

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	鈴木 康秋
学位論文題目			
造影超音波を用いた血流動態イメージングによる肝腫瘍診断の臨床的有用性			
北海道医学雑誌 79 卷 平成 16 年 9 月掲載			
研究目的			
<p>肝臓にはさまざまな腫瘍が発生するが、その血流動態にはそれぞれ特徴があり、腫瘍の分化度、進行度や、生物学的悪性度と密接な関連が認められる。そのため、肝腫瘍の画像診断には血流動態的アプローチが重要となる。経静脈性超音波造影剤を用いた造影超音波検査法は、本邦で 1999 年から臨床使用可能となった新しい非侵襲性血流動態イメージング法であるが、肝腫瘍において最も血流検出感度の良い血管造影下 computer tomography(CT)や他の既存の血流動態が診断可能な方法と詳細に比較検討した報告はない。本研究では、肝腫瘍性病変の診断に対し造影 CT, magnetic resonance imaging(MRI), 血管造影下 CT に加え造影超音波を行った症例を集積し、肝腫瘍における造影超音波の診断能を他の画像診断法と比較評価し、その臨床的有用性について検討した。</p>			
対象・方法			
1, 対象			
<p>対象は、生検または切除後標本で病理組織学的な確定診断がなされている肝腫瘍性病変 64 症例 88 結節。病変の内訳は、中・低分化型肝細胞癌 35, 高分化型肝細胞癌 20, 腺腫様過形成 8, 再生結節 3, 転移性肝癌 11, 肝内胆管癌 2, 血管腫 7, 限局性結節性過形成 1, 血管筋脂肪腫 1 結節である。</p>			
2, 造影超音波の方法と血流動態イメージ			
(1) 造影超音波の方法			
<p>超音波造影剤はガラクトースとパルミチン酸の混合物微粒子からなる SH U508A(Levovist, Schering)を用い、7ml(300mg/ml)を肘静脈より急速注入した。超音波装置は SSA390-A(Power Vision 8000, 東芝)を用い、撮像モードは感度に優れたパワードプラ法と分解能に優れた Dynamic Flow 法を併用し、1~2 秒の間欠送信(Flash Echo Imaging)にて超音波を照射し撮像した。</p>			
(2) 造影超音波による血流動態イメージ			
<p>造影剤投与 10~30 秒後の血流動態イメージを腫瘍血管像、30~90 秒後を腫瘍染影像、5 分前後を肝実質染影像とした。腫瘍血管像は、basket(腫瘍を取り囲み腫瘍内の分枝と連続), peripheral(腫瘍の辺縁のみ; 点状の spot type と線状の flow type に亜分類), central(腫瘍の中央部のみ), diffuse(腫瘍全体に描出), spoke wheel(車軸状に拡がる), no enhance(腫瘍内に血流シグナルがない)に分類した。腫瘍染影像(腫瘍内の動脈血流の増加</p>			

状態)は, whole enhance(腫瘍全体が強く染影), partial enhance(一部が強く染影; モザイク状または斑状の mosaic or patchy type, リング状の ring type, 徐々に染影が拡がる fill-in type に亜分類), no enhance(腫瘍が強くは染影されない; 周囲と同程度の iso type, 周囲に比べ染影が弱い low type に亜分類)に分類した. 肝実質染影像は腫瘍内の門脈血流の欠損状態に応じて, whole defect(全体が染影欠損), partial defect(一部が染影欠損), worm-eaten defect(虫食い様の染影欠損), no defect(染影欠損がない)に分類した.

(3)造影 CT, 造影 MRI, 血管造影下 CT による血流動態イメージ

血管造影下 CT は, 肝動脈造影 CT と門脈造影 CT の両検査からなる. 動脈の血流動態イメージである造影 CT, 造影 MRI の動脈相, 肝動脈造影 CT の各イメージは, 造影超音波の腫瘍染影像と同様のパターンに分類した. 門脈の血流動態イメージである造影 CT, 造影 MRI の門脈相と平衡相, 門脈造影 CT の各イメージは, 造影超音波の肝実質染影像と同様のパターンに分類した.

(4)統計学的分析

各画像検査法のイメージの統計学的比較検討は unpaired t-test, χ^2 二乗検定を行い, 危険率が 5%未満を有意水準とした.

成 績

1, 造影超音波による動脈および門脈血流動態イメージ

中・低分化型肝細胞癌の動脈血流イメージは, whole enhance, partial enhance(特に mosaic or patchy type)が多かった. 門脈血流イメージは whole defect と partial defect が多かった. 高分化型肝細胞癌の動脈血流イメージは, partial enhance(特に mosaic or patchy type)と no enhance(特に low type)が多かった. 門脈血流イメージは partial defect と no defect が多かった. 腺腫様過形成および再生結節など肝細胞癌の境界病変の動脈血流イメージは no enhance(特に iso type)が多く, 門脈血流イメージはほとんどが no defect であった. 転移性肝癌および肝内胆管癌の動脈血流イメージは partial enhance(特に ring type)が多く, 門脈血流イメージはほとんどが whole defect であった. 肝血管腫の動脈血流イメージは partial enhance(特に fill-in type)が多く, 門脈血流イメージは partial defect が多かった. 限局性結節性過形成および血管筋脂肪腫の動脈血流イメージはいずれも whole enhance で, 門脈血流イメージは, 前者が no defect で後者が whole defect であった.

2, 造影超音波の腫瘍血流動態検出能—肝動脈造影 CT および門脈造影 CT を gold standard とした造影 CT, MRI との比較検討—

肝動脈造影 CT と他の画像検査の動脈血流動態イメージの所見一致率では, 造影 CT 55%, 造影 MRI 55%に対し, 造影超音波が 71%で有意に高く($p<0.05$), 特に高分化型肝細胞癌において顕著であった. 一方, 門脈造影 CT と他の画像検査の門脈血流動態イメージの所見一致率では, 造影 CT 62%, 造影 MRI 51%に対し, 造影超音波 55%と有意差はなかったが, 腫瘍別では転移性肝癌および肝内胆管癌において, 造影 CT 77%, 造影 MRI 33%に対し, 造影超音波が 100%で有意に高かった($p<0.05$).

3, 造影超音波の sequential imaging 解析

各肝腫瘍における造影超音波の腫瘍血管像—腫瘍染影像—肝実質染影像の連続イメージの組み合わせパターン(sequential imaging)の特徴を解析した結果, 中・低分化型肝細胞癌では basket—whole enhance or partial

enhance(mosaic or patchy)—whole defect or partial defect, 高分化型肝細胞癌では peripheral(spot) or no enhance—partial enhance(mosaic or patchy) or no enhance(low)—partial defect or no defect, 腺腫様過形成および再生結節では no enhance—no enhance(iso)—no defect, 転移性肝癌および肝内胆管癌では peripheral(flow)—partial enhance(ring) or whole enhance—whole defect, 血管腫では peripheral(spot or flow)—partial enhance(fill-in)—partial defect or no defect と連続イメージは変化し, これら造影超音波の sequential imaging の正診率は, それぞれ 94%, 84%, 94%, 95%, 99%と高かった.

4, 病理組織診断に対する造影超音波の診断一致率—病理組織診断を gold standard とした造影 CT, MRI, 血管造影下 CT との比較検討—

各種画像検査法による画像診断の病理組織診断に対する診断一致率は, 血管造影下 CT 75%, 造影 CT 57%, 造影 MRI 57%, 造影超音波 75%であり, 造影超音波診断の一致率は血管造影下 CT と同等で, 造影 CT, MRI より有意に高かった($p<0.05$).

考 按

造影超音波で得られた血流動態イメージは, 各肝腫瘍で特徴的なパターンを示した. 腫瘍内動脈血流動態検出能は造影 CT や MRI の検出能より優れ, とくに高分化型肝細胞癌で顕著で, 軽度の動脈血流増加や動脈血流減少を良く描出していると考えられた. 腫瘍内門脈血流動態の検出は, 腫瘍内門脈血流の減少が著明な肝内胆管癌や転移性肝癌で有効であった.

Sequential imaging の解析により, 造影超音波診断法で高い正診率が得られた. 病理組織診断と造影超音波診断の診断一致率は, 血管造影下 CT 診断と病理組織診断の一致率と同等で, 造影 CT, MRI 診断の一致率より有意に高く, 造影超音波が肝腫瘍の血流動態イメージの描出に, 他の方法と較べ優れていることが明らかになった.

このような結果が得られた理由は, 造影超音波の血流検出感度及び空間, 濃度分解能が高いためと考えられる. これは超音波造影剤の特性と造影技術の進歩によるところが大きい. 特に, 本研究では超音波造影剤として SH U 508A を, 超音波の照射には強い音圧を一気に照射する Flash Echo Imaging を利用し, 造影剤の主成分であるマイクロバブルが崩壊し, 非常に強い疑似ドプラ信号を発したためと考えられる. また撮像モードはパワードプラ法と Dynamic Flow 法を用いているが, 前者は血流検出感度が良く, 後者は分解能に優れており, さらに送信法を間欠送信(Flash Echo Imaging)にすることで血流検出感度の上昇が得られた. さらに, 造影超音波の sequential imaging の画像診断と病理組織診断の一致率が造影 CT, MRI より高かった理由として, 造影超音波のみで得られる中・低分化型肝細胞癌の basket pattern や高分化型肝細胞癌の peripheral pattern などの腫瘍血管の情報が加わっていることも考えられる.

