

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591779

研究課題名(和文)SPECT/CT融合画像による肝切除における局所肝機能評価法の確立

研究課題名(英文)Evaluation of anatomical liver function in hepatectomy using SPECT/CT fused imaging

研究代表者

山下 康行(YAMASHITA, Yasuyuki)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：60220349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：99mTc-GSA SPECT画像とCT画像との融合画像を用い、GSAの集積率をベースにして、局所肝機能評価について定量的な指標である、Liver Uptake value(LUV)、Functional Liver Index(FLI)を考案した。LUV、FLIは組織学的な肝線維化程度と有意な相関関係を示した。また、術前の99mTc-GSA SPECT/CT融合画像より算出した予測残肝のLUVは、術後肝予備能と有意な関係を示し、LUVが27%/ml以上であれば、安全な肝切除が可能であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We proposed Liver Uptake Value(LUV) and Functional Liver Index(FLI) as quantitative indices for evaluating the regional function of liver. LUV and FLI correlated with the degree of hepatic fibrosis. The LUV of future remnant liver obtained before hepatectomy was related with the postoperative hepatic functional reserve. Moreover, we suggested that surgery can be performed safely in patients whose LUV(BSA) of the liver remnant is above 27.0.

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：画像診断学

1. 研究開始当初の背景

肝切除術において、予測残肝の機能をあらかじめ予測することは、術後肝不全などの合併症を予防する上で極めて重要である。

従来までの肝機能評価法である、Child Pugh 分類、肝障害度分類、ICG 15 分血中停滞率(ICG R15)などでは、局所肝機能評価は困難であった。また、CT 画像による体積測定は、切除・非切除領域の予測に有用であるが、肝内の機能分布の不均一性を十分評価できないため、過小評価、過大評価する可能性がある。^{99m}Tc-GSA を用いたアシアロシンチグラフィは、正常肝細胞に発現するアシアロ糖タンパクレセプターと特異的に結合する性質を用い、画像より得られた指標は、正常肝細胞の数、機能を反映しているとされている。しかし、解剖学的な情報に乏しく、局所肝機能評価には限界があった。

当院で独自に開発した、SPECT/CT combined system は、位置ずれが極めて少ない、SPECT 画像と CT 画像を得る事ができる。このシステムをアシアロシンチグラフィにも応用し、SPECT 画像に CT 画像による解剖学的情報を付加する事で、切除後の残肝機能の予測が可能となり、適切な治療法選択および合併症低減につながると考えられる。

2. 研究の目的

肝切除術において、マルチスライス CT と SPECT による機能-形態融合画像を用いて肝臓の体積および局所肝機能の評価し、安全な肝切除を行う指標を明らかにする。

3. 研究の方法

肝切除術が予定されている症例で、アシアロシンチグラフィと CT の融合画像を作成し、予測残肝機能を求める。また、残存肝機能と術後ビリルビン値やプロトロンビン時間などの肝機能評価、有害事象との関連について検討を行う。さらに臨床症例を蓄積し、安全な肝切除範囲を定量的に求める方法を確立した。

(1)SPECT/CT combined system を用いた局所肝機能評価方法

GSA の肝への集積率をベースにして、Liver Uptake Value(LUV) および Functional Liver index(FLI)を算出した(Jpn J Radiol 2013)。

(2) LUV・FLI の検証

LUV・FLI と肝線維化との関連について、他の一般的な肝機能指標と比較検討した。肝線維化は新犬山分類を用い、F0~F2 を軽度線維化群、F3、F4 を高度線維化群とした。おのおのの肝機能指標において、軽度・高度線維化群間の平均値の差を検討した。有意差(p<0.05)が認められた指標については、高度肝線維化診断能について ROC 曲線から曲線

下の面積(AUC)値を算出した。

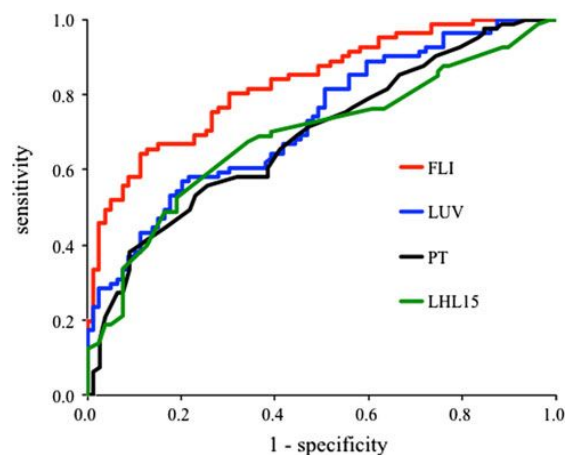
(3) LUV を用いた術前局所肝機能・肝予備能評価の有用性について

術後 3 日目・5 日目のプロトロンビン時間(PT)や総ビリルビン値(T-Bil)について、Child Pugh 分類に準じて点数化し、合計点数に応じて、0 点を正常、1 点を軽度機能低下、2 点を中等度機能低下、3・4 点を高度機能低下とした。合計点で 2 点以上を予備能低下群、0 もしくは 1 点を予備能非低下群とした。術前に得られた予測残肝の LUV を含めた肝機能指標と術後肝予備能との関連を単変量解析、多変量解析にて検討した。

4. 研究成果

LUV・FLI の検証

軽度・高度肝線維化の 2 群間では、全肝 LUV、全肝 FLI、血小板数、プロトロンビン時間、アルブミン、コリンエステラーゼ、ヒアルロン酸、ICG 15R、HH15、LHL15 で平均値の差に有意差 (p<0.05) が認められた。これらの指標を用い多変量解析を行うと、プロトロンビン時間、LHL15、全肝 LUV、全肝 FLI にて有意差(p<0.05)が認められた。この 4 つの指標の AUC は、全肝 FLI : 0.83、全肝 LUV : 0.73、LHL15 : 0.69、血小板数 : 0.68 であり。全肝 LUV、全肝 FLI は肝線維化の程度を反映した指標であることが証明された。



LUV を用いた術前局所肝機能・肝予備能評価の有用性について

術後予測残肝の LUV、体積切除率、機能的切除率、HH15 において 2 群間の有意差を認めた。この 4 つの指標を多変量解析にて検討したところ、予測残肝の LUV のみで有意差が認められた。なお、予測残肝の LUV の cut off 値を 27%/m²とした場合、術後予備能低下予測において、陰性的中率が 99%であった。以上から、LUV を用いた術前局所肝機能評価は、術後予備能の予測において、有用な方法である事が示唆された。

	Exp	95% CI	p value
HH15	0.017	1.16 × 10 ⁻⁶ - -256.7	0.40
予測残肝 LUV	1.21	1.06 – 1.40	<0.001
機能的切 除率	1.0	0.94 – 1.07	0.79
体積切除 率	1.0	0.93 – 1.08	0.89

今後の展望

従来までの局所肝機能評価は、ICG R15 や CT 上の体積残存率などにとり評価がされていたが、今回の検討では CT 画像にアジアロシンチグラフィによる機能的な情報を付加する事で、局所肝機能の定量的な解析を行った。

Liver Uptake Value(LUV)は、肝の組織学的障害度を反映し、術後肝予備能評価において有用な指標である事が示された。また、予測残肝の LUV が、27%/m²以上であれば、99%の症例で術後肝予備能が保たれている事が判明した。これから、27%/m²以上であれば、安全な肝切除術が可能と考えられる。

しかし、27%/m²を cut off 値とした場合の術後予備能低下の陽性的中率は 30%ほどであった。肝は術後 2 週間以内に急速な機能再生を示すことや、術中や術後合併症も術後肝機能に影響することが知られている。LUV を用いた局所肝機能評価法の精度を向上させるためには、術後の肝機能再生や術中・術後因子の影響を加味した検討方法を開発する必要があると考える。

