

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07669

研究課題名(和文) 進行肝臓病患者に対するMRIを用いた早期肝細胞癌スクリーニング手技の確立

研究課題名(英文) Establishment of an MRI-based screening technique for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with advanced liver disease

研究代表者

小林 聡 (Kobayashi, Satoshi)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：30313638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：EOB造影MRIの動脈相画像の問題点としてtransient severe motion (TSM)と呼ばれる画像不良の出現がある。我々はTSMの発生には一過性の腹壁の運動が大きく関与していること、および、EOB投与によるTSM発生はEOBが中枢神経系に直接作用して生じる可能性が高いことを明らかにした。また、肝細胞相画像における問題点である肝予備能低下例での画質低下の早期予測を目的に、臨床例を用いて肝細胞へのEOB取り込みの経時的変化の詳細を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Gd-EOB-DTPA (EOB)は、これまで診断が困難であった早期肝臓の有無を明瞭に示すことができるため、肝臓診療に貢献し、肝臓死亡率の減少に繋げることが期待されている画期的なMRI造影剤である。しかし、一部の患者ではTransient severe motion (TSM)と呼ばれる動脈相画像の不良が生じ、肝細胞癌の検出能が著しく低下する。今回の検討によりTSMの発生には一過性の腹壁の運動が大きく関与していること、TSM発生はEOBが中枢神経系に直接作用して生じる可能性が高いことを明らかにした。これらの発見はTSMの頻度の減少、肝細胞癌の検出能の向上につながる有意義な研究と考えられた。

研究成果の概要(英文)：One of the disadvantages of EOB contrast-enhanced MRI in screening for hepatocellular carcinoma is poor arterial phase imaging, called transient severe motion (TSM). We have shown that transient severe motion of the abdominal wall plays a major role in the development of TSM. We also examined the appearance of TSMs in rats treated with EOB in animal experiments, and found that TSMs caused by EOB administration are most likely caused by the direct effect of EOB on the central nervous system. In order to predict the early deterioration of image quality in cases of reduced hepatic reserve, which is a problem in hepatocellular phase imaging, we clarified the details of temporal changes in EOB uptake into hepatocytes using clinical cases.

研究分野：放射線医学

キーワード：肝細胞癌 MRI ガドキセト酸ナトリウム TSM 中枢神経系

1. 研究開始当初の背景

新規 MRI 造影剤 Gd-E0B-DTPA (E0B)は正常肝細胞に取り込まれ、投与 20 分後の肝細胞相 MRI 画像で、これまで診断が困難であった早期肝癌の有無を明瞭に示すことができるため、肝癌診療に貢献し、肝癌死亡率の減少に繋げることが期待されている画期的な MRI 造影剤である。しかし、肝予備能が低下した進行肝臓病患者は、良好な MRI 画像が得られず診断が困難な場合が多いため、検査対象から除外され早期肝癌を発見するチャンスを失っている。また、動脈相画像の画質低下がある一定の割合で生じることが知られており Transient severe motion (TSM)と呼ばれている。TSM の発生も肝細胞癌検出能を著しく低下させる要因となっている。

2. 研究の目的

本研究では臨床画像や動物モデルを用いて進行肝臓病患者で E0B 造影 MRI 画像の不良が生じるメカニズムを解明し、それを克服する追加 MRI 撮影条件を探求する。また MRI 撮影中に画像不良の有無、程度を客観的に判定できるチャートを作成し、それに従い必要に応じて追加 MRI 撮影を行うことにより、進行肝臓病患者でも早期肝癌のスクリーニングが可能となる新たな検査法の確立を目指す。

3. 研究の方法

検討 1

ヒト肝細胞の E0B 取り込み動態の解析に関しては、臨床例の E0B 造影 MRI 画像を用い、肝細胞内への E0B 取り込み程度の変化を経時的に観察しヒト肝細胞の E0B 取り込み動態 (OATP8 の反応速度)の実態を明らかにし、E0B 肝細胞相画像不良の有無、程度を客観的に評価できる手法 (評価チャート)を作成する。

