

## 位相差コントラスト X線 CT による非アルコール性脂肪性肝炎の 非侵襲的診断法の確立

### Non-invasive diagnostic approaches to Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) by Phase-contrast X-ray computed tomography (CT)

三木 章<sup>a</sup>, 百生 敦<sup>b</sup>, 竹内 晃久<sup>c</sup>, 大東 琢治<sup>c</sup>, 林 祥剛<sup>a</sup>  
Akira miki<sup>a</sup>, Atsushi momose<sup>b</sup>, Akihisa Takeuchi<sup>c</sup>, Takuji Ohigashi<sup>c</sup>, Yoshitake hayashi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>神戸大学, <sup>b</sup>東京大学, <sup>c</sup>高輝度光科学研究センター

#### アブストラクト

現在、予後良好の脂肪肝と肝硬変、肝癌へと進展する非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を鑑別する診断法は侵襲性の穿針肝生検により肝組織を採取し、光学顕微鏡レベルで肝細胞の膨化、変性所見(ballooning)を見出すことである。我々は、百生らの位相差コントラスト X線 CT による解析で、ballooning が明らかな塑造透過像として画像上描出できることを見出した。将来のNASH非侵襲的診断法の確立のための有用な所見を得たと考える。

#### Abstract

A recent diagnostic tool for differentiation between fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is only to find out ballooning of degenerative hepatocytes in the biopsied liver tissues by light-microscope, but it is an invasive method for patients. By Phase-contrast X-ray computed tomography (CT), we could observe rough translucent images corresponding to the ballooning of hepatocytes in the light-microscopic findings. It should be considered as very important for the establishment of non-invasive diagnostic approaches to NASH.

背景と研究目的：脂肪肝は予後良好で肝硬変、肝細胞癌へ進行しないといわれてきた。しかし近年飲酒歴のない脂肪肝のなかにも一部は肝硬変、肝細胞癌へと進展するものがあり、NASH(nonalcoholic steatohepatitis)とよばれ、ウイルス性肝炎が制圧されつつある現在、非常に重要な疾患概念となってきている。通常の脂肪肝とNASHを鑑別する方法としては、穿針肝生検組織による病理組織診断のみである。この方法は患者に対して侵襲を伴うため、非侵襲的にNASHと単なる脂肪肝を鑑別できる方法を探索することが本研究計画の目的である。

実験：遺伝子改変を行っていないWild type (WT)マウスと血管内皮リパーゼ (Endothelial lipase, EL) 遺伝子を破壊したknock out (KO)マウスに、生後1ヶ月より高脂肪食を与えた。WTマウスでは、肝細胞内にただ単に脂肪が沈着する脂肪肝のみが発生した (Fig. 1)。KOマウスではNASHが誘発されることがわかった (Fig. 3)。このWTマウス、KOマウスの肝組織のホルマリン固定組織を用いて位相差コントラストCTで撮影し、両者のX線CT画像に差異を見出せるか検討を行った。

(撮影の条件：使用したX線のエネルギー12.4keV)

結果および考察：WTマウスの脂肪肝組織のX線CT画像では、血管の部分以外は黒く抜ける透過像は、ほとんど認めない (Fig. 2)。KOマウスの脂肪性肝炎のX線CT画像では、多数の大型な不定形の透過像を認める (Fig. 4)。これは、光学顕微鏡レベルで観察される肝細胞の風船様変化(ballooning)に相当する像である。

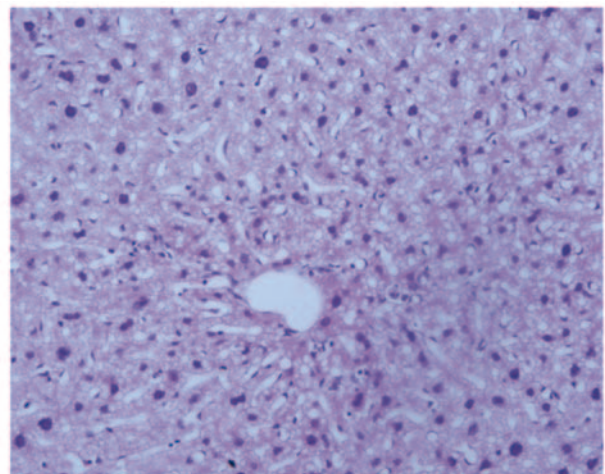


Fig. 1. WT マウスの肝臓組織。  
Hematoxyline-Eosin 染色標本の対物レンズ×10の光学顕微鏡写真。肝細胞に脂肪沈着を認めるが、肝細胞の膨化、変性、壊死像は、認めない。

