

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10359

研究課題名(和文) 肝動脈灌流・門脈灌流と肝細胞機能の統合的診断法の開発と肝切除術前評価への応用

研究課題名(英文) Development of comprehensive diagnostic method, combining the assessment of liver perfusion and the assessment of hepatic cellular function, for predicting the liver function after hepatectomy

研究代表者

市川 泰崇 (Ichikawa, Yasutaka)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80725127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝パーフュージョンCT撮影法の最適化を行い、数理モデル処理によって、門脈血と動脈血のそれぞれの肝血流マップを作成し、さらにCT値変化から血管内成分と肝実質を分離する手法を開発して、門脈や肝静脈などの肝内血管成分を取り除いた肝実質灌流を反映した肝血流マップを作成する手法を開発した。これにより任意の局所肝領域の門脈血流量及び動脈血流量が計測可能となった。またTc-99m GSA肝受容体SPECT/CTの定量評価で得られる全肝のトレーサー摂取率が、病理学的な肝線維化の重症度と有意な相関を示し、重度の肝線維化を感度、特異度ともに約90%の高い精度で検出できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではCTによる肝パーフュージョンや99mTc-GSA肝受容体分布を自動的に定量化するアルゴリズムを開発した。肝内血管成分を取り除いた肝血流マップを用いることで、任意の局所肝領域の血流を、門脈血流と動脈血流を別々に定量評価できる。本研究により、コンピュータ上で仮想的に肝切除線を設定し、肝切除後の残存肝容積、門脈血流量残存率、肝動脈血流量残存率、99mTc-GSAによる残肝機能をインターラクティブに予測評価するための基盤ができた。これらの新たな定量指標は、術後肝機能障害や術後合併症の予測する上で有用性が高い可能性があり、今後の臨床研究を行う上で重要な知見が得られたと考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, liver perfusion CT protocol was optimized to achieve both high temporal resolution and low radiation dose exposure. With mathematical model, portal and arterial perfusion maps could be created separately. We developed a method to separate the intravascular component from the liver perfusion map based on the change in CT value, and to create a hepatic perfusion map that reflects the hepatic parenchymal perfusion with the removal of intravascular components. This method enables portal and arterial blood flow measurements in any region of the liver parenchyma. In addition, this study demonstrated that the uptake ratio of whole liver obtained by quantitative analysis of Tc-99m GSA SPECT/CT was significantly associated with the extent of pathological liver fibrosis. By using the liver uptake ratio on Tc-99m GSA SPECT/CT, severe liver fibrosis could be detected with a high sensitivity and specificity of approximately 90%.

研究分野：画像診断

キーワード：肝機能 パーフュージョン CT 99mTc-GSA 肝機能シンチグラフィー 肝予備能 SPECT

1. 研究開始当初の背景

悪性肝腫瘍の治療法として、系統的肝切除術が広く実施されている。近年、肝切除術の成績や安全性は向上しているものの、広範囲の肝切除を要する例や背景肝の組織学的障害度が進行した例では術後肝不全や死亡に至る症例も少なくなく、その低減が大きな課題となっている。術後肝不全のリスクを最小化する上で、肝機能を正確で多面的に評価することは重要である。現在、肝細胞機能や肝組織障害の進行度は、 ^{99m}Tc -GSA 肝受容体シンチグラフィを用いて評価されており、本邦では術前に広く実施されている。しかし、肝切除後の局所肝機能に大きな影響を及ぼす因子の一つである肝組織灌流に関しては、有効な評価法がなかったため、術前に十分な検討は行われていなかった。もし、局所肝における門脈と動脈の血流動態と肝機能を統合的に評価できれば、より最適な肝切除範囲の決定に高い有用性が期待され、術後肝不全を防ぐ観点からも、その波及効果は極めて高いと考える。

