

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10288

研究課題名（和文）造影剤併用高分解MRIによる肝深在系リンパ管解析

研究課題名（英文）Analysis of deep hepatic lymphatic system by contrast-enhanced high-resolution MRI

研究代表者

松本 俊郎 (Matsumoto, Shunro)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：80219500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）： Gd-EOB-DTPA造影剤併用による度脂肪抑制T2強調画像（高分解MRIと呼称）は、正常対象者では全例で肝内三次分枝まで肝深在系（門脈周囲）リンパシステムを同定することが可能であった。正常における門脈本幹での肝深在系リンパシステムの最大短径は $2.9 \pm 0.4$ mmであり、慢性C型肝炎患者( $4.7 \pm 1.5$ mm)や肝胆道系の癌患者( $13.1 \pm 5.8$ mm)と比べ有意に小さいことが判明した。

以上の研究成果は、造影剤併用高分解MRIは、慢性肝炎患者の肝線維化や肝胆道系悪性腫瘍の肝深在系リンパシステムへの浸潤の評価に有用であると結論付ける。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝深在系（門脈周囲）リンパシステムはこれまで画像的に描出することが不可能であった。今回我々が取り組んだ研究は、高度脂肪抑制T2強調画像で高信号を示す胆管とリンパ管（両者は伴走）を、胆汁排泄造影剤の使用により胆管の信号強度を抑制し、リンパシステムのみを高信号構造として描出しようと試みた点が独創的であると言える。結果的に、正常者では全例で肝内三次分枝まで肝深在系リンパシステムを同定することができた。

今後、肝臓癌や肝門部胆管癌などのリンパ管浸潤の術前評価に応用できる可能性があり、その点で学術的意義や社会的意義は十分あるものと推測する。

研究成果の概要（英文）： Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance (MR) images using a fat-suppressed T2-weighted sequence (contrast-enhanced high-resolution MRI) could visualize the periportal (deep hepatic) lymphatic system at the third branch level of intra-hepatic portal vein. The axial dimensions of the main periportal lymphatic system in normal subjects was  $2.9 \pm 0.4$ mm, while those of patients with chronic hepatitis C and hepatobiliary carcinoma were  $4.7 \pm 1.5$ mm and  $13.1 \pm 5.8$ mm, respectively. The axial diameter of periportal lymphatic system was significantly smaller in normal subjects than in two pathological groups.

This study results would indicate the utility of contrast-enhanced high-resolution MRI for evaluating the abnormal periportal lymphatic system in patients with chronic hepatitis C and hepatobiliary carcinoma.

研究分野：腹部放射線診断

キーワード：リンパシステム 門脈周囲 慢性C型肝炎 肝臓癌 胆管癌 MRI 高分解能 Gd-EOB-DTPA造影剤

## 1. 研究開始当初の背景

肝臓が産生するリンパは胸管に流れるリンパの25-50%を占め、その導出路は肝被膜の結合織内を走行する表在リンパ管と、肝小葉間のグリッソン鞘内を走行する深在系リンパ管に大別される。そのうち深在系リンパ管は、門脈、胆管、神経と共にグリッソン鞘内に位置することから、膵胆道癌などの浸潤、急性胆管炎などの炎症波及、さらに急性肝炎におけるリンパ浮腫に關与している。正常な深在系リンパ管の描出は、伴走する肝内胆管も共に脂肪抑制T2強調MRIにて高信号を呈するため、MRIでの評価は従来困難であるとされてきた。

研究代表者の松本ならびに研究分担者である山田はこれまで、高分解能MRI (FFE3D ssfp法; グラディエントエコー系T2強調3次元シーケンス) の1mmスライス多断面再生画像を用いることで、膵周囲や腎周囲の正常リンパ路を明瞭に描出することに成功し、その成果を英文雑誌 (Yamada Y et al. Abdom Imaging 2015, Matsumoto S et al. J Magn Reson Imaging 2016) に発表してきた。ただ、深在系リンパ管の描出には肝内胆管の信号強度を抑制する方法が必要であり、その方法を考案することが課題であった。そこで現在、肝細胞癌や転移性肝癌の精査で有用性が確立されている胆汁排泄能を有するMRI造影剤(Gd-EOB-DTPA)を使用することで、肝内胆管の信号が抑制できることに着目した。本研究の前段階で、Gd-EOB-DTPA造影MRI検査が行われた数症例を確認し、いずれも胆道系への造影剤排泄が良好であることから、前述の高分解能MRIと組み合わせることにより、肝深在系リンパ路が描出できるものと確信し、本研究の遂行に至った。

