

令和元年6月10日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19791

研究課題名（和文）脂肪定量MRIによるNASHスクリーニング：R2\*を用いた至適カットオフ値の検討

研究課題名（英文）Value of R2\* map in fat-quant MRI for the screening of NASH

研究代表者

祖父江 慶太郎 (Sofue, Keitaro)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90622027

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：MRIによる肝の脂肪定量の際に同時に得られるR2\*値を利用してGd-EOB-DTPA造影剤の取り込みを定量・数値化できるかどうかの研究を行った。

ファントム実験においてはR2\*値による造影剤定量は、R1値による造影剤定量とほぼ同等の定量精度が得られることが分かった。臨床研究においては血液生化学的な指標であるMELD scoreやICG 15分停滞率との相関が得られ、R2\*値による肝機能定量の有用性が示唆された。一方で、画質の安定性が悪く特に肝左葉では計測値に信頼性が乏しいこと、背景肝実質への過剰鉄沈着例においては定量ができないことが判明し、R2\* mapでの肝機能定量における限界と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪定量MRIの際に取得可能なR2\*値を用いた肝機能定量は、客観性が高く定量性にも優れた評価法であり、臨床上也有用と考えられると同時に新たな機器やソフトウェアの購入、特殊な条件設定が不要である上に再現性も高いため、多くの施設で検査・測定ができ導入も容易と考えられる。

今回の研究ではNASHの非侵襲的なスクリーニングに関する検討にまでは至らなかったものの、脂肪定量MRIならびにR2\*値を用いた肝脂肪沈着ならびに肝機能定量同時評価は、NASHの非侵襲的なスクリーニング検査としての役割を果たすことができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We have examined whether R2\* maps, which is simultaneously obtained along with liver fat fraction MRI, can quantify uptake of Gd-EOB-DTPA.

In the phantom experiment, R1 values and R2\* value showed excellent correlation with the concentrations of Gd-EOB-DTPA and excellent correlation was achieved between R1 and R2\* values. In the clinical study, changes in R2\* value and MELD score or ICG-R15 suggests that R2\* map is useful for the quantitative estimation of liver function with whole liver coverage. Whereas in the limitation, R2\* maps are sensitive to motion and susceptibility artifact especially in the left lobe of the liver, and cannot quantify liver function when extensive iron accumulation exist within the liver.

研究分野：放射線科学

キーワード：R2\*値の定量 R1値の定量 鉄沈着 肝機能 MRI 造影剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

飽食の時代を迎えたわが国において肥満は重大な健康問題となっており、メタボリックシンドロームの有病率は増加の一途をたどっている。これに伴い脂肪肝も増加し、その頻度は人間ドック受診者のうちここ 10 年で 10%から 30%に急増している。現在、脂肪肝患者は日本の総人口の 1~3%にのぼると言われており、その対策が急務である。

脂肪肝の多くは予後良好な単純性脂肪肝であるが、10~25%に炎症や線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を含んでいる。NASH は肝硬変に至り肝細胞癌を発症するばかりでなく、心血管イベントの危険因子でもあるため早期に診断し治療する必要がある。脂肪肝は画像検査による肝への脂肪沈着で診断できるが、NASH を診断するための有効な臨床検査はなく、肝生検による組織診断が必須である。しかしながら、肝生検は侵襲的診断法であるためにすべての脂肪肝患者に施行することは非現実的であり、NASH のスクリーニングに有効な非侵襲的検査法の開発が切望されている。

MRI 検査用の肝特異性造影剤 (Gd-EOB-DTPA) は、肝の炎症や線維化により肝細胞への取り込みに変化が見られ、肝機能を反映することが知られている。NASH では造影剤の取り込みが低下することにより、単純性脂肪肝との比較において造影前後の信号強度比が低下したと報告されている。しかし、信号強度測定は簡便であるものの相対的な数値であり定量評価ができない上に MRI 機種や磁場強度、設定値に影響を受けるため再現性にも乏しい。一方、絶対値である  $R2^*$  値などの緩和速度を測定すれば定量評価が可能となるが、使用できる MRI 機種が限られている上に肝全体の評価に手間がかかるため普及には至っていない。

