

博士論文

論文題目 術中 real-time tissue elastography を用いた肝腫瘍の
鑑別診断

氏名 大道清彦

目次

略語一覧	3
要旨	4
第1章：序文	
第1節 術中診断の歴史	5
第2節 Real-time Tissue Elastography (RTE)	7
第3節 本研究の目的	9
第2章：	
研究1「開腹下での術中 Real-time Tissue Elastography による肝腫瘍診断」	
第1節：研究1の背景	10
第2節：研究1の方法	
第1項 患者背景	11
第2項 RTE 画像の取得	12
第3項 RTE 画像の解析	14
第4項 IORTE における術者間の違い	18
第5項 統計分析	19
第3節：研究1の結果	
第1項 患者背景	21
第2項 RTE 画像所見	24
第3項 腫瘍径が小さい腫瘍に対する IORTE	34
第4項 開腹下 IORTE の施行時間	36
第5項 IORTE における術者間の違い	36
第4節：研究1の考察	
第1項 modETLT 分類の意義	37
第2項 ミニプローブの有用性	39
第3項 検者間での測定誤差	40
第4項 術中診断における RTE の位置づけ	41
第5項 本研究の制限	43

第 3 章 :	
研究 2 「腹腔鏡下肝切除時の術中 Real-time Tissue Elastography の使用経験」	
第 1 節 : 研究 2 の背景	
第 1 項 腹腔鏡下肝切除術の歴史	47
第 2 項 腹腔鏡下肝切除時の術中診断	48
第 3 章 腹腔鏡下肝切除時の RTE	49
第 2 節 : 研究 2 の方法	
第 1 項 患者背景	50
第 2 項 RTE 画像の取得	50
第 3 章 RTE 画像の解析・統計分析	52
第 3 節 : 研究 2 の結果	
第 1 項 患者背景	53
第 2 項 腹腔鏡下 IORTE の診断能	54
第 4 節 : 研究 2 の考察	57
第 4 章 : 総括と今後の展望	60
引用文献	61
本研究の公表について	68
謝辞	70

略語一覽

RTE; Real-time Tissue Elastography

IOUS; intraoperative ultrasonography

CE-IOUS; Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography

ROI; Region of Interest

IORTE; intraoperative Real-time Tissue Elastography

ETLT; elasticity type of liver tumor

modETLT; modified elasticity type of liver tumor

SWE; Shear Wave Elastography

要旨

Real-time Tissue Elastography (RTE)は硬度を可視化するエコー技術である。術中 RTE を用いた肝腫瘍の診断能につき、肝切除時に RTE を施行し、得られた腫瘍の RTE 画像を、既存の基準を修正した新しい基準で診断した。この診断と病理診断・術後の画像診断とが合致するかを開腹手術で検討し、腹腔鏡下での RTE の feasibility についても検討した。開腹下の RTE の診断では、感度・特異度・正確度は、順に肝細胞癌は 83%、67%、74% であり、腺癌（肝内胆管癌・大腸癌肝転移）は 73%、95%、86% であり、腹腔鏡下でも同等の診断能であった。RTE は肝腫瘍診断に有用であり、触診の代用になり得る。

第1章：序文

第1節 術中診断の歴史

肝切除においては、切除予定の腫瘍の局在及び特性についての正確な情報が重要である。この情報を得るための一つの手段として、**B-mode**の術中超音波検査は、固形の肝腫瘍の診断のための有用なアプローチとして確立されている[1-6]。しかし、腫瘍が小さい場合や、背景肝が硬変肝の場合は、**B-mode**のみでの術中超音波検査は腫瘍の描出が困難であったり、良悪の判断が困難であったりする[7]。gaseous sulfur hexafluoride (SonoVue®)やgaseous perflubutane (Sonazoid®)を用いた術中造影超音波検査(Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography [CE-IOUS])は肝細胞癌と良性腫瘍の鑑別をより可能とし[8, 9]、**B-mode**では描出困難な小さい転移性肝腫瘍を描出可能とした[10, 11]。Sonazoid®は、Kupffer細胞に取り込まれる性質があり[12]、この性質を利用した*Kupffer phase*での術中診断が有用である[9, 11]。しかし、CE-IOUSにはSonoVue® やSonazoid®という特殊な薬剤が必要であり、特にSonazoid®は静注してから*Kupffer phase*での術中造影超音波検査の観察にまでおよそ15分間必要である[9, 11]。

腫瘍の局在や、背景肝の線維化の程度を知るために、肝切除時において触診は重要である[13]。しかし、触診は術者の経験に基づいた主観的な評価である。さらに、腫瘍が小さい場合や、深部に存在する場合である

と、触診は困難である。このような中で触診に代わって、硬さの情報を客観的に評価する試みが従来から行われてきている。当科においても、独自に硬度計を作成し、術中に肝の線維化を評価する試みがなされてきた[14]。また、肝臓の弾性は肝線維化と正の相関があるとされ、専用プローブによって発生された単回の剪断波が肝を伝搬する速度を計測することによって、肝の弾性値を測定する技術であるFibroScan®を用いた肝の線維化の評価法が確立されている[15]。しかし、当科で作成した硬度計やFibroScan®は、肝の線維化は評価できるが、測定できる箇所が限局され、腫瘍の局在も測定時に判別できず、腫瘍の硬度を測定することは不可能であった。

第2節 Real-time Tissue Elastography (RTE)

Real-time Tissue Elastography (RTE)は外圧を与えた時に、高周波信号から歪みモジュールを計算することによって組織弾性に関する情報を視覚化する技術であり、ROI (Region of Interest)内で相対的に歪が小さい部分（相対的に硬い部分）は青色に、平均的歪の部分（相対的に平均的な硬さの部分）は緑色に、歪が大きい部分（相対的に軟らかい部分）は赤色に 256 階調に色づけされ B モード画像と重畳表示される、相対的な歪みを画像化する方法である[16-18]。RTEは腫瘍の診断においては、乳腺[19]・甲状腺[20]・前立腺の固形腫瘍の診断[21] に用いられてきており、肝臓においては、線維化の評価に用いられてきている [22-26]。近年、肝腫瘍の診断においても、術中RTE (IORTE) の有用性が報告されている[27, 28]。肝の線維化に関しては、RTE 画像の低歪み領域（青い領域）の面積を目視で評価するLiver Elasticity Score[29]という評価方法だけでなく、RTE画像から抽出した9 種類の特徴量を独立変数とし、組織病理線維化診断F stageを従属変数として重回帰分析を行い算出した、Liver Fibrosis Indexにて定量的に評価する試みがなされており[30]、肝生検に代わる非侵襲的な線維化診断の方法として着目されている。RTEによる肝腫瘍の診断は、周囲の実質臓器とのコントラストで評価する方法である。肝腫瘍に関しては、乳腺腫瘍に対して5段階でコントラストを評価したTsukuba

Elasticity Score[19]を基に、elasticity type of liver tumor (ETLT)と呼ばれる周囲の肝実質とのコントラストの違いを評価する方法が存在する[28]。具体的にはtypeA;腫瘍と肝実質の歪みが同等、typeB;緑色優位のモザイク状、typeC;青色優位のモザイク状、typeD;歪みなしの4段階で分類され、typeAを良性腫瘍、typeBを肝細胞癌、typeC・typeDを腺癌と診断する[28]。ただ、RTEによる肝腫瘍の診断はまだ確固たるevidenceとまでは至っていないのが現状であり、さらに、ETLTで用いられた日立メディカル社EUB 8500®によるRTEを施行する際は、術中用の専用のミニプローブでなく、体外式のエコープローブでしか施行できず、術中に肝の深部をスキャンするにはサイズが大きく、計測困難であった[28]。また、術中のミニプローブを用いたRTEは、アロカ社SSD-6500SV®を用いて行った報告例があるが、SSD-6500SV®にはプロトタイプであり、ROIの設定に制限があるため、計測困難な部位が存在し、計測時間がかかるという問題点があり、さらにSSD-6500SV®によるミニプローブを用いて計測したRTE画像では、ETLT分類による腺癌と肝細胞癌とを鑑別は困難であった[27]。

第3節 本研究の目的

本前向き研究は2つのphaseで構成されている。研究1では、「開腹下での術中Real-time Tissue Elastographyによる肝腫瘍診断」と題し、新たに開発された術中診断用の2種類のミニプローブを用いた開腹下肝切除症例でのIORTEの肝腫瘍の術中診断能を評価した。研究2では「腹腔鏡下肝切除時の術中Real-time Tissue Elastographyの使用経験」と題し、触診不可能である腹腔鏡での肝切除時に、触診の代用としてIORTEがなり得るかのfeasibilityについて検討した。

第2章

研究1「開腹下での術中Real-time Tissue Elastographyによる肝腫瘍診断」

第1節：研究1の背景

前述の通り、今までの術中RTEの問題点は、

- ・日立メディカル社EUB 8500®にてRTEを施行する際は、術中用の専用のミニプローブでは施行できず、体外式プローブでのみ施行可能[28]。
 - ・アロカ社SSD-6500SV®にてRTEを施行する際は、術中用の専用のミニプローブで施行可能であるが、プロトタイプであり、ROIの設定および計測時間の問題あり[27]。
 - ・ETLT分類では、腺癌と肝細胞癌とを鑑別困難である場合があった[27]。
- という、プローブの問題と診断法の問題が挙げられる。

プローブの問題に関しては、新たに開発された2種類の術中専用ミニプローブにて、日立アロカ社α7®を用いRTE施行可能となった。この2種類の術中専用ミニプローブによるRTE診断能を今回評価した。診断法の問題に関しては、我々は肝細胞癌の診断パターンを細分化し、ETLTの4段階から、modified elasticity type of liver tumor (modETLT)と名付けた新たな6段階の肝腫瘍分類を開発し、この診断能を評価した。

第2節：研究1の方法

第1項 患者背景

術中診断用のミニプローベを用いたIORTEは、2010年5月から2011年11月の間、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科での開腹下での肝切除時に施行した。施行した腫瘍の内訳は、肝細胞癌70症例92個、腺癌52症例92個（同時性大腸癌肝転移18個・異時性大腸癌肝転移64個・肝内胆管癌10個）、他の悪性腫瘍8症例19個（神経内分泌腫瘍12個・肝芽腫3個・肉腫2個・漿液性嚢胞腺癌2個）、良性腫瘍17症例18個（血管腫13個、限局性脂肪沈着3個、限局性結節性過形成2個）、肝嚢胞11症例18個であった。なお、良性腫瘍・肝嚢胞に対するIORTEは悪性腫瘍切除時に付随して施行している。肝嚢胞に関しては、RTEにおいて「blue-green-red パターン」という特徴的なパターンで認識、診断できるため解析対象から除外し[19]、肝細胞癌92個・腺癌92個・他の悪性腫瘍19個・良性腫瘍18個を解析対象とした。この前向き研究は東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会の許可を得ており（No.1418-(3)）、全患者から書面での同意を取得している。なお、本研究に関して開示すべき利益相反はない。

第2項 RTE画像の取得

超音波機器本体は日立アロカ社α7®を用い、8MHzの60mm大のミニリニアプローブ（図1a）及び29mm大のミニコンベックスプローブ（図1b）にてIORTEを大道及び共同研究者の井上が開腹下でのIORTEを全症例施行した。IORTEの施行時間を短くし手術時間への影響を最小限にするため、1人の検者がミニリニアプローブを用いたIORTEを施行し、もう1人の検者がミニコンベックスプローブにてIORTEを施行した。2人の検者のうちどちらかが手術中の場合は、もう1人が両方のプローブでIORTEを施行した。最終的には、大道が腫瘍数では、ミニリニアプローブ112個、ミニコンベックス102個施行し、井上がミニリニアプローブ111個、ミニコンベックスプローブ92個施行した。開腹下でのIORTEは肝離断に先がけ、授動が完全に終わった段階で施行した。関心領域(ROI)は腫瘍と肝実質が両方含まれるように設定する。ROI内で相対的に硬い部分は青色に、平均的な硬さの部分は緑色に、軟らかい部分は赤色に、256 階調に色づけされBモード画像と重畳表示される[19]。プローブに微振動を加え、測定時の画面上に表示される圧のモニター（6段階）で3-4のスケール以上で圧を与えられた時に、評価に値するRTE画像が得られたと判断した[22, 31]。

