

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592914

研究課題名(和文) 舌癌術前治療症例の組織弾性イメージングによる縮小手術・手術回避の評価

研究課題名(英文) Possibility of limited resection following preoperative therapy for squamous cell carcinoma of the tongue based on real-time tissue elastography

研究代表者

原田 浩之(Harada, Hiroyuki)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：40343149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌の治療において、機能温存は重要な課題である。最近では、抗癌剤、放射線治療の進歩により多くの症例で高い抗腫瘍効果が得られることがわかってきた。今回、組織弾性イメージングReal-time tissue elastographyを用いて舌扁平上皮癌の弾性を計測し、術前治療施行例における瘢痕部分の弾性を定量化した。

術前治療癌組織が消失した部分は、癌よりも弾性が低く、正常組織よりも弾性が高い結果を得た。今後、腫瘍組織と瘢痕組織のcut off値を設定できれば、縮小手術の可能性も広がるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Preservation of function is an important issue in the treatment of oral cancers. With recent advances in anticancer agents and radiation therapy, many patients are known to obtain a high antitumor effect. Using real-time tissue elastography, the elasticity of squamous cell carcinoma of the tongue was measured, and the elasticity of scar portions was quantified in cases when preoperative therapy was performed.

This result was as expected and is a finding that shows that the portion of cancer tissue lost with preoperative therapy had lower elasticity than cancer and higher elasticity than normal tissue. If a cutoff value for tumor tissue and scar tissue can be established in the future, the possibility of limited surgery can probably be expanded.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：舌扁平上皮癌 組織弾性イメージング 縮小手術

1. 研究開始当初の背景

口腔癌の治療において、機能温存は重要な課題である。最近では、抗癌剤、放射線治療の進歩により多くの症例で高い抗腫瘍効果が得られることがわかってきた。術前治療にて、腫瘍縮小効果が得られた症例の多くでは、腫瘍中心部に硬結が残存する。組織学的には、viable な腫瘍から瘢痕組織までさまざまである。この残存する硬結が腫瘍なのか瘢痕組織なのかの鑑別できれば、縮小手術・手術回避の適応基準の決定が可能となる。

組織弾性イメージング Real-time tissue elastography は組織の弾性を客観的に表示できる超音波断層法である。本法は乳腺・甲状腺腫瘍の悪性診断や、頸部リンパ節転移の診断に用いられているが、口腔癌の原発腫瘍の評価に用いた報告はない。本法の原理は、生体組織を圧迫した時、柔らかい部分は大きく歪むが、硬い部分は変形が小さいという現象を利用したものである。癌は増殖とともに硬さが増し、この硬化は早期の癌からすでに始まっているといわれている。乳癌、前立腺癌は正常組織と比較して硬いことがすでに知られている。Real-time tissue elastography は組織弾性を客観的に表示出来る超音波断層法の新しい手法で、硬度を画像化することが可能となった。

2. 研究の目的

目的は舌癌において正常筋組織、腫瘍組織、瘢痕組織のイメージの客観的評価により、判別することである。本手法は組織に静圧を加えたときの変形率、つまり歪みの分布の画像化を行ったものであり、腫瘍組織の判別は既知のとおりで、瘢痕との判別が問題となる。これに関しては、術前に瘢痕組織が混在しない腫瘍をイメージし、術前治療終了後のものと対比させることにより同定する。術前治療における縮小手術・手術回避の適応基準の決定を可能ならしめることが最終目標である。

3. 研究の方法

2011年8月から2013年11月までに舌扁平上皮癌にて加療した40例を対象とした。男性31例、女性11例、年齢は27~86歳、平均59.1歳であった。舌部分切除のみを施行し、術前 elastography を施行したのは31例 (group1)、術前治療前後で elastography を施行したのは9例であった (group2)。T分類 (group1/group2) は T1:8/0、T2:19/4、T3:4/5、N分類は N0:25/2例、N1:3/1、N2b: 2/2、N2c: 1/4 であった。術前治療の内訳は CDDP+5FU (CDDP 80mg/m² × 1, 5FU 800 mg/m² × 5) 1クールが1例、2クールが3例、TS-1 (100mg/日 × 20日間) と外照射 40Gy の同時併用療法が3例、CDDP+5FU (CDDP 80mg/m² × 1, 5FU 800 mg/m² × 5) 2クールと外照射 40Gy の同時併用療法が2例 (計9例) であった。

