

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461791

研究課題名(和文) MRIによる肝血管内皮機能測定法の開発

研究課題名(英文) MR Hemodynamic Evaluations of Hepatic Vasculatures

研究代表者

吉川 武 (Yoshikawa, Takeshi)

神戸大学・医学研究科・特命講師

研究者番号：40332788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ボランティアでの血流量・流速は妥当と考えられ、せん断応力(WSS, OSI, SWSSG, GON)は大血管で高値となり動静門脈を分離可能であった。肝疾患28症、他24例では、流量・流速は低下、せん断応力は動脈で個人差が増大した。脈管判別能はせん断応力が優れた。Gd併用が有用であった。疾患群でSMA血流の低下、SMAのOSI、SPA・PVのGON上昇と門脈流速低下、胆管障害例で肝動脈血流増加がみられた。Child-Pughスコアの上昇に伴い腹腔動脈系のせん断応力上昇、門脈血流量減少、肝静脈GONの低下がみられた。解析は約40分程度であった。血管性状変化の解明と機能評価における有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated newly-developed 4D PC-MRA and MR fluid dynamics (MRFD) for liver vessel and disease assessments. 10 volunteers & 52 patients were enrolled. Vessel visualization were satisfactory and improved after EOB. Hemodynamic assessment could be done in all vessels except for PHAs with diameters of <4mm. Significant differences were only found in all shear stresses in vessel type comparisons. Blood flow and velocity were significantly highest in aorta and lowest in PHA. WSS and SWSSG were significantly highest in CA and lowest in RHV. OSI was significantly highest in aorta and lowest in Lt. PV. GON was significantly highest in aorta and lowest in SMV. Significant positive correlation to CP score was found in flow, velocity, WSS, SWSSG of PHA, WSS of SPA, and flow of left PV, and negative one in GON of RHV. Bile duct disorder increased hepatic arterial flow. MRFD can characterize hepatic vessels and WSSs provide additional information in liver disease assessments.

研究分野：放射線医学

キーワード：肝 血管内皮機能 せん断応力

1. 研究開始当初の背景

わが国の医療の特徴の1つに多数の慢性肝疾患患者を抱えていることが挙げられる。C型肝炎およびB型肝炎のみで推定患者数は370万人に及ぶ。その他にも多数のアルコール性肝炎患者を抱え、加えて近年アルコールの関与が少ない脂肪性肝炎が急増している。これらはいずれも様々な肝機能障害および合併症を来し、余命およびquality of life (QOL)に重大な影響を与える。しかし、治療と予後に直結する様々な病態で未知の部分が多く、経験的に治療が行われているのが現状である。肝移植は末期様肝疾患において唯一有効な治療法であり、2010年7月の改正臓器移植法改正などにより本邦においても年間500人程度の移植が恒常的に行われているが、累積生存率は十分とは言えない。この原因の1つは術前・術後の詳細な肝血行動態および機能的肝機能の把握が困難なことが挙げられる。適応や術式はグラフト肝重量や体積のみを基準に決定されており、脾摘術や門脈-体循環短絡術後などを付加するか否かは経験的に判断されているなど、極めて多様な病態にも関わらず個々の患者に合わせた治療とは言い難いのが現状である。また、欧米においては門脈圧亢進症の予防および治療に薬物療法の進歩が示され、 β -ブロッカーなどの投与が積極的に行われているが、本邦においては高いレベルの内視鏡治療の普及にも関わらず、より簡便で侵襲の低い薬物療法は普及していない。この原因には病態の未解明と判定法の未確立が挙げられる。近年、自己骨髄幹細胞や血管内皮前駆細胞移植など細胞レベルで肝および肝血管を修復する治療法が開始されているが、現在のところ生体での細胞生着の判定や作用機序を追跡する方法はない。

