

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08148

研究課題名（和文）定量的肝MRイメージングバイオマーカーによる客観的肝疾患診断アルゴリズムの開発

研究課題名（英文）Development of objective diagnostic algorithms for liver diseases using quantitative magnetic resonance imaging biomarkers of the liver

研究代表者

山田 哲（Yamada, Akira）

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：80419407

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）：本研究では、客観的肝疾患診断アルゴリズムの開発の基礎となる定量的肝MRイメージングバイオマーカーの信頼性向上についてさまざまな検討を行なった。具体的な研究成果としては、多点Dixon法を用いたプロトン密度脂肪分画(Proton Density Fat Fraction; PDFF)による肝脂肪沈着と T2\* 値による鉄沈着評価における調和化(harmonization)を用いた補正方法を開発した。また、ガドキセト酸造影MRIを用いた定量的肝機能評価法である Hepatocellular Uptake Index (HUI) の多様なMR装置間での調和化手法の確立に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、定量的肝MRイメージングバイオマーカーの信頼性向上のために計量学的な手法を新たに導入したことが独自性の高い大きな特徴であると考えられる。特に HUIの多様なMR装置間での調和化手法においては、臨床における肝機能評価手法の参照基準であるインドシアニングリーン(ICG)負荷試験結果に基づいた調和化のみならず、より簡便な臨床的肝機能評価法であるAlbumin-Bilirubin Linear Predictor (ALBI-LP)を用いてICG負荷試験を用いた場合と同程度の精度で多様なMR装置間で得られたHUIの調和化が可能であることが示され、臨床的意義の高い研究実績と考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated various ways to improve the reliability of quantitative liver MR imaging biomarkers as a basis for the development of an objective liver disease diagnostic algorithm. Specifically, we developed a correction method using harmonization for the evaluation of hepatic fat deposition by proton density fat fraction (PDFF) and iron deposition by T2\* values using the multipoint Dixon method. We also succeeded in establishing a method for harmonization of the Hepatocellular Uptake Index (HUI), a quantitative liver function assessment method using gadoxetate contrast-enhanced MRI, among various MR systems.

研究分野：放射線科学

キーワード：定量的MRI イメージングバイオマーカー PDFF T2\* HUI

## 1. 研究開始当初の背景

近年の磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)の進歩により、定量解析可能な様々な肝のイメージングバイオマーカーの取得が現実的となっている。これらの定量的イメージングバイオマーカーは単独での臨床的な判断指標として用いるだけでなく、複数の定量的イメージングバイオマーカーを包括的に組み合わせ、低侵襲かつ客観的なコンピュータ支援肝疾患診断アルゴリズムの確立が期待されている。

しかしながら、MR 信号は撮像装置や撮像条件、被検者の状態などの要因によって変動が大きく、多施設間で普遍的に使用可能なアルゴリズム構築には、個々の定量的イメージングバイオマーカーの計量学的な標準化・調和化が必要不可欠である。

現在様々な定量的肝 MR イメージングバイオマーカーが提案されており、多点 Dixon 法を用いて得られるプロトン密度脂肪分画 (Proton Density Fat Fraction; PDFF) などは高度な標準化が実現された臨床応用例であり、肝脂肪沈着の臨床的参照基準として広く普及している。一方、多点 Dixon 法を用いて PDFF と同時に得られる T2\* は肝鉄沈着の指標としての臨床応用が期待されているが、標準化・調和化が実現されておらず、広く普及するには至っていない。

また、肝機能の定量的指標として肝細胞特異性 MR 造影 MRI の応用が期待されているが、同じく標準化・調和化が実現されておらず、広く普及するには至っていない。

MR 信号の代表的な標準化 (normalization) 手法として、MR relaxometry を利用した T1 mapping や T2 mapping などが存在するが、機器依存性が高いことや撮像範囲が限られていることが問題となっており、日常臨床での普及は進んでいない。

一方、調和化 (harmonization) は MR 信号のように、精確な値がどこの施設で検査しても等しく得られる標準化が困難な指標について、値を揃えることにより異なる施設でも共有を可能にする作業であり、臨床現場での実装可能性が高く現実的な問題解決方法と考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、将来的な定量的肝 MR イメージングバイオマーカーを用いた診断アルゴリズム構築の基礎となる、個々のイメージングバイオマーカーの調和化手法を確立することである。

