

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10407

研究課題名(和文)肝細胞機能、肝線維化および肝壊死炎症に対する新たな定量的MRI診断法の開発

研究課題名(英文) Development of novel quantitative MRI techniques to evaluate liver function, liver fibrosis and liver necroinflammation

研究代表者

高山 幸久 (Takayama, Yukihiisa)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：60546563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：T1 値とT2値は、肝機能、肝壊死炎症、肝線維化を非侵襲的かつ定量的に評価可能な画像診断法である。83例を対象として評価した各Fステージにおける肝実質の平均T1 値(ms)は、F0：51.2、F1：52.0、F2：52.5、F3：61.9、F4：62.8。同様に、肝実質の平均T2値(ms)は、F0：37.2、F1：37.0、F2：37.9、F3：39.9、F4：43.3である。Fステージが進行するにつれ、T1 値およびT2値のFステージも有意に上昇する。また、ROC曲線を用いたFステージの診断能は、T1 値、T2値いずれも有用性を認めた。しかし、両者の間には統計学的に有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIは侵襲が少ない画像診断法である。本研究結果により、従来は肝生検後や肝切除手術後に病理組織学的検査を行わなければ判明しなかった肝線維化や肝壊死炎症を、非侵襲的に評価することが可能であると判明した。また、肝機能検査は、採血検査や核医学検査を用いて評価するが、全肝の評価しか不可能である。本研究も現時点では全肝の評価であるが、切除手術を前提とした区域や領域毎の肝機能評価への応用が可能であると考えられる。肝腫瘍の評価のみならず、肝線維化、肝壊死炎症、肝機能を一度のMRI検査にて評価できる可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：Our study showed that T1 and T2 values were non-invasive and quantitatively evaluatable diagnostic imaging methods for the assessment of liver function, necro-inflammation, and fibrosis. In our study using the evaluation of 83 cases, average T1 values (ms) of liver parenchyma in each F stage were; F0,51.2; F1,52.0; F2, 52.5; F3,61.9; F4, 62.8, respectively. The average T2 value (ms) of liver parenchyma in each F stage were; F0,37.2, F1,37.0; F2,37.9; F3,39.9; F4, 43.3, respectively. As the progression of F stage, the T1 and T2 value also increased significantly. The diagnostic ability of the F stage using the ROC curve revealed that T1 and T2 values were clinically usefulness diagnostic tools. However, there was no statistically significant difference between the two.

研究分野：MRI

キーワード：MRI 肝線維化 肝炎症壊死 肝機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

びまん性肝疾患は、ウイルス肝炎やアルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎など、様々な原因により発生する病態である。肝機能が低下すると、黄疸や浮腫、易出血性などの様々な症状を来し、肝線維化が進行すると、肝細胞癌のリスクが高くなる(表 1)。末期の肝硬変へ

肝線維度	軽度 F1	中度 F2	重度 F3	肝硬変 F4
1年間の推定 発がん率	0.5%	1-2%	3-5%	7-8%
10年間の推定 発がん率	5%未満	15%	30%	70%

進行すると肝移植が必要なことがある。その為、慢性肝炎の病態を正確に評価し、速やかに治療を開始することが重要である。肝臓の画像診断の目的は、肝臓の形態や実質の構造、肝腫瘍の有無、血流、代謝、機能などの評価である。日常臨床では、超音波検査、CT(computed tomography)、MRI(Magnetic Resonance Imaging)や核医学検査を使い分け、総合的に診断する。もしも、一度の検査で前述した全ての評価を行うこと(one-stop shopping)が可能であれば、患者負担の軽減、検査日程の短縮、医療費の削減等にも寄与できる。