超音波診断装置 (HITACHI Avius) を用いた。舌癌にエコーゲル塗布後探触子をあて、探触子の圧迫・解除を繰り返すことにより Elastography 像を得た。group1 では腫瘍、正常組織の strain ratio を計測した。group2 では術前治療前に腫瘍、正常組織に ROI を設定し strain ratio を計測し、術前治療後には腫瘍、瘢痕組織、正常組織に ROI を設定し strain ratio を計測した。

4. 研究成果

1) 舌扁平上皮癌の strain ratio

group 1 (31例) の腫瘍組織の strain ratio は 0.20 ± 0.24 、正常組織は 0.84 ± 0.33 であった (Table 1)。

2) 術前治療例の strain ratio

group 2 (9例) における臨床効果は CR: 1例、PR: 4例、NC: 4例であった。大星・下里分類による組織学的効果は grade IV: 1例、grade III: 1例、grade IIb: 3例、grade IIa: 2例、grade I: 2例であった。

group 2 (9例) における腫瘍組織、瘢痕組織、正常組織の strain ratio は 0.23 ± 0.19 、 0.54

±0.31、0.87±0.64であった。

癌が増殖とともに硬さが増し、この硬化は早期の癌からすでに始まっているといわれている。乳癌、前立腺癌は正常組織と比較して硬いことがすでに知られている。Real-time tissue elastography は組織弾性を客観的に表示出来る超音波断層法の新しい手法で、硬度を画像化することが可能となった。

Elastography は探触子を介し腫瘍に圧迫と解除を繰り返し、組織の硬度の違いで生じる歪みを演算処理し、色別表示することで画像化する手法で、乳腺、甲状腺、前立腺などで良悪性の識別に使用されてきている。乳腺では皮下脂肪組織と病変部の strain ratio の比 (Fat-lesion ratio) が 4.0 を境にして、良悪性が識別可能であると報告されている。一般的に strain ratio が低ければ硬く、高ければ柔らかいこととなる。

舌扁平上皮癌における腫瘍組織の strain ratio の平均値は、group1 では 0.20、group2 では 0.23 と近似値を示し、正常組織では group1 で 0.84、group2 では 0.87 と同様に近似値を示していた。このことから、本法は再現性のある手技であることが実証された。今後症例を蓄積し、標準偏差を小さくする必要があると考えられた。また、瘢痕組織の strain ratio の平均値は 0.54 と腫瘍組織より弾性が低く、正常組織より弾性が高かった。本結果は予想通りであり、術前治療により癌組織が消失した部分は、癌よりも弾性が低く、正常組織よりも弾性が高い結果であった。今後、腫瘍組織と瘢痕組織の cut off 値を設定できれば、縮小手術の可能性も広がるものと考えられる。

頭頸部癌において、術前治療後の縮小手術の適応基準に関する報告はない。今後、症例を蓄積し、縮小手術の適応基準の可能性を探る必要がある。

Table 1 group 別の strain ratio

group1(手術単独 31 例)	strain ratio
腫瘍	0.20±0.24
正常組織	0.84±0.33
group2(術前治療 9 例)	strain ratio
腫瘍	0.23±0.19
瘢痕	0.54±0.31
正常組織	0.87±0.64

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 6 件)

