

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11673

研究課題名(和文) 頸部リンパ節診断のための画像診断報告データシステム

研究課題名(英文) Reporting and Data System for Ultrasonographic Risk Grading of Metastatic Nodes in the Necks of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma

研究代表者

榮田 智 (EIDA, Sato)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：80325662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌にて頸部リンパ節郭清術を行った患者のリンパ節1052個(転移149個、非転移903個)を対象とし、US所見を用いた転移および非転移リンパ節の診断基準に基づいたリンパ節評価を行った。多変量解析を行い、病期分類に用いる診断基準を選出し、評価スコアを0、1で判定、予測モデル式を作成し、転移予測確率を求めた。リスク度(転移予測確率)から6つのカテゴリーに病期分類した。0.3% (0.004), 2.4% (0.017-0.038), 13.7% (0.057-0.258), 47.9% (0.280-0.690), 81.1% (0.775-0.906), 100.0% (0.972)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで統一された基準が欠如していたUSでの頸部リンパ節の診断において、標準化された診断基準を提示することが可能になる。頭頸部癌患者の頸部病変はすべて統一されたカテゴリーで分類され、それぞれに対応した管理を受けることが容易になる。初診時におけるリンパ節転移診断のみならず、術後経過観察においてもリンパ節の状態を把握することができ、リンパ節転移をより正確に、より早期に発見することが可能となると予想される。USは簡便で非侵襲的な検査法であり、普及率も高い。診断基準の標準化だけでなく、経時的管理による予後予測のための情報を得ることが出来るため、頭頸部癌患者の予後向上におおきく貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：Histologically proven 1052 metastatic (149) or non-metastatic (903) nodes were studied. Multivariable analysis was performed to investigate the US findings that were highly suspicious of metastatic nodes, including absent hilum, high or heterogeneous echogenicity of the nodal parenchyma, abnormal blood flow, and increased short-axis diameter. A score for each finding suggestive of metastatic (=1) or non-metastatic (=0) node was assigned and multiplied by the partial regression coefficient obtained from multiple logistic regression analysis; subsequently, a regression model that fitted the probability of metastatic nodes was obtained. Nodes were categorized into ascending grades with increasing probability and risk of metastasis. The nodes were categorized into 6 ascending grades (0-5) with increasing risks (and fitted probability range) of 0.3% (0.004), 2.4% (0.017-0.038), 13.7% (0.057-0.258), 47.9% (0.280-0.690), 81.1% (0.775-0.906), and 100.0% (0.972), respectively.

研究分野：歯科放射線

キーワード：頸部リンパ節 診断基準 画像診断報告データシステム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頸部リンパ節転移は腫瘍の大きさ、遠隔転移とともに、進行状態を把握し、治療法の選択に際して重要な因子となる。そこで頸部リンパ節の画像診断では、術前には転移の個数やレベル分布、節外浸展の有無により、病変の広がりを評価することが求められる。また術後には経過観察において、可能な限り早期に転移を発見することが求められている。初診時に頸部リンパ節転移を伴わない患者の約30%は2年以内に頸部転移を起こしていると報告されており、初診時診断だけでなく、定期的な経過観察がいかに重要であるかが理解できる。

現在、頸部リンパ節転移の有無について診断する際には、CTやMRI、PET/CT、USといった検査法が用いられるが、CTやMRI、PET/CTと比べて、USは(a)造影剤を用いない非侵襲的な検査であり、(b)医療機関への設置率も高く、(c)ペースメーカーや体内金属など患者の状態に左右されることもほとんどなく、(d)安価な検査であり、患者の経済的負担を抑えることが出来ることは他の検査法に比べて有利な特徴である。診断能に関しても、空間並びに時間解像度が極めて高いことでより精密な評価が可能である。これらのことが有利に働いて、頸部リンパ節診断においては最終的な検査手段として高い評価を得ている。このようなUSの利点を頸部リンパ節診断において最大限に生かしていくためには、(1)診断基準の標準化と差別化、(2)標準化された診断基準をもとにシステム化されたカテゴリー分類と報告形式の制度化、および(3)診断技術の精度管理、が不可欠である。しかしながら、現在おこなわれているUSを使った転移リンパ節診断は、これらの要素をほとんど満たしていない。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、US診断を用いた頸部リンパ節の画像診断報告データシステム Nodal Imaging Reporting and Data System(NI-RADS)を新たに導入し、標準化された診断基準の確立を目指す。これにより、口腔癌患者における術前診断のみならず、治療法の決定や、患者予後の推定に大きく貢献することが期待できる。

