

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 高村 真貴  
学位 博士(歯学)  
学位記番号 新大院博(歯)第493号  
学位授与の日付 令和3年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 A comparative study between CT, MRI, and intraoral US for the evaluation of the depth of invasion in early stage (T1/T2) tongue squamous cell carcinoma.  
(早期舌扁平上皮癌の術前DOI計測におけるCT、MRI、口腔内USの比較)

論文審査委員 主査 教授 田沼 順一  
副査 教授 小林 正治  
副査 教授 林 孝文

### 博士論文の要旨

#### 【目的】

2017年に国際対がん連合(UICC)第8版および米国がん合同委員会(AJCC)第8版のTNM分類において、深達度(Depth of invasion: DOI)が導入された。DOIは病理組織学的には腫瘍に隣接する正常粘膜部基底膜を結んだ仮想平面から腫瘍最深部までの垂直的距離と定義されているが、画像診断におけるDOI(画像DOI)の計測手法は未策定である。本研究の目的は、T1・T2舌癌の術前画像DOI計測における口腔内超音波診断(US)、コンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴画像(MRI)の精度について、病理組織学的計測値との比較検討を通じて明らかにすることである。

#### 【対象・方法】

新潟大学医歯学総合病院にてUS、CT、MRIにより原発巣の画像検査が施行され、AJCC/UICC第8版にてT1・T2に分類され外科療法が施行され、病理組織学的に扁平上皮癌が確定した舌癌48症例を対象とした。T3・T4に分類される症例および術前の化学療法や放射線療法が行われた症例や画像検査前に生検が行われた症例は除外した。術前の画像DOI計測については、USでは正常粘膜部基底膜を結んだ仮想線から腫瘍の腫瘍最深部までの距離とした。CTとMRIでは、腫瘍と正常粘膜との境界部を結んだ仮想直線ないし曲線から腫瘍最深部までとした。CTでは造影後の軸位断画像および冠状断画像にて、MRIでは造影後脂肪抑制T1強調画像、脂肪抑制T2強調画像の軸位断画像と冠状断画像にて計測を行った。USでは軸位断に近い断面で走査を行い、低エコーに描出される腫瘍が最も厚く描出される断面の静止画上で計測を行った。病理組織学的DOIを基準として、US、CTおよびMRIでの画像DOIの比較検討をBland-Altman分析及びSpearmanの順位相関係数により統計学的解析を行った。

#### 【結果】

病理組織学的DOIは最小0mm・最大10mm・平均値3.3mmであった。Bland-Altman分析の結果、病理組織学的DOIと比較しUS画像DOIは平均0.2mmの過大評価がみられたが、CT画像DOI・MRI画像DOIは平均2~3mmの過大評価がみられた。CTとMRIを比較すると、MRI画像DOIと病理組織学的DOIとの差ならびに95%一致限界は、CT画像DOIのそれらより小さかった。MRIの造影後T1強調画像とT2強調画像を比較すると、T2強調画像の方が病変を過大評価していた。Spearmanの順位相関係数はUS、MRI、CTの順に大きかった。

#### 【結論】

T1・T2の舌扁平上皮癌の術前画像診断によるDOI計測に関して、病理組織学的DOIを基準として比較検討した結果、USが最も正確であると結論づけられる。CTとMRIは2~3mm程度の過大評価の傾向に注意する必要がある。

## 審査結果の要旨

2017年に国際がん連合（UICC）第8版および米国がん合同委員会（AJCC）第8版のTNM分類において、T分類に腫瘍の表面的な広がりに加え深達度（Depth of invasion: DOI）の概念が導入された。DOIは病理組織学的に腫瘍に隣接する正常粘膜部基底膜を結んだ仮想平面から腫瘍の最深部までの垂直距離と定義され、腫瘍の厚みとは異なるものと定義されているが、画像診断を含めて臨床的な計測手法が明示されておらず、未策定であった。近年、頭頸部領域の画像診断として超音波診断が広く用いられるようになり、いくつかの研究では口腔内超音波診断（以下US）で原発巣の評価を行い、病理組織学的な厚さあるいはDOIとの高い相関が示されてきた。これまでにCT、MRIおよびUSの術前画像DOI評価に関していくつかの報告がなされているが、単一施設においてこれらすべてを行った研究は報告されていなかった。このため本研究において、DOIが5mm前後の診断が重要となるT1・T2舌癌を対象に、病理組織学的に計測されたDOIを基準として、同一患者においてCT、MRI、USにおける術前画像DOI計測の精度を検証し、各画像検査の有効性が検討された。

新潟大学医歯学総合病院にてUS、CT、MRIにより原発巣の画像検査が施行され、AJCC/UICC第8版にてT1・T2に分類され外科療法が行われ、病理組織学的に扁平上皮癌が確定した舌癌48症例が対象とされた。各画像検査前に生検が行われた症例や金属アーチファクト等の影響で病変が全く観察されなかった症例が除外された結果、USで38症例、CTで27症例、MRIの造影後脂肪抑制T1強調画像で15例、脂肪抑制T2強調画像で16症例が対象とされた。術前の画像DOI計測については、USでは正常粘膜部基底膜を結んだ仮想線から腫瘍の腫瘍最深部までの距離とされた。CTとMRIでは、腫瘍と正常粘膜との境界部を結んだ仮想直線ないし曲線から腫瘍最深部までとされた。CTでは造影後の軸立断画像および冠状断画像にて、MRIでは造影後脂肪抑制T1強調画像、脂肪抑制T2強調画像の軸立断画像と冠状断画像にて計測が行われた。USでは軸立断に近い断面で走査を行い、低エコーに描出される腫瘍が最も厚く描出される断面の静止画上で計測が行われた。病理組織学的DOIを基準として、US、CTおよびMRIでの画像DOIの比較検討をBland-Altman分析及びSpearmanの順位相関係数により統計学的解析が行われた。

