Gd-EOB-DTPA造影MRIの超遅延肝細胞 造影相を利用した推定肝集積指標の実用可 能性

Feasibility study of the estimated hepatic accumulation index in the super delayed hepatobiliary phase on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI

森泰成¹⁾,杉浦充²⁾

博士(保健学) 独立行政法人地域医療機能推進機構 北海道病院 放射線部
)放射線診断医 独立行政法人地域医療機能推進機構 北海道病院 放射線診断科

Key words: gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine penta-acetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI), ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-galactosyl human serum albumin (GSA) liver scintigraphy, liver-spleen contrast (LSC), receptor index (LHL15), hepatobiliary phase (HBP) image

[Abstract]

The correlation relationships between the liver-spleen contrast (LSC) in the super delayed hepatobiliary phase, which is the magnetic resonance images at 60 minutes after the intravenous injection of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, and the receptor index (LHL15) of the liver scintigraphy with ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl human serum albumin were compared by multi-device study. The values of the LHL15 estimated from these regression lines, which are called the estimated hepatic accumulation index (eLHL15) in this study, were also compared among different devices and acquisition parameters. Finally, the accuracy of the eLHL15 was investigated. In results, regardless of devices and acquisition parameters, the correlation coefficient was 0.7 or more, and the coefficient of determination was about 0.5. The difference in the LSC among different devices and acquisition parameters was not significantly detected in the eLHL15. Regarding the eLHL15, standard and residual errors were about 0.06 for both, and Cramer's V was 0.53 in the relationship with the LHL15. The eLHL15 with high precision and validity can be clinically used as an index which normalizes the LSC.

【要旨】

Gd-EOB静注後60分の超遅延肝細胞造影相での肝臓-脾臓コントラスト(LSC)と、肝受容体シンチグラフィーの肝集積指標 (LHL15)との相関関係と、この回帰式から算出されるLHL15の推定値(eLHL15)を異なる撮像条件・装置間で比較した、そして eLHL15の正確さを調べた. 撮像条件や装置によらず,相関係数は0.7以上,決定係数は約0.5であった. LSCで確認した撮像条件・ 装置間の差異は、eLHL15ではなかった. eLHL15の誤差は約0.06,診断基準との連関性はCramer's Vで0.53であった. 高い精度と 妥当性を持つeLHL15は、LSCを規格化した指標として臨床運用が可能である.

緒 言

肝臓において、機能障害の管理や侵襲的な治療を行 う際、肝機能評価は致死的な肝不全を未然に防ぐ目 的で重要である¹⁻⁴⁾.古くから用いられているChild-Pugh分類¹⁾は,主観的な判定基準を含んだ順序尺度に よる判定であり、影響を及ぼし合うアルブミンと腹水 を重複して判定基準に含んでいる欠点も指摘されてい る⁵⁾.このため客観的に定量評価が可能な指標として、 血液生化学検査の総ビリルビンとアルブミンの値から 算出されるAlbumin-Bilirubin (ALBI) gradeが用 いられるようになってきた⁵⁾.

MORI Hiroshige¹⁾, SUGIURA Mitsuru²⁾

- 1) Department of Radiology, Japan Community Healthcare Organization Hokkaido Hospital
- 2) Department of Diagnostic Radiology, Japan Community Healthcare Organization Hokkaido Hospital

Received November 15, 2022; accepted April 18, 2023

また機能画像を使用した評価法としては、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テ クネチウム (^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl human serum albumin : ^{99m}Tc-DTPA-GSA) や、肝臓造影剤ガドキセト酸ナトリウム (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid : Gd-EOB-DTPA) による画像か ら得られる指標を利用した方法もある¹⁻⁴⁾. 特に, 肝受容 体シンチグラフィーの肝集積指標 (receptor index : LHL15)^{6.7)} と、Gd-EOB-DTPA造影磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) の肝細胞 造影相での肝臓と脾臓のコントラスト (liver-spleen contrast : LSC)⁸⁻¹⁰⁾ は、ALBI gradeやALBI score との中程度の相関が確認されている^{11, 12)}. さらに肝機 能を反映する血液生化学検査値との相関も良い^{6-9, 12)}.

LHL15は30年前に提案され,現在においてもルー ティン検査で定量解析が広く行われている^{6.7)}.この ため臨床での評価基準に関しても十分なエビデンス がそろっている¹³⁾.しかし,2009年に提案された

06

LSCは、撮像条件や装置によって値が変化する¹⁴⁾ た め、いまだ肝機能の評価基準が確立していない¹⁾. こ のためGd-EOB-DTPA静注後60分(以下、超遅 延肝細胞造影相)でのLSCとLHL15の回帰直線を 利用して、LSCからLHL15の推定値(estimated hepatic accumulation index:eLHL15)を算出し、 LHL15の評価基準で肝機能を評価する試みがある¹²⁾. eLHL15はLSCをLHL15に規格化した指標となるた め、多施設間で撮像条件や装置によらない共通の数値 で肝機能評価を実施できる可能性がある.ただし、撮 像条件や装置によらないでeLHL15が利用できるか どうかの検討はなされていない¹²⁾.

