

## 論文審査の結果の要旨

氏名：天羽 隆男

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：犬における Computed Tomography Perfusion 撮像法の臨床応用に関する研究

審査委員：（主査） 教授 浅野 和之  
（副査） 教授 亘 敏広  
（副査） 教授 中山 智宏

Computed Tomography Perfusion (CTP) 撮像法は、生体組織の生理学的特徴を反映するコンピューター断層装置 (CT) を用いた機能画像検査の一つであり、毛細血管もしくはそれに準ずる機能血管系の組織血流量（組織灌流量）を定量的に測定することができる画像検査技術である。CTP 撮像法の測定原理は血管造影剤投与による造影輝度の経時的变化を表した時間造影輝度曲線 (TDC) を用いた数学的解析に基づき、対象臓器の組織灌流量を算出することができる。人の肝疾患では CTP 撮像法によって鑑別診断の精度が向上したと報告されている一方、小動物医療では CTP 撮像法の臨床応用は検討されていない。

そこで本研究は、犬における CTP 撮像法の臨床応用を目指し、まずは造影剤の投与条件が肝臓の TDC に与える影響について検討し、肝臓の CTP 撮像法を確立した。次いで、犬の門脈体循環シャント (PSS) 症例に対して術前に CTP 撮像法を行い、得られた肝臓組織血流灌流量およびシャント率に関してそれらの臨床的有用性および病態生理学的意義について検討した。さらに、犬の肝臓腫瘍症例に対して CTP 撮像法を実施し、それらの診断学的意義と臨床的有用性について検討した。

### 第1章 健康犬の肝臓における CTP 撮像法の確立

CTP 撮像法で得られる TDC の形態はアルゴリズムに対する適合性に大きく関与する。肝臓は動脈と門脈から血液供給の2重支配を受けていることから、各々の血液灌流量を評価するために CTP 撮像法では Dual input maximum slope 法 (DIMS 法) というアルゴリズムが用いられる。DIMS 法を採用する場合には動脈の TDC のピークが明瞭であり、門脈の TDC のピークよりも前にあることが条件であり、動脈と門脈の TDC が十分に分離していることが必要である。人では、動脈 TDC のピークを明瞭にし、動脈と門脈の TDC を各々十分に分離させるため、CTP 撮像法は少量の造影剤を 10 秒以内で投与することが推奨されているが、犬では最適な造影剤の投与条件について確立されていない。そこで、本章では犬の肝臓における CTP 撮像法を確立するため、造影剤の投与条件が大動脈、門脈および肝臓実質の TDC に与える影響を検討した。

本章では5頭の健康犬を用い、それぞれの犬で造影剤の投与条件が異なる5回のCT撮影を実施した。造影剤の投与条件の検討には、造影剤の投与時間を10秒間で固定し、投与量を450 mgI/kg、600 mgI/kg、750 mgI/kgとした3群、および造影剤の投与量を600 mgI/kgに固定し、投与時間を5秒間、10秒間、15秒間で投与した3群を用いた。CT撮影は全身麻酔下にて行い、1回0.5秒の撮影を1秒間隔で1分間、計41回の前腹部ボリューム撮影を行った。得られた画像において、大動脈（第13胸椎レベル）、門脈（胃十二指腸静脈合流から門脈右枝分枝までの間）および肝臓実質に円形の関心領域 (ROI) を設定し、ROI内のCT値をハンズフィールド・ユニット (HU) として経時的に記録してTDCを作成した。得られたTDCから次のパラメータを算出した：動脈輝度上昇開始時間 (T-AEA)、動脈最大輝度 (AEP)、動脈最大輝度到達時間 (T-AEP)、門脈輝度上昇開始時間 (T-PEA)、門脈最大輝度 (PEP)、門脈最大輝度到達時間 (T-PEP)、肝臓実質輝度上昇開始

時間 (T-HEA)、肝臓実質最大輝度 (HEP)、肝臓実質最大輝度到達時間 (T-HEP)。さらに各葉にて DIMS 法を用いた CTP 解析を実施し、動脈血由来組織灌流量 (HAF)、門脈血由来組織灌流量 (HPF) および肝臓灌流指数 (HPI) を算出した。

造影剤の投与量に関して、750 mgI/kg の場合は 450 mgI/kg の場合と比較し、大動脈の TDC の AEP が有意に増加し、門脈および肝臓実質の TDC の PEP および HEP が有意に増加した。造影剤の投与時間に関して、15 秒間の場合は 5 秒間の場合と比較し、大動脈の TDC の T-AEP が有意に延長し、AEP が有意に低下した。さらに、肝臓実質の TDC の T-HEA が有意に延長し、HEP が有意に増加した。一方、門脈の TDC は造影剤の投与時間による有意な変化は認められなかった。尾状葉尾状突起の HAF、HPI、外側左葉の HPF および外側右葉の HPI は造影剤の投与量による有意差が認められた。また、尾状葉尾状突起の HAF、HPI および外側左葉の HPI は、造影剤の投与時間による有意差が認められた。

本章の研究結果から、動脈と門脈の TDC を分離させるためには、造影剤の投与時間を短くすることが重要であり、人と同様に 10 秒間以内で造影剤を投与することが有効であった。したがって、犬の肝臓 CTP 撮像法における造影剤の投与条件として、造影剤の投与量を 600 mgI/kg、投与時間を 10 秒間以下に固定することが最も臨床的に適していると判明した。

