



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
Author(s)	志摩, 朋香
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13492号
Issue Date	2019-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13492
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80728
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoka_Shima.pdf



博士論文

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

平成 31 年 3 月申請

北海道大学

大学院歯学研究院口腔医学専攻

志摩 朋香

「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」

抄録

【目的】 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 Fluorodeoxyglucose-PET (FDG-PET) 及び Fluoromisonidazole-PET (FMISO-PET)のパラメータ, TNM 分類, Stage 分類との比較を行い, 相関及び有意差について検討した.

【材料と方法】 28 人の口腔扁平上皮癌患者に対して前向き観察研究を行った. 3 テスラの MRI 装置で 6 通りの b 値(0-2500s/mm²)を用いて DWI 画像を作成し, 計算した. 制限拡散モデルパラメータは K(kurtosis value), D_K(kurtosis-corrected diffusion coefficient), DDC(distributed diffusion coefficient), α (diffusion heterogeneity), D_{slow}(slow diffusion coefficient), ADC(apparent diffusion coefficient)を計算した. SUV(standardized uptake values)は FDG-PET 及び FMISO-PET から, TMR(tumor-to-muscle ratio)は FMISO-PET から計算した. ピアソン相関係数及び Wilcoxon の順位和検定にて評価した.

【結果と考察】 制限拡散モデルパラメータは FDG-PET SUV_{max} 及び TNM 分類との間に相関関係を示さなかった. FMISO-PET SUV_{mean} と D_{slow} との間に有意な相関がみられた. K, D_K, DDC, ADC, D_{slow} と TMR_{max} 及び TMR_{mean} との間に強い相関がみられた. K 及び ADC と Stage 分類との間に有意差がみられた.

【結論】 制限拡散モデルパラメータは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.

キーワード

拡散強調像, 制限拡散モデル, FMISO-PET, 低酸素, Stage 分類

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

緒言

MRI の拡散強調像 (diffusion weighted imaging: DWI) は組織内の水分子の拡散運動を強調した画像である。DWI を考慮した MR 信号は細胞膜や細胞内小器官といった生体組織の微細構造における水分子の拡散運動を反映していると考えられている^{1,2)}。現在臨床で広く用いられている DWI は ADC (apparent diffusion coefficient) であり、ADC は生体組織内において水分子が拡散運動の制限を受けず、自由に運動すると仮定した非制限拡散である。最近次世代の分析法として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³⁾。制限拡散モデルパラメータは ADC とは異なる方法で、様々な非線形フィッティングアルゴリズムを用いて、多数の b 値 (b 値は傾斜磁場の強さ) における信号減衰を解析することで求められる。制限拡散モデルは組織の微細構造をより詳細に反映しているとの報告⁴⁾がみられる。

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⁵⁾。TNM 分類は腫瘍の進展度を腫瘍の大きさ (T)、頸部リンパ節転移の有無 (N)、遠隔転移の有無 (M) で表現している。Stage 分類はこれらの TNM の 3 つの要素を組み合わせて決められている。これら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⁶⁾。口腔扁平上皮癌の治療は TNM 分類や Stage 分類を元に、外科療法、化学療法、放射線療法をそれぞれ単独で、あるいはいくつかを組み合わせた方法で行われる。腫瘍が進行している場合や進行した Stage の場合、予後不良となる可能性が高いとの報告もみられる⁷⁾。

FDG-PET (18F-Fluoro-2-deoxyglucose-PET) は活発に糖を取り込む悪性腫瘍の性質を利用して、¹⁸F で標識したブドウ糖を投与し、その集積を調べる検査である。口腔扁平上皮癌において FDG-PET は原発病変、リンパ節転移、遠隔転移を評価することに広く用いられている⁸⁻¹⁰⁾。FDG-PET は腫瘍細胞の増生や壊死と関連し、腫瘍細胞のグルコース代謝を評価できる¹¹⁾。一方、FMISO-PET (18-fluoromisonidazole-PET) は悪性腫瘍における低酸素状態を評価できるという報告がある^{12,13)}。口腔扁平上皮癌を含む悪性腫瘍において、腫瘍の低酸素状態がしばしば認められる。これは腫瘍組織において細胞密度の増大に伴う酸素要求量の増加と栄養血管や腫瘍内血管のシャントなどの異常血管による血流減少との不均衡が原因の一つとされている^{14,15)}。口腔扁平上皮癌をはじめとする悪性腫瘍における腫瘍低酸素は、放射線抵抗性を生じ、予後不良になると考えられている¹²⁾。それゆえ口腔扁平上皮癌における腫瘍低酸素の評価方法が注目さ

れている。

制限拡散モデルパラメータと TNM 分類及び Stage 分類との関連を明らかにすることで、制限拡散モデルパラメータを用いて口腔扁平上皮癌の進行の程度を評価できる可能性が考えられる。また、制限拡散モデルパラメータと FDG-PET 及び FMISO-PET の集積程度との相関関係を明らかにすることで、制限拡散モデルパラメータを用いて非侵襲的に腫瘍の糖代謝の程度や低酸素状態を評価することができると考えられる。口腔扁平上皮癌においてこれらの制限拡散モデルパラメータと TNM 分類、Stage 分類、FDG-PET 及び FMISO-PET パラメータとの関係を調べた研究は現時点では報告されていない。今回の研究では口腔扁平上皮癌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。

