

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350882

研究課題名(和文) 機能画像情報を利用した非アルコール性脂肪性肝疾患の非侵襲的病態評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of non-invasive pathology evaluation for nonalcoholic fatty liver disease using functional imaging

研究代表者

磯辺 智範 (ISOBE, Tomonori)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70383643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は、単純性脂肪肝と非アルコール性肝炎に大別される。NAFLDの病態評価はこれまで主に、肝生検、血液検査、そして画像検査の形態情報により行われてきたが、本研究では、病態との関連という観点から機能画像情報を利用した点に特色がある。さらに、NAFLDの発生に深く関与している糖脂質代謝をコントロールしている肝臓と骨格筋の機能情報を複合的に評価したというこれまでにない新たな視点での診断手法を提案した点に独創性がある。

研究成果の概要(英文)：Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is divided into two types: simple fatty liver and Non-alcoholic steatohepatitis. Pathology evaluation for NAFLD has been mainly performed by liver biopsy, blood test and form information of diagnostic imaging. In this study, an objective diagnostic index was established by functional imaging information from a point of view of a relationship to pathology. Moreover, a new method was proposed for the evaluation using functional information of the liver and the skeletal muscle which control glycolipid metabolism. This method is our original and not has been presented in previous studies.

研究分野：放射線健康リスク科学

キーワード：生活習慣病 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) MRI MRS 超音波

1. 研究開始当初の背景

ライフスタイルの欧米化に伴い、本邦においても内臓脂肪蓄積を基盤とするメタボリックシンドロームの有病率の増加が問題となっている。非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、飲酒歴がない (もしくはほとんどない) にも関わらず、アルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を呈する症候群のことである。近年では、メタボリックシンドロームの有病率の増加に伴い、NAFLD 患者数も増加の一途をたどっている。NAFLD は、肝細胞に脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝と、脂肪沈着に加えて肝細胞の壊死・炎症・線維化を伴う非アルコール性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) に大別される。NASH は、NAFLD の重症型という位置づけであり、肝硬変や肝細胞癌を高率に引き起こす。よって、NAFLD の中から NASH を拾い上げ、早期に治療することが求められている。

NASH を拾い上げるためには、肝生検による病理組織学的な診断がゴールドスタンダードであるが、高い侵襲性、サンプリングエラー、検査コスト、病理診断医間で診断が異なるといった客観性の低さに問題がある。また、本邦に 2000 万人いるとも言われている NAFLD 患者全例に対し、肝生検を施行することは非現実的である。体脂肪率、筋肉量、BMI (body mass index) 等の体組成データの利用も診断法の 1 つではあるが、内因的な情報は得られず、その診断精度は低い。そこで、高い精度で NASH を拾い上げるための新たな診断法が必要となる。最近では、血液検査データから、肝機能、糖代謝、脂質代謝、線維化、酸化ストレス、インスリン抵抗性等の NASH に関連するパラメータを得て、それらを総合的に評価することで NASH を拾い上げる診断手法が用いられている。しかし、採血自体が侵襲的であること、検査キットが高額、検査データの妥当性が十分に検証されていない等の課題が山積している。さらに、これらの診断法は、肝臓のみに着目した、いわゆる縦断的な手法と言わざるを得ない。一方、NASH の発生には、糖脂質代謝 (糖代謝および脂質代謝) の異常が深く関与していることが知られている [1,2] この糖脂質代謝は、主に肝臓と骨格筋とが密接に関連しながらコントロールされていることから、NASH の拾い上げには肝臓および骨格筋の機能情報を複合的に評価することが有効であると考えられる。

近年、MRI の領域では、MR spectroscopy (MRS) による肝臓および骨格筋の脂質代謝の解析手法が注目を集めている。また、超音波の領域では、Fibroscan による組織構造、具体的には肝の硬さと脂肪量の測定がトピックスとなっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MRS と超音波の技術を駆使し、高い精度で非侵襲的に NASH を拾い上げるための新たな診断法 (異所性脂肪を評価する診断ツール) を確立することである。

3. 研究の方法

対象は、診療ガイドライン (J Gastroenterol Hepatol 2007) に基づいて NAFLD と診断された 114 名 (M/F: 43/71) (平均 BMI: 26.3 kg · m⁻²)、対照者 25 名 (M/F: 14/11) (平均 BMI: 20.2 kg · m⁻²) の合計 137 名である。

