原 著

論文受付
2016年5月30日

論文受理
2016年9月25日

Code No. 251

Dual energy CT を用いた肝臓における脂肪量の定量評価

板谷春佑¹ 松居剛志² 神山哲也¹ 由野博之¹

¹ 医療法人溪仁会手稲溪仁会病院診療技術部

² 医療法人溪仁会手稲溪仁会病院消化器病センター

緒 言

近年、肝臓疾患において、肝炎ウイルスが関与しない非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) が注目されている。NAFLD は病態が進行することの稀な非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver: NAFL) と、肝硬変・肝癌へと進行する非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) に分類される¹⁻³⁾。NAFLD は肥満や生活習慣病を合併する頻度が高く、またその発症リスク因子でもあり全身疾患として捉える必要がある^{4,5)}。

成人健診受診者の 20~30% は NAFLD で、うち 1%

は NASH であり NAFLD の患者の 40% はメタボリック症候群を合併していると報告されている⁶⁾。NAFLD は組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態であると定義されている^{6,7)}。

NASH の診断は肝生検の組織診が一般的であり、その中でも脂肪量の評価が非常に重要である^{8,9)}。しかしながら、肝生検は侵襲性が高く合併症のリスクも有しているため侵襲性の低い脂肪肝の評価が求められている。また脂肪肝は、従来 30% 以上の肝細胞に脂肪滴を認めるものと定義されていたが、近年は 5% 以上の

Evaluation of Fat Quantification in the Liver Using Dual Energy CT

Shunsuke Itaya,^{1*} Takeshi Matsui,² Tetsuya Kamiyama,¹ and Hiroyuki Yoshino¹

¹ Department of Medical Radiation Technology, Teine-Keijinkai Hospital

² Center for Gastroenterology, Teine-Keijinkai Hospital

Received May 30, 2016; Revision accepted September 25, 2016

Code No. 251

Summary

Background and purpose: Recently, the number of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been increasing, and some of them progresses to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Dual energy CT allows the discrimination of substance using monochromatic image (MI), and steatosis exhibit specifically the CT value of each energy level. The purpose is to evaluate the fat quantification in the liver using spectral HU curve and CT value compare to a conventional image diagnosis. **Methods:** Dual energy CT and liver biopsy were performed in 54 patients between October 2014 and April 2016. The CT value of 40 keV MI was measured by spectral HU curve setting 3 points ROI on the right and left liver. The CT value of 40 keV MI was compared with steatosis area and the NAFLD activity score (NAS). Additionally, steatosis area was compared with the conventional CT value scan and hepatorenal echo contrast value. **Results and discussion:** The CT value of 40 keV MI exhibited a negative correlation for the stenosis area ($R^2=0.619$), and NAS ($R^2=0.147$). Steatosis area exhibited correlation for the conventional CT value ($R^2=0.407$), and hepatorenal echo contrast ($R^2=0.135$). This study suggests that the evaluation of the fat quantification in the liver using the spectral HU curve and CT value improved in comparison to the conventional image diagnosis.

Key words: computed tomography (CT), dual energy CT, spectral image, nonalcoholic fatty liver disease, liver biopsy

*Proceeding author

肝細胞に脂肪滴を認めるものと定義されている⁶⁾。

通常の computed tomography (CT) や ultrasonography (US) の画像診断は、30% 程度の肝細胞に脂肪滴が付着した場合において脂肪肝と診断可能であるが^{6,7)}、5% 程度の肝細胞に脂肪滴が付着した場合においては、脂肪肝と診断するのは困難である。

Dual energy CT は仮想単色 X 線様画像 (monochromatic image: MI) を用いて物質弁別が可能であると報告されており、特に脂肪は各エネルギーレベルによって特異的な CT 値を示す¹⁰⁾。質量減弱係数は物質によって固有であり、CT 値を算出する線減弱係数は質量減弱係数を物質密度で除した値である。物質が既知であれば各エネルギーレベルに対する線減弱係数は固有の値であり、各エネルギーレベルの CT 値が線減弱係数より決定する。つまり、未知の物質を dual energy CT で撮影し、各エネルギーレベルの CT 値を計測することによってその物質を特定できる可能性がある¹⁰⁻¹²⁾。