近年、米国を先がけとして MRI による肝の脂肪定量 (以下、脂肪定量 MRI とする) が注目を集めている。本検査は MRI の機種や磁場強度、設定値に影響を受けない上に短時間で肝全体を撮像できるため、簡便で信頼性・再現性の高いバイオマーカーとして脂肪肝スクリーニングへの普及が期待されている。また肝内脂肪の定量と同時に、脂肪定量に影響を及ぼす因子である  $T2^* (1/R2^*)$  値を定量測定し補正することによって、より正確な脂肪定量を行うことが可能である。申請者は現在留学中の米国にて、脂肪定量 MRI の際に Gd-EOB-DTPA 造影剤を投与して肝臓内の  $R2^*$  値を変化させた後でも肝内脂肪を正確に定量できることを証明し、 $R2^*$  値を造影剤投与前後で測定することで肝機能の定量評価が可能なることを研究してきた。

上記の背景および申請者の研究成果を踏まえ、MRI 機種や磁場強度、設定値に影響を受けない短時間で撮像可能な肝の脂肪定量 MRI の際に測定できる  $R2^*$  値を利用して Gd-EOB-DTPA 造影剤の肝への取り込みを定量・数値化すれば、従来の信号強度測定では不可能であった絶対的評価が可能となり、脂肪肝患者の中からの簡便・正確で効率的な NASH スクリーニング検査が実現できる、との着想に至った。

MRI による肝の脂肪定量は信頼性・再現性が高いものの、単純性脂肪肝と NASH の鑑別には寄与しないことが分かっている。一方で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による信号強度測定では両者の鑑別が期待できるものの定量評価の有効性は明らかでない。本研究では、肝臓の脂肪定量 MRI 画像を用いて Gd-EOB-DTPA 造影剤の取り込みを定量・数値化し、予後不良な NASH のスクリーニングに導入可能な非侵襲的検査法の確立を目的とし、期間内に以下の研究課題に着手する。

脂肪定量 MRI で得られる  $R2^*$  値による Gd-EOB-DTPA 造影剤の定量・数値化の再検証。

造影剤投与前後の  $R2^*$  値測定による単純性脂肪肝と NASH 患者における差異の検出。

$R2^*$  値での至適カットオフ値算出による NASH スクリーニング検査としての妥当性の実証。

### 2. 研究の目的

近年、脂肪肝患者の増加は著しく、特に予後不良な NASH に対する早期診断が切望されている。本研究の全体構想は、MRI による肝の脂肪定量の際に同時に得られる  $R2^*$  値を利用して Gd-EOB-DTPA 造影剤の取り込みを定量・数値化し、NASH の簡便・正確で効率的なスクリーニングのための非侵襲的検査法を確立することである。

具体的な目的として、脂肪肝患者に対して Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行して肝への造影剤の取り込みを緩和速度 ( $R2^*$  値) で測定する、単純性脂肪肝と NASH 患者より得られた数値を比較して両者間の至適カットオフ値を算出し NASH スクリーニング検査への導入を目指す。

### 3. 研究の方法

肝臓の脂肪定量 MRI 画像を用いて Gd-EOB-DTPA 造影剤の取り込みを数値化し、NASH のスクリーニングのための非侵襲的検査法を確立するために、3 点の研究を行う予定とした。

#### (1). $R2^*$ 値による Gd-EOB-DTPA 造影剤の定量・数値化の再検証

実験用ファントムを作成して撮影を行う。Gd-EOB-DTPA 造影剤を含有させて濃度を調整した水溶液 500ml とミネラルオイル 500ml を封入した容器を複数作成する 2 層に分離した境界面でスライス位置を変化させることで様々な脂肪含有率と造影剤濃度の画像が得られる。申請者施設に既に配備されている高磁場 MRI 装置 (Philips 社製, Ingenia 3.0T) にてファントムの脂肪定量像を撮像し、 $R2^*$  値を既存のソフトウェア (mDIXON Quant) で測定し、 $R2^*$  値と造影剤濃度に相関関係が見られること、脂肪含有率が  $R2^*$  値に影響を及ぼさないこと、を検証する。本撮像では既存の最適化された設定が存在するものの、改めてその信頼性や再現性を確認

するとともに必要に応じて撮像条件の最適化を行う。

なお Gd-EOB-DTPA 造影剤は強い T1 短縮効果を有するが T2\* (=1/R2\*) 短縮効果は強くないため、R2\* 値の変化を鋭敏に捉えられない可能性がある。先行研究の結果では高磁場 MRI 装置での R2\* 値の定量化に問題はなかったが、当初の計画と異なりファントム実験で良好な結果が得られなかった場合は T2\* 短縮効果の強い肝特異性造影剤 (SPI0) への変更を検討する。

