

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月25日現在

機関番号：37111
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591359
 研究課題名（和文） T2*補正水脂肪分離 MR 画像による慢性肝疾患の評価：鉄と脂肪の定量とその臨床応用
 研究課題名（英文） Evaluation of patients with chronic liver diseases using T2*-corrected water-fat separation MR imaging: quantification of iron and fat and its 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

研究成果の概要（和文）：

慢性肝疾患の大部分を占める C 型肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性脂肪肝炎においては脂質の沈着と同時に鉄沈着も、所謂 reactive oxygen species (ROS) としてその確立に重要な役割を果たす事が知られている。従来の MR 手法では脂肪、鉄両者を分離して正確に定量評価することは困難であった。我々は、この問題を解決するためまず 2D 法（mFFE 法）を開発し、実臨床で検証したうえで、その発展型である 3D 法（mDIXON 法）をも開発し、2D 法の弱点であった低空間分解能を克服し、臨床例でその有用性を確かめることに成功した。

研究成果の概要（英文）：

In patients with chronic hepatitis C, non-alcoholic steatohepatitis, and alcoholic steatohepatitis, which consist the majority of chronic liver disease in Japan, it has been shown that intrahepatic accumulation of both fat and iron plays an important role in the progression of the disease processes. The conventional MR method, however, has failed to precisely separate fat and iron at the same time. To solve this problem, we developed at first 2D sequence, multiecho FFE (mFFE), and validated its usefulness. Then, we further developed 3D sequence to overcome the weakness of mFFE, namely low spatial resolution, and successfully confirmed its usefulness in patients with chronic liver diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

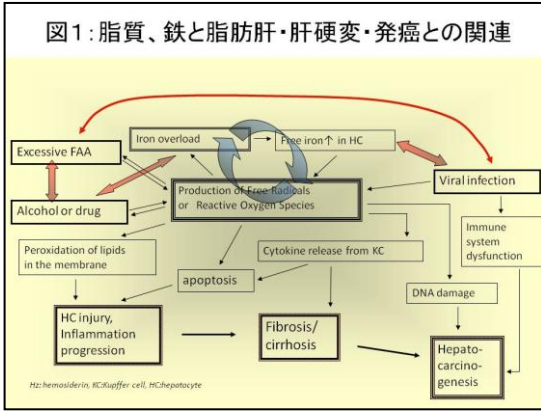
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：慢性肝疾患、脂肪、鉄、定量、MRI

1. 研究開始当初の背景

慢性肝疾患において、肝細胞に脂肪が沈着することはしばしば経験されることで、その疾

患の進行に関わる、所謂酸化ストレス (reactive oxygen species: ROS) として働く。一方 C 型慢性肝炎 (CHC)、非アルコール性



脂肪肝炎 (NASH)、アルコール性脂肪肝炎 (ASH) においては鉄の肝細胞への沈着も同様に ROS の一つとして関与する事が知られ (図1)、脂肪と鉄の両者を的確に評価することは疾患の進行程度・予後を推察するうえで有用であると考えられる。

2. 研究の目的

これまでMRを用いた脂肪、鉄を評価する手法としては2点 Dixon法 (2PD法) と呼ばれる2つのTEを用いたシーケンスを使用するが、この方法ではそれぞれが逆方向の値を示す傾向があるため、両者が併存している場合には共に正確な値には成りえない。そこで、我々は両者の影響を別個に判定する手法の開発を目指し本研究を開始した。

3. 研究の方法

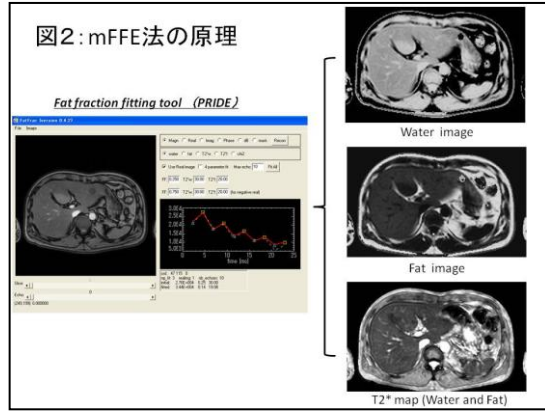
まずは2D撮像法として6 echoから成るmFFE法 (TR/TE/FA=256/26/28°, EPIfactor 29)を開発した。本法では20s前後の息止め下でスライス枚数4-6枚、matrix224と空間分解能に制限があった。次に3D撮像法であるmDixon法 (15/1.23/5°, ∠TE=1.5ms, 6 echoes, 128 matrix)を開発した。これによりほぼ全肝が一回の息止めで撮像可能となった。いずれのシーケンスも肝MRIを施行する臨床例において造影前後で追加撮像し、従来法である2PD法と比較した。検討項目は

