

氏 名 ・ (本籍)	千葉 充 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第 600 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Acoustic radiation force impulse elastography for the differential diagnosis of liver tumors in patients with liver dysfunction (肝疾患患者の肝腫瘍鑑別診断における Acoustic radiation force impulse elastography の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 河谷 正仁 (副査) 教授 橋本 学      教授 後藤 明輝

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

### 論 文 題 目

(論文題目の和訳)

Acoustic radiation force impulse elastography for the differential diagnosis of liver tumors in patients with liver dysfunction  
(肝疾患患者の肝腫瘍鑑別診断における Acoustic radiation force impulse elastography の有用性)

申請者氏名 千葉 充

### 研 究 目 的

肝疾患に対して腹部超音波検査は簡便で非侵襲的であり、スクリーニング検査としても普及しており肝腫瘍性病変の検出感度は高いと言われている。しかし肝腫瘍の鑑別診断は通常の B モードエコーのみでは困難なことが多く、造影 CT、造影 MRI などでの鑑別を行うことが多い。しかし、造影剤アレルギーや併存疾患などによりこれらの検査が施行不可能なこともある。近年、非侵襲的に肝硬度を測定できる Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) による Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) を用いた肝腫瘍の検討が報告されている。音響放射圧が組織に作用し、そこから発生するせん断弾性波速度 (shear wave velocity; SWV) として測定することができ、数値で組織の硬度を表すことができる。今回我々は肝細胞癌、肝血管腫、転移性肝腫瘍、およびそれぞれの背景肝について VTTQ を用いて測定し、スクリーニング超音波検査の延長としての ARFI elastography が非侵襲的に肝腫瘍の鑑別診断を診断するのに有用ではないかと考え検討をおこなった。

### 研 究 方 法

対象は 2010 年 2 月から 2013 年 4 月に腹部超音波検査を受け肝腫瘍に対して ARFI を用いて VTTQ を測定した 40 例である。そのうち肝細胞癌 19 例 (男性 13 例、女性 6 例)、肝血管腫 13 例 (男性 2 例、女性 11 例)、転移性肝腫瘍 8 例 (男性 7 例、女性 1 例) であった。背景肝に関しては肝血管腫を有する 13 症例では B 慢性肝炎が 3 例、C 型慢性肝炎が 5 例、脂肪肝が 5 例、肝細胞癌を有する 19 症例では B 慢性肝炎が 1 例、C 型慢性肝炎が 2 例、C 型肝硬変が 12 例、B 型肝硬変が 1 例、アルコール性肝硬変が 1 例、非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変が 1 例、成因不明の肝硬変が 1 例、転移性肝腫瘍を有する 8 症例では C 型肝硬変が 1 例、脂肪肝が 1 例、正常肝が 6 例であった。これらの腫瘍は、造影 CT、造影 MRI、あるいは肝腫瘍生検で診断がなされた。せん断弾性波速度 (SWV) は、シーメンス社の ACSON S2000 を使用し肝腫瘍と背景肝に対してそれぞれ 6 回の測定の中央値を算出した。SWV は region of interest (ROI) と呼ばれる 10mm×5mm のボックスで測定し、脈管や胆管などは ROI に含まれないようにした。多発する腫瘍の場合は最も大きなものを選択して測定した。それぞれの腫瘍

### 研 究 成 績

肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝腫瘍の平均腫瘍径はそれぞれ 26.8±23.4mm、29.±25.9mm、63.3±48.7mm であった。背景肝の SWV の中央値は、肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝腫瘍でそれぞれ 1.21±0.37m/s、1.82±0.49m/s、1.48±0.39m/s であり、肝細胞癌を有する背景肝の SWV が肝血管腫を有する背景肝の SWV に比し有意に高かった。肝腫瘍の SWV の中央値は、肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝腫瘍でそれぞれ 1.39±0.39m/s、2.24±0.65m/s、3.04±1.10m/s であり、肝細胞癌および転移性肝腫瘍の SWV が肝血管腫の SWV より有意に高く、転移性肝腫瘍の SWV は肝細胞癌の SWV より有意に高いという結果であった。肝腫瘍の SWV と背景肝の SWV の比率を各腫瘍で比較すると、肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝腫瘍でそれぞれ 1.21±0.37 m/s, 1.82±0.49 m/s and 1.49±0.39 m/s で、転移性肝腫瘍で肝血管腫および肝細胞癌より有意に高かった。また、腫瘍径と SWV の関連性は転移性肝腫瘍でのみ認められた。