## (2). 単純性脂肪肝と NASH 患者における造影剤取り込み値の定量測定

脂肪肝を有するボランティア患者 10 名および臨床患者に対して、文書による同意取得の上で脂肪定量 MRI 撮像を行いデータを収集する (倫理委員会承認済)。ボランティアに関しては神戸大学放射線科および中央放射線部からも募り、糖尿病内科、消化器内科、肝胆膵外科に協力を呼びかけて臨床患者の症例集積を行う。Gd-EOB-DTPA 造影剤投与前および投与後に脂肪定量画像を撮像し、投与前後の T2\* 値を測定する。また同時に他の撮像で得られる数値も測定し記録する。

- |                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| ・ MRI 撮影において得られる測定値 | ・ 得られた計測値から算出される数値       |
| R2* 値 (造影前・後)       | 造影前後での R2* 値の変化値 (R2* 値) |
| T1 強調像の信号強度 (造影前・後) | 造影前後の T1 強調像の信号強度変化率     |
| 脂肪定量値 (造影前)         | 脂肪定量値                    |

## (3). R2\* 値での至適カットオフ値算出による NASH スクリーニングの妥当性の検証

MRI 撮影を行った単純性脂肪肝および NASH 患者から得られたデータの解析を行う。計測値より得られた R2\* 値を単純性脂肪肝と NASH 患者において比較し、差異が見られるかを評価する。両者の R2\* 値に有意差が見られた場合には、ROC 解析を用いて至適カットオフ値を算出し感度・特異度を評価することで NASH スクリーニング検査としての妥当性を検証する。また

R2\* 値と併せて、造影前の R2\* 値 (肝内ヘモジデリン量を反映) も比較することで NASH と単純性脂肪肝のより正確な鑑別に寄与する可能性がある。また NASH は様々な病態 (BMI, 糖尿病, 高脂血症, 高血圧, AST/ALT 比, フェリチン値) が危険因子として指摘されている。これら危険因子や組織検体から得られたスコア (脂肪化, 炎症細胞浸潤, 風船様変性, 線維化) と R2\* 値との関連を多変量解析 (重回帰分析) で評価し NASH のさらなる病態解明を行う。

当初の計画と異なり R2\* 値が単純性脂肪肝と NASH の鑑別に寄与しなかった場合に備え、T1 強調画像での信号強度変化や、造影前 R2\* 値、脂肪定量値での検討・評価も同時に行う。

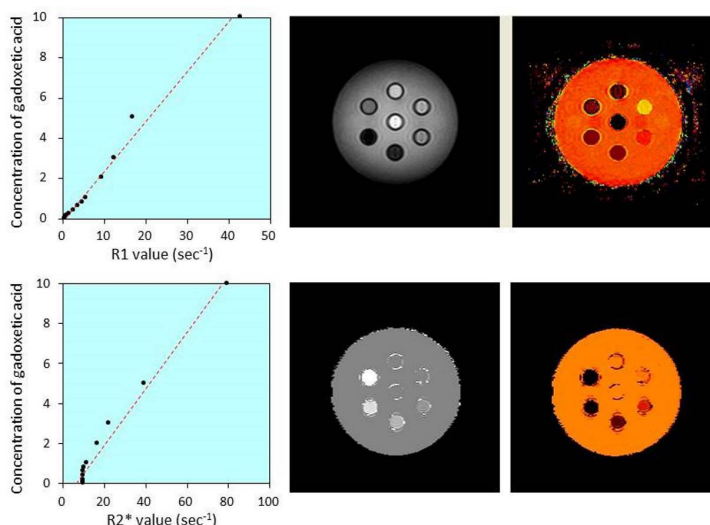
なお先行研究により造影剤の取り込みを R2\* 値で定量・数値化することは実現可能と考えているが、撮像 MRI 装置が異なるためファントム実験で再検証を行う。必要とされる医療機器は当院の既存設備であり、新規に購入する必要がない上に検査プロトコルも最適化された既存の設定を用いるため効果的に研究を進めることができる。脂肪定量画像は 20 秒前後の撮像時間であり、ルーチン検査に追加しても検査時間の延長を最小限に留めることができる。

