

平成22年 5月18日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890275

研究課題名（和文） MRIにおける頸部リンパ節転移の確率表記診断システムの構築

研究課題名（英文） Construction of diagnostic probability system indicate cervical lymph node metastasis using MRI

研究代表者

福成 史子（FUKUNARI FUMIKO）

福岡歯科大学・歯学部・医員

研究者番号：30510234

研究成果の概要（和文）：1. 頸部郭清を行った口腔癌頸部リンパ節の病理組織所見と術前の核磁気共鳴画像(MRI)所見とを比較した。T2 強調画像にて、著明な高信号および等信号は転移リンパ節に特異的な所見であった。広範囲軀幹部拡散強調背景信号抑制(DWIBS)画像では、炎症性リンパ節と転移性リンパ節の鑑別はできないと示唆された。2. T2 強調画像におけるリンパ節内部の信号強度、ダイナミック MRI の経時的造影パターンなどのMR 画像所見に対する positive predict value(PPV)の算出を行った。転移の確率として PPV を用いることで、口腔癌の頸部リンパ節転移に対する MR 画像を用いた診断結果を定量的に表記することが可能であると示唆された。

研究成果の概要（英文）：1. MR images obtained before surgery were correlated with the histopathological architecture of the cervical lymph nodes from oral squamous cell carcinoma obtained by neck dissection. On T2-weighted images, Very hyperintense and isointense areas were specific findings for lymph nodes containing metastases. On diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) images, it was difficult to differentiate metastatic from benign lymph nodes. 2. The positive predictive value (PPV) of each MRI findings, such as the signal intensity of the lymph node parenchyma on T2-weighted images, the pattern of signal intensity curve in dynamic MRI, were calculated. Using the PPV defined as diagnostic probability, the diagnostic results of cervical lymph node metastasis from oral squamous cell carcinoma using MRI may be quantitated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,180,000	350,000	1,530,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,480,000	740,000	3,220,000

研究分野：病態科学系歯学・歯科放射線学

科研費の分科・細目：

キーワード：頸部リンパ節、口腔癌、リンパ節転移、MRI

1. 研究開始当初の背景

(1) 現在最も一般的な MR における頸部リンパ節転移の診断基準は、壊死巣の検出 (T2 強調画像にて著明な高信号、ガドリニウム造影 T1 強調画像にて無造影) とされている。しかし、我々は壊死巣が MR 画像において種々の信号強度を呈していることを経験した。よって、リンパ節の病理組織所見と MR 画像所見を比較対応し、転移リンパ節の組織構造の MR 画像所見を明らかにする必要があると考えた。

(2) 頸部リンパ節転移の診断結果を転移の「有無」ではなく「確率」として表記する試みは国内外を通して認められない。

(3) 口腔癌のリンパ節転移の診断において、MR 画像の視覚評価と客観的評価を併用した診断についての報告は、我々の渉猟し得た範囲では散見されない。

2. 研究の目的

(1) 口腔癌における頸部転移リンパ節の MR 画像所見と病理組織学的所見を比較対応することにより、リンパ節の組織構造が MR 画像においてどのような所見を呈するか明らかにすること。

(2) 転移の確率を positive predict value (PPV) と定義し、各 MR 画像所見に対する PPV の算出を行うこと。

(3) 頸部リンパ節転移と炎症性リンパ節腫大の鑑別のために、MR 画像の視覚評価と客観的評価を併用した診断基準を設け、その診断能について検討を行うこと。

3. 研究の方法

(1) 対象

2005 年 4 月から 2008 年 7 月に術前の MR 検査を施行し、頸部郭清術を行った 20 例 (23-81 歳、中央値 58 歳)。MR 検査から頸部郭清までの期間は 5-25 日、中央値 10 日。

