

氏 名	清水 雄大
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博甲第6814号
学位授与の日付	令和5年3月24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Usefulness of Simple Diffusion Kurtosis Imaging for Head and Neck Tumors: An Early Clinical Study (頭頸部悪性腫瘍に対する単純拡散尖度画像の有用性：初期臨床研究)
論文審査委員	飯田 征二 教授 沢 禎彦 教授 中野 敬介 准教授

学位論文内容の要旨

頭頸部悪性腫瘍の診断において、MRIはCTと比して軟部組織の分解能が高く、近年拡散強調画像(DWI)を含め、臨床において重要な役割を示している。DWIを用いて計算して作成される見かけの拡散係数apparent diffusion coefficient (ADC)mapは、日常臨床で普及しているが、近年、拡散尖度画像diffusion kurtosis imaging (DKI)などの制限拡散強調画像の有用性が期待され、多くの臨床研究が行われている。ADC mapが水分子の自由拡散を画像化するのに対して、制限拡散強調画像は、水分子の動きが組織内の膜構造などにより制限される程度を画像化する。

DKIは、当初に示された方法では、30軸、多数のb値を用いての撮像を行うため、撮像時間が長くなることや、また画像化ソフトが流通していないことも課題である。

我々の研究室では、独自のDKI画像化ソフトを、ImageJとExcelを用いて開発した。本研究では、この単純DKI手法が口腔領域の悪性腫瘍と正常組織との鑑別において有用かを確認することを目的とした。

対象は、2019年3月から2021年9月の間に頭頸部MRI検査を試行し、病理診断によって悪性腫瘍の診断を受けた27症例を除外基準にあてはめ、最終的に13例を選択した。

DWIのb値は、0, 400, 800s/mm²で、3軸、multi shot spin echo法での撮像を行った。撮像した3つのDWIを、単純DKIソフトウェアによって計算し、自作ADC map、自作DKIを作成した。悪性腫瘍のRegion of interest (ROI)はb=0s/mm²のDWI上に、腫瘍が最大径を示すスライス上で腫瘍ROIとして設定した。正常組織のROIは、同スライス上で、最も大きな筋肉組織を正常ROIとして設定した。

今回の検討では、ADC mapのADC値と、DKIのK値の空間方向の平均値であるMK(mean kurtosis)値を比較した。腫瘍と正常組織の中央値を各症例で比較し、その有意差の有無を比較した。また、各症例のROI内のピクセルデータすべてを一つの数値として扱うピクセル解析と、各症例の中央値を代表値として扱う中央値解析を行った。

各症例に設定したROI内の総ピクセル数は、腫瘍ROIでは合計2579個、正常ROIでは合計2141個であり、これらの間に有意差は認めなかった。

各症例における腫瘍組織と正常組織のMK値とADC値とを比較したところ、DKIにおいて正の有意差が示された症例は13症例中8症例、ADC mapにおいては13症例中10症例であった。

ピクセル解析、中央値解析による腫瘍組織と正常組織のMK値とADC値の比較では、ピクセル解析、中央値解析ともに悪性腫瘍は正常組織と比較してMK値は有意に高く、ADC値は有意に低かった($P < 0.05$)。

ピクセル解析、中央値解析による腫瘍と正常組織の識別能を、ROC解析によって評価したところ、ピクセル解析によるAUCは、MK値が0.639、ADC値が0.769であった。中央値解析によるAUCは、MK値が0.743、ADC値が0.746であった。

ピクセル解析、中央値解析によるMK値とADC値の関係を相関解析によって評価したところ、MK値とADC値は負の比例関係を示し、MK値が高いピクセルではADC値は低く、MK値が低いピクセルではADC値

が高い値を示す傾向にあった。ピクセル解析では、相関係数は-0.48、中央値解析では、相関係数は-0.67であった。

当初報告されていたDKIでは、30軸、多数のb値、高い最大b値での撮像が必要であると言われてきたが、撮像時間を短縮するための研究では、軸数の最小化やb値数、最大b値の最小化が試みられており、今回の我々の研究では、3つのb値、3軸での画像作成を行った。

ADC値とMK値のピクセルごとの相関解析においては、ADC値とMK値の相関は強かったが、MK値にはかなりばらつきがあることが分かった。これは、DKIが、微小環境における水分子の移動制限や細胞のネクロシスやアポトーシスを反映しているためと考えられる。

