

## 論文審査の結果の要旨

氏名：南雲 隆弘

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：犬の肝臓および副腎に対する造影超音波検査の臨床的有用性に関する研究

審査委員：（主査） 教授 浅野 和之  
（副査） 教授 渋谷 久  
（副査） 教授 中山 智宏

造影超音波検査(CEUS)はヒト医学領域において、腫瘍の鑑別やセンチネルリンパ節の同定、分子標的薬の治療効果判定など様々な研究が実施されている。特に日本では第2世代の超音波造影剤のソナゾイドが主流となっており、肝臓腫瘍や乳腺腫瘍の鑑別で実際の医療現場においても活用されている。獣医学領域においても近年研究が盛んに行われており、肝臓腫瘍の良性悪性の鑑別診断では高い診断精度を示し、その有用性が明らかになりつつある。しかし、その研究領域は限定されており、犬において他の肝疾患や肝臓以外の臓器の悪性腫瘍などに対するCEUSの臨床的有用性については未だ十分検討されておらず、確立されていない。また、その基礎となる正常組織における超音波造影剤の描出条件にも不明な点が多く残されている。

以上のことから、犬におけるCEUSの臨床的有用性の確立を目指し、第1章では正常肝臓の関心領域(ROI)のサイズや位置におけるCEUSの定量的評価への影響を検討し、犬の肝臓における最適なROIのサイズと位置の決定を目的とした。次いで、第2章では第1章で得られた最適なCEUSの描出条件を用いて、肝臓の先天性疾患である門脈体循環シャント(PSS)におけるCEUSの診断的意義とシャントタイプや術式選択への関連性を検討した。また、第3章では正常副腎におけるCEUSの最適な条件設定と特徴的所見を得ることを目的とし、第4章では副腎腫瘍におけるCEUSの鑑別診断の有用性の検討を行った。

### 1. 犬の肝臓における造影超音波検査の定量的評価に関する検討

医学領域では肝臓実質におけるROIのサイズは時間強度曲線(TIC)に影響を与えないが、ROIの深度によってTICが影響を受けることが知られている。しかし、獣医学領域においてROIのサイズや位置による肝臓のTICの影響を検討した報告はない。そこで、本章ではROIのサイズと深度が健常犬の肝臓におけるCEUSの定量的評価に与える影響の検討を目的とした。

健常ビーグル犬5頭を対象とし、左側横臥位に保定して右肋間アプローチにより肝臓と門脈を描出した。超音波造影剤ソナゾイドを0.015ml/kgを静脈投与して2分間記録した。肝臓実質と門脈にそれぞれROIを設置した。肝臓実質にROIサイズを5mm、10mm、15mm、20mm、ROI深度を1cm、2cm、3cm、4cmでそれぞれ設置し、TICを作成した。門脈には5mmのROIを設置した。得られたTICから、Peak signal intensity(PI)、Time to peak(TTP)、Time to peak signal intensity(TPI)、Rising rate(RR)、 $\Delta$ HP-PVを算出した。得られたパラメータはROIサイズ、深度それぞれで比較検討を行った。

ROIサイズにおいて、PIで20mmと比較して5mmで有意に高値を示した。ROI深度においても、PIで1cmと2cm、1cmと3cmのそれぞれで有意差が認められ、ROI深度2-3cmが最もPIの値が高かった。TTP、TPI、RR、 $\Delta$ HP-PVはROIサイズ、深度ともに明らかな有意差は認められなかった。

以上より、本章では健常犬の肝臓を用いてCEUSにおけるROIサイズ、深度の定量的評価への影響を検討し、ROIサイズ、深度ともにPIでは影響を与えるが、TTP、TPI、RR、 $\Delta$ HP-PVには影響を与えないことが判明した。

## 2. 犬の門脈体循環シャントにおける造影超音波検査の臨床的有用性

近年、獣医学領域では CEUS による PSS の診断への有用性が報告されたものの、対象となった例数は少なく、CEUS 所見上のシャントタイプや術式による差異は比較検討されていない。そこで、本章では第 1 章で得られた条件をもとに、犬の PSS におけるシャントタイプや術式の違いによる CEUS 所見の比較検討を行った。

2019 年 8 月から 2020 年 10 月までに日本大学動物病院外科に来院した PSS 罹患犬 17 頭を対象とした。また、健常犬群として第 1 章で用いたビーグル犬 5 頭の CEUS データを使用した。第 1 章と同様な方法で CEUS を行って 30 秒間観察した。また、肝臓実質と門脈に ROI を置き、それぞれ TIC を作成した後、そこから TPI、RR、 $\Delta$ HP-PV を各々算出した。得られた各パラメータを用いて PSS のシャントタイプ、肝内門脈枝のグレード分類、術式や門脈圧に関して解析を行った。

シャントタイプは左胃-横隔静脈シャント (LGP) が 10 頭、左胃-後大静脈シャント (LGC) が 3 頭、その他のシャントタイプ (右胃-後大静脈シャント、左胃-奇静脈シャント、右胃-左胃-後大静脈シャント、脾静脈-横隔腹静脈シャント：各 1 頭) が 4 頭であった。術式は完全結紮術 (CL) が 7 頭、経皮静脈的コイル塞栓術 (PTCE) が 4 頭、部分結紮術 (PL) が 4 頭、アメロイドコンストリクター設置術 (ACP) が 2 頭であった。健常犬群と PSS 群において、各パラメータにおいて有意差は認められなかった。健常犬群と各シャントタイプ間では  $\Delta$ HP-PV で、その他は LGP と比較して有意に短かった。その他のパラメータでは有意差は認められなかった。健常犬群と各術式間では TPI、RR で PL と CL 間で有意差を認めた。各肝内門脈枝のグレード間において、TPI でグレード 1 はグレード 3、4 と比較して有意に短縮しており、RR ではグレード 1 はグレード 4 と比較して有意に上昇していた。仮遮断前の門脈圧と各パラメータの間では相関性はなかったものの、仮遮断時の門脈圧は TPI、 $\Delta$ HP-PV との間で有意な負の相関が認められた。また、仮遮断時の門脈圧を仮遮断前の門脈圧で除した門脈圧上昇率は TPI との間では有意な負の相関が、RR との間では有意な正の相関が認められた。

以上より、CEUS の各シャントタイプ、術式による各パラメータの変動を明らかにした。また、TPI、RR は肝内門脈枝の発達程度を反映する可能性が示唆された。各パラメータは仮遮断時の門脈圧、門脈圧上昇率と有意な相関を認めたことから、CEUS は PSS の術式を計画するのに有益な情報を提供できる可能性が示された。

## 3. 犬の副腎における造影超音波検査の定性的および定量的評価に関する検討

獣医学領域においても近年、正常副腎、下垂体性副腎腫大、副腎腫瘍において第 2 世代の超音波造影剤のソノビューを用いた CEUS を実施した報告がなされているものの、正常副腎における CEUS の定量的評価に関しては報告数も少なく、未だ十分に確立されたとは言いがたい。さらに、ソナゾイドを用いて犬の正常副腎を評価した報告は見当たらない。そこで、本章ではソナゾイドを用いた犬の正常副腎における CEUS の定性的および定量的評価について検討を行った。

健常ビーグル犬 5 頭を対象とし、仰臥位に保定して両側副腎をそれぞれ矢状断面像で描出した。超音波造影剤ソナゾイドを 0.015ml/kg を静脈投与して 2 分間記録した。集積した画像データから造影の均一性とパターンについて定性的に評価した。左右の副腎全体と副腎皮質、髄質それぞれに ROI を設置し、TIC を描出して近似曲線を作成した。それぞれの曲線から PI、TPI、Mean transit time (MTT)、upslope、downslope を左右副腎、副腎皮質髄質ごとに算出した。左右副腎間と副腎皮質髄質間における各パラメータを比較検討した。

左右副腎ともに造影の均一性は全頭で均一であった。造影パターンにおいては、左側副腎は 4 頭で中心性、1 頭で辺縁性に造影したのに対し、右側副腎では 3 頭で辺縁性、2 頭で中心性の造影を示した。左右副腎各 5 結節での各パラメータの比較では有意差は認められなかった。副腎皮質、髄質において TIC を作成

できたのは4結節であった。副腎皮質と髄質において、TPIで副腎髄質の方が有意に短いことが示された。その他のパラメータでは有意差が認められなかったものの、MTTでは髄質の方が短く、PI、upslope、downslopeでは髄質の方が高い傾向が認められた。

以上より、本章ではソナゾイドを用いた健常犬の副腎のCEUSの定性的および定量的評価の基礎となるデータが得られた。本章で得られた基礎的データは、本邦での犬の副腎疾患の診断におけるソナゾイドを用いたCEUSの臨床応用に役立つものと考えられた。

#### 4. 犬の副腎腫瘍における造影超音波検査の臨床的有用性

副腎腫瘍はその腫瘍の種類によって治療成績や術中管理が異なり、術前の副腎腫瘍の鑑別診断は臨床的に非常に重要である。したがって、本章では第3章の結果をもとに犬の副腎腫瘍の鑑別診断におけるCEUSの臨床的有用性の検討を行った。

2016年2月から2018年9月にかけて日本大学動物病院外科に来院し、術前のCEUSで造影が確認でき、副腎腫瘍摘出術を実施した犬43頭を対象とした。術前に実施したCEUSは、第3章と同様な方法で実施し、PI、TPI、MTT、upslope、downslopeを腫瘍ごとに算出して比較検討を行った。

43症例のうち、摘出された腫瘍は合わせて44結節であり、副腎皮質腺腫(CA)が6結節、副腎皮質腺癌(CAC)が12結節、褐色細胞腫(PHEO)が26結節であった。PIでは統計学的有意差は認めなかったものの、PHEOにおいて高い傾向が認められた。TPI、MTT、downslopeではCAとPHEO、CACとPHEOともに有意差が認められた。一方、upslopeにおいてはCACとPHEOの間で有意差が認められた。

以上より、本章ではupslopeがCACとPHEOの間で有意差を認め、TPI、MTT、downslopeが副腎皮質腫瘍とPHEOの間で有意差を認めた。本章の結果からPHEOの術前鑑別診断としてCEUSは有用であることが示唆された。

#### 総括

本研究によって第1章ではROIのサイズと位置が犬の正常肝臓におけるCEUSの定量的評価に与える影響が明らかとなり、犬の肝疾患に対してCEUSを用いる際に有用な基礎的データを構築できた。さらに、第2章では犬のPSSにおけるシャントタイプや術式によるCEUS所見が明らかになり、術前のCEUSを実施することで術式の推定を行うことができる可能性が示され、その臨床的有用性が示唆された。第3章では健常犬における副腎のCEUSの定性的および定量的評価の基準が明らかとなり、犬の副腎腫瘍をCEUSで診断する際の基礎的データを得ることができた。そして、第4章では犬の副腎腫瘍におけるCEUS所見の解析を行い、CEUSは副腎腫瘍の発生由来を鑑別する術前診断ツールとして臨床的に有用であることが示唆された。

以上のことから、本研究により犬の肝臓および副腎における非腫瘍性あるいは腫瘍性疾患に対するCEUSの臨床的有用性が示唆され、この研究成果は小動物臨床の発展に大きく寄与するものであると考えられた。

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