

氏名(本籍)	新井 知大 (東京都)		
学位の種類	博士 (保健衛生学)		
学位記番号	博保甲第6号		
学位授与の日付	平成29年3月20日		
学位授与の要件	学位規程第5条第1項該当		
学位論文題目	Dual Energy CT を用いた肝臓内脂肪密度の測定における精度解析； ファントム及び臨床試験による検証		
論文審査員	主査	駒澤大学教授	博士 (医学) 吉川 宏起
	副査	駒澤大学教授	博士 (工学) 佐藤 昌憲
	副査	産業技術総合研究所 主任研究員	博士 (工学) 三澤 雅樹
	副査	駒澤大学教授	博士 (医学) 嶋田 守男

論文内容の要旨

本論文では生活習慣と密接な関係にある脂肪肝について着目した研究が行われている。脂肪肝の一般的な検査方法として超音波検査やX線コンピュータ断層撮影法 (CT)、磁気共鳴画像法 (MRI) などがある。超音波検査やX線CTなどの画像診断では30%以上の肝細胞に脂肪沈着を認めた場合に脂肪肝の診断が容易である。しかし脂肪肝は“5%以上の肝細胞に脂肪滴を有するもの”と国際的に定義されているため、厳密には画像診断で見落とされている可能性が報告されている。本研究では rapid kilovolt peak-switching dual-energy (RSDE) CT を用いた two material decomposition 解析により肝臓内に混在する脂肪密度の定量化の検討がなされている。

基礎的研究として、phantom study による脂肪密度を対象とする RSDE CT の精度評価がなされている。脂肪密度検証用ファントムとして攪拌したブタの肝臓に脂肪の重量比:が0、1、3、5、10、20、30、100% となるように脂肪 (ラード) と混合したものをスピッツに封入したファントムを作成した。スピッツの容積と重さから脂肪の密度を実測し、これを参照値とした。脂肪及び肝臓の質量減弱係数を two material decomposition 解析の基底物質として、各ファントムの脂肪密度を推定し参照値と比較した。RSDE CT による脂肪密度の統計解析の結果、脂肪密度3%以上において有意に脂肪密度を定量できた。肝臓内脂肪密度の測定値は参照値の準等価値として評価する事が可能となった。しかし、測定値には脂肪量3%から100%の範囲で、-10.5%から13.0%の誤差があることがわかった。本 phantom study において、脂肪肝と診断されるCT画像に対し、新たに「肝臓内脂肪密度」といった指標を追加することで、外科的侵襲性のない脂肪肝の進行度診断の補助となることが示唆された。いずれの測定結果についてもメーカーから提供される性能仕様書に記載がないことから、使用者がこれ

を有する事で装置固有の性能評価となり検査の信頼性も増すことになる。

臨床的研究として、脂肪肝に罹患した患者に RSDE CT 検査を施行した。従来、脂肪肝の確定診断は超音波ガイド下のもと肝臓に直接穿刺を行うため侵襲性が高いとされている。RSDE CT により肝臓内脂肪密度を高い精度で推定することで、脂肪肝の重症度を評価することが目的である。結果として、CT 値と肝生検による病理診断結果との相関は弱かった ($R=0.260$, $p > 0.05$)。RSDE CT により推定された肝臓内脂肪密度と病理診断結果は強い相関を示した ($R=0.813$, $p < 0.05$)。本技術は脂肪肝の重症度について肝生検という外科的侵襲性を被ることなく評価が可能である。また限局性脂肪肝のように斑紋状の低吸収域を呈する症例に対し有用であることが示唆された。被ばく線量 (中央値 :16.1mGy) については、国際規格 (35mGy) 及び本邦における線量目標低減値 (20mGy) を下回った。

