

令和元年6月19日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15692

研究課題名（和文）舌エコーで舌初期癌の治療戦略を変える

研究課題名（英文）A novel treatment strategy for early stage tongue carcinoma using intraoral ultrasonography

研究代表者

林 孝文（HAYASHI, Takafumi）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：80198845

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：舌初期癌に対し、舌の口腔内走査を用いた超音波診断（舌エコー）によるエラストグラフィ（strain elastography）が、類似した他の病態との鑑別診断に有用であること、また筋層浸潤の程度を評価できる可能性が示唆された。加えて、舌癌のTNM分類において必須となった、深達度の評価で基準となる粘膜上皮層基底部について、高分解能超音波探触子と適切な音響カップリング材との組合せによるアーチファクトの少ない画像化の手法を呈示し、今後の深達度計測における課題と可能性を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

舌初期癌の診断と治療において、口腔内走査による超音波診断（舌エコー）が基本的な画像検査であることが示唆された。組織の硬さを可視化するエラストグラフィは鑑別診断と浸潤の程度の評価に役立ち、高分解能探触子と適切な音響カップリング材の適用はTNM分類に必須の情報を得ることができるため、舌エコーは舌癌を診療する医療現場で欠かすことのできない検査項目となることが予想される。

研究成果の概要（英文）：Intraoral strain elastosonography has been proved to be an alternative noninvasive method for diagnosing the early stage tongue carcinoma and evaluating the degree of muscular invasion.

A normal mucosal layer of tongue, which is required for the definition of depth of invasion in latest T staging of tongue carcinoma, has been clearly demonstrated by using the appropriate acoustic coupling material and high-resolution ultrasound probe.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：舌癌 初期癌 超音波診断 エラストグラフィ ドブラ 粘膜上皮 深達度 音響カップリング材

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

舌初期癌 (T1N0・T2N0) の予後決定要因は後発頸部リンパ節転移であり、20%前後の症例に生じるが、その予測は困難である。舌原発巣の進展範囲の評価には口腔内走査による超音波診断 (以下舌エコー) の有用性が認められている。しかし、正確な深達度を評価するには粘膜上皮層を明確に画像化する必要があるが、プローブを口腔粘膜に接触させると、最も重要な粘膜面の画像化が困難となるという根本的な問題点を有している。そこで研究代表者はプローブと粘膜との間に高分子ゲル音響カップリング材を介在させることで、口腔粘膜の層状構造を鮮明に画像化することができることを示した。特に舌側縁では、表面から深部に向けて線状高エコー、線状低エコー、帯状中等度エコー、面状の多彩なエコー領域が層状に認められ、これらがそれぞれ、粘膜表面での反射、粘膜上皮層、粘膜下層、筋層の反映であることを証明した。さらに組織弾性動態情報を画像化するエラストグラフィを舌エコーにも応用し、筋層浸潤の診断にも展開可能であることを見出した。一方、血流動態情報を画像化するドプラは血管新生に伴う腫瘍血管の分布を検出でき、良悪性の鑑別や進展範囲の評価に有用な情報を得られることが知られている。このようにエラストグラフィとドプラはいずれも腫瘍の生物学的特性の側面を検出する有力な手法として期待されているが、舌エコーにおいてこれらを統合して後発頸部リンパ節転移の予測に応用する研究は現在まで行われていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、舌初期癌 (T1N0・T2N0) の治療戦略をより非侵襲的かつ確実なものにするために、舌エコーにおける組織弾性画像 (エラストグラフィ, strain elastography) とドプラ画像を統合した画像として得ることにより、舌初期癌の予後決定要因である後発頸部リンパ節転移の予測因子を検討する。具体的には、既存の舌癌症例について病理組織標本との retrospective study により画像上での鑑別点を抽出するとともにその精度を検証する。また基礎的物性研究により高分子ゲル音響カップリング材の弾性参照体としての精度を確保し、後発頸部リンパ節転移の予測因子となる舌癌の深達度評価における基本的検査としての舌エコーの有用性について検証する。

### 3. 研究の方法

(1) 舌エコーにおける組織弾性画像 (エラストグラフィ, strain elastography) の有用性に関する検討

(1 - 1・2015年度)

