

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791405

研究課題名(和文)機能イメージング技術を用いた局所肝予備能計測方法に関する研究

研究課題名(英文)Evaluation of segmental liver reserve using functional imaging technique.

研究代表者

山田 哲(YAMADA, Akira)

信州大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80419407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞特異性造影剤であるガドキセト酸ナトリウムを用いた核磁気共鳴(magnetic resonance, MR)画像を用いて肝血流動態・機能を分離独立して評価することが可能なコンパートメントモデル解析手法を確立し、コンパートメントモデルを簡略化して導き出される定量的肝予備能の指標である Hepatocellular Uptake Index (HUI) の概念を確立させた。HUI は標準的な定量的肝予備能評価であるインドシアニングリーン(ICG)負荷試験結果と良く相関し、HUI より派生する remnant HUI (rHUI) を用いて部分肝予備能の予測が可能である。

研究成果の概要(英文)：We established a compartment model analysis of hepatocellular specific contrast agent, gadoxetic disodium using magnetic resonance (MR) imaging that can evaluate hepatic hemodynamics and function independently. Further more, we established Hepatocellular Uptake Index, HUI that is a quantitative index of hepatic reserve by simplification of the compartment model. HUI can be well correlated with indocyanine green (ICG) clearance test; further more, a segmental hepatic reserve can be evaluated by remnant HUI that can be derived from HUI.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：肝予備能 肝細胞特異性造影剤 MRI コンパートメントモデル HUI

1. 研究開始当初の背景

局所肝予備能の計測は肝切除術後の肝不全を回避するために重要である。従来から臨床応用されている標準的な肝予備能の定量評価法としてインドシアニングリーン負荷試験が挙げられる。インドシアニンググリーン負荷試験は全肝予備能の評価には優れるが局所肝予備能を評価できないという問題点がある。これまでに局所肝予備能評価法としてテクネチウム-99m ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸シンチグラフィなどの核医学的手法が用いられているが、空間分解能が低く解剖学的な構造の把握が困難であるという問題点がある。したがって、現在までに詳細な解剖学的情報を合わせて評価可能な局所肝予備能の計測法は確立されていないという現状がある。

一方、ガドキセト酸ナトリウムは従来の細胞外液性造影剤であるガドペンテト酸メグルミンに脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基を付加した化合物であり、静注後に細胞外液中に分布するのみならず、肝細胞膜に存在する有機アニオントランスポーターによって細胞内に取込まれ胆汁中に排泄されるという従来の細胞外液性造影剤にはない肝細胞特異性の薬物動態を有している。ガドキセト酸ナトリウムは細胞外液中に比べ肝細胞内で高い T1 短縮効果を発揮するため、核磁気共鳴 (magnetic resonance, MR) 画像 T1 強調像において著明な高信号を呈し、肝解剖描出および肝病変の検出に優れるという特徴がある。

以上から、肝解剖および肝細胞トランスポーター機能描出に優れるガドキセト酸ナトリウム造影 MR 画像を用いて局所肝予備能の定量評価が可能ではないかという着想を得て、本研究を開始した。

2. 研究の目的

肝細胞特異性造影剤であるガドキセト酸ナトリウムを用いた造影 MR 画像を用いて、局所肝予備能の計測を行い、臨床的有用性を検討する。

3. 研究の方法

複数の時相において撮像されたガドキセト酸ナトリウム造影 MR 画像を用いてガドキセト酸ナトリウムの薬物動態をコンパートメントモデル解析し、適合するモデルを簡略化することにより、日常臨床で使用可能な肝機能評価に有用な指標を考案・検証する。

4. 研究成果

ガドキセト酸ナトリウムの薬物動態は2つの中枢コンパートメント (肝動脈と門脈) と、2つの末梢コンパートメント (細胞外液腔と肝細胞内) からなる以下の連立微分方程式で表される線形4コンパートメントモデルで表すことができた。

$$dCe(t)/dt = K1aCa(t - \tau a) + K1pCp(t - \tau p) - (k2 + Ki)Ce(t)$$

$$dCi(t)/dt = KiCe(t)$$

ここで Ca(t), Cp(t), Ce(t), Ci(t) はそれぞれ時間 t における肝動脈, 門脈, 肝細胞外液腔, 肝細胞内腔の造影剤濃度, K1a, K1p はそれぞれ肝動脈および門脈から肝細胞外液腔への流入速度定数, k2 は肝細胞外液腔から静脈への流出速度定数, Ki は肝細胞外液腔から肝細胞内への取込み速度定数, τa , τp はそれぞれ肝動脈および門脈から肝細胞外液腔への到達時間である。

また、時間 t におけるガドキセト酸ナトリウム投与後の肝の T1 緩和速度 (1/T1) は以下の式によって決定される。

$$1/T1 = ReCe(t) + RiCi(t)$$

ここで、Re, Ri はそれぞれ肝細胞外液腔および肝細胞内におけるガドキセト酸ナトリウムの T1 緩和率である。

したがって、肝と細胞外液性造影剤の分布容積が肝と類似している脾の信号強度を用いて肝細胞外液腔のガドキセト酸ナトリウム濃度を近似することにより、ガドキセト酸ナトリウム造影 MR 画像肝細胞造影相における肝の信号強度から肝細胞内への造影剤取り込みの程度を推定可能と考え、以下の式で表される Hepatocellular Uptake Index (HUI) を考案した。

$$HUI = V(L20/S20 - 1).$$

ここで、V は肝体積, L20 および S20 はそれぞれガドキセト酸ナトリウム造影 MR 画像肝細胞造影相における肝および脾の信号強度である。HUI は標準的な定量的肝機能評価法であるインドシアニンググリーン負荷試験結果と極めて良好な相関を示した。また、HUI から派生して得られる remnant HUI (rHUI) は肝切除術後の肝不全の予測に有用であった。rHUI は以下の式で求められる。

