

授与番号	乙第 790 号
------	----------

論文内容の要旨

Contrast-enhanced ultrasonography for the differential diagnosis of Pleomorphic adenomas and Warthin tumors in salivary glands

(造影超音波を用いた唾液腺発症の多形腺腫とワルチン腫瘍の鑑別診断)

(齋藤大輔, 志賀清人, 片桐克則, 及川伸一, 池田文, 土田宏大, 宮口潤, 日下尚裕, 黒田英克)

(Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2021 ; 1-7 令和3年5月14日 掲載)

I. 研究目的

唾液腺腫瘍は頭頸部腫瘍の5%を占めており, その9割が多形腺腫やワルチン腫瘍などの良性腫瘍である. しかし多形腺腫は, 悪性化や術後に再発するリスクがあり術式が異なるため, 多形腺腫とワルチン腫瘍を術前に鑑別することが重要である. 我々はソナゾイド™ (GEヘルスケアファーマ) を用いた造影超音波で多形腺腫とワルチン腫瘍の鑑別の有用性を評価した.

II. 研究対象ならび方法

2015年6月から2018年7月に唾液腺腫瘍で手術予定の患者39症例に対して手術前日に造影超音波検査を行った. 術後の病理組織検査で多形腺腫と診断された14例と, ワルチン腫瘍と診断された13例に対して, 造影超音波のtime-intensity curve (TIC) 解析と血管密度測定を行った. 超音波機器はGE HealthcareのLOGIC E9, 9L-Dリニアプローブ9MHzを用いた. すべての検査は同一の頭頸部外科医によって行われた. まずBモードにて最大断面となる断面を描出し, 長径短径を計測しカラードプラで血流を確認した. その後, 造影超音波モードで同一断面を描出し, ソナゾイド™を0.01 mL/kgで急速静注して2分間動画をDICOMファイルで記録保存した. 腫瘍内の嚢胞成分を避けた部位で, 直径1 cm (0.79cm²) と大きなregion of interest (ROI) をとり, 造影剤が腫瘍に流入する造影超音波イメージを分析してTICを解析した. TIC解析はLOGIC E9内蔵のソフトウェアによって行った. TICより得られた, time to peak intensity (TTP 秒) と curve gradient of wash-in (Grand) と total area under the TIC (AUC dB 秒) を比較した. 我々が開発した新しい画像解析ソフト, IwmUltrasonic を用いて造影超音波画像より腫瘍内の毛細血管の密度を測定した. さらに, 術前に行った穿刺吸引細胞診, 造影CTと造影MRIの放射線科医による読影診断, さらにRongらにより提唱された血流グレード分類を用いて鑑別を行ったカラードプラ超音波検査を病理組織診断と照合し, それぞれの診断精度を比較した. すべての解析はSPSSソフトウェアによって行い, p<0.05を統計学的有意とした. 本研究は岩手医科大学附属病院の倫理審査委員会の承認を得ている (jRCTs021180035) .

Ⅲ. 研究結果

1. 全 27 症例のうち 23 例が耳下腺原発で 4 例が顎下腺原発腫瘍であった。多形腺腫では 8 例が男性で 6 例が女性，平均年齢は 62.1 歳。ワルチン腫瘍では全 13 例が男性で平均年齢は 65.9 歳であった。
2. TTP の平均は多形腺腫で 18 秒，ワルチン腫瘍で 11 秒と多形腺腫が有意に長かった ($p < 0.05$)。カットオフ値を 14.2 秒とすると，多形腺腫では 14 例中 10 例，ワルチン腫瘍では 13 例中 12 例で正確な診断が得られた。
3. Grand の平均は多形腺腫で 1.1，ワルチン腫瘍で 1.9 と多形腺腫で有意に小さかった ($p < 0.05$)。
4. AUC の平均は多形腺腫で 996 dB 秒，ワルチン腫瘍で 1327 dB 秒と有意差を認めなかった ($p = 0.19$)。
5. 腫瘍の毛細血管密度は，多形腺腫が 43% でワルチン腫瘍が 56% ($p = 0.29$) と有意差を認めないものの，腫瘍血管をカラーで描出することにより視覚的に容易に鑑別可能である利点があった。
6. 術前に行った穿刺吸引細胞診は，多形腺腫では 14 例中 9 例，ワルチン腫瘍では 13 例中 4 例で術後の病理組織診断と一致した細胞診診断が得られた。
7. 造影 CT の放射線科医による読影では，多形腺腫で 12 例中 4 例，ワルチン腫瘍で 13 例中 2 例が術後病理診断と一致した。造影 MRI の放射線科医による読影では，多形腺腫で 13 例中 4 例が術後病理診断と一致したが，ワルチン腫瘍で 11 例全例が術後病理診断と一致しなかった。
8. カラー Doppler 超音波では，多形腺腫で 14 例中 9 例，ワルチン腫瘍では 13 例中 8 例で正確な診断が得られた。
9. 本研究の造影超音波での多形腺腫の診断率は，感度 71%，特異度 92%，陽性的中率 91%，陰性的中率 75% で，これはカラー Doppler 超音波での感度 64%，特異度 62%，陽性的中率 64%，陰性的中率 62% のいずれよりも良い結果であった。

