



Title	びまん性肝疾患の重症度判定における ³¹ P-MRSの有用性-アシアロスキャンの重症度判定との比較-
Author(s)	的場, 宗孝; 利波, 久雄; 横田, 啓 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2000, 60(8), p. 439-444
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15123
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

びまん性肝疾患の重症度判定における³¹P-MRSの有用性 －アシアロスキャンの重症度判定との比較－

的場 宗孝 利波 久雄 横田 啓 東 光太郎 山本 達

金沢医科大学放射線医学教室

Assessment of Functional Severity on in Vivo Hepatic ³¹P-MRS in Diffuse Hepatic Disease: Comparative studies with ^{99m}Tc-GSA

Munetaka Matoba, Hisao Tonami,
Hajime Yokota, Koutarou Higashi,
and Itaru Yamamoto

The purpose of this study was to compare the assessment of functional severity on in-vivo hepatic ³¹P-MRS in diffuse hepatic disease with functional severity assessed with ^{99m}Tc galactosyl serum albumin (^{99m}Tc-GSA). ³¹P-MRS was performed in 10 healthy control subjects and 16 patients with diffuse hepatic disease. Data were expressed as peak area ratios: PME/β-ATP, PDE/β-ATP, PME/PDE, Pi/β-ATP, and PME/Pi. The functional severity of hepatic damage was evaluated visually and quantitatively (HH₁₅, LHL₁₅) by ^{99m}Tc-GSA in the group of patients with diffuse hepatic disease. Visual evaluation was classified into four grades based on anterior images of cardiac blood-pool and liver. We studied the correlation of spectral metabolic ratios and functional severity by ^{99m}Tc-GSA. We found statistically significant differences (ANOVA) among the classifications of Grade I, Grade II, and Grade III with both PME/β-ATP and PME/PDE. A statistically significant direct correlation was found between HH₁₅ and both PME/β-ATP and PME/PDE. A significant inverse correlation was also seen between LHL₁₅ and both PME/β-ATP and PME/PDE. The studies comparing ³¹P-MRS with functional severity assessed by ^{99m}Tc-GSA showed that PME/β-ATP and PME/PDE were useful for the assessment of functional severity in patients with diffuse hepatic disease.

Research Code No.: 514.9

Key words: Diffuse hepatic disease, Functional severity, ³¹P-MRS

Received Nov. 24, 1999; revision accepted Apr. 24, 2000

Department of Radiology, Kanazawa medical university

別刷り請求先

〒920-0293 石川県河北郡内灘町字大学 1-1

金沢医科大学放射線医学教室

的場 宗孝

はじめに

びまん性肝疾患や肝腫瘍の治療方針決定に肝機能障害の重症度判定は不可欠である。現在、肝機能障害の重症度は色素負荷試験やビリルビン値、トランスマミラーゼ値などの血液生化学データを基本として総合的に判断されており、肝硬変患者においては Child 分類も広く用いられている。さらに、最近では、肝細胞膜表面のアシアロ糖蛋白受容体機能シンチグラフィーである^{99m}Tc-DTPA-galactosyl serum albumin (GSA) scintigraphy (アシアロスキャン)が登場し、視覚的評価法¹⁾や種々の定量化の方法²⁾も試みられ、機能肝細胞総数を反映する新しい肝機能検査法として肝機能障害の程度、予後の推測に有用な検査法とされている^{[3), [4]}。

一方、³¹P-MR spectroscopy (³¹P-MRS)は、生体での細胞の膜リン酸代謝や高エネルギーリン酸代謝の変化を非侵襲的に測定可能な方法であり、びまん性肝疾患においては血液生化学データやICG、Child分類などとの対比が行われておらず肝機能評価への有用性が報告されている^{[5)-[7]}。しかし、アシアロスキャンによる肝機能評価、重症度と³¹P-MRSとの比較に関する報告はまだ行われておらず、われわれは、びまん性肝疾患の肝機能評価、重症度判定の指標としての³¹P-MRSの臨床的有用性を再認識する目的で、アシアロスキャンと³¹P-MRSの比較を行った。さらに、臨床的重症度の指標である臨床病期分類と³¹P-MRSとの比較も行った。

対象と方法

対象は、³¹P-MRSのコントロール群として正常肝における³¹P-MRSを検討する目的で設定した肝機能障害を認めない正常ボランティア10例(男性: 8例 女性: 2例、平均年齢37.4歳)とびまん性肝疾患群16例(男性: 11例 女性: 5例、平均年齢50.8歳)である。びまん性肝疾患群の内訳は、肝硬変6例、慢性肝炎10例であり、肝機能障害の重症度は日本肝癌研究会が定めた臨床病期分類^[5]にて、I期が9例、II期が5例、III期が2例であった。なお、診断は肝生検あるいは画像所見にて行われた。

³¹P-MRSの測定には、Magnetom vision 1.5T (Siemens) を

用い、コイルは径10cmのswitchable surface coilを用いた。被験者は背臥位とし、肝前面部にコイルを固定した(Fig. 1)。ローカリゼーションのための基準画像を撮像し、スライス幅は4cmで、横断像にてスライス位置を決定した。シミングは、multi angle projection shimにて行い、水のプロトンスペクトルの半値幅で10Hz程度とした。関心領域設定には2D-chemical shift imaging(CSI)法を用いMRSの生データを収集した。データ収集条件は、323/9/24(TR/TE/excitation), flip angle 90°, slab thickness 40mm, FOV 320mm, Matrix 16×16, Voxel 10×10×40mmとした。得られたMRSのCSI生データは、k-space zero fillingにて位相エンコーディングステップ数を32×32へ変換し、k-space filter, offset correctionありにて基準画像を選択後、CSI生データのフーリエ変換を行った。フーリエ変換後、自動位相補正および自動ベースライン補正、自動カーブフィットが行われMRspectraが得られた。MRSの生データ収集時間には約20分を要した。

次に、コイルの中心部上のVoxelで、自動カーブフィッティングにて胸腹壁からのcontaminationと考えられるPCrピークが他のリン酸化合物のピークより明らかに低くノイズレベル程度に抑えられており、PME, PDEなどのすべてのピークが同定でき、かつピーク下面積も計算できたVoxelを4カ所選択し、その個人の肝機能を代表するVoxelとした。そして、MRSピーク面積より肝機能評価のパラメーター³⁾⁻⁵⁾として、PME/β-ATP, PDE/β-ATP, PME/PDE, Pi/β-ATP, PME/PiをそれぞれのVoxelにて算出し、個々のパラメーターで平均値を求めた。

アシアロスキャンの撮像には、Prism 3000(Picker)を用いた。185MBqの^{99m}Tc-GSAを静注直後から20分間の心・肝部前面像の連続データ収集(128×128matrix, 30sec/frame)を行い、20分後のstatic画像(256×256matrix)を4方向にて撮像した。アシアロスキャンによる肝機能評価は定性的評価と定量的評価にて行った。定性的評価は、2名の核医学専門医の協議により、static画像を用いた4段階法視覚的Grade分類¹⁾にて行った。4段階法視覚的Grade分類とは、Grade I：心プール像の描出が弱くその辺縁までは認められないもの。Grade II：心プール像は辺縁まで認められるが肝よりも明らかに弱いもの。Grade III：心プール像と肝の集積程度がほぼ同程度であるもの。Grade IV：心プール像が肝集積よりも明らかに強いもの。次に、定量的評価の指標としてHH₁₅およびLHL₁₅を次の式より算出した^{2),14)}。

$$HH_{15} = H_{15}/H_3, \quad LHL_{15} = L_{15}/(L_{15} + H_{15})$$

ここでH₃およびH₁₅はそれぞれ3分後、15分後の心臓ROIからのカウントであり、L₁₅は15分後の肝臓ROIからのカウントである。

次に、検討項目として、(i)臨床病期分類およびアシアロスキャンの視覚的Grade分類と³¹P-MRSの各パラメーターと

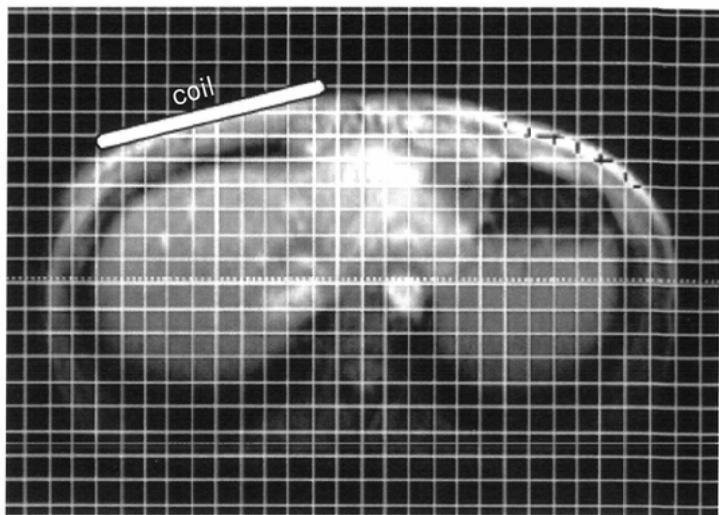


Fig. 1 Subjects assumed the supine position with the surface coil placed on the right lateral thoracic wall over the liver.

