

氏名	いとう えみ 伊東 絵美		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1850 号		
学位授与の日付	令和 2 年 10 月 1 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	Usefulness of iodine-blood material density images in estimating degree of liver fibrosis by calculating extracellular volume fraction obtained from routine dual-energy liver CT protocol equilibrium phase data: preliminary experience （日常診療で用いる dual-energy CT (DECT) 平衡相から得られる extracellular volume fraction (ECV) を用いた肝線維化の推定における iodine-blood material density image の有用性についての初期検討）		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	長谷川 傑
	（副 査） 福岡大学	教授	植木 敏晴
	福岡大学	准教授	吉松 軍平

内 容 の 要 旨

【目的】

慢性肝疾患において線維化の程度は直接的（肝不全）あるいは間接的（肝癌発生の母地）に患者の生命予後にかかわる重要な因子である。従来、肝線維化は経皮的肝生検によって診断されてきたが、稀ではあるが重篤な合併症を引き起こしうる点、少ないながらも痛みを伴う侵襲性、並びに肝全体の 5 万分の一程度の標本で評価することに起因するサンプリングエラーの存在、等から非侵襲的に肝の広い範囲を評価できる手法の出現が望まれていた。最近では超音波や MR による elastography（それぞれ USE、MRE）が注目を集めているが、特に MRE はその再現性、正確性において定評が確立されつつある。ただしこれらはいずれも通常の検査に加え専用のソフトまたはハードウェアを必要とするという欠点がある。一方、CT においても extracellular volume fraction (ECV) を用いた肝線維化の推定法が提唱されている。これは造影後平衡相画像から単純相の引き算をしたうえでヘマトクリット値で補正することにより比較的容易に得られる指標であり、日常の経過観察用 CT の情報から後方視的に、何も負担を追加することなく肝線維化の情報が得られる点が利点と言える。さらに、CT の新しい技術である Dual-energy CT

(DECT)を応用すれば単純相無しで、平衡相のみから ECV が算出できることに我々は着目し、本研究を企画した。それに際し、DECT の解析に一般的に用いられる基準物質としてヨードと水を用いるヨード（水）画像：iodine(-water) image(I-W)ではなく、血液とヨードを用いるヨード（血液）画像：iodine (-blood) image (I-B)を世界で初めて考案し、その臨床上の有用性について検討した。

【対象と方法】

対象は2016年4月から2017年5月までに、当院にてDECTとMR elastography (MRE)を3ヶ月以内にいずれも施行された、慢性肝疾患の患者52症例（B型肝炎11例、C型肝炎24例、非B非C肝炎3例、アルコール性肝障害1例、その他2例、正常肝11例）である。

I-WとI-BはいずれもDECT平衡相（造影から240秒後に撮像）から生成され、ECVを計算した。ECVは細胞外血管外腔と血管内腔を加えた領域の割合であり、以下の式で算出される。

$$ECV = (1-hematocrit \text{ value}) * ID \text{ organ} / ID \text{ bp}, \text{ または} \\ (1-hematocrit \text{ value}) * \Delta O_{\text{organ}} / \Delta BP$$

ここで、

ID organ = 関心臓器(今回は肝臓)のヨード画像での測定値

ID bp = blood poolのヨード画像での測定値

ΔO_{organ} = 関心臓器における単純相と平衡相のCT値の差

ΔBP = Blood Poolの単純相と平衡相のCT値の差

肝臓の測定には、右葉で血管や腫瘍、アーチファクトを除いてなるべく大きく関心領域を設定した。

Blood poolとしては、過去の報告に基づいて肝門部レベルの腹部大動脈 (Ao)を当初用いていたが、この部位はDECT特有の椎体周囲のアーチファクトが強く、大動脈のCT値測定に大きく影響することから、椎体から離れた、アーチファクトの少ない肝直上レベルの下大静脈 (IVC)も用いて検討した。すなわち、2種類の基準物質を用いたヨード画像 (I-W vs I-B) と2種類のblood pool (Ao vs IVC)があるので、計4種類のECV ($ECV_{I-W \text{ Ao}}$ 、 $ECV_{I-W \text{ IVC}}$ 、 $ECV_{I-B \text{ Ao}}$ 、 $ECV_{I-B \text{ IVC}}$)を得た。従来法を用いたECV ($ECV_{\text{conv Ao}}$)は 通常の120kVp画像に相当する65keV画像上で計算し比較した。

統計解析は上記5つのECVに対して、MREを用いて得られた肝硬度をreference standardとした解析ではPearsonの相関分析を、病理学的に証明された線維化のグレードをreference standardとした解析ではSpearmanの順位相関分析を用い、それぞれの相関係数 (R^2 、rho値) を指標として評価した。

【結果】

肝硬度と5つのECV ($ECV_{\text{conv Ao}}$ 、 $ECV_{I-W \text{ Ao}}$ 、 $ECV_{I-W \text{ IVC}}$ 、 $ECV_{I-B \text{ Ao}}$ 、 $ECV_{I-B \text{ IVC}}$) との相関の R^2 値はそれぞれ 0.26、0.34、0.44、0.39、0.52 であった (すべて $p < 0.0001$) 。

