

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	田中 孝明
審査委員	主査 今村 健志 副査 木村 映善 副査 宮川 正男 副査 井上 勝次 副査 下川 哲哉

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

審査結果の要旨

肝硬変は門脈圧亢進症を介して食道胃静脈瘤、脾腫、腹水、肝性脳症などさまざまな合併症を引き起こす。食道胃静脈瘤など重篤な合併症を予見して早期に対応するために、肝生検による病理的組織診断、上部消化管内視鏡や肝静脈圧較差 (hepatic venous pressure gradient: HVPG) 測定などが用いられるが、いずれも侵襲性が高く、患者負担が大きいために、低侵襲のスクリーニング法の開発が望まれている。申請者らの研究グループではこれまでに非侵襲的な超音波硬度診断法を用いて測定した脾臓硬度 (spleen stiffness measurement: SSM) が HVPG と有意に高い相関を示すことを明らかにしてきた。さらに SSM から HVPG を推測する予測式 SEP score を開発して特許を取得している。この SSM を正確に測定できれば、低侵襲で食道胃静脈瘤など重篤な合併症のスクリーニングが可能になる。しかし、世界中で広く普及している超音波硬度測定法 (vibration controlled transient elastography: VCTE) は、A モードと M モードにより測定することから、対象臓器、特に脾臓の硬度を正確に測定しているかを確定できない。そこで申請者は、超音波探触子に位置認識センサーを付着させる新規デバイスを作製し、2次元画像である B モードと VCTE の超音波 fusion 法を用いた新たな SSM 測定方法を開発した。

対象は、2019年6月～9月の期間に SSM を測定した 292 名で、M プローブを用いた VCTE を 2 人の医師で施行し、10 回の硬度測定で検査成功率が 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、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。

まず、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考案して 3D プリンターで作製した。作製した新規デバイスを使って、位置認識センサーを B モード超音波探触子に付着させ、脾臓領域位の B モード 3D 元画像を取得した。その後、新規デバイスを使って、位置認識センサーを VCTE の M プローブに付着させ、同じく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 2DB モード画像を切り出すことができ、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。

新規デバイスによる超音波 fusion 画像を用いた場合と用いなかった場合で SSM 測定を行い、比較検討した。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。

結果、対象者 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、残り 200 名の VCTE 施行症例において検討したところ、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。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%であった。さらに、食道胃静脈瘤診断能は、超音波 fusion 画像を使用した AUC は 0.921 であり使用しなかった場合の 0.858 に比べ有意に良好であった。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 のカットオフ値を設定でき、食道胃静脈瘤の除外診断に有用であることが示された。

本論文では、3D プリンターで新規デバイスを作製し、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 を測定できる超音波 fusion 画像法を開発した。その結果、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することができ、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た。公開審査会は、令和 3 年 1 月 14 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表し、その後、1) 開発した新規デバイスの原理、問題点について、2) デバイス・超音波 fusion 画像法の特許性や他の手法との比較について、3) 成功率を含めた検証の方法および再現性について、4) 脾臓の硬くなるメカニズムについて、5) 開発した手法を用いた新たなバイオマーカーのスクリーニングについて、6) サルコペニアを含め今後の臨床応用についてなど、技術開発、検証方法、病態メカニズムから臨床応用展開に関してまで幅広く多くの質問に対し、日本語で的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。