

令和元年5月31日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10310

研究課題名(和文) 局所高分解能微小灌流画像解析による膵機能および初期線維化抽出プロトコルの構築

研究課題名(英文) Formulation of the extraction protocol for pancreatic function and early stage of fibrosis by micro-perfusion analysis in localized high resolution imaging

研究代表者

子安 裕美 (Koyasu, Hiromi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70610426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：早期慢性膵炎は確定診断が得られる症例数が限られたため、今回は細胞外液分画を算出し、膵線維化との相関が報告されているHbA1c値との関係を検討した。

45名の患者にT1 mapping pulse sequenceを撮像。造影前後の膵実質および大動脈のT1値から細胞外液分画を算出し、HbA1c値との相関および非糖尿病群、境界型糖尿病群、糖尿病群の3群比較を行った。細胞外液分画はHbA1c値と中等度の正の相関を示し、糖尿病群において他の2群と比較して有意に高値を示した。細胞外液分画が膵線維化の程度を予測する指標となる可能性が示唆され、早期慢性膵炎患者においても今後の臨床応用が期待できる結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性膵炎は、膵内外分泌機能の低下により消化吸収障害や糖尿病を生じ、また膵癌の発癌リスクがあることも明らかとなっている。しかしながら、診断には侵襲性の高い超音波内視鏡を用いた生検などの精査が必要であり、非侵襲的で簡便に施行できる評価基準が強く求められている。今回の研究によりMRIのT1 mappingという定量画像を用いて、非侵襲的に膵の線維化を推測することが可能となり、早期慢性膵炎診断への応用にも今後期待が寄せられる。

研究成果の概要(英文)：Since the number of cases of early chronic pancreatitis is limited, we evaluated the relationship between extracellular volume fraction (ECV) and HbA1c value, which has already been reported to be correlated with pancreatic fibrosis. 45 patients underwent contrast enhanced MRI including T1 mapping pulse sequence which can quantify T1 values. Patients were classified into three groups according to HbA1c values, HbA1c < 5.7% (G1); 5.7% < HbA1c < 6.5% (G2); and HbA1c > 6.5% (G3). Radiologist measured the T1 values of the pancreas and aorta, and then calculated ECV. We evaluated the correlation between ECV and HbA1c values and compared in terms of ECV among 3 groups.

There was moderate and positive correlation between ECV and HbA1c values. G3 was significantly higher in ECV than G1 and 2. It is suggested that the ECV may be an imaging biomarker to predict the degree of pancreatic fibrosis, and the future clinical application can be expected in patients with early chronic pancreatitis.

研究分野：MRI

キーワード：膵臓 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性膵炎は「膵臓の内部に不規則な線維化と細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌の低下を伴う病態」と定義される。年々増加傾向にあり、現在人口 10 万人あたりの患者数は約 52 人とされているが、毎年人口 10 万人あたり 14 人の患者が新たに慢性膵炎と診断されている。慢性膵炎は、膵内外分泌機能の低下により消化吸収障害や糖尿病を生じ、また膵癌の発癌リスクがあることも明らかとなっている。進行性の疾患であるため、線維化に乏しい早期に診断することが求められており、慢性膵炎臨床診断基準 2009 では、早期慢性膵炎の疾患概念が新たに加えられている。しかしながら、診断には侵襲性の高い超音波内視鏡を用いた生検などの精査が必要であり、非侵襲的で簡便に施行できる評価基準が強く求められている。

申請者は、膵臓の組織構造に着目した機能画像の解析に積極的に取り組み、HbA1c の値と膵線維化との関連 (Noda Y et al. J Magn Reson Imaging. 2015 Jul 22.) や、膵線維化と術後膵液瘻の発生率との関連 (Watanabe H et al. Radiology. 2014 Mar;270(3):791-9.) を検討し、MRI 信号の解析によりこれらの予測が可能であることが証明された。しかし、これまで評価に用いてきた MRI 信号は相対的な計測値であり、例え同一患者であっても撮像毎に信号値が異なる。近年、T1 mapping と呼ばれる手法により絶対値である T1 信号値を定量化することができるようになり、心臓領域を中心に臨床応用されている。今回、この新たな定量指標を用いて、膵臓の線維化評価を行うこととした。