パーフュージョンCTは臓器組織灌流を評価する手法の一つである。近年、2管球CTをはじめとする撮影技術の進歩と画像処理技術の発達により、全肝をカバーする高画質な腹部パーフュージョンCTを撮影することが可能となった。最新の肝パーフュージョンCTでは、dual input解析を行うことにより、二重血流支配である肝臓の門脈と動脈の血流を分離して解析することが可能である。そこでパーフュージョンCTから得られる局所肝の動脈血流、門脈血流、および ^{99m}Tc -GSA肝受容体シンチグラフィから得られる肝細胞機能を用いて、総合的に肝機能が評価できれば、適切な肝切除範囲の決定に繋がり、術後肝不全の予防において有用性が高い知見が得られる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) パーフュージョンCTから得られる門脈血流、動脈血流および ^{99m}Tc -GSA肝受容体シンチグラフィから得られる局所肝機能の3つの情報を統合的に評価して、肝切除後の残存肝の門脈血、動脈血、肝細胞機能を予測できる手法・アルゴリズムを開発する。

(2) (1)の評価指標が、従来の ^{99m}Tc -GSA肝受容体残肝予備能評価より、術後肝機能障害や術後合併症の予測因子として有用であるかを検証する。

3. 研究の方法

・パーフュージョンCT撮影の開発と最適化：肝切除の術前評価において肝動脈と門脈の組織灌流を正しく分離するためには、高い時間分解能が求められる。また、パーフュージョンCTによる被曝量を通常のダイナミックCTと同等以下に抑える必要がある。ここでは、パーフュージョンCT撮影において、高い時間分解能と低被曝を両立できる最適なCT撮影法とdual input解析法の最適化を行う。

・門脈血流・動脈血流・ ^{99m}Tc -GSA肝受容体分布の定量化アルゴリズムの開発：CTによる肝パーフュージョンや ^{99m}Tc -GSA肝受容体分布を自動的に定量化するアルゴリズムを開発する。パーフュージョンCT画像で得られる門脈、動脈の血流マップには、肝実質のほかに門脈などの肝内血管成分が含まれるため、正確に肝実質の血流を評価できないことが予想される。そこで、時相間画像の差分またはregion growing法などで肝内血管を取り除くことにより、血管成分の影響を受けない血流マップを生成する予定である。ここでは、肝内血管を取り除くことにより、定量化がより正確になることを明らかにする。

・肝血流評価および肝細胞機能評価の有用性について：コンピュータ上で仮想的に肝切除線を設定し、肝切除後の残存肝容積、門脈血流量残存率、肝動脈血流量残存率、 ^{99m}Tc -GSAによる残肝機能をインターラクティブに予測評価するアルゴリズムを開発する。そして、これらの予測評価指標が、従来の ^{99m}Tc -GSA肝受容体残肝予備能評価と比較して、術後肝機能障害や術後合併症の予測因子としてより優れているのか、あるいは相補的な役割を果たすのかを明らかにする。

4. 研究成果

本研究では、肝パーフュージョンCT検査において、高時間分解能と低被ばくを両立する撮影法の確立とその最適化をまず行った。本研究で最適化を行った肝パーフュージョンCT検査プロトコルの概要を図1に示す。造影注入直後より肝全体を1.5秒毎に連続撮影する約60秒間のパーフュージョン撮影において、80kVの低電圧撮影や最近の逐次近似再構成法(ADMIRE3)の導入、撮影パラメータの最適化を図ることで、肝パーフュージョンCTの撮影にかかる被ばく量を、一般的なダイナミック造影CTと同程度以下(約10mSv)に抑えることが可能であった。また肝パーフュージョンCTは自由呼吸下で撮影することから、各画像での位置ズレを生じるが、市販のソフトウェア(Syngo.Via、シーメンスヘルケアジャパン社製)を用いることで、非剛体位置合わせを利用しその補正を行って、ブレの少ないパーフュージョン画像が得られることを確認した。

こうして最適化を図った肝パーフュージョン画像を、dual-input法を用いた数理モデル処理を行って、門脈血と動脈血のそれぞれの肝血流マップが作成可能となった(図2)。肝血流マップを用いると、任意の局所肝領域の血流を、門脈血流と動脈血流を分けて定量的に評価可能であった。さらに多時相のパーフュージョン画像のCT値変化から血管内成分(血液)と肝実質を分離する手法を開発し、肝血流マップから、CTで認識可能な門脈や肝静脈などの比較的太い肝内血管成分を取り除くことができた。これにより肝実質灌流を反映した3D血流マップを作成可能とな

