

# 4. MR エラストグラフィ — 肝線維症診断への応用

渡邊 春夫\* / 兼松 雅之\*, \*\*, \*\*\* / 近藤 浩史\*  
 五島 聡\* / 梶田 公博\*\*\* / 北川 輝彦\*\*\*\*  
 美尾谷成貴\*\*\*\*\* / 周 向榮\*\*\*\*\* / 藤田 広志\*\*\*\*\*

\* 岐阜大学医学部附属病院放射線科, \*\* 岐阜大学医学部附属病院高次画像診断センター  
 \*\*\* 岐阜大学医学部附属病院放射線部, \*\*\*\* 岐阜工業高等専門学校電子制御工学科  
 \*\*\*\*\* 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

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取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試みが多数報告されている。特に MRI は、病理所見を忠実に反映した画像を提供するため、肝実質に生じた微細な変化を正確にとらえられる可能性があり、期待も大きい。拡散強調画像、体外振動子を用いた MR エラストグラフィ (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見られ、今後さらなる期待や関心が寄せられるであろう。

本稿では、これまでに報告されている 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 画像の画像解析による新しい肝 MRE についても触れる。

## MR 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、発がん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。肝線維症診断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バラツキなどもあり、MRE をはじめとする非侵襲的な肝線維症診断が注目を浴びている。以下に、MRI を用いた代表的な肝線維症診断について解説する。

### 1. 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、拡散強調画像における見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC) 値が低いと報告した<sup>1)</sup>。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 500 s/mm<sup>2</sup> 以上の high b-value を用いた拡散強調画像で診断能が高いことを示している<sup>2)</sup>。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超音波エラストグラフィ、FibroTest、APRI (aminotransferase-to-platelet ratio index)、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<sup>3)</sup>。

### 2. MRE

1995 年に生体弾性データの取得を目的に、撮像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 MRE が、メイヨークリニックの Muthupillai らよって *Science* 誌で報告された<sup>4)</sup>。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している。MRE の撮像には、グラディエントエコー法やスピネコー法に、正負の極性を交互に繰り返す傾斜磁場 (motion-sensitizing

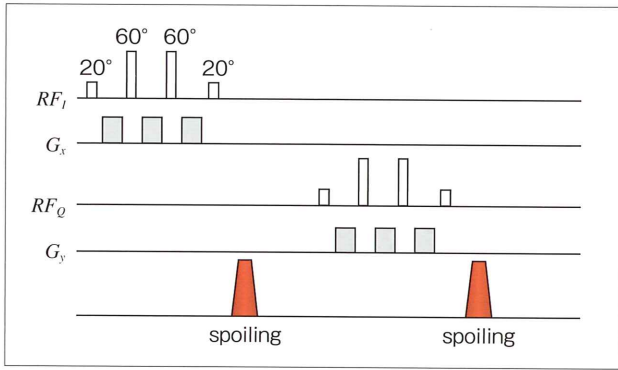


図1 SPAMM法を用いた cine-tagging 画像シーケンスアーキテクチャ  
SPAMM法は、傾斜磁場によって生じる位相差を利用し、格子をつくり出している。RFパルスで励起し、tagを付加して互いに直行する方向に傾斜磁場を印加する。傾斜磁場の強さに依存してスピンの位相が変化した状態で再度励起した後、横磁化成分をスポイリングし、縦磁化を反映させる。その後、撮像シーケンスを開始し、cine-tagging画像を取得している。われわれは、1-3-3-1パルスを使用している。

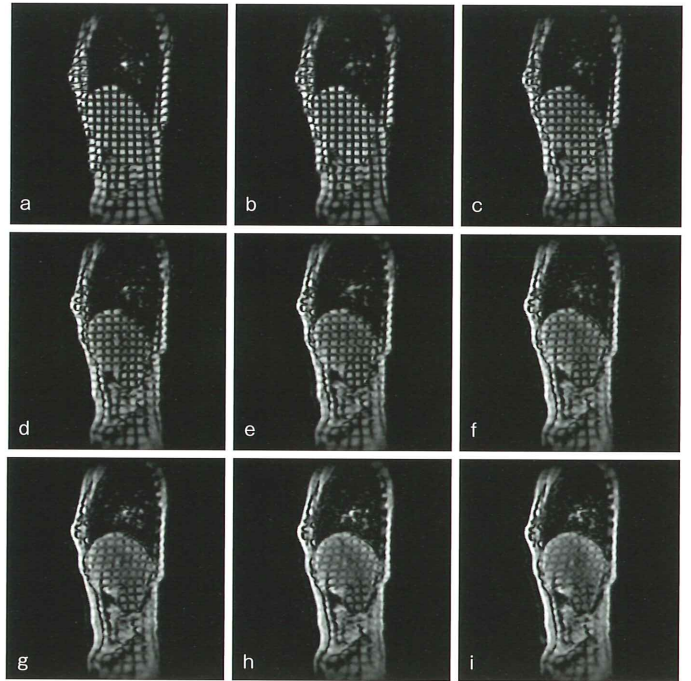


図2 16mm格子を用いた cine-tagging 画像  
最大吸気位から最大呼気にかけて連続撮像された9スライス (aからfの順)。正常肝例であるが、刻印された格子の変形により、肝臓の歪みが視認できる。

