

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16446

研究課題名（和文）生体内外のMRI画像検討による仮想生体病理作成の検討

研究課題名（英文）Virtual pathologic images created by in vivo and ex vivo MR images

研究代表者

中村 優子（Nakamura, Yuko）

広島大学・医系科学研究科（医）・共同研究講座准教授

研究者番号：40598984

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：画像診断のgold standardは病理所見であるが、画像所見と病理所見が乖離すること  
もまれではなく、この画像と病理の乖離は正確な患者の治療方針の決定にとって大きな妨げとなっている。この  
乖離は、治療前の画像が患者の体内（生体）を対象としていることに対し、病理所見はホルマリン固定が行われ  
た検体が対象であり、両者の対象物が完全に一致していないことに由来している可能性が高いと考えられ、両者  
の差異を補正する手段を検討した。結果ホルマリン固定により特に疾患が存在する場合に画像所見が変化してい  
る可能性があることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

画像診断は患者の体内を非侵襲的に把握できるため、患者の治療方針決定に大きな役割を果たしている。画像診  
断のgold standardは病理医による摘出された検体の評価（病理所見）であるが、画像所見と病理所見が乖離す  
ることはまれではない。本研究は画像所見と病理所見の差異を補正することを目的としており、結果として、腐  
敗を抑制するためのホルマリンによる摘出検体の固定が画像所見を変化させている可能性があることがわかつ  
た。

研究成果の概要（英文）：Reference standard for imaging diagnosis is pathologic findings. However,  
pathological- and imaging finding may differ in the clinical settings. Target for imaging finding is  
living while target for pathological finding is chemical fixed with formaldehyde. We suppose that  
the difference in target may be due to the difference between pathological- and imaging findings.  
From our result chemical fixation with formaldehyde may result in the change of MR imaging findings  
especially for cases with some disease.

研究分野：CT、MRIを含む画像診断

キーワード：画像所見 病理所見 画像と病理所見の乖離

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

画像診断の目標は患者の体内を非侵襲的に正確に把握し、患者それぞれに最適な医療を提供することである。画像診断の gold standard として常に用いられるのは病理所見であり、これと対比することで画像診断は発展してきたが、画像所見と病理所見が乖離することもまれではなく、この画像と病理の乖離は正確な患者の治療方針の決定にとって大きな妨げとなっている。この乖離は、画像が患者の体内(生体)を対象としていることに対し、病理所見は対象臓器や病変を摘出し、さらに摘出によって発生する変性・融解・腐敗などをできるだけ抑制するためにホルマリン固定が行われた検体が対象であり、両者の対象物が完全に一致していないことに由来している可能性が高いと考えられ、両者の差異をなんらかの手段で補正する必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、摘出やホルマリン固定による変性が生体内の正常・異常の両者にもたらす影響を動物実験・臨床研究から明らかにし、これらの変化を従来の病理所見に加味することで仮想生体病理を作成し、得られた「仮想生体病理」と実際の患者の画像を比較することで、より正確かつ詳細な患者体内の類推可能な画像診断を目的とする。

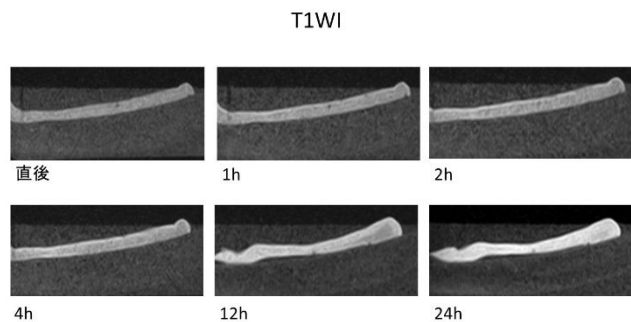
### 3. 研究の方法

(1)食用肉による検討:画像のモダリティとしては、コントラストがもっともよいと思われる MRI で検討を行うことにした。まずホルマリン固定によって MRI の信号に変化が起こるかを検討した。具体的には食用肉に対し、ホルマリン固定直後から 24 時間後まで経時的に MRI 撮影を繰り返し、その信号変化を検討した。撮像シーケンスはもっとも基本的な T1WI、T2WI を用いた。定性的評価に加え、レファレンスファントムとの信号比(相対的信号)を算出することで定量的評価を行った。次に得られたデータからホルマリン固定による信号変化や形態変化を詳細に検討し、機械学習での修復における元データの作成に着手した。