MRIは、高い時間・空間・組織コントラスト分解能を有する画像撮像装置である。びまん性肝疾患の画像診断において、全肝の評価が容易である、電離放射線被ばくがない、解析するためのパラメータが豊富であるため、MRIへの期待は非常に大きい。我々の研究施設では、肝細胞特異性造影剤(SPIO: 超常磁性酸化鉄造影剤や Gd-EOB-DTPA: ガドキセト酸ナトリウム)を用いた肝機能および肝線維化の評価 [Nishie A. et al. J Magn Reson Imaging 2012, Nishie A. et al. Eur J Radiol 2012]、脂肪肝の評価 [Yoshimitsu K. et al. J Magn Reson Imaging 2008]、生体肝移植目的の移植肝評価 [Kayashima H. et al. Liver Transpl 2008]等を行ってきた。特に、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は、細胞外液性造影剤として動脈血流量の評価に加えて、肝細胞機能(代謝および胆汁排泄機能)の評価が可能である。その為、MRIは前述した one-stop shopping の検査が可能であり、形態 機能融合診断に適した画像検査である。しかし、びまん性肝疾患の肝細胞機能や肝線維化の評価に関する、MRIによる形態 機能融合診断の有用性は十分に検証されていない。

2. 研究の目的

びまん性肝疾患において、MRIは、肝臓の形態(形状や容積)の評価や肝腫瘍の検出に加え、肝実質への脂肪や鉄の沈着などの肝実質の構造変化も評価可能である。さらに肝細胞特異性造影剤を用いると、動脈血流量や肝細胞機能(代謝や胆汁産生など)の評価も可能である。従来は、肝機能や肝線維化に関して、ある特定の画像診断法を用いて一面的に評価されることが多かった。しかし、複数のMRI撮像法(T1値、T2値、T1値、ADC値など)を用いて、形態や構造変化、肝細胞機能を多面的かつ総合的に融合させて診断する(以下、形態 機能融合診断)ことが、診断能の向上に結びつくと考えた。我々の目的は、肝機能や肝線維化に関して、最も信頼性の高いMRIによる総合画像診断法を確立することである。

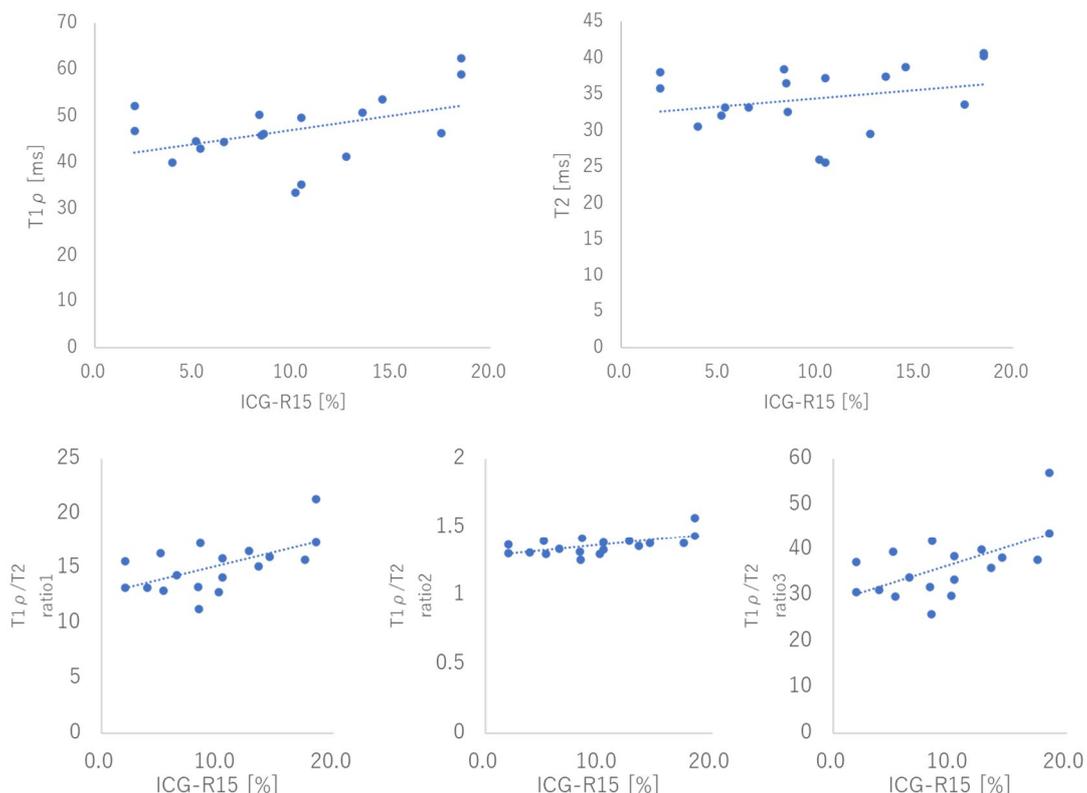
3. 研究の方法

肝腫瘍術前に肝臓MRIが施行された患者を対象とした。選択条件として、肝臓MRIを施行している。造影剤投与前に、T1とT2マップを撮影している。T1とT2マップをオフラインのPCにて計算可能である。術前に肝機能評価目的の採血や画像診断、診察所見より、インドシアニンググリーン(ICG)検査や、Child-Pugh分類(CP)が行われている。術後の切除標本より、病理組織