## 3. 研究の方法

調和化手法を確立する対象となる定量的肝 MR イメージングバイオマーカーとして、1) 多点 Dixon 法で得られる T2\*、2) 肝細胞特異性造影 MRI から得られる Hepatocellular Uptake Index (HUI) のふたつを選定した。

これらの定量的肝 MR イメージングバイオマーカーを当施設の過去画像検査データから算出し、異なる撮像装置間、モダリティ間での再現性を向上させる具体的な調和化手法を開発・検証した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 多点 Dixon 法から得られる T2\* の調和化手法の確立

【目的】 多点 Dixon 法を用いた MRI 肝鉄沈着評価における R2\* 値補正方法を確立する。

【方法】 2 型糖尿病患者に対する前向き運動療法介入臨床試験において DE-CT と MRI 多点 Dixon 法を同日に実施された 98 名を対象とした。多点 Dixon 法によって得られた肝プロトン密度脂肪分画 (PDFF) および R2\* 値, DE-CT の 2 物質弁別法による脂肪画像と鉄画像を作成し, それぞれ肝脂肪沈着と鉄沈着の指標とした。

【結果】 MRI プロトン密度脂肪分画 (PDFF) および R2\* に基づいて分類した肝脂肪沈着・鉄沈着のグループと, DE-CT の脂肪画像および鉄画像に基づいた単純ベイズ分類器によるグループ分類結果の一致率は, R2\* 値補正前の 1.5T-MRI で 77.6% (95%信頼区間: 77.3%-77.9%), 3.0T-MRI で 71.3% (95%信頼区間: 71.0%-71.6%), 補正後の 1.5T-MRI で 78.4% (95%信頼区間: 78.2%-78.7%), 3.0T-MRI で 81.6% (95%信頼区間: 81.3%-81.8%) であり, R2\* 値の補正により DE-CT と MRI による分類結果の一致率に有意な改善効果が認められ, その傾向は 1.5T-MRI よりも 3.0T-MRI でより顕著であった (図 1.2)。

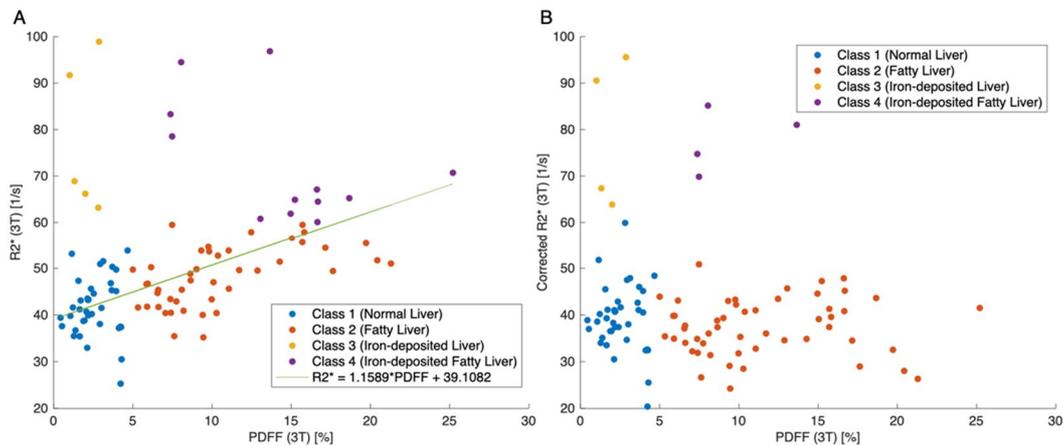


図 1 調和化前後の PDFF と R2\* の散布図 (3T)

