



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 吉川 仁人

主査 教授 谷口 浩二
審査担当者 副査 教授 本間 明宏
副査 准教授 加藤 徳雄

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)

本論文は、肝硬変および肝線維化による肝内磁化率の変化を明らかにすることを目的とした。第 1 章では肝硬変患者と肝疾患の既往のない患者の肝の磁化率強調マッピング (quantitative susceptibility mapping, 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調べるため、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。

審査にあたり、副査の本間教授から QSM の撮像法について質問があり、申請者は特殊な装置は使用しておらず、日常診療で使用している MRI 装置で撮像が可能であると回答した。次に、QSM の再構成に失敗した症例が散見されたが、このようなケースに対して対処可能な撮像法や解析法があるかという質問があり、申請者からは再構成の失敗は高度な肝内鉄沈着による緩和速度の指標である R2*の異常高値が原因と考えられ、現状では対応可能な方法がなく今後の課題であり MRI 機器メーカーと検討するとの回答があった。最後に、第 2 章で超音波によるエラストグラフィや病理組織学的肝線維化ステージと、肝 QSM 画像のヒストグラム解析の複数の項目が有意に相関していた、という結果の一般化妥当性について質問があった。これに対して、申請者は QSM 画像の解析が肝線維化の診断や評価に有用で

ある可能性が示されたが、一般化を目指すに当たっては MR エラストグラフィにより測定された肝弾性度との亜区域毎の比較・検討が必要と考えられ、健常ボランティアを対象に MR エラストグラフィと QSM 画像を同時取得して比較する研究を開始していると回答した。

副査の加藤准教授から、第 1 章で検査者内・検査者間の級内相関係数の計算による再現性を検討しなかった理由について質問があり、申請者からは第 1 章は立案する仮説の方向性を位置付けるための探索的な検討であるため省略したとの回答があった。次に、第 2 章では 90, 99 パーセントイル値が肝線維化ステージと有意に相関していたが、この結果は鉄沈着の影響が大きく線維化を反映していないのではないかとという質問があり、申請者は本来鉄量と有意に相関する $R2^*$ と肝線維化ステージとの間に有意な相関がみられなかった点から、鉄沈着のみが大きく影響していたとは必ずしもいえず、線維化による実質組織の減少も反映している可能性を回答した。続いて、第 2 章の結果は患者毎に全亜区域の ROI のデータを平均化したものであり、超音波エラストグラフィの測定部位や組織標本の採取部位における肝弾性度および肝線維化のステージと一致していないのではないかとという質問があり、申請者は確かに厳密には一致していない可能性があるが、今回は肝全体のびまん性変化を調べるために各亜区域に ROI をとり得られた値を平均化する手法をとった、と回答した。最後に、第 2 章の結果における統計学的記述に関して、AUC95%信頼区間の上限が 1 を超えている項目や級内相関係数 95%信頼区間がマイナス値になっている項目が指摘され、申請者より生物統計学教室の先生方への相談等を検討するとの回答があった。

主査の谷口教授から、QSM の解析結果は各社の MRI 機器により異なる可能性があるかという質問があり、申請者は現状では他社の機器で撮像ができておらずパラメータ等の調整が必要と考えられ、調整次第で磁化率の値が変化する可能性を回答した。次に、QSM による病理学的肝線維化予測の目標について質問があり、申請者は各疾患の治療適応の判断指標および線維化の可逆性を踏まえて、犬山分類で F4 はもちろんのこと F2 や F3 の段階で線維化ステージのより正確な予測を目指すとして回答した。最後に、第 1 章、第 2 章とも結果の記述に関して、表→グラフ(箱ひげ図)への変更やグラフにおけるフォントの拡大等の調整を行うように助言があり、申請者より頂いた助言の通りに修正するとの回答があった。

この論文は、QSM 画像によって算出される肝内磁化率のヒストグラム解析により、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を明らかにしたことが評価される。今後、この解析方法を発展させて、種々の慢性肝疾患の治療における肝線維化の治療効果判定の指標として臨床で使用されることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。