

氏名・(本籍)	栗山 章司 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1074 号
学位授与の日付	令和 4 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Using CT to evaluate mediastinal great vein invasion by thymic epithelial tumors: measurement of the interface between the tumor and neighboring structures (胸腺上皮腫瘍における術前 CT での縦隔大血管浸潤の推定についての検討)
論文審査委員	(主査) 中山勝敏 教授 (副査) 柴田浩行 教授 南條博 教授

学位論文内容要旨

Using CT to evaluate mediastinal great vein invasion by thymic epithelial tumors: measurement of the interface between the tumor and neighboring structures

(胸腺上皮腫瘍における術前 CT での縦隔大血管浸潤の推定についての検討)

申請者氏名 栗山 章司

研究目的

胸腺上皮腫瘍において隣接臓器への浸潤の有無を評価することは治療方針を決定する上で重要となる。画像検査として胸部造影 CT が最も標準的に施行されるが、浸潤の有無を評価することが困難な症例も散見される。

当科では以前、肺癌の胸壁浸潤を推定するために、術前に施行した CT で腫瘍と胸壁の境界長を測定する方法を報告している。

そこで本研究では、胸腺上皮腫瘍において隣接臓器との境界長を測定することで浸潤を評価することが可能を検討することを目的とした。

研究方法

2003年1月から2020年6月までに秋田大学医学部附属病院で胸腺上皮腫瘍に対して根治切除を受けた症例のうち、詳細な CT が確認出来た 95 例を対象とした。

治療前の CT で腫瘍と隣接臓器との境界長 (Arch distance; Adist), 最大腫瘍径 (maximum tumor diameter; Dmax) を計測し, Adist と Dmax の比 (A/D 比) を計算した。Adist, Dmax は水平断, 冠状断, 矢状断で最も長いものを評価に用いた。

臓器浸潤の有無を識別するための最も感度, 特異度が高くなるカットオフ値を Receiver

operating characteristic (ROC) 曲線を用いて決定した。感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率, 精度を 2×2 の分割表を用いてそれぞれ計算した。Adist と縦隔大血管浸潤との関連を単変量, 多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。Adist と 5 年無再発生存率 (5-year relapse free survival; RFS), 5 年全生存率 (5-year overall survival; OS) との関係は Kaplan-Meier 解析を使用し, ログランク検定を用いて比較した。P 値は両側検定で有意水準を 5% とした。統計解析は JMP IN 15.2.0 (SAS Institute) を使用した。

研究成績

Adist 及び A/D 比は左腕頭静脈 (left brachiocephalic vein; BCV), 上大静脈 (superior vena cava; SVC), 心膜, 縦隔胸膜, 肺との境界長をそれぞれ測定した。浸潤を推定する最適なカットオフ値は全データにおいては Adist 40 mm, BCV/SVC に限ると Adist 37.5 mm であった。Adist を用いて BCV/SVC の浸潤を推定すると, 感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率/精度はそれぞれ 61.9%/92.5%/81.3%/82.2%/82.0% であった。BCV/SVC への浸潤についての単変量, 多変量ロジスティック回帰分析では, 多変量解析において Adist 37.5 mm 以上であることのみが有意な予測因子であった (odds 比: 50.16)。Adist > 37.5 mm の症例は RFS, OS ともに有意に予後不良であった。

結論

Adist > 37.5 mm は BCV, SVC といった縦隔大血管への浸潤を推定する有用な指標であった。Adist は術前に通常行われる CT を用いて短時間で測定可能であり, 簡便かつ非侵襲的な評価法である。

学位(博士一甲)論文審査結果の要旨

主査: 中山 勝敏

申請者: 栗山 尊司

論文題名: Using CT to evaluate mediastinal great vein invasion by thymic epithelial tumors: measurement of the interface between the tumor and neighboring structures

(胸腺上皮腫瘍における術前 CT での縦隔大血管浸潤の推定についての検討)

要旨

胸腺上皮腫瘍において隣接臓器への浸潤有無の評価は治療方針決定のためにも重要である。本研究では、胸部造影 CT を用いて胸腺上皮腫瘍と隣接臓器の境界長を測定することにより、より客観的かつ再現性の高い腫瘍浸潤推定法の確立の可能性を検討した。対象は、2003 年 1 月～2020 年 6 月に秋田大学医学部附属病院で胸腺上皮腫瘍に対し根治切除を受けた症例のうち、詳細な CT 解析データの利用可能な 95 例とし、治療前 CT で腫瘍と隣接臓器との境界長(arch distance; Adist), 最大腫瘍径(maximum tumor diameter; Dmax)を計測し、Adist と Dmax の比(A/D 比)を計算し、それぞれのパラメータの有用性を検討した。また隣接臓器としては、全臓器、心膜/縦隔胸膜、上大静脈/頭頸静脈(superior vena cava/ left brachiocephalic vein; SVC/BCV)の場合を検討した。