図1a ; ミニリニアプローブ



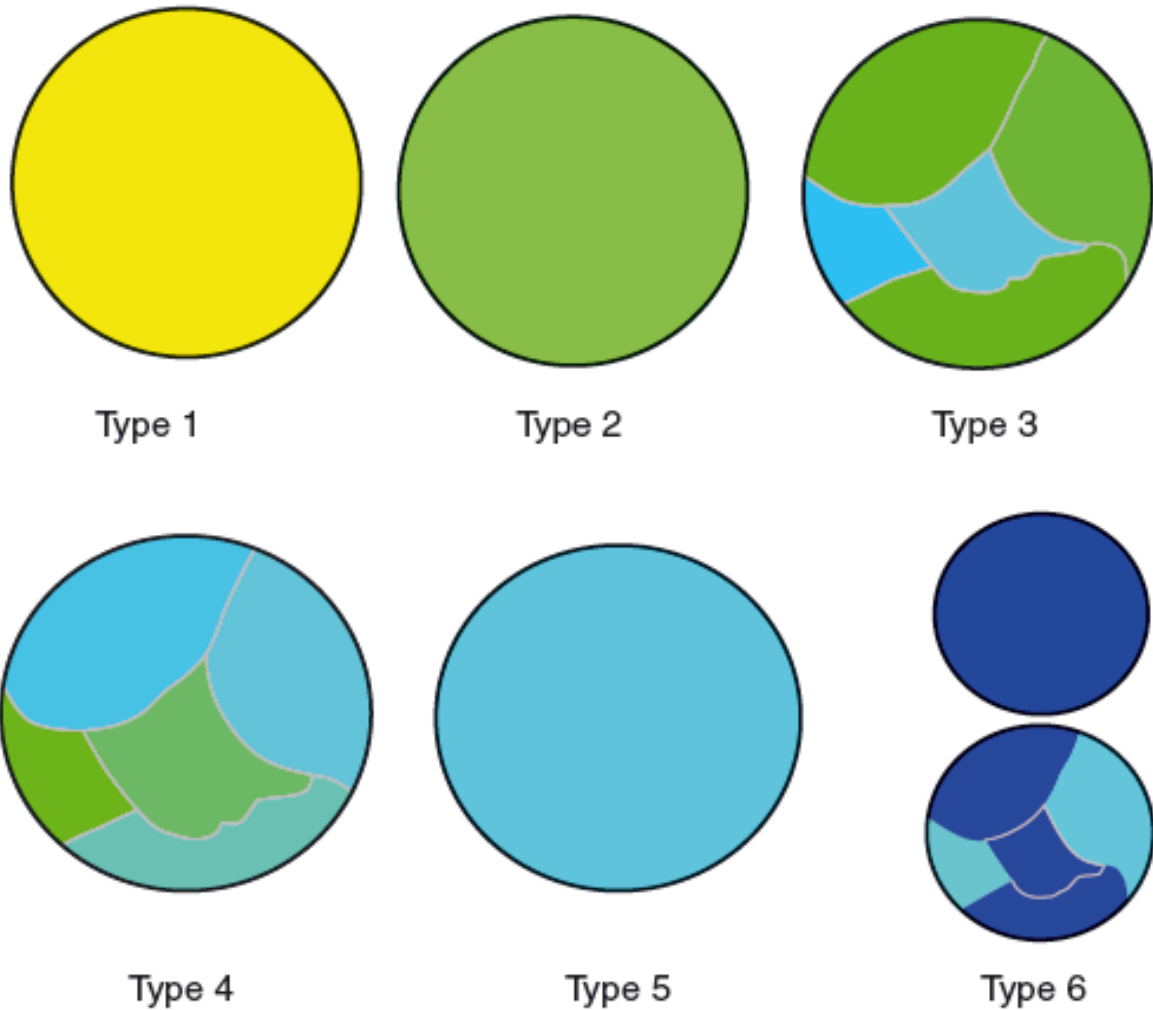
1b ; ミニコンベックスプローブ



第3項 RTE画像の解析

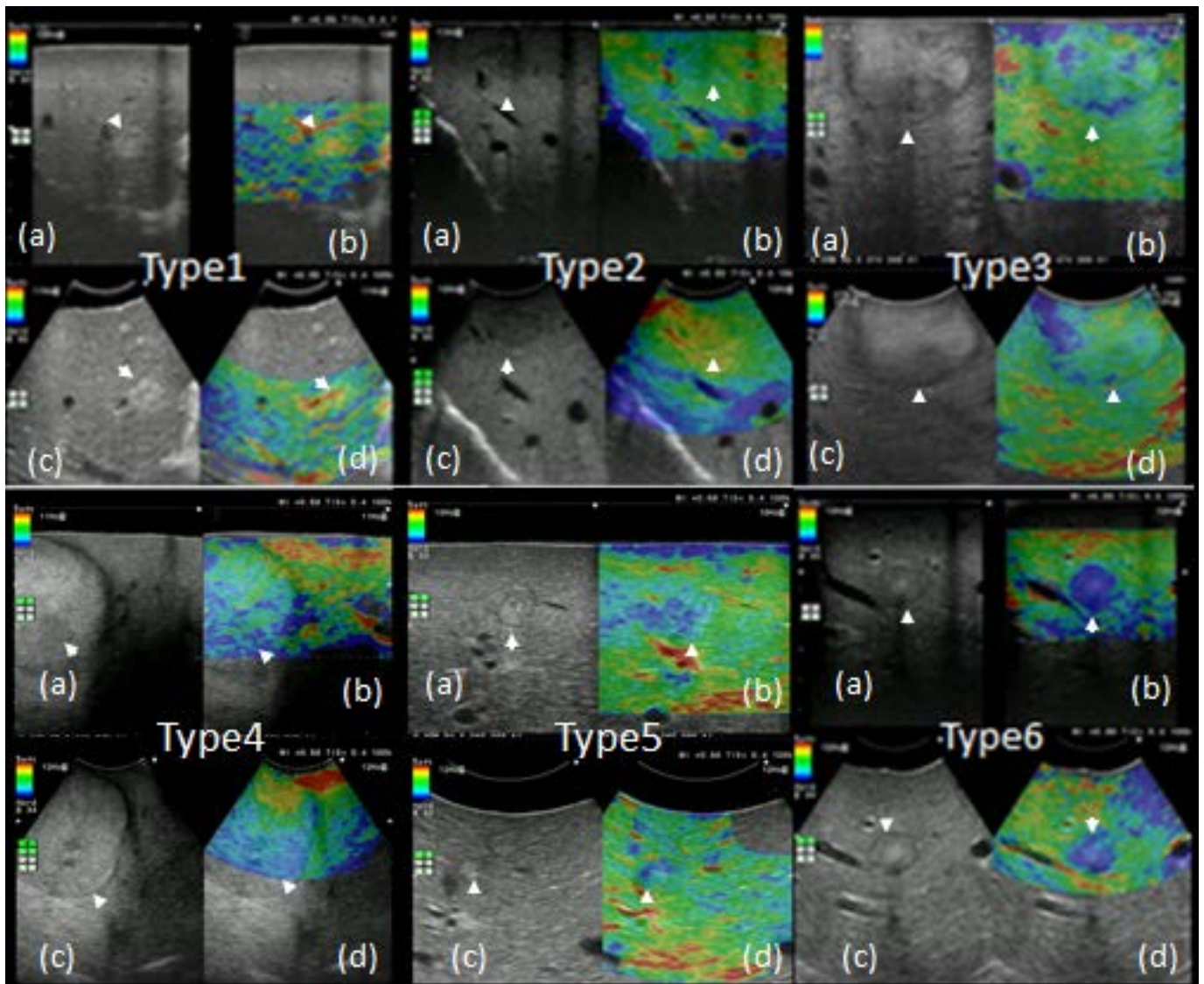
我々は腫瘍のRTE画像を周囲の肝実質のRTE画像との色の違いで分類した。最初に、既存のelasticity type of liver tumour (ETLT)分類 (typeA ; 腫瘍と肝実質の歪みが同等、typeB ; 緑色優位のモザイク状、typeC ; 青色優位のモザイク状、typeD ; 歪みなし) で分類し、typeAを良性腫瘍、typeBを肝細胞癌、typeC・typeDを腺癌と診断した[28]。しかし、先行研究において、ETLTを用いるとHCCと腺癌の鑑別は困難であったことにより、我々はmodified elasticity type of liver tumor (modETLT)と命名した新しい分類法を考案した。modETLTでは腫瘍のRTE画像を周囲の肝実質のRTE画像との色の違いで以下の6段階に分類する。type1 ; 周囲より歪みあり (腫瘍は大部分が赤色もしくは黄色のモザイク状)、type2 ; 腫瘍と肝実質の歪みが同等 (ETLTのtypeAと同等)、type3 ; 緑色優位のモザイク状 (ETLTのtypeBと同等)、type4 ; 青色優位のモザイク状 (ETLTのtypeCと同等)、type5 ; type 5, 腫瘍は周囲の肝実質より歪みが少ない (病変は全体に水色)、type6 ; 完全にもしくは一部が歪みなし (腫瘍は全体もしくは一部分が完全な青色) の6段階で、type1・type2を良性腫瘍、type3～type5を肝細胞癌、type6を腺癌と、肝細胞癌のパターンを細分化して診断する。図2はmodETLT分類のシェーマであり、図3はmodETLTの各分類の典型的なRTE画像である。

図2 ; modETLTのシェーマ



modETLT分類のType別のシェーマを示す。type1 ; 周囲より歪みあり (腫瘍は大部分が赤色もしくは黄色のモザイク状)、type2 ; 腫瘍と肝実質の歪みが同等 (ETLTのtypeAと同等)、type3 ; 緑色優位のモザイク状 (ETLTのtypeBと同等)、type4 ; 青色優位のモザイク状 (ETLTのtypeCと同等)、type5 ; type 5, 腫瘍は周囲の肝実質より歪みが少ない (病変は全体に水色)、type6 ; 完全にもしくは一部が歪みなし (腫瘍は全体もしくは一部分が完全な青色)

図3 ; modETLTの典型的RTE画像



上2つ(a,b) はミニリアプローブ、下2つ(c,d)はミニコンベックスプローブであり、B-mode画像(a,c)とRTE画像(b,d)はモニター上に左右に表示される。

全ての腫瘍は、臨床データ及び他の画像診断の結果が盲検化された状態で、2人の研究者（大道・井上）により、ETLTおよびmodETLTの各々で分類した。2人の研究者で診断に違いが生じた20腫瘍に関しては、両者が所属する術中診断チームで協議し最終診断とした。ETLT及びmodETLTの診断と病理診断（209腫瘍）もしくは術後半年以降のCT画像診断（良性もしくは手術不能で非切除の14腫瘍）とが合致するか、ミニリニアプローブとミニコンベックスプローブでの診断能の違いを調べた。なお、感度・特異度を評価する際は、神経内分泌腫瘍などの他の悪性腫瘍の群は相対的に腫瘍個数が少ないため、肝細胞癌・腺癌の2群に焦点を当てている。modETLTの質的診断能をさらに評価するために、modETLTの所見と肝細胞癌の腫瘍径および被膜形成の割合との関係性を調べ、さらに、切除病変は病理所見の腫瘍径及び、非切除病変は術前CT画像の腫瘍径が1.5cm以下の径が小さい腫瘍において、B-modeでのIOUSとIORTEの診断能の乖離を調べた。

第4項 IORTEにおける術者間の違い

手術時間におけるIORTE施行時間を短縮するために、術者間の違いの評価は、肝表から視認出来ない3.0cm以下の単一の腫瘍の症例に限局し、大道と井上が同一の10腫瘍（肝細胞癌5個、腺癌5個）に対し、連続してIORTEを施行し、RTE画像を評価した。術者間でのIORTE施行時間の違い及び診断結果の違いを評価した。

第5項 統計分析

連続データにはgeneralized Wilcoxon testとANOVAを用い、割合にはFisher exact testを用いた。ETLTおよびmodETLTの感度・特異度・正確度はROC曲線を作成し、AUCを計算した。1.0に近いAUC値は、高い診断精度を示す。ETLTおよびmodETLTのAUCの評価はJMPの機能を用いて行った。統計学的有意差はP値が0.05未満の時とした。McNemar test と Bootstrap sampling method 以外はJMP pro 11.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC)を使用した。ETLTおよびmodETLTの感度・特異度・正確度を比較するために、McNemar testをR version 2.14.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)のexact2x2 library を用いて行った。1人の患者から1個の腫瘍のみではなく、複数個腫瘍を用いて解析している。そのため、同一患者内のサンプルの相関を考慮するため、Bootstrap sampling methodは以下の方法を行った。「それぞれの患者から1つの腫瘍をランダムサンプリングし、その腫瘍でROCを計算する」ことを、n回繰り返し、n回の平均値を推定値とする。信頼区間も計算するためにはnは2,000回程度が望ましいと考えた

(<http://www.amstat.org/meetings/jsm/2014/onlineprogram/AbstractDetails.cfm?abstractid=312127>)。具体的には、患者をstrataとしたBootstrapサンプリングによる調整を行った。サンプリング回数は2,000回である。サンプリ

ングはRのsample関数を使い、AUCの計算はpROCライブラリのroc関数を使った。2,000回のAUC結果の2.5パーセンタイルと97.5パーセンタイルを95%信頼区間とし、50パーセンタイルを中心値としている。また、AUCを比較したときのP値は、各サンプリングのAUCの差を計算し、0より大きい（または小さい）回数を2,000で割り、両側P値にするため、2倍して求めている。

第3節：研究1の結果

第1項 患者背景

開腹下でのIORTE施行患者及び腫瘍背景は表1に示される。全腫瘍のうち病理学的に確定診断を得られたのは94.6%(209/221)であった。また、同じ患者から複数の腫瘍に対しIORTEを施行している症例数とその個数に関しては表2に示す。

