

学 位 論 文 題 名

Renal volume as an additional factor to body weight
for contrast dose determination in
multidetector-row dynamic CT of the liver

(肝造影ダイナミックCTの造影剤投与量決定に関し、
CTにより測定された腎体積は体重の補助因子である)

学位論文内容の要旨

BACKGROUND: Multidetector-row dynamic CT remains as one of the main non-invasive techniques for diagnosis of hepatic tumor, especially metastatic lesions and contrast enhancement (CE) may represent a key-factor on its diagnosis precision. Several factors were proved to affect CE, including radiological factors such as contrast medium dose and injection rate; and patient-related factors like body weight (BW) and body surface area (BSA). There is no study in the literature showing the association of renal volume (RV) with CE. **PURPOSE:** In this work, we introduce RV as an additional factor to BW on the determination of contrast material dose used in multidetector-row dynamic CT of the liver. First, we propose a semi-automated technique to accurately quantify RV and show its association with BMI, age and renal function. Second, we demonstrate the association of RV with hepatic contrast enhancement (HCE) using contrast material dose tailored by BW. Third, we assess the correlation of RV with aortic contrast enhancement (ACE) on hepatic arterial phase. This last study was deepened in the forth study using renal volume measured using unenhanced and contrast enhanced CT. **MATERIALS AND METHODS:** A phantom study was performed with 32 potatoes from 90 to 210g to estimate the accuracy of the renal volume measurement. Volumes were measured by water displacement method, then potatoes were randomly scanned in pairs in the same machine (64-section multi-detector Aquilion 64 Scanner (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japan) as used in the clinical studies. From February, 2007 to March, 2010 one group of 64 patients (34 men, 30 women) from 19 to 79 years old, scanned for diagnosis or follow-up of hepatocellular carcinoma, was evaluated for studies described in chapter one, three and four, and another group of forty-five consecutive donor candidates (21 men, 24 women) for renal transplantation, from 25 to 76 years old, was assessed in chapter two. Dynamic CT scans of the abdomen were performed with protocol including hepatic arterial and late phase for the first group and arterial and late phase for the second group. For both groups, scan timing was adjusted by the bolus tracking system with and dosage of 450mgI/ kg (body

weight) of iodine contrast agent; tube current via automatic exposure control; voltage, 120 kV; collimation, 64×0.5mm; reconstructed slice thickness, 5mm; and reconstruction increment, 5mm. CT slice thickness of 5mm was used and renal cortical volume (RCV) and total renal volume (TRV) were obtained. Renal medullary volume (RMV) was calculated as the difference between TRV and RCV. In the first and second studies, semi-automated method using contrast enhanced CT was used to measure TRV and RCV. In the forth study, three different modalities were used to measure the renal volumes: the ellipsoid method and the manual method using unenhanced CT; and the semi automated method using contrast enhanced CT. The time spent for renal volume measurement was tracked on manual and ellipsoid methods. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) served as standard reference of renal function. The results were assessed by MedCalc® for Windows, version 9.3.9.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) with paired Student *t* test, correlation coefficient and multiple regression analysis. Intra and interobserver variation and intraclass correlation coefficient (ICC) were calculated. Pearson's correlation coefficient was classified as strong ($r \geq 0.5$), moderate ($0.3 \leq r < 0.5$) or weak ($r < 0.3$). **RESULTS:** In the first chapter, the correlation between water displacement measurement and CT scan volume measurement was $r=0.99$, $p<0.0001$. TRV had average of $153 \text{ cm}^3 \pm 39\text{SD}$, RCV of $105.8 \text{ cm}^3 \pm 28.4\text{SD}$ and RMV of $47.8\text{cm}^3 \pm 19.5\text{SD}$. There was negative correlation between RCV and age. Body mass index (BMI) correlated with TRV and RCV, but had no statistically significant relationship with RMV. Renal function showed moderate correlation with RCV ($r=0.57$, $p<0.0001$). In the second chapter, HCE had average of $38\text{HU} \pm 7.1\text{SD}$. In the multiple regression analysis, HCE was dependent only on TRV ($r=-0.37$, $p<0.05$). There was moderate correlation between HCE and TRV ($r=-0.37$, $p=0.01$). And this correlation was even stronger with RMV ($r=-0.46$, $p=0.001$). In the third chapter, the ACE obtained was $222.6\text{HU} \pm 52.8\text{SD}$. When correlated to ACE, TRV, RCV, and RMV had $r = 0.46$, ($p=0.0001$), $r=-0.28$ ($p=0.0225$) and $r=-0.52$ ($p<0.001$), respectively. In the fourth chapter, the ICC between ellipsoid method and manual method was 0.77 , $p=0.83$, while that between the manual and semi-automated method was 0.9 , $p=0.93$ and that between semi-automated and ellipsoid method, was 0.75 , $p=0.86$. Time spent for ellipsoid method was shorter than that spent for manual method ($p < 0.013$). Correlation coefficient was maximum at 0.36 ($p=0.005$) in the groups with smaller renal volume when a threshold at 270 cm^3 was set. In this subgroup, regression analysis formula obtained was $\text{ACE} = 507.0687 - [1.1686 \times \text{TRV}]$, where ACE is the aortic contrast enhancement in HU and TRV is the total renal volume in cm^3 . **CONCLUSION:** These studies demonstrated an accurate and rapid method to measure RV using contrast CT data, in addition, showed RV as a possible factor influencing the ACE and HCE. We suggested that using BW as the only determinant on contrast material dose calculation may lead to excessive dose in those patients with small kidneys, and proposed a rapid and accurate method to measure RV using non-enhanced CT images. These results allowed adjustments on the formulas to determine contrast material dose according to the patient's individual RV in addition to BW and proposed future studies for the calculation of ideal dose of contrast material.