本研究では、異なる撮像条件・装置間において、LSC とLHL15との相関関係と回帰直線の当てはまりの良 さを比較した.次に、これらの回帰式から算出された eLHL15の撮像条件・装置間における差異を評価し た.最後に、eLHL15の精度と妥当性を評価した.こ れらから、eLHL15の臨床運用の可能性について検討 したので報告する.

1. 方法

1-1 臨床対象

本研究で使用した臨床画像は,全て後ろ向きで収集 された.情報の取得後,数字などの記号を付すことに より連結不可能匿名化された患者情報のみを使用し, 集計と統計処理を行った.また「人を対象とする医学 系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚 生労働省告示第3号)の規定にのっとり,対象者から 直接同意を得るのではなく,診療情報の二次的な利用 への同意を求める院内の掲示と,病院のホームページ 上に研究内容の情報を公開することにより,対象者へ の周知と同意を求めた.本手法は,当院の倫理委員会 により承認された(研究整理番号 2018-21).

2008年1月4日から2021年3月31日までの期間 で、半月以内にGd-EOB-DTPA造影MRIと肝受容体 シンチグラフィーを施行した111例(男性80例,女性 31例)を対象とした.対象者は、使用した撮像条件と MRI装置により4つの群に分けられた.選別の過程を Fig.1に示す.

1-2 使用薬剤

Gd-EOB-DTPA造影MRIでは、Gd-EOB-DTPA 注射液(EOB・プリモビスト[®]注シリンジ、バイエル 薬品)を体重1kg当たり0.1 mL静注した. 肝受容体シンチグラフィーでは、^{99m}Tc-GSA注射液 185 MBq(アシアロシンチ[®]注、日本メジフィジック ス)を1.0 mL静注した.

Gd-EOB-DTPAによる肝細胞造影相を得るための 遅延時間は、一般的には静注後20分とされている^{1.8}. しかし、最適な遅延時間に関しては、さまざまな論争 がある¹⁵⁾.健常者は、20分未満であっても十分な造影 効果がある^{16.17)}.しかし、肝障害がある患者は、十分 な画像コントラストを得るためには20分でも不足で あり、静注後40分から60分待つことが必要であると 指摘している報告も多い¹⁶⁻²⁰⁾.本研究では、どのよう な肝機能の状態においても十分なLSCが得られ、造影 効果が平衡状態(プラトー)に達していると考えられ る静注後60分の超遅延肝細胞造影相を採用した²¹⁾.

1-3 使用装置

MRI装置は, SIGNA Horizon LX (Echo Speed) 1.5T Ver. 9.1 (GE HealthCare) と Achieva 1.5T A-series R.2.6 (Philips Medical Systems) の 2装置を使用した. 受信コイルは, SIGNA装置ガ ントリー内のbody coilと4chのtorso phased array coil (GE HealthCare), およびAchieva装 置ガントリー内のquadrature body coilと32ch sensitivity encoding parallel imaging torso cardiac coil (Philips Medical Systems) の4 種類を使用した. LSCを測定する画像処理装置は, SIGNAでは Advantage Workstation Ver. 4.0 (GE HealthCare), AchievaではBasic Viewing (Philips Medical Systems) を使用した.

核医学撮像装置とコリメーターは, E.CAMと低



Fig.1 Flow diagram of study protocol. MRI, magnetic resonance imaging; n, number of subjects.

エネルギー高分解能コリメーター(共にSiemens Healthineers International, 東芝メディカルシステ ムズ original equipment manufacturing)を使用 した. 画像処理装置は, GMS-5500A GCAソフトウ エア/UI (東芝メディカルシステムズ)を使用した.

1-4 画像取得条件

Gd-EOB-DTPA造影MRIの撮像条件をTable 1 に示す.Gd-EOB-DTPA静注後60分の超遅延肝細 胞造影相において,脂肪抑制を併用したT₁強調画像 を水平断で撮像した. 受信ゲインは固定せずに, そ の都度, プリスキャンで自動調節された. SIGNA装 置付属の感度補正処理である surface coil intensity correction は, 肝実質のコントラストが低下するため 使用しなかった²²⁾. これらの撮像条件で取得した画像 例をFig.2 に示す.

肝受容体シンチグラフィーでは,^{99m}Tc-DTPA-GSA 静注直後から90 frame (23分) まで15 sec/frame で連続的な収集を行った.マトリックスは128×128, energy levelは140 keV,ウインドー幅は±20%と

Table 1 Acquisition parameters.

Group	А	В	С	D	
Device	SIGNA Horizon LX (Echo Speed) 1.5T Ver. 9.1		Achieva 1.5T A-series R.2.6		
Vendor	GE Hea	llthCare	Philips Medical Systems		
Receiver coil	Body coil (Built-in coil)	4ch torso phased array coil	Quadrature body coil	32ch SENSE torso cardiac coil	
Sequence	2D Fast SPGR	2D Fast SPGR	2D-FFE of multislice	3D-FFE, e-THRIVE	
Fat suppression	CHESS	CHESS	ProSet (Pulse type: 121)	SPAIR	
Parallel imaging	-	ASSET	_	SENSE	
Reduction factor	-	2.0	_	2.0	
Image non-uniformity correction	_	(No SCIC)	_	CLEAR	
Echo time (ms)	1.3	1.3	5.1	2.3	
Repetition time (ms)	148	148	126	4.6	
Flip angle (°)	70	70	80	10	
Number of excitations	1	1	1	1	
k-space trajectory	Sequential view order	Sequential view order	Linear	Linear	
Band width (Hz/pixel)	325.5	325.5	313.8	360.8	
Field of view (mm)	420	430	420	370	
Matrix (frequency × phase)	256×160	256×160	256×160	240×153	
Phase encoding direction	AP	AP	AP	AP, SI (Slice)	
Scan percentage (%)	100	100	62.5	79.8	
Phase field of view (%)	75	75	100	80	
Slice thickness (mm)	6.5	6.0	6.5	4.0	
Slice gap (mm)	3.5	1.5	3.5	0	
Slice scan order	Slice number	Slice number	Interleaved	-	
Slice number	20	20	7	40	
Respiration	Breath hold	Breath hold	Breath hold	Breath hold	
Scan time (s)	18.0	10.0	20.7	14.3	