病理学的線維化グレードとの相関は、28 症例で検討され、rho 値はそれぞれ 0.61、0.60、0.71、0.68、0.76 であった（すべて $p < 0.001$ ）。

以上よりいずれの検討においても $ECV_{I-B IVC}$ との相関が最も高いという結果になった。

【結論】

日常診療で用いられる DECT 平衡相から計算された $ECV_{I-B IVC}$ は MRE で得られた肝硬度や病理学的グレードと最も高い相関を示し、肝線維化の指標として有望であることが示された。

審査の結果の要旨

本論文は、Dual Energy CT による肝 CT の平衡相から得られるヨード密度画像を用いて細胞外液容積率 (ECV) を算出し、それが肝線維化の指標となりうるかを検討したものである。著者らは①ヨード密度画像を従来のヨードと水を基本物質としたモデルではなくヨードと血液を基本物質とするモデルで算出すること、②ECV の算出の際に用いられる血液プールを従来の大動脈ではなく、下大静脈に設定すること、の 2 点を世界で初めて考案し、この新たな ECV により比較的高い精度で肝の線維化を推定できることを示した。本研究により、新たに別の検査や被曝等の侵襲を追加することなく、慢性肝疾患患者の通常の日常診断に用いる CT データから後方視的に肝線維化の程度が推定できることを示したことは臨床的意義が高い。以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

1. 斬新さ

Dual Energy CT を用いた ECV による肝線維化の推定に関する研究はほとんどなく、殊にヨードと血液を基本物質にしたヨード密度画像を用いる事、及び血液プールに下大静脈を用いる事、は世界初の試みであり、極めて斬新と言える。

2. 重要性

肝線維化は直接的には肝不全を介して、または間接的には肝癌発癌を介して慢性肝疾患の予後に大きく関与することが知られているが、その従来の gold standard は病理診断であった。しかしこれにはサンプリングエラーの問題や少ないながらも致死的合併症の問題があり、非侵襲的診断法が望まれていた。現在、US、MR を用いたエラストグラフィ (USE, MRE) が臨床応用されているが、CT を用いた手法は普及していない。通常の診断用 CT のデータから後方視的に肝線維化の程度を推定できる本法が確立できれば、慢性肝疾患患者への有用性は大きいと考えられる。

3. 研究方法の正確性

本研究は肝線維化の **reference standard** として **MR** エラストグラフィによる肝硬度と病的線維化グレードを用いている。**MR** エラストグラフィは国内では第一号臨床機として 2012 年から本院に導入され臨床応用しているが、非侵襲的肝線維化評価法としては最も優れていることが確立している手法である。病理と対比できたものが 28 例と若干少ない点を 52 例全てに **MR** エラストグラフィで対比できたことで補っており、一定の正確性は担保されていると考えられる。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。臨床的に軽症とされる肝線維化 **F0-2** と重症である **F3-4** を区別する **ECV** の **cutoff** 値が **26.4%**であることを明瞭に示し、明日からの臨床応用も可能な形で提示している。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な質疑応答が行われた。

Q: **USE, MRE** では炎症によっても硬度が上昇することが知られているが炎症との相関は見たのか？

A: 今回は病理レポートに炎症の記載がないものが散見されたので敢えて炎症は評価していない。

Q: **ECV** には血管成分 (**IVS**) が含まれているが、そのことによる影響は無いのか？

A: 線維化が生じるのは血管外細胞外腔であるので理想的にはそこだけを知りたいが現在の計算モデルではその手法は確立していない。従って未知の因子である血管内腔を含んだ概念としての **ECV** であるので、厳密には、ご指摘の通りその精度に限界があると考えている。

Q: **USE, MRE** では慢性肝疾患の種類によって線維化のパターンが異なることが知られているが今回検討しなかったのか？

A: 症例数が少なかったので肝疾患毎の検討はしていない。今後の検討課題である。

Q: **ECV** には門脈圧亢進症や鬱血 (右心不全) のような血流による影響はないのか？

A: あると考えられている。今回門亢症の有無、程度での評価はしていない。うっ血肝の患者は含まれていなかった。

Q: 病理グレード **F2/3** の **overlap** が大きい原因は何か？

A: 厳密には不明であるが、やはり密度画像のノイズの多さが影響していると考ええる。

Q: 韓国からの多数の臨床例を用いた研究ではあまり良い結果ではなかったのは何が一番も問題と考えるのか？

A: 著者らの平衡相撮像のタイミング (3 分後) が早すぎたためと考える。Perfusion CT のシミュレーションデータでも示したように 3 分後では肝に関わる血管 (大動脈、門脈、下大静脈) の CT 値にはまだ差があるのに対し、我々の用いている 4 分後ではほぼこれら

は同じ値を示していることから我々の4分後の平衡相像は ECV の計算にはより適していると考ええる。

Q: 線維化の他に ECV に影響する因子はあるのか?

A: 前述の血流(うっ血)のほか、アミロイドーシスのような間質への沈着症でも上昇することが知られている。

Q: reference standard に MRE を用いているが、MRE 自体の精度はどうか?

A: 今回の病理 28 例との対比では、AUC 0.95 以上と極めて高い精度が確認されている。

その他いくつか質問やコメントがあったが、発表者はいずれについても概ね的確に応答した。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は博士学位論文に値すると評価された。