

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 新垣 元基
学位 博士(歯学)
学位記番号 新大院博(歯)第344号
学位授与の日付 平成28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 Significance of intraoral elastography in the evaluation of muscular invasion of early-stage tongue carcinoma

論文審査委員 主査 教授 高木 律男
副査 教授 朔 敬
副査 教授 林 孝文

博士論文の要旨

背景：頸部リンパ節転移は、舌癌患者における最も重要な予後因子の中の1つである。T1・T2の初期舌癌における頸部リンパ節転移の頻度は20-40%とされており、リンパ節転移を生じると生存率の低下に繋がるとされ、頸部リンパ節転移の頻度の予測は予後の改善や治療法の選択においても非常に重要である。これまでの多くの報告から、舌癌における原発巣の厚みや深さおよび筋層浸潤が頸部リンパ節転移の頻度と有意に関係していることが示されている。舌癌の原発巣の厚みや深さの画像評価は、これまでCT、MRI、超音波断層撮影による口腔内走査(舌エコー)によって行われてきた。CTやMRIは厚みが大きい病変の検出には有利であるが、小さい病変の場合は周囲正常組織との鑑別が困難である。これに対し舌エコーでは、厚みが1mm程度以上であれば描出は十分可能である。さらに、最近の口腔内探触子の解像度の向上により舌エコー所見における内部性状や浸潤先端部について病理組織学的所見との比較を行った報告も見られるようになってきている。一般的に、舌癌を含む口腔癌における確定診断は通常生検によって行われている。特に口腔癌では視診や触診により病態の把握が可能であることが多く、生検も比較的容易に施行できる。生検による組織学的評価は腫瘍の悪性度を評価するのに有効な手段である。しかし、生検では十分な検体を採取できないことや生検での侵襲による周囲組織への癌細胞の播種の可能性も完全には否定できない。これに対して舌エコーは非侵襲的に検査でき、舌エコー像から癌の全体像や厚み、深さの評価も行うことが可能であり、腫瘍切除の際の指標になると考えられ、切除前における舌エコーの有用性が認められている。一方近年、組織の硬さを画像化することが可能である超音波組織弾性イメージング技術(エラストグラフィ)の普及がすすみ、これを用いた癌の周囲組織への浸潤度の評価が行われるようになってきている。この手法は、癌組織が周囲正常組織よりも硬いことを利用している。エラストグラフィは、超音波によって組織の硬さを非侵襲的に検出して評価するための画像診断の手法として発展し、乳腺や甲状腺などの良悪性診断や肝臓での線維化診断においてその有用性が報告されている。そこで今回われわれは、現在臨床に応用されているエラストグラフィのうち、歪みを利用したstrain elastographyを用いて、舌初期癌の筋層浸潤の有無の診断におけるエラストグラフィの有用性を明らかにすることを目的として、得られた画像所見と病理組織学的所見との比較検討を行った。

対象・方法：期間は2013年1月から2014年12月にかけて、当院にて臨床的に初期舌癌と診断され、初診時または手術前に舌エコーとエラストグラフィを施行した初期舌癌患者25人を対象とした。内訳は女性10例、男性15例で、年齢は最低38歳、最高85歳、中央値64歳であった。病理組織学的には扁平上皮癌が20例、上皮内癌が5例で、扁平上皮癌症例のT分類はT1が7例、T2が13例であった。検査時は全ての症例でN0であった。