SENSE, sensitivity encoding parallel imaging; D, dimension; SPGR, spoiled gradient recalled acquisition of steady state; FFE, fast field echo; e-THRIVE, enhanced-T₁ high resolution isotropic volume excitation; CHESS, chemical shift saturation; ProSet, principle of selective excitation technique; SPAIR, spectral attenuated with inversion recovery; ASSET, array spatial sensitivity encoding technique; SCIC, surface coil intensity correction; CLEAR, contrast level appearance; AP, anterior-posterior direction; SI, superior-inferior direction.



Fig.2 Examples of the super delayed hepatobiliary phase images with various devices and acquisition parameters. (a), (b), (c), and (d) are the images of Group A, B, C, and D in Table 1, respectively.



Fig.3 Examples of the liver scintigraphy with ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acidgalactosyl human serum albumin. The patient has multiple hepatocellular carcinoma and is the same person as the image in Figure 2. (a) Planar images. (b) Time-activity curve.

した. この撮像条件で取得した画像例をFig.3に示す.

1-5 画像解析

MRIにおける信号強度(signal intensity:SI)を 計測するための関心領域(region-of-interest:ROI) の大きさは,統計的変動による測定誤差を抑えるため、 50程度のピクセル数に設定した²³⁾.ROIは,脈管系と 腫瘍を除いて,肝臓の右葉と脾臓に配置した.ただし、 ROI内の信号変化を最小限にとどめるために,最も標 準偏差(standard deviation:SD)の小さい場所に した²³⁾.またGroup Bでは,anterior-posterior方 向において,脾臓のROIを肝臓のROIと同じ高さに した⁹⁾.LSCは,以下のMichelson contrastの式を 用いて算出した.ただし,肝臓と脾臓のSIは,それぞ れSILとSIsとする.

$$LSC = \frac{SI_L - SI_S}{SI_L + SI_S} \quad \dots \dots \quad (1)$$
$$-1 \le LSC \le 1 \quad \dots \dots \quad (2)$$

連続する5断面のLSCを算出し、これらの平均値を LSCの測定値とした.

シンチグラフィーで収集カウントを計測する際に は、肝臓のROIは肝臓全体とし、心臓のROIは両心 室を十分に囲む大きさとした²⁴⁾.LHL15は、^{99m}Tc-DTPA-GSA静注後15分の心臓と肝臓の収集カウン トをそれぞれH15, L15とし、以下の式で算出した⁶⁾. LHL15 = $\frac{L15}{H15 + L15}$ …… (3)

1-6 eLHL15の算出

Gd-EOB-DTPAや^{99m}Tc-DTPA-GSAの輸送担体 は、肝細胞の障害により、いずれも発現の低下や量の 減少が確認されている^{25,26)}.これらの現象は、肝障害 の程度に応じて、SI_LとL15共に反映する^{6,26)}.この ためSI_LやL15を要素として持つLSCとLHL15との 関係性は強く、同時期・同対象者より取得したLSCと LHL15をそれぞれ独立変数と従属変数として、以下の ような単純回帰のモデルが成立する¹²⁾.

LHL15 = $\alpha \cdot \text{LSC} + \beta + \text{RE} \quad \dots \quad (4)$

ただし、αは回帰係数、βは切片、REは残差 (residual error) とする.よってLHL15の予測値で あるeLHL15は、以下の回帰直線により算出される.

$$eLHL15 = \alpha \cdot LSC + \beta \quad \dots \quad (5)$$

本研究では, Fig.1で示した4つの対象群において (4) 式を基に回帰分析を行い, それぞれの群で(5) 式 を求めた. そして(5) 式に対象者のLSCを代入して, eLHL15を算出した.

1-7 LHL15との差異

eLHL15とLHL15とのREは, (4) 式と(5) 式より, 以下の式で算出した.

