

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09918

研究課題名(和文) T1 map解析による肝線維化初期群検出プログラムの構築

研究課題名(英文) T1 rho map analysis for the evaluation of early hepatic fibrosis

研究代表者

五島 聡 (Goshima, Satoshi)

岐阜大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90402205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では最新MRI撮像技術を用いてT1rho値を計測することにより、肝線維化に寄与する高分子化合物の半定量による診断法を試みた。肝実質のT1rho値と肝線維化指標には弱い相関を認めるのみであったが、T1rho肝脾比においては肝障害との有意な関連性が示された。肝結節間においてはT1rho値に有意差は認めず、結節診断には適していないと考えられた。本手法は今後の技術開発とともにさらに精度の向上が期待され、悪性腫瘍の糖代謝解析や肝後性黄疸等、高分子化合物が集積する状況における臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We applied newly advanced T1 rho calculation to the evaluation of liver fibrosis on the basis of semi-quantitative analysis for high-molecular compound. We found the weak correlation between T1 rho value of the liver and Child-Pugh score and APRI, whereas the liver-to-spleen ratio of T1 rho value demonstrated a significant difference between patients with and without chronic liver damage. There was no significant differences between focal liver nodules. It is hoped that further study will be applied to analysis of glyucose metabolism within the malignant tumor and liver induced jaundice.

研究分野：画像診断

キーワード：MRI 肝臓 T1rho

1. 研究開始当初の背景

ウイルス性肝炎患者は国内でも推定 350 万人におよび慢性肝炎から肝硬変症へと移行する進行性の疾患で、高率に肝細胞癌が発生することでも知られる。感染から肝硬変症や肝細胞癌発症に至るまで数十年が経過する本疾患は社会的、医療経済的に早期発見、治療が望まれる。肝線維化の程度は病理組織学的に F0-F4 の 5 段階に分類される。日本肝臓学会編集ガイドライン 2008 年によると F4 の線維化を有する患者は F1 患者と比較して約 16 倍の肝細胞癌発症リスクがあるとされており、線維化初期段階での診断および治療開始が望まれる。慢性肝障害患者における肝線維化程度を推定することは、インターフェロン治療適応、生命予後予測、発症リスクを知る上で非常に重要な情報であり、臨床的には経皮的肝生検により診断されるが、合併症による死亡率は 1000~10000 分の 1 と報告され、病理医による診断のばらつきやサンプリングエラーなどが問題となる。経皮的肝生検に伴う患者浸襲を回避すべく、超音波や MRI を用いた Elastography などの非侵襲的手法も報告されているが、これらは線維化進行例での正診率は高いが、線維化初期段階での診断能には限界がある。

肝の線維化は肝障害により引き起こされ、星細胞の活性化により生じるとされている。健康肝と比較し肝硬変では通常の 6 倍ものコラーゲンやプロテオグリカンが存在すると報告されている(1)。過去の検討ではプロテオグリカンなどの高分子化合物は MRI 装置内での弱い横磁化を計測することで定量出来るとされており、特に肝実質の T1rho 値は Cholestasis、肝細胞生涯、炎症を反映する可能性があると報告されている(2)。すなわち肝障害が進行し線維化を生じるとプロテオグリカンに代表される高分子化合物の沈着により T1rho 値は低下する可能性が示唆されている(2, 3)。

2. 研究の目的

肝線維化開始に関わる肝組織内のコラーゲンやプロテオグリカン量の変化を T1 rho map を用いて MRI 画像より定量化し、肝線維化診断に関する新たなバイオマーカーを構築することを目的としている。

3. 研究の方法

【患者】

平成 27 年 4 月から平成 29 年 5 月までに岐阜大学医学部附属病院放射線部で撮像された 151 症例の肝 MRI 検査を対象とした。対象の内訳は男性 96 人、女性 60 人、平均 66.0 歳(24-86 歳)であった。背景となる肝疾患の内訳はアルコール性肝炎 5 人、慢性 B 型肝炎 25 人、慢性 C 型肝炎 34 人、非アルコール性脂肪肝 8 人、糖原病 2 人、原発性硬化性胆管炎 2 人、ウィルソン病 1 人、非アルコール性脂肪肝 1 人であった。