の相関関係の有無を分散分析(ANOVA)を用いて検討した。また、各病期間および各Grade間の有意差の有無を多重比較検定(FisherのPLSD)にて検討した。(ii)HH₁₅, LHL₁₅と³¹P-MRSの各パラメーターとの相関関係の有無について検討した。

なお、統計学的有意差はp < .05を有意差ありとした。

結 果

正常ボランティアからは全例で明瞭なリン酸化合物のピークが得られた。Fig. 2に正常例と肝疾患群の1例の³¹P-MR spectraを示す。

(i) 臨床病期分類と³¹P-MRSの各パラメーターとの相関関係の有無を検討した結果、PME/β-ATPとPME/PDEは臨床病期分類とよく相関(p < .001)していた。さらに、臨床病期の各病期間の多重比較検定の結果、PME/PDEではすべての病期間において有意差が認められた(Fig. 3)。PME/β-ATPでは、臨床病期I期とII期および、II期とIII期の間で有意差が認められた(Fig. 4)。PME/β-ATPおよびPME/PDE以外のパラメーターにおいては臨床病期との間に有意な相関は認められなかった。アシアロスキャンの視覚的Grade分類の結果はGrade Iが10例、Grade IIが3例、Grade IIIが3例で、Grade IVの症例は認めなかつた。分散分析による視覚的Grade分類と³¹P-MRSの各パラメーターとの相関関係の有無を検討した結果、PME/β-ATPとPME/PDEは視覚的Grade分類とよく相関(p < .0001)していた。さらに、PME/β-ATPとPME/PDEにおいて、視覚的Grade分類の各Grade間の多重比較検定の結果、すべてのGrade間において有意差が認められた(Fig. 5, 6)。PME/β-ATPおよびPME/PDE以外のパラメーターにおいては視覚的Grade分類との間に有意な相関は認められなかつた。

(ii) HH₁₅およびLHL₁₅と³¹P-MRSの各パラメーターとの相関分析を行った結果、PME/β-ATPはHH₁₅と有意な正の相関関係(r = 0.645, p < .01)が、LHL₁₅とは有意な負の相関関係(r

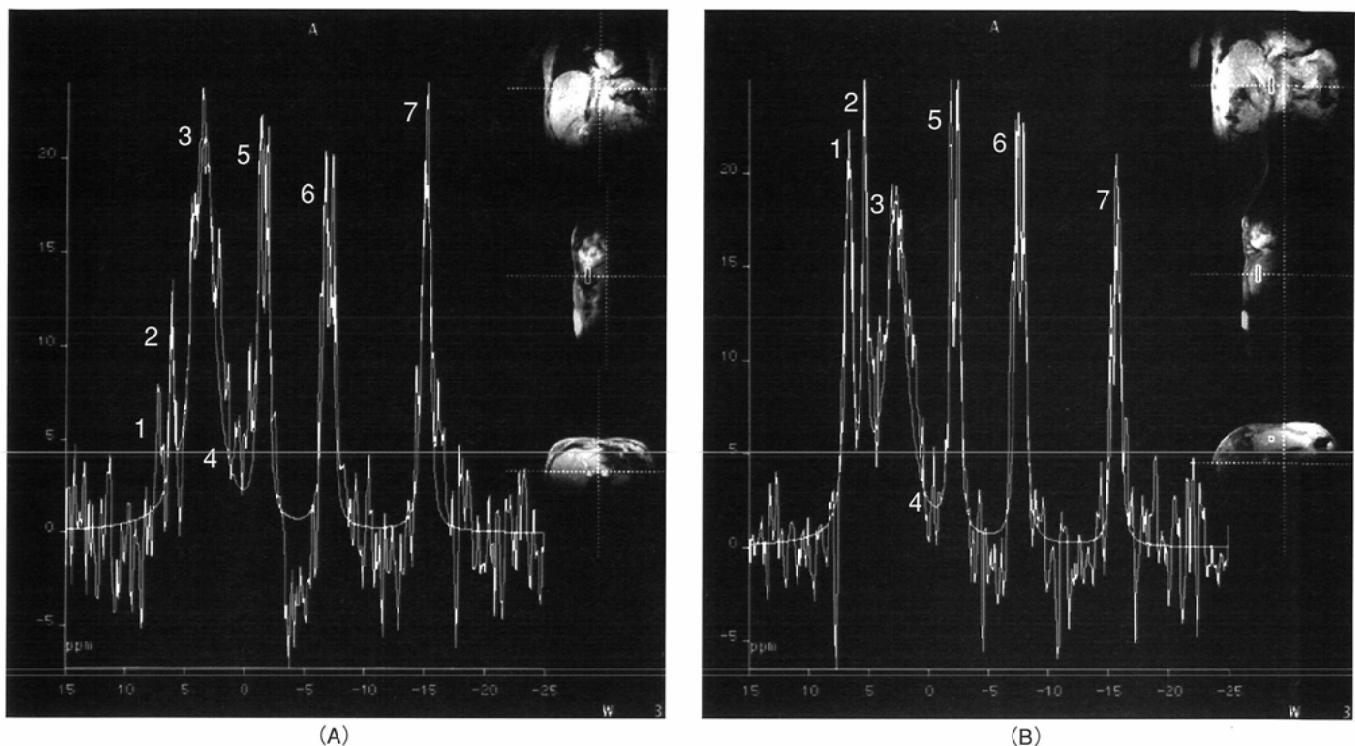


Fig. 2
 A: ^{31}P -MR spectra obtained from a healthy volunteer.
 Peaks are assigned to the following: 1: phosphomonoester (PME), 2: inorganic phosphate (Pi), 3: phosphodiester (PDE), 4: phosphocreatine (PCr), 5: γ adenosine triphosphate (ATP), 6: α -ATP, 7: β -ATP.
 Although PCr is not present in the liver, it can sometimes be observed because of muscle contamination in the voxel.
 B: ^{31}P -MR spectra obtained from a patient with cirrhosis.
 The PME resonance (1) and Pi (2) resonance are increased in this patient compared with the control subject. PDE (3) resonance is reduced compared with that of the control subject.

$= -0.646$, $p < .01$)が認められた(Fig. 7, 8).

また, PME/PDEにおいても HH_{15} と有意な正の相関関係($r = 0.757$, $p < .01$)が LHL₁₅ とは有意な負の相関関係($r = -0.744$, $p < .01$)が認められた(Fig. 9, 10). PME/ β -ATP および PME/PDE 以外のパラメーターにおいては HH_{15} および LHL₁₅ との間に有意な相関は認められなかった.

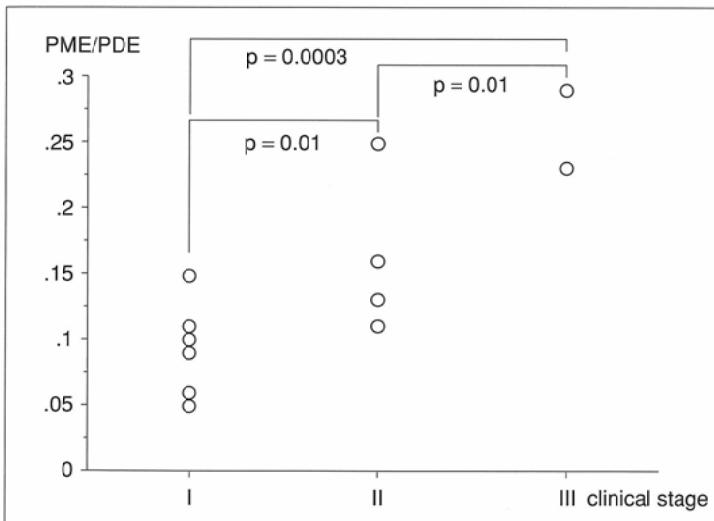


Fig. 3 Multiple comparison of PME/PDE among the grades of clinical stage.

考 察

びまん性肝疾患の肝機能評価や肝腫瘍の診断、治療効果の判定等における ^{31}P -MRSの有用性に関する報告は過去に数多くみられる³⁾⁻¹²⁾. 特に、びまん性肝疾患の肝機能評価においては、その指標としてさまざまな ^{31}P -MRSのパラメーターが設定され血液生化学データやICG, Child分類、組織学的变化などとの対比が行われている³⁾⁻⁷⁾. また、フルクトース投与後の ^{31}P -MRSの経時的变化による肝機能評価も行われている^{8),12)}. Munakataら³⁾は、Child分類と aminopyrine breath testにより肝硬変例を mild LC と severe LC に分類し、正常例との間で ^{31}P -MRSの比較を行い、肝硬変例では有意に PME peak の増高がみられ、さらに severe LC の方が mild LC よりも PME peak が増高する傾向にあったと報告している. また、Menonら⁴⁾も、Child分類された肝硬変例と正常例の ^{31}P -MRSを比較し、肝硬変例は正常例に比べて、PME/ β -ATP, PME/PDE, PME signal height ratio (SHR), Pi SHR 等が有意に高く、PDE/ β -ATP, PDE SHR 等が有意に低く、さらに、Child分類間においても有意差がみられ、Munakataらと同様に肝硬変の重症度の指標としての ^{31}P -MRSの有用性を報告している.

一方、アシアロスキャンは、肝実質細胞に存在す

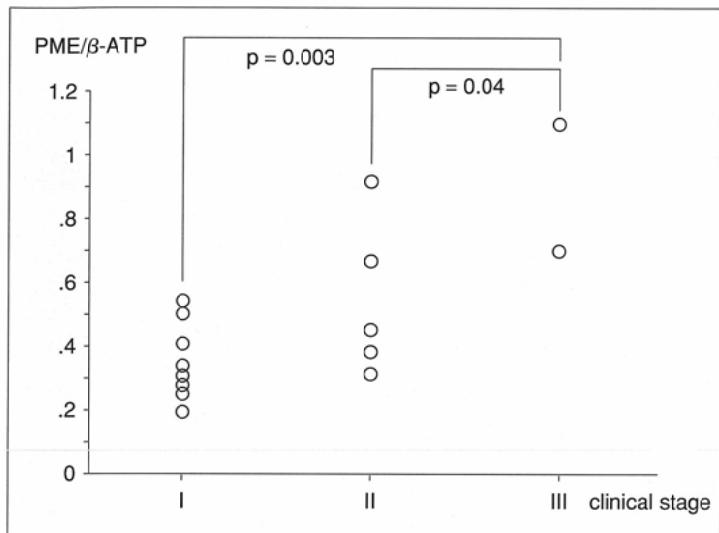


Fig. 4 Multiple comparison of PME/β-ATP among the grades of clinical stage.

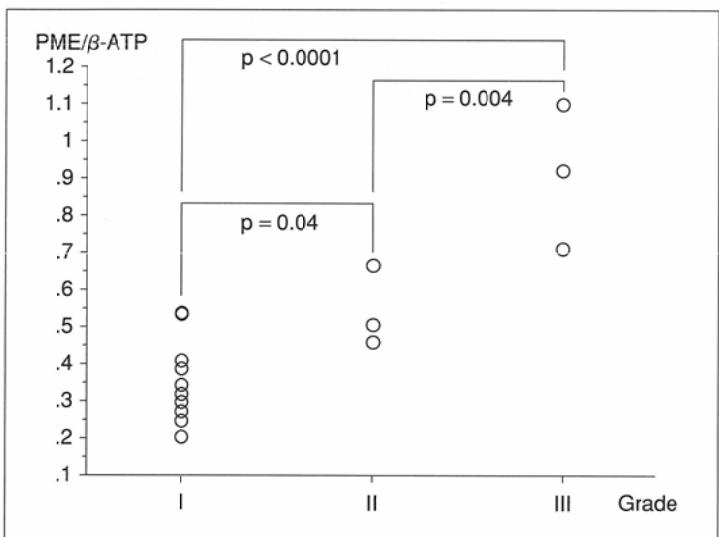


Fig. 5 Multiple comparison of PME/β-ATP among the grades of functional severity assessed by ^{99m}Tc-GSA.

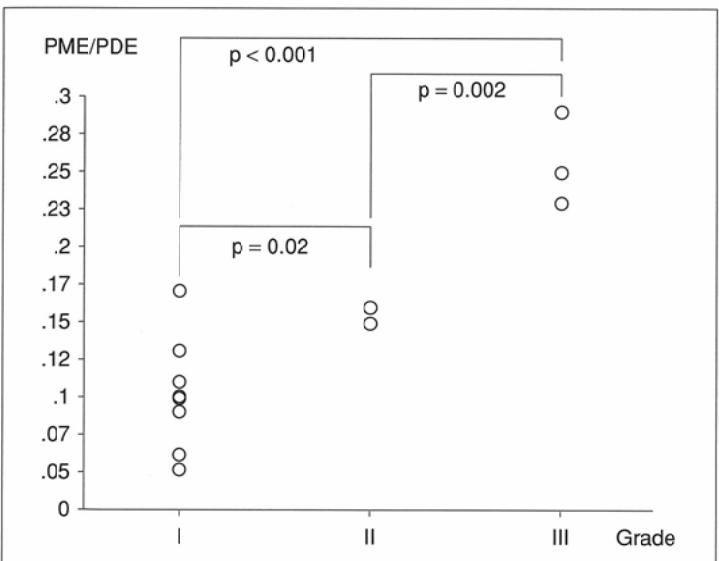
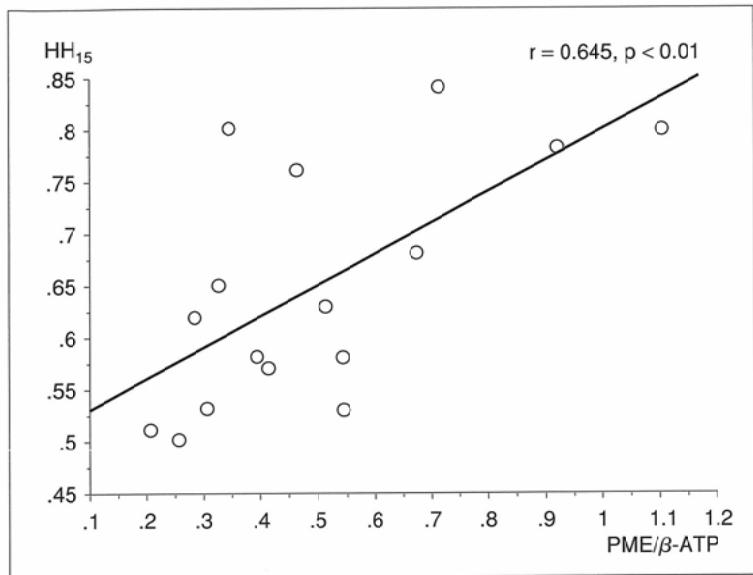
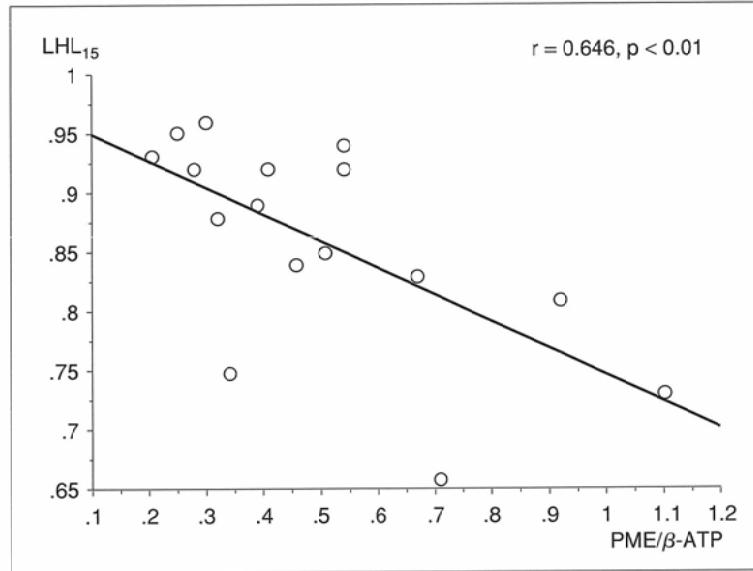
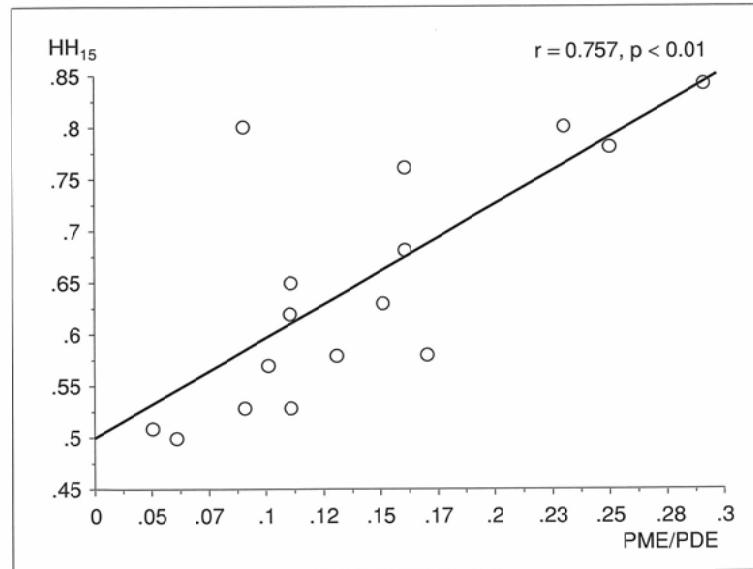


Fig. 6 Multiple comparison of PME/PDE among the grades of functional severity assessed by ^{99m}Tc-GSA.

るアシアロ糖蛋白受容体との特異的結合を集積機序とする肝シンチグラフィであり、血液生化学データやICG、臨床的重症度や臨床病期とも有意な相関を示し、機能肝細胞数を反映する新しい肝機能検査法として臨床で広く用いられている^{1),2),13),14)}。その評価方法は種々報告されているが、今回、われわれが用いた方法は、定性的評価法として、河ら¹⁾の4段階法視覚的Grade分類で、これは肝機能障害の重症度と強く相関すると報告されている。また、定量的評価法として心・肝のRIカウント計数値から算出され臨床的にも広く用いられているHH₁₅とLHL₁₅^{2),14)}である。そして、これらのアシアロスキャンによる肝機能評価、重症度と³¹P-MRSとの比較に関する報告はまだ行わされておらず、今回、われわれは、びまん性肝疾患の肝機能評価、重症度判定の指標としての³¹P-MRSの臨床的有用性を再認識する目的で、アシアロスキャンと³¹P-MRSの比較を行った。さらに、臨床的重症度の指標である臨床病期分類と³¹P-MRSとの比較も行った。その結果、³¹P-MRSのPME/β-ATPおよびPME/PDEはアシアロスキャンの視覚的Grade分類と有意な相関を示し、かつ、臨床病期分類とも有意な相関を示した。さらに、アシアロスキャンの各Grade間の多重比較検定の結果もすべてのGrade間において有意差が認められ、肝機能障害が重度になるほどPME/β-ATPやPME/PDEの値は有意に高値を示すことが判明した。また、PME/β-ATPおよびPME/PDEは肝障害が重度なほど、高値を示す血中からの^{99m}Tc-GSAのクリアランスの指標であるHH₁₅とは有意な正の相関を、肝臓への^{99m}Tc-GSA集積の指標であり肝障害が重度なほど、低値を示すLHL₁₅とは有意な負の相関を示した。以上より、³¹P-MRSは、臨床病期分類とも、アシアロスキャンの肝機能評価、重症度とも有意な相関性がみられ、びまん性肝疾患の肝機能評価、重症度判定の指標として³¹P-MRSは有用な検査法に成り得ると考えられた。

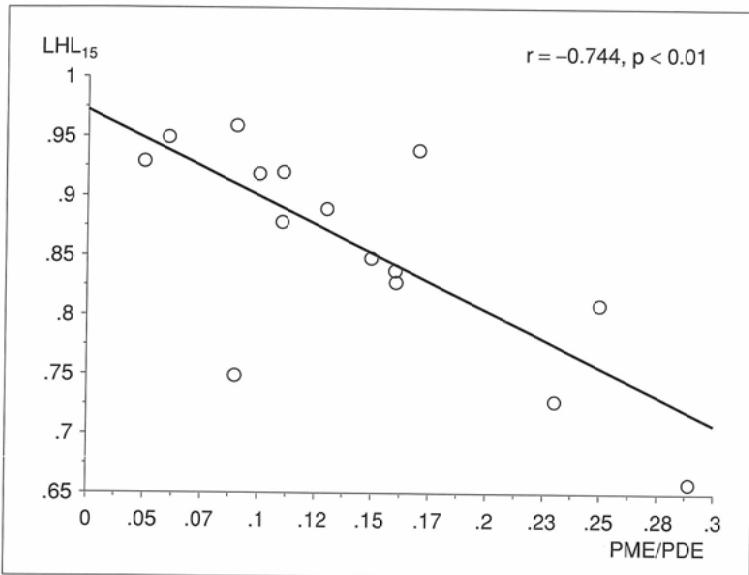
次に、肝障害の重症度に応じてPME/β-ATPおよびPME/PDEが高値を示した原因について考察すると、PMEピークは単一な物質から成るのではなく、複数のリン酸化合物のピークが臨床用のMR機種ではそれぞれが分離できず1本のピークとして観測されているもので、主にphosphorylcholine(PC), phosphorylethanolamine(PE), sugar phosphateなどから成り立っている。また、PDEピークも同様に複数のリン酸化合物のピークから成っており、主にglycerophosphorylcholine(GPC)とglycerophosphorylethanolamine(GPE), phosphoenolpyruvate(PEP)などから成っている。伴ら¹¹⁾, Hemsら¹⁶⁾は、肝硬変患者においてPMEピークが上昇する理由として肝硬変に伴った肝虚血により解糖系が亢進し、sugar phosphateが増加したためと考察している。さらに、可知ら¹²⁾は、肝

Fig. 7 Correlation between PME/β-ATP and HH₁₅.Fig. 8 Correlation between PME/β-ATP and LHL₁₅.Fig. 9 Correlation between PME/PDE and HH₁₅.

硬変症におけるフルクトース負荷後の³¹P-MRSの検討において、肝硬変症ではATPが低下しており、PEPがATPを補充するために代謝されPDEが低下したと考察している。また、最近の報告で、Menonら⁴⁾、Robinsonら⁵⁾は肝硬変にて肝移植を受けた患者の硬変肝のin vitro MRSを検討した結果、細胞膜の膜リン脂質代謝の同化過程での代謝中間体であるPCとPEピークの增高と、膜リン脂質の異化過程での代謝中間体であるGPCとGPEピークの低下を認め、膜リン脂質代謝の異常を報告している。また、電子顕微鏡による肝組織の検討も行っており、重度の肝硬変例では細網内皮の減少を認め、肝硬変における³¹P-MRSの変化は膜リン脂質代謝の変化と細網内皮の量的変化を反映したものであろうと考察している。さらに、Hallら⁶⁾は、びまん性肝疾患例の病理組織学的なgrade分類と³¹P-MRSの相関を検討し、小葉内の変性、壊死、門脈炎、piecemeal necrosisの重症度に相関して、PME/total phosphorusの上昇を報告している。したがって、これらの報告から、慢性肝炎から肝硬変へ移行するにつれて、肝虚血による解糖系の亢進や膜リン脂質代謝の変化、さらに、組織学的变化などが原因となり、sugar phosphate、PC、PEの増加とGPC、GPE、PEPの低下が生じ、³¹P-MRSにてPMEピークの增高と、PDEピークの低下が認められると考えられる。よって、肝障害の重症度に応じてPME/β-ATPやPME/PDEが高値を示したという今回の結果も、肝障害の重症度に応じたPMEピークの增高とPDEピークの減少で説明されると考えられる。

以上、今回の検討よりびまん性肝疾患における³¹P-MRSの変化はアシクロスキャンによる重症度および臨床病期分類とよく相関し、びまん性肝疾患の重症度の指標としての³¹P-MRSの有用性が強く示唆された。しかし、現状では³¹P-MRSは定量化が困難であること、アシクロスキャンはほぼ全肝を評価しているのに対し、³¹P-MRSでは全肝を評価することは不可能で、今回、われわれが得たMRSデータも肝実質の一部分から得られた情報で、文献的にも他の報告³⁾⁻⁷⁾よりもsample volumeは小さく全肝の肝機能をトータルに評価しているとは言い難い。しかし、この点に関しては対象がびまん性肝疾患であるので、voxel sizeを大きくしたり、voxelの選択数を増やすことでsample volumeを大きくすればある程度、改善可能と思われる。

一方、MRSは放射線被曝などなく低侵襲で検査費用の点からもアシクロスキャンに比べて安価であり、また、MRI検査の延長として比較的

Fig. 10 Correlation between PME/PDE and LHL₁₅.

簡便に施行できる利点がある。さらに、腫瘍性病変においては原発性肝細胞癌や転移性肝癌に対する塞栓術^{9),10),17),18)}、骨、軟部腫瘍に対する化学療法や温熱療法後の治療効果判

定¹⁹⁾⁻²¹⁾に³¹P-MRSの有用性が報告されており、肝腫瘍などが合併した症例では腫瘍の位置や表面コイルの位置によりその評価は制限されるものの、腫瘍に対する治療効果も同時に評価可能な場合もある。

今後、肝機能評価法として³¹P-MRSとアシアロスキャンの使い分けが必要と思われるが、³¹P-MRSはアシアロスキャンよりも低浸襲でかつ安価であり、繰り返し検査が可能であるという利点をいかして肝機能障害の経時的推移をモニターする一つの指標として血液生化学検査に付加的な情報を与える検査法として有用と思われる。また、小児例での肝機能評価にも適していると思われる。

結語

びまん性肝疾患における³¹P-MRSの変化はアシアロスキャンによる重症度および臨床病期とよく相関し、びまん性肝疾患の重症度の指標として³¹P-MRSの有用性が強く示唆された。

文 献

- 1) 河 相吉、甲田勝康、西田卓郎、他：^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィの視覚的評価。核医学 33：1-7, 1996
- 2) 河 相吉、管 豊、池田耕士、他：^{99m}Tc-galactosyl serum albuminの血中消失補正肝摂取率LHL/HHの肝機能指標としての有用性。核医学 30：1333-1339, 1993
- 3) Munakata T, Griffiths RD, Martin PA, et al: An in vivo ³¹P MRS study of patients with liver cirrhosis: progress towards a non-invasive assessment of disease severity. NMR Biomed 6: 168-172, 1993
- 4) Menon DK, Sargentini J, Taylor-Robinson SD, et al: Effect of functional grade and etiology on in vivo hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in cirrhosis: biochemical basis of spectral appearances. Hepatology 21: 417-427, 1995
- 5) Taylor-Robinson SD, Sargentini J, Bell JD, et al: In vivo and vitro hepatic ³¹P magnetic resonance spectroscopy and electron microscopy of the cirrhotic liver. Liver 17: 198-209, 1997
- 6) Hall HNW, Grond J, Hattum J, et al: ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the liver: correlation with standardized serum, clinical, and histological changes in diffuse liver disease. Hepatology 21: 443-449, 1995
- 7) Jalan R, Sargentini J, Coutts GA, et al: Hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in primary biliary cirrhosis and its relation to prognostic models. Gut 39: 141-146, 1996
- 8) Dufour JF, Stoupis C, Lazeyras F, et al: Alterations in hepatic fructose metabolism in cirrhotic patients demonstrated by dynamic ³¹phosphorus spectroscopy. Hepatology 15: 835-842, 1992
- 9) Francis I, Chenevert TL, Gubin B, et al: Malignant hepatic tumor; P-31 MR spectroscopy with one-dimensional chemical shift imaging. Radiology 180: 341-344, 1991
- 10) Schilling A, Gewiese B, Berger G, et al: Liver tumor; follow-up with P-31 MR spectroscopy after local chemotherapy and chemoembolization. Radiology 182: 887-890, 1992
- 11) 伴 信之、森安史典、玉田 尚、他：肝硬変患者における肝P-31磁気共鳴スペクトロスコピー。日消誌 84: 2551-2557, 1987
- 12) 可知謙治、荒木 力、内山 曜：肝硬変症におけるフルクトース負荷肝P-31 MR spectroscopy. 日本医学会誌 51: 127-132, 1991
- 13) 工藤正俊、Vera DR, Stadnik RC, 他：慢性肝疾患における肝細胞膜レセプター-hepatic binding proteinのin vivo測定—肝機能予備力の指標としての意義ー。日消誌 88: 40-50, 1991
- 14) 工藤正俊、池澤勝治、藤堂彰男、他：Tc-99m GSAレセプターメーリングによる肝機能評価—急性肝障害における検討ー。日消誌 89: 616-626, 1992
- 15) 日本肝癌研究会 編：臨床・病理「原発性肝癌取り扱い規約」。金原出版、京都, 1983
- 16) Hems DA and Brosnan JT: Effects of ischemia on metabolites in rat liver and kidney in vivo. Biochem J 120: 105, 1970
- 17) 佐伯光明、芦田 浩、今村恵子、他：悪性肝腫瘍に対する³¹P-MRSの臨床応用—治療経過の判定を中心にー。日本医学会誌 52: 744-754, 1992
- 18) 谷口一則、神長達郎、左近賢人、他：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法後のエネルギー動態の変化—³¹P MRSを用いた検討ー。癌と化学療法 24: 1632-1634, 1997
- 19) 北川あず真、佐伯光明、今村恵子、他：骨、軟部病変のリンMR Spectroscopy. 日本医学会誌 55: 1017-1024, 1995
- 20) 北田憲彦、赤木 清、宇田光伸、他：マウス実験腫瘍における³¹P MRSを用いた温熱効果の評価—腫瘍組織中ATPと腫瘍成長曲線の対比ー。日本医学会誌 52: 669-673, 1992
- 21) 青木良純、赤木 清、北田憲彦、他：実験腫瘍における温熱とヒドロラジンの併用による³¹P-MRSおよび組織血流からの抗腫瘍効果の検討。日本医学会誌 55: 987-992, 1995