

論文要旨

Rim Enhancement of Breast Cancers on Contrast-Enhanced MR Imaging: Relationship with Prognostic Factors

乳癌の造影 MRI における辺縁増強効果と予後因子との関係

神宮司 メグミ

【目的】

最近造影 MRI は乳癌の広がり診断に重要な役割を果たしている。しかし、乳癌の悪性度の評価において造影 MRI の果たす役割は不明確である。乳腺腫瘍の造影 MRI での辺縁増強効果は乳癌にかなり特異的であるといわれているが、すべての乳癌にみられるとは限らない。この研究の目的は乳腺の浸潤癌の MRI における辺縁増強効果と一般的な病理組織学的予後因子との関連を調べることによって辺縁増強効果が乳癌の悪性度の術前予測に有用か否かを知ることである。

【対象と方法】

病理組織学的に確診の得られた浸潤性乳癌 106 人の切開生検や術前化学療法の前に施行された造影 MRI を検討した。1.5T の MRI 装置により撮像された乳腺の矢状断像あるいは冠状断像の造影剤を急速静注した後の 100 秒後の画像（早期像）と 300 秒後の画像（後期像）において辺縁増強効果の有無を調べた。次に早期像と後期像との間での増強効果の変化によって A. 辺縁増強効果が早期像、後期像ともないもの、B. 辺縁増強効果がみられ、その程度が早期相と後期相でほとんど変わらないもの、C. 早期相で辺縁増強効果を呈し、後期相で中心部へ染まりが広がるもの、D. 中心部の造影剤が洗い出され、早期相よりも後期相で辺縁増強効果が明瞭となるものの 4 型に増強パターンを分類した。辺縁増強効果の有無や増強パターンと組織型や組織学的グレード、リンパ節転移、血管侵襲、浸潤径、ホルモンレセプター（HR）、年齢との関係を統計学的に解析した。

【結果】

辺縁増強効果は 52% にみられた。リンパ節転移と血管侵襲、組織学的グレード、浸潤径、HR が辺縁増強効果と関連があったが組織型や年齢は関連がなかった。

- 1) リンパ節転移は辺縁増強効果があるものに高率に認められた ($p=0.017$)。辺縁増強効果のリンパ節転移に対する陰性予測率 (NPV) は 72%、陽性予測率 (PPV) は 51% であった。
- 2) 辺縁増強効果の脈管侵襲に対する NPV は 100%、PPV は 15% であった。辺縁増強効果は血管侵襲と有意に関連があった ($p=0.005$)。
- 3) 辺縁増強効果は浸潤性乳管癌においては組織学的グレードが高くなるにつれて高率にみられた ($p<0.001$)。
- 4) 浸潤径の大きいものでは辺縁増強効果の割合が高かった ($p<0.001$)。
- 5) 辺縁増強効果がない場合の HR の PPV は 96%、NPV は 29% であった。辺縁増強効果は HR と

有意に関連があった($p < 0.001$)。

パターン別の評価ではCパターンはAパターンに比べリンパ節転移のオッズ比が高かった(OR=4.3, 95% CI: 1.5-12.0)。血管侵襲のあった症例の75%がCパターンであった。大きな浸潤径のオッズ比はCパターン(OR=15.7, 95% CI: 3.3-74.1)とBパターン(OR=4.3, 95% CI: 1.3-13.6)がAパターンと比べて高かった。辺縁増強効果のあるものはHRが陰性となる傾向にあった。HR陽性のオッズ比はBパターン(OR=0.06, 95% CI: 0.01-0.3)とDパターン(OR=0.07, 95% CI: 0.01-0.5)がAパターンと比べて低かった。増強パターンと年齢との関係は有意でなかった。

【考察】

MRIにおける乳癌の辺縁増強効果と予後因子との関連についてこれまでに2つの報告がある。ひとつは辺縁増強効果と高度なDNA S期率(細胞増殖能の因子)が関連していたとの報告である。もうひとつは、辺縁増強効果と腫瘍の大きさ、分化度、グレード、非浸潤部の範囲、リンパ管侵襲、多発病巣、リンパ節転移との間には関連がなかったとの報告で今回の結果とは異なっていた。

