

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

320 列面検出器 CT を用いた骨差分コード画
像の開発と上咽頭癌頭蓋底浸潤の評価

2 0 1 9

筑波大学

檜 山 貴 志

目次

1. 目次	1
2. 緒言	3
1) 上咽頭癌における頭蓋底浸潤の診断的意義	3
2) CT における頭蓋底浸潤の画像診断の問題点	4
3) ヨード分布画像	4
4) 320 列面検出器 CT による骨差分ヨード画像の開発	7
5) 他研究との比較	16
6) 本研究の目的	16
3. 方法	17
1) 対象	17
2) CT 撮像法	19
3) 画像再構成と後処理	21
4) 頭蓋底浸潤の画像評価方法	21
5) CCT, MRI による標準参照画像の評価	25
6) 統計学的評価	27
4. 結果	28
1) 標準参照画像の結果	28
2) CCT と CCT+BSI 画像の結果	28

3) CCT と CCT+BSI 画像の診断能.....	36
4) 診断一致率.....	39
5. 考察.....	40
6. 結論.....	43
7. 文献.....	44
8. 謝辞.....	49
9. 出典.....	50

2. 緒言

1) 上咽頭癌における頭蓋底浸潤の診断的意義

本邦の頭頸部癌学会による頭頸部悪性腫瘍全国登録(2015 年)によると, 全頭頸部癌 9527 例のうち上咽頭癌は 287 例 (3.0%) を占める(1). 上咽頭癌の頭蓋底浸潤は American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第 8 版では T3 以上に分類され, 化学放射線療法が標準治療とされる. 放射線治療は強度変調放射線治療 (IMRT: intensity modulated radiation therapy) の普及により, 正確な集中度の高い照射が可能となり, 局所領域制御に関して治療成績が改善している(2,3). また, 正常臓器への線量を低減でき, 唾液腺障害や嚥下障害, 誤嚥などの晩期有害事象が低減できることから, National Comprehensive Cancer Network のガイドラインでは, IMRT は上咽頭癌や中咽頭癌, 副鼻腔癌で推奨されている(4). 治療計画に当たっては, 治療精度を担保するため, 画像診断による腫瘍の進展範囲の正確な評価が必要である. 頭蓋底浸潤の画像評価法として, MRI がゴールドスタンダードとなっているが, 本邦では放射線治療計画に CT を用いることが多く, 頭蓋底浸潤の範囲を CT で同定することは臨床的意義が高いと考えられる.

2) CTにおける頭蓋底浸潤の画像診断の問題点

CTは簡便で、全身の画像を短時間で撮像できる。そのため、上咽頭癌原発巣の評価に加え、リンパ節転移・遠隔転移評価に不可欠な検査であり、MRIよりも頻用されている。一方で、MRIはコントラスト分解能に優れ、主に原発巣の進展範囲の評価に優れる(5-8)。そのため頭蓋底浸潤の評価はコントラスト分解能の低いCTはMRIに劣る(9-12)。これはCTでは腫瘍の造影効果が骨（骨皮質・骨梁）と同様に高吸収を示すことや、骨皮質によるビームハードニングアーチファクトなどにより、正確に評価できないためである。

3) ヨード分布画像

CTで骨髄浸潤を評価するためには、骨内に浸潤する腫瘍を灌流する造影剤のみを表す画像（ヨード分布画像）が作成できれば、骨内の浸潤範囲を正確に評価できると考えられる。

ヨード分布画像を作成する方法として、dual-energy CT（DECT）とサブトラクション法がある。DECTでは異なるエネルギーを持つ2種類のX線を照射することにより、物質の減弱係数を算出し、物質分別を行う方法である。軟部組織とヨード造影剤を分別する方法として使用され、臨床では肺血流の評価や喉頭・下咽頭癌の甲状軟骨浸潤の評価などに用いられて

いる。しかし、現時点での DECT は骨組織とヨード造影剤を効果的に分離するには至っておらず、DECT ではヨード分布画像上に骨の成分も残ってしまう (図 1)。一方、サブトラクション画像は造影剤前後の画像を差分することによって得られる。理論上、ヨード造影剤投与後は組織に分布した造影剤の分だけ、CT 値が上昇するため、造影前後の CT を差分することにより、骨内の造影剤分布を示す画像が作成できる。

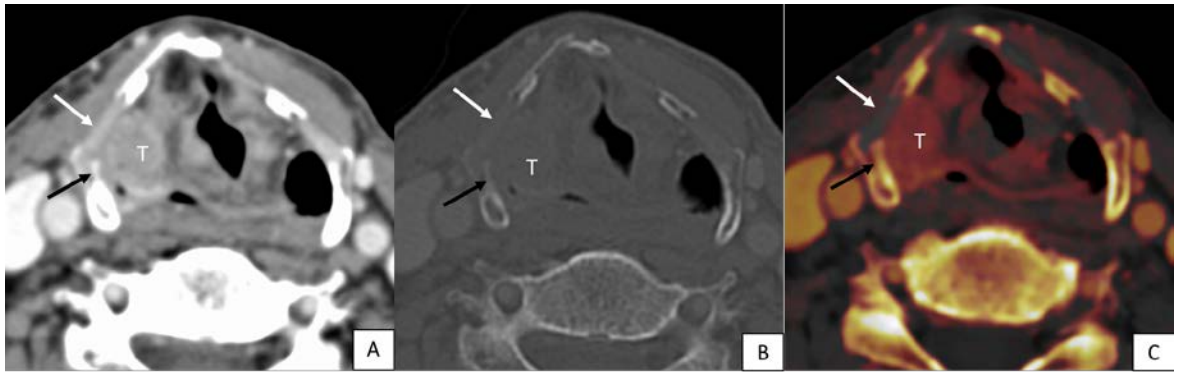


図 1. 76 歳，男性，下咽頭癌. DECT によるヨード分布画像.

A) 造影 CT (軟部条件), B) 造影 CT (骨条件), C) ヨード分布画像. 下咽頭癌原発巣 (T) は甲状軟骨と接している. 骨化していない甲状軟骨 (白矢印) にはヨード分布画像で集積がなく, 浸潤はないと判定できる. しかし, 骨化している部位は骨条件で浸潤がないにもかかわらず, ヨード分布画像で集積があるように見える (黒矢印). これは DECT にて骨とヨードがうまく分離できていないためである. 後方の頸椎も同様に集積があるように描出されており, DECT では骨内の造影効果は判定できない.

4) 320 列面検出器 CT による骨差分ヨード画像の開発

従来のサブトラクション画像は血管を描出することを目的としたものが主であり，骨軟部組織内の造影剤の分布や細かな位置ずれの影響は考慮されておらず，骨軟部組織の評価はできない．そこで，骨組織内の造影効果を評価できるようにするために，純粋に造影前後の差分をすることで，造影剤の分布を示す画像を作成した（骨差分ヨード（bone subtraction iodine: BSI）画像：図 2）．作成に際しては，骨内の造影剤の分布を画像化するために，骨梁のように細かな構造まで位置ずれを抑制するか，補正する必要がある．また，血管と比較して，腫瘍の造影効果は弱いため，CT のヘリカルアーチファクト等もできるだけ防ぐ必要がある．

①撮像時の位置ずれ，アーチファクトの改善，②後処理の改良を行った．

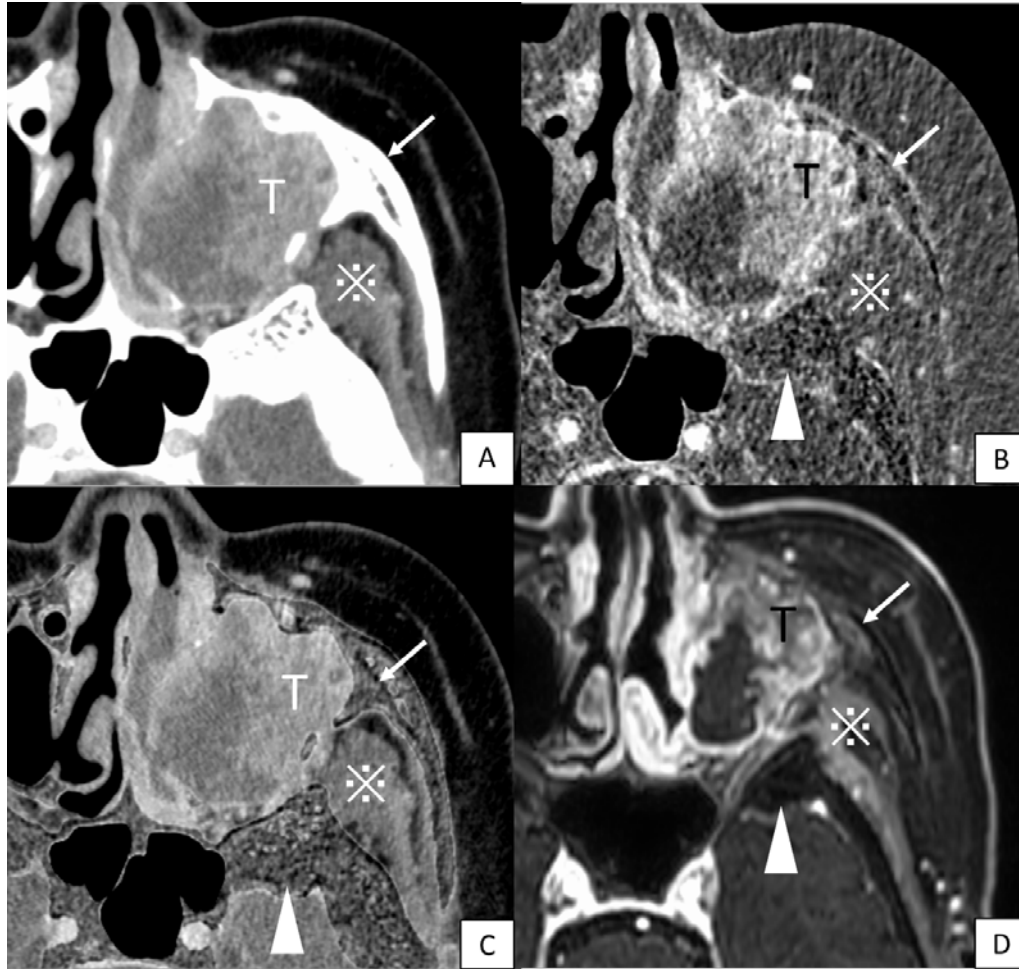


図 2. 59 歳，女性，上顎洞癌. BSI 画像と血管描出用サブトラクション画像との比較.