表 1 最終診断による開腹下 IORTE の腫瘍の特徴

	肝細胞癌 (n = 92)	腺癌 (n = 92)	他の悪性腫瘍† (n = 19)	良性腫瘍‡ (n = 18)	P
年齢*	68 (38–83)	70 (36–88)	53 (17–84)	67 (53–79)	< 0.001
性別 (男 : 女)	78 : 14	61 : 31	9 : 10	12 : 6	0.001
患者あたりの腫瘍数	1.35	1.84	2.13	1.06	< 0.001
腫瘍径 (mm)*	25 (4–400)	16.5 (4–120)	29 (4–200)	20 (8–66)	0.015
腫瘍の中心までの深さ (mm)*					
肝表から	5.5 (0–63)	4 (0–70)	2 (0–68)	8.7 (0–44)	0.096
体表から	47 (13–130)	38 (14–127)	47 (12–109)	39 (18–81)	0.755
用いたプローブ					
ミニリニアとミニコンベックス	77	67	16	15	
ミニリニアのみ	11	23	2	2	
ミニコンベックス	4	2	1	1	
視触診所見					
Not visible/not palpable	32	20	5	11	
Not visible/palpable	23	36	6	3	
Visible/palpable	37	36	8	4	
肝機能					
ICG-R15 (%)*	12.1(3.9–50.8)	9.8 (2.4–29.1)	5.7 (2.7–13.8)	9.5 (4.8–22.5)	< 0.001
背景肝					< 0.001
肝硬変	29	0	0	3	
慢性肝炎	41	39	0	1	
正常肝	22	53	19	14	
腫瘍の主座 (Couinaud segment)					
I	7	3	1	0	
II	8	7	3	0	
III	10	6	2	0	
IV	9	20	5	3	
V	10	12	3	4	
VI	11	13	2	0	
VII	10	9	2	7	
VIII	27	22	1	4	

*中央値 (範囲) †神経内分泌腫瘍(12)、肝芽腫(3)、肉腫(2)、漿液性嚢胞腺癌 (2); ‡血管腫 (13)、脂肪沈着 (3)限局性結節性過形成 (2) ICG-R15, indocyanine green retention 補正 15 分値

表 2 症例数と腫瘍個数の関係

		肝細胞癌 (70 症例)	腺癌 (52 症例)	他の悪性腫瘍 (70 症例)	良性腫瘍 (52 症例)
腫瘍数	1 個	53	32	2	16
	2 個	12	6	1	1
	3 個	5	9	5	0
	4 個	0	4	0	0
	5 個	0	1	0	0
	計	92	92	19	18

第2項 RTE画像所見

開腹下でのRTE画像所見はセグメントを問わず全ての肝腫瘍で得られた。

15個の腫瘍がIORTE所見に基づき、良性腫瘍と判断し、術後の画像所見でも同様の所見であり、悪性の所見は見られていない。全腫瘍のETLT及びmodETLTのタイプ別の分類を表3に示す。

表3 開腹下IORTEの全肝腫瘍のETLTおよびmodETLT分類

	肝細胞癌		腺癌		他の悪性腫瘍		良性腫瘍	
	リニア (n = 88)	コンベックス (n = 81)	リニア (n = 90)	コンベックス (n = 69)	リニア (n = 18)	コンベックス (n = 17)	リニア (n = 17)	コンベックス (n = 16)
ETLT								
A	6	4	0	0	2	1	13	13
B	22	29	1	3	7	8	3	2
C	44	39	19	21	6	7	0	0
D	16	9	70	45	3	1	1	1
modETLT								
1	0	1	0	0	0	0	8	5
2	10	10	0	0	2	2	7	9
3	17	24	0	2	8	6	1	1
4	39	29	7	5	3	6	0	0
5	17	13	17	14	4	2	1	1
6	5	4	66	48	1	1	0	0

リニア；ミニリアプローブによる計測結果、コンベックス；ミニコンベックスプローブによる計測結果。ETLT, elasticity type of liver tumor; modETLT, modified elasticity type of liver tumor.

表4に示すように、ETLT分類によるミニリニアプローブを用いた時の肝細胞癌診断の感度・特異度・正確度は順に25.0%、91.2%、63.8%であり、腺癌の診断の感度・特異度・正確度は順に98.9%、43.1%、66.6%であった。modETLT分類によるミニリニアプローブを用いた時の肝細胞癌診断の感度・特異度・正確度は順に83.0%、67.2%、73.7%であり、腺癌の診断の感度・特異度・正確度は順に73.3%、95.1%、85.9%であった。また、プローブ間の診断に違いが生じるかを調べるために測定した、ミニコンベックスプローブを用いた結果も表3に示すように、ETLT分類による肝細胞癌診断の感度・特異度・正確度は順に35.8%、87.3%、64.5%であり、腺癌の診断の感度・特異度・正確度は順に95.7%、50.0%、67.2%であった。modETLT分類による肝細胞癌診断の感度・特異度・正確度は順に81.5%、64.7%、72.1%であり、腺癌の診断の感度・特異度・正確度は順に69.6%、95.6%、85.8%であった。

全腫瘍の良性・悪性の鑑別については、良性腫瘍診断の感度・特異度・正確度にて示され、ミニリニアプローブではETLT分類による感度・特異度・正確度は76.5%、95.9%、94.3%であり、modETLT分類では順に88.2%、93.8%、85.9%であった。ETLT分類・modETLT分類ともに悪性腫瘍と過診断した腫瘍は19個中2個(10.5%)あり、2個ともB-modeのIOUSでhypoechoic lesionとして描出される血管腫であった。腺癌を肝細胞癌と診断した割合

が多くETLTに比してmodETLTの腺癌診断の感度が減少している（ミニリニアプローブにて90個中24個[26.7%]、ミニコンベックスプローブにおいて69個中21個[30.4%]）が、腺癌を良性腫瘍と誤って診断した腫瘍は認めず、良悪の診断が違うことに起因した感度の低下ではなかった。

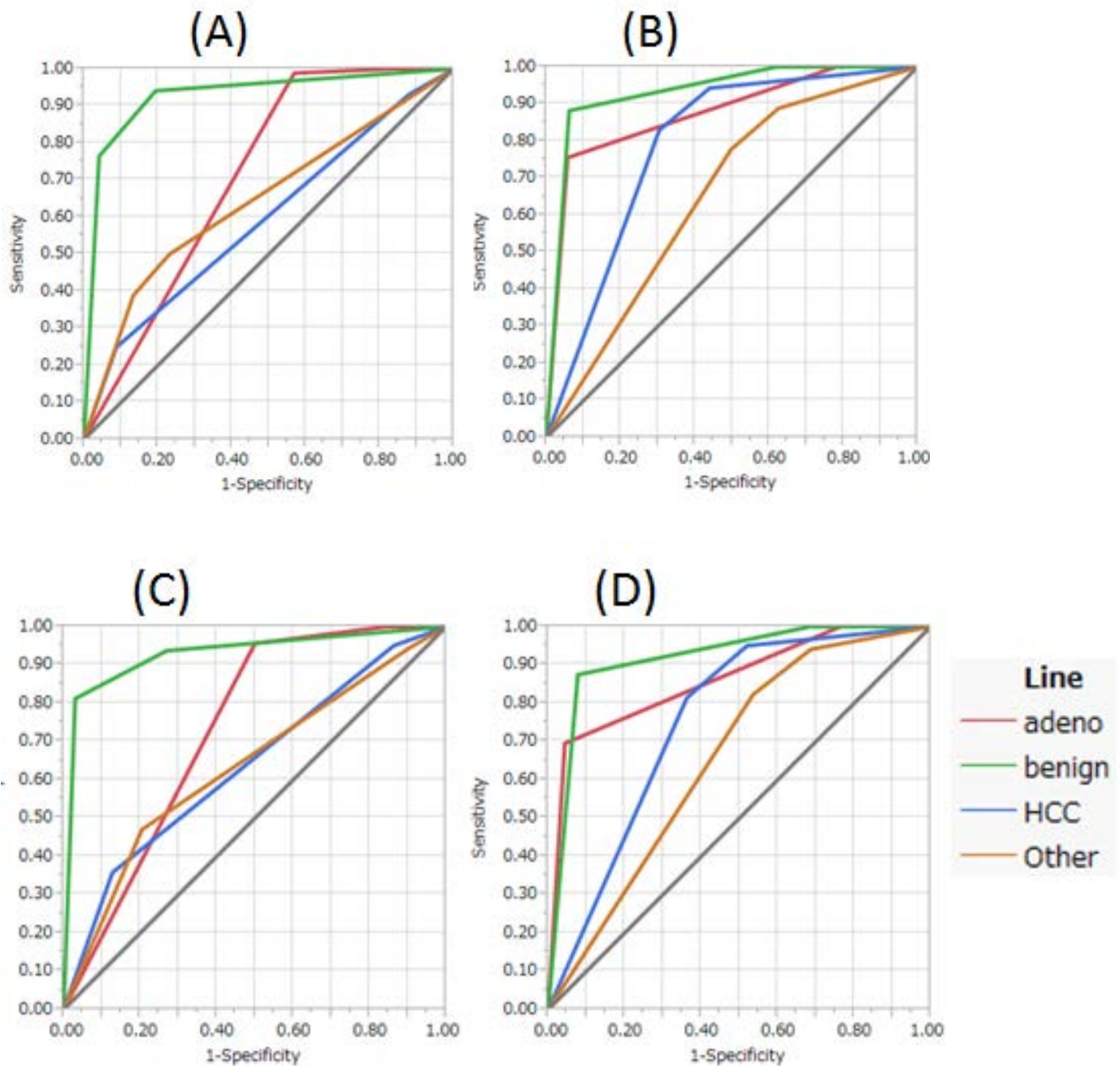
表4 開腹下IORTEのETLT・modETLT分類のプロープ別の感度・特異度・正確度

	感度 (%)	特異度 (%)	正確度 (%)
ミニリアプローブ			
ETLT			
Type A (良性腫瘍)	76.5 (13 of 17)	95.9 (188 of 196)	94.3 (201 of 213)
Type B (肝細胞癌)	25.0 (22 of 88)	91.2 (114 of 125)	63.8 (136 of 213)
Type C or D (腺癌)	98.9 (89 of 90)	43.1 (53 of 123)	66.6 (142 of 213)
modETLT			
Type 1 or 2 (良性腫瘍)	88.2 (15 of 17)	93.8 (184 of 196)	93.4 (199 of 213)
Type 3, 4 or 5 (肝細胞癌)	83.0 (73 of 88)	67.2 (84 of 125)	73.7 (157 of 213)
Type 6 (腺癌)	73.3 (66 of 90)	95.1 (117 of 123)	85.9 (183 of 213)
ミニコンベックスプローブ			
ETLT			
Type A (良性腫瘍)	81.3 (13 of 16)	97.0 (162 of 167)	95.6 (175 of 183)
Type B (肝細胞癌)	35.8 (29 of 81)	87.3 (89 of 102)	64.5 (118 of 183)
Type C or D (腺癌)	95.7 (66 of 69)	50.0 (57 of 114)	67.2 (123 of 183)
modETLT			
Type 1 or 2 (良性腫瘍)	87.5 (14 of 16)	92.2 (154 of 167)	91.8 (168 of 183)
Type 3, 4 or 5 (肝細胞癌)	81.5 (66 of 81)	64.7 (66 of 102)	72.1 (132 of 183)
Type 6 (腺癌)	69.6 (48 of 69)	95.6 (109 of 114)	85.8 (157 of 183)

ETLT, elasticity type of liver tumor; modETLT, modified elasticity type of liver tumor.

modETLTの感度・特異度・正確度はETLTより高かった (McNemar検定にて、ミニリアプローブ ; 肝細胞癌パターン $P < 0.0001$ 、腺癌パターン $P = 0.0014$ 、良性腫瘍パターン $P = 0.013$ であり、ミニコンベックスプローブにおいて肝細胞癌パターン $P = 0.0046$ 、腺癌パターン $P = 0.0025$ 、良性腫瘍パターン $P = 0.074$)。2つの分類と2つのプローブの違いを明確にするための、各々の分類のROC曲線を図3に示す。

図3 各分類のROC曲線



(A) ミニニアプローブでのETLT、(B) ミニニアプローブでのmodETLT using mini-linear probe、(C) ミニコンベックスプローブでのETLT、(D) ミニコンベックスプローブでのmodETLT (AUCは表4に示す)