術前に化学療法や放射線療法を行った症例は除外した。検査は口腔内超音波検査経験 28 年および口腔内のエラストグラフィ経験 10 年の歯科放射線指導医 1 名が施行した。超音波診断装置本体には日立メディコ社製 Preirus を使用し、探触子にはホッケースティック型の 7-13Mz 術中用小型探触子を使用した。舌エコーは、探触子表面に厚み 3mm ないし 5mm の高分子音響カップリング材を装着し、探触子保護のためラップでカバーして腫瘍表面にあてて施行した。より正確な画像を得るために、検査者がガーゼで舌を保持して行った。舌エコーは、まず通常の B モードを施行し、粘膜上皮層と連続性のある低エコー域として描出される腫瘍領域を最も厚く描出させたところでその厚みを計測した。腫瘍の厚みは、腫瘍表面から腫瘍最深部までの距離とした。腫瘍領域は、横断像と縦断像で描出した。次いで、B モードで腫瘍が最も厚く描出されているのを確認した上でエラストグラフィを施行した。現在臨床で利用されているエラストグラフィは、歪みを利用した strain elastography とせん断弾性波を利用した shear wave elastography に大別される。本研究では、strain elastography を用いた。エラストグラフィ画像は、動画を撮影し、その中から適切な画像を静止させて得た。エラストグラフィの ROI (関心領域) は、最上部の音響カップリング材を含み、舌の筋層深層が範囲に入るように設定した。動画と適切な静止画の選択は、舌エコーとエラストグラフィを行った検査者によってなされた。本研究における超音波画像の検討は、B モードで描出された腫瘍領域とエラストグラフィで青く表示された硬い領域との範囲の相違を評価した。B モードで腫瘍を示す低エコー領域とエラストグラフィで青く表示される硬い領域の範囲が概ね一致していた場合と、B モードでの腫瘍領域よりも広い範囲にエラストグラフィで青く表示される領域が滲みだして見られた場合とを病理組織学的所見における筋層浸潤の有無と比較した。

結果：全症例で原発巣に対し外科的切除術が施行され、エラストグラフィ画像と切除物の病理組織学的所見との比較が可能であった。B モードで計測した腫瘍の厚みは、扁平上皮癌では最小 2mm、最大 12mm、平均値 5.3mm で、上皮内癌では最小 1mm、最大 3mm、平均値 1.5mm であった。病理組織学的に筋層浸潤が認められた症例 (20 例) では、全例で B モードにおける低エコー域とエラストグラフィで青く表示される硬い領域との範囲が不一致であり、青い領域が周囲に滲むように広がっている所見が得られた。一方、病理組織学的に筋層浸潤が認められなかった症例 (5 例) では、全例で B モードにおける低エコー域とエラストグラフィで青く表示される硬い領域との範囲が一致あるいはほぼ一致していた。原発巣の切除後に頸部リンパ節後発転移を認めたのは T2 症例の中の 5 例で、最初の手術から転移までの期間は中央値 4 か月であった。いずれも B モードにおける低エコー域とエラストグラフィで青く表示される硬い領域との範囲が不一致であり、病理組織学的に筋層浸潤が認められた。

考察：低エコー域で描出される腫瘍辺縁周囲に青く表示される硬い領域が滲むように見られるのは、腫瘍浸潤に伴う周囲組織の間質反応による腫瘍辺縁部の硬さの多様化が描出されている可能性があるものと考えられた。本研究より早期舌癌の筋層浸潤診断においてエラストグラフィの高い有用性が示唆された。

審査結果の要旨

頸部リンパ節転移は、舌癌患者における最も重要な予後因子の中の 1 つである。特に舌癌では、口腔の他部位から発生する癌と比較して頸部リンパ節転移の頻度が高く、T1・T2 の初期癌においても転移の頻度は 20~40%とされている。また舌癌においては、より筋層深層への浸潤が進行するほど、頸部リンパ節転移の頻度が高くなることが知られている。そのため、切除前における舌癌の悪性度や筋層浸潤を含めた腫瘍の進展範囲の評価は、予後の予測や改善だけではなく、治療法の選択においても非常に重要である。これまで舌癌の原発巣の厚みや深さの画像評価には、CT、MRI、そして超音波断層撮影による口腔内走査 (舌エコー) によって行われてきた。CT や MRI は厚みが大きい病変の検出には有利であるが、小さい病変の場合や歯冠修復物のアーチファクトの影響を受ける場合には腫瘍の進展範囲を正確に検出できない場合がある。これに対して舌エコーは、非侵襲的で簡便かつ迅速に繰り返し検査が可能で、厚みが 1mm 程度以上の病変であれば描出は十分可能であり、さらに高解像度の画像を得ることが可能になったことから、舌エコー像における内部性状や浸潤先端部についても評価可能となり、病理組織学的所見との比