本研究の結果は以下の通りとされた。病理組織学的DOIは最小0・最大10・平均値3.3mmであった。画像DOIについては、CT画像DOIでは、軸立断は最小2・最大11・平均6.1mm、冠状断は最小2・最大10・平均6.1mmであった。MRI画像DOIでは、造影後脂肪抑制T1強調画像軸立断では最小2・最大12・平均6.1mm、同冠状断では最小2・最大10・平均6.3mm、脂肪抑制T2強調画像軸立断では最小2・最大13・平均6.1mm、同冠状断では最小3・最大12・平均6.6mmであった。US画像DOIは最小0・最大9・平均3.6mmであった。Bland-Altman分析の結果、病理組織学的DOIと比較しUS画像DOIは平均0.2mmの過大評価がみられたが、CT画像DOI・MRI画像DOIは平均2~3mmの過大評価がみられた。CTとMRIを比較すると、MRI画像DOIと病理組織学的DOIとの差ならびに95%一致限界は、CT画像DOIのそれらより小さかった。MRIの造影後T1強調画像とT2強調画像を比較すると、T2強調画像の方が病変を過大評価していた。CT、MRIで軸立断と冠状断を比較すると、MRIでは冠状断の方が画像DOIと病理組織学的DOIの差および95%一致限界が小さかった。Spearmanの順位相関係数はUS、MRI、CTの順に大きかった。

以上のように、USについては、Bland-Altman分析より、CTやMRIと比べて差(bias)および95%一致限界の幅が小さく、腫瘍の浸潤範囲をほぼ正確にとらえていた可能性が高いことが示唆されていた。USの走査方法はホックステイック型の術中用小型探触子を用い、腫瘍との間に高分子音響カップリング材を介して口腔内走査を行っており、腫瘍に対しある程度任意の方向から探触子を当てて計測することが可能であること、またUSでもCTやMRIと同様に腫瘍周囲組織の浮腫や反応性の炎症の影響を受けていると思われたが、造影CTや造影MRIでは造影剤により増強効果が生じた組織を描出しているのに対し、USは周囲組織との音響インピーダンスの相違に基づき、腫瘍本体より近い範囲を低エコー病変として検出していたものと判断された。CTやMRIでは2~3mmの過大評価を認めたのに対し、USでの過大評価がわずかに0.1mm程度で病理組織学的DOIとほぼ一致していたことから、USはCTやMRIほどには、腫瘍周囲組織の浮腫や炎症による影響を受けていない可能性が考えられていた。一方、病理組織学的DOIが5mmより大きい症例では精度が低下するという報告もあり、進行癌の場合にUSを用いる際は注意が必要と考察されていた。USは電離放射線被ばくの心配がないこと、腎障害やアレルギー等のため造影検査を行えない患者に対しても検査を行うこと

ができるなど、CT、MRI と比較し非侵襲的で安価な検査であること、また、CT やMRI はDOI が5 mm 以下の病変をほとんど特定できなかったとの報告があり、深達度の浅い病変では積極的にUS を利用すべきであり、舌の早期癌の術前画像診断にUS を第一選択とすることは合理的と考察されていた。なお、US の欠点として、画像に客観性がないこと、精度が検査者に依存することがあげられ、これらは評価基準の合理化と組織的なトレーニング体制で、ある程度精度が担保されるものと考察されていた。このように病変の過大評価については本研究においてすべてのモダリティで認められており、過去の報告では、MRI における過大評価の要因として、腫瘍周囲組織の浮腫や反応性の炎症が述べられてきていたが、本研究の症例を通じて確認したかぎり、病理組織学的に観察しうる腫瘍周囲組織の炎症性細胞浸潤の範囲は非常に限定的で、2~3 mm に及ぶほどではなかったとのことであった。すなわち、MRI での過大評価の要因については、病理組織として明確には反映されない、周囲組織の循環障害に伴う浮腫性変化が大部分を占めていると考察されていた。経静脈的に投与された造影剤は1~2 分で循環血液中での最大濃度に達し、まず拡張した血管腔や増加した血管末がまず増強され、その後造影剤は浸透圧に従い、腫瘍組織をはじめとした各組織へと移行し、毛細血管が豊富な腫瘍組織は比較的早期に造影されるが、浮腫性変化を起こしている周囲組織は腫瘍組織と比較し毛細血管が少なく、緩徐ではあるが造影剤が移行していくとされており、CT やMRI で造影される領域は腫瘍組織ばかりではなく、腫瘍本体とその周囲組織で浮腫性の反応を生じている部分も含まれていることに注意する必要性が示された。

総括として、T1・T2 の舌扁平上皮癌の術前画像診断によるDOI 計測に関して、病理組織学的DOI を基準として比較検討した結果、US が最も正確であると結論づけられていた。またCT とMRI では2~3 mm 程度の過大評価の傾向に注意する必要があることも示されていた。以上のことに基づき、早期舌癌(T1, T2) の術前画像診断においては、US を積極的に取り入れることにより病変の進展範囲の正確な評価につながり、ひいては正確な病期分類および予後予測が可能となり、舌癌の診療に大いに寄与するところと結論づけられていた。

審査員3名の口頭審問の結果(別紙:最終審査結果の要旨参照)、本論文が博士の学位論文として十分な価値を持ち、さらに申請者が大学院医歯学総合研究科博士課程修了者として学力ならびに見識を有し、博士(歯学)の学位を有するものと判定した。