(2) MR 画像評価

① T2 強調画像、広範囲幹部拡散強調背景信号抑制 (DWIBS) 画像における信号強度の視覚評価

リンパ節内部の信号強度を 2 名の放射線科医の合意により評価した。各画像における信号強度の基準は以下の通り。T2 強調画像においては、著明な高信号：脳脊髄液とほぼ同程度、高信号：脂肪とほぼ同程度、中等度信号：高信号と等信号の間、等信号：筋肉とほぼ同程度。DWIBS 画像 (白黒反転) においては、高信号：背景とほぼ同程度、中等度信号：高信号と低信号の間、低信号：脊髄とほぼ同程度。

② 経時的造影パターンの評価

造影剤注入後の各時間におけるダイナミック MRI にてリンパ節上に複数の profile ラインを設定し、信号強度を取得した (我々が以前の報告で用いた小関心領域法)。各時間の contrast index (CI = 造影剤注入後の信号強度 / 造影剤注入前の信号強度) を算出した。各時間の CI から CI カーブを作成した。ピークの有無、wash-out rate の程度により以下の 4 つのパターンに分類した。Type I : 急増急減型 (ピーク時間 30 秒以内、wash-out rate 15% 以上)、Type II : 急増漸減型 (ピーク時間 30 秒以内、wash-out rate 15% 未満)、Type III : 漸増型 (ピーク時間 30 秒以上)、Type IV : 無造影型 (CI 15% 未満)。なお、ピークは CI が 1.5 以上に最初に到達する時点、wash-out rate は (ピークの CI - 300 秒後の CI) / ピークの CI とした。

③ 拡散強調画像 (DWI) を用いた評価

2 種類の異なる b 値 (0、1000 s/mm²) DWI から ADC マップを作成した。ADC マップのリンパ節に ROI を設定し、みかけ上の拡散係数 (ADC) 値を計測した。

(3) 病理組織学的評価

H-E 染色した標本を光学顕微鏡にて、病理医 1 名、放射線科医 1 名の合議により評価を行った。転移リンパ節の壊死巣、角化、線維組織の有無、非転移リンパ節の脂肪、濾胞過形成、洞組織球症、充血の有無を評価した。また、壊死巣の大きさを計測した。

(4) 分析方法

① 取得した MR 画像所見と病理組織学的所見を比較した。

② ロジスティック回帰分析を応用し、オッズ比を算出した。まず、リンパ節転移の有無を目的変数、各 MR 画像所見を説明変数とし、単変量分析を行い次に多重ステップワイズ

分析を行った。 $P < .05$ で変数をモデルに追加し、 $P > .10$ で除去した。統計ソフトは JMP 8 (SAS Institute, USA) を用い、 P 値 $< .05$ を有意差ありとした。

③ 転移の確率を PPV と定義し、各 MR 画像所見に対する PPV を算出した。また、negative predictive value (NPV)、感度、特異度、AUC (受信者動作特性曲線下面積) も算出した。

4. 研究成果

(1) リンパ節内部の T2 強調画像および DWIBS 画像所見

対象リンパ節は、T2 強調画像、DWIBS 画像で検出され、病理組織所見が明らかとなった 98 個 (転移 19 個、非転移 79 個)。そのうちの病理組織構造 88 領域 (囊胞変性 9 箇所、融解・解離を伴う角化 1 箇所、角化 20 箇所、腫瘍細胞と角化の混在 6 箇所、線維組織 9 箇所、腫瘍細胞と線維組織の混在 4 箇所、腫瘍細胞 6 箇所、リンパ組織 28 箇所、脂肪組織 5 箇所) と MR 画像を比較した。

① T2 強調画像における転移巣の信号強度パターン

著明な高信号域 and/or 等信号域は、転移リンパ節の 68% において観察されたが、非転移リンパ節においては観察されなかった。非転移リンパ節において均一な中等度信号を呈していたのは 87% であったが、転移リンパ節においては 32% であった。よって、T2 強調画像において著明な高信号域 and/or 等信号域の存在は転移リンパ節に特異的な所見といえた。(表 1)

