

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 田中 孝明

論 文 名 新規デバイスと超音波 fusion 法を用いた transient elastography による  
脾臓硬度測定方法の開発

---

### 学位論文要旨

#### [背景と目的]

慢性肝疾患の終末像である肝硬変は門脈圧亢進症をきたす。門脈圧亢進症は食道胃静脈瘤、脾腫、腹水、肝性脳症などを合併する。門脈圧亢進症が進展し、門脈圧の代替診断法である肝静脈圧較差 (Hepatic venous pressure gradient: HVPG) が 12 mmHg を超えた場合、静脈瘤からの出血リスクが高くなる。食道胃静脈瘤の診断は上部消化管内視鏡検査で行われるが、頻回な検査は患者の負担が大きく難しい。一方、HVPG が最も正確に門脈圧を反映するとされているが、測定にはカテーテル操作による観血的処置である血管造影を必要とする。申請者らは非侵襲的な超音波硬度診断法を用いて脾臓硬度 (splenic stiffness measurement: SSM) を測定し、SSM が HVPG と有意に高い相関を示すことを明らかにした。さらに SSM から HVPG を推測する予測式 SEP score ( $HVPG = SSM \times 1.63 - 2.88$ ) を開発し特許を取得している。同 SEP score は超音波硬度診断法のなかで strain imaging により算出した値を用いている。しかし、現在では shear wave imaging による超音波硬度測定法が汎用され、特に測定手段の容易な vibration controlled transient elastography (VCTE) が世界中で最も広く普及している。VCTE は 2 次元画像である B モードではなく、A モードと M モードにより測定することから、対象臓器の硬度を正確に測定しているかを確定できない。特に脾臓に VCTE の超音波信号を適切に送信することが難しく、VCTE による SSM 測定は極めて困難とされてきた。この欠点を克服するために申請者は超音波 fusion 画像の活用を試みた。そのために位置認識センサーを B モード超音波探触子と VCTE 探触子のそれぞれに付着させる新規デバイスを作成し、同デバイスを用いて超音波 fusion 法を活用した VCTE による SSM 測定方法の開発を研究の目的とした。

#### [材料と方法]

対象は 2019 年 6 月～9 月の期間に SSM を測定した 292 名。VCTE は非肥満症例に使用する M プロブを用いた。測定は申請者を含め 2 人の施行医が行った。硬度測定は 10 回の測定結果が得られるまで繰り返し測定した。VCTE 測定において不適切結果とされる検査成功率が

60%未満、四分位範囲 / 中央値が 30 %以上となった症例は除外した。最終的に探索的研究 102 名、検証的研究 50 名に分け、それぞれの研究において食道胃静脈瘤の評価解析の対象とした。磁場発生環境の中で超音波 fusion 画像を構築した。はじめに位置認識センサーを B モード超音波探触子に付着させ、脾臓領域において広く扇動走査を行い B モードの 3 次元画像を取得した。その後、位置認識センサーを VCTE の M プローブに付着させることで磁場発生環境の中で M プローブの傾き方向を検出し、前もって取得した B モード 3 次元画像から M プローブの向いている方向で通常の 2 次元 B モード画像を切り出すことができた。この際に B モード超音波探触子と M プローブそれぞれの先端（皮膚接地部）から同一部位に位置認識センサーを付着させる必要がある。申請者は各々の探触子に位置認識センサーを付着させる新規デバイス（アタッチメント）を考案し 3D プリンターで作成した。その結果、通常の超音波 B モード画像で脾臓を確認しながら SSM 測定をすることが可能となった。超音波 fusion 画像を用いた場合と用いなかった場合で SSM 測定を行った。また全ての患者で超音波検査の半年以内に内視鏡検査を行い、食道胃静脈瘤を評価した。研究は、認定臨床研究審査委員会国立大学法人愛媛大学臨床研究審査委員会によって承認されている（承認番号：IRB No. jRCTs062190005）。

[結果と考察]

292 名の内、肥満のため M プローブで SSM を測定できなかった 92 名は除外した。200 名の VCTE 施行症例において、成功率の中央値は超音波 fusion 画像を用いた群で 83.3%、用いなかった群で 57.6%であり、超音波 fusion 画像を用いることにより有意に測定率が向上した ( $P<0.01$ )。特に脾臓容積が 100 mL 以下の症例において、超音波 fusion 画像を用いた場合の成功率は 76.9%であり、脾腫がない場合でも適切に測定が行えた。食道胃静脈瘤診断能は、fusion 使用群の AUC は 0.921 であり非使用群の 0.858 に比べ有意に良好であった ( $p = 0.043$ )。ROC 曲線から導かれる治療適応のある食道胃静脈瘤についての SSM のカットオフ値は 46.3kPa だった。カットオフ値を 46.3kPa と設定した場合、陽性尤度比は 3.44、陰性尤度比は 0.11 だった。検証的研究において陽性尤度比は 3.44、陰性尤度比は 0.11 であった。両研究ともに陰性尤度比が良好であり、食道胃静脈瘤の除外診断に活用できることが示唆された。

[結論]

本研究により、アタッチメントを用いた超音波 fusion 画像により、超音波 B モード画像で脾臓を確認しながら VCTE によって SSM を測定できる方法を開発した。この方法により、従来 VCTE では測定困難であった脾臓硬度を高い成功率で測定できた。また、得られた SSM のカットオフ値を用いて、食道胃静脈瘤の除外診断への臨床応用が期待される。

<p>キーワード（3～5）</p>	<p>脾臓硬度（spleen stiffness measurement; SSM）            Vibration controlled transient elastography (VCTE)            超音波fusion画像（ultrasound-fusion imaging）            門脈圧亢進症            食道胃静脈瘤</p>
-------------------	--