方法

1. 対象

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（臨床研究番号：自 014-0044）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 2012 年 8 月から 2016 年 7 月に北海道大学病院を受診した口腔扁平上皮癌患者の 28 例で、症例の内訳は男性 16 例、女性 12 例であり、年齢は 49 歳から 87 歳（平均年齢 70 歳）であった。原発部位は舌 9 例、上顎歯肉 4 例、下顎歯肉 7 例、頬粘膜 5 例、口底 1 例、下顎骨 2 例であった（表 1）。TNM 分類(UICC)の T 因子では T1 は 5 例、T2 は 11 例、T3 は 3 例、T4a は 7 例、T4b は 2 例であった。N 因子では N0 は 16 例、N1 は 3 例、N2a は 1 例、N2b は 7 例、N2c は 1 例であった。M 因子では M0 が 28 例であり、全ての症例で遠隔転移はみられなかった（表 2）。全ての対象患者は外科的切除術施行前に MRI 検査を行い、複数の b 値を用いて DW 画像を撮像した。全 28 例中 18 例には FDG-PET 検査及び FMISO-PET 検査を施行した。FDG-PET 検査及び FMISO-PET 検査を受けた患者の内訳は男性 12 例、女性 6 例で年齢は 50 歳から 82 歳（平均年齢 69 歳）であり、原発部位は舌 7 例、上顎歯肉 2 例、下顎歯肉 4 例、頬粘膜 3 例、口底 1 例、下顎骨 1 例であった。

2.画像プロトコール

2-1.DWI 撮像条件

MR 画像の作成及び計算に 3.0 テスラ の MR 装置(Achieva TX; Philips Healthcare, Best, the Netherlands)で、16 列の神経血管コイルを使用した。Single-shot spin-echo 法, echo-planar imaging (EPI)を用いて 6 個の b 値 (0,

500, 1000, 1500, 2000, 2500 s/mm²) で 3 方向 (X 軸, Y 軸, Z 軸方向) それぞれの信号を計測した. その他画像パラメータは繰り返し時間 (TR) 5100 ms, エコー時間 (TE) 82.1 ms, フリップ角 (FA) 90°, 撮像視野(FOV), 240×240 mm, マトリックスサイズ 64×64, スライス厚 5 mm×20 スライス, ボクセルサイズ 3.75×3.75×5.00 mm, parallel imaging acceleration factor 3, 平均加算回数(number of signal averages)3, 撮像時間 4 分 19 秒とした.

2-2.FDG-PET と FMISO-PET 撮像条件

PET 装置は 3D-PET/CT scanner (True Point Biograph 64 with true V option; Siemens-Asahi Medical Technologies Ltd., Tokyo, Japan)を用いた. PET/CT のエネルギーウィンドウは 425–650 keV, 撮像視野(FOV) は 500×500 mm, 再構成マトリックスは 168×168 とした. 画像再構成には iterative TrueX reconstruction methods を用いた. 再構成後の空間分解能は 6.7 mm とした. FMISO-PET では約 400 MBq (362–434 MBq) の FMISO 注入の 4 時間後に撮像を行い, 静的 FMISO-PET 画像を取得した. FDG-PET では 4.5 MBq/kg の FDG 注入の 1 時間後に撮像を行い, 静的 FDG-PET 画像を取得した.

3.データ解析

3.1 拡散データ解析

制限拡散パラメータは以下の項目について解析した. 単指数関数のパラメータとして apparent diffusion coefficient(ADC), diffusion kurtosis imaging model (DKI; kurtosis value K and the kurtosis-corrected diffusion coefficient D_K), the stretched-exponential model (SEM; diffusion heterogeneity α and distributed diffusion coefficient DDC), 双指数関数のパラメータとして slow diffusion coefficient (D_{slow}).

1)ADC

ADC は細胞密度の評価の指標と考えられている. 拡散現象は定量的な水分子の拡散の大きさを表すために, D (拡散係数) という指標を用いる. MRI のボクセルサイズは計測される水分子の動きの大きさに比較して大きく, 水分子のランダムな運動と毛細血管などの局所灌流との区別ができない. 灌流も含めた拡散の指標として ADC (みかけの拡散係数) が用いられている. ADC は D で代表され, 次式を満たす.

$$S_{(b)} = S_0 \exp(-bD) \quad [1]$$

$S_{(b)}$ は各 b 値における信号強度, S_0 は $b=0$ における信号強度, D は拡散係数を表す.

2)DKI(D_K , K)

DKI は標的組織内の構造状態を表す指標と考えられている。DKI は非制限拡散において正規分布を示す水分子が、運動の制限を受けることで正規分布からどの程度逸脱しているかを表すと考えられている。 K (尖度) は拡散 heterogeneity を表し、組織構造の状態を表す指標と考えられている。 D_K は K を計測した際の拡散係数である。DKI は K 及び D_K で代表され、以下の関係が成り立つ。

$$S_{(b)} = S_0 \exp \left(-bD_K + \frac{1}{6} b^2 D_K^2 K \right) \quad [2]$$

$S_{(b)}$ は各 b 値における信号強度、 S_0 は $b=0$ における信号強度、 K (kurtosis value) は尖度、 D_K (kurtosis corrected diffusion coefficient) は尖度補正拡散係数を示す。

3)SEM(DDC, α)

SEM は水分子の拡散及び組織の heterogeneity を反映していると考えられている。SEM は偽灌流により引き起こされる単指数関数の信号減衰の偏差の尺度を表し、 α と DDC で代表される。 α はボクセル内の水拡散の heterogeneity, DDC (distributed diffusion coefficient) はボクセル内の平均水拡散割合を反映した分布拡散係数を示す。 α と DDC の関係は次式で求められる。

$$S_{(b)} = S_0 \exp [-(b \times \text{DDC})^\alpha] \quad [3]$$

$S_{(b)}$ は各 b 値における信号強度、 S_0 は $b=0$ における信号強度を示す。

4) D_{slow}

D_{slow} は組織の細胞密度を反映する指標と考えられている。生体組織において、MRI のボクセル内での水分子の動きは一貫した動きをしているとは限らず、ランダムな動きをしている。DWI において水分子のランダムな動きが多くみられるボクセルでは信号低下が起こり、生体内での水分子のランダムな動きには水分子の拡散と灌流の2つが想定されている。また、生体組織は複雑で必ずしも1つの D (拡散係数) でボクセルを代表できるという保証はなく、複数の D に依存している可能性が考えられる。複数の D のうちボクセル内の水分子の拡散の遅い拡散係数を D_{slow} と定義した。ボクセル内の水分子の拡散の早い拡散係数は灌流の影響を反映していると考えられている。一方、 D_{slow} は DWI における水分子のランダムな動きを示し、病変の細胞密度を反映していると考えられている。双指数関数を用いた D_{slow} は多くの研究^{3,4,16,17)}で高い b 値データへの線形フィッティングが使用されているため、高 b 値 ($b=500, 1000, 1500, 2000, 2500$ s/mm²) から D_{slow} を計算した。 D_{slow} は以下の式で求められる。

$$S_{(b)} = S_0 (1 - f) \exp (-bD_{\text{slow}}) \quad [4]$$

$S_{(b)}$ は各 b 値における信号強度、 S_0 は $b=0$ における信号強度、 f はボクセルから

得られる信号のうち灌流として動くプロトンの割合を示す。

3.2 MRI における関心領域の設定

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, $b=0$ の DWI 上で腫瘍の輪郭で囲まれる領域を ROI とした。撮像シーケンスには以下の設定を用いた。T1 強調像: 2D スピンエコーシーケンス, TR 600 ms, TE 12 ms, FA 70°, スライス厚 5 mm, FOV 240 × 240 mm, マトリックス 512 × 512, T2 強調像: TR 4400 ms, TE 70 ms, FA 90°, スライス厚 5 mm, FOV 240 × 240 mm, 512 × 512 再構成のマトリックス 288 × 216, 脂肪抑制 T2 強調画像: 2D ターボスピンエコーシーケンス, 512 × 512 再構成マトリックス 512 × 400, 脂肪抑制造影 T1 強調画像: Enhanced T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation (e-thrive) の 3D グラジエントエコー, TR 3.7 ms, TE 1.6 ms, FA 15°, スライス厚 1 mm, FOV 240 × 240 mm, 512 × 512 再構成マトリックス 240 × 240 mm。

ROI は壊死領域, 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。ROI は 20 年以上の経験をもつ頭頸部専門の放射線科医が設定した。腫瘍 ROI 内の全てのピクセルを分析し (図 1), Image J (1.50e, Wayne Rasband, National Institutes of Health, US) を用いて分析した。

3.3 PET 画像評価

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) 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。FMISO-PET 画像については, 腫瘍対筋肉比 (TMR: tumor to muscle ratio) も分析した。腫瘍原発に設定した ROI および半棘筋に設定した ROI から TMR を算出し, 腫瘍原発における SUV_{max} を半棘筋における SUV_{max} で除した値を TMR_{max} , FMISO-PET 画像上の腫瘍原発における SUV_{mean} を半棘筋における SUV_{mean} で除した値を TMR_{mean} とした。

今回の研究において FDG-PET SUV_{max} , FMISO-PET SUV_{max} , FMISO-PET SUV_{mean} , TMR_{max} , TMR_{mean} を用いて PET 画像を評価した (表 3)。10 年以上の経験を有する核医学専門家が PET 画像を視覚的に評価した。各患者は異なる日に FMISO-PET 検査と FDG-PET 検査を受けた。核医学の専門家は各画像を独立して評価した。

4.統計解析

相関関係についての統計解析はピアソン相関を用いた．全 28 症例に対して制限拡散モデルパラメータ (ADC , K , D_K , DDC , α , D_{slow}) と T 因子, N 因子との間の相関について比較した．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 (ADC , K , D_K , DDC , α , D_{slow}) と各 PET パラメータ (FDG-PET SUV_{max} , FMISO-PET SUV_{max} , FMISO-PET SUV_{mean} , TMR_{max} , TMR_{mean}) との間の相関について比較した．今回の研究では, 制限拡散モデルパラメータと T 因子, N 因子, PET 検査パラメータとの相関関係を調べることを目的としており, 個々の検査から得られたパラメータ各々の関係性について互いに評価することを目的とはしていない．ピアソン相関は以下の基準に従って判定した: 0~0.2 相関関係はないに等しい, 0.21~0.4 相関関係は弱い, 0.41~0.6 相関関係がある, 0.61~0.8 強い相関関係がある, 0.81~1.0 極めて強い相関関係がある．有意水準は 5%未満とした．

