



膀胱癌の磁気共鳴画像における腫瘍性状と組織学的悪性度、見かけの拡散係数と経尿道的切除術後の再発・筋層浸潤癌への進展スコアとの関連についての検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-07-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 菊池, 賢 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000087

初発膀胱癌の磁気共鳴画像における腫瘍性状と組織学的異型度、
見かけの拡散係数と経尿道的切除術後の再発・筋層浸潤癌への進展スコア
との関連についての検討

福島県立医科大学大学院医学研究科放射線医学講座

菊池 賢

【要旨】

〈研究目的〉

近年、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging:MRI)における拡散強調像(diffusion weighted imaging:DWI)が注目されており、特に DWI から算出される見かけの拡散係数(apparent diffusion coefficient:ADC) が組織学的異型度の区分に有用であるとの報告がみられる。また、肉眼的に球形の腫瘍は低異型度であることが多く、平坦な腫瘍は高異型度であることが多いとする概念が多くの腫瘍で普及している。さらに、腫瘍サイズが大きくなると組織学異型度が高くなる傾向があるとの報告がいくつかの腫瘍でみられる。しかし、これらのどの腫瘍性状が最も組織学的異型度と関連が深いのかを検討した報告は我々の検索の範囲では見当たらない。

欧州の研究者らは非筋層浸潤癌について経尿道的切除術(transurethral resection:TUR)後の再発と筋層浸潤癌への進展のリスクを推測するために、簡易なスコアリングシステムを作成したが、その評価には侵襲的な検査が必須であり、非侵襲的な画像検査から同スコアを、ひいては再発、筋層浸潤癌への進展のリスクを予測できれば非常に有用と考えられる。

今回我々は初発膀胱癌における個々の腫瘍の ADC (以降「腫瘍毎の ADC」とする)、腫瘍形状、腫瘍の最大横断面積の 3 項目と組織学的異型度、症例の代表となる腫瘍の ADC (以下「症例毎の ADC」とする) と再発と筋層浸潤癌への進展スコア、症例毎の ADC と EAU のスコアから分類された再発、筋層浸潤癌への進展のリスク群の関連を検討した。

〈対象と方法〉

2009 年 4 月から 2012 年 7 月までの初発膀胱癌で MRI を撮影された患者 58 名のうち 51 名の 119

病変、また非筋層浸潤癌症例としては 41 名が対象となった。MRI で T2 強調横断像、拡散強調横断像、造影 T1 強調横断像を撮影し、放射線診断専門医 2 名が計測、診断した。病理専門医 1 名が病理評価を行い、病変それぞれの異型度(G1,G2,G3)を診断し、さらに再発、進展スコアを算出、再発、進展のそれぞれについてリスク分類（再発と進展のそれぞれの低、中、高リスク）を行った。統計は腫瘍毎の ADC、症例毎の ADC に正規性がみられたため、異型度と腫瘍毎の ADC についてはピアソンの相関を、異型度と平坦係数、腫瘍の最大横断面積についてはスピアマン順位相関を用い有意な相関があるかを検討した。有意な相関がみられた項目については ROC 曲線から至適カットオフ値を設定した。

また、症例毎の ADC と再発、進展スコアについてはピアソンの相関を用い統計学的に有意な相関があるかを検討し、さらに、直線回帰分析を用い回帰式を算出した。

さらにスコアから分類された各リスク群と症例毎の ADC についてもピアソンの相関を用いて有意な相関があるかを検討し、有意な相関がみられた場合には ROC 曲線から至適カットオフ値を設定した。

症例毎の ADC と再発、進展スコアの比較において 1 症例に複数の病変がみられた場合にはその中で最も低い ADC を示すものを症例毎の ADC として検討した。P 値は 0.05 未満であった場合に有意とした。

〈結果〉

腫瘍毎の ADC と異型度の相関は有意であり ($P < 0.01$)、相関係数 $r=0.66$ 、寄与率 $R^2=0.44$ であった。平坦係数と異型度の相関は有意であり ($P < 0.01$)、相関係数 $r=0.34$ 、寄与率 R^2 は 0.11 であっ

た。腫瘍の最大横断面積と異型度の相関は有意ではなかった。ROC 分析の感度、特異度から決定されたカットオフ値は、G1/G2 区別の ADC が 1.213 (感度：80.0%，特異度：76.2%)、平坦係数が 1.174 (感度：70.0%，特異度：78.0%) であり、G2/G3 区別の ADC が 0.997 (感度：91.5%，特異度：82.0%)、平坦係数が 0.284 (感度：72.9%，特異度：62.0%) であった。

症例毎の ADC の再発スコアの相関は有意であり ($P < 0.01$)、相関係数 $r = 0.60$ 、寄与率 $R^2 = 0.36$ で、直線回帰分析では $y = -0.06x + 1.27$ の関係式が得られた。症例毎の ADC の進展スコアの相関は有意であり ($P < 0.01$)、相関係数 $r = 0.68$ 、寄与率 $R^2 = 0.47$ で、直線回帰分析では $y = -0.04x + 1.28$ の関係式が得られた。

症例毎の ADC と再発リスク群間の相関は有意であり ($P = 0.042$)、相関係数 $r = 0.318$ 、寄与率 $R^2 = 0.1$ であった。症例毎の ADC と進展リスク群の相関は有意であり ($P = 0.024E-4$)、相関係数 $r = 0.662$ 、寄与率 $R^2 = 0.44$ であった。ROC 分析の感度、特異度から決定されたカットオフ値は、再発低リスク/中リスク区別の ADC が 1.365 (感度：100%，特異度：97.4%)、再発中リスク/高リスク区別の ADC が 1.024 (感度：47.4%，特異度：100%)、進展低リスク/中リスク区別の ADC が 1.252 (感度：83.3%，特異度：81.3%)、進展中リスク/高リスク区別の ADC が 0.955 (感度：87.5%，特異度：63.2%) であった。

〈結論〉

ADC および平坦係数は膀胱癌の異型度との有意な相関を認めた。また、ADC は平坦係数より異型度推定の精度が高いと考えられた。ADC は初発膀胱癌の TUR 後の再発、筋層浸潤癌への進展スコアそれ自体、またスコアから分類されるリスク群と有意な相関を示し、非侵襲的に再発、進展ス

コアを推定する有用な指標となる可能性がある。

【略語】

見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient:ADC)

曲線下の面積(area under the curve:AUC)

Bacille de Calmette et Guerin:BCG

Carcinoma in situ:CIS

拡散強調像(diffusion weighted imaging:DWI)

欧州泌尿器科学会(European Association of Urology:EAU)

日本工業規格(Japanese Industrial Standards:JIS)

磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging:MRI)

経尿道的切除術(transurethral resection:TUR)

関心領域(region of interest:ROI)

【序論】

膀胱癌は本邦では罹患率 13 位、死亡率 14 位(1)、欧州では罹患率 6 位、死亡率 9 位の癌である(2)。偶発的に発見された膀胱癌患者の約 70~80%は非筋層浸潤癌であり(2)、これらの患者に対しては経尿道的切除術(transurethral resection:TUR)が施行され、加えて補助化学療法や、特に予後の悪い群においては Bacille de Calmette et Guerin:BCG の膀胱内投与による治療が考慮される。非筋層浸潤癌の TUR 後には再発、筋層浸潤癌への進展が起こりうるため、定期的な経過観察が非常に重要である。非筋層浸潤癌の組織学的異型度と臨床的予後は単純な比例関係にはなく、1 年間での再発は 15~60%に生じ、1 年間での筋層浸潤癌への進展は 1~17%に生じるとされている(3,4)。また低異型度の非筋層浸潤癌は筋層浸潤癌に進行する確率が低いのに対し、高悪異型度の非筋層浸潤癌では筋層浸潤癌に進行する確率が高いとされている。したがって組織学的異型度を区別することは臨床的に非常に重要である。

近年、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging:MRI)において水の拡散の程度を表すとされる拡散強調像(diffusion-weighted imaging:DWI)が注目されており、病変検出(5-25)や腫瘍の壁深達度の評価(26-29)、治療反応性の推測など、画像による生物学的指標としての有用性が多く報告されている。特に MRI における拡散強調像から算出される見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient:ADC) が腎腫瘍での良悪性の区別、前立腺癌や神経膠腫をはじめとする多様な腫瘍において組織学的異型度の区別に有用であるとの報告がみられる(5,25,26,30-50)。MRI 画像において高速画像シーケンスの導入やコイルの発達に伴い、蠕動や呼吸に伴う artifact による信号雑音比の軽減がますます進んでおり、膀胱癌においてもその有用性が注目されつつある。

病理学上、細胞の異型度上昇に伴い細胞間の結合力が低下すると考えられているが、この細胞間

の結合力の低下は浸潤や遠隔転移と関連しており、それに伴い予後に影響が生じるとの報告があり(51-53)、視診や内視鏡でみられる肉眼的所見においても乳頭状有茎性の腫瘍(球形に近い腫瘍)は高分化癌(低異型度)であることが多く、非乳頭状広基性の腫瘍(平坦な腫瘍)は低分化癌(高異型度)であることが多いとする概念が皮膚や消化管など多くの腫瘍で普及している。また、多くの腫瘍ではサイズが大きくなると組織学的異型度やステージ、ひいては予後が不良になる傾向があると考えられている(30,54-56)。

上記の背景から、膀胱癌において ADC、腫瘍形状、腫瘍サイズの 3 項目は組織学的異型度を非侵襲的に区分する有用な指標となる可能性を持っていると思われるが、これら 3 項目のいずれが最も組織学的異型度と関連が深いのかを検討した論文は我々の検索の範囲では見当たらない。

欧州の研究者ら(4)は非筋層浸潤癌の TUR 後の再発と筋層浸潤癌への進展のリスクを短期的、長期的に推測し、低リスク、中リスク、高リスクに分類するための、臨床的、病理学的指標に基づいた簡易なスコアリングシステムを作成した(以後このスコアリングシステムを EAU(欧州泌尿器科学会 European Association of Urology)のスコアと呼ぶ)。EAU のスコアは 6 つの臨床的、病理学的因子が基礎となっている。その 6 つとは腫瘍数、腫瘍径、再発歴、T 因子、併発 Carcinoma in situ:CIS の有無、腫瘍の組織学的異型度である。このスコアはその評価に侵襲的な検査兼治療である TUR が必須である。一方、MRI 画像検査は非侵襲的であり、MRI 画像検査から予後を予測できれば患者にとって非常に有用である。

今回我々は ADC、腫瘍形状、腫瘍のサイズの 3 項目と組織学的異型度、ADC と EAU の再発、筋層浸潤癌への進展スコア、ADC と EAU のスコアから分類された再発、筋層浸潤癌への進展のリスク群との関連を検討した。

【対象と方法】

〈対象〉

2009年4月から2012年7月までの初発の膀胱癌で、骨盤造影MRIの撮影された58名について。58名全ての症例がMRI撮影後にTURを施行された。ADC、腫瘍形状、腫瘍サイズの3項目と組織学的異型度の検討では7名の患者が除外された。その理由の内訳は4名がMRIで膀胱癌の同定が不可、3名が組織型が尿路上皮癌および扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌以外のものであった。残った51名をこの検討の対象とした。この51名には119の病変がみられ、その内訳は男性が42名101病変（平均年齢：71±8歳）、女性が9名18病変（平均年齢：74±7歳）であった。対象症例の中で多発腫瘍症例は28名であった(表1)。骨盤部MRI撮影からTURまでの平均期間は19±10日(範囲1-43日)であった。51名中47名は骨盤部MRI撮影から30日以内にTURがなされた。

ADCとEAUの再発、筋層浸潤癌への進展スコア(4)の検討では上記の7名に加えさらに10名が筋層浸潤癌の診断がなされたため除外され、残った41名(男性35名(平均年齢：71±9歳)、女性6名(平均年齢：75±8歳))が検討の対象となった(表2)。この対象症例の中で多発腫瘍症例は25名であった。骨盤部MRI撮影からTURまでの平均期間は21±10日(範囲1-43日)であった。41名中36名は骨盤部MRI撮影から30日以内にTURがなされた。

今回の後ろ向き研究に関して、我々は書面による説明と同意の免除を申請し、全行程は当施設の患者機密情報取り扱い規約を遵守して行われ、当施設の倫理委員会の承認が得られている。

〈MRI プロトコール〉

MRI 撮影装置は 1.5T MRI(Signa HDxt[®] GE Healthcare)を、コイルは 8-channel sensitivity encodeing cardiac ARRAY coil を使用して撮影がなされた。撮影された画像とその条件は、高速スピノエコーT2 強調横断像（繰り返し時間/エコー時間 4390-5434/120msec、マトリックス 256×189、関心領域 23cm、区間厚 4mm、ギャップ 0.4mm、取得時間 3:36）：化学シフト選択脂肪抑制併用シングルショットスピノエコー平面シーケンスで撮影された拡散強調像(繰り返し時間/エコー時間 2790-4650/80msec、マトリックス 128×109、関心領域 25-33mm、区間厚 4mm 、ギャップ 0.4mm 、b 値 0, 1000 sec/mm²、取得時間 2:52、：化学シフト選択脂肪抑制併用ダイナミック造影 T1 強調横断像（繰り返し時間/エコー時間 1.8/3.8msec、マトリックス 256×192、関心領域 32-36mm、区間厚 4mm 、ギャップ なし 、取得時間 16sec×3 回である。ADC マップは b 値 0、1000sec/mm² から自動的に再構成され、臨床医療画像診断システム(PSP PACS[®]；ピー・エス・ピー株式会社 東京、日本)に転送された。ダイナミック造影は 0.2ml/kg の造影剤とそれに 続 20ml の生理食塩水がインジェクターでボラス投与され、40sec、90sec、18sec 後に画像を取得した。造影剤はガドジアミド水和物（オムニスキャン[®]：第一三共製薬、東京、日本）とガドペンテト酸メグルミン（マグネビスト[®]：バイエル薬品、大阪、日本）を使用した。これらの 2 つの造影剤の造影効果は同等であることが想定されている(57))。

上記で「b 値」とは真のプロトンの拡散を強調する程度を表す指標であり、b 値がより高くなる と拡散強調像における毛細血管流の影響は相対的に減少し、真のプロトンの拡散の影響がより高信号として反映される。

〈画像分析〉

すべての MRI 画像は 2 人の放射線画像診断医が計測し、その平均を算出することで評価された (T.S.、M.M. : それぞれ放射線画像診断経験 10 年、8 年)。なお、計測者間の値の一致度は相関分析と差分により評価した。

評価には前述の臨床医療画像診断システムが使用され、観察者(K.K : 放射線画像診断経験 4 年) は TUR 所見から照合した腫瘍の位置のみを明確にし、性別、年齢、他の患者情報は全て匿名化された。また放射線画像診断医は膀胱鏡所見、最終診断を含む臨床情報の閲覧出来ない環境で評価をした。

ADC は同画像診断システム付属の自由曲線描写ツールを用い、目視手動で関心領域(region of interest:ROI)を描くことで得られる最小値を採用した。正確に腫瘍内に ROI を置くために T2 強調横断像、脂肪抑制併用ダイナミック T1 強調横断像が同時に照らし合わされ、形状が異なる場合には T2 強調像を優先して採用した(図 1)。

腫瘍形状は同直線距離計測ツールで腫瘍の膀胱壁からの垂直最大長①を目視手動で測定し、さらに同自由曲線計測ツールで腫瘍と膀胱壁との接触最大長②を同様に目視手動で測定し、最終的に①を②で除すことで評価した(図 2) (以後①/②を小数点以下 4 桁を四捨五入したものを“平坦係数”と呼ぶ)。なお、乳頭状腫瘍に茎がみられた場合には、茎の付け根が膀胱壁と接する部位の最大長を膀胱壁との接触最大長②' とした(図 3)。評価は T2 強調横断像で主になされたが、同シーケンスで茎や病変範囲の判断が困難な場合は脂肪抑制併用造影 T1 強調横断像、拡散強調横断像を参考にして総合的になされた。

腫瘍サイズは今回、最大横断面積とし、同自由曲線描写ツールで腫瘍が最大となるスライスで腫

瘍辺縁を目視手動で取り囲み、内部面積を計測することで評価された。同様に評価は T2 強調横断像で主になされたが、同シーケンスで病変範囲の判断が困難な場合には脂肪抑制併用造影 T1 強調横断像、拡散強調横断像を参考にして総合的になされた(図 4)。

〈病理評価〉

病理診断は病理診断専門医 1 名 (Y.H.: 病理組織診断経験 21 年) が行った。組織学的異型度は表層細胞の消失、基底膜から表層に向かう分化傾向の乱れ、核の極性の乱れ、核の分布密度の乱れ、成熟傾向の消失、尿路上皮の厚さ、細胞密度の増加、核の濃縮、多型性、細胞のサイズの不均一、形状の多様化、核のクロマチン性状、異常な核分裂、巨細胞の出現等で評価し、3 つに分類された: G1, 最も異型度が低い、G2, 中間の異型度、G3, 最も異型度が高い。一症例の腫瘍数、それぞれの腫瘍の位置、腫瘍径、有茎性/無形性の区別は最終病理診断、TUR 所見、MRI 所見の一致を確認することで総合的になされた。

さらに非筋層浸潤癌症例については EAU の再発、筋層浸潤癌への進展スコアが算出された (表 3, 4)。また同スコアから症例を再発、筋層浸潤癌についてそれぞれ低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類した (表 5)。EAU のガイドライン(4)によるリスク分類では、非筋層浸潤癌の再発、進展のリスク分類に用いられる因子として、病理学的深達度、組織学的異型度、併発 CIS の有無、再発頻度 (初発・再発と再発間隔)、腫瘍数、腫瘍径があり、この 6 項目の各因子別に再発スコア、進展スコアが定められており、その合計スコアによってリスクが決定される (表 3)。すなわち、再発リスクは再発スコア値 0 が低リスク、スコア値 1-9 が中リスク、スコア値 10-17 が高リスクとされ、進展リスクは進展スコア値 0 が低リスク、スコア値 2-6 が中リスク、スコア値 7-23 が高リスクとされている。

