

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07566

研究課題名（和文）非造影マルチパラメトリックMRIによるNASHの早期診断法の確立

研究課題名（英文）Establishment of early diagnosis of NASH by non-contrast multiparametric MRI

研究代表者

伊東 克能（Ito, Katsuyoshi）

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00274168

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は脂肪の影響を排除したDixon法によるLook-Locker T1 mapping法や局所傾斜励起によるsmall field-of-view (FOV) 高分解能/高コントラストtilted DWIなどを組み合わせたマルチパラメトリックMRIをNAFLD患者に対するスクリーニング検査として、NASHの非侵襲的早期診断に応用することであり、これにより肝実質内の構造をより詳細に描出できるとともに、ベースの肝実質の炎症や線維化を反映したT1mapやADC値が得られることから、NASHの進行や病態の把握にも有用であると推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で用いたT1 mapping法は、脂肪成分の影響を排除した肝実質のT1値が測定でき、肝線維化の程度を反映したNASH肝の純粋なT1値の評価に有用であり、局所傾斜励起によるsmall FOV高分解能/高コントラストDWIなどと組み合わせたマルチパラメトリックMRIをNAFLD患者のサーベイランス検査として普及させ、NASHの早期診断法として臨床応用を進めていくことで、早期治療により肝線維化への進展を予防改善するとともに、基礎疾患として併存するメタボリック症候群や2型糖尿病への治療効果も期待でき、予後やQOLの改善など社会的な波及効果も期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to apply multiparametric MRI combined with Look-Locker T1 mapping using the Dixon method, which eliminates the influence of fat deposition in the liver parenchyma, and small field-of-view (FOV) high-resolution/high-contrast tilted DWI using local excitation as a screening examinations for NAFLD patients. This method will enable more detailed depiction of structures within the liver parenchyma, as well as more precise T1 values and ADC values that reflect inflammation and fibrosis in the liver parenchyma, which may be useful in understanding the progression and pathophysiology of NASH. It was estimated that this method is useful for understanding the progression and pathophysiology of NASH.

研究分野：腹部画像診断

キーワード：NASH MRI T1 mapping diffusion

1. 研究開始当初の背景

(1) 本邦では NAFLD 患者が 1000 万人以上存在し、そのうちの 10-20%は進行性の NASH であり、線維化進行に伴い肝硬変や肝細胞癌へと進展する。NASH の確定診断には肝生検による Matteoni 分類に基づく組織学的診断が必須であるが、侵襲性が高く NAFLD 患者すべてに施行することは困難であり、またごく一部の肝組織の評価になることや、サンプリングエラーなどの諸問題が存在する。そこで肝生検に代わる NASH の非侵襲的な画像診断方法、とくにスクリーニング検査による早期診断法の確立が切望されている。MR elastography (MRE)による肝硬度測定や Gd-EOB-DTPA 造影後 MRI による T1 mapping は NASH の診断に有用であることが報告されているが、MRE は撮像にハードウェアとしての振動発生装置とドライバーが必要で汎用性には制限があり、EOB 造影後 MRI はコストや撮像時間の延長から、いずれもスクリーニングには適さない。

(2) 近年、NASH においては、肝線維化評価が予後予測に重要であることが報告されており、非造影 MRI による T1 mapping 法や拡散強調画像 (Diffusion weighted imaging: DWI)によりある程度診断可能であると考えられてきたが、従来、線維化の評価に使われてきた T1 mapping 法では、脂肪成分の影響は考慮されておらず、脂肪成分が存在する場合は、肝実質の T1 値が混在する脂肪の T1 値にかなり影響を受けることから、肝線維化の程度を正確に反映しているとは言えない。また線維化や肝炎症の評価に使われる DWI も、空間分解能の低さや susceptibility artifact、aliasing artifact により画質が低下し、画像のボケやゆがみから微細な信号分布をとらえることが難しく、その精度が低下すると考えられる。

