

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 小林 太一
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第411号
学位授与の日付 平成30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 口腔内超音波走査における粘膜上皮層に関するファントムを用いた基礎的検討

論文審査委員 主査 教授 小林 正治
副査 教授 高木 律男
副査 教授 林 孝文

博士論文の要旨

【目的】改定されたAJCC、UICCでは口腔癌のTMN分類におけるT分類にdepth of invasion (DOI)の概念が加わり、本邦でも導入の方向となっている。DOIは腫瘍に隣接する正常粘膜基底膜の仮想平面から腫瘍最深部までの距離と定義されており、口腔内超音波診断の有用性が期待されている。われわれは、高分子ゲル音響カップリング材を口腔粘膜表面と探触子との間に介在させることで、正常口腔粘膜が表層から表面反射層、粘膜上皮層、粘膜下結合組織・筋層の層状構造として描出されることを示してきたが、DOIを決定する上で重要な粘膜上皮層に対する検討は不十分であった。そこで本研究ではファントムを用いて口腔内走査を想定した撮像を行い、粘膜上皮層に関する検討を行った。

【材料と方法】4種の特注ファントムを準備した。本体には内部均一な高エコーを呈する既製の超音波ファントムを用い、その表面に粘膜上皮を模した薄い模擬粘膜上皮層を積層し作成した。模擬粘膜上皮層の厚みは0.5 mm、1.0 mmと3.0 mmに設定した。超音波探触子には術中用小型リニア探触子を使用した。探触子走査面の表面に音響カップリング材を載せ、汚染防止用に全体を食品用ラップで包み、ファントム表面に接触させて超音波画像取得を行った。音響カップリング材には高分子ゲル音響カップリング材と寒天ゲル音響カップリング材を、ラップにはpolyvinylidene chloride (PVDC) 製、polyethylene (PE) 製、polymethylpentene (PMP) 製のものを準備した。得られたBモード画像をImageJにて表面反射層と粘膜上皮層の厚みを計測した。また厚み3.0 mmの模擬粘膜上皮層内部に発生したアーチファクトについて評価した。

【結果】寒天ゲル音響カップリング材とPMPラップの組み合わせ以外では、厚み0.5 mm程度の明瞭な表面反射層が観察され、また厚み3.0 mmの模擬粘膜上皮層内部には深さ1.0 mm前後の位置にアーチファクトによるものと考えられる線状高エコー構造が描出された。高分子ゲル音響カップリング材の場合には、ラップの種類に関わらず模擬粘膜上皮層が無い場合にも幅0.15 mm程度の粘膜上皮層が認められた。模擬粘膜上皮層はいずれも実際よりも薄く計測される傾向にあったが、寒天ゲル音響カップリング材とPMPラップとの組み合わせが最も実際の厚みを正確に評価しうることを示された。

【考察】高分子ゲル音響カップリング材の場合には、ラップの種類に関わらず0.15mm程度の線状低エコーが生じること、これが音響陰影によるものであることが推測され、表面反射層と併せて厚み0.6~0.7 mmの範囲はアーチファクトにより正確な描出がされていない可能性が示唆された。この手法で口腔内走査を行った場合、粘膜上皮は正確に描出され得ないこと、これまで粘膜上皮層として報告されてきた線状低エコーは、音響カップリング材とラップで形成されたアーチファクトが大部分であった可能性が示された。一方、寒天ゲル音響カップリング材とPMPラップの組み合わせではこうしたアーチファクトがほとんど生じなかったことから、今後はこれらの音響学的特性をさらに解析し、最適化をはかることが有意義と思われる。

審査結果の要旨

2016年から2017年にかけて改定された、AJCC (The American Joint Committee on Cancer) ならびに UICC (Union Internationale Contre le Cancer・国際対がん連合) の口腔癌 TMN 分類における T 分類に depth of invasion (DOI) の概念が加わり、本邦でも導入の方向となっている。DOI は隣接する正常粘膜基底膜の仮想平面から腫瘍の最深部(浸潤先端)に引いた垂線の長さとして定義され、腫瘍の厚みとは区別されるべきことが示されている。これまで多くの研究において、口腔癌において腫瘍の厚みや DOI の重要性に関して報告がなされており、厚みや DOI が増大するほどリンパ節転移が増加し予後が悪化することが知られている。