った(図3)。この手法によって、簡便に肝全体及び局所の血流量を、門脈血と動脈血に分けて評価可能となり、肝切除前に残肝の門脈血流量残存率や動脈血流量残存率の算出が可能となった。



図1.肝パーフュージョンCT検査プロトコル

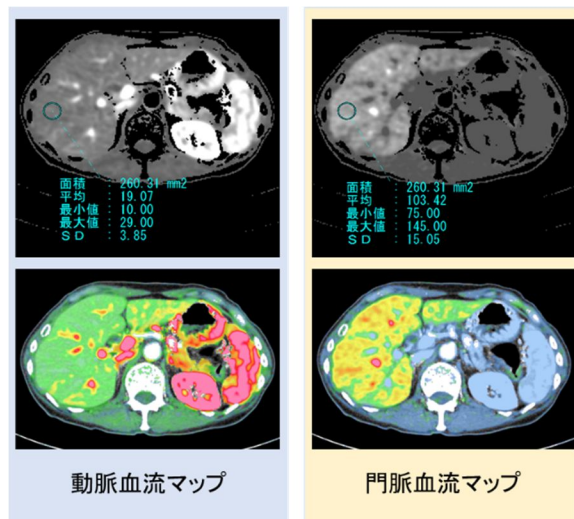


図2.肝血流マップ

Dual-input法を用いた数理モデル処理を行って、門脈血と動脈血のそれぞれの肝血流マップを作成し、任意の関心領域がそれぞれの血流値が算出できる。

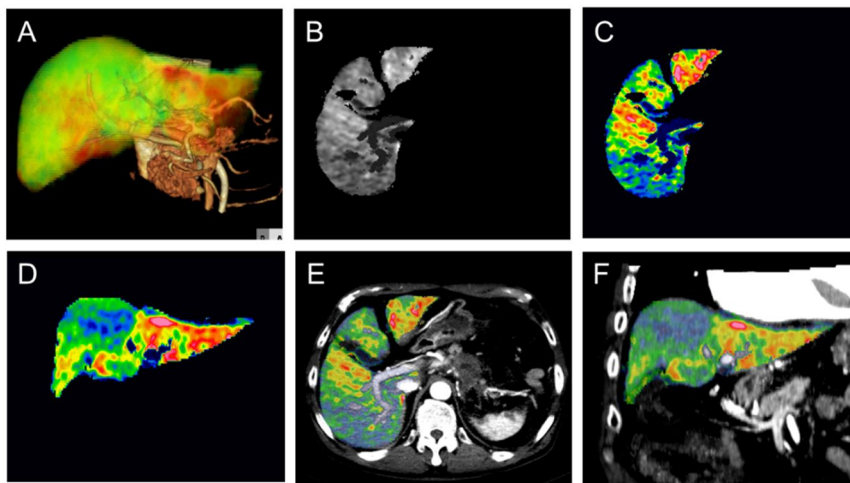


図3.血管成分を除去した肝血流マップ

- (A) 肝門脈血流の3次元的分布を表すボリュームレンダリング画像
(B,C,D) 血管成分を除去した肝門脈血流マップ(グレースケールおよびカラー表示の体軸位断/冠状断)
(E,F) 血管成分を除去した肝門脈血流マップとCT画像とのフュージョン画像

Tc-99m GSA 肝受容体 SPECT は、トレーサー静注 20 分後から約 8 分間の撮像を行い(60 steps of 6s-step, 360 degree, 128x128 matrix, OSEM (2 iterations, 10 subsets))、画像再構成において、散乱補正や CT による吸収補正を行って、定量性の高い SPECT 画像を生成し(図4)、GE ヘルスケア・ジャパン社製のソフトウェア(Q.Metrix)を用いて、三次元的に定量解析を行った。

当院で肝腫瘍の治療目的で肝切除術が施行され、術前に Tc-99m GSA 肝受容体シンチグラフィ検査が行われた 55 例を対象に検討を行ったところ、SPECT 定量評価で得られる全肝のトレーサー摂取率(投与総量に対する肝集積率(%))が、病理学的な肝線維化の重症度と有意な相関を示すことがわかった(図5)。全肝トレーサー摂取率(カットオフ値 40.4%)を用いると、重度の肝線維化(F4)を、感度,特異度ともに約 90%の高い精度で検出でき、従来のプラナー画像による指標(LHL15)よりも優れた診断能があることが判明した。