- (1) 血清 ferritin 値が参照可能例では T2*値もしくは R2*値との相関、及び正常値群と高値群での 2PD法と mFFE/mDixon法との相関
- (2) 生検例では FFr と実際の組織との対比
- (3) 造影前後で肝実質の T1 値, T2*値が変化しても脂肪比率 (FFr) が一定にたもたれるかとした。

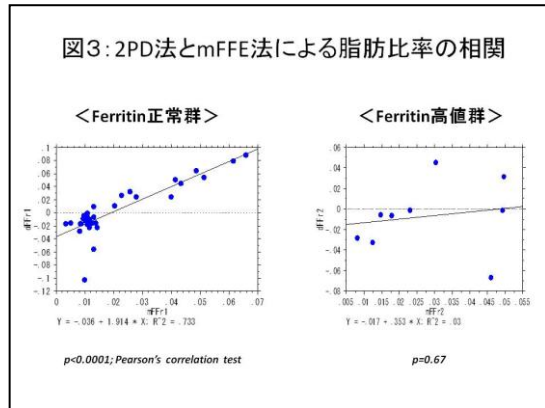
4. 研究成果

(1) mFFE 法

本法により、水 (water:W) 画像、脂肪 (fat:F) 画像、T2*画像の3種が得られる (図2)。FFr は $F/(W+F)$ で求められる。今回の検討では FFr と T2*を解析に用いた。



41名のNASHまたはCHC患者に対しての解析結果は下記の通り。血清 ferritin 正常値群と高値群での2PD法との相関は高値群でより相関が悪った (図3)。実際、血清 ferritin 値高値群では、肝 T2*値は有意に低値を示し、また血清 ferritin と肝 T2*値は有意な陰性相関を示し (図4)、血清 ferritin 値は肝細胞への鉄沈着を反映し、それが2PD法による FFr

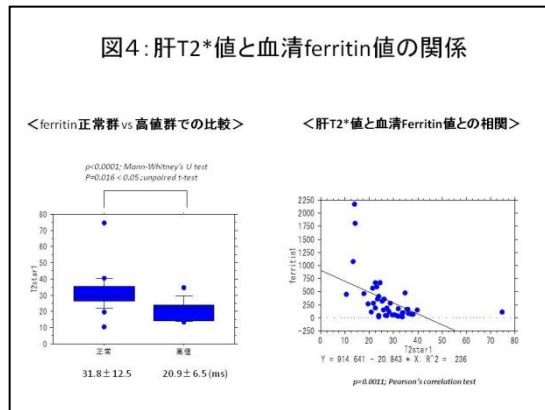


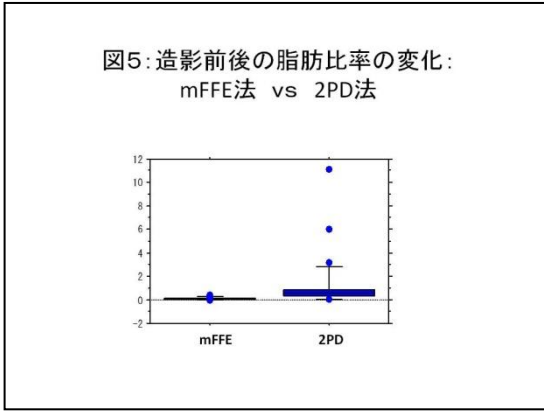
評価に影響している事を示唆する所見を考えられた。

造影 (Gd-EOB-DTPA) 前後での FFr の差も2PD法のほうが有意に大きく、造影による T2*値の変化により FFr 計算が影響を受けた事を示すものと考えられた。

