

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：72602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791519

研究課題名（和文） 超音波エラストグラフィによる新しい肝疾患診断法の確立

研究課題名（英文） Application of elastography for novel noninvasive diagnostic method for liver diseases.

研究代表者

井上 陽介（INOUE YOUSUKE）

公益財団法人がん研究会・有明病院消化器外科・医員

研究者番号：50597747

研究成果の概要（和文）：超音波エラストグラフィを肝臓外科領域に適用し、肝腫瘍性病変の術中診断、肝線維化の非侵襲的診断では、「硬さ」という新しいパラメータを導入して、新しい診断基準の確立を試みた。肝に対する触診が不可能である腹腔鏡手術において、腹腔鏡用エラストグラフィプローブを用いて術中診断技術を向上させ、腹腔鏡下手術における疑似触診の開発に着手した。

研究成果の概要（英文）：We applied elastography to the field of liver surgery, and evaluated its efficacy in intraoperative tumor diagnosis, noninvasive assessment of liver fibrosis, and virtual palpation in laparoscopic surgery. We proposed a parameter of “stiffness” as a novel clinical tool in the tumor diagnosis or liver fibrosis. In laparoscopic surgery where palpation is abandoned, we evaluate the efficacy of elastography as virtual palpation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器外科学

キーワード：elastography, 肝線維化、肝癌、腹腔鏡下手術、触診

1. 研究開始当初の背景

超音波は、非侵襲的な診断技術の代表格であり、その簡便性、安全性は当初から確立されているが、その客観性、対象臓器が限定されること、解像度の面など、診断能においてはCT、MRI等の放射線診断に比べて後塵を拝してきた。しかし近年のプローブの高周波化や超音波信号のデジタル高速処理化により、解像度は格段に向上し、さらに超音波造影剤の普及により、特に肝腫瘍の診断能は格段に飛躍したといえる。近年、超音波の新たな可能性として、Real-time elastography (RTE)、ならびに Transient elastography (TE) が開発され、徐々に臨床に適用されつつある。RTE

は対象の硬さの違いを色調の違いとして表現する。また、TEは、対象の硬度を定量化する。これらは超音波の画像検査の範疇を超えた、「超音波を利用した触診」とも呼べるものである。しかし、肝臓領域におけるエラストグラフィを用いた非侵襲的肝疾患診断法は、腫瘍診断はまだ確立されたものがなく、肝線維化診断も、肝生検に対する非劣性しか証明されていない。

2. 研究の目的

超音波エラストグラフィ（RTE）を用いた肝疾患の診断技術を開発、発展させ、迅速かつ非侵襲的な肝腫瘍の存在診断、質的診断（細

目①)はもとより、従来肝生検でのみ診断可能であった慢性肝炎進行度、肝硬変の有無の診断への応用(②)、触診が不可能な腹腔鏡下肝切除術での”疑似触診”としての診断技術の発案(③)を試みる。

3. 研究の方法

①腫瘍性病変の肝切除全例に対して術中に、RTEを施行し、得られたエラストグラムのパターンを分類し、質的診断のcriteriaを作成する。当科で行われる肝切除術中に、術者によるルーチンの術中Bモード超音波の後に、別の検者によりRTEを施行し、従来のリニア型術中プローブとミニコンベックス型術中プローブによる診断能を比較する。

<対象>

倫理委員会の承認後、2013年3月31日までの期間に当科で4cm以内の肝胆膵腫瘍性病変に対する手術を施行される患者のうち、インフォームドコンセントが得られ、且つ下記除外基準に抵触しない患者。対象症例は150例を予定。