A)造影 CT (軟部条件), B)サブトラクション画像 (BSI 画像), C)サブトラクション画像 (血管描出用), D) 造影後脂肪抑制 T1 強調像. 上顎洞癌 (T) は外側で骨壁と接している. サブトラクション画像 (BSI 画像) では, 上顎洞外側の骨髓(B 矢印)は, 蝶形骨骨髓(B 矢頭)と比較して高吸収を示し, 造影後脂肪抑制 T1 強調像と同様に骨内に造影効果を検出できる (D 矢印). 血管用のものでは, 蝶形骨骨髓と同様の濃度 (C 矢印・矢頭) であり, 骨内の造影効果の評価は困難である. 軟部組織に関しても血管用では造影 CT の上にサブトラクションした骨をマスクしているのみであり, 差分されていない (*). これは従来の血管描出用のサブトラクション CT は骨軟部組織の造影効果を描出するために開発されたものではないからである.

① 撮像時の位置ずれ，アーチファクトの改善

a) 撮像前に患者の頭部をヘッドバンドで固定して撮像するのが一般的である．今回の研究ではさらに市販されているネックカラーを使用することにより，固定を強固にした．また，これにより下顎の運動も抑制でき，嚥下も抑制できると考えられた．

b) 体動を減少させるためには，非造影 CT と造影 CT との間の時間は短い方が良い．造影剤が肘静脈から投与されてから頭頸部に達するまでに撮像すれば非造影 CT となるため，頭頸部に達する時間を算定した．過去に当院で撮影された上顎洞癌動注化学放射線療法術前評価の CT angiography の際に使用した bolus tracking を参考にした (図 3)．Bolus tracking は注入速度 4ml/sec，注入時間 3 秒で行った．5 例の検討で，造影剤投与後 7 秒では頭頸部に造影剤が達していないことが分かった．また，造影剤注入を開始後，撮影者が患者の造影剤漏れの有無を確認し，CT 室から出てくるまでの時間も 7 秒で可能であった．以上から，非造影 CT は造影剤注入開始後 7 秒の撮像とした．

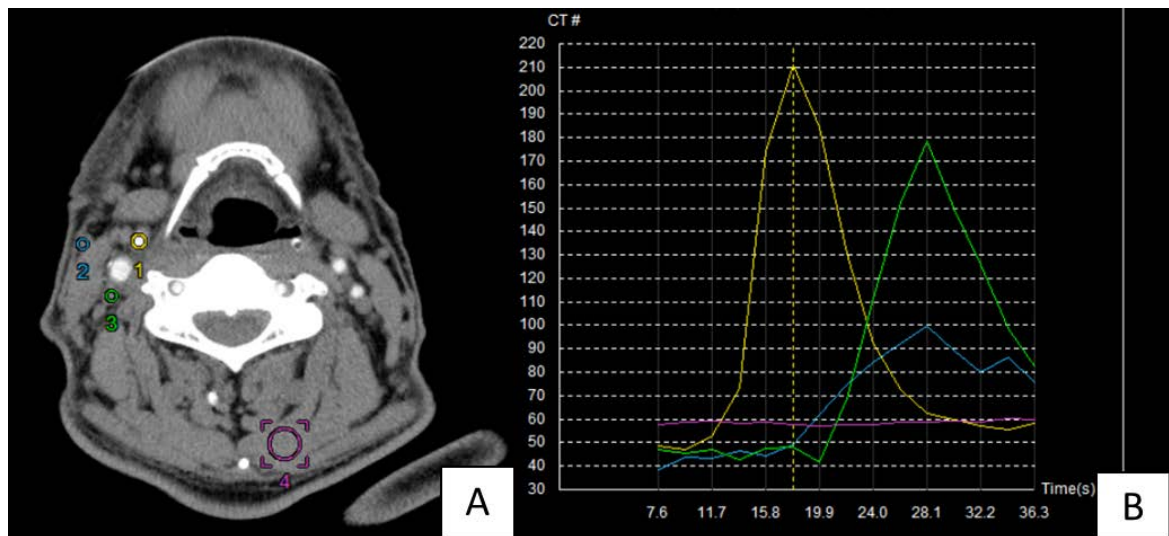


図 3. 非造影 CT のタイミングの検討

外頸動脈（黄色）、内頸静脈（緑）、外頸静脈（青）、筋肉（赤）に ROI をとって（A）、経時的な CT 値を示すグラフを作成した（B）。外頸動脈の立ち上がりは 10 秒台であり、7 秒ではまだ造影剤は頭蓋底領域には達していない。したがって、造影剤注入開始後 7 秒で撮像すれば非造影 CT となる。

c) 従来のマルチディテクターCTは寝台移動をしつつ、らせん状に撮像するヘリカルスキャンを用いている。そのため、寝台移動にともなう慣性力も位置ずれの原因となる。寝台移動をなくすため、筆者らは320列面検出器CTを用いた。320列面検出器CTは16cm幅の検出器を搭載しており、検出器が病変の周囲を一回転するのみで、撮像可能である（この撮像法をvolume scanと呼ぶこととする）。そのため、頭頸部癌原発巣の診断においては寝台移動を伴わずに撮像できる。Volume scanの撮影時間は0.5秒である。

d) また、320列面検出器CTではヘリカルスキャンを行わないため、ヘリカルアーチファクトが発生しない。ヘリカルスキャンにおいて、検出器の回転に対する寝台移動の距離を相対的に表す指標をヘリカルピッチと呼ぶ。ヘリカルアーチファクトはヘリカルピッチが大きくなる（寝台移動速度が速くなる）と、軸方向のサンプリングが不十分となり生じる風車の羽根状のアーチファクトである。特に、高濃度の構造が低濃度の軟部組織に囲まれていると出現しやすい。

研究準備段階で、ファントム（PH-3 頭部CTファントム、京都化学、京都、日本）による従来のヘリカルCTとvolume scanの比較を320列面検出器CT（Aquilion ONE Vision; キヤノンメディカルシステムズ、大田原、日本）を用いて行った。図4に示すとおり、ヘリカルCT

では撮像対象の辺縁に位置ずれに伴った陰影が出現している。また、撮像対象の周囲に風車の羽根状のヘリカルアーチファクトが出現している。しかし、320 列面検出器 CT による volume scan ではこれらのアーチファクトは生じていないことが分かる。このことから、ヘリカル CT によるサブトラクション法よりも画質の高い画像が取得できると考えられる。