〈統計学的分析〉

コルモゴロフ-スミルノフ検定を用い、腫瘍毎の ADC、平坦係数、腫瘍の最大横断面積の母集団が正規分布に従わないとはいえないかを検討した。

コルモゴロフ-スミルノフ検定を用いた結果、腫瘍毎の ADC の母集団は正規分布に従わないとはいえなかった($P=0.200$)。一方で腫瘍毎の平坦係数と腫瘍毎の腫瘍の最大横断面積の母集団は正規分布に従わないと考えられた(伴に $P=0.000$)。よって計測者間の値の一致度は、腫瘍毎の ADC についてはピアソンの相関と差分により、平坦係数と最大横断面積についてはスピアマン順位相関と差分により評価した。また組織学的異型度 (G1,G2,G3) と ADC についてはピアソンの相関を用いて、組織学的異型度と平坦係数、組織学的異型度と腫瘍の最大横断面積についてはスピアマン順位相関を用いて、統計学的に有意な相関があるかを検討した。なお、前者の検討では 1 症例に複数の腫瘍がみられた場合にはそれぞれの腫瘍を単独病変として評価した。統計学的に有意な相関があると判断された項目については組織学的異型度間 (G1/G2 間と G2/G3 間) での至適カットオフ値を設定するために receiver operating characteristic:ROC 曲線の曲線下の面積(area under the curve:AUC)が用いられた。また複数の項目で相関がみられ、それぞれの ROC 曲線が描かれた場合には、それぞれの AUC を比較するためにカイ二乗検定が用いられた。

コルモゴロフ-スミルノフ検定またはシャピロ-ウィルク検定を用い、症例毎の再発スコア、進展スコアの母集団が正規分布に従わないとはいえないかを検討した。

コルモゴロフ-スミルノフ検定を用いた結果、症例毎の ADC の母集団は正規分布に従わないとはいえなかったため($P=0.200$)、計測者間の症例毎の ADC の一致度は、ピアソンの相関と差分により評価した。また同様にピアソンの相関を用い ADC と再発スコア、ADC と進展スコアの間に関

計学的に有意な相関があるかを検討した。さらに統計学的に有意な相関がみられた場合には直線回帰分析を用いて回帰式を算出した。

また同様にピアソンの相関を用いて再発、筋層浸潤癌への進展のそれぞれのリスク群と ADC の間に統計学的に有意な相関があるかを検討した。

統計学的に有意な相関があると判断された項目についてはリスク群間（低リスク群/中リスク群間と中リスク群/高リスク群間）での至適カットオフ値を設定するために ROC 曲線の AUC が用いられた。

なお、ADC と再発スコア、進展スコア、再発リスク群、進展リスク群の比較検討において、一症例に複数の膀胱癌がみられた場合には、その膀胱癌の中で最も低い ADC を示すものを症例毎の代表 ADC として、これについて検討した。

全ての比較検討は両側検定で P 値が 0.05 未満であった場合に統計学的に有意と判断した。

【結果】

計測者間の腫瘍毎の ADC の一致は良好であった(信頼係数 $r=0.8978$ 、差分の平均値±標準偏差； -0.008 ± 0.103 、中央値；0、最大値/最小値； $0.316/-0.54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)(図 5)。計測者間の腫瘍毎の平坦係数の一致は良好であった(信頼係数 $r_s=0.9003$ 、差分の平均値±標準偏差； -0.010 ± 0.293 、中央値；0、最大値/最小値； $1.424/-1.599$)(図 6)。計測者間の腫瘍の最大面積の一致は良好であった(信頼係数 $r_s=0.9741$ 、差分の平均値±標準偏差； 5.751 ± 5.550 、中央値；1.6、最大値/最小値； $286.5/-277.6 \text{mm}^2$)(図 7)。

計測者間の症例毎の ADC の一致は良好であった(信頼係数 $r=0.9782$ 、差分の平均値±標準偏差； -0.010 ± 0.056 、中央値；0、最大値/最小値； $0.132/-0.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)(図 8)。

組織学的異型度毎の ADC の平均 ± 標準偏差、組織学的異型度毎の平坦係数、腫瘍の最大横断面面積の中央値とパーセンタイル(10, 25, 75, 90)を表 6 に示す。

10 病変(8%)が異型度 G1 であり、その ADC は(平均値±標準偏差、 $1.323 \pm 0.146 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；範囲、 $1.105 - 1.544 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.301(1.171,1.224,1.424,1.522) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)、平坦係数は(平均値 ± 標準偏差、 1.671 ± 1.172 ；範囲、 $0.146-3.666$ ；中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.483(0.216,0.843,2.616,2.863)$)、腫瘍の最大横断面面積は(平均値 ± 標準偏差、 $1331.38 \pm 411.03 \text{mm}^2$ ；範囲、 $2.6 - 1400 \text{mm}^2$ ；中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $219.9 (63.52, 77.28, 417.2, 523.7) \text{mm}^2$)であった。

59 病変(50%)が異型度 G2 であり、その ADC は(平均値 ± 標準偏差、 $1.134 \pm 0.138 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；範囲、 $0.74 - 1.460 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.150(0.996,1.035,1.219,1.303) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)、平坦係数は(平均値 ± 標準偏差、 0.853 ± 0.916 ；

範囲、0.101-4.561；中央値(10,25,75,90パーセンタイル)、0.441(0.237,0.280,0.915,2.413))、腫瘍の最大横断面積は(平均値 ± 標準偏差、231.82 ± 317.04 mm²；範囲、2.4-1652 mm²；中央値(10,25,75,90パーセンタイル)、129.0(9.14, 62.60, 255.7, 508.3) mm²)であった。

50病変(42%)が異型度G3であり、そのADCは(平均値 ± 標準偏差、0.879 ± 0.199×10⁻³mm²/秒；範囲、0.448-1.477×10⁻³mm²/秒；中央値(10,25,75,90パーセンタイル)、0.873(0.601,0.779,0.957,1.110) ×10⁻³mm²/秒)、平坦係数は(平均値 ± 標準偏差、0.501 ± 0.682；範囲、0.043-3.045；中央値(10,25,75,90パーセンタイル)、0.227(0.037,0.137,0.506,1.309))、腫瘍の最大横断面積は(平均値 ± 標準偏差、271.0 ± 435.1 mm²；範囲、5.32-2616 mm²；中央値(10,25,75,90パーセンタイル)、142.9 (25.64, 48.86, 318.5, 590.8) mm²)であった。

ADCと組織学的異型度の相関は統計学的に有意であり(P=0.019E-14)、相関係数r=0.664、寄与率R²=0.44であった(図9)。平坦係数と組織学的異型度の相関は統計学的に有意であり(P=0.017E-2)、相関係数r=0.338、寄与率R²は0.11であった(図10)。腫瘍の最大横断面積と組織学的異型度の相関は統計学的に有意ではなかった(P=0.991, r=0.000, R²=0.000)。(図11)。

G1/G2、G2/G3を区別するためのROC分析では、ADCがともに平坦係数よりも大きなAUCを示したが、AUCの違いはG2/G3を区別するためのROC分析においてのみ統計学的に有意であった(G1/G2：AUC:0.831、0.692；P=0.344、G2/G3：AUC:0.87、0.718；P=0.000)(図12～15)。

ROC分析はG1/G2、G2/G3を区別する適切な精度を測定するカットオフ値を検討するため、またADCと平坦係数の実用性を評価するために用いられた。感度、特異度の組み合わせから決定されたカットオフ値は、G1/G2区別のADC 1.213×10⁻³mm²/秒(感度:80.0%、特異度:76.2%)；G1/G2区別の平坦係数 1.174(感度:70.0%、特異度:78.0%)；G2/G3区別のADC 0.997×10⁻³mm²/秒(感

度：91.5%，特異度：82.0%）；G2/G3 区別の平坦係数 0.284(感度：72.9%，特異度：62.0%)(表 7) であつた。

コルモゴロフ-スミルノフ検定を用い、症例毎の再発スコア、進展スコアの母集団が正規分布に従わないとはいえないかを検討した結果、症例毎の進展スコアの母集団は正規分布に従わないとはいえなかつた(P=0.200)。一方で症例毎の再発スコアの母集団は正規分布に従わないと判断されたが(P=0.001)、シャピロ-ウィルク検定においては正規分布に従わないとはいえなかつた(P=0.067)。ADC の平均値 ± 標準偏差、範囲、中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)を表 8 に示す。

ADC の再発スコアの相関は統計学的に有意であり(P=0.038E-03)、相関係数 r=0.597、寄与率 R²=0.36 であつた。また直線回帰分析では $y=-0.06x + 1.27$ の式が得られた(図 16)。

ADC の進展スコアの相関は統計学的に有意であり(P= 0.085E-05)、相関係数 r=0.683、寄与率 R²=0.47 であつた。また直線回帰分析では $y=-0.04x + 1.28$ の式が得られた(図 17)。

EAU のスコアから分類された再発リスク群とそれぞれの ADC の平均 ± 標準偏差、中央値、パーセンタイル(10, 25, 75, 90)を表 9 に示す。

2 病変(5%)が低再発リスク群であり、その ADC は(平均値±標準偏差、 $1.458 \pm 0.122 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；範囲、 $1.371 - 1.544 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.458(1.388,1.414,1.501,1.527) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)であつた。

38 病変(93%)が中再発リスク群であり、その ADC は(平均値±標準偏差、 $1.005 \pm 0.237 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；範囲、 $0.448 - 1.477 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ ；中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.008(0.715,0.828,1.166,1.303) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)であつた。

1 病変(2%)のみが高再発リスク群であり、その ADC は $1.023 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ であつた。

同様に EAU のスコアから分類された進展リスク群とそれぞれの ADC の平均 ± 標準偏差、中央値、パーセンタイル(10, 25, 75, 90)を表 10 に示す。

6 病変(15%)が低進展リスク群であり、その ADC は(平均値±標準偏差、 $1.301 \pm 0.174 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$; 範囲、 $1.011 - 1.544 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$; 中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.314(1.132,1.265,1.360,1.457) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)であった。

16 病変(39%)が中進展リスク群であり、その ADC は(平均値±標準偏差、 $1.120 \pm 0.195 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$; 範囲、 $0.76 - 1.477 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$; 中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $1.132(0.872,0.985,1.238,1.337) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)であった。

19 病変(46%)が高進展リスク群であり、その ADC は(平均値±標準偏差、 $0.864 \pm 0.191 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$; 範囲、 $0.448 - 1.132 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$; 中央値(10,25,75,90 パーセンタイル)、 $0.902(0.600,0.729,1.015,1.053) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$)であった。

ADC と再発リスク群間の相関は統計学的に有意であり($P=0.042$)、相関係数 $r=0.318$ 、寄与率 $R^2=0.1$ であった(図 18)。ADC と進展リスク群の相関は統計学的に有意であり($P=0.024E-4$)、相関係数 $r=0.662$ 、寄与率 $R^2=0.44$ であった(図 19)。

ROC 分析は再発、進展のそれぞれの低リスク/中リスク、中リスク/高リスクを区別する適切な精度を測定するカットオフ値を検討するため用いられた(図 20-23)。感度、特異度の組み合わせから決定されたカットオフ値は、再発低リスク/中リスク区別の ADC $1.365 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ (感度：100%，特異度：97.4%);再発中リスク/高リスク区別の ADC $1.024 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ (感度：47.4%，特異度：100%)、進展低リスク/中リスク区別の ADC $1.252 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ (感度：83.3%，特異度：81.3%)；進展中リスク/高リスク区別の ADC $0.955 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ (感度：87.5%，特異度：63.2%)(表 11) であった。

【考察】

今回我々は MRI における膀胱癌の ADC、腫瘍形状、腫瘍の最大横断面積の 3 項目と組織学的異型度の相関を検討比較した。また、EAU の非筋層浸潤癌における TUR 後の再発、筋層浸潤癌への進展のスコアと一症例の膀胱癌の代表となる MRI における ADC の相関を検討し、回帰分析を行った。さらにスコアから分類される再発、進展のリスク分類と ADC の相関を検討した。

組織学的異型度と ADC の間には統計学的に有意な相関が確認され、このことは図 24-27 のように ADC 画像上、同条件であれば異型度の高い群で癌はより「黒くみえる」ことを意味する。我々の観察した組織学的異型度と ADC の間の相関が純粹に組織学的異型度を反映した現象であるとはいえない。拡散係数(D)は水のブラウン運動による拡散の真の程度である。それに対して還流等の他要素を含むものの、D とおおむね相関する値を MRI で表現したものが ADC である。ADC マップではこの ADC を数値化し、量的に評価することが可能である。水の拡散に影響を与える要素として液体粘度、血流、線維化などが挙げられる(47)。また、Zhao ら(58)は培養細胞を用いて、細胞膜が水の拡散を制限していることを確認した。このことから細胞膜の堅固性は水の拡散を制限し、細胞密度の高い腫瘍では水の拡散を制限する細胞膜の密度も高くなると考えられ、水の拡散は制限される。さらに、核/細胞質比の大きな細胞でも水の拡散はより抑制される。これらの中では特に細胞密度が ADC の低下に影響していると考えられている(58-61)。

前立腺癌や神経膠腫でも組織学的異型度と ADC の相関がみられるが、これらの腫瘍の組織学的異型度は主に細胞密度により決定されており、上記の理論を考えると妥当と考えられる。一方で膀胱癌においてその組織学的異型度の評価は表層細胞の消失、基底膜から表層に向かう分化傾向の乱れ、核の極性の乱れ、核の分布密度の乱れ、成熟傾向の消失、尿路上皮の厚さ、細胞密度の増加、

核の濃縮、多型性、細胞のサイズの不均一、形状の多様化、核のクロマチン性状、異常な核分裂、巨細胞の出現等の要素で決定されており、一概に細胞密度が上昇するとはいえない。この点について、Gauvain(59)らは小児脳腫瘍における細胞密度と ADC の有意な相関を観察したが、彼らの症例において細胞密度が低いにもかかわらず低い ADC を示す髄芽腫が提示されており、この髄芽腫では核/細胞質比が高かったことを報告している。ADC の低下が単純な細胞密度のみを反映した現象ではなく、実際には複数の現象の複合からなっていることが想定され、同様の事象を Garcia-Perez ら(62)が報告している。ADC の低下は膀胱癌においてもこうした複合的な要素を含んでいると考えられ、この観点からすれば膀胱癌は高異型度群ではむしろ一つ一つの細胞は低異型度群より大きく、しかし核も増大していることが知られており、Gauvain らの髄芽腫における報告と同様に核/細胞質比が ADC 低下への寄与が大きいように思われる。

内視鏡上、膀胱癌は腫瘍表面および基部の形態より乳頭型、結節型、平坦型および潰瘍型に大別され、腫瘍基部にくびれを有するものを有茎性、これを認めないものを広基性として分類されており(63)、この肉眼的形態は腫瘍の生物学的特性を反映する傾向があると考えられている。すなわち、形状が乳頭状有茎性の腫瘍(球形に近い腫瘍)は高分化癌(低異型度)で筋層非浸潤癌であることが多く、非乳頭状広基性の腫瘍(平坦な腫瘍)は低分化癌(高異型度)で筋層浸潤癌である頻度が高いと考えられている。病理学的に細胞間結合は少なくともカドヘリン、インテグリン、イムノグロブリン、セクレチンの4つのファミリーの複合した仕組みからなっていると考えられているが、細胞の悪性化に伴い、カドヘリンファミリー中の E-カドヘリンの低下が生じ(51-53)、それに伴い細胞間の結合力が低下し腫瘍形状が保てなくなっている可能性がある。腫瘍が基底膜を越えて浸潤するためにはプロテイナーゼ等の基底膜を破壊する酵素の発現能力を獲得することが必要であり、これを持た

ない腫瘍は基底膜を越えて浸潤出来ないために正常粘膜を乳頭状に引き上げ、Takeuchiら(26)が提唱する拡散強調像での **inchworm sign** を示すと思われる。しかし上記の肉眼的形状に関する普及概念は実際には漠然としたものであり、腫瘍形状を客観的に評価した報告、MRI でみられる腫瘍形状と組織異型度の関連を評価した報告は我々の検索の範囲では見当たらない。これは腸管などのように、膀胱と同様に腫瘍形状と異型度に関連の疑われる他の管腔臓器では、その収縮、拡張により客観的評価が困難な点や、内部の空気と貯留物による **artifact** の影響が障害になっているためと思われる。一方で膀胱は尿貯留による前述の **artifact** の軽減と意図的かつある程度一定の内腔拡張が可能であるという側面を持ち、そのため腫瘍形態をある程度客観的に評価出来る可能性のある臓器であると考えられる。

今回の研究で定義された「平坦係数」は我々の独自の形態学的特徴を示す指標であり、一般的とはいえない。平坦さの指標として、幾何公差の分野である **JIS(Japanese Industrial Standards: 日本工業規格)** では平たん度（または平面度）という指標が明確に定義されており、正確には規格番号 **JISB621** において「平面形体の幾何学的に正しい平面からの狂いの大きさ」とされる(64)。ある平面の平たん度は、その平面の一番凸の部分と一番凹の部分とを平行平面で挟み込んだ場合の平面間の距離を **mm** 単位で表現した値となる。また眼科領域では、眼球突出の指標として「眼球突出度」が定義されており、これは眼窩外縁と角膜頂点間の距離である。

平たん度、眼球突出度はともに物体の平坦さを表現する指標であるが、直線一方向の距離であり、そのまま膀胱癌に応用した場合、膀胱壁からの高さが同様の乳頭状腫瘍と広基性腫瘍の形態学的特徴を区別することができない。よって今回の我々は MRI 上「腫瘍の壁からの高さ/腫瘍と壁との接触最大長」を「平坦係数」と定義し、その値の大きな腫瘍をより乳頭状有茎性向きの腫瘍、より小

さな腫瘍を非乳頭状広基性向きの腫瘍として、腫瘍の「広がり」を数値化した。その結果、腫瘍の異型度と「広がり」の間には統計学的に有意な相関がみられ、MRIにおける腫瘍の「広がり」がその腫瘍の異型度を評価する上での一つの参考となる所見と考えられた。しかし一方で、図 26、27 のように MRI 上、形状が非乳頭状広基性よりの腫瘍でも低異型度の腫瘍が、乳頭状有茎性よりの腫瘍でも高異型度の腫瘍が少なからずみられ、そのみで異型度を評価することは危険であるとも考えられる。このことは MRI のみならず、膀胱内視鏡でみられる肉眼的腫瘍形状においても当てはまることが想定される。