②肝切除術中術前にRTEを用いて、肝線維化を推定し、切除標本の肝実質の繊維加療を組織学的に定量評価し、別途採取した肝生検標本の結果と比較する。当科での肝切除術予定患者に対し、術前および術中にRTEによる線維化推定を施行。肝切除術中、肝切除ラインが決定した後で、切除肝実質より術中肝生検を行う。切除標本より、1cm角の肝実質ブロック(肝深部かつ腫瘍より離れた部位)を採取しておく。症例が150例に達した時点で、Gold standardとして、ブロック標本からのAzan染色検体における、染色された線維組織の全体に対する面積率(Adobe Photoshopを使用)を用い、肝生検、RTEによる肝線維化の推定値と比較する。解析はAUROC解析による。RTEによる画像的肝線維化評価法は、得られた弾性画像の肝実質内の硬さの分布パターンとそのばらつきをパラメータ化し、Gold standardと比較することで、最も相関の強い回帰モデルを考案する。③腹腔鏡手術中に、

elastography機能を搭載した腹腔鏡専用プローブを適用し、触診の代替としての有用性を検討する。

4. 研究成果

①については、2013.3月時点で、症例登録147例のデータを基に、英語論文を執筆し現在投稿前である。先行して、2つの国際学会、1つの国内学会で発表を行った。

結果の概要：2011/11～2012/12に肝切除(腹腔鏡手術を除く)の術前並びに術中RTE(IORTE)を147症例223病変(肝細胞癌(HCC)92個、腺癌92個、内分泌腫瘍20個、良性腫瘍19個)に施行。IORTEの診断能及び体外式並びに術中プローブ(Linear型及びconvex型)間の差異を検討した。診断基準としてKatoらの分類The elasticity type of liver tumor (ETLT) (Kato K, et al. 2008)及びその修正版(Mod. ETLT)を用いた。

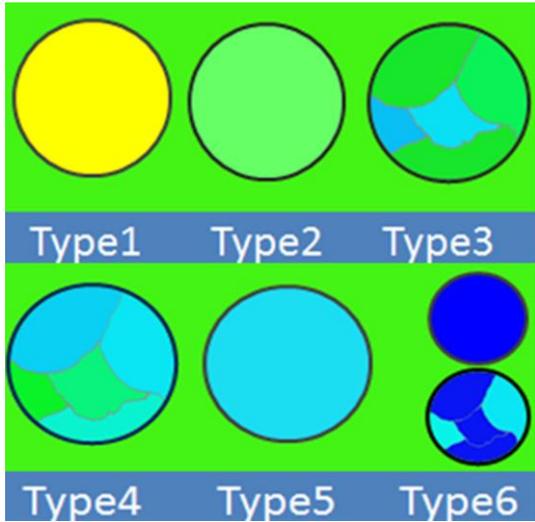
【成績】体表からのRTEでは全症例の21%である47例(HCC25個、腺癌18個、良性腫瘍4個)のみであるのに対し、IORTEでは悪性病変全てで弾性画像による描出が可能であった。術中LinearプローブによるMod. ETLTを用いたIORTEの診断では、HCC：感度86%、特異度92%、確度89%、腺癌：感度92%、特異度93%、確度93%、良性腫瘍：感度100%、特異度97%、確度97%であった。また、術中convexプローブでのMod. ETLTによるIORTEの診断は、HCC：感度86%、特異度75%、確度80%、腺癌：感度75%、特異度95%、確度86%、良性腫瘍：感度100%、特異度94%、確度94%であった。

【考察・結論】術前診断困難な腫瘍においても、IORTEは病変描出能に優れ、Mini-Linear型での適用が望ましい。Mod. ETLTを用いることにより血管腫などの良性疾患とHCCや腺癌との鑑別が、より確実となることが示唆された。体表からのRTEでは弾性画像が得にくく、体外からの肝腫瘍の描出力の向上が今後の課題である。

(表1 ETLT, Mod. ETLTによるパターン分類)

Final diagnosis	HCC		Adenocarcinoma		Other malignancy		Benign solid tumor	
	Linear n=88	conv. n=81	Linear n=90	conv. n=69	Linear n=18	conv. n=17	Linear n=17	conv. 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
mod.ETLT								
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

(図1: Mod. ETLT, 肝腫瘍に対する RTE で得られた画像パターンを分類。RTE では、走査対象の中で柔らかいもの(=弾性の大きいもの)は赤~黄色、同じ硬さのもの(=平均的な弾性のもの)は緑色、硬いもの(=男性の小さいもの)は水色~青で表示される。Type1: 周囲より柔らかい腫瘍、Type2: 周囲と等硬度の腫瘍、Type3: モザイク状で柔らかい成分が多い、Type4: モザイク状で硬い成分が多い、Type5: 均一に周囲よりやや硬い、Type6: 周囲とかけ離れて全体が硬い、または硬い成分を有する。

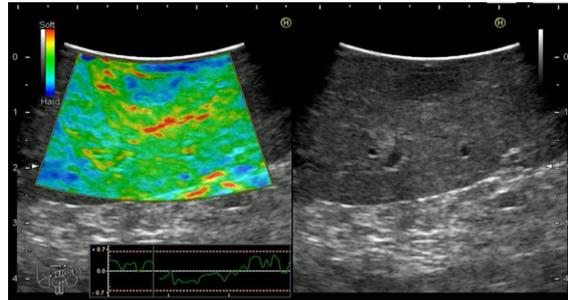


②については、2013.3月時点で、160例の症例登録が終了し、現在画像および切除標本の病理所見の解析中である。H25年度中に英語論文化、合わせて発表も行う予定である。
③については、ParisのInstitut Mutualiste Montsouris 病院・Gayet 教授の元で、昨年5月に約2週間の腹腔鏡下術中超音波術の研修を受けたのち、腹腔鏡下エラストグラフィプローベを用いた腹腔鏡診断症例を12病変に施行した。①で得られた、エラストグラフィによる腫瘍の質的診断カテゴリを用いて、③における腹腔鏡下エラストグラフィの診断能も評価する予定であるが、さらなる症例蓄積が必要である。

(表2 腹腔鏡下 RTE による診断結果)

診断	年齢	性別	腫瘍径 (mm)	病変主座	ETLT	mod.ETLT	術前RTE
HCC	56	M	12	S2	D	6	不可
HCC	56	M	12	S3	C	5	不可
HCC	75	M	18	S5	C	4	5
HCC	70	M	28	S7	D	5	不可
adenocarcinoma	71	F	25	S8	D	6	不可
adenocarcinoma	71	F	14	S5	D	6	6
adenocarcinoma	63	M	14	S5	C	6	6
adenocarcinoma	78	M	28	S2	D	6	6
adenocarcinoma	64	M	17	S6	C	6	不可
hemangioma	40	F	55	S3	A	2	不可
hemangioma	64	M	5	S2	A	2	不可

(図2 腹腔鏡下 RTE による肝腫瘍描出: 周囲との境界が不明瞭の腫瘍が Mod ETLT type4として描出される。



本研究の成果により、従来人の手によってなされ、主観的であった触診を、客観的かつ共有可能な情報に昇華し、触診不可能な状況でも「超音波による擬似触診」で代替することで、触診と同等以上の診断が実現しうる。②はまだデータ解析の段階であるが、肝の線維化診断がエラストグラフィで可能となれば、侵襲的かつ苦痛を伴い、コストも高い肝生検をエラストグラフィで代替できるようになる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

①【超音波で硬さを測る-超音波エラストグラフィを中心に】 肝臓外科領域における硬さの臨床(解説/特集)、成人病と生活習慣病(1347-0418)42 巻 7 号 Page843-848 査読なし

②【肝細胞癌 update 2012】 診断 肝細胞癌の診断法 ICG 蛍光法、エラストグラフィ(解説/特集)、外科(0016-593X)74 巻 2 号 Page157-163

③Inoue Y, Kokudo N Elastography for the hepato-biliary-pancreatic surgery. Surgery Today. In press.

④Omichi K, Inoue Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Okinaga H, Kokudo N. Intraoperative application of Real-time Tissue Elastography for focal liver lesions: initial experience using a mini-probe intraoperatively. Submitting to Annals of Surgery.

[学会発表] (計 4 件)

① Hybrid Intraoperative US diagnosis small focal liver lesions. -The initial experience using intraoperative sequential sonazoid and elastography. IHPBA 2012

②Intraoperative application of Real-time tissue elastography for focal liver lesions.-The initial experience using mini probe for intraoperative use. EASL2012

③肝胆膵外科領域に「硬さの科学」を導入するー当科での取り組みー 日本超音波医学会 2012

④肝臓外科領域におけるエラストグラフィ 第30回トプラ研究会

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

井上陽介 (INOUE YOSUKE)

公益財団法人がん研究会・有明病院消化器外科・医員

研究者番号 : 5 0 5 9 7 7 4 7