## 4. 研究成果

### (1) R2\* 値による Gd-EOB-DTPA 造影剤の定量・数値化の再検証

第一段階として R2\* 値による Gd-EOB-DTPA 造影剤の定量・数値化についての検証を行った。具体的には Gd-EOB-DTPA 造影剤を含有させて濃度を調整した水溶液の実験用ファントムを作成し、高磁場 MRI 装置 (Philips 社製, Ingenia 3.0T) の既存シークエンス (DIXON quant) にて撮像した。Gd-EOB-DTPA は T2\* 短縮効果よりも T1 短縮効果の方が強いいため、R2\* 値とともに T1 mapping を用いて T1 値も同時に計測した。調整したファントムの造影剤濃度は、0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10 mmol/L の 12 段階とした。

測定した R2\* 値は 0.4 mmol/L 以下では定量不能であったものの、0.6 mmol/L 以上では正確な定量が可能であった。一方で T1 値は 0.05 mmol/L まで正確に定量可能であり、当初の予想どおり R2\* 値よりも T1 値の方が低濃度の Gd-EOB-DTPA を正確に測定できることが判明した (右図)。



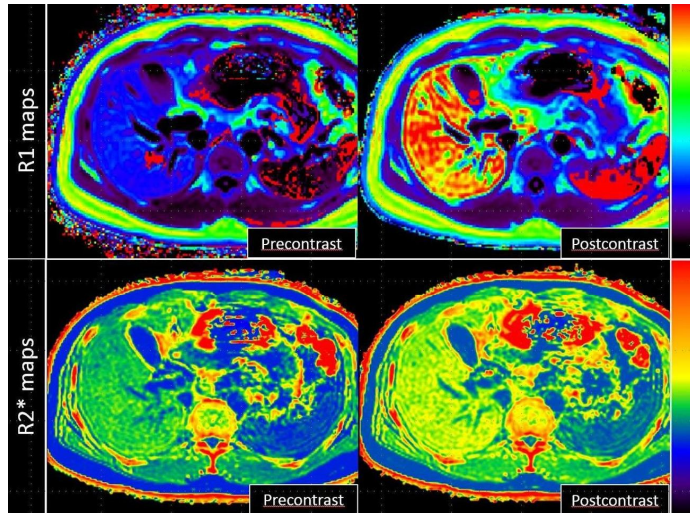
## (2) 非慢性肝障害患者および慢性肝障害患者における造影剤取り込み値の定量測定

研究実施計画では、NASH 患者における造影剤取り込みを定量する予定であったが、予想以上に NASH 患者数が少ないことが判明したため、予定を変更して NASH 患者を含めた慢性肝障害患者および非慢性肝障害患者の MRI 撮像を行うこととした。平成 28 年度から平成 30 年度までの研究期間中に合計 91 名の患者に MRI 撮像を実施し、全症例において DIXON quant より得られる R2\* map および R1 map を撮像することができた。

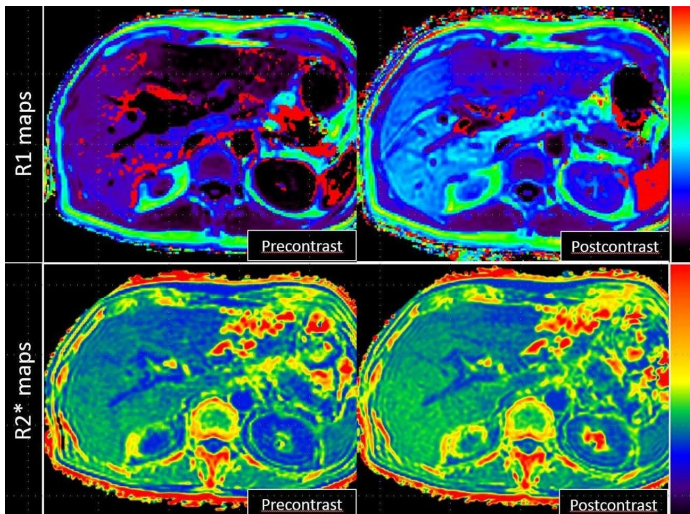
得られた計測値から算出した造影前後での R2\* 値の変化率 (R2\* 値) および造影前後での R1 値の変化率 (R1 値) と肝機能の指標である MELD score および ICG 15 分停滞率との相関を調べた。患者群における MELD score は平均で  $5.9 \pm 3.9$ 、ICG 15 分停滞率は平均で  $14.4 \pm 11.0$  であった。測定した R2\* 値は造影前で  $63.4 \pm 40.4 \text{ sec}^{-1}$ 、造影後で  $72.5 \pm 39.1 \text{ sec}^{-1}$  で R2\* 値は  $72.5 \pm 39.1 \text{ sec}^{-1}$  と造影後で有意に高値を示した ( $p < 0.0001$ )。また同時に測定した R1 値は造影前で  $1.59 \pm 0.13 \text{ sec}^{-1}$ 、造影後で  $5.97 \pm 0.53 \text{ sec}^{-1}$  で R1 値は  $1.37 \pm 0.51 \text{ sec}^{-1}$  とやはり造影後で有意に高値を示した ( $p < 0.0001$ )。