論文の内容

脂肪肝は高脂血症や糖尿病などと密接に関連した病態で生活習慣病の背景としても重要であり、その頻度も年々上昇している。自覚症状が少なく肥満との関連性が少ない脂肪肝症例が少なからず存在することから、脂肪肝の早期発見や肝内脂肪量の定量化は重要な課題となっている。本論文では、Dual Energy CT (DE-CT) による two material decomposition 解析を用いた脂肪肝の非侵襲的定量化を目的とする2つの研究が集大成されている。1つはブタの肝臓を用いて作成した脂肪密度検証用ファントムによる定量化の検討する研究で、もう1つは実際の臨床例を対象とする脂肪肝の重症度を評価する研究である。

論文は第1章から3章で構成され、第1章の第1、2節では、X線CT装置の歩み、DE-CTの進歩と現状が分かりやすく概説されている。DE-CTは大きく4つに分類され、①直交する二組の管球/検出器のそれぞれで低電圧・高電圧での撮像を同時にする方法 (dual-source CT)、②管球の管電圧をミリ秒単位で高速に変化させることにより低電圧・高電圧画像を撮像する方法 (fast kV switching)、③検出器を二層構造にすることにより一定の管電圧の撮像から低電圧・高電圧画像を分離する方法 (dual-layer detectors)、④管球/検出器の一回転毎に管電圧を変えることにより低電圧・高電圧画像を撮像する方法 (rotation-rotation) である。本研究で用いられている RSDE CT は②の fast kV switching 型である。第1章の第3、4節で本研究の背景と目的が明記され、第5節では本論文全体の構成が記されている。

第2章で、RSDE CT によって推定された肝臓内脂肪密度の精度を phantom study によって評価する研究の供試材料と実験方法、脂肪定量化の原理と本研究で定量化に用いた数式、結果、考察が記されている。脂肪密度定量用ファントムは食用のブタの肝臓とラードの重量比を調整し攪拌することで作成され、脂肪重量比は0 (肝臓 100%)、1, 3, 5, 10, 20, 30, 100 (肝臓 0%) の合計 8 パターンとなるように各スピッツの脂肪密度の参照値は、0%: 0 mg/cm³、1%: 10.4 mg/cm³、3%: 31.2 mg/cm³、5%: 51.9 mg/cm³、10%: 102.9 mg/cm³、20%: 201.4 mg/cm³、30%: 297.1 mg/cm³、100%: 897.5 mg/cm³ とした。使用した X 線 CT 装置は国際医療センター病院所属の Discovery CT750 HD scanner (GE; General

Electric Healthcare, Waukesha, WI) である。スキャンは 140 kVp と 80 kVp の管電圧を周期的に切り替える 1 管球高速 kVp スイッチング方式で、同一断面の撮影を 5 回行っている。画像解析ソフトウェアは Advantage Workstation (GE, Application Software 11MW44.11.V40_PS_ HD64_G_GTL) に搭載されている Gemstone Spectral Imaging Viewer (GSI Viewer) が使用され、脂肪密度は GSI Viewer による two material decomposition 解析で推定している。

結果として質量減弱係数では肝組織と脂肪組織の差異が $0.0089 \text{ cm}^2/\text{g}$ とわずかであったのに対して、RS DECT による線減弱係数では差異が 0.0468 cm^{-1} となり両者の識別が容易となっている。これにより脂肪密度の測定で脂肪重量比が 0% から 3% 以上変化した場合、及び脂肪重量比の差が 2% 以上あったときに、脂肪密度の差を統計的に有意差のある結果が得られている。脂肪重量比が 0% と 1% では有意差は認められなかった。また脂肪密度値では測定値が有意となる脂肪重量比が 3% では $-6.3\% \sim 13\%$ 、5% では $-3.5\% \text{ から } -7.5\%$ までの変動を示した。脂肪重量比が 1% では撮影線量によって 8.9% から 27.7% まで変化を示した。RSDE CT で行われる 1 管球高速 kVp スイッチング方式では、生データベースでの画像解析が可能となりビームハードニング補正が行えてアーチファクトの飛躍的な軽減が可能となる。このため肝と脂肪という吸収値差の少ない組織を線減弱係数あるいは密度画像によって弁別が容易となっている。この検査を行うための X 線被ばく線量は最大で 17.49mGy で、ICRP Publication 87 の診断参考レベルの 35mGy、日本放射線技師会が定める線量低減目標値の 20mGy を下回る結果であった。