Dual energy CT 撮影である GSITM (gemstone spectral imaging: GSI) は、40 keV から 140 keV におけるエネルギーレベルの MI が任意に作成可能である。また各エネルギーレベルの CT 値をプロットした spectral hounsfield unit curve (spectral HU 曲線) は、物質を弁別できる可能性がある。

Artz らは 3 段階の脂肪肝 (low, medium, high) マウスを用いて、dual energy CT の 65 keV における MI と magnetic resonance imaging (MRI) の 3D Dixon 法を用いた水脂肪分離画像は、脂肪肝の診断の指標になる可能性を報告し¹³⁾、Sun らは組織診により脂肪量を定量したラットを用いて、40 keV の MI における CT 値、物質弁別画像および実効原子番号解析は脂肪量と良好な相関を示すことを報告した¹⁴⁾。動物実験では脂肪量の定量が可能であることが報告されているが、人体においては Patel らが通常の CT における肝臓と脾臓の CT 値差が肝臓の脂肪量と相関することを利用し、その CT 値差と dual energy CT の物質弁別画像を用いて 30% 以上の脂肪肝を定量評価できることを報告した¹⁵⁾。また Zheng らは脂肪の CT 値がエネルギーレベルによって特異的に変化することを用いて、各エネルギーレベルの MI をサブトラクションし、肝臓の脂肪量を定量できることを報告した¹⁶⁾。しかしこれらの手法を用いても 30% 未満の脂肪肝を定量することは難しく、人体における肝臓の脂肪量測定はまだ組織診が一般的であることに変わらない。そこでわれわれは正常肝臓と脂肪の CT 値差が最も大きい 40 keV MI の CT 値 (MI-CT 値) および MI による spec-

tral HU 曲線を用いて肝脂肪量を定量し、組織診の肝脂肪量測定および従来の画像診断と比較することにより、GSI による肝脂肪量の定量化について評価した。

1. 方法

1-1 使用機器

CT のデータ取得は、Discovery CT 750HD (GE Healthcare 社製) で行い、MI-CT 値計測および spectral HU 曲線の作成は、ワークステーション Advantage Workstation Volume Share 5 (GE Healthcare 社製) で行った。

1-2 通常の CT 撮影と組織診の脂肪量との比較

本研究におけるすべての症例データの研究使用に関しては個人情報匿名化し、当院の倫理委員会の承認を受けて実施した (倫理認証番号 自 16-69)。

Kodama らによると、切除肝を用いて肝臓の脂肪量を定量し、その脂肪量は通常の CT 撮影における肝臓の CT 値より推定できることを報告している¹⁷⁾。そこでわれわれは次項の MI-CT 値の検討と同時に、組織診の脂肪量を用いて通常の CT 撮影における肝臓の CT 値を比較した。

対象は 2013 年 12 月から 2016 年 3 月までに組織診を施行し、同時期に単純 CT 撮影した患者 43 名 (男性 20 名、女性 23 名、年齢 22~87 歳、BMI 12.9~37.5 kg/m²) で、通常の CT 撮影で得られた肝臓の CT 値と組織診の脂肪量を比較した。

CT 値の測定は、肝臓の右葉および左葉各 3 点に region of interest (ROI) を設定し計測した。ROI のサイズは円形 600 mm² 程度で肝臓の形態に合わせて調整した。ROI の位置は画像上判別できる血管を含まない位置で、組織診を行う S5 肋間付近の肝臓は必ず 1 点計測した。得られた 6 点の CT 値を平均した値と組織診の脂肪量を比較した。

撮影条件は、管電圧: 120 kV、管球回転時間: 0.5 s/rotation、収集検出器: 0.625 mm×64 列、ピッチファクタ: 0.984、管電流は、automatic exposure control (AEC) を standard deviation (SD) 10 に設定した。画像再構成は再構成関数: standard (腹部標準関数)、再構成スライス厚: 2.5 mm とした。

1-3 MI-CT 値を用いた検討

1-3-1 MI-CT 値と組織診の脂肪量との比較

対象は 2014 年 10 月から 2016 年 4 月に組織診を施行し、同時期に GSI で撮影した 54 名 (男性 23 名、女性 31 名、年齢 25~87 歳、BMI 17.0~38.6 kg/m²) で、

Fig. 1 CT value of liver on conventional scan for the fat quantification of liver biopsy.