Stage 分類では過去の報告⁴⁾でも用いられているように Stage I 及び Stage II を Low Stage とし, Stage III, IVa, IVb を High Stage として 2 つに区分し, 各制限拡散モデルパラメータ (ADC , K , D_K , DDC , α , D_{slow}) における Low Stage (Stage I + II) と High Stage (Stage III+IV) 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．

全ての統計分析は, JMP Pro 12.2.0 ソフトウェア (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた．

結果

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 因子には有意な相関はみられなかった．

FDG-PET 及び FMISO-PET 検査を行った 18 症例では, ピアソン相関にて FDG-PET SUV_{max} と制限拡散モデルのパラメータの間には有意な相関はみられなかった．一方, FMISO-PET SUV_{max} と 3 つの制限拡散モデルのパラメータ (α : $\gamma = 0.43$, ADC : $\gamma = -0.45$, D_{slow} : $\gamma = -0.46$), FMISO-PET SUV_{mean} と 3 つの制限拡散モデルパラメータ (D_K : $\gamma = -0.44$, ADC : $\gamma = -0.42$, D_{slow} : $\gamma = -0.49$) に有意な相関がみられた． TMR_{max} は 5 つの制限拡散モデルパラメータ (K : $\gamma = 0.55$, D_K : $\gamma = -0.43$, DDC : $\gamma = -0.59$, ADC : $\gamma = -0.48$, D_{slow} : $\gamma = -0.43$) と相関がみられ, TMR_{mean} は 5 つの制限拡散モデルパラメータ (K : $\gamma = 0.62$, D_K : $\gamma = -0.68$, DDC : $\gamma = -0.83$, ADC : $\gamma = -0.69$, D_{slow} : $\gamma = -0.76$) との相関がみられた．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 (表 4)．

Wilcoxon の順位和検定にて各制限拡散モデルパラメータ (ADC , K , D_K , DDC , α , D_{slow}) における Low Stage (Stage I + II) と High Stage (Stage III+IV) と

の間の有意差を比較検討した結果、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 ($p=0.021$), ADC ($p=0.045$) は有意水準 ($p=0.05$ 未満) を満たした (図 2)。

考察

今回の研究において FDG-PET では SUV_{max} を用いて PET 画像の集積を評価した過去の報告^{12,13,18)}が多くみられたことから、FDG-PET の画像評価には SUV_{max} を使用した。一方、近年注目されている低酸素を評価できる FMISO-PET では SUV_{max} 及び SUV_{mean} にて PET 画像の集積を評価した報告^{14,15)}がみられたことから、 SUV_{max} 及び SUV_{mean} を用いて FMISO-PET の画像を評価した。

FDG-PET SUV 値に比較して FMISO-PET SUV 値は小さいため症例間の FMISO-PET SUV 値の差は小さい。また、症例ごとにバックグラウンドの SUV は異なるため、視覚的に FMISO-PET SUV の集積の程度を診断することが困難である¹²⁾。筋肉の SUV に対する腫瘍の SUV の比を求めることで、より正確に FMISO-PET SUV の集積の程度を評価できると考えられたため、TMR を用いた。

口腔扁平上皮癌の進行状態を表す 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。これは、T 因子において T4b が 2 例、N 因子において N2a 及び N2c が各 1 例と症例数が少なく、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。全体的に症例数を増やし、項目ごとの症例数の偏在を無くすことが必要であると思われた。また、今回の相関解析では他の観測値から大きく外れた値である外れ値が認められた。相関分析では外れ値による影響を受けやすいため、外れ値として扱うかの判断を行い、その値を対象症例に加えることが適切かを考える必要があると思われた。

FDG-PET SUV_{max} と制限拡散モデルパラメータの間には有意な相関はみられなかった。制限拡散モデルパラメータは腫瘍組織における水分子の拡散を評価し、腫瘍の微小壊死や血管増生に関連していると考えられている。一方、FDG-PET の集積は viable な腫瘍細胞の数や代謝活性、細胞密度と関係があると考えられている^{9,10)}。制限拡散モデル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する一方で、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、これ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と考えられた。また、子宮頸がんなどの悪性腫瘍の種類によっては、ADC は細胞密度との相関を示さないという過去の報告⁹⁾がある。今後の研究において口腔扁平上皮癌における制限拡散モデルパラメータと病理組織との比較検討が必要と思われた。

今回の結果とは異なり FDG-PET SUV_{max} は ADC と有意な負の相関がみられたと報告している研究⁵⁾がある。これは使用した b 値による可能性があると考えた。DWI では灌流の影響による信号低下がみられ、 b 値が低い場合には灌流の影響を強く受ける。一方、 b 値が高い場合には信号強度が直線を示す単指数関数から外れ、双指数関数傾向を示す¹⁹⁾。また、対象とした腫瘍の組織構造により ADC 値は異なる。従って、使用した b 値による DWI 撮像条件の違いや病態の違いにより、FDG-PET SUV_{max} と制限拡散モデルパラメータとの相関関係に相違がみられたと考えられた。

