

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08077

研究課題名(和文) 肝細胞内容積と肝細胞機能の統合的診断の開発と肝切除術前評価への応用

研究課題名(英文) Development of integrated diagnostic method combining the assessment of hepatic intracellular volume and the assessment of hepatic cellular function for predicting liver function after hepatectomy

研究代表者

市川 泰崇 (Ichikawa, Yasutaka)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80725127

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)：Dual-energy CTによる肝ダイナミック造影CTの平衡相からヨード密度画像を生成し、ヘマトクリット及び血液の造影効果で補正した全肝の3次元的なECVマップを生成した。またECVマップから血液成分を示す高いヨード密度値の領域を、閾値を用いて除去する方法を考案した。測定された肝ECVは、高度肝線維化(F4)を高い精度で除外するのに有用であることが示された(陰性的中率91%)。さらにTc-99m GSA肝受容体SPECT定量評価は、重度肝線維化の判定に有用で、FIB-4等の他の肝機能指標と組み合わせることで、高い精度で肝線維化重症度の判定が可能であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではCTによる肝ECVマップの生成方法を開発した。またECVマップから肝内血管成分を取り除く手法を考案し、肝全体や肝区域のECV計測が容易となった。肝ECVはルーチンのダイナミック造影CTから計測できることから、日常臨床での非侵襲的診断指標として期待される。本研究により、コンピュータ上で仮想的に肝切除線を設定し、肝切除後の残存肝の細胞外容積や細胞内容積ならびに99mTc-GSAによる残肝機能をインターラクティブに評価するための基盤ができた。これらの新たな定量指標は、術後肝機能障害や術後合併症の予測する上で有用性が高い可能性があり、今後の臨床研究を行う上で重要な知見が得られたと考える。

研究成果の概要(英文)：Iodine density images were generated from the equilibrium phase of dual-energy dynamic contrast-enhanced CT of the liver, and three-dimensional ECV maps of the whole liver corrected with hematocrit and blood contrast effects were generated in this study. A method to remove regions of high iodine density values indicative of blood components from the ECV map was also developed using a threshold value. The measured liver ECVs were shown to be useful in excluding severe liver fibrosis (F4) with high negative predictive value 91%. Furthermore, Tc-99m GSA liver receptor SPECT quantitative evaluation, when combined with other liver function indices such as FIB-4, proved to be useful in assessing liver fibrosis.

研究分野：画像診断

キーワード：肝機能 肝線維化 99mTc-GSA肝受容体SPECT Dual-energy CT 細胞外容積分画 細胞内容積分画 肝切除術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

肝切除術において術後肝不全の防止は重要な課題であり、術後の局所肝機能について術前に正確に予測評価することが重要である。局所肝機能評価には<sup>99m</sup>Tc-GSA(diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl human serum albumin)肝受容体シンチグラフィが広く用いられてきたが、肝切除後の肝機能に大きな影響を及ぼす肝線維化は直接解析できない。肝臓の線維化を判断するためのゴールドスタンダードは肝生検である。しかし肝生検は侵襲的な検査であり、10~20%の頻度で軽微な合併症(術後痛など)を、0.5%~1%の頻度で重篤な合併症(腹腔内出血など)を引き起こすリスクがある。また肝生検はサンプリングエラーや組織所見の解釈に対して観察者間で完全な同意が得られない場合があるなどの問題点もある。そこで近年、肝線維化の程度を定量的に判定できる非侵襲的検査法が注目されており、超音波エラストグラフィや磁気共鳴エラストグラフィが既に臨床利用されている。ただし超音波エラストグラフィは再現性が低く、磁気共鳴エラストグラフィでは高額な専用デバイスを必要とするなどの課題がある。また両検査法ともに局所肝の線維化評価が難しく、肝線維化の程度が不均一に生じている場合、その分布を捉えることは困難である。もし、再現性が高く、過剰なコストをかけずに、ルーチン検査を利用して、肝線維化の程度やその分布を非侵襲的かつ簡便に定量評価できれば、慢性肝疾患の診療や肝腫瘍の術前評価などにおいて、その波及効果は非常に高いと考える。

