

令和 2 年 11 月 19 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10301

研究課題名(和文)肝Dual-energy CTの新たな臨床応用：平衡相データを用いた肝線維化診断

研究課題名(英文) Novel clinical application of dual-energy CT; liver fibrosis assessment utilizing equilibrium phase data

研究代表者

吉満 研吾 (Yoshimitsu, Kengo)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：20274467

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)：dual-energy CT (DECT) で撮像された臨床例を後方視的に収集し、平衡相のデータからヨード密度画像を作成し、細胞外液容積比 (ECV) を計算した。それをMRエラストグラフィによる肝硬度 (n=42)、もしくは病理学的線維化指標 (Fgrade) (n=28) と相関させた。その際、従来のヨード-水密度画像に代わってヨード-血液密度画像を、血液プールとして大動脈に代わって下大静脈 (IVC) を用いることを新たに考案した。結果、下大静脈を血液プールとしたヨード-血液密度画像による ECV が最も正確に MRE による肝硬度、病理学的線維化程度 F-grade と相関し、良好な結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ルーチンの診断CTをDECTで撮像すれば、特別に新たな検査や侵襲を加える事無く、平衡相データを後解析することで肝の線維化が約8割の正診率で推定できることを示した。これは慢性肝疾患患者にとっては、肝癌のスクリーニングのために受けるCTのみで肝線維化の評価もできる、ということを意味し、大きな福音であると考えられる。

ただし、これには従来の手法を適用するだけでは十分な評価はできないことも判明したので、我々の考案した IVC を血液プールとしたヨード-血液密度画を用いることがポイントと言える。

研究成果の概要(英文)：DECT of clinical patients were retrospectively analyzed. ECV calculated from equilibrium phase were correlated to liver stiffness obtained by MR elastography, and pathological fibrosis grades. For ECV calculation, iodine-blood density images were obtained, in addition to conventional iodine-water density images. As for blood pool, IVC, not abdominal aorta, was additionally utilized. ECV obtained from iodine-blood density images using IVC as blood pool was best correlated either to liver stiffness or pathological fibrosis grades.

研究分野：腹部画像診断、腹部IVR

キーワード：肝線維化 デュアルエネルギーCT ヨード-血液密度画像 細胞外液成分比率 血液プール

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

## 1. 研究開始当初の背景

肝の線維化は従来生検を基に診断されてきた。そのデータからこれまで線維化の程度が肝癌発生の因子になること、また予後因子となる事が判明している[1]。しかしながら生検は侵襲的であり少ないながら関連死の可能性があると、sampling error / 病理学的評価の客観的基準の欠如などの欠点が多かった。これに代り近年 USE, MRE など非侵襲的手法が臨床応用され始めており一定の評価を得つつある[2-4]。しかしながら前者は体格の大きな患者や脂肪肝、後者は鉄沈着により施行そのものが制限される欠点が知られ、特に両者とも測定可能部位に大きな制限(右葉のみ)がある事が問題であった。一方造影 CT は日常的に施行されている臨床検査であり、心筋[5]や肝[6]においてその平衡相から算出される細胞外液容積比率 (ECV) が線維化量を反映する、との報告がある。従来 ECV は CT 値を測定し差分することで算出していた(下記参照)が、最新の CT 技術である dual-energy CT (DECT) を用いると造影剤に含まれるヨードの絶対量 (ヨード密度) が算出でき、これがより定量性の高い ECV をもたらす可能性が示唆される。DECT を用いれば日常的に施行される造影 CT データを用いて、非侵襲的に、新たな追加検査を行うことなく、肝全体どの部位の線維化も定量的に測定できる可能性が期待される。

## 2. 研究の目的

DECT による ECV がどの肝線維化の指標 (biomarker) となり得るかを、MR エラストグラフィ (MRE) による肝硬度 (kPa) 及び病理学的線維化指標 (F-grade) を reference standard として検証する。

## 3. 研究の方法

肝疾患を疑われ、肝の4相ダイナミック CT (ヨード造影剤 600mgI/kg、30s 注入: 単純、動脈優位相、門脈相、平衡相=240s) を DECT で撮像された臨床例 42 例を後顧的に解析した。平衡相画像からヨードマップを作成、その際、従来法としてヨード-水密度画像に加え、ヨード-血液密度画像も作成した。ECV はヨードマップ上で次の式で計算した。

$$ECV = (1 - Ht / 100) * Liv / BP \quad Liv \cdot BP: \text{肝、血液プールのヨードマップ上の値}$$

また、血液プールとして従来の大動脈 Ao に加え肝上部での下大静脈 (IVC) も用いた。即ち、密度画像 2 種、BP 2 種で  $2 \times 2 = 4$  通りの ECV を作成。加えて、従来単純 CT との差分を用いた

$$ECV = (1 - Ht / 100) * Liv / BP$$

Ht: ヘマトクリット値、

Liv · BP: 肝、血液プールにおける平衡相と単純相の CT 値差

による ECV も算出。計 5 つの ECV と肝硬度、F-grade との相関を比較した。

なお、上記検討に先立ち、ヨード-血液密度画像の正当性を示すために単純相 CT からヨード-水およびヨード-血液密度画像を作成し、大動脈のヨード密度を測定、どちらが 0 に近いかを検証した。

## 4. 研究成果

単純 CT においてヨード-水密度画像及びヨード-血液密度画像を作成し、腹部大動脈のヨード密度を測定した。結果、それぞれ  $3.67 \pm 1.35$  vs  $0.39 \pm 1.40$  ( $p < 0.0001$ ) であり有意に後者の方が 0 に近く、本法の仮説を支持する結果となった。

肝硬度と各 ECV の相関の指標を下記に示す。IVC を BP としたヨード血液密度画像による ECV<sub>I-B IVC</sub> が最も高い相関を示した。(表 1 参照)

