

令和元年6月1日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19815

研究課題名(和文)腎腫瘍に対する造影超音波検査の有用性の検討 - 従来の診断学の課題克服を目指して -

研究課題名(英文) Evaluation of the usefulness of contrast-enhanced ultrasonography for renal masses: Aiming at overcoming the problem of conventional diagnostic modalities

研究代表者

秋田 大宇 (Akita, Hirotaka)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：10383697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：造影CTや造影MRIを施行できない患者に対して、造影超音波検査により腎腫瘍を評価したところ、造影超音波検査は腎細胞癌の血流評価に有用であった。嫌色素性腎細胞癌に対して造影超音波所見とダイナミックCT所見を比較した。超音波用造影剤はCT用造影剤と特性が異なるため、造影超音波検査での造影パターンはダイナミックCTのそれと乖離した。透析患者に発生する腎細胞癌の造影超音波検査とCTの診断能を比較した。造影超音波検査の正診率はCTのそれを有意に上回り、造影超音波検査の造影感度はCTより優れていることが確認できた。また単純CTしか施行できなかった病変に対しても、造影超音波検査は有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の画像診断学では、腎腫瘍の質的診断に造影CTが推奨され、それが施行できない場合には造影MRIが考慮される。これらが施行できない場合は、その質的評価が困難であったが、造影超音波検査が代替手段となり得る可能性が示された。さらに造影超音波検査での造影パターンは、従来報告されているダイナミックCTのそれと乖離する場合があり、腎腫瘍の診断において注意が必要であることがわかった。透析患者の腎腫瘍の評価では、ダイナミックCTで造影効果が不明瞭な場合や造影CTが施行できない場合に、造影超音波検査の追加が有用であると考えられた。造影超音波検査が透析患者の腎腫瘍の新たな診断方法として確立する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the renal masses using contrast-enhanced ultrasonography (CE US) in patients who could not undergo contrast-enhanced CT (CE CT) or contrast-enhanced MRI. CE US was useful for blood-flow evaluation of renal cell carcinoma (RCC). We compared the findings of CE US and dynamic CT for chromophobe RCC. Since the contrast agent for US differs from that for CT, the characteristic contrast pattern of CE US was different from that of dynamic CT. We compared the diagnostic performance of CE US and CT for the diagnosis of RCC in dialysis patients. The accuracy of CE US was significantly greater than that of CT, and the contrast sensitivity of CE US was superior to that of CT. CE US was also useful when CE CT could not be performed.

研究分野：泌尿器画像診断学

キーワード：放射線 超音波診断学 造影超音波検査 腎腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

画像診断ガイドライン(日本医学放射線学会, 日本放射線科専門医会・医会編; 画像診断ガイドライン 2013 年版. 金原出版)では、腎腫瘍の精査に対する第一選択は単純および造影 CT となっており、特にダイナミック CT が推奨されている。また CT で診断困難な場合や、ヨードアレルギーなどで造影 CT ができない場合には、造影 MRI が施行される。このように現在の腎腫瘍画像診断学では、CT あるいは MRI の造影剤が必須と考えられている。ここで以下のような腎腫瘍に対する画像診断学の問題点があった。

(1) 気管支喘息や腎機能障害など種々の要因により造影剤を使用できない患者に対する腎腫瘍の質的診断が困難である。

(2) 小径腎腫瘍の血流評価や良悪性の鑑別が不完全である。

(3) 透析患者にはヨード造影剤の使用は可能であるが、腎細胞癌のスクリーニングとして定期的に繰り返し CT を行えば、累積被曝線量が増加する。MRI は被曝がないが、ガドリニウム造影剤は腎性全身性線維症という重大な副作用のため透析患者には禁忌となっており、造影 MRI は施行できない。

