

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11536

研究課題名(和文) 頸部リンパ節腫大に対する画像診断基準と診断結果の定量化と可視化に関する研究

研究課題名(英文) Visualization and quantification of diagnostic criteria and diagnosis for cervical adenopathy

研究代表者

湯浅 賢治 (Yuasa, Kenji)

福岡歯科大学・口腔歯学部・教授

研究者番号：40136510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：従来のリンパ節転移の超音波診断基準の診断能を検証したところ、偽陽性率が高く、shear wave elastography(SWE)の所見を加味する必要性が示唆された。SWEでのリンパ節の硬さの定量値は転移リンパ節の方が有意に硬く、その鑑別能は非常に高かった。悪性リンパ腫とリンパ節炎との鑑別を定量的に行うための指標vascular index、scatter indexは両者の鑑別に有用であった。なお、均一な造影所見を呈するCT、MRI所見とADC値は両者の鑑別に有用であった。口腔癌患者の経過観察時の超音波検査の適切な検査間隔は少なくとも術後1年間は、1ヶ月間隔であるとの結論を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌患者において、ステージ分類に関わる頸部リンパ節転移を的確に検出することおよび術後の経過観察中の後発転移を早期に検出することは患者の予後に大きく反映する。その頸部リンパ節転移検出において重要な役割を担うのは超音波検査、CT、MRI等の画像診断である。本研究は、頸部リンパ節転移を超音波診断を中心とした画像診断基準の診断能の向上を目指す研究であるとともに、悪性リンパ腫と炎症性リンパ節腫大との鑑別を正確に行うための診断基準を作成するものであり、社会的意義は大きい。また、最新の画像診断技術を用いた診断基準の作成は学術的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Accuracy of the conventional diagnostic ultrasound criteria for cervical lymph node metastases was evaluated. As a result, a false-positive rate was very high. The need to add findings of shear wave elastography (SWE) was suggested. The shear wave velocity in metastatic lymph nodes was higher than non-metastatic lymph nodes significantly. Accuracy of differential diagnosis is very high. The vascular and scatter index were useful for differentiation with malignant lymphoma and the lymphadenitis. In addition, Enhanced findings of lymph node on CT and MRI, and the ADC value were useful for the differentiation of these lymph nodes. In follow-up duration, the optimal time interval of echographic examination is at least for one month for postoperative one year.

研究分野：画像診断学

キーワード：oral cancer cervical adenopathy ultrasound CT MRI

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまで口腔癌における頸部リンパ節転移を検出するためのCT、MRI および超音波検査による画像診断基準を定性的、定量的に構築することを目的として研究を行ってきた。しかし、頸部リンパ節腫大の原因は種々あり、これらを画像診断により鑑別することは臨床上不可欠である。また、画像診断報告を文字列だけの報告とするのではなく、診断結果が的確に伝わるようにビジュアル化された画像診断報告書の作成に関する研究にもこれまで取り組んできた。頸部内におけるリンパ節の存在部位を「上条雍彦著 口腔解剖学」参照するとともに、我々のこれまでの研究データより考案した腫大リンパ節の位置を可視化した頸部のリンパ節マップを作成し、そのマップを用いて頸部リンパ節転移の画像診断報告を行うシステムを構築してきた。

2. 研究の目的

本研究では期間内に以下のことを明らかにする。1) 頸部リンパ節腫大の原因を画像診断で鑑別するための網羅的な定量的画像診断基準システムを構築する。2) 画像診断結果をビジュアルに可視化し、すべての頸部腫大リンパ節に対応した画像診断報告書システムを構築する。

以上のことを目的として本研究を開始し、以下の項目について分析を行った。それぞれの分析目的は次の通りである。

(1) 口腔癌からの頸部リンパ節転移に対する超音波診断の診断能の検証

現在の頸部リンパ節転移に対する超音波診断基準の診断能を検証する。

(2) 頸部リンパ節転移と炎症性腫大リンパ節を鑑別する上での Shear wave elastography の定量値の評価

転移リンパ節と炎症性腫大リンパ節の硬さの定量値を比較し、鑑別値を検討することを目的とした。

(3) 悪性リンパ腫とリンパ節炎との鑑別のための定量的超音波診断基準

悪性リンパ腫とリンパ節の超音波所見を定量的に比較し、悪性リンパ腫の超音波所見の特徴を明らかにすることを目的とした。

(4) 舌癌からの頸部転移リンパ節から悪性リンパ腫を鑑別した画像所見

舌悪性腫瘍症例の頸部リンパ節腫大を頸部リンパ節転移ではなく悪性リンパ腫と画像診断した診断基準を示すことを目的とする。

(5) 口腔癌患者の経過観察時の超音波検査における後発転移頸部リンパ節の診断基準

術後の経過観察時における適切な超音波検査間隔を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 口腔癌からの頸部リンパ節転移に対する超音波診断の診断能の検証