近年、広く普及してきた Dual-energy CT 技術の発達により、平衡相 CT から肝の細胞外容積分画(ECV)を求めて、肝線維化を非侵襲的に定量評価できるようになってきた。さらに細胞内容積分画(ICV)も算出でき、線維化量を除いた肝細胞内容積が測定可能となってきた。さらに<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体シンチグラフィから算出される肝細胞機能の定量指標と、肝 ECV, ICV との関連性や相補的な診断価値に関して、これまで明らかとなっていない。そこで本研究では、平衡相の Dual-energy CT から得られる肝 ECV 及び肝 ICV の 3D マップと、<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体シンチグラフィ(SPECT/CT 画像)を、解剖学的 3 次元的にフュージョンさせて、肝線維化量や肝細胞内容積量と肝細胞機能指標を統合的に評価できるアルゴリズム(ソフトウェア)を開発し、術後肝機能や予後、病理学的な肝線維化重症度との関連性を明らかにして、その有用性を検討する。それにより肝線維化の程度やその分布を詳細に評価できると期待されているが、現在のところ病理学的な肝線維化重症度や術後合併症との関連は十分に解明されておらず、臨床的な活用には至っていない。

## 2. 研究の目的

- ・ Dual-energy CT を用いたルーチン肝ダイナミック画像の平衡相から、全肝の 3 次元的な ECV マップ及び ICV マップを簡便に作成/評価できる方法を開発・最適化すること、
- ・ ICV マップと<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体シンチグラフィを解剖学的 3 次元的にフュージョンさせ、肝細胞内容積と肝細胞機能指標を統合的に評価できるアルゴリズム(ソフトウェア)を開発すること、
- ・ 統合的な評価指標が、<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体シンチによる肝予備能評価より、術後肝機能障害や術後合併症の予測因子として有用であるかを検証すること、である。

## 3. 研究の方法

- ・ Dual-energy CT による全肝 ECV 及び ICV の 3D マップ作成法の開発: Dual-energy で撮影した肝ダイナミック造影 CT の平衡相からヨード密度画像を生成し、ヘマトクリット及び血液の造影効果で補正した肝 ECV 及び ICV マップを簡便に作成できる手法を開発する。これらマップから、肝内血管内領域を取り除いて、肝全体及び局所の線維化率や肝細胞内容積量を算出できるアルゴリズムを開発する。肝内血管内領域は動脈相や門脈相の CT 情報を用いて取り除く手法を考案する予定である。
- ・ 肝 ICV と<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体分布のフュージョン画像生成: <sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体シンチグラフィを SPECT/CT を用いて撮像し、肝 ICV マップ画像との位置合わせ処理後、肝 ICV と<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体分布の 2 種類のデータのフュージョン画像を生成するアルゴリズムを開発する。
- ・ 残存肝機能に関する指標の予測評価アルゴリズムの開発とその有用性の検証: コンピュータ上で仮想的に肝切除線を設定し、肝切除後の残存肝の細胞内容積量及び線維化量を推定でき、<sup>99m</sup>Tc-GSA による残存肝細胞機能とインターラクティブに予測評価するアルゴリズムを開発する。そして、これらの予測評価指標が、従来の<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝受容体残存肝予備能評価と比較して、術後肝機能障害や術後合併症の予測因子としてより優れているのか、あるいは相補的な役割を果たすのかを明らかにする。
- ・ 病理学的な肝線維化の重症度との比較検討: 肝切除組織の病理学的な肝線維化重症度と、術前 CT で算出した肝 ECV との関連性を検討し、ECV による肝線維化度の診断精度を明らかにする。

## 4. 研究成果

Dual-energy CT による肝ダイナミック造影 CT(4 相撮影, ヨード造影剤投与量 520mg/I)の平衡相(造影開始 3 分後)からヨード密度画像を生成し、ヘマトクリット及び血液の造影効果で補正した全肝の 3 次元的な ECV マップを生成した(図 1)。ECV マップから血液成分を示す高いヨード

ド密度値の領域を、閾値を用いて除去する方法を考案した。これにより肝内血管内領域を取り除いて、肝全体や肝区域の ECV 計測が容易となった。生成した ECV マップの肝線維化評価における有用性を検討するため、肝腫瘍に対する肝切除術前に肝ダイナミック造影 CT を施行した 52 例を対象に後ろ向きに検討した。対象患者の ECV マップ上にて肝に関心領域を置いて ECV を測定し、病理学的な肝線維化の重症度と比較検討した。この検討の結果、高度の肝線維化(F4)を予測するための ECV の AUC は 0.80 であった(図 2)。ECV 閾値を 29%とした場合、高度の肝線維化(F4)を同定するための診断能は、感度 75%(9/12)、特異度 78%(31/40)、陽性的中率 50%(9/18)、陰性的中率 91%(31/34)であった。陰性的中率が高く、ECV は高度の肝線維化の除外に有用であった。今回の科研費対象の研究期間においては、ICV の肝線維化予測における有用性に関して、十分な検討が出来なかったが、今後の研究課題として検討を進める予定である。