各々の分類の診断能は図3のROC曲線を比較することによって分析した。

表5に示すBootstrapサンプリング法による信頼区間は、元の信頼区間より小さかった。

表 5 各分類の AUC の比較

	肝細胞癌		腺癌	
	リニア	コンベックス	リニア	コンベックス
AUC of ETLT (95% CI)	0.5949 (0.5338-0.6532)	0.6378 (0.5690-0.7014)	0.7108 (0.6638-0.7537)	0.7317 (0.6777-0.7796)
AUC of mod.ETLT (95% CI)	0.7907 (0.7324-0.8391)	0.7548 (0.6891-0.8104)	0.8762 (0.8277-0.9124)	0.8619 (0.8067-0.9033)
<i>P</i> -value	<.0001	0.0033	<.0001	<.0001
AUC of ETLT (95% CI)*	0.5945 (0.5598-0.6307)	0.6850 (0.6457-0.7242)	0.7109 (0.6838-0.7366)	0.7699 (0.7386-0.8009)
AUC of mod.ETLT (95% CI)*	0.7918 (0.7572-0.8241)	0.7632 (0.7221-0.7995)	0.8758 (0.8497-0.9032)	0.8658 (0.8332-0.8967)
<i>P</i> -value *	<.0001	0.0080	<.0001	<.0001
	他の悪性腫瘍		良性腫瘍	
	リニア	コンベックス	リニア	コンベックス
AUC of ETLT (95% CI)	0.6462 (0.5101-0.7621)	0.6366 (0.4967-0.7567)	0.9286 (0.8214-0.9735)	0.9295 (0.7990-0.9776)
AUC of mod.ETLT (95% CI)	0.6538 (0.5500-0.7448)	0.6577 (0.5616-0.7424)	0.9331 (0.8585-0.9697)	0.9184 (0.8328-0.9622)
<i>P</i> -value	0.9285	0.7797	0.8448	0.6617
AUC of ETLT (95% CI)*	0.6535 (0.5602-0.7495)	0.6586 (0.5698-0.7583)	0.9285 (0.8824-0.9650)	0.9326 (0.8827-0.9701)
AUC of mod.ETLT (95% CI)*	0.6587 (0.5849-0.7325)	0.6623 (0.5929-0.7234)	0.9334 (0.8964-0.9720)	0.9209 (0.8751-0.9640)
<i>P</i> -value *	0.9420	0.9590	0.8480	0.7130

カッコ内の数値は 95%信頼区間。リニア ; ミニリアプローブによる計測結果、コンベックス ; ミニコンベックスプローブによる計測結果、*Bootstrap sampling method による解析結果。ETLT, elasticity type of liver tumor; modETLT, modified elasticity type of liver tumor.

表6にてETLTとmodETLTの診断の正確性の違いを示す。

表 6 ETLT と modETLT の分類での診断の不一致があった腫瘍

	肝細胞癌		腺癌		良性腫瘍	
	リニア	コンベックス	リニア	コンベックス	リニア	コンベックス
ETLT 正、modETLT 誤	3 (3)	6 (7)	23(26)	18 (26)	0 (0)	0 (0)
ETLT 誤、modETLT 正	54 (61)	48 (59)	0 (0)	1(1)	2 (12)	1 (6)

カッコ内の値は%。リニア；ミニリアプローブによる計測結果、コンベックス；ミニコンベックスプローブによる計測結果。ETLT, elasticity type of liver tumor; modETLT, modified elasticity type of liver tumor.

表6に示すように、ミニリニアプローブにて2つの良性腫瘍が、ミニコンベックスプローブにて1つの良性腫瘍がETLT分類では悪性腫瘍と過診断されたが、modETLT分類では正しく診断できた。

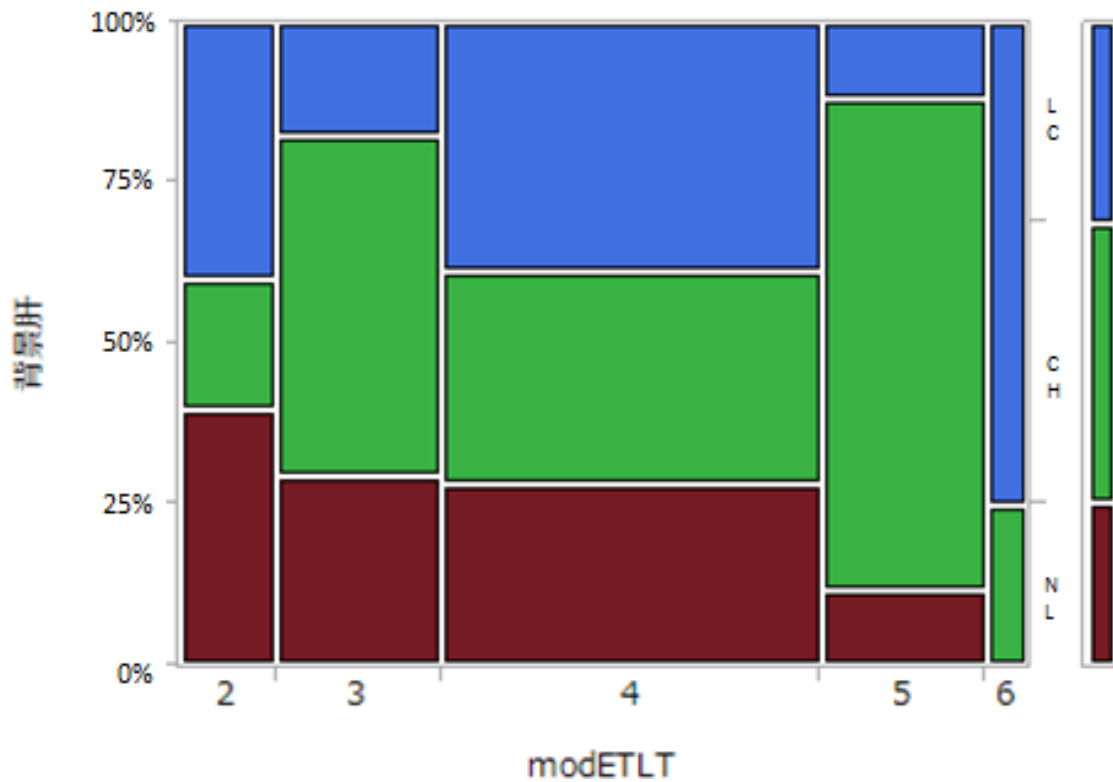
ミニリニアプローブを用い計測した、88個の肝細胞癌についてのmodETLT分類と、肝細胞癌の腫瘍径および病理結果における被膜形成・背景肝との関係性については表7に示し、modETLT分類と背景肝及び被膜形成の有無とのモザイク図を各々図4a, bに示し、腫瘍径とmodETLT分類との箱ひげ図を図5に示す。

表7 ミニリアプローブにより modETLT で分類された肝細胞癌における、腫瘍径と病理所見で示された被膜形成及び背景肝との関係性

modETLT	腫瘍径 (mm) *	被膜形成を認めた腫瘍数(%)	背景肝 NL/CH/LC
type 2 (n=10)	18 (5-90)	5 (50.0%)	4/2/4
type 3 (n=17)	32 (7-77)	11 (64.7%)	5/9/3
type 4 (n=39)	28 (4-120)	25 (64.1%)	11/13/15
type 5 (n=17)	14 (5-70)	12 (70.5%)	2/13/2
type 6 (n=5)	13 (10-26)	4 (80.0%)	0/1/4

*中央値 (範囲) ETLT, elasticity type of liver tumor; modETLT, modified elasticity type of liver tumor. NL;正常肝、CH;慢性肝炎、LC;肝硬変

図 4a ミニリアプローブにより modETLT で分類された肝細胞癌における診断分類と背景肝とのモザイク図



NL;正常肝、CH;慢性肝炎、LC;肝硬変

4b ミニリアプローブにより modETLT で分類された肝細胞癌における診断分類と被膜形成の有無とのモザイク図

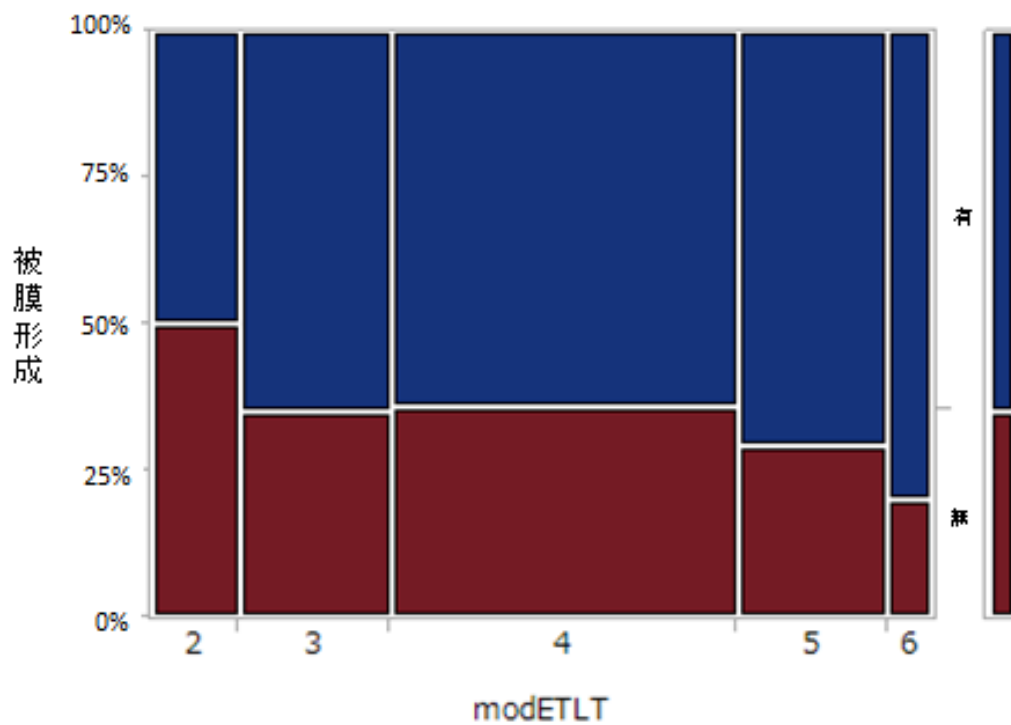
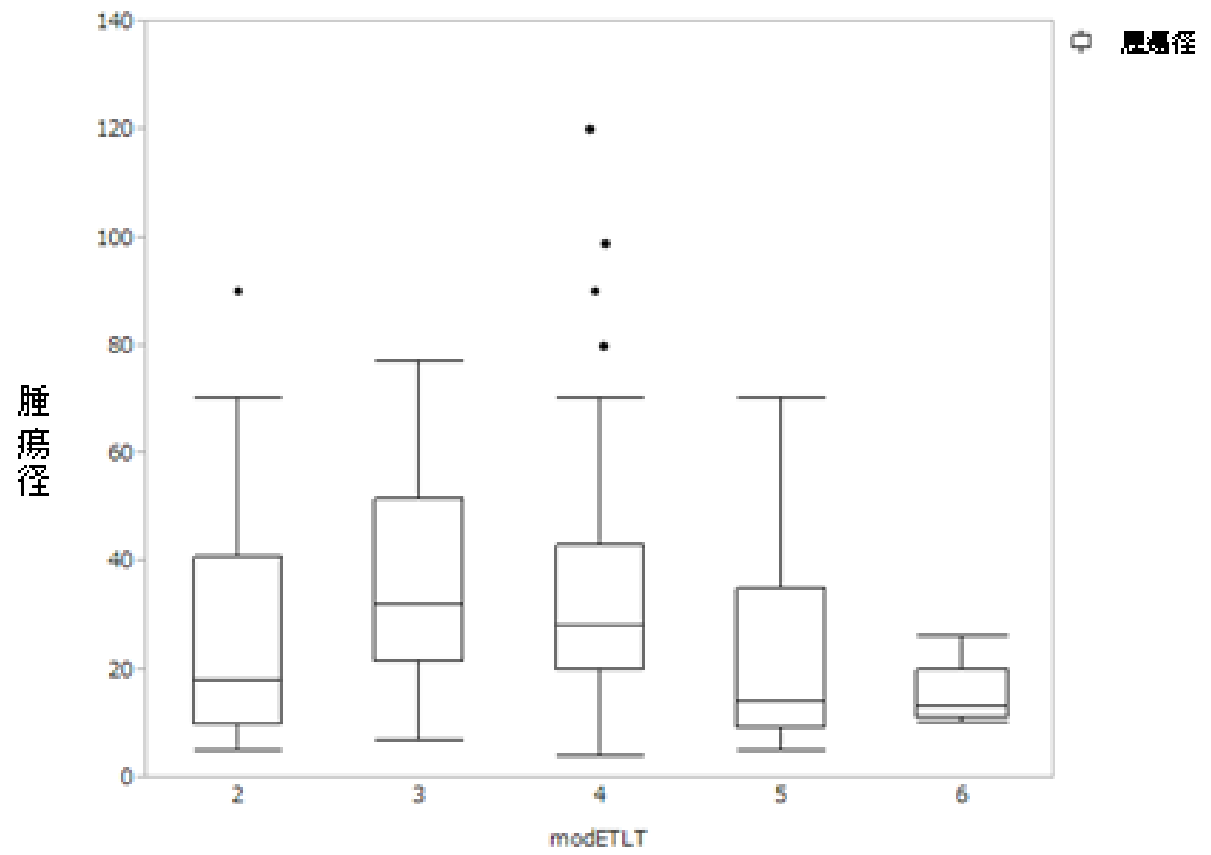


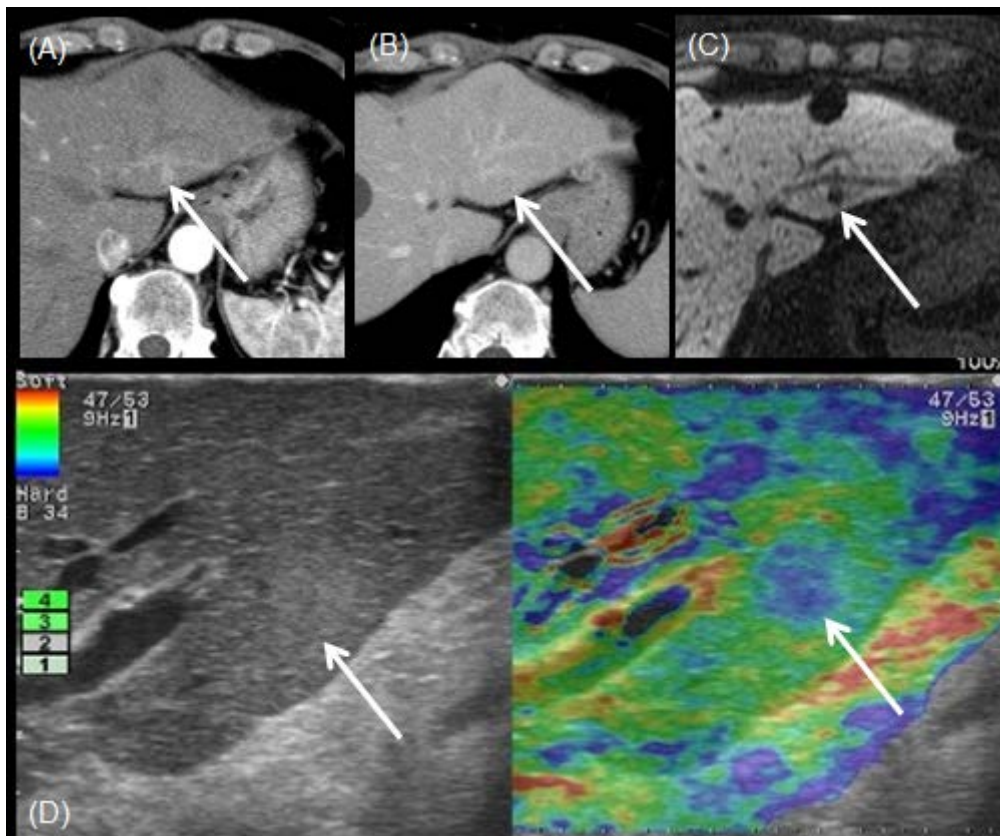
図5 腫瘍径と modETLT との箱ひげ図



第3項 腫瘍径が小さい腫瘍に対するIORTE

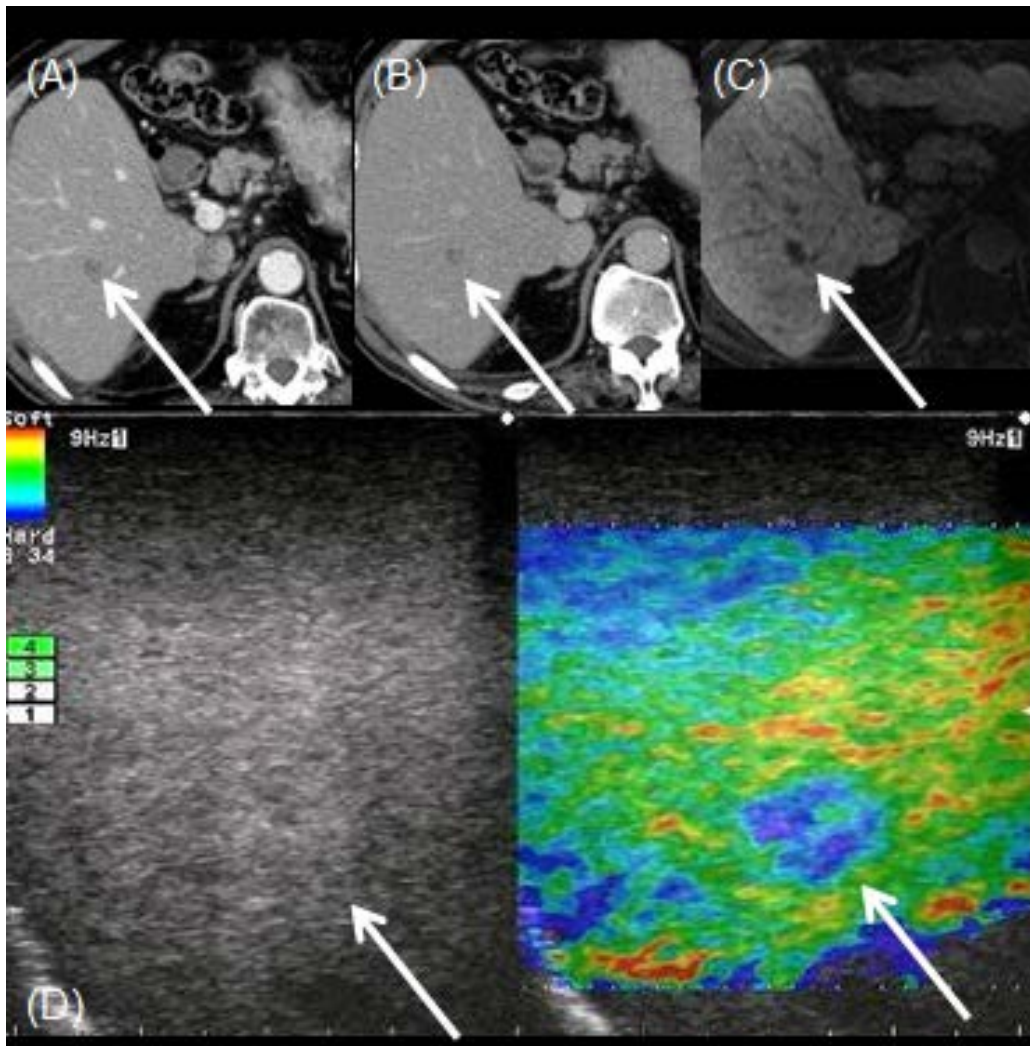
開腹下にて1.5cm以下の腫瘍径の85個（肝細胞癌31個、腺癌41個、他の悪性腫瘍4個、良性腫瘍9個）の肝腫瘍に対してIORTEを施行した。IORTEにて、術前画像では同定困難であったが、B-mode IOUSでは不明瞭であった腫瘍を12個(14.1%)、B-mode IOUSでは描出不可能であった腫瘍を7個(8.2%)同定することができた（図6、図7に典型的な症例の画像を示す）。

図6 segment 2に位置する肝細胞癌



(A) 術前CTにてsegment 2に動脈相で濃染する腫瘍。(B) 同様に静脈相では腫瘍は染まり抜けとして認める。(C) 術前gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid -enhanced MRIの肝細胞相にて、この腫瘍は低強度で示される。(D) IORTEにてB-modeで描出困難であった腫瘍を同定。

図7 segment 6に位置する肝細胞癌



(A) 術前CTでは動脈相で造影されないsegment 6の腫瘍。(B) 静脈相では同腫瘍は染まり抜けとして示される。(C) 術前gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid -enhanced MRIの肝細胞相にてこの腫瘍は低強度で示される。(D) B-modeで全く描出できない同腫瘍はIORTEにて描出可能であった。

第4項 開腹下IORTEの施行時間

開腹下IORTEのプローブによる施行時間の違いについては、両方のプローブで計測した175個の腫瘍で検討した。ミニリニアプローブでは、施行時間は中央値で27秒（範囲；4-240秒）であり、ミニコンベックスプローブにて施行時間の中央値は33秒（範囲；5-240秒）であった（generalized Wilcoxon test にて P 値は0.0219）。

第5項 IORTEにおける術者間の違い

10 症例全てで術者間で ETLT と modETLT の診断が一致した。また、施行時間に関しても有意差は認めなかった（ミニリニアプローブでの中央値 36 秒 vs 35 秒; $P = 0.82$ 、ミニコンベックスプローブでの中央値 44.5 秒 vs 43 秒; $P = 0.98$ ）。

第4節：研究1の考察

第1項 modETLT分類の意義

本研究でのETLT分類の正確度は、肝細胞癌・腺癌どちらも既存の報告よりも低い[27, 28]。一つの可能性として考えられることは、既存の報告よりも腫瘍の個数が多く、その結果、腫瘍と背景肝との間に様々なバリエーションをもたらしているということである。それゆえ我々はETLT分類を肝細胞癌と腺癌という2つの主要な肝の悪性腫瘍の生物学的特徴に基づいて修正した。まず、被膜形成を有する肝細胞癌がもたらす被膜内の内圧の高さを考慮した。B-modeのIOUSにて、ハローとして描出される被膜形成を実際にエコー画像で示すことはしばしば困難である。腫瘍径が小さくなればなるほど、肝細胞癌は均一な内圧となり、図2(p.15)のシエーマのmodETLT分類のtype5のような、均一な低歪み領域（青い領域）となるIORTE画像を呈すると考えた。本研究では、表7(p.31)、図4b(p.32)、図5(p.33)で示すように、modETLT分類で正しく診断できた肝細胞癌においては、硬い弾性をもつ肝細胞癌で、腫瘍径が小さくなり、被膜形成を有する割合が増える傾向にあった。次に、肝細胞癌とは対照的に、被膜を有さない腺癌の硬さは内部の硬さをそのまま反映する。よって、腺癌においては、腫瘍径が大きいと、ある一部分では非常に硬い成分を有すると考えられ、IORTEにて、歪みが全くない完全な青色の画像で示され

る部分が一部分でも認められれば、modETLT分類ではtype6と分類した。このように修正されたmodETLT分類を用いることにより、肝細胞癌の感度・腺癌の特異度が良くなった。正確度は、ミニリニアプローブを用いると、肝細胞癌はETLTの63.8%からmodETLTの73.7%に上昇、腺癌はETLTの66.6%からmodETLTの85.9%に上昇した。AUCにおいては、ミニリニアプローブでは、肝細胞癌はETLTの0.5949からmodETLTの0.7907に、腺癌はETLTの0.7108からmodETLTの0.8762に、ともに有意差を持って改善された（両者とも $p < 0.001$ ）。さらに、表6(p.30)に示すように、ミニリニアプローブにて2つの良性腫瘍が、ミニコンベックスプローブにて1つの良性腫瘍が、ETLT分類では悪性腫瘍と過診断されたが、modETLT分類では正しく診断できた。これらの結果は、IORTEによって得られた硬さの情報を、modETLT分類を用いて診断することにより、硬さの情報がより客観的に正確に表現され、肝腫瘍の診断能の向上に寄与することを示す。

第2項 ミニプローブの有用性

ミニリニアプローブ及びミニコンベックスプローブを用いることにより、表1(p.22)に示すように、肝のどの区域であっても、すべての腫瘍でIORTE画像を得ることができ、modETLTで診断することが可能であった。視触診不能な病変(30.7%、68/221病変)に対してもIORTE可能であった。体外式プローブのみでしか施行できなかった既存の報告[28]、プロトタイプのエコー機器でしか施行できなかった既存の報告[27]より、IORTEの利便性が向上したと考えられる。さらに、開腹下IORTEにおいて、ミニリニアプローブは、表4(p.27)・表5(p.29)に示すように、modETLT分類で感度・特異度・正確度が肝細胞癌・腺癌・良性腫瘍いずれにおいてもミニコンベックスプローブよりも高く、AUCのデータもこの結果を支持する。この結果は、RTEを用いた術中の肝腫瘍の診断は、ミニコンベックスプローブよりもミニリニアプローブを用いたほうがより正確であることを示している。プローブごとの計測時間も有意差を持ってミニリニアプローブがミニコンベックスプローブより短かった($p=0.0219$)。図1(p.13)に示すような、ミニリニアプローブの平坦な形状は、肝に均一な外圧をかけやすく、その結果弾性画像がより正確に得られ、検査時間の短縮にもつながっていると考えられた。

第3項 検者間での測定誤差

検者間での測定誤差については、RTEでの肝線維化診断時の報告と同様に[25]、同一腫瘍での術者間での診断の違いは少なく、施行時間にも術者間の差は認めなかった。この結果は、IORTEによるmodETLT分類での肝腫瘍診断は普遍的に使用可能な診断技術であることを示唆する。RTE画像は外圧を与えることにより得られるものであり、鮮明なRTE画像を得るには、 $\alpha 7^\circ$ ではプローブに適度な振動を与えることで得られる。フリーハンドの加圧のうち、妥当と判定した加圧にだけ弾性画像が作成されるため、処理の合理性が向上しかつ、不適切な加圧による不当な弾性画像を省くことができる。このプローブに振動を与える技術は、診断能についての検者間での測定誤差がなかったことから、IOUSの経験がある検者であれば習得可能な技術であると考えられる。ただし、本研究で検者間での測定誤差について調査したのは、全体のうち10例にすぎない。肝線維化診断の検者間での測定誤差については、ROIを肝実質内に限局し血管とのstrain比で評価する方法で測定した定量的なデータのものであり[25]、modETLT分類のような定性的な評価法では、検者の主観や経験値によって評価結果にばらつきが生じる可能性は否定できない。検者間での測定誤差は、本研究より症例数を蓄積し、定性的な評価法であるmodETLT分類の評価が必要である。

第4項 術中診断におけるRTEの位置づけ

CE-IOUSの主な利点は術前画像検査では指摘できない小腫瘍を高い感度をもって同定する点である[9, 11]。IORTEは低いフレームレート及び外圧を与える必要性があることより、肝全体を短時間でスクリーニングすることには適していない。術中診断において、B-modeのIOUSで新たに小結節を発見することは時に困難である[13]。本研究においては、肝全体のスクリーニングはCE-IOUSを含むmodalityで施行され、IORTE所見のみで切除範囲等の術式変更された症例は存在しなかった。しかし、腫瘍が視触診不可能であっても、IORTEによってB-modeのIOUS画像に組織の「硬度」という新しい情報が加わる。本研究においてB-mode IOUSでは不明瞭であった径が1.5cm以下の腫瘍を12個(14.1%)、B-mode IOUSでは描出不可能であった腫瘍を7個(8.2%)同定することができた。なお、B-mode IOUSで描出困難であった19病変に関しては、造影超音波検査でも描出可能であった。IORTE単独で術式変更等の手術方針を変更した症例はなかった。それゆえ、IORTE単独でも、ルーティンで施行するB-modeのIOUSにてピックアップされなかった小結節を同定し、術中診断の正確性を向上させる可能性はあるが、現段階においては、IORTEの主な利点は、B-modeのIOUS及びCE-IOUSを用いて得られた情報に硬さの情報の追加し、術前画像で指摘された病変及びB-modeのIOUS及びCE-IOUSで新規発見された

病変に対する術中診断の正確性の向上ということである。

第5項 本研究の制限

IORTEの使用時の制限として、RTE所見の背景肝の影響も挙げられる。本研究では表7(p.31)・図4a(p.30)で示すように、腫瘍の硬さと背景肝との相関は見られなかったが、硬変肝のような背景肝が硬い場合は、腫瘍と周囲の肝実質とのコントラストが付きにくく、時にRTE診断が困難である。RTEは、用手的もしくは心拍動で外圧を与えることによって歪み画像を作成する、評価法である[17]。肝の線維化診断に関しては、RTEによる組織弾性像を客観的に評価する手法としての定量的解析方法が提唱されてきているが[30]、肝腫瘍の診断に応用するのは難しい。より客観的で再現性のある結果を得るには、定量的に画像評価ができるエラストグラフィであるShear Wave Elastography®(SWE)の術中診断への導入が望ましい。

SWEは、プローブよりフォーカスされた超音波ビームを送信すると組織が後方に変位し、組織の復元力が横方向に伝播して行くことでshear wave (剪断波)が発生することを利用している。組織弾性E とshear wave の伝播速度c の関係は、 $E = 3 \rho c^2$ (ρ は組織密度) で表すことができる。

Shear wave の伝播速度は硬い組織中では速く、軟らかい組織中では遅い。その速度から組織弾性の値を計算できる。結果は、キロパスカル単位 (kPa) あるいは速度単位 (m/s) で表示することが可能である。さらに、弾性値あるいは速度はカラーコードに変換され、リアルタイムにB モード画像

と重ねカラーマップとして表示される。体外式プローブによるSWEを用いた肝線維化の評価[32]および肝腫瘍診断[33, 34]の報告は既に存在する。術中用もしくは腹腔鏡用のプローブでSWEが施行できれば、定量的に肝腫瘍の硬さが示され、術中の肝腫瘍の鑑別診断がより正確に行えるであろう。ただし、組織弾性 E と shear wave の伝播速度 c の関係は、 $E = 3\rho c^2$ (ρ は組織密度) で表されるが、厳密には組織密度(ρ)として、組織弾性を計測する体内の臓器や組織の密度を代入すべきである。しかし、SWE では体内の組織密度は水の密度 (1,000kg/m³) に近いという前提に基づき、この値を代入してヤング率を求めている。すなわちSWE は定量的な評価が可能ではあるが、表示されるヤング率は、組織密度が一定であるという前提に基づいて計算されていることに留意が必要である。本研究で示したように肝細胞癌の場合は被膜形成の有無が硬さに関与していると考えられる。そのため、SWEで求めた肝細胞癌の硬さの値が、実際の硬さを表現できていない可能性は考慮すべきである。

また、本研究は術前の体外式エコープローブでのRTE画像と術中で得られたIORTE画像との比較は行えていない。 $\alpha 7$ ®の体外式リニアプローブでは、深部が減衰し、腫瘍の描出が困難な場合や、外圧を与えることが、皮下組織が厚い等の影響で難しく、腫瘍のRTE画像を得ることが不可能である場合が大半であり、対比不可能であった。今後技術の進歩により、

体外式プローブによる術前のRTE画像の検出能が増せば比較可能であると考えられる。

更なる本研究の問題点は、切除標本の病理所見をgold standardとしているが、良性腫瘍や非切除病変に対しては6か月後の画像診断を診断基準として採用している点である。本研究は臨床の治療の一環であり、。実臨床に則り、切除不能病変について6か月後の画像診断を参照標準として用いることは、次善の策であり、おそらく癌関連の診断の研究においては非常に一般的である。しかし、この研究の結果を解釈する際には、参照標準の検証の不完全性は考慮せねばならない。

最後に我々は表2(p.23)に示すように同じ患者から複数の腫瘍に対しIORTEを施行して解析している。それゆえ、modETLTの診断能が過大評価されている可能性がある。しかし実際は、「それぞれの患者から1つの腫瘍をランダムサンプリングし、その腫瘍でROCを計算する」ことを、n回繰り返し、n回の平均値を推定値とする。信頼区間も計算するためにはnは2,000回程度とする手法は、論文化された方法ではなく、学会報告のみ (<http://www.amstat.org/meetings/jsm/2014/onlineprogram/AbstractDetails.cfm?abstractid=312127>) の解析方法であることは念頭に置かねばならないが、Bootstrap sampling methodを用いた95%信頼区間は、元の95%信頼区間より小さく、患者間の相関を正しく考慮した結果、適切な信頼区間になった

と考えられた。

第3章：

研究2「開腹下での術中Real-time Tissue Elastographyによる肝腫瘍診断」

第1節：研究2の背景

第1項 腹腔鏡下肝切除術の歴史

腹腔鏡下肝切除術は1991年に婦人科手術の際に良性肝腫瘍に対して併施したのが最初である[35]。腹腔鏡用ポートからすべての手術操作を行う手技を、完全腹腔鏡下手術（pure laparoscopic procedure）としてLouisville Statement 2008にて定義され[36]、本邦においても2010年には腹腔鏡下肝切除は肝部分切除、外側区域切除について保険収載された。開腹下での肝切除術との比較において、メタ解析での結果では、出血量・術後合併症・在院期間等の短期成績で腹腔鏡下肝切除が優れているという報告があり[37]、長期成績においても開腹手術と同等もしくはそれ以上という報告があり[37, 38]、低侵襲手術として腹腔鏡下肝切除術が普及してきている。

第2項 腹腔鏡下肝切除時の術中診断

腹腔鏡下肝切除術は技術の進歩とともに症例数が増えてきているが、腹腔鏡下での術中診断の報告は、開腹下の肝切除と比すると少ない。腹腔鏡下のIOUSについては、B-modeについては、開腹下のIOUSと同等の診断能を得られるという報告がある[39]。さらに、安全に確実に腹腔鏡下の肝切除術を遂行するにあたり、腹腔鏡下のB-mode IOUSは重要な技術であり、確実にB-mode IOUSを施行する技術も確立してきている[40]。しかし、腹腔鏡下肝切除でのIOUSは12mmポートからしか施行できず、ポートの挿入場所の制限を受ける。さらに、プローブの自由度も限られ、走査範囲や操作可動性の問題がある。ロボット支援下のIOUSの技術にて走査範囲や操作可動性が向上したという報告はあるが[41]、腫瘍の検出能は従来の機器より改善されず、高価であることより普及は困難である。このようなことから、腹腔鏡下でのIOUSによる術中診断はまだ発展途上であり、腹腔鏡下肝切除の適応拡大が進みにくい一因と考えられる[42]。

腹腔鏡下肝切除では造影超音波検査は長らく施行できなかったが、技術の発展に伴い、この数年で本邦でも腹腔鏡下でのCE-IOUSが施行できるようになってきた。まだまとまった報告例は見られないが、開腹下同様に、今後腹腔鏡下肝切除時の術中診断のスクリーニング能の向上が予想される。

第3項 腹腔鏡下肝切除時のRTE

腹腔鏡下手術においては触診が困難である。開腹手術時に得られる触診の情報量と同等の情報量を、腹腔鏡下の術中診断で得られるようにしていくことが今後の課題である。腹腔鏡下手術において、触覚の情報を可視化させる試みがされているが、触診に勝るdeviceは出現していなかった[43, 44]。

日立アロカ社HI VISION Ascendus®を用いると腹腔鏡用プローブでRTEが施行可能である。本研究第1部から、RTEを術中に行うことにより、硬さの情報をRTE画像として得られ、modETLT分類で診断することにより肝腫瘍診断可能であると考えられた。そこで我々は腹腔鏡下肝切除時にIORTEを施行し、得られたRTE画像を用い、肝腫瘍診断をすることにより、触診不可能である腹腔鏡での肝切除時に、触診の代用としてIORTEがなり得るかのfeasibilityについて検討した。

第2節：研究2の方法

第1項 患者背景

腹腔鏡下でのIORTEに関しては、2012年1月から2012年11月の間に東京大学医学部附属病院肝胆膵外科で施行された腹腔鏡下肝切除症例9症例（肝細胞癌5個・腺癌5個・血管腫2個）に対して行った。東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会の許可を得ており（No.1418-(3)）、全患者から書面での同意を取得している。なお、本研究に関して開示すべき利益相反はない。

第2項 RTE画像の取得

腹腔鏡下でのIORTEは、エコー機器本体は、日立アロカ社HI VISION Ascendus®を用い、7.5MHzの挿入部外形10mm大の腹腔鏡プローブ（図7）にて、術者がB-modeでのIOUSを施行した際に施行した。ROIの設定は開腹時と同様に、腫瘍と肝実質が両方含まれるように設定した。心拍動により周期的に外圧が与えられることにより、RTE画像が得られる。画面上でストレイングラフが下向き波の際に、評価に値するRTE画像が得られたと判断した[45]。

図7； 腹腔鏡プローブ



第3項 RTE画像の解析・統計分析

得られた肝腫瘍のRTE画像は第1部の開腹下でのIORTEと同様に、ETLT及びmodETLTで分類し診断した。ETLT及びmodETLTの診断と、切除病変では病理診断・非切除病変では術後半年以降のCT画像診断とが合致するかを調べ、感度・特異度・正確度を評価した。

統計分析については、JMP pro 11.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC)にて、連続データにはANOVAを用い、割合にはFisher exact testを用い評価した。

第3節：研究2の結果

第1項 患者背景

患者背景

腹腔鏡下での IORTE を施行した腫瘍を表 7 に示す。

表7 最終診断による腹腔鏡下IORTEの腫瘍の特徴

診断	肝細胞癌 (n=4)	腺癌 (n=5)	血管腫 (n=2)	P-value
年齢*	63 (56-70)	71 (63-78)	52 (40-64)	0.1529
性別 (男:女)	(4 / 0)	(3 / 2)	(1 / 1)	0.3333
腫瘍径 (mm) *	15 (12-28)	17 (14-28)	30 (5-55)	0.5955
腫瘍の中心までの深さ (mm) *				
肝表から	0.5 (0-2)	8 (0-24)	10 (0-20)	0.6082
体表から	37 (21-62)	46 (20-56)	27 (22-32)	0.3540
背景肝				0.0485
肝硬変	4	0	0	
慢性肝炎	0	0	0	
正常肝	0	5	2	
腫瘍の主座 (Couinaud segment)				
I	0	0	0	
II	1	1	1	
III	1	0	1	
IV	0	0	0	
V	1	2	0	
VI	0	1	0	
VII	1	0	0	
VIII	0	1	0	

*中央値 (範囲)