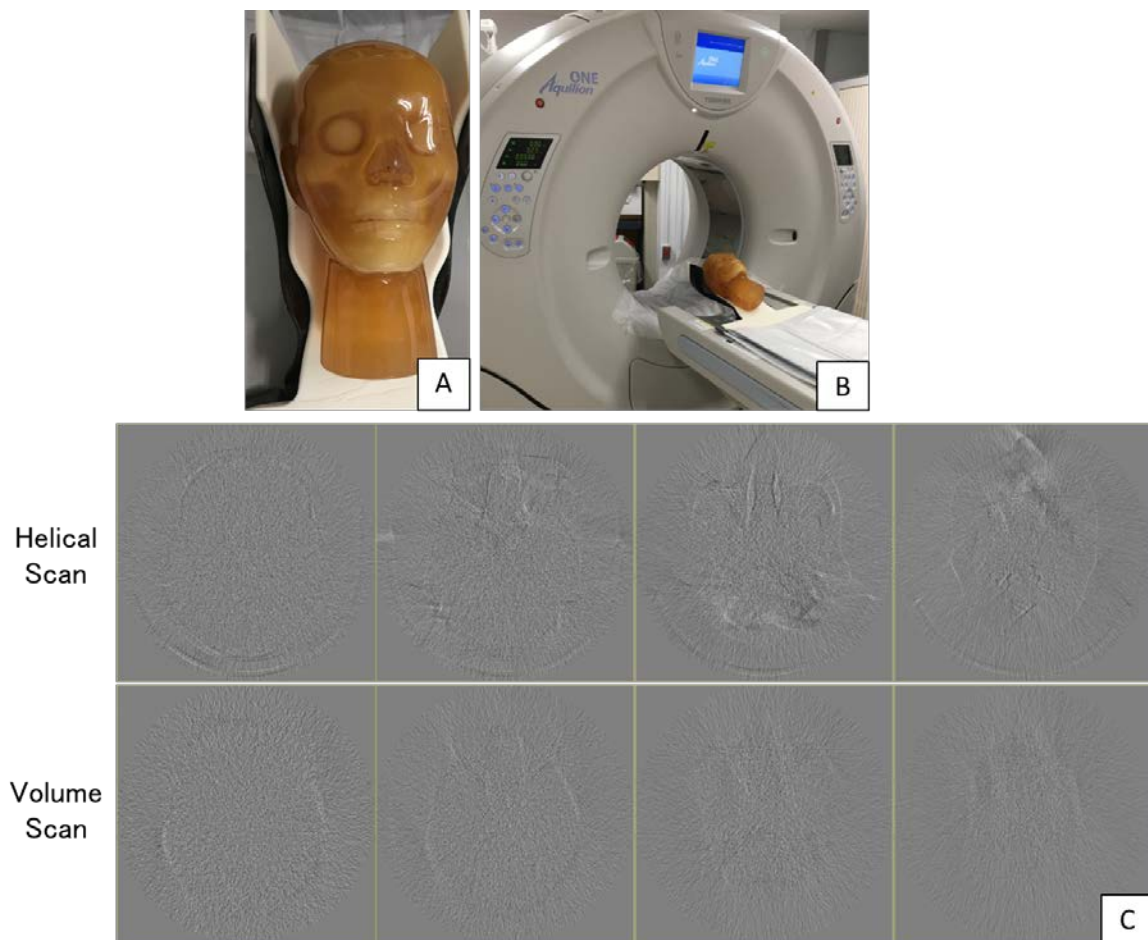


図 4. ヘリカル CT と Volume scan によるサブトラクション画像の比較

A) ファントム B) 撮影風景 C) ファントムのサブトラクション画像. ヘリカル CT (上段) と volume scan (下段). ヘリカル CT では寝台移動に伴う位置ずれが撮像対象辺縁に出ているが, volume scan では出ていない. また, ヘリカル CT ではファントム周囲に風車の羽根状のヘリカルアーチファクトを生じている.

② 後処理の改良

①では撮像時の改善点について述べたが，取得したデータの後処理の方法でも画質が変わってくる．移動に伴った軟部組織などの変形に関しても位置ずれを生じるが，従来のサブトラクション法では補正はされていなかった．一方で，物質の伸縮や捻じれといった物質そのものの変形にも対応したものが，非剛体補正位置合わせである．非剛体位置合わせには，時相が異なる片方の画像を用いて，もう片方の画像をどの程度表すことができるかの指標となる相互情報量が用いられる．非剛体補正の位置合わせアルゴリズムは相互情報量に基づき，時相が異なるデータ間において，相互情報量が高くなるよう画像を変形させている(13)．研究準備段階で，非剛体補正を使用したものと使用しない画像を作成した(図5)．非剛体補正を行ったものでは，より正確に位置が補正されていることがわかる．

以上のように撮像時の体動抑制，位置ずれや後処理を改善することにより，正確なサブトラクション画像が得られるようになった．

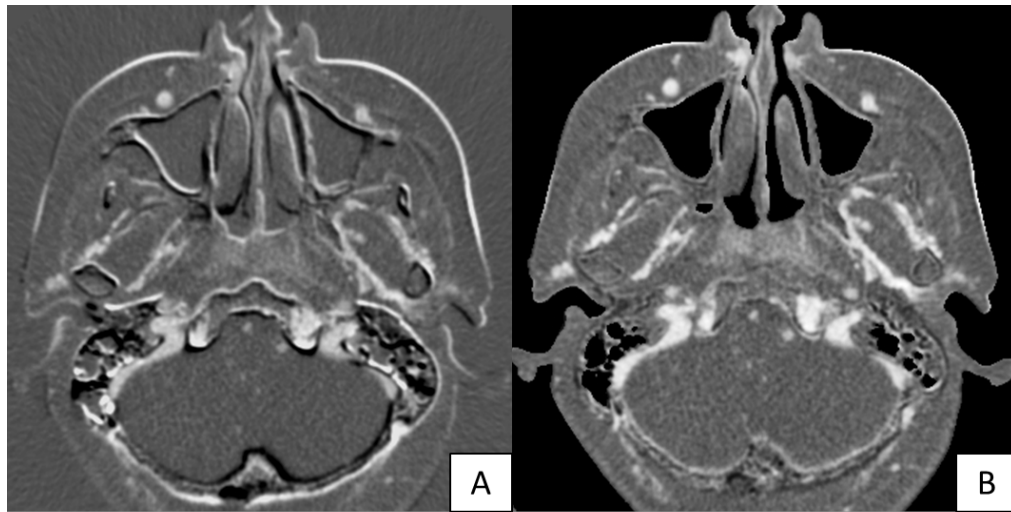


図 5. 非剛体補正を用いたサブトラクション

A) は非剛体補正をかけずにサブトラクションしたものであり，位置ずれが発生している．B) は同じデータに対し非剛体補正を併用してサブトラクションしたもので，位置ずれが解消されている．

5) 他研究との比較

骨内の造影効果をみる目的で 320 列面検出器 CT を用いたサブトラクション画像が臨床応用された研究としては、2014 年の Teixeira らによる溶骨性骨腫瘍周囲の bone marrow edema pattern の観察があり、CT にて骨内の造影効果を描出することに成功している(14,15). しかし、骨軟部では体動の補正が比較的容易であるが、今回研究する頭頸部領域は体動がより発生しやすく、撮像法に注意を要すると考えられた.

6) 本研究の目的

本研究の目的は上咽頭癌による頭蓋底浸潤評価において、320 列面検出器 CT を用いた BSI 画像を撮像し、その臨床的有用性を評価することである. 上咽頭癌頭蓋底浸潤に対して、従来の CT (CCT: conventional CT) 単独の場合と CCT に BSI 画像を加えた場合の評価を行い、BSI 画像が診断能の向上に寄与するかを検証した.

3. 方法

この後ろ向き研究は、分析に対して書面での包括同意書を用いることを施設の公式ホームページ上に公開することでインフォームド・コンセントの代替とし、施設の倫理審査委員会の承認を得て行われた。ヘルシンキ宣言の倫理的精神に留意し、厚生労働省・臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。研究および発表に際しては医療上の守秘義務を守り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省告示，平成 26 年版・平成 29 年改正）に基づいて、倫理面に充分配慮して研究をすすめた。

1) 対象

2012 年 4 月から 2017 年 11 月の間に病理学的に上咽頭癌と診断され、病期分類の為に 320 列面検出器 CT を用いて造影 CT 検査を行った 47 例の連続した患者が、本研究に後ろ向きに登録された。このうちの 1 例は造影 MRI が撮像されておらず、除外した。残る 46 例のうち 2 例は volume data が取得されておらず、除外した。最終的に 44 例の患者が研究対象となった。年齢中央値は 60 歳（18-79 歳），28 例が男性で，残りの 16 例が女性であった。44 例中，29 例（65.9%）が非角化型扁平上皮癌，8 例（18.2%）が角化型扁平上皮癌と病理学的に診断

された。対象の要約を表1に示す。

表1. 患者背景

年齢(歳)	平均 幅	60 18-79	
男性		28	64.0%
女性		16	36.0%
病理	非角化型	29	65.9%
	分化型	8	
	未分化型	19	
	不明	2	
	角化型	8	18.2%
	不明	7	15.9%
TNM (7th AJCC)	T1	8	18.2%
	T2	10	22.7%
	T3	4	9.1%
	T4	22	50.0%
	N0	3	6.8%
	N1	16	36.4%
	N2	13	29.5%
	N3a	1	2.3%
	N3b	11	25.0%
	M0	41	93.2%
	M1	3	6.8%
亜部位	後上壁	12	27.3%
	外側壁	32	72.7%

Note: TNM, TNM tumor stage; AJCC, American Joint Committee on Cancer

2) CT 撮像法

CT 装置は 320 列面検出器 CT (Aquilion ONE Vision; キヤノンメディカルシステムズ, 大田原, 日本) を使用し, 次に示すパラメータにて volume scan モードで撮像した (管電圧 ; 120 kV, 線量 ; 120 effective mAs, ガントリ一回転速度 ; 0.5 秒/回転, コリメーション ; 160mm). CT dose index は 25.2 mGy であった.

造影プロトコールは, すべての患者で 300 mgI/mL のヨード造影剤 100ml (バイステージ; 武田テバファーマ, 甲賀, 日本) を可能な限り右肘静脈から 22G サーフロー針を介して, 注入速度 2.5 mL/秒にて行った. 造影前にヘッドバンドとネックカラー (Stifneck Select; Laerdal, Stavanger, Norway) を装着し, 体動を抑制した. 造影剤注入開始後 7 秒, 70 秒で頭蓋底～中咽頭を各撮像 0.5 秒で撮像した (図 6).