NI-RADS構築における要点は以下のとおりである。

#### (1) 転移および非転移リンパ節診断基準を徹底的かつ科学的に見直すこと

通常USでリンパ節転移を診断する際の所見としては、大きさ(短径)、形態(長短径比)、門部の有無、内部エコーの均一性、辺縁境界(節外浸展の有無)、内部血流状態、などが診断の基本所見である。しかしながら、その計測方法、判定方法、および診断基準が曖昧であるか、あるいは施設により異なる基準が設けられている。まず、この点を是正しなければならない。対策としては、短径、長径の測り方や門部の判断方法、内部エコーや辺縁境界の評価方法、内血流の定義といった各所見における計測方法や評価方法を見直す必要がある。さらには策定した計測方法ならびに評価方法をもとに、診断に有効な所見を抽出し、診断基準の大枠を決定しなくてはならない。

#### (2) 報告書は、個々のリンパ節ならびに頸部単位でのリンパ節病変を把握可能な形式となるよう留意すること

検査結果の報告書は、リンパ節の部位、転移の可能性の程度、転移の有無などについて読影者の意見を正しく主治医に伝えることはもちろん、フォローアップ時におけるリンパ節の経時変化の評価精度を高めるためにも欠かせない。しかし言葉のみで記載されることが多く、部位やリンパ節の状態の把握が十分でないことがある。この点の改善に向けて、以下の点に留意する。

#### 病期分類の策定

転移の有無を評価するとともに、転移の可能性についてもあわせて評価した報告書にする。この目的に合わせて、統計学的に検証をくわえたカテゴリー分類を考案し、検査時点でのリンパ節の転移確率を、節外浸展の有無も加えて数値で評価できるようにする。また、分類に合わせたフォローアップ間隔などのアドバイスを適宜加えられるようにする。

#### カテゴリー分類のための転移予測モデルの作成

本研究では、転移予測モデルを次に示す式[1]で表せると仮定し、US画像における個々の診断所見についてそれぞれ、0=所見なし、あるいは1=所見あり、のいずれかで評価した上で、式[1]の各項に代入し、評価結果からロジスティック回帰分析を行い、定数と各診断基準が転移に寄与する偏回帰係数を算出、予測モデル式を作成し転移確率を求めることとする。

$$\text{転移予測確率}(P) = 1/[1+\text{Exp}(-PL)] \quad [1]$$

ここで、PL：確率Pの対数オッズ(=  $\log P/[1-P]$ )。ただし、

$$PL = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n \quad [2]$$

ここで、 $B_0$ ：定数、 $X_n$ ：診断項目のスコア(= 0あるいは1)、 $B_n$ ： $X_n$ の偏回帰係数とする。得られた転移予測確率数値をもとにリンパ節をその転移確率に沿ってカテゴリー化する。

マッピングによる視覚化を図る

頸部模式図上にリンパ節の個数、部位をマッピングし、各リンパ節のカテゴリー分類を示し、リンパ節の状態が一目でわかる様にする。

(3) 術後の患者管理にも対応できる様式であること

診断結果に基づいて、頸部隔清術の有無や放射線治療、化学療法併用など治療方針が決定される。そのため診断精度は当然のことながら、後発転移といった治療後のリンパ節の状態を把握するための経時的管理が必要である。この必要に対応するために以下の項目を検討する。

主治医サイドと相談の上、術後フォローアップ期間を義務付けること。また、差別化されたフォローアップ期間に対応できるよう報告形式を策定し、主治医と放射線科医間のコミュニケーションが円滑に進むよう留意すること。これにより、リンパ節の経時的変化をタイミングを逸することなく診断し、リンパ節転移を可能な限り早期に発見できるようにしたい。加えて、報告形式の問題点や改善点があれば迅速に対応することも重要である。

治療後の影響によるリンパ節の反応性腫大や術後瘢痕などとの区別を診断基準に反映させる。この点に関しては、病理レポート情報を何らかの方式で画像診断レポートシステムと統合させるか、あるいはデータの相互乗り入れを実現しなければならないであろう。

リンパ節のUS診断は検査者間の経験・能力の差が反映されやすい検査技術である。したがって、検査者検査技術の統一化ならびに向上を図るために定期的な研修をする必要がある。この研修のための基礎データを提供する手段としても本研究が提唱するシステムは使えるかもしれない。したがって、レポート内容の事後評価にも対応できる様式にしておく必要がある。頸部リンパ節転移診断において、(1) (2) (3) の流れに沿ったブラッシュアップを行うことで、改善点や修正点を確認し、NI-RADSにおける診断基準およびカテゴリー分類に基づいた報告形式の標準化をはかり、最終的には標準化された診断基準を確立できると考える。

### 3. 研究の方法

口腔癌にて頸部リンパ節郭清術を行った患者を対象とする。

(1) 経験年数20年以上の歯科放射線科専門医4名による、転移および非転移リンパ節診断基準に基づいたリンパ節の評価を行う。(2) そのデータから、転移および非転移リンパ節診断基準および転移リンパ節病期分類基準を策定、さらに(3) 個々のリンパ節ならびに頸部単位でのリンパ節病変を把握するための報告形式の策定、を行う。

#### (1) 診断基準に基づいたリンパ節の評価

歯科放射線医4名がリンパ節の評価を行う。評価項目は、長径、短径、門部、内部エコー、辺縁境界、内部血流。評価法として、長径は、描出されたリンパ節の断面上の最長距離、短径は長径に直行する断面上の最長距離、門部については、B-mode および D-mode を用いる。B-mode では hilum にある脂肪層の高エコー像の有無を、D-mode では hilum にある動静脈の存在が示唆される線状血流(hilar flow)の有無で評価する。内部エコーは高低や均一性で評価する。高低は筋肉と比較して高ければ高エコー、同等もしくは低ければ低エコーとし、均一性は内部が全体的に同等のエコーレベルであれば均一、そうでなければ不均一とする。辺縁境界は外形をすべて確認できれば整、できなければ不整、内部血流は、リンパ節辺縁部にのみあるか、内部に散在性にあるか、辺縁部と内部散在性との両方あるか、血流が確認できない、を評価する。評価の際は、上内頸静脈リンパ節はサイズが大きいといった概念による評価への影響を避けるために、評価されるリンパ節は1個1個描出されるようにする。評価後、Kappa values による一致性の検討を行い、相違点を確認し基準の統一化を行う。この作業を3回繰り返し、各所見における計測方法や評価方法を決定する。

#### (2) 転移および非転移リンパ節診断基準および転移リンパ節病期分類基準を策定

評価結果から、それぞれの所見が診断に与える有意性を判断し、転移リンパ節診断における診断項目を選出し、暫定的な診断基準を策定する。方法としては、(a)単変量解析および(b)多変量解析による各診断基準の有意性判断、(c)ステップワイズ法による診断基準の組み合わせの最適性判断、を用いる。また病期分類基準策定にあたっては、転移予測モデルを次に示す式[1]で表せると仮定し、US画像における個々の診断所見についてそれぞれ、0=所見なし、あるいは1=所見あり、のいずれかで評価した上で、式[1]の各項に代入し、評価結果からロジスティック回帰分析を行い、定数と各診断基準が転移に寄与する偏回帰係数を算出、予測モデル式を作成し転移確率を求めることとする。

$$\text{転移予測確率}(P) = 1/[1+\text{Exp}(-PL)] \quad [1]$$

ここで、PL : 確率Pの対数オッズ(=  $\log P/[1-P]$ )。ただし、

$$PL = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n \quad [2]$$

ここで、B<sub>0</sub> : 定数、X<sub>n</sub> : 診断項目のスコア(= 0 あるいは 1)、B<sub>n</sub> : X<sub>n</sub>の偏回帰係数とする。得られた転移予測確率数値をもとにリンパ節をその転移確率に沿ってカテゴリー化する。

#### (3) 報告形式の策定

報告書の形式については、検査依頼者や検査者間での情報共有が目的となる。そのために、病

期報告形式の標準化を行う。

どのリンパ節かが一目で分かるように頸部リンパ節の位置をマッピングして示し、各リンパ節に番号を付ける。

評価データを入力するだけで自動的に病期分類を予測するモデル式より算出した転移確率をカテゴリー別に色分けして区別し、一目で分かるようにする。

節外浸潤の有無やフォローアップの間隔など、検査者が依頼者に対して必要なコメントを表示する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 診断基準に基づいたリンパ節の評価