(3) 本研究で用いる Look-Locker inversion recovery Dixon 法では inversion time (TI)を細かく設定できるため精度の高い T1 値測定が可能で、Dixon 法による水脂肪分離により水成分のみの T1 値を算出できることから、脂肪成分の影響を排除した肝実質の T1 値が測定でき、肝線維化の程度を反映した NASH 肝の純粋な T1 値を評価できる。また DWI には、small FOV 内のみ局所選択励起を行い、さらにその局所励起に傾斜励起法を併用する tilted DWI 法を用いる。この手法では FOV 外からの susceptibility artifact や aliasing artifact を軽減するとともに TE を短縮できることから高分解能/高コントラスト DWI 撮像による、より正確な拡散が評価できると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 現在、肝生検による組織診により確定診断されている NASH において、新たな撮像技術である、脂肪の影響を排除した T1 mapping 法 (Dixon 法による Look-Locker T1 mapping)、局所傾斜励起による small field-of-view (FOV) 高分解能/高コントラスト DWI などと組み合わせる非造影マルチパラメトリック MRI を、NAFLD 患者に対するスクリーニング検査として、NASH の非侵襲的早期診断に応用し、新たな画像バイオマーカーとしての有用性について検討する。

(2) NAFLD 患者から肝生検を施行することなく、高精度で効率のよい、NASH の非侵襲的な早期 MRI 診断法を確立することで、早期治療介入など NASH に対する総合的な治療戦略に役立て、予後や QOL の改善につなげることで広く社会貢献に努める。

3. 研究の方法

(1) 新たに考案された撮像法を用いるため、まずファントム実験にて精度確認 (T1 値、ADC 値)を行う。生理食塩水、サラダ油、界面活性剤、増粘剤、寒天を所定の割合で混合ゲル化し、5-50%濃度の模擬脂肪肝ファントムを作成し、いずれの脂肪濃度ファントムにおいても、0%脂肪濃度ファントムと同等の T1 値、ADC 値が得られることを確認する。測定誤差がある場合には、撮像パラメータの調整を行い、適正な測定値が得られることを確認後、臨床応用を行う。また従来の T1 mapping 法、DWI 法でのファントム撮像と比較し、本法による T1 値、ADC 値測定の精度を明らかにする。

(2) 臨床例では、NAFLD 患者のうち肝生検施行患者を対象として非造影マルチパラメトリック MRI を施行し、T1 値、ADC 値と、組織診断における Matteoni 分類 (Type1-4)、肝線維化ステージ (F0-F4)、活動性グレード (A0-A3) との比較を行う。高度線維化である F3 以上、NASH 早期診断の指標となり得る F2、A2 以上となる MRI 測定値の設定が可能か検討を行う。脂肪含有率の定量には既存の 6-point DIXON 法を用いる。

(3) NAFLD/NASH 患者において、非造影マルチパラメトリック MRI による経過観察検査を行い、肝炎症や線維化の進行度評価や治療効果判定に役立つか検証する。NAFLD/NASH は 2 型糖尿病の

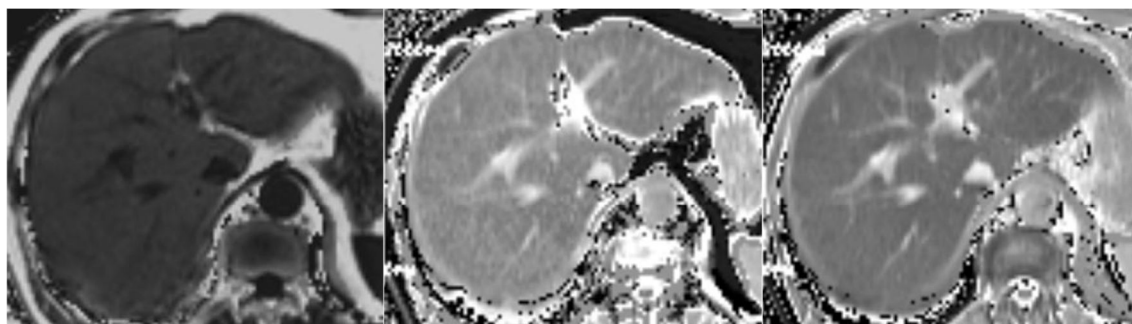
発症リスクとなることから、腓 T1 mapping や選択的 IR パルス併用 cine-dynamic MRCP を併用し、膵内外分泌機能障害のスクリーニングを行うことで、糖尿病境界型および糖尿病の早期診断や NAFLD/NASH との関連性を明らかにする。NAFLD/NASH はメタボリック症候群の肝での表現型として罹患数も多く、非造影マルチパラメトリック MRI による新たな早期診断基準の設定可能性について検討する。

