、 $ET/AP > 0.63$  は子宮癌肉腫群と子宮体癌群で有意差があった。多変量ロジスティック回帰解析の結果、非造影 MRI 診断モデルでは T2 強調像所見①、②、T1 強調像所見⑦が独立予測因子として抽出された。造影 MRI 診断モデルでは T1 強調像所見⑦、造影後 T1 強調像所見⑧、⑨が独立予測因子として抽出された。非造影 MRI モデル各所見の調整寄与度は①が 2.427、②が 2.137、⑦が 2.664 でほぼ等しかったため、SU モデルでは 6 段階評価とした。

造影 MRI モデル各所見の調整寄与度は T1 強調像所見⑦が 2.63、造影後 T1 強調像所見⑧が 2.45、⑨が 2.67 でほぼ等しかったため、SE モデルでは 7 段階評価とした。

< Derivation cohort > 2 読影者合議スコアに SU モデルを適応した場合、3 点以上を癌肉腫の確信度とした場合に、感度 88%、特異度 88%、正診率 88% で最も診断率が高かった。SE モデルを適応した場合、2 点以上を癌肉腫を疑う確信度とした場合に、感度 96%、特異度 81%、正診率 88% で最も診断率が高かった。G 法は感度 62%、特異度 73%、正診率 67% であった。SE モデルは G 法よりも感度と正診率が有意差を持って高かった。SU モデルと G 法の比較、SU モデルと SE モデルの比較では感度、特異度、正診率のいずれも有意差は無かった。

< Varidation cohort > SU モデルは観察者 1、2 でそれぞれ感度 87、87 %、特異度 73、70 %、正診率 78、76 % であった。SE モデルは観察者 1、2 ともに感度 87%、特異度 70%、正診率 76% であった。G 法では感度 80%、特異度 60%、正診率 67% であった。SU モデルと SE モデル、SU モデルと G 法、SE モデルと G 法の正診率、感度、特異度のいずれにも有意差は無かった。

#### 【結論】

この MRI 所見を用いた診断モデルでは子宮癌肉腫と子宮体癌を術前に高い感度、比較的高い特異度で診断することが出来る。

## 論文審査の結果の要旨

【目的】 子宮癌肉腫は悪性度が高く予後不良で、初期治療や化学療法の内容が子宮体癌とは異なるため術前診断の意義は高いが、術前の内膜生検の正診率は低く、また癌肉腫の正確な画像診断法は確立されていない。本論文では MRI 所見を用いて両者を鑑別する診断モデルを作成し、その診断能を検討した。

【方法】 診断モデル作成のために、術前 MRI で T1 強調像、T2 強調像、造影後 T1 強調像が撮像され、病理学的に子宮癌肉腫あるいは子宮体癌と診断された各 26 例、計 52 例を 7 施設から収集した (derivation cohort)。さらに診断モデル検証実験のため、子宮癌肉腫 15 例、子宮体癌 30 例の計 45 例を別の 2 施設から収集した (varidation cohort)。

Derivation: 定性的評価として子宮癌肉腫の過去の報告に基づき、9 項目を複数段階の評価尺度として設定した。2 名の読影者が独立に読影して上記 9 項目を評価し判定が異なる場合には合議とした。定量的評価として 1 名の最終病理結果を伏せられた読影者が T2 強調像矢状断像で腫瘍長径と子宮の短径 (AP)、子宮内膜厚 (ET) を測定し、その比 (ET/AP) を算出した。臨床での利用を想定して単純化非造影 simplified unenhanced (SU) モデル、単純化造影 simplified enhanced (SE) モデルを作成し、それぞれ診断率を算出した。先行研究の ET/AP > 0.63 の場合に子宮癌肉腫を疑うという診断基準 (G 法) の診断率を算出した。

Varidation: 2 名の読影者が独立に読影し、SU モデル、SE モデル、G 法を用いて診断率を算出した。

【結果】 単変量解析では 7 項目①②③④⑦⑧⑨について子宮癌肉腫群と子宮体癌群で有意差があった。多変量ロジスティック回帰解析の結果、非造影 MRI 診断モデルでは①②⑦が独立予測因子として抽出された。造影 MRI 診断モデルでは⑦⑧⑨が独立予測因子として抽出された。非造影 MRI モデル各所見の調整寄与度は①2.427、②2.137、⑦2.664 でほぼ等しかったため、SU モデルでは 6 段階評価とした。造影 MRI モデル各所見の調整寄与度は⑦2.63、⑧2.45、⑨2.67 でほぼ等しかったため、SE モデルでは 7 段階評価とした。

Derivation: SU モデルを適応して 3 点以上を癌肉腫の確信度とした場合に、感度 88%、特異度 88%、正診率 88% で最も診断率が高かった。SE モデルを適応して 2 点以上を癌肉腫を疑う確信度とした場合に、感度 96%、特異度 81%、正診率 88% で最も診断率が高かった。G 法は感度 62%、特異度 73%、正診率 67% であった。SE モデルは G 法よりも感度と正診率が有意差を持って高かった。

Varidation: SU モデルは観察者 1、2 でそれぞれ感度 87、87 %、特異度 73、70 %、正診率 78、76 % であった。SE モデルは観察者 1、2 とともに感度 87%、特異度 70%、正診率 76% であった。G 法では感度 80%、特異度 60%、正診率 67% であった。3 モデルの正診率、感度、特異度に有意差は無かった。

【審査の内容】 主査の杉浦からは、子宮癌肉腫と子宮体癌の治療方針とその違い、子宮体癌の組織、がん肉腫の予後規定因子など 10 項目、第一副査の高橋教授から、T1 強調と T2 強調の違い、2 人の reviewer が確信できなかった症例の組織の特徴、がん肉腫以外の混合腫瘍との鑑別など 11 項目、第二副査の芝本教授からは婦人科領域の画像診断の最近のトピックス、MRI 造影剤の副作用とその機序について質問があり、おおむね許容範囲の回答が得られた。

以上、本論文では MRI 所見を用いた診断モデルで子宮癌肉腫と子宮体癌を高い精度で診断出来ることを報告した。本論文の著者は博士 (医学) の学位を授与するにふさわしいと判定した。