表 1 T2 強調画像におけるリンパ節内部の信号強度パターン

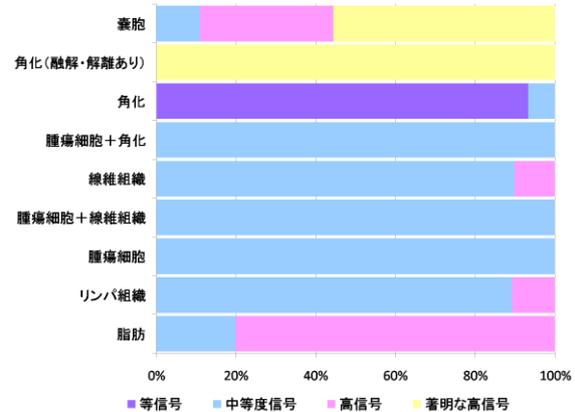
リンパ節内部の信号強度パターン	非転移リンパ節 79個		転移 19個	
均一				
中	69個	(87%)	6個	(32%)
不均一				
中+高	10個	(13%)	0個	(0%)
中+著高	0個	(0%)	4個	(21%)
中+著高+高	0個	(0%)	1個	(5%)
中+著高+等	0個	(0%)	1個	(5%)
中+高+等	0個	(0%)	4個	(21%)
中+等	0個	(0%)	3個	(16%)

著高: 著明な高信号、高: 高信号、中: 中等度信号、等: 等信号

著明な高信号はリンパ節の転移巣の囊胞変性、融解・解離を伴う角化において観察された。等信号は、転移巣の角化に一致していた。中等度信号は、線維組織、腫瘍細胞およびリ

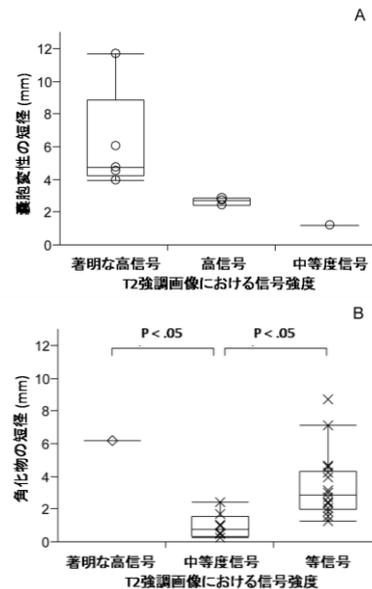
ンパ組織などにおいて観察された。(図 1)

図 1 リンパ節の病理組織像と T2 強調画像における信号強度との比較



転移リンパ節において、囊胞の短径が 4 mm 以上の場合には著明な高信号を呈していた。短径が 2.5 mm より大きい角化物は全て等信号を呈した。(図 2)

図 2 囊胞変性(A)および角化(B)の大きさと T2 強調画像における信号強度



非転移リンパ節の 13% は高信号域を有していた。その組織詳細を均一な中等度信号を呈するリンパ節と比較したところ、その要因は脂肪組織であることが示唆された。(表 2)

表 2 非転移リンパ節の T2 強調画像所見と病理組織像の比較

T2 強調画像におけるリンパ節の信号強度	病理組織学的所見								
	脂肪組織 ^a		濾胞過形成 ^b		洞組織球症 ^c		充血 ^d		
	リンパ節数	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
中等度信号と高信号の混在	10個	9個	1個	9個	1個	2個	8個	4個	6個
均一な中等度信号	69個	17個	52個	64個	5個	19個	50個	34個	35個

a: $P < .05$, b: $P = .77$, c: $P < .61$, d: $P < .58$ (尤度比カイ2乗検定)

転移巣における嚢胞変性の短径が3 mmより小さい場合は、T2強調画像にてリンパ組織や脂肪組織と同様の高信号を呈する場合があった。よって、小さな嚢胞変性と一部のリンパ組織、脂肪組織はT2強調画像では鑑別できないだろう。(図2、表2)

② DWIBS画像(白黒反転)における転移巣の信号強度パターン

中等度信号または低信号は、全ての転移および非転移リンパ節に認められた。(表3)