## 第2章 犬の門脈体循環シャントにおける肝臓 CTP 撮像法の有用性

PSS とは門脈血が肝臓を迂回して体循環へと流入する血管異常であり、犬では先天性かつ肝外性であることが多い。先天性肝外性 PSS に対する治療の第一選択は外科手術であり、術式には外科的結紮術、アメロイド・コンストリクター設置術 (ACP)、セロハン・バンディング術、経皮経静脈的コイル塞栓術 (PTCE) などがある。PSS において、シャント率 (SF) は全門脈血流量に対する肝臓を迂回する血液量の割合を示し、PSS の病態生理や肝臓の病理学的変化に大きく影響を及ぼす。しかし、犬の PSS における SF の病態生理学的および診断学的意義については十分に検討されておらず、SF と臨床的特徴との関連性も証明されていない。そこで、本章では第 1 章で確立した肝臓 CTP 撮像法を用いて SF 計測と CTP 解析を行い、それらの病態生理学的および診断学的意義について検討することを目的とした。

本章では本学附属動物病院に来院し、CT 検査にて PSS と診断された犬 36 頭を対象とした。すべての犬において、術前に肝臓 CTP 撮像法を実施した。肝臓 CTP 撮像法は第 1 章の結果から、造影剤の投与量を 600mgI/kg、投与時間を 8 秒間に固定して実施した。CT 所見を基にシャントタイプの分類を行い、SF の測定および CTP 解析を実施した。CTP 解析は DIMS 法を用い、HAF、HPF および HPI を計測した。すべての犬はシャント血管の部分結紮術 (PL)、完全結紮術 (CL)、ACP、PTCE のいずれかの術式による外科的治療を受けた。SF および肝臓 CTP 解析のパラメータをシャントタイプ、年齢、臨床症状の有無、術中門脈圧および術式により比較検討した。数値の結果はすべて中央値[範囲]で表した。

対象犬 36 頭の年齢は 2.5 [0-12] 歳齢、体重は 3.1 [1.4-8.5] kg であった。犬種ではトイ・プードル (n=8) が最も多く、次いでヨークシャー・テリア (n=5) および雑種 (n=5) が認められた。シャントタイプは左胃-横隔静脈シャント (n=15) が最も多く、次いで左胃-後大静脈シャント (n=11) が多く認められた。全頭における SF は 48.9 [7.6-100] % であり、左胃-横隔静脈シャントの SF は左胃-後大静脈シャントよりも有意に低値を示した。また、3 歳齢未満の犬における SF は、3 歳齢以上の犬と比較して有意に高値を示した。3 歳齢未満の犬において、臨床症状を示した犬における SF は臨床症状を示さなかった犬と比較して有意に高値を示した。しかし、3 歳齢以上の犬において、SF は臨床症状発現の有無で有意差を認めなかった。SF とシャント血管仮遮断時の門脈圧との間には有意な相関を認め、決定係数は 0.78 であった。PSS の治療として、PL が実施された犬の SF は他の術式が選択された犬の SF と比較して有意に高値を示した。

本章の研究結果から、先天性肝外性 PSS の犬において肝臓 CTP 撮像法によって SF を計測することが可能であり、SF は PSS の病態生理学的状態を反映しており、外科的治療時の術式選択の一助として有効である可能性が示唆された。

### 第3章 犬の肝臓腫瘍症例における CTP 撮像法の有用性

犬の肝臓腫瘍の治療の第一選択は外科切除であるが、術中の切除状態や腫瘍の組織学的分類が予後に大きく影響を及ぼす。近年、人において、CTP 解析は肝臓腫瘍の鑑別診断に有用であると報告されている。一方、犬の肝臓腫瘍における CTP 撮像法に関する報告は見当たらない。そこで、本章では第1章で確立した肝臓の CTP 撮像法を基に、肝臓腫瘍症例における CTP 解析を行い、その有用性について検討することを目的とした。

症例1は雑種犬、避妊雌、10歳齢で、体重19.0 kg、症例2は雑種犬、避妊雌、10歳齢、体重3.8 kgであり、両症例とも肝臓腫瘍の疑いで本学附属動物病院に紹介され、術前にCTP撮像法を行った後に肝臓腫瘍摘出術が実施された。摘出された腫瘍は病理組織学的検査に供した。

症例1では外側左葉に単一の腫瘍性病変が認められ、DIMS法によるCTP解析を行ったところ、他の正常な肝葉と比較して腫瘍のHAFは同等、HPFは低値、HPIは高値を示した。肝臓腫瘍は病理組織学的に肝細胞癌と診断された。

症例2では内側左葉に単一の腫瘍性病変が認められ、DIMS法によるCTP解析を行ったところ、他の正常肝葉と比較して腫瘍のHAFとHPFは低値、HPIは高値を示した。肝臓腫瘍は病理組織学的に肝胆管癌と診断された。

以上、肝臓腫瘍症例においてCTP撮像法を実施したところ、腫瘍のHPFは低下してHPIが増加していた。このように、腫瘍におけるCTP解析の結果は他の正常な肝葉とは大きく異なっており、腫瘍の病態生理学的状態および血行動態的状态を反映している可能性が示唆された。

本研究は犬の肝臓におけるCTP撮像法を初めて確立し、臨床応用することによってその有用性および病態生理学的意義について明らかにした。犬の肝臓CTP撮像法は適切な造影剤投与条件を用いて実施すべきであり、第1章の結果から造影剤は10秒間以内で投与する必要があることが明らかとなった。そして、第2章ではPSSの症例に、第3章では肝臓の腫瘍性疾患に対してCTP解析を行ったところ、PSSではシャントタイプや年齢、臨床症状の有無による血行動態の変化をCTP解析で評価することができ、肝臓の腫瘍症例では健常犬とは異なるCTP解析値が得られ、鑑別診断の有用性を示唆するものであった。以上のことから、犬の肝臓におけるCTP撮像法は臨床的に有用であることが示唆され、本研究はその一旦を明らかにすることで小動物臨床の発展に寄与するものであり、高い価値を有するものであることが示された。

よって本論文は、博士（獣医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成31年 2月21日