乳癌が辺縁増強効果を呈する原因として辺縁部の微小血管密度が高く、結合織が多いことがあげられている。乳癌における微小血管数と密度は腋窩リンパ節転移と遠隔転移の独立した予後因子であるとの報告がある。今回の検討の中で最も予後因子と関連していたCパターンを呈する腫瘍は微小血管密度が辺縁部に多く、中心部に少なく、線維化や壊死が関与しており、癌に最も特異的であったと言う報告があり、今回の症例においてもCパターンを示したものは線維化が多くみられた。また、浸潤性乳管癌において線維化巣の存在や中心壊死をきたしている乳癌は予後が悪いとの報告があり、これらの結果は今回の検討でCパターンが最も予後因子と関連していたことの説明になると考える。Bパターンは中心部の微小血管密度が低く、中心線維化よりも壊死を示すパターンが多く、Dパターンは膨張的な増殖を示し辺縁の血管密度が高いものに多く、圧排された結合織があったという報告があるが今回の検討では微小血管密度の測定など詳細な検討はしておらず、Bパターンを示したものとDパターンの組織学的な違いの説明は困難であった。腫瘍壊死がないことがHR陽性と関連があるとの報告があり、BパターンやDパターンを示すものはHRが陽性となる率が有意に低く、Aパターンを示すもののほとんどがHR陽性であったことの部分的な理由になるかもしれない。

今回の検討は後顧的であり、辺縁増強効果と予後との関わりについてもっとはっきりさせるためには、検討の数を増やしたり、前向きな研究を行い、無病生存率に対する多変量解析を行うことが期待される。また、辺縁増強効果の成り立ちについてもまだ不明な点があり、これについての検討も望まれる。

【結論】

MRIにおける乳癌病変の辺縁増強効果はリンパ節転移、血管侵襲、組織学的グレード、浸潤径、HRと関連していた。辺縁増強効果の評価は、乳癌の術前の予後予測に有用な可能性が示唆され、造影MRIは腫瘍の局所的な広がりのみならず、腫瘍の悪性度の評価としての情報を与える可能性がある。

論文審査の要旨

報告番号	医研第	615	号	氏名	神宮司メグミ
審査委員	主査	愛甲 孝			
	副査	堂地 勉	米澤 傑		

Rim Enhancement of Breast Cancers on Contrast-Enhanced MR Imaging: Relationship with Prognostic Factors

(乳癌の造影 MRI における辺縁増強効果と予後因子との関係)

造影 MRI は乳癌の広がり診断に重要な役割を果たしているが、乳癌の悪性度の評価において造影 MRI の果たす役割は不明確である。乳腺腫瘍の造影 MRI での辺縁増強効果は乳癌にかなり特異的であるといわれているが、すべての乳癌にみられるとは限らない。この研究では乳腺の浸潤癌の MRI における辺縁増強効果と一般的な病理組織学的予後因子との関連を調べることによって辺縁増強効果が乳癌の悪性度の術前予測に有用か否かを明らかにすることを目的としている。

病理組織学的に確診の得られた浸潤性乳癌 106 人の造影 MRI を検討し、造影剤を急速静注後の 100 秒後の画像（早期像）と 300 秒後の画像（後期像）において辺縁増強効果の有無を調べた。次に早期像と後期像との間での増強効果の変化によって A. 辺縁増強効果が早期像、後期像ともないもの、B. 辺縁増強効果がみられ、その程度が早期相と後期相でほとんど変わらないもの、C. 早期相で辺縁増強効果を呈し、後期相で中心部へ染まりが広がるもの、D. 中心部の造影剤が洗い出され、早期相よりも後期相で辺縁増強効果が明瞭となるものの 4 型に増強パターンを分類した。辺縁増強効果の有無や増強パターンと組織型や組織学的グレード、リンパ節転移、血管侵襲、浸潤径、ホルモンレセプター（HR）、年齢との関係を統計学的に解析した。