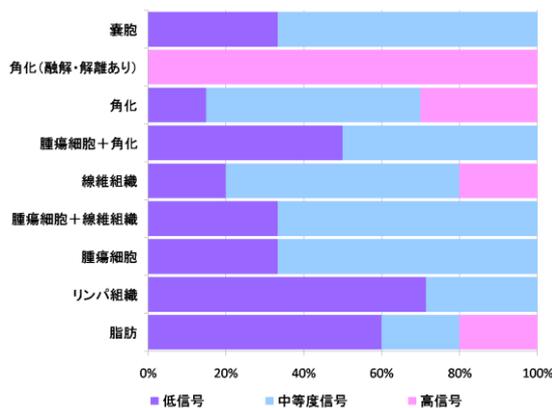
表3 DWIBS画像におけるリンパ節内部の信号強度パターン

リンパ節内部の信号強度パターン	非転移リンパ節 79個	転移 19個
均一		
低	66個 (84%)	8個 (42%)
中	11個 (14%)	4個 (21%)
不均一		
中+高	2個 (2%)	3個 (16%)
中+高+低	0個 (0%)	4個 (21%)

高:高信号、中:中等度信号、低:低信号

低信号域と中等度信号域は、嚢胞変性、角化、腫瘍細胞と角化の混在、線維組織、腫瘍細胞と角化の混在、腫瘍細胞およびリンパ組織に一致していた。本研究では、DWIBSにおいてリンパ節内の異なる組織構造を判別することが困難であった。(図3)

図3 リンパ節の病理組織像とDWIBS画像(白黒反転)における信号強度との比較



③ T2強調画像、DWIBS画像(白黒反転)所見のリンパ節転移診断への関与および転移の確率

ロジスティック回帰分析を行う際、リンパ節単位および組織領域単位それぞれで検討を行い、傾向をとらえることを試みた。

T2強調画像における著明な高信号および等

信号、DWIBS画像(白黒反転)における高信号および中等度信号は、リンパ節および組織領域単位での単変量ロジスティック回帰分析において統計学的有意差を認め、オッズ比が1.0<であったことから転移陽性に関与する所見と示唆された。(表4)

また各画像所見の転移の確率(PPV)、NPV、感度、特異度、AUCは表5に示す通り。

表4 T2強調画像、DWIBS画像所見の単変量ロジスティック回帰分析

MR画像所見	リンパ節		組織領域	
	P値	オッズ比	P値	オッズ比
T2強調画像				
著明な高信号域	<.05	445686.78	<.05	18169.93
高信号域	0.16	2.46	0.06	0.29
中等度信号	—	—	<.05	0.26
等信号域	<.05	526720.74	<.05	65412.12
DWIBS画像(白黒反転)				
高信号域	<.05	22.46	<.05	6.26
中等度信号域	<.05	6.98	<.05	3.71
低信号域	0.06	0.34	0.06	0.15

表5 T2強調画像、DWIBS画像所見の転移の確率

MR画像所見	PPV		NPV		感度		特異度		AUC	
	リンパ節	組織	リンパ節	組織	リンパ節	組織	リンパ節	組織	リンパ節	組織
T2強調画像										
著明な高信号域	100%	100%	83.1%	40.2%	31.6%	10.9%	100%	100%	0.66	0.55
高信号域	33.3%	36.4%	83.1%	33.8%	26.3%	7.3%	87.3%	78.8%	0.57	0.57
中等度信号域	19.4%	50.9%	0%	20.0%	100%	49.1%	0%	21.2%	0.50	0.65
等信号域	100%	100%	87.8%	47.1%	42.1%	32.7%	100%	100%	0.71	0.66
DWIBS画像(白黒反転)										
高信号域	77.8%	90.0%	86.5%	41.0%	36.8%	16.4%	97.5%	97.0%	0.67	0.57
中等度信号域	45.8%	78.1%	89.2%	51.1%	57.9%	58.2%	83.5%	72.7%	0.71	0.65
低信号域	15.4%	37.8%	65.0%	19.6%	62.2%	25.5%	16.5%	30.3%	0.60	0.72