2. 研究の目的

慢性膵炎患者では、内分泌および外分泌機能に障害を生じ、背景の膵実質に線維化を主体とする微細な構造変化をもたらす。これまで膵臓の画像診断は形態診断が限界であったが、本研究では、膵臓組織内の細胞外液分画を定量化し、膵臓の初期線維化群抽出を行うことを目的とする。なお、当初早期慢性膵炎患者を対象とした研究計画を立てていたが、早期慢性膵炎の確定診断が得られる患者数が一定量見込めなかったため、既報の報告結果に従い、HbA1c 値による間接的な膵線維化診断を新たな研究目的に設定した。

3. 研究の方法

岐阜大学医学部附属病院に設置されている Philips 社製 3.0T MRI 装置にて検査を行った。2017 年 7 月から 2019 年 3 月の間、膵疾患が疑われ膵造影 MRI が撮像された患者 45 名を対象とし、患者を以下の 3 群に分類した。Healthy subject: HbA1c < 5.7%, pre-diabetes: 5.7% ≤ HbA1c < 6.5%, type 2 diabetes: HbA1c ≥ 6.5%。また、Healthy subject と pre-diabetes を Low value group、type 2 diabetes を High value group と定めた。

造影前後に T1 mapping を撮像し、膵実質および大動脈の T1 値から細胞外液分画を算出した。HbA1c 値との相関評価および、細胞外液分画の患者群比較を行った。