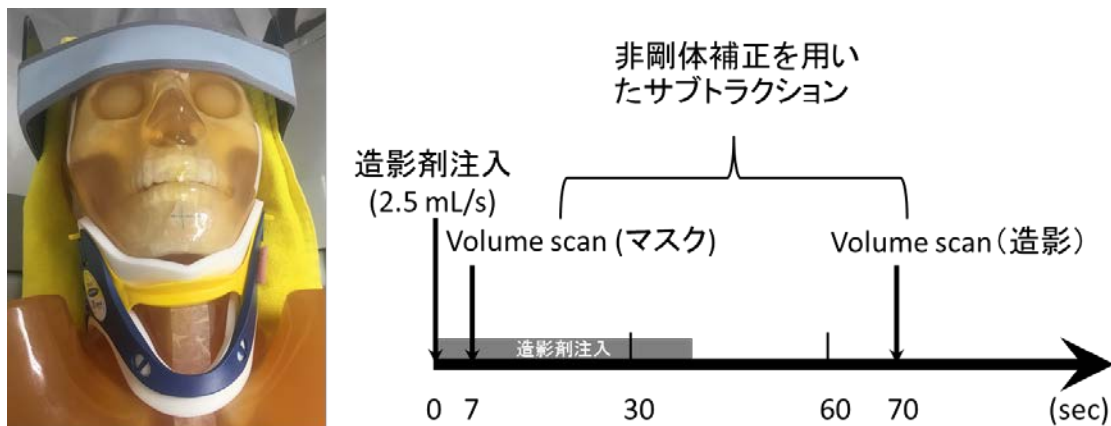


図 6. BSI 画像の撮像法

造影前にヘッドバンドとネックカラー（Stifneck Select; Laerdal, Stavanger, Norway）を装着し，体動を抑制した．ヨード造影剤 100ml を右肘静脈から 22G サーフロー針を介して，注入速度 2.5 mL/秒にて投与した．造影開始後 7 秒，70 秒で病変を volume scan し，非剛体補正を用いたサブトラクションを行った．

3) 画像再構成と後処理

70 秒で撮像した volume data から、7 秒で撮像した volume data を非剛体位置合わせを用いた SURE Subtraction application (キヤノンメディカルシステムズ, 大田原, 日本)によりサブトラクションし, BSI 画像を作成した. 再構成関数は軟部条件用 (FC15) の関数を用いた.

4) 頭蓋底浸潤の画像評価方法

44 例の CT 画像は 2 名の放射線診断専門医 (経験年数 24 年 1 名, 12 年 1 名) によって後ろ向きに評価された. いずれの観察者も, いかなる臨床情報を得ることがないよう画像データは盲検化された. 放射線診断専門医 2 名は, 本試験に先だって, 頭蓋底骨浸潤の画像所見につき一定の診断基準を守るように予め意見交換が行われた. 最初に, CCT 単独 (軟部条件・骨条件) で該当項目の判定を行った (第 1 期読影). また 4 週間以降に同じ放射線診断専門医によって, BSI 画像を加味した画像判定を, 症例配列をランダムに変更して行った (第 2 期読影). 判定用の画像ビューワは Shade Quest View R (横河医療ソリューションズ, 東京, 日本)を用いた. 断面像はいずれも横断像と冠状断像を用い, ウインドウレベル(WL)・ウインドウ幅(WW)は, 軟部条件 CT (WL65, WW330), 骨条件 (WL650, WW3000), BSI 画像(WL40,

WW180)をデフォルトとし、自由に変更可能とした。また、大きさも自由に変更可能とした。

画像の分析時には、各観察者は、もう一名の観察者の結果を知ることができないよう保たれた。

頭蓋底は進展範囲の評価も加味し、蝶形骨体部、斜台、左右翼状突起、左右錐体尖の 6 か所に分けて評価を行った。それぞれの部位で、頭蓋底浸潤の有無に関して、次の 5 段階スケール (score 1, definitely negative; 2, probably negative; 3, possibly positive; 4, probably positive; 5, definitely positive) にて評価した。客観的な評価として以下を目安としつつ、主観的な確診度も含めて評価した。最終的な score の判定は 2 人のコンセンサスによって得られた。

① CCT 単独の評価法

CCT での評価の客観的な目安として、対象とする骨構造が腫瘍と接していない場合を score 1、腫瘍と接しているが、骨皮質に変化がない場合を score 2、骨皮質にびらん又は骨に硬化がある場合を score 3、骨にびらん及び硬化がある場合を score 4、腫瘍が連続して骨髓内に浸潤している場合を score 5 として評価した (図 7)。Score 3 以上を頭蓋底浸潤ありとした。

Score 3 の所見である骨硬化は、骨浸潤の初期像または骨浸潤が差し迫っていることを示す所

見で，照射野の設定やステージングの際に考慮すべきとの報告があり，頭蓋底浸潤ありと判

定した(16).

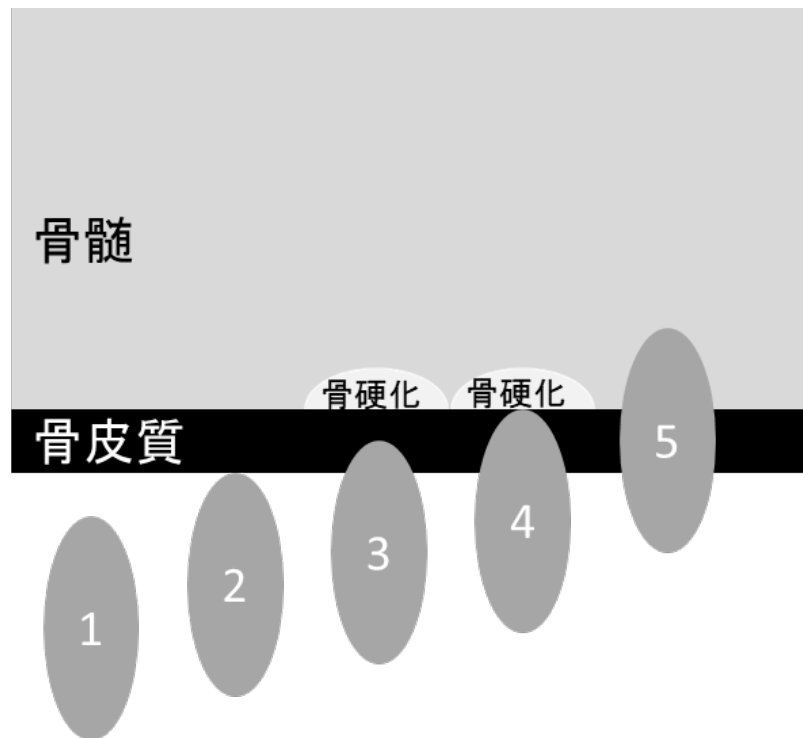


図 7. CCT による頭蓋底骨浸潤の評価方法

Score 1: 骨皮質と接しない. Score 2: 骨と接するが, 骨に変化なし. Score 3: 骨と接し, 骨皮質のびらん又は骨硬化がある. Score 4: 骨と接し, 骨びらんと骨硬化を認める. Score 5: 腫瘍から連続して, 骨髓内への浸潤を認める. Score 3 以上を頭蓋底浸潤陽性と判定した.

② CCT に BSI 画像を併用した評価法

CCT 単独での評価に加え、BSI 画像で腫瘍と接した骨の骨髓に明らかに造影効果がある場合を score 5, 明らかにない場合を score 2 とした。造影効果の判定が難しい場合には、CCT での所見を主体として、総合的に score 3 または 4 に判定した。BSI 画像で位置が分かりにくい場合には CCT と BSI の融合画像をビューアー上で作成し、評価した。

5) CCT, MRI による標準参照画像の評価

上咽頭癌の頭蓋底浸潤は、外科的なアプローチの困難さから、各部位の浸潤の有無を病理学的に評価することは困難である。頭蓋底浸潤の評価としては MRI が優れており、過去の報告でも MRI を標準参照画像としている研究が多い。本研究でも CCT と MRI を総合的に判定したものを、頭蓋底浸潤の標準参照画像として用いた。

MRI は 3.0T の装置 (Achieva or Ingenia; Philips Healthcare, Best, Netherlands) を用い、以下のパラメーターで撮像した。T1 強調像横断像・冠状断像 (TR/TE 675/13; 560 × 560 matrix; 24-cm field of view; slice thickness 3.0 mm; flip angle 90°), T2 強調像横断像・冠状断像 (TR/TE 4868/90; 560 × 560 matrix; 24-cm field of view; slice thickness 3.0 mm; flip angle 90°), 3D 脂肪抑制 T1 強調

像・横断像 (TR/first TE/second TE 4/1.5/2.5; 320 × 320 matrix; 23-cm field of view; slice thickness 1.0 mm; flip angle 15°) に加え、体重あたり 0.1 mMol の gadopentetate (Magnevist; Bayer, Germany) または gadobutrol (Gadovist; Bayer, Germany) を投与後に、脂肪抑制 T1 強調像横断像・冠状断像 (TE/TR139/3; 512 × 512 matrix; slice thickness 3.0 mm; flip angle 70°) と 3D 脂肪抑制 T1 強調像・横断像 (TR/first TE/second TE 4/1.5/2.5; 320 × 320 matrix; slice thickness 1.0 mm; flip angle 15°) を撮像した。造影前後の 3D 脂肪抑制 T1 強調像から冠状断像、横断像を再構成した (section thickness of 1.2 mm with 1.2-mm intersection gap, 60 sections)。CT 撮像と MRI 撮像の間隔は中間値 5 日 (0-23 日) であった。

