



Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of...

後藤, 幸

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-11-17

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2782

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002782>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 3 4 】

氏 名・（本 籍） 後藤 幸 （ 東京都 ）
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博ろ第1926号
学位授与の 要 件 学位規則第5条第2項該当
学位授与の 日 付 平成16年11月17日

【 学位論文題目 】

Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI
and serum determination of LDH and its isozymes in the
differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated
leiomyoma of the uterus

（子宮の平滑筋肉腫と変性平滑筋腫の鑑別診断における
Gd-DTPA造影ダイナミック MRI と血中 LDH 値および
そのアイソザイム値測定併用の有用性に関する検討）

審 査 委 員

主 査 教 授 横崎 宏
教 授 黒坂 昌弘
教 授 丹生 健一

【緒言】

子宮筋腫は女性腫瘍の中で最も発生頻度が高い疾患であり、治療を要する子宮筋腫は、30歳以上の女性の20～40%にみられる。一方、子宮肉腫は全子宮悪性腫瘍の約3%、特に子宮平滑筋肉腫(leiomyosarcoma, LMS)はその約1/3で、摘出子宮筋腫の0.21～0.7%にみられる稀な悪性腫瘍である。しかしLMSは、種々の化学療法に対して治療抵抗性であり、いまだ有効な標準的治療法は確率されていない。それゆえ、LMS進行期3期以上の5年生存率は10%以下であり、婦人科難治性悪性腫瘍のひとつである。

近年、子宮筋腫の治療には、子宮動脈塞栓術(uterine arteries embolism, UAE), MRI下超音波収束術(MRI guided Focused Ultrasound Surgery, FUS), 閉経前のゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト療法などの子宮温存治療が行われており、子宮腫瘍に対する治療前の良性悪性鑑別診断の重要性が高まっている。

本研究は、Conventional MRI(C-MRI), Gadolinium (Gd)-DTPAを用いたDynamic MRI(D-MRI), さらに血中lactate dehydrogenase (LDH)およびそのisozyme値測定を併用した診断法が、治療前におけるLMSと子宮筋腫、特に変性子宮筋腫(degenerated leiomyoma, DLM)との鑑別診断に有用であるか否かを前方視的に検討した世界で初めての試みである。

【対象と方法】

- 1) 対象患者:1990年4月より2000年3月までの間に、神戸大学医学部付属病院産婦人科を受診した、子宮摘出が必要であった子宮腫瘍患者(子宮頸部がん、体部がん、卵巣腫瘍の浸潤、炎症性腫瘍疾患をのぞく)全例に対し、術前にC-MRI(T1強調画像、T2強調画像)を行ない、血中LDH値とそのisozyme値の測定を行った。インフォームドコンセントを得て234例がエントリーされ、十分なデータが得られたものは227例であった。C-MRI、血中LDH値に異常所見を認めたものに対し、Gd-DTPAによるD-MRIを行った。また、血中LDH値に変化を及ぼす虚血性心疾患、腹水を伴う肝炎、肝硬変の合併例はなかった。
- 2) MRI: 1.5 tesla 超伝導MRI装置(PHILIPS社製GYROSCAN 15)によって以下のシークエンスで撮像した。
スライス厚: 0.4 cm
T1強調画像:TR(repetition time):500-730 ms, TE(Echo Time):30 ms
T2強調画像:TR:1800-2000 ms, TE:80-100 ms
D-MRI: T1,T2強調画像で確認された最大腫瘍病変に関して、矢状断面を基本として撮像した。撮像条件は、Gd-DTPA 注入速度: 0.1 mmol/kg/20 sec. 肘静脈より注入直後より12秒ごとに約3分間、その後5分後、10分後に撮像した。
Gradient echo pulse sequences はGRE TR/TE/flip Angle = 60 ms/9 ms/60-70 degreeとした。
- 3) 血中LDH値の測定: 血中LDH値および、血中LDH isozyme値はLa-Due法により、TBA 80M system(Toshiba, Japan)により測定した。
- 4) 画像診断

画像診断は、病名を隠した上で2名の放射線科医師のcentral diagnosisで行われた。医師間での診断の統一はKappa(K)統計を用いて行われた。C-MRI, D-MRIのK値はそれぞれ、 $K=0.84$, $K=0.95$ で、病理組織成績との間に2判定者間で有意差はみられなかった。

