

術中超音波検査による大腸癌肝転移のスクリーニング

久留米大学医学部第1外科

町 淳二 磯本 浩晴 黒肱 敏彦 山下 裕一
白水 和雄 梶原賢一郎 掛川 暉夫

SCREENING OF LIVER METASTASIS FROM COLORECTAL CANCER BY OPERATIVE ULTRASONOGRAPHY

Junji MACHI, Hiroharu ISOMOTO, Toshihiko KUROHIJI,
Yuichi YAMASHITA, Kazuo SHIROUZU, Kenichiro KAJIWARA
and Teruo KAKEGAWA

First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

大腸癌肝転移の検出能向上のために、新しいスクリーニング検査法として高周波装置を用いた術中超音波検査を100例の大腸癌手術時に施行した。その結果、従来の検査法では見落されていた16個の深在小肝転移巣(4~16mm大)を12例に検出できた。肝転移巣検出に対する術中超音波検査の specificity (特異度) 94.9%は他検査と同等に高値であり、一方、術中超音波検査の sensitivity (敏感度) 96.3%は術前超音波37.0%、CT 42.6%、術中視診触診59.6%に比べ有意に優れていた。術中超音波検査は従来の方法より高い精度を有する上、安全かつ短時間に実施できることから、肝転移巣スクリーニングのために、大腸癌術中にルーチンに応用することを推奨したい。

索引用語：術中超音波検査、大腸癌肝転移、大腸癌肝転移スクリーニング検査

I. はじめに

大腸癌肝転移の検索は、大腸癌を適切に治療する上でも、予後を決定する際にも極めて重要である。したがって、大腸癌の治療に当って、すべての肝転移巣を確実に検出することが大切であり、この目的のために種々の検査が行われてきた。すなわち、術前検査としては超音波検査や computed tomography (CT と略す)、肝シンチなどの画像診断や carcinoembryonic antigen (CEA と略す) をはじめとする腫瘍マーカーの測定、さらに術中検査としては開腹時の肝臓の視診触診である。

しかしながら、これらの術前・術中検査を施行しても、肝転移陰性と診断された大腸癌術後にも約5~15%の症例で肝転移再発をみるといわれる。このことは、大腸癌手術時に従来の検査法では見落されている肝転移の存在を示唆する。そこで著者らは、大腸癌肝転移の診断率向上のために、新しいスクリーニング検査法として、大腸癌の手術中にルーチンに術中超音

波検査 (operative ultrasonography; OUS と略す) を施行し、本法の精度を従来の方法と比較検討した。

II. 方法・対象

大腸癌100例に対して、従来通り術前には超音波検査(3.5MHz)とCT、術中には肝臓の視診触診を行い、これらの検査に加えて高周波装置を用いた肝臓のOUSを全例に施行した。OUSは開腹直後、大腸癌に対する手術操作を開始する前に、肝臓の視診触診に引きつぎ行った。肝臓の各区域を系統的に走査したが、走査法としては探触子を肝臓の表面に接する接触法を利用し、さらに肝臓の表層の検索には水浸法を併用した。肝臓の腹側面からの走査を主として行ったが、必要に応じて肝下面からの走査も付加した。術前検査や術中視診触診によって肝病変が疑われた部位に対しては、特に注意を払って術中走査した。

使用した装置は7.5MHzまたは5MHzの高周波数を有する電子リニア走査装置(アロカSSD-330, 東芝SAL-35A)で、探触子は小型で肝臓走査に適したT字型ならびにI字型の術中専用探触子であった。

対象症例は表1のごとく、結腸癌35例、直腸癌64例、

表1 対象症例(100例)

性別：男66例，女34例		
年齢：31～86歳（平均年齢：60.0歳）		
大腸癌の局在		
	症例数	
結腸癌	35例	
盲腸	1	
上行結腸	8	
横行結腸	2	
下行結腸	3	
S状結腸	21	
直腸癌	64例	
肛門癌	1例	
合計	100例	

表2 大腸癌肝転移巣の存在部位

肝亜区域	全転移巣	術中超音波のみにて検出できた転移巣
尾状葉 (S ₁)	1	1
左外上区域 (S ₂)	5	1
左外下区域 (S ₃)	7	1
左内側区域 (S ₄)	4	1
右前下区域 (S ₅)	10	3
右後下区域 (S ₆)	9	3
右後上区域 (S ₇)	6	2
右前上区域 (S ₈)	12	4
合計	54個	16個

肛門癌1例の合計100例で、このうち10例は異時性肝転移再発例であった。100例のうち男性66例，女性34例で，年齢は31～86歳（平均60.0歳）であった。

術前検査結果での肝転移の有無にかかわらずルーチンにOUSを施行し，OUSを術前超音波，CT，術中視診触診の結果と比較した。比較の方法は症例ごとの肝転移の有無ではなく，各転移巣に対するおのおの検査法の検出度に従って行った。例えば，多発性転移例ではそれぞれの転移巣検出における精度を比べた。ただし，今回の検討中に，肝転移巣が10個以上ある大腸癌多発性転移例が4例あったが，これらの症例では各転移巣に対する各検査法の検出上の判定が困難であったため，今回の比較検討から除外してある。

III. 結果

大腸癌肝転移の最終的な診断としては，100例中73例ではすべての術前・術中検査にて肝転移は認められず肝転移陰性と診断した。一方，他の27例は肝転移陽性で，合計54個の肝転移巣が検出された。これら54個の転移巣のうち30個は，肝切除による病理組織診断によって肝転移陽性の確定診断を下した。他の24個の転移巣の診断は，術前超音波，OUS，CT，血管造影などの画像診断およびCEAなどの腫瘍マーカーを中心とした総合的な臨床診断に基づいて行った。27例54個の転移巣中，単発性転移が11例，多発性転移が16例（転移巣2個：8例，転移巣3個：5例，転移巣4個：3例）含まれた。肝転移巣の大きさは最小2×3mm，最大55×65mmであった。また，肝亜区域ごとの転移巣の存在部位は，表2に示すごとくであるが，54個中37個は肝右葉に検出された。

これら27例54個の肝転移巣のうち，術前超音波，CTならびに術中視診触診で見落され，OUSによって初めて検出された転移巣が，12症例（全症例の12%）において合計16個（全転移巣の29.6%）認められた。12症

例中7例は多発性肝転移例で，他の検査法ですでに転移巣が1個以上診断されていたが，OUSによってさらに新たな転移巣が合計10個検出された。また12例中5例（全症例の5%）は，他の検査では肝転移陰性とされていたが，OUSによって合計6個（単発性転移4例4個および多発性転移1例2個）の転移巣が発見され，肝転移陽性であることが判明した。これらのOUSのみにて診断できた肝転移巣の存在部位も表2に示すが，これらは大きさが4×4mmから10×16mmで，肝臓表面から1～5cmの深さに存在する深在性転移巣であり，術中に触診不可能であった。なお，これら16個中9個は肝切除によって転移の確定診断を行ったが，他の7個は非切除例であり，臨床診断に基づき転移の診断を下した。図1に，他の検査法で見逃され，OUSによって初めて検出できた4×5mm大の大腸癌肝転移巣を示す。

次に，大腸癌100例における肝転移巣54個に対する術前超音波，CT，術中視診触診およびOUSの判定結果，すなわちtrue positive（真陽性），true negative（真陰性），false positive（偽陽性），false negative（偽陰性）の結果を表3にまとめた。54個の転移巣に対しては，各検査法の結果をtrue positiveまたはfalse negativeと判定した。いずれかの検査法で肝転移巣が疑われ，最終的にこの病巣が肝転移でないことが判明した場合には，その検査法はその病巣に対してfalse positiveとなった。false positiveの病巣は，すべての検査法を含めると合計23個存在した。転移巣54個ならびにfalse positiveの原因になった病巣23個に対しては，おのおの検査法の判定結果をすべて加えた。また，このような病巣が存在せず，すべての検査で肝転移陰性と判断した症例には，すべての検査法に対して症例ごとにtrue negativeを加算した。その結果，全体の症例数は100例であったが，合計133個所の病巣あるいは症例が比較検討されたことになった。

図1 大腸癌の多発性肝転移例。肝左内側区域に13×17mm大の肝転移巣(T)が術前超音波、CTにて診断されていたが、術中超音波によって術前検査では見落されていた小転移巣(矢印)をさらに検出できた。この転移巣は大きさ4×5mmで、術中触診にて触知できなかった。