本研究によって以下の知見が得られた。

1) リンパ節転移と血管侵襲、組織学的グレード、浸潤径、HR が辺縁増強効果と関連があり、辺縁増強効果のあるものはないものに比べ、リンパ節転移陽性や血管侵襲陽性の割合が高く、組織学的グレードが高く、浸潤径が大きくなりやすく、HR は陰性となりやすかった。組織型や年齢は統計学的な有意差はなかった。

2) パターン別の評価では辺縁増強効果のパターンは組織型や組織学的グレード、リンパ節転移、血管侵襲、浸潤径、HR と関連があった。なかでも C パターンは A パターンに比べリンパ節転移が有意に高く、大きな浸潤径となりやすく、B パターンと D パターンは A パターンと比べて有意に HR 陰性となりやすかった。増強パターンと年齢との関係は有意でなかった。

本研究は、乳癌の造影 MRI における辺縁増強効果のパターンがリンパ節転移や脈管侵襲、組織学的グレード、浸潤径、HR と関連していることを明らかにし、乳癌の術前の悪性度の評価において有用な可能性があることを示した。

よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 615 号	氏名	神宮司メグミ
審査委員	主査	愛甲 孝	
	副査	堂地 勉	米澤 傑
<p>主査および副査の3名は、平成18年2月15日、学位請求者 神宮司メグミに対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) Rim enhancement とは癌がある部分であるかどうか？ (回答) 癌細胞が含まれることがほとんどと思われるが、結合織のみの場合もあると思われる。</p> <p>質問2) 辺縁が増強しているかどうかは100秒後の画像でも300秒後の画像のどちらでもよいのか？ (回答) 100秒後でも300秒後でもどちらかの像でみられていれば辺縁増強効果と考えている。</p> <p>質問3) Cパターンが予後因子と関係が深いようであるが、中心部に染まりが広がるとはどういうことか？ (回答) 線維化により徐々にゆっくりと造影剤が入ってきているものをみていると思われる。</p> <p>質問4) 微小血管をマーカーで染めるような解析は行ったか？ (回答) 行っていない。</p> <p>質問3) 線維化とは瘢痕のことか、あるいは、肉芽組織のことか？ (回答) 辺縁部は肉芽組織様であるが中心部は瘢痕に近い。</p> <p>質問4) 急速静注とはどういうことか？ (回答) 手押しで押せる範囲での急速な静注のことである。</p> <p>質問5) 病理組織をみてから検討するMRI画像を選んだのか、MRI画像を検討してから病理組織をみたのか？ (回答) MRI画像を検討してから病理組織をみた。</p> <p>質問6) 非浸潤性乳管癌のMRI所見はどのようなものか？ (回答) 点々と連続するように区域性に広がる増強効果がみられる。</p> <p>質問7) MRIで非浸潤性乳管癌かどうかは確実にわかるか？ (回答) 非浸潤性乳管癌を他のモダリティよりもよく描出するが、非浸潤性乳管癌だけかどうかは確実とはいえ、浸潤部が混じっていることもある。乳腺症との鑑別が問題となることも多い。</p> <p>質問8) 非浸潤性乳管癌であれば辺縁増強効果は認めないのか？ (回答) 認めない。</p> <p>質問9) 血管侵襲の有無は特殊染色を行って確かめているのか？ (回答) 特殊染色は日常的には行っていない。紛らわしい所見の際はピクトリアブルー染色を行っている。</p> <p>質問10) Ki67は調べていないのか？ (回答) 調べていない。</p> <p>質問11) 3人で画像を検討しているがパターンの判定に食い違いはなかったか？ (回答) 9割近く一致したが、1割(10数例)に食い違いがあった。多数決が微妙な所見であれば3人の意見を出し合い最も納得のいくパターンを選んだ。</p> <p>質問12) 最も判定に苦慮したパターンはどれか？ (回答) Bパターンであり、辺縁増強効果の程度が全く変化していないといえるかどうかの判定が微妙なことがあった。</p> <p>質問13) A,B,C,Dのパターンにわけられない症例はなかったか？ (回答) 一番近いパターンを選び、いずれかのパターンにわけられた。</p> <p>質問14) コンピューター解析でわけられないのか？ (回答) 辺縁部と中心部でのResion of interest (ROI) を使った解析を行っている報告もあるが、どこにROIを置くかは主観的となると考えられる。また、腫瘍のみを解析しようとしても周囲組織の信号強度も拾ってしまう可能性がある。辺縁増強効果をROIによってわけた場合と視覚的にわけた場合の比較を行った報告では視覚的にみた方が特異度が高かったとされている。</p>			

質問 1 5) ホルモンレセプター (HR) ありとしたのはエストロゲンレセプター (ER) とプロゲステロンレセプター (PgR) のいずれかがあった場合としたのかどちらもあった場合としたのか?