既存の舌初期癌症例の口腔内超音波エラストグラフィの静止画像と病理組織標本との1対1比較の retrospective study (25症例); 筋層浸潤の評価における有用性に関して

(1 - 2・2016年度)

既存の舌初期癌症例の口腔内超音波エラストグラフィの静止画像と病理組織標本との1対1比較の retrospective study (17症例); 鑑別診断における有用性に関して

(2) 音響カップリング材を用いた粘膜上皮層の描出に関する基礎的検討

(2 - 1・2017年度)

超音波ファントムによる高分子ゲル音響カップリング材を用いた口腔内走査における粘膜上皮層の描出に関する問題点の抽出

(2 - 2・2018年度)

舌癌の深達度 (depth of invasion; DOI) 計測の基準となる正常舌粘膜上皮層基底部の描出に関する検討

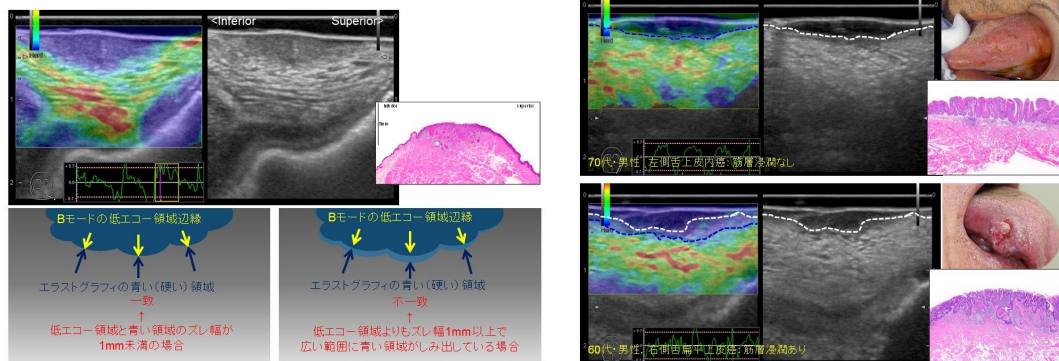
### 4. 研究成果

(1) 舌エコーにおける組織弾性画像 (エラストグラフィ, strain elastography) の有用性に関する検討

(1 - 1・2015年度)

2013年1月から2014年12月にかけてエラストグラフィを施行した初期舌癌患者25人を対象として retrospective study を行った。内訳は女性10例、男性15例で、年齢は最低38歳、最高85歳、中央値64歳であった。病理組織学的には扁平上皮癌が20例、上皮内癌が5例で、扁平上皮癌症例のT分類はT1が7例、T2が13例であった。超音波診断装置本体には日立メディコ社製 Preirus を使用し、探触子にはホッケースティック型の7-13Mz 術中用小型探触子を使用した。舌エコーは、探触子表面に厚さ3mmあるいは5mmの高分子ゲル音響カップリング材を装着し、探触子保護のためラップでカバーして腫瘍表面にあてて施行した。まず通常のBモードを施行し、粘膜上皮層と連続性のある低エコー域として描出される腫瘍領域を確認した。次いでエラストグラフィを施行し、Bモードで描出された腫瘍領域とエラストグラフィで青く表示された硬い領域との範囲の相違を評価し、病理組織学的所見における筋層浸潤の有無と比較した。その結果、病理組織学的に筋層浸潤が認められた症例(20例)では、全例でBモードにおける低エコー域とエラストグラフィで青く表示される硬い領域との範囲が不一致であり、低エコー域よりも1mm幅以上の広い範囲にエラストグラフィで硬い領域のにじみ出し所見が得られた。一方、病理組織学的に筋層浸潤が認められなかった症例(5例)では、全例でBモードにおける低エコー域とエラストグラフィで青く表示される硬い領域との範囲がほぼ一致し

ていた。以上より、Bモードの低エコー領域とエラストグラフィの硬い領域の範囲の相違に注目することで、初期癌の筋層浸潤の有無を推測できる可能性が示唆された。

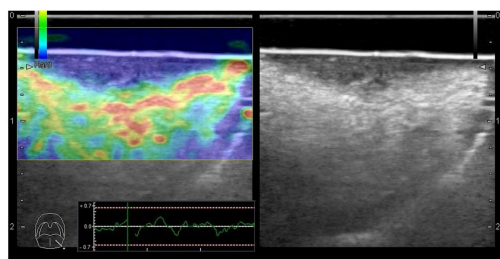


( 1 - 2 ・ 2016 年度 )