評価は 4) の画像評価に関連しない放射線診断専門医 1 名 (経験年数 12 年) が行った。CCT・MRI にて原発巣の位置を確認し、腫瘍と接する骨の変化を観察した。これまでのゴールデンスタンダードの診断能と比較するため、BSI 画像は参照しないこととした。CCT では主に腫瘍と接する部位の骨破壊の有無を判定し、MRI では主に腫瘍と近接する骨髄を評価した。MRI では過去の報告と同様に、腫瘍と連続して骨髄内に T1 強調像低信号で、造影効果を有する部分が見られた場合を浸潤ありとして判定した(9,10,17-21)。CT で骨硬化の合った部位は MRI で造影効果がなければ浸潤なし、あれば浸潤ありとして判定した。

6) 統計学的評価

CCT+BSI 画像の複合診断と CCT 単独との診断能を比較するため、感度・特異度と Receiver operating characteristic (ROC) 曲線にて評価した。感度と特異度は score 3 以上を陽性とした結果から算出し、部位ごとの評価には MacNemar テストを、すべての部位を総合した評価と左右の錐体尖部・翼状突起の評価には clustering 補正を目的とした generalized estimating equations を用いて比較検討を行った(22)。また ROC 曲線と ROC 曲線下面積 (AUC: area under the curve) にて両者を比較した。診断医の診断一致率は weighted Kappa (κ) statistics を用いて算出した(23)。すべての統計学的解析は Stata ver. 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) を用いて行い、 P 値 <0.05 を統計学的有意とした。また、得られた κ 値の評価は、 <0.20 : 悪い, $0.21\sim0.40$: 少し悪い, $0.41\sim0.60$: 標準的, $0.61\sim0.80$: 良い, $0.81\sim1.00$: 非常に良いとした。

4. 結果

1) 標準参照画像の結果

すべての症例の CT 画像, MRI 画像は評価に耐えうる画質と判断できた. 標準参照画像として, 44 例, 合計 264 部位 (蝶形骨体 : 44 部位, 斜台 : 44 部位, 翼状突起 : 88 部位, 錐体尖部 : 88 部位) のうち, 頭蓋底浸潤は 26 例/44 例 (59.1%), 84 部位/264 部位 (31.8%) で観察された. 骨硬化は 21 例 (47.7%), 41 部位 (15.5%) で認めた. 骨硬化があったうち, 12 例/21 例 (57.1%), 22 部位/41 部位 (53.7%) は造影後脂肪抑制 T1 強調像で造影効果を認め, 浸潤ありと判定された. 骨髄に到る明らかな浸潤は 18 例/44 例 (40.9%), 31 部位/264 部位 (11.7%) でみられた. 部位別では蝶形骨体 22 例 (50.0%), 22 部位 (8.3%), 斜台 20 例 (45.5%), 20 部位 (7.6%), 右翼状突起 10 例 (22.7%), 10 部位 (3.8%), 左翼状突起 8 例 (18.2%), 8 部位 (3.0%), 右錐体尖部 12 例 (27.3%), 12 部位 (4.5%), 左錐体尖部 12 例 (27.3%), 12 部位 (4.5%) で見られた.

2) CCT と CCT+BSI 画像の結果

CCT 単独と CCT+BSI 画像の判定結果と診断能の結果を表 2 に示す. 84 部位の頭蓋底骨

浸潤のうち、CCT 単独では 66 部位（78.6%）が正しく診断され、18 部位（21.4%）が偽陰性となった。一方で、CCT+BSI 画像では偽陰性が 18 部位から 6 部位に減少した。これは明らかな骨破壊なしに、浸透性に頭蓋底に浸潤する病変を検出できたためである。図 8 にその代表例を示す。CCT+BSI 画像でも 6 部位（7.1%）が BSI 画像での造影効果が検出できず、偽陰性となった。このうち 4 部位は正常骨髄よりも腫瘍の造影効果が弱かったため、CT では検出が困難であった。図 9 に偽陰性の症例を示す。

表 2. CCT, CCT+BSI 画像の診断能の結果

		真陽性	真陰性	偽陰性	偽陽性	感度 (%)	P 値	特異度 (%)	P 値	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
蝶形骨体	CCT 単独	18	14	4	8	82 (60-95)	0.625	64 (41-83)	0.039 [‡]	69	78
	CCT+BSI 画像	20	21	2	1	91 (71-99)		95 (77-100)		95	91
斜台	CCT 単独	11	22	9	2	55 (32-77)	0.031 [‡]	92 (73-99)	1.000	85	71
	CCT+BSI 画像	17	22	3	2	85 (62-97)		92 (73-99)		89	88
翼状突起基部	CCT 単独	17	60	1	10	94 (73-100)	0.157	86 (75-93)	0.012 [†]	63	98
	CCT+BSI 画像	18	68	0	2	100 (81-100)		97 (90-100)		90	100
錐体尖部	CCT 単独	20	59	4	5	83 (63-95)	0.221	92 (83-97)	0.306	80	94
	CCT+BSI 画像	23	61	1	3	96 (79-100)		95 (87-99)		88	98
全部位総合	CCT 単独	66	155	18	25	79 (68-87)	0.016 [†]	86 (80-90)	0.010 [†]	73	90
	CCT+BSI 画像	78	172	6	8	93 (85-97)		96 (91-98)		91	97

脚注: カッコ内の数値は 95%信頼区間を示す. CCT = conventional CT, BSI = bone subtracted iodine

[†] $P < 0.05$, generalized estimating equations による.

[‡] $P < 0.05$, McNemar's test による.

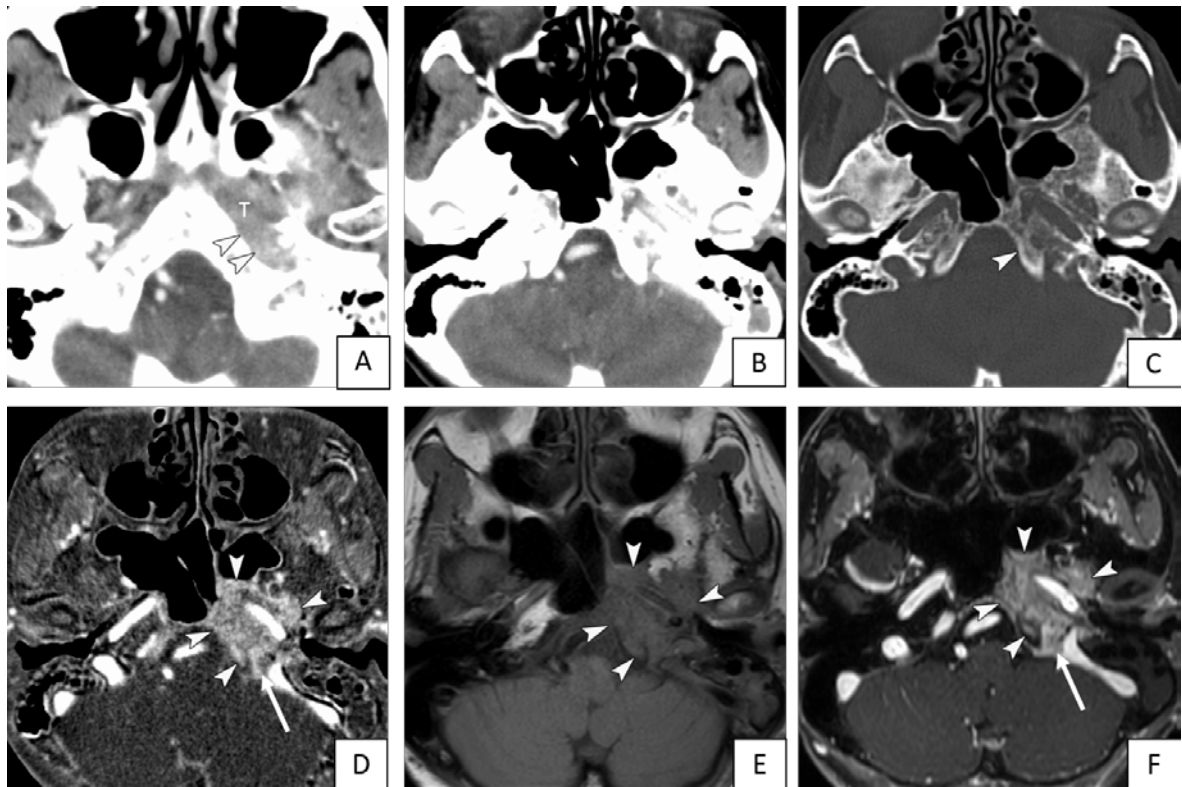


図 8. 74 歳女性，上咽頭癌，頭蓋底浸潤陽性例．CCT で偽陰性，CCT+BSI 画像で真陽性であった例．

CCT 軟部条件 (A, B) では上咽頭癌 (T) が破裂孔へ進展しているが (矢頭)，CCT 骨条件 (C) では斜台や錐体尖部に骨破壊は明らかでない (矢頭)．BSI 画像 (D) では斜台や錐体尖部の造影効果が明らかで (矢頭)，頭蓋底骨浸潤と考えられる．また，頸静脈孔神経部への進展も描出されている (矢印)．T1 強調像 (E) では頭蓋底左側の骨髄脂肪の高信号は消失し，腫瘍が低信号を示し (矢頭)，造影後脂肪抑制 T1 強調像 (F) で造影効果を認め，BSI 画像と同様の進展範囲となっている (矢頭，矢印)．

