HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	制限拡散モデルに基づく口腔扁平上皮癌の拡散強調像の評価：TNM分類及びPET検査による腫瘍の機能的情報との比較［全文の要約］
Author(s)	志摩, 朋香
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13492号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74117
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoka_Shima_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要約

学位論文題目

制限拡散モデルに基づく口腔扁平上皮癌の拡散強調像の評価：TNM 分類及び PET 検査による腫瘍の機能的情報との比較

博士の専攻分野名称　　博士（歯学）　　氏名　志摩　朋香

MRI の拡散強調像（Diffusion weighted imaging：DWI）は細胞膜や細胞内小器官といった生体組織の微細構造を考慮した水分子の拡散運動を反映していると考えられている. 最近次世代の分析法として，非制限拡散の ADC(apparent diffusion coefficient)とは異なり，生体内の血管や細胞膜などの微細構造を評価できると考えられている制限拡散モデルが注目されている.

口腔扁平上皮癌の進行状態の診断基準として UICC の TNM 分類や病期分類（Stage 分類）が一般的に用いられている．TNM 分類や Stage 分類は治療法の選択や患者の予後に影響を及ぼす因子と考えられている.

FDG-PET（18F-Fluoro-2-deoxyglucose-PET）は腫瘍細胞のグルコース代謝の評価に用いられ，FMISO-PET（18-fluoromisonidazole-PET）は悪性腫瘍における低酸素状態の評価に用いられている. 悪性腫瘍の低酸素状態は放射線抵抗性を示すことから予後不良になると考えられ，腫瘍低酸素の評価の方法が注目されている.

今回の研究では口腔扁平上皮癌患者における制限拡散モデルパラメータを用いた拡散強調像について，TNM 分類，Stage 分類，FDG-PET 及び FMISO-PET パラメータとの比較を行い，相関及び有意差について検討した.

この研究は前向き観察研究であり，北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会に承認を受け, 全ての対象患者への研究説明と同意のもと施行された. 対象は口腔扁平上皮癌患者の 28 例で，外科的切除術施行前に MRI 検査を行った．全 28 例中 18 例は FDG-PET 検査及び FMISO-PET 検査を施行した.

3.0 テスラ の MR 装置で Single-shot spin-echo 法，echo-planar imaging (EPI)を用いて 6 個の b 値（0-2500 s/mm^2）で計測した.

制限拡散パラメータは以下の項目について解析した. ADC(apparent diffusion coefficient), K(kurtosis value)， D_K （ kurtosis-corrected diffusion coefficient ）， α （ diffusion heterogeneity ）, DDC(distributed diffusion coefficient), D_{slow} (slow diffusion coefficient).

関心領域（ROI）は T1 強調像，脂肪抑制 T2 強調画像，及び脂肪抑制造影 T1 強調画像を参照し，壊死領域，嚢胞形成領域，磁化率アーチファクトの影響を受ける領域を避けるように設定した.

FDG-PET では腫瘍の最大標準集積値（SUV_{max}：maximal standardized uptake values）を使用し，FMISO-PET では SUV_{max} 及び平均標準集積値（SUV_{mean}：mean standardized uptake values）及び腫瘍対筋肉比（TMR:tumor to muscle ratio）にて PET 画像の集積を評価した. PET 画像の ROI は，MRI で計測されるスライスに可能な限り近いスライスを選択した.

全 28 症例に対して制限拡散モデルパラメータと T 因子，N 因子との間の相関についてピアソン相関にて比較した．また，FDG-PET 及び FMISO-PET 検査を行った 18 症例に対して制限拡散モデルパラメータと各 PET パラメータとの間の相関について比較した．有意水準は 5%未満とした.

Stage 分類では Low Stage（Stage Ⅰ＋Ⅱ）と High Stage（StageⅢ+Ⅳ）の 2 つに区分し，各制限拡散モデルパラメータとの間の有意差を比較検討した．Wilcoxon の順位和検定にて

有意差の有無を調べた．有意水準は 5%未満とした．

ピアソン相関にて制限拡散モデルパラメータと T 因子，N 因子，FDG-PET SUV_{max} には有意な相関はみられなかった．

FMISO-PET SUV_{max} と α，ADC，D_{slow} との間に，FMISO-PET SUV_{mean} と D_K，ADC，D_{slow} との間に有意な相関がみられた．TMR_{max} は K，D_K，DDC，ADC，D_{slow} との間に，TMR_{mean} は K，D_K，DDC，ADC，D_{slow} との間に相関がみられた．特に PET 検査パラメータと DDC 及び D_{slow} との相関が強かった．

Wilcoxon の順位和検定にて K 及び ADC は Low Stage（Stage Ⅰ＋Ⅱ）と High Stage（Stage Ⅲ+Ⅳ）との間に有意差を認めた．K と ADC は有意水準（p=0.05 未満）を満たした．

制限拡散パラメータは水分子の拡散による腫瘍の組織構造を評価しているが，FDG-PET パラメータは腫瘍組織における代謝を評価していることから，パラメータが反映する腫瘍の特性の相違が相関の低さに影響した考えられた．

D_{slow} は各ボクセル内の灌流信号が検出されないことから， ADC よりも組織内の水の拡散を詳細に反映していると考えられている．癌組織の低酸素状態を示す内部構造環境が D_{slow} に反映され，D_{slow} が FMISO-PET パラメータと高い相関を示すと考えられた．

K と α は細胞の形状，細胞の大きさ，細胞外及び血管外の細胞空間のバランス，ボクセル内の微小壊死などの組織の heterogeneity を反映し，また腫瘍の微小壊死が組織の低酸素と強く関連しているとの報告がみられる．K と α が FMISO-PET パラメータとの相関を示したことから，微小壊死が拡散 heterogeneity のパラメータと関係している可能性があると考

えられた.

悪性腫瘍の低酸素状態は放射線抵抗性を生じ，予後不良に至る可能性がある． FMISO-PET 検査と異なり，MRI の DWI は電離放射線の被曝がなく，制限拡散モデルを用いることで非侵襲的に腫瘍低酸素を評価することができると考えられた.

K では Low Stage（StageⅠ+Ⅱ）と High Stage（StageⅢ+Ⅳ）とに区別した 2 つの間に有意差を認めた. K は組織構造の拡散 heterogeneity を表し, 腫瘍組織細胞の形態やサイズ, 微小壊死などの病態を反映しているとされている．K は腫瘍の進行状態を表し，予後予測できる可能性があると考えられた.

T 因子，N 因子は制限拡散モデルパラメータとの相関を示さなかった．T 因子及び N 因子における最小症例数が少なく, 相関関係においてデータの偏りの影響を受けた可能性が考えられた.

今回の研究において対象症例数が少ないこと, 組織や病理学的所見との詳細な比較を行っていないことが不十分である. 制限拡散モデルパラメータと腫瘍の組織学的所見及び免疫染色での分析などの腫瘍特性に関する情報との比較検討の必要があると考えられた.

以上の結果から制限拡散モデルパラメータは口腔扁平上皮癌患者の腫瘍低酸素を非侵襲的に評価し, 腫瘍の低酸素状態を反映することから予後を予測できる可能性があると考えられた.