肝臓における MI-CT 値と組織診の脂肪量を比較した。

計測は、方法 1-2 と同様に肝臓の右葉および左葉の各 3 点に ROI を設定し、6 本の spectral HU 曲線を作成した。得られた spectral HU 曲線における MI-CT 値の平均値と組織診の脂肪量を比較した。

撮影条件は、GSI モードで収集検出器：0.625 mm×64 列、ピッチファクタ：0.984、画像 SD 10 となるように管電流および管球回転時間を可変した。画像再構成は再構成関数：standard、再構成スライス厚：2.5 mm とした。

1-3-2 MI-CT 値と NAS との比較

NAFLD activity score (NAS) は NASH の診断指標であり、組織診における肝細胞の脂肪化、小葉内炎症および肝細胞風船様変性 3 項目で点数化し評価する。0～2 点を not NASH、3～4 点を境界病変、5～8 点を NASH としている¹⁸⁾。

対象は方法 1-3-1 と同様で、肝臓における MI-CT 値と組織診の NAS を比較した。

1-4 腹部超音波の肝腎比と組織診の脂肪量との比較

腹部超音波の肝腎比は脂肪肝の診断指標の一つであり、肝腎比が大きいほど脂肪量が多いと評価される¹⁹⁾。肝腎比は肝臓の脂肪量を簡便に評価できるが、方法 1-3-1 と同じ患者群の肝腎比を測定することにより MI-CT 値での脂肪量の定量精度を比較できると考えた。そこで方法 1-3-1 と同じ患者で腹部超音波を同時期に施行していた 45 名(男性 19 名、女性 26 名、年齢 25～83 歳、BMI 16.9～34.9 kg/m²)を対象とし、腹部超音波の肝腎比と組織診の脂肪量との評価を行った。計測は picture archiving and communication sys-

tem (PACS) 上で肝腎の同深レベルに ROI を設定し、平均値の比を測定して組織診の脂肪量と比較した。

1-5 統計学的解析

本検討で使用した統計解析ソフトは SPSS Statistics ver. 21 (IBM 社製) で実施した。通常の CT 撮影と組織診の脂肪量との比較は単回帰分析を用いて解析した。MI-CT 値と組織診の脂肪量、MI-CT 値と NAS および腹部超音波の肝腎比と組織診の脂肪量との比較も同様に単回帰分析を用いて解析した。なお有意水準は 5% とした。

2. 結果

2-1 通常の CT 撮影と組織診の脂肪量との比較

Figure 1 に通常の CT 撮影における肝臓の CT 値と組織診の脂肪量との関係を示す。肝臓の CT 値は組織診の脂肪量に対して相関係数 $R=0.638$ ($P<0.001$) と中程度の相関を示し、決定係数は $R^2=0.407$ であった (Table 1)。

2-2 MI-CT 値を用いた検討結果

2-2-1 MI-CT 値と組織診の脂肪量との比較

肝生検の組織診は、顕微鏡下で定量的に脂肪化した肝細胞(脂肪滴)をカウントした。Figure 2 に MI-CT 値と組織診の脂肪量との比較を示す。MI-CT 値は、組織診の脂肪量に対して相関係数 $R=0.787$ ($P<0.0001$) と強い相関を示し、決定係数は $R^2=0.619$ であった。

また Fig. 3 に組織診で脂肪量が 10%、30%、50% と診断された患者の spectral HU 曲線の一例を示す。肝臓の脂肪化が進行することにより、spectral HU 曲線

Table Results of Linear Regression Analysis

	Multiple correlation coefficient	R-squared	P value
Conventional CT vs biopsy	0.638	0.407	0.322×10^{-5}
MI-CT vs biopsy	0.787	0.619	0.181×10^{-11}
MI-CT vs NAS	0.383	0.147	0.004
US vs biopsy	0.367	0.135	0.012

Fig. 2 CT value of 40 keV MI for the fat quantification on liver biopsy.

Fig. 3 Spectral HU curve of the livers, including the fat quantification 10%, 30%, 50%.

