

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
西村 東人	主査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 樋 林 勇 副査 教授 勝 健 一 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 芝 山 雄 老
主論文題名 Preoperative Esophageal Cancer Staging: Magnetic Resonance Imaging of Lymph Node with Ferumoxtran-10, an Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide (食道癌術前診断:極小超常磁性酸化鉄 Ferumoxtran-10 造影 MRI によるリンパ節転移診断の検討)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>癌のリンパ節転移診断は病期の決定に必須情報である。従来のリンパ節転移診断は、主に CT 検査や超音波検査などの画像検査によって描出されたリンパ節の大きさ及び形態の評価により検討されてきたが、その診断精度は十分ではなかった。</p> <p>Ferumoxtran-10 は選択的にリンパ節を造影できる新しい MRI 用の造影剤で、粒子径が約 20nm の極小超常磁性酸化鉄(ultrasmall superparamagnetic iron oxide: 以後 USPIO と略す)である。</p> <p>これまで、Ferumoxtran-10 を用いた造影 MRI 検査(以後 USPIO 造影 MRI と略す)が、骨盤腔領域の癌・頭頸部癌・乳癌の術前リンパ節転移診断に有用であることが報告されてきた。しかし、上部消化管での有用性が検討されたことはない。本研究は、USPIO 造影 MRI による食道癌術前リンパ節転移診断の有用性を検討した最初の研究である。</p> <p>《対象および方法》</p> <p>2004 年 1 月から 2005 年 1 月に、大阪医科大学附属病院一般・消化器外科で、リンパ節郭清を伴う食道切除術を施行された食道癌 16 症例を対象とした。</p> <p>Ferumoxtran-10 は投与 24 時間後に血管から血管外へと漏出し、macrophage に貪食されて全身のリンパ節に取り込まれる。正常リンパ節は、磁性体を貪食した macrophage を含んで T2*強調像で強い信号強度の低下をきたして黒染する。転移リンパ節は、癌に置換された部分で造影剤を取り込まずに信号強度の低下が不良となる。我々は、リンパ節全体が均一に造影されて黒染したもの(パターン A)を転移なし、リンパ節の一部または全体が造影されずに高信号域を示すリンパ節(パターン B または C)を転移ありと定義した。</p> <p>Ferumoxtran-10 は、2.6mg 鉄/kg 体重を生食 100ml に希釈し、経静脈的に約 1 時間かけて点滴投与した。</p> <p>MRI は GE 社製 SIGNA Horizon 1.5T, T2*強調像を使用した。MRI は造影剤投与前と投与 24 時間後に撮影し、造影パターンによる転移の有無を評価した。</p> <p>画像で描出されたリンパ節は摘出リンパ節と対応させて、病理組織学的検討を行った。</p>	

## 《結果》

- 1) Ferumoxtran-10 を投与された 16 例のうち、1 例(6.25%)で点滴後に蕁麻疹と掻痒感を認めたが、抗ヒスタミン薬の投与により症状は速やかに改善した。
- 2) 郭清されたリンパ節 408 個のうち、MRI 描出画像と摘出標本との対応が可能であったリンパ節は 133 個であった。転移リンパ節は 6 症例の 24 個に認められた。転移リンパ節 24 個のうち、全く造影されなかった 22 個(パターン C)はリンパ節全体が癌細胞に置換されており、一部分が造影されなかった 2 個(パターン B)は正常なリンパ節構造が残存するリンパ節であった。また、非転移リンパ節 109 個のうち、104 個はリンパ節腫大の有無に関わらず、リンパ節全体が均一に黒染した(パターン A)。非転移リンパ節の 5 個に節の一部が造影不良な偽陽性所見(パターン B)を認めたが、同部位は病理所見にてリンパ門に沈着した脂肪組織と対応した。
- 3) 心拍動のアーチファクトを受ける中下縦隔のリンパ節、蠕動により位置が変化する胃の壁在リンパ節、炭粉沈着リンパ節の画像評価は困難であった。
- 4) USPIO 造影 MRI による転移診断の感度は 100%、特異度は 95.4%、PPV は 82.8%、NPV は 100%、正診率は 96.2%であった。
- 5) 従来のリンパ節径 1cm 以上を転移とした場合の診断精度は、感度 36%、特異度 86%、PPV38%、NPV85%、正診率 77%であった。転移リンパ節 24 個のうち 15 個(62.5%)が、従来法では転移と診断できなかった。

## 《考察および結論》

これまで他臓器にて USPIO 造影 MRI の高い診断精度が報告されてきたが、本研究で食道癌リンパ節転移診断においても、感度 100%、特異度 95.4%、正診率 96.2%と、従来法に比して極めて高い診断精度が示された。

食道癌のリンパ節転移は、他の消化器癌よりも浅い深達度で発生し、頸部から腹部の広範囲に及ぶ。しかも、リンパ節径が小さな段階で転移が認められることが多く、術前に正確に転移の有無を診断するのが困難である。日本ではこれまで食道癌の標準術式として徹底した 3 領域リンパ節郭清が行われてきたが、生存率は改善したものの、3 領域リンパ節郭清に起因する合併症の反回神経麻痺はしばしば重篤な経過をたどり、依然として食道癌手術の死亡率、合併症発現頻度は他の消化器癌よりも高率である。

USPIO 造影 MRI は、食道癌の術前リンパ節転移診断に有用であり、安全で診断精度の高い本法は、癌の進行度に応じた治療を選択し、非転移例に対する不要なリンパ節郭清を回避して手術侵襲を軽減できるため、食道癌患者に根治性を失わない quality of life を維持した治療を提供できる新しい診断法に成り得ると考えられた。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	西村 東人
論文審査担当者		主 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 樋 林 勇 副 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 森 浩 志 副 査 教授 芝 山 雄 老	
主論文題名 Preoperative Esophageal Cancer Staging: Magnetic Resonance Imaging of Lymph Node with Ferumoxtran-10, an Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide (食道癌術前診断: 極小超常磁性酸化鉄 Ferumoxtran-10 造影 MRI によるリンパ節転移診断の検討)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は、新規開発された MRI 用の造影剤である極小超常磁性酸化鉄 Ferumoxtran-10 を用いた食道癌術前リンパ節転移診断の有用性を検討したものである。従来のリンパ節転移診断は、画像検査で描出されたリンパ節の大きさ及び形態の評価により検討されてきたが、その診断精度は十分ではなかった。Ferumoxtran-10 は投与後血管から血管外へと漏出して全身のリンパ節に取り込まれる。正常リンパ節は、磁性体を貪食したマクロファージを含んで T2*強調像で強い信号強度の低下をきたして黒染する。転移リンパ節は、癌に置換された部分で造影剤を取り込まずに信号強度の低下が不良となる。リンパ節を選択的に造影する画像診断法はこれまでになく、Ferumoxtran-10 の造影パターンに着目した診断法は生理的なリンパ節の機能に基づいており、その高い診断精度が、骨盤腔領域の癌・頭頸部癌・乳癌の術前リンパ節転移診断に有用であることが報告されてきた。しかし、上部消化管での有用性が検討されたことはなく、本研究では、はじめて食道癌におけるリンパ節転移診断に着目し、転移診断の感度 100%、特異度 95.4%、正診率は 96.2%と、良好な結果を得ている。日本では、食道癌の標準術式として徹底した 3 領域リンパ節郭清が行われてきたが、3 領域リンパ節郭清に起因する合併症の反回神経麻痺はしばしば重篤な経過をたどり、依然として食道癌手術の死亡率、合併症発現頻度は他の消化器癌手術よりも高率である。診断精度の高い本法は、癌の進行度に応じた治療を選択し、非転移例に対する不要なリンパ節郭清を回避して手術侵襲を軽減できるため、食道癌患者に根治性を失わない quality of life を維持した治療を提供できる新しい診断法に成り得る。</p> <p>以上より、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Journal of the American College of Surgeons 202: 604-611, 2006</p>			