今回の検討で特記すべき新知見は ADC と組織学的異型度の相関、ROC 分析における AUC は平坦係数と異型度のそれより相関については強く、ROC 分析における AUC については G2/3 間区別において大きくみられたという結果であり、ADC は腫瘍の「広がり」よりも正確に異型度を評価する指標となる可能性があると考えられることである。また、今回の結果からは膀胱癌の異型度を評価し、治療方針を考えてゆく上で、MRI や膀胱内視鏡で腫瘍が乳頭状有茎性よりの形状をしていても ADC が低値である場合には、評価者は異型度の高い膀胱癌を想定しなくてはならないことが考えられる。しかし一方で腫瘍の「広がり」も ADC には劣るものの組織学的異型度と統計学的に有意な相関がみられ、これは金属留置などで MRI が困難な症例において、造影 CT 等での腫瘍形状評価がその組織異型度推定に役立つ可能性を示唆するものとも考えられた。ただしこれについては MRI でみられる膀胱癌が造影 CT においても同様の形態として認識できるのかを検討する必要があると考えられ、さらなる検討が必要と思われる。

また、MRI における各々の腫瘍の最大横断面での面積を測定した結果、腫瘍面積と異型度の間には有意な相関はみられず、これまでの報告(30,54-56)とは相反すると思われる結果であった。今回

の我々の平坦係数の知見を踏まえると、膀胱癌は異型度が高くなるにつれて平坦になる傾向があると考えられ、そのためこれまでの報告で測定された「腫瘍径」という概念が適切ではないことが想定される。腫瘍径として最大長径が採用されているが、それが真の腫瘍の大きさとは限らず、また評価者によって誤差が生じてしまう可能性があると考えられる。我々の今回の結果からは、膀胱癌の真の容積と異型度との関連は実際の報告よりも低い可能性が示唆され、腫瘍径ではなく腫瘍面積、可能であれば腫瘍容積を腫瘍サイズとして採用した異型度との関連の検討が必要であると考えられた。我々の研究においては膀胱癌の再発や筋層浸潤癌への進展に関係するボーダーラインとされる腫瘍径 3cm を超える症例は非常に少なく、この点についてはより大きな腫瘍を含めてのさらなる研究が必要と思われる。

もう一つの特記すべき新知見として、我々の今回の検討が EAU のガイドラインにおける非筋層浸潤癌に対する TUR 後の再発、筋層浸潤癌への進展のリスクを推測する、臨床的、病理学的指標を基にしたスコアリングシステム(4,65)と ADC、またそのスコアから分類される再発、筋層浸潤癌への進展のそれぞれのリスク群と ADC の間の関連を調査した初めての研究であるという点が挙げられる。このスコアリングシステムはその信頼性から同システムは EAU の非筋層浸潤膀胱癌におけるガイドライン(65)に組み込まれている。このガイドラインによるリスク分類では、再発リスクは再発スコア値 0 が低リスク、スコア値 1-9 が中リスク、スコア値 10-17 が高リスクとされている。一方、進展リスクは進展スコア値 0 が低リスク、スコア値 2-6 が中リスク、スコア値 7-23 が高リスクとされている。実際に再発率と進展率を推定するような試みもなされており、このスコア化により TUR 後 1 ～5 年間の再発率と進展率が自動計算できるようになっている。本システムは欧州の研究者らが過去に行った 7 つのトライアルに登録されたデータから作成されたものである(4)。

非筋層浸潤癌ではこのスコアリングによるリスク程度に応じた治療法の選択が推奨されており、低再発および低進展リスク群に対しては TUR 後の抗癌剤即時膀胱内単回注入が、中～高再発および中進展リスク群に対しては抗癌剤即時膀胱内注入および追加抗癌剤注入あるいは BCG 膀胱内注入（維持注入を少なくとも 1 年）が、高進展リスク群に対しては BCG 膀胱内注入（維持注入を少なくとも 1 年）あるいは膀胱全摘除術の選択がそれぞれのオプションとして推奨されている。

今回検討した、EAU の再発と筋層浸潤癌への進展のスコアリングシステムは 6 つの臨床的、病理学的因子が基礎となっている。それは腫瘍の数、腫瘍径、前回再発の期間、T 因子、CIS の有無、腫瘍の組織学的異型度である(4,65)。この中で彼らは再発に関しては腫瘍の数、腫瘍径、前回再発の期間が最も重要であり、筋層浸潤癌への進展に関しては T 因子、腫瘍の組織学的異型度、CIS の存在が最も重要であったとしている(4)。このように再発と筋層浸潤癌への進展という 2 つの予後規定因子の評価は別個に考えられるべきであり、MRI における腫瘍性状がそれぞれの予後規定因子とどのように関連しているのかを調べることは重要であると考えられる。

Hanfer ら(67)は TUR 後の再発に関して、多発する膀胱癌が遺伝的に単一～少数の特性であることを報告しており、これは複数の癌は同じ起源から生じている傾向があることを意味し、言いかえれば TUR 以前や、術中に正常膀胱壁に播種した腫瘍細胞がそこで増殖して顕在化することが再発の一つの機序であるということと思われる。また他に、腫瘍周辺や別の部位にもともと存在していたが可視化されない前癌病変（正常ではないが癌化もしていない細胞）が切除されずに残存し、その後遺伝的変異が生じて腫瘍化してしまうなどの再発機序が考えられている。いずれの機序にせよ、複数の腫瘍の中でより異型度の高い病変が再発、筋層浸潤癌への進展のリスクを増加させることが想定される。

よって今回我々は MRI における腫瘍性状として近年様々な領域で異型度との関連が注目される拡散強調像における ADC を対象とし、1 症例において複数の癌がみられた場合その癌の中で最小の ADC を採用した。この ADC について、細胞密度のより高い腫瘍はより低い ADC を示すと考えられているが、他部位の腫瘍と同様に、膀胱癌では異型度がより高い腫瘍では細胞密度が増加し、ADC は低値となることが Takeuchi ら(26)など多くの研究者によって報告されている。また過去の様々な研究が ADC と腫瘍の組織学的異型度、T 因子との間の有意な相関を報告している(8,9,11,26,28,29,44,45,48)。これらの研究では、異型度については高くなると、T 因子については高くなるとより低い ADC 値がみられることが報告されている。また Funatsu (66)らは TUR 後の再発と ADC の関連を報告し、再発のあった群では ADC が統計学的に有意に低かったとしている。そしてこれら腫瘍の異型度、T 因子は TUR 後の再発、進展スコアリングシステムを構成する要素となっているため(4)、それと関連すると考えられる ADC は単なる組織学的異型度との関連を超えてそのスコアと一定の相関があることが想定される。

今回の我々の研究では結果として ADC と再発、進展のスコア間、ADC と再発、進展リスク群間に統計学的に有意な相関がみられ、TUR 前の MRI における ADC は初発膀胱癌という前提においては、再発、進展スコアを推測する上での有用な指標となる可能性があり、また同前提においては再発、進展リスク群の区分にも一定の有用性があると思われ、それ自体が独立した再発、進展の予測因子となる可能性もあると考えられた。これについては ADC が独立した予後因子であるかどうかを検討する必要があるが、再発、進展スコアリングシステムに ADC の評価を併用することにより、より正確な再発、進展リスクの層化が可能となる可能性があり、補助化学療法や治療戦略決定に貢献できる可能性が示唆された。また ADC は MRI を用いた画像での非侵襲的検査であり、

今回の直線回帰分析結果を利用して、その値からおおまかな再発、進展スコアを推測し、将来の再発、進展リスクを非侵襲的に評価する有用な指標となる可能性が示唆された。

我々の研究はいくつかの限界を有している。第一に後ろ向き研究であること、第二に初発膀胱癌のみが対象とされていることであり、これに伴い母集団に制限がなされた中での調査データ収集となっている点が挙げられる。表 3 で示すように、本来 EAU のスコアは初発癌のみでなく再発の筋層非浸潤癌も含んだ集団についてのスコアリングシステムであり、今回の検討では母集団に再発症例が含まれていないことにより、前提として再発スコアは 2 または 4 点、進展スコアは 4 点マイナスからなる母集団での検討となっている。このことは上記スコア単独のマイナスのみでなく、他因子のスコア低下とも関連している可能性があり、2 または 4 点以上のマイナススコアの母集団での検討となっている可能性がある。実際、今回の検討では再発スコアにおいて、大部分の症例が中リスク群に分類されており、ADC と再発リスク群の相関に信憑性があるかは疑わしい。ただし図 16 で示すように、ADC と再発スコアそれ自体の相関はスコア分布に偏りが比較的少なく、ある程度信頼できるものと思われる。よって今後の検討の意義は大きいと思われ、低リスク群、高リスク群を多く含む母集団でのさらなる検討が期待される。一方で ADC と進展スコア群の相関は今回の検討でもある程度信頼できるものと考えられ、初発の膀胱癌という前提であれば、リスク分類に一定の有用性があると思われる。再発膀胱癌と MRI における拡散強調像の報告は少なく、我々の検索の範囲では 2012 年に El-Assmy ら(11)が TUR 後の再発膀胱癌の拡散強調像での検出の有用性を報告しているのみである。前述のように Funatsu (66)らは TUR 前の膀胱癌の ADC が低値であることが TUR 後の再発のリスクとなることを報告しているが、再発膀胱癌が初発膀胱癌より ADC が有意に低値かどうかを検討した報告は見当たらず、上記のように EAU のスコアの再発のある集

団と ADC の関連を明らかにする上で今後の検討が期待される分野である。

第三に拡散強調像と ADC 値の量的評価は現段階で施設毎に普遍化されていないこと、第四に ADC 値が二つの b 値のみから計算されており、より正確な評価にはより多くの b 値での確認が必要であることが挙げられる。そして最後に、今回の研究では ADC とスコアリングシステムとの関連が評価されたのみで、その後実際に患者の再発、筋層浸潤癌への進展があったかは評価されていないことが挙げられる。これについては引き続き経過を追い、実際状況の評価が必要と思われる。

【結論】

MRIにおけるADC、平坦係数は膀胱癌の組織学的異型度との有意な相関を認め、ADCは平坦係数よりも組織学的異型度推定の精度が高いと考えられる。

初発の非筋層浸潤膀胱癌において、ADCはEAUのTUR後の再発、筋層浸潤癌への進展スコアそれ自体、またスコアから分類されるリスク群と有意な相関を示し、非侵襲的に同スコアを推定し、また再発、筋層浸潤癌への進展のリスクを推定する有用な指標となる可能性がある。

【引用文献】

- 1)Vital Statistics Japan(Ministry of Health, Labour and Welfare)2011
- 2)Ferlay J, Parkin D, Steliarova- Foucher E, et al: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of cancer* 2010; 46: 765-781
- 3)Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. *Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press 2004.
- 4)Sylvester R, van der Meijden A, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European Urology* 2006; 50: 623-4.
- 5)Yagci A, Ozari N, Zafer A, et al: The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:130-134
- 6)Kul S, Cansu A, Alhan E, et al: Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. *AJR*2011; 196: 210-217
- 7)Pinker K, Bickel H, Helbich TH, et al: Combined contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging reading adapted to the "Breast Imaging Reporting and Data System" for multi-parametric 3-T imaging of breast lesions. *Eur Radiol* 2013[Epubaheadofprint]
- 8)Matsuki M, Tuki I, Fuminari T, et al: Diffusion-weighted MR imaging for urinary bladder carcinoma: initial results. *Eur Radiol* 2007 17:201-204
- 9)El-Assmy A, Mohamed E, Mosbah A, et al: Bladder tumor staging: comparison of diffusion-

and T2-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2009 19:1575-1581

10) Nishizawa S, Imai S, Okaneya T, et al: Diffusion Weighted Imaging in the Detection of Upper Urinary Tract Urothelial Tumors. *Int Braz J Urol* 2010; 36: 18-28

11) El-Assmy A, Mohamed E, Abou-El-Ghar, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in follow-up of superficial urinary bladder carcinoma after transurethral resection: initial experience. *BJUI* 2012 110: E622-E627

12) El-Assmy A, Mohamed E, Abou-El-Ghar, et al: Diffusion-Weighted MR Imaging in Diagnosis of Superficial and Invasive Urinary Bladder Carcinoma: A Preliminary Prospective Study. *The Scientific World Journal* 2008;8: 364-370

13) Rosenkrantz B, Mannelli L, Kong X, et al: Prostate Cancer: Utility of Fusion of T2-Weighted and High b-Value Diffusion-Weighted Images for Peripheral Zone Tumor Detection and Localization. *JMRI* 2011; 34: 95-100

14) Katahira K, Takahara T, Kwee T, et al: Ultra-high- b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011; 21: 188-196

15) Kajihara H, Hayashida Y, Murakami R, et al: Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging in The Localization of Prostate Cancer. *Int J Radiation Oncology* 2009 Vol. 74 No2: 399-403

16) Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, et al: Prostate Cancer Detection With 3T MRI: Comparison of Diffusion-Weighted Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Combination With T2-Weighted Imaging. *JMRI* 2010: 31; 625-631

- 17) Morgan V, Kyriazi S, Ashley E, et al: Evaluation of the Potential of diffusion-Weighted Imaging in Prostate Cancer Detection. *Acta Radiol* 2007 DOI 10.1080/02841850701349257
- 18) Lim H, Kim J, Kim K, et al: Prostate Cancer: Apparent Diffusion Coefficient Map with T2-weighted Images for Detection-A Multireader Study. *Radiology* 2009; 250: 145-151
- 19) Yoshimitsu Kengo, Kiyoshima K, Irie H, et al: Usefulness of Apparent Diffusion Coefficient Map in Diagnosing Prostate Carcinoma: Correlation with Stepwise Histopathology. *JMRI* 2008; 27: 132-139
- 20) Haider M, Van der Kwast T, Tanguay J, et al: Combined T2-Weighted and Diffusion-Weighted MRI for Localization of Prostate Cancer. *AJR* 2007; 189; 323-328
- 21) Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, et al: Prostate Cancer Screening: The Clinical Value of Diffusion-Weighted Imaging and Dynamic MR Imaging in Combination with T2-Weighted Imaging. *JMRI* 2007; 25: 146-152
- 22) Akin O, Sala E, Moskowitz C, et al: Transition Zone Prostate Cancers: Features, Detection, Localization, and Staging at Endorectal MR Imaging. *Radiology* 2006; 239; 784-792
- 23) Wu L, Xu J, Ye Y, et al: The Clinical Value of Diffusion Weighted Imaging in Combination With T2 -Weighted Imaging in Diagnosing Prostate Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR* 2012; 199: 103-110
- 24) Park M, Kim Y, Lee M, et al: Small Hepatocellular Carcinomas: Improved Sensitivity by Combining Gadoteric Acid-enhanced and Diffusion-weighted MRI Imaging Patterns. *Radiology* 2012; 264: 761-770

- 25) Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al: Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient(ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. J Comput Assist Tomogr 29:644-649, 2005.
- 26) Mituru Takeuchi, Shigeru Sasaki, Masato Ito, Shinsuke Okada. Urinary Bladder Cancer: Diffusion weighted MR Imaging-Accuracy for Diagnosing T Stage and Estimating Histologic Grade. Radiology; Volume 251: Number 1-April 2009
- 27) Sadhna V, Arumugam R, Srinivasa R, et al: Urinary Bladder Cancer: Role of MR Imaging Radiographics 2012; 32:371-387
- 28) Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, et al: Preoperative T Staging of Urinary Bladder Cancer: Does Diffusion-Weighted MRI Have Supplementary Value? AJR:192. May 2009
- 29) David A. G, Matthieu D, Naveen G, et al : Role of magnetic resonance imaging in bladder cancer: current status and emerging techniques. BJUI 2012; 110: 1463-1470
- 30) Andrew B. Rosenkrantz, Benjamin E. Niver, Erin F. Fitzgerald, James S. Babb, Hersh Chandarana and Jonathan Melamed Utility of the Apparent Diffusion Coefficient for Distinguishing Clear Cell Renal Cell Carcinoma of Low and High Nuclear Grade American Journal of Roentgenology. 2010;195:W344-W351
- 31) Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al: Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient(ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. J Comput

Assist Tomogr 29:644-649, 2005.

32) Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, et al: Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. J Magn Reson Imaging 24: 319-324, 2006.

33) Marini C, Iacconi C, Giannelli M, et al: Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. Eur Radiol 17: 2646-2655, 2007.

34) Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, et al: Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. RadioGraphics 31: 1059-1084, 2011.

35) Tamai K, Koyama T, Saga T, et al: Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. J Magn Reson Imaging 26: 682-687, 2007.

36) Nakamura K, Imafuku N, Nishida T, et al: Measurement of the minimum apparent diffusion coefficient (ADC_{min}) of the primary tumor and CA125 are predictive of disease recurrence for patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 124: 335-339, 2012.

37) Doganay S, Kocako CE, CiCekCi M, et al: Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. Clin Radiol 66: 420-425, 2011.

38) Wang H, Cheng L, Zhang X, et al: Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0T. Radiology 257: 135-143, 2010.

39) Manenti G, Di Roma M, Mancino S, et al: Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3T. Radiol Med 113:199-213, 2008.