一方、近年、動脈を中心とした全身の臓器で、血管壁に対するせん断応力が血管病変のみならず様々な臓器病変の進行に深く関わっており、この測定やmappingが臓器機能の評価や病態解析に極めて有効であることが判明してきた¹⁾。肝においても慢性肝炎および肝硬変における肝類洞壁細胞を中心とした肝血管弛緩・収縮因子の研究が進んでおり、肝機能障害はこれらの機能的な障害と線維化や炎症などの器質的な障害とが区別して認識されつつある^{2,3)}。この概念では、近年開発された弾性率測定などは器質的異常の評価法に位置付けられる。また、肝切除や肝移植においては、術後の過剰な門脈血流が肝再生の起点となりまた肝不全の原因となることが指摘されている (shear stress 理論)⁴⁾。

慢性肝疾患の更なる病態解明と新たな治療法に対応する非侵襲的な機能的肝機能評価法の確立と普及が急務と考えられるが、単純な血流情報を得る場合であっても超音波検査は

客観性に乏しく、カテーテル検査は高い侵襲性とコストを伴う。一方、現在まで詳細な血管内血流解析法としては、血流量および速度のみならず血管内腔の流れ場の描出と血管壁各部位でのせん断応力の算出が可能である数値流体解析法(computational fluid dynamics)が長らく試みられてきたが、膨大なデータ量と計算量が問題となり、肝では複雑な血行動態により実験動物における血管鑄型を用いたものに限られている^{5,6)}。また、この方法は血管形状と血流流入条件から血管内腔の血流パラメーターを推定する手法であり、実測ではなく、複雑な血管形状や血行動態には対応できず、全身循環状態の変化も考慮することも困難であった。

近年、高磁場装置普及と撮影法の進歩により、より簡便で臨床画像による実測に基づいた血流解析およびずり応力測定法が開発され、データ収集法として3次元phase-contrast法に時間情報を付加した新開発の4次元MRI法を組み合わせることで臨床応用が可能となってきた⁷⁾。本法は無侵襲に血管内全部位における心周期全体の詳細な血流情報と血管壁に対するずり応力の定量的測定を可能とし、臨床装置で実施でき広く普及が期待される手法である。脳動脈瘤や大動脈瘤の破裂危険度や発生部位の予測、危険因子の解明などが行われているが、現在までに肝血管および肝疾患に応用した報告はない。肝においては類洞内の血流情報と細胞機能が極めて重要であるが、免疫組織学的検索と血管鑄型モデルによる解析では、これらは正常肝では門脈系に類似し、硬変肝では動脈系の影響が増加するとされる。また、類洞前性の病態も考慮する必要があり、肝血管内皮機能と肝機能の正確な評価には、肝動脈・門脈・肝静脈のすべての肝血管でのせん断応力と動脈・門脈・肝静脈の血流量比や流速比の詳細な血行動態の計測が必要と考えられる。

2. 研究の目的

そこで我々は本研究において、MRIを用いた全肝血管壁に対するせん断応力測定法の開発を行う。物理ファントム、健常ボランティア、肝疾患を有さない臨床例にて撮影方法と測定方法を確立し、様々な肝疾患を有する臨床例にて分布も含めた様々なずり応力指数の中から有用なパラメータを抽出し、妥当性の検証を行う。様々な肝疾患の解析に応用し、未知の病態の把握、新たな治療効果判定法、合併症予測法、予後予測法の開発を行う。これらにより新たな非侵襲的機能的肝機能評価法を確立する。これらを通じて慢性肝疾患患者の予後を改善することを目的として基盤研究(C)で申請することとした。

3. 研究の方法

1) ファントムを用いたせん断応力測定に適したMRI撮像技術の開発

門脈でのせん断応力測定に関する知見はわずかで、マウスでの血管鋳型と数値流体解析法を用いた報告があるのみである。本研究の実施には生体内全肝血管でのせん断応力測定に適したMRI撮像法を開発する必要がある。固定ファントムでの基礎的検討から開始する。本学放射線部に設置されている3テスラ高磁場MRI装置を用いて受信コイルの選択とキャリアブレーション、繰り返し時間、エコー時間、撮影マトリックスなどの基本的撮影パラメータの最適化を行う。