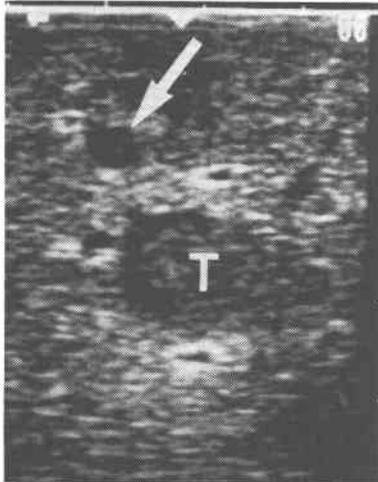


図2 術中視診触診の false positive 例。肝左内側区域の限局性肝線維化(矢印)であるが、術中視診触診にて肝転移巣と誤診された。術中超音波検査では、肝転移巣ではないと診断できた (true negative)。PV は門脈。

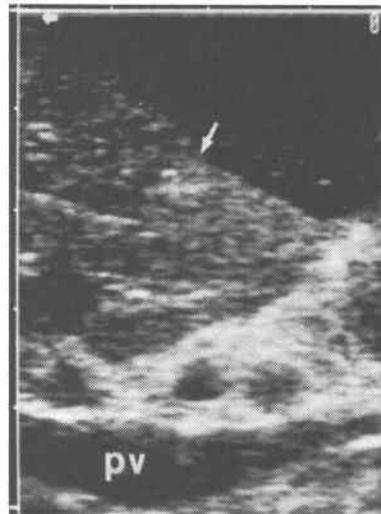


表3 大腸癌肝転移巣に対する各検査法の判定結果

	術前 超音波	術前 CT	術中 視診触診	術中 超音波
true positive (TP)	20	23	32	52
true negative (TN)	76	74	68	75
false positive (FP)	3	5	11	4
false negative (FN)	34	31	22	2
合 計	133	133	133	133

表3のごとく、true negativeは各検査法ともほぼ同等の数を示したが、true positiveは術前超音波、CT、術中視診触診と比較してOUSが非常に多く、その分false negativeが少なかった。また、false positive 23個の内訳は肝嚢胞7個、肝血管腫6個、肝限局性線維化4個、肝石灰化2個、病変なし4個であった。OUSのfalse positiveには、血管腫2個ならびに肝線維化2個が含まれた。一方、OUSのfalse negativeは、肝臓表面に存在した2×3mm、3×3mmの肝転移巣が術中視診触診にて検出されたが、OUSでは描出できなかった2例であった。

図2は、術中視診触診所見がfalse positive、OUSがtrue negativeであった症例の術中超音波画像である。術中触診にて肝表面直下に硬い腫瘤が触知され肝転移巣と診断したが、OUSではやや高エコーを呈する不明瞭な領域のみが描出され、辺縁低エコー帯などの転移

巣としての特徴的所見がなく、転移ではないと診断を下した。病理組織検査の結果は、胆管増生を伴う肝の限局性線維化であった。

これらのおおの検査法の結果から、大腸癌肝転移巣に対する精度を算出した結果が表4である。肝転移巣に対する各検査法のspecificity(特異度)は、いずれも90%近くかそれ以上で有意差を認めなかった。これに対して、肝転移巣検出におけるsensitivity(感度)は、OUSのみが90%以上の高値を示し、術前超音波、CT、術中視診触診よりも有意に優れていた($p < 0.01$, χ^2 検定による)。また、predictability of a positive test(陽性所見適中率)は各検査法に差はなかったが、predictability of a negative test(陰性所見適中率)およびoverall accuracy(総合の正確度)においても、OUSは他の検査法の値を有意に上回った($p < 0.01$)。

なお、大腸癌肝転移の術中スクリーニングとしての肝臓走査は、一般に5分以内で完了できた。大腸癌手術の開腹に際して、肝臓の術中走査のために皮膚切開の上方への延長を要したことはなく、肝臓の術中触診可能なスペースさえあれば肝臓のOUSも容易に実施できた。また、OUSに起因すると考えられる合併症は全症例を通じて経験しなかった。