検査にて肝腫瘍の診断および、肝壊死炎症、肝線維化が診断されている。それらの症例を対象とした。除外条件は、MRI 画像がアーチファクトにより評価不良である。切除標本が小さいもしくは脆く、肝壊死炎症や肝線維化の診断が困難である。肝機能評価が行われていない。それらの症例を対象外とした。T1 マップはスピンロック時間 (0,20,40,60ms)、T2 マップはエコー時間 (0,20,40,60ms) を用いて撮影した。T1 マップと T2 マップは、オフラインの PC にて独自作成した計算ソフトウェアにて作成した。肝実質の T1 値と T2 値は脈管や病変を除いた関心領域を 3 箇所設定し算出した。肝障害度は MRI 撮影日近傍の採血結果より評価した ICG 検査や、Child-Pugh 分類を、壊死炎症 (A) と線維化 (F) は組織学的結果を使用。T1 値や T2 値と、CP、A や F の関係をスピアマン順位相関係数にて評価。また、CP (CPA~CPC)、A (A0~A2)、F (F0~F4) の各グループ間において平均値を Tukey-Kramer HSD test にて対比した。T1 値、T2 値による F の診断能は、Receiver operating characteristic (ROC) curve を用いて、Cirrhosis (F4 vs F0-3)、advanced fibrosis (F3-4 vs F0-2)、clinically significant fibrosis (F2-4 vs F0-1)、with or without fibrosis (F1-4 vs. F0) に関して、評価を行った。

4. 研究成果

平成 29 年度は、T1 値、T2 値に加え、T1 /T2 比を指標として用い、肝機能評価への有用性を検討した。肝腫瘍術前に MRI を撮像した患者 18 名を対象とし、肝機能評価の指標として ICG 検査を用いた。結果は、肝臓の T1 値と T2 値は、肝機能が悪くなる (すなわち ICG 値が上昇する) につれ、T1 値と T2 値いずれも数値が高くなる傾向を示していた (下図)。ただし、いずれも統計学的には有意な相関は示されなかった。代わりに T1 /T2 比を用いると、同様に ICG 値が上昇するにつれ、T1 /T2 比が上昇する傾向が見られ、且つ統計学的にも有意な正の相関が得られた (下図)。すなわち、T1 値や T2 値を単独で用いるよりも、T1 /T2 比を用いた方が肝機能評価を鋭敏に捉える事ができるのではないかと考えた。その要因として、T1 /T2 比は、肝実質の水含有量を排除することで、肝機能悪化に伴う水含有量の変化ではなく、組織学的な変化や他の変化を捉えることができるのではないかと考えた。しかし、この時点では、評価を行う症例

