

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591752

研究課題名(和文)肝表面性状解析による肝線維化コンピュータ自動支援診断アルゴリズムの構築

研究課題名(英文)Development of the computer-aided analysis algorithm of hepatic contour abnormalities for the diagnosis of liver fibrosis

研究代表者

五島 聡 (GOSHIMA, Satoshi)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90402205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではC型慢性肝炎において肝線維化の進行とともに生じる肝表面の凹凸不整を自動定量するアルゴリズムの開発に成功した。本アルゴリズムによりEOB造影MRI肝細胞相像を用いてHepatic Fibrosis Index (HFI)を算出し、高度線維化および肝硬変症患者の良好な分離を可能とした。また、HFIは肝細胞癌を有する患者群では有意に高い値を示し、一般診療に用いるEOB造影MRI画像から肝細胞癌の高リスク患者を簡便に判定することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：We have successfully applied a computer-aided analysis of hepatic contour that was highly accurate in diagnosing hepatic fibrosis stages F3 and F4. We also determined that the computer-generated, hepatic morphological index expressed as HFI was highly predictive for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. This index may serve as an important biomarker for clinical management of these patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肝細胞癌 肝硬変症 肝線維化 EOB造影MRI

1. 研究開始当初の背景

ウイルス性肝炎患者は国内でも推定 350 万人におよび慢性肝炎から肝硬変症へと移行する進行性の疾患で、高率に肝細胞癌が発生することでも知られる。感染から肝硬変症や肝細胞癌発症に至るまで数十年が経過する。本疾患は社会的、医療経済的に早期発見、治療が望まれる。肝線維化 grade は病理組織学的に F0-F4 に分類される。日本肝臓学会編集ガイドライン 2008 年によると F4 の線維化 (肝硬変症) を有する患者は F1 患者と比較して約 16 倍の肝細胞癌発症リスクがあるとされている。肝線維化の診断は侵襲的な経皮的生検により成されるが、手技に伴う合併症による死亡率は 1000 ~ 10000 分の 1 と報告されており、病理医による診断のばらつきやサンプリングエラーなどが問題となっており、非侵襲的で反復可能な手法が望まれる。

これまで形態診断が主体であった画像診断は機能画像、灌流画像、成分分析へと発展を遂げつつあり、肝線維化診断への応用が試みられている。我々はこれまでも肝機能、肝硬変診断への画像解析に積極的に取り組み、核磁気共鳴画像 (MRI) を用いて、人工知能によるテクスチャー解析 (Kato H, Goshima S. Am J Roentgenol. 2007;189(1):117-22) tagging 法という肝実質のひずみ解析 (Watanabe H, Goshima S. Euro Radiol. 2010; 20: 2381-9) EOB 造影 MRI 画像 (Watanabe H, Goshima S. Radiology 2011;259(1):142-150) を肝硬変診断に応用し、一応の結果を得た。

これらの研究では F0-F4 に至る線維化 grade にて各々のパラメータは良く相関したが、各 grade 間での overlap が大きく、明瞭な cut-off 値を設定できないため臨床への定着は困難であった。そこで我々は線維化が進行する段階で出現する表面性状の変化に注目した。すなわち正常肝では肝表面は平滑であるのに対して肝硬変症では凹凸不整となる。すでに良く知られた classical な形態変化であり、特に肝特異性造影剤である EOB プリモピストは投与後 20 分で肝細胞に取り込まれ肝実質信号が上昇するため、肝の輪廓は非常に明瞭となる。この画像を用いて肝の表面を手動的に抽出し、抽出した肝表面輪廓の凹凸の定量化に成功し、F0-2 の軽度線維化と F3 以上の高度線維化もしくは肝硬変症を完全に分離することに成功した (Goshima S. Hepatology 2011 Jan;55(1):328-9)。以上のように肝表面の解析から肝線維化 grade を測定することの非常に高い展望が得られ、臨床検査としての定着を目指す基盤ができ本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は線維化の進行とともに顕著となる凹凸不整な肝の表面性状変化に着目し、CT、MRI 画像を用いて定量化することで、反復可能かつ客観性の高い肝線維化コン

ピュータ支援診断システムを構築することである。

3. 研究の方法

(1) 肝辺縁輪廓自動追跡プログラムの構築

すでに組織学的に肝線維化 grade が証明されている 120 患者の画像で解析を開始した。画像モダリティとしては単純 CT、造影 CT (肝動脈相像、門脈相像、平衡相像)、単純 MRI (T1 強調 GRE 像、T2 強調 FSE 像、Heavily T2 強調像、脂肪抑制 3DT1 強調 GRE 像)、EOB 造影 MRI 像 (肝動脈相像、門脈相像、後期相像、肝細胞相像) を用いた。各画像において、1/4 ピクセルレベルでの信号 2 値化を行い、2 値化されたデジタル画像を用いて、肝辺縁の自動追跡プログラムを作製した。肝臓と周囲構造物とのコントラストは各画像モダリティ間で様々であるため、各画像モダリティで複数回実験し、コンピュータにより自動抽出された肝辺縁輪廓を、用手補正したものを教師データとして用いることで最適化を繰り返し、再現性の高い輪廓線自動抽出プログラムを作成した。

(2) 肝線維化診断アルゴリズムへの Input

本研究の基盤となる肝線維化診断アルゴリズムを図 1 に示す (Goshima S. Hepatology 2011 Jan;55(1):328-9)。自動抽出された各画像での輪廓線を肝線維化診断アルゴリズムへ Input し、得られた結果と組織学的に証明されている肝線維化 grade との対比を行い、必要に応じて最適化を行った。各画像モダリティでの診断限界を明らかにし、肝線維化診断に最適な上位数種類のモダリティを決定した。

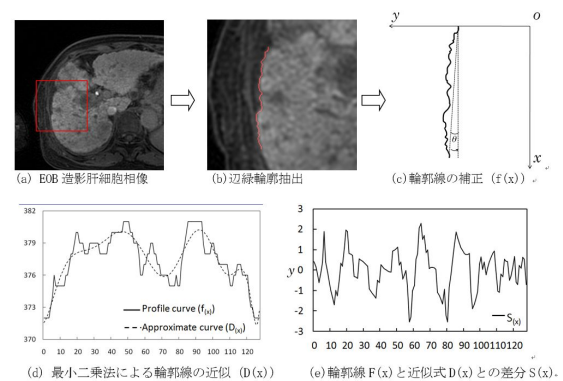


図 1. 肝表面輪廓抽出による肝線維化計測方法 (F4 症例) 元画像(a)を2倍に拡大し、肝の輪廓を1/4ピクセルサイズの点でプロットする(b)。抽出した輪廓線はx-y座標上でx軸に水平となるよう始点と終点を結ぶラインを補正する(c)。得られた輪廓線f(x)から最小二乗法を用いて近似式D(x)を計算する(d)。輪廓線F(x)と近似式D(x)との差分S(x)を求め、S(x)の標準偏差を算出し、定量値とする。肝表面が平滑であれば、この値は0に近づく。

(3) 肝線維化自動診断アルゴリズムの臨床応用

2012年2月から2013年2月の間に岐阜大学医学部附属病院にてEOB造影MRIが撮像さ

れた 188 名の慢性 C 型肝炎患者のうち、すでに肝細胞癌に対する加療が成されている 90 名を除外した 98 患者 (男性 56 名、女性 42 名、年齢 48-91 歳、平均年齢 70.7 歳) を対象として検討を行った。54 名 (男性 31 名、女性 23 名、年齢 48-91 歳、平均年齢 70.7 歳) の患者においては手術、生検、肝動脈造影 CT において肝細胞癌が証明された。残る 44 名においては画像診断および腫瘍マーカーにより肝細胞癌は証明されなかった。EOB 造影肝細胞相像 (TR/TE, 4.0/1.9 msec; field-of-view, 42 x 29 cm; 336 x 168 image matrix [512 x 512 reconstruction]; parallel imaging factor, 2.4; flip angle, 13°; slice thickness, 4.4-mm section thickness with 2.2-mm overlap; acquisition time, 90 slices per each phase during 22-second breath holding) を造影剤投与後 15-20 分後に撮像し、解析に用いた。肝線維化診断アルゴリズムにより得られる肝辺縁の凹凸度合いを Hepatic fibrosis index (HFI) とした。HFI と共に患者年齢、性別、血清アルブミン値 (Alb)、総ビリルビン値 (T-bil)、トランスアミラーゼ値 (AST、ALT)、プロトロンビン時間 (PT)、血小板値 (Plt)、フェトプロテイン (AFP)、PIVKA-II 値を記録し、肝細胞癌の有無により比較検討を行った (Mann-Whitney U test)。肝細胞癌存在に対するリスクファクターの評価としてロジスティック解析によりオッズ比を求めた。