Ⅳ. 結 語

TIC 解析ソフトを用いた造影超音波法は，吸引細胞診，造影 CT や造影 MRI，カラー Doppler 超音波法と比較し，術式の異なる唾液腺多形腺腫とワルチン腫瘍の術前診断に有用な検査である。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

副査 教授 吉岡 邦浩 (放射線医学講座)

副査 准教授 秋山 有史 (外科学講座)

唾液腺腫瘍は頭頸部腫瘍の5%を占めており、その9割が多形腺腫やワルチン腫瘍などの良性腫瘍である。いずれの治療も手術による摘出が第一選択となる。しかし多形腺腫は、悪性化や術後に再発するリスクがありワルチン腫瘍とは術式が異なるため、多形腺腫とワルチン腫瘍を術前に鑑別することが重要である。本研究ではソナゾイドTMを用いた造影超音波で多形腺腫とワルチン腫瘍の鑑別の有用性を評価した。

唾液腺腫瘍で手術予定の患者39症例に対して手術前日に造影超音波検査を行った。術後の病理組織検査で多形腺腫と診断された14例と、ワルチン腫瘍と診断された13例に対して、造影超音波のtime-intensity curve (TIC) 解析と血管密度測定を行った。その結果、TIC解析による造影超音波検査は、吸引細胞診、造影CT検査および造影MRI検査、カラードップラー超音波検査と比較し、多形腺腫とワルチン腫瘍の良好な鑑別結果を示した。

これまでの超音波検査での腫瘍血流は、検者の印象で評価されることが多く、検者間での誤差が大きいため、客観的なデータを出すことが困難であった。また、従来の造影超音波検査では、狭い範囲のregion of interest (ROI) が用いられ、ROIの設定位置によってデータが大きく変わるため再現性が不良であった。本研究は、大きなROIをとることでTIC解析によりグラフや数値を用いて客観的に評価しうることが示され、検者間の診断誤差を軽減できる可能性が示された。今後の唾液腺腫瘍患者の治療に有用な知見を示した研究であり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

唾液腺腫瘍における多形腺腫とワルチン腫瘍の病態、造影超音波検査の原理と検査結果の解釈、外科的治療の問題点について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。英語の試験にも合格した。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正はないことを確認した。

参考論文

- 1) 頸動脈小体腫瘍摘出術でいかに出血量を減らすか-手術直前の頸動脈的栄養動脈塞栓術の有用性について- (齋藤大輔). 頭頸部癌 47巻, 1号 (2021年): p5-9.
- 2) Association between contrast-enhanced ultrasonography and histopathological findings of the metastatic lymph nodes of patients with head and neck cancer: A preliminary study (頭頸部癌患者のリンパ節転移の造影超音波所見と組織学的診断の関連) (及川伸一, 他9名と共著). Oncology Letters 15巻, 4号 (2018年): p4171-4176.
- 3) リンパ節転移の超音波診断-原発臓器, リンパ節転移部位および組織型による違いを探る-頭頸部扁平上皮癌リンパ節転移 (齋藤大輔, 他1名と共著). 乳腺甲状腺超音波医学 6巻, 3号 (2017年): p50-54.