 $RE = LHL15 - eLHL15 \quad \dots \dots \quad (6)$

1-8 LHL15の評価基準

臨床でLHL15の評価基準として使用されている慢 性肝疾患の重症度は、日本肝癌研究会の臨床病期の 判定基準(現在の肝障害度)²⁷⁾に対応しており、正常 (Normal)と軽症(Mild)(Stage I, liver damage A)、中等症(Moderate)(Stage II, liver damage B)、重症(Severe)(Stage III, liver damage C)の 4分類がある²⁸⁾. それぞれのLHL15の値は、Normal で0.942±0.017, Mildで0.909±0.044, Moderate で0.844±0.066, Severeで0.706±0.112(以上、 平均値±SD)と報告されている⁶⁾.本研究では、これ らの基準値を参考にして、0.93以上をNormalとし、 0.93未満で0.88以上をMild、0.88未満で0.80以上 をModerate、0.80未満をSevereとした。

1-9 統計的検定

統計的有意性の判定基準は、有意確率 (probability: p) が5%の有意水準を下回った場合、統計的に有意で あるとした.撮像条件・装置間における差異の検出に は、分散分析 (analysis of variance : ANOVA)を用 いた.相関 (R)の評価には、Pearsonの積率相関係数 による検定を用いた.また95%信頼区間 (confidence interval : CI)も算出した.回帰直線は回帰分析によ り取得し、当てはまりの良さの評価には重相関係数の 検定と決定係数 (R^2)、標準誤差 (standard error : SE)を用いた.

eLHL15の精度は、LHL15とのREで評価した.RE の等分散の評価は、バートレット検定(Bartlett test) を用いた.妥当性に関しては、LHL15の評価基準にお ける eLHL15とLHL15との関連性を分割表で評価し た. χ^2 検定を行い、クラメールの連関係数(Cramer's V)を算出した.また診断基準との一致率と、コーエ ンのカッパ係数(Cohen's κ)も算出した.

統計ソフトウエアは, Microsoft Excel 2010 SP2 (Microsoft) を使用した.

2. 結果

2-1 対象者の特徴

使用した撮像条件と,MRI装置で4つに分けられた 対象者の内訳と背景肝疾患,肝機能を**Table 2**に示す. 各項目において,ANOVAでは有意差は検出されな かった (*p* > 0.05).

2-2 LSCとLHL15との関係

各撮像条件・MRI装置におけるLSCとLHL15との 関係をFig.4に示す. Rは, Group Aでは0.71 (CI: [0.53, 0.83]), Group Bでは0.70 (CI:[0.52, 0.82]), Group Cでは0.86 (CI:[0.72, 0.93]), Group Dでは0.77 (CI:[0.55, 0.89]) であった (全 $\tau p < 0.0001$). 回帰分析では,各撮像条件・MRI装置 において,回帰の有意性が確認された (p < 0.0001). 回帰式の当てはまりの良さを示す R²は, Group Aで は0.50, Group Bでは0.49, Group Cでは0.74, Group Dでは0.59であった. SEは, Group Aでは 0.058, Group Bでは0.051, Group Cでは0.070, Group Dでは0.089であった.

Table 2	Characteristic of all subjects. All data except those indicated as "n", which is the number of patient	s,
	represent mean \pm standard error (minimum to maximum).	

Group	А	В	С	D	P value	
Sample						
Size	n = 34	n = 36	n=21	n = 20		
Sex (male/female) (n)	24/10	27/9	15/6	14/6	0.177	
Age (years)	67.1 ± 2.2 (29 to 89)	67.1 ± 2.1 (29 to 89)	65.0 ± 2.3 (43 to 83)	64.5 ± 2.3 (43 to 83)	0.511	
Liver disease (n)						
Chronic hepatitis (non-virus/B virus/C virus)	1/4/3	2/5/3	0/1/1	0/1/1		
Liver cirrhosis (non-virus/B virus/C virus)	1/2/14	0/2/14	0/2/3	0/2/3		
ALD (ASH/liver cirrhosis)	0/4	0/6	0/4	0/4	0.050	
NAFLD (NASH/liver cirrhosis)	2/1	2/0	0/1	0/1	0.350	
Primary biliary cholangitis	0	0	1	1		
Normality	3	3	8	7		
Mass (HCC/metastasis/CCC/hyperplasia) (n)	27/1/0/0	30/1/0/0	10/6/1/1	10/5/1/1	0.800	
Liver function test						
	-2.50 ± 0.11	-2.53 ± 0.09	-2.29 ± 0.13	-2.28 ± 0.14	0.353	
ALBI SCORE	(-0.78 to -3.30)	(-0.78 to -3.30)	(-0.90 to -3.13)	(-0.90 to -3.13)		
ALBI grade (Grade 1/Grade 2/Grade 3) (n)	21/10/3	21/13/2	7/12/2	6/12/2	0.464	
Classic liver function data						
Alleurein (c/dl.)	3.86 ± 0.10	3.89 ± 0.09	3.59 ± 0.12	3.58 ± 0.13	0 5 4 0	
Albumin (g/dL)	(2.40 to 4.70)	(2.40 to 4.70)	(2.20 to 4.50)	(2.20 to 4.50)	0.342	
Tatal biling (mar/dl.)	0.84 ± 0.09	0.84 ± 0.09	1.17 ± 0.27	1.21 ± 0.28	0 114	
Total bilirubin (mg/dL)	(0.20 to 3.10)	(0.20 to 3.10)	(0.30 to 5.70)	(0.30 to 5.70)	0.114	
Divect billy this (mar(d))	0.33 ± 0.05	0.32 ± 0.05	0.43 ± 0.10	0.45 ± 0.11	0 575	
Direct bilirubin (mg/dL)	(0.06 to 1.77)	(0.06 to 1.77)	(0.09 to 2.09)	(0.09 to 2.09)	0.575	
Imaging-based liver function test						
	0.65 ± 0.02	0.65 ± 0.01	0.63 ± 0.03	0.63 ± 0.03	0.050	
ППІЭ	(0.51 to 0.88)	(0.51 to 0.88)	(0.39 to 0.89)	(0.39 to 0.89)	0.353	
	0.88 ± 0.01	0.89 ± 0.01	0.85 ± 0.03	0.85 ± 0.03	0.353	
	(0.56 to 0.95)	(0.56 to 0.95)	(0.52 to 0.97)	(0.52 to 0.97)		

P, Probability; ALD, Alcoholic liver disease; ASH, alcoholic steatohepatitis; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; HCC, hepatocellular carcinoma; CCC, cholangiocarcinoma; ALBI, albumin-bilirubin.