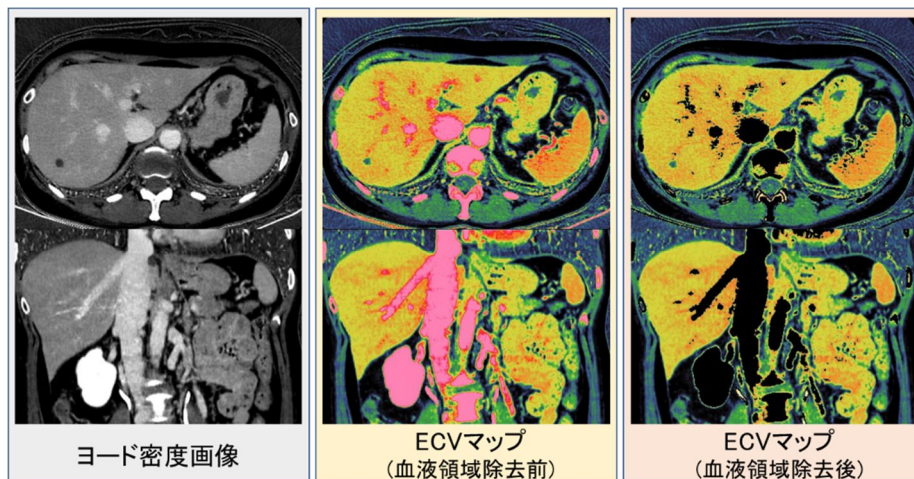


図 1. Dual-energy CT のダイナミック造影 CT 平衡相から生成されたヨード密度画像および ECV マップ

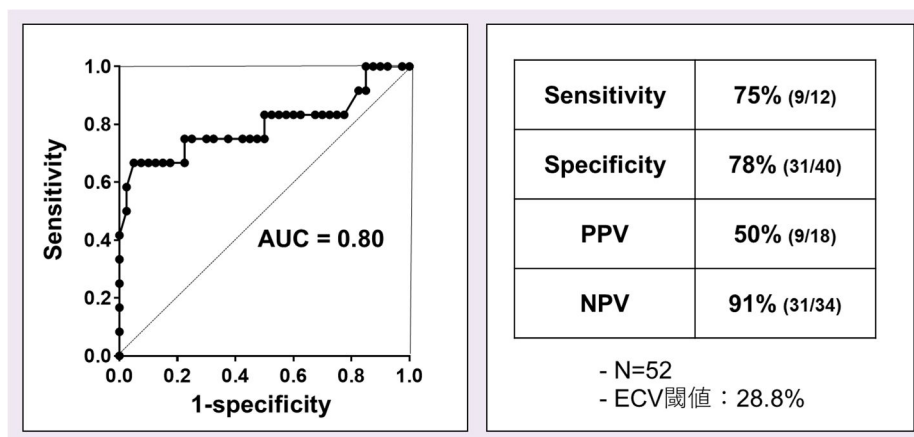


図 2. 肝 ECV の高度肝線維化(F4) 予測診断能

肝 ECV の診断能について ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.80 であった。ROC 解析から求めた高度肝線維化を予測するための ECV の最適閾値は 28.8%で、この場合、高い陰性的中率(NPV: negative predictive value、91%)が認められた。

Tc-99m GSA 肝受容体 SPECT に関しては、トレーサー静注 20 分後から約 8 分間の撮像し(60 steps of 6s-step, 360 degree, 128x128 matrix, OSEM (2 iterations, 10 subsets))、散乱補正や CT による吸収補正を行って、定量性の高い SPECT 画像を生成し(図 3)、GE ヘルスケア・ジャパン社製のソフトウェア(Q.Metrix)を用いて、三次元的に定量解析を行った。当院で肝腫瘍の治療目的で肝切除術が施行され、術前に Tc-99m GSA 肝受容体シンチグラフィ検査が行われた 78 例を対象に、肝シンチ指標(SPECT 定量指標(肝摂取率)及び LHL15)や他の肝機能指標(FIB-4、ICG-R15、K 値等)による組織学的な肝線維化重症度(F0-4)の予測における有用性について多重ロジスティック回帰及び ROC 解析にて検討した。その結果、肝摂取率(SPECT 定量指標)と K 値が、高度肝線維化(F4)を予測するための独立した因子であった(肝摂取率  $p < 0.017$ , オッズ比 0.88, K 値  $p < 0.03$ , オッズ比  $< 0.0001$ )。F4 予測における AUC は肝摂取率 0.78, K 値 0.79 で、肝摂取率と K 値を組み合わせた回帰モデルの AUC は 0.83 であった。また肝線維化ハイリスクの FIB-4 高値群(3.16)では、F4 予測における肝摂取率の AUC は 0.86 と高く、肝摂取率の cut-off 値 41.2%での診断能は、感度 88%, 特異度 85%であった(図 4)。Tc-99m GSA 肝 SPECT 定量指標は、重度肝線維化の予測に有用で、他の肝機能指標と組み合わせることで、精度の高い肝線維