実施内容は以下の (1) ~ (4) である。

(1) 3 T MR 装置 (Philips) にて肝および大腿四頭筋の MRS を施行した。MRS のシーケンスは single voxel PRESS 法を採用し、肝 MRS では TR: 5000 ms, TE: 35 ms, NSA: 1, breath hold: 10 s、大腿四頭筋 MRS では TR: 3000 ms, TE: 40 ms, NSA: 96 の条件で MRS データを取得した。MRS データは、肝では信号強度比 (脂肪信号/組織水信号)、大腿四頭筋では LCMoDel にて筋細胞内脂肪 (Intramyocellular lipid: IMCL) を解析した。

(2) Fibroscan 502 (Echosens) の Controlled Attenuation Parameter (CAP) [4] を用いて、超音波による肝脂肪量の定量値を測定した。

(3) 体組成および生化学データを測定した。測定項目は表 1 の通りである。

表 1 体組成/生化学データの検討項目

体組成	BMI, 体重, 内臓脂肪断面積, 体脂肪率
肝機能検査値	AST, ALT, γ GT, フェリチン
糖脂質代謝	HbA1c, HOMA - IR, TG, 空腹時血糖

(4) 体組成および生化学データと肝脂肪量 (MRS, CAP)・骨格筋脂肪量の相関性を比較した。

4. 研究成果

(1) 異所性脂肪量の比較 (表 2)

NAFLD 患者の異所性脂肪量は、コントロール群と比較して有意に高い値を示した ($P < 0.01$)。このことから、NAFLD 患者における

異所性脂肪の増加は、全身性であると考えられる。

(2) MRS で測定した肝脂肪量と CAP 値の相関性 (図 1)

MRS で測定した肝脂肪量と CAP 値の関連性において、双方の値は、非常に高い正相関 ($r = 0.733, P < 0.01$) を示した。肝 MRS では、肝脂肪量を肝臓内の組織水と脂肪の信号強度比によって求めた。相対的ではあるものの、非侵襲的に肝脂肪量を測定することができ、その測定精度も高いことが知られている [5]。他モダリティ (CAP) による肝脂肪の測定値と高い相関性を示したことは、測定精度を裏付けるものと考えられる。

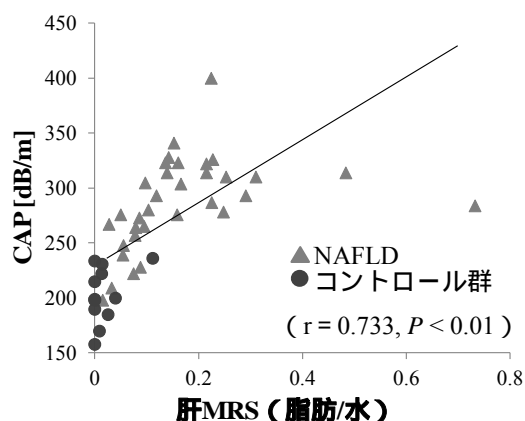


図 1 肝脂肪量 (MRS) と CAP 値の相関性

(3) 肝脂肪量と IMCL の相関性 (図 2)

肝脂肪量と IMCL は正の相関を示した ($r = 0.308, P < 0.05$)。NAFLD は脂肪化した肝臓による生理活性物質 (例: アルブミンや血液凝固因子に代表される分泌蛋白) の産生異常を引き起こすため、全身性の代謝異常と関連性が高い。また、代謝異常は骨格筋脂肪量の増加を引き起こすため、肝脂肪量と骨格筋脂肪量に関連性があると考えられる。

(4) 体組成・生化学データと異所性脂肪量の相関性 (表 3)

肝脂肪量は、体組成・生化学データとの相関性が有意に高い値を示した。このことより、肝の脂肪化は、肝機能の低下と糖脂質代謝異常に大きく関係すると考える。骨格筋脂肪量においては、体組成データを除いて相関性は低い値を示した。骨格筋はエネルギーを蓄積する能力が高く、また、被験者の社会背景に大きく機能が依存 (特に IMCL) するため、異所性脂肪量の蓄積と生化学データとの相関性が低くなったと考える。骨格筋脂肪量の計測の臨床的意義に関しては、さらなる検討が必要である。