調和化前 (A) と比較し, 調和化後 (B) において, PDFF に依存した R2\* のバイアスが消失している。

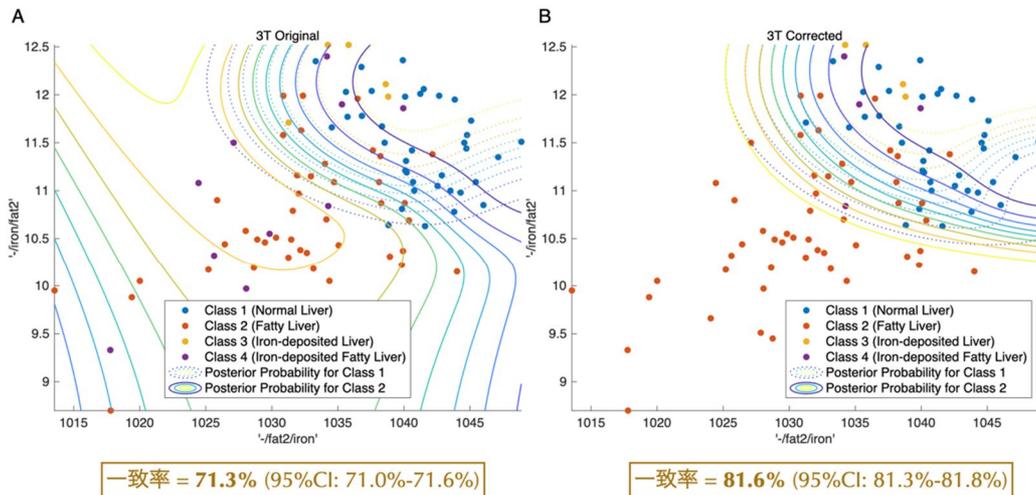


図 2 調和化前後の DE-CT 脂肪密度と鉄密度の散布図 (3T)

調和化前 (A) と比較し、調和化後 (B) において、DE-CT の物質弁別 (単純ベイズ分類器) と多点 Dixon 法による肝脂肪・鉄沈着状態の分布の一致率に向上が見られる。

【結論】 多点 Dixon 法を用いた MRI 肝鉄沈着評価において PDFFF は  $R2^*$  値の交絡因子であり、直線回帰による PDFFF による  $R2^*$  の調和化は有効な手法と考えられる。

## 2) 肝細胞特異性造影 MRI から得られる HUI の調和化手法の確立

【目的】 EOB-MRI 肝細胞相の画像を用いた定量的肝機能指標である HUI (=肝体積\*{(20 分後の平均肝信号強度-脾信号強度)-1}) の、様々な MR 撮像装置・撮像条件下で適応可能な簡便かつ実用的な調和化方法を確立する。

【方法】 2011 年 4 月から 2023 年 9 月の間に、当施設において肝切除術前精査として異なる MR 装置 (3T 装置 4 種類, 1.5T 装置 2 種類) を用いて EOB-MRI が施行・HUI が測定され、かつ同時期に ICG 負荷試験および採血が施行され ICG 血漿消失率 (ICG-PDR) および albumin-bilirubin liner predictor (ALBI-LP) が算出可能であった連続 467 症例を対象とした。MR 装置毎に測定された HUI による ICG-PDR の回帰係数の差異を検討し、対象症例中最多の 112 症例において HUI が測定された 3TMR 装置を参照基準として、他の MR 装置を用いて求められた HUI と ICG-PDR の回帰係数を ICG-PDR よりも簡便な臨床的肝機能指標である ALBI-LP を用いて補正可能か検討した。

【結果】 MR 装置毎に測定された HUI と ICG-PDR および ALBI-LP の間にはいずれも有意な相関が認められたが回帰係数は有意に異なっていた (図 3)。個々の装置から得られた HUI による ICG-PDR の回帰係数を conversion function1 (CF1)、HUI による ALBI-LP の回帰係数を CF2 とすると、CF1 と CF2 との間に有意な相関関係が認められた。このことから、CF2 による CF1 の回帰係数を CF3 とすることで、CF1 を用いずに異装置間の補正が可能と考え、参照基準 MR 装置の CF2 (-1.40)、補正対象 MR 装置の HUI と CF2、既知の CF3 (0.93) を用いて standardized HUI ( $sHUI = HUI * CF2 / (-1.40) * 0.93$ ) を算出した。個々の MR 装置で sHUI によ

る ICG-PDR の回帰係数は参照基準 MR 装置の CF1 (-0.17, 95%信頼区間[-0.18,-0.16])と有意差はなく(図4), 回帰解析における標準誤差(0.060)は補正前 HUI(0.062)および ALBI-LP(0.065)よりも小さかった。

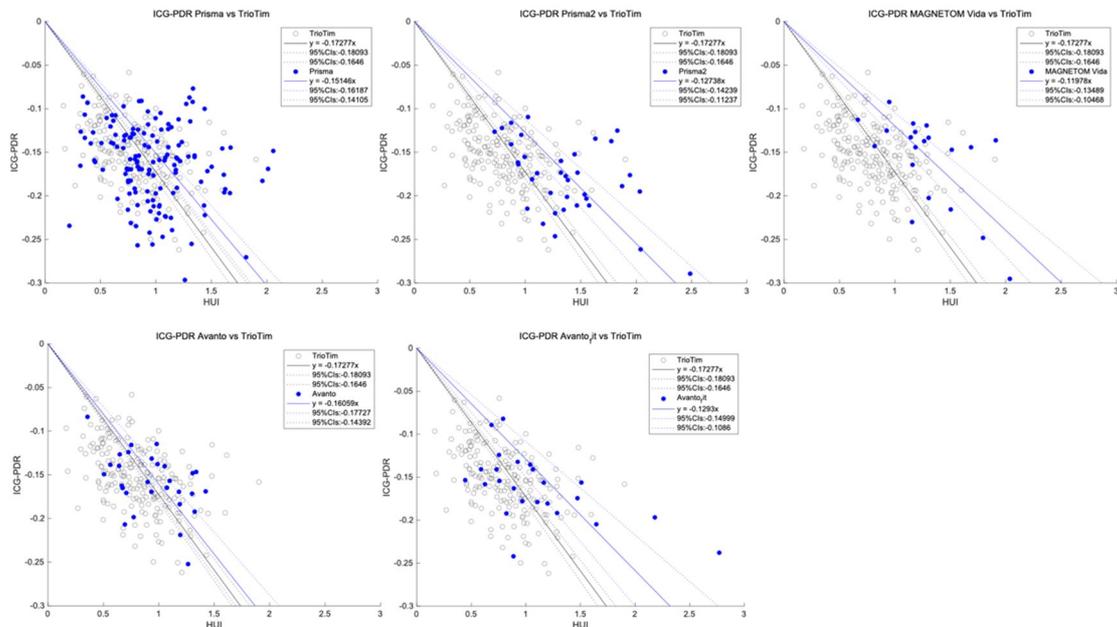


図3 MR 装置毎の調和化前 HUI と ICG-PDR の散布図と回帰直線

各 MR 装置における回帰直線の傾きの 95%信頼区間は参照 MR 装置と有意に異なっていた。

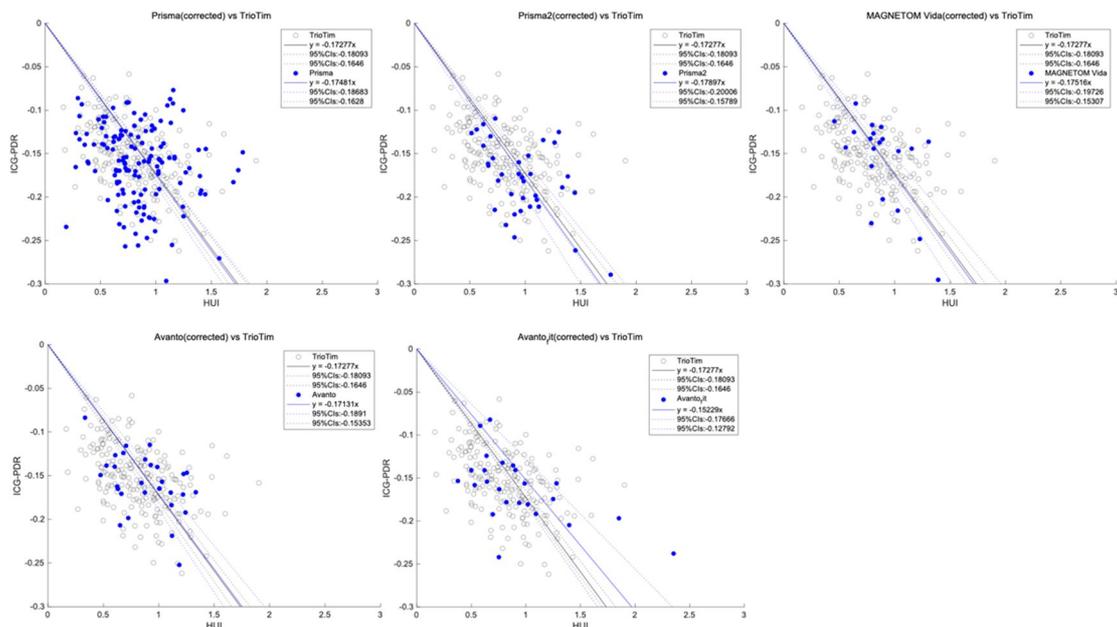


図4 MR 装置毎の ALBI-LP による調和化後 HUI と ICG-PDR の散布図と回帰直線

各 MR 装置における回帰直線の傾きの 95%信頼区間は参照 MR 装置と重なっており, 調和化が達成されている。

【結論】ALBI-LP を用いて調和化した sHUI により, 様々な MR 装置間での EOB-MRI を用いた正確な定量的肝機能評価 ( $ICG-PDR = -0.17 * sHUI$ ) が可能となる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 山田 哲	4. 巻 66
2. 論文標題 51. 【大腸癌肝転移のための画像診断-薬物療法後の評価を中心に-】大腸癌肝転移におけるMRI診断	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日独医報	6. 最初と最後の頁 116-124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 山田 哲	4. 巻 36
2. 論文標題 【シリーズ新潮流 The Next Step of Imaging Technology Vol.13 医療AIはニューノーマルになるか 画像診断・検査に変革をもたらす研究開発と臨床応用の最新動向】領域別画像診断における研究開発のトピックス 4.腹部領域における研究開発のトピックス.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 INNERVISION	6. 最初と最後の頁 24-27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 山田 哲	4. 巻 41
2. 論文標題 特集 肝胆膵の新WHO分類 完全解説 混合型肝癌,肝未分化癌,肝神経内分泌腫瘍	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 画像診断	6. 最初と最後の頁 309 ~ 316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15105/GZ.0000002094	査読の有無 無
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 山田 哲	4. 巻 82
2. 論文標題 【肝内胆管癌を極める】肝内胆管癌の臨床 肝内胆管癌の画像診断(US、CT、MRI、PET-CT)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 189 ~ 199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 山田 哲	4. 巻 35
2. 論文標題 腹部造影CTの技術動向と最新トピックス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 インナービジョン	6. 最初と最後の頁 3~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ashihara Norihiro, Watanabe Takayuki, Kako Satoko, Kuraishi Yasuhiro, Ozawa Makiko, Shigefuji Shohei, Kanai Keita, Usami Yoko, Yamada Akira, Umemura Takeji, Fujinaga Yasunari	4. 巻 9
2. 論文標題 Correlation of Pancreatic T1 Values Using Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequence (MOLLI) with Pancreatic Exocrine and Endocrine Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1805~1805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9061805	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 Tsukahara Yoshinori, Okajima Yukinori, Yamada Akira, Momose Masanobu, Uehara Takeshi, Shimizu Akira, Soejima Yuji, Fujinaga Yasunari	4. 巻 19