【撮像法】

MRI 撮像には Philips 社製 3T 装置 (Intera Achieva Quasar Dual, Philips Healthcare) および 6 チャンネルトルソコイルを用いた。T1 rho-weighted image として表 1 に示す撮像パラメータを用い、Spin-lock time=0, 10, 20, 40, 60 msec を用いて 5 スライス撮像した。撮像部位は原則的に肝門部を含むスライスとし、肝結節が同定される場合には肝結節をスライスの中心として設定した。T1 rho fitting モデルとして以下の計算式を用い、ピクセル毎の信号減衰を計算し、T1rho map を作成した。

T1 rho fitting モデル

$$S(SLT) = S(0) \times \exp(-SLT/T1)$$

【計測法】

T1rho 値

2 名の放射線科医の合議により T1 rho map 上に関心領域を設定した。関心領域は肝右葉後区域、肝右葉前区域、肝左葉内側区域、肝左葉外側区域、脾臓に設定した。肝実質での計測値を平均化し、肝の T1rho 値とした。T1rho 値につき肝/脾を計算し、Liver-to-spleen ratio(LSR)とした。結節性病変が存在する場合には他の造影 MRI 画像を参照の上、腫瘍全体を覆うように関心領域を設定した。

肝結節

肝に結節性病変を認める場合は組織診断もしくは半年以上の画像経過観察により得られる臨床診断を最終診断とした。

血液生化学検査値

血液生化学検査値より Child-Pugh score、Child-Pugh grade、APRI (AST/upper limit) × 100/PLT(10⁹/L)を計測し検討に用いた。

【統計解析】

単回帰分析を用いて T1rho 値と Child-Pugh

表 1. T1 -weighted imaging の撮像パラメータ

撮像シーケンス	Breath holding 3D-turbo field-echo
Spin-lock frequency	1,273 Hz
Spin-lock time (slt)	0, 10, 20, 40, 60 msec
TR/TE	2.1/1.03 msec (shortest time)
Field of view	360 × 228 mm
section thickness	10 mm
acquisition matrix	160 × 126, reconstruction matrix of 256 × 256
acquisition time	11.7 sec × 5 SLT, total 58.5 sec

score、Child-Pugh grade、APRI との関連について分析した。一元配置分散分析を用いて、各肝結節での T1rho 値を比較した。Unpaired t test を用いて肝障害の有無における T1rho 値および LSR の比較を行った。いずれも危険率 5%をもって有意とした。

4. 研究成果

MRI を施行した 151 症例のうち、57 症例では Spin-lock time = 60 msec の照射が不可能であった。体格や臓器の位置による一定の人数では SAR の Hotspot により十分なパルスが照射出来ない状態であった。本現象は MRI 装置に Multi-transmit を導入することで解決した。

肝実質の平均 T1rho 値は Child-Pugh score ($r = 0.262$, $R^2 = 0.069$, $P = 0.01$)、Child-Pugh grade ($r = 0.192$, $R^2 = 0.037$, $P = 0.06$)、APRI ($r = 0.262$, $R^2 = 0.068$, $P = 0.01$) とごく微弱な相関を認めるのみであった (図 1-3)。

患者全体において肝結節性病変として肝細胞癌 ($n = 21$)、転移性肝癌 ($n = 16$)、海綿状血管腫 ($n = 6$)、肝嚢胞 ($n = 12$) を認めた。各結節における T1rho 値は肝嚢胞、肝細胞癌、海綿状血管腫、転移性肝癌の順に低値を示したが、有意差は認めなかった ($P = 0.11-0.99$) (図 4)。肝実質の平均 T1rho 値は肝障害有群 (52.9) と肝障害無し群 (50.3) ではほぼ同値を示し有意差は認めなかった ($P = 0.74$) (図 5)。LSR は肝障害有群 (35.3) において肝障害無群 (53.2) と比較して有意に低値を示した ($P = 0.03$) (図 6)。