1) 対象

2018年1月から2018年12月の間に本院放射線診断科で口腔癌の頸部リンパ節転移の超音波検査を行った超音波検査数は743検査(196症例:新患数45例、再来患者数151例)であり、その中で超音波検査により頸部リンパ節転移があると診断した症例は13例(14側)であった。頸部郭清が行われた症例は13例(15側)であった。

2) 用いた頸部リンパ節転移の超音波診断基準

【転移リンパ節の診断基準】

- ・超音波Bモード:強い内部エコーがある(図2)。
- ・超音波ドプラモード:リンパ節辺縁にリンパ節をとりかむ様な血流がある(図2)。
- ・超音波ドプラモード:内部に散在性の血流がある(図2)。
- ・上記のドプラ所見に加えて、も超音波画像上のリンパ節のサイズ別の頸部リンパ節転移を示唆する所見の模式図を図3に示す。

【炎症性腫大リンパ節の診断基準】

- ・超音波Bモード:Hilar echoがある(図4)。
- ・超音波ドプラモード:門部に樹枝状または塊状の血流がある(図4)。

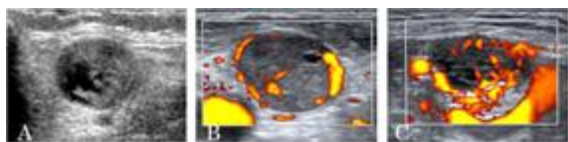


図2 頸部リンパ節転移と診断する超音波所見。A. 超音波Bモード。強い内部エコーを認める。B. 超音波ドプラモード。リンパ節辺縁に血流を認める。C. 超音波ドプラモード。リンパ節内部に散在性の血流を認める。

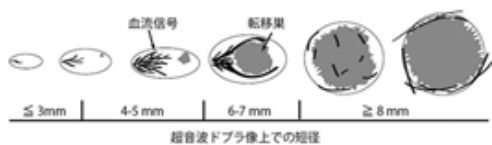


図3 リンパ節のサイズ別の転移リンパ節の診断基準

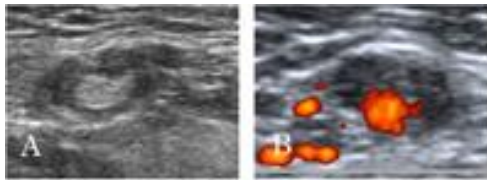


図4 炎症性腫大リンパ節と診断する超音波所見。A. 超音波 B モード。hilar echoes を認める。B. 超音波ドプラモード。リンパ節門部に塊状の血流を認める。

(2) 頸部リンパ節転移と炎症性腫大リンパ節を鑑別する上での Shear wave elastography の定量値の評価

1) 対象

転移リンパ節 24 個、炎症性腫大リンパ節 61 個を対象とした。

2) 超音波 elastography の分析方法

Shear wave elastography で得られたリンパ節の硬さの定量値を比較した。

(3) 悪性リンパ腫とリンパ節炎との鑑別のための定量的超音波診断基準

1) 対象

悪性リンパ腫の 15 個のリンパ節と短径が 8mm 以上の頸部リンパ節 29 個を対象とした。

2) 超音波画像の分析方法

DICOM 形式からビットマップ形式に変換してパーソナルコンピュータに取り込み、適時 JPEG 形式に変換し以下の分析を行った。画像処理ソフトには Photoshop CS (Adobe)、Image J1.36b (National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland) を用いた。

