

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07577

研究課題名（和文）ECVの概念を応用したEOBの細胞内外分布の分離：肝機能と肝腫瘍鑑別診断への応用

研究課題名（英文）Separation of intra- and extracellular gadoxetate utilizing the concept of extracellular volume fraction: clinical application

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：gadoxetate(EOB)造影MRI（EOB-MRI）と直前に撮像された造影CTデータを用い肝細胞内に分布するEOBを算出できるとの仮説を立てた。まず基礎的ファントム実験にてEOB-MRI評価に最適なT1値を測定するためのSGPR-MOLLI法のパラメータを決定した。それを用いたEOB-MRIのT1mapから計算された脾、筋のECVと、同部のCTによるECVは、4分及び25分後いずれにおいても高度の一致を示した( $R^2=1.0&0.91$ 、 $y$ 切片 $1.7&7.8$ 、ともに $p<0.0001$ )。即ち肝のEOB-MRIでのECVからCTでの肝ECVを差分した値が肝細胞内のEOB分布を表すと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞内へのEOBの取り込みは肝機能を反映するとされるが、現状では細胞内外のEOBを同時に観察しているため両者が分離できればより正確な肝機能評価が可能となる。また肝腫瘍においても肝細胞由来の取り込み機能を持つものと細胞外液腔に造影剤が貯留するものの区別が可能になれば鑑別診断の新たなアプローチとなりうる。さらに最近の基礎的研究により肝細胞癌においてEOBを取り込むものの遺伝子学的背景や薬物療法への反応性、予後との関連が明らかにされつつあり、その指標として我々の示した肝細胞内EOB濃度は有用である可能性が示唆される。

研究成果の概要（英文）：We hypothesized that intra-hepatocellular gadoxetate (EOB) can be estimated by referring to recently obtained contrast-enhanced CT data. We first determined optimal parameters for T1 mapping sequence (SPGR-MOLLI) of EOB-MRI by phantom experiment, which were applied to clinical examinations. We confirmed that EOB-based extracellular volume fraction (ECV) of the spleen and the paraspinal muscle, both for 4-min and 25-min images, correlate quite well with those of CT-based ECVs ( $R^2=1.0&0.91$ ,  $y$  intercepts= $1.7&7.8$ , both  $p<0.0001$ ). This indicates the subtracted ECV values for the liver, namely,  $\langle \text{EOB-based ECV} - \text{CT-based ECV} \rangle$ , may reasonably represent intrahepatocellular fraction of EOB.

研究分野：放射線医学

キーワード：細胞外液比率 &lt; ECV &gt; 肝細胞 細胞内Gd濃度 慢性肝疾患 肝腫瘍

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

## 1. 研究開始当初の背景

Gd-EOB-DTPA (EOB) は細胞外液性造影剤と組織 (肝細胞) 特異的造影剤の両者の性質を併せ持つ造影剤である。EOB は静脈内に投与された後血管内腔から徐々に間質へ分布しつつ約 1 分後から肝細胞にも取り込まれ始める。平衡相 (4-30 分) において、EOB は肝細胞と細胞外液腔 (血管内腔 + 間質) に分布し、最終的には 50% は通常の細胞外液性造影剤と同様腎から、50% は肝細胞から胆汁へ排泄されることが判明している。一方 CT で用いるヨード造影剤は完全な細胞外液性造影剤であるので、平衡相において細胞外液腔のみに分布する。従って平衡相における EOB-MRI の肝の情報と造影 CT の肝の情報の差分が肝細胞成分を表すと言える。細胞外液腔の定量的指標としてはその比率である extracellular volume fraction (ECV) が知られ、簡単な計算式  $ECV\% = (100 - Hematocrit) * \Delta_{肝} / \text{血液プール}$  で得られる。我々は CT を用いて ECV が肝線維化の程度と良好に相関することを示してきた。この指標を EOB-MRI にも適用し肝の新たな指標 combined hepatocellular and extracellular volume fraction (CHECV) を算出、CT による ECV と差分することで肝細胞内に分布する EOB を定量表示 (hepatocellular volume fraction: HCV) することが理論上可能となる (図 2)。尚、MRI では CT と異なり画像上の信号値が造影剤濃度に比例しないので、CHECV 計算には画像上の信号値を造影剤濃度に変換するか、T1 mapping 撮像を行う必要がある。HCV は機能的肝細胞成分を表すので、新たな肝機能の指標となり得る。また、肝腫瘍においても、肝細胞由来のものは能動的に細胞内に EOB を取り込むが、腺癌等の線維成分の多い腫瘍はその間質 (細胞外液腔) に造影剤を貯留し現状両者の区別はできない。これを可能にすることで新たな鑑別診断のアプローチにもなり得る。

## 2. 研究の目的

EOB の細胞内外の分布を画像情報から分離評価することである。これまで報告はない。これが可能となることにより、肝細胞機能が従来よりも正確に評価できるようになるのみならず、肝腫瘍の鑑別においても新たな切り口として breakthrough になり得る (肝細胞性腫瘍 vs 非肝細胞性腫瘍、即ち肝細胞由来の腫瘍かそうで無いかを区別)。

## 3. 研究の方法

### 1) T1 mapping のための最適シーケンスとパラメータの決定

臨床応用の前に EOB-MR で ECV、CHECV を計算するための T1map の最適なシーケンスの種類、パラメータを、phantom 実験を通して決定した。

具体的には下記図 1 参照。

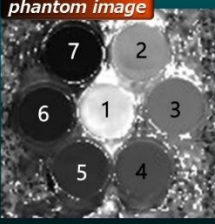
図 1

2023 ISMRM Annual Meeting in TRONTO

**Methods of phantom study**

Contrast diluted phantom were imaged under the imaging conditions of matrix 128\*128 and 64\*64 with heartbeat pattern (HP) and recovery time (RT) changed to 4(1)3(1)2(1)1, 5(1)1(1)1(1)1, and 3(3)3(3)3(3)3.

We compared  $T_1$  values measured by conventional inversion recovery ( $T_1^{IR}$ ) with  $T_1$  values measured by SPGR-MOLLI method ( $T_1^{MOLLI}$ ).



**phantom image**

**$T_1^{IR}$**

- 1: 2964ms (Purified water)
- 2: 1499ms (0.05mmol/L)
- 3: 1108ms (0.1mmol/L)
- 4: 806ms (0.2mmol/L)
- 5: 507ms (0.4mmol/L)
- 6: 310ms (0.75 mmol/L)
- 7: 175ms (1.5mmol/L)

**Equipment**

- ✓ Imaging system: Discovery MR750w 3.0T (GE healthCare)
- ✓ Receiver coil: GEM AA coil and PA coil

**Basic scan parameters**

Scan protocol	SPGR-MOLLI
Field of view(FOV)	420 mm
Repetition time(TR)	3.1 msec
Echo time(TE)	1.2 msec
Flip angle(FA)	20°
Bandwidth	83.33 kHz
Slice thickness	8.0 mm
Prep time	shortest
ASSET	2.5
Trigger	Peripheral gating
Dummy heart rate	60/min

## 2) 臨床データでの検証

肝腫瘍が疑われ、EOB-MRI が撮像された患者で の phantom 実験で得られたシーケンスとパラメータで T1map を EOB 造影 4 分後と 25 分後 (肝細胞相: HBP) で撮像した。

また、EOB-MRI から 6 ヶ月以内に撮像された、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) 臨床例を後顧的に解析した。

ECV は下記公式で計算した。

$$ECV = (1 - Ht/100) * Tis / BP \quad Tis \cdot BP: \text{組織、血液プールの造影前と平衡相}$$

(及び HBP) での T1map 上の値の差分値、もしくは CT 値の差分値、Ht: ヘマトクリット値

### 2 - 1) 脾臓、傍脊椎筋での検証

まずは EOB-MRI においても、CT においても造影剤分布域としては細胞外液腔しか存在しない脾臓と筋肉において両者を比較した。T1map が適正であれば理論的には両者は一致するはずである。一致しない場合は両者の相関を検証し、CT による ECV (CT-ECV) から EOB-MRI における ECV (MRI-ECV) を推定する変換式を決定する。 具体的には下記図 2 参照。

図 2

**Methods of clinical study**

In clinical study, 50 patients (32 males and 18 females, mean age 64 years old) who underwent both EOB-MRI and contrast-enhanced CT of the upper abdomen within 3 months were retrospectively recruited. The content of this study has been approved by institutional review board.

T<sub>1</sub> maps acquired with the optimized SPGR-MOLLI T<sub>1</sub> maps were obtained before, 4 min after, and 25 min after Gd-EOB-DTPA administration.

ECVs of CT and MRI, and ECV<sub>MRI</sub> was correlated to ECV<sub>CT</sub>, which was used as the spleen and paraspinal muscle were calculated both for reference standard.

$$ECV_{CT} = (1 - hematocrit) \cdot (D_{organ, post} - D_{organ, pre}) / (Daorta_{in, post} - Daorta_{in, pre})$$

$$ECV_{MRI} = (1 - hematocrit) \cdot (1/T_{1organ, post} - 1/T_{1organ, pre}) / (1/T_{1aorta, post} - 1/T_{1aorta, pre})$$