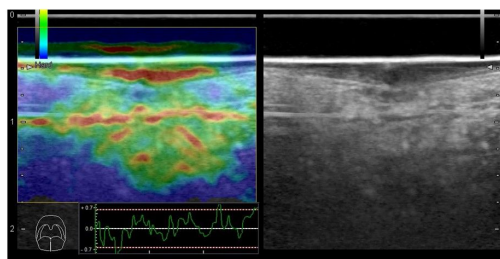
舌癌の疑いのある症例に対して、口腔内超音波エラストグラフィ ( strain elastography ) の鑑別診断における有用性に関する retrospective study を行った。対象は 2013 年 3 月から 2016 年 3 月の間に術前に口腔内エラストグラフィを施行した舌初期癌の疑い 17 症例であり、性別は男性 11 例・女性 6 例、年齢は最低 38 歳・最高 85 歳 ( 中央値 67 歳 ) であった。病変の最大径が 30 mm を超えるか厚さ 5 mm を超える症例は対象から除外した。頸部リンパ節転移を有していた症例も除外した。画像解析については、エラストグラフィの動画記録から、ストレイングラフのピークを参考に静止画像を得て、病変部の低エコー域の青・緑・赤の占める面積で弾性スコア ( elasticity score ) を評価した。弾性スコアは、以下のとおりとした [ 1 : ( 非常に軟らかい ) 緑と赤が優勢 ( 70% 以上 ) でわずかに青、 2 : ( やや軟らかい ) 緑が青よりも大部分を占める ( 50 ~ 70% ) 、 3 : ( やや硬い ) 青が緑よりも大部分を占める、 4 : ( 非常に硬い ) 青が優勢でわずかに緑 ] 全例に外科的切除術が施行され、その病理組織学的診断は、扁平上皮癌 12 例、上皮内癌 3 例、ウイルス性口内炎 1 例、膿原性肉芽腫 1 例であった。扁平上皮癌と上皮内癌を carcinoma 群、ウイルス性口内炎と膿原性肉芽腫を non-malignant 群に大別して弾性スコアについて検討した。その結果、弾性スコアは carcinoma 群では 4 または 3、 non-malignant 群では 2 または 1 であり、群間でのオーバーラップはみられず、前者が有意に硬い傾向にあることが示唆された。以上の結果より、舌初期癌の鑑別診断において、口腔内超音波エラストグラフィが有用である可能性が示唆された。本研究の成果は、 Oral Radiology に掲載された。

扁平上皮癌

ウイルス性口内炎



厚み4mm, 弾性スコア 4



厚み3mm, 弾性スコア 1

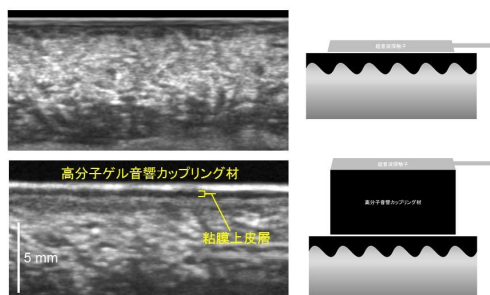
( 2 ) 高分子音響カップリング材を用いた粘膜上皮層の描出に関する基礎的検討

( 2 - 1 ・ 2017 年度 )

研究期間中に、AJCC、UICC における口腔癌の TMN 分類が改訂され、T 分類に depth of invasion ( DOI ) の概念が加わった。このため、ドプラとエラストグラフィとの統合画像ならびに弾性参照体としての音響カップリング材の精度確保から研究方針を転換し、超音波ファントムを用いて口腔内走査を想定した撮像を行い、T 分類に今後必須となると予想される粘膜上皮層の描出に関する検討を行うこととした。ファントムは内部均一な高エコーを呈する本体の表面に厚み 0.5 mm、1.0 mm、3.0 mm に設定した内部無エコーの模擬粘膜上皮層を積層した。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、ラップには polyvinylidene chloride 製、polyethylene 製、polymethylpentene ( PMP ) 製を用いた。術中用小型リニア探触子の走査面に音響カップリング材をのせ、全体をラップで包んで撮像した。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、表面反射層が観察され、また

