

主論文の要旨

Feasibility of Routine Application of Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion-Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases

〔大腸癌肝転移に対する術前評価としての拡散強調MRIを併用した
ガドキセト酸ナトリウム造影MRIの蓋然性〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：榑野 正人 教授)

田中 征洋

【緒言】

大腸癌肝転移に対する肝切除術は長期生存を達成するために必須な治療法であり、大腸癌肝転移に対する正確な術前評価は手術適応を決定する上で重要である。

造影CTは大腸癌肝転移を評価する最も一般的な検査である。一方、近年MRI装置やその造影剤が発展を遂げた。ガドキセト酸ナトリウム造影MRI (Gd-EOB-MRI)はダイナミック撮像と肝細胞相撮像が可能であり、大腸癌肝転移を含めた肝腫瘍の質的診断として有用であることが報告されてきた。さらに、Gd-EOB-MRIに加えて拡散強調MRI (DWI)を撮像することにより、大腸癌肝転移の正診率は向上し、過剰診断を減じるとされる。しかし、大腸癌肝転移の診断能に関して、DWIを併用したGd-EOB-MRI (Gd-EOB-MRI/DWI)が造影CTと比べて優れているとする過去の報告においては、肝転移巣に対する病理学的な裏付けがなされておらず、また、診断能の向上が予後改善に寄与しているかどうかは不明である。従って、大腸癌肝転移症例に対してGd-EOB-MRI/DWIを施行すべきかどうかは結論を得ない。

本研究の第一の目的は、病理学的に大腸癌肝転移と診断された肝腫瘍に対する造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの感度を評価することで、第二の目的は、大腸癌肝転移の術前評価を造影CTのみで行った患者群と造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方で行った患者群の予後を比較検討することである。

【方法】

2008年から2014年に、大腸癌肝転移に対して治癒目的で肝切除術を行った症例を対象とした。

造影CTでは、単純CTで低吸収域、門脈相で等濃度を示し辺縁が造影された腫瘍を肝転移と診断し、Gd-EOB-MRI/DWIでは、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、ダイナミック相で辺縁増強、DWIで高信号、肝細胞相で低信号を示した腫瘍を肝転移と診断した。全例においてGd-EOB-MRI/DWIを施行する前に造影CTが施行された。

術中エコーを全例で施行し、術中エコーで肝転移と診断された腫瘍は全て切除した。切除標本は5mm厚で作成し、腫瘍の局在、大きさ、個数、切除断端の評価を記録した。

造影CTあるいはGd-EOB-MRI/DWIで検出された腫瘍を病理結果と比較し、大腸癌肝転移に対する感度を評価した。また、初回肝切除時に造影CTのみで評価された患者群と造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方で評価された患者群において、無再発生存率(RFS)と全生存率(OS)を比較した。

連続変数は中央値と範囲で示し、Mann-Whitneyテスト、またはKruskal-Wallisテストで評価した。大腸癌肝転移の感度の評価には、対応のある2値に対してはMcNemarテストを、対応のない2値に対しては χ^2 検定またはFisher正確検定を用いた。生存曲線はKaplan-Meier法で算出し、log-rankテストを用いて比較した。統計学的解析にはSPSS Statistics Version 19.0を使用した。P値が0.05未満である場合に統計学的に有意差ありとした。

【結果】

患者コホート

この研究期間において211人の患者に対してのべ250の肝切除術を施行した。この250肝切除例のうち、206肝切除例において術前診断として造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方が施行されていた。不適格の4切除例を除外し、202肝切除例、419病変が病理学的に大腸癌肝転移と診断された。一方、初回肝切除術を施行した211症例のうち、不適格の6症例を除外し、205症例の中で術前診断を造影CTのみで評価した37症例と造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方で評価した168症例のRFSとOSを比較した(Figure 1)。

造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの大腸癌肝転移に対する感度

造影CTとGd-EOB-MRI/DWIを施行後、肝切除術を施行した大腸癌肝転移202症例419病変中、造影CTでは323病変(77%)を検出し、Gd-EOB-MRI/DWIでは388病変(93%)を検出した($P < 0.01$)。造影CTで検出された病変は全てGd-EOB-MRI/DWIでも検出された。Gd-EOB-MRI/DWIで検出された388病変の中で、Gd-EOB-MRIでは385病変を検出し(92%)、DWIでは381病変を検出した(91%)($P = 0.34$)。3病変はDWIのみで検出されており、これらの腫瘍径は全て5mm以下で、肝内脈管に接していた。

造影CTでは、腫瘍径が1-5mm、6-10mm、11-15mmに対する感度はそれぞれ10%(5/52)、47%(26/55)、76%(57/75)であるのに対して、Gd-EOB-MRI/DWIでは、それぞれ54%(28/52)、91%(50/55)、99%(74/75)で、各群間の比較において有意差を認めた(3群間とも $P < 0.01$)。術中エコーでは、腫瘍径が1-5mm、6-10mm、11-15mmに対する感度はそれぞれ62%(32/52)、96%(53/55)、99%(74/75)であった(Figure 2)。

造影CT、Gd-EOB-MRI/DWI でともに検出されなかった大腸癌肝転移は31病変で、その内訳は、術中肝表面の小結節として確認された15病変、術中エコーで確認された8病変、術後標本の中に偶然確認された8病変であった。Gd-EOB-MRI/DWIで検出された腫瘍は全て術中エコーでも検出されたので、術中エコーの感度は95%(396/419)となり、Gd-EOB-MRI/DWIと比較して有意に高かった($P = 0.01$)。

術前に造影CTのみで評価された患者群と造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方で評価された患者群の予後の比較検討

造影CTのみで評価された37症例と、造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方で評価された168症例の患者背景をTable 1に示す。患者背景は同等であった。造影CTのみ群では91病変中70病変が(77%)、造影CTとGd-EOB-MRI/DWI群では365病変中335病変が検出されており(92%)、感度に有意差を認めた($P < 0.01$)。術中エコーの所見を加味すると、造影CTのみ群の感度は90%(82/91)で、造影CTとGd-EOB-MRI/DWI群では94%(342/365)となり、有意差を認めなかった($P = 0.25$)。3年RFS、5年OSは造影CTのみ群ではそれぞれ25%、56%で、造影CTとGd-EOB-MRI/DWI群ではそれぞれ29%、62%であり、両群間においてRFS($P = 0.99$)、OS($P = 0.79$)に有意差を認めなかった(Figure 3)。

【考察】

本研究では、Gd-EOB-MRI/DWIの大腸癌肝転移の感度は造影CTと比較して特に腫瘍径が15mm以下であるときに有意に高かった。Gd-EOB-MRIは造影CTなど他のモダリティと比較して高い感度を有し、DWIは肝内脈管に近接している微小病変の検出に優れていることより、Gd-EOB-MRIにDWIを加えることで感度が上昇する。以上より、Gd-EOB-MRI/DWIは大腸癌肝転移を検出するモダリティとして最も感度が高いと考えられている。病理学的に大腸癌肝転移と診断された腫瘍を対象として造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの感度を評価したのは本研究が初である。

また、大腸癌肝転移の術前診断として造影CTのみで評価された患者群と造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの両方で評価された患者群の予後を比較検討した報告は過去にはない。本研究では、Gd-EOB-MRI/DWIは造影CTと比較して大腸癌肝転移の感度が高かったにもかかわらず、造影CTとGd-EOB-MRI/DWI群は造影CTのみ群と比較してRFS、OSに差を認めなかった。肝切除術がなされて病理学的に大腸癌肝転移と診断された個数は両群で同等であり、術中エコーがこの結果に寄与していると思われる。実際、術中エコーはGd-EOB-MRI/DWIと比較して感度が高い結果であった。そうすると、術中エコーが施行されればGd-EOB-MRI/DWIは不要である、との結論に至るかもしれないが、Gd-EOB-MRI/DWIを施行することにより術前の腫瘍進展の程度を過小評価してしまうリスクを下げることができるので、Gd-EOB-MRI/DWIは有用であると考ええる。過小評価は術中の肝切除戦略を変更させうる。

本研究には幾つかの限界がある。第一に、造影CTで検出された腫瘍が対象となるため、造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの感度が過大評価されている可能性がある。さらに、良性腫瘍と診断され切除されなかった病変を評価していないので、本研究における感度は真の感度よりもやや高い可能性がある。第二に、画像読影者は病理結果を承知しているため、感度が過大評価されている可能性がある。第三に、病理学的に大腸癌肝転移と診断された腫瘍のみを対象としているため、特異度を評価できなかった。造影CTとGd-EOB-MRI/DWIの感度をさらに正確に評価するためには、術前に検出できた肝転移個数を正確に記録することが求められよう。

【結語】

Gd-EOB-MRI/DWIは造影CTと比較して術前の大腸癌肝転移に対して高い感度を有する。しかし、術中エコーが施行されれば、造影CTのみ群と造影CTとGd-EOB-MRI/DWI群の予後に差はなく、生存利益の観点からはGd-EOB-MRI/DWIを全体的大腸癌肝転移症例に適応すべきかどうかは議論の余地が残る。