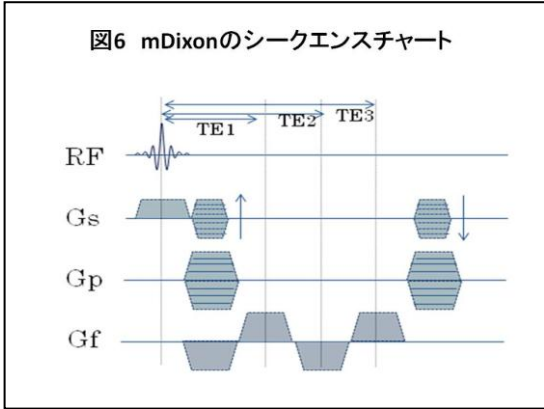
(2) mDixon 法

mDixon法のシーケンスチャートを図6に記す。パラメータは以下の通り: 3DFFE、





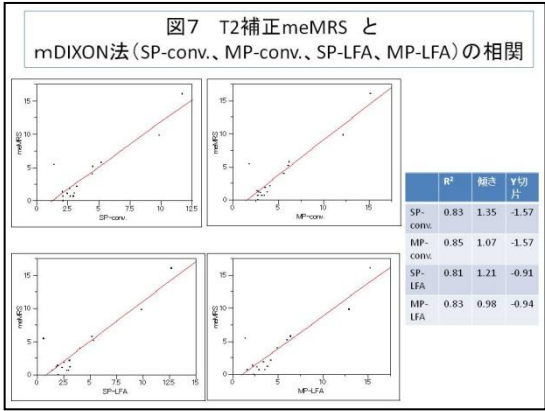
TR/TE/FA = 15ms/1.23ms/5°, Δ TE = 1.5ms, 6 echos, 128 matrix。20 秒以下の息止めで 10-15 スライス撮像可能である。本法は 3D 撮像になっただけではなく、mFFE 法の欠点であった脂肪の多ピーク性を考慮した補正も可能となっている。本法による 1 回の撮像により、W 画像、F 画像、in-phase 画像、out-of-phase 画像の 4 画像が計算される。本法を、T2 補正 multiecho MR



Spectroscopy (meMRS:single voxel, STEAM 法、2x2x2cm³, 512 samples, TR/TE/FA = 5000/15/90, echo space 10ms, NSA1, 20s 息止め下)を gold standard として臨床患者に適用した。

17 名の肝疾患 (疑) 患者 (慢性 C 型肝炎 6, 慢性 B 型肝炎 4, アルコール性肝硬変 4, 正常肝 3) に対し、施行した。解析法として脂肪のピークを単一 (single peak : SP 法) とした場合と複数 (multipeak : MP 法) とした場合、脂肪を直接計算した場合 (conventional : conv. 法) とより低濃度脂肪を正確に評価するため水を先に計算して 1 から除した場合 (low Fat accuracy : LFA 法)、計 2 x 2 (4) 通りの解析法を比較した。評価には meMRS との相関係数 (R²)、回帰系数 (傾き)、y 切片を指標として用いた (図 7)。

図 7 に結果のまとめを記す。SP 法と MP 法の比較では、上記 3 つの指標とも明らかに MP 法の方が良好な値を示した。これは主ピークしか計算しない SP 法に対し、他のより小さ



な 6-7 つのピークも考慮した結果脂肪比率が増加し、かつより正確になったものと解釈できる。一方、LFA 法の優位性は明確にできなかった。傾きと y 切片では conv. 法より優れていたが、相関係数では LFA 法が劣っていた。これは 1.5T 機の限界 (低信号領域でのノイズとの誤認)、症例数の少なさ、に起因する可能性がある。

以上、mFFE 法および mDIXON 法を開発、臨床応用しその有用性を確認することができた。特に mDIXON 法は 3 次元撮像法であると同時に mFFE 法の弱点を改良したものであり、今後臨床応用に期待されるシーケンスである。しかし、mDIXON 法に関しては現時点では、症例数が少なく、未だ病理組織との相関も不十分である。今後の症例をふやしてさらなる検証を続ける予定である。

5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 吉満研吾。MRI によるチャレンジ・ポテンシャル 脂肪・鉄沈着定量 MRI : T2*および T1 補正を加味した新シーケンスの有用性。INNERVISION 2012; (5):34-37 (査読無し)
- ② 吉満研吾、他。びまん性肝疾患の画像診断 : Update 2012。MRI による脂肪鉄沈着の評価 (T2*法)、臨床画像 2012; 28(12): 1434-1442 (査読無し)

[学会発表] (計 2 件)

- ① Yoshimitsu K, et al. R²* change of the liver after gadoxetate administration correlates with liver

function reserve: application of IDEAL IQ at 3.0 T. ECR 2013、Vienna (Austria)

- ② Yoshimitsu K. et al. Fat Fraction Measurement Using multiecho-FFE with T2* correction and little T1 dependence : experience in Chronic Liver Disease Patients before and after Gd-EOB-DTPA Enhancement. ISMRM 2010, May2-7, 2010, Stockholm, Sweden

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕 0件
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：