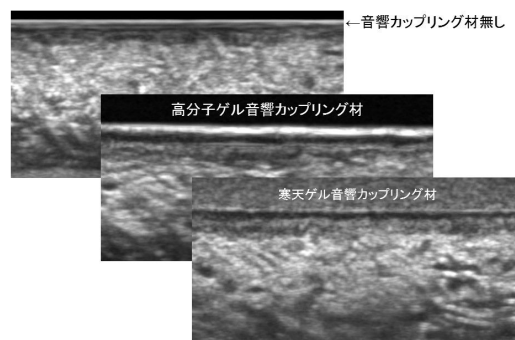
厚み 3.0 mm の模擬粘膜上皮層内部にアーチファクトと考えられる線状高エコー構造が描出された。高分子ゲル音響カップリング材ではラップの種類に関わらず模擬粘膜上皮層が無い場合でもファントム表面に線状低エコーが生じた。模擬粘膜上皮層はいずれも実際よりも薄く計測される傾向にあったが、寒天ゲル音響カップリング材と PMP との組み合わせが最も実際の厚みを正確に評価しうることが示唆された。高分子ゲル音響カップリング材の場合、ラップの種類に関わらず音響陰影と推察される線状低エコーが生じ、表面反射層と併せた範囲はアーチファクトにより正確な描出がなされず、これまで粘膜上皮層として報告されてきた線状低エコーは、アーチファクトを含む可能性が示された。一方、寒天ゲル音響カップリング材と PMP 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。

### 音響カップリング材有無の比較



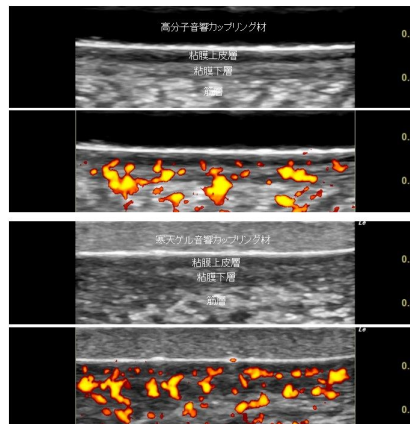
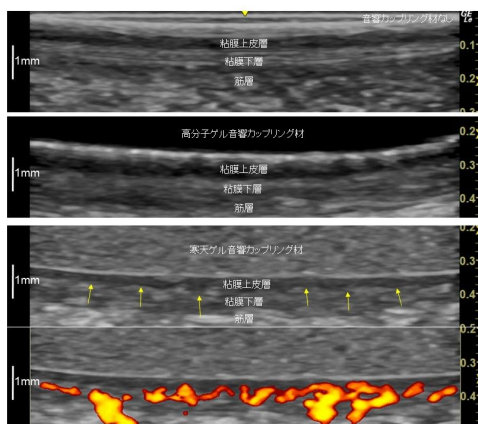
ラップのみを介して探触子を口腔粘膜に接触させて走査すると、粘膜上皮層は不鮮明になってしまう→音響カップリング材の必要性

### 舌側縁の正常粘膜上皮層基底部の描出



( 2 - 2 ・ 2018 年度 )

2017 年度に粘膜上皮層の描出に焦点を絞った研究に移行し、音響カップリング材の試作とその性能検証を遂行してきたが、2018 年度はその成果をもとにさらなる展開を行った。口腔粘膜へ適用しうるサイズや形態のものでは現在最高水準の高分解能を有する超高周波探触子である、GE 社製 L10-22-RS を超音波診断装置本体 LOGIQ e Premium とともに導入し、正常な舌粘膜の描出の極限性能について検証した。粘膜と探触子とのカップリング部には、2017 年度の成果として得られた、アーチファクトがほとんど生じない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を基本として採用した。また、現在日常診療で使用している高分子ゲル音響カップリング材との比較も行った。その結果、正常な舌の側縁においては、寒天ゲル音響カップリング材を用いた場合、高分子ゲル音響カップリング材では界面での表面反射による音響陰影アーチファクトによりマスクされていた粘膜上皮層の深部辺縁の微細な凹凸が表現されることが確認できた。この凹凸は粘膜上皮の上皮釘脚の形態が再現されている可能性が高いこと、またドプラモードにおいては正常な粘膜上皮であっても上皮釘脚の辺縁に沿ったループ状の血流がアーチファクトを受けず明瞭に確認でき、上皮乳頭内ループ状毛細血管の一部が描出されうる可能性が示唆され、研究当初では想定していなかった血流評価についてさらなる検討が必要であることが示された。本研究の成果は、今後の口腔癌の深達度診断に必要な粘膜上皮基底部の定義に多大な影響を与える可能性があり、舌エコーを深達度計測の基本的検査とするために、さらなる研究を進める必要があることが示唆された。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

