

京都大学	博士（医学）	氏名	飯間麻美
論文題目	Apparent Diffusion Coefficient as an MR Imaging Biomarker of Low-Risk Ductal Carcinoma in Situ: A Pilot Study (低リスク非浸潤性乳管癌のMRI上のバイオマーカーとしてのみかけの拡散係数：パイロット研究)		
(論文内容の要旨) 非浸潤性乳管癌 (DCIS) の患者数はマンモグラフィ検診の普及につれ急増しており、その診断、治療法の確立が急務である。また、特に低 grade DCIS においては浸潤癌に進展しない症例が数多く存在するにも関わらず、低 grade DCIS かどうかの判定が不可能である為、DCIS は全体として浸潤癌と同等の侵襲的治療が行われる事が多い。これらの現状を踏まえ、治療に先立ち DCIS 病変全体の grade を的確に診断できる新しいバイオマーカーの確立が必要である。最近乳房 MRI に臨床応用された拡散強調 MRI は浸潤性乳管癌の診断における有用性が報告されているが DCIS での検討はなかった。よって、今回、乳房の定量的拡散強調 MRI により得られるみかけの拡散係数 (ADC) と DCIS grade の相関を検討し、さらに低 grade DCIS を同定するためのバイオマーカーとして使用可能かどうかを評価した。 生検にて DCIS と診断され、かつ乳房 MRI にて病変が同定可能であった計 22 例を対象とした。1.5 テスラの乳房 MRI 装置で乳房専用コイルにて撮像を行い、拡散強調画像 (b 値=0 および 1,000 秒/mm ²) を用い、ADC マップを作成した。DCIS は乳管に沿って進展し、異なる性質を持つ病変が複数存在するのが特徴的である。よって複数の病変全てに関心領域 (ROI) を設定したうえで ROI 単位での「平均 ADC」を算出し、さらにこれらの複数の ROI データを同一症例 (患者単位) でまとめ、それらの「最小 ADC」を算出した。手術より得られた組織病理診断における grade を参照基準とし、線形混合モデル解析を用いて、病変を含む関心領域内の ADC 分布を 3 段階の grade 間で比較し、grade を区分する病変の最小 ADC を ROC 解析を用いて測定した。 結果、ROI 単位での平均 ADC においては、高 grade および中 grade DCIS の平均 ADC は、低 grade DCIS より有意に低く ($P < 0.01$, $P = 0.03$)、低 grade DCIS の平均 ADC は、正常乳腺組織より有意に低かった ($P < 0.001$)。平均 ADC と grade の間には負の相関が認められた ($P < 0.01$)。患者単位での最少 ADC についても、低 grade DCIS のほうが高 grade および中 grade DCIS より有意に高かった ($P < 0.01$)。低 grade DCIS の診断に際し最小 ADC の閾値を $1.30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ としたとき、特異度は 100% で (12 例中 12 例)、陽性適中率も 100% (4 例中 4 例) であった。 乳腺腫瘍の評価には従来造影 MRI が用いられ、腫瘍の血管床を主に反映するとされている。それに対し、拡散強調 MRI は腫瘍の細胞構築を捉えていると考えられる。ADC と DCIS の grade 間における有意な負の相関、及び最小 ADC の閾値を $1.30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ としたときの特異度が 100% であった結果からは、定量的拡散強調 MRI により、高い特異度で低 grade DCIS を有する患者を特定できる可能性が示唆された。今後さらなるデータの蓄積検討が望まれるが治療前評価として臨床的有用性が期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

マンモグラフィ検診の普及に伴う非浸潤性乳管癌 (DCIS) の患者数の急激な増加、また、治療前に病変全体の DCIS の grade を把握することが困難であるという現状を踏まえ、治療に先立ち DCIS 病変全体の grade を的確に診断できる新しいバイオマーカーの確立が急務である。本研究の目的は、乳房の定量的拡散強調 MRI により得られるみかけの拡散係数 (ADC) と DCIS grade の相関、及び ADC が grade を層別化するバイオマーカーとなりうるかどうか評価する事である。

DCIS 22 症例に対し ADC マップを作成し、複数の病変全てに関心領域 (ROI) を設定したうえで ROI 単位での「平均 ADC」を算出し、さらにこの ROI データにおいて患者単位での「最小 ADC」を算出した。線形混合モデル解析を用いて平均 ADC の分布を 3 段階の grade 間で比較し、grade を区分する最小 ADC を ROC 解析を用いて検討した。

結果、高 grade および中 grade DCIS の平均 ADC は低 grade DCIS と比較し有意に低かった。平均 ADC と grade の間には負の相関が認められた。患者単位での低 grade DCIS の最少 ADC は高 grade および中 grade DCIS より有意に高く、低 grade DCIS の診断に際し最小 ADC の閾値を $1.30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ としたとき、特異度、陽性適中率は共に 100% であった。

定量的拡散強調 MRI により高い特異度で低 grade DCIS を有する患者を特定できる可能性が示唆された。今後さらなるデータの蓄積検討が望まれるが治療前評価として臨床的有用性が期待される。

以上の研究はがんにおける定量的拡散強調 MRI の診断原理の解明に貢献し診断能の向上に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 11 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降