

令和 5 年 9 月

# 落合諒也 学位論文審査要旨

主 査 谷 口 文 紀  
副主査 黒 崎 雅 道  
同 藤 井 進 也

## 主論文

Amide proton transfer imaging in differentiation of type II and type I endometrial carcinoma: a pilot study

(アミドプロトン移動画像を用いた子宮内膜癌II型とI型の鑑別：試験的研究)

(著者：落合諒也、椋田奈保子、夕永裕士、北尾慎一郎、奥田恭平、佐藤慎也、大石徹郎、三好光晴、野崎敦、藤井進也)

令和4年 Japanese Journal of Radiology 40巻 184頁～191頁

## 参考論文

1. 赤色変性様の画像所見を呈した子宮平滑筋肉腫の1例

(著者：落合諒也、藤井進也、工藤明子、椋田奈保子、村上敦史、福永健、石橋愛)

令和元年 臨床放射線 64巻 1549頁～1554頁

# 学位論文要旨

## Amide proton transfer imaging in differentiation of type II and type I endometrial carcinoma: a pilot study

### (アミドプロトン移動画像を用いた子宮内膜癌II型とI型の鑑別：試験的研究)

子宮内膜癌は、先進国における女性生殖器の悪性腫瘍の中で最多の罹患率を示し、I型とII型の2つのタイプに分類されている。I型がエストロゲン過剰、子宮内膜過形成、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現、および若い年齢と関連する一方、II型はエストロゲンとの関連が乏しく、子宮内膜萎縮および高年齢の発症が特徴的である。I型は高分化または中分化の類内膜癌からなり、II型は漿液性癌や明細胞癌など浸潤傾向が強い組織型を含む。子宮内膜癌をI型とII型に分類することは、治療方針を決定する上で臨床的に重要である。実際、National Comprehensive Cancer Network 2020 Guidelinesには、II型ではリンパ節転移の頻度が高いことから、手術療法においては、骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節郭清の併用を考慮すべきとある。また、同ガイドラインでは、II型の場合、腫瘍が子宮に限局していても妊孕性の温存は推奨されていない。従って、術前にII型とI型を鑑別することは、手術治療計画を立てる上で非常に重要である。

アミドプロトン移動画像 (APT imaging) は、chemical exchange saturation transfer (CEST) による内因性コントラストを利用して、組織や腫瘍内の移動性タンパク質やペプチドなどの低濃度溶質中のアミドプロトン (-NH) を検出する新しい画像技術である。移動性タンパク質やペプチドは、腫瘍の代謝活性と密接な関係があると考えられており、婦人科領域では、APT信号が子宮内膜癌の組織学的異型度との相関や、子宮頸癌と正常子宮頸部組織との鑑別に有効であることも示されている。本研究の目的は、APT imagingを用いてII型子宮内膜癌の特徴を明らかにし、II型とI型の鑑別におけるAPT imagingの診断精度を評価することとした。

## 方法

子宮内膜癌と診断された33名の患者 (I型24名、II型9名) に、APT imagingを実施した。2人の読影医が各腫瘍における3.5 ppmでのmagnetization transfer ratio  $\{MTR_{\text{asym}}(3.5 \text{ ppm})\}$  を評価した。平均 $MTR_{\text{asym}}$  ( $APT_{\text{mean}}$ ) と最大 $MTR_{\text{asym}}$  ( $APT_{\text{max}}$ ) を解析し、receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析を行った。

## 結果

APT<sub>max</sub>はI型よりII型で有意に高かった（読影者1、 $p = 0.004$ 、読影者2、 $p = 0.014$ ）が、APT<sub>mean</sub>については有意差を認めなかった。読影者1の測定結果から得られた、APT<sub>max</sub>によるI型とII型の鑑別におけるarea under the curve（AUC）は0.826であり、カットオフ値、感度、特異度はそれぞれ9.90%、66.7%、91.3%となった。同様に読影者2の測定結果からは、AUCは0.750、カットオフ、感度、特異度はそれぞれ9.80%、62.5%、87.5%であった。

## 考察

本研究では、II型子宮内膜癌はI型子宮内膜癌よりもAPT<sub>max</sub>が高いが、APT<sub>mean</sub>に関しては有意差がないことが示された。先行研究では、腫瘍のAPT信号は、細胞密度、増殖能、核異型と相関があることが示唆されている。さらに、細胞内の移動性タンパク質やペプチドの濃度の上昇もAPT信号の上昇に寄与するとされる。明細胞癌、漿液性癌、類内膜癌Grade3からなるII型は、核異型、有糸分裂、固形成分の増殖が顕著であり、移動性タンパク質やペプチドが豊富であると考えられ、高いAPT信号を示したと推察する。しかしながら本研究において、APT信号は腫瘍の細胞密度を反映するADC値との相関がなかった。同様に、APT<sub>mean</sub>とAPT<sub>max</sub>は、類内膜癌の異型度に応じた一定の増加を示さなかった。これらの結果は、症例数の少なさにも起因していると考えられるが、核異型や顕著な有糸分裂に加え、他の要因がAPT信号に大きく寄与している可能性がある。

APT信号の高い箇所は、特にII型の場合、腫瘍と子宮筋層の境界部分に見られた。一般的に、II型はI型に比べて浸潤性が高い傾向にあるが、子宮筋層浸潤のある腫瘍では、代謝特性が辺縁の筋層浸潤部と中心部で異なるとする報告がある。この違いが筋層浸潤部での活発な代謝を反映する、II型腫瘍内の局所的に高いAPT信号を生じさせたと推察された。また、壊死成分はAPT信号を上昇させうる。視覚的に捉えきれない微小壊死が同一腫瘍内の不均一性となって現れ、局所的に高いAPT信号域を示した可能性もある。従って、APTは、病理組織学的特徴だけでなく、腫瘍の微小環境内の代謝特性に関連した不均一性をよく表現する有用な画像マーカーとなり得ると考えられた。

## 結論

子宮内膜癌において、APT<sub>max</sub>はI型よりもII型で高いことを示した。APT imagingは、術前に子宮内膜癌のタイプを区別することにより、本症の治療方針決定に役立つことが期待される。