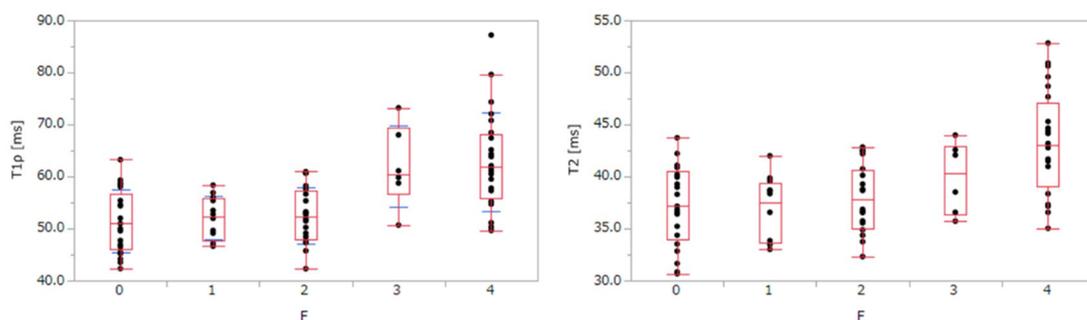


数が少なく、信頼性に乏しいデータである為、更なる検証も必要と考えた。

平成 30 年度は、肝機能評価に有用と考えられる T1 強調像の撮像法に関して、更に改良を加えるための検討も行った。肝腫瘍術前に MRI を撮像した患者を対象として、T1 強調画像を 3 種の異なるパルス : block pulse (BP)、adiabatic pulse HS 5ms (AP5)、adiabatic pulse HS10ms (AP10) を用いて肝実質の平均 T1 値を測定した。肝機能の指標は、Child-Pugh 分類を用い、健常者、CP タイプ A (CPA)、C CP タイプ B (CPB) もしくは CP タイプ C (CPC) の 3 グループに分類し、パルス毎の各グループの肝実質の平均 T1 値を測定した。結果は、3 種のパルスいずれも肝機能が悪化すると、T1 値が上昇し、これは昨年度報告した結果と同様の結果であった。T1 計算像の画質は、BP よりも AP5 や AP10 の方が、アーチファクトの少ない画像が得られた。しかし、AP5 や AP10 は BP よりも有意に T1 値を示した。AP5 と AP10 の間には画質や T1 値いずれも有意な差はなかった。臨床ではアーチファクトの少ない画像が有用であるが、撮像法にて有意に変化した肝臓平均 T1 値を用いる評価が、臨床においてどう影響するのか、更なる検証が必要である。また、T1 値、T2 値に加え、T1 /T2 比を指標として用い、更に症例数を増やした上で、肝機能評価への有用性を検討した。当該年度は、これら指標の間では対比、検討は行っていないが、T1 /T2 比に関して、対象患者が増加するにつれ、T1 /T2 比と肝機能 (CP グループ) との間には有意な相関を認めない結果となった。その為、T1 /T2 比の臨床における有用性は見いだせない判断し、この指標を用いた検証は今後行わない方針とした。

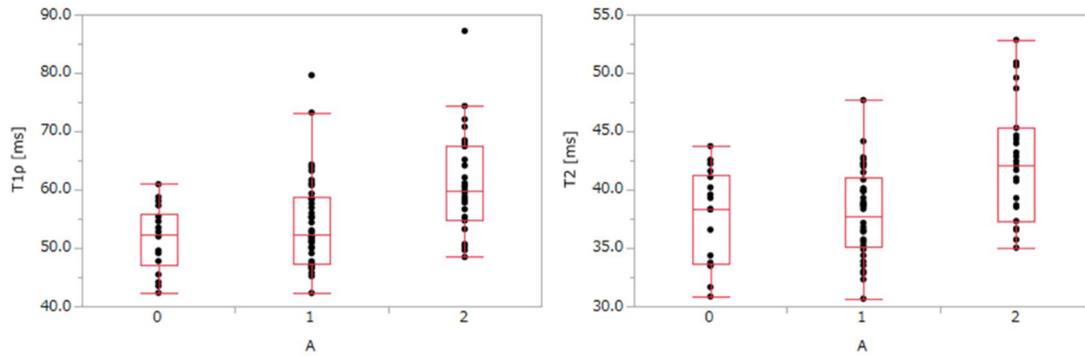
平成 31 年度は、T1 値、T2 値を用い、肝機能の評価のみならず、肝線維化、肝炎症壊死の評価に関する有用性を検討した。また、肝腫瘍術前に MRI にて T1 と T2 マップを撮影し、術後に組織学的結果が得られた 83 名を対象とした。肝障害度は MRI 撮影日近傍の採血結果より評価した CP 分類 (CPA ~ CPC) を用いた。壊死炎症 (A0 ~ A3) と線維化 (F0 ~ F4) は外科切除後の標本より、病理組織学的に診断した。T1 値や T2 値と、CP、A や F の関係をスピアマン順位相関係数にて評価。また、CP、A、F の各グループ間において平均値を統計学的に対比した。スピアマン順位相関係数は、CP と T1 値が 0.54、A と T1 値が 0.41、F と T1 値が 0.53、CP と T2 値が 0.46、A と T2 値が 0.36、F と T2 値が 0.46 であり、いずれも弱いもしくは中等度の正の相関を示した。すなわち、肝機能が悪くなる。壊死炎症や線維化が進行するにつれ、T1 値と T2 値は上昇していた。この結果は、前年度までに検証していた肝機能との関連と同等の結果である。肝壊死炎症や肝線維化に関しては、新たな結果が得られた。