5) 病理診断(最終診断)

病理組織診断は画像診断を隠された上で、3名の病理学医師のcentral pathologyで行われ、後に放射線科-病理学-婦人科医師によるカンファレンスにて、病理組織切り出しマップと画像所見とを対比検討した。病理学医師間で診断の統一が得られなかった症例では、他の婦人科病理専門医(1-2名)に最終診断を依頼した。

【結果】

1. 子宮平滑筋肉腫(LMS)と変性子宮筋腫(DLM)のC-MRI, D-MRI所見
 - 1) C-MRIでは、DLM以外の子宮筋腫は、T2強調画像で腫瘍はlow intensity lesion (LIL)となるが、DLMでは、T2, T1両者で不規則なhigh intensity lesion (HIL)となることがあり、LMSと類似する。このためC-MRI単独での鑑別診断は困難であった。一方、D-MRIでは同部位は周囲にまったく造影効果(特に、造影後20～60秒後での造影効果)を伴わず、これらのHILは、組織マッピングでは水腫様変化が主であった。
 - 2) C-MRIでは、LMSはT2, T1強調画像両者でHILとなり、これらは組織マッピングにより出血巣、壊死巣(凝固壊死巣)であった。また、D-MRIを行うと造影後20～40秒後より、樹枝状、不規則多角形にC-MRIでのHIL周囲に造影領域を認め(造影効果陽性)、同部位はマッピングにより生腫瘍細胞領域であった。
 - 3) なお、正常部位もやや遅れて造影されるため、90秒以後には、すでに造影されていた腫瘍細胞部はマスクされてしまうことが判明した。つまり、D-MRIでのLMSの診断には、造影後20～90秒での撮像画像を用いる必要があると判明した。
 - 4) 特殊型子宮筋腫:富細胞性子宮筋腫および悪性度の不明な子宮筋腫
富細胞性子宮筋腫では、しばしば造影効果をみとめる。また、悪性度の不明な子宮筋腫でも同様の造影効果を認めた。これらの例では病理学的に腫瘍組織内は毛細血管に富むことから造影効果陽性と合致し、LMSの前病変あるいは境界病変である可能性が推察された。
2. DLMおよびLMS患者における術前血中LDH値、LDH isozyme値の検討
 - 1) DLM患者でも血中LDH値高値例が多い。
 - 2) LMS患者でも血中LDH値が正常範囲上限の症例が存在する。
 - 3) 血中LDH isozyme値の検討でspecificity, sensitivityともに高かったのはLDH3であったが、positive predictive valueは47.4%にとどまった。そのため、血中LDH値測定のための診断では診断正確度は低いと考えられた。
3. MRI(conventional およびdynamic)と血中LDH値の測定併用による診断

特異度、陽性予測値、陰性予測値ならびに診断正確度は、C-MRI単独では93.1%、52.6%、100%、93.1%、D-MRI単独では93.8%、83.3%、100%、95.2%であったのに対し、C-MRI, およびD-MRIに血中LDH値およびそのisozyme値測定を併用した場合には100%、100%、100%、

100%であった。

【考察】

LMS は、婦人科癌の中で最も予後不良な疾患である。これは発見された時点で3期以上の進行期であることが多い(急速に進展し、多臓器転移を起こしやすい)こと、また標準的治療法(化学療法)が確立していないことに起因する。すなわち、現時点で有効とされている化学療法は、多剤併用療法であるがいずれも満足な生存率が得られておらず、多数例による後方視的検討では、長期生存例は早期進行期(進行期1, 2)における完全摘出例であった。

また近年、子宮筋腫に対するUAE, FUS, 閉経前のGnRHアゴニスト使用による閉経逃び込み療法などの子宮温存治療が行われるため、治療前の良性悪性診断の重要性が高まっている。

今回の検討でLMSでの血中LDH値は、出血巣の赤血球由来のLDH1値の上昇が予想されたが、実際はLDH2, 3値が高値を示した。

MRIは非侵襲的な方法で、呼吸性移動の少ない子宮に対して腫瘍性病変を描出するのに有効な方法であり、子宮筋腫は容易に子宮腺筋症、子宮頸部がん、体部がんと鑑別される。

