

MRエラストグラフィ —肝線維症診断への応用—

岐阜大学医学部附属病院 放射線科^{*1} / 同 高次画像診断センター^{*2} / 同 放射線部^{*3} / 岐阜工業高等専門学校 電子制御工学科^{*4} / 岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野^{*5}

渡邊春夫^{*1} / 兼松雅之^{*1, 2, 3} / 近藤浩史^{*1} / 五島 聡^{*1} / 梶田公博^{*3} /
北川輝彦^{*4} / 美尾谷成貴^{*5} / 周 向榮^{*5} / 藤田廣志^{*5}

はじめに

今日までに肝線維症診断に対するさまざまな手法が報告されている。古典的な血液学的検査による指標から組織学的診断が可能な肝生検まで、広く臨床の現場で用いられているが、放射線医学の立場から肝生検にとって代わることを期待し、非侵襲的に肝線維化を画像的に診断しようとする手法が多数試みられている。ガドリニウム造影MRI、超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide : 以下SPIO) 造影MRI、拡散強調画像、体外振動子を用いたMR elastography (MRE) などを用いた肝線維症診断は、組織学的な肝線維化スコアとの間にある程度の相関がみられ、今後ともさらなる期待や関心が寄せられるであろう。

本稿では、これまで報告されているMRIを用いた非侵襲的な肝線維症診断のレビューに加え、岐阜大学が独自に開発し、初期検討で肝線維症診断での有用性が確認された3T MRI装置を用いたcine-tagging像の画像解析による新しい肝MREについてもふれる。

MRI画像を用いた肝線維症診断の変遷

慢性肝障害の診療において、肝線維症診断は発癌や予後などを予測する上で非常に重要な位置を占めている。肝線維化のゴールドスタンダードである肝生検は、不可欠な検査であるものの、侵襲性が高いことに加えサンプリングエラーや観測者間でのばらつきなどもあり、MREをはじめとする非侵襲的な肝線維化診断が注目を浴びている。以下、MRIを用いた代表的な肝線維症診断について解説する。

1) 造影MRIによる肝線維症診断

線維化組織は比較的豊富な細胞外腔を有するため、細胞外液に分布するガドリニウム造影剤を用いると、平衡相において肝硬変症における再生結節周囲の線維性隔壁などの線維化組織が遅延性に造影される¹⁾。一方、SPIO造影MRIでは、非腫瘍性の線維化組織を反映した所見として、肝実質内に線状や網状の高信号が見られるとの報告がある²⁾。Aguirreらは、ガドリニウム造影剤とSPIO造影剤の両者を用いたダブルコントラスト造影MRIによって、進行した肝線維化を高い感度および特異度で診断できると報告している³⁾。

2) 拡散強調画像による肝線維症診断

拡散強調MRI (diffusion-weighted MRI) は、組織内部にある水分子のランダムな動き (ブラウン運動) の多寡を画像化する撮像法である。中枢神経系での臨床応用から始まり、現在では躯幹部や四肢を含めたさまざまな領域で幅広く応用されている。肝臓領域の拡散強調MRIは、病変の検出に加え、鑑別診断や再発診断、さらに治療効果判定における有用性が期待されている。

Koinumaらは、肝生検組織における壊死、炎症、線維化の程度を統合的にスコア化したHAI score (histological activity index : 組織活動性指標) が高い症例ほど、拡散強調像における見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient : 以下ADC) 値が低いと報告した⁴⁾。一方、Taouliらも肝線維化が進行した症例でADC値が低いことを報告したが、特にb値が500s/mm²以上のhigh b-valueを用いた拡散強調像で診断能が高いことを示している⁵⁾。Lewinらは、拡散強調MRIによる肝線維症の診断は、他の非侵襲的な診断法であるUS elastography、FibroTest、APRI、Forms index、

Hyaluronateと比較しても、同等かそれ以上の診断能であったと報告している⁶⁾。

3) MRE (MR elastography)

