

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

## 科学研究費助成事業

## 研究成果報告書



令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17264

研究課題名（和文）MRIを用いた新しい肝線維化評価法の確立

研究課題名（英文）A novel method as MR imaging for assessment of liver fibrosis

研究代表者

小野田 農（Onoda, Minoru）

金沢大学・附属病院・診療放射線技師

研究者番号：00803628

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：侵襲性の高い肝生検の代替法としてMRエラストグラフィが臨床応用されている。粘弾性体に対するMRエラストグラフィの外部周波数依存性に着目し、外部周波数を変化させた時の肝の硬さの変化量Gが肝の炎症と相関を示したことから、Gが肝臓の炎症を評価する有用なパラメータであることを証明した。また、肝の線維化を評価する新たなMRIパラメータであるT1rhoの基礎的研究を行った。健常者ではT1rho値は動きの遅いプロトン、すなわち高分子の組成を反映していることが示唆された一方、患者では異なる結果となった。肝内のT1rhoの挙動を解明するうえで新たな見解となり、肝線維化評価法としてさらなる発展が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝線維化の評価を非侵襲的に行うことができるMRエラストグラフィは、慢性肝疾患患者にとって肝生検のリスクを低減することができるため、非常に有用な手法である。本研究ではMRエラストグラフィを用いて肝の硬度に影響を与える炎症を評価できることを確認し、より詳細な肝臓の硬度情報を取得することができる可能性を示した。

また、T1rho dispersionという肝線維化を評価する新たな手法は、患者と健常者間で反映している対象が異なる可能性があるということが分かり、今後の研究材料へと期待ができる。特別な装置を必要としないこの手法が確立されれば、肝生検の代替法として普及する可能性があることがわかった。

研究成果の概要（英文）：Magnetic resonance elastography (MRE) has been clinically instead of biopsy instead of biopsy applied as a non-invasive method for assessing liver fibrosis. We focused that higher vibration frequency would emphasize more the property of the viscosity. The difference in liver stiffness values (G) between the 60-Hz and 80-Hz vibration frequency was strongly correlated with histopathological inflammation of the liver rather than fibrosis. So, G is a useful parameter that shows potential in estimating liver inflammation of the liver and may improve the diagnostic performance for the staging of liver fibrosis across various etiologies of chronic liver diseases. On the other hand, We also studied a basic study of T1rho, a new MRI parameter for assessing liver fibrosis. Although T1rho dispersion in liver tissue could be measured, there were no differences in T1rho between volunteers and patients. On the other hand, T1rho was strongly correlated with D in the livers of healthy volunteers.

研究分野：MRI

キーワード：MRエラストグラフィ T1rho dispersion 肝線維化

## 1. 研究開始当初の背景

慢性肝疾患は世界的な公衆衛生問題の一つであり、肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの過剰摂取、生活習慣による脂肪肝や自己免疫性肝炎など様々な要因により引き起こされる。正常肝が肝炎因子によって炎症を持続すると、線維化が進行し、やがて肝硬変になり肝不全や肝細胞癌のリスクが高まる。根治療法をするためには、肝臓がどのような肝炎因子を保有していて、線維化がどの程度進行しているのかを早期に、かつ正確に評価する必要がある。肝の線維化や炎症といった背景肝の状態を把握することは慢性肝疾患患者にとって予後や治療方法にかかわるため非常に重要となる。

侵襲性の高い肝生検の代替として MR エラストグラフィが肝の線維化を評価するのに非常に有用であると報告されているが、炎症や血流など線維化以外の因子も肝臓の硬さに影響を及ぼすため、現行の MR エラストグラフィでは肝線維化の情報のみを抽出するのは困難である。また、MR エラストグラフィは専用の装置が必要となるため、臨床の場にそれほど普及していないのが現状であり、肝生検に代わる非侵襲的な検査方法の確立が求められている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、肝臓の硬さに影響を与える因子を、MRI を用いて定量化し、さらに、新たな MRI 肝線維化評価手法を確立することである。

肝臓の硬さに影響を与える因子として、肝の線維化以外に炎症、脂肪や鉄の沈着、門脈や静脈による圧の変化などがある。特に炎症は MR エラストグラフィによる線維化の過大評価を引き起こすと報告されており、肝の線維化を正確に評価するためにはこれらの因子の影響を考慮しなくてはならない。