の形状が変化し平坦に近づいた。また MI-CT 値は、脂肪量が多くなるほど低下した。

2-2-2 MI-CT 値と NAS との比較

Figure 4 に MI-CT 値と NAS との比較を示す。MI-CT 値は NAS に対して相関係数 $R=0.383$ ($P<0.01$) と弱

い相関を示し、決定係数は $R^2=0.147$ にとどまった。

2-3 腹部超音波の肝腎比と組織診の脂肪量との比較

Figure 5 に腹部超音波の肝腎比と組織診の脂肪量との関係を示す。腹部超音波の肝腎比は、組織診の脂

Fig. 4 CT value of 40 keV MI for the NAS on liver biopsy.

Fig. 5 Ratio of liver for kidney on US for the fat quantification on liver biopsy.

肪量に対して、相関係数 $R=0.367$ ($P<0.01$) と弱い相関を示し、決定係数は $R^2=0.135$ にとどまった。

3. 考 察

今回われわれは、dual energy CT の MI を利用した spectral HU 曲線を用いて肝の脂肪量を評価した。正常肝臓やほとんどの臓器における spectral HU 曲線は、エネルギーレベルが上がるにつれて右肩下がりの形状を示す。しかし脂肪はエネルギーレベルが上がるにつれて右肩上がりの特異的な形状を示す¹²⁾。本検討は、この特性に注目し CT 値の差が最も大きくなる 40 keV MI における CT 値について検討した。

これまで通常の CT や超音波の画像診断では、30% 未満の肝細胞に脂肪滴が付着した場合において脂肪肝と診断するのは困難であった⁶⁾。Kodama らの報告では通常の CT における肝臓の CT 値は脂肪量を定量可能と報告しているが¹⁷⁾、われわれの検討では決定係数 $R^2=0.407$ にとどまり、通常の CT における肝臓の CT 値は 30% 未満の脂肪肝を評価するには課題が残る。

対して MI-CT 値は組織診の脂肪量と強い相関を示し、決定係数は $R^2=0.619$ であった。これは GSI の MI-CT 値は、肝臓の脂肪量に対する特異的な CT 値変動を捉えた結果を示しており、従来の画像診断では診断不能であった 30% 未満の脂肪量を評価できる可能性

が示唆された。

また、NAS に対する MI-CT 値は弱い相関を示し、決定係数 $R^2=0.131$ にとどまった。NAS は、肝臓の脂肪化、小葉内炎症および肝細胞風船様変性 3 項目で点数化し評価する。そのため NAS に対する MI-CT 値は、他の因子である小葉内炎症、肝細胞風船様変性の項目が加わったことにより決定係数が低くなったと考える。

Spectral HU 曲線の形状は、肝の脂肪量が 10%、30%、50%と増加するにつれて形状が変化し平坦に近づいた。また MI-CT 値は脂肪量が多くなるほど低下した。これは正常肝細胞の線減弱係数が、脂肪化に伴い脂肪の線減弱係数に近づくことを示しており、spectral HU 曲線が脂肪化した肝細胞の線減弱係数で決定される各エネルギーレベルの CT 値を捉えた結果と考える。

更に、われわれは脂肪肝の評価に広く用いられている腹部超音波の肝腎比について、MI-CT 値と組織診の脂肪量との比較を行った同じ患者群で比較した。Lupsor らによると、腹部超音波は 20%以上の脂肪量を有した脂肪肝の感度は高いが、脂肪量の定量は困難であると報告している¹⁹⁾。本検討では、組織診の脂肪量における腹部超音波の肝腎比は弱い相関を示し、決定係数は $R^2=0.135$ にとどまり過去の報告と同様の結果となった。超音波は肝細胞の脂肪化に加え線維化および炎症が画像に反映するため、組織診の脂肪量に対する肝腎比は決定係数が低かったと考える。腹部超音波の決定係数は MI-CT 値の決定係数より低くなったことより、GSI の MI-CT 値は腹部超音波と比較して純粋に脂肪量を定量出来ていることが示唆された。

今回われわれは、肝臓の脂肪量の評価について通常の CT における肝臓 CT 値、dual energy CT における MI-CT 値および腹部超音波の肝腎比を比較したところ、最も精度が高かったものは MI-CT 値 ($R^2=0.619$) であった。MI-CT 値は 30%未満の脂肪量を有した肝臓の評価精度が従来の画像診断に比較して高く、NAFL の診断における一助となる可能性がある。

一方 GSI は AEC の詳細な設定ができない設計と

なっており、患者被ばくにおいて問題点が残る。また spectral HU 曲線は逐次近似応用再構成が使用できない。更に 40 keV の MI は画像ノイズが多くなり CT 値のばらつきが懸念される。本検討では ROI を 6 点、ROI のサイズを 600 mm² 程度で CT 値を計測することでばらつきの影響を最小限にとどめているが、逐次近似応用再構成を付加することで画像ノイズによる各エネルギーレベルの CT 値のばらつきが現状より減少し、精度が向上する可能性がある。更に逐次近似応用再構成の使用は患者被ばく低減にもつながる。

今回 GSI の MI を利用した MI-CT 値は、従来の画像診断では診断不能であった 30%未満の脂肪量を評価できる可能性を示した。NALF の患者に GSI で撮影することにより、肝生検を行わずに肝臓に沈着する脂肪量を推測することが可能となり、その後の NAFL の治療である運動、食事療法などの効果判定などさまざまな臨床応用が期待できる。しかし NAFL が更に進行した NASH の診断には、脂肪量以外に炎症性細胞浸潤、肝細胞風船様変性および線維化などの評価も必要であるため現状では肝生検が必須となるが、今後これらの所見を捉えられる評価方法を検討する必要がある。

4. 結 語

Dual energy CT の MI を利用した spectral HU 曲線と MI-CT 値を用いた肝脂肪量の定量は、従来の画像診断と比較して肝脂肪量の評価精度向上に寄与することが示唆された。

謝 辞

論文投稿にあたりご協力いただいた札幌医科大学附属病院放射線部 原田耕平氏、東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター 野島正寛氏に深く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、第 43 回日本放射線技術学会秋季学術大会にて発表し、座長より推薦を受けて投稿した。

参考文献

- 1) Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1281: 106-122.
- 2) Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, et al. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50 (4): 1282-1293.
- 3) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 113-121.
- 4) Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, et al. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2015; 41(3): 301-309.
- 5) Yatsuji S, Hashimoto E. Natural history of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), especially non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Nihon Rinsho* 2006; 64(6): 1173-1179.
 - 6) 日本肝臓学会. NASH・NAFLD の診療ガイドライン 2015. 文光堂, 東京, 2015.
 - 7) 日本消化器病学会. NASH・NAFLD の診療ガイドライン 2014. 南光堂, 東京, 2014.
 - 8) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142(7): 1592-1609.
 - 9) Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384.
 - 10) 上野恵子, 劉 愛連, 町田治彦, 他. スペクトラル CT—基本原理と臨床応用. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2013.
 - 11) Lam S, Gupta R, Levental M, et al. Optimal Virtual Monochromatic Images for Evaluation of Normal Tissues and Head and Neck Cancer Using Dual-Energy CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(8): 1518-1524.
 - 12) Graser A, Johnson TR, Hecht EM, et al. Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology* 2009; 252(2): 433-440.
 - 13) Artz NS, Hines CD, Brunner ST, et al. Quantification of hepatic steatosis with dual-energy computed tomography: comparison with tissue reference standards and quantitative magnetic resonance imaging in the ob/ob mouse. *Invest Radiol* 2012; 47(10): 603-610.
 - 14) Sun T, Lin X, Chen K. Evaluation of hepatic steatosis using dual-energy CT with MR comparison. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 1377-1385.
 - 15) Patel BN, Kumbla RA, Berland LL, et al. Material density hepatic steatosis quantification on intravenous contrast-enhanced rapid kilovolt (peak)-switching single-source dual-energy computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37(6): 904-910.
 - 16) Zheng X, Ren Y, Phillips WT, et al. Assessment of hepatic fatty infiltration using spectral computed tomography imaging: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37(2): 134-141.
 - 17) Kodama Y, Ng CS, Wu TT, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(5): 1307-1312.
 - 18) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-1321.
 - 19) Lupsor M, Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? *Rom J Gastroenterol* 2005; 14(4): 419-425.