R2\* 値と MELD score および ICG 15 分停滞率の間には強い相関 (MELD score;  $-0.523$ ,  $P = 0.002$  ICG 15 分停滞率;  $-0.736$ ,  $P < 0.0001$ ) が見られ、

R1 値と MELD score および ICG 15 分停滞率の間にも同様に強い相関 (MELD score;  $-0.639$ ,  $P < 0.0001$  ICG 15 分停滞率;  $-0.709$ ,  $P < 0.0001$ ) が見られた。一方で、R2\* map においては画質の安定性が悪く肝左葉では数値計測に信頼性が乏しいこと、背景肝実質への過剰鉄沈着例 (3 例) においては造影剤投与前と投与後で取り込みの定量が全くできないこと、が判明し R2\* map での肝機能定量における限界と考えられた。



41歳男性 非慢性肝炎:  $\Delta R1$ 値 ( $1.90 \text{ sec}^{-1}$ ) および  $\Delta R2^*$ 値 ( $10.6 \text{ sec}^{-1}$ ) は慢性肝障害患者と比較して高値を示した



65歳男性 慢性B型肝炎:  $\Delta R1$ 値 ( $0.63 \text{ sec}^{-1}$ ) および  $\Delta R2^*$ 値 ( $3.3 \text{ sec}^{-1}$ ) は非慢性肝障害患者と比較して低値を示した

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Asato N, Tsurusaki M, **Sofue K**, Hieda Y, Katsube T, Kitajima K, Murakami T. Comparison of gadoteric acid-enhanced dynamic MR imaging and contrast-enhanced computed tomography for preoperative evaluation of colorectal liver metastases. Jpn J Radiol. 2017 Apr;35(4):197-205.
2. Hernando D, Sharma SD, Aliyari M, Alvis BD, Arora SS, Hamilton G, Pan L, Shaffer JM, **Sofue K**, Szeverenyi NM, Welch EB, Yuan Q, Bashir MR, Kamel IR, Rice MJ, Sirlin CB, Yokoo T, Reeder SB. Multi-Site, Multi-Vendor Validation of the Accuracy and Reproducibility of Proton-Density Fat-Fraction Quantification at 1.5T and 3T using a Fat-Water Phantom. Magn Reson Med. 2017 Apr;77(4):1516-1524.
3. **祖父江慶太郎**, 鶴崎正勝, 村上卓道, 山口雅人, 杉本幸司, 杉村和朗. 【放射線科診療における肝臓がんの最新の画像診断と治療】 最新の肝臓画像診断. 臨床放射線 62 巻 4 号 Page497-505 (2017.04)
4. Tsurusaki M, **Sofue K**, Isoda H, Okada M, Kitajima K, Murakami T. Comparison of

gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study. J Gastroenterol. 2016;51(1):71-9.