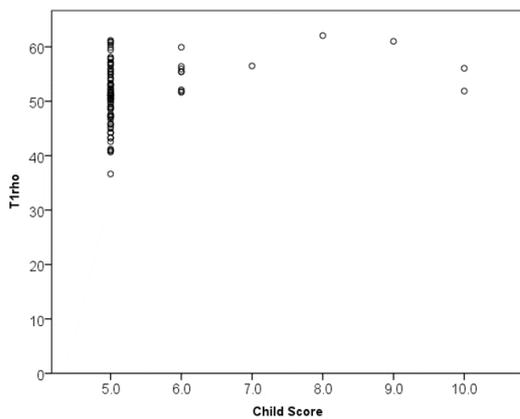


図 1 肝実質 T1rho 値と Child-Pugh score との相関

肝実質の T1rho 値と Child-Pugh score にはごく弱い相関を認める ($r = 0.262$, $R^2 = 0.069$, $P = 0.01$)。

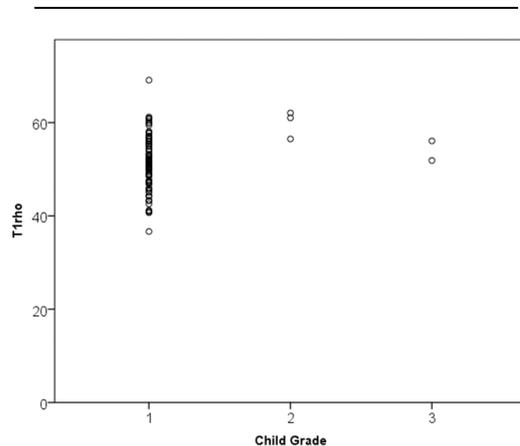


図 2 肝実質 T1rho 値と Child-Pugh grade との相関

肝実質の T1rho 値と Child-Pugh grade には有意な相関を認めない ($r = 0.192$, $R^2 = 0.037$, $P = 0.06$)。