下図は F ステージ毎の T1 値と T2 値の平均値および標準偏差、各症例のプロット分布を示す。F0、F1、F2 のグループ間は、T1 値、T2 値いずれも重複があり、有意な差は認めていない。しかし、T1 値は、F0,1,2 と比べ、F3 と F4 が、T2 は、F0,1,2 と比べ、F4 は、有意に上昇している (Tukey-Kramer HSD test, $p < 0.05$)。



下図は A ステージ毎の T1 値と T2 値の平均値および標準偏差、各症例のプロット分布を示す。A0 と A1、A1 と A2 のグループ間は、T1 値、T2 値いずれも重複があり、有意な差は認めていない。しかし、T1 値と T2 値はいずれも A0 と比べ、A2 は有意に上昇している (Tukey-Kramer

HSD test, $p < 0.05$).



下表は、ROC curve により算出した T1 値、T2 値による F ステージの診断能 (AUC) を示す。Cirrhosis (F4 vs F0-3)、advanced fibrosis (F3-4 vs F0-2)、clinically significant fibrosis (F2-4 vs F0-1)、with or without fibrosis (F1-4 vs. F0) に関して、T1 値は、T2 値よりも高い AUC を示しているが、両者の間には統計学的に有意差は認めない。

	T1 ρ				T2			
	Sensitivity	Specificity	AUC	Cutoff [ms]	Sensitivity	Specificity	AUC	Cutoff [ms]
F0 vs F1-4	37.1%	95.3%	0.70	59.5	40.3%	85.8%	0.65	41.5
F0-1 vs. F2-4	46.0%	97.0%	0.74	59.5	48.0%	88.9%	0.71	41.5
F0-2 vs. F3-4	70.0%	90.6%	0.85	58.8	70.0%	83.1%	0.79	41.0
F0-3 vs. F4	94.9%	58.4%	0.82	61.1	79.7%	75.0%	0.81	40.9

No significant differences in AUCs between T1 ρ and T2 for each comparison.
AUC: area under the curve

結論として、T1 値、T2 値共に、肝障害度、壊死炎症、線維化が進行するにつれ、それらの値は有意に上昇することが判明した。また、有意差はないが、相関の程度、線維化の AUC は T1 > T2 であった理由として、T1 値は組織内の高分子のタンパクと周囲のバルク水とのプロトン交換に影響されることから、バルク水の量を主に反映する T2 値に比べ組織の変化も反映している可能性を考えた。これは、動物を用いた先行研究とほぼ同じ結果が得られており、ヒトを対象とした臨床においても肝障害度、壊死炎症、線維化の評価に十分な有用性が期待される画像診断法と言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okuaki T, Takayama Y, Nishie A, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 T1 mapping improvement using stretched-type adiabatic locking pulses for assessment of human liver function at 3T.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2017.03.006	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高山 幸久他
2. 発表標題 T1 とT2マップを用いた肝障害度、壊死炎症、線維化の評価
3. 学会等名 第25回肝血流動態・機能イメージ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihisa Takayama, et al.
2. 発表標題 Prediction of Liver Fibrosis using T1 and T2 Relaxations
3. 学会等名 105th ScientificRadiological Society of North America (RSNA) Assembly. ((国際学会))
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山 幸久他
2. 発表標題 日常臨床における腹部画像診断の実践
3. 学会等名 福岡地区診療技師会勉強会（招待講演）
4. 発表年 2018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	西江 昭弘 (Nishie Akihiro) (20457427)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	浅山 良樹 (Asayama Yoshiki) (40380414)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	石神 康生 (Ishigami Kousei) (10403916)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	牛島 泰宏 (Ushijima Yasuhiro) (40432934)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	藤田 展宏 (Fujita Nobuhiro) (30610612)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	本田 浩 (Honda Hiroshi) (90145433)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	