4. 研究成果

(1) 新たに開発された撮像技術である、脂肪の影響を排除した T1 mapping 法 (脂肪抑制 Dixon 法による Look-Locker T1 mapping) や、局所傾斜励起による small field-of-view (FOV) 高分解能/高コントラスト DWI (tilted zoom DWI) などを組み合わせて評価する非造影マルチパラメトリック MRI の測定精度をファントム実験により検証を行った。生理食塩水、サラダ油、界面活性剤、増粘剤、寒天を所定の割合で混合ゲル化して作成した、5-50%濃度の模擬脂肪肝ファントム実験では、精度の高い T1 値、ADC 値が得られることが確認された。ただし、脂肪濃度が上昇すると精度がやや不安定になったが、原因として、ファントム内での脂肪の均一な混和が十分でなかったことが挙げられる。より均一なファントム作成が課題と言える。

(2) 臨床症例では、NAFLD/NASH における肝臓の T1 mapping (T1 値) は脂肪含有率の違いにより、大きな影響が出ることが確認され、正確な肝 T1 値の評価には脂肪抑制 T1 mapping が不可欠であることが明らかとなった。高度線維化である F3 以上、および NASH 早期診断の指標となり得る F2、A2 以上となる MRI 測定値の設定については、NASH 肝生検施行症例が少なく詳細な評価には至っていない。局所傾斜励起による small FOV 高分解能/高コントラスト DWI では、肝実質内の構造をより詳細に描出することができることも明らかとなった。

(3) NAFLD/NASH 患者における経過観察では、脂肪の影響を排除した T1 値が得られることで、ベースの肝実質の炎症や線維化を反映した T1map が得られることから、NASH の進行や病態の把握にも有用であると推定された。一方、局所傾斜励起による small FOV 高分解能/高コントラスト DWI では、肝実質内の構造をより詳細に描出できるとともに、より正確な ADC 値の測定に寄与できることが推定された。NAFLD/NASH は 2 型糖尿病の発症リスクとなることから、腓 T1 mapping や選択的 IR パルス併用 cine-dynamic MRCP を併用し、膵内外分泌機能障害のスクリーニングを行うことで、糖尿病境界型および糖尿病の早期診断や NAFLD/NASH との関連性について検討することも重要であり、現在継続して検討中である。NAFLD/NASH はメタボリック症候群の肝での表現型として罹患数も多く、臓器連関に関する新たな知見が得られることも期待できる。一方で、同時に撮像された T2* mapping では、慢性肝障害症例で鉄沈着をきたす症例もかなり見られ、それらが T1 値に影響を及ぼすことも明らかとなった。今後は、鉄沈着の影響も考慮あるいは補正できるような、より正確な T1 mapping 法の開発が重要と考えられた。



脂肪マップ画像
脂肪含有率=16%

従来型T1マップ画像
T1値=1011msec

脂肪抑制T1マップ画像
T1値=808msec

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	田辺 昌寛 (Tanabe Masahiro) (90537250)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (15501)	
研究分担者	東 麻由美 (Higashi Mayumi) (00838279)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

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