### 結 論

肝疾患の診療では血液検査および腹部超音波検査が標準的な検査として行われている。腹部超音波検査にて肝腫瘍の検察した際に ARFI elastography は肝腫瘍および背景肝の SWV を同時に測定することができる。今回の研究では、肝細胞癌を有する背景肝の SWV が肝血管腫を有する背景肝の SWV に比し有意に高いという結果であった。これは肝細胞癌は肝硬変など慢性肝疾患に発生することが多いためと考えられ、背景肝の SWV は肝腫瘍発生母地の推測に役立つ可能性がある。肝腫瘍の SWV の比較では肝細胞癌および転移性肝腫瘍の SWV が肝血管腫の SWV より有意に高く、転移性肝腫瘍の SWV は肝細胞癌の SWV より有意に高いという結果であった。肝細胞癌の SWV の中央値は 2.24±0.65m/s であり、他の論文報告とほぼ同等の値であったが、肝細胞癌が肝血管腫より低い SWV を呈するといった報告もあり、肝細胞癌の SWV が分化度や血流、脂肪化、腫瘍径などにより影響を受ける可能性があると考えた。しかし今回の研究では少なくとも腫瘍径と SWV には関連性は認められなかった。一方、肝血管腫に関しては報告により SWV の値にバラつきがあった。その原因の一つとしては、血管腫の内部構成が線維化や血栓形成などにより均一ではないことも考えられた。転移性肝腫瘍は今回の研究と同様に SWV が高値であるとの報告が多い。特に今回の研究では SWV を腫瘍/背景肝とした比率を各腫瘍間で比較すると、転移性肝腫瘍が肝血管腫と肝細胞癌に比し有意に高いという結果が得られており、腫瘍/背景肝の比が肝腫瘍の鑑別診断に有用ではないかと考えられた。しかし今回の研究では様々な原発腫瘍の転移を転移性肝腫瘍として一纏めにして測定しており、今後は各原発腫瘍による転移性肝腫瘍の測定が望まれる。

今回の研究では ARFI elastography が非侵襲的に肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝腫瘍の鑑別診断に役立つ可能性が示唆された。

# 学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主査： 河谷 正仁

申請者： 千葉 充

論文題名：Acoustic radiation force impulse elastography for the differential diagnosis of liver tumors in patients with liver dysfunction

(和訳) 肝疾患患者の肝腫瘍鑑別診断における Acoustic radiation force impulse elastography の有用性

## 要旨

本研究は腹部超音波検査が肝臓の疾患に対して一般的に実施され、腫瘍病変の検出に有用であるが、詳細な鑑別については難しく、造影 CT、造影 MRI、あるいは肝生検が実施され判断されている。超音波検査に加えて Acoustic radiation force impulse という音響放射圧を組織に加え、そこから発生するせん断弾性波速度を測定する技術が始まり、組織の硬さ・やわらかさでこの速度が違うことが報告されている。組織の繊維化などで数値が変化する。今回は Acoustic radiation force impulse elastography を肝腫瘍で測定し、肝細胞癌、転移性肝癌、血管腫でせん断弾性波速度の違いを検討し、今後の臨床診断・経過観察の利用できる可能性を検討した。

### 1) 斬新さ

肝疾患では B 型や C 型肝炎が慢性化し、繊維化が進行して発癌リスクが高まることから、組織の繊維化が評価できると、病気の予後や治療方針が決定できると考えられている。超音波診断装置にせん断弾性波の伝播速度測定を実施して、肝腫瘍の種類の違いを明らかにした。これにより非侵襲的に腫瘍の判断ができることが示された。

### 2) 重要性

肝腫瘍をその形態的特徴から肝血管腫、肝細胞癌、転移性肝癌とし、それぞれにせん断弾性波速度を測定し比較検討した。肝細胞癌と転移性肝癌の値は肝血管腫のそれより高く、また転移性肝腫瘍が肝細胞癌より高値を示した。転移性肝腫瘍では腫瘍径とせん断弾性波速度とは関連することがわかった。肝生検による疼痛、出血のリスクやサンプリングエラーをおこすことがなくなり、体表面プローブのみで可能な検査を用いることで、頻回な検査や経時観察を可能となった。したがって、せん断弾性波速度測定はこれら肝腫瘍の診断に有用な情報を提供できると考えられる。

### 3) 研究方法の正確性

計測結果のバラツキを軽減するため、複数回計測しその平均値を使って各検者のデータを作成している。測定部位も慎重に選び、脈管や胆管がない方向と部位で計測している。また、正常肝組織でのせん断弾性波速度の測定も実施し、肝腫瘍部位のそれと比較して検討している。

### 4) 表現の明瞭さ

肝疾患における超音波診断方法と今回実施した Acoustic radiation force impulse elastography の方法を説明し理解しやすくしている。本研究の研究目的、方法、実験結果、考察について必要な項目をはっきりと示し、結果を明らかなものとしている。また、考察は今後の展望についても指摘している。

以上より、本論分は学授与に充分値する研究と判断した。