IV. 考 察

大腸癌肝転移の検索には種々の画像診断法が応用されているが、肝転移巣のスクリーニング法としては、

表4 大腸癌肝転移巣に対する各検査法の精度

	術前 超音波	術前 CT	術中 視診触診	術中 超音波	(有意差)
sensitivity $\left(\frac{TP}{TP+FN}\right)$	37.0%	42.6%	59.6%	96.3%	($p<0.01$)
specificity $\left(\frac{TN}{TN+FP}\right)$	96.2%	93.7%	86.1%	94.9%	
predictability of a positive test $\left(\frac{TP}{TP+FP}\right)$	87.0%	82.1%	74.4%	92.9%	
predictability of a negative test $\left(\frac{TN}{TN+FN}\right)$	69.1%	70.5%	75.6%	97.4%	($p<0.01$)
overall accuracy $\left(\frac{TP+TN}{\text{all}}\right)$	72.2%	72.9%	75.2%	95.5%	($p<0.01$)

体表からの超音波検査とCTが最も普及した方法である。しかしながら、一般の超音波検査やCTには、画像上の死角や精度上の限界がある^{1)~3)}。血管造影は肝転移巣に対して優れた描出力を有するが、侵襲的であるためルーチンのスクリーニング検査法としては適当でない。その他、ethiodized oil emulsionなどの造影剤を併用したCTや磁気共鳴画像(MRI)、CEA-labeled scanなどの新しい画像診断法が肝転移に対して考案されているが、まだ十分に評価されておらず定着した検査法とはなっていない^{4)~6)}。CEAをはじめとするマーカーは臨床的に重要であるが、肝転移巣が小さいうちは上昇しないことも多い³⁾。また、術中での肝臓の視診触診は肝転移の検索上必須であるが、深在転移巣は肝表面からは触知しえないこともある。

OUSは、肝細胞癌や転移性肝腫瘍などの手術に際して、病巣の正確な局在診断や脈管との立体的な位置関係の把握、さらに切除線の決定や実際の切除においてガイド役を果たし、すでに肝臓外科には不可欠の術中手段となっている^{7)~10)}。肝切除時にOUSを施行することによって、術前検査や術中視診触診では診断されていない肝癌の娘結節や肝内転移巣、腫瘍栓をしばしば検出できる⁸⁾。このようにOUSは肝臓の占拠性病変に対して他の検査法より優れた描出能を有するが、OUSを大腸癌症例の術中にルーチンに応用し、肝転移巣検出のためのスクリーニングを行ったという報告はない。そこで著者らは、このOUSの有用な長所を利用し、大腸癌肝転移の新しいスクリーニング法として活用した。

その結果、OUSの応用によって、従来の術前超音波やCT、術中視診触診では見逃されていた肝転移巣を100例中12例(12%)に検出できた。このうち7例はすでに他検査にて肝転移陽性と診断されていたが、5例(5%)は他検査では肝転移陰性であり、OUSによって初めて転移陽性となった。これらのOUSで発見され

た肝転移巣は、10mm前後かそれ以下の大きさで最小4mmの小病巣もあり、また深在性で触診不可能なものであった。すなわち、術前超音波やCTでは見落されやすい10mm程度以下の小転移巣や、肝表面からは触知しにくい深在転移巣がOUSにて検出できることが判明した。

大腸癌肝転移の各転移巣に対する精度を比較した結果では、術前超音波、CT、術中視診触診は高いspecificityに対してsensitivityが比較的低値であった。これに対して、OUSはspecificityに加えてsensitivityも90%以上の高値を示し、他検査と比較して有意に優れていた。また、predictability of a negative testも従来の検査より有意に高値であったことは、OUSを導入することによって肝転移巣の見落としがより少なくなることを意味する。

OUSが体表からの超音波検査より優れた精度を有することは、OUSではより解像力の高い高周波装置が使用できること、肝臓を直接走査できるため患者の肥満度に関係なく明瞭な画像が得られること、またOUSでは術前超音波のような死角がないことから理解できる。OUSとCTの肝転移巣検出能の差は、画像上の解像力の違いに加えて、CTでは横断像のみしか得られずリアルタイムで病巣を観察できないことに起因すると考えられる。術中での視診触診は、ことに肝臓の表在性病変に対して有用であるが、深在性のものには無効なことが多い。また、触知しえた病巣の質的診断の点でやや難である。すなわち、病変が触知できた場合にも、それが転移巣か他の良性疾患かを鑑別困難なことがある。これに対して、OUSは肝嚢胞や典型的な血管腫、石灰化などの良性病巣と悪性腫瘍を比較的容易に鑑別できる点でも有利である。

このように肝転移巣に対する優れた精度に加えて、OUSは、特別な前処置なしで簡単に手術中に施行でき、手技自体は非侵襲的で極めて安全であるという利

点を有する。さらに、検査所要時間も5分以内で短時間である。

しかしながら、OUSにもいくつかの短所がある。精度上、従来の方法と比べて優れているとはいえ、やはり false negative, false positive は少ない頻度ではあるが存在する。大腸癌肝転移巣のうちでも、低エコーや標的像 (bull's eye sign) を示すものは診断しやすいが、高エコーのものは血管腫や肝臓の限局性の線維化などで見誤まることがある。また、現在の7.5MHzまでの術中超音波装置では4~5mmの大きさが肝転移巣検出の限界と考えられ、それ以下のものは見落される可能性がある。

手技の点では、肝臓の表面や表層5mm位までの深さの病巣に対しては、水浸法か介入物質(音響学的カップラー)を通して適切に走査を実施しないと、小病巣を見逃す恐れがある。そこで、OUSを行っても、常に肝臓の視診触診を十分に行うことは忘れてはならない。また、検査実施時期の制限としては、当然のことながら、高周波装置を使用できるOUSは開腹中のみに限られ、術後のフォローなどには利用できない。しかし、大腸癌肝転移巣を開腹直後に検出できれば、大腸癌自体や転移巣に対する手術術式や術後の治療方針を決定する上に問題はなく、また肝転移巣の存在部位や大きさが術中に正確に同定できれば、術後のフォローを行う上でも有用である。

以上のように、OUSには多少の短所があるが、従来のスクリーニング法と比べて精度上の大きな利点を有する。本来スクリーニング検査には、安全かつ短時間に施行でき、病変に対して sensitivity も specificity も高いことが要求される。この観点から考えて、OUSは従来から行われてきた検査法と比較して、大腸癌肝転移の検索上より優れたスクリーニング法と言える。したがって、肝転移巣をより正確に検出・診断するために、大腸癌の手術中にOUSをルーチンに施行することを推奨したい。

V. 結 語

大腸癌肝転移の診断能向上のための新しいスクリーニング検査法として、高周波装置を用いたOUSを大腸癌100例の手術中にルーチンに施行し、以下の結果を得た。

1. 従来の検査法では見落されていた肝転移巣を、

OUSの応用によって12%の症例で検出できた。ことに、他の検査では肝転移陰性と判断されOUSによって肝転移陽性であることが判明した症例が5%存在した。これらの肝転移巣は、大きさ4~16mm大の深在小腫瘍であった。

2. 肝転移検出におけるOUSの sensitivity, specificity はともに90%以上で、sensitivity は術前超音波、CT、術中視診触診より有意に優れていた。

3) OUSは、安全かつ短時間に施行可能な上に、肝転移巣に対して高い精度を有することから、大腸癌肝転移のスクリーニング法として有用である。

なお、本論文の要旨は、第28回日本消化器外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 板井悠二, 幕内雅敏: 超音波・CTによる消化器病診断. 東京, 文光堂, 1982, p53-127
- 2) Smith TJ, Kemeny MM, Sugarbaker PH et al: A prospective study of hepatic imaging in the detection of metastatic disease. *Ann Surg* 195: 486-491, 1982
- 3) Kemeny MM, Ganteaume L, Goldberg DA et al: Preoperative staging with computerized axial tomography and biochemical laboratory tests in patients with hepatic metastases. *Ann Surg* 203: 169-172, 1986
- 4) Foley WD, Berland LL, Lawson TL et al: Contrast enhancement technique for dynamic hepatic computed tomographic scanning. *Radiology* 147: 797-803, 1983
- 5) Reed WP, Haney PJ, Elias EG et al: Ethiodized oil emulsion enhanced computerized tomography in the preoperative assessment of metastases to the liver from the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 162: 131-136, 1986
- 6) Stark DD, Wittenberg J, Middleton MS et al: Liver metastases: detection by phase-contrast MR imaging. *Radiology* 158: 327-332, 1986
- 7) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋ほか: 術中エコー肝切除への応用. *臨外* 37: 45-53, 1982
- 8) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋: 術中超音波の応用. *代謝* 22(臨増): 199-205, 1985
- 9) 秋本 伸, 済陽高穂, 高崎 健ほか: 肝切除に対する術中超音波検査. *超音波医* 7: 269-271, 1980
- 10) 竜 崇正, 渡辺義二, 佐藤 博: 術中エコー 肝切除への応用. *臨外* 37: 37-44, 1982