検討の結果、特に Adist と BCV/SVC 浸潤の関係において、カットオフ値で Adist= 37.5mm とすると、感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率/精度において、それぞれ 61.9%/ 92.5%/ 81.3%/ 82.2%/ 82.0%と優れていた。また、BCV/SVC への浸潤について、年齢、性別、腫瘍サイズ、各種病期や組織分類を含めた多変量ロジスティック回帰分析を施行した結果、Adist > 37.5mm のみが有意であった(odds 比:50.16)。さらに、Kaplan-Meier 解析を用いた予後の検討において、Adist > 37.5mm の症例は無再発生存(relapse free survival; RFS)、全生存(overall survival; OS)ともに有意に予後不良であることが示された。

以上から、胸腺上皮腫瘍において、特に BCV、SVC といった縦隔大血管への浸潤の有無を推定する場合に、Adist > 37.5mm は有用な指標であることが示唆された。Adist は術前に通常行われる CT を用いて短時間で測定可能な簡便かつ非侵襲的な客観的な評価法である。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1)斬新さ

胸腺上皮腫瘍の隣接臓器への浸潤を CT にて評価する場合、血管と腫瘍との境界輪郭の不規

則性など、読影者の主観により判断が異なる可能性起こりうる指標である。また、申請者の教室での先行研究において、肺癌での腫瘍による胸壁浸潤のリスクを境界長(arch Distance; Adist)により推定し得ることを報告しているが、今回の縦隔腫瘍は、より構造の複雑な縦隔内での隣接臓器浸潤であり、より挑戦的な研究であると言える。そのために、Adist に関しても、全臓器、心膜/縦隔胸膜、SVC/BCV の場合を検討しており、その中でも SVC/BCV に対する Adist の有用性を見出した。本研究の新規性は、先行研究をより複雑な縦隔内の胸腺上皮腫瘍の場合へ応用し、かつ慎重な場合分けも用いて、客観的で再現性のある血管浸潤推定法を提案した点にある。

2)重要性

本研究で検討した Adist の測定は 1 症例あたり数分と短時間で可能であり、一般に縦隔腫瘍のスクリーニングとして行われる CT を用いて測定するため、新たな侵襲を加えることがないという利点がある。本法で血管浸潤をより疑う場合に、さらに MRI などの検査を追加することも戦略として考え得る。総合的に判断する場合もより説得力高く考察できる。また Adist 陽性症例は予後不良であることが示されており、Adist 陽性症例に対する放射線治療や化学療法といった術前治療の追加に関しても検討の余地が生まれてくる。

以上から、Adist の測定は短時間で追加の侵襲なく行え、その後の検査や治療戦略へ活かす意義と可能性を見出した点は、本研究における最も重要な点であるといえる。

3)研究方法等の正確性

評価すべきパラメータとして Adist、Dmax、および Adist/Dmax ratio を検討し、対象とする被浸潤臓器に関しても全臓器、心膜/縦隔胸膜、SVC/BCV を場合分けをして検討している。その中で、Adist と BCV/SVC 浸潤の関係の重要性を見出し、ROC 曲線解析によりカットオフ値を決定した。さらに Adist 陽性に関する他のリスク因子のを含めた多変量解析を施行し、さらに Kaplan-Meier 解析を用いた予後の検討を行い、Adist 陽性が単独で有意なリスクを持つことを示した。

議論の展開は適切であり、データの統計学的解析、結果の解釈も妥当である。ただし幾つかの Limitation が指摘できる。申請者も記載している通り、本研究は症例数がやや限られた後ろ向き研究であり、T3/T4 症例数がやや少なく、術前治療を行った症例も少数であったが含まれている。したがって、潜在的な選択バイアスの可能性は否定できない、また、Adist の測定に関して観察者内、観察者間変動については未評価である。今後は多施設で、複数評価者で検討し、評価法として確立することが望まれる。

4)表現の明瞭さ

本研究の背景と目的、研究方法、結果、考察に関し、記載は簡潔かつ明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。