2. 論文標題 The peritumoral hypointense rim around hepatocellular carcinoma on T2*-weighted magnetic resonance imaging: radiologicpathologic correlation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-021-02152-2	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 Suzuki Takeshi, Aonuma Takanori, Oyama Kazuki, Yamada Akira, Kitoh Yoshihiro, Adachi Yasuo, Hayashihara Hayato, Nickel Marcel D., Maruyama Katsuya, Fujinaga Yasunari	4. 巻 136
2. 論文標題 High-resolution three-dimensional T1-weighted hepatobiliary MR cholangiography using Gd-E0B-DTPA for assessment of biliary tree anatomy: Parallel imaging versus compressed sensing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 109515~109515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2020.109515	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 YAMADA Akira	4. 巻 39
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of Liver Function with Gd-E0B-DTPA-enhanced MR Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Magnetic Resonance in Medicine	6. 最初と最後の頁 137 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/jjmrm.2019-1692	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 山田 哲	4. 巻 34
2. 論文標題 CNNの転移学習による肝腫瘍性病変および肝線維化診断の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 INNERVISION	6. 最初と最後の頁 35 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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21件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 画像診断医と AI (Artificial Intelligence) の共生を目指した IA (Intelligence Amplification) 読影環境構築の試み
3. 学会等名 Bayer Abend 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 医療機器のイノベーション 医療現場で期待されるハンズフリーソリューション 音声認識による医療機器の操作
3. 学会等名 日本医療機器学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Yamada
2. 発表標題 New methods and technologies for disease screening : Artificial Intelligence and disease screening.
3. 学会等名 10th National Congress of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Yamada
2. 発表標題 Automatic Evaluation of Appropriateness for Abdominal Dynamic Contrast-Enhanced CT Phases Using Deep Convolutional Neural Network Trained by Quantitative Index for Dynamic Contrast-Enhanced CT Phases.
3. 学会等名 The Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 Tensorica HiFi DSPによる音声認識デバイス操作と仮想現実 (VR) 技術を用いた画像診断支援AIシステムの実践(特別講演)
3. 学会等名 CadenceLIVE 2020 Japan (招待講演)