現在、CT や MRI、超音波診断が日常的に口腔癌の進展範囲評価に用いられており、なかでも口腔内超音波診断は腫瘍の浸潤先端の評価に有用とされている。口腔内超音波診断において、口腔粘膜に探触子を直接接触させると、粘膜上皮相当部の浅さの組織の描出が不鮮明になるという特性がある。そこでわれわれは、既製の高分子音響カップリング材を利用し、これを 3~5 mm 程度に薄く切断して口腔粘膜表面と探触子との間に介在させて画像化することを提唱し、一般臨床への普及に努めてきた。この手法を用いると、正常口腔粘膜は表層から線状高エコー(表面反射層 surface echo)、線状低エコー(粘膜上皮層 mucosal epithelial echo)、面状高エコー(粘膜下結合組織ならびに筋層 submucosal / muscular echo) として層状構造として明瞭に描出される。しかしながら、線状低エコーとして描出される粘膜上皮層が、実際の粘膜上皮をどの程度正確に反映しているかについては、未検討のままであった。すなわち、線状低エコーの深部辺縁が DOI 計測の際の基準となる粘膜基底膜として適用できるか否かについては不明であった。そこで本研究では、超音波画像における粘膜上皮層の画像形成に関わる要因について、特注のファントムにより検討した。

本研究の対象は 4 種の特注ファントムとした。本体には内部均一な高エコーを呈する、高分子ゲル(wide range tissue mimicking material) を材質とした既製の超音波ファントム(OST 株式会社製)を用い、その表面に粘膜上皮を模した薄い低エコー構造(模擬粘膜上皮層 simulated mucosal layer; SML) を積層し作成した。模擬粘膜上皮層の厚みは実際の粘膜上皮の厚み(0.3~0.8mm 程度)を反映させるために 0.5 mm と 1.0 mm を、さらに 1.0 mm よりも深部に生じる可能性のあるアーチファクトを検出するために 3.0 mm を設定した。また対照として積層しないファントムも用意した。ファントムの音速は 1,530 m/s で、減衰率は 1 dB/cm/MHz であり、長さ・幅は 70 mm、厚み(高さ)は 20 mm であった。

超音波診断装置には、本体として HIVISION Preirus (日立) を、探触子には日常臨床で口腔内超音波診断に使用している周波数 7-13 MHz のホッケースティック型の術中用小型リニア探触子 EUP-O54J (日立) を使用した。探触子走査面の表面に音響カップリング材を載せ、汚染防止用に全体を食品用ラップで包み、ファントム表面に接触させて超音波画像取得を行った。音響カップリング材として、厚み 5.0 mm の既製高分子ゲル音響カップリング材(タキロン社製ソナゲル®) と、厚み 3.0 mm の試作の寒天ゲル音響カップリング材を用意した。食品用ラップには日常的に入手が容易な polyvinylidene chloride (PVDC) 製のもの、polyethylene (PE) 製のものと polymethylpentene (PMP) 製のものを準備した。いずれのラップも厚み 0.01 mm 程度であり、それぞれに有意な差はみられなかった。

B モード画像では、浅い方から順に、音響カップリング材(低エコーないし高エコー)、表面反射層(線状高エコー)、粘膜上皮層(線状低エコー)、ファントム本体(面状高エコー)が描出されるため、表面反射層と粘膜上皮層の厚みを計測した。さらに、厚み 3.0 mm の模擬粘膜上皮層の場合には、その内部における線状高エコーの発生の有無、厚みと表面反射層からの距離を計測した。計測においては、超音波画像を PC に取り込み、ImageJ (ver. 1.50i, National Institute of Health, USA) を用い、異なる 3 か所で輝度プロファイルを作成し、その平均値を記録した。表面反射層の厚みは表面反射層の最大輝度の 2 分の 1 の値を示す部位でプロファイルの幅を計測し、粘膜上皮層の厚みは表面反射層深部から、模擬粘膜上皮層と既成ファントムの境界までの距離を計測した。3.0 mm の模擬粘膜上皮層内部の線状高エコーの幅は表面反射層に準じた計測を行い、表面高エコーからの距離は表面反射層表層から内部線状高エコーの表層までを計測した。

その結果、寒天ゲル音響カップリング材と PMP ラップの組み合わせ以外では、厚み 0.5 mm 程度 (0.37~0.88 mm) の明瞭な線状高エコー (表面反射層) が観察された。高分子ゲル音響カップリング材の場合には、ラップの種類に関わらず模擬粘膜上皮層がなくとも幅 0.13~0.15 mm の線状低エコー (粘膜上皮層) が認められた。また寒天ゲル音響カップリング材では、PVDC ラップを組み合わせた場合に 0.43 mm の線状低エコーがみられたが、それ以外では認められなかった。模擬粘膜上皮層はいずれも実際よりも薄く計測される傾向にあったが、特に厚み 0.5 mm の場合には高分子ゲル音響カップリング材が寒天ゲル音響カップリング材よりも有意に薄く計測される傾向がみられた。これらの組み合わせの中では、寒天ゲル音響カップリング材と PMP ラップとの組み合わせが最も実際の厚みを正確に評価しうることが示唆された。寒天ゲル音響カップリング材と PMP ラップとの組み合わせ以外では、表面高エコーから深さ 1.0 mm 前後 (0.69~1.11 mm) の位置にアーチファクトによるものと考えられる線状高エコー構造が描出され、その幅は 0.19~0.35 mm 程度であった。