2-3 撮像条件・装置間の差異

LSCでは、撮像条件・装置間で有意差が検出された (*p* < 0.0001)(Fig.5-a).しかし、eLHL15へ換算す ることによって、撮像条件・装置間で有意差は検出さ れなくなった(*p* = 0.237)(Fig.5-b).





2-4 eLHL15の精度

eLHL15とLHL15との関係をFig.6に示す. Rは 0.78 (CI: [0.72, 0.84])であった (p < 0.0001).回 帰分析では、回帰の有意性が確認され (p < 0.0001), R²は0.62, SEは0.063であった.回帰式は、傾きが 1の正比例の式となった.

eLHL15のREの分布をFig.7に示す.REが±0.06 以内である対象者は、全体の73.0%を占めた.またRE を±0.10以内まで含めた場合、全体に占める割合は 91.0%になった.撮像条件・装置間において、REの分 散で有意差は検出された($\chi^2(3) = 8.73$, p = 0.033). しかし、全ての群で標本の約9割が±0.10以内のRE に納まった.一部の標本において、REが-1.0を大き く下回った(Fig.6).これらの対象者は、C型肝硬変 かアルコール性肝硬変のいずれかに罹患していた.

2-5 eLHL15の妥当性

LHL15の評価基準による eLHL15 と LHL15の分割 表を Table 3 に示す. 全体として, eLHL15 と LHL15

06



Fig.5 Difference in various devices and acquisition parameters. The top and bottom of lines are maximum and minimum values, respectively. Box ceiling and bottom are 75 and 25 percentile values, respectively. *p*, probability. (a) Difference of the liver-spleen contrast. (b) Difference of the estimated hepatic accumulation index.



Fig.6 Relationship between the estimated hepatic accumulation index and the receptor index. The samples with residuals less than or equal to -1.0 are surrounded by a green dashed line.



Fig.7 Relative frequency distributions of the residual error in the estimated hepatic accumulation index.

Table 3 Contingency table by the severity of chronic liver diseases between the estimated hepatic accumulation index (eLHL15) and the receptor index (LHL15). All data represent the number of subjects. The details of brackets are the Group A, B, C, and D in Table 1 from left.

		LHL15			
		Normal	Mild	Moderate	Severe
eLHL15	Normal	18	3	1	0
		(4/3/6/5)	(1/2/0/0)	(0/1/0/0)	(0/0/0/0)
	Mild	11	19	4	0
		(4/4/2/1)	(10/9/0/0)	(1/0/2/1)	(0/0/0/0)
	Moderate	3	20	11	4
		(0/0/1/2)	(6/8/3/3)	(4/6/0/1)	(1/2/0/1)
	Severe	1	1	3	12
		(0/0/0/1)	(0/0/1/0)	(1/0/1/1)	(2/1/5/4)

 $\chi^2(9) = 93.7 (31.1/26.1/31.5/19.1)$

p < 0.0001 (0.0003/0.0020/0.0002/0.0246)

Cramer's V = 0.53 (0.55/0.49/0.71/0.56)

Diagnostic concordance rate = 54.1 [%] (58.8/52.8/52.4/50.0) Cohen's $\kappa = 0.38$ (0.39/0.31/0.35/0.33)

による慢性肝疾患の重症度の分類には有意な関連性が あり($\chi^2(9) = 93.7, p < 0.0001$), eLHL15 と LHL15 の間には強い相互関係が確認された (Cramer's V = 0.53). 慢性肝疾患の重症度の分類における eLHL15 と LHL15の一致率は54.1%, Cohen's κ は0.38 で あった. 撮像条件・装置ごとの評価においても, 同様 の統計値を示した. LHL15により正常および軽症と判 定された対象者の中でおよそ3分の1は, eLHL15で は重症度が一段階悪くなる判定となった.

3. 考察

LSC と LHL15 との相関関係は、 R で 0.3 から 0.6 程 度の相関が報告されている²⁹⁻³¹⁾.本研究では、撮像条 件や装置に関係なく、Rで0.7以上の高い相関が確認 された。肝細胞造影相の一般的な撮像時間であるGd-EOB-DTPA静注後20分では、細胞外液腔の造影剤の 洗い出しが不十分であると指摘されている¹²⁾.また本 研究のLSCの算出式(1)は、LHL15の算出式(3)と 同様, 肝臓以外の造影効果³²⁾を除する数式になってい る. Gd-EOB-DTPAの造影効果は、正常な肝細胞の 取り込みだけではなく、細胞外液のプールによっても 引き起こされる³²⁾.これらより,超遅延肝細胞造影相 の画像とMichelson contrastの式を使用することに より、血中に残存した造影剤によるバイアスが取り除 かれたため、LSCとLHL15との相関が強くなったと考 える. さらにLSCとLHL15の回帰直線は, 撮像条件 や装置に関係なくR²で0.5程度あり,実用に耐え得る 信頼性が確認された.よって超遅延肝細胞造影相から

算出されたLSCは、撮像条件や装置に左右されること なく、LHL15を強く反映した値になるといえる.