4. 発表年 2020年～2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 視線追跡型VRヘッドセットと音声認識コマンド操作による人工知能学習用教師ラベル作成ならびに読影環境構築の試み
3. 学会等名 日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 腹部造影 CT 診断における AI の臨床応用
3. 学会等名 RAD_IPM_WEBカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 Gd-E0B-DTPA 造影 MRI コンパートメントモデル解析による免疫チェックポイント 阻害薬治療抵抗性肝細胞癌 subtype 推定の検討
3. 学会等名 第28回 肝血流動態・機能イメージ研究会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 画像診断におけるAIの臨床応用と画像診断医の役割
3. 学会等名 第24回関西Radiology Update講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 肝線維化ステージ予測における脾腎静脈造影比と深層学習を用いた脈管セグメンテーションの有用性
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 放射線診療におけるAIの潜在的臨床応用可能性：放射線診断専門医・IVR専門医の視点から
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 Radiomics時代を迎えた肝画像診断 脾造影CT画像の時相補正radiomics解析による肝線維化診断
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 医師が取り組むAI研究：腹部画像診断・IVR治療におけるAIの潜在的臨床応用可能性
3. 学会等名 第39回日本医用画像工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 事前学習済みたまたみ込みニューラルネットワークの転移学習による肝原発性悪性腫瘍の組織型診断の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 時間encoding-decoding造影CTによる新たな腹部画像診断の可能性
3. 学会等名 最先端CT研究会2020
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Akira Yamada
2. 発表標題 Quantitative evaluation of liver function with use of MR imaging.
3. 学会等名 The 7th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (Seoul, Korea) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 定量的肝MR imaging biomarker を用いたびまん性肝疾患の画像診断
3. 学会等名 第12回びまん性肝疾患の画像研究会(東京)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 肝画像診断の新潮流～Functional imaging, Elastography, Artificial Intelligence～
3. 学会等名 第26回Radiology Expert Seminar(東京)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 定量的肝 MR imaging の臨床応用
3. 学会等名 第30回中部MAGNETOM研究会（松本）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 時間軸再構成造影CTによる新たな画像診断
3. 学会等名 第39回日本画像医学会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 哲
2. 発表標題 読影業務と画像所見の『見える化』が変わる、これからの画像診断
3. 学会等名 第38回日本画像医学会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 血流動態解析システム，血流動態解析方法，およびプログラム	発明者 山田 哲	権利者 信州大学・PSP株式会社・大日本印刷株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、6604618	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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	深松 史聡  (Fukamatsu Fumiaki)  (00837156)	信州大学・医学部附属病院・医員    (13601)	
研究分担者	藤田 顕  (Fujita Akira)  (50837078)	信州大学・医学部・助教(特定雇用)    (13601)	

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