今回の研究でのMK値と頭頸部領域で過去に報告されたMK値や、最大b値1000s/mm²以下で撮像された他部位の悪性腫瘍のMK値を比較したところ、ROI内の数値は類似していた。また、MK値とADC値のピクセルレベルでの相関解析においても、過去の頭頸部悪性腫瘍の研究で示された値と類似しており、我々の開発した単純DKIが臨床的にも有用である可能性があると考えられる。

本研究での制限の一つは、研究対象者が少なく、症例に選択バイアスが存在する可能性があることである。信頼性向上のために、より多くの母集団を対象としたさらなる研究が必要である。また、高速撮像時のアーチファクトが、MK値に影響を与えている可能性がある。DKI特有のノイズやばらつきを軽減するために、フィルターによる処理の有用性と限界に関して、今後の検討が必要である。さらに、最大b値が小さいことがMK値に影響を与えている可能性や、灌流の影響を強く受けている可能性も、今後の研究課題である。

今回の単純DKIの手法は、ImageJとExcelという安価で一般的なソフトウェアを用いて、日常診療で利用するADC mapと同時に、DKIを取得可能であり、作成したDKIはADC mapと同様に腫瘍の鑑別に有用であることを示した世界で最初の臨床研究の初期報告である。

論文審査結果の要旨

【緒言】MRIは、CTと比べて濃度分解能が高く、近年では拡散強調画像diffusion-weighted image (DWI)から計算される見かけの拡散係数apparent diffusion coefficient (ADC)値とその画像であるADC mapが日常臨床の画像診断において普及しているが、近年、制限拡散強調画像である diffusion kurtosis imaging (DKI)の本分野での有用性が期待され、多くの臨床研究が行われている。本論文は、研究室で開発したこれらADC map並びにDKIを同時に作成するソフトであるsimple DKIソフトウェアを用いて、頭頸部悪性腫瘍に対し、DKIとADC mapを比較し、腫瘍組織と正常組織の鑑別能に対するDKIの有用性を検討した初期臨床研究である。なお今回の研究では、計算によって得られた空間方向のK値の平均値であるMK値によって作成された画像をDKIとして扱っている。

【方法】2019年3月から2021年9月までの間に岡山大学病院を受診し、頭頸部MRI検査が施行され、病理診断によって悪性腫瘍と診断された13例を対象に後ろ向き研究を行った。日常臨床でADC map作成のための撮像条件を用いて、3つのDWIを取得した。これらデータを画像解析ソフトImage JとMicrosoft Excelを用いて構成されるsimple DKIソフトウェアよりDKIとADC mapを同時に作成した。データの解析には二つの方法を用いた。一つは全ピクセル解析で、全症例のROI内の全ピクセルデータのMK値とADC値の解析、もう一つは各症例のROIごとのそれぞれの中央値の解析を行った。データの正規性は、Shapiro-Wilk検定にて確認した。中央値の検定には、Mann-Whitney U検定を用い、腫瘍組織と正常組織の有意差を検定した。腫瘍組織の正診率の評価にはROC解析を行った。MK値とADC値の関係は相関解析によって評価した。

【結果】全ピクセル解析、中央値解析ともに、悪性腫瘍は正常組織と比較してMK値は有意に高く、ADC値は有意に低かった。曲線下面積は、全ピクセル解析ではMK値は0.64、ADC値は 0.77、中央値解析ではMK値は0.74、ADC値は0.76であった。MK値とADC値には全ピクセル解析では中程度の負の相関、中央値解析では強い負の相関を認めた。

【考察】本研究によって得られたMK値は悪性腫瘍で高値を示しており、今回のsimple DKIが腫瘍組織と正常組織の鑑別に有用であることを示している。また、本研究によって、特殊なソフトウェアを使わずとも、簡便なソフトにより構成されたADC mapと同時にDKIを作成する研究室で開発されたsimple DKIソフトウェアの頭頸部領域での有用性が示された。

本論文は、simple DKIの有用性の可能性を示唆しており、今後の画像診断の発展において臨床的に重要な知見を含んでいる。本論文はすでにActa Medica Okayamaに受理（掲載予定）されており、国際的にも評価されている。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。