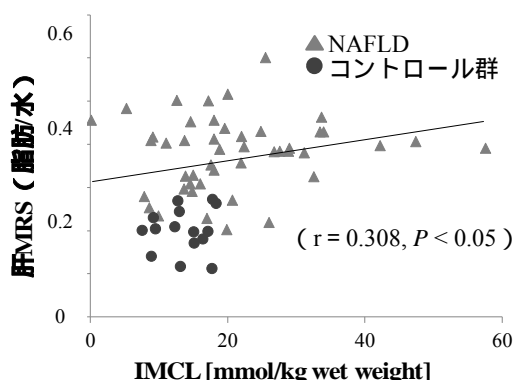


図 2 肝脂肪量 (MRS) と IMCL の相関性

表 3 体組成・生化学データと異所性脂肪量の相関性

項目	肝 MRS	CAP	IMCL
体重	.663**	.530**	.416**
BMI	.719**	.614**	.519*
内臓脂肪	.669**	.545**	.550**
体脂肪	.705**	.600**	.546**
AST	.493**	.350**	.292*
ALT	.621**	.480**	.299*
γGT	.471**	.413**	.213
フェリチン	.429	.205*	.111
TG	.357**	.419**	-0.62
空腹血糖	-.395**	-.329**	-0.119
HbA1c	.492**	.336**	0.113
HOMA-IR	.726**	.492**	.243

** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$

(5) 総括

NAFLD 患者における異所性脂肪の増加は全身性であり、MRS を用いて測定した肝脂肪量は、本研究の検討項目と正の相関を示した。肝脂肪量の増加は肝機能と糖代謝機能を悪化させる要因となるため、MRS を用いた NAFLD 患者の肝脂肪量測定は臨床的意義は大きい。

NAFLD の病態評価は、これまで主に肝生検と血液検査、そして画像検査の形態情報により行われてきたが、本研究は画像が持つ機能情報に着目した点に新規性がある。さらに、NAFLD の発生に深く関与している糖脂質代謝をコントロールしている肝臓と骨格筋の機能情報を複合的に評価するというこれまでにない新たな視点での診断手法を取り入れる点に独創性があると考えている。この手法は NAFLD だけでなく、糖尿病を中心とした生活習慣病の病態評価にも応用でき、生活

習慣病が国民的関心事であることを考えれば、その社会的意義は大きい。

<参考文献>

- [1] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al.: Arch Intern Med 25, 1871-1877, 2006.
- [2] Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al.: J Gastroenterol Hepatol 19, 854-858, 2004.
- [3] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al.: J Gastroenterol Hepatol 22, 775-777, 2007.
- [4] Sasso M, Beaugrand M, De Ledinghen V, et al.: Ultrasound in Med & Biol 36, 1825-1835, 2010.
- [5] Kang BK, Yu ES, Lee SS, et al.: Invest Radiol. 47, 368-375, 2012.

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 12 件)

Isobe T, Okamoto Y, Hirano Y, Ando H, Takada K, Sato E, Shinoda K, Tadano K, Takei H, Kamizawa S, Mori Y, Suzuki H.: Effect of biological factors on successful measurements with skeletal-muscle ¹H-MRS. Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management 20, 1133-1137, 2016.
DOI: 10.2147/TCRM.S84371

磯辺智範, 山本哲哉, 阿久津 博義, 佐藤英介, 只野喜一, 増本智彦, 榮 武二, 松村 明.: MRS の基礎から臨床まで. 医学物理 36, 85-91, 2016 年
DOI: 10.11323/jjimp.36.2_85

佐藤英介, 磯辺智範, 山本哲哉, 松村明.: 拡散テンソル画像の基本原理解析. 医学物理 36, 97-102, 2016 年
DOI: 10.11323/jjimp.36.2_97

磯辺智範, 岡本嘉一, 平野雄二, 正田純一.: NAFLD 診断における肝の脂肪量と線維化の評価. 月間インナービジョン 31 (6)(通巻 363 号), 102-103, 2016 年
<http://www.innervision.co.jp/ad/suite/aze/jisedai/170>

Yamamoto T, Isobe T, Akutsu H, Masumoto T, Ando H, Sato E, Takada K, Anno I, Matsumura A.: Influence of echo time in quantitative proton MR spectroscopy using LCMoel. Magnetic Resonance Imaging 33, 644-648, 2015.
DOI: 10.1016/j.mri.2015.01.015.