第2項 腹腔鏡下IORTEの診断能

施行した腫瘍全てで RTE 画像を得られた。各分類の診断結果を表 8 に示し、実際の腹腔鏡下の IORTE 画像の例を図 8 に示した。

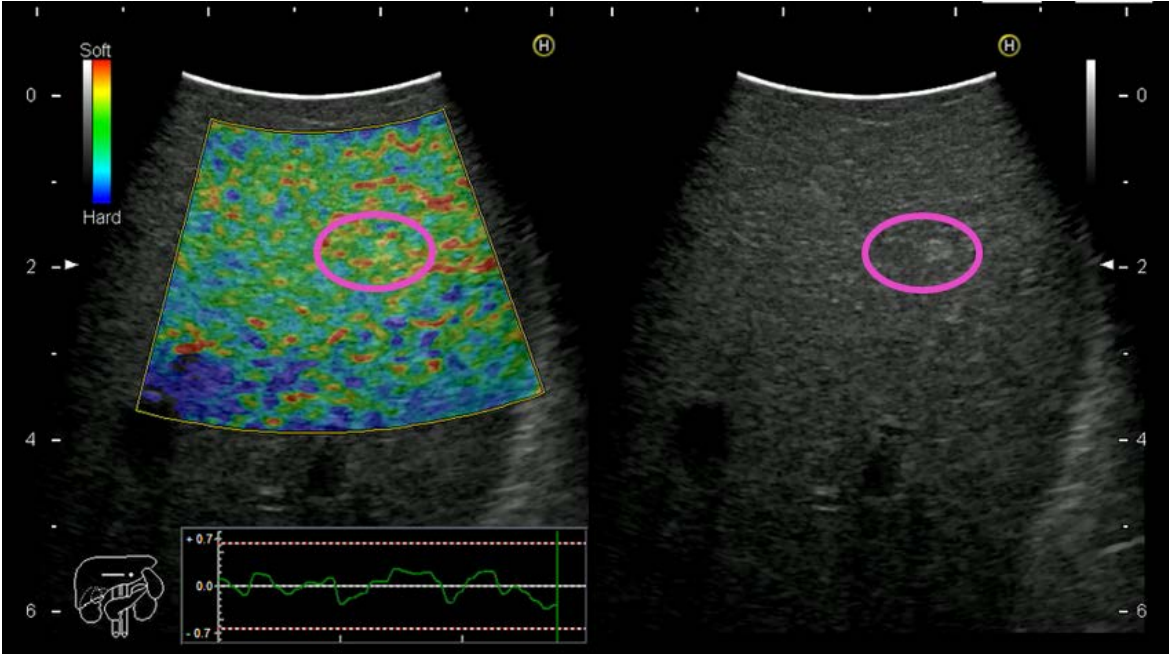
表 8 腹腔鏡 IORTE の ETLT および modETLT 分類

	肝細胞 癌(n=4)	腺癌 (n=5)	血管腫 (n=2)
ETLT			
A	0	0	2
B	0	0	0
C	2	2	0
D	2	3	0
modETLT			
1	0	0	0
2	0	0	2
3	0	0	0
4	1	0	0
5	2	0	0
6	1	5	0

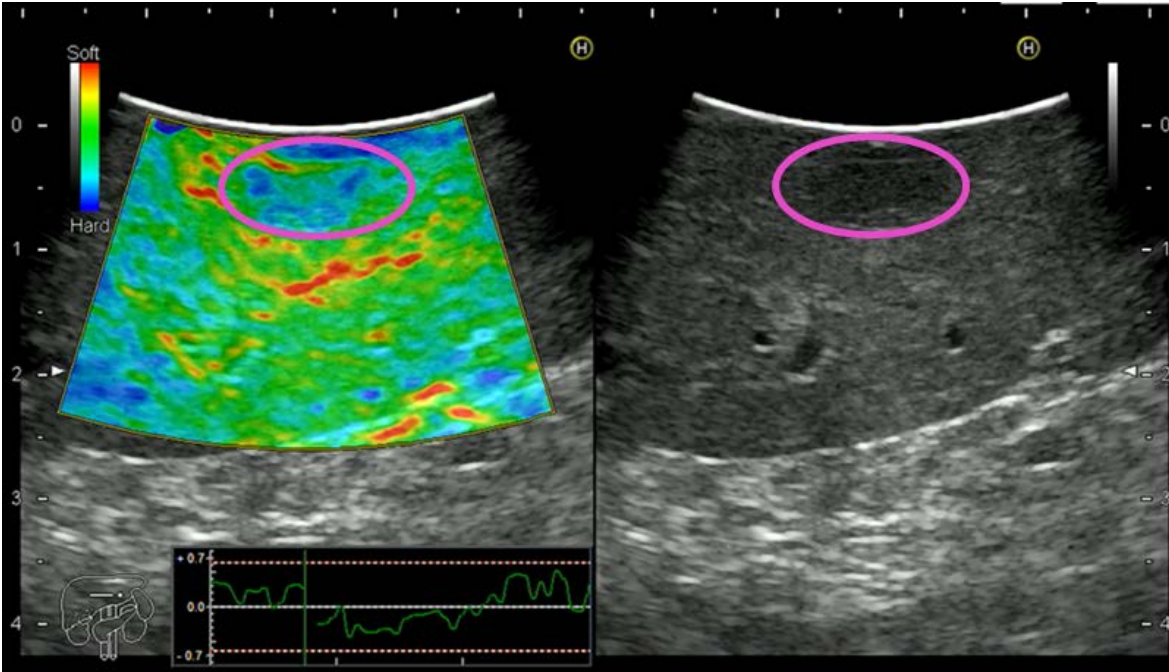
ETLT, elasticity type of liver tumor; modETLT, modified elasticity type of liver tumor.

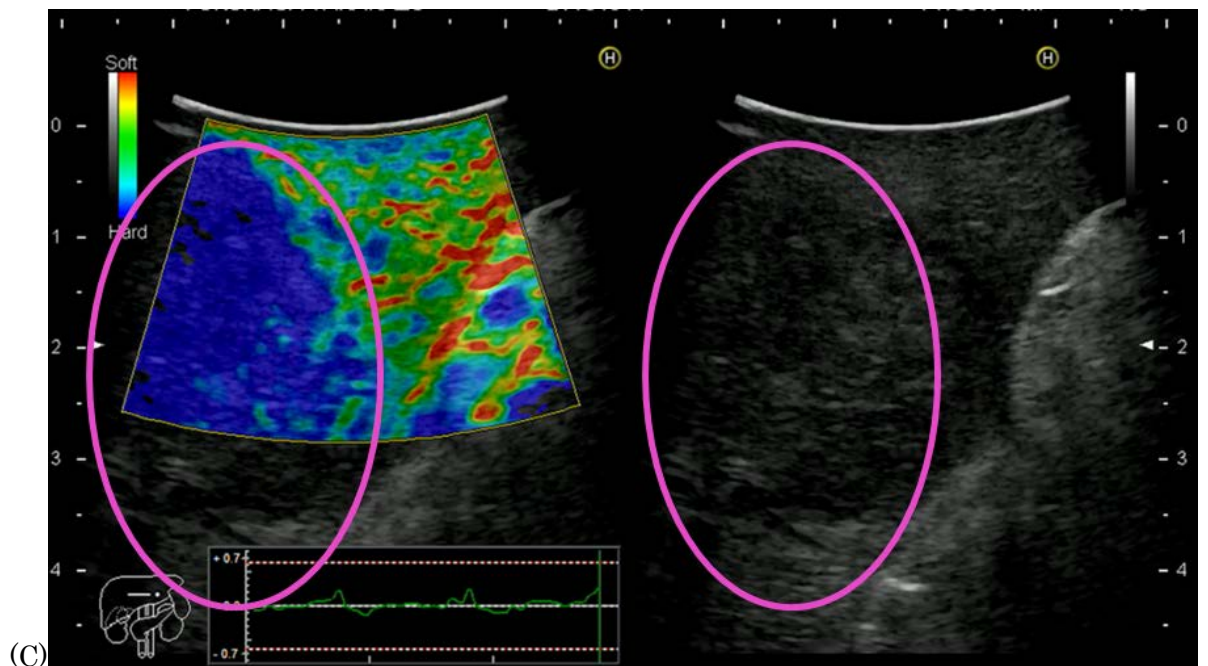
図 8 IORTE 画像

(A)



(B)





(A)血管腫(ETLT;typeA, modETLT; type2)、(B)肝細胞癌(ETLT;typeC, modETLT; type5)、(C)腺癌(ETLT;typeD, modETLT; type6) 各々腫瘍の位置を丸印で示した。

良性腫瘍は、腹腔鏡下 IORTE にて ETLT 分類・modETLT 分類のどちらの分類を用いても正しく診断できた。感度・特異度・正確度に関しては、ETLT 分類において肝細胞癌の感度・特異度・正確度は順に 0%、100%、64%であり、腺癌は順に 100%、33%、64%であった。modETLT 分類では、肝細胞癌は順に 75%、100%、92%であり、腺癌は順に 100%、83%、92%であった。

第4節：研究2の考察

触診は肝切除時に腫瘍を同定するために重要である[13]。さらに、腹腔鏡下手術において触覚の情報を可視化させる試みがされているが、触診に勝るdeviceは出現していなかった[43, 44]。研究1で示したように、開腹下視触診不能な病変（30.7%、68/221病変）に対してもIORTE可能であった。腹腔鏡下でのIORTEを施行した病変の全ての病変でRTE画像を得られ、さらにmodETLT分類を用いてIORTEで診断可能であったことが示された。このことは視触診不可能な病変に対し、RTEを施行することにより、硬さの情報が客観性を持って得られることを意味する。第2部の結果より、腹腔鏡下でのIORTEのfeasibilityが示され、IORTEは触診が不可能である腹腔鏡下手術においても硬さについての情報を「バーチャルな触診」として付与し得るmodalityとして有用である。IORTEは、触覚を支援し、さらに触診より客観性をもった硬さの情報を腹腔鏡下肝切除時に与えることができ、腹腔鏡下肝切除の適応拡大・普及の一助を担う技術であると考えられる。

腹腔鏡下肝切除術では、開腹手術と違い、IOUSでのプローブ操作の可動性が限られている。現時点で腹腔鏡での肝切除の適応は限られており、腫瘍の位置に合わせてポートセッティングしている実臨床の観点からは、B-modeについては、開腹下のIOUSと同等の診断能を得られるという報

告でも示されているように[39]、現行モデルの腹腔鏡プローブでの IOUS にて、切除対象病変を観察することは十二分に可能であり、本研究においても IORTE にて、全切除対象病変に対し診断可能であった。さらに、腹腔鏡下肝切除時に CE-IOUS が施行可能になってきており、開腹下と同様に、Sonazoid®投与後約 15 分後の Kupffer 相での観察で、B-mode で境界不明瞭な腫瘍も描出しやすくなる。CE-IOUS 及び RTE で得られた「バーチャルな触診」の情報で、切除予定の腫瘍の局在及び特性についての正確な情報を得るという術中診断の目的は、腹腔鏡下肝切除時でも開腹下と遜色のない水準まで到達可能になってきている。ただ、術中診断の新規病変の発見という、もう一つの大きな目的にはまだまだ技術の発展が必要である。腹腔鏡での IOUS は 12mm 径のポートからしか施行できず、ポートの可動性・気腹時の腹腔の広がり・肝授動範囲の狭さ等から、IOUS 困難な部位も時に存在し、全肝スクリーニングは開腹時より困難である。そのため 5mm ポートから施行可能な細径の腹腔鏡プローブの開発や、フレキシブルな可動性に富む腹腔鏡プローブの開発が行われ、容易に全肝スクリーニングを行えることが望まれる。

本研究の制限としては、腹腔鏡下の IORTE を施行した腫瘍は、わずか 11 結節のみであるという点である。全体として 221 結節を対象とした研究 1 と違い、preliminary な結果である。今後症例数を蓄積し、腹腔鏡下

での modETLT 分類を用いた IORTE 診断の感度・特異度・正確度が開腹下での IORTE と遜色ないかどうか評価する必要があると考えられる。

また、腹腔鏡下での IORTE は用手的に外圧を与えることが図 7(p.50)のようなプローブの形状・長さであることなどから困難なことが多く、主に心拍動で得られた外圧から RTE 画像を得ているが、右肝の深部病変のように心臓から解剖学的に距離がある場所では心拍動が届かず、RTE 画像が得にくいことが考えられる。Shear Wave Elastography®はプローブから剪断波を発生させることができるので、location の問題は解消される。

さらに、第 1 部でも示したように、定性的な評価方法である modETLT 分類を用いた IORTE 診断と違い、Shear Wave Elastography®では定量的に硬度を評価できる利点もある。現段階では腹腔鏡プローブでは Shear Wave Elastography®が施行できないが、プローブの開発により腹腔鏡下肝切除術でも施行可能になることが望まれる。

第4章：総括と今後の展望

研究1において、開腹下でミニプローブを用いたIORTEは肝のどこに腫瘍が存在しても施行可能であった。modETLT分類によって硬さの情報をより正確に示すことにより、肝細胞癌の診断精度が増し、良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別を高い感度・特異度・正確度をもってできた。さらに新たに導入された術中ミニプローブによるRTEでは、ミニリニアプローブを用いると、より正確に硬さの情報が反映された。研究2では、腹腔鏡下でのIORTEのfeasibilityが示され、触診が不可能である腹腔鏡下手術においても有用であると考えられた。