1995年に、生体弾性データの取得を目的に、撮影時に生体組織を外部から震動させることで内部を伝播するshear wave(剪断波)を画像化するMR elastography(MRE)法が、Mayo ClinicのMuthupillaiらによってScience誌で報告された⁷⁾。これは、外部から与えられた振動が計測対象物の内部を伝播するときに生じる小さな周期的変位を画像として取得し、粘弾性波の局所波長と局所減衰率を導出することにより、生体組織の内部における局所の粘弾性定数を計測するものである。

MREの撮影は、gradient-echo法やspine-echo法に正負の極性を交互にくり返す傾斜磁場motion-sensitizing gradient(MSG)を追加することで行うことができる。MSGは外部震動と同じ周波数で同期させながら付加する。このMRE法は、乳腺、脳、筋などの粘弾性の定量的評価に応用されている。

その後、Mayoのグループは2006年のRadiology誌に初期臨床検討を報告した⁸⁾。彼らは、1.5T MRI装置を用い、おのおの12名の正常ボランティアと慢性肝障害患者を対象に、体外装置を用い経肋骨的に肝臓に対して90Hzの振動波を与え、伝播するときに生じる小さな周期的変位や硬度の違いにより生じた伝播波の位相差をgradient echo系画像として取得している。そして剪断剛性(shear stiffness: kPa)を計測し、これが健常者より慢性肝障害の患者で高いと報告した。しかしながら、慢性肝障害の線維化の程度を正確に定量することには限界があった。

以降も相次いでMREの報告がなされている。Huwartらは2007年のRadiology誌に、88患者を対象に1.5T MRI装置を用いたMREで測定された弾性(elasticity)が、血液学的な肝線維化インデックスの指標の1つであるAPRI(aminotransferase-to-platelet ratio index)よりも正確に肝線維化の程度を診断すると報告しており、肝線維化スコアはF2以上できわめて高い感度、特異度、Area-under-curve値を示した⁹⁾。彼らは経肋骨的に65Hzの振動波を与え、振動子の動きとMR spectrometerをトリガーにより同期させたスピンエコー系画像を

取得した。

4) 3T MRI cine-tagging像の画像解析によるMRE(岐阜大学法)

われわれが開発した肝MREは、心臓領域で心筋動態評価として用いられるcine-tagging法の有用性に着目し、これを肝臓に応用したものである。MR-tagging画像は、臓器に格子状の標識(tag)を刻印することで、生体組織の運動や変形する様子を視覚的に捉えることができる手法である。この手法を肝臓に応用することにより、肝内に刻印されたtagを呼吸下で追跡すれば、肝臓の動きや変形をほぼリアルタイムで追従できる。

われわれは肝臓でのtagの刻印に、心臓で用いられたSPAMM法を使用した(図1)¹⁰⁾。Tagの持続時間は組織のT1時間に依存するため、より高磁場なMRI装置ほどtagの持続時間の延長が期待できる。そこでわれわれは、3T MRI装置を用いて肝MREの可能性を追求した。心臓での手法と異なり、最大吸気位にて肝臓に格子を刻印した直後より患者に努力性呼気を指示し、最大吸気位から最大呼気位にかけての肝臓の変形を見るものである。これにより、視覚的、定量的に肝臓の柔軟性を評価することが可能となった。本手法は体外式振動子を使用せず、MR画像上で肝臓の運動や変形を動的に追跡、分析することによって、肝臓の硬度と粘度を推定できることが特徴である。

われわれの手法では、定量的に肝臓の柔軟性を評価するためにbending energyを計測した(図2)。Bending energyとは、TPS(Thin-plate splines)法¹¹⁾と同様に、変形前と変形後のランドマークを用いて物体の非剛体変形量を計算し、数値化したものである。Bending energyの値が大きいほど対象物の非剛体変形量が大きく、小さいほど対象物の非剛体変形量が小さいことを示している。

