

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18668

研究課題名（和文）人工知能を用いた口腔癌頸部リンパ節転移の診断システムの開発

研究課題名（英文）Development of diagnostic system for neck lymph node metastasis in oral cancer using artificial intelligence

研究代表者

小畑 協一（Obata, Kyoichi）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：80845389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節(CLN)への転移は、強い予後不良因子である。手術前に得られる各種画像検査結果、手術後に得られる免疫組織化学染色の結果を用いて、統計学的に評価を行った。術前CTにおけるCLNの短径やCT値、FDG-PET/CTにおける原発巣およびCLNのSUVmax値を用いて、92.2%の判別率でCLN転移を術前に予測可能な判別式を算出した。免疫組織化学染色の結果を組み合わせた判別式では、判別できた症例と比較して判別できなかった症例の方が5年再発率が有意に高かった($p<0.01$)。またdeep learningを行い新たな症例を投入したところ、96.0%の症例で同様の結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の頸部リンパ節(CLN)転移を評価する手法として、触診とともにCTやMRI、FDG-PET/CT、超音波検査等の画像検査が用いられる。しかし実臨床では、それぞれの検査間でCLNの評価が大きく異なることが散見される。CLN転移があるかないかでは手術の侵襲度が大きく異なるため、術前に正確なCLN評価を行うことが非常に重要である。本研究では90%以上の症例で術前にCLN転移を予測可能で、さらに免疫組織化学染色の結果を組み合わせること、簡便に予後評価が可能となった。これは口腔癌の診断および治療における大きな進歩である。

研究成果の概要（英文）：Metastasis of oral squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes (CLN) is a strong poor prognostic factor. Various imaging results obtained preoperatively and immunohistochemical staining results obtained postoperatively were used for statistical evaluation. Using the short diameter and CT values of CLN on preoperative CT and the SUVmax values of the primary tumor and CLN on FDG-PET/CT, we calculated a discriminant formula that could predict CLN metastasis preoperatively with a 92.2% discrimination rate. The 5-year recurrence rate was significantly higher ($p<0.01$) in patients who could not discriminate CLN metastasis from those who could discriminate CLN metastasis using the discrimination formula combined with immunohistochemical staining results. The same result was obtained in 96.0% of cases when new cases were entered by deep learning.

研究分野：口腔外科

キーワード：口腔癌 頸部リンパ節 判別分析 予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)は口腔、咽頭、喉頭の粘膜上皮から発生するがんである。HNSCCの中でも、舌や歯肉、頬粘膜、口底に生じる口腔扁平上皮癌(OSCC)は最も有病率が高く、HNSCCの約半数を占める。OSCCは、他の癌腫と比べて所属リンパ節に転移を来しやすいとされる。OSCCの所属リンパ節は頸部リンパ節(CLN)であり、多くの研究結果からCLN転移は強い予後不良因子とされている。National Comprehensive Cancer Networkによると、転移したCLNが1個あるだけでOSCCは進行期であるステージ3または4に分類される。OSCCのCLNに対する治療法として、外科的治療や化学療法、放射線治療がある。その中でも外科的治療は頸部郭清術と呼ばれ、臨床的にリンパ節転移陽性(cN+)の患者に対する一次治療として、ほとんどの外科医に支持されている。しかし、臨床的にリンパ節転移陰性(cN0)の患者に関しては、肩甲舌骨筋上頸部郭清術や顎下部郭清術といった予防的頸部郭清術を行うべきか、あるいは予防的頸部郭清術を行わずに厳密な経過観察を行うべきか、はっきりとしたエビデンスは得られていない。CLN転移に関連する危険因子が多数あるため、適切な治療法を選択することは依然として困難である。