- 40) Zhang J, Tehrani YM, Wang L, et al: Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging: a preliminary experience. *Radiology* 247: 458-464, 2008.
- 41) Zhang Y, et al: Value of apparent diffusion coefficient(ADC) of diffusion weighted magnetic resonance imaging in common renal disease diagnosis. *JNMU22*: 362-365,2008.
- 42) Tanaka H, Yoshida S, Fujii Y, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of angiomyolipoma with minimal fat from clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 18: 727-730, 2011.
- 43) Tamada T, Sone T, Jo Y, et al: Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 28: 720-726, 2008.
- 44) Kobayashi S, Koga F, Yoshida S, et al: Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness. *Eur Radiol* 21: 2178-2186, 2011.
- 45) Avcu S, Koseoglu MN, Ceylan K, et al: The value of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of malignant and benign urinary bladder lesions. *Br J Radiol* 84: 875-882, 2011.
- 46) Akita H, Jinzaki M, Kikuchi E, et al: Preoperative T categorization and prediction of histopathologic grading of urothelial carcinoma in renal pelvis using diffusion-weighted MRI. *AJR* 197: 1130-1136, 2011.
- 47) Bulakbasi N, Guvencel, Onguru O, et al: The added value of the apparent diffusion

- coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 28: 735-746, 2004.
- 48) Mansur D, Mehmet R O, Faith F, et al: Role of Diffusion MRI and Apparent Diffusion Coefficient Measurement in the Diagnosis, Staging and Pathological Classification of Bladder Tumors. *Urol Int* 2011;87:346-352
- 49) Manenti G, Di Roma M, Mancino S, et al: Malignant renal neoplasms: correlation between ADC value and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3T. *Radiol med* 2008 113:199-213
- 50) Kim Y, Lee W, Park M, et al: Hypovascular Hypointense Nodules on Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MR Images in Patients with Cirrhosis: Potential of DW Imaging in Predicting Progression to Hypervascular HCC. *Radiology* 2012: 265 104-114
- 51) Pierre P, Rainy U, H Ewout S, et al: Decreased E-Cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patient with bladder tumors, *Cancer Res* 1993; 53: 3421-3425
- 52) Uwe H. F, Jurgen Behrens, Martin Sachs, et al: E-Cadherin-mediated Cell-Cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells *The Journal of Cell Biology*, Volume 113, 1991.
- 53) Toru S, Jack A. S, Laurence A, et al: Prognostic Value of Cadherin-associated Molecules(α , β and γ -Catenins and p120cas) in Bladder Tumors. *Cancer Res* 1996; 56: 4154-4158.
- 54) Gleason D.F: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Human Pathology* 1992;

23: 273-279

55) Yao F, Ferrell L, Bass N, et al: Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma:

Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *Hepatology* 2001;

33: No 6: 1394-1403

56) Heney N.M., Ahmed S, Flanagan M.J, et al: Superficial bladder cancer: Progression and

recurrence. *Journal of Urology* 1983; 130-6: 1083-1066

57) Tweedle MF. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance

contrast agents. *Invest Radiol* 1992;27(suppl1):S2–S6.

58) Zhao L, Sukstanskii AL, Kroenke CD, et al: Interacellular water specific MR of

microvessel-adherent cells: HeLa cell intracellular water diffusion. *Magn Reson Med* 59:79-84,

2008.

59) Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al: Evaluating pediatric brain tumor

cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR* 2001; 177: 449-454

60) Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM: Lymphomas and high-grade

astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002;

224:177-183

61) Kof DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in

oncology. *AJR* 2007; 188:1622-1635

62) Garcia-Perez AI, Lopez-Beltran EA, Kluner P, et al: Molecular crowding and viscosity as

determinants of translational diffusion of metabolites in subcellular organelles. *Arch biochem*

biophys 1999; 362: 329-338

63) Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer : epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005 ; 66 (6 Suppl 1) : 4-34.

64) <http://www.jisc.go.jp/app/JPS/JPSO0020.html> : JISB0621

65) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. European Urology 2011; 59: 997-1008.

66) Funatsu H, Imamura A, Takano H, et al: Can pretreatment ADC value predict recurrence of bladder cancer after transurethral resection? Eur J Radiol 2012; 81: 3115-3119

67) Hanfer C, Knuechel R, Stoehr R, et al: Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. International Journal of Cancer 2002; 101: 1-6.

【図および表とその説明】

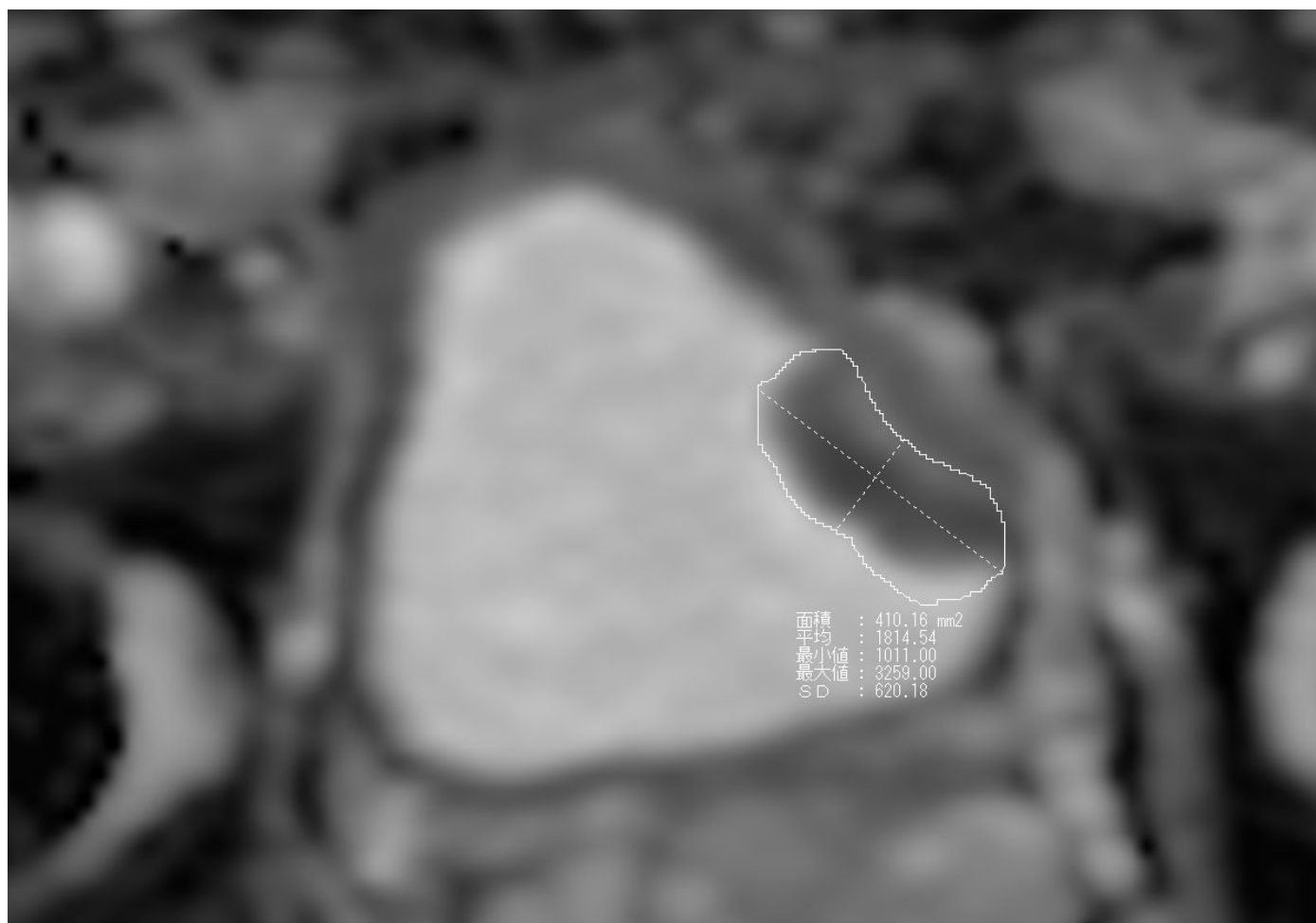


図 1. 膀胱左側壁に膀胱癌を有する 77 歳男性。

b 値 0, 1000 秒/mm² から再構成された ADC マップ上の腫瘍を T2 強調像、化学シフト選択脂肪抑制併用ダイナミック T1 強調横断像を照らし合わせながら自由曲線で目視手動で取り囲むことで ROI が置かれている。T2 強調像、化学シフト選択脂肪抑制併用造影 T1 強調横断像の腫瘍形態が異なる場合はより範囲の狭く描出される T2 強調像を優先した。ADC の最小値は $1.011 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ であった。



図 2. 膀胱左側壁に膀胱癌を有する 77 歳男性。

高速スピンエコーT2 強調横断像において、直線で腫瘍の膀胱壁からの垂直長が、曲線で腫瘍と膀胱壁との接触長が目視手動で測定されている。平坦係数は $10.76/26.77 \approx 0.402$ であった。

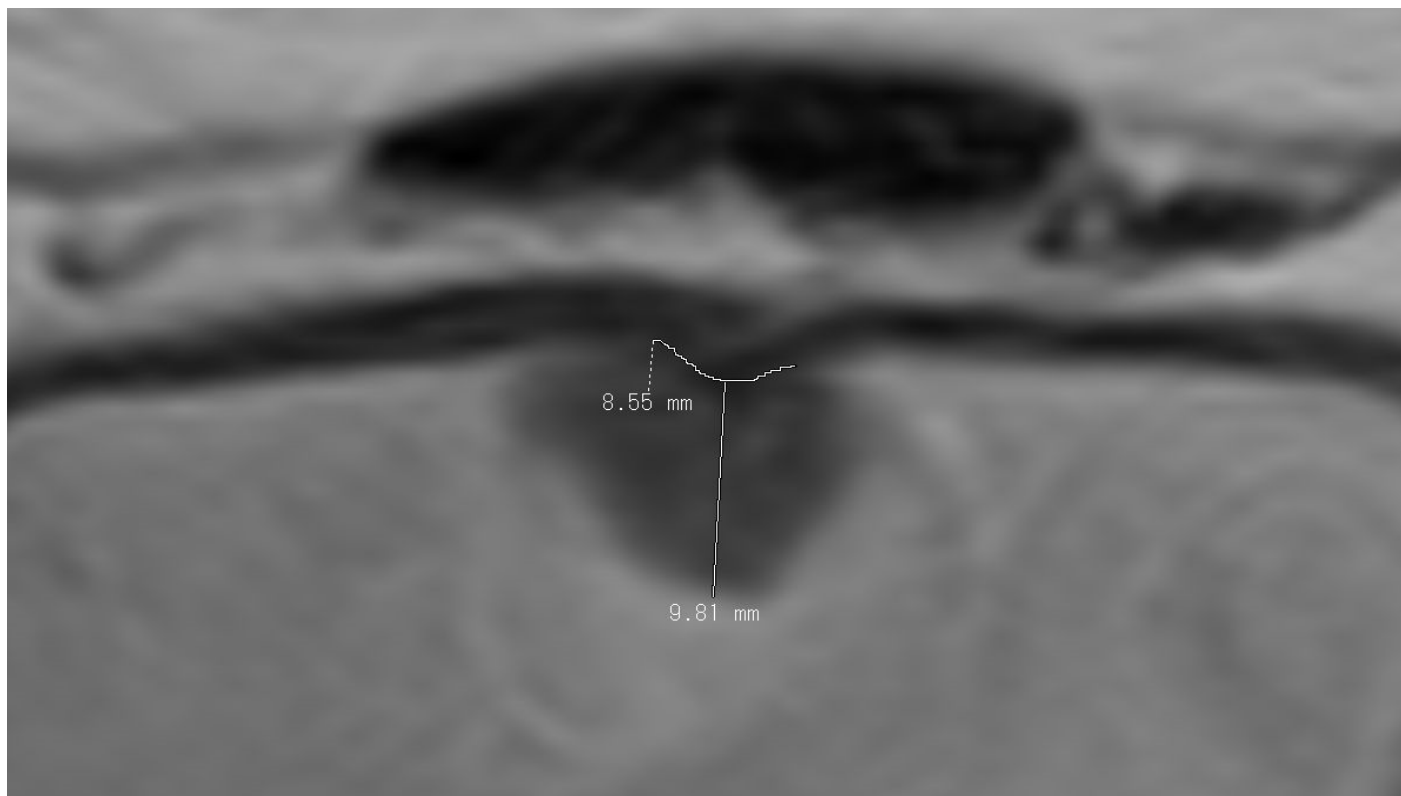


図 3. 膀胱前壁に膀胱癌を有する 63 歳男性。

高速スピノエコーT2 強調横断像において、直線で腫瘍の膀胱壁からの垂直長が、自由曲線で腫瘍と膀胱壁との接触長が目視手動で測定されている。平坦係数は $9.81/8.55 \div 1.147$ であった。

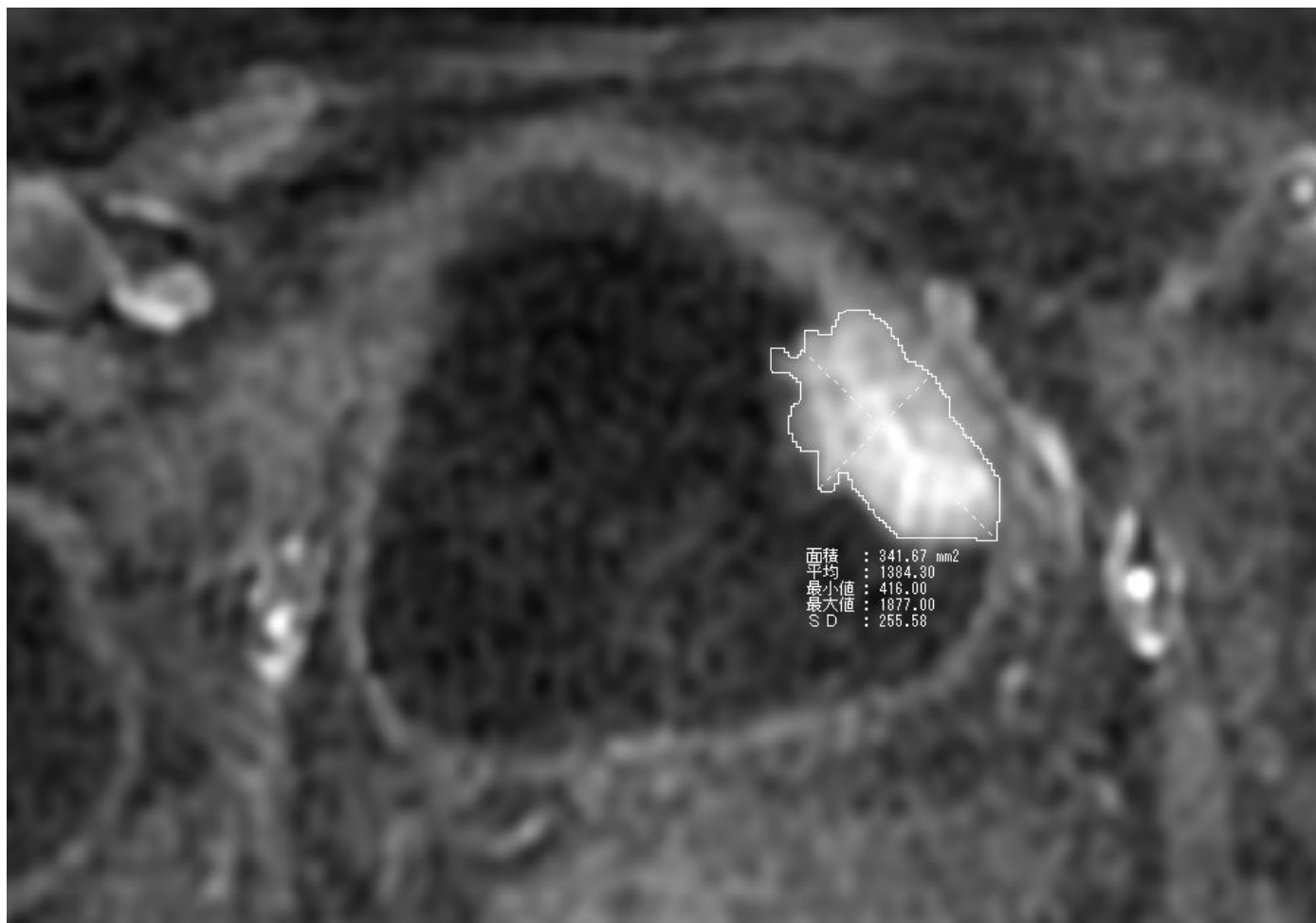


図 4. 膀胱左側壁に膀胱癌を有する 77 歳男性。

化学シフト選択脂肪抑制併用ダイナミック T1 強調横断像において、腫瘍の最大横断面での輪郭を自由曲線で目視手動で取り囲むことによって腫瘍面積が測定されている。腫瘍面積は 342mm²であった。

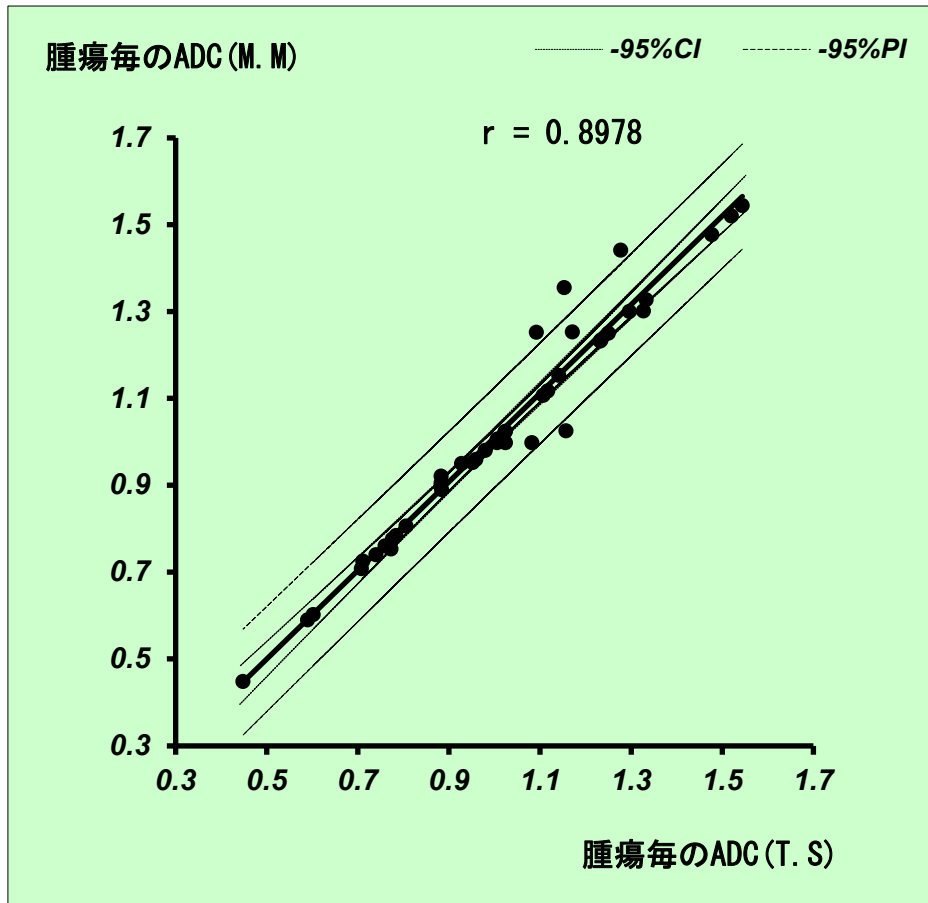


図 5. 計測者間の腫瘍毎の ADC の関係を表す散布図。

計測者間の腫瘍毎の ADC の一致は良好であり、信頼係数 $r=0.8978$ 、差分の平均値±標準偏差は 0.008 ± 0.103 、中央値は 0、最大値/最小値は $0.316/-0.54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ であった。