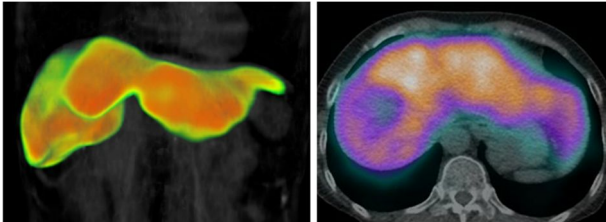


図 4. 散乱補正・吸収補正を行った Tc-99m GSA 肝受容体 SPECT 画像と CT とのフュージョン画像

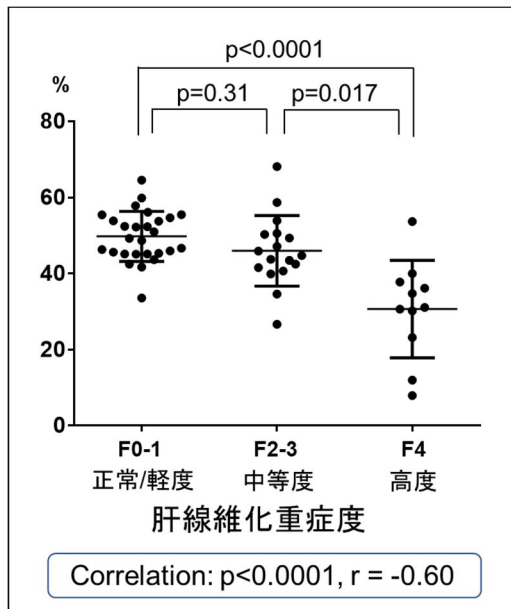


図 5. Tc-99m GSA 肝受容体シンチグラフィの全肝トレーサー摂取率と病理学的な肝線維化重症度の関連性

全肝摂取率は、肝線維化重症度と有意な相関を示し(相関係数=-0.60, $p < 0.0001$)、高度線維化群では、正常/軽度群,中等度群と比べて、有意な低下を示した。

以上の研究結果は、2018年10月のヨーロッパ核医学会年次総会(EANM, Dusseldorf)や2019年12月の北米放射線学会年次総会(RSNA, Chicago)などの学会にて報告を行い、現在、論文執筆中である。

コンピュータ上で仮想的に肝切除線を設定し、肝切除後の残存肝容積、門脈血流量残存率、肝動脈血流量残存率、 ^{99m}Tc -GSAによる残肝機能をインタラクティブに予測評価するための基盤となる検討が本研究を通じて実施できた。しかしそれらの新たな定量指標の、術後肝機能障害や術後合併症の予測因子としての臨床的価値に関しては、当該研究期間内では十分な結論には至らず、今後の課題として、更なる症例蓄積を行って研究を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 市川泰崇
2. 発表標題 Assessment of liver fibrosis with quantitative analysis of 99mTc-GSA SPECT/CT
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川泰崇
2. 発表標題 Assessment of Liver Fibrosis with Quantitative Analysis of Tc-99m Diethylenetriamine-pentaacetic Acid-galactosyl Human Serum Albumin (GSA) SPECT/CT: Comparison with Histopathological Fibrosis in Hepatectomy Specimen
3. 学会等名 Radiological Society of North America (RSNA, 105th annual meeting) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川泰崇
2. 発表標題 Assessment of liver fibrosis with quantitative analysis of 99mTc-GSA SPECT/CT
3. 学会等名 Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine (EANM'18) (国際学会)
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	中山 良平 (Nakayama Ryohei) (20402688)	立命館大学・理工学部・准教授 (34315)	

6. 研究組織（つづき）

	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	永田 幹紀 (Nagata Motonori) (40402028)	三重大学・医学部附属病院・講師 (14101)	
研究分担者	佐久間 肇 (Sakuma Hajime) (60205797)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	
研究分担者	市原 隆 (Ichihara Takashi) (90527748)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	