またそもそもCLNを術前に評価することは非常に難しい。通常行われるCLNの評価手法として触診や視診、コンピューター断層撮影法(CT)や核磁気共鳴画像法(MRI)、18F-フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影法(PET)、超音波検査等の放射線学的検査を組み合わせる術前にCLNを評価し、術後は病理組織学的診断を行って総合的に評価する。これらの検査は、組み合わせることが適切な治療と管理につながるとされる。しかし、評価者の熟練度によって評価がしばしば食い違っており、術前にCLNを評価できないこともある。

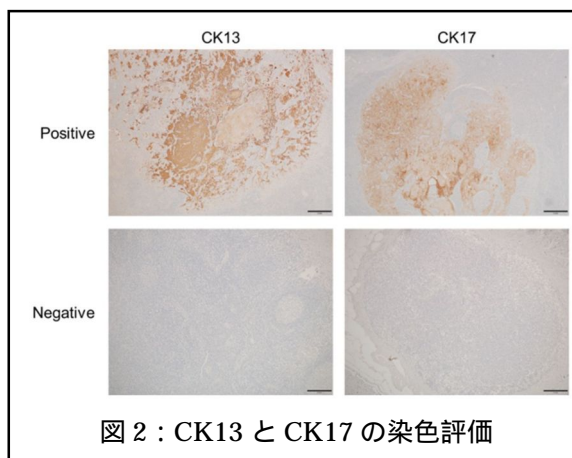
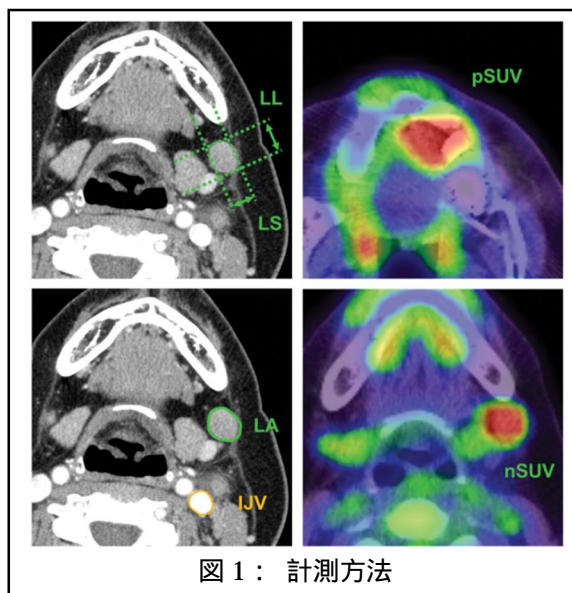
2. 研究の目的

本研究の目的は、客観性や再現性、費用対効果に優れているCTと、それを補完するPETを組み合わせ、手術前にCLNを客観的かつ簡便に評価できるようにすることである。また、術後の病理組織学的評価を統合することでOSCC再発のリスクを評価する手法を開発することである。

3. 研究の方法

本研究の対象は2008年4月1日から2018年3月31日までの10年間に、岡山大学病院口腔外科で口腔扁平上皮癌の診断に対し、頸部郭清術を受けた患者とした。その中で、(i)術前に造影CTおよびPETを撮影した、(ii)頸部郭清術前に化学療法や放射線療法などの補助療法を実施していない、(iii)患側の頸部郭清術が施行された、の3つを満たす患者を抽出した。患者の年齢、性別、血液検査結果、側性、原発部位、手術方法、切除標本の病理組織学的結果、再発の有無、再発までの期間、再発部位などの患者の疫学情報は、患者の診療録から収集した。口腔扁平上皮癌の原発部位は、舌、上顎歯肉、下顎歯肉、頬粘膜、および口底の5つとした。CLNの領域は、オトガイ下リンパ節(レベルIA)、顎下リンパ節(レベルIB)、上内深頸リンパ節(レベルII)、中内深頸リンパ節(レベルIII)、下内深頸リンパ節(レベルIV)および副神経リンパ節(レベルV)の6つとした。再発は、頸部リンパ節術後5年以内の局所再発、頸部リンパ節後発転移、または遠隔臓器転移のいずれかを満たしたものと定義した。この後ろ向き研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の倫理委員会の承認を得て施行した(プロトコル番号:2009-003)。

計測方法は次の通りとした。術前CTの水平断画像上の各領域内で最大のリンパ節を標的CLNとした。そして標的CLNの長径をLL、標的CLNの短径をLS、標的CLNの面積をLA、内頸静脈(IJV)のCT値に基づいて算出した標的CLNの相対CT値をLCT、原発腫瘍のSUVmax値をpSUV、標的CLNのSUVmax値をnSUVと定義した(図1)。



術後の病理組織学的診断はヘマトキシリンエオジン染色、およびサイトケラチン 13(CK13)とサイトケラチン 17(CK17)による免疫組織化学染色を用いた。抗 CK13 は Abcam の #ab16112 を、抗 CK17 は dako の #M7046 を使用した(図 2)。

対象患者を転移陽性のグループ(N+)と、転移陰性のグループ(N-)の2群に分けた。統計解析は Fisher の正確比検定、Mann-Whitney U 検定、判別分析、ログランク検定、Kaplan-Meier 曲線を使用し、有意水準を 5%とした。

4. 研究成果

本研究の対象患者は 45 名、標的 CLN が 233 個となった。患者の臨床的特徴を以下に示す。

	All	Metastasis lymph nodes		p-Value
		Positive	Negative	
n	233	35	198	
Age, yrs, median (IQR)	70 (28-89)	73 (69-81)	69 (28-89)	0.05
Sex, n (%)				0.46
Male	109 (46.7%)	14 (40.0%)	95 (47.9%)	
Female	124 (53.7%)	21 (60.0%)	103 (52.1%)	
Left and right, n (%)				0.11
Left	160 (68.6%)	20 (57.1%)	140 (70.7%)	
Right	73 (31.4%)	15 (42.9%)	58 (29.3%)	
Lymph nodes, n (%)				<0.01**
Level IA	43 (18.5%)	3 (8.5%)	40 (20.2%)	
Level IB	45 (19.3%)	12 (34.3%)	33 (16.7%)	
Level II	41 (17.6%)	14 (40.2%)	27 (13.6%)	
Level III	36 (15.4%)	4 (11.4%)	32 (16.1%)	
Level IV	34 (14.6%)	1 (2.8%)	33 (16.7%)	
Level V	34 (14.6%)	1 (2.8%)	33 (16.7%)	
Primary site, n (%)				0.32
Tongue	85 (36.4%)	11 (31.4%)	74 (37.4%)	
Mandibular gingiva	87 (37.3%)	13 (37.1%)	74 (37.4%)	
Maxillary gingiva	24 (10.3%)	5 (14.2%)	19 (9.6%)	
Buccal mucosa	9 (3.8%)	0 (0.0%)	9 (4.5%)	
Mouth floor	28 (12.2%)	6 (17.1%)	22 (11.1%)	
Immunohistochemistry, n (%)				
CK13				<0.01**
Positive	29 (12.4%)	25 (71.4%)	4 (2.0%)	
Negative	204 (87.6%)	10 (28.6%)	194 (98.0%)	
CK17				<0.01**
Positive	32 (13.7%)	28 (80.0%)	4 (2.0%)	
Negative	201 (86.3%)	7 (20.0%)	194 (98.0%)	

**p<0.01.

つづいて CT および PET 画像からの放射線学的測定値の単変量解析の結果を以下に示す。LL、LS、LA、および nSUV の値は、N+群の方が N-群よりも有意に高く、一方で LCT 値と pSUV 値は N+群と N-群の間で有意差はなかった。