1. 林 孝文, 小林太一, 高村真貴, 曾我麻里恵, 新國 農, 勝良剛詞. 特集アドバンストコース [ Vol.34, 11 月号 ] 顎口腔・歯科領域の画像診断と放射線治療. 臨床画像 2019;35(3):387-391.
2. Shingaki M, Nikkuni Y, Katsura K, Ikeda N, Maruyama S, Takagi R, Hayashi T. Clinical significance of intraoral strain elastography for diagnosing early-stage tongue carcinoma: a preliminary study. Oral Radiol 2017;33:204-211, DOI: .1007/s11282-016-0269-1.
3. 林 孝文. 浸潤と転移の早期画像診断 - 超音波口腔内走査における舌癌の浸潤先端と頸部リンパ節転移へのCT灌流画像の応用について - . 日口外誌 2017;63(2):58-61 .

### 〔学会発表〕(計15件)

1. 林 孝文, 曾我麻里恵, 小林太一, 高村真貴, 新國 農, 勝良剛詞, 丸山 智, 田沼順一. 高分子ゲル音響カップリング材を併用した舌癌の口腔内超音波検査による深達度計測. 日本超音波医学会第92回学術集会, 2019年5月24-26日, 東京(グランドプリンスホテル新高輪).
2. 林 孝文. 口腔顎顔面領域の超音波診断の現状と将来. 宿題報告, 第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 2019年4月19-21日, 川越市(ウエスタ川越).
3. 小林太一, 林 孝文, 池真樹子, 新國 農, 勝良剛詞, 西山秀昌, 田中 礼. 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. 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 2018年5月11-13日, 名古屋市(ウインクあいち).
4. 小林太一, 林 孝文, 高村真貴, 曾我麻里恵, 坂井幸子, 池真樹子, 新國 農, 勝良剛詞, 西山秀昌. 口腔内超音波走査による粘膜上皮層基底部の描出の検討. 平成29年度新潟歯学会第2回例会, 2017年11月11日, 新潟市(新潟大学歯学部講堂).
5. 林 孝文. 口腔粘膜の画像検査. 口腔3学会合同シンポジウム - oral potentially malignant disorders と oral epithelial dysplasia - , 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2017年10月20-22日, 京都市(国立京都国際会館).
6. 小林太一, 曾我麻里恵, 坂井幸子, 新國 農, 勝良剛詞, 林 孝文. ロボット支援下手術用小型術中用超音波プローブによる口腔内走査の試み. NPO 法人日本歯科放射線学会第58回学術大会, 2017年6月2-4日, 鹿児島市(かごしま県民交流センター).
7. Hayashi T, Shingaki M, Ikeda N, Maruyama S, Nikkuni Y, Katsura K. Clinical value of intraoral strain elastography for the assessment of the depth of invasion in early-stage tongue carcinoma. 21th International Congress of Dental and Maxillofacial Radiology, April 26-29, 2017 (The Ambassador Hotel Kaohsiung, Kaohsiung, Taiwan).
8. Hayashi T. Application of ultrasonography and ultrasound elastography in dental practice. AOS (OMFR) Guest Lecture Series in 2017: #5, April 12, 2017, Hong Kong (Lecture Theatre I, PPDH, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong).
9. 林 孝文. 口腔癌取扱い規約の改訂における画像診断. ワークショップ「口腔癌取扱い規約」改訂についてのコンセンサスミーティング. 第35回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2017年1月26-27日, 福岡市(福岡国際会議場).
10. 林 孝文, 小林太一, 新垣元基, 中山美和, 新國 農, 勝良剛詞. 口腔粘膜早期癌の診断T1・T2 早期舌癌の超音波診断. 第23回日本歯科医学会総会分科会プログラム, 2016年10月21-23日, 福岡市(福岡国際会議場).
11. 林 孝文, 小林太一, 新垣元基, 中山美和, 新國 農, 勝良剛詞. 舌表在癌の画像診断を考える. ワークショップ5 表在癌を考える. 第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2016年1月21-22日, 横浜市(横浜市開港記念会館).
12. Hayashi T. Intraoral ultrasonography. International Workshop for Ultrasonography in Oral and Maxillofacial Surgery, November 21, 2015, Seoul, Korea (C&C Hall).
13. 林 孝文. 画像診断の限界への挑戦 - 浸潤先端はどこか? 10mm未達の転移リンパ節をどうとらえるか? - . 口腔3学会シンポジウム・口腔進行がん - 浸潤と転移 - , 第60回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2015年10月16-18日, 名古屋市(名古屋国際会議場).
14. 新垣元基, 新國 農, 勝良剛詞, 池田順行, 丸山 智, 朔 敬, 高木律男, 林 孝文. 舌癌筋層浸潤の評価における口腔内超音波エラストグラフィの有用性. 平成27年度新潟歯学会第1回例会, 2015年7月11日, 新潟市(新潟大学歯学部講堂).
15. 新垣元基, 新國 農, 勝良剛詞, 池田順行, 高木律男, 林 孝文. 口腔内超音波エラストグラフィを用いた舌癌の筋層浸潤診断. 第69回NPO法人日本口腔科学会学術集会, 2015年5月13-15日, 大阪市(大阪国際会議場).