検討 2

臨床例を用いた TSM の原因解明の検討としては呼吸に伴う腹壁の動きを観察し、呼吸に伴う motion artifact を除去するために呼吸同期 MRI で一般的に使用される器具であるペローズバンドから得られる電気信号を用い呼吸に伴う腹壁運動の程度を半定量的に評価することにより客観的評価とその機序解明を目指した。

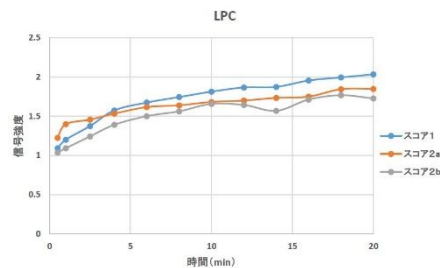
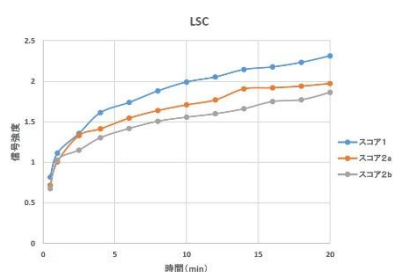
検討 3

小動物を使用して E0B 投与時の呼吸動態を検討することにより TSM 発生の機序を明らかにすることを目指した。

4. 研究成果

結果 1

ヒト肝細胞の E0B 取り込み動態の解析に関しては、臨床例の E0B 造影 MRI 画像を用い、肝細胞内への E0B 取り込み程度の変化を経時的に観察しヒト肝細胞の E0B 取り込み動態 (OATP8 の反応速度)の実態を明らかにし、E0B 肝細胞相画像不良の有無、程度を客観的に評価できる手法 (評価チャート)を作成する目的で E0B 投与直後から 20 分までの間 2 分間隔でイメージを撮像する肝のイメージングプロトコルを作成し 30 例の画像データを蓄積した。このデータをもとに時間-信号強度曲線を作成し、ヒト肝細胞の E0B 取り込み不良例における適切な反応時間の推定を行った。以下に ALBI グレード別の反応時間と信号強度 (LSC、LPC) の関係を示す。



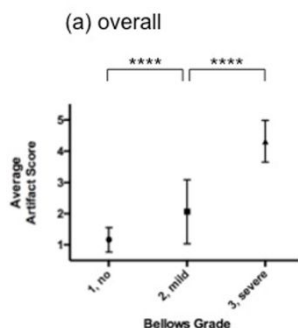
結果 2

動脈相および門脈相の腹壁の動きの程度と頻度の関係の解析では、E0B では動脈相で no motion であることができる患者さんが有意に少ないこと、また、mild/severe motion とも有意に動脈

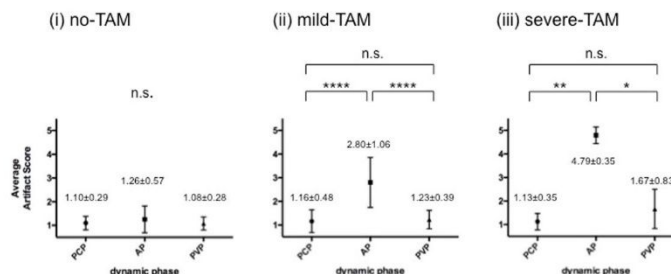
相が多いことが判明した。一方、Gd 造影 MRI では動脈相と門脈相で motion の出現頻度に有意差はなかった。

EOB および Gd 造影 MRI 各相における腹壁の動きの程度と Artifact score で示す画質低下の程度との関係を検討したところ、いずれの造影剤においても動脈相、門脈相に関わらず腹壁の動きの程度が高いほど artifact score で示される画質低下の程度は有意に高かった。

腹壁の動きの程度と画質低下の程度の関係



EOB例で正常、軽度TAM、高度TAM例における各相の画質スコアの程度



動脈相での一過性の腹壁の動きを TAM と定義し、頻度を調べたところ Overall, Mild, Severe TAM のいずれも EOB と Gd を比較すると EOB で有意に多かった。TAM(腹壁の動きの程度)と Artifact score で示される画質低下の程度の関係調べたところ動脈相における TAM (腹壁の動き)がより強いほど動脈相における画質の低下が著しいこと、動脈相において腹壁の動きが見られない場合、動脈相における一過性の画質の低下(いわゆる TSM 現象)は見られないことが判明した。

これらの結果から“いわゆる TSM”(EOB 造影 MRI 動脈相での一過性の画像不良)の原因には、EOB で有意に多く観察される一過性の腹壁の動きが大きく関与していることが示された。EOB の薬理作用のため一部の患者では無意識に一過性に腹壁が動くことが想像されるが、これは無意識の呼吸変動を反映しているものと考えられた。

結果 3

小動物モデルを用いた肝細胞膜トランスポーター分子イメージング手技の最適化に関する動物実験の一環として、マウスに EOB を投与して MRI 画像の取得を試みたところ、しばしば撮像の際にマウスの体動が激しくなる事象が観察された。より詳細な検討により EOB を尾静注 (2ml/kg) することで、急性期 (5-10 秒) にマウスに体動が生じること、過量 (100ml/kg) ではマウスが死に至ること、簡易的な呼吸モニタリングシステムを用いて評価したところマウスの呼吸波形が乱れる (呼吸の波形が画面から振り切れ拾えなくなる) ことなどが判明した。これは、ヒト EOB 造影 MRI の重大な欠点の一つである動脈相での一過性の画像不良の機序に大きく関与する知見と考えられ今後の研究の方向性を示唆する重要な新知見と考えられた。

臨床的検討としては肝細胞癌スクリーニング時に行う EOB 造影ダイナミック MRI の際に動脈相画像の不良が生じ、一定の確率で診断に有用な良好な画像が得られない点に着目し、その機序の解明を行った。

この現象は EOB 造影 MRI における Transient severe motion (TSM) と呼ばれているが従来使用されてきた細胞外液性のガドリニウム造影剤での出現は殆どないのに対して EOB を使用した造影 MRI の際には 10-20% 程度観察されることが判明している。今回、我々は TSM 出現には造影剤注入時の腹壁の動きが大きく関与していると考え腹壁の動きを呼吸モニタリング用のペローズで検出し、細胞外液性のガドリニウム造影剤と EOB における TSM 出現の状態と腹壁の動きのパターンや程度との関係を解析し比較検討した。その結果腹壁の動きの程度と MRI 画質の低下の間には相関があること、腹壁の動きの有無と TSM の出現の間に相関があることを明らかにし、間接的に TSM の発生には一過性の腹壁の運動が大きく関与していることを明らかにした。また、従来の細胞外液性のガドリニウム造影剤でも軽度の腹壁の動きは低頻度で見られるが MRI 画質の低下につながる閾値を超えていないため、従来は細胞外液性のガドリニウム造影剤で TSM は稀とされてきたが類似の現象が生じうるということが示された。

動物実験としてはラットに EOB を投与して TSM の出現について検討した。EOB 注入部位の違いとして、下大静脈と上行大動脈に挿入したカテーテルから EOB を注入してそれぞれ TSM の出現時期を検討したところ、下大静脈注入と比較して上行大動脈注入を行った場合に TSM の発生開始時間が早いことが判明した。

さらに、EOB と同時にアルブミンを投与した場合、アルブミン投与がない場合と比較して TSM の頻度・程度が少ないことが判明した。

EOB 注入場所の違いにより TSM 発生開始時間の差異が生じたことの原因として、いくつかの可能性が考えられる。具体的には上行大動脈注入の場合では EOB はファーストパスで肺の毛細血管を通らない (肺への到達が遅い) また、上行大動脈注入のほうが EOB は脳へ早く到達する、な