Cine-tagging画像には、3T装置『Intera Achieva Quasar Dual』フィリップスメディカルシステムズ社製：オランダ)を用いた2D single-shot turbo field echo法(TR/TE、2.2/1.0ms: 45 × 36cm FOV、interpolated 256 × 256 matrix、parallel imaging factor 2、35 echo train、flip angle 10 degree)を採用し、16または20mmの格子を用いて、矢状断または冠状断の合計4種類のcine-

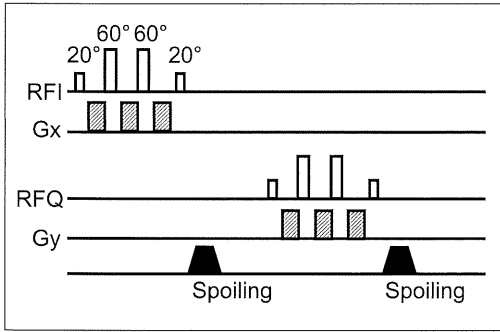


図1 SPAMM法を用いた cine-tagging 画像シーケンスアーキテクチャ
SPAMM法は、傾斜磁場によって生じる位相差を利用して格子を作り出している。RFパルスで励起し、tagを付加する互いに直行する方向に傾斜磁場を印加する。傾斜磁場の強さに依存してスピンの位相が変化した状態で再度励起した後、横磁化成分をスポイリングし、縦磁化を反映させる。その後、撮像シーケンスを開始し、cine-tagging画像を取得している。われわれは1-3-3-1パルスを使用している。

変形後の画像: $I(x', y') = I(f_x, f_y)$

$$f_x(x, y) = a_1 + a_x x + a_y y + \sum_{i=1}^n w_i U(\|(x, y) - (x_i, y_i)\|)$$

係数はそれぞれ、

$$\begin{bmatrix} \mathbf{w} \\ \mathbf{a} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{V} \\ 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{P}^T \\ \mathbf{P} & 0 \end{bmatrix}^{-1}$$

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_n & y_n \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 0 & U(r_{12}) & \dots & U(r_{1n}) \\ U(r_{21}) & 0 & \dots & U(r_{2n}) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ U(r_{n1}) & U(r_{n2}) & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

$$U(r) = |r|^3$$

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} x_1' & x_2' & \dots & x_n' \\ y_1' & y_2' & \dots & y_n' \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{P} \\ \mathbf{P}^T & \mathbf{O} \end{bmatrix}$$

Bending energy: $I_f = \mathbf{V}(\mathbf{L}_n^{-1} \mathbf{K} \mathbf{L}_n^{-1}) \mathbf{V}^T$

図2 TPS (Thin-Plate Splines) 法を利用して計算できる bending energy を用いた cine-tagging 画像の定量評価

図2a | 図2b
図2c

Bending energyとはTPS法と同様に变形前と变形後のランドマークを用いて物体の非剛体変形量を計算し、数値化したものである。TPS法は画像变形に用いる手法であり、画像の变形前と变形後において対応するランドマークの設定が必要であるため、MR cine-tagging 画像の1フレーム目(变形前:a)のtag交点部分にランドマーク(x, y)、9フレーム目(变形後:b)の画像に対応するランドマーク(x', y')を設定した。cにbending energyの計算式を示す。

IMAGE PREVIEW 参照

tagging画像を撮像した(図3)。肝臓に格子を刻印した直後、最大吸気から最大呼気にかけての1秒間で9枚の同一スライスを連続的に撮像し、1名の放射線科医が視認にて9枚のcine-tagging画像を参照しつつ、最初と最後の像で対応する格子点の座標値を記録し、これら座標データからbending energy値を算出した。

肝実質にびまん性肝疾患がない健常肝患者11例と慢性肝障害24例(慢性肝炎5例、肝硬変症19例)を含む計35名を対象とした当初の初期検討を行ったところ、16mm格子を用いた矢状断cine-tagging画像において、慢性肝障害群のbending energy値は健常肝群のそれと比べて有意に低い値を示した。またカットオフ値を1.15とした場合、感度、特異度、正診率はそれぞれ71、89、77%