(4) 嚢胞性腎腫瘍では隔壁の性状評価が良悪性の鑑別のために重要とされているが、造影 CT では細かな隔壁の評価が困難な場合がある。また経過観察を繰り返し造影 CT で行うと累積被曝線量が増加する。造影 MRI はコストが高い。

一方、超音波用造影剤としてソナゾイド®注射用 16 μ L (一般名: ペルフルブタン、以下ソナゾイド)が 2007 年 1 月から国内で販売されている。ソナゾイドはペルフルブタンからなる微小気泡の懸濁液であり、超音波が照射されることにより微小気泡が共振し、可視化される。この原理により、血流画像といって、投与直後から関心領域内の血流を経時的に評価することができる。排泄経路は呼吸であり、腎機能障害のある患者にも使用できる。また気管支喘息の患者にも使用できる。さらに超音波検査の特徴である空間および時間分解能の高さから、造影 CT よりも軽微な造影効果の検出や腫瘍内部の性状評価に優れる。コストは造影 CT や造影 MRI に比べ低い。

このように造影超音波検査により上記(1)~(4)の問題点を解決できる可能性がある。しかし現在本邦では、ソナゾイドの保険適応は肝および乳房腫瘍性病変の診断に限定されており、腎腫瘍は含まれていない。従って保険収載に向けて腎腫瘍の診断に対するエビデンスを蓄積していくことが重要であった。

2. 研究の目的

現在の腎腫瘍の画像診断学では、その評価に造影 CT あるいは造影 MRI が必須とされる。従って、種々の要因により造影 CT や造影 MRI が施行できない患者に対しては、腎腫瘍の質的診断が困難であるという大きな問題がある。また小径腎腫瘍および透析患者の腎腫瘍の血流評価や良悪性の鑑別、嚢胞性腎腫瘍に対する隔壁の評価に対しても、従来の造影 CT あるいは造影 MRI には克服すべき問題点がある。本研究では、造影超音波検査による腎腫瘍の診断能を検討し、それが臨床的にどのような有用性をもたらすかを検証する。

3. 研究の方法

主な検査対象は、腎腫瘍が疑われているが造影 CT や造影 MRI が施行できない患者、良悪性の鑑別が困難な小径腎腫瘍を有する患者、腎腫瘍が疑われている透析患者、嚢胞性腎腫瘍が疑われている患者とする。院内の倫理委員会の承認を得ており、文書で同意が得られた患者に対して造影超音波検査を実施する。造影超音波の検査方法であるが、ソナゾイド 0.5ml (生理食塩水 20ml で後押し)を急速静注し、30 秒間の息止め下で腎腫瘍の造影効果を観察する。超音波装置は GE Healthcare 社の LOGIQ E9 で、コンベックスプローブ(周波数; 4.0 to 6.0 MHz、MI; 0.16 to 0.24)を使用する。

(1) 造影 CT や造影 MRI が施行できない患者の腎腫瘍に対する造影超音波検査の診断能

このような患者に対しては、造影超音波検査が腎腫瘍の血流を評価する唯一の手段となる。造影超音波検査で内部に血流が認められ、腎細胞癌が疑われた場合は、手術適応となり、病理組織診断が得られる。造影超音波検査の結果と最終的な病理組織診断とを照らし合わせることで、造影超音波検査の有用性を検証する。

(2) 充実性小径腎腫瘍の良悪性の鑑別に対する造影超音波検査の有用性

病理組織診断あるいは経過観察による臨床診断が得られた充実性小径腎腫瘍に対して、造影超音波検査での腫瘍内部の血流や均一性を評価し、良悪性の鑑別点を検討する。また造影 CT や造影 MRI に付加する価値があるのかを検討する。

(3) 透析患者に発生する腎細胞癌の造影超音波検査と造影 CT の診断能の比較

透析患者に腎腫瘍が疑われた場合、画像検査にて内部に血流が認められ、腎細胞癌が疑われるときは、手術適応となり、病理組織診断が得られる。一方、内部に血流が認められず、良性病変が疑われるときは、経過観察となる可能性が高い。経過観察にてサイズに変化がなければ臨床的に良性と診断される。造影超音波検査や CT の結果と最終的な病理組織診断あるいは臨床