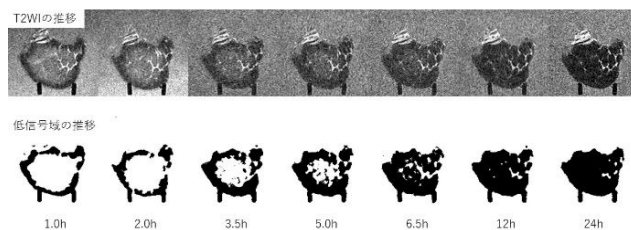
(2)ラットにおける検討:評価する疾患として、近年増加している脂肪性肝疾患をターゲットとした。理由として、脂肪性肝疾患のうちの一つである非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) は近年の調査では原発性肝癌の主たる原因となっていることがわかってきており、その診断は現時点では生検による病理学的診断が確定診断となっているが、針生検は侵襲的な検査であり、特に様々な撮像手法が可能である MRI に大きな期待が寄せられていることから、画像と病理の乖離を補正する意義が非常に高い疾患と考えられたためである。まずラットを 3 群に分類した(1:コントロール、2:脂肪肝、3:NASH)。ラットは屠殺後に肝臓を摘出し、肝臓のみの MRI を撮影した。MRI 撮影は屠殺直後から 1 日後まで可能な限り経時的に撮影を行った。

### 4. 研究成果

(1)食用肉による検討:ホルマリン固定による MRI の信号に変化については、特に T1WI でホルマリン固定が進行するにつれて信号が上昇し(右図)、T2WI でもわずかながら信号が変化することが確認された。



#### 画像の変化

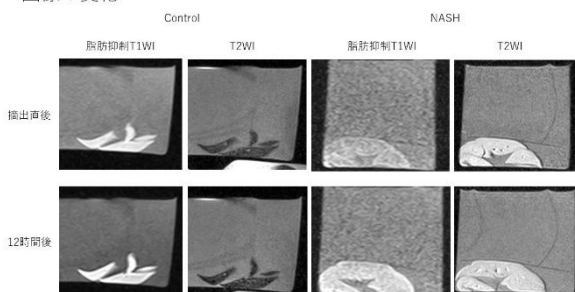


次に機械学習での修復における元データの作成のため、ホルマリン固定による信号変化や形態変化を詳細に検討したが、検体のより辺縁部分にホルマリン固定による信号変化が大きく生じており、中心部分では信号の変化は固定後からかなり時間がたった時点で生じ、また形態の変化に関しては最初の数時間で辺縁のみに急激な縮みが認められ、中心部はあまり変化が認められないことがわかった(右図)。

(2)ラットによる検討:食用肉の検討でホルマリン固定による変化は検討できたが、生体(あるいは摘出直後)との比較や疾患の評価が困難であるため、動物実験を行うこととした。まずコントロール群の検討を行ったが、食用肉同様ホルマリン固定により特に T1WI での信号が上昇傾向にあることが確認された。脂肪肝群は既報に基づき脂肪肝モデルを作成したが、今回検討では脂

脂肪肝が十分に形成されていなかったため、さらなる検討が必要と考えている。一方で NASH 群では、脂肪肝が形成されていたが、ホルマリン固定による信号変化はコントロール群と比較し顕著である傾向であった（下図）。以上の結果から特になんらかの疾患が存在する場合にホルマリン固定による信号変化がより顕著となる可能性が考えられた。

画像の変化



ホルマリン固定による信号変化は control 群と比較し NASH 群で顕著である。

次なるステップとして、動物実験については、病理学的検討もあわせて行う予定であったが、研究を行っている際に COVID19 感染が我が国でも流行しはじめたため、研究活動を制限せざるを得ない状況となった。検体は保存してあるため、COVID19 感染状況が落ち着き、従来通りの研究活動が可能となった状態で再開する予定である。また臨床例における検討も行う予定であったが、現時点では着手できていない。動物実験の検討が終了し次第着手する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----