

ロンに変換する *cyp11b2*mRNA は 6 週齢の WKY で増加したがストレス前の SHRSP 程度であった。

【考察】上記の結果から、L-ドーパとアドレナリンは寒冷負荷により 6 週齢の SHRSP で著増したが、それは副腎内の *Th*, *Ddc*, *Dbh* mRNA が高発現された結果であると推定された。なお、*Th* は律速酵素であるため、*Th* が高発現するとカテコールアミン代謝系が活性化されて、ストレスに対抗できるようになるが SHRSP ではそれが若齢時からの昇圧反応に関係するものと考えられた。寒冷ストレス時の視床下部・下垂体・副腎皮質系に関しては、6 と 9 週齢の SHRSP と WKY 共、ストレスにより血漿中の ACTH, コルチコステロン、アルドステロンが著増したがアルドステロンに関しては両週齢とも SHRSP の方が著しかった。しかし、産生関与酵素の mRNA 発現には差異が無かったことから、副腎皮質ホルモンに関しては、SHRSP における昇圧にアルドステロンが関わっていると思えるが、それには遺伝子発現よりも副腎の仕組みに差異があるためではないかと考えられた。

【結論】SHRSP の昇圧に関する副腎の機能を確かめるために、寒冷ストレス負荷を行い、副腎髄質系と皮質系のホルモン動態と遺伝子発現を測定して、その機能の大略を明らかにした。つまり、高血圧を自然発症する SHRSP では寒冷ストレス負荷により若齢時から髄質機能が正常血圧の WKY より産生酵素遺伝子発現レベルから高くなり、またアルドステロン分泌についても酵素遺伝子発現では無い機構で若齢の SHRSP の方が WKY より勝っていた。この結果から、ヒトの高血圧症でも同様の機作があるかもしれないと思えた。

以上の広範で正確な実験解析は、医学博士を授与するに足る成果だと考える。

氏名	岡田真広
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1062号
学位授与の日付	平成23年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate-and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging (病理組織学的に診断された原発性肝細胞癌の造影増強パターンにおけるガドキセト酸 MRI とフェルカルボトラン MRI との比較)
論文審査委員 (主査)	教授 村上卓道
(副主査)	教授 伊藤彰彦
(副主査)	教授 工藤正俊

論文内容の要旨

【目的】

原発性肝細胞癌と腺腫様異形成のガドキセト酸 (Gd-EOB-DTPA) MRI とフェルカルボトラン (SPIO) MRI の造影パターンを比較することである。

【方法】

原発性肝細胞癌および腺腫様異形成と病理組織学的に診断された 36 人の患者 (22 個の高分化肝細胞癌、15 個の中低分化肝細胞癌、4 個の腺腫様異形成) に対し、ガドキセト酸 MRI とフェルカルボトラン MRI の両検査を施行し造影パターンを検討した。腫瘍および肝実質の信号強度測定、視覚的腫瘍 / 肝コントラストの評価を行った。

【結果】

中低分化肝細胞癌は全てフェルカルボトラン MRI で低信号を示したが、高分化肝細胞癌では 14/22 (63%) で等信号を示し、腺腫様異形成では全てが等信号を示した。ガドキセト酸 MRI では中低分化肝細胞癌の 13/15 (86%) で、高分化肝細胞癌の 20/22 (91%) で低信号を示し、腺腫様異形成では 2/4 (50%) は等信号、2/4 (50%) は高信号を示した。

【考察】

高分化肝細胞癌の 91% をガドキセト酸 MRI で低信号として検出できるという事実は、早期肝癌を高い確率で描出できる画像診断であるということを示したものであり重要である。以前よりフェルカルボトラン MRI は中低分化肝細胞癌と高分化肝細胞癌の区別に有用とされ、我々の検討では症例数は少ないが腺腫様異形成の全てが等信号を示したという事実も重要であろう。過去の論文ではラットを用いて我々と同様の比較をした研究があるが、その結果はガドキセト酸 MRI とフェルカルボトラン MRI は肝細胞癌の検出においてはほぼ同様というものである。しかし、ラットではヒトのように肝細胞癌の分化度を詳細に検討することは難しく、また肝臓のサイズ、腫瘍のサイズから考えても、ヒトにおける検討には及ばない。したがって臨床的意義を考えると、我々の検討におけるガドキセト酸 MRI の有用性を証明できたことは重要である。またガドキセト酸 MRI はフェルカルボトラン MRI と異なり、動脈相でのダイナミックな血流動態を知ることができる。多血性腫瘍が典型的である中低分化肝細胞癌の診断には、動脈相における情報を得ることができるガドキセト酸 MRI の有用性は明白である。我々の研究の限界として、病理組織的診断の多くが針生検によるもので切除標本に比べると特に早期肝細胞癌における診断的困難さが挙げられる。また肝機能良好である患者が多く、肝機能低下症例での検討が十分でなかったこと、腺腫様異形成の症例が非常に少なかったことが挙げられる。

【結論】

ガドキセト酸 MRI における早期肝癌の造影剤取り込み低下は、フェルカルボトラン MRI の造影剤取り込み低下よりも鋭敏で、肝細胞癌多段階発育において早期に肝癌を検出することに貢献する。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2010年10月日公表	出版物名 Journal of Magnetic Resonance Imaging Vol. 32 p.903 ~ 913
	公 表 内 容	2010年10月日発行
	全 文	

要旨：

研究目的は原発性肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma) と腺腫様異形成のガドキセト酸(Gd-EOB-DTPA) MRI とフェルカルボトラン(SPIO)MRI の造影パターンを比較することである。

