

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461820

研究課題名(和文) Diffusion kurtosis imagingを用いた2型糖尿病発症予測

研究課題名(英文) Diffusion Kurtosis Imaging of the Pancreas for the Assessment of HbA1c Levels

研究代表者

野田 佳史 (Noda, Yoshifumi)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60643020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：102名の患者にDiffusion kurtosis imaging(拡散尖度画像)と言われるMRI拡散強調画像の1種を撮像した。拡散尖度画像から得られる膵実質のK値を非糖尿病群、境界群、糖尿病群の3群で比較した。

K値は糖尿病群において、非糖尿病群、境界群と比較し、有意に高い値であり、これまで糖尿病の成因に寄与する膵実質の線維化と相関を示すと報告されていたADC値よりも良い成績であった。これにより拡散尖度画像はより組織の複雑性を反映している可能性があり、糖尿病の進行との関連が示された。

研究成果の概要(英文)：One-hundred-two patients underwent MR imaging included diffusion kurtosis imaging. Patients were classified into three groups using HbA1c values, HbA1c < 5.7% (group 1); 5.7% < HbA1c < 6.5% (group 2); and HbA1c > 6.5% (group 3). Radiologist measured the ADC and K values of the pancreas and compared among 3 groups.

Group 3 was significantly higher in K value than groups 1 and 2. The diagnostic performance for differentiating group 3 from groups 1 and 2 was superior compared with ADC value. These results suggest that the K value of the pancreas may be a better biomarker for grading pancreatic fibrosis and glucose intolerance than the ADC value.

研究分野：画像診断

キーワード：拡散尖度画像 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病患者は 1990 年から患者数が倍増しており、2030 年には 2000 年のさらに 2 倍の患者数が見込まれている。日本でも 2013 年現在、約 710 万人が 2 型糖尿病と診断されており、350 万人が未だ診断を受けていない患者数と推定されている。2 型糖尿病は、いわゆる 3 大合併症の他にも虚血性心疾患、脳卒中、癌といった様々な合併症を発症し得る。これらの合併症に充当される医療費も問題視されており、国民医療費のうち、糖尿病の医療費は約 1 兆 2150 億円と、年々増加傾向にある。2 型糖尿病は発症から数十年が経過する例が少なくないため、本疾患は社会的、医療経済的に早期発見、治療が望まれる。現在、糖尿病の診断は血液検査(HbA1c 値測定)にて行っているが、食事の影響を受けやすく、採血の度に注射針を刺されるといったストレスも少なからず存在する。そこで、非造影、被ばくのない MRI での検査にて非侵襲的に糖尿病発症前にその予測が可能となることが望まれる。

これまで形態診断が主体であった核磁気共鳴画像(MRI)装置は機能画像、灌流画像、成分分析へと発展を遂げつつある。Diffusion kurtosis imaging(DKI)とは拡散強調像の手法の 1 つであり、この画像から得られる K 値は撮像 Voxel 内の水分子拡散がガウス分布からどの程度逸脱しているかを示す。つまり、細胞膜や細胞内小器官、組織内の水成分といった細胞レベルでの微細な構造を反映していると考えられている。DKI はこの組織構造の複雑性をより鋭敏に反映する可能性が高く、画像と糖尿病重症度とを関連づけることができるのではないかと本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は糖尿病の進行に伴い変化する膵実質の病理学的変化に着目し、Diffusion kurtosis imaging を用いて、定量的に糖尿病重症度を判定、発症予測を試みるものである。

3. 研究の方法

(1) ボランティア撮像・撮像法最適化

岐阜大学医学部附属病院に設置されている Philips 社製 3.0T-MRI 装置にて検査を行った。膵の撮像に際して最適化すべきパラメータは 1. 呼吸同期法の有無、2. 心電図同期法の有無、3. 脂肪抑制法の選択、4. 水抑制法の選択、5. 加算回数設定 が挙げられるが、10 名程度のボランティア撮像を複数回施行し、最も再現性の高いパラメータを決定した。その後の検討にて実際の患者画像にて不具合が生じる場合も適時、パラメータを微調整しつつ研究を進めた。

(2) Diffusion kurtosis imaging データ解析  
撮像した DKI は放射線科医である研究代

表者および分担者により、Matlab(TheMathWorks, Inc, Natick, MA, USA)にて構築した専用解析ソフトウェアにより膵実質を頭部、体部、尾部に分けて K 値を計測し、その平均値を求め、パラメータとした。米国糖尿病学会の HbA1c 値を用いた診断基準に照らし合わせ、患者を以下の 3 群に分類した。group 1: HbA1c < 5.7%, group 2: 5.7% ≤ HbA1c < 6.5%, group 3: HbA1c ≥ 6.5%。  
K 値による HbA1c 値との相関を明らかにすると共に、ADC 値との対比を行った。

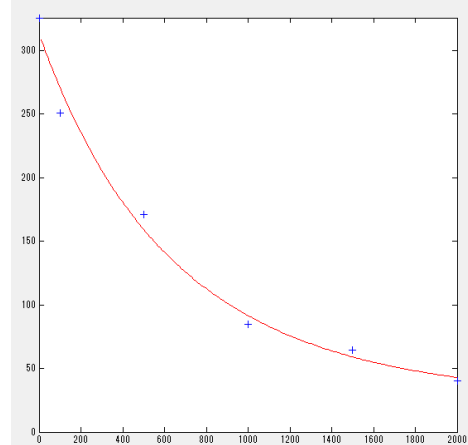
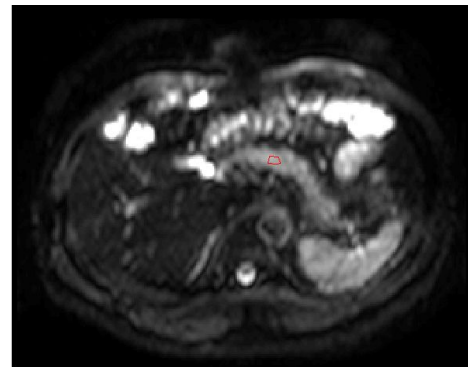


図 1 : Diffusion kurtosis imaging と K 値測定

4. 研究成果

図 2 : 患者背景  
(Noda Y. J Magn Reson Imaging.2016 Jan;43(1):159-65.)

	Group 1 (HbA1c < 5.7%) (n = 31)	Group 2 (5.7% ≤ HbA1c < 6.5%) (n = 41)	Group 3 (HbA1c ≥ 6.5%) (n = 30)	P value
Patient age	63.2 ± 14.7 (57.8-68.6)	68.9 ± 9.3 (66.0-71.9)	67.9 ± 7.1 (65.2-70.5)	0.075
Male:Female	16:15	25:16	21:9	0.34
BMI	22.3 ± 3.4 (21.0-23.6)	22.5 ± 2.9 (21.5-23.4)	23.3 ± 4.0 (21.8-24.8)	0.50
Hemoglobin	12.8 ± 1.5 (12.2-13.3)	13.5 ± 1.7 (12.9-14.0)	14.2 ± 1.4 (13.7-14.8) <sup>a</sup>	0.002
Creatinine	0.8 ± 0.3 (0.7-0.9)	0.8 ± 0.7 (0.6-1.0)	0.8 ± 0.4 (0.6-0.8)	0.86
Cholesterol	173.2 ± 41.8 (157.6-188.8)	178.5 ± 34.8 (166.9-190.1)	184.9 ± 37.9 (170.5-199.3)	0.50
Blood glucose	108.4 ± 27.5 (98.3-118.4)	113.9 ± 21.5 (107.1-120.6)	156.8 ± 47.8 (138.9-174.6) <sup>b</sup>	< 0.001
HbA1c	5.4 ± 0.2 (5.3-5.5)	6.0 ± 0.2 (5.9-6.0) <sup>a</sup>	7.1 ± 0.7 (6.8-7.4) <sup>b</sup>	< 0.001

血中グルコース値(P < 0.001)、HbA1c 値(P < 0.001)は 3 群間で有意な差を認めた。

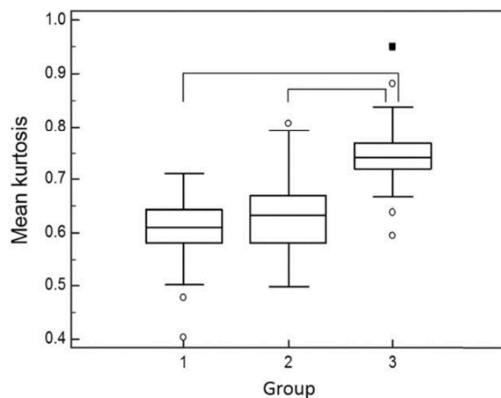
図 3 : K 値および ADC 値と糖尿病重症度との関係

(Noda Y. J Magn Reson Imaging.2016 Jan;43(1):159-65.)