開腹下でのmodETLT分類を用いたIORTEによる肝腫瘍診断については、質的診断能を兼ね備えた術中診断のツールとして普及させていくことが望ましい。ただ、modETLT分類は定性的評価であり、RTEを用い、術中診断時に定量的に評価できる技術及び診断法の開発が、IORTEを確固たる術中診断のツールとして飛躍させるために今後必要である。また、硬さの情報が得られない腹腔鏡下手術においてこそ、硬さの情報を「バーチャルな触診」として得られるIORTEの所見が役立つと考えられる。今後更なる症例の蓄積を行い、腹腔鏡下でのmodETLT分類を用いたIORTEによる肝腫瘍診断を確固たるevidenceに発展させていくことが必要である。

引用文献

1. Makuuchi, M., Hasegawa, H. and Yamazaki, S., *Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy.* *Ultrasound in medicine & biology, Suppl 2:* p.493–497; 1983..
2. Ellsmere, J., Kane, R., Grinbaum, R., Edwards, M., Schneider, B., Jones, D., *Intraoperative ultrasonography during planned liver resections: why are we still performing it?* *Surgical endoscopy, 21(8):* p. 1280-1283; 2007.
3. Zhang, K., Kokudo, N., Hasegawa, K., Arita, J., Tang, W., Aoki, T., Imamura, H., Sano, K., Sugawara, Y. and Makuuchi, M., *Detection of new tumors by intraoperative ultrasonography during repeated hepatic resections for hepatocellular carcinoma.* *Arch Surg, 142(12):* p. 1170-5; 2007..
4. Mazzoni, G., Napoli, A., Mandetta, S., Miccini, M., Cassini, D., Gregori, M., Colace, L. and Tocchi, A., *Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer.* *Liver Int, 28(1):* p. 88-94; 2008.
5. Ferrero, A., Langella, S., Russolillo, N., Viganò, L., Lo Tesoriere, R. and Capussotti, L., *Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease.* *J Gastrointest Surg. 16(4):* p. 806-14; 2012.
6. D'Hondt, M., Vandenbroucke-Menu, F., Preville-Ratelle, S., Turcotte, S., Chagnon, M., Plasse, M., Letourneau, R., Dagenais, M., Roy, A. and Lapointe, R., *Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging?* *HPB (Oxford). 13(9):* p. 665-9; 2011.
7. Makuuchi, M., Hasegawa, H., Yamazaki, S., Takayasu, K. and Moriyama, N., *The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients*

- with hepatocellular carcinoma*. World journal of surgery, 11(5): p. 615-621; 1987
8. Torzilli, G., Olivari, N., Moroni, E., Del Fabbro, D., Gambetti, A., Leoni, P., Montorsi, M. and Makuuchi, M., *Contrast - enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Liver transplantation, 10(S2): p. S34-S38; 2004.
 9. Arita, J., Takahashi, M., Hata, S., Shindoh, J., Beck, Y., Sugawara, Y., Hasegawa, K. and Kokudo, N., *Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma*. Ann Surg. 254(6): p. 992-9; 2011.
 10. Leen, E., Ceccotti, P., Moug, S. J., Glen, P., MacQuarrie, J., Angerson, W. J., Albrecht, T., Hohmann, J., Oldenburg, A., Ritz, J. P. and Horgan, P. G., *Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection?* Ann Surg, 243(2): p. 236-40; 2006.
 11. Takahashi, M., Hasegawa, K., Arita, J., Hata, S., Aoki, T., Sakamoto, Y., Sugawara, Y. and Kokudo, N., *Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases*. Br J Surg. 99(9): p. 1271-7; 2012.
 12. Kindberg, G. M., Tolleshaug, H., Roos, N. and Skotland, T., *Hepatic clearance of Sonazoid perfluorobutane microbubbles by Kupffer cells does not reduce the ability of liver to phagocytose or degrade albumin microspheres*. Cell Tissue Res, 312(1): p. 49-54; 2003.
 13. Hata, S., Imamura, H., Aoki, T., Hashimoto, T., Akahane, M., Hasegawa, K., Bekku, Y., Sugawara, Y., Makuuchi, M. and Kokudo, N., *Value of Visual Inspection, Bimanual Palpation, and Intraoperative Ultrasonography*

During Hepatic Resection for Liver Metastases of Colorectal Carcinoma.

World journal of surgery: 35(12): p.2779-87; 2011.

14. Kusaka, K., Harihara, Y., Torzilli, G., Kubota, K., Takayama, T., Makuuchi, M., Mori, M. and Omata, S., *Objective evaluation of liver consistency to estimate hepatic fibrosis and functional reserve for hepatectomy.* J Am Coll Surg, 191(1): p. 47-53; 2000.
15. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M and Palau R., *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis.* Ultrasound Med Biol, 29(12): p. 1705-13; 2003.
16. Ophir, J., Cespedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y. and Li, X., *Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues.* Ultrasound Imaging, 13(2): p. 111-34; 1991.
17. Shiina, T., Nitta, N., Ueno, E. and Bamber, J. C., *Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method.* Journal of Medical Ultrasonics, 29(3): p. 119-128; 2002.
18. Pesavento, A., Lorenz, A., Siebers, S. and Ermert, H., *New real-time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound.* Phys Med Biol, 45(6): p. 1423-35; 2000.
19. Itoh, A., Ueno, E., Tohno, E., Kamma, H., Takahashi, H., Shiina, T., Yamakawa, M. and Matsumura, T., *Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis.* Radiology, 239(2): p. 341-50; 2006.
20. Lyshchik, A., Higashi, T., Asato, R., Tanaka, S., Ito, J., Mai, J. J., Pelot-Barakat, C., Insana, M. F., Brill, A. B. and Saga, T., *Thyroid Gland Tumor Diagnosis at US Elastography.* Radiology, 237(1): p. 202-11; 2005.
21. Tsutsumi, M., Miyagawa, T., Matsumura, T., Kawazoe, N., Ishikawa, S.,

- Shimokama, T., Shiina, T., Miyanaga, N. and Akaza, H., *The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis*. International journal of clinical oncology, 12(4): p. 250-55; 2007.
22. Friedrich-Rust, M., Ong, M. F., Herrmann, E., Dries, V., Samaras, P., Zeuzem, S. and Sarrazin, C., *Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis*. AJR Am J Roentgenol, 188(3): p. 758-64; 2007.
23. Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, Dumbrava M, Becheanu G, Herlea V, Gheorghe C, Lupescu I and Popescu I., *Real time elastography - a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. J Gastrointestin Liver Dis, 18(4): p. 439-46; 2009..
24. Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y and Nii A., *Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 16(4): p. 463-7; 2009.
25. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, and Onji M., *Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography--establishment of the method for measurement*. Radiology. 258(2): p. 610-7; 2011..
26. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H and Kawada N., *Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C*. J Gastroenterol. 46(3): p. 350-8; 2011.
27. Inoue, Y., Takahashi M, Arita J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Makuuchi M

- and Kokudo N., *Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions*. *Surgery*. 148(5): p.1000-11; 2010.
28. Kato, K., Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S and Nakao A., *Intra - operative application of real - time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours*. *Liver International*, 28(9): p. 1264-71; 2008.
29. Fujimoto, K., Wada, S., Oshita, M., Kato, M., Tonomura, A. and Mitake, T., *Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C using elastography*. *Medix*, 10: p. 24-7; 2007.
30. Fujimoto, K., Kato M, Kudo M, Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Yamasaki M, Yamamoto K, Hayashi N and Takehara T., *Novel image analysis method using ultrasound elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. *Oncology*. 84 Suppl 1: p. 3-12; 2013.
31. 松村剛、椎名毅、大坂卓司、脇康治、村山直之、山本佳子, *Real-time Tissue Elastography 技術の開発*. *メディックス*, 41: p. 30-35; 2004.
32. Friedrich-Rust, M., Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S and Sarrazin C., *Liver Fibrosis in Viral Hepatitis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging versus Transient Elastography*. *Radiology*, 252(2): p. 595-604; 2009.
33. Shuang-Ming, T., Ping Z, Ying Q, Li-Rong C, Ping Z and Rui-Zhen L., *Usefulness of acoustic radiation force impulse imaging in the differential diagnosis of benign and malignant liver lesions*. *Academic Radiology*, 18(7): p. 810-5; 2011.
34. Davies, G. and M. Koenen, *Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary ob-*

- servations.* Br J Radiol. 84(1006): p. 939-43; 2011.
35. Reich, H., McGlynn F, DeCaprio J and Budin R., *Laparoscopic excision of benign liver lesions.* Obstet Gynecol, 78(5 Pt 2): p. 956-8; 1991.
 36. Buell, J.F., Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gambelin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S and Chari RS; *The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008.* Ann Surg, 250(5): p. 825-30; 2009.
 37. Mizuguchi, T., Kawamoto M, Meguro M, Shibata T, Nakamura Y, Kimura Y, Furuhashi T, Sonoda T and Hirata K., *Laparoscopic hepatectomy: a systematic review, meta-analysis, and power analysis.* Surg Today. 41(1): p. 39-47; 2011.
 38. Rao, A., G. Rao, and I. Ahmed, *Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it.* Am J Surg. 204(2): p. 222-31; 2012.
 39. Vigano, L., Ferrero A, Amisano M, Russolillo N and Capussotti L., *Comparison of laparoscopic and open intraoperative ultrasonography for staging liver tumours.* Br J Surg. 100(4): p. 535-42; 2013.
 40. Araki, K., Conrad C, Ogiso S, Kuwano H and Gayet B., *Intraoperative ultrasonography of laparoscopic hepatectomy: key technique for safe liver transection.* J Am Coll Surg. 218(2): p. e37-41; 2014.
 41. Schneider, C.M., Peng PD, Taylor RH, Dachs GW 2nd, Hasser CJ, DiMaio SP and Choti MA., *Robot-assisted laparoscopic ultrasonography for hepatic*

- surgery*. *Surgery*. 151(5): p. 756-62; 2012.
42. Mostaedi, R., Milosevic Z, Han HS and Khatri VP., *Laparoscopic liver resection: Current role and limitations*. *World J Gastrointest Oncol*. 4(8): p. 187-92; 2012.
43. Jackman, S.V., Jarzemeski PA, Listopadzki SM, Lee BR, Stoianovici D, Demaree R, Jarrett TW and Kavoussi LR., *The EndoHand: comparison with standard laparoscopic instrumentation*. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 9(3): p. 253-8; 1999.
44. Ottermo, M.V., Ovstedal M, Langø T, Stavdahl O, Yavuz Y, Johansen TA and Mårvik R., *The role of tactile feedback in laparoscopic surgery*. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 16(6): p. 390-400; 2006..
45. 外村明子、脇康治、飯村隆志、村山直之、元木満、三竹毅, *Strain Histogram 計測機能の開発と肝臓領域への臨床応用*. *メディックス*. 54: p. 37-41; 2011.

本研究の公表について

本研究の結果は以下の形で公表した（いずれも筆頭著者・演者は申請者）。

- 1) 2012/4/19 The International Liver Congress 2012 (European Association For The
Study of the Liver in Barcelona : Spain, Poster)

“Intraoperative application of Real-time tissue elastography for focal liver lesions.-The initial experience using mini probe for intraoperative use.”

Co-authors: Y. Inoue, M. Takahashi, J. Kaneko, T. Aoki, Y. Sakamoto, Y. Sugawara,
K. Hasegawa, N. Kokudo

- 2) 2013/7/18 第 68 回日本消化器外科学会総会 口演

「腹腔鏡下肝切除における術中 Real-time tissue elastography の有用性について」

共著者：井上陽介、沖永裕子、石沢武彰、金子順一、青木琢、阪本良弘、菅原寧彦、
長谷川潔、國土典宏

- 3) 2014/6/6 第 50 回日本肝癌研究会 パネルディスカッション

「術中診断におけるイノベーション -エラストグラフィが担う役割-」

共著者：阪本良弘、井上陽介、石沢武彰、赤松延久、金子順一、青木琢、菅原寧彦、
長谷川潔、國土典宏

4) British Journal of Surgery, Volume 102, Issue 3, pages 246–253, February

2015

“Differential diagnosis of liver tumours using intraoperative real-time tissue elastography”

Co-authors: Y. Inoue, K. Hasegawa, Y. Sakamoto, H. Okinaga, T. Aoki, Y.

Sugawara, I. Kurahashi, N. Kokudo

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、ご指導を頂いた指導教官である

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科学/人工臓器・移植外科学 教授 國土典宏先生に深く感謝致します。

また、IORTE施行に関し、貴重な手術時間を割いて協力いただき、また日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科学/人工臓器・移植外科学の長谷川潔准教授、菅原寧彦准教授、青木琢講師、阪本良弘講師、さらに共同研究員である井上陽介助教を始めとする医局員の皆様に感謝致します。

modETLTの診断分類に関してアドバイスをいただいた東京大学医学部附属病院 放射線科 准教授の赤羽正章先生、統計につきアドバイスいただき、共に解析いただいたiAnalysis代表・最高解析責任者の倉橋一成先生に感謝申し上げます。