## 2. 研究の目的

肝血管腫などの腫瘍精査目的で Gd-EOB-DTPA 造影腹部 MRI (高分解能 MRI) が撮像された肝機能正常者を対象に、肝深在系リンパ路の正常 MRI 解剖の確立を第一の研究目的とした。さらに対照として、慢性肝疾患における線維化ステージ (血清 M2BPGi を利用) に伴う肝深在系リンパ路の変化、ならびに膵胆道癌などの肝グリッソン鞘に異常を来すと思われる悪性腫瘍性病変での肝深在系リンパ路の病的状態を明らかにすることを、第二の研究目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 正常および慢性肝炎における肝深在系リンパ路の比較

当院および連携施設である大分先端画像診断センターで、肝血管腫などの肝腫瘍の精査目的で撮像された正常対象者 31 名と、慢性 C 型肝炎患者 34 名を対象に肝深在系 (門脈周囲) リンパシステムの画像評価を行った。撮像方法は、Gd-EOB-DTPA 造影 20 分後 (肝細胞相) の高分解能 3T MRI (FFE3D ssfp 法) で行い、その 1mm スライス多断面再生画像を用いて評価した。画像の評価は二人の放射線科専門医 (画像診断経験年数 25 年目と 15 年目) が患者の背景を知ることなく、別々に行った。

評価内容は、画質の評価 (Grade 1: 肝深在系リンパ路の評価が困難な高度アーチファクト、Grade 2: 中等度のアーチファクトを認めるが、リンパ路の評価は可能、Grade 3: リンパ路の評価に影響のない軽度のアーチファクト、Grade 4: アーチファクトなし)、肝深在系リンパ路の描出度評価 (Score 1: リンパ路の同定ができない、Score 2: 門脈本幹レベルのリンパ路のみ同定可能、Score 3: 肝内門脈一次分枝レベルのリンパ路同定が可能、Score 4: 肝内門脈二次分枝レベルのリンパ路同定が可能、Score 5: 肝内門脈三次分枝レベルのリンパ路同定が可能)、正常群および慢性 C 型肝炎群における門脈本幹レベルでの最大短軸リンパ管径と両群での比較、慢性 C 型肝炎群における門脈本幹レベルでのリンパ管径と採血による FIB-4 スコア (線維化の指標) との関連性、の 4 項目とした。の統計解析には Mann - Whitney U-test を、また の統計解析には Spearman ' s rank correlation coefficient を用い、いずれも Ap value=0.05 未満を “有意差あり” として評価した。

### (2) 正常および悪性腫瘍患者における肝深在系リンパ路の比較

上記正常対象者 31 名と、肝深在系リンパ路に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍患者 15 名 (肝内胆管癌 5 名、膵癌 3 名、悪性リンパ腫 2 名、肝外胆管癌・肝細胞癌・転移性肝癌・胆嚢癌・悪性膵管内乳頭粘液腫瘍: 各 1 名) とで、門脈本幹レベルでの最大短軸リンパ管径の比較、信号強度の比較、の 2 項目を検討した。評価方法ならびに統計解析は (1) に準じた。

## 4. 研究成果

### (1) 正常および慢性肝炎における肝深在系リンパ路の比較

正常対象者における画質の評価に関しては、二人の読影者とも軽度のアーチファクトである Grade 3 (読影者 1: 81%, 読影者 2: 87%) が最も高かった。評価不能である Grade 1 (高度のアーチファクト) はみられなかったが、全対象者において波状の free induction decay (FID) アーチファクトを認めた。肝深在系リンパ路の描出能に関しては全例 Score 5 であり、肝内門脈三次分枝レベルまでのリンパ路を良好に同定することができた。門脈本幹レベルにおけるリンパ路の平均最大短軸径は  $2.9 \pm 0.4$  mm (range 1.9-3.6mm) であった。

これに対し、慢性 C 型肝炎患者の門脈本幹レベルでの平均最大短軸リンパ路径は  $4.7 \pm 1.5$  mm

(range 2.2-8.8mm)と、正常対象者と比べ有意に大きかった ( $p < 0.0001$ )。また、線維化の指標となる FIB-4 スコアは、 $4.6 \pm 0.4$  (range 0.8-19.6)であり、門脈本幹レベルにおける平均最大短軸リンパ路径と線維化の程度(FIB-4 スコア値)の間に有意な正の相関( $p < 0.001$ )がみられた。

慢性肝障害における肝線維化は、生理学・病理学的に類洞から中心静脈への血流障害を基盤にリンパ液の産生増加とリンパ管新生を生じることが言われており、今回の研究結果はその病態生理を反映するものと思われた。