1. Harada H, Omura K, Tomioka H, Nakayama H, Hiraki A, Shinohara M, Yoshihama Y, Shintani S: Multicenter phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced oral squamous cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 71(4): 1059-1064, 2013. (査読有)
2. Yuasa-Nakagawa K, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M, Watanabe H, Kishimoto S, Omura K: Cervical lymph node metastasis from early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. Acta Otolaryngol 133(5):544-551, 2013. (査読有)
3. Mochizuki Y, Omura K, Nakamura S, Kayamori K, Harada H, Shibuya H: Evaluation of metastatic cervical lymph nodes in patients with oral squamous cell carcinoma using 18F-FDG PET-CT scans and histopathologic correlation. J Surg Rad. 3(4):210-215, 2012. (査読有)
4. Mochizuki Y, Omura K, Nakamura S, Harada H, Shibuya H, Kurabayashi T: Preoperative predictive model of cervical lymph node metastasis

combining fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography findings and clinical factors in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 113(2):274-282, 2012. (査読有)

5. Harada H, Omura K, Mogi S, Okada N: Cementoblastoma arising in the maxilla of an 8-year-old boy: a case report. Int J Dent. 2011:384578, 2011. (査読有)
6. 富岡寛文, 小村 健, 原田浩之, 生田 稔: 当科受診前に外科処置が行われた歯肉癌症例の検討. 頭頸部癌 37(1):18-23, 2011. (査読有)

[学会発表](計 9 件)

1. 原田浩之, 小村 健, 島本裕彰: シンポジウム「口腔外科治療の最前線」口底扁平上皮癌の臨床病理学的検討. 第51回日本癌治療学会総会 2013年10月24-26日 京都
2. 原田浩之, 小村 健, 島本裕彰: 口腔扁平上皮癌における選択的頸部郭清術. 第37回日本頭頸部癌学会 2013年6月13-14日 東京
3. Harada H, Omura K, Nakajima Y, Shimamoto H, Tomioka H, Tanaka K, Hirai H: Clinico-pathological study on occult cervical lymph node metastasis in oral tongue carcinoma. 4th World Congress of the International Academy of Oral Oncology. May 15-18, 2013, Rhodes Island, Greece.
4. Tomioka H, Omura K, Kugimoto T, Hirai H, Mochizuki Y, Tanaka K, Shimamoto H, Nakajima Y, Harada H: Bone invasion relate to cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of lower gingiva. 4th World Congress of

the International Academy of Oral Oncology. May 15-18, 2013, Rhodes Island, Greece.

5. 原田浩之, 小村 健, 中島雄介, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 釘本琢磨, 大迫利光: 舌扁平上皮癌N0症例の頸部後発転移に関する臨床病理学的検討. 第57回日本口腔外科学会総会 2012年10月19-21日 横浜市
6. 原田浩之, 小村 健, 中島雄介, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 釘本琢磨, 大迫利光: 口底扁平上皮癌における原発巣再発の臨床的検討. 第36回日本頭頸部癌学会 2012年6月7-8日 松江市
7. 原田浩之, 小村 健, 中島雄介, 生田稔, 島本裕彰, 富岡寛文, 田中香衣, 金親あや乃, 釘本琢磨, 大迫利光: 口底扁平上皮癌の臨床病理学的検討. 第35回日本頭頸部癌学会 2011年6月9-10日 名古屋市
8. 原田浩之, 小村 健, 中山秀樹, 平木昭光, 篠原正徳, 吉濱泰斗: 口腔扁平上皮癌における術前TS-1・放射線同時併用療法 of 臨床第 相試験. 第29回日本口腔腫瘍学会総会 2011年1月27-28日 熊本市
9. 望月裕美, 中村 伸, 小村 健, 原田浩之, 中島雄介, 生田 稔, 島本裕彰, 森田圭一, 富岡寛文, 田中香衣, 金親あや乃, 渋谷 均: 口腔扁平上皮がん頸部リンパ節転移の術前診断における18FDG-PETの有用性の検討. 第29回日本口腔腫瘍学会総会 2011年1月27-28日 熊本市

[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

原田浩之(Harada Hiroyuki)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究
科・准教授

研究者番号：40343149

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

小村 健(Omura Ken)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究
科・教授

研究者番号： 10334434