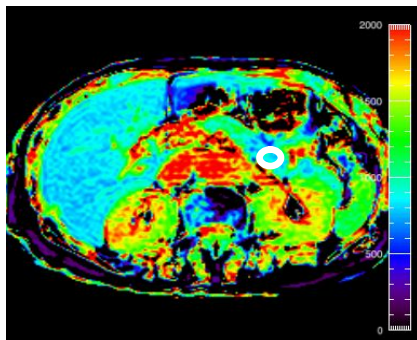


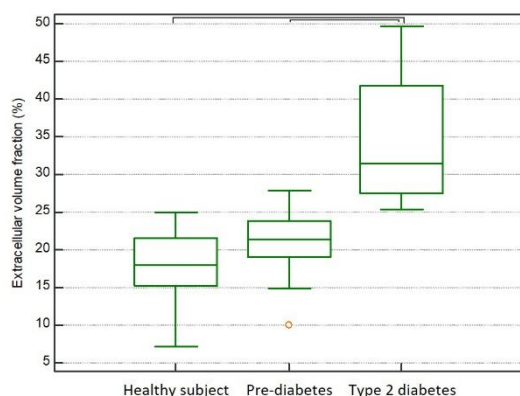
図 1: T1 map

4. 研究成果

図 2: 患者群間の定量パラメータ

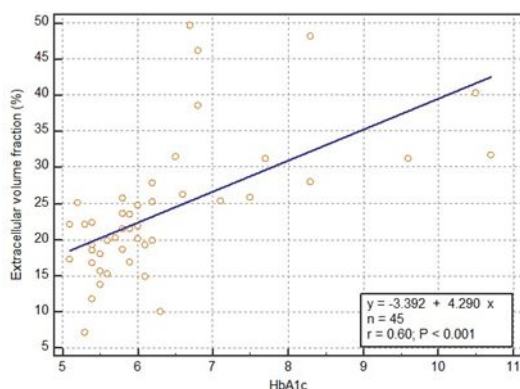
	Healthy subject (HbA1c < 5.7%)	Pre-diabetes (5.7% ≤ HbA1c < 6.5%)	T2DM (HbA1c ≥ 6.5%)	P value
ECV (%)	17.6 ± 4.6 (7.1–25.0)	20.9 ± 4.4 (10.0–27.8)	34.9 ± 8.7* (25.3–49.7)	< 0.001
Native T1 value (msec)	911.0 ± 49.2 (843.0–1039.7)	970.4 ± 57.1 (900.3–1109.8)	1168.3 ± 162.6* (910.9–1448.8)	< 0.001
Fat fraction	4.21 ± 4.13 (0.64–16.25)	3.90 ± 2.23 (1.01–8.42)	5.29 ± 5.46 (1.10–17.57)	0.71
AP diameter (mm)				
Pancreatic head	18.2 ± 2.7 (12.7–24.2)	17.7 ± 3.3 (10.2–22.2)	17.2 ± 3.7 (11.2–21.5)	0.72
Pancreatic body	14.1 ± 3.0 (9.2–19.7)	13.8 ± 4.1 (8.2–23.1)	12.6 ± 3.7 (8.1–20.9)	0.53
Pancreatic tail	14.7 ± 2.8 (9.9–19.4)	15.2 ± 3.5 (10.4–22.6)	14.5 ± 3.5 (10.4–22.2)	0.84

図 3 : 細胞外液分画の 3 群比較



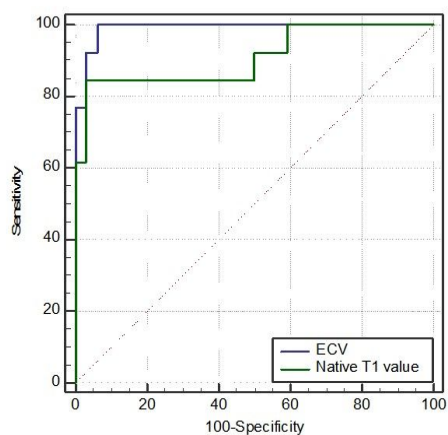
細胞外液分画 (ECV) は type 2 diabetes 群では他の 2 群と比較して有意に高い値を示した。

図 4 : 細胞外液分画と HbA1c の関係



細胞外液分画と HbA1c には中等度の正の相関を認めた ($r = 0.60$, $P < 0.001$)

図 5 : Low value group と High value group の分離能



細胞外液分画による分離能は AUC = 0.99 であった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)

野田佳史. 膝 T1 マッピングを用いた細胞外容積分画と耐糖能異常に関する検討. 第 46 回 日本磁気共鳴学会、ホテル日航金沢 (金沢) 2018 年 9 月 9 日

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：子安 裕美
ローマ字氏名：KOYASU Hiromi
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：非常勤講師
研究者番号（8桁）：70610426

研究分担者氏名：川田 紘資
ローマ字氏名：KAWADA Hiroshi
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学部附属病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：00585276

研究分担者氏名：河合 信行
ローマ字氏名：KAWAI Nobuyuki
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学部附属病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：20724561

研究分担者氏名：松尾 政之
ローマ字氏名：MATSUO Masayuki
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：教授

研究者番号 (8 桁): 40377669

研究分担者氏名 : 野田 佳史

ローマ字氏名 : NODA Yoshifumi

所属研究機関名 : 岐阜大学

部局名 : 医学部附属病院

職名 : 助教

研究者番号 (8 桁): 60643020

研究分担者氏名 : 五島 聡

ローマ字氏名 : GOSHIMA Satoshi

所属研究機関名 : 岐阜大学

部局名 : 医学部附属病院

職名 : 准教授

研究者番号 (8 桁): 90402205

研究分担者氏名 : 棚橋 裕吉

ローマ字氏名 : TANAHASHI Yukichi

所属研究機関名 : 岐阜大学

部局名 : 医学部附属病院

職名 : 助教

研究者番号 (8 桁): 40724563

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。