第 3 章では脂肪肝の進行度診断に向けた肝臓内脂肪密度の臨床評価試験について倫理的事項、利益相反事項、インフォームドコンセント、対象、方法、結果、考察が記されている。この臨床試験は国立研究開発法人 国立国際医療研究センター倫理委員会による承認を得てから開始されている (承認番号: NCGM-G-001821-00)。試験期間は 2015 年 4 月 1 日～2016 年 3 月、対象被験者は 25 症例で、うち 7 名で肝生検が施行されている。X 線 CT 装置は国際医療センター病院所属の Discovery CT750 HD scanner (GE; General Electric Healthcare, Waukesha, WI) で、スキャンは 140 kVp と 80 kVp の管電圧を周期的に切り替える、1 管球高速 kVp スイッチング方式で上腹部 (横隔膜上縁から前腸骨棘) の撮影を行っている。脂肪密度の測定には phantom study で用いたのと同じ解析ソフトウェアを使用している。

肝生検が施行された被験者 7 名について画像解析を行った結果として、CT 値と肝生検による病理診断結果との相関性は乏しく、回帰分析による勾配値は -0.226 、 $R=0.260$ 、 $p > 0.05$ であった。肝臓内脂肪密度と肝生検による病理診断結果との相関性が認められ、回帰分析による勾配値は 1.455 、 $R=0.813$ 、 $p < 0.05$ であった。本研究に参加した 25 名の X 線被ばく線量は平均値 18.2mGy 、中央値 16.1mGy で、ICRP Publication 87 の診断参考レベルの 35mGy、日本放射線技師会が定める線量低減目標値の 20mGy を下回る結果であった。

論文審査結果の要旨

本論文の主目的は fast kV switching 型の RSDE CT による脂肪肝の精度の高い定量化にある。筆者は RSDE CT の大きな特徴であるヘリカルスキャン撮影中のプロジェクションデータ上での処理が可能であることに着目し、これによるビームハードニングアーチファクトの影響の除去、さらにはビームハードニングの影響をなくすことで再構成された仮想単色 X 線 CT 画像による高い物質弁別能を利用した肝臓内脂肪密度の定量化を目指している。とくに RSDE CT 画像から得られる各管電圧に対応する CT 値の分布から線減弱係数を算出し、これを phantom 作成で測定された参照値で線減弱係数を除すことで肝と脂肪の質量減弱係数を得る方法に独創性が見い出される。

ブタの肝臓とロードで作成された脂肪密度定量用ファントムによる結果は脂肪重量比で 0% と 1% の間の有意差は得られなかったものの 0% から 3% 以上で有意差が得られ、2% 以上の差異がある脂肪重量比を弁別可能であることが示唆されている。5 回の測定データのばらつきの最大が 1% で 27.7%、3% で 23%、5% で -7.8%、10% で -10.5%、20% で 4.3%、30% で 8.4%、100% で 2.1% であり、臨床で問題となる 5% 前後での精度低下が危惧される。審査委員会ではこの点に関して、正常のブタの肝臓には元々数%の脂肪がある可能性が高く、ファントム作成時には注意が必要であるという意見が出た。臨床試験では 7 例と少ない症例数であるが、肝臓内脂肪密度と肝生検による病理診断結果との相関性が認められている。今後の症例の蓄積による検討が期待できる。

本論文の主要部分は、題名『Accuracy analysis of intrahepatic fat density measurements using dual-energy computed tomography: Validation using a test phantom』として英文誌 (Journal of X-Ray Science and Technology, 2016 Nov 30. [Epub ahead of print]) に掲載される予定となっていることから主査および副査のすべての審査委員は博士の学位に値する英語力が十分であると判断した。

以上の諸点に鑑み、本論文は博士 (保健衛生学) の学位に値するものと判断する。

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) という概念の病態が将来、肝硬変や肝細胞癌に移行する危険性があることが解明されつつあり、今後、肝脂肪の定量化のみならず脂肪の質的検討も必要とされている。