

学 位 論 文 題 名

A Study on Contrast-enhanced Ultrasonography with Second-generation Contrast Agent Sonazoid[®] for Diagnosis of Liver and Splenic Nodules in Dogs

(第二世代超音波造影剤ソナゾイド[®]を用いた造影超音波検査による
犬の肝臓および脾臓腫瘍の診断に関する研究)

学位論文内容の要旨

肝臓および脾臓は犬において悪性腫瘍の発生率が高い臓器であるが、画像診断検査により良悪性を鑑別することは多くの場合で不可能であり、病理組織検査が必須である。しかしながら近年、細網内皮系細胞であるクッパー細胞に取り込まれる性質を持つ超音波造影剤ソナゾイド[®]を用いることにより、人の肝臓腫瘍診断において、造影超音波検査は病理検査に匹敵する診断精度を持つことが示され、肝臓腫瘍の画像診断検査は新たなステージに到達した。一方で獣医学領域におけるソナゾイド[®]造影超音波検査に関する報告は極めて少なく、その有用性は不明である。そこで本研究では、犬の肝臓腫瘍診断におけるソナゾイド[®]造影超音波検査の精度を評価する（第一章）とともに、肝臓と同様に細網内皮系細胞を豊富に有する脾臓におけるソナゾイド[®]造影超音波検査の有用性を評価する（第二章）ことを目的とした。

第一章では、肝臓腫瘍を持つ犬 27 症例 28 結節に対してソナゾイド[®]造影超音波検査を実施した。造影所見は動脈相、門脈相および実質相それぞれにおいて、腫瘍のエコー源性を周囲の正常実質と比較して相対的に Hypo/Iso/Hyper の三群に分類した。その後、全例において病理組織学的検査もしくは細胞診を行い、病理学的診断とした。得られた造影所見から良悪性鑑別において有意 ($P < 0.05$) となる所見を抽出し、各々の感度、特異度を算出した。28 結節のうち、20 結節（結節性過形成 5 例、肝細胞癌 11 例、血管肉腫 1 例、混合型肝癌 1 例、カルチノイド 1 例、骨肉腫 1 例）においては病理組織学的検査により、2 結節（結節性過形成 1 例、リンパ腫 1 例）においては細胞診により確定診断を得た。残りの 6 結節においては細胞診とその他の臨床検査所見から血管肉腫であることが強く疑われたが、確定診断には至らなかった。確定診断が得られた 22 結節において統計学的解析を実施し、動脈相および実質相の評価が良悪性鑑別に有効であることが示された。実質相において Hypo と分類された結節は有意に悪性であり、感度 94%、特異度 100%で悪性と診断することが可能であった。動脈相において Hyper もしくは Hypo と分類された結節は有意に悪性であり、感度 93%、特異度 83%で悪性と診断することが可能で

あった。また動脈相では多くの肝細胞癌が Hyper となったが、全ての血管肉腫で Hypo であった。以上の結果から、ソナゾイド®造影超音波検査は、極めて高い精度で犬の肝臓腫瘍の良悪鑑別を行えることが明らかとなった。さらに、動脈相の検査所見から、悪性腫瘍のより詳細な鑑別診断が可能である可能性が示唆された。

第二章では、超音波検査により脾臓腫瘍が確認された犬 29 症例を対象とした。全症例にソナゾイド®造影超音波検査を実施し、早期血管相、後期血管相、および実質相において腫瘍のエコー源性を周囲の正常実質と比較して相対的に、Hypo/Hetero/Iso の三群に分類した。その後、全例において病理学的検査を実施し、確定診断を得た。得られた造影所見から良悪性鑑別において有意 ($P < 0.05$) となる所見を抽出し、各々の感度、特異度を算出した。29 症例中、良性腫瘍は 13 例（結節性過形成 8 例、血腫 2 例、髄外造血 2 例、肉芽腫 1 例）であり、悪性腫瘍は 16 例（血管肉腫 8 例、リンパ腫 3 例、組織球性肉腫 2 例、平滑筋肉腫 1 例、骨肉腫 1 例、癌腫 1 例）であった。統計学的解析により、早期血管相および後期血管相の評価が良悪性鑑別に有効であることが示されたが、実質相においては有意な所見は認められなかった。早期血管相においては、Hypo と分類された症例は、感度 38%、特異度 100%にて悪性と診断することが可能であった。後期血管相においては、Hypo と分類された症例は、感度 81%、特異度 85%にて悪性と診断することが可能であった。以上の結果から、ソナゾイド®造影超音波検査が犬の脾臓腫瘍の良悪性鑑別に有用であることが明らかとなった。ただし、その評価には早期および後期血管相のみが有用であり、実質相において有意な所見は認められなかった。これは、実質相の評価が良悪性鑑別において有用となる肝臓腫瘍とは著しく異なる結果であった。

本研究の成果より、犬の肝臓および脾臓腫瘍の良悪性鑑別においてソナゾイド®造影超音波検査が極めて有用であることが示された。これは、これまで腫瘍の診断において、病理組織学的検査に頼らざるを得なかった臨床獣医学において、画像診断検査法による確定診断へと近づく大きな一歩となる。さらに今後の研究により、本法を用いて良悪性鑑別のみならず、より詳細な鑑別診断が可能となることが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 滝 口 満 喜