近年, 腫瘍血管増生への血管新生因子の関与が明らかになってきており, 造影超音波と肝腫瘍組織との関連を解析する為に, 腫瘍血管新生をターゲットとしたより詳細な研究が必要になると考えられる.

結 論

造影超音波の sequential imaging は各腫瘍において特徴的なパターンがあり，その解析が診断に有用であった．造影超音波の腫瘍内動脈血流動態検出率，画像診断の病理診断に対する一致率はいずれも造影 CT，MRI より高く，血管造影下 CT と同等の診断能を有した．以上より肝腫瘍診断における造影超音波の有用性が明らかになった．




引用文献

1. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takeshima T, Nonomura A, Nakanuma Y. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-976.
2. Kudo M. Morphological diagnosis of hepatocellular carcinoma: special emphasis on intranodular hemodynamic imaging. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1226-1231.
3. Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 799-805.

参考論文

1. Suzuki Y, Fujimoto Y, Hosoki Y, Suzuki M, Sakurai S, Ohhira M, Saito H, Kohgo Y. Clinical utility of sequential imaging of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced power Doppler ultrasonography. *Eur J Radiol* 2003; 48: 214-219.
2. Suzuki Y, Fujimoto Y, Hosoki Y, Suzuki M, Inoue M, Sakurai S, Ohtake T, Ohhira M, Saito H, Kohgo Y. Usefulness of contrast-enhanced wide-band Doppler ultrasonography to diagnose alveolar echinococcosis of the liver and evaluate the effect of the treatment. *Eur J Radiol* 2003; 48:305-311.
3. Suzuki Y, Saito H, Suzuki M, Hosoki Y, Sakurai S, Fujimoto Y, Kohgo Y; Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol clin Exp Res* 2002; 26: 26S-31S.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士 (医学)	氏 名	鈴木 康秋
<p>審査委員長 高後 裕 </p> <p>審査委員 葛西 真一 </p> <p>審査委員 油野 民雄 </p>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>造影超音波を用いた血流動態イメージングによる肝腫瘍診断の臨床的有用性</p>			
<p>肝臓にはさまざまな腫瘍が発生するが、その血流動態にはそれぞれ特徴があり、また腫瘍の分化度、進行度や、生物学的悪性度と密接な関連が認められるため、肝腫瘍の画像診断には血流動態的アプローチが重要となる。経静脈性超音波造影剤を用いた造影超音波検査法は、本邦では 1999 年に臨床使用可能となった新しい非侵襲性血流動態イメージング法であるが、肝腫瘍において最も血流検出感度の良い血管造影下 computer tomography (CT) や他の既存の血流動態が診断可能な方法と詳細に比較検討した報告はない。本論文は、肝腫瘍性病変の診断に対し造影 CT, magnetic resonance imaging (MRI), 血管造影下 CT に加え造影超音波を行った症例を集積し、肝腫瘍における造影超音波の診断能を他の画像診断と比較評価し臨床的有用性について検討したものである。</p> <p>対象は、生検または切除後標本で組織病理学的な確定診断がなされている肝腫瘍性病変 64 症例 88 結節である。造影超音波検査法の診断成績は、造影 CT や MRI の診断成績より優れ、かつ従来血流動態評価の gold standard とされてきた血管造影下 CT とほぼ同程度の診断成績を示すことが明らかにされてきた。また、同時に各種肝腫瘍性病変間では血流動態パターンに明らかな相違が見られることが新たに明らかにされた。造影超音波検査法の利点は、CT や MRI などの高価な診断機器を用いる造影 CT、</p>			

MRI, 血管造影下 CT に比べ、検査時の放射線被爆が見られないこと、患者への侵襲度が大きい血管造影下 CT と異なり、非侵襲的に検査を施行できることのメリットを有している。しかも今回の研究結果から、従来血流動態評価の gold standard の検査法とされた血管造影下 CT に匹敵する診断成績をもたらすことが示された。

本研究は、経静脈性超音波造影剤を用いた造影超音波検査法は、肝腫瘍の診断および病態解明の点で臨床的有用性が高いことを明快に示しており、今後の臨床に寄与することが極めて大と思われる。また、論文提出者に対する試問審査においても、適切かつ論理的回答がなされ、関連分野に関する十分な知識を有していることが認められた。

以上の内容から、本審査委員会は本論文が医学博士の学位論文として値するものであると判定した。