FMISO-PET パラメータを用いた相関分析では、水分子の拡散程度を表すパラメータである ADC, D_K , DDC, D_{slow} は、FMISO-PET パラメータとの間に有意な相関を示した。特に D_{slow} は全ての FMISO-PET パラメータとの間に強い相関を示した。一般的に ADC 値は生体組織における水の拡散の程度を定量的に評価し、組織の細胞密度を反映すると考えられている^{3,20)}。 b 値が小さい DWI では拡散係数 D は灌流の影響を強く受ける。一方 b 値が大きい DWI では灌流の影響を受けず、 D は拡散の遅い水分子を反映する。 D_{slow} はこの拡散の遅い水分子を対象としたパラメータである。ADC ではみかけの拡散係数であり、灌流の影響も含む組織の細胞密度を表しているが、 D_{slow} では ADC とは異なり各ボクセル内の灌流信号が検出されないことから、 D_{slow} は 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。急速な癌組織の増殖による酸素需要の増加と栄養血管への酸素供給の増加による酸素不足は、癌組織における低酸素が生じる原因である^{11,21)}。このような内部構造環境が 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。

FMISO-PET パラメータは K 及び α との間に有意な相関を示した。過去の報告において K は拡散 heterogeneity を表し、細胞の形状や大きさ、組織構造を反映していると考えられている²²⁾。 α は水分子の拡散及び組織の heterogeneity を表し、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を反映しているとの報告がある⁴⁾。 K 及び α における heterogeneity はボクセル内の微小壊死などの組織の heterogeneity を反映していると考えられる。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^{23,24)}もある。今回の研究で K と α が FMISO-PET パラメータとの相関を示したことから、拡散 heterogeneity のパラメータが、腫瘍の低酸素に関与する微小壊死を反映している可能性があると考えられた。

悪性腫瘍における低酸素状態の存在は放射線感受性に強く影響を及ぼし、放射線抵抗性がある場合には予後不良に至る可能性があるため、腫瘍の低酸素の評価は重要である^{10,25)}。しかし、多くの施設において FMISO-PET 検査を行うには限界があり、全ての口腔扁平上皮癌患者に対して必ずしも FMISO-PET 検

査を用いて腫瘍低酸素を評価できない。一方、MRI の DWI は電離放射線の被曝がなく、多くの施設で造影剤の注入なしに検査が行われている。DWI の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間接的に評価することができる可能性があると考えられた。

今回の研究では 3 テスラの MR 装置を用いて、DW 画像を取得した。広く用いられている 1.5 テスラの MR 装置に比較して、3 テスラの MR 装置では SN 比（信号雑音比）が高く、撮像時間の短縮及び画質の向上が認められる。1.5 テスラの装置にて短時間で多数の b 値を用いた DWI の撮像を行うには限界があるため、制限拡散モデルパラメータが腫瘍低酸素の間接的な評価に使用できるように必要な b 値の設定及び低酸素状態と関連のあるパラメータの決定についてさらに研究していく必要があると思われた。

High Stage (Stage III+IV) の口腔扁平上皮癌では腫瘍の進行が速く、予後不良となる可能性が高い。K は拡散 heterogeneity を表し、細胞の形状や大きさ、組織構造を反映していると考えられている。K は腫瘍の進行による腫瘍細胞増殖、栄養血管の増生などの腫瘍組織の構造状態を反映し、Low Stage (Stage I + II) と High Stage (Stage III+IV) との間に有意差を示したと考えられた。これより、拡散 heterogeneity である K は予後予測できる可能性があると考えられた。

今回の研究において以下の不十分な点がみられた。第一に対象症例数が少ないことである。さらなる研究において対象症例を増やし、腫瘍の位置、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の有無にグループ分けした分析も必要であると考えられた。第二に制限拡散モデルパラメータと TNM 分類, Stage 分類, PET 検査パラメータとのデータ情報による比較を行ったが、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。

結論

制限拡散モデルパラメータは腫瘍の低酸素状態を示す FMISO-PET パラメータに有意な相関がみられた。特に D_{slow} は FMISO-PET パラメータに強い相関がみられた。また、拡散 heterogeneity のパラメータの K は Low Stage (Stage I + II) と High Stage (Stage III+IV) との間に有意差を認めた。こ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。