D<sub>organ, post/pre</sub>: CT density after (4 min)/before enhancement of the organ of interest  
D<sub>aorta, post/pre</sub>: CT density after (4 min)/before enhancement of aorta  
T<sub>1organ, post/pre</sub>: T<sub>1</sub> value after (4 min and 25min)/before enhancement of the organ of interest  
T<sub>1aorta, post/pre</sub>: T<sub>1</sub> value after (4 min and 25min)/before enhancement of aorta

2023 ISMRM Annual Meeting in TRONTO


The optimized clinical scan parameter

HP and RT	3(3)3(3)3(3)3
Field of view(FOV)	420 mm
Scan matrix	128*128
Repetition time(TR)	3.1 msec
Echo time(TE)	1.2 msec
Flip angle(FA)	20°
Bandwidth	83.33 kHz
Slice thickness	8.0 mm
Prep time	Shortest(89msec)
ASSET	2.5
Trigger	Peripheral gating
Acquisition time	19sec (breath hold)

Original image



T<sub>1</sub> map



### 2 - 2) 肝における検証

肝における CHEV から上記によって導かれた細胞外液成分 (MRI-ECV) を差分したものが肝細胞内 Gd 分画 (hepatocellular fraction: HCV) を表すと考えられる。可能であればアシアロシンチ、ICG15 分値を reference standard (SR) として、不可能なら MRE による肝硬度 (kPa)、mALBI grade を SR として、CHEV、HCV どちらが相関が良いかを検証する。

## 4. 研究成果

### 1) T1mapping のための最適シーケンスとパラメータの決定

結果を下記図 3 に示す。 3(3)3(3)3(3)3 が最適と判断された。

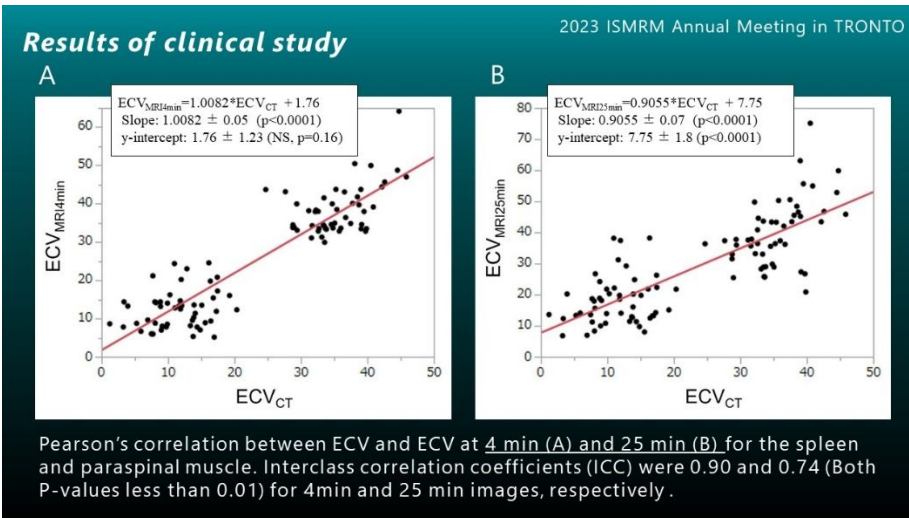
図 3

	$T_1^{IR}$ (msec)			$T_1^{MOLLI}$ (msec)			
	4(1)3(1)2(1)1 128*128	4(1)3(1)2(1)1 64*64	5(1)1(1)1(1)1 128*128	5(1)1(1)1(1)1 64*64	3(3)3(3)3(3)3 128*128	3(3)3(3)3(3)3 64*64	
Purified water	2159	1652 ± 70.7	1556 ± 91.4	1441 ± 43.2	1140 ± 71.9	2209 ± 76.7	2125 ± 158.8
0.05 mmol/L	1499	1165 ± 51.3	1193 ± 43.4	1040 ± 36.1	1041 ± 42.4	1483 ± 65.2	1532 ± 46.5
0.10 mmol/L	1108	918 ± 18.1	951 ± 13.6	857 ± 8.76	850 ± 18.3	1121 ± 10.9	1139 ± 10.5
0.20 mmol/L	806	696 ± 24.2	712 ± 15.1	679 ± 21.9	676 ± 10.7	750 ± 26.7	751 ± 25.4
0.40 mmol/L	507	473 ± 22.5	496 ± 18.1	474 ± 23.9	499 ± 22.2	487 ± 22.5	511 ± 28.1
0.75 mmol/L	310	258 ± 7.6	272 ± 5.0	258 ± 7.1	271 ± 6.7	259 ± 6.9	272 ± 5.6
1.50 mmol/L	175	123 ± 4.0	142 ± 2.5	123 ± 7.1	142 ± 2.6	122 ± 4.5	142 ± 17.1