学位論文審査の要旨

主 査	准教授	平 野	聡
副 査	教 授	野々村	克 也
副 査	教 授	白 土	博 樹
副 査	准教授	篠 原	信 雄
副 査	准教授	遠 山	晴 一

学 位 論 文 題 名

Renal volume as an additional factor to body weight for contrast dose determination in multidetector-row dynamic CT of the liver

(肝造影ダイナミックCTの造影剤投与量決定に関し、
CTにより測定された腎体積は体重の補助因子である)

Multidetector-row dynamic CT (MDCT)による肝腫瘍（特に転移性腫瘍）描出のための造影剤投与量の決定は、これまで患者の体重のみを指標として決定してきた。これに対し、患者の体重以外に新たに腎体積の要素を加味することで、より適正な投与量を決定できる可能性について研究を行った。研究は4つのChapterで構成されている。Chapter 1として最近開発された体積計測用ソフトウェアの正確性をファントムスタディにて評価後、肝細胞癌患者64名を対象に腎体積(TRV)や腎皮質体積(RCV)を計測し、年齢、body mass index(BMI)、腎機能としてのestimated glomerular filtration rate (eGFR)との関係をそれぞれ検討した。その結果、年齢とRCVは負の相関を示し、BMIとTRV、RCVはそれぞれ正の相関を示した。また、腎機能とRCVは中等度の正の相関を示した($r=0.57$, $p<0.0001$)。Chapter 2では45名の腎移植ドナーを対象に造影CTで求められたTRVと肝のコントラスト強調(HCE)の関係を調べた。HCEはTRVと中等度の負の相関を認め($r=-0.37$, $p=0.01$)、さらに腎髄質体積(RMV)とはより強い負の相関を認めた ($r=-0.46$, $p=0.001$)。Chapter 3ではChapter 1と同じ対象でTRVと肝動脈相での大動脈のコントラスト強調(ACE on HAP)の関係を調べ、ACE on HAPとTRV、RCV、RMVの相関はそれぞれ $r=-0.46$ ($p=0.0001$)、 $r=-0.28$ ($p=0.0225$)、 $r=-0.52$ ($p<0.001$)であり、TRV、RMVと比較的強い負の相関を認めた。Chapter 4でも同じ対象に対し、単純CTを用いて楕円近似法で計測したTRVが利用可能であることを証明し、TRVとACE on HAPの関係から、TRVが肝のダイナミックCT時の造影剤投与量の決定に有用であるかを検討した。その結果、TRVを270cm³未満と限定した場合、相関係数は $r=-0.6$ ($p=0.005$)と強い負の相関を認め、回帰式はACE on HAP= 507.0687 - [1.1686 x TRV]で表すことができた。以上より、腎体積は肝および大動脈のコントラスト強調に対して負の相関を有し、特に腎体積が少ない場合は造影剤が過量投与される可能性を示唆したばかりでなく、腎体積を用いた投与量補正式を決定し、肝ダ

イナミック CT のコントラスト増強に影響することなく、過量投与を避けることで、安全性の向上に寄与する可能性を示唆した。

質疑応答において、身長・体重が腎体積と良い相関を示すのに対し、BMI の相関が弱い事、また、腎体積の男女差の補正の必要性の有無についての質問があったが、申請者は自らのデータをもとに的確に回答した。

腎体積測定法のうち橢円近似法の信頼性に関する質問に対しては、ソフトウェアでの測定に比較しても橢円近似法が測定者間で差がでる可能性は否めないものの、許容範囲内であり、単純 CT で測定でき、実際の造影 CT 検査の前に体積を測定することで、造影剤の投与量を決定できることの利点を強調した。

造影剤注入の方法に関しての質問に対し、自動注入装置を用いて一定時間（30 秒）で一律に注入していること、これによって各時相におけるスキンのタイミングのずれは生じず、被検者間毎に造影剤注入による差が生じることなくコントラスト強調の評価が的確にできることを述べた。

また、腎体積と腎機能あるいはコントラスト強調などとの回帰分析において、相関係数がさほど高くない事に関し、実際の臨床応用のためには高度肝機能異常や腎機能異常を有する患者に対する検討を含めて、十分な prospective study を実施し、実際の有用性を検証すべき事を説明した。特に今回、肝重篤な癌患者を対象にした検討では大動脈のコントラスト強調の測定のみ施行されているが、肝機能異常者に予想されるシャントなどの肝血行異常患者において大動脈のコントラスト強調に影響があるとは考えにくいと述べた。

さらに今後の本研究の発展性に関して、造影剤投与量の補正のために新たに加えるべき因子を模索するより、当面、腎体積を指標として prospective study を行い、臨床への応用可能性を検討すべきであることを強調した。

本研究は「European Radiology」誌、及び「European Journal of Radiology」誌で高く評価され、すでに論文として accept されている。今後、本研究が肝腫瘍の描出のみならずダイナミック CT 撮像全般における造影剤の至適投与量に関する研究の基盤となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。