【超音波 B モード画像の分析】

hilar echoes および内部エコーの描出の有無を評価した。

【超音波ドプラモード画像の定量分析】

超音波画像上の最大断面を分析対象とした。超音波ドプラ画像による血流量、血流パターンについて図 5 に示すフローチャートに従って分析を行った。まず、リンパ節の contour line を free hand にて切り抜いたのち、2 値化してエリア計測を行った。この値をリンパ節の area value とした。次に切り出したリンパ節から Doppler 信号領域のみを色域指定し、自動抽出したのち 2 値化してエリア計測を行った。この値を Doppler value とした。リンパ節の area value を Doppler value で除した値をリンパ節内に占める Doppler 領域の割合 (vascular index) とした。また、リンパ節内の Doppler 領域のばらつき度を見るために scattering index を求めた。Scattering index は Image J の Analyze Particles にて、リンパ節内の独立した Doppler 領域の数を自動カウントした。その際にノイズ成分を省くため、自動カウントの閾値を 5 pixels とした。なお、面積や割合はすべて pixel 数で計算した。

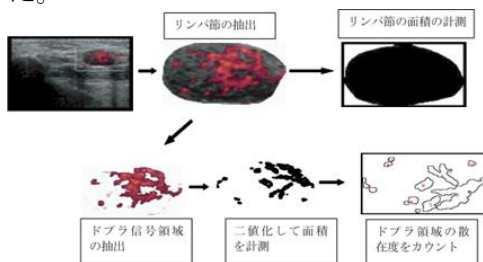


図 5 超音波画像の定量解析のフローチャート

(4) 舌癌からの頸部転移リンパ節から悪性リンパ腫を鑑別した画像所見

1) 対象

76 歳の男性。左側舌の違和感を主訴に来院した。口腔扁平上皮癌と病理組織学的に診断された。左側頸部にリンパ節の腫大を認める。

2) 造影 CT、造影 MRI および超音波検査を行った。

(5) 口腔癌患者の経過観察時の超音波検査における後発転移頸部リンパ節の診断基準

1) 対象

2009 年から 2014 年の間に初回の手術を行った口腔癌患者のうち後発頸部リンパ節転移が出現した 9 例を対象とした。

2) リンパ節の短径およびリンパ節内部の血流の経時的変化の評価を行った。

4. 研究成果

(1) 口腔癌からの頸部リンパ節転移に対する超音波診断の診断能の検証

頸部郭清術を行った 13 例の超音波診断と病理組織診断との比較を表 1 に示す。

表 1 超音波診断と病理組織診断との比較

症例	原発巣	郭清側	頸部リンパ節転移の有無		症例	原発巣	郭清側	頸部リンパ節転移の有無	
			超音波診断	病理組織診断				超音波診断	病理組織診断
1	舌	左	+	-	8	歯肉	左	-	+
		右	+	-	9	歯肉	左	+	+
2	歯肉	右	-	-			右	+	-
3	歯肉	右	+	+	10	歯肉	右	+	-
4	歯肉	左	-	-	11	口底	右	+	+
5	歯肉	左	-	-	12	歯肉	左	+	-
6	頬粘膜	左	+	+	13	頬粘膜	左	+	+
7	歯肉	右	-	-					

超音波診断の偽陽性は、10側中5側（50%）であった。

偽陽性率が高い。6mm前後のリンパ節に対して血流所見からオーバーリーディングをしていることによる。今後の課題として6mm前後のリンパ節に対してエラストグラフィなどの所見を加味した診断基準を設ける必要がある。

(2) 頸部リンパ節転移と炎症性腫大リンパ節を鑑別する上での Shear wave elastography の定量値の評価

転移リンパ節の硬さは $3.99 \pm 0.88 \text{m/s}$ 、炎症性腫大リンパ節の硬さは $2.18 \pm 0.53 \text{m/s}$ であり、有意に転移リンパ節の方が硬かった。両者を鑑別するための ROC 曲線を求め、その曲線下の area は 0.964 であり、optimal threshold は 2.81m/s であった。敏感度は 0.958、特異度は 0.902 と非常に高い値を示した。

(3) 悪性リンパ腫とリンパ節炎との鑑別のための定量的超音波診断基準

1) 超音波 B モード画像

Hilus は悪性リンパ腫では全例に認められなかった。リンパ節炎においては 22 個中 12 個 (54.5%) に認められた ($p=0.011$)。内部エコーは悪性リンパ腫においては 11 個中 4 個 (36.4%) に認められた。1 リンパ節炎においては 22 個中 1 個 (4.5%) に認められた ($p=0.143$)。内部エコーの出現には有意差は認めなかった。