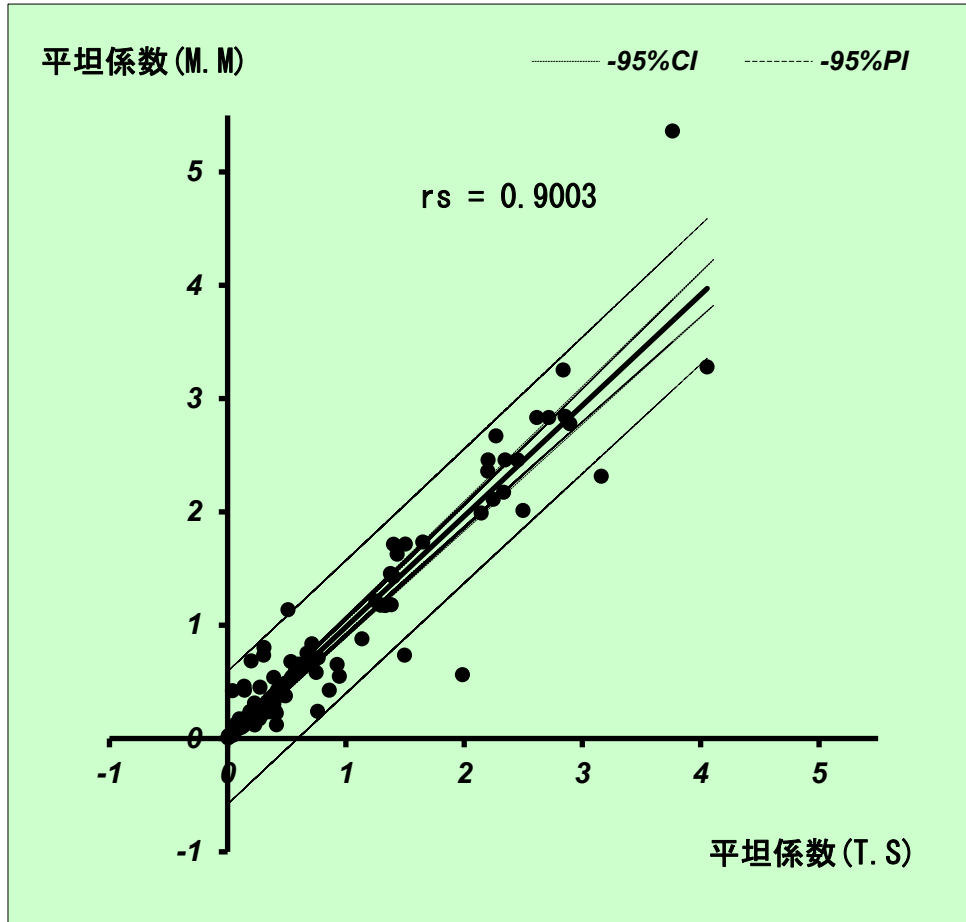


図 6. 計測者間の腫瘍毎の平坦係数の関係を表す散布図。

計測者間の腫瘍毎の平坦係数の一致は良好であり、信頼係数 $r_s=0.9003$ 、差分の平均値±標準偏差は -0.010 ± 0.293 、中央値は 0、最大値/最小値は 1.424/-1.599 であった。

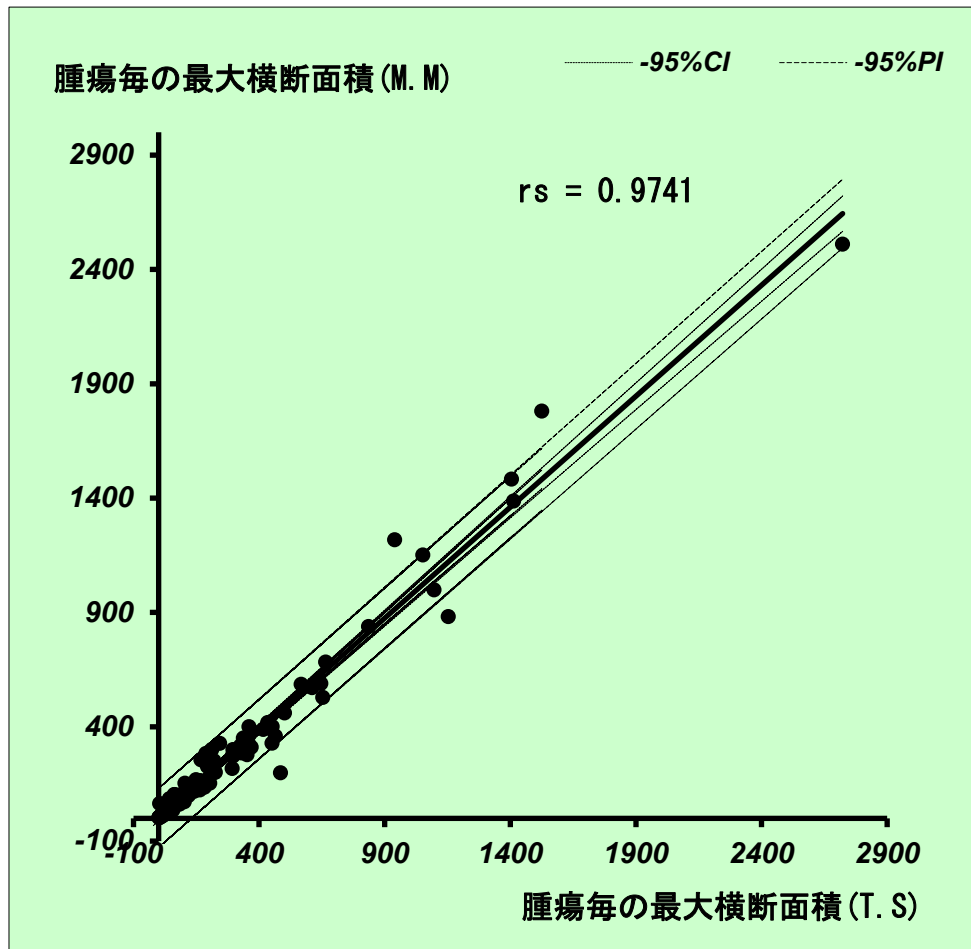


図 7. 計測者間の腫瘍毎の最大横断面積の関係を表す散布図。

計測者間の腫瘍毎の最大横断面積の一致は良好であり、信頼係数 $rs=0.9741$ 、差分の平均値±標準偏差は 5.7506 ± 5.550 、中央値は 1.6、最大値/最小値は $286.5/-277.6 \text{ mm}^2$ であった。

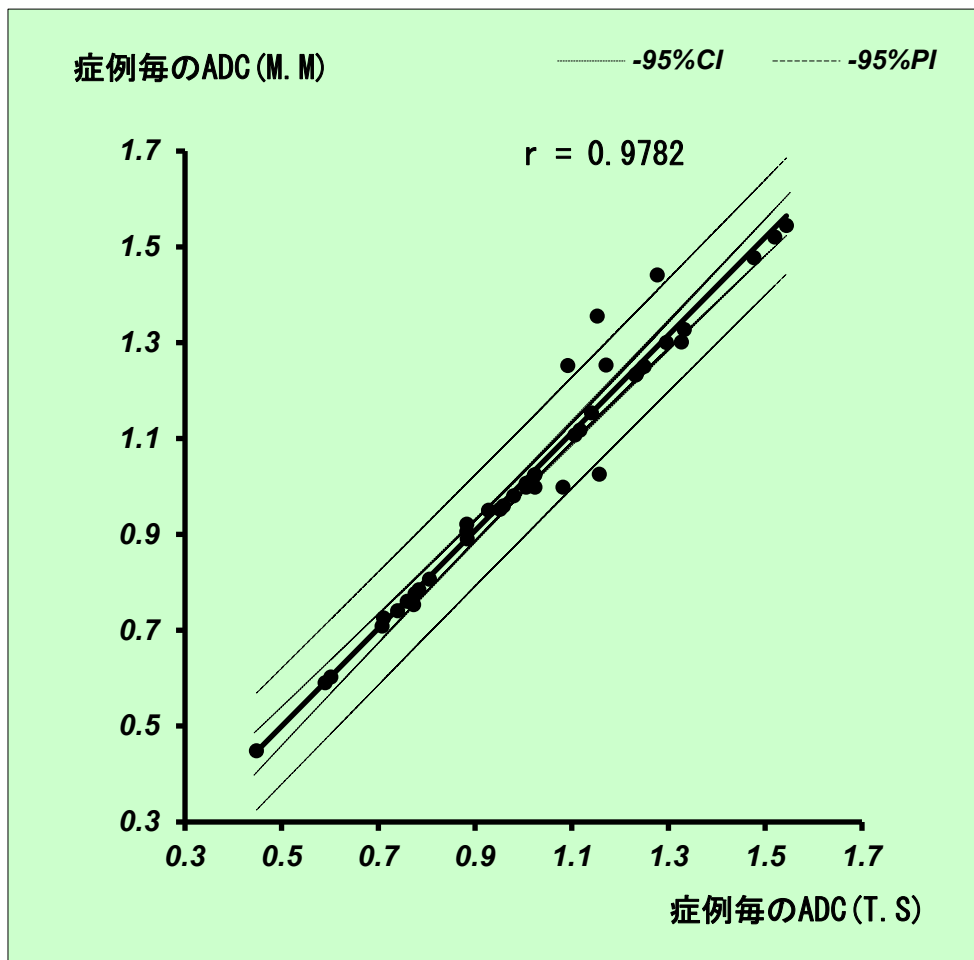


図 8. 計測者間の症例毎の ADC の関係を表す散布図。

計測者間の症例毎の ADC の一致は良好であり、信頼係数 $r=0.9741$ 、信頼係数 $r=0.9782$ 、差分の
 平均値±標準偏差； -0.010 ± 0.056 、中央値は 0、最大値/最小値は $0.132/-0.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒}$ で
 あった。

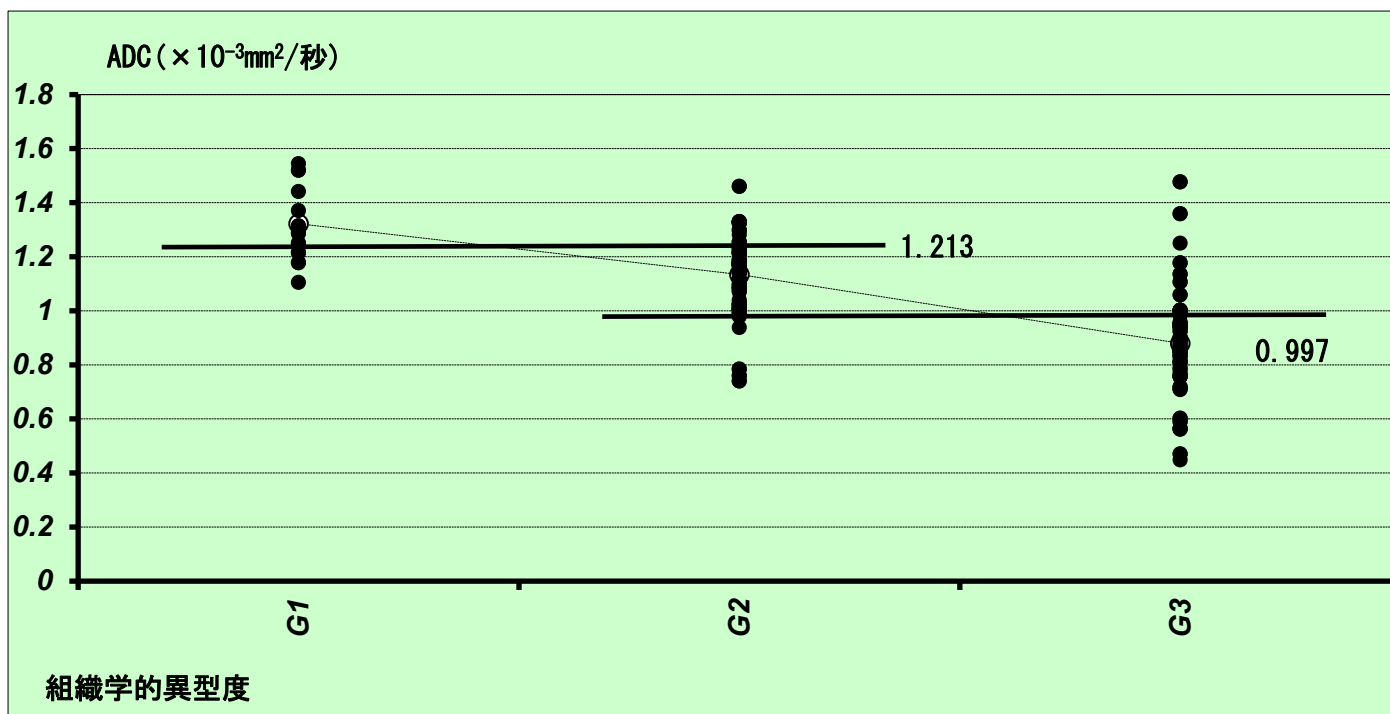


図 9. 組織学的異型度と ADC の関係を表す散布図。

ADC と組織学的異型度の相関は統計学的に有意であり ($P=0.019\text{E-}14$)、相関係数 $r=0.664$ 、寄与率 $R^2=0.44$ であった。