2) 臨床データでの検証

2 - 1) 脾臓・傍脊柱筋での検証

図4



このように細胞外液腔のみ考慮すると CT-ECV と MRI-ECV は傾きほぼ 1、y 切片ほぼ 0 (特に 4 分後データ) であり、ほぼ同等もしくは表記の相関式を用いて変換可能と考えられた。

2 - 2) 肝における検証

代表例の造影前、4 分後、20-25 分後の肝の T1map を図 5 示す。肝における CHEV から上記によって導かれた細胞外液成分 (MRI-ECV) を差分したものが肝細胞内 Gd 分画 (hepatocellular fraction: HCV) を表すと考えられる。図 6 参照

図 5

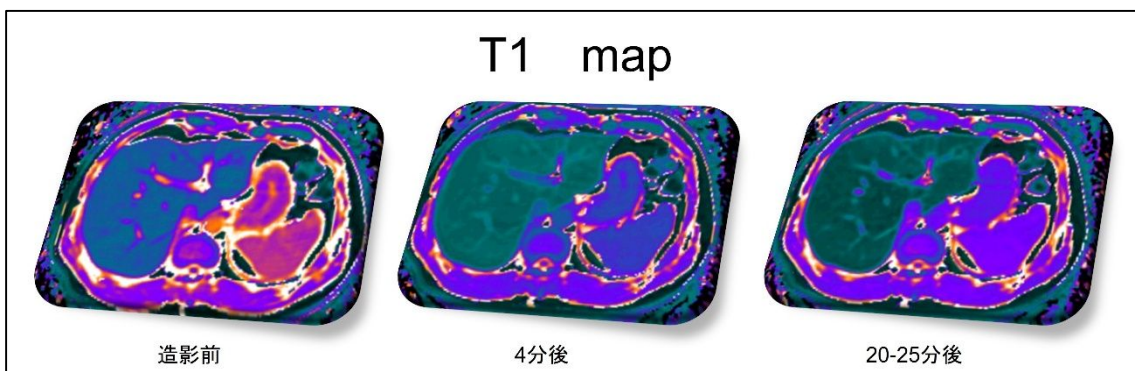
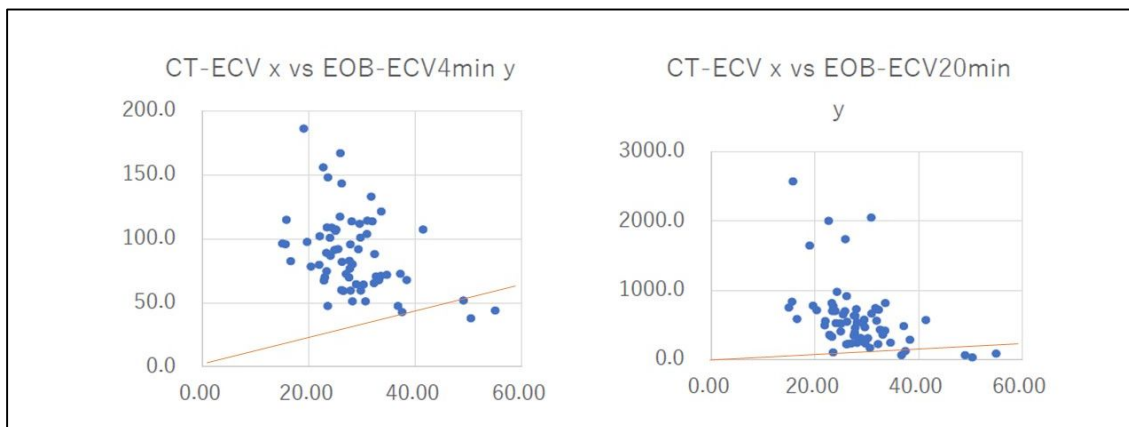


図 6



各 plot の値から該当黄色線の値を差分したものが HCV を表すと考えられる。

今後、CHEV と HCV について、アジアロシンチデータ、ICG15 分値、MRE による肝硬度 (kPa)、m ALBI grade との相関を検証する予定である。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

1 . Jingu R, Sato K, Nozaki A, Wakayama T, Nakanuma R, Yoshimitsu K.

Establishment of SPGRbased MOLLI T1 mapping for the calculation of extracellular volume fraction (ECV) in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Annual meeting of ISMRM (International Society of Magnetic Resonance in Medicine) 2023 (Tronto)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者 無し  
研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者 無し

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。

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 Jingu R, Sato K, Yoshimitsu K, et al.
2. 発表標題 Establishment of SPGR-based MOLLI T mapping for the calculation of extracellular volume fraction (ECV) in Gd-E0B-DTPA-enhanced MRI
3. 学会等名 International Society of Magnetic Resonance in Medicine 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------