磯辺智範, 正田純一.: 非アルコール性脂肪性肝疾患のあらたな非侵襲的評価ツール MRS と CAP. 医学のあゆみ 254, 230-231, 2015 年 7 月
<http://www.pieronline.jp/content/article/0039-2359/254030/230>

Isobe T, Yamamoto T, Akutsu H, Shiigai M, Shibata Y, Takada K, Masumoto T, Anno I, Matsumura A.: Preliminary study for differential diagnosis of intracranial tumors using in vivo quantitative proton MR spectroscopy with correction for T2 relaxation time. Radiography 21, 42-46, 2015.
DOI: 10.1016/j.radi.2014.06.002

志田隆史, 磯辺智範, 呉 世昶, 上牧 隆, 岡本嘉一, 安藤浩樹, 正田純一.: FibroScan502 の肝脂肪量測定による非アルコール性脂肪性肝疾患の非侵襲的診断法の有用性について. 超音波検査技術 40, 167-173, 2015.
DOI: 10.11272/jss.40.167

Oh S, Maruyama T, Eguchi K, Shida T, Arai E, Isobe T, Okamoto Y, Shoda J.: Journal of Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions in middle-aged obese women with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot trial. Therapeutics and Clinical Risk Management 11, 371-380, 2015.
DOI: 10.2147/TCRM.S75109

岡本嘉一, 磯辺智範, 平野雄二.: 骨格筋の MRI. 映像情報メディカル 46 (14), 71-78, 2014 年 12 月 2014 年増刊号 ROUTINE CLINICAL MRI 2015 BOOK
<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?joo=an7eizoc&ye=2014&vo=46&issue=14>

Oh S, Shida T, Sawai A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Someya N, Tanaka K, Arai E, Tozawa A, Shoda J.: Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. Therapeutics and Clinical Risk Management 10, 925-936, 2014.
DOI: 10.2147/TCRM.S68322

Okamoto Y, Kemp GJ, Isobe T, Sato E, Hirano Y, Shoda J, Minami M.: Changes in diffusion tensor imaging (DTI) eigenvalues of skeletal muscle due to hybrid exercise training. Magnetic Resonance Imaging 32, 1297-1300, 2014.
DOI: 10.1016/j.mri.2014.07.002

[学会発表] (計 19 件)

磯辺智範, 只野喜一, 平野雄二, 高倉有, 佐藤英介, 増本智彦, 榮 武二.: Proton MRS を用いた髄液内乳酸濃度の非侵襲的測定法の確立. 第 63 回関東支部研究発表大会(栃木県立がんセンター, 栃木県宇都宮市), 2017 年 1 月

志田隆史, 丸山 剛, 呉 世昶, 秋山 健太郎, 澤井朱美, 福元喜啓, 磯辺智範, 平野雄二, 岡本嘉一, 正田純一.: 超音波を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患における骨格筋異常の解析. 日本超音波医学会第 89 回学術集会(国立京都国際会館, 京都府京都市左京区), 2016 年 5 月

Ando H, Matsumoto K, Takehara H, Isobe T, Sakae T, Masuda Y.: Diffusion-weighted imaging using Local Excitation Method to Be Successful Assessment of Myometrial Invasion by Endometrial Carcinoma. The 72nd annual scientific congress of the JSRT Japanese Society of Radiological Technology (PACIFICO YOKOHAMA, Kanagawa, Japan) 2016. 4

志田隆史, 丸山 剛, 呉 世昶, 秋山 健太郎, 磯辺智範, 平野雄二, 岡本嘉一, 正田純一.: 非アルコール性脂肪性肝疾患における骨格筋の異常. 第 6 回肥満と消化器疾患研究会(京王プラザホテル, 東京都新宿区), 2016 年 4 月

磯辺智範, 高倉 有, 平野雄二, 蘇 リナ, 志田隆史, 佐藤英介, 岡本嘉一, 正田純一: 脂肪性肝疾患の病態評価における MRS および T1rho の有用性の検討. 日本放射線技術学会第 62 回関東部会研究発表大会(メトロポリタン長野, 長野県長野市), 2015 年 12 月

Sato E, Isobe T, Yamamoto T, Tadano K, Akutsu H, Matsumura A.: Pilot study of brain tumor grade evaluation using proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS). 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology (Hakata, Japan) 2015.11

Tadano K, Isobe T, Sato E, Akutsu H, Hirano Y, Yamamoto T, Masumoto T, Matsumura A.: Optimize acquisition parameters for the proton MRS of the Cervical Spinal Cord. 第 110 回日本医学物理学会大会(北海道大学学友会館フラテ, 北海道札幌市), 2015 年 9 月

Isobe T, Yamamoto T, Takakura Y, Akutsu H, Hirano Y, Sato E, Tadano K, Sakae T, Matsumura A.: A study of factors affecting the region selectivity in multi-voxel proton MRS. 第 110 回日本医学物理学会大会(北海道大学学友会館フラテ, 北海道札幌市), 2015 年 9 月