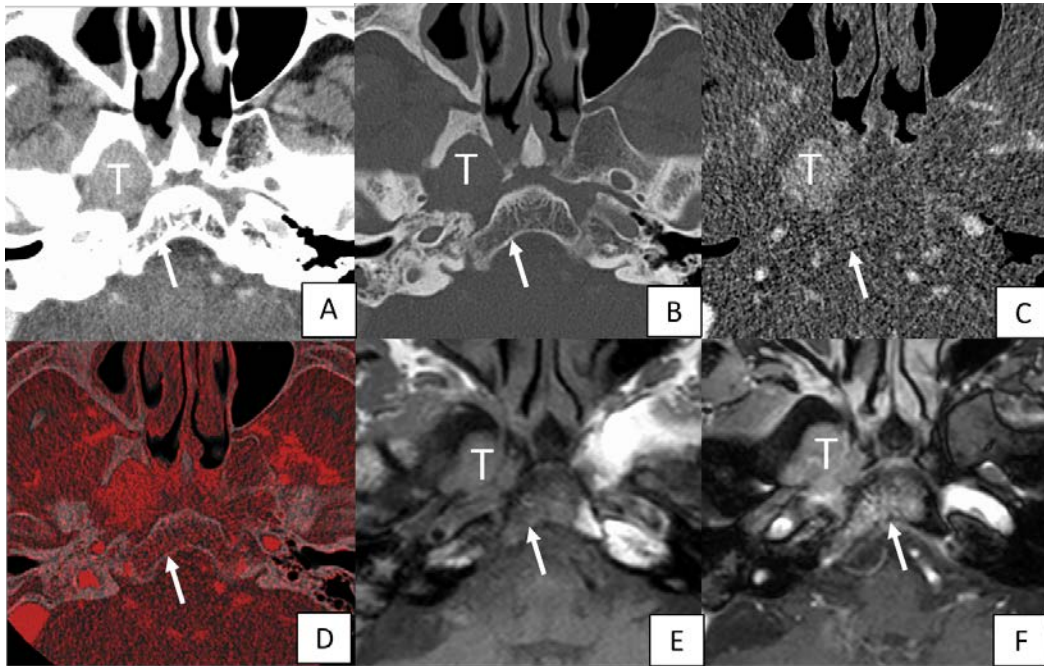


図 9. 74 歳，男性，上咽頭癌，頭蓋底浸潤陽性例。BSI 画像で偽陰性となった症例。

造影 CT 軟部条件 (A)，骨条件 (B) では頭蓋底右側に浸潤する腫瘍 (T) を認める。BSI 画像 (C)，融合画像 (D) では接する斜台には造影効果は指摘できない (矢印)。しかし，MRI の T1 強調像 (E) で腫瘍は低信号を示し (矢印)，造影後 (F) は造影効果が見られ (矢印)，骨髓浸潤と考えられた。

頭蓋底浸潤陰性であった 180 部位のうち、CCT 単独では 25 部位 (13.9%) が偽陽性となった。一方で、CCT+BSI 画像では 8 部位 (4.4%) が偽陽性であった。偽陽性例が CCT+BSI 画像で減少したのは、主に骨硬化病変が BSI 画像で造影効果がないことが判明したことによる。図 10 にその代表例を示す。CCT+BSI 画像で偽陽性となったもののうち、2 部位は 30 歳台の症例で、赤色髄による造影効果を陽性と判定していた (図 11)。1 部位はノイズを造影効果と判定していた。残る 5 部位は BSI 画像による造影効果の判定が難しく、主に CCT により判定したものであった。

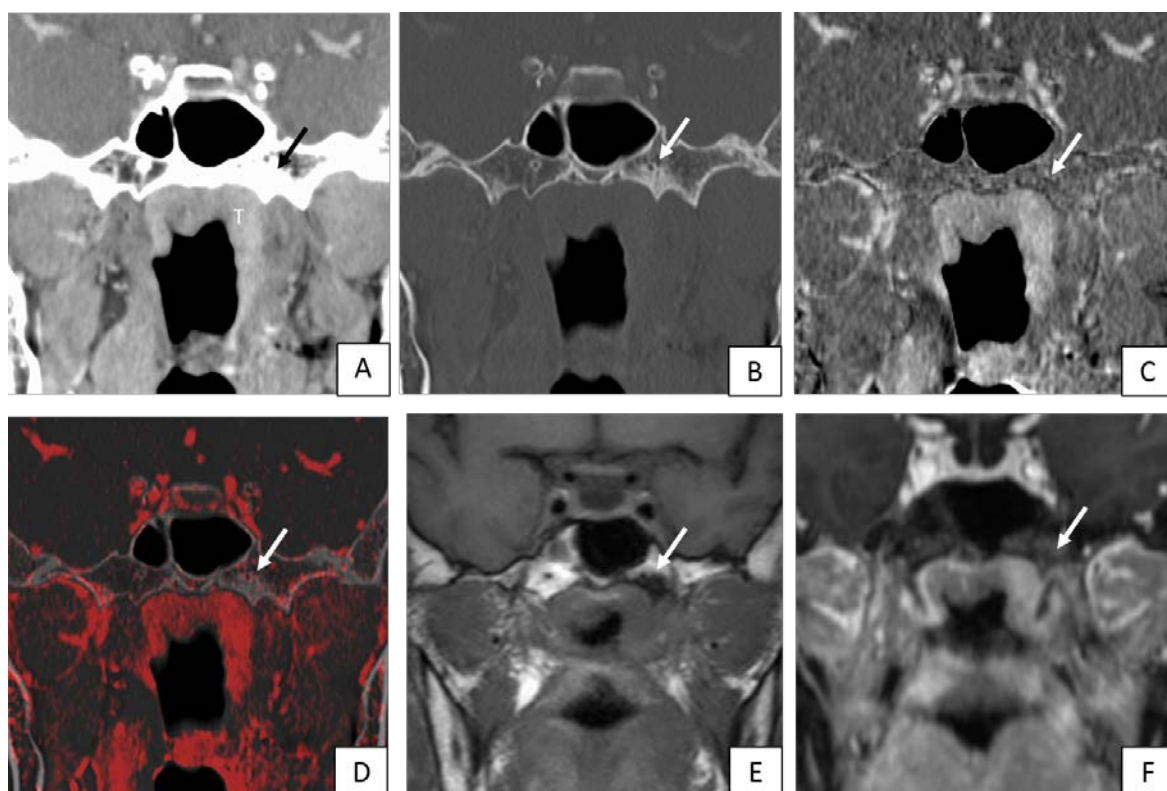


図 10. 63 歳，女性，上咽頭癌，頭蓋底浸潤陰性例．CCT で偽陽性，CCT+BSI 画像で真陰性であった例．

CCT 軟部条件冠状断像（A）では上咽頭癌（T）が左翼状突起基部と接触しており（矢印），CCT 骨条件冠状断（B）では接する骨に骨硬化（矢印）を伴っており，score 3 と判定される．しかし，BSI 画像冠状断（C）および CCT 骨条件との融合画像（D）では造影効果は明らかでなく（矢印），score 2 に判定された．T1 強調像冠状断像（E）では低信号を示し（矢印），造影後脂肪抑制 T1 強調像冠状断像（F）で，造影効果は明らかでなく（矢印），骨浸潤陰性と判定された．

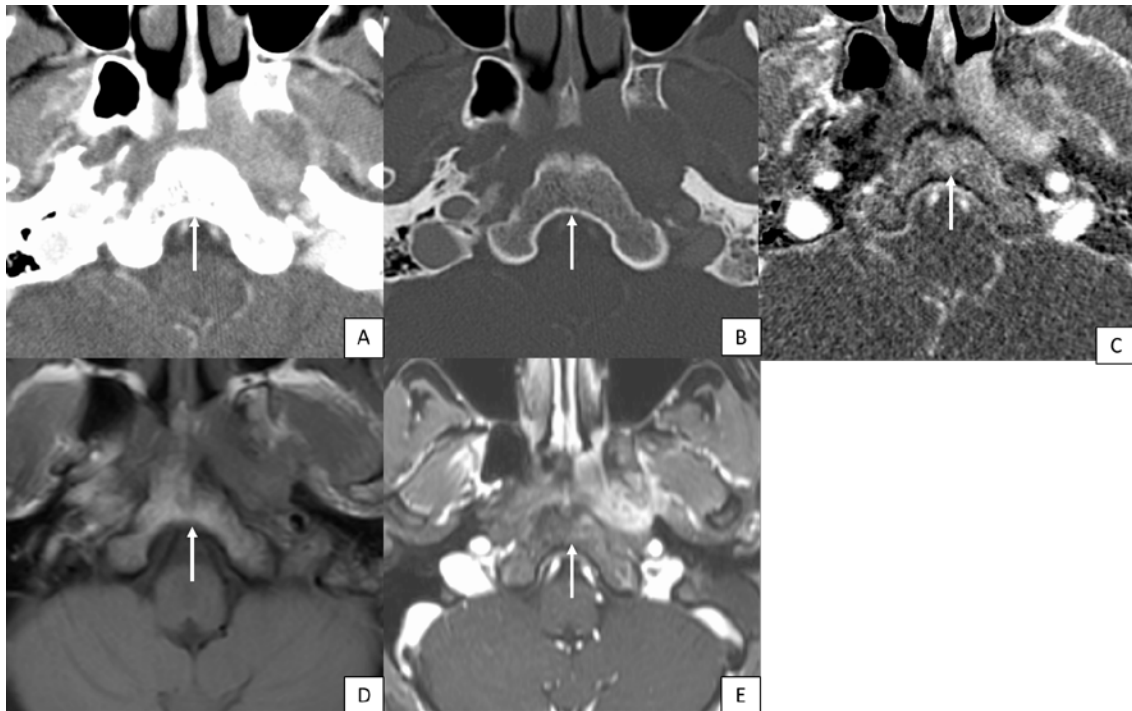


図 11. 38 歳，男性，上咽頭癌，頭蓋底浸潤陰性例. BSI 画像で偽陽性となった例.

