

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Whole hepatic lipid volume quantification and color mapping by multi slice and multi point magnetic resonance imaging
別タイトル	磁気共鳴画像を用いた全断面及び全領域における肝臓全体の脂肪量定量化と色別脂肪分布図作成
作成者（著者）	五十嵐弘之
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 17.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：瓜田純久 / タイトル：Whole hepatic lipid volume quantification and color mapping by multi slice and multi point magnetic resonance imaging / 著者：Hiroyuki Igarashi, Fumika Shigiyama, Noritaka Wakui, Hidenari Nagai, Kazutoshi Shibuya, Nobuyuki Shiraga, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro / 掲載誌：Hepatology Research / 巻号・発行年等：49(12):1374 1385, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第953号
学位記番号	甲第658号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD56661121

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

五十嵐弘之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 658 号

学位申請者 : い が らし ひろ ゆき
五 十 嵐 弘 之

学位論文 : Whole hepatic lipid volume quantification and color mapping by multi-slice and multi-point magnetic resonance imaging

(磁気共鳴画像を用いた全断面及び全領域における肝臓全体の脂肪量定量化と色別脂肪分布図作成)

著 者 : Hiroyuki Igarashi, Fumika Shigiyama, Noritaka Wakui, Hidenari Nagai, Kazutoshi Shibuya, Nobuyuki Shiraga, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro

公 表 誌 : Hepatology Research DOI:10.1111/hepr.13408

論文内容の要旨 :

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は世界的に波及している一般的な疾患である。NAFLD は肝臓内の脂肪蓄積から始まり、脂肪の蓄積はインスリン抵抗性や線維化を引き起こし、2 型糖尿病、心血管疾患、肝硬変、肝細胞癌などにもつながり、個人としても社会としても重大な問題となっている。そのため、肝臓内の脂肪を測定することは NAFLD の患者を管理する上で必要不可欠である。

これまで肝臓内脂肪の測定にはいくつかの手法があったが、それらは肝臓の一部に着目してその部分における脂肪濃度を肝臓全体にわたる脂肪蓄積の割合とみなしていた。特に、肝生検による組織学的評価が重要視されてきたが、肝生検は侵襲的であり費用面でも負担が大きかった。また、不均一な脂肪分布を認める場合、生検結果は生検箇所によって異なり再現性に欠け、短期間で繰り返し実施できないことも問題であった。そのため、侵襲的でない MRI を用いた方法などが開発されたが、これまでは肝臓画像の限定された部分の評価しかなされず、不均一な肝臓内脂肪蓄積を正確に測定できない点で、肝生検同様、課題が残っていた。

そこで、今回新たに、それらに変わる MRI を用いた肝臓全断面ならびに肝臓画像を構成する全 voxel ポイントにおいて脂肪濃度を評価する肝臓内脂肪の測定法を確立し、その妥当性を既存の手法である ¹H-MRS による肝細胞の脂肪濃度の測定結果と比較

検討した。既存の¹H-MRS 法では肝臓の第 6 区域内に手動的に 2cm×2cm×2cm の小さな 1 つの領域 (Region of interest) を設定し、専用のソフトを用いて肝臓内脂肪割合を算出していた。今回の MRI を用いた新規解析には Dixon 法で撮影した画像が使われた。本撮影では、腹部の水画像と脂肪画像が各々同時に作成され、その画像から肝臓のみを専用のソフトを用いて切り抜いた。その後、画像処理ソフトで {脂肪 / (水+脂肪)} という計算を基に各画像を結合させた。その画像は肝臓の全スライスに対して作成され、全領域に含まれる個々の voxel の信号強度が脂肪蓄積の割合を示し、脂肪割合の少ない順に青→緑→黄→橙→赤と段階別に異なった色をつけて、カラフルな脂肪マップを作成した。そして、各強度の voxel 数をソフト上で合計し、そこから全肝臓脂肪割合を計算した。また、1 つの voxel の体積と全 voxel 数の積から全肝臓体積を算出した。全肝臓体積に全脂肪割合をかけ合わせることで全肝臓脂肪体積が算出され、全肝臓体積から全脂肪体積を引くことで、除脂肪肝臓体積 (肝実質体積) の算出を可能とした。