2) 超音波ドプラ画像

悪性リンパ腫の area value は 9456pixels、リンパ節炎は 8780.5pixels で両者に有意差は認めなかった ($p=0.264$) (図 6)。リンパ節内に占めるドプラ領域の割合 (vascular index) は悪性リンパ腫が 23.4%で、リンパ節炎が 42.9%であった (図 7)。悪性リンパ腫の方がリンパ節炎に比べてリンパ節内のドプラ領域が有意に少なかった。リンパ節内のドプラ領域の scattering index は悪性リンパ腫が 6.8 個で、リンパ節炎が 2.4 個であった (図 8)。悪性リンパ腫の方がリンパ節炎に比べ、scattering index が有意に高かった ($p=0.000$)。すなわち、悪性リンパ腫においてはリンパ節内にドプラ領域が散在して (非連続に) 描出されるのに対して、リンパ節炎においてはドプラ領域が連続性に描出されるという結果であった。

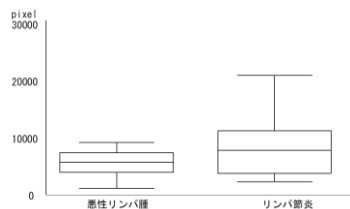


図 6 リンパ節内の Area value)

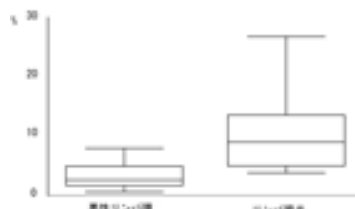


図 7 リンパ節内の vascular index

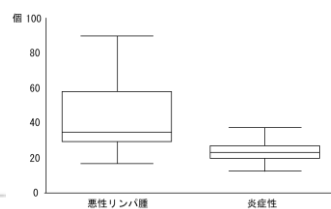


図 8 リンパ節内の scattering index

(4) 舌癌からの頸部転移リンパ節から悪性リンパ腫を鑑別した画像所見

造影 CT 所見：左側頸部に均一な淡い造影効果を示す軟組織陰影を認める。内部に壊死巣は認めない (図 9)。

造影 MRI 所見：T1WI で等信号、T2WI でやや高信号、造影 T1WI で造影効果を認める (図

10)。ダイナミック MRI では急増漸減パターンを示す。見かけの拡散係数 (ADC) は $0.6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ であった。

超音波所見：内部エコーは認めず、ドプラ所見は一部に散在性の血流を認めるが、やや粗造化した樹枝状に走行する血流が認められる部分もある (図 11)。エラストグラフィでの弾性波の速さは中央値 2.4m/s 、平均値 $2.6 \pm 0.75 \text{m/s}$ であった。

画像診断では、悪性リンパ腫と診断した。診断根拠は以下のごとくである。造影 CT で壊死巣がなく均一に造影されている。MRI の T2WI で信号強度が高くなく、均一に造影されている。ADC 値が非常に低い。超音波ドプラ所見で描出された血管が粗造化している。