診断とを比較することで、各々の検査の診断能を検証する。

(4) 嚢胞性腎腫瘍に対する造影超音波検査と造影 CT あるいは造影 MRI の診断能の比較

嚢胞性腎腫瘍が疑われた場合に造影超音波検査を施行し、造影 CT あるいは造影 MRI の結果と比較することで、どの検査が最も明瞭に隔壁を描出できるのかを検討する。具体的には、嚢胞性腎腫瘍の国際的な評価指標となっている Bosniak 分類に則って評価する。

4. 研究成果

(1) 造影 CT や造影 MRI が施行できない患者の腎腫瘍に対する造影超音波検査の診断能

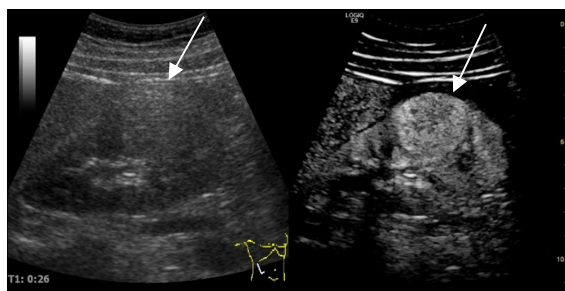
単純 CT あるいは超音波検査にて腎腫瘍を疑われ、さらに造影 CT や造影 MRI が施行できなかった 5 症例について、造影超音波検査の有用性を検討した。CT や MRI の造影剤を使用できなかった理由は、気管支喘息(3 例)、腎機能障害(1 例)、造影剤副作用歴(1 例)であった(表 1)。

5 症例中、4 症例は造影超音波検査にて早期濃染を示し(図 1)、1 症例は漸増性の造影効果を示した(図 2)。なお、いずれの症例でも造影超音波検査による有害事象は認めなかった。5 症例全てで腎細胞癌が疑われたため、手術となった。病理組織診断は早期濃染を示した 4 症例はいずれも淡明細胞型腎細胞癌で、漸増性造影を示した 1 症例は乳頭状腎細胞癌であった(表 1)。

【表 1】造影超音波検査施行症例のまとめ

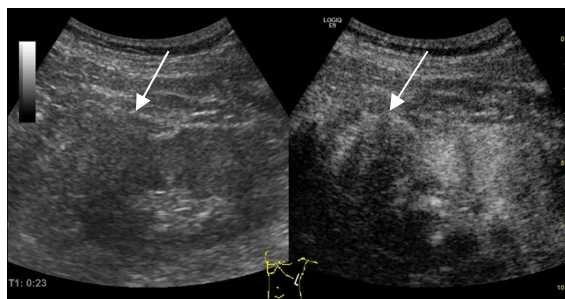
症例	年齢・性別	造影 CT および造影 MRI の禁忌理由	造影超音波所見	病理組織診断
1	40 歳台 女性	過去に副作用歴あり	早期濃染	淡明細胞型腎細胞癌
2	60 歳台 男性	腎機能障害	早期濃染	淡明細胞型腎細胞癌
3	70 歳台 男性	気管支喘息	早期濃染	淡明細胞型腎細胞癌
4	50 歳台 女性	気管支喘息	早期濃染	淡明細胞型腎細胞癌
5	50 歳台 男性	気管支喘息	漸増性造影	乳頭状腎細胞癌

【図 1】淡明細胞型腎細胞癌(症例 4)
造影超音波検査(左：B モード、右：造影モード)



造影超音波検査で右腎腫瘍に早期濃染を認めた(矢印)。病理組織診断は淡明細胞型腎細胞癌であった。

【図 2】乳頭状腎細胞癌(症例 5)
造影超音波検査(左：B モード、右：造影モード)



