

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09917

研究課題名(和文)肝細胞癌診断における高画質高時間分解能ダイナミックMRIの有用性に関する研究

研究課題名(英文)Usefulness of high spatial and temporal resolution dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma

研究代表者

藤永 康成 (Fujinaga, Yasunari)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：70334901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、肝細胞癌(肝癌)診断において、MRIの特徴である高い組織コントラストと、従来のMRIで困難であった高画質と高時間分解能を両立した撮像法を用いることで、肝癌診断に有用かつ低侵襲な診断法を開発することである。

まず、radial VIBE法が従来のCartesian VIBE法に比して良好な画像が得られることを検証した上で、肝癌切除例においてradial VIBE法を用いたDCE-MRIが経皮的肝動脈造影下cine CTに匹敵する詳細な画像所見を描出可能であることを証明した。現在、本法の肝癌と胆管細胞癌の鑑別における有用性について検討中である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop a new dynamic contrast-enhanced MR sequence which had high-spatial and -temporal resolution and was useful for diagnosing hepatocellular carcinoma (HCC).

We evaluated that radial VIBE with k-space weighted image reconstruction (r-VIBE-KWIC) minimized artifact and produced high-quality and high temporal resolution images compared with Cartesian VIBE. In addition, it has diagnostic potential comparable with that of dynamic CT during hepatic arteriography in the hemodynamic evaluation of hypervascular HCC. Usefulness of r-VIBE-KWIC for differentiating between HCC and cholangiocarcinoma is under consideration.

研究分野：放射線医学

キーワード：肝細胞癌 ダイナミックMRI radial VIBE 経皮的肝動脈造影下cine CT コロナ濃染 腫瘍周囲低信号帯 transient severe motion 再発率

1. 研究開始当初の背景

・肝細胞癌における早期診断

我が国では年間約4万人が肝疾患で死亡しており、その多くがウイルス性慢性肝障害を基盤とする肝細胞癌(肝癌)である。これまでの研究で、高危険度群が明らかになりつつあるものの、適切な治療時期を失った患者も多い。肝細胞癌の診断に際しては、近年、肝特異性のMRI造影剤であるGd-EOB-DTPAが臨床で使用可能となり、肝細胞癌の診断において有用な診断法として注目されている。簡便で精度が高く効率が良い早期診断法の開発を達成するために、当教室では、厚生労働省科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業である「肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発(有井班)(H20-肝炎-一般-001)」に参加し、肝特性造影剤であるGd-EOB-DTPAを用いた造影MRI(EOB-MRI)の役割を報告するとともに、肝細胞癌診断アルゴリズムを提唱してきた。EOB-MRIは、このアルゴリズムで重要な位置を占めている。

・Gd-EOB-DTPA造影MRI(EOB-MRI)の有用性と問題点

従来の細胞外液性造影剤は、静注後、血管内に分布した後に、大部分が腎より排泄される動態を示し、病変の血流評価を主な目的として使用されてきた。一方、Gd-EOB-DTPAは、静注後、約50%は腎より排泄され、約50%は肝細胞に取り込まれた後に胆汁より排泄される。正常な肝細胞には造影剤の取り込みが認められ、異常な組織には造影剤の取り込みが認められない。造影剤が肝細胞に取り込まれる時相(肝細胞造影相)でMRIを撮像することで、肝癌などの悪性腫瘍は造影欠損域として明瞭に描出されるため、肝病変の検出能は飛躍的に向上した。しかしながら、肝に存在する

病変は、良性悪性を問わず造影欠損域として描出されるため、肝細胞造影相のみでの肝病変の質的診断は困難であることがわかっている。

一方、Gd-EOB-DTPAは細胞外液性造影剤の性質も併せ持つため、造影直後に撮像したMRI(動脈優位相)により、病変の血流評価を行うことができる。ただし、推奨される造影剤投与量が従来の細胞外液性造影剤の1/2であるため、血管内の造影剤濃度のピークが従来の細胞外液性造影剤より短く、至適な撮像タイミングで撮像できないことも多かった。また、造影早期の急激な信号変化によってMR画像に生じるringing artifactも画質の劣化を引き起こし、画像診断の際には問題となっていた。

・新たな撮像法 radial VIBE (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) 法

MR画像は、k空間に充填された元データをフーリエ変換することで得られる。現在、造影MRIで使用されている一般的な撮像法はグラディエントエコー(GRE)法で、画像の元となるk空間に直交座標系でデータを充填していく方法が主流である。この手法では、動脈優位相でringing artifactが生じ、画質は劣化する。解決法として、造影剤の低速注入や希釈造影剤の使用(希釈法)が報告されている。しかしながら、造影剤の注入速度低下により腫瘍濃染の減弱が生じ、希釈法は承認適応外使用であり、推奨されない。