リンパ節、組織領域単位の両方において多重ロジスティックモデルに組み込まれた所見は、T2強調画像における著明な高信号および等信号であった。これらの所見は統計学的に有意で、オッズ比が1.0<であったことから、転移を示唆する所見といえた。(表6)

表6 T2強調画像、DWIBS画像所見の多重ステップワイズロジスティック回帰分析

MR画像所見	リンパ節		組織領域	
	P値	オッズ比	P値	オッズ比
T2強調画像				
著明な高信号域	<.05	1698738.4	<.05	267604.98
等信号域	<.05	1906709.7	<.05	129787.49
DWIBS画像(白黒反転)				
低信号域	—	—	<.05	0.18

頸部転移リンパ節の診断基準をT2強調画像における著明な高信号 and/or 等信号とした際の診断能は表7に示す通り。T2強調画像の各所見を単独で用いるより、複合的に用

いたほうが、その診断能および AUC は向上した。

表 7 T2 強調画像における診断能

	PPV	NPV	感度	特異度	AUC
リンパ節	100%	92.9%	68.4%	100%	0.84
組織領域	100%	51.6%	43.6%	100%	0.72

上記所見より、T2 強調画像における著明な高信号および等信号域の存在は頸部リンパ節転移の検出に有用な所見であると示唆された。

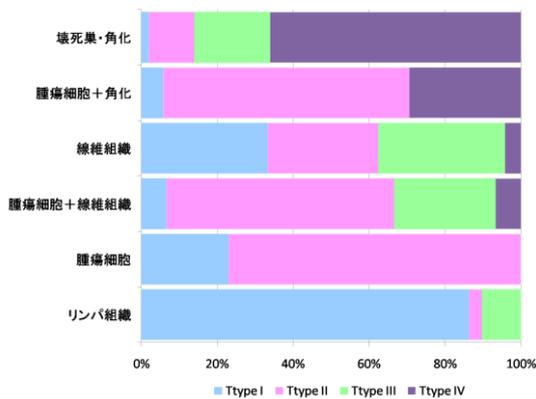
(2) ダイナミック MRI における転移巣の経時的造影パターン

対象は、ダイナミック MRI の撮像範囲に存在し、MR 画像と病理組織像のスライス方向が一致したリンパ節 24 個 (転移 12 個、非転移 12 個) の 207 領域 (壊死巣・角化 50 箇所、腫瘍細胞と角化の混在 17 箇所、線維組織 24 箇所、腫瘍細胞と線維組織の混在 15 箇所、腫瘍脂肪 13 箇所、リンパ組織 88 箇所)。

① 頸部リンパ節における組織構造の経時的造影パターン

Type IV は転移巣に観察された壊死巣・角化の 66%、腫瘍細胞と角化の混在の 29%などに認められ、リンパ組織では認められなかった。Type II は腫瘍細胞の 77%、腫瘍細胞と角化の混在の 65%、腫瘍細胞と線維組織の 60%などに認められたが、リンパ組織では 5%のみだった。Type I はリンパ組織の 78%に認められたが、転移巣では線維組織の 33%、腫瘍細胞の 23%に認められた。(図 4)

図 4 リンパ節の病理組織像とダイナミック MRI における経時的造影パターンとの比較



② 経時的造影パターンのリンパ節転移診断への関与および転移の確率

対象症例数が少なかったため、組織領域単位でロジスティック回帰分析を行った。

単変量ロジスティック回帰分析で統計学的有意差を認めたパターンのうち、オッズ比が 1.0 < であった Type II、Type IV は転移陽性に関与し、1.0 > であった Type I は転移陰性に関与する因子であることが示唆された。

(表 8)