造影超音波検査で左腎腫瘍に漸増性の造影効果を認めた(矢印)。病理組織診断は乳頭状腎細胞癌であった。

造影超音波検査は微小血液還流を経時的に評価できるため、腎細胞癌の血流評価に有用であったと考えられる。画像診断ガイドライン(日本医学放射線学会編；画像診断ガイドライン

2016年版(金原出版)にもあるように、現在の画像診断学では、腎腫瘍の質的診断に造影CTが推奨され、それが施行できない場合には造影MRIが考慮される。しかしこの両者が施行できない場合は、臨床上、腎腫瘍の質的評価が極めて困難になるという課題がある。造影超音波検査は造影CTや造影MRIが禁忌の場合にも施行できるため、これらの検査の代替手段となり得る可能性が示唆された。今後症例数を増やした検討により、造影超音波検査が腎腫瘍評価の新たな検査方法として確立する可能性がある。

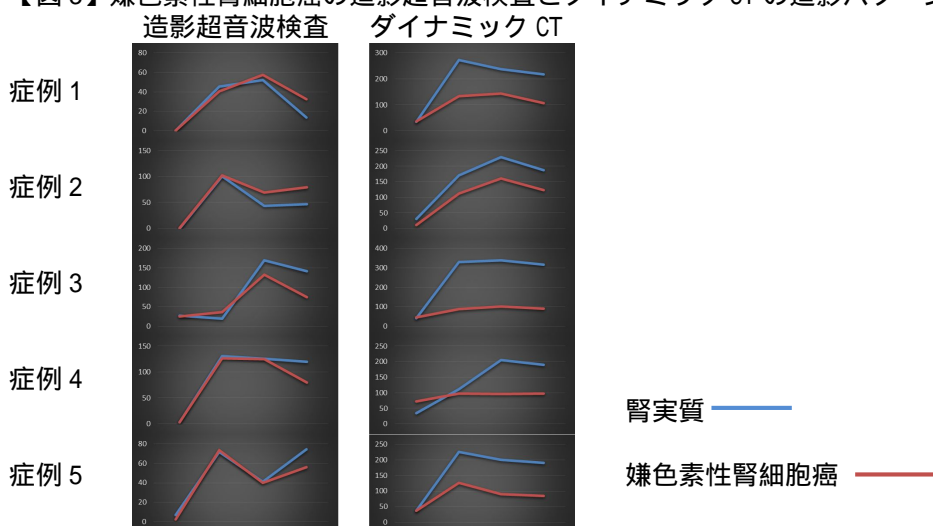
(2) 充実性小径腎腫瘍の良悪性の鑑別に対する造影超音波検査の有用性

ダイナミックCTやMRIによる充実性小径腎腫瘍の画像診断学はほぼ確立されており、これらが施行された症例に対して造影超音波検査を追加しても、その良悪性の鑑別に対する有用性は乏しかった。しかしそれを検討する過程で以下に記すような副次的所見が得られた。

腎細胞癌の約5%を占める嫌色素性腎細胞癌は、ダイナミックCTでは比較的乏血性を示すことが多いとされる。しかしソナゾイドを使用した造影超音波検査所見に関するまとまった報告はなかった。造影超音波検査を施行した170症例中、5症例に嫌色素性腎細胞癌の病理組織診断がつき、それについて造影超音波所見とダイナミックCT所見を比較した。なお、いずれの症例でも造影超音波検査による有害事象は認めなかった。

