

|         |   |
|---------|---|
| 氏 名     | 吉田 鈴加   |
| 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7370号  |
| 学位授与の日付 | 令和7年9月25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<br>(学位規則第4条第1項該当)   |
| 学位論文の題目 | Improving Diagnostic Performance for Head and Neck Tumors with Simple Diffusion Kurtosis Imaging and Machine Learning Bi-Parameter Analysis<br>(機械学習を用いたバイパラメータ解析による Simple Diffusion Kurtosis Imaging での頭頸部腫瘍の良悪性診断能の向上) |
| 論文審査委員  | 飯田 征二 教授      寺町 順平 准教授      國定 勇希 准教授  |

### 学位論文内容の要旨

頭頸部腫瘍の良悪性の画像診断は、その後の治療方針の決定に重要である。従来、頭頸部腫瘍の画像診断には拡散強調画像(DWI)と、そこから得られる見かけの拡散係数(ADC)を画像化したADCマップが広く使用されてきたが、非ガウス的な拡散情報を反映する平均尖度(MK)値を用いた拡散尖度画像(DKI)も診断能向上の可能性が示されている。しかし、DKIは撮像時間が長く、特別な解析ソフトが必要なため、日常臨床には普及していない。これに対し、我々が開発したSDIは、一般的なMRI装置と解析ソフトを用い、短時間でADCマップとDKIを同時に取得できる手法である。近年、DKIと他のモダリティを併用したマルチパラメータ解析により、DKI単独よりも診断能を改善できると報告されている。本研究において、頭頸部腫瘍の良悪性鑑別診断における、SDIで同時に取得できるMK値とADC値を用いた機械学習(ML)ベースのマルチパラメータ解析の有用性を評価した。さらにフィルター前処理の有用性も検討した。

2020年3月25日から2023年5月30日までの間に、頭頸部腫瘍性病変の疑いで日常診療の一環として頭頸部MRI検査を受け、病理学的に腫瘍性病変と診断された患者32名(悪性17例、良性15例)を対象とした。

DWIの平滑化フィルターによる前処理はGaussian filter処理を行った。

SDIソフトウェアを用いてDKIおよびADCマップを同時に作成した。画像上に設定したROI内のすべてのピクセルからMK値とADC値を抽出し、良悪性別にピクセルデータを統合して分析した。MK値およびADC値単独による良悪性の診断能を評価するため、受信者動作特性(ROC)曲線解析を用いてROC曲線下面積(AUC)を算出した。

EZRを使用して多変量ROC解析を実行し、MK値とADC値のバイパラメータ解析による良悪性の診断能を評価した。

ROI内のすべてのピクセルのMK値およびADC値を抽出し、各症例の病理診断に基づいて良性腫瘍と悪性腫瘍ごとにピクセルデータを統合し、説明変数とした。病理診断に基づく良悪性の区別を目的変数とした。Gradient boosting (GB)、deep neural network (DNN)、random forest (RF)、support vector machine、decision treeによる分類モデルを構築し、評価指標としてROC-AUCスコアを使用した。

フィルター前処理の有無にかかわらず、悪性は良性よりもADC値が有意に低く、MK値が有意に高かった。フィルター前処理により、悪性および良性ともに、ADC値とMK値の中央値に有意差はみられなかった。悪性および良性のADC値とMK値の分散は、良性のMK値以外では有意に減少した。

フィルター前処理を行わず、ADC値とMK値を用いたバイパラメータ解析では、GBを用いた場合に最も高いAUC値0.81が得られた。ML法と従来法の比較において、5つのアルゴリズムのAUC値の中央値はすべて従来法より高かった。GB、DNN、RFの3つのアルゴリズムが従来法および他のMLアルゴリズムよりも有意に高いAUC値を示し、3つのアルゴリズム間には有意差を認めなかった。

ADC値およびMK値のバイパラメータ解析と単独パラメータ解析の比較では、アルゴリズムがフィルター

前処理されているかどうかに関係なく、5つのアルゴリズムのAUC値の中央値は、バイパラメータ解析の方が有意に高かった。

5つのアルゴリズムのAUC値中央値は、バイパラメータ解析および単独パラメータ解析のいずれにおいても、フィルター前処理による有意な改善は見られなかった。また、最も性能の高い3つのMLアルゴリズム(GB、DNN、RF)のいずれにおいても、フィルター前処理による有意な改善は見られなかった。従来法ではフィルター前処理によって、バイパラメータ解析でのみAUC値が大幅に改善された。