参考文献

1. Driessen JP, Caldas-Magalhaes J, Janssen LM, Pameijer FA, Kooij N, et al. Diffusion-weighted MR Imaging in Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinoma: Association between Apparent Diffusion Coefficient and Histologic Findings. *Radiology* 2014;272(2):456-463.
2. Swartz JE, Driessen JP, van Kempen PMW, de Bree R, Janssen LM, et al. Influence of tumor and microenvironment characteristics on diffusion-weighted imaging in oropharyngeal carcinoma: A pilot study. *Oral Oncol* 2018;77:9-15.
3. Fujima N, Sakashita T, Homma A, Shimizu M, Yoshida A, et al. Advanced diffusion models in head and neck squamous cell carcinoma patients: Goodness of fit, relationships among diffusion parameters and comparison with dynamic contrast-enhanced perfusion. *Magn Reson Imaging* 2017;36:16-23.
4. Lai V, Lee VH, Lam KO, Sze HC, Chan Q, Khong PL. Intravoxel water diffusion heterogeneity MR imaging of nasopharyngeal carcinoma using stretched exponential diffusion model. *Eur Radiol* 2015;25:1708-13.
5. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch., eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edn. New York: Wiley, 2009.
6. Bell, R.B., Kademani, D., et al.: Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *J Oral Maxillofac Surg.* 65: 229-236, 2007.
7. Koch, W.M., Ridge, J.A., et al.: Comparison of clinical and pathological staging in head and neck squamous cell carcinoma: results from intergroup study ECOG 4393/RTOG 9614. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:851-858, 2009.
8. Nakajo M, Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, Kamiyama T, Yonekura R, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging of head and neck squamous cell carcinoma: comparison of prognostic significance between primary tumor standardized uptake value and apparent diffusion coefficient. *Clin Nucl Med* 2012;37:475-80.
9. Surov A, Stumpp P, Meyer HJ, Gawlitza M, Höhn AK, et al. Simultaneous (18)F-FDG-PET/MRI: Associations between diffusion, glucose metabolism and histopathological parameters in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016;58:14-20.
10. Varoquaux A, Rager O, Lovblad KO, Masterson K, Dulguerov P, et al. Functional imaging of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion-weighted MRI and FDG PET/CT: quantitative analysis of ADC and SUV. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:842-52.

11. Deng SM, Zhang W, Zhang B, Chen YY, Li JH, Wu YW. Correlation between the uptake of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) and the expression of proliferation-associated Antigen Ki-67 in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10(6): e0129028.
12. Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, Asaka T, et al. Advantage of FMISO-PET over FDG-PET for predicting histological response to preoperative chemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2031-41.
13. Jansen JF, Schöder H, Lee Wang Y, Pfister DG, et al. Noninvasive assessment of tumor microenvironment using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography imaging in neck nodal metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2010;77:1403-10.
14. Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: How much, how important? *Head Neck* 2005;27: 622–38.
15. Tamaki N, Hirata K. Tumor hypoxia: a new PET imaging biomarker in clinical oncology. *Int J Clin Oncol* 2016;21(4):619-625.
16. Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tsukahara A, Tha KK, et al. Intravoxel in- coherent motion diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinoma: assessment of perfusion-related parameters compared to dynamic contrast- enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1206-13.
17. Chen Y, Ren W, Zheng J, Liu X, Yue Q, et al. Diffusion kurtosis imaging predicts neoadjuvant chemotherapy responses within 4 days in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1354-61.
18. Fruehwald-Pallamar J, Czerny C, Mayerhoefer ME, Halpern BS, Eder-Czembirek C, et al. Functional imaging in head and neck squamous cell carcinoma: correlation of PET/CT and diffusion-weighted imaging at 3 Tesla. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2011;38(6):1009-19.
19. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168: 497-505, 1988.
20. Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology* 2013;268:318-22.
21. Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist* 2004;9:4-9.
22. Fujima N, Sakashita T, Homma A, Shimizu M, Yoshida D, et al. Utility of hybrid IVIM-DKI model to predict the development of distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Magn Reson Imaging*

2018;17:21-27

23. Shen LF, Zhao X, Zhou SH, Lu ZJ, Zhao K, et al. In vivo evaluation of the effects of simultaneous inhibition of GLUT-1 and HIF-1 α by antisense oligodeoxynucleotides on the radiosensitivity of laryngeal carcinoma using micro 18F-FDG PET/CT. *Oncotarget* 2017;8(21):34709-34726.
24. Wijffels KI, Kaanders JH, Rijken PF, Bussink J, van den Hoogen FJ, et al. Vascular architecture and hypoxic profiles in human head and neck squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 2000;83(5):674-83.
25. Clevo B, Robaina F, Fiuza D, Ruiz A, Lloret M, et al. Predictive value of hypoxia in advanced head and neck cancer after treatment with hyperfractionated radio-chemotherapy and hypoxia modification. *Clin Transl Oncol* 2017;19(4):419-424.

総数	FDG-PET 及び FMISO-PET	
	口腔扁平上皮癌患者	検査施行患者
	28	18
性別		
男性	16(57%)	12(67%)
女性	12(43%)	6(33%)
年齢		
最高	87	82
最少	49	50
平均	70	69
原発部位		
舌	9(32%)	7(39%)
頬粘膜	5(18%)	3(17%)
上顎歯肉	4(14%)	2(11%)
下顎歯肉	7(25%)	4(22%)
下顎骨	2(7%)	1(5%)
口底	1(4%)	1(5%)

表 1 対象症例の性別，年齢，原発部位

総数	口腔扁平上皮癌患者	FDG-PET 及び FMISO-PET 検査施行患者
	28	18
T 因子		
T1	5(18%)	3(17%)
T2	11(39%)	6(33%)
T3	3(11%)	3(17%)
T4a	7(25%)	4(22%)
T4b	2(7%)	2(11%)
N 因子		
N0	16(56%)	9(50%)
N1	3(11%)	3(17%)
N2a	1(4%)	1(5%)
N2b	7(25%)	4(22%)
N2c	1(4%)	1(5%)
Stage 分類		
I	4(14%)	2(11%)
II	8(29%)	4(22%)
III	3(11%)	3(17%)
IVa	11(39%)	7(39%)
IVb	2(7%)	2(11%)