### 〔図書〕(計6件)

1. 太田嘉英, 野口忠秀, 長塚 仁, 有地榮一郎, 上田倫弘, 鷺澤成一, 大倉正也, 桐田忠昭, 林 孝文, 林 隆一, 伏見千宙, 不破信和, 本間義崇, 三浦雅彦, 森 泰昌, 柳下寿郎, 八木原一博, 柳本惣市, 山城正司, 原田浩之, 長谷川和樹. 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約 [ 第2版 ], 東京, 金原出版, 2019年3月31日(総ページ数170ページ).

2. 林 孝文. 口腔の悪性腫瘍. 岡野友宏, 小林 馨, 有地榮一郎 [ 編 ]. 第 6 版歯科放射線学 pp347-357, 東京, 医歯薬出版, 2018 年 2 月 10 日 ( 第 1 刷 ).
3. 林 孝文. 画像解剖学. 脇田 稔, 井出吉信 [ 監修 ], 前田健康, 天野 修, 阿部伸一 [ 編 ]. 第 2 版口腔解剖学 pp237-248, 東京, 医歯薬出版, 2018 年 2 月 10 日 ( 第 1 刷 ).
4. 林 孝文, 小林太一, 新垣元基, 中山美和, 新國 農, 勝良剛詞. T1・T2 早期舌癌の超音波診断. 第 23 回日本歯科医学会総会 - 歯科医療 未来と夢 -, 歯界展望特別号 pp261-262, 医歯薬出版, 東京, 2017 年 5 月 25 日.
5. 林 孝文. 序章 読影にあたっての基本事項. 6. 超音波検査の原理と正常解剖構造と撮像・読影ポイント. 金田 隆, 久山佳代 ( 編 ), 顎口腔領域の疾患・読影ポイントから病理診断, 治療方針まで, pp22-25, 永末書店, 京都市, 2017 年 4 月 7 日.
6. Hayashi T. Chapter 5: Imaging and Classification of Staging in: Kirita T and Omura K (eds). Oral Cancer - Diagnosis and Therapy, Springer, Tokyo, pp99-155, 2015.

〔その他〕

ホームページ等

<https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~radiology/clin/>

<https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~radiology/clin/elasto.html>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：勝良 剛詞

ローマ字氏名：KATSURA, Kouji

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学総合病院

職名：講師

研究者番号 ( 8 桁 ): 30283021

研究分担者氏名：新國 農

ローマ字氏名：NIKKUNI, Yutaka

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：助教

研究者番号 ( 8 桁 ): 80419316

研究分担者氏名：中山 美和

ローマ字氏名：NAKAYAMA, Miwa

所属研究機関名：愛知学院大学

部局名：歯学部

職名：助教

研究者番号 ( 8 桁 ): 10609879

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。