5. **Sofue K**, Marin D, Jaffe TA, Nelson RC, Bashir MR. Can combining triple-arterial phase acquisition with fluoroscopic triggering provide both optimal early and late hepatic arterial phase images during gadoteric acid-enhanced MRI? J Magn Reson Imaging. 2016 May;43(5):1073-81.
6. Tsurusaki M, **Sofue K**, Murakami T. Current evidence for the diagnostic value of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for liver metastasis. Hepatol Res. 2016 Aug;46(9):853-61.
7. **祖父江慶太郎**、鶴崎正勝、村上卓道、丸山晃司、元津倫幸、谷龍一郎、片山直人、上嶋栄介、岡田卓也、山口雅人、杉本幸司、杉村和朗.【Multi-Organ Disease 臓器からアプローチする全身疾患】肝胆膵、変性・代謝性疾患.臨床放射線 61 巻 11 号 Page1439-1443 (2016.11)
8. **祖父江慶太郎**、鶴崎正勝、村上卓道、上田優、奥秋知幸、杉村和朗.【マルチモダリティによる Abdominal Imaging 2016 [臨床編]】Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における view sharing を用いた動脈相の多時相撮像の有用性. INNERVISION (0913-8919)31 巻 5 号 Page60-61(2016.04)
9. **祖父江慶太郎**、岡田卓也、山口雅人、杉本幸司、杉村和朗、鶴崎正勝、村上卓道.【腫瘍性病変 肝・胆・膵】これだけは知っておきたい CT/MRI の基本：研修医の必須知識.臨床画像 (0911-1069)32 巻 4 月増刊 Page186-195(2016.04)
10. **Sofue K**, Mileto A, Dale BM, Zhong X, Bashir MR. Interexamination repeatability and spatial heterogeneity of liver iron and fat quantification using MRI-based multistep adaptive fitting algorithm. J Magn Reson Imaging. 2015;42(5):1281-90.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. **Sofue K**, Tsurusaki M, Murakami T, Kitajima K, Yamaguchi M, Sugimoto K, Tanaka U, Takahashi S, Sugimura K. Estimation of Lobar Liver Function using Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging: Comparison with <sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT Imaging. 25th ISMRM Annual Meeting, Honolulu Convention Center, Honolulu, HI. Apr 22-27, 2017
2. **Sofue K**, Tsurusaki M, Murakami T, Kyotani K, Ueda Y, Okuaki T, Takahashi S, Mustafa RB, Sugimura K. Quantitative Estimation of Liver Function using Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging: in Vitro and in Vivo Comparison between R1 and R2\* Relaxometry. 25th ISMRM Annual Meeting, Honolulu Convention Center, Honolulu, HI. Apr 22-27, 2017
3. **Sofue K**. [Choosing wisely: Hepatobiliary contrast agent or not?] The 45th JSMRM 2017, 2017 年 9 月 14 日, 宇都宮会館、Utsunomiya, Japan
4. **Sofue K**, Mustafa RB, Tsurusaki M, Sugimura K, Murakami T. Stability of Liver Proton Density Fat Fraction and Changes in R2\* Induced by Gd-EOB-DTPA. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2016.
5. **祖父江慶太郎**.【各領域の進歩 1「肝臓」】第 1 回 Advanced Medical Imaging 研究会、2016 年 7 月 30 日～31 日、TKP 東京八重洲カンファレンスセンター、東京

〔図書〕(計 5 件)

1. Book chapter, [Cirrhosis Liver.] Keitaro Sofue, Masakatsu Tsurusaki, Takamichi Murakami. Medical Radiology pp 1-43. 21 February 2017.
2. 分担執筆【II 章：検査・診断 画像検査 -CT-】プリンシプル消化器疾患の臨床 3.ここまできた肝臓病診療 中山書店、専門編集 佐々木裕、132-137 頁、2017 年
3. 分担執筆【MRI T1 強調像 高信号結節】Key 所見から読む肝胆膵の画像診断、監修 村上卓道 メジカルビュー社、219-229 頁、2016 年
4. 分担執筆【MRI T1 強調像 肝実質の高信号】Key 所見から読む肝胆膵の画像診断、監修 村上卓道 メジカルビュー社、230-233 頁、2016 年
5. 分担執筆【MRI T1 強調像 肝実質の低信号】Key 所見から読む肝胆膵の画像診断、監修 村上卓道 メジカルビュー社、234-239 頁、2016 年

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

なし

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：村上 卓道

ローマ字氏名：Murakami Takamichi

所属研究機関名：神戸大学大学院医学研究科

部局名：放射線診断学分野

職名：教授

研究者番号（8 桁）：20252653

研究協力者氏名：鶴崎 正勝

ローマ字氏名：Masakatsu Tsurusaki

所属研究機関名：近畿大学医学部付属病院

部局名：放射線診断科

職名：准教授

研究者番号（8 桁）：00379356

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。