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負荷する。このMREは、乳腺、脳、筋などの粘弾性を定量的に評価するのに応用されている。

続いて、メイヨークリニックのグループは、2006年の*Radiology*誌に初期臨床検討を報告した<sup>5)</sup>。彼らは、1.5 T MRI装置を用い、12名の正常ボランティアと12名の慢性肝障害患者を対象に、体外装置を用いて経肋骨的に肝臓に対し90Hzの振動波を与え、伝播するとき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グラディエントエコー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、健常者より慢性肝障害患者でこれが高いことを報告した。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限界があった。

その後、相次いでMREの報告がなされている。Huwartらは2007年の*Radiology*誌に、患者88名を対象に1.5 T 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よりも正確に肝線維化の程度を診断できると報告しており、肝線維化スコアが

F2以上できわめて高い感度、特異度、area-under-curve 値を示した<sup>6)</sup>。彼らは経肋骨的に65 Hzの振動波を与え、振動子の動きを、MR spectrometerをトリガーにして同期させたスピネコー系画像を取得した。

### 3T MRI cine-tagging 画像の解析による MRE (岐阜大学法)

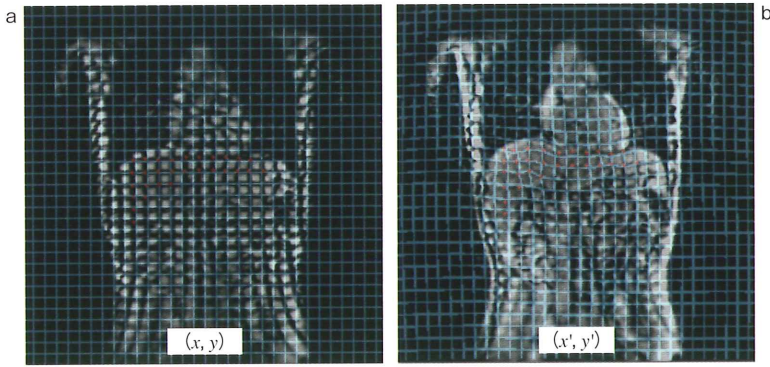
われわれが開発した肝MREは、心臓領域で心筋動態評価として用いられる cine-tagging法の有用性に着目し、これを肝臓に応用したものである。MR tagging画像は、臓器に格子状の標識 (tag) を刻印することで、生体組織の運動や変形する様子を視覚的にとらえることができる手法である。この手法を肝臓に応用することにより、肝内に刻印されたtagを呼吸下で追跡すれば、肝臓の動きや変形をほぼリアルタイムで追従することが可能となる。

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<sup>7)</sup> (図1)。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の可能性を追究した。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 (図2)。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、粘度を推定す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。bending energyとは、TPS (Thin-Plate Splines) 法<sup>8)</sup>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の値が大きいか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 MRI装置「Intera Achieva Quasar Dual」(フィリップス社製)を用いた2D single-shot turbo field echo法 (TR/TE = 2.2/1.0ms, FOV = 45cm × 36cm,



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,

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

$$P = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_n & y_n \end{bmatrix}$$

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

$$U(r) = |r| \quad V = \begin{bmatrix} x_1' & x_2' & \dots & x_n' \\ y_1' & y_2' & \dots & y_n' \end{bmatrix} \quad L = \begin{bmatrix} K & P \\ P^T & 0 \end{bmatrix}$$

bending energy :  $I_f = V(L_n^{-1} K L_n^{-1}) V^T$

図3 bending energyを用いた cine-tagging画像の定量解析  
cine-tagging画像の定量評価として、TPS法を利用して計算できるbending energyを用いた。bending energyとは、TPS法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。TPS法は画像変形に用いる手法であり、画像の変形前と変形後において、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(変形前:a)のtag交点部分にランドマーク(x, y)、9フレーム目(変形後:b)の画像に対応するランドマーク(x', y')を設定した。bending energyの計算式(c)を示す。

マトリックス = interpolated 256 × 256, parallel imaging factor = 2, echo train = 35, flip angle = 10°) を採用し、16mm 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-tagging 画像を撮像した。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(図3)。

肝実質にびまん性肝疾患がない健常肝患者11名と、慢性肝障害患者24名(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)<sup>9)</sup>。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。

◎

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とは違った手法を用いたわれわれの 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り、簡易手法として今後の発展を期待する。

●参考文献

- 1) 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.
- 2) Taouli, B., et al. : Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis ; Preliminary experience. *Am. J. Roentgenol.*, **189** · 4, 799 ~ 806, 2007.
- 3) Lewin, M., et al. : Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, **46** · 3, 658 ~ 665, 2007.
- 4) Muthupillai, R., et al. : Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, **269** · 5232, 1854 ~ 1857, 1995.
- 5) Rouvière, O., et al. : MR elastography of the liver ; Preliminary results. *Radiology*, **240** · 2, 440 ~ 448, 2006
- 6) Huwart, L., et al. : Liver fibrosis ; Noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*, **245** · 2, 458 ~ 466, 2007
- 7) Axel, L., et al. : MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology*, **17**, 841 ~ 845, 1989.
- 8) Bookstein, F.L. : Principal warps ; Thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Trans Pattern Anal. Mach Intell.*, **6** · 11, 567 ~ 585, 1989.
- 9) Watanabe, H., 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.