MK値による頭頸部腫瘍の良悪性の鑑別診断ではAUC値は0.73～0.94と報告されている。またADC値では0.60～0.96の範囲で報告されている。今回、MLを用いたバイパラメータ解析ではAUC値は0.81であり、文献で報告されている結果と同様の結果が得られた。SDIの最大の特徴は、日常診療でのADCマップの撮像のみから、汎用ソフトウェアを用いてDKIとADCマップの両方を短時間で取得できることである。従来の報告では、DKIはADCマップとは別に4～7分の撮影を要していた。本研究ではSDIを用いて、従来の報告とほぼ同等の良悪性の診断能が、短時間で簡便に得られた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、症例数が少なく病変の種類が限られているため、選択バイアスが生じている可能性がある。信頼性を向上させるために、より多くの症例を対象にする必要がある。第二に、SDIは短時間撮影によりMK値が不均一になるという課題がある。この課題は平滑化フィルター前処理により改善すると報告されているが、本研究では報告されたフィルターパラメータを用いたにもかかわらず、MK値不均一性とAUC値の改善は有意ではなかった。今後の改善には、臨床での平滑化フィルターのパラメータ最適化やSDI法の改良を検討する必要があるかもしれない。

結論として、本研究はSDIから得られるADC値とMK値のバイパラメータを用いたML解析が、頭頸部腫瘍の良悪性鑑別において高い有用性を示すことを明らかにした。これは、短時間かつ日常臨床に導入可能なSDIを活用しつつ、MLを応用することで、より正確な非侵襲的診断が可能となることを示唆している。

## 論文審査結果の要旨

**【緒言】**従来、頭頸部腫瘍の画像診断には拡散強調画像(DWI)と、そこから得られる見かけの拡散係数(ADC)を画像化したADCマップが広く使用されてきた。一方で非ガウス的拡散を反映する平均尖度(MK)値を用いた拡散尖度画像(DKI)も診断能向上に有効とされているが、撮像時間が長く、専用ソフトを要するため普及していない。そこで我々は、MR画像と簡便なソフトで短時間にADCマップとDKIを同時描画するsimple DKI (SDI)を開発した。近年、DKIに他種の画像を併用した複数パラメータ解析による診断能向上も報告されている。よって本研究では、SDIで得られるMK値とADC値を用いた機械学習 (ML) によるバイパラメータ解析の有用性を、頭頸部腫瘍の良悪性鑑別において検討した。

**【方法】**病理学的に確定診断が得られた頭頸部腫瘍32例を対象とし、SDIで得られた画像の前処理にはガウシアンフィルターを用いた。腫瘍領域内のピクセルからMK値とADC値を抽出し、これらを説明変数として使用した。5種類のMLアルゴリズムを用いて腫瘍の良悪性を予測するモデルを作成し、ROC解析によりその診断能を評価した。

**【結果】**悪性腫瘍は良性腫瘍よりもADC値が有意に低く、MK値が有意に高いという結果を得た。また、その2つの値を用いたGradient boostingによるバイパラメータ解析では、本研究において最も高いAUC値0.81が得られ、ADC値、MK値単独での解析より、それぞれ約9%、23%の診断精度の向上を認めた。

**【考察】**SDIの利点は、日常臨床で標準的に撮像される拡散強調画像のみを用いてDKIとADCマップを短時間で同時に取得可能であり、DKI作成に必要とされる撮像時間の延長が不要という点である。今回、SDIで得られたMK値とADC値を用いたMLによるバイパラメータ解析で得たAUC値は0.81であり、ADC値またはMK値を用いた頭頸部腫瘍の良悪性鑑別能の過去の報告と同等の結果が得られた。本研究により、SDIによる簡便な画像取得と、MLを用いたバイパラメータ解析が、頭頸部腫瘍の良悪性鑑別に有用であることが示された。

本研究で使用したSDIを用いた簡便な画像取得と、MLを活用したバイパラメータ解析により、良悪性の鑑別能が過去の報告と同等に確保されることが示された。この方法は、患者負担を増やすことなく頭頸部腫瘍の診断精度を向上させる新たな解析方法の一つとなりうるものであり、今後、日常臨床に導入可能な非侵襲的診断手法となることが期待され、きわめて学術的価値は高い。なお、本論文はすでに学術雑誌 *Diagnostics* に受理されており、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。