化重症度の判定が可能であることが明らかとなった。

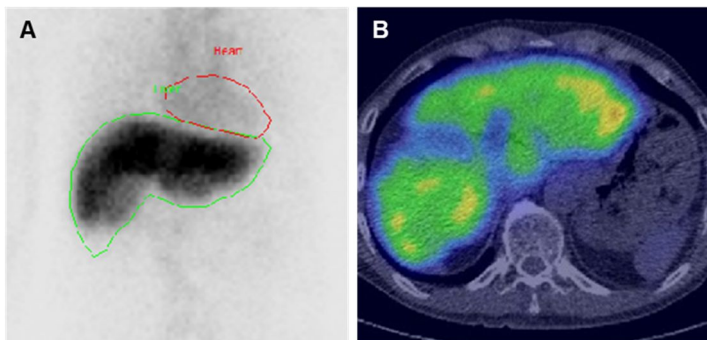


図3. (A) Tc-99m GSA シンチグラフィのプレーナ像、(B) 散乱補正・吸収補正を行った Tc-99m GSA 肝受容体 SPECT 画像と CT とのフュージョン画像

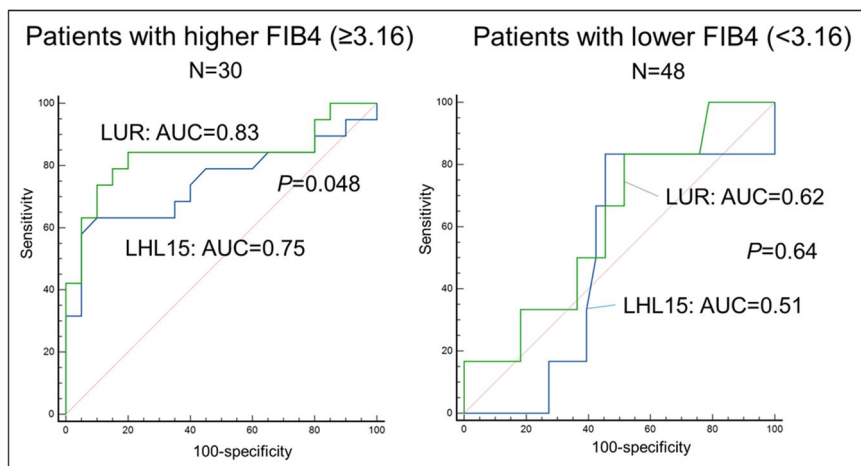


図4. 肝 SPECT 指標(肝摂取率)による高度肝線維化の診断能：FIB-4 指標に基づいた層別評価

本研究により、肝切除後の残存肝の造影 CT から求められる細胞外容積量 (ECV) と  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝 SPECT の定量指標 (肝摂取率) は、肝線維化の評価に有用であることが明らかとなった。今後は ECV と  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT 指標をインターラクティブに予測評価するアルゴリズムを開発し、両指標の相補的な診断的価値について明らかにしていく方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yoichi Kozaki, Yasutaka Ichikawa, Satoshi Nakamura, Yoya Tomita, Motonori Nagata, Naohisa Kuriyama, Katsunori Uchida, Shugo Mizuno, Hajime Sakuma
2. 発表標題 Value of quantitative assessment of 99mTc-GSA SPECT in predicting liver fibrosis severity
3. 学会等名 The 62nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine (第62回日本核医学会学術総会)
4. 発表年 2022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	中山 良平 (Nakayama Ryohei) (20402688)	立命館大学・理工学部・教授  (34315)	
研究分担者	永田 幹紀 (Nagata Motonori) (40402028)	三重大学・医学部附属病院・講師  (14101)	

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
---------	---------