表 2 対象症例の T 因子, N 因子, Stage 分類

	年齢	性別	原発	FDG- SUV _{max}	FMISO- SUV _{max}	FMISO- SUV _{mean}	FMISO- TMR _{max}	FMISO- TMR _{mean}
1	78	女性	頬粘膜	7.84	1.78	1.63	1.45	1.42
2	71	男性	舌	17.26	1.67	1.32	1.69	1.42
3	80	男性	下顎歯肉	10.40	1.53	1.37	1.06	1.09
4	73	女性	下顎歯肉	8.47	1.44	1.14	1.23	1.08
5	66	男性	口底	5.96	1.29	1.18	1.25	1.22
6	50	女性	舌	9.79	1.66	1.49	1.25	1.27
7	54	男性	舌	7.40	1.98	1.83	1.83	1.87
8	57	男性	下顎歯肉	10.10	1.61	1.42	1.40	1.43
9	82	女性	頬粘膜	25.50	2.02	1.61	1.58	1.46
10	63	男性	舌	10.52	2.02	1.76	1.21	1.23
11	74	女性	下顎歯肉	15.22	1.79	1.62	1.08	1.04
12	63	男性	上顎歯肉	11.11	1.63	1.10	1.55	1.24
13	75	男性	舌	12.24	1.82	1.39	1.31	1.16
14	70	女性	頬粘膜	10.60	2.07	1.77	1.11	1.18
15	70	男性	舌	8.11	1.90	1.41	1.58	1.27
16	82	男性	舌	16.48	1.47	1.33	1.04	1.08
17	65	男性	上顎歯肉	10.93	1.76	1.51	1.44	1.40
18	74	男性	下顎骨	10.18	2.07	1.28	2.11	1.15

表3 FDG-PET 及び FMISO-PET を施行した対象症例の年齢，性別，原発部位，PET 検査パラメータ（FMISO-PET SUV_{max}， FMISO-PET SUV_{mean}， TMR_{max}， TMR_{mean}）

	K	DK	DDC	α	ADC	D _{slow}
T 因子	0.3	-0.22	-0.15	0.28	-0.32	-0.13
N 因子	0.25	-0.09	0.02	0.12	-0.18	-0.17
FDG-PET SUV _{max}	0.33	-0.15	-0.06	0.28	-0.22	-0.01
FMISO-PET SUV _{max}	0.40	-0.39	-0.36	0.43	-0.45	-0.46
FMISO-PET SUV _{mean}	0.33	-0.44	-0.40	0.37	-0.42	-0.54*
TMR _{max}	0.55*	-0.43	-0.59*	0.21	-0.48*	-0.43
TMR _{mean}	0.62**	-0.68**	-0.83**	0.20	-0.69**	-0.76**

表 4 制限拡散モデルパラメータと T 因子, N 因子, PET 検査パラメータとのピアソン相関関係

p* <0.05 , p** <0.01 と表記した. ρ はピアソン相関係数. p は有意水準. T 因子: 腫瘍の大きさ, N 因子: 頸部リンパ節転移, TMR_{max}: SUV_{max} の腫瘍筋肉比, TMR_{mean}: SUV_{mean} の腫瘍筋肉比, K: kurtosis value (尖度), DK: the kurtosis-corrected diffusion coefficient (尖度補正拡散係数) ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), DDC: distributed diffusion coefficient ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), α : diffusion heterogeneity, ADC: apparent diffusion coefficient (みかけの拡散係数) ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), D_{slow}: slow diffusion coefficient (低拡散係数)($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