方法は原発性肝細胞癌および腺腫様異形成と病理組織学的に診断された 36 人の患者 (22 個の高分化肝細胞癌、15 個の中低分化肝細胞癌、4 個の腺腫様異形成) に対し、ガドキセト酸 MRI とフェルカルボトラン MRI の両方を施行し造影パターンを検討した。腫瘍および肝実質の信号強度測定、視覚的腫瘍/肝コントラストの評価を行った。

結果は、中低分化肝細胞癌は全てフェルカルボトラン MRI で低信号を示したが、高分化肝細胞癌では 14/22 (63%) で等信号を示し、腺腫様異形成では全てが等信号を示した。ガドキセト酸 MRI では中低分化肝細胞癌の 13/15 (86%) で、高分化肝細胞癌の 20/22 (91%) で低信号を示し、腺腫様異形成では 24 (50%) は等信号、24 (50%) は高信号を示した。

本研究で明らかとなった高分化肝細胞癌の 91% がガドキセト酸 MRI で低信号として検出できるという事実は、ガドキセト酸 MRI が早期肝細胞癌を高い確率で描出できる画像診断であるということを示したもので重要であると考えられる。フェルカルボトラン MRI は中低分化肝細胞癌と高分化肝細胞癌の区別には有用とされ、本検討では腺腫様異形成の全てが等信号を示したという事実も重要であろう。今まで、ラットにおける研究として、本研究と同様の比較をしたものがあるが、それらの研究結果はガドキセト酸 MRI とフェルカルボトラン MRI は肝細胞癌の検出においてほぼ同様のものである。しかし、ラットではヒトのように肝細胞癌の分化度を詳細に検討することは難しく、また肝臓のサイズ、腫瘍のサイズから考えても、ヒトにおける検討には及ばないと考えられる。したがって臨床的意義を考えると、本検討におけるガドキセト酸 MRI の有用性の証明は意義が大きい。またガドキセト酸 MRI はフェルカルボトラン MRI と異なり、動脈相でのダイナミックな血流動態を知ることでもできる。多血性腫瘍が典型的である中低分化肝細胞癌の診断には動脈相での所見を知ることができ、ガドキセト酸 MRI の有用性は明白である。本研究の限界は病理組織的診断の多くが針生検によるもので、切除標本に比べると特に早期肝細胞癌における診断的困難さがある。また肝機能が良好な患者が多かったため、肝機能低下症例での検討が十分でなかったこと、腺腫様異形成の症例が非常に少なかったことがある。

結論として、ガドキセト酸 MRI における肝腫瘍の造影剤取り込み低下はフェルカルボトラン MRI よりも肝細胞癌の多段階発育の早期レベルで検出を可能としている。

質問に対する応答

公聴会における発表に対して、副査の工藤正俊教授より、①高分化肝細胞癌はどのような血流動態を示すものであったか？ ②臨床ではフェルカルボトラン MRI の使用頻度が低下し、ガドキセト酸 MRI を依頼することが多いが、その観点でこの研究はどのように評価できるか？ ③ガドキセト酸 MRI でも統計解析において腺腫様異形成と高分化肝細胞癌の間に有意差が見られなかった点をどう考えるか？ ④ガドキセト酸 MRI で高分化肝細胞癌における等信号結節 2 つ、中低分化肝細胞癌における等信号結節 1 つはどのように診断されたか？ ⑤今回検討された腺腫様異形成は High grade のものか、Low grade のものか？ という質問があった。それらの疑問に関する回答として、①高分化肝細胞癌の中で 9% の症例は多血性を示したが、残りは乏血性であった。②臨床的に画像診断を利用する場合、動脈相を撮像できるガドキセト酸 MRI の利用価値は高く、逆に動脈相を得ることができないフェルカルボトラン MRI は使用に制限がかかる。また今回の研究結果で示したように、フェルカルボトラン MRI における Kupffer 相と、ガドキセト酸 MRI における肝細胞相では、明らかにガドキセト酸 MRI での高分化肝細胞癌の検出能力が高いため、今後の臨床上での使用に際しても、ガドキセト酸 MRI が多く用いられることであろう。③今回の症例群では腺腫様異形成が少なく (4 結節)、さらに結節数が増えれば、統計解析においても有意差が見いだされた可能性がある。ただし腺腫様異形成の病理的診断は難しく、また生検や切除はまれであるので、症例を収集することは困難である。④ガドキセト酸 MRI で等信号を示した結節は、超音波で検出し生検を施行したということである。⑤腺腫様異形成は High grade か Low grade かまで記載されていなかったと回答した。

また副査の伊藤彰彦教授からは、間質浸潤を高分化肝細胞癌 (早期肝癌) の病理的診断根拠として重要な要素としているが、実際に間質浸潤をみない症例もあり、そういった場合どのように考えるか？ との病理学的な質問があり、高分化肝細胞癌の病理学的診断は、肝臓病理のエキスパートの先生でも時に意見が一致しないこともあるほど難しいものであること、しかし国際的なコンセンサスが得られた間質浸潤という病理診断基準は多くの病理学者が共有できるもので、診断の一致に貢献できる因子であること、また最終的に病理診断をする場合には、従来から言われているような細胞の異型性、細胞密度の増加などを加味した総合的判断で行われているとの回答をした。最後に最新の画像診断は病理診断にせまるほど進歩しており、病理診断医との二人三脚で肝腫瘍診断をしていくことが重要であると結論づけた。

審査について

研究内容、質疑応答などに関して主査、副査が慎重に判断した結果、博士学位を授与するに十分であるとの結論に至った。