であった。

ROC解析による慢性肝障害診断におけるAUC値は、16mm格子を用いた矢状断で最も高い傾向にあった(AUC値:0.79)¹²⁾。その後の組織学的肝線維化スコアを追加した検討では、F2以上のbending energy値はF1以下のそれと比べて有意に低い値を示した。

おわりに

現在まで報告されてきた画像を用いた非侵襲的な肝線維症診断の概要をレビューした。さらに、これまでのMREとは違った手法である、cine-tagging画像を用いた手法も紹介した。

本手法は物理的な振動を使用せず、MR画像上

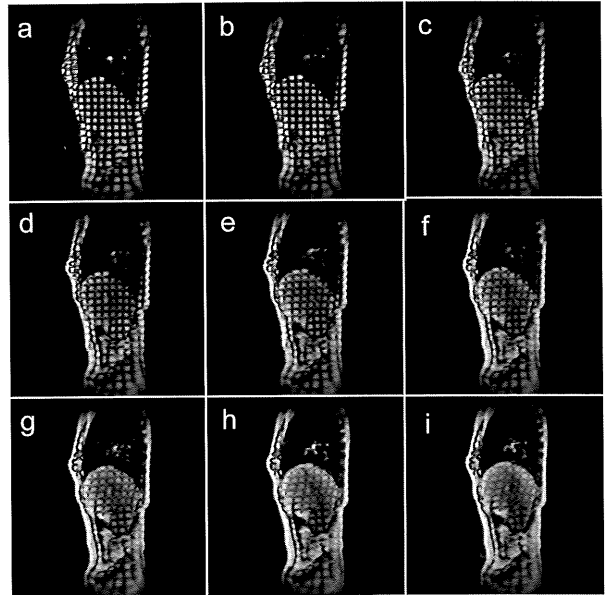


図3 16mm格子を用いたcine-tagging画像
最大吸気時から最大呼気にかけて連続撮像された9スライス (a~fの順)。正常肝例であるが、刻印された格子の変形により、肝臓の歪みが視認できる。

にある肝臓の運動を動的に追跡、分析することによって、肝臓の硬さを計測することが特徴である。体外振動子を用いたMREと比べ、われわれの手法では肝臓に与えられる負荷が一定でなく、絶対

的定量性がないことが危惧されるが、撮像時間がきわめて短くルーチン検査への組み込みが容易であることから、簡易手法としての今後の発展を期待する。

参考文献

- 1) Semelka RC et al: Chronic hepatitis: correlation of early patchy and late linear enhancement patterns on gadolinium-enhanced MR images with histopathology initial experience. *J Magn Reson Imaging* 13(3): 385-391, 2001
- 2) Lucidarme O et al: Non-invasive detection of liver fibrosis: Is superparamagnetic iron oxide particle-enhanced MR imaging a contributive technique? *Eur Radiol* 13(3): 467-474, 2003
- 3) Aguirre DA et al: Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 239(2): 425-437, 2006
- 4) Koinuma M et al: Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 22(1): 80-85, 2005
- 5) Taouli B et al: Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 189(4): 799-806, 2007
- 6) Lewin M et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 46(3): 658-665, 2007
- 7) Muthupillai R et al: Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 269 (5232): 1854-1857, 1995
- 8) Rouviere O et al: MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 240(2): 440-448, 2006
- 9) Huwart L et al: Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 245(2): 458-466, 2007
- 10) Axel L et al: MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology* 17: 841-845, 1989
- 11) Bookstein FL et al: Thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 6(11): 567-585, 1989
- 12) H.Watanabe et al: MR elastography of the liver with cine-tagging and physical bending energy analysis using 3T MRI: Phantom study and preliminary clinical application. 94th RSNA 2008