LSCはSILやSIsを基に算出するため、撮像条件や装置によってLSCの値は大きく変化する¹⁴⁾.本研究においてもLSCに差異が認められたが、eLHL15へ換算することで撮像条件や装置間の差異は解消した. さらに eLHL15のSEやREは0.06程度であり、高い精度が 確認された.またeLHL15での評価は、LHL15と比較しCramer's Vで0.5以上の強い連関性と50%以上 の一致率があり、妥当性が裏付けられた.これらの精 度や妥当性は、撮像条件や装置が異なっても担保され ていた.よって普遍性がある高い精度と妥当性を持つ eLHL15は、LSCを規格化した指標として臨床運用が 可能であり、 99m Tc-DTPA-GSA製剤の供給が不安定 なとき³³⁾の代替え検査法として有用であると考える.

ただし、Gd-EOB-DTPAと^{99m}Tc-DTPA-GSAで はもともと薬物動態が異なる. Gd-EOB-DTPAと同 じ輸送担体から作用を受ける^{99m}Tc-mebrofeninを 用いた肝胆道系シンチグラフィー³⁴⁾と肝受容体シン チグラフィーとの比較では、これらの標識物質を輸送 する有機アニオントランスポーター (organic anion transporting polypeptide: OATP)とアシアロ糖蛋 白受容体 (asialoglycoprotein receptor: ASGPR) の作用の違いがイメージングに影響³⁵⁾し, 肝機能の評 価に差異をもたらす³⁰⁾.例えばOATPとビリルビンの 拮抗性は、Gd-EOB-DTPAの造影効果の低下と遅延 をもたらす³⁷⁾. しかし, ASGPRと^{99m}Tc-DTPA-GSA との結合は、ビリルビンによる阻害を受けない⁶ため、 LHL15は黄疸による影響を受けない^{13, 38)}. このような OATP と ASGPR の作用の違いが肝機能の評価に影響 を及ぼしたため、Cohen's κでの評価はおおむね一致 にとどまったと考える.また肝機能正常者と軽度障害 者の分離に関して, LHL15では分離が不十分になる¹³⁾ のに対し、LSCでは分離は可能となる¹²⁾という違い も、Cohen's κを低く抑えた原因の一つであると考 える. これは、本研究でeLHL15はLHL15より重症度 を一段階悪く判定する傾向として現れた.この他にも, C型肝炎ウイルスやアルコールはmicrotubulesの 機能障害を誘発し, ASGPRの不足をもたらすとされ る³⁹⁻⁴²⁾. さらに慢性的なアルコールの摂取は, ASGPR のrecycling過程の損傷も来す⁴³⁻⁴⁵⁾.本研究で観察さ れたC型肝硬変やアルコール性肝硬変を持つ一部の対 象者におけるLHL15の特異的な低下(RE < -1.0)は, このような肝細胞内の輸送過程の障害が原因であると 推察される⁴⁶⁾. 今後, eLHL15とLHL15が乖離した

症例の研究⁴⁷⁾を進めることによって, それぞれの指標 の特性が明らかになり, 症状や疾患に応じた肝機能検 査の選択が可能となるであろう.

もう一つ,研究の限界として挙げられることは, LHL15もまたガンマカメラにより数値が変動する点で ある¹³⁾.収集条件や装置により収集カウントの比が異な ることは他の指標においても指摘されており^{48,49)},コリ メーターの構造や散乱線補正の方法の違いが原因であ ると報告されている^{50,51)}.しかし,LHL15に関しては, 施設間において正常値の範囲は異なっているが,差異 は0.01ほどで小さい¹³⁾.本来であれば,eLHL15に換 算するのではなく,ファントムなどで標準化されたLSC を用いて肝機能評価を行うことが理想的ではある^{14,32)}. しかし,肝機能診断の目安が存在しないLSCよりも, LHL15の診断基準を参考に評価できるeLHL15には 優位性があるといえる.LSCを用いた肝機能の評価手 法が確立するまでのつなぎとして,本研究で採用した eLHL15を用いる手法は,非常に有用であると考える.

4. 結 語

LSCとLHL15との相関関係と回帰直線の当てはま りの良さは、撮像条件や装置に関係なく、Rで0.7以上 の強い相関とR²で0.5程度の高い信頼性を持ってい る. 撮像条件や装置が異なるとLSCに差異が生じる. しかし、この回帰式から算出されるeLHL15に変換す ることによって、撮像条件・装置間の差異は解消され る. eLHL15の誤差は約0.06であり、高い精度を持っ ている.またeLHL15とLHL15の関係はCramer's V で0.5以上の有意な強い連関性と50%以上の診断区 分の一致率を持っていることから、eLHL15は高い妥 当性も持っている.これらより、超遅延肝細胞造影相 のLSCから算出されるeLHL15は、LSCを規格化した 指標として臨床運用が可能である.