造影 CT 軟部条件 (A) では腫瘍が斜台と接しているが，骨条件 (B) では骨破壊を認めない (矢印). BSI 画像 (C) では斜台にびまん性の造影効果を認め (矢印)，浸潤ありと判定した. しかし，T1 強調像 (D) で斜台の骨髄の脂肪による高信号は保たれており (矢印)，造影後 (E) はびまん性の造影効果を認める (矢印). 骨髄の過形成に伴う造影効果と考えられた.

3) CCT と CCT+BSI 画像の診断能

すべての部位を総合した結果では、CCT+BSI 画像の感度 (93%; 95% CI, 85%–97%) は、CCT 単独の感度 (79%; 95% CI, 68%–87%) よりも、有意に高かった ($P = 0.02$)。部位別にみると、斜台において CCT+BSI 画像の感度 (85%; 95% CI, 62%–97%) は CCT 単独の感度 (55%; 95% CI, 32%–77%) よりも有意に高かった ($P = 0.03$)。その他の部位では CCT+BSI 画像の感度は、CCT 単独の感度より高かったが、有意差はなかった〔蝶形骨体部 (CCT+BSI 画 91% vs. CCT 単独 82% : $P = 0.63$)、翼状突起基部 (100% vs. 94% ; $P = 0.16$)、錐体尖部 (96% vs. 83%; $P = 0.22$)〕。

すべての部位を総合した結果では、CCT+BSI 画像の特異度 (96%; 95% CI, 91%–98%) は、CCT 単独の特異度 (86%; 95% CI, 80%–91%) よりも有意に高かった ($P = 0.01$)。部位別にみると、蝶形骨体、及び翼状突起の特異度は CCT+BSI 画像 (蝶形骨体: 95%; 95% CI, 77%–100%; 翼状突起基部 97%; 95% CI, 90%–100%) のほうが、CCT 単独 (蝶形骨体: 64%; 95% CI, 41%–83%; 翼状突起基部: 86%; 95% CI, 75%–93%) よりも有意に高かった (蝶形骨体: $P = 0.04$, 翼状突起基部 : $P = 0.01$)。その他の部位では CCT+BSI 画像の特異度が、CCT 単独の特異度と同じか高かったが、有意差はなかった〔斜台 (CCT+BSI 画 92% vs. CCT 単独 92% : $P = 1.00$)、

錐体尖部 (95% vs. 92% ; $P=0.31$)」].

図 12 にすべての部位を統合した結果の ROC 曲線を示す. CCT+BSI 画像の複合診断の方が, CCT 単独に比べ, ROC 曲線における AUC の向上が認められた (CCT+BSI 画像 AUC = 0.98, CCT 単独 AUC = 0.90, $P<.0001$).

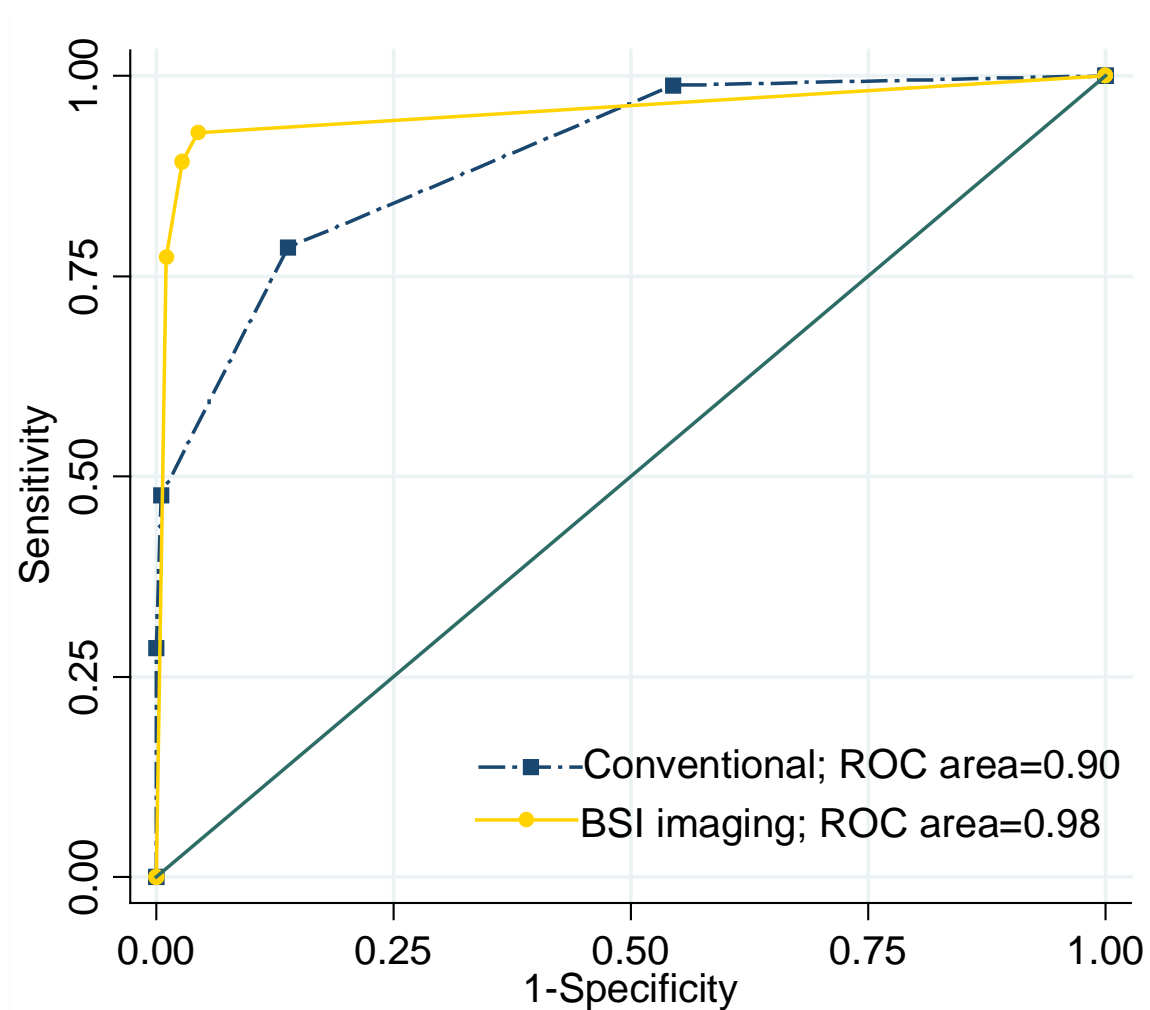


図 12. CCT と CCT+BSI 画像の全部位を統合した結果の ROC 曲線

Receiver operating characteristic (ROC) 曲線と ROC 曲線下面積 (AUC: area under the curve) を示す。CCT+BSI 画像の AUC (AUC=0.98, $P<0.001$) は CCT 単独の AUC (AUC=0.90) よりも有意に大きい。

4) 診断一致率

CCT 単独と CCT+BSI 画像の検者間一致率を表 3 に示す. CCT 単独, CCT+BSI 画像の検者間一致率はいずれの部位でも 0.8 台で, 非常に良い診断一致率であった.

表 3. 検者間の診断一致率

	検者間一致率	
	CCT 単独	CCT+BSI 画像
蝶形骨体	0.82 (0.53–1.00)	0.86 (0.56–1.00)
斜台	0.84 (0.55–1.00)	0.83 (0.54–1.00)
右翼状突起基部	0.85 (0.57–1.00)	0.86 (0.58–1.00)
左翼状突起基部	0.82 (0.55–1.00)	0.81 (0.53–1.00)
右錐体尖部	0.81 (0.52–1.00)	0.89 (0.59–1.00)
左錐体尖部	0.85 (0.57–1.00)	0.86 (0.58–1.00)

脚注: カッコ内の数値は 95%信頼区間を示す.

CCT = conventional CT, BSI = bone subtracted iodine

5. 考察

本研究の結果から、上咽頭癌の頭蓋底浸潤の評価において、BSI 画像を併用して CCT を評価したほうが、CCT 単独で評価するよりも高い診断能が得られることが分かった。また、CCT に BSI 画像を併用することで、CCT と MRI を併用した診断能により近くなることも判明した。CCT+BSI 画像では骨破壊なしに骨に浸透性に広がる病変を検出でき、特に斜台では感度が有意に上昇した。また、腫瘍に接する骨硬化性変化内の造影効果の有無を判定できることで、特に翼状突起基部や蝶形骨体部で偽陽性を減少させ、特異度を向上させることができた。これらの結果は放射線治療計画時の照射野の設定や癌の正確なステージングにおいて有用と考えられる。さらに金属異物や MRI 非対応ペースメーカー留置後、閉所恐怖症などで MRI が撮像できない患者にも有用である。

CT は骨の評価、特に骨皮質の評価に優れており、微細なびらんや破壊の検出が可能である。しかし、骨髓内に浸透性に広がる病変に関しては、CT のコントラスト分解能の低さや骨のアーチファクト等により、正確な評価はいまだ難しい。MRI はコントラスト分解能も優れ、CT よりも頭蓋底浸潤の検出に優れるとの報告が多数ある(9-12)。また、いくつかの頭蓋底浸潤と予後を検討した研究は MRI をゴールドスタンダードとして用いている(17-20,24)。

Lu らは頭蓋底の2部位以上に浸潤がある場合には予後が不良であると報告している(20). そのほかのグループからの報告でも, 頭蓋底浸潤の部位や広がりによって予後が異なるとされている. したがって, 頭蓋底浸潤の有無だけではなく, 広がりや診断も重要であり, BSI 画像は骨髄内の造影効果の範囲を評価できるため, 従来の CT に加えて有用な情報を追加できる.