口腔内超音波診断法は、特に T1・T2 の舌癌については CT や MRI よりも癌の検出に鋭敏である。舌癌の超音波口腔内所見に関する報告は多く、B モード画像において癌は低エコー域として描出される。さらに高分子ゲル音響カップリング材を介在させて走査を行うと、粘膜上皮層が線状低エコー構造として明瞭化し、超音波画像上、粘膜下結合組織層と筋層との区別が容易となるとされている。口腔内超音波画像において、このように明瞭に線状低エコーとして描出される粘膜上皮層が粘膜上皮を正確に反映しているのであれば、粘膜上皮層の深部辺縁を基底膜と定義して DOI を正確に計測することは可能となる。しかしながら、粘膜上皮層として表現されている線状低エコーは、表面反射層の線状高エコー直下に平行に観察され、本来粘膜上皮にあるはずの上皮釘脚による凹凸がみられず粘膜上皮としては過度に平坦である。このことは、探触子をカバーしている音響カップリング材とラップ材等に起因するアーチファクトが影響している可能性について配慮しなければならないという点に行き着く。

本研究では、粘膜上皮層の画像形成に関して、複数の音響カップリング材とラップ材の組合せでファントム撮影を行い、アーチファクトの影響について検証を行った。その結果、寒天ゲル音響カップリング材と PMP の組み合わせ以外では、0.5mm 程度 (0.37~0.88mm) の幅の明確な表面反射層として線状高エコーが描出された。この高エコー構造はラップの本来の厚み (0.01mm 前後) よりもはるかに大きな値であり、音響カップリング材とラップならびに模擬粘膜との間の音響インピーダンスの差により生じた強い超音波の反射によるものと考えられ、音響カップリング材とラップの音響インピーダンスは不明ではあるものの、アーチファクトにより形成されたものと判断された。ただし、たとえこの強い表面反射エコーが生じたとしても粘膜上皮層の計測に影響を与えなければ DOI 計測に大きな問題は生じないことになるが、粘膜上皮層の厚みは本来の厚みと大きく異なる結果となった。高分子ゲル音響カップリング材の場合には、粘膜上皮層がなくともラップの種類に関わらず 0.15mm 程度の線状低エコーが生じること、これが線状高エコーの深部に生じる音響陰影によるものであることが推測され、表面反射層と併せて厚み 0.6~0.7 mm の範囲はアーチファクトにより正確な描出がされていない可能性があることが示唆された。また同様に、寒天ゲル音響カップリング材を使用した場合でも PVDC ラップとの組み合わせでは 0.9 mm の幅のアーチファクトが生じることが示された。正常な粘膜上皮の厚みは 0.3 mm から 0.8 mm 程度とされており、これらの音響カップリング材とラップの組み合わせを使用した場合、粘膜上皮はアーチファクトの中に紛れてしまい、正確に描出されないことが推測された。すなわち、これまでわれわれが粘膜上皮層として報告してきた線状低エコーは、実は音響カップリング材とラップで形成されたアーチファクトによるものが大部分であった可能性が示されたと言える。

寒天ゲル音響カップリング材と PMP の組み合わせでアーチファクトがほとんど生じなかった理由としては、寒天ゲル音響カップリング材と PMP ラップの音響インピーダンスが非常に近似していて反射が生じづらかったことが考えられる。また全般的に寒天ゲル音響カップリング材が高分子ゲル音響カップリング材よりもアーチファクトが少なかった理由としては、高分子ゲル音響カップリング材がほとんど無エコーに近く減衰がほとんどないために境界面での反射がより強調されるのに対し、寒天ゲル音響カップリング材は内部エコーがファントム本体と同程度に高く同程度に減衰するために、ラップやファントム表面との境界面での反射が弱まってアーチファ

クトが目立ちにくくなっていたことが考えられる。ただし、ラップとの組み合わせによっては強いアーチファクトが生じる場合もあるため、組み合わせには配慮する必要があるものと思われる。いずれにせよ、標準化され普及しつつある音響カップリング材と汚染防止用の食品用ラップを用いた口腔内超音波診断を行っていくうえで、音響カップリング材と食品用ラップについて、音響インピーダンスを含めた物理的特性をさらに解析し、最適化をはかっていく必要があるものと思われる。今後、T分類に必須となる DOI の普及とともに口腔内超音波診断はますます重要な検査となり制度が求められることが予想され、歯科における超音波診断においては、さらなる基礎ならびに臨床研究を推進する必要がある。

以上のように、本研究は、現在日常臨床で行っている口腔内超音波診断法による粘膜上皮の描出における問題点を提起し、その解決法の提案にも踏み込んだ重要かつ新たな知見を示したものであり、その成果は今後の口腔癌の診断ならびに治療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。