#### 4. 研究成果

(1) 肝辺縁輪廓自動追跡プログラムの構築および (2) 肝線維化診断アルゴリズムへの Input

1/4 ピクセルレベルでの信号 2 値化を行い、肝輪廓線のデジタル画像を作成した。肝辺縁認識に対しては用手補正を加え、抽出閾値を調整した。EOB 造影肝細胞相では手動的な抽出と同様に F3 以上の線維化 stage 分離については良好な結果が得られ、感度 98.2%、特異度 99.9% であった。単純 CT、造影 CT (肝動脈相像、門脈相像、平衡相像)、単純 MRI (T1 強調 GRE 像、T2 強調 FSE 像、Heavily T2 強調像、脂肪抑制 3DT1 強調 GRE 像)、EOB 造影 MRI 像 (肝動脈相像、門脈相像、後期相像) については閾値設定を個々に試みたが、肝辺縁のコントラストが不良であったため、いずれも F3 以上の検出感度は 50-70% 程度であり、現時点ではこれらの画像モダリティを使用することは断念した。

ここで作成した肝線維化自動診断アルゴリズムを臨床画像診断用の読影 DICOM viewer にプラグインした。これにより、より簡便に通常の臨床 DICOM 画像を用いた解析が可能となった。

(3) 肝線維化自動診断アルゴリズムの臨床応用

表 1. 患者背景

	肝細胞癌あり (n = 54)	肝細胞癌なし (n = 44)	P 値
患者年齢	71.5 (48-91)	72.0 (50-84)	0.34
Child-Pugh score (分類)			
5-6 (A)	10	28	<0.001
7-9 (B)	35	12	<0.001
10-15 (C)	9	4	0.37
インターフェロン治療	36	27	0.67

(Goshima S. Eur J Radiol. 2015 May;84(5):811-5)

表 1 に患者背景を示す。

Child-Pugh score においては 5 点から 9 点においては有意差を認めているが、その他の項目には有意差を認めてない。

肝線維化自動診断アルゴリズムにより算出した HFI は Child-Pugh score と有意な相関を認めた ( $r = 0.85$ ,  $P < 0.001$ , 図 2)

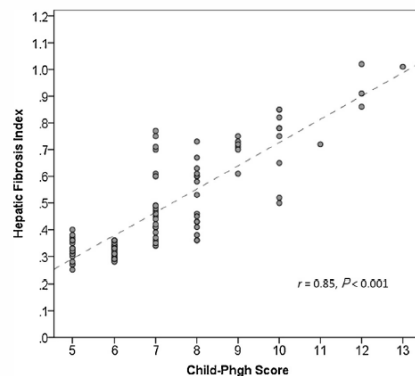


図 2. HFI および Child-Pugh score

(Goshima S. Eur J Radiol. 2015 May;84(5):811-5)

表 2. HFI、血液検査所見、腫瘍マーカーの比較

	肝細胞癌あり (n = 54)	肝細胞癌なし (n = 44)	P 値
HFI	0.60	0.34	<0.001
Alb (g/dL)	3.6	3.7	0.44
T-bil (mg/dL)	1.0	0.9	0.76
AST (IU/L)	48.5	41.0	0.06
ALT (IU/L)	33.0	39.5	0.58
Plt ( $10^9/L$ )	9.4	11.9	0.27
PT (%)	85.0	89.5	0.13
AFP (ng/mL)	23.8	6.3	<0.001
PIVKA (mAU/mL)	34.0	19.0	0.01

表 2 には HFI、血液検査所見、腫瘍マーカーにおける比較内容を示す。本アルゴリズムで算出された HFI および腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II) は肝細胞癌を有する群で有意に高値を示し、肝細胞癌の有無に関する有意なリスクファクターであることが示された。その他の項目については肝細胞癌の有無において有意差を認めなかった。

ロジスティック解析においても HFI は有意な因子として判定され、HFI のカットオフ値 0.395 を用いると、オッズ比 26.4 (9.0-77.8, 95% CI) として算出された (図 3)。

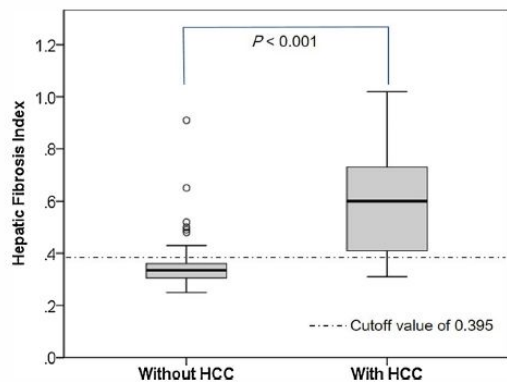


図3. 肝細胞癌の有無によるHFIの箱ひげ図  
HFIは肝細胞癌を有する患者群で有意に高い値を示し、ロジスティック解析ではオッズ比26.4(9.0-77.8, 95% CI, カットオフ値0.395)と算出された。  
(Goshima S. Eur J Radiol. 2015 May;84(5):811-5)

以上、本研究ではC型慢性肝炎において肝表面に生じる凹凸不整を自動定量するアルゴリズムの開発に成功し、臨床応用を可能にした。臨床面においてもHFIを用いることで、一般診療に用いるEOB造影MRI画像から肝細胞癌の高リスク患者を簡便に判定することが可能となった。

<引用文献>

Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Watanabe H, Noda Y, Fujita H, Bae KT. Computer-aided assessment of hepatic contour abnormalities as an imaging biomarker for the prediction of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C. Eur J Radiol. 2015 May;84(5):811-5.

Goshima S, Kanematsu M, Kobayashi T, Furukawa T, Zhang X, Fujita H, Watanabe H, Kondo H, Moriyama N, Bae KT. Staging hepatic fibrosis: computer-aided analysis of hepatic contours on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging. Hepatology. 2012 Jan;55(1):328-9.

Kato H, Kanematsu M, Zhang X, Saio M, Kondo H, Goshima S, Fujita H. Computer-aided diagnosis of hepatic fibrosis: preliminary evaluation of MRI texture analysis using the finite difference method and an artificial neural network. Am J Roentgenol. 2007;189(1):117-22

Watanabe H, Kanematsu M, Kitagawa T, Suzuki Y, Kondo H, Goshima S, Kajita K, Bae KT, Hirose Y, Miotani S, Zhou X, Fujita H.

MR elastography of the liver at 3 T with cine-tagging and bending energy analysis: preliminary results. Euro Radiol. 2010; 20: 2381-9

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 1 件)

Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Watanabe H, Noda Y, Fujita H, Bae KT. Computer-aided assessment of hepatic contour abnormalities as an imaging biomarker for the prediction of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C. Eur J Radiol. 2015 May;84(5):811-5. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.009. 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

Goshima S, Noda Y, Kondo H, Tanahashi Y, Kawai N, Watanabe H, Kanematsu M, Bae KT. Computer-aided assessment of hepatic contour abnormality as an imaging biomarker for the prediction of HCC in chronic hepatitis C. 2014年12月 マコーミックプレイス(シカゴ・アメリカ)

五島 聡, 野田佳史, 川田紘資, 棚橋裕吉, 近藤浩史, 兼松雅之, Kyongtae T Bae. Computer-aided assessment of hepatic contour abnormality as an imaging biomarker for the prediction of HCC in chronic hepatitis C. 第7回日本医学放射線学会総会 2014年4月 パシフィコ横浜(横浜・神奈川)

五島 聡, 近藤浩史, 渡邊春夫, 川田紘資, 兼松雅之. Staging of Hepatic Fibrosis: Computer-aided Analysis of Hepatic Contours on Gd-EOB-DTPA MR Images. 第71回日本医学放射線学会総会 2012年4月パシフィコ横浜(横浜・神奈川)

〔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：  
出願年月日：  
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

五島 聡 (GOSHIMA Satoshi)  
岐阜大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：90402205

### (2) 研究分担者

兼松 雅之 (KANEMATSU Masayuki)  
岐阜大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：40252134

近藤 浩史 (KONDO Hiroshi)  
岐阜大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20324311

渡邊 春夫 (WATANABE Haruo)  
岐阜大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：30456529

川田 紘資 (KAWADA Hiroshi)  
岐阜大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：00585276

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：