今後の展望として、慢性肝障害における肝線維化の指標は採血による FIB-4 スコアが現在臨床では主であるが、本 MRI 撮像法は肝線維化の程度を直接画像学的に評価できる可能性を有する。ただし、現在普及しつつある MRI や超音波検査による肝エラストグラフィーとの精度の比較を、今後検証していく必要があると思われる。

なお本研究は、平成 29 年 4 月に横浜市で開催された日本医学放射線学会総会で発表し、高い評価を得られた。また、本研究内容は英文雑誌 Abdominal Radiology (インパクトファクター 2.18)に投稿し、受理された。

## (2) 正常および悪性腫瘍患者における肝深在系リンパ路の比較

肝深在系リンパ路に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍患者 15 名における門脈本幹レベルでの平均最大短軸リンパ路径は、 $13.1 \pm 5.8$ mm (range 6.9-25.0mm)であった。正常群( $4.7 \pm 1.5$ mm)と比較して、有意に大きかった ( $p < 0.0001$ )。また、肝深在系リンパ路の信号強度は悪性腫瘍群で  $3.6 \pm 1.5$  (range 1.8-6.9)、正常群で  $8.3 \pm 1.1$  (range 6.3-10.1)と、悪性腫瘍群で有意に信号強度は低かった。信号強度比 6.4 をカットラインとした場合、正常群と悪性腫瘍群との鑑別は、感度 86.7%、特異度 100%、正診率 95.7%と高い両群に鑑別能が得られた。考察として、悪性腫瘍群では肝深在系リンパ路への直接腫瘍浸潤による塞栓性変化もしくは鬱滞性変化により、リンパ路の拡張が生じるものと思われた。また、信号強度の低下に関しても腫瘍塞栓を反映している可能性がある結論づけた。ただし、病理学的確証が得られていないため、論文発表は未だ控えている。

今後の展望としては、肝胆道系を主とした悪性腫瘍患者の術前評価において、動脈や門脈、胆管だけでなく、肝深在系リンパ路の評価を加えることにより、より詳細なグリッソン鞘への腫瘍浸潤を診断することが可能になると推測する。そのためには今後、手術患者を対象とした本撮像法の術前評価と術後再発や予後との関係を検討することによって、その有用性が明らかになるものと期待する。現在、肝胆膵領域の癌病変における肝転移評価で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は多くの施設で術前評価に用いられているものと思われる。その際、最後(肝細胞相の撮影時)に 5 分程度の時間追加で本撮像を行うことが可能であり、患者様への検査に対する負担はさほど強いられない。したがって、十分臨床応用ができる MRI 撮像法であると確信する。

なお本研究は、平成 31 年 4 月に横浜市で開催された日本医学放射線学会総会で発表し、大会学術賞を受賞した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada Y, Matsumoto S, Mori H, Takaji R, Kiyonaga M, Hijiya N, Tanoue R, Tomonari K, Tanoue S, Hongo N, Ohta M, Seike M, Inomata M, Murakami K, Moriyama M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Periportal lymphatic system on post-hepatobiliary phase Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in normal subjects and patients with chronic hepatitis C.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Abdominal Radiology	6. 最初と最後の頁 2410-2419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00261-017-1155-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松本俊郎
2. 発表標題 3T-MRI (SPIR T2-WI with 3D VISTA法) による状腹部リンパ路解析
3. 学会等名 九州MRI研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maki Kiyonaga, Yasunari Yamada, Shunro Matsumoto, Ryo Takaji, Naoki Hijiya, Masayuki Ohta, Masafumi Inomata.
2. 発表標題 Periportal lymphatic MR images following hepatobiliary phase on Gd-EOB-DTPA-enhanced imaging at 3.0-T
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto S.
2. 発表標題 Hepatobiliary, pancreatic and perrenal lymphatic system: 3T MRI imaging
3. 学会等名 The 6th Asian Congress of Abdominal Radiology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kiyonaga M, Yamada Y, Matsumoto S, Takaji R, Mori H, Tanoue R, Tomonari K.
2. 発表標題 Periportal lymphatic MR images following hepatobiliary phase on Gd-EOB-DTPA-enhanced imaging at 3.0-T
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森 宣  (Mori Hiromu)  (20128226)	大分大学・医学部・教授   (17501)	
研究分担者	山田 康成  (Yamada Yasunari)  (60244183)	大分大学・医学部・講師   (17501)	
研究分担者	清永 麻紀  (Kiyonaga Maki)  (90464445)	大分大学・医学部・病院特任助教   (17501)	
研究分担者	高司 亮  (Takaji Ryo)  (90464453)	大分大学・医学部・助教   (17501)	