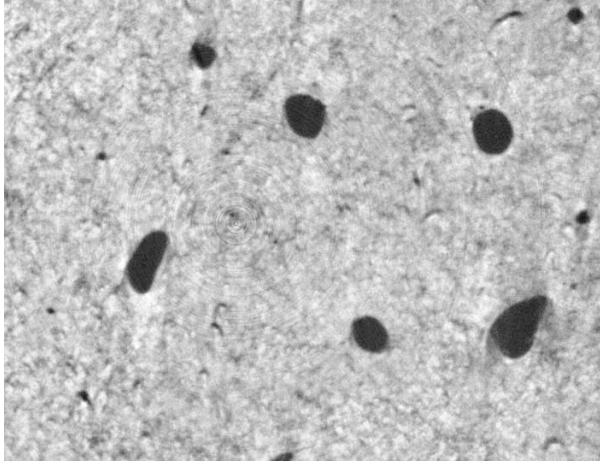


Fig. 2. WT マウスの肝臓組織。位相差コントラスト X 線 CT 写真。

血管の部分以外は黒く抜ける透過像は、ほとんど認めず、比較的均質な像を示す。脂肪化を伴う肝細胞が、変性壊死による膨化 (Ballooning) を示さないため、非常に微細な透過像を示すのみである。

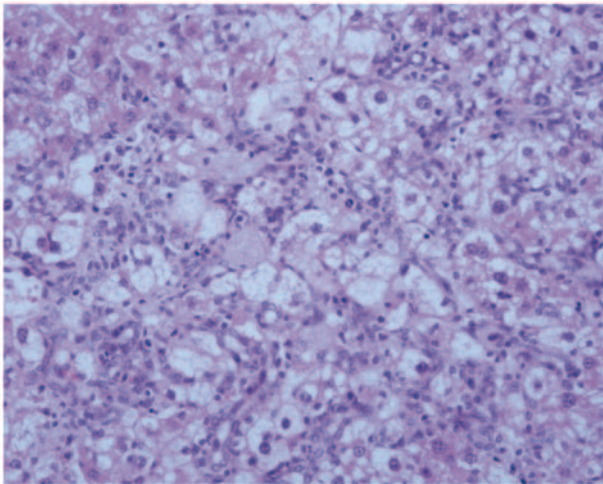


Fig. 3. KO マウスの肝臓組織。

Hematoxyline-Eosin 染色標本の対物レンズ×10の光学顕微鏡写真。脂肪沈着を示す肝細胞は、著明に膨化、腫大し、変性している。いわゆる Ballooning の像を示している。Fig. 1 に認められる、血管(中心静脈)から肝細胞が2列に放射線状に規則正しく配列する、いわゆる肝小葉構造もほとんど認められない。

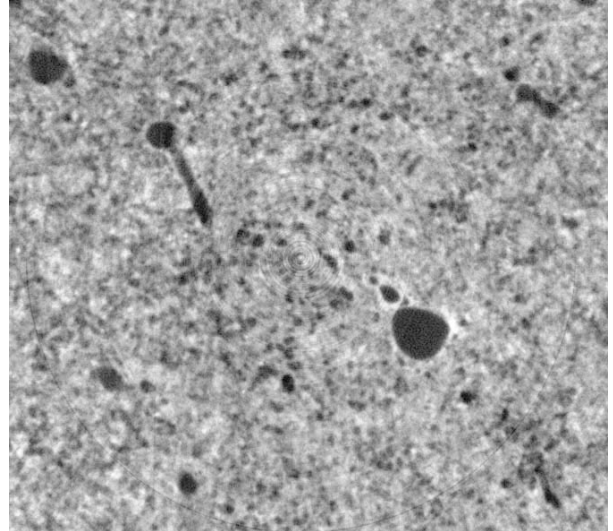


Fig. 4. KO マウスの肝臓組織。位相差コントラスト X 線 CT 写真。

Fig. 2 に比較して、明らかに塑造で大型な不定形の黒く抜ける透過像を認める。光学顕微鏡レベルで観察される肝細胞の風船様変化 (ballooning) を見ているものと考えられる。

#### 今後の課題：

組織標本と比較し更に詳細な検討を行う必要がある。NASHの特徴である脂肪化、肝細胞の変化、線維化がどのように描出されるか、また可能ならば更に星細胞の変化にも注目して検討を加えたい。

#### 参考文献

Momose A. et al., Phase-contrast X-ray computed tomography for observation biological soft tissue. Nat Med 2.473-475(1996)

#### 論文発表状況・特許状況

未定

#### キーワード

NASH、endothelial lipase、ballooning、phase-contrast X-ray computed tomography (CT)