Sato E, Isobe T, Yamamoto T, Tadano K, Akutsu H, Matsumura A, Sakae T.: Visualization of brain tumor grade classification using ¹H-MRS. 第 110 回日本医学物理学会大会(北海道大学学友会館フラテ, 北海道札幌市), 2015 年 9 月

磯辺智範, 蘇 リナ, 岡本嘉一, 平野雄二, 志田隆史, 高倉 有, 佐藤英介, 正田純一: NAFLD の診断における T1ρ の臨床的有用性の検討. 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会(東京ドームホテル, 東京都文京区), 2015 年 9 月

Okamoto Y, Mori S, Isobe T, Hirano Y, Suzuki H, Minami M.: Is intramyocellular lipid a diffusion-restricting factor in skeletal muscle cells? International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 23th Annual Meeting & Exhibition (Tronto, Canada), 2015. 6

Isobe T, Okamoto Y, Hirano Y, Sihda T, Sato E, Shoda J.: Non-Invasive Assessment of Ectopic Fat in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using ¹H-MRS. The Section for Magnetic Resonance Technologists (SMRT) 23st Annual Meeting (Milano, Italy), 2014. 5

Sato E, Isobe T, Yamamoto T, Tadano K, Akutsu H, Matsumura A.: Method for selectively depicting each motor tract by diffusion tensor tractography using probabilistic diffusion tractography analysis. The Section for Magnetic Resonance Technologists (SMRT) 23st Annual Meeting (Milano, Italy), 2014. 5

安藤浩樹, 堀越琢郎, 岡本大樹, 榎田喜正, 本折 健, 磯辺智範, 榮 武二: 局所励起併用型拡散強調画像による腓腫瘍の診断精度向上に向けた基礎的検討 - DWI の視認性および ADC の再現性評価 - . 日本放射線技術学会 第 71 回秋季学術大会(パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市), 2015 年 4 月

安藤浩樹, 堀越琢郎, 岡本大樹, 榎田喜正, 本折 健, 磯辺智範, 榮 武二: 腓腫瘍の診断における局所励起併用型高分解能拡散強調画像の有用性評価 - 従来法と比較した画像的所見の差異 -. 日本放射線技術学会 第 71 回秋季学術大会(パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市), 2015 年 4 月

澤井朱美, 吳 世昶, 江口 清, 丸山 剛, 磯辺智範, 岡本嘉一, 白木 仁, 田中喜代次, 正田 純一: NAFLD を有する肥満者に対する加速度トレーニングの臨床的有用性. 第 25 回臨床スポーツ医学会(国立スポーツ科学センター/味の素ナショナルトレーニングセンター, 東京都北区), 2014 年 11 月

岡本嘉一, 磯辺智範, 平野雄二, 正田純一, 南 学: 筋肉トレーニングによる骨格筋細胞内拡散変化の追跡. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会(ホテルグランヴィア京都, 京都府京都市下京区), 2014 年 9 月

志田隆史, 小野塚 太郎, 吳 世昶, 上牧隆, 磯辺智範, 岡本嘉一, 矢藤 繁, 島野仁, 正田純一: 肥満と糖尿病が肝脂肪化と線維化に及ぼす影響と病態関連因子の解析. 日本超音波医学会第 87 回学術集会(パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市), 2014 年 5 月

志田隆史, 小野塚 太郎, 吳 世昶, 磯辺智範, 岡本嘉一, 矢藤 繁, 島野 仁, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における中高度肥満と糖尿病が肝病態に及ぼす影響. 第 22 回肝病態生理研究会(都センターホテル, 広島県広島市), 2014 年 5 月

〔図書〕(計 1 件)

磯辺智範: 第 1 部撮影技術 第 10 章 新しい撮像法, 特殊検査(149-162 頁)/第 2 部 臨床画像 + TIPS (163-247 頁), 診療画像技術学 IIb MRI 第 1 版(総頁 255) (福土政広, 森 浩一, 西尾誠示 編), 医療科学社(東京), 2016 年 7 月

6. 研究組織

(1) 磯辺 智範 (ISOBE, Tomoori)

筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 70383643

(2) 研究分担者

正田 純一 (SHODA, Jyunichi)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 90241827

研究分担者

岡本 嘉一 (OKAMOTO, Yoshikazu)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 90420083

研究分担者

蕨 栄治 (WARABI, Eiji)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 70396612