

令和元年6月10日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26461808

研究課題名(和文)非侵襲的組織成分診断の為にVirtual CT生検技術の確立

研究課題名(英文)Virtual CT biopsy technique for non-invasive diagnosis of tissue component

研究代表者

村上 卓道 (MURAKAMI, Takamichi)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：20252653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：Dual Energy CT (DECT)は、異なるエネルギーのX線データを用いて、そのX吸収値の変化から特定の物質を分別できる可能性がある。本研究では、肝硬変、脂肪肝、NASHなどの病変に現れる特定の物質や投与薬剤の病変内への到達量を定量測定できるDECTによる複合物質分別処理技術(MMD: Multi Material Decomposition)を開発した。これにより、肝細胞癌リスクと関係する肝の脂肪沈着、線維化の程度や、シスプラチンなどの金属を含む抗がん剤の腫瘍到達量を定量的に診断できる非侵襲的早期肝疾患診断技術(仮想CT肝生検)を可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は肝硬変に進行する可能性をあり、肝細胞癌発生リスクが高くなる。特に経過中に起こる肝の線維化の程度が肝細胞癌の発生リスクに関係することが知られている為、脂肪沈着や肝の線維化の早期診断や治療効果の判定は重要である。しかし、確定診断には侵襲的な肝生検が必須であった。本研究のDual Energy CTによる複合物質分別処理技術は低侵襲検査であり、重症度の高い患者さんにも適応でき、外来でも行える患者さんの身体的、経済的負担の非常に少ない検査である。NASHの高危険群を囲い込み、早期に適切な治療を行うことによって、肝疾患関連死を抑制できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Dual Energy CT (DECT) has the potential to distinguish between certain substances according to changes in their X-absorption values, using x-ray data consisting of different energies. In this study, we developed multi-material decomposition technology (MMD: Multi Material Decomposition) using DECT that can quantitatively measure the amount of a specific substance in liver cirrhosis, fatty liver and NASH, and that of drug administered in lesions. Thus, we devised a method of virtual liver CT biopsy, a non-invasive early liver diagnosis technology which can quantitatively diagnose liver fat deposition and fibrosis in relation to the risk of hepatocellular carcinoma, as well as monitor the amount of anticancer agents, such as cisplatin, that have reached the tumor.

研究分野：放射線診断学

キーワード：Dual energy CT 肝生検 脂肪 コード 肝線維化 複合物質分別処理技術 シスプラチン

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

1. 研究開始当初の背景

食事の欧米化と生活習慣の変化による肥満人口の増加とともに、メタボリックシンドローム(肥満、高血圧、高脂血症など)やその関連疾患である脂肪肝の増加が社会問題となっている。肝硬変、肝癌への進展が懸念される脂肪肝を基盤とした非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、メタボリックシンドロームと関連の深い肝疾患である。NASHの中には比較的予後良好な群もあるが、肝硬変に進行するとNASHの予後はC型肝硬変と同様に悪く5年生存率は75.2%(C型肝硬変は73.8%)で、多くは肝不全死、肝癌死をきたす。NASHの予後は特に線維化の重症度で大きく異なるとされており、その病態・病因や治療法の解明が望まれている。NASHの診断のGold standardは現状では侵襲度が非常に高い肝生検である。全ての症例に肝生検を施行することは臨床現場では不可能であり、非侵襲的な画像診断法の確立が望まれているが、現状ではNASHを確定診断できる画像診断法はない。

通常のCT検査は、単に物質のX線吸収の度合いを捉えるだけなので、NASHと通常脂肪肝の鑑別は困難である。一方、今回提案するDual Energy CT(DECT)は、2種類の異なるX線エネルギー(80kVpと140kVp)で撮像する方法で、物質のX線減弱がX線の平均エネルギー(80kVpと140kVp)によって異なることを利用し、混合している物質密度を算出することができる。すなわち、全ての物質密度はある物質Aと物質Bの混合比において算出できるため、複数の物質が混合された物体より、NASH病変に関連する特定の物質を抽出した画像を求めることができる。人体における物質弁別の例として、脂肪、水、ヨード、カルシウム、鉄などが挙げられる。なお、算出された物質弁別画像は、密度の絶対値および標準偏差などを測定することもでき、物質の定量解析を行うこともできる可能性がある。

DECTと複合物質分別処理技術(MMD: Multi Material Decomposition)を用いると、対象となる臓器に存在する特定の物質を定量測定することが可能となり、例えば肝細胞の脂肪沈着の程度を定量評価することで脂肪肝の重症度が診断できる。NASHの予後を左右する線維化の特定では、ヨード系造影剤の経時的な取り込み、排泄具合をMMDにて定量的に評価し、その程度をパラメータ化して肝細胞の線維化を評価ができる可能性がある。このように脂肪肝、肝硬変などの疾患の進行度・重症度を肝臓内に存在する複数の物質で、低侵襲的にしかも簡便に診断ができ、患者さんの身体的、経済的負担が軽減できると期待される。

2. 研究の目的

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は肝硬変に進行する可能性を有し、肝細胞癌発生のリスクが高くなる。特に肝の線維化の程度が肝細胞癌の発生リスクに関係することが知られている為、脂肪沈着や肝の線維化の早期診断や治療効果の判定は重要である。NASHを確定診断できる画像診断法は確立されておらず、肝生検が必須であるが、侵襲的な為、適応に制限がある。近年、臨床応用が可能となったDECTは、異なるエネルギーのX線データを用いて、特定の物質を分別できる可能性がある。

本研究の目的は、脂肪肝、NASHに現れる特定の物質を定量測定できるDECTによるMMDを開発し、肝細胞癌リスクと関係する肝の脂肪沈着、線維化を定量的に診断できる非侵襲的早期肝診断システム(仮想CT肝生検)を確立することである。

3. 研究の方法

DECTは異なるエネルギーのX線データを用いて、そのX線吸収値の変化から特定の物質を分別できる可能性がある。本研究では、肝硬変、脂肪肝、NASHなどの病変に現れる特定の物質や投与薬剤の病変内への到達量を定量測定できるDECTによるMMDを開発し、その制度をファントム実験で検証した。これにより、肝細胞癌リスクと関係する肝の脂肪沈着、線維化や、シスプラチンなどの金属を含む抗がん剤の腫瘍到達量を定量的に診断できる仮想CT肝生検を可能とした。

ファントム実験：豚の摘出肝臓に特定物質(脂肪、鉄など)を定量混合した試料や人工的な脂肪肝・線維化肝のファントムを用いて、DECTによるMMDの測定精度をMRI、科学的物質成分分析や顕微鏡検査など他の測定システムと比較検証した。異なる容量のヨード造影剤とシスプラチン(プラチナ含有)をそれぞれ含有した15本のアガロースファントムを作成し、DECTによるMMDでシスプラチンの定量性を検証した。

臨床研究：DECTを用いて肝臓造影CT検査を行った。造影検査は600mgI/kgの非イオン性ヨード系造影剤を30秒で急速静注し、動脈相、門脈相、平衡相の3回撮影した。造影CT検査の各相のdual energyデータからMMDを用いて脂肪、鉄などの物質の容量比を求め、病理所見や他の検査結果と比較検証した。更に、造影データからはヨード量の推移(貯留、排泄)をパラメータ化して、線維化の進行程度をUS elastography、fibrosan、MRスペクトロスコピー、生検などの検査結果と照合しながら線維化指標を構築した。

4. 研究成果

(1) 肝内脂肪定量における検証

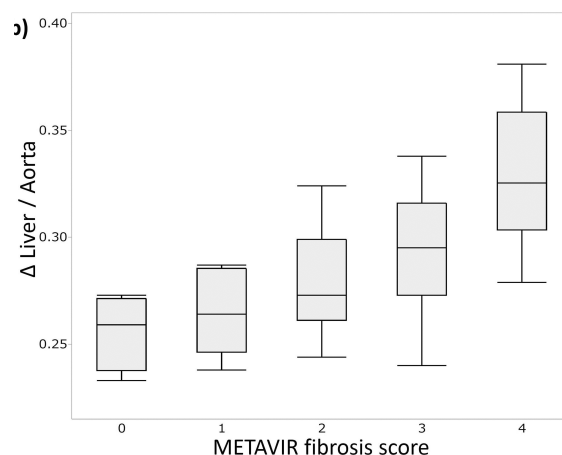
DECT 撮像で得られたデータから組織の成分を定量する技術である MMD 開発した。それを利用して、脂肪やヨードの定量(容量率)が可能かファントムを用いて検討し、高い精度を実証した。更に MMD の臨床的有用性を検証するため、脂肪肝を疑われた 33 例の患者を対象として、MMD、肝脂肪評価の標準的手法である MR スペクトロスコピー、肝組織の針生検によって評価した脂肪量を比較した。臨床診断で脂肪肝とされる 5% 以上の肝脂肪を検出する能力について、ROC 曲線下面積は MMD において 0.88 (95% 信頼区間: 0.74-0.98) であり、MR スペクトロスコピー (0.89 [95% 信頼区間: 0.72-1.00]) に匹敵する精度であった。これにより、体内の脂肪やヨードの濃度を MMD で計測できる可能性を示すことができ、NASH に伴う肝の脂肪沈着や線維化を生検することなく定量的に診断できる非侵襲的早期肝診断システム(仮想 CT 肝生検)の可能性を示した。更に、本 MMD では造影後の CT からヨード成分を差分して仮想の単純 CT 画像を再構成し、そこから脂肪を定量する技術も開発した。その精度を臨床例で検証したところ、仮想単純 CT と真(通常)の単純 CT からの脂肪定量の測定値の誤差は 1% 以下(最小可検誤差)と高い一致性を確認できた。

仮想単純 CT による代替性が明らかになったことで、真の単純 CT の撮像を省略することができる為、患者の X 線被ばくの減量が期待できる。

(2) 肝内線維化定量における検証

線維化が進むと造影 CT で用いるヨード造影剤が肝臓内の間質に入り込み、肝臓からの洗いだしが遅れることを利用し、MMD を用いたヨード定量画像から肝臓の経時的なヨード貯留を定量的に求め、線維化の程度との相関を明らかにした。具体的には肝生検を予定されている 47 例の患者を対象に造影 CT を施行し、平衡相における肝実質への造影剤取り込みを大動脈への造影剤停滞によって正規化することで、肝実質の間質内に存在するヨード造影剤の定量を行い、肝生検における線維化スコア(F スコア)との対比を行った。

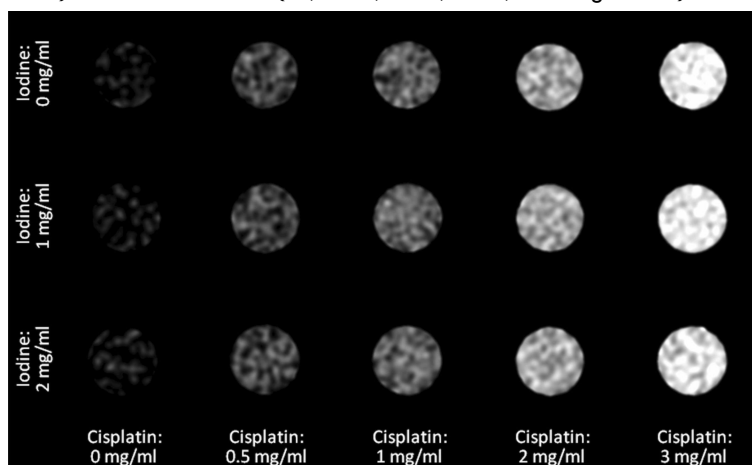
F スコアが F0 から F3 と進行するに従って DECT で解析した数値は上昇し有意な相関を示した ($r=0.645$, $p<0.001$) (右図)。また F スコアを予測するための ROC 曲線を作成したところ、F1 から F4 以上の線維化診断能は曲線下面積 0.795 から 0.855 と比較的良好な診断能が得られた。造影 CT で肝線維化定量が可能となることで、慢性肝障害患者の定期的なフォローアップ検査時に、同時に非侵襲的な肝線維化定量が可能となり、肝生検実施に伴う身体的・経済的負担の軽減が期待できる。



(3) シスプラチン抗がん剤定量における検証

シスプラチンは全がん種のおよそ半分の化学療法レジメンに含まれており、多くの化学療法における Key drug となっている。特に肝臓においては肝細胞癌に対してシスプラチン製剤を用いた動注化学療法が広く行われているため、化学療法時に適切な濃度のシスプラチンが標的外に溢流することなく治療されているかを判断することは臨床的に重要である。シスプラチンはプラチナを基礎として精製される分子化合物であるが、プラチナは原子番号が高く DECT による定量解析によって生体内の物質との弁別が期待できると考え、基礎的研究を行うこととした。ヨード造影剤 (0, 1.0, 2.0 mgI/mL) とシスプラチン (0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 mgPt/mL) をそれぞれ含有した 15 本のアガロースファントムを作成し、DECT 撮像を行い修正された MMD を用いてシスプラチン

分別画像を作成した。精製したシスプラチン濃度とシスプラチン弁別画像での CT 値との間には有意な相関が見られ ($r=0.980$, $p<0.001$)、ヨード造影剤の濃度に影響を受けないことが分かった (右図)。今回の研究ではファントムサイズが小さいため、人体を模擬した大きなサイズのファントムを用いた



基礎研究を追加し臨床応用が可能かどうかの検討を進める予定である。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

Sofue K, Tsurusaki M, Mileto A, Hyodo T, Sasaki K, Nishi T, Chikugo T, Yada N, Kudo M, Sugimura K, Murakami T. Dual-energy computed tomography for non-invasive staging of liver fibrosis: Accuracy of iodine density measurements from contrast-enhanced data. *Hepatol Res* 査読有 48(12) 2018 1008-1019 10.1111/hepr.13205

Sofue K, Itoh T, Takahashi S, Schmidt B, Shimada R, Negi N, Sugimura K, Murakami T. Quantification of Cisplatin Using a Modified 3-Material Decomposition Algorithm at Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography: An Experimental Study. *Invest Radiol*. 査読有 53(11) 2018 673-680 10.1097/RLI.0000000000000491

Shimomura K, Araki F, Kono Y, Asai Y, Murakami T, Hyodo T, Okumura M, Matsumoto K, Monzen H, Nishimura Y. Identification of elemental weight fraction and mass density of humanoid tissue-equivalent materials using dual energy computed tomography. *Physica Medica : European Journal of Medical Physics*. 査読有 39 2017 59-66 10.1016/j.ejmp.2017.05.060.

Toguchi M, Tsurusaki M, Yada N, Sofue K, Hyodo T, Onoda M, Numoto I, Matsuki M, Imaoka I, Kudo M, Murakami T. Magnetic resonance elastography in the assessment of hepatic fibrosis: a study comparing transient elastography and histological data in the same patients. *Abdom Rad* 査読有 Jun;42(6) 2017 1659-1666. 10.1007/s00261-017-1045-3.

Hyodo T, Yada N, Hori M, Maenishi O, Lamb P, Sasaki K, Onoda M, Kudo M, Mochizuki T, Murakami T. Multimaterial decomposition algorithm for the quantification of liver fat content using fast-kilovolt-peak switching Dual-Energy CT: Clinical evaluation. *Radiology* 査読有 283(1) 2017 108-118. 10.1148/radiol.2017160130.

Hyodo T, Hori M, Lamb P, Sasaki K, Wakayama T, Chiba Y, Mochizuki T, Murakami T. Multimaterial decomposition algorithm for the quantification of liver fat content by using fast-kilovolt-peak switching Dual-Energy CT: Experimental validation. *Radiology* 査読有 282(2) 2017 381-389 10.1148/radiol.2016160129.

[学会発表](計 17 件)

Murakami T, Dual/ spectral CT: role in liver imaging, *Asia Radiology* (招待講演) (国際学会) 2018 Singapore

村上卓道, 治療法の選択に影響を与える肝画像診断の進歩第 42 回日本肝臓学会西部会(招待講演) 2017 福岡

村上卓道, SAMI の紹介と肝画像診断の進歩 Society of Advanced Medical Imaging (SAMI) 2017 大阪

Sofue K, Tsurusaki M, Hyodo T, Sasaki K, Mileto A, Sugimura K, Murakami T. Dual-Energy CT for Noninvasive Staging of Liver Fibrosis: Accuracy of Iodine Density Measurements from Contrast-Enhanced Data. 103th Radiological Society of North America. (国際学会) 2017.Chicago

Hyodo T, Yagyu Y, Kono Y, Murakami T. Iodine Density Imaging using Dual-energy CT in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Transcatheter Arterial Chemoembolization: Quantitative Assessment of Ethiodized Oil Retention for Predicting Tumor Recurrence. 103th Radiological Society of North America. (国際学会) 2017 Chicago

Hyodo T, Yada N, Maenishi O, Sasaki K, Kono Y, Murakami T. Virtual Unenhanced Algorithms for Fast-Kilovolt Switching Dual-Energy CT: Comparison Between Dedicated and Non-dedicated Softwares for Assessment of Liver Fat Content. 103th Radiological Society of North America. (国際学会) 2017 Chicago

Murakami T. Advanced CT and MR imaging for improving diagnosis and treatment quality. 7th International Symposium in Computational Medical and Health Technology. (招待講演)(国際学会) 2017 Hyogo

村上卓道, 治療に役立つ肝胆膵画像診断: Development of Liver imaging for Diagnosis and Treatment of HCC . 第 30 回 JCR ミッドウィンターセミナー . 2017, 福岡

村上卓道, 最新の肝癌画像診断 . 第 75 回日本医学放射線学会総会 . 2016, 横浜

Murakami T. New development of MDCT liver imaging. *Japanese-German Radiological*

Affiliation. Bi-Annual Meeting. 2016, Lecture halls of the University Hospital Munich
兵頭朋子, 鶴崎正勝, 村上卓道, MR スペクトロスコピーによる生体ファントム脂肪定量第
35 回日本画像医学会 2016, 東京

村上卓道, 最新の肝画像診断と治療への応用 第 12 回神戸肝臓病研究会 (招待講演) 2016,
神戸

Murakami T, Advanced liver imaging: Improved treatment decision. European Congress
of Radiology 2016. (国際学会) 2016. Vienna

Murakami T, Recent progress of multimodality imaging for HCC. 22th International Seoul
Radiology Symposium. (招待講演) 2015 Seoul

Murakami T, Advanced Liver Imaging The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology
(招待講演) 2014, Kobe

Asato N, Tsurusaki M, Hyodo T, Murakami T, Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis
with Iodine Quantification Using Dual-energy CT in Chronic Liver Disease. 100th
Radiological Society of North America 2014, Chicago

Hyodo T, Murakami T, A Multi-Material Decomposition Algorithm for Liver Fat
Quantification in Dual-Energy CT: Reproducibility of the Method, and Comparison with
MR Spectroscopy. 100th Radiological Society of North America 2014, Chicago

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究分担者氏名: 祖父江 慶太郎

ローマ字氏名: SOFUE Keitaro

所属研究機関名: 神戸大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): 90622027

(2) 研究分担者氏名: 鶴崎 正勝

ローマ字氏名: TSURUSAKI Masakatsu

所属研究機関名: 近畿大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 准教授

研究者番号 (8 桁): 00379356

(3) 研究分担者氏名: 兵頭 朋子

ローマ字氏名: HYODO Tomoko

所属研究機関名: 近畿大学

部局名: 医学部

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): 40403836

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。