また各パターンの転移の確率(PPV)、NPV、感度、特異度、AUC は表 9 に示す通り。

表 8 経時的造影パターンの単変量ロジスティック回帰分析

経時的造影パターン	P値	オッズ比
Type I 急増急減型	<.05	0.02
Type II 急増漸減型	<.05	16.03
Type III 漸増型	0.09	1.99
Type IV 無造影型	<.05	81696.15

表 9 経時的造影パターンの転移の確率

経時的造影パターン	PPV	NPV	感度	特異度	AUC
Type I 急増急減型	15.6%	10.3%	11.8%	13.6%	0.87
Type II 急増漸減型	93.5%	53.8%	36.1%	96.6%	0.66
Type III 漸増型	71.0%	44.9%	18.5%	89.8%	0.54
Type IV 無造影型	100%	52.7%	33.6%	100%	0.67

経時的造影パターンのうち多重ロジスティックモデルに組み込まれたのは、Type I、Type III だった。これらの所見は、統計学的に有意であり、オッズ比が 1.0 > であったことからリンパ組織を示唆する所見であると思われた。(表 10)

表 10 経時的造影パターンの多重ロジスティック回帰分析

経時的造影パターン	P値	オッズ比
Type I 急増急減型	<.05	0.01
Type III 漸増型	<.05	0.09

Type III は単変量、多重ステップワイズロジスティック回帰分析にて異なる所見を呈していた。さらに症例数を増やし検討を行う必要があった。

③ T2 強調画像、ダイナミック MRI を併用した頸部リンパ節転移診断

上記研究成果(1)で定義した頸部リンパ節転移の診断基準 (T2 強調画像における著明な高信号 and/or 等信号) と経時的造影パターンの組み合わせにおける組織領域単位での転移の確率(PPV)および NPV、感度、特異度を算出した。T2 強調画像、ダイナミック MRI を単独で用いるより複合的に用いたほうが、

その診断能、AUC は向上した。(表 11)

表 11 T2 強調画像、ダイナミック MRI を併用した際の転移の確率

	PPV	NPV	感度	特異度	AUC
T2WI: 著高/等	100%	54.0%	37.0%	100%	0.68
造影パターン: Type II/IV	96.5%	70.3%	69.8%	96.6%	0.83
T2WI: 著高/等 + 造影パターン: Type II/IV	96.8%	74.6%	75.6%	96.6%	0.86

T2WI: 著高/等 = T2強調画像にて著明な高信号and/or 等信号
造影パターン: Type II/IV = 経時的造影パターンType II and/or Type IV

上記結果より、頸部リンパ節転移の診断に有用であると思われる基準は以下の通り。

・T2 強調画像においてリンパ節内に著明な高信号 and/or 等信号域あり。

・ダイナミック MRI にて経時的造影パターンが Type II、Type IV 呈する領域あり。

転移の確率の正確性を向上させるために、今後データをさらに集積する必要がある。

(3) DWI における転移巣の ADC 値

本研究において対象としたリンパ節は比較的小さく(非転移: 2-14 mm、中央値 5 mm、転移: 4-15 mm、中央値 8 mm)、ADC マップ上でリンパ節を同定することが困難な症例が多く存在した。よって、得られた数値は正確性を欠くと判断し、結果から除外した。撮像シーケンスおよびリンパ節の同定方法を今後検討する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Fumiko Fukunari, Kazuhiko Okamura, Ryouyuke Zeze, Toyohiro Kagawa, Kenichiro Hashimoto, and Kenji Yuasa. Cervical lymph nodes with or without metastases from oral squamous carcinoma: A correlation of MRI findings and histopathologic architecture, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology、査読有、in press

[学会発表] (計 1 件)

- ① Fumiko Fukunari, Kazuhiko Okamura, R Zeze, Ryouyuke Zeze, Toyohiro Kagawa, and Kenji Yuasa、MR imaging characteristics of cervical metastatic lymph nodes、第 7 回アジア口腔顎顔面放射線学会議、2008 年 11 月 22 日、奈良

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福成 史子 (FUKUNARI FUMIKO)

福岡歯科大学・歯学部・医員

研究者番号: 30510234

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: