

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：34419
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2021
課題番号：17K10379
研究課題名（和文）ヨード密度CT画像を用いた肝線維化の評価法の開発

研究課題名（英文）Dual-energy computed tomography for non-invasive staging of liver fibrosis: Accuracy of iodine density measurements from contrast-enhanced data.

研究代表者

鶴崎 正勝 (Tsurusaki, Masakatsu)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00379356

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）：米国GE社と共同開発したデュアルエナジーCTの物質分別技術によるヨードマップ画像を用い、慢性肝炎の肝線維化の程度を測定できるかを示した。病理学的に線維化の程度スコア化された臨床例において検証した。Liver/Aorta指標が線維化とよい相関認め、従来用いられるMRIやUSによるエラストグラフィだけでなく、ルーチン検査の造影ダイナミックCTを用い、侵襲的な肝生検による線維化判定を代用できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1. ウイルス性肝炎において肝線維化の非侵襲的な評価が可能になる。

現在、肝線維化診断には肝生検が必須であるが、CTというさらに簡便で侵襲の少ない検査法での評価が可能となることで、抗ウイルス治療前後など繰り返しの評価が簡便に行えるようになる。2. 客観性が高く、導入が容易である。

造影剤の肝への取り込みを絶対値であるヨード密度で定量・数値化するため、より客観性の高い測定ができる。また日常的に臨床使用されている造影CTの際に測定できる画像を用いるため新たな機器やソフトウェアの購入、特殊な条件設定が不要である上に再現性も高い

研究成果の概要（英文）：We have shown that iodine map imaging using the Dual Energy CT material fractionation technology developed in collaboration with GE of the United States can be used to measure the degree of liver fibrosis in chronic hepatitis. The Liver/Aorta index correlated well with fibrosis, indicating the possibility of substituting invasive liver biopsy for fibrosis determination using routine contrast-enhanced dynamic CT, in addition to conventional MRI and US elastography. The results showed the possibility of substituting invasive liver biopsy for fibrosis determination using routine contrast-enhanced dynamic CT in addition to conventional MRI and US elastography.

研究分野：CT、MRI、放射線医学

キーワード：CT DECT 放射線医学 ヨード造影剤 肝線維化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国は世界的にみて肝細胞癌の多発地域の一つである。2009年における全国の肝細胞癌の死亡数は3万2千人)で、部位別がん死亡数にて、肺癌、胃癌に次いで第3位であった。肝細胞癌の発生母地は肝硬変、つまり肝炎ウイルスや脂肪肝などの肝臓の慢性の炎症において、肝細胞の壊死と再生が繰り返されるうちに線維化・血流異常をきたした状態である。よって肝細胞癌発生を減少せしめるため肝炎の治療は極めて重要である。

ウイルス性肝炎は慢性肝炎から肝硬変症へと至り、長期の経過を呈する疾患である。本邦ではキャリアも含めるとB型肝炎患者は推定110万~140万人、C型肝炎患者は推定190万~230万人とされる。肝線維化はこれら肝実質の持続的な炎症に対して創傷治癒のレベル以上に細胞外マトリックスの線維が増殖し続ける病態であり、非代償性肝硬変がその終末像とされ、門脈圧亢進症や肝細胞癌発生の危険因子となる。これらウイルス性肝炎に対し特にこの1,2年に本邦でも極めて効果の高い抗ウイルス薬が使用可能となり治癒率は格段に向上している。ゆえに肝線維化や肝硬変症の診断はウイルス性肝炎に対する薬物治療の適応や患者予後予測に際して非常に重要であるが近年、その重要性はますます高まってきている。

肝の線維化や壊死性炎症活性の診断は一般に経皮的肝生検により行われるものの、肝生検では検査全体の3%に何らかの合併症を生じ、死亡率も0.03%と報告されているため、臨床の現場では繰り返し行うことは困難である。このような背景を元に画像を用いた非侵襲的な診断法の開発への取り組みが行われてきたが、現在のところ肝線維化の正確な非侵襲的検査方法は確立されたものがなく、有効な非侵襲検査法の開発が切望されている。

一般に使用される造影CT検査用のヨード造影剤は肝細胞には取り込まれず、一定時間、肝細胞間の間質に停滞しその後血流によって静脈に洗い出されるのが、間質に線維が増加すると停滞時間が延長することが知られている。そこで、申請者は経時的に肝実質のヨード濃度を定量し、ヨードのダイナミックカーブを解析することで線維化の評価が可能と考え、すでに慢性肝炎・肝硬変患者のうち肝生検や手術標本から病理学的に肝の線維化 stage が証明されている症例において、DECTを用いた造影CTにおいて得られる肝実質のヨード密度画像におけるヨードの動態と病理の対比をすることにより肝線維化診断に寄与することを研究してきた(予備データあり、後述)。上記の背景および申請者の研究成果を踏まえ、現在普及の進んでいるDECTの有用性が明かとなれば、慢性肝疾患における検査の侵襲性を低減かつ、適切な治療方針の決定に寄与しうるため、対象となる患者層に研究成果を還元できると考えられる。