MR imaging sequence	Group 1 (HbA1c < 5.7%) (n = 31)	Group 2 (5.7% ≤ HbA1c < 6.5%) (n = 41)	Group 3 (HbA1c ≥ 6.5%) (n = 30)	P value
Mean kurtosis				
Observer 1	0.60 ± 0.06 (0.40–0.71)	0.63 ± 0.06 (0.49–0.80)	0.74 ± 0.06 (0.59–0.94) <sup>a</sup>	<0.001
Observer 2	0.60 ± 0.06 (0.37–0.70)	0.64 ± 0.01 (0.45–0.79)	0.72 ± 0.05 (0.60–0.87) <sup>a</sup>	<0.001
ICC	0.92	0.91	0.83	
ADC value				
Observer 1	2.58 ± 0.85 (1.17–5.34)	2.37 ± 0.52 (1.48–3.58)	2.09 ± 0.31 (1.49–2.62) <sup>b</sup>	0.009
Observer 2	2.62 ± 0.82 (1.58–5.77)	2.32 ± 0.53 (1.28–3.81)	2.15 ± 0.37 (1.39–2.97) <sup>b</sup>	0.010
ICC	0.93	0.86	0.86	

K 値 ( $P < 0.001$ )、ADC 値 ( $P = 0.009, 0.010$ ) ともに HbA1c 値との有意な相関を認めたと、より強い相関を示したのが K 値であった。

図 4 : 3 群における K 値  
(Noda Y. J Magn Reson Imaging. 2016 Jan; 43(1): 159-65.)



Group 3 において、他の 2 群と比較し、有意に高い K 値を示した。Group 3 の診断能は K 値で感度 90%、特異度 88%、AUC 値 0.92 であり、ADC 値では感度 93%、特異度 42%、AUC 値 0.67 であった。K 値の AUC 値は ADC 値と比較して有意に高値であった ( $P < 0.0001$ )。

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)

Noda Y, Kanematsu M, Goshima S, Horikawa Y, Takeda J, Kondo H, Watanabe H, Kawada H, Kawai N, Tanahashi Y, Bae KT. Diffusion kurtosis imaging of the pancreas for the assessment of HbA1c levels. J Magn Reson Imaging. 2016 Jan; 43(1): 159-65. 査読あり

[学会発表] (計 3 件)

野田佳史. 膵臓の MRI 診断 Update : 拡散強調画像を中心に. 第 43 回日本磁気共鳴学会、東京ドームホテル (東京) 2015 年 9 月 12 日

野田佳史、五島 聡、河合信行、近藤浩史、渡邊春夫、棚橋裕吉、兼松雅之. 拡散尖度画像を用いた糖尿病重症度に関する検討. 第 42 回日本磁気共鳴学会、ホテ

ルグランヴィア京都 (京都) 2014 年 9 月 16 日

野田佳史、五島 聡、近藤浩史、渡邊春夫、棚橋裕吉、兼松雅之. Diffusion Kurtosis Imaging を用いた糖尿病重症度に関する検討. 日本医学放射線学会第 156 回中部地方会、AOSSA 福井市地域交流プラザ (福井) 2014 年 7 月 6 日

[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

野田 佳史 (NODA Yoshifumi)  
岐阜大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号 : 60643020

(2) 研究分担者

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

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

近藤 浩史 (KONDO Hiroshi)  
帝京大学・医学部・教授  
研究者番号 : 20324311

渡邊 春夫 (WATANABE Haruo)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講

師

研究者番号：30456529

河合 信行 (KAWAI Nobuyuki)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20724561

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )