

論文内容の要旨

Decreased mean kurtosis in the putamen is a diagnostic feature of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis

(拡散尖度画像および拡散テンソル画像を用いたミニマル肝性脳症に対する MRI 画像変化の検討)

(佐藤琢郎, 遠藤啓, 柿坂啓介, 鈴木悠地, 小岡洋平, 佐原圭, 伊藤賢司, 佐々木真理, 滝川康裕)

(Internal Medicine 58 巻 平成 31 年掲載予定)

I. 研究目的

肝性脳症は非代償性肝硬変の合併症であり, 患者の QOL を低下させる. 肝性脳症のうち, neuropsychological testing (NPT) でのみ異常が指摘される軽微な意識障害を minimal hepatic encephalopathy (MHE) と呼ぶ. MHE を認める群は, MHE を認めない群に対し有意に顕性脳症に移行するため, 患者の QOL を維持するためには MHE の早期診断・治療が必要である.

Diffusion tensor imaging (DTI)・Diffusion kurtosis imaging (DKI) は, 水分子の拡散率や異方性を定量化するために広く使用される MR 画像技術である. この技術を用いて脳構造の微細な変化を検出することができる. 本研究は, MHE ではアストロサイトの膨化により水分子の拡散・異方性に変化が生じているとの仮説を立案し, DKI/DTI 所見を比較して微細な形態変化を評価し MHE の客観指標になりえるか検証した.

II. 研究対象ならび方法

2014 年 3 月～2017 年 9 月に本学附属病院を受診した肝硬変患者 32 例に対し, NPT を用いて MHE と非 MHE を診断した. そのうち, 不適切症例および若年層を除外した 23 例について MHE 群 9 名と非 MHE 群 14 名の比較解析を行った. すべてのプロトコルは当院の倫理委員会で承認され, ヘルシンキ宣言 (第 64 回 WMA 総会, 2013 年 10 月) の要件に従い実施された. MRI 撮影は 3-tesla MRI (Discovery MR750, GE healthcare, Milwaukee, WI, USA) で行った. DTI パラメータとして水の平均拡散率 (mean diffusivity : MD), 拡散の方向性のばらつき (fractional anisotropy : FA), DKI のパラメータとして平均尖度 (mean kurtosis : MK) について白質全体をリファレンス画像と比較する tract-based spatial statistics (TBSS) および基底核で MHE 群と非 MHE 群について Mann-Whitney U test を用いて群間での差異を検討した. 連続変数は平均値±標準偏差で表示した. MHE 検出のための診断性能は, 各パラメータ比較で有意差を認めた部位に対し ROC 解析を行い評価した.

III. 研究結果

患者背景では、血中アンモニア値は MHE 群で $111 \pm 53 \mu\text{g/dL}$ 、非 MHE 群で $75 \pm 28 \mu\text{g/dL}$ と MHE 群で高値であった ($p < 0.05$)。また、Model For End-Stage Liver Disease (MELD) スコアは MHE 群で 8.8 ± 3.6 、非 MHE 群で 5.2 ± 4.0 と MHE 群で高値であった ($p < 0.05$)。

TBSS 解析において、MHE 群の脳白質の MK 値と FA 値は、非 MHE 群と比較し広汎に低下しており、平均 FA スケルトン画像に対し MHE 群で有意差を認めた領域は MK 値で 54.8%、FA 値で 34.3%であった。大脳基底核の ROI 解析では、MHE 群と非 MHE 群の MK 値は尾状核で $0.573 \pm 0.311 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.592 ± 0.037 ($p=0.036$)、被殻で $0.695 \pm 0.045 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.739 ± 0.057 ($p=0.002$)、淡蒼球で $0.832 \pm 0.041 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.876 ± 0.063 ($p=0.005$)、視床で $0.729 \pm 0.032 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.754 ± 0.046 ($p=0.023$) とそれぞれ MHE 群で有意に低値であった。同様に FA 値は尾状核で $0.146 \pm 0.010 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.153 ± 0.011 ($p=0.012$)、被殻で $0.185 \pm 0.013 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.198 ± 0.017 ($p=0.002$)、淡蒼球で $0.285 \pm 0.014 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 0.305 ± 0.023 ($p=0.0001$) とそれぞれ MHE 群で有意に低値であった。MD 値の比較ではどの領域でも有意な差を認めなかった。MHE の診断能を検討するために ROC 解析を行った。カットオフ値を 0.74 とした際に、MHE 群の被殻での MK 値の AUROC は 0.90 であり、感度は 89%、特異度は 86%、陽性反応的中度は 80%、陰性反応的中度は 92%であった。MHE 群の淡蒼球での FA 値の AUROC は 0.91 で最も高値であったが、MHE 群の被殻での MK 値と比較し陽性反応的中率が 69%と低かった。

IV. 結 語

MHE 患者の DKI/DTI 所見を比較し、MHE における脳の微細画像変化を解析した。その結果、DKI で得られた被殻での MK 値が MHE の診断に優れていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 吉岡 邦浩 (放射線医学講座)
副査 准教授 宮坂 昭生 (内科学講座:消化管内科肝臓分野)
副査 教授 大塚 耕太郎 (神経精神科学講座)

ミニマル肝性脳症 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) の早期診断・治療は患者の予後の改善に重要であるが、適切な画像診断法は無かった。本研究論文は、MRI の新しい撮像法である拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging, DTI) と拡散尖度画像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) に着目し、脳の微細変化を画像診断学的にとらえることで MHE を診断することが可能かを検証した論文である。その結果、DKI での被殻の MK (mean kurtosis) 値、および DTI での淡蒼球の FA (fractional anisotropy) 値を用いた場合の診断精度が高いことを明らかにした。特に前者は陽性的中率が高く、MHE の早期診断に有用であることを示した。従って、MRI は MHE 患者の脳の微細変化を検出できることを証明した論文といえる。

本論文は、MHE の診断が非侵襲的な MRI で可能であることを示し、その早期診断や治療介入にも役立つ有益な知見を示した優れた研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

肝性脳症、特にミニマル肝性脳症の病態や診断・治療法、ならびに MRI の撮像方法やその画像解析方法、さらには統計学的な解析法について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正はないことを確認した。

参考論文

- 1) Serum markers for mitochondrial dysfunction and cell death are possible predictive indicators for drug-induced liver injury by direct acting antivirals(ミトコンドリア機能障害と細胞死に関連する血清マーカーは、直接作用型抗ウイルス剤による薬物性肝障害の予測指標である)(柿坂啓介 他5名と共著)
Hepatology Research, 48 巻, 1 号 (2018) : p78-86.
- 2) 新しい診断・薬の情報 リファキシミン(遠藤啓 他1名と共著)
肝臓クリニカルアップデート 4 巻, 1 号 (2018) : p103-106.