(回答) ER か PgR いずれかがあった場合を HR 陽性とした。

質問 1 6) 組織学的グレードとホルモン依存性の関連はないのか?

(回答) 今回、組織学的グレードと HR の間の関係を調べる解析は行っていないが、HR は独立した予後因子とはいえ、組織学的グレードの影響をうけていると報告されている。

質問 1 7) HR との有差は組織学的グレードに引っ張られたものとはいえないのか?

(回答) 組織学的グレードに関しては多変量解析を行っておらず、HR と辺縁増強効果との関係に影響を与えているかどうかは不明である。

質問 1 8) 年齢を 50 歳でわけている根拠は何か?

(回答) 平均的な閉経年齢と思われる 50 歳でわけ、過去の論文においても 50 歳でわけてあった。しかし、実際には年齢よりも閉経前か後かでわけた方がよかったのではないかと思われる。

質問 1 9) 子宮体癌においても応用可能か?

(回答) 辺縁増強効果の有無を当てはめることは難しいと思われるが、MRI の増強効果のパターンや信号強度の強さなどと予後因子との関連を調べてみるとよいかもかもしれない。

質問 2 0) 実際の予後との関係はみていないのか?

(回答) 現時点ではみていないが今後の課題と考えている。

質問 2 1) 今回の症例の組織型の分布は一般的な組織型の分布と同様か?

(回答) 充実腺管癌の割合が少ない印象である。硬癌の割合が多いというのが一般的である。

質問 2 2) HR 陽性群と陰性群の割合は一般的なものと同様であるのか?

(回答) HR は乳癌患者の 60%程度であると一般に言われているようであるが、それと比較すると陽性群の割合が多くなっている。

質問 2 3) 良性の場合の辺縁増強効果はどうなっているのか?

(回答) 脂肪壊死や線維腺腫、葉状腫瘍などでみられたとの報告はあるが、良性でみられることは稀であり、乳腺腫瘍の良悪の鑑別における辺縁増強効果の特異度は 88-100%であると言われている。

質問 2 4) 母地となる乳腺の血流は閉経前後で異なり、閉経前後では辺縁増強効果に差がでるのではないか?

(回答) 正常乳腺の増強効果は閉経の有無や月経周期で異なってくるが、腫瘍の辺縁増強効果の判定には影響はないと考える。

質問 2 5) 辺縁増強効果に関しては CT でも同様と考えられるか?

(回答) CT における辺縁増強効果の機序は同様と考える。しかし、CT の方がコントラストが悪いために辺縁増強効果の評価が難しくなる可能性がある。

質問 2 6) HCC の辺縁増強効果も同様であるのか?

(回答) D パターンに似ている。HCC では早期に腫瘍内の血洞に造影剤が入り込み、後期には腫瘍内部の造影剤が washout されるが、被膜の線維部分では増強効果が残存リング状となる。

質問 2 7) MRI の断面にあわせて、標本を切り出して組織との対比は行っていないのか?

(回答) 組織との対比はパターンごとに代表的なものについて行ってみたが、MRI の断面にあわせての切り出しはしていない。

質問 2 8) C パターンと腫瘍径やリンパ節転移との関係は多変量解析をしてあるのか?

(回答) してある。

質問 2 9) washout はどうしておこるのか?

(回答) 腫瘍内の血管腔に入った造影剤が静脈から出ていくためである。

質問 3 0) 今後の展開はどう考えているか?

(回答) 無病生存率との関係を調べ、乳癌の辺縁増強効果と予後との関係をより明らかにしたい。また辺縁増強効果以外にも、乳癌の MRI において拡散強調像の拡散係数値と予後との関係などを調べてみたい。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。