



Title	MRI定量的磁化率マッピングによる肝硬変および肝線維化進行度の評価 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	吉川, 仁人
Description	配架番号 : 2670
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14987号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85864
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIKAWA_Masato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(医学) 氏名 吉川仁人

学位論文題名

MRI 定量的磁化率マッピングによる肝硬変および肝線維化進行度の評価
(Evaluation of liver cirrhosis and liver fibrosis using quantitative susceptibility mapping of MRI)

【背景と目的】 肝線維化の診断は、慢性肝疾患の治療適応の判断、予後予測に重要である。低侵襲的評価法として超音波検査や MRI (magnetic resonance imaging)によるエラストグラフィが現在用いられているが、熟練度への依存等の課題があり、より再現性の高い評価法が望まれている。また、肝内鉄沈着のモニタリングも慢性肝疾患の病態把握に重要である。定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)は磁化率を定量的に画像化する MRI の手法であり、肝硬変を含む慢性肝疾患の肝臓では、肝内磁化率は鉄沈着の増加によって磁化率が上昇し、線維化の進行により磁化率が低下することが予想される。

第 1 章では、肝線維化の終末像とされる肝硬変に注目した。肝硬変では、鉄沈着と偽小葉の形成および各偽小葉間への線維性結合織の蓄積を反映して、肝内磁化率が正常肝と比較して変化していること、そしてこの変化は不均一・不規則であることが想定されたため、ヒストグラム解析に加えてテクスチャ解析も有効であると予想した。そこで、肝硬変患者と肝疾患の既往のない患者の肝 QSM 画像のヒストグラム解析と二次統計量によるテクスチャ解析を行い、肝硬変の有無による肝内磁化率の違いを検討した。

第 2 章では、第 1 章の結果を踏まえて、肝内磁化率のヒストグラム解析により肝線維化の進行度が段階的に予測可能かどうかを検討した。超音波によるエラストグラフィで測定された肝弾性度、および病理組織学的な肝線維化ステージと、肝内の磁化率画像および R2*マッピング画像のヒストグラム解析との相関性を中心に検討した。

【対象と方法】 第 1 章では、2016 年 6 月から 2018 年 1 月までの期間、北海道大学病院において上腹部 MRI(QSM)を撮像した 20 歳以上の患者を抽出し、画像所見または病理組織学的に肝硬変と診断された 5 例の患者(肝硬変群)と肝疾患の既往のない 7 名の患者(対照群)を選出した。QSM 画像に対して円形 Region of interest(ROI)を、各患者につき肝内の Couinaud 分類の各亜区域(S1~S8)実質にそれぞれ 1 カ所ずつ、合計 8 カ所設置した。各 ROI よりヒストグラム解析による 9 つの特徴量(平均、分散、歪度、尖度、1,10,50,90,99 パーセンタイル値)と、二次統計量によるテクスチャ解析として距離 1 の GLCM 解析による 11 項目の特徴量、RLM 解析による 5 項目の特徴量を算出した。算出した各特徴量の平均値に関して、2 群間の比較を行った。

第 2 章では、2017 年 7 月から 2019 年 10 月までの期間、北海道大学病院において上腹部 MRI(QSM)を撮像した 20 歳以上の患者を抽出し、MRI 検査前後 8 ヶ月以内に超音波エラストグラフィによる肝弾性度測定が施行されている、かつ肝生検または肝切除標本を用いて新犬山分類に基づく肝線維化ステージが診断されている 16 症例を選出した。このうち、画像のアーチファクトが著明な 1 例や QSM の再構成に失敗したと考えられる 1 例を除外した。計 14 症例を解析対象として、各患者につき、QSM 画像に対して円形 ROI を第 1 章とほぼ同様の手法で設置した。各 ROI よりヒストグラム解析の各特徴量を抽出し、患者毎に平均化した。各特徴量と、肝弾性度および新犬山分類に基づく病理組織学的肝線維化ステージ(F0~F4)との相関を調べた。また、全症