全ての症例において、造影超音波検査では嫌色素性腎細胞癌は腎実質と同等の造影効果を認めたが、ダイナミックCTでは腎実質より造影効果が低かった(図3)。

【図3】嫌色素性腎細胞癌の造影超音波検査とダイナミックCTの造影パターン



ソナゾイドは、CTで使用されるヨード造影剤と異なり、血管内にとどまり血管外へは分布せず、また尿路への排泄も認めない。嫌色素性腎細胞癌が、ヨード造影剤の血管外への分布が少ない腫瘍であると仮定すれば、ダイナミックCTで造影効果が低く、造影超音波検査で相対的に強く造影された可能性がある。また造影剤濃度とエコーレベルの相関が線形ではないが、造影超音波検査では造影剤濃度が低い場合も強い信号を示す場合があり、嫌色素性腎細胞癌ではその閾値を超える程度に造影されていた可能性がある。

このようにソナゾイドは従来のヨード造影剤と特性が異なるため、造影超音波検査での造影パターンは、従来報告されているダイナミックCTのそれと乖離する場合があり、充実性小径腎腫瘍の診断において注意が必要であることがわかった。

(3) 透析患者に発生する腎細胞癌の造影超音波検査と造影CTの診断能の比較

透析患者の腎細胞癌の発生リスクは健常人より高いことがよく知られている。しかしこれまで透析患者の腎病変に関するソナゾイドを用いた造影超音波検査についてのまとまった報告はなかった。そこで1301症例の透析患者のうち、CTで充実性腫瘍が疑われた18症例(19病変)について造影超音波検査の有用性について検討した。なお、いずれの症例でも造影超音波検査による有害事象は認めなかった。18症例(19病変)のうち、13症例(13病変)に対してはダイナミックCTが施行され、5症例(6病変)に対してはダイナミックCTが施行できなかった(自尿があり残存腎機能保護; 3症例、ヨード造影剤副作用歴; 1症例、ヨード造影剤使用拒否; 1症例)。

ダイナミックCTでは造影効果を、明瞭; 増強効果 20HU以上、不明瞭; 増強効果 10HU以上 20HU未滿、造影効果なし; 増強効果 10HU未滿、と定義した。造影超音波検査では造影効果を、hyper-enhancement; 腎実質と同等以上の造影効果、hypo-enhancement; 腎実質より低い造影効果、non-enhancement; 造影効果なし、と定義した。

最終的に19病変中、14病変は病理組織学的あるいは臨床的に腎細胞癌と診断され、5病変は臨床的に良性病変と診断された。

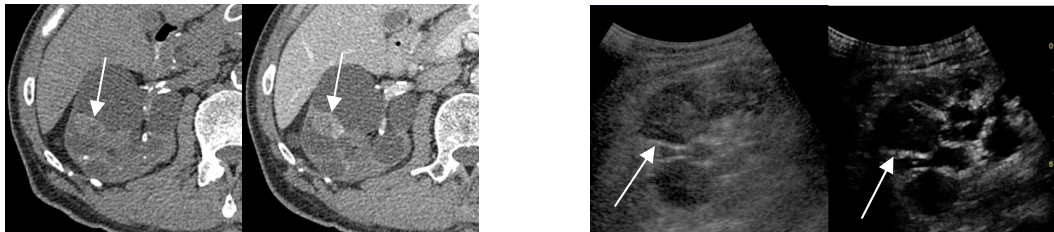
CTの腎細胞癌の正診率は52.6%(10/19病変)であった。正しく診断できなかった病変は、6

病変が単純CTのみのため質的診断不可能、2病変が不明瞭な造影効果のため質的診断不可能(図4)、1病変が炎症性嚢胞(偽陽性)であった。造影超音波検査の正診率は89.5%(17/19病変)であった。正しく診断できなかった病変は、1病変が深部にあり造影超音波検査で検出できなかった(偽陰性)、1病変が炎症性嚢胞(偽陽性)であった。

造影超音波検査の造影感度はCTより優れていることが確認できた。ダイナミックCTで不明瞭な造影効果を示した2病変のうち、1病変は造影超音波検査でhyper-enhancementを示し、腎細胞癌と正しく診断できた。残りの1病変はnon-enhancementであり、良性病変と正しく診断できた(図4)。さらに単純CTしか施行できなかった6病変に対しても、造影超音波検査は有用であった。一方で造影超音波検査は、深部の病変に対する検出に課題があった。