ROC 曲線から G1/G2、G2/G3 の至適カットオフ値は 1.213、0.997 であった。

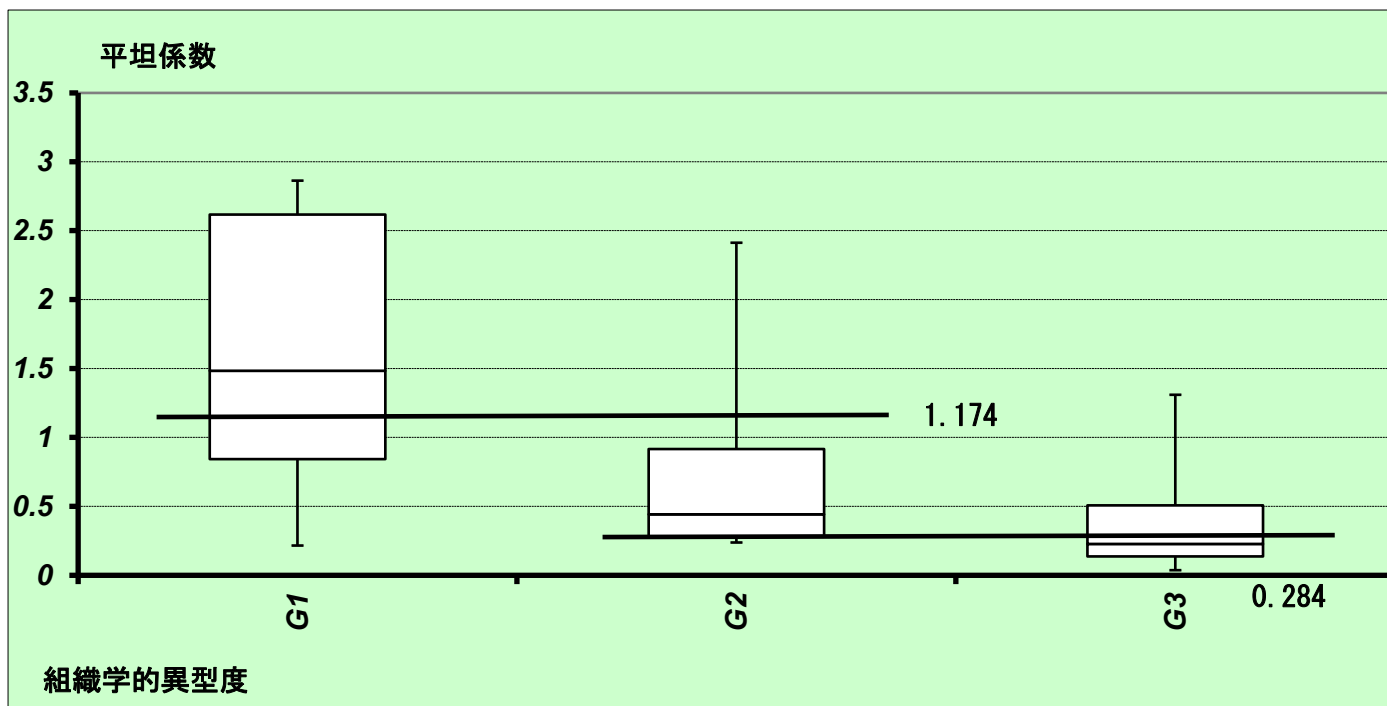


図 10. 組織学的異型度と平坦係数の箱ひげ図。

平坦係数と組織学的異型度の相関は統計学的に有意であり ($P= 0.017E-2$)、相関係数 $r=0.338$ 、寄与率 R^2 は 0.11 であった。

ROC 曲線から G1/G2、G2/G3 の至適カットオフ値は 1.174、0.284 であった。

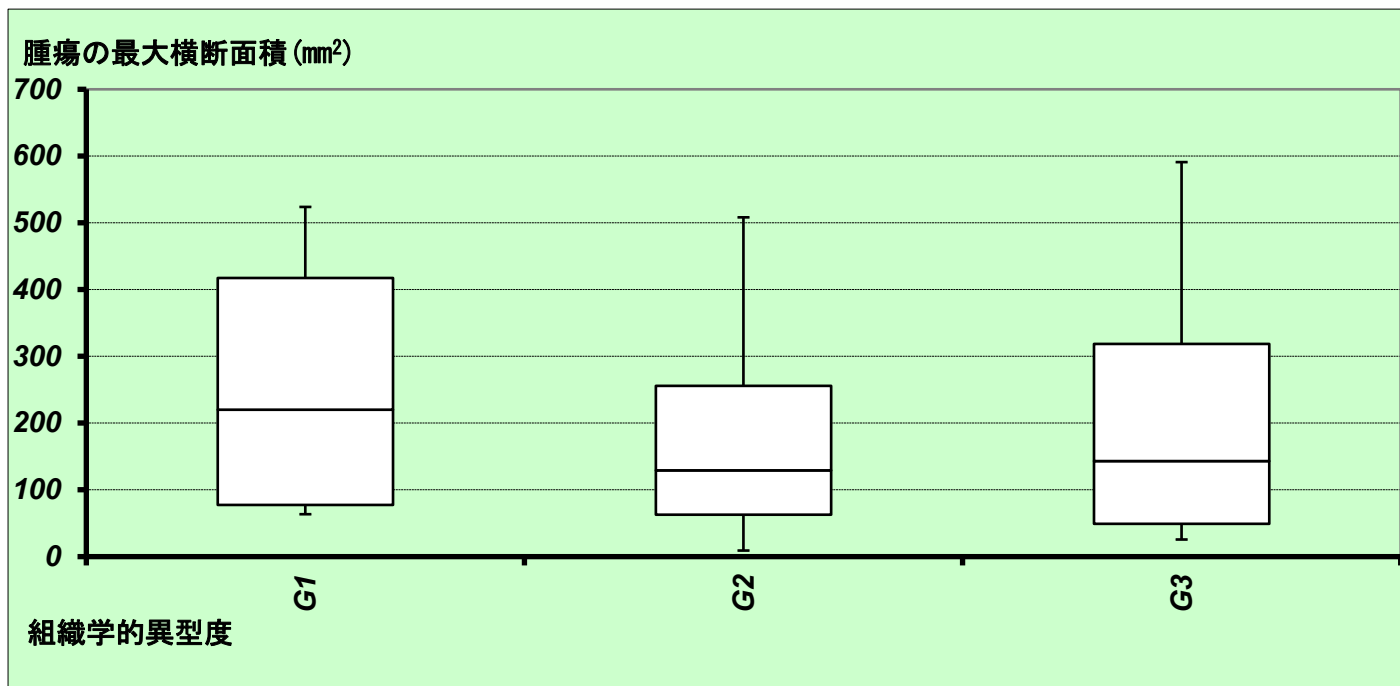


図 11. 組織学的異型度と腫瘍最大横断面積の箱ひげ図。

腫瘍の最大横断面積と異型度の相関は統計学的に有意ではなかった($P= 0.991$, $r=0.0001$, $R^2=0.00$)。

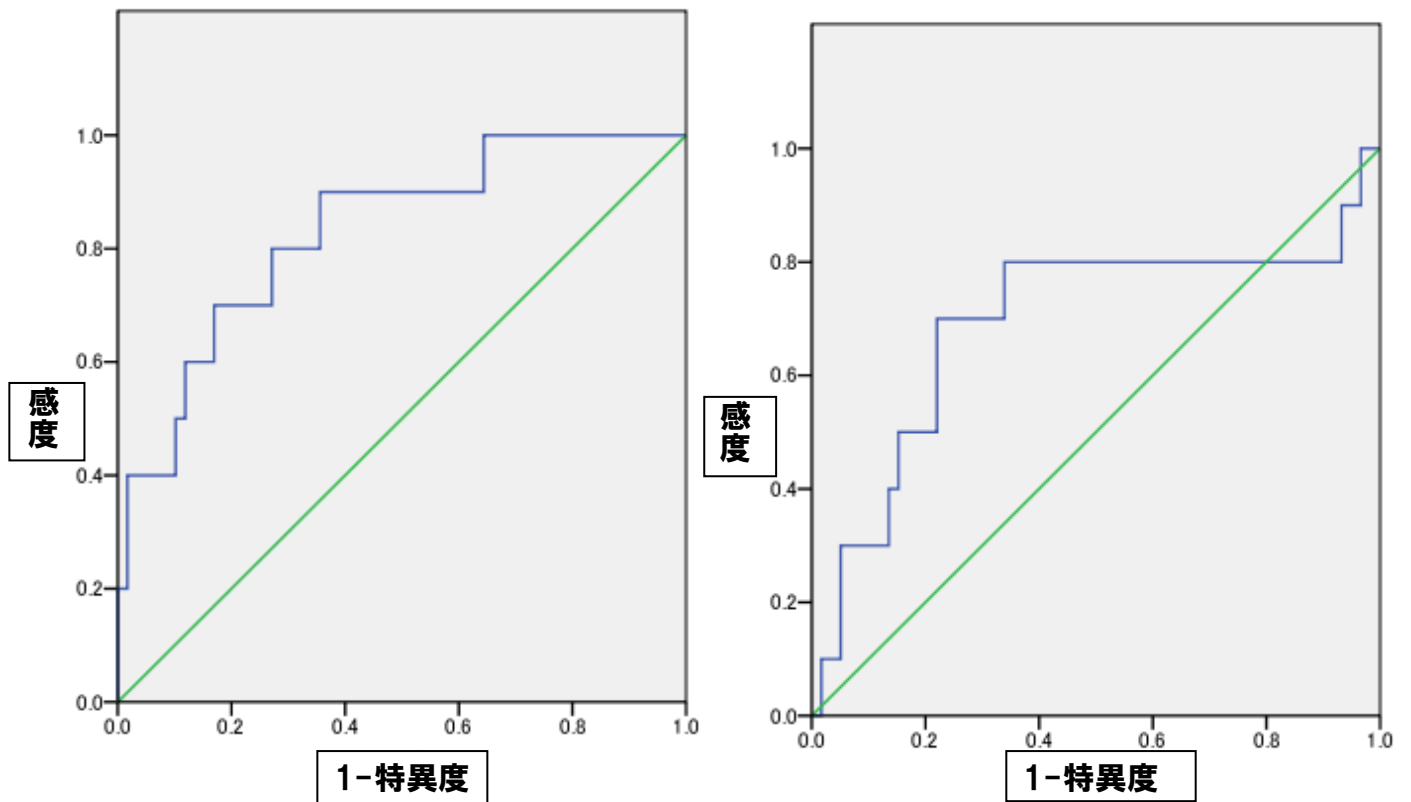


図 12. 左 : ADC から G1/G2 を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 1.213 の場合の感度、特異度は(感度 : 80.0%, 特異度 : 76.2%)であった。

図 13. 右 : 平坦係数から G1/G2 を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 1.174 の場合の感度、特異度は(感度 : 70.0%, 特異度 : 78.0%)であった。

AUC は ADC で 0.831、平坦係数で 0.692 であった(P=0.344)。

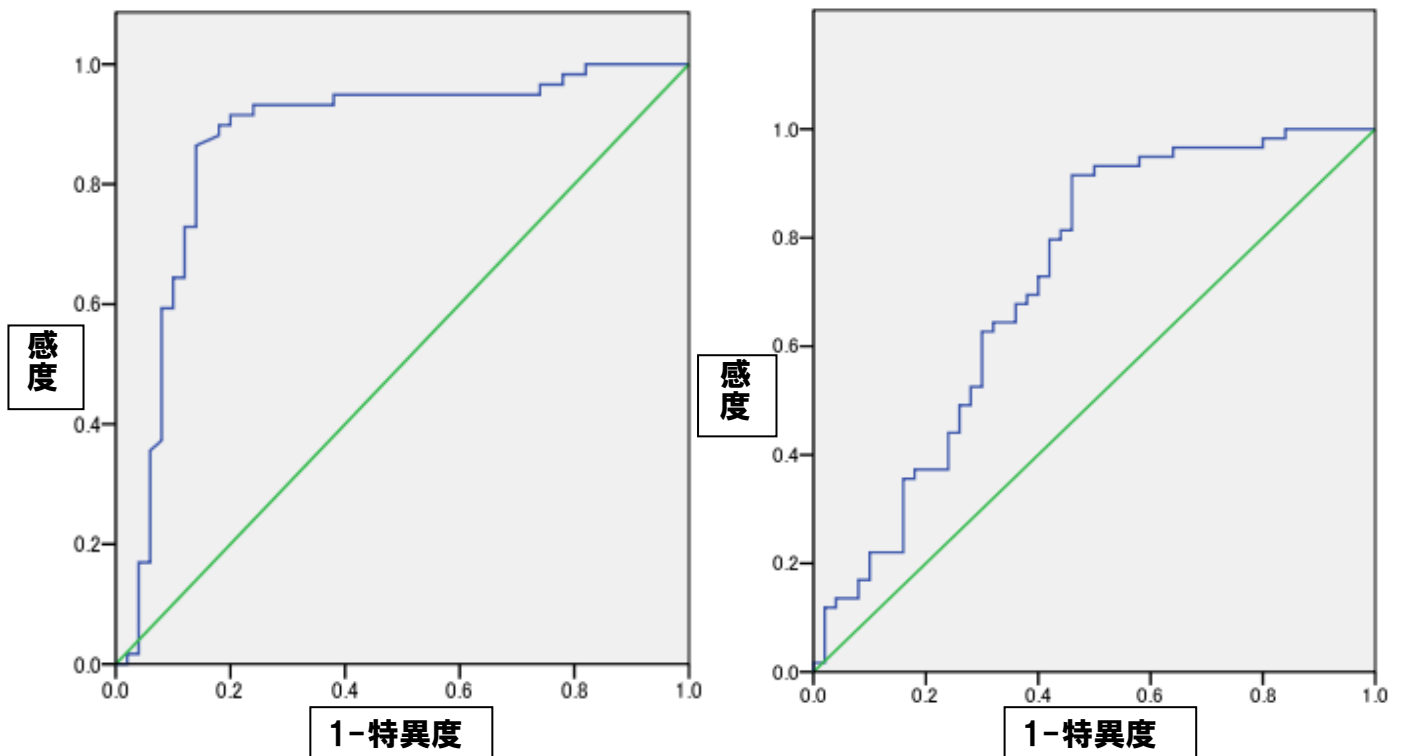


図 14. 左 : ADC から G2/G3 を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 0.997 の場合の感度、特異度は(感度 : 91.5%, 特異度 : 82.0%)であった。

図 15. 右 : 平坦係数から G2 と G3 を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 0.284 の場合の感度、特異度は(感度 : 72.9%, 特異度 : 62.0%)であった。

AUC で ADC で 0.870、平坦係数で 0.718 であった(P=0.001)。

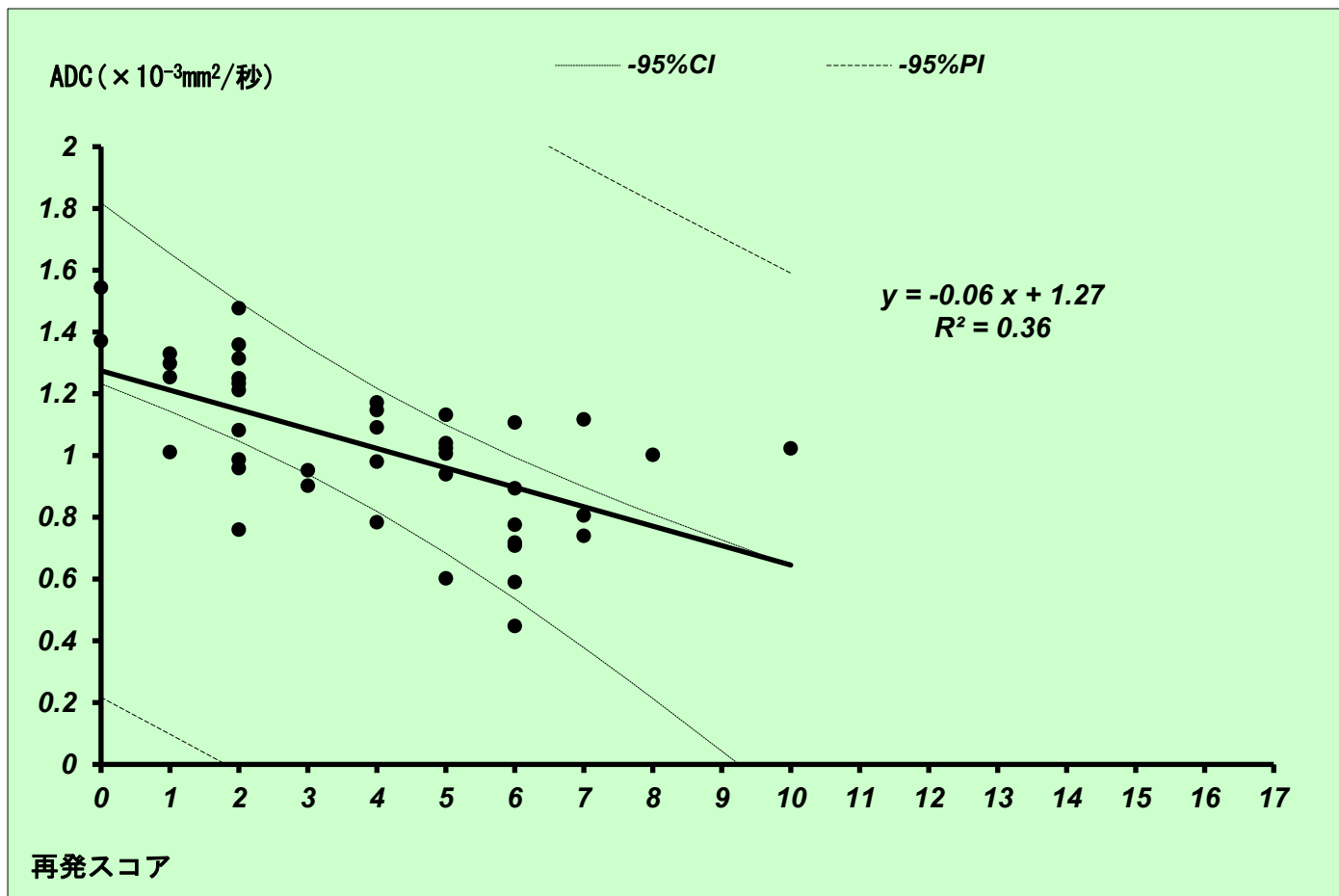


図 16. ADC と再発スコアの相関と直線回帰曲線。

ADC と再発スコアとの相関は統計学的に有意であり ($P=0.038E-03$)、相関係数 $r=0.597$ 、寄与率 $R^2=0.36$ であった。

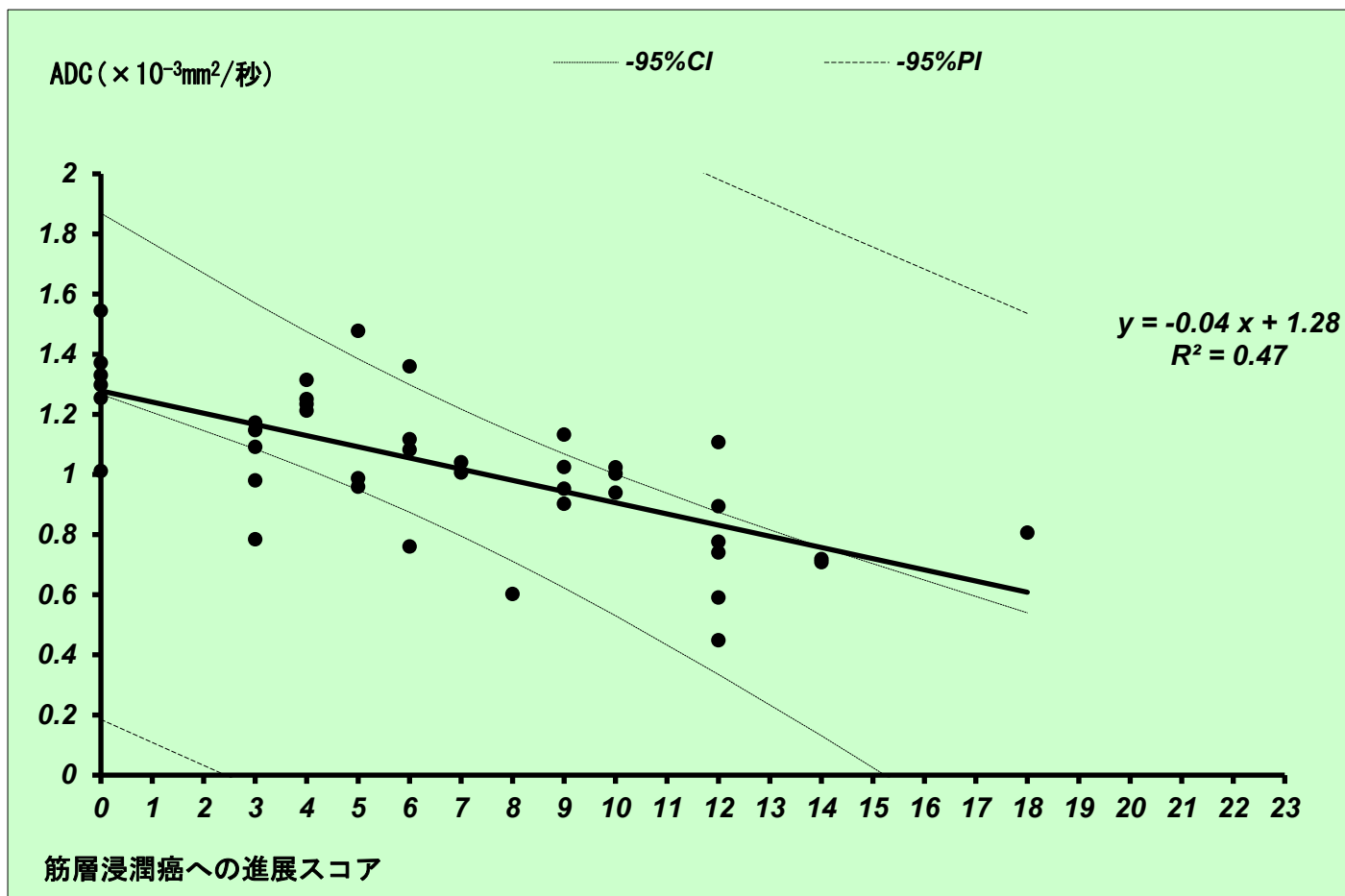


図 17. ADC と筋層浸潤癌への進展スコアの相関と直線回帰曲線。

ADC と筋層浸潤癌への進展スコアとの相関は統計学的に有意であり ($P = 0.085E-05$)、相関係数 $r = 0.683$ 、寄与率 $R^2 = 0.47$ であった。

