

論文の内容の要旨

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

肝切除時には切除予定の腫瘍の正確な情報が重要である。術中超音波検査は、肝腫瘍の診断のための有用なアプローチである。術中造影超音波検査 (CE-IUS) はB-modeで描出困難な小さい腫瘍を描出可能としたが、特殊な薬剤が必要であり、観察にまで時間を要する。Real-time Tissue Elastography (RTE)は組織弾性に関する情報を視覚化する技術であり、乳腺等の固形腫瘍の診断、肝の線維化の評価に用いられ、術中RTE (IORTE) の肝腫瘍の診断への有用性が報告されている。本前向き研究は2部構成である。研究1は、「開腹下での術中Real-time Tissue Elastographyによる肝腫瘍診断」とし、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、研究2は「腹腔鏡下肝切除時の術中Real-time Tissue Elastographyの使用経験」とし、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。

研究1では、開腹下での肝切除症例時にIORTEを施行した（肝細胞癌70症例92個、腺癌52症例92個、他の悪性腫瘍8症例19個、良性腫瘍17症例18個が解析対象）。日立アロカ社a7®を用い、ミニリニアプローブ及びミニコンベックスプローブにて施行した。全ての腫瘍は、盲検化された状態で、elasticity type of liver tumour (ETLT)と呼ばれる4段階の既存の分類法および、鑑別をよりた易くするため、我々はmodified elasticity type of liver tumor (modETLT)と命名した新しく考案した分類法（type1-6の6段階に分類）の各々で分類した。ETLT及びmodETLTの診断と病理診断もしくは術後半年以降のCT画像診断とが合致するか、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。modETLTの質的診断能評価目的に、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。術者間の違いの評価は、2人の研究者が同一の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。

結果は、RTE画像所見は全ての肝腫瘍で得られ、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%であり、modETLTの感度・特異度・正確度はETLTより高かった（McNemar検定にて、ミニリニアプローブ；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 $P = 0.074$ ）。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 IUSでは不明瞭であった腫瘍を12個、B-mode IUSでは描出不可能であった腫瘍を7個同定することができた。

IORTEのプローブによる施行時間の違いについては、ミニニアプローブでは、施行時間は中央値で27秒（範囲；4-240秒）であり、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（ $P=0.0219$ ）。IORTEにおける術者間の違いを調べた10症例全てで術者間でのETLTとmodETLTの診断が一致し、施行時間に関しても有意差は認めなかった。

本研究において、開腹下でミニプローブを用いたIORTEは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。

腫瘍の個数が多く、背景肝との間に様々なバリエーションをもたらし、ETLT分類の正確度は既存の報告よりも低いと考えられたため、modETLTはETLTを肝細胞癌と腺癌の悪性腫瘍の特徴に基づき修正した。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、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、modETLT分類のtype5のようなIORTE画像を呈すると考え、実際腫瘍径の小さい肝細胞癌でより被膜形成を有し、その結果より硬い硬度をもつ傾向にあった。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され、腫瘍径が大きいと一部分で硬い成分を有すると考えられ、IORTEにて完全な青色で示される部分が認められれば、modETLT分類ではtype6と分類した。このように修正されたmodETLT分類を用いると、IORTEによって得られた硬さの情報がより正確に表現され、肝腫瘍の診断能の向上に寄与し、IORTEは、触診不能な腫瘍に対しても硬さについての情報を付与し得る。開腹下IORTEにおいて、ミニニアプローブの平坦な形状は、肝に均一な圧をかけやすく、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た。

CE-IOUS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できる。IORTEは、肝全体を短時間でスクリーニングすることには適さず、本研究では、肝全体のスクリーニングはCE-IOUSを含む全ての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。現時点で、IORTEの利点は、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である。次の制限は、RTE所見の背景肝の影響である。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い。RTEは、手動的や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、定性的な評価法であり、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)の術中用のプローブでの術中診断への導入が望ましい。別の問題点は、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、生検は施行していない点があり、参照標準の検証の不完全性は考慮せねばならない。また、同じ患者から複数の腫瘍に対しIORTEを施行して解析しており、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、Bootstrap sampling methodを用いた95%信頼区間は、元より小さく、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。

研究2で、腹腔鏡下でのIORTEに関しては、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。日立アロカ社HI VISION Ascendus®を用い、腹腔鏡プローブにて施行した。研究1と同様に腫瘍のRTE画像はETLTおよびmodETLTにて分類した。

腹腔鏡下IORTEは全ての腫瘍からRTE画像を得られた。良性腫瘍は、腹腔鏡下IORTEにて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、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。

IORTEは、触診不能な腫瘍に対してさえも硬さについての情報を付与し得る。IORTEは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、腹腔鏡下でのIORTEのfeasibilityが示された。腹腔鏡でのIOUSは12mm径のポートからしか施行できず、スクリーニングは開腹時より困難である。細径の腹腔鏡プローブや、可動性に富む腹腔鏡プローブの開発が望まれる。研究第2部の制限としては、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。preliminaryな結果であり、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。

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。