図 9 造影 CT。均一な造影された壊死巣がない腫瘍を認める (矢印)。

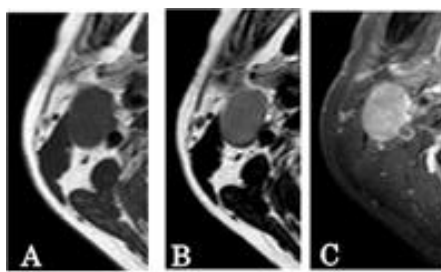


図 10 MRI。A, T1WI。等信号の腫瘍を認める。B, T2WI。やや高信号の腫瘍を認める。C, T1WI-SPAIR。均一な造影効果を認める。

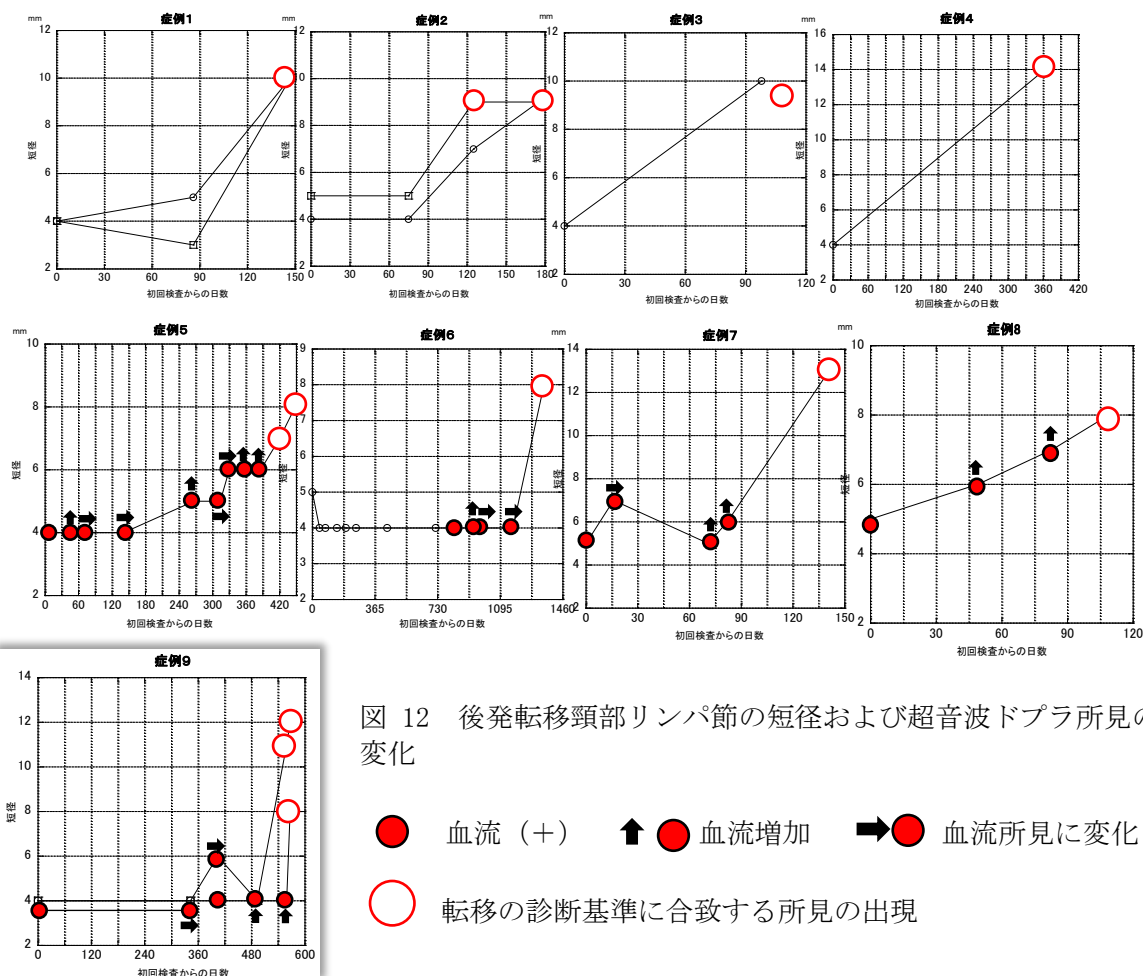


図 11 超音波ドプラ像。粗造化した血管が樹枝状に走行している。

(5) 口腔癌患者の経過観察時の超音波検査における後発転移頸部リンパ節の診断基準

転移リンパ節は超音波所見に変化が見られない期間が長くあっても、突如として急激な変化を呈する場合がある (図 12)。

長期間検査間隔を開けることは危険である。我々は、少なくとも術後 1 年間は、1 ヶ月間隔での超音波検査を行うべきであると考えている⁶⁾。また、リンパ節内部の血流の増加や短径の増加が認められた場合は 2 週間間隔での超音波検査が推奨される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 湯浅賢治、三輪邦宏、香川豊宏、白石朋子、吉田祥子、橋本麻利江、松本妃可	4. 巻 34
2. 論文標題 口腔癌画像診断に役立つ知識 超音波	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 1278-1288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 湯浅賢治、香川豊宏、白石朋子、三輪邦弘、山本千佳、吉田祥子	4. 巻 28
2. 論文標題 口腔癌N0症例の頸部マネージメント 経過観察中の頸部リンパ節の超音波診断	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本口腔腫瘍学会誌	6. 最初と最後の頁 57-64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomoko Shiraiishi, Toru Chikui, Kunihiro Miwa, Toyohiro Kagawa, Syouko Yoshida, Kenji Yuasa	4. 巻 32
2. 論文標題 MRI findings of extranodal malignant lymphoma and squamous cell carcinoma in the head and neck regions.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 98-104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11282-015-0219-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三輪邦弘、白石朋子、吉田祥子、橋本麻利江、香川豊宏、湯浅賢治
2. 発表標題 頸部領域における超音波組織弾性映像法の走査像について
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会第38回関西・九州合同地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本麻利江, 白石朋子, 吉田祥子, 三輪邦弘, 香川豊宏, 湯浅賢治
2. 発表標題 頸部転移リンパ節の画像所見の検討
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会第38回関西・九州合同地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石朋子, 吉田祥子, 橋本麻利江, 香川豊宏, 松本妃可, 三輪邦弘, 湯浅賢治
2. 発表標題 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (IMT) 3症例の画像所見
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会第23回臨床画像大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田祥子, 白石朋子, 香川豊宏, 三輪邦弘, 橋本麻利江, 湯浅賢治
2. 発表標題 頬隙に発生した腫瘍性病変の画像診断
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本麻利江, 白石朋子, 吉田祥子, 松本妃可, 三輪邦弘, 香川豊宏, 湯浅賢治
2. 発表標題 頬部に発生した骨脂肪腫の画像所見
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会第23回臨床画像大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石朋子, 香川豊宏, 湯浅賢治
2. 発表標題 Shear Wave Elastographyの頭頸部転移リンパ節における有用性の検討
3. 学会等名 第36回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuasa K., Kagawa T., Miwa K., Shiraishi T., Yoashida S.
2. 発表標題 Diagnostic imaging for cervical lymph node metastasis in patients with oral cancer in our department
3. 学会等名 The 23th International Association of Dento-Maxillo-Facial Radiology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoashida S., Shiraishi T., Kagawa T., Miwa K., Yuasa K.,
2. 発表標題 MR imaging and ultrasound findings of neurogenic tumors in the head and neck region
3. 学会等名 The 23th International Association of Dento-Maxillo-Facial Radiology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三輪邦弘, 白石朋子, 吉田祥子, 香川豊宏, 杉野起浩, 杉野真理子, 梅野悠太, 山野貴史, 湯浅賢治
2. 発表標題 頸部腫瘍性病変における超音波診断法の総合的評価
3. 学会等名 第22回日本歯科放射線学会臨床画像大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白石朋子, 筑井徹, 香川豊宏, 三輪邦弘, 吉田祥子, 稲富大介, 湯浅賢治
2. 発表標題 頭頸部転移リンパ節におけるShear Wave Elastographyの有用性
3. 学会等名 第58回日本歯科放射線学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshida S, Shiraishi T, Kagawa T, Miwa K, Yoshimoto S, Yuasa K
2. 発表標題 MR Imaging and Ultrasonography of Neurogenic Tumors in the Head and Neck Region.
3. 学会等名 The 21th International Congress of Dental and Maxilla-Facial Radiology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoko Shiraishi, Toru Chikui, Kunihiro Miwa, Toyohiro Kagawa, Syouko Yoshida, Kenji Yuasa
2. 発表標題 Quantitative Shear Wave Elastography for the differentiation between Metastatic and Inflammatory cervical lymph nodes.
3. 学会等名 The 11th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Marie Hashimoto, Tomoko Shiraishi, Toyohiro Kagawa, Kunihiro Miwa, Koichi Yonetsu, Kenji Yuasa
2. 発表標題 Diagnostic value of MR imaging for differentiating between ameloblastic carcinoma and benign odontogenic tumor
3. 学会等名 The 11th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology
4. 発表年 2016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
研究 分担者	香川 豊宏 (Kagawa Toyohiro) (00258592)	福岡歯科大学・口腔歯学部・准教授 (37114)	
研究 分担者	三輪 邦弘 (Miwa Kunihiro) (10136509)	福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114)	
研究 分担者	筑井 朋子(白石朋子) (Chikui Tomoko) (80580472)	福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114)	
研究 分担者	吉田 祥子 (Yoshida Shoko) (90780635)	福岡歯科大学・口腔歯学部・医員 (37114)	
研究 協力者	内藤 麻利江 (Naito Marie)		