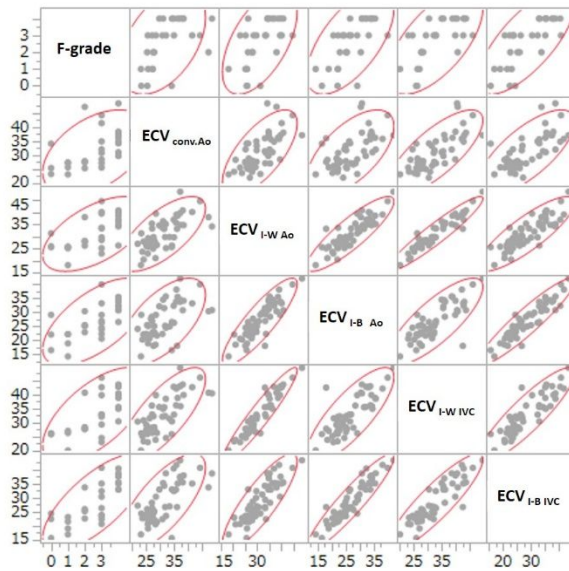
表 1

Types of ECV	equation	R <sup>2</sup>	p value
ECV <sub>conv Ao</sub>	25.3 + 1.14*kPa	0.25	0.0001
ECV <sub>I-W Ao</sub>	24.2 + 1.37*kPa	0.34	<0.0001
ECV <sub>I-B Ao</sub>	19.0 + 1.56*kPa	0.44	p<0.0001
ECV <sub>I-W IVC</sub>	24.8 + 1.59*kPa	0.39	p<0.0001
ECV <sub>I-B IVC</sub>	19.1 + 1.86*kPa	0.52	p<0.0001

病理学的線維化指標 F-grade との相関については、全ての ECV が有意な相関を示したが、最も高い rho 値を示したのは ECV<sub>I-B IVC</sub> (rho 値 0.76)、最も低い rho 値は ECV<sub>I-W Ao</sub> であった。(rho 値 0.59) (p<0.001)

ROC 解析で得られた cutoff 値 26.4%を用いると感度/特異度/正診率=78%/90%/82%、Az 値 0.85 であった。(図 1 参照)

図 1

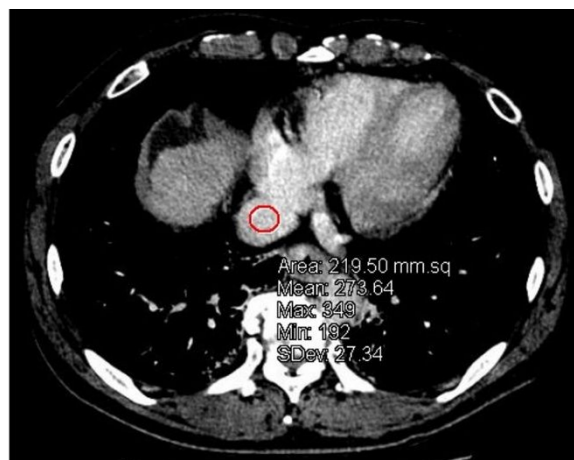


ヨード密度画像を作成するさい、ヨードと水を 2 つの構成要素とするよりもヨードと血液を用いたほうが正しいヨード定量ができるのは、ある意味理論的である。また本 DECT では脊椎周辺に streaky artifact が強く(図 2A) 従来の大動脈で測定するとその artifact のため誤差が生じ ECV 算出を不正確にしたものとする。やや離れた肝上部 IVC を血液プールとして用いることで artifact の少ない安定した測定ができ(図 2B) 良い結果に繋がったと考えられる。

図 2 A



図 2 B



## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 2 件)

- 1 . 品川喜紳、吉満研吾。多相性造影 CT から得られる細胞外容積分画を用いた肝線維化の評価。肝クリニカルアップデート 2018 年 4(2) 131-138
- 2 . Ito E, Yoshimitsu K, et al., Usefulness of iodine-blood material density images in estimating degree of liver fibrosis by calculating extracellular volume fraction obtained from routine dual-energy liver CT protocol equilibrium phase data: preliminary experience. Jpn J Radiol 2020 Apr;38(4):365-373.

### 〔学会発表〕(計 5 件)

- 1 . Muto E, Yoshimitsu K, et al., Extracellular volume fraction calculated from the various data sets of the equilibrium phase of dual-energy CT as surrogate biomarkers for liver fibrosis: comparison with MR elastography. Annual meeting of Japanese Radiological Society 2017 (#045, Yokohama)
- 2 . 吉満研吾 第76回日本医学放射線学会総会 2017 ランチョンセミナー「腹部領域におけるCT画像診断の実際」、横浜
- 3 . 吉満研吾 胆膵の画像診断：最近の話題 第18回福岡肝胆膵懇話会（招待講演）福岡 2017年
- 4 . 品川喜紳、吉満研吾、他。肝CTによる線維化診断：ECVによるアプローチ 第24回肝血流動態機能イメージング研究会 シンポジウム 福岡 2018年
- 5 . 吉満研吾 高濃度高容量ヨード造影剤の話題：上腹部領域 筑後地区造影剤安全使用のための研修会（招待講演）久留米 2018年
- 6 . 吉満研吾 押さえておきたい肝胆膵の画像診断。第87回筑豊画像研究会（招待講演）飯塚 2018年
- 7 . 吉満研吾 肝胆膵画像診断：最近の話題 肝胆膵臨床腫瘍カンファレンス（招待講演）東京 2019年
- 8 . 吉満研吾 肝胆膵画像診断のトピックス 第551回広島レントゲンイベント（招待講演）広島 2019年

〔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

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。