一方で、MRI 固有の値である T1rho 値は肝の線維化で生じる細胞外マトリクスを定量化することができるため、肝線維化の新たな指標として期待されている。しかしながら、T1rho 値は化学交換や磁化移動の影響を受けるため、肝線維化評価法としてはまだ確立されていない。化学交換の影響を考慮した R1rho dispersion を用いて肝の線維化を評価することで、新たな MRI 肝線維化評価手法を提案し肝生検の代替法の標準化に寄与しう。

## 3. 研究の方法

MRI を用いて肝臓の硬度に関わる因子の定量化を行い、さらに、患者および健常者を対象とした R1rho dispersion の比較を行うことで、肝線維化評価法の新たな指標となるかの基礎的検討を行った。

粘弾性体に対する MR エラストグラフィは外部周波数によって硬度に変化が生じるため、その外部周波数依存性を利用し、肝の炎症による肝硬度の影響を評価した。外部周波数 80Hz と 60Hz の硬度差を  $G$  と定義し、慢性肝疾患患者を対象に  $G$  と肝炎症度および肝線維化程度の関係について調べた。

次に、T1rho はコラーゲンなどの動きの遅いプロトン分子や化学交換に影響を受けやすいため、化学交換の影響を反映する R1rho (T1rho の逆数) dispersion を用いて患者と健常者を対象に比較検討を行い、T1rho の挙動について調べた。R1rho dispersion は 100、300、500Hz のスピンロックパルスを使用し、 $R1rho = R1rho(100Hz) - R1rho(500Hz)$  と定義した。また、T1rho の挙動を調べるために、肝臓の T1rho 値と IVIM による D および D\*の相関を評価した。IVIM とは、拡散強調画像を用いて水分子の真の拡散情報および灌流情報を観察可能にする解析である。

## 4. 研究成果

通常、MR エラストグラフィは外部周波数 60Hz で臨床応用されているが、外部周波数を 60Hz から 80Hz に上げて撮像すると、肝の硬度が上昇することが確認できた。また、肝生検による肝の炎症度と外部周波数の変化量に対する MR エラストグラフィの硬度差、 $G$  が正の相関を示したことから、 $G$  が肝の炎症度を予測するパラメータになりうるということが分かった。MR エラストグラフィによる肝の硬度は、肝の線維化以外に炎症の影響を受けることが報告されており、 $G$  を用いて炎症に関する要素を評価することで炎症による過大評価を低減することができ、MR エラストグラフィを用いた肝の線維化の診断能を向上させる可能性がある。

また、R1rho dispersion を用いた肝の線維化に関する基礎的研究では、患者および健常者ともにスピンロックパルスを 100Hz から 500Hz にすると T1rho 値が上昇することを確認できたが、両者の間で R1rho dispersion の有意な差はみられなかった。一方で、健常者において、IVIM 解析の拡散係数 D が T1rho 値と強い正の相関を示したことから、健常者では T1rho 値は動きの遅いプロトン、すなわち高分子の組成を反映している可能性があるということが示唆された。対して肝障害を患っている患者の肝内における T1rho の挙動は、コラーゲンなどの高分子の量を反映しているとは言えず、それとは異なる因子による影響

が考えられる。これまでに肝臓の線維化に対する T1rho の有用性が報告されてきたが、未だ肝内における T1rho の挙動は解明されておらず、R1rho dispersion という肝線維化を評価する新たな手法は、患者と健常者間で反映している対象が異なる可能性があるということが分かり、今後の研究材料へと期待ができる。また、特別な装置を必要としないこの手法が確立されれば、肝生検の代替法として普及する可能性があることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Minori Onoda, Yu Ueda, Satoshi Kobayashi, Tosiaki Miyati, Naoki Ohno, Yudai Shogan, Tadanori Takata, Yukihiro Matsuura, and Toshifumi Gabata
2. 発表標題 Comparison of the degree of R1rho dispersion in liver between healthy volunteers and patients with liver disease
3. 学会等名 2020 ISMRM & SMRT VIRTUAL CONFERENCE & EXHIBITION (国際学会)
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------