どの違いが挙げられる。

TSM の出現機序が EOB の肺への直接作用だとすると下大静脈注入に比べ上行大動脈注入のほうが肺への EOB 到達が遅いので今回の結果とは逆に上行大動脈注入のほうが TSM 発生が遅く(弱く)なるのではないかと推測される。従って、上行大動脈注入のほうが下大静脈注入より早く TSM が生じた理由として EOB が脳に到達する時間がより早いためである可能性が示唆された。

ここで、TSM の発生頻度が高い EOB と、TSM の発生頻度が低い Gd との違いは脂溶性の側鎖の存在であるが、脂溶性薬剤の血液脳関門通過にはアルブミンの濃度が関係するとされている。具体的には血清アルブミンの低値は脂溶性薬剤の血液脳関門通過を促進し、脂溶性薬剤の作用増強につながる事が知られている。今回、EOB と同時にアルブミンを投与した場合 TSM の発生が低減したことから EOB 投与による TSM 発生は EOB が中枢神経系に直接作用して生じる可能性が高いと考えられた。

結論

Gd-EOB-DTPA (EOB)は、これまで診断が困難であった早期肝癌の有無を明瞭に示すことができるため、肝癌診療に貢献し、肝癌死亡率の減少に繋げることが期待されている画期的な MRI 造影剤である。しかし、一部の患者では Transient severe motion (TSM)と呼ばれる動脈相画像の不良が生じ、肝細胞癌の検出能が著しく低下する。今回の検討により TSM の発生には一過性の腹壁の運動が大きく関与していること、TSM 発生は EOB が中枢神経系に直接作用して生じる可能性が高いことを明らかにした。これらの発見は TSM の頻度の減少、肝細胞癌の検出能の向上につながる有意義な研究と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Ikeno H, Kobayashi S, Kozaka K, Ogi T, Inoue D, Yoneda N, Yoshida K, Ohno N, Gabata T, Kitao A. | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Relationship between the degree of abdominal wall movement and the image quality of contrast-enhanced MRI: semi-quantitative study especially focused on the occurrence of transient severe motion artifact. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Jpn J Radiol. | 6. 最初と最後の頁 165-177 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-019-00896-2. | 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 - |
| 1. 著者名 Okumura Kenichiro, Matsumoto Junichi, Iwata Yasunori, Yoshida Kotaro, Yoneda Norihide, Ogi Takahiro, Kitao Azusa, Kozaka Kazuto, Koda Wataru, Kobayashi Satoshi, Inoue Dai, Sakai Norihiko, Furuichi Kengo, Wada Takashi, Gabata Toshifumi | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Evaluation of renal oxygen saturation using photoacoustic imaging for the early prediction of chronic renal function in a model of ischemia-induced acute kidney injury | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0206461 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0206461 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Takatsu Y, Nakamura M, Kobayashi S, Miyati T. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Prediction of Sufficient Liver Enhancement on the Gadoxetate Disodium-enhanced Hepatobiliary Phase Imaging Using Transitional Phase Images and Albumin-bilirubin Grade. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci. | 6. 最初と最後の頁 1-8 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2020-0050. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 S. Kobayashi, K. Kozaka, A. Kitao, D. Inoue, N. Yoneda, K. Yoshida, W. Koda, T. Gabata. |
| 2. 発表標題 Signal intensity pattern of hepatic pseudolesion observed in the third inflow area on hepatobiliary phase of Gd-E0B-DTPA enhanced MRI |
| 3. 学会等名 ESGAR 2020 Virtual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020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 | 南 哲弥 (Minami Tetsuya) (60436813) | 金沢医科大学・医学部・教授 (33303) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|