副 査 教 授 奥 村 正 裕

副 査 准教授 落 合 謙 爾

副 査 准教授 山 崎 真 大

学 位 論 文 題 名

A Study on Contrast-enhanced Ultrasonography with Second-generation Contrast Agent Sonazoid[®] for Diagnosis of Liver and Splenic Nodules in Dogs

(第二世代超音波造影剤ソナゾイド[®]を用いた造影超音波検査による
犬の肝臓および脾臓腫瘍の診断に関する研究)

肝臓および脾臓は犬において悪性腫瘍の発生率が高い臓器であるが、画像診断検査により良悪性を鑑別することは多くの場合で不可能であり、病理組織検査が必須である。しかしながら近年、細網内皮系細胞であるクッパー細胞に取り込まれる性質を持つ超音波造影剤ソナゾイド[®]を用いることにより、人の肝臓腫瘍診断において、造影超音波検査は病理検査に匹敵する診断精度を持つことが示され、肝臓腫瘍の画像診断検査は新たなステージに到達した。一方で獣医学領域におけるソナゾイド[®]造影超音波検査に関する報告は極めて少なく、その有用性は不明である。そこで本研究では、犬の肝臓腫瘍診断におけるソナゾイド[®]造影超音波検査の精度を評価する（第一章）とともに、肝臓と同様に細網内皮系細胞を豊富に有する脾臓におけるソナゾイド[®]造影超音波検査の有用性を評価する（第二章）ことを目的とした。

第一章では、肝臓腫瘍を持つ犬27症例28結節に対してソナゾイド[®]造影超音波検査を実施した。造影所見は動脈相、門脈相および実質相それぞれにおいて、腫瘍のエコー源性を周囲の正常実質と比較して相対的にHypo/Iso/Hyperの三群に分類した。その後、全例において病理組織学的検査もしくは細胞診を行い、病理学的診断とした。得られた造影所見から良悪性鑑別において有意 ($P < 0.05$) となる所見を抽出し、各々の感度、特異度を算出した。28結節のうち、20結節（結節性過形成5例、肝細胞癌11例、血管肉腫1例、混合型肝癌1例、カルチノイド1例、骨肉腫1例）においては病理組織学的検査により、2結節（結節性過形成1例、リンパ腫1例）においては細胞診により確定診断を得た。残りの6結節においては細胞診とその他の臨床検査所見から血管肉腫であることが強く疑われたが、確定診断には至らなかった。確定診断が得られた22結節において統計学的解析を実施し、動脈相および実質相の評価が良悪性鑑別に有効であることが示された。実質相においてHypoと分類された結節は有意に悪性であり、感度94%、特異度100%で

悪性と診断することが可能であった。動脈相においてHyperもしくはHypoと分類された結節は有意に悪性であり、感度93%、特異度83%で悪性と診断することが可能であった。また動脈相では多くの肝細胞癌がHyperとなったが、全ての血管肉腫でHypoであった。以上の結果から、ソナゾイド[®]造影超音波検査は、極めて高い精度で犬の肝臓腫瘍の良悪鑑別を行えることが明らかとなった。さらに、動脈相の検査所見から、悪性腫瘍のより詳細な鑑別診断が可能であることが示唆された。

第二章では、超音波検査により脾臓腫瘍が確認された犬29症例を対象とした。全症例にソナゾイド[®]造影超音波検査を実施し、早期血管相、後期血管相、および実質相において腫瘍のエコー源性を周囲の正常実質と比較して相対的に、Hypo/Hetero/Isoの三群に分類した。その後、全例において病理学的検査を実施し、確定診断を得た。得られた造影所見から良悪性鑑別において有意 ($P < 0.05$) となる所見を抽出し、各々の感度、特異度を算出した。29症例中、良性腫瘍は13例（結節性過形成8例、血腫2例、髄外造血2例、肉芽腫1例）であり、悪性腫瘍は16例（血管肉腫8例、リンパ腫3例、組織球肉腫2例、平滑筋肉腫1例、骨肉腫1例、癌腫1例）であった。統計学的解析により、早期血管相および後期血管相の評価が良悪性鑑別に有効であることが示されたが、実質相においては有意な所見は認められなかった。早期血管相においては、Hypoと分類された症例は、感度38%、特異度100%にて悪性と診断することが可能であった。後期血管相においては、Hypoと分類された症例は、感度81%、特異度85%にて悪性と診断することが可能であった。以上の結果から、ソナゾイド[®]造影超音波検査が犬の脾臓腫瘍の良悪性鑑別に有用であることが明らかとなった。ただし、その評価には早期および後期血管相のみが有用であり、実質相において有意な所見は認められなかった。これは、実質相の評価が良悪性鑑別において有用となる肝臓腫瘍とは著しく異なる結果であった。

本研究の成果より、犬の肝臓および脾臓腫瘍の良悪性鑑別においてソナゾイド[®]造影超音波検査が極めて有用であることが示された。これは、これまで病理組織学的検査に頼らざるを得なかった動物の腫瘍診断において、画像診断検査法による確定診断へと近づく大きな一歩となる。さらに今後の研究により、本法を用いて良悪性鑑別のみならず、より詳細な鑑別診断が可能となることが期待される。よって審査員一同は、上記博士論文提出者中村健介氏の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。