較を行った報告も見られるようになってきている。一般的に、舌癌を含む口腔癌における確定診断や性状診断は通常生検によって行われている。特に口腔癌では視診や触診により病態の把握が可能であることが多く、生検も比較的容易に施行できる。しかし、生検では浸潤先端部を含んだ十分な検体を採取できない場合もあり、生検での侵襲による癌細胞の播種の可能性も完全には否定できない。これに対して舌エコーは非侵襲的に検査が可能であり、舌エコーによって描出された舌癌の厚みや深さは、組織学的進展範囲と相関しているとされており、舌エコー像から癌の深達度の評価も十分可能であるため、腫瘍切除範囲決定の指標になることから術前に舌エコーを施行することは有用である。しかしながら、特に病変が小さい場合には、従来の B モード（グレースケール）画像のみでは筋層浸潤の有無の評価は困難なことがある。さらに、舌エコーでの腫瘍の辺縁形態や内部性状と、病理組織学的な浸潤先端部との関連について検討した報告は見られるが、舌エコー像から筋層浸潤を含めてどの程度まで癌が浸潤しているかに関して評価し、病理組織学的所見と詳細に比較した報告は少ない。その中で、近年組織の硬さを画像化することが可能である超音波組織弾性イメージング技術（エラストグラフィ）の普及がすすみ、これを用いた癌の周囲組織への浸潤度の評価が行われるようになってきている。エラストグラフィは、組織の硬さを非侵襲的に検出して評価するための画像診断の手法として発展し、悪性と良性の鑑別のみならず、組織の硬さの分布を描出することにより組織学的情報についても評価可能な手法であると報告されている。舌癌においても、従来の舌エコーにエラストグラフィを併用して、組織の硬さを評価することにより筋層浸潤を含めた深部浸潤の診断に有用であると考えられるが、その詳細について検討した報告は見られない。そこで本研究では、歪みを利用した **strain imaging** を用いて、舌初期癌の筋層浸潤の有無の診断における超音波エラストグラフィの有用性を明らかにすることを目的として、超音波エラストグラフィによって得られた画像所見と病理組織学的所見との比較検討を行うこととした。

本研究の結果、病理組織学的に筋層浸潤が認められなかった症例では、全例においてエラストグラフィで青く表示される硬い領域は B モードにおいて低エコー域で描出される腫瘍辺縁と概ね一致していた。これに対して、病理組織学的に筋層浸潤が認められた症例では、全てにおいて低エコー域として描出される腫瘍辺縁よりも広い範囲にエラストグラフィで滲むように青く表示される硬い領域が認められた。その理由として、腫瘍浸潤に伴う周囲組織の間質反応による腫瘍辺縁部の硬さの多様化が描出されている可能性が考えられた。癌組織では血管と細胞の密度が増加するにつれてその硬さが増し、この硬化は初期の癌でもすでに始まっていると言われており、また多くの悪性病変では、病変だけではなく、その周囲組織も硬いことが報告されている。周囲組織が硬いことは悪性病変では線維化を伴う著明な間質反応が起きており、病変周囲組織にまで癌の浸潤があることを示している。線維化の程度は硬さに関連していることは甲状腺や肝臓においても知られている。さらに、腫瘍浸潤に伴う間質反応により生じる線維化が進行するほど組織の硬さが増し、硬さが増すとより悪性度が強くなることも知られていることから、硬さを評価することにより、癌の浸潤度を把握することに繋がると思われた。

臨床において本法は以下のような有用点が考えられた。まず、舌エコーは小さく薄い病変であっても描出が可能であり、エラストグラフィを追加することにより癌が筋層まで浸潤しているかを把握できることから、全摘生検を行うかの判断や、全摘生検を選択した場合において切除範囲の設定に際しての指標になること、また生検と比較して舌エコーおよびエラストグラフィは非侵襲的に行うことが可能であることから、癌細胞の播種を防止することに加えて、全身状態の悪い患者からの生検を回避することが可能になるものと思われた。さらに、容易に繰り返し検査を行うことが可能であることから、白板症などの粘膜病変に対する経過観察において、経時的に比較した上で病変の増大や浸潤性を有することが確認された時点での切除を検討することができると考えられた。

結論として、本研究により口腔内エラストグラフィによって得られた画像所見と病理組織学的所見とを比較することにより、エラストグラフィが舌初期癌の筋層浸潤の有無の診断において有用であることが示された。今後は、症例数を増やしてさらに詳細な検討を加え舌エコー像とエラストグラフィの所見から頸部リンパ節転移を予測するための評価基準を設定する方針としている。

以上のように、本研究は、口腔内のエラストグラフィが舌初期癌の筋層浸潤の有無の診断において非常に有用であることを明らかにした論文であり、その成果は今後の初期舌癌の治療方針決定や後発頸部リンパ節転移の予測において有意義なものと思われる。

よって、本論文に学位論文としての価値を認める。