Shatzkes らは未治療の上咽頭癌において, CT で翼状突起に骨硬化が 60% の症例で見られることを報告している(16). 検体採取の困難さから, 組織学的な評価は行われていないが, この所見は骨浸潤の初期像もしくは骨浸潤が差し迫っている所見とされ, IMRT の照射野決定やステージングに考慮すべき所見としている. しかし, 骨硬化は炎症や腫瘍による二次性の変化である場合もあるため, 特異的な所見ではない(25,26).

近年では2つの異なるエネルギーを照射することにより, ヨード造影剤などの物質を分別する DECT を骨へ応用した研究がなされており, 骨折後の骨髄浮腫の描出や多発性骨髄腫の骨病変の検出などに用いられている(27-30). しかしながら, 現時点での DECT による脂肪, 軟部組織, 造影剤を分別する 3-material decomposition 法は骨とヨード造影剤を完全に分離することはできておらず, ヨードマップ上に一部骨が残ってしまう(31,32). 一方で, 320 列面

検出器 CT と骨差分を用いることで、非溶骨性骨病変の造影効果を可視化できる。BSI 画像では骨破壊の有無に関わらず、骨髓浸潤の評価をすることが可能である。

本研究にはいくつかの **limitation** がある。第一に、各部位の上咽頭癌の浸潤に関しては組織学的な検証がなされていないことである。頭蓋底各部位の組織を採取するのは技術的・臨床的に困難であり、上咽頭癌の大部分が手術ではなく化学放射線療法で治療されている。喉頭軟骨浸潤に関する MRI と病理を対比した検討では、造影効果は腫瘍に近接する反応性炎症や線維化によっても起こる(33)。したがって、頭蓋底でも MRI や BSI 画像での造影効果が腫瘍によるものか、反応性変化によるものかは正確には不明である。この検証のためには歯肉癌による顎骨浸潤や上顎洞癌による骨壁浸潤など他領域での BSI 画像と病理の対比が必要である。第二に本研究では画像評価は視覚的に行っており、CT 値などの定量的評価は行っていない。よって、ディスプレイ設定などによる検者間のエラーが潜在的に存在する可能性がある。第三に背景にある骨髓の造影効果やノイズがどの程度 BSI 画像に影響しているかは今回検討しておらず、将来的な課題である。

6. 結論

320 列面検出器 CT により作成された BSI 画像は骨内の造影剤分布を反映したコントラストを付加することができ、CCT と併用して評価することで、上咽頭癌の頭蓋底浸潤の診断能を向上させることができた。BSI 画像による造影効果が病理学的に何を反映しているかは正確に評価できていないが、CT のみでの上咽頭癌の正確なステージングや MRI 禁忌の症例、放射線照射の治療計画の際に役立てることができる可能性がある。

7. 文献

1. Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee. Report of head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2015.
2. Lee AWM, Ng WT, Chan LLK, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol.* 2014;110(3):377–384
3. Peng G, Wang T, Yang K-Y, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):286–293.
4. David G. SSDA. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers version 2.2018.
5. Mukherji SK, Pillsbury HR, Castillo M. Imaging squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: what clinicians need to know. *Radiology.* 1997;205(3):629–646.
6. Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol.* 2007;17(10):2622–2630.
7. King AD, Bhatia KSS. Magnetic resonance imaging staging of nasopharyngeal carcinoma in the head and neck. *World J. Radiol.* 2010. p. 159–165.

8. Abdel Razek AAK, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2012;198(1):11–18.
9. Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol.* 1996;51(9):625–631.
10. Zhang S, Han P, Zhang G, et al. Comparison of SPECT/CT, MRI and CT in diagnosis of skull base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(1):1117–1124.
11. Ng SH, Chang TC, Ko SF, et al. Nasopharyngeal carcinoma: MRI and CT assessment. *Neuroradiology.* 1997;39(10):741–746.
12. Liao X-B, Mao Y-P, Liu L-Z, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1368–1377.
13. Crum WR, Hill DLG, Hawkes DJ. Information theoretic similarity measures in non-rigid registration. *Inf Process Med Imaging.* 2003;18:378–387.
14. Gondim Teixeira PA, Hossu G, Lecocq S, et al. Bone Marrow Edema Pattern Identification in Patients With Lytic Bone Lesions Using Digital Subtraction Angiography–Like Bone Subtraction on Large-Area Detector

- Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2014;49(3):156–164.
15. Gondim Teixeira PA, Gervaise A, Louis M, et al. Musculoskeletal wide detector CT: principles, techniques and applications in clinical practice and research. *Eur J Radiol*. 2015;84(5):892–900.
 16. Shatzkes DR, Meltzer DE, Lee JA, et al. Sclerosis of the pterygoid process in untreated patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiology*. 2006;239(1):181–186.
 17. Chen L, Liu L-Z, Mao Y-P, et al. Grading of MRI-detected skull-base invasion in nasopharyngeal carcinoma and its prognostic value. *Head Neck*. 2011;33(9):1309–1314.
 18. Li YZ, Cai PQ, Xie CM, et al. Nasopharyngeal cancer: Impact of skull base invasion on patients prognosis and its potential implications on TNM staging. *Eur J Radiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2013;82(3):e107–e111.
 19. Nishioka T, Shirato H, Kagei K, et al. Skull-base invasion of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging findings and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):395–400.
 20. Lu J-C, Wei Q, Zhang Y-Q, Li F. Influence of MRI abnormality in skull base bone on prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Radiother*. 2004;8(4):230–233.
 21. Wang H, Zhang Z, Q. Huang, L. L. Ye, et al. MR imaging prediction of local control of nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy and chemotherapy. *Br J Radiol*. 2014;87(1039):20130657.

22. Genders TSS, Spronk S, Stijnen T, et al. Methods for calculating sensitivity and specificity of clustered data: a tutorial. *Radiology*. 2012;265(3):910–916.
23. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005;85(3):257–268.
24. Roh J-L, Sung M-W, Kim KH, et al. Nasopharyngeal carcinoma with skull base invasion: a necessity of staging subdivision. *Am J Otolaryngol*. 2004;25(1):26–32.
25. Becker M, Zbären P, Delavelle J, et al. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology*. 1997;203(2):521–532.
26. Munoz A, Ramos A, Ferrando J, et al. Laryngeal carcinoma: sclerotic appearance of the cricoid and arytenoid cartilage--CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1993;189(2):433–437.
27. Kaup M, Wichmann JL, Scholtz J-E, et al. Dual-Energy CT-based Display of Bone Marrow Edema in Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: Impact on Diagnostic Accuracy of Radiologists with Varying Levels of Experience in Correlation to MR Imaging. *Radiology*. 2016;280(2):510–519.
28. Pache G, Krauss B, Strohm P, et al. Dual-energy CT virtual noncalcium technique: detecting posttraumatic bone marrow lesions--feasibility study. *Radiology*. 2010;256(2):617–624.

29. Kellock TT, Nicolaou S, Kim SSY, et al. Detection of Bone Marrow Edema in Nondisplaced Hip Fractures: Utility of a Virtual Noncalcium Dual-Energy CT Application. *Radiology*. 2017;284(3):798–805.
30. Thomas C, Schabel C, Krauss B, et al. Dual-energy CT: Virtual calcium subtraction for assessment of bone marrow involvement of the spine in multiple myeloma. *Am J Roentgenol*. 2015;204(3):W324–W331.
31. Gupta R, Phan CM, Leidecker C, et al. Evaluation of dual-energy CT for differentiating intracerebral hemorrhage from iodinated contrast material staining. *Radiology*. 2010;257(1):205–211.
32. Kuno H, Onaya H, Iwata R, et al. Evaluation of Cartilage Invasion by Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma with Dual-Energy CT. *Radiology*. 2012;265(2):488–496.
33. Becker M, Zbaren P, Casselman JW, et al. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology*. 2008;249(2):551–559.

8. 謝辞

本学位論文は、筆者が国立がん研究センター東病院および筑波大学附属病院で行った研究をまとめたものである。本研究に関してご指導ご鞭撻を頂いた、筑波大学附属病院・放射線診断 IVR 科 南 学教授および増本 智彦准教授に心より感謝する。また、本研究において研究協力者として終始ご指導頂いた、国立がん研究センター東病院・放射線診断科 久野 博文先生、関谷 浩太郎先生、小林 達伺先生、楠本 昌彦先生に心より感謝申し上げます。また、本研究の技術面においてサポートいただいたキヤノンメディカルシステムズの津島 総氏にも心より感謝申し上げます。

9. 出典

本学位論文の一部は AJNR Am J Neuroradiol. 40(1):135-141, 2019 (doi: 10.3174/ajnr.A5906)に掲載された論文の内容を Copyright Clearance Center で手続き後，再利用している.