

## 論文の内容の要旨

論文題目 大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤の術中超音波検査所見についての研究

氏名 廣吉 淳子

【背景】本研究の契機は、術前画像診断で大腸癌肝転移の脈管浸潤を疑う所見がなかったにも関わらず、術中造影超音波で、腫瘍の支配領域のもっとも近接するグリソン鞘である責任グリソンを鞘の壁不整を認め、浸潤を疑って切除範囲を拡大し、R0切除（顕微鏡的断端陰性切除）を達成した症例経験したことである。大腸癌肝転移におけるグリソン鞘浸潤は、2-40%程度存在しているが、肝細胞癌のグリソン鞘浸潤程、広く認知されていない。また、大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤の画像所見は、肝細胞癌のグリソン鞘浸潤に比べて確立されていない。以上から、大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤の実際の頻度および性質について検討した後ろ向き研究（研究1）と、術中造影超音波検査によるグリソン鞘浸潤の評価項目および診断能について検討した前向き研究（研究2）を立案し、検証した。

### 【研究1の方法】

東京大学医学部附属病院で、2011年の1月から2016年の12月までの6年間に治癒を目的とし、大腸癌肝転移の根治切除を受けた244人の患者を対象とした。臨床記録、放射線科レポート、病理レポートを参照した。244人の患者を、病理組織学的にグリソン鞘浸潤を認めた患者群（以後 Group1）とグリソン鞘浸潤を認めなかった患者群（以後 Group2）に2分した。また、肉眼的グリソン鞘浸潤は、腫瘍栓のように標本の切片で肉眼的にグリソン鞘浸潤を認めた例、顕微鏡的グリソン鞘浸潤は顕微鏡的に胆管を中心としたグリソン鞘に癌の浸潤を認めた例と定義し、この2群も比較検討した。グリソン鞘浸潤を認めた症例に関しては、術前EOB-MRI検査および術中造影超音波検査所見を確認し、グリソン鞘浸潤を指摘されていたかどうかを確認した。

### 【結果】

大腸癌肝転移で根治切除を行った244例中、49例（20%）にグリソン鞘浸潤を認めた。患者背景としては、Group1ではGroup2に比べて、腫瘍径が大きく、右側大腸癌が多い傾向を認めた。また、Group1では、系統的切除の頻度と出血量が優位に高値であった。系統的切除の頻度は高かったが、Group1の方がGroup2よりもR1切除率（顕微鏡的断端陽性率、切除断端に顕微鏡的に癌細胞が指摘されたもの）が高い傾向にあった（31% vs. 18%,  $P = 0.0496$ ）。Group1で、グリソン鞘浸潤陽性例でR1切除となった症例（ $n=15$ ）の内、8名（53%）がグリソン鞘断端部でのR1切除となっていた。Group1で術前画像診

断、術中超音波検査所見を再度検討し、術前の CT および MRI でグリソン鞘浸潤が認められた症例は 8 例、術中超音波検査で腫瘍栓を認めたのは 6 例、胆管拡張を認めたのは 7 例、口径比を認めたのは 2 例であった。

Group 1 のうち、肉眼的グリソン鞘浸潤は 8 例 (16%)、顕微鏡的グリソン鞘浸潤は 41 例 (84%) であった。肉眼的/顕微鏡的グリソン鞘浸潤の 2 群の間では患者背景に差はなかった。肉眼的グリソン鞘浸潤群と顕微鏡的グリソン鞘浸潤群との間では、前者の方が系統的切除の頻度、手術時間、R1 切除の頻度が高値である傾向を認めた。

長期予後について検討したが、グリソン鞘浸潤自体が予後不良因子とは言えなかったが、多変量解析で R1 切除自体は、治癒切除後の無再発生存期間 (Recurrence-free survival) と全生存期間 (Overall survival) の独立予後不良因子であった

### 【小括】

大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤は R1 切除に関連している。R1 切除は大腸癌肝転移肝切除後の予後不良因子であることから、術前または術中にグリソン鞘浸潤の有無と範囲を正確に診断し、グリソン鞘浸潤がある場合には、その範囲を確実に切除することが重要であると考えられた。

### 【研究 2 の方法】

2018 年 4 月から 2019 年 6 月までに東京大学医学部附属病院で開腹または腹腔鏡で大腸癌肝転移の根治切除を行った患者 50 名を対象とした。

術前画像検査ではグリソン鞘浸潤を指摘されず、術中造影超音波でグリソン浸潤の存在を示唆された症例を経験したことと、後ろ向き研究の際、術中超音波所見と病理所見を対比した結果から、3つの評価項目を設定し、大腸癌転移切除例を対象に、術中造影超音波検査の評価項目の有用性について検討をする前向き研究を行った。

術中にソナゾイド®を用いた術中造影超音波検査を行い、責任グリソン鞘を以下の項目で評価した。評価項目は①グリソン鞘内腫瘍栓 (グリソン鞘内の低エコー域) ②末梢グリソン鞘の拡張③グリソンの壁不整・口径比とした。また、術前の EOB-MRI で胆管拡張、動脈優位相の腫瘍周囲の造影効果、肝胆道相で腫瘍周囲の肝実質の信号低下が認められるといった、肝細胞癌におけるグリソン鞘浸潤の典型的な MRI 所見がないかについてレポートを参照し、確認した。

### 【結果】

①～③のいずれか 1 個の基準を満たした場合を陽性にとると、感度 79%、特異度は 96 であった。術前の EOB-MRI では感度 17%、特異度 100%であり、上記 3つの評価項目はグリソン鞘浸潤の診断基準として有用であり、術中造影超音波検査を追加することで、特異度をあまり下げることなく、感度を上げられることが分かった。また、口径比のカットオ

フ値について検討を行った。口径比は腫瘍の最大径と責任グリソン鞘を長軸方向に描出し、責任グリソン鞘の腫瘍から近接している部分 1cm 以内で一番径が小さな部分と一番径が大きな部分の比と定義した。ROC 曲線で分析を行い、Youden' s index に基づいて、口径比のカットオフ値を 140%とした場合、感度は 67%、特異度は 94%であり、この基準は妥当と考えた。

#### 【小括】

3つの評価項目の有用性は示され、また、術中にグリソン鞘浸潤が疑われれば、大腸癌肝転移の切除で術中造影超音波検査を活用してグリソン鞘浸潤を診断することで、肝切除の範囲を適切に拡大し、R1 切除を回避できる可能性が示唆された。

#### 【総括】

大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤が R1 切除と関連していることが分かった。さらに、術中造影超音波検査で、①腫瘍栓（グリソン鞘内の低エコー域）、②末梢グリソン鞘の拡張、③グリソン鞘の壁不整/口径比（140%）の評価項目が、感度・特異度ともに十分であり、診断基準としての有用性が示された。