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)

Morikatsu Yoshida · Shinya Shiraishi · Fumi Sakaguchi · Daisuke Utsunomiya · Kuniyuki Tashiro · Seiji Tomiguchi · Hirohisa Okabe · Toru Beppu · Hideo Baba · Yasuyuki Yamashita, Fused 99m-Tc-GSA SPECT/CT imaging for the preoperative evaluation of postoperative liver function: can the liver uptake index predict postoperative hepatic functional reserve? Jap J Radiol, 査読あり, 30, 2012, 255-62

Morikatsu Yoshida · Shinya Shiraishi · Fumi Sakaguchi · Daisuke Utsunomiya · Kuniyuki Tashiro · Seiji Tomiguchi ·

Hirohisa Okabe · Toru Beppu · Hideo Baba · Yasuyuki Yamashita, A quantitative index measured on 99mTc GSA SPECT/CT 3D fused images to evaluate severe fibrosis in patients with chronic liver disease, Jap J Radiol, 2012, 査読あり, 30, 435-41

〔学会発表〕(計 8 件)

吉田 守克、白石 慎哉、冨口 静二、山下 康行、^{99m}Tc-GSA SPECT/CT 融合画像を用いた肝機能の定量評価について、第 53 回日本核医学会学術総会、2013 年 11 月 8-10 日、福岡国際会議場

吉田 守克、白石 慎哉、坂本 史、冨口 静二、別府 透、馬場 秀夫、山下 康行、肝切除後の静脈還流障害が肝機能に与える影響について、第 8 回肝癌治療シミュレーション研究会、2013 年 9 月 28 日、椿山荘

吉田 守克、白石 慎哉、津田 紀子、坂本 史、冨口 静二、別府 透、馬場 秀夫、山下 康行、術後肝不全の評価に ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT が有用であった症例、第 176 回日本医学放射線学会九州地方会、2013 年 1 月 26-27 日、熊本大学医学部

吉田 守克、白石 慎哉、坂本 史、冨口 静二、山下 康行、^{99m}Tc- Galactosyl Human Serum Albumin Scintigraphy with SPECT CT for the Assessment of Hepatic Function during Liver Regeneration after Hepatectomy、第 98 回北米放射線学会、2012 年 11 月 25-30 日、イリノイ州シカゴ、マコーミックプレイス

吉田 守克、白石 慎哉、津田 紀子、坂本 史、河中 功一、冨口 静二、別府 透、馬場 秀夫、山下 康行、^{99m}Tc-GSA SPECT/CT 融合画像を用いた肝切除術前における術後合併症の予測、第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 11-13 日、ロイトン札幌

吉田 守克、白石 慎哉、坂本 史、冨口 静二、別府 透、馬場 秀夫、山下 康行、^{99m}Tc-GSA SPECT/CT 3 次元融合画像を用いた術後肝再生能予測について、第 51 回日本核医学会学術総会、2011 年 10 月 27-29 日、つくば国際会議場

吉田 守克、白石 慎哉、坂本 史、冨口 静二、別府 透、馬場 秀夫、山下 康行、肝切除前経皮的門脈塞栓術 (PTPE) 後の非塞栓肝領域の予備能予測について - ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT 融合画像の有用性 -、第 6 回肝癌治療シミュレーション研究会、2011 年 9 月 24 日、京王プラザホテル

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 康行(YAMASHITA, Yasuyuki)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：60220349

(2) 研究分担者

白石 慎哉(SHIRAIISHI, Shinya)
熊本大学・生命科学研究部・助教
研究者番号：50433008

吉田 守克(YOSHIDA, Morikatsu)
熊本大学・医学部附属病院・特任助教
研究者番号：20508494

河中 功一(KAWANAKA, Koichi)
熊本大学・生命科学研究部・助教
研究者番号：60398188

坂本 史(SAKAMOTO, Fumi)
熊本大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：10551252

(3) 連携研究者

()

研究者番号：