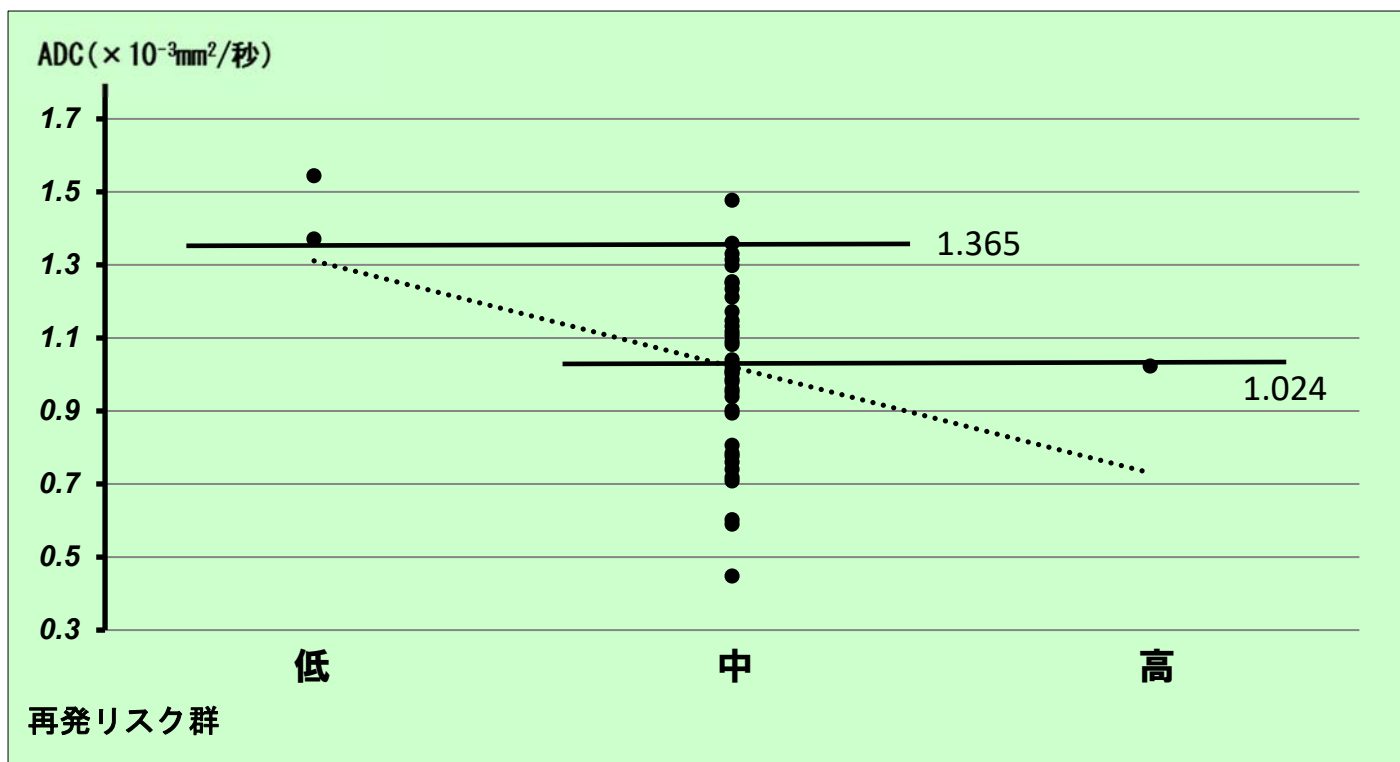


図 18. 再発リスク群と ADC の関係を表す散布図。

ADC と再発リスク群間の相関は統計学的に有意であり (P=0.042)、相関係数 $r=0.318$ 、寄与率 $R^2=0.1$ であった。

ROC 曲線から低リスク群/中リスク群、中リスク群/高リスク群の至適カットオフ値は 1.365、1.024 であった。

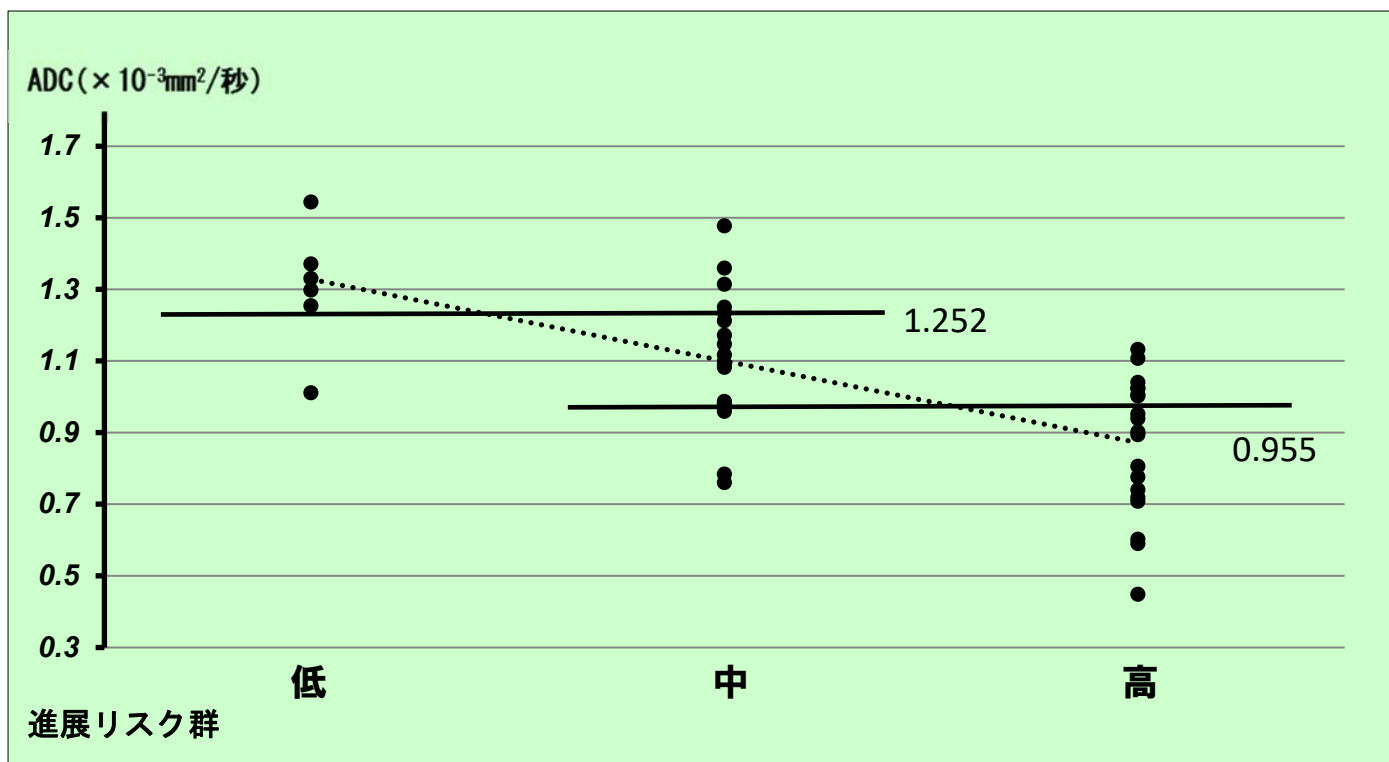


図 19. 進展リスク群と ADC の関係を表す散布図。

ADC と進展リスク群の相関は統計学的に有意であり (P=0.024E-4)、相関係数 $r=0.662$ 、寄与率 $R^2=0.44$ であった。

ROC 曲線から低リスク群/中リスク群、中リスク群/高リスク群の至適カットオフ値は 1.252、0.955 であった。

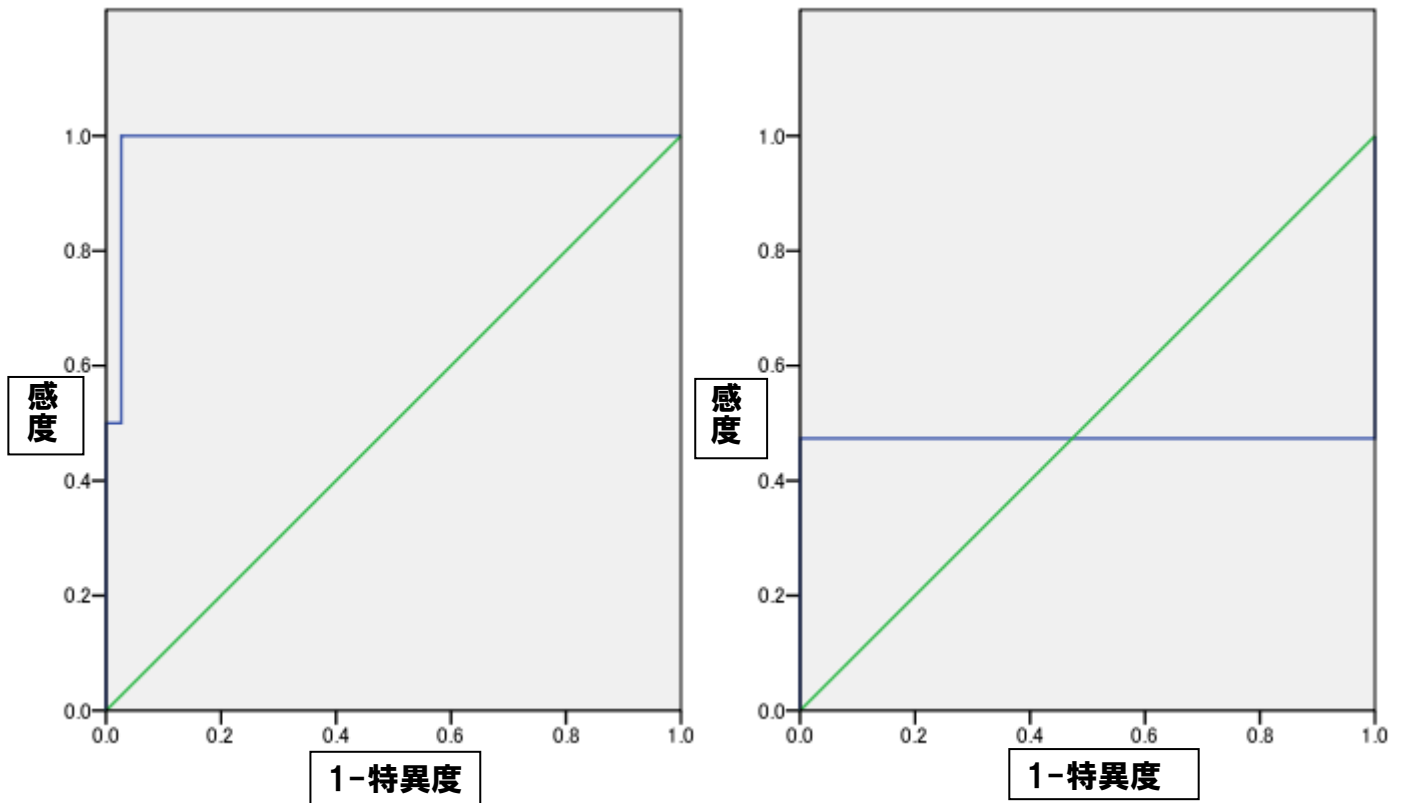


図 20. 左 : ADC から再発低リスク群/中リスク群を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 1.365 の場合の感度、特異度は(感度 : 100%, 特異度 : 97.4%)であった。

図 21. 右 : ADC から再発中リスク群/高リスク群を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 1.024 の場合の感度、特異度は(感度 : 47.4%, 特異度 : 100%)であった。

AUC は左で 0.987、右で 0.474 であった。

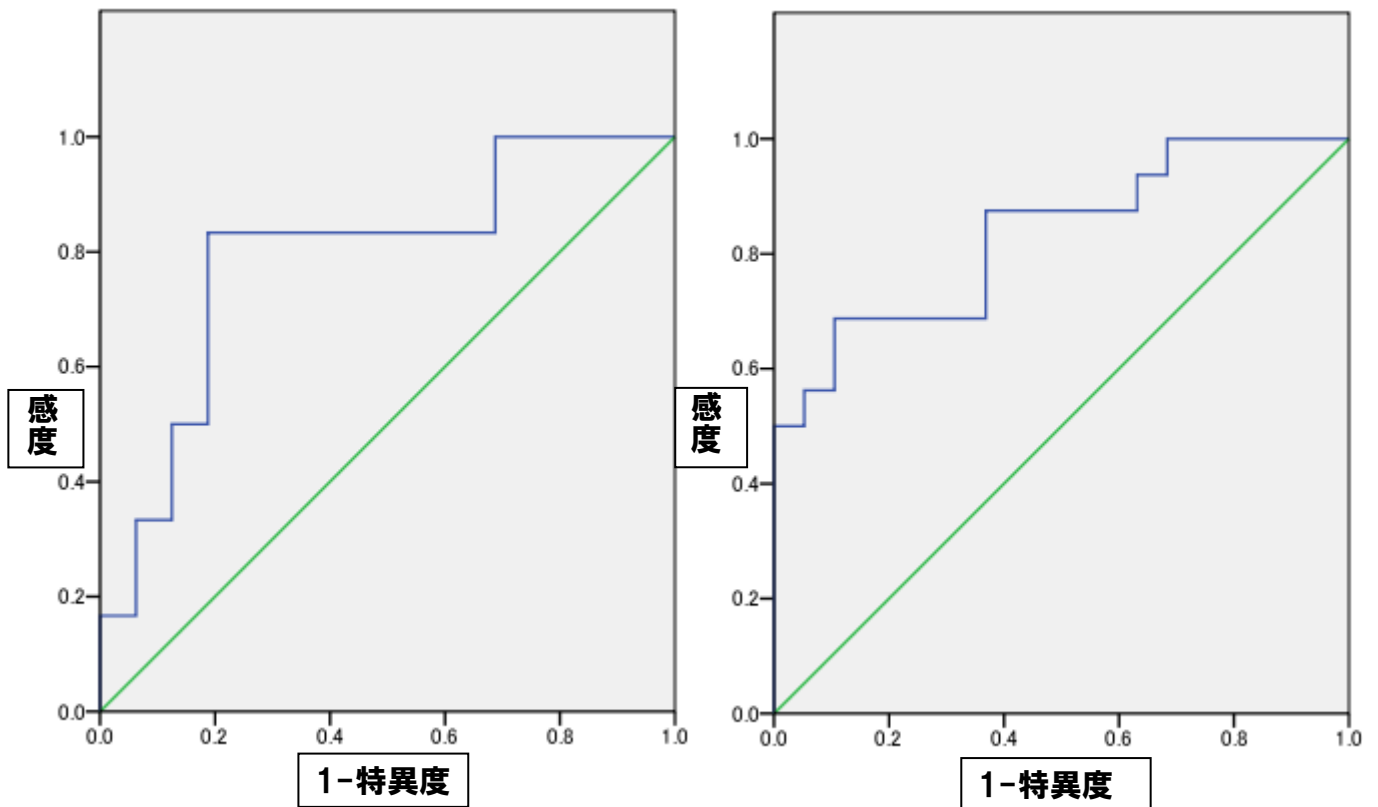


図 22. 左 : ADC から進展低リスク群/中リスク群を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 1.252 の場合の感度、特異度は(感度 : 83.3%, 特異度 : 81.3%)であった。

図 23. 右 : ADC から再進展中リスク群/高リスク群を区別するための ROC 曲線。

至適カットオフ値 0.955 の場合の感度、特異度は(感度 : 87.5%, 特異度 : 63.2%)であった。

AUC は左で 0.792、右で 0.832 であった。

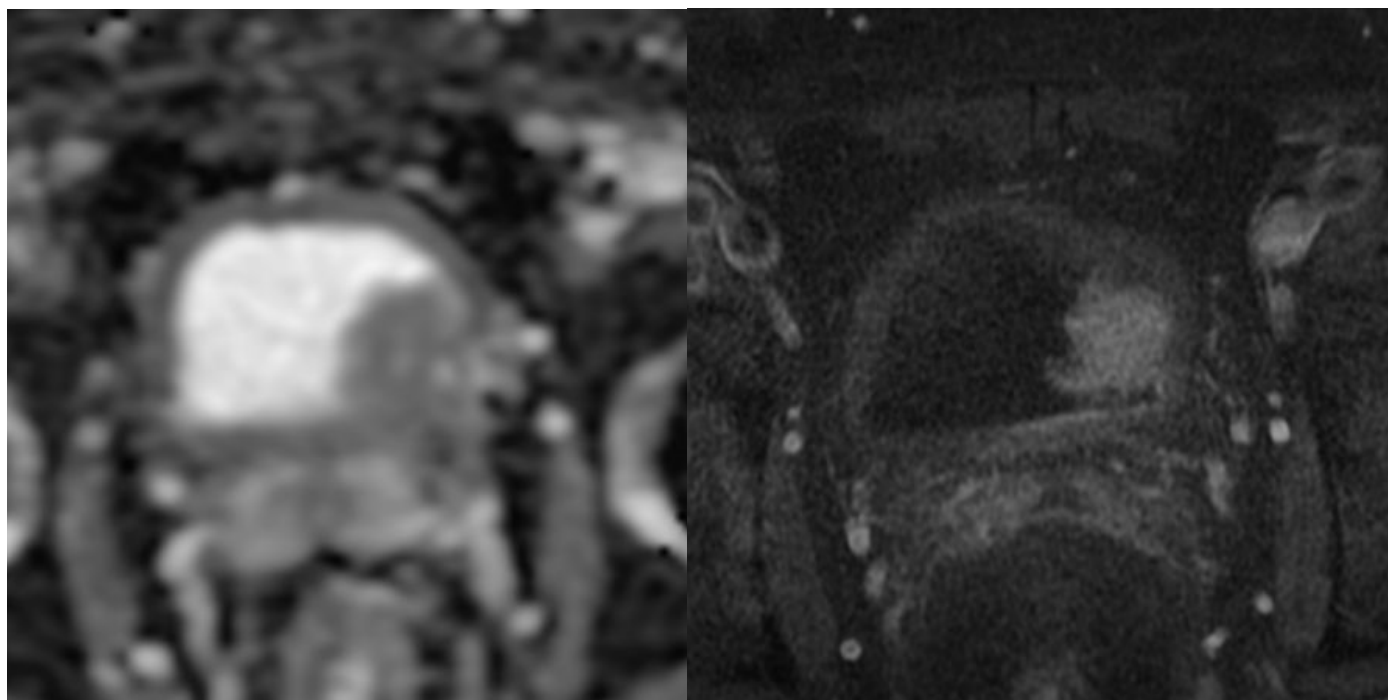


図 24. 54 歳男性、組織型 G1

左 : ADC マップ、右 : Gd 造影 T1 強調横断像、非筋層浸潤癌

ADC $1.228 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ 、平坦係数 1.079、腫瘍の最大横断面積 339mm^2