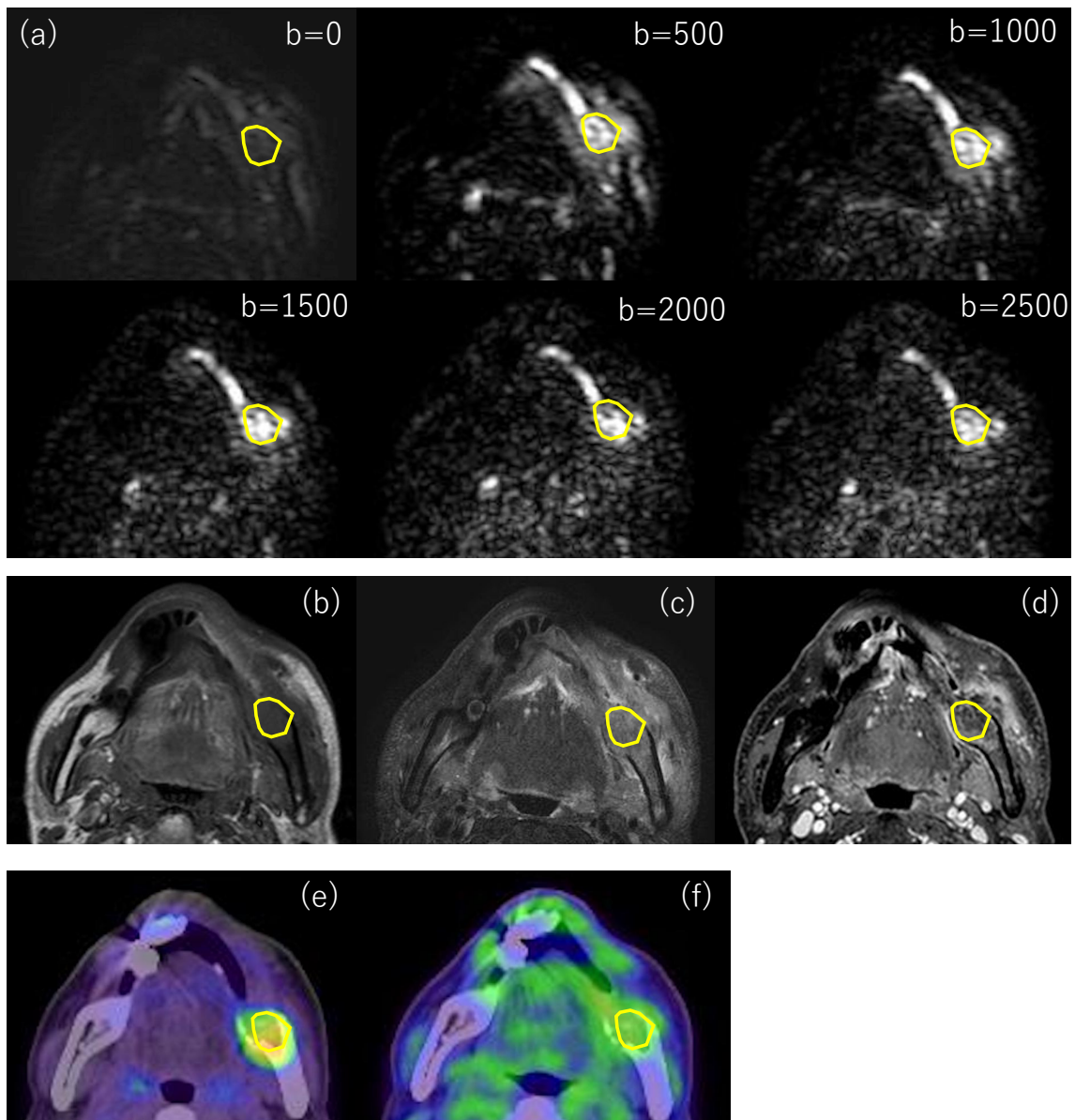


図1 関心領域の設定例

顎骨中心性癌症例. DWI(a)画像の $b=0$ における画像上で各腫瘍を多角形関心領域 (ROI) で描出し, 設定した. 他の b 値における画像上で $b=0$ 時と同様のスライス面で ROI をコピーした. T1 強調像(b), 脂肪抑制 T2 強調像(c), 造影 T1 強調像(d)を参照し, 壊死領域、嚢胞及び大血管を避けて ROI を設定した. FDG-PET(e)及び FMISO-PET(f)画像上の ROI は DWI の ROI を参照し, 設定した.

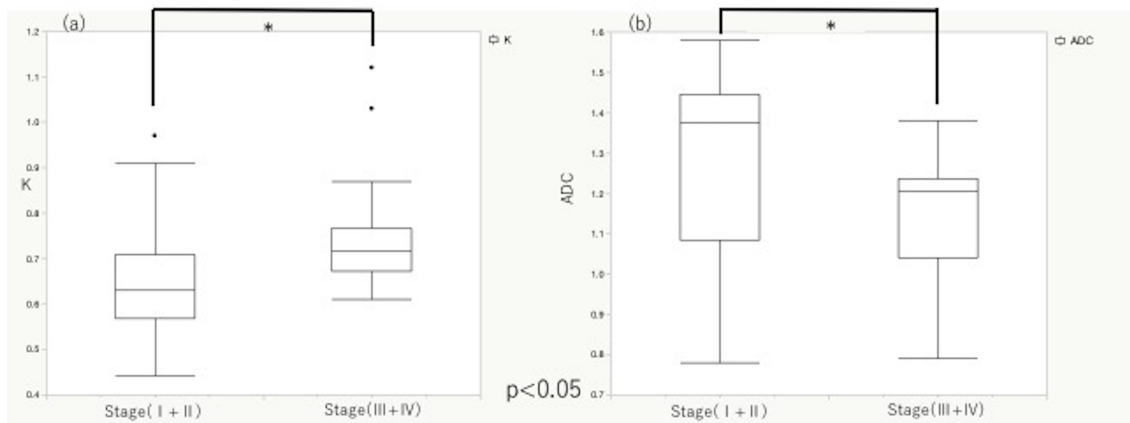


図 2 制限拡散モデルパラメータと Stage 分類の関係

制限拡散モデルパラメータの K と ADC は Low Stage(I + II)と High Stage(III+IV)の間に有意差を示した. 箱ひげ図は(a)K と Stage, (b)ADC と Stage の有意差を表している. グラフにおいて箱ひげ線の上限より外れた数値は外れ値として点で表示した.