【図4】 良性出血性嚢胞

ダイナミックCT(左:単純、右:腎実質相) 造影超音波検査(左:Bモード、右:造影モード)



ダイナミックCTでは腫瘍(矢印)に10HUの増強効果があり、造影効果は不明瞭と判断され、質的診断は困難である。造影超音波検査では腫瘍(矢印)はnon-enhancementを示し、良性病変と診断できる。

以上のように、透析患者の腎腫瘍の評価において、ダイナミックCTで造影効果が不明瞭な場合やヨード造影剤が使用できない場合に、造影超音波検査の追加が有用であると考えられる。今後症例数を増やして検討することにより、造影超音波検査が透析患者の腎病変の新たな診断方法として確立する可能性がある。

(4) 嚢胞性腎腫瘍に対する造影超音波検査と造影CTあるいは造影MRIの診断能の比較

いくつかの症例で、造影超音波検査により、良性複雑性嚢胞の診断やBosniak分類カテゴリーF症例の経過観察が可能であったが、症例数が少なく、十分な検討はできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

秋田大宇、陣崎雅弘、腎・上部尿路の画像診断 - 適切なマネージメントにつなげるためのminimum essence -、画像診断、査読無、Vol.39、No.1、2019、pp61 - 75

〔学会発表〕(計 11 件)

橋本正弘、秋田大宇 他、透析患者の腎腫瘍診断における造影超音波、第45回超音波ドブラ・新技術研究会、2019

秋田大宇、稀な腎腫瘍の画像診断、第49回腎癌研究会、2018

秋田大宇 他、腎、尿路腫瘍の画像診断：MRIの活用法を中心に、第46回日本磁気共鳴医学会大会、2018

秋田大宇 他、Common pitfalls in renal and upper urinary tract imaging and how to avoid them、The 77th Annual Meeting of the Japan Radiological Society、2018

東田直樹、秋田大宇 他、CT・MRIでの造影禁忌患者の腎細胞癌診療におけるSonazoid造影超音波検査の有用性、第452回日本医学放射線学会関東地方会定期大会、2017

秋田大宇 他、新しい組織型を含めた稀な腎細胞癌の画像所見、第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2017

秋田大宇 他、腎腫瘍はCT/MRIでここまで鑑別できる、第5回泌尿器画像診断・治療技術研究会、2017

秋田大宇、画像診断による腎がんの組織型鑑別～新しい組織型も含めて～、平成28年度がん診療連携拠点病院機能強化事業講演会、2017

橋本正弘、秋田大宇 他、嫌色素性腎細胞癌の造影超音波所見についての検討、第36回日本画像医学会、2017

秋田大宇 他、腎腫瘍のマネージメントにおける造影USの意義～CT、RI診断と対比して～、日本超音波医学会第89回学術集会、2016

橋本正弘、秋田大宇 他、Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasonography for the Evaluation of Dialysis-Associated Renal Cell Carcinoma in Comparison with Dynamic-Enhanced CT、The 12th Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology、2016

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：陣崎 雅弘

ローマ字氏名：(JINZAKI, masahiro)

研究協力者氏名：大熊 潔

ローマ字氏名：(OKUMA, kiyoshi)

研究協力者氏名：山田 祥岳

ローマ字氏名：(YAMADA, yoshitake)

研究協力者氏名：橋本 正弘

ローマ字氏名：(HASHIMOTO, masahiro)

研究協力者氏名：中村 幹夫

ローマ字氏名：(NAKAMURA, mikio)

研究協力者氏名：大家 基嗣

ローマ字氏名：(OYA, mototsugu)

研究協力者氏名：水野 隆一

ローマ字氏名：(MIZUNO, ryuichi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。