$$rHUI = rV(rL20/S20 - 1).$$

ここで rV は予定残肝体積, rL20 は予定残肝の信号強度である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. 山田哲. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による定量的肝機能評価. 日独医報, 2013 年, 58 巻 2 号 186-193, 査読無.
2. 山田哲 (他 5 名). 3D Radial VIBE. インナービジョン, 2013 年 28 巻 9 号 33-36, 査読無.
3. 山田哲 (他 1 名). MRI 造影剤の薬物動態と臨床応用. 画像診断, 2013 年, 33 巻 2 号 242-253, 査読無.
4. Yamada A. Quantitative evaluation of liver function within MR imaging. OMICS J Radiology 2012;1:e109, 査読無.
5. Yamada A (他 6 名) Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. Radiology 2011; 260:727-733, 査読有.
6. 山田哲 (他 4 名). MRI による肝予備能の診断-肝胆道系特異性造影剤の有用性. 肝胆膵画像, 2011 年, 13 巻 1 号 65-70, 査読無

[学会発表] (計 19 件)

1. 山田哲, 他. 「肝血流動態・機能の定量的画像解析 (招待講演)」, 第 55 回信州放射線談話会 (長野), 2014 年 6 月 24 日.
2. 山田哲, 他. 「肝血流動態・機能の定量的画像解析 (招待講演)」, 広島画像診断講演会 (広島), 2014 年 5 月 9 日.
3. 山田哲, 他. 「コンパートメントモデル解析における血流動態定量精度の向上: 入力補正アルゴリズムの利用」, 第 73 回日本医学放射線学会学術集会 (横浜), 2014 年 4 月 12 日.
4. Yamada A, et al. Quantitative evaluation of segmental liver reserve with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging (Invited Speaker). 65th Annual congress of the Korean surgical society (Seoul), 2013 年.11 月 22 日.
5. 山田哲, 他. 「EOB-MRI による部分肝機能評価 (ランチョンセミナー)」 JDDW2013 (東京), 2013 年 10 月 9 日.
6. 山田哲, 他. 「Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた定量的肝細胞取込み能評価: 薬物動態解析と静的信号強度解析の比較」, 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会 (徳島), 2013 年 9 月 20 日.
7. 山田哲, 他. 「Radial VIBE 法

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の非線形コンパートメントモデル解析による肝細胞癌の分化度診断 (シンポジウム)」第 49 回日本肝癌研究会 (東京), 2013 年 7 月 12 日.

8. Yamada A, et al. Quantitative evaluation of hepatocellular uptake function with use of gadolinium disodium-enhanced MR imaging: comparison of dynamic pharmacokinetic analysis and static signal intensity analysis. ESGAR (Barcelona), 2013 年 6 月 7 日.
9. 山田哲, 他. 「肝癌診療における EOB 造影 MRI の有用性 (招待講演)」, 先端医療センター映像診療科研修会 (神戸), 2013 年 4 月 19 日.
10. 山田哲, 他. 「Radial VIBE 法 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の非線形 2-コンパートメントモデル解析による肝線維化評価」, 第 72 回日本医学放射線学会学術集会 (横浜), 2013 年 4 月 13 日.
11. 山田哲, 他. 「肝 MR 造影剤の基礎と臨床 (教育講演)」, 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会 (京都), 2012 年 9 月 6 日.
12. 山田哲, 他. 「EOB 造影 MRI の基礎と臨床 (教育講演)」, 第 24 回新潟 MR 画像研究会 (新潟), 2012 年 9 月 1 日.
13. 山田哲, 他. 「肝動脈造影下 CT (CTHA) を用いた腫瘍栄養血管同定支援システムの開発」, 第 71 回日本医学放射線学会学術集会 (横浜), 2012 年 4 月 14 日.
14. 山田哲, 他. 「肝動脈造影下 CT (CTHA) を用いた腫瘍栄養血管同定支援システムの開発」, 第 18 回肝血流動態イメージ研究会 (神戸), 2012 年 1 月 28 日.
15. Yamada A, et al. Computerized Estimation of Segmental Liver Reserve after Transcatheter Arterial Chemoembolization by Use of Gadoxetate Disodium-enhanced MR imaging. RSNA (Chicago), 2011 年 11 月 30 日.
16. 山田哲, 他. 「生体機能の画像診断 (シンポジウム)」第 39 回日本放射線技術学会秋季学術大会画像分科会 (神戸), 2011 年 10 月 28 日.
17. 山田哲, 他. 「肝細胞癌診療における EOB 造影 MRI の有用性・留意点・新たな可能性 (ランチョンセミナー)」, 第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (下関), 2011 年 10 月 23 日.
18. 山田哲, 他. 「Gadaxetate Disodium 造影 MRI および肝動脈造影下 CT を用いた肝動脈動注塞栓療法後部分肝予備能の定量的推定法」, 第 6 回肝癌治療シミュレーション研究会 (東京), 2011 年 9 月 24 日.

19. 山田哲, 他. 「肝動脈造影下 CT (CTHA) を用いた腫瘍栄養血管同定支援システムの開発 (シンポジウム)」, 第 47 回日本肝癌研究会 (静岡), 2011 年 7 月 28 日.

[図書] (計 1 件)

1. Yamada A. Quantitative evaluation of liver function within MR imaging, Abdomen and thoracic imaging: an engineering & clinical perspective. p233-252 Springer 2013.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 哲 (YAMADA, Akira)
信州大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：80419407

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし