

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 三箇 克幸

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科がん総合医科学教授	市川 靖史
副査	横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学教授	矢尾 正祐
副査	横浜市立大学大学院医学研究科神経解剖学教授	船越 健悟

博士の学位論文審査結果の要旨

Use of intra-procedural fusion imaging combining contrast-enhanced ultrasound using a perflubutane-based contrast agent and auto sweep three-dimensional ultrasound for guiding radiofrequency ablation and evaluating its efficacy in patients with hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法のガイダンスと治療効果判定における auto sweep による三次元超音波とペルフルブタン造影超音波の融合画像の術中使用の検討)

学位論文の審査にあたり、申請者は上記表題について発表を行った

肝細胞癌に対する、ラジオ波焼灼療法（以下、RFA）の治療効果判定をする方法として、造影超音波（以下、CEUS）を用いた融合画像（以下、fusion imaging）の有用性が報告されてきた。fusion imaging の欠点として、融合する画像間に誤差を生じることであるが、超音波（以下、US）同士の融合であれば、誤差を最小限にすることが可能であると考えられる。既報では、参照画像は manual sweep を用いて取得しているが、manual sweep では、一定の速度で probe を動かさなかったり、肋骨で滑ったりしてしまうために、均一な volume data が取得できない場合があり、融合する画像間に誤差を生じてしまう。auto sweep は均一に volume data を取得する方法であるが、これに関する報告はない。今回、我々は、auto sweep を用いた、CEUS/US fusion imaging を、RFA 中の治療効果判定に用い、その判定能を評価した。本研究は、US 検査で同定可能な 50 結節を検討対象とした。RFA の 1 か月後の CECT または CEMRI での治療効果判定を至適基準にして、RFA 直後の CEUS/US fusion imaging での治療効果判定能を評価した。その結果、両 modality 間の評価の一致率は 88%であった。今回の研究では、auto sweep を用いた CEUS/US fusion imaging で RFA の術中に治療効果判定を行うことは、より正確な評価を行うことができる可能性があると考えられた。

以上の内容について、論文内容の説明がなされた。説明に続いて以下の質疑応答がなされた。

まず、矢尾副査より以下の質問がなされた。

1. auto sweep の probe を用いたことが今回の研究において新規性を有する点であるが、probe が別に必要になる。既に実診療で患者にも直ぐに実施可能な方法と考えられるが、コスト面は問題にならないか。
2. この機能は患者の体に probe を当てるだけで誰が実施しても自動的にデータを取得できる機能なのか。

3. 今回の研究に当たり，申請者が実際に行ったところはどこになるのか。
4. 今後の研究の方針をどう考えているか。

これらの質問に対し，以下の回答がなされた。

1. 3D probe が別に必要になるのでコスト面はかかるが，今回使用した 3D probe 自体は今回の研究に用いた手技以外にも，日常診療でもさまざまな場面で用いられているため，コスト面はさほど問題にはならないと考えている。
2. 自動で取得できるため，術者の技術差や経験に影響されることなくデータを取得できる点が利点と考えている。
3. 治療に関しては指導教官が行った。治療効果判定や症例の分析，データの収集、研究のまとめは申請者が実施した。
4. ガイドラインにも CEUS や fusion imaging に関する記載はあるが，引用文献が後ろ向き研究となっているため，推奨度が低いのが現状である。今後の方針としては症例を蓄積すると同時に前向き研究が必要であると考えている。本邦では HCC 患者が減少傾向にあり，症例を蓄積するためには多施設での研究も検討する必要があると考えている。

次に船越副査より以下の質問がなされた。

1. 誤差を減らす工夫をしていると思うが，最初の volume data を取得する際に呼吸を止めるということだが，これは呼気や吸気といった決まったタイミングで取得しているのか。
2. フォローアップ期間に 1 例の再発を認めているが，この症例は脈管に近い症例であったのか。
3. 局所再発を認めてしまった症例に関しては，どのように考察しているか。

これらの質問に対し，以下の回答がなされた。

1. 呼吸のタイミングは CT や MRI とは異なり，決まったタイミングでは行っていない。RFA では腫瘍を良好に視認できる呼吸のタイミングで行う。今回の研究でも volume data を取得する際には RFA の穿刺時に近い，すなわち腫瘍の視認性が良好なタイミングで取得しており，各々の症例に応じて呼吸のタイミングは異なっている。
2. RFA の 10 か月後に 1 例で再発を認めた。この症例に関しては，門脈に近接した腫瘍で，RFA の治療中の CEUS/US fusion imaging と RFA の 1 か月後の CEMRI で共に Grade B と評価した症例であり，十分な ablative margin を確保できなかったと判断した症例であった。また既報でも 2cm 以上の結節は局所再発率が高いとされているが，本症例も 2cm を越える症例であった。
3. 脈管に近接した腫瘍に関しては，肝動脈塞栓術の併用した治療や RFA ではなく体幹部定位放射線治療を選択する機会もある。適切な治療を選択すること

で局所再発率の更なる低下に寄与できる可能性があると考え、今後の研究課題としていきたい。

最後に市川主査より以下の質問がなされた。

1. 報告書に記載のある症例で、焼灼が不十分と評価したため追加焼灼を行い、RFAの1か月後のCEMRIで治療効果判定を行っている。この症例では、CEMRIでどこが追加焼灼した領域で、どの程度効果的な追加焼灼が行われていると判断しているか。
2. RFA中の初回の治療効果判定でGrade Aと評価した症例の中にも、RFAの1か月後の治療効果判定でGrade Bと評価された症例は存在するか。
3. 通常のUSでは治療効果判定が困難とされているが、今回用いた方法でも治療効果判定を行うことが困難な症例は存在すると考えているか。
4. 参照画像を取得した後に穿刺を行うが、画像同士の位置合わせはどのように行っているのか。

これらの質問に対し、以下の回答がなされた。

1. 追加焼灼された領域が、RFAの1か月後のCEMRIで、どの程度効果的に追加焼灼されたかに関しては、今回の研究では評価していなかった。今後の検討課題としたいと考える。
2. 初回の治療効果判定でGrade Aと評価した症例でも、RFAの1か月後の治療効果判定でGrade Bと評価した症例を2例認めた。日常診療において、5mm以上のablative marginを容易に確保できる症例は少なく、初回の治療効果判定で5mmをかりうじて確保した症例の中に、1か月後の治療効果判定でGrade Bと評価した症例があったと考えている。実際、追加穿刺を行った症例と行わなかった症例間の正診率に差は認めなかった。
3. 本研究では治療効果判定が困難であった症例は存在しなかったが、fusion imagingの機器そのものに最低2mmの誤差が存在しており、かりうじて5mmのablative marginを確保したような症例では、RFA中の治療効果判定とRFAの1か月後の治療効果判定結果が、一致しない場合があると考えた。
4. fusion imagingの位置合わせは、脈管同士の位置を合わせることで行っている。そのため、脈管があまり写っていない参照画像では位置合わせが困難になる場合がある。

その他にもいくつか質問があったが、いずれも適切な回答が得られた。

以上の審査より、本研究は「肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法のガイドランスと治療効果判定におけるauto sweepによる三次元超音波とペルフルブタン造影超音波の融合画像の術中使用の検討」において有用な知見を与え、さらなる臨床使用が期待されるものとして、博士（医学）の学位に値するものと判定され

た.