2. 研究の目的

慢性肝炎・肝硬変患者において腫瘍のスクリーニングで一般的に行われている造影ダイナミックCT画像を使用する。造影CT画像から肝臓のヨード密度画像を作成して造影剤の動態を定量・数値化することにより肝線維化診断に導入可能な非侵襲的検査法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

(1) DECTを用いた material decomposition 法によるヨード密度画像における造影剤の定量・数値化の再検証

まず、含有ヨード濃度を7種類(0,100,500,1000,2000,3000,5000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$)に調整した実験用ファントムを作成して撮影を行う。撮影には当院のDECT装置(GE社製,Discovery 750HD)を使用し、material decomposition 法(GE社での商品名:Gemstone spectral imaging; GSI)を使用しヨード密度画像を作成する。GSIではヨード密度画像と水密度画像を同時取得できるため、画像からの定量値を実測値と対比し、十分な相関関係が見られること、低濃度のヨード濃度でも定量性が担保されるか、を検証する。当初の計画と異なり、ファントム実験で良好な結果が得られない場合は、投与ヨード濃度、容量の調整を検討する。

(2) ヨード密度値の定量測定と最適なパラメーターの発見、ヨード停滞率(residual ratio)の妥当性の検討

正常肝を有するボランティア患者10名および、生検にて組織学的に肝線維化が評価されたウイルス性慢性肝炎・肝硬変を有する臨床患者に対して、文書による同意取得の上で、DECTによる造影ダイナミックCT撮像を行いデータを収集する(倫理委員会承認済)。ボランティアに関しては近畿大学放射線診断科および中央放射線部からも募り、肝臓内科、肝胆膵外科に協力を頂いて臨床患者の症例集積を行う。CT撮像は通常の臨床で行われる撮像方法にのっとり、造影剤投与前および投与後3相(動脈相,門脈相,平衡相)を撮像し、各相でのヨード密度画像を作成し、ヨード密度をROIにて測定する。そのデータをもとに、肝線維化と関連のあるパラメーターを探索する。現在までの検討では、平衡相と門脈相から得られたヨード停滞率(residual ratio)が肝線維化と良い相関を認めており、その値の妥当性の検討を組織学的な肝線維化との比較にて検証する。

(3) 至適カットオフ値算出による肝線維化診断の妥当性の検証

CT 撮影を行ったウイルス性慢性肝炎・肝硬変を有する臨床患者から得られたデータの解析を行う。ヨード密度画像の計測値より至適パラメーターが得られた場合はそのパラメーターと、および上記、ヨード停滞率 (residual ratio) を組織学的な肝線維化スコアと比較し、各スコアを有意に分別できる至適カットオフ値を ROC 解析にて算出し感度・特異度を評価することで肝線維化の診断方法としての妥当性を検証する。また、組織検体から得られた他のスコア (脂肪化、炎症細胞浸潤、風船様変性) とヨード密度を用いたパラメーター値との関連を多変量解析 (重回帰分析) にて評価を行う。

当初の計画と異なり、停滞率を含むヨード密度を用いたパラメーター値が肝線維化の評価に寄与しなかった時に備え、ウイルス性慢性肝炎・肝硬変における組織学的肝線維化スコアを評価可能な下記の検査方法との比較検討も同時に行う。

生化学的指標：ヒアルロン酸, Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 index

MRI 硬度画像：GE 社 MRI 装置 Signa 1.5T+MR touch を有し当施設で測定可能

超音波硬度画像：Fibroscan, SWE, RTE いずれも当施設に有し測定可能

4. 研究成果

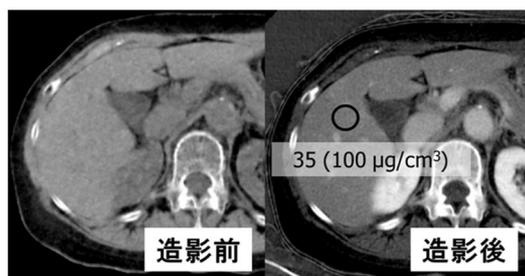
Sofue K, Tsurusaki M, Mileto A, Hyodo T, Sasaki K, Nishii T, Chikugo T, Yada N, Kudo M, Sugimura K, Murakami T. Dual-energy computed tomography for non-invasive staging of liver fibrosis: Accuracy of iodine density measurements from contrast-enhanced data. Hepatol Res. 48(12):1008-1019. 2018

