論文の内容の要旨

論文題目　大腸癌肝転移切除における術中造影超音波の有用性

氏名　　高橋道郎

要旨

はじめに：肝に対する術中超音波（IOUS: intraoperative ultrasound）は、体表から行う場合に存在する、皮膚、脂肪、筋肉、骨などの介在物が存在しないため、より鮮明な画像を得ることができる。これにより、術中に見逃されてきた微小転移を発見することが可能である。報告によれば、IOUS により 10~12%の患者において、新出肝転移病変が確認された。さらには IOUS の結果に基づき、術前に立案した予定術式の相当数が変更となる。術前検査として MRI まで施行している場合でも、18%の患者において IOUS により手術術式が変更となった。また術前検査として PET/CT まで施行している場合でも、35%の患者において IOUS により手術術式が変更となった。それゆえ IOUS による診断は肝切除手術におけるゴールドスタンダードとされている。

近年超音波の診断能をさらに向上させるため、超音波用の造影剤が新たに開発されている。超音波

検査における画像解析技術の進歩とも相まって、これら第 2 世代の超音波造影剤は術中造影超音波（CE-IOUS: Contrast enhanced intraoperative ultrasound）の感度も著しく改善させた。第 2 世代超音波造影剤であるソナゾイド®が、世界に先駆けて本邦で発売されたのは 2007 年のことである。ソナゾイド®は、単に血管を造影するだけではなく、肝内のクッパー細胞に貪食されることで、肝実質を造影することができる。これによりクッパー細胞のない肝腫瘍を欠損影として強調して描出し、より鋭敏に病変を検出することができる。

ソナゾイド®を用いた CE-IOUS に関しては、肝細胞癌に対する肝切除への有効性が、いくつかの文献で示されるようになってきた。しかしながら大腸癌肝転移に対する肝切除については、いまだ報告は少なく、また小規模であるのが現状である。

本研究ではソナゾイド®を用いた術中造影超音波を、大腸癌肝転移に対する肝切除に導入し、その有用性を前向きに検討した。

対象と方法：2007 年 6 月から 2010 年 5 月までに当教室で行われた大腸癌肝転移に対する肝切除のうち、アレルギーがなく、文書での同意が得られた連続する 102 名 129 切除に対し、ソナゾイド®を用いた CE-IOUS を施行した。体表からの非造影超音波および CT はすべての肝切除前に施行している。MRI は主として、CT 造影剤にアレルギーのある患者に施行した。最近登場した、より鋭敏な診断機器とされる Gd-EOB-DTPA MRI（プリモビスト®）は 55 切除（42.6%）に施行した。術前化学療法は 50 切除（38.7%）の前に施行されていた。全ての画像検査は切除前の 6 週間以内に施行した。術前検査、IOUS＋視触診、CE-IOUS で検出されたすべての腫瘍を数え上げた。また術前検査、IOUS＋視

触診検査、CE-IOUS 検査の各群の診断能および術式変更への影響を比較した。

全ての患者には予め説明し、書面でインフォームドコンセントを取得した。研究プロトコールは UMIN の臨床試験登録システムに登録済みである（UMIN-CTR ID：UMIN 000001053）。

CE-IOUS 検査の実際は以下のごとくである。ソナゾイド®を末梢静脈から緩徐に静注する。投与量は 0.015ml/kg とした。対象 1 病変の血管分布状態を観察するため、静注後 1 分間を”血管相”とした。静注後 15 分後以降は腫瘍の有無を全肝にわたり観察した（”クッパー相”）。このクッパー相では、クッパー細胞にソナゾイド®が取り込まれ、正常肝実質は造影され高輝度を呈するのに対し、腫瘍細胞にはクッパー細胞が存在しないため造影されず、欠損影として描出される。これにより腫瘍が視認可能となる。IOUS および CE-IOUS は、主として著者である高橋道郎が施行した。また IOUS および CE-IOUS を施行した検査者は、それまでに行われている検査の結果を把握していた。

病変の診断に関しては主として病理学的所見で判断し、残存病変の有無の確認を 3-6 か月の CT もしくは MRI で判断した。切除を行わなかった病変に関しては、3-6 か月後の CT・MRI で増大していた場合に、転移と判断した。

結果:検査期間中 129 切除の中で、術前の画像診断で 315 病変が検出され（平均値 2.4　標準偏差 2.0）、IOUS＋視触診の施行により 350 病変（平均値 2.7　標準偏差 2.5）、CE-IOUS 検査では 370 病変（平均値 2.9　標準偏差 2.5）が検出された（図 5.2）。検出腫瘍数は、統計学的有意差をもって、CE-IOUS、IOUS＋視触診、術前検査の順に多かった。（CE-IOUS　対　IOUS＋視触診, P=0.0007、IOUS＋視触診　対　術前検査, P<0.0001）　また各検査の診断能を比較したところ、CE-IOUS の正確度は、IOUS

＋視触診に比べて、統計学的有意差を持って良好であった。（93.2%対 87.3%　オッズ比 11.0）

CE-IOUS での新出病変 19 病変のうち 17 病変（89.5%）が 1cm 未満であり、とくに 0.5cm 以下に多いことが明らかになった。本研究で認めた 0.5cm 以下の 65 病変のうち、CE-IOUS で新たに検出された病変は 10 病変（15.4%）であった。

術前画像診断で指摘された病変数が多いほど、その後の術中検査で新出病変を認める割合が高く、その傾向は 5 個以上の場合に顕著であった。術前画像診断で 5 個以上の腫瘍が指摘された 16 切除（12.4%）のうち、他の診断機器でさらに新出病変を認めたのは、IOUS＋視触診で 8 切除（50.0%）、CE-IOUS で 3 切除（18.8%）、病理検査で 4 切除（25.0%）あった。

CE-IOUS で得られた情報により 19 回の手術（14.7%）において術式を変更した。内訳として、新出病変に対する追加切除を 7 回、術前検査や IOUS で悪性と診断されていたものが、CE-IOUS で良性と修正診断され、切除を行わなかったものが 5 回、予定肝離断線を変更したものが 7 回であった。

CE-IOUS による手術術式の変更は、術前化学療法を行っている群において、より頻回に見られる傾向にあった（術前化学療法群 50 例中 11 例(22%)、非術前化学療法群 79 例中 8 例（10%）　P=0.071）

結論：本研究では、新しく開発された CE-IOUS の肝転移における有用性を前向きに検討した。検査者は以前に行われた検査結果に対して blind ではなかったが、外科手術中に適用し、従来の golden standard とされている、IOUS＋視触診に比べて、5%以上多くの病変を検出し、15%近い手術術式に影響を与えることになった。今後は CE-IOUS の普及と標準化にむけて、継続的に研究を行っていく必要がある。