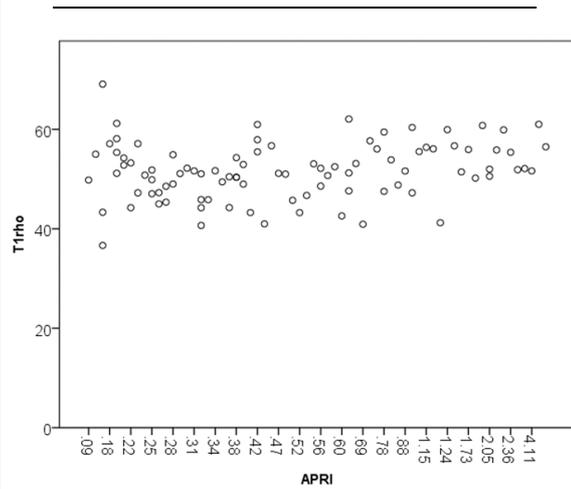


図 3 肝実質 T1rho 値と APRI との相関

肝実質の T1rho 値と APRI にはごく弱い相関を認める ($r = 0.262$, $R^2 = 0.068$, $P = 0.01$)。

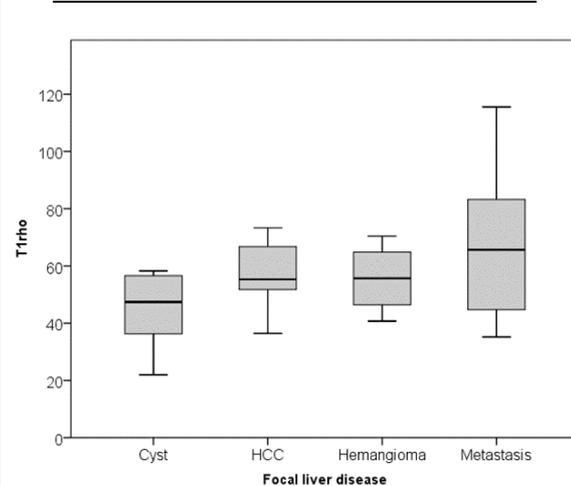


図 4 肝結節性病変における T1rho 値

各結節における T1rho 値は肝嚢胞、肝細胞癌、海綿状血管腫、転移性肝癌の順に低値を示したが、有意差は認めなかった ($P = 0.11-0.99$)。

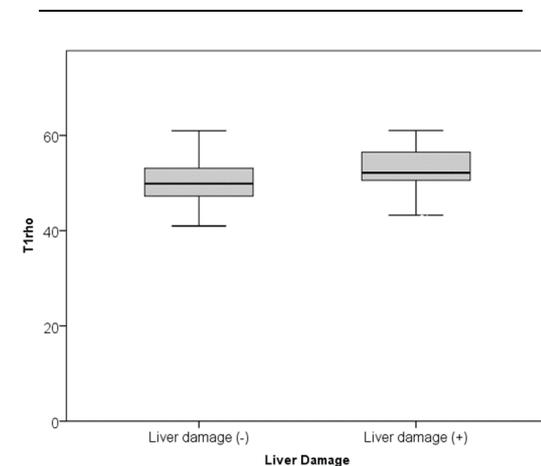


図5 肝実質 T1rho 値と肝障害

肝実質の平均 T1rho 値は肝障害有群 (52.9) と肝障害無し群 (50.3) ではほぼ同値を示し有意差は認めなかった ($P = 0.74$)。

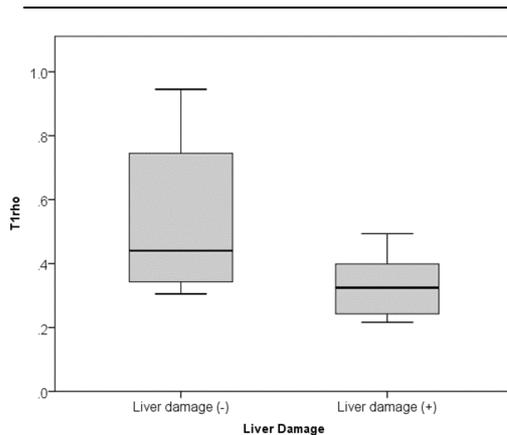


図6 LSR と肝障害

LSR は肝障害有群 (35.3) において肝障害無群 (53.2) と比較して有意に低値を示した ($P = 0.03$)。

結語

肝線維化診断への応用については肝実質の T1rho 値よりも LSR が優れており、肝障害の有無を有意に判定出来る可能性がある。肝の結節については T1rho 値の有意差は認めず、結節診断への応用は困難と考えられる。

引用文献

- Mormone E., George J., Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. Chem Biol Interact 193(3):225-31. 2011
- Sirlin C. B. Science to practice: Can T1rho imaging be used to diagnose and assess the severity of hepatic fibrosis? Radiology 259(3):619-20. 2011
- Duvvuri U., Poptani H., Feldman M., Nadal-Desbarats L., Gee M. S., Lee W. M., Reddy R., Leigh J. S., Glickson J. D. Quantitative T1rho magnetic resonance imaging of RIF-1 tumors in vivo: detection of early response to cyclophosphamide therapy. Cancer Res 61(21):7747-53. 2001

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 1 件)

〔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
URL なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五島 聡 (GOSHIMA Satoshi)
岐阜大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：90402205

(2) 研究分担者

河合 信行 (KAWAI Nobuyuki)
岐阜大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：20724561

渡辺 春夫 (WATANABE Haruo)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：30456529

野田 佳史 (NODA Yoshifumi)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60643020

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()