米国 GE 社と共同開発したデュアルエネルギーCT の物質分別技術によるヨードマップ画像を用い、慢性肝炎の肝線維化の程度を測定できるかを示した。

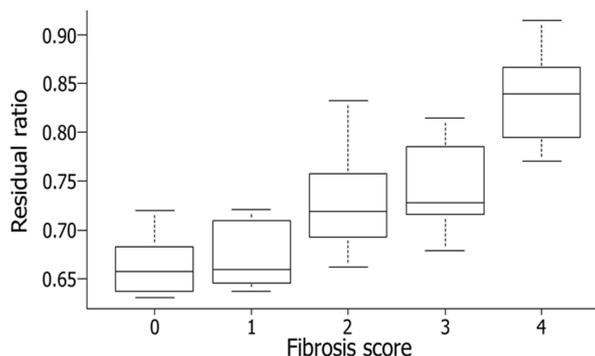
DECT で撮像された肝ダイナミック造影 CT の投与前後の各相の画像においてヨードマップの作成が可能であった (下図)。

その平衡相と門脈相画像から得られた停滞率と組織学的な肝線維化のスコアに良好な相関が見られることも検証できた (下表)。

病理学的に線維化の程度スコア化された臨床例において検証した。Liver/Aorta 指標が線維化とよい相関認め、従来用いられる MRI や US によるエラストグラフィだけでなく、ルーチン検査の造影ダイナミック CT を用い、侵襲的な肝生検による線維化判定を代用できる可能性を示した。



ヨード密度画像:
造影後のヨード密度画像ではROI内のヨードの定量が可能であった。



Iodine density of plain CT : I_0

Iodine density of 2nd phase : I_2

Iodine density of 3rd phase : I_3

$$\text{Rate of residual iodine density from 2nd phase to 3rd phase} = \frac{I_3 - I_0}{I_2 - I_0} = \text{Residual ratio}$$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsurusaki M, Numoto I, Oda T, Wakana M, Suzuki A, Yagyu Y, Matsuki M, Ishii K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Assessment of Liver Metastases Using CT and MRI Scans in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Effects of Observer Experience on Diagnostic Accuracy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12061455.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aoki T, Kudo M, Ueshima K, Morita M, Chishina H, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Minami Y, Tsurusaki M, Nishida N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploratory Analysis of Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Who Have Failed Prior PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 3048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12103048.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sofue K, Onoda M, Tsurusaki M, Morimoto D, Yada N, Kudo M, Murakami T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Dual-frequency MR elastography to differentiate between inflammation and fibrosis of the liver: Comparison with histopathology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging.	6. 最初と最後の頁 1053-1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26903.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsurusaki M, Sofue K, Onishi H, Goshima S, Higaki A, Isoda H, Haradome H, Ishii K, Murakami T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Predictive factors of truncation artifacts in the arterial phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: a nationwide multicenter study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol.	6. 最初と最後の頁 165-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-020-01052-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsurusaki M, Sofue K, Hori M, Sasaki K, Ishii K, Murakami T, Kudo M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Dual-Energy Computed Tomography of the Liver: Uses in Clinical Practices and Applications.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11020161.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sofue K, Tsurusaki M, Mileto A, Hyodo T, Sasaki K, Nishii T, Chikugo T, Yada N, Kudo M, Sugimura K, Murakami T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Dual-energy computed tomography for non-invasive staging of liver fibrosis: Accuracy of iodine density measurements from contrast-enhanced data.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1008-1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13205.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsurusaki M, Oda T, Sofue K, Numoto I, Yagyu Y, Kashiwagi N, Murakami T.	4. 巻 91
2. 論文標題 The technical aspects of a feasible new technique for ipsilateral percutaneous transhepatic portal vein embolization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Radiol.	6. 最初と最後の頁 20180382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20180124.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sofue K, Onoda M, Tsurusaki M, Morimoto D, Yada N, Kudo M, Murakami T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Dual-frequency MR elastography to differentiate between inflammation and fibrosis of the liver: Comparison with histopathology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging.	6. 最初と最後の頁 1053-1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26903.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toguchi M, Tsurusaki M, Yada N, Sofue K, Hyodo T, Onoda M, Numoto I, Matsuki M, Imaoka I, Kudo M, Murakami T	4. 巻 42
2. 論文標題 Magnetic resonance elastography in the assessment of hepatic fibrosis: a study comparing transient elastography and histological data in the same patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Abdom Radiol (NY). 2017 Jun;42(6):	6. 最初と最後の頁 1659-1666.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00261-017-1045-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Sofue K, Tsurusaki M, Murakami T.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature Switzerland AG	5. 総ページ数 12
3. 書名 Multislice CT, Fourth Edition	

1. 著者名 Sofue K., Tsurusaki M., Murakami T.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer, Berlin	5. 総ページ数 10
3. 書名 Cirrhotic Liver. Medical Radiology.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	村上 卓道 (Takamichi Murakami) (20252653)	神戸大学・医学部・教授 (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	兵頭 朋子 (Tomoko Hyodo) (40403836)	近畿大学・医学部・助教 (34419)	
研究分担者	祖父江 慶太郎 (Keitaro Sofue) (90622027)	神戸大学・医学部附属病院・講師 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関