2) ボランティアを用いたせん断応力測定に適したMRI撮像技術の開発

次に生体内で肝動脈・門脈・肝静脈すべてでせん断効力が測定可能となる撮像法を開発を行う。上記1)での結果をもとに心電同期・呼吸同期法を付加した3D-Phase Contrast法を開発し、本学放射線部に設置されている3テスラ高磁場MRI装置を用いて書面による参加の同意が得られた健常ボランティア20名に対して撮像を行う。動脈瘤における知見が散見される腹部大動脈での検討より開始し、肝動脈・門脈・肝静脈を含めた測定が可能な撮像法を開発を行う。同時にVelocity encoding、呼吸同期法、心電同期法の最適化を行う。せん断応力測定的基础となる血流解析測定結果の妥当性の検証を、超音波ドブラ法による血流量測定値との比較にて行う。これらを臨床症例での実施に向けた基礎データとする。動脈・門脈・肝静脈での結果の相違を検証し、撮像法と血流解析法の改良に向けたデータ集積を行う。

3) 肝疾患を有さない臨床症例におけるせん断応力測定の見直し

書面による参加の同意が得られた明らかな肝疾患を有さない症例に対して、上記で開発されたMRI撮像法により、動脈・門脈・肝静脈内腔各部位での血流ベクトル、流れ場の描出と血管壁角微でのせん断効力の算出を行う。明らかな肝疾患を有さない場合の基準値の設定を行う。これらにより本法の妥当性の検証と有効性の初期的検討を行い肝疾患症例での実施に向けた基礎データとする。動脈・門脈・肝静脈での結果の相違を検証し、撮像法とソフトウェアの改良に向けたデータ集積を行う。

4) 肝疾患症例におけるせん断応力測定の見直し

書面による参加の同意が得られた肝疾患症例に対して、上記で開発されたMRI撮像法により、動脈・門脈・肝静脈内腔各部位での血流ベクトル、流れ場の描出とせん断効力の算出を行う。各種肝疾患におけるせん断効力値と分布を、健常ボランティアおよび肝疾患を

有さない臨床症例と比較し、病態把握に有効なパラメータ抽出を開始する。動脈・門脈・肝静脈での結果の相違をボランティアおよび非肝疾患群と比較し、機能的肝機能測定に最適な各血管の測定結果の重点比率を算出する。他の臨床データと比較し、妥当性の検証と有効性の検討を行う。

5) 血流解析法の改良

精度向上のため血流解析法の改良を行う。全身の高循環状態、肝腫瘍、門脈および肝静脈腫瘍栓、動門脈および動静脈短絡、門脈圧亢進症、門脈血栓症などの有無が血流解析とせん断効力測定に与える影響を検討し、これらの病態の評価に有効であるかも検証する。

4. 研究成果

まず固定ファントムでの検討にて撮像法を確立した。

次に健常ボランティア10名にて脈波同期3Dシネphase-contrast法を撮像した。Velocity encodingは80,40,30cm/秒を検討し、動脈では80、門脈・肝静脈では30が優れ、肝動脈、下大静脈では一定しなかった。以上より80,30cm/秒を用いることとした。算出された血流量・流速は過去の報告と近似し、本検討の測定系としての妥当性が示唆された。4種のせん断効力(WSS, OSI, SWSSG, GON)を算出・検討した。大口径の脈管で有意に高値であり、有意差を持って動脈、静脈、門脈の各脈管を分離可能であった。

肝疾患28症例および他疾患24症例で臨床撮像を実施した。ガドリニウム造影剤を投与例では造影後に脈管描出能が向上し、計測に有用と考えられた。血流・せん断効力パラメータの健常ボランティアとの比較では、流量・流速は低下傾向で、せん断効力は動脈で個人差が目立ち、加齢性変化および動脈硬化性変化が考えられた。各血管の判別能の検討では、血流量・速度よりもせん断効力が優れた。肝疾患群、門脈障害群、胆管障害群、その他の比較では、全疾患群で上腸間膜動脈血流の有意な低下、肝疾患群で上腸間膜動脈のOSI、脾動脈・門脈のGONの上昇と門脈流速の低下、胆管障害群に腹腔動脈血流量の増加がみられた。血流値・せん断効力とChild-Pughスコアとの比較では、固有肝・脾動脈のせん断効力の上昇、門脈血流量の減少、肝静脈のGONの低下が有意にみられた。肝傷害時の動脈血流増加やせん断効力の上昇、門脈のうっ滞と動脈化などを検出したと考えられた。ソフトウェアの改良等により解析時間は1症例約40分に短縮され、約20時間を要するCFD法とほぼ同様の結果が得られた。本法の肝疾患における血管性状変化の解明および機能評価における有用性が示された。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計7件)

吉川 武、京谷勉輔、大野良治、神山久信、関 紳一郎、西山甲野、祖父江慶太郎、杉村和朗 . 4D-PCA 法による肝血管の描出能評価と血行力学的評価の初期経験 . 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 . 2015 年 9 月 10 ~ 12 日 . 東京 .

Takeshi Yoshikawa, Kyotani Katsusuke, Yoshiharu Ohno, Hisanobu Koyama, Shinichiro Seki, Kouya Nishiyama, Kazuro Sugimura. Anatomical and Hemodynamic Assessments of Hepatic Vasculatures using 4D-PCA Technique: Initial Experiences. 28th Annual Meeting of European Congress of Radiology (ECR 2016), Vienna, Austria, March 2-6, 2016.

吉川 武、京谷勉輔、大野良治、神山久信、関 紳一郎、西山甲野、杉村和朗 . 4D-PCA 法による肝血管の描出能評価と血行力学的評価の初期経験 . 第 75 回日本医学放射線学会学術集会 . 2016 年 4 月 14-17 日 . 横浜 .

Takeshi Yoshikawa, Katsusuke Kyotani, Yoshiharu Ohno, Shinichiro Seki, Hisanobu Koyama, Kouya Nishiyama, Kazuro Sugimura. Anatomical and Hemodynamic Assessments of Hepatic Vasculatures using 4D-PCA Technique: Initial Experience. 24th Scientific Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Singapore, Singapore, May 7-13, 2016.

吉川 武、京谷勉輔、大野良治、岸田雄治、関 紳一郎、西山甲野、杉村和朗 . 4D-PCA と MRFD による肝血管の血行力学的評価 . 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会 . 2016 年 9 月 10 ~ 12 日 . 大宮 .

Takeshi Yoshikawa, Katsusuke Kyotani, Yoshiharu Ohno, Yuji Kishida, Shinichiro Seki, Kouya Nishiyama, Kazuro Sugimura. Hemodynamic Assessments of Hepatic Vasculatures using 4D-PCA and MRFD. 29th Annual Meeting of European Congress of Radiology (ECR 2017), Vienna, Austria, March 1-5, 2017.

Takeshi Yoshikawa, Yoshiharu Ohno, Katsusuke Kyotani, Kouya Nishiyama, Shinichiro Seki, Yuji Kishida. Hemodynamic Assessments of Hepatic Vasculatures using 4D-PCA and MRFD. 25th Scientific Meeting and Exhibition of International Society

for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, USA, Apr 22-27, 2017.

[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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等:該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 武 (YOSHIKAWA TAKESHI)
神戸大学・医学研究科内科系講座放射線医学分野・特命講師
研究者番号: 4 0 3 3 2 7 8 8

(2) 研究分担者

大野 良治 (OHNO YOSHIHARU)
神戸大学・医学研究科内科系講座放射線医学分野・特命准教授
研究者番号: 3 0 3 2 4 9 2 4
神山 久信 (KOYAMA HISANOBU)
神戸大学・医学研究科内科系講座放射線医学分野・講師
研究者番号: 3 0 5 4 6 4 8 7
松本 純明 (MATSUMOTO SUMIAKI)
神戸大学・医学研究科内科系講座放射線医学分野・特命講師
研究者番号: 6 0 3 9 7 8 3 3
西尾 瑞穂 (NISHIO MIZUHO)
神戸大学・医学研究科内科系講座放射線医学分野・特命助教
研究者番号: 5 0 5 8 1 9 9 8
祖父江 慶太郎 (Sofue Keitaro)
神戸大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 9 0 6 2 2 0 2 7
杉村 和朗 (SUGIMURA KAZURO)
神戸大学・医学研究科内科系講座放射線医

学分野・教授

研究者番号：50167459

(3)連携研究者

村瀬 研也 (MURASE KENYA)

大阪大学・医学研究科医用物理工学・教授

研究者番号：50157773