後方視的検討でC-MRI単独では、DLMとDLM以外の子宮筋腫との鑑別が困難であるが、造影MRIを併用すると容易になることが、起塚らにより報告された。しかし、DLMとLMSとの鑑別は困難である。また、藤井らによる検討では、LMSのC-MRIによる描出所見が特定されたが、鑑別困難な症例も存在する事より、われわれはD-MRIにて、腫瘍の血管構築に関する情報を考慮した。しかしながらD-MRI単独では、鑑別不能症例があることが確認された。

LMSの診断正確度はC-MRI, D-MRI, 血中LDH値およびそのisozyme値測定の各々単独では、93.1%, 95.2%, 88.6~93.6%となりこれら3者を併用したものより低いことが示された。

本研究は女性のヘルスケア向上の一助となるものであり、今後さらに症例を追加した前方視的検討を行うことにより、一層エビデンスの高い診断法として確立されることが期待される。

【結論】

C-MRI, D-MRIと血中LDH isozyme値測定を併用することは、治療前にLMSとDLMを鑑別診断する上で非常に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

受付番号	乙 第1928号	氏 名	後 藤 幸
論文題目	Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus 子宮の平滑筋肉腫と変性平滑筋肉腫の鑑別診断におけるGd-DTPA造影ダイナミックMRIと血中LDH値およびそのアイソザイム値測定併用の有用性に関する検討		
審査委員	主 査 横 崎 亮 副 査 黒 坂 昌 弘 副 査 丹 生 健 一		
審査終了日	平成 16 年 11 月 9 日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

子宮筋腫は女性腫瘍の中で最も発生頻度が高い疾患であり、治療を要する子宮筋腫は、30歳以上の女性の20～40%にみられる。一方、子宮肉腫は全子宮悪性腫瘍の約3%、特に子宮平滑筋肉腫(leiomyosarcoma, LMS)はその約1/3で、摘出子宮筋腫の0.21～0.7%にみられる稀な悪性腫瘍である。しかしLMSは、種々の化学療法に対して治療抵抗性であり、いまだ有効な標準的治療法は確立されていない。近年、子宮筋腫の治療には、子宮温存治療が行われており、子宮腫瘍に対する治療前の良性悪性鑑別診断の重要性が高まっている。そこでLMSのMRI特性を明らかにし、血中 lactate dehydrogenase(LDH)値を測定した場合としない場合での Conventional MRI(C-MRI)と Gadolinium (Gd)-DTPA を用いた Dynamic MRI(D-MRI)の診断正確度を評価するために本研究を実施した。

子宮摘出が必要であった子宮腫瘍患者 227 例を対象とし、術前に C-MRI (T1 強調画像, T2 強調画像)を行ない、血中 LDH 値とその isozyme 値の測定を行った。C-MRI, 血中 LDH 値に異常所見を認めたものに対し、Gd-DTPA による D-MRI を行った。Gd-DTPA 投与から 60 秒後の造影剤増強が LMS 患者の全例で

認められたが、DLM(degenerated leiomyoma)患者では全く造影効果が認められなかった。血中 LDH isozyme 値の検討で specificity, sensitivity とともに高かったのは LDH 3であったが、positive predictive value は 47.4%にとどまった。特異度、陽性予測値、陰性予測値ならびに診断正確度は、C-MRI 単独では 93.1%、52.6%、100%、93.1%、D-MRI 単独では 93.8%、83.3%、100%、95.2%であったのに対し、C-MRI, および D-MRI に血中 LDH 値およびその isozyme 値測定を併用した場合では 100%、100%、100%、100%であった。以上より、D-MRI と血中 LDH isozyme 値の測定を併用することは、治療前に LMS と DLM を鑑別診断する際に有用である事が示唆された。

本研究は、Conventional MRI, Dynamic MRI, さらに血中 LDH 値とその isozyme 測定を併用した診断法が、治療前の leiomyosarcoma と degenerated leiomyoma の鑑別診断に有用であるか否かを前方視的に検討して、Dynamic MRI と血中 LDH 測定との併用が leiomyosarcoma と degenerated leiomyoma の鑑別診断に有効であることを国際的に初めて明らかにしたものとして、女性のヘルスケア向上に寄与する価値ある集積であると認める。よって、本研究は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。