利益相反

筆頭著者および共著者全員に開示すべき利益相反は ない.

表の説明

- Table 1 撮像条件.
- Table 2 全対象者の特徴.
- Table 3
 慢性肝疾患の重症度による推定肝集積指標 (eLHL15)

 と肝集積指標 (LHL15)の分割表.全ての数値は、 対象者数を示す.括弧内の数値は、左からTable 1の Group A, B, C, Dの内訳を表す.

図の説明

- Fig.1 研究計画のフロー図. MRIは核磁気共鳴画像法, nlよ 対象者数を示す.
- Fig.2 さまざまな装置や撮像条件で撮った超遅延肝細胞造 影相の画像例. (a) と (b), (c), (d) は, それぞれ Table 1のGroup AとB, C, Dの画像例である.
- Fig.3 肝受容体シンチグラフィーの例.患者は多発肝細胞癌 を持ち、Fig.2の画像と同一の人物である.(a)平面 画像.(b)時間放射能曲線.
- Fig.4 さまざまな装置や撮像条件における肝臓-脾臓コント ラストと肝集積指標との関係.
- Fig.5 さまざまな装置や撮像条件における差異. 箱ひげ図 に関して,ひげの上端と下端は,それぞれ最大値と 最小値を示す. 箱の上底と下底は,それぞれ75パー センタイル値と25パーセンタイル値を示す. pla probabilityを示す. (a) 肝臓-脾臓コントラストの差異. (b) 推定肝集積指標の差異.
- Fig.6 推定肝集積指標と肝集積指標との関係.残差が-1.0 以下のサンプルは、緑色の破線で囲まれている.
- Fig.7 推定肝集積指標の残差の頻度分布.

参考文献

- 原留弘樹,他: 2. Gadoxetic acid disodium造影MRIによる肝機能評価。日本小児放射線学会雑誌、29(2)、84-90、2013.
- 2) 山田 哲:7. Gd-EOB-DTPA造影MRIによる定量的肝機能 評価. 日独医報, 58(2), 49-56, 2013.
- Bae KE, et al.: Assessment of hepatic function with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic MRI. Dig Dis, 30(6), 617-22, 2012.
- 4) 齋藤 裕,他:特集 癌手術エキスパートになるための道. 領域別 肝癌手術エキスパートへの道,臨床外科,73(9), 1108-1114,2018.
- (ALBI)-gradeを用いた肝癌ラジオ波治療における予後予 測 ~JISスコア変法・ALBI-Tスコアの有用性~. 肝臓, 57 (7), 312-319, 2016.
- 高塚莞爾,他:新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSAの 第3相臨床試験一多施設による検討一.核医学,29(2), 159-181,1992.
- Koizumi K, et al.: A new liver functional study using Tc-99m DTPA-galactosyl human serum albumin: evaluation of the validity of several functional parameters. Ann Nucl Med, 6, 83-87, 1992.
- Motosugi U, et al.: Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPAenhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement?. J Magn Reson Imaging, 30(5), 1042-1046, 2009.
- 3) 森泰成,他:肝細胞造影相を利用した肝機能情報の取得法 に関する検討.日放技学誌,65(11),1502-1511,2009.
- 10) Yamada A, et al.: Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. Radiology, 260(3), 727-733, 2011.
- Takatsu Y, et al.: Hepatobiliary phase images using gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI as an imaging surrogate for the albumin-bilirubin grading system. Eur J Radiol, 85(12), 2206-2210, 2016.

- 12) Mori H, et al.: Comparison of liver scintigraphy and the liver-spleen contrast in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI on liver function tests. Sci Rep, 11(22472), 1-10, 2021.
- 13) 小泉 潔:知っておきたい核医学画像検査の数値データー の臨床的意味と正常値一 肝胆道シンチグラフィ, 肝受容体 シンチグラフィ. 画像診断, 22(7), 727-735, 2002.
- 14) Mori H, et al.: Liver-spleen contrast standardization of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging based on cross-calibration. Quant Imaging Med Surg, 12(12), 5343-5357, 2022.
- 15) Chao W, et al.: Optimization of hepatobiliary phase imaging in gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging: a narrative review. Quant Imaging Med Surg, 13(3), 1972-1982, 2023.
- 16) Dermot M, et al.: Magnetic resonance imaging of the liver: consensus statement from the 1st International Primovist User Meeting. Eur Radiol Suppl, 18, 849-864, 2008.
- 17) Merkle Elmar M, et al.: Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. Eur Radiol, 26(3), 674-682, 2016.
- 18) Ringe K, et al.: Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. Am J Roentgenol, 195(1), 13-28, 2010.
- 19) Cruite I, et al.: Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. Am J Roentgenol, 195 (1), 29-41, 2010.
- 20) Jhaveri K, et al.: Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoxetic acid). Am J Roentgenol, 204(3), 498-509, 2015.
- 21) 秋元 聰, 他: ガドキセト酸ナトリウムを用いた肝ダイナミッ クMRI検査の撮像タイミングに関する考察. 日放技学誌, 65(5), 626-630, 2009.
- 22) Ogasawara G, et al.: Image non-uniformity correction for 3-T Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging of the liver. Magn Reson Med Sci, 16(2), 115-122, 2017.
- 23) 小倉明夫,他:臨床MR画像におけるSNR測定法に関する 考察. 日放技学誌, 63(9), 1099-1104, 2007. 24) 高橋良昌,他:^{99m}Tc-GSAの肝予備能指標における心臓
- ROI設定方法の検討. 日放技学誌, 70(8), 799-804, 2014.
- 25) Sawamura T, et al.: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. Asialoglycoprotein receptor in cirrhosis and liver cell carcinoma. Gastroenterology, 87(6), 1217-1221, 1984.
- 26) Kitao A, et al.: Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging-correlation with molecular transporters and histopathologic features. Radiology, 256(3), 817-826, 2010. 27) 日本肝癌研究会 編:臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約-
- 改訂第2版一. 金原出版株式会社, 東京, 1989.
- 28) 加藤千恵次,他:新しい肝機能検査―99mTc-GSA シンチグ ラフィー, RADIOISOTOPES, 42(5), 323-324, 1993.
- 29) Kumazawa K, et al.: Liver analysis using gadoliniumethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acidenhanced magnetic resonance imaging: Correlation with histological grading and quantitative liver evaluation prior to hepatectomy. Hepatol Res, 42(11), 1081-1088, 2012.
- 30) Nishie, A, et al.: Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: Comparison with Technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy. Eur J Radiol, 81(6), 1100-1104, 2012.
- 31) Suyama, J, et al.: A study of correlation between Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI using the 3T MRI system and Tc-99m-GSA hepatic scintigraphy/hepatic