Radial VIBE法はGRE法の一つであるが、従来の方法と異なりk空間のデータを放射状に充填する。これにより、ringing artifactを解消することができる。さらに、造影MRIは1回あたり約20秒間の呼吸停止下で撮像されるが、k-space weighted image contrast (KWIC) reconstructionを用いる

ことで、画質を劣化させることなく画像を4～16の時相に分割する、すなわち約1.25秒～5秒の時間分解能を有する良質な画像を得ることが可能となり、我々はこれを検証した。

・造影MRIの撮像法が高時間分解能であることの有用性

肝腫瘍性病変において、時間分解能が向上(1回の撮像時間が短縮)すると、病変内の詳細な血管構築や血流動態が観察可能となる。これらの評価はこれまで肝動脈造影下で施行するcine CTで研究されてきており、肝癌の診断のみならず、肝癌と鑑別が必要となる良性疾患である限局性結節性過形成に関しても報告されてきた。しかしながら、血管造影という侵襲的な手技に加え、エックス線被曝も通常のCTよりも増加するため、一般的に行われるには至っていない。radial VIBE法を用いた高画質高時間分解能ダイナミックMRIは、エックス線被曝することなく低侵襲でcine CTに匹敵する情報が得られる可能性があり、将来的に標準的な撮像法となる可能性がある。

2. 研究の目的

肝細胞癌(肝癌)診断において、病変の検出と特徴的な画像所見(早期濃染、washout)の描出が極めて重要である。本研究の目的は、MRIの特徴である高い組織コントラストと、従来のMRIで困難であった高画質と高時間分解能を両立した撮像法を用いることで、肝癌診断に有用かつ低侵襲な診断法を開発することである。本研究により、従来、経肝動脈造影下cine CTしか得られなかった病変の詳細な血行動態情報が、血管造影を施行することなく、またエックス線被曝することなく得られる可能性があり、より低侵襲で質の高い画像診断を実現させることが期待される。

3. 研究の方法

課題1: radial VIBE法を用いた動脈優位相画像と、経皮的肝動脈造影下cine CTとの比較

「コロナ濃染」とは、多血である肝癌に流入した造影剤が、流出し低信号化(washout)する際に周囲非腫瘍部の肝に流入し、あたかも太陽のコロナに類似することから命名された名称である。この所見は肝癌に特徴的で、経皮的肝動脈造影下cine CTで見られる所見として報告されている。すなわち、十分な時間分解能を有する診断法でないと得ることができない所見である。当院の画像データベースより、radial VIBE法を用いたダイナミックMRIと経皮的肝動脈造影下cine CTが得られている患者を抽出し、経皮的肝動脈造影下cine CT所見をgold standardとして、コロナ濃染が高時間分解能であるradial VIBE法の動脈優位相で描出されているかどうかを検討する。主にダイナミックMRIの動脈優位相と経皮的肝動脈造影下cine CTとの比較を行うが、ダイナミックMRIに関しては、門脈相、後期相、肝細胞造影相の所見を参考にする。経皮的肝動脈造影下cine CTは4スライス(1.2cm～1.5cm幅)でしか撮像できないため、全肝をスキャンする通常の経皮的肝動脈造影下CT(造影剤注入後撮影開始、1相目から30秒後、1相目から60秒後の3回撮影)を参考にする。再現性を確保するため評価は複数の読影者(研究代表者および研究分担者)で行い、同時に、高時間分解能ダイナミックMRIで経皮的肝動脈造影下cine CTに付加する所見が得られるかどうかについても検討する。

課題2: 高画質高時間分解能ダイナミックMRIおよび経皮的肝動脈造影下cine CT所見と病理所見との対比

当院の画像および病理データベースより高画質高時間分解能ダイナミック MRI および経皮的肝動脈造影下 cine CT が施行された肝癌切除例を抽出し、課題 1 で得られた所見に対して、病理組織所見と対比し、それぞれの所見に対して病理学的および免疫組織学的に病態を検討する。また、肝癌の治療方針決定や予後予測に關与する分化度の違い、被膜の有無、門脈内進展の有無などが画像所見に与える影響についても検討する。

課題 3：肝癌の質的診断（他疾患との鑑別）における高画質高時間分解能ダイナミック MRI の有用性に関する検討

平成 27 年度から症例の蓄積を行い、課題 1 および 2 の結果が得られた後、以下の検討を行う。従来法では時間分解能が劣るため、大動脈の濃染ピークを正確に信号に反映できていない。このことは多血性病変のダイナミック MRI 所見に影響を与えている可能性がある。したがって、課題 3 では単純 MRI に対するダイナミック MRI の優位性を検証するとともに、ダイナミック MRI の手法の違い（従来法と高時間分解能）が診断能に影響を与えるかどうかを検討する。

当院における肝ダイナミック MRI を施行された連続した症例において、肝腫瘤性病変が指摘された症例を抽出する。肝血管腫、限局性結節性過形成、転移性肝癌、胆管細胞癌において、高画質高時間分解能ダイナミック MRI により、従来報告されている特徴的な所見に付加する所見が得られるかどうかを検討する。所見の解析は再現性を考慮して複数の放射線科医（研究代表者および研究分担者）が行い、再現性に関して読影者間の結果の差異についても検討を加える。良性疾患は経過画像を含めて診断し、悪性疾患については、切除症例に關して病理組織像との対比を行い、背景となる病態

について免疫組織学的な検討を加えた上で解析する。

それぞれの症例において、MR 画像を匿名化・ランダム化した上で以下の読影実験を行う。肝腫瘤性病変を有する患者に対して、1) 単純 MRI (T1 強調像、T2 強調像、拡散強調像) のみで、2) 単純 MRI に従来のダイナミック MRI と肝細胞造影相を加えて、3) 単純 MRI に高画質高時間分解能ダイナミック MRI と肝細胞造影相を加えて、という 3 種類の画像の組み合わせで、それぞれ複数の読影者により読影実験を行う。再現性に関して、読影者間の結果の差異についても統計学的に検討を加える。ダイナミック MRI における肝癌の診断基準については、課題 1 および 2 で得られた結果を用いる。それぞれの群における診断能を receiver operating characteristic (ROC) curve を用いて統計学的に解析する。擬陽性または擬陰性の病変については、病理学的にその原因について検討する。

4. 研究成果

平成 27 年度は、多血性肝細胞癌切除例 14 例を対象として radial VIBE 法を用いた動脈優位相画像と経皮的肝動脈造影下 CT (dyn-CTHA) との画像所見の比較を行った。その結果、radial VIBE 法を用いたダイナミック MRI において、早期濃染は 100%、コロナ濃染は 83%、腫瘍周囲低信号域は 78% で描出されており、dyna-CTHA に匹敵する結果であった。

上記と平行してダイナミック MRI の際の息止め不良が撮像シーケンスの違いでどのような違いがあるかをボランティアで検討した。その結果、radial VIBE 法を用いたダイナミック MRI では full-frame にて体動の影響を受けにくく、sub-frame では呼吸停止不良の部分以外では画質が保たれることが明らかとなった。

平成 28 年度は、昨年度の検討結果で得られた腫瘍周囲低信号帯に関して、病理所見との対比を行った。当初、予想していた被膜との関係は明らかにならず、肝実質および門脈・動脈などの圧排の程度が関与している可能性が考えられた。同時に、腫瘍周囲低信号帯に関して肝切除後の予後との関係を検討したところ、腫瘍周囲低信号帯の陽性/陰性群での切除後2年の再発率はそれぞれ21.6%/66.8%と有意に陰性群で再発率が高いことが明らかとなった。

平成 29 年度は、画像所見と病理所見との対比を行うにあたり、病理において免疫染色を加えて検討中である。また、radial VIVE法を用いたダイナミック MRI より得られた高画質高時間分解能画像が腫瘍の鑑別に有用であることを証明するために、肝癌と胆管癌との鑑別を目的に、現在、肝切除され病理標本とダイナミック MRI の対比が可能な症例の集積が終了し、解析を進めているところである。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

(1) 藤永康成、木藤善浩、愛多地康雄、丸山克也、川口浩和、角谷眞澄 . 圧縮センシングを用いた肝ダイナミック MRI . INNERVISION 2018. 33 巻 , pp23-25 . 査読なし .

(2) Kurozumi M, Fujinaga Y, Kitou Y, Yamada A, Ohya A, Adachi Y, Tsukahara Y, Nickel MD, Maruyama K, Uehara T, Miyagawa SI, Kadoya M. Evaluation of hemodynamic imaging findings of hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using radial volumetric imaging breath-hold examination with k-space-weighted image contrast reconstruction and dynamic computed tomography during hepatic arteriography. Jpn J Radiol. 2018

Apr;36(4):295-302.

doi:

10.1007/s11604-018-0720-9. Epub 2018 Jan 11. 査読あり .

(3) Fujinaga Y, Kitou Y, Ohya A, Adachi Y, Tamaru N, Shiobara A, Ueda H, Nickel MD, Maruyama K, Kadoya M. Advantages of radial volumetric breath-hold examination (VIBE) with k-space weighted image contrast reconstruction (KWIC) over Cartesian VIBE in liver imaging of volunteers simulating inadequate or no breath-holding ability. Eur Radiol. 2016 Aug;26(8):2790-7. doi: 10.1007/s00330-015-4103-7. Epub 2015 Nov 24. 査読あり .

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) Yasunari Fujinaga. Current MR imaging of hepatocellular carcinoma. The 12th JSH Single Topic Conference in Kanazawa. 2017

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤永康成 (Yasunari Fujinaga)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号 : 70334901

(2) 研究分担者

黒住昌弘 (Masahiro Kurozumi)

信州大学・学術研究院医学系 (医学部附属病院)・助教

研究者番号 : 30377642