本研究ではその際、8 人の健常人と超音波検査で脂肪肝と診断された 52 人を対象に今回の新規手法の妥当性を従来の¹H-MRS 法と比較し評価し後ろ向きに解析した。脂肪肝患者 52 人の臨床背景は、BMI 29.8±5.3 kg / m² (平均値±標準偏差) であり、37 人は糖尿病に罹患しており、HbA1c 6.9±1.0 %、ALT 61.2±28.3 IU / L であった。肝生検結果における NAFLD Activity Score (NAS) の脂肪化の点数と今回の新規手法による肝脂肪濃度を用いて ROC 解析を施行した結果、新規手法の診断的正確性が示された。また、新規手法での全肝臓脂肪割合は NAS の脂肪化の点数と有意に関連しており、¹H-MRS 法の肝臓内脂肪割合とも有意に関連していた。そして、全肝臓脂肪割合から算出された全肝臓脂肪体積と¹H-MRS 法の肝臓内脂肪割合も有意に関連していた。その一方で、今回の新規手法と¹H-MRS による測定法では脂肪割合の値に差がある症例が存在し、脂肪マップを確認したところ、肝臓全体の脂肪の分布が不均一であり、いわゆるまだら脂肪肝であることが視覚的に確認できた。

この新規手法は再現性が高く経時的評価が可能であり、健康診断や人間ドック等での定期的な観察にも活用できる。また、本手法を用いて全肝臓脂肪体積や除脂肪肝臓体積 (肝実質体積) などを個々に算出でき、今後の肝臓に関する研究にも広く応用可能と考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 658 号	氏 名	五十嵐 弘 之
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	堀 正 明
	副 査	寺 原 敦 朗
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>肝疾患においてウイルス性肝炎が抑制されつつあり、代わって非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が問題となってきた。インスリン抵抗性や肝線維化が進み、2型糖尿病、心血管疾患、肝細胞癌などの合併が明らかとなり、正確なNAFLDの診断および治療が求められている。一般的に肝臓内脂肪の厳密な測定は、肝生検による組織学的評価が gold standard とされてきたが、その侵襲性、脂肪分布の不均一性もあり、現実的な方法とは言えない。MRI、CT、US など画像診断で主観的に評価している場合が多く、客観的な診断とは言い難い。そこで、申請者らは肝臓全体の脂肪量を定量的に診断するため、MRIにおいて水画像と脂肪画像を作成し、画像処理ソフトで脂肪の割合を計算した。その妥当性は¹H-MRS による肝細胞の脂肪濃度の測定結果と比較して評価した。また、全肝臓体積から全脂肪体積を引くことで、除脂肪肝臓体積（肝実質体積）を算出し、解析の指標とした。さらに、脂肪割合の大きさ毎に異なった色をつけて脂肪マップを作成し、不均一性を可視化した (Fig S1, 2)。Table1 にあるように、超音波検査で脂肪肝と診断され、肝生検を受けた 52 名および健常人 8 名を対象とした。52 名中 37 人は糖尿病に罹患していた。Table2 は肝生検結果における NAFLD Activity Score (NAS) の脂肪化の点数毎に、今回の新規手法と¹H-MRS による肝脂肪濃度評価との比較である。Fig1 に示している ROC 解析では両者は同等の診断能であった。Fig2 に示すように MRI で評価した全肝臓脂肪割合は NAS の脂肪化点数、¹H-MRS 法の肝臓内脂肪割合と有意な相関が認められた。Fig 3e, 3g は新規手法と¹H-MRS で脂肪割合に差がみられた症例である。外れ値が赤色点でプロットされているが、まだら脂肪肝であることがわかる。この新規手法は全肝臓脂肪体積や除脂肪肝臓体積（肝実質体積）を算出できる非侵襲的検査であり、経時的評価が可能である。NASH への進展や予後との関連など、今後は他臓器を含めて多くの領域で応用可能な方法と考えられる。</p> <p>学位審査は1月28日に書面審査を含む5名の審査委員で実施された。申請者は今回の新たな手法について、基礎理論から丁寧に説明し、画像解析の新規性と診断の正確さについて力説した。現在、肝臓病学で最も注目されている NAFLD についての論文であり、活発な質疑が行われた。血液中の中性脂肪、アルコールや食事内容の画像診断への影響、さらにインスリン抵抗性と肝実質体積と全脂肪体積との関連、脂肪酸をエネルギー源とする心筋における応用など、次の研究につながる議論が行われた。申請者はそれぞれの質問に的確かつ前向きに答え、その研究に対する姿勢は高く評価された。審査委員は満場一致で学位に相応しい論文であると結論し、審査会は終了した。</p>		