例を F0-1 (F0 + F1、線維化:無し～軽度)対 F2-4 (F2 + F3 + F4、中程度以上の線維化)、F0-2 (F0 + F1 + F2、線維化:無し～中程度)対 F3-4 (F3 + F4、重度の線維化～肝硬変)の 2 パターンの 2 群にわけ、それぞれのパターンでの 2 群間比較を行ったほか、さらに、F2 以上のステージの線維化と F3 以上のステージの線維化を予測・診断するため、各特微量の receiver-operator characteristics (ROC) 解析を行った。磁化率測定の実験性は級内相関係数を計算して評価した。

【結果】 第 1 章では、肝硬変群の 1 例において、肝内磁化率が突出して不自然なほどに不均一となっていた。同症例の R2*が他の症例と比較して突出して高値を示しており、その影響で QSM の再構成に失敗したと判断し、同症例のデータを全て除外した上で解析を行った。肝硬変群と対照群の間で、磁化率の平均値に有意差を認めなかったが、分散は肝硬変群で有意に高値を示した。また、肝硬変群で 1, 10 のパーセンタイル値は有意に低値、90, 99 のパーセンタイル値は有意に高値を示した。一方、二次統計量によるテクスチャ解析で有意差を示した項目は全 16 項目中 2 項目に留まった。

第 2 章では、肝内磁化率の平均、50・90・99 パーセンタイル値が肝弾性度および肝線維化ステージと有意に相関していた。また、これらの特微量に関しては F2 以上、F3 以上の線維化診断のいずれにおいても ROC 解析の曲線下面積が 0.8 を上回った。級内相関係数は検者内・検者間のいずれも概ね良好に一致していた。

【考察】 第 1 章では、肝硬変群で肝内磁化率が不均一に高値と低値になっていることが示され、鉄沈着と線維化という、互いに磁化率として相反する作用を及ぼす現象が不均一にみられているのを反映していると思われた。QSM 画像でみる磁化率は肝内の鉄沈着のみならず線維化を反映し、ヒストグラム解析が肝線維化の評価に有用である可能性が示唆される。一方、二次統計量によるテクスチャ解析で有意差を示したのは 16 項目中 2 項目とわずかであった。本章では肝硬変群の中に解析対象の 4 例中代償性の症例が 2 例含まれていた。肝硬変の状態が代償性から非代償性に進行するに従って肝内磁化率のテクスチャの不均一性が顕著になると想定され、二次統計量によるテクスチャ解析では肝線維化の終末像である肝硬変の中でも比較的進行した症例でしか肝内磁化率のテクスチャの変化を検出できない可能性があり、より早期の肝線維化の診断・評価の有用性に乏しいと考えられた。

第 2 章では、平均値、50, 90, 99 パーセンタイル値が肝弾性度および肝線維化ステージとの間で有意に相関する、という結果が得られた。本章では線維化がない症例から、線維化が高度だが肝硬変までには至らない程度の症例が多数含まれており、背景として前章の肝硬変群と比較して肝線維化の進行度が軽微であったと思われる。そのため、肝内線維成分を反映した磁化率低下の影響が相対的に少なかった一方で、肝萎縮による ROI 内の実質組織が減少し、沈着鉄による磁化率の相対的上昇が反映された可能性がある。また、分散も有意ではないが肝線維化ステージと中程度の相関を示しており、線維化の進行による肝内磁化率の不均一化を反映している可能性が考えられる。さらに平均値、50, 90, 99 パーセンタイル値は F2 以上・F3 以上の線維化診断において高い診断能を示した。肝の QSM 画像のヒストグラム解析は、肝線維化の段階的な進行度診断に寄与できる可能性がある。

【結論】 磁化率を定量的に画像化する QSM 画像のヒストグラム解析により、肝硬変および肝線維化の進行に伴う線維結合織の蓄積と鉄沈着を反映すると思われる肝内磁化率の不均一な変化を定量的に検出することができた。QSM によって算出される肝内磁化率のヒストグラム解析は、肝線維化の段階的な進行度診断や病態把握に寄与できる可能性がある。