

審査の結果の要旨

氏名 田島 拓

本研究は近年開発された肝特異性の Magnetic Resonance Imaging (MRI) 造影剤である Gd-EOB-DTPA (日本名：ガドキセト酸ナトリウム) を用いた MRI に関する研究である。まず基礎的検討として人体での Gd-EOB-DTPA 投与後の肝信号強度の経時的変化、及び肝信号強度と肝機能との関係、さらに肝信号強度と生化学的データとの関連性を検討している。また臨床的研究の第一段階として、大腸癌(結腸・直腸癌)からの転移性肝腫瘍を有する患者を対象として造影 CT、非造影 MRI、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による大腸癌肝転移の検出感度を比較している。さらに第二段階として、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による大腸癌肝転移の診断における拡散強調画像の意義について検討しており、下記の結果を得ている。

1. 基礎的研究では、Gd-EOB-DTPA 投与後のピークの肝信号強度は投与後 30 分から 45 分後に得られると推察された。造影 30 分後の肝 SNR は慢性肝障害を有する患者群に比し正常肝機能群が有意に高く、肝細胞造影相における肝実質増強の程度が肝細胞機能を反映するという仮説を支持する結果となった。また肝 SNR のピーク値と相関する生化学的指標をステップワイズ法による重回帰分析にて決定し、結果 ICG-R15(%)値のみが有意な説明変数として検出された。
2. 臨床的研究の第一段階では、大腸癌肝転移の検出感度は、造影 CT で 59 – 62%、非造影 MRI で 61 – 72%、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で 74 – 88%であった。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は造影 CT 及び非造影 MRI より有意差を持って高い検出感度が得られ、経験年数の浅い放射線科医及び経験豊富な放射線科医の両方で同様の結果であった。さらに 10 mm 以下の病変群を対象とした解析でも、全読影医について Gd-EOB-DTPA 造影 MRI での検出感度は造影 CT 及び非造影 MRI に比し有意に高かった。
3. 臨床的研究の第二段階では、大腸癌肝転移症例を対象とし、1.5T MRI 装置を使用し MRI 画像を 3 群 (①DWI 群：非造影 MRI、②EOB 群：拡散強調画像を除いた非造影 MRI 及び造影 MRI、③combined 群：EOB 群に拡散強調画像を追加したもの) に分け 2 人の読影医で読影実験を施行した。結果、全病変検出率は 1 人の読影医で EOB 群及び combined 群において DWI 群に比し有意に高く、感度についてもほぼ同様の結果が得られ、両読影医で有意差が見られた。特異度は全ての画像群で有意差はなかった。陽性的中率は両読影医

で DWI 群が最も高値となったが有意差はなかった。alternative-free receiver operating characteristic (AFROC) curve analysis による ROC 曲線下の面積 (Az 値) は両読影医で EOB 群及び combined 群で DWI 群に比し高かったが有意差はなかった。結局 EOB 群と combined 群との比較では全ての統計学的パラメータに有意差は見られなかった。しかし、拡散強調画像の追加提示により複数の転移性肝腫瘍が新しく検出された。

以上、本論文の基礎的研究では、肝細胞造影相での肝実質増強効果の程度が肝細胞機能と関連していることがヒトにおいて初めて示され、ピークの肝信号強度が造影剤投与後 30 分から 45 分後に得られると推察されるという知見を得た。また、ICG-R15(%)値が造影 30 分後の肝信号強度と有意に相関するという結果を得、肝細胞造影相における肝信号強度の評価により肝全体あるいは局所的な肝予備能を評価できる可能性が示唆された。

本論文の臨床的研究では、全ての転移性肝腫瘍が病理学的検査により確認され、術中超音波 (IOUS) にて残肝に転移性肝腫瘍が存在しないことが確認されており、このような厳格な gold standard を用いた質の高い研究はこれより以前にはない。また、当院肝胆膵外科に紹介された患者を連続的に登録しているため、選出バイアスも少なく、当研究は質の高い study であると考えられる。第一段階では、特に小さな転移性肝腫瘍の検出において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は造影 CT に比し優れていると考えられ、肝細胞造影相は読影医の経験年数に関わらず高い肝転移検出能を持つことから、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は転移性肝腫瘍疑いの患者に対し有用な検査であると考えられた。また第二段階は、1.5T MRI 装置での大腸癌肝転移の検出における拡散強調画像の意義について検討された初の study であり、拡散強調画像の追加提示により複数の転移性肝腫瘍が新しく検出されており、大腸癌の転移性肝腫瘍の検出において拡散強調画像により病変の見落としを減らすことができる可能性が示唆された。

以上の成果は、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における肝信号強度の評価や大腸癌肝転移症例における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI や拡散強調画像の意義についてより深い知見を与えるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。