function tests in prehepatectomy cases. Showa Univ J Med Sci, 24(2), 77-87, 2012.

- 32) Dahlqvist Leinhard O, et al.: Quantifying differences in hepatic uptake of the liver specific contrast agents Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA: a pilot study. Eur Radiol, 22(3), 642-653, 2012.
- 33) 河村 弘, 他:日本における⁹⁹Mo製造の現状と課題, FBNews, 506(2), 6-10, 2019.
- 34) de Graaf W, et al.: Transporters involved in the hepatic uptake of (99m) Tc-mebrofenin and indocyanine green. J Hepatol, 54(4), 738-745, 2011.
- 35) Atilano-Roque A, et al.: Effect of Disease Pathologies on Transporter Expression and Function. J Clin Pharmacol Suppl, 56(7), S205-221, 2016.
- 36) de Graaf W, et al.: Quantitative assessment of hepatic function during liver regeneration in a standardized rat model. J Nucl Med, 52(2), 294-302, 2011.
- 37) Tschirch Frank T C, et al.: Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. Eur Radiol, 18(8), 1577-1586, 2008.
- 38) 内山勝弘: びまん性肝疾患に対する核医学診断の意義。日 本画像医学雑誌, 21(3), 94-100, 2002.
- 39) Boulant S, et al.: Hepatitis C virus core protein induces lipid droplet redistribution in a microtubuleand dynein-dependent manner. Traffic, 9(8), 1268-1282, 2008.
- 40) Roohvand F, et al.: Initiation of hepatitis C virus infection requires the dynamic microtubule network: role of the viral nucleocapsid protein. J Biol Chem, 284 (20), 13778-13791, 2009.
- 41) Zhang H, et al.: Synergistic inhibition of hepatitis C virus infection by a novel microtubule inhibitor in combination with daclatasvir. Biochem Biophys Rep, 30(101283), 1-7, 2022.
- 42) Matsuda Y, et al.: Effects of ethanol on liver microtubules and Golgi apparatus. Possible role in altered hepatic secretion of plasma proteins. Lab Invest, 41(5), 455-463, 1979.
- 43) Dalton S R, et al.: Carbon tetrachloride-induced liver damage in asialoglycoprotein receptor-deficient mice. Biochem Pharmacol, 77(7), 1283-1290, 2009.
- 44) Shepard B D, et al.: Alcohol consumption impairs hepatic protein trafficking: mechanisms and consequences. Genes Nutr, 5(2), 129-140, 2010.
- 45) Petrosyan, A., et al.: Downregulation of the small GTPase SAR1A: a key event underlying alcoholinduced Golgi fragmentation in hepatocytes. Sci Rep, 5(17127), 1-16, 2015.
- 46) 板野 哲, 他: アルコール性肝硬変症におけるTc-99m-GSA肝シンチグラフィ. 肝臓, 44(6), 290-295, 2003.
- 47) 石ケ森修,他:EOB-肝MRI検査で得られる肝機能評価値 における肝機能低下を疑う症例の傾向. 北海道社会保険病 院紀要, 12, 26-30, 2013.
- 48) Nakajima K, et al.: Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations. J Nucl Cardiol, 21(5), 970-978, 2014.
- 49) Derk O. Verschure, et al.: A European myocardial ¹²³I-mIBG cross-calibration phantom study. J Nucl Cardiol, 25(4), 1191-1197, 2018.
- 50) Nakajima K, et al.: Correction of iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart-to-mediastinum ratio. J Nucl Cardiol, 14(6), 843-851, 2007.
- 51) Shinro M, et al.: Standardization of the heart-to-mediastinum ratio of ¹²³I-labelled-metaiodobenzylguanidine uptake using the dual energy window method: feasibility of correction with different camera-collimator combinations. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36(4), 560-566, 2009.