口腔癌にて頸部リンパ節郭清術を行った患者86名のリンパ節1052個(転移149個、非転移903個)を対象とし、経験年数20年以上の歯科放射線科専門医4名による、転移および非転移リンパ節診断基準に基づいたリンパ節の評価を行った。評価の結果を下表に示す。

門部、門部血流、内部エコー、辺縁境界、内部血流については、それぞれ評価した個数と、転移と非転移の個数を、また長径、短径、短長比については転移と非転移の平均値±標準偏差を示す。

parameter	metastasis		non-metastasis		Univariate Analysis		Multivariable Analysis	
	149	903	Odds Ratio (95%CI)	P-Value	Odds Ratio (95%CI)	p-Value		
<b>hilum</b>								
-	509	127	382	7.87 (5.01- 12.93)	<.0001*	4.08 (1.81 - 9.17)	0.0007*	
+	543	22	521					
<b>hilar flow</b>								
-	611	123	488	4.02 (2.63 - 6.39)	<.0001*	1.47 (0.71 - 3.05)	0.2943	
+	441	26	415					
<b>echogenicity</b>								
high	219	128	91	54.39 (33.33 - 92.77)	<.0001*	5.97 (2.94 - 12.15)	<.0001*	
low	833	21	812					
homo	923	42	881	102.02 (59.78 - 181.40)	<.0001*	5.30 (2.46 - 11.39)	<.0001*	
hetero	129	107	22					
<b>margin</b>								
regular	1004	119	885	13.98 (7.50 - 26.99)	<.0001*	2.12 (0.58 - 7.69)	0.2538	
irregular	48	30	18					
<b>blood flow</b>								
abnormal flow	118	86	32	37.16 (23.25 - 60.79)	<.0001*	3.07 (1.40 - 6.74)	0.0053*	
no flow	934	63	871					
<b>長径</b>								
		13 ± 6	7 ± 4	1.33 (1.27 - 1.40)	<.0001*	1.03 (0.89 - 1.19)	0.7064	
<b>短径</b>								
		9 ± 5	4 ± 2	2.17 (1.93 - 2.46)	<.0001*	1.67 (1.26 - 2.22)	0.0004*	
<b>短長比</b>								
		0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.2	98.73 (35.20 - 288.75)	<.0001*	1.59 (0.12 -21.54)	0.7277	

##### (2) 転移および非転移リンパ節診断基準および転移リンパ節病期分類基準を策定

病期診断に有効な診断基準を選出するために単変量解析および多変量解析を行った。単変量解析では、いずれの基準においても優位差が認められたが、多変量解析では門部、内部エコーの不均一性、内部血流、短径については優位差が認められたものの、他の基準では優位差はなかった。この結果から、リンパ節転移の診断基準として、門部、内部エコーの不均一性、内部血流、短径を選出し、病期分類を予測するモデル式を作成するうえで、最適であるのかどうかを判断するために、ステップワイズ法による評価も行った。

予測モデル式を作成するにあたり、評価スコアを0、1で判定した(下表)。診断基準において門部が確認できるもの、内部エコーが低いものや均一なもの、内部血流が見られないもの、短径が5mm以下のものを“0”と評価し、門部が認められないもの、内部エコーが高いものや不均一なもの、異常血流が見られるもの、短径が5mmを超えるものを“1”と評価し、ロジスティック回帰分析を行った。短径のcut

評価	US findings				
	hilum	parenchymal echogenicity		blood flow	短径
0	+	low	homogeneous	none	≤ 5mm
1	-	high	heterogeneous	abnormal	> 5mm

off値はROC解析から算出した。

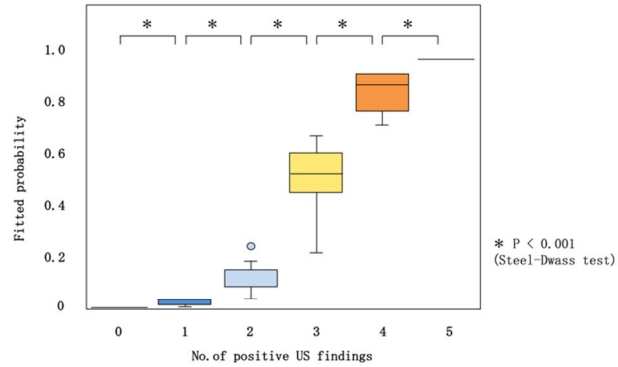
分析結果から、定数と各診断基準が転移に寄与する偏回帰係数を算出、予測モデル式を作成し、転移予測確率を求めた。

$$\text{転移予測確率(probability)} = 1/[1+\text{Exp}(-PL)]$$

$$PL = -5.74 + (1.55 \times \text{hilum}) + (1.83 \times \text{low high}) + (2.16 \times \text{homo hetero}) + (1.10 \times \text{blood flow}) + (2.46 \times \text{短径})$$

$$PL : \text{確率}P \text{ の対数オッズ}(= \log P/[1-P])$$

診断基準となるUSの所見数とそれらを予測モデル式に当てはめ算出した転移予測確率をグラフおよび表に示す。グラフでは横軸のUS所見数が増えるとともに、縦軸の転移予想確率が高くなっている。また下の表には、所見数に対する転移予想確率とともに転移リンパ節数、非転移リンパ節数とそれらから求めたリスク度を示している。US所見数が増えるとともに、転移リンパ節数やリスク度も高くなっているのが分かる。



	0	1	2	3	4	5
fitted probability	0.004	0.017 - 0.038	0.057 - 0.258	0.280 - 0.690	0.775 - 0.906	0.972
no. of node	387	410	95	48	53	59
metastatic	1	10	13	23	43	59
non-metastatic	386	400	82	25	10	0
risk(%)	0.3	2.4	13.7	47.9	81.1	100.0

この結果をもとに病期分類を行い、表に示すようにCategory I ~ Vに分類した。

“Category I”は、US所見数0で、転移予測確率やリスク度はほぼ0であり、非転移と診断した。“Category II”は、US所見数1で、転移予測確率やリスク度は低く、転移の可能性が低い。“Category III”は、US所見数が2または3で、転移予測確率やリスク度から転移の可能性を否定できないため、期間を指定して経過観察を行う必要がある。特に“Category III b”では約半数が転移になっており、生検も考慮したい。“Category IV”は、US所見数4で、転移確率やリスク度が高く、転移を疑う。“Category V”は、US所見数5で、転移確率やリスク度が100%で、転移と考える。

Category	US features	Probability	Risk of meta(%)	診断	転移の可能性
I	0	0.004	0.3	非転移	↑ 低い ↓ 高い
II	1	0.017 - 0.038	2.4	非転移の可能性が高い	
III a	2	0.057 - 0.258	13.7	転移の可能性を否定できない。期間を指定して経過観察。	
III b	3	0.280 - 0.690	47.9	III b は生検も考慮	
IV	4	0.775 - 0.906	81.1	転移を疑う	
V	5	0.972	100.0	転移	

本研究では3.(3)報告形式の策定までは到達できなかったが、NI-RADS を用いた画像診断報告データシステムの可能性を示すことができたと考える。これまで統一された基準が欠如していたUSでの頸部リンパ節の診断において、標準化された診断基準を提示することが可能になり、頭頸部癌患者の頸部病変はすべて統一されたカテゴリーで分類され、さらにそれぞれに対応した管理を受けることが容易になる。これにより、初診時におけるリンパ節転移診断のみならず、術後経過観察においてもリンパ節の状態を把握することができ、リンパ節転移をより正確に、より早期に発見することが可能となると予想される。USは簡便で非侵襲的な検査法であり、普及率も高い。NI-RADSを用いた画像診断報告データシステムは、診断基準の標準化だけでなく、経時的管理による予後予測のための情報を得ることが出来るため、頭頸部癌患者の予後向上におおきく貢献できると期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 榮田智、高木幸則、佐々木美穂、角美佐、中村卓
2. 発表標題 頸部リンパ節画像診断報告データシステム
3. 学会等名 第58回日本歯科放射線学会総会・学術大会
4. 発表年 2017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	佐々木 美穂  (SASAKI Miho)  (10437874)	長崎大学・病院(歯学系)・助教   (17301)	
研究分担者	中村 卓  (NAKAMURA Takashi)  (30172406)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員   (17301)	
研究分担者	高木 幸則  (TAKAGI Yukinori)  (30295084)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授   (17301)	
研究分担者	角 美佐  (SUMI Misa)  (90284702)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授   (17301)	

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
---------	---------