再発スコア 2 点、進展スコア 4 点

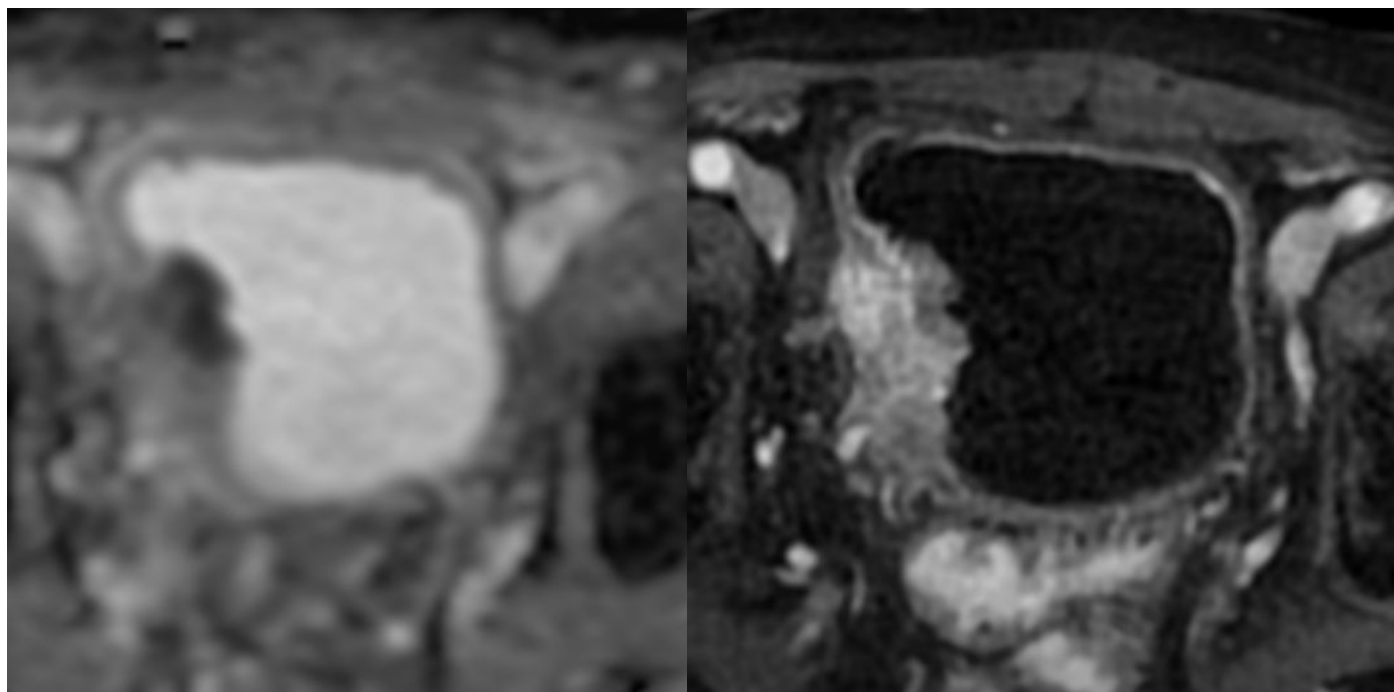


図 25. 64 歳男性、組織型 G3、筋層浸潤癌

左 : ADC マップ、右 : Gd 造影 T1 強調横断像

ADC $0.562 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ 、平坦係数 0.302、腫瘍の最大横断面積 674mm^2

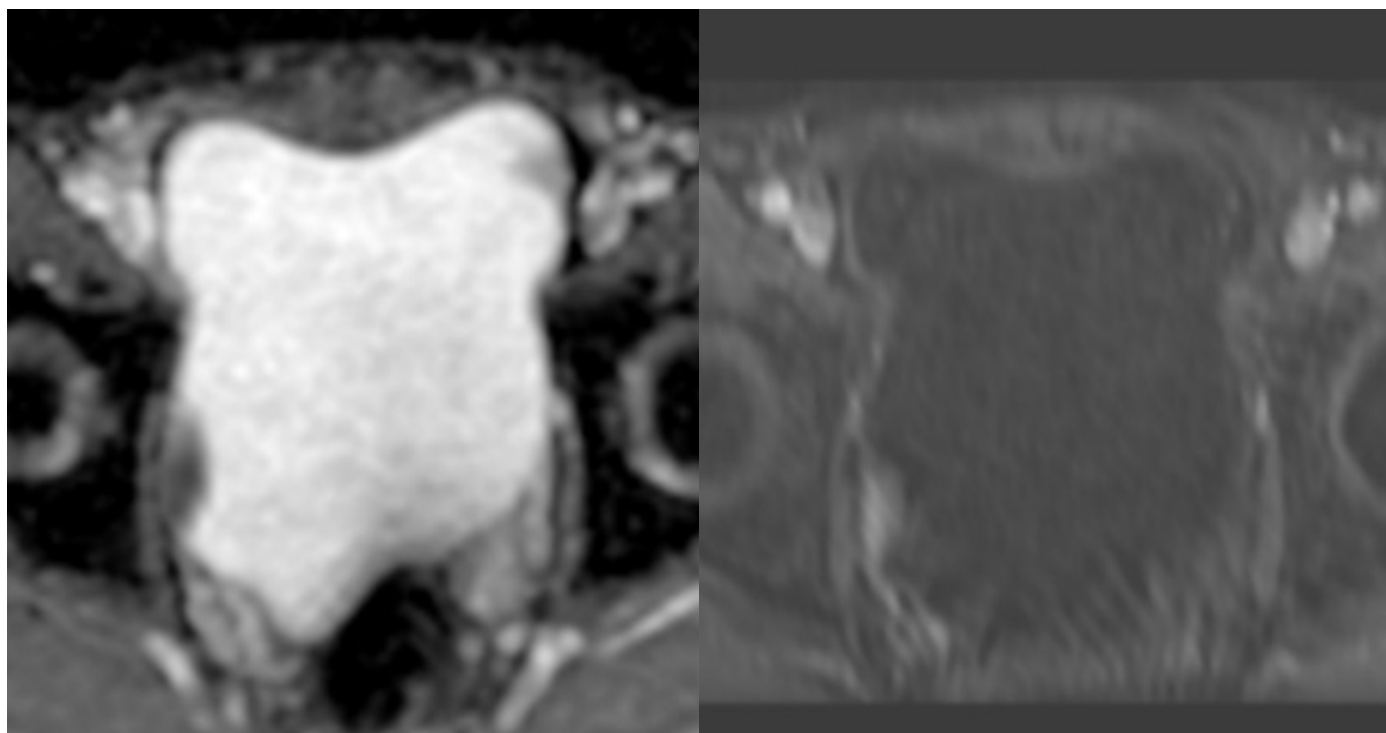


図 26. 61 歳男性、組織型 G1、非筋層浸潤癌

左 : ADC マップ、右 : Gd 造影 T1 強調横断像

ADC $1.052 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ 、平坦係数 0.45、腫瘍の最大横断面積 286mm^2

再発スコア 3 点、進展スコア 6 点

低異型度であるが、平坦係数は相対的に低値を示した。

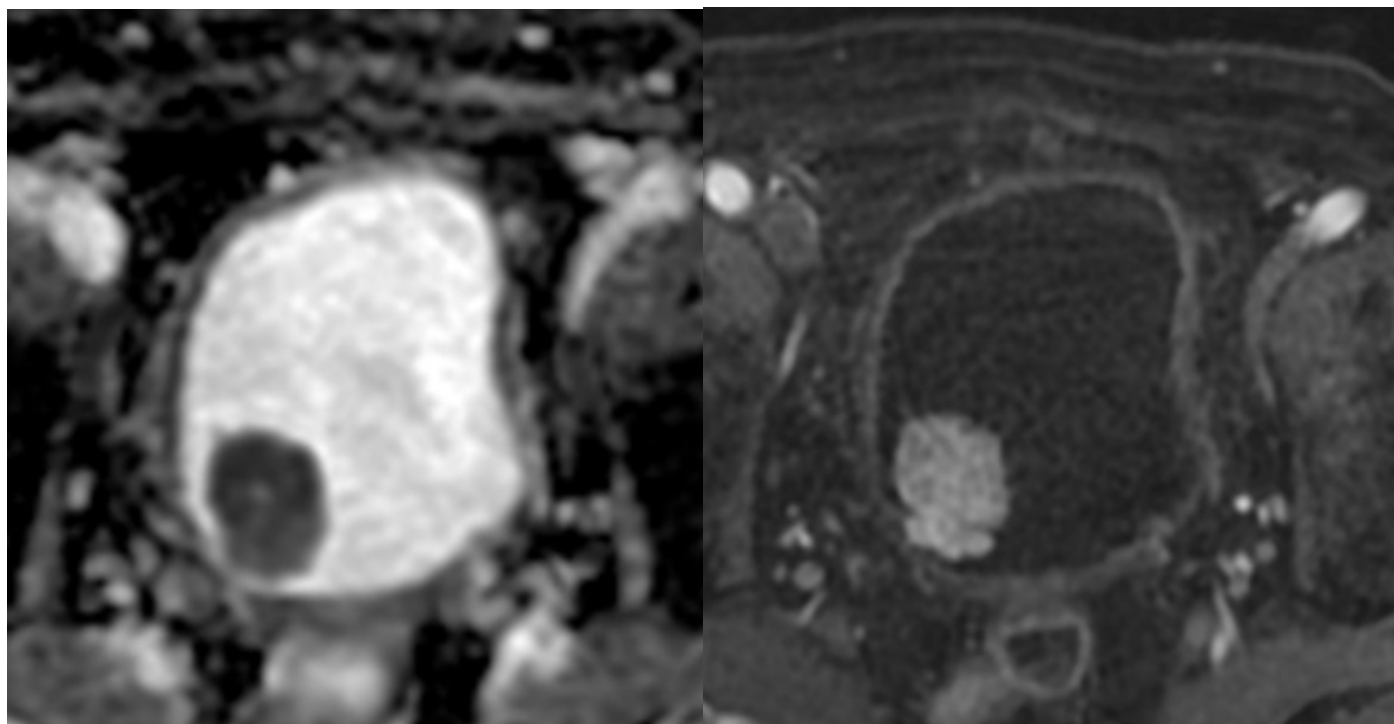


図 27. 83 歳男性、組織型 G3、筋層浸潤癌

左 : ADC マップ、右 : Gd 造影 T1 強調横断像

ADC $1.107 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{秒})$ 、平坦係数 2.310(※膀胱壁との接触面はこの断面では描出されていない)、腫瘍の最大横断面積 452mm^2

高異型度であるが、平坦係数は相対的に高値を示した。

表 1

ADC、腫瘍形状、腫瘍の最大横断面積と組織学的異型度を検討した症例

	人数 (名)	年齢 (平均値 ± 標準偏差) (才)	病変数 (個)
男性	42	71 ± 8	101
女性	9	74 ± 7	18
合計	51	72 ± 8	119

※全症例中多発腫瘍症例は 28 名

表 2

ADC と EAU の再発、筋層浸潤癌への進展スコアを検討した症例

	人数 (名)	年齢 (平均値 ± 標準偏差) (才)
男性	35	71 ± 9
女性	6	75 ± 8
合計	41	72 ± 9

※全症例中多発腫瘍症例は 25 名

表 3

EAU の再発、筋層浸潤癌への進展スコアと症例数

因子		再発スコア (点)	進展スコア (点)	症例数 (名)
腫瘍数	単発	0	0	16
	2-7 個	3	3	25
	8 個以上	6	3	0
腫瘍の最大径	< 3cm	0	0	38
	≥ 3cm	3	3	3
再発歴	初発	0	0	41
	≤ 1 再発 / 年	2	2	0
	> 1 再発 / 年	4	2	0
T 因子	Ta	0	0	19
	T1	1	4	22
併発 CIS	なし	0	0	35
	あり	1	6	6
異型度	G1	0	0	4
	G2	1	0	15
	G3	2	5	22

表 4

算出された症例のスコアの特徴

	再発スコア (点)	進展スコア (点)
平均 ± 標準偏差	3.93 ± 2.36	6.73 ± 4.57
範囲	0 - 10	0 - 18
中央値	4	6
10 パーセンタイル	1	0
25 パーセンタイル	2	3
75 パーセンタイル	6	10
90 パーセンタイル	7	12

表 5

スコアから分類された再発、進展のリスクとその症例数

	低リスク (名)	中リスク (名)	高リスク (名)
再発	2	38	1
筋層浸潤癌への進展	6	16	19

表 6 ADC、平坦係数、腫瘍の最大横断面積と組織学的異型度

	G1(n=10)	G2(n=59)	G3(n=50)
ADC($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{秒}$)			
平均 \pm 標準偏差	1.323 \pm 0.146	1.134 \pm 0.138	0.879 \pm 0.199
範囲	1.105 - 1.544	0.74 - 1.460	0.448 - 1.477
中央値	1.301	1.150	0.873
10 パーセンタイル	1.171	0.996	0.601
25 パーセンタイル	1.224	1.035	0.779
75 パーセンタイル	1.424	1.219	0.957
90 パーセンタイル	1.522	1.303	1.110
平坦係数			
平均 \pm 標準偏差	1.671 \pm 1.172	0.853 \pm 0.916	0.501 \pm 0.682
範囲	0.146 - 3.666	0.101 - 4.561	0.043 - 3.045
中央値	1.483	0.441	0.227
10 パーセンタイル	0.216	0.237	0.037
25 パーセンタイル	0.843	0.280	0.137
75 パーセンタイル	2.616	0.915	0.506
90 パーセンタイル	2.863	2.413	1.309
腫瘍の最大横断面積(mm^2)			
平均 \pm 標準偏差	1331 \pm 411	232 \pm 317	271 \pm 435
範囲	2.6 - 1400	2.4 - 1652	5.32 - 2616
中央値	220	129	143
10 パーセンタイル	63.52	9.14	25.64
25 パーセンタイル	77.28	62.60	48.86
75 パーセンタイル	417.2	255.7	318.5
90 パーセンタイル	523.7	508.3	590.8

表 7

ROC 曲線から求めた異型度区別のためのカットオフ値

	ADC (G1/G2 間)	ADC (G2/G3 間)	平坦係数 (G1/G2 間)	平坦係数 (G2/G3 間)
至適カットオフ値	≤ 1.213	≤ 0.997	≤ 1.174	≤ 0.284
感度(%)	80.0(8/10)	91.5(54/59)	70.0(7/10)	72.9(43/59)
特異度(%)	76.2(45/59)	82.0(41/50)	78.0(46/59)	62.0(31/50)
陽性反応的中率(%)	36.3(8/22)	85.7(54/63)	35.0(7/20)	69.4(43/62)
陰性反応的中率(%)	95.7(45/47)	89.1(41/46)	93.8(46/49)	65.9(31/47)
精度(%)	76.8(53/69)	87.2(95/109)	76.8(53/69)	67.8(74/109)

それぞれの項目について最大の感度、特異度が得られるように至適カットオフ値が設定された。括

弧内の値は該当数/全体数である。

表 8

症例毎の ADC

	ADC($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{秒}$)
平均 \pm 標準偏差	1.028 \pm 0.249
範囲	0.448 - 1.544
中央値	1.023
10 パーセンタイル	0.718
25 パーセンタイル	0.894
75 パーセンタイル	1.212
90 パーセンタイル	1.33

表 9

ADC と再発リスク群

	低リスク(n=2)	中リスク(n=38)	高リスク(n=1)
ADC($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{秒}$)			
平均 \pm 標準偏差	1.458 \pm 0.122	1.005 \pm 0.237	1.023
範囲	1.371 - 1.544	0.448 - 1.477	1.023
中央値	1.458	1.008	1.023
10 パーセンタイル	1.388	0.715	1.023
25 パーセンタイル	1.414	0.828	1.023
75 パーセンタイル	1.501	1.166	1.023
90 パーセンタイル	1.527	1.303	1.023

表 10

ADC と進展リスク群

	低リスク(n=6)	中リスク(n=16)	高リスク(n=19)
ADC($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{秒}$)			
平均 \pm 標準偏差	1.301 \pm 0.174	1.120 \pm 0.195	0.864 \pm 0.191
範囲	1.011 - 1.544	0.76 - 1.477	0.448 - 1.132
中央値	1.314	1.132	0.902
10 パーセンタイル	1.132	0.872	0.600
25 パーセンタイル	1.265	0.985	0.729
75 パーセンタイル	1.360	1.238	1.015
90 パーセンタイル	1.457	1.337	1.053

表 11

ROC 曲線から求めた再発/進展リスク群間区別のための ADC のカットオフ値

	(再発低/中リスク)	(再発中/高リスク)	(進展低/中リスク)	(再発中/高リスク)
カットオフ値	≤ 1.365	≤ 1.024	≤ 1.252	≤ 0.955
感度(%)	100.0(2/2)	47.4(18/38)	83.3(5/6)	87.5(14/16)
特異度(%)	97.4(37/38)	100.0(1/1)	81.3(13/16)	63.2(12/19)
陽性反応的中率(%)	66.7(2/3)	100.0(18/18)	62.5(5/8)	66.7(14/21)
陰性反応的中率(%)	100.0(37/37)	4.8(1/21)	92.9(13/14)	85.7(12/14)
精度(%)	97.5(39/40)	48.7(19/21)	90.0(18/20)	74.3(26/35)

それぞれの項目について最大の感度、特異度が得られるように至適カットオフ値が設定された。括

弧内の値は該当数/全体数である。

【謝辞】

本論文の作成にあたり、終始適切な助言を賜り、また丁寧な指導して下さいました同講座の宍戸文男教授に感謝します。

また同大学泌尿器科学講座の小島祥敬教授には最終的なご意見、ご指導を賜りました。心から感謝いたします。

共同研究者である、同講座の嶋原武志先生、宮嶋正之先生、同大学病理病態診断学講座の橋本優子先生、同大学泌尿器科学講座の羽賀宣博先生には調査のあり方や考察の方法など、細部にわたるご指導をいただきました。ここに感謝いたします。

同大学公衆衛生学講座の後藤あや先生には統計手法について、丁寧なご指導をいただきました。心から感謝いたします。

また同大学神経解剖学講座の八木沼洋行先生には論文作成前の助言や励ましの言葉を頂き、精神的に支えていただきました。本当にありがとうございました。

そして、本研究の趣旨を理解し快く協力して頂いた調査対象者の皆様に心から感謝の意を表します。