	All	Metastasis lymph nodes		p-Value	Cutoff value
		Positive	Negative		
CT					
LL, mm	7.84 (2.15-51.26)	9.69 (3.40-26.37)	6.36 (2.15-51.26)	<0.01**	7.05
LS, mm	5.28 (1.21-39.71)	7.02 (2.70-17.25)	4.13 (1.21-39.71)	<0.01**	6.42
LA, mm ²	45.59 (2.75-1,598.71)	52.87 (8.54-329.92)	20.97 (2.75-1,598.71)	<0.01**	35.8
LCT, HU	151.43 (47.33-293.42)	148.34 (92.24-293.08)	147.55 (47.33-293.42)	0.41	187.2
(18)F-FDG PET/CT					
pSUV	13.3 (3.69-37.99)	13.41 (5.48-37.99)	12.46 (3.69-37.99)	0.84	6.49
nSUV	2.54 (0.34-20.50)	3.79 (1.41-20.50)	1.94 (0.34-6.39)	<0.01**	3.03

LA: Area of the target cervical lymph node (CLN); LCT: computed tomography value of the target CLN; LL: longest diameter of the target CLN; LS: shortest diameter of the target CLN; nSUV: SUV max value for the target CLN; pSUV: SUV max value of the primary tumor. **p<0.01.

判別分析の結果、判別率が 92.2% の $y = 0.118 \times LS + 0.090 \times LCT + 0.251 \times pSUV + 0.572 \times nSUV + 0.009$ という判別式が算出された。

続いて再発のリスクを評価するために、CK13 および CK17 を目的変数とする判別分析を行った。その結果 CK13 は $y = 0.062 \times LL + 0.286 \times LS + 0.139 \times LCT - 0.120 \times pSUV + 0.171 \times nSUV - 0.0006$ という判別式が、CK17 は $y = 0.060 \times LL + 0.313 \times LS + 0.120 \times LCT - 0.170 \times pSUV + 0.217 \times nSUV + 0.003$ という判別式がそれぞれ算出された。ログランク検定の結果、上記判別式で判別できなかった CLN は、判別できた CLN と比較して再発率が有意に高かった(CK13 における 1 年再発率: 18.9% vs 43.8%、p<0.01、5 年再発率: 28.6% vs 64.3%、p<0.01、CK17 における 1 年再発率: 18.8% vs 46.7%、p<0.01、5 年再発率: 28.0% vs 76.0%、p<0.01)。

さらに python を用いてこれらの情報を投入して deep learning を行った結果、新たな症例において 96.0% の判別が可能であることが判明した。

本研究では、OSCC 患者の CT および PET 画像を使用し、CLN 転移を術前に予測可能となる簡便

な統計学的手法を開発した。本手法を用いることで、今まで頸部郭清術を行うか否か評価が分かれていた症例において新たな客観的情報を提供できるようになった。また OSCC の再発リスクを、放射線学的評価と CK13 および CK17 の発現を組み合わせることで評価可能となる統計学的手法を開発した。これにより適切な術後管理戦略の選択が可能となり、予後の延長が期待できるようになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 KANEMOTO HIDEKA, OBATA KYOICHI, UMEMORI KOKI, HASEGAWA KAZUAKI, ONO SAWAKO, ONO KISHO, YUTORI HIROKAZU, IBARAGI SOICHIRO	4. 巻 43
2. 論文標題 Multimodal Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis and Recurrence in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4993 ~ 5001
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16698	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金本栄華, 小畑協一, 柚島宏和, 小野喜章, 梅森洸樹, 吉田国弘, 伊原木聡一郎, 佐々木 朗
2. 発表標題 判別式による口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移の評価についての統計学的検討
3. 学会等名 第50回(公社)日本口腔外科学会中国四国支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金本栄華, 小畑協一, 梅森洸樹, 吉田国弘, 小野喜章, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移と術後再発の予測手法の開発
3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金本栄華, 小畑協一, 小野喜章, 梅森洸樹, 吉田国弘, 伊原木聡一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の再発を統計学的に予測する手法の立案
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------