

Cine-tagging 画像を用いた肝のMRエラストグラフィー —肝線維症診断への応用—

渡邊 春夫¹⁾、兼松 雅之^{1,2,3)}、近藤 浩史¹⁾、五島 聡¹⁾、加藤 博基¹⁾、梶田 公博³⁾、
北川 輝彦⁴⁾、美尾谷 成貴⁵⁾、周 向栄⁵⁾、藤田 廣志⁵⁾

¹⁾ 岐阜大学医学部附属病院放射線科

²⁾ 岐阜大学医学部附属病院高次画像診断センター

³⁾ 岐阜大学医学部附属病院放射線部

⁴⁾ 岐阜工業高等専門学校電子制御工学科

⁵⁾ 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

Cine-tagging MR Elastography of the Liver at 3T with Bending Energy Analysis

Haruo Watanabe, M.D.¹⁾, Masayuki Kanematsu, M.D.^{1,2)}, Hiroshi Kondo, M.D.¹⁾,
Satoshi Goshima, M.D.¹⁾, Hiroki Kato, M.D.¹⁾, Kimihiro Kajita, B.S., R.T.¹⁾,
Teruhiko Kitagawa, Ph.D.³⁾, Seiki Miotani, B.S.⁴⁾, Xiangrong Zhou, Ph.D.⁴⁾,
Hiroshi Fujita, Ph.D.⁴⁾

¹⁾ Department of Radiology, Gifu University Hospital

²⁾ High-level Imaging Diagnosis Center, Gifu University Hospital

³⁾ Department of Electronic Control Engineering, Gifu National College of Technology

⁴⁾ Department of Intelligent Image Information, Division of Regeneration
and Advanced Medical Sciences, Graduate School of Medicine, Gifu University

抄録

今日までに肝線維症診断に対する様々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捉えられる可能性があり、期待も大きい。

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)、computer-aided diagnosis (CAD) 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についても触れる。

別刷請求先：〒501-1194 岐阜市柳戸1番1
岐阜大学医学部附属病院 放射線科 渡邊 春夫
TEL：058-230-6439 FAX：058-230-6440

Abstract

Until recently, several radiologic studies have reported various methods for the evaluation of hepatic fibrosis, while hematological tests or liver biopsy has been clinically available. Previous studies with gadolinium-enhanced MRI, superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI, MR elastography (MRE), and computer-aided diagnosis (CAD) have shown good or fair correlation with histological hepatic fibrosis stages. Radiologic researchers have continuously attempted to non-invasively estimate hepatic fibrosis stage, and MRI has been expected to accurately stage hepatic fibrosis, because it has a potential to faithfully reflect pathological changes in hepatic parenchyma. In this article, we describe our original method of MR elastography with cine-tagging MRI on 3-tesla MRI in addition to review of other noninvasive methods previously reported.

Key words | MR elastography, liver fibrosis

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⁾ (図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⁾。

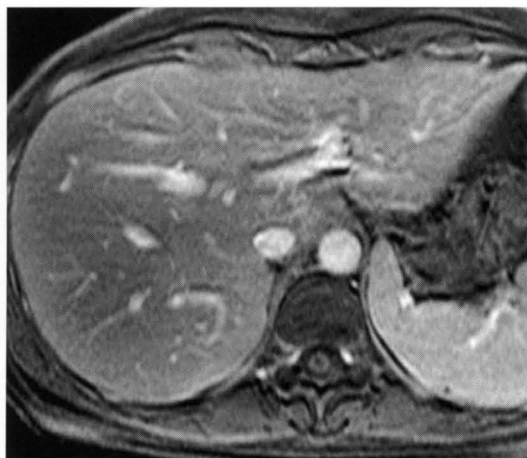


図1. ガドリニウム造影MRI平衡相像

(a) 正常肝実質には均質な造影増強効果が認められる。

(b) 硬変肝の線維化組織が増強され、線状、網状の高信号として認められる。

(a) (b)

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様々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500 s/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時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の撮影にはgradient-echo法やspine-echo法に、正負の極性を交互に繰り返す傾斜磁場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負荷する。このMRE法は乳腺、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。

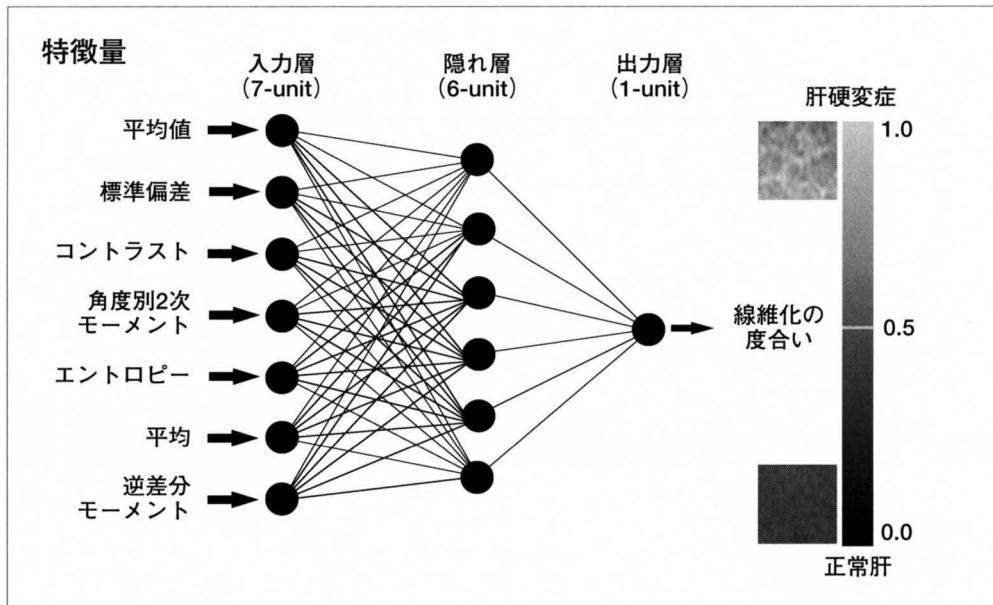


図2. ANNの解析構造

MRI画像より抽出された肝実質のROIから計算されるテクスチャ特徴量は、(1) 平均値、(2) 標準偏差、(3) コントラスト、(4) 角度別2次モーメント、(5) エントロピー、(6) 平均、(7) 逆差分モーメントの計7項目である。ANNの入力層に7項目のテクスチャ特徴量を入力し、隠れ層を介して、出力層において0~1の連続値で線維化の程度が出力される。

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。彼らは、1.5-T MRI 装置を用い、12人の正常ボランティアと12人の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、伝播する時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、健常者より慢性肝障害の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、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一つであるAPRI (aminotransferase-to-platelet ratio index) よりも正確に肝線

維化の程度を診断できると報告しており、肝線維化スコアがF2以上で高い感度、特異度、Area-under-curve 値を示した¹⁰⁾。彼らは経肋骨的に65Hz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ニング系画像を取得した。

4. CAD

近年、コンピュータの性能、デジタル画像の画質などが飛躍的に向上し、加えて画像処理技術の向上、ワークステーションの性能向上、人工知能の手法の充実と普及および実用化などにより、コンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis : 以下、CAD) に関する研究が盛んになってきている。肝臓を対象にしたCADの報告も相次ぎ、肝硬変症診断に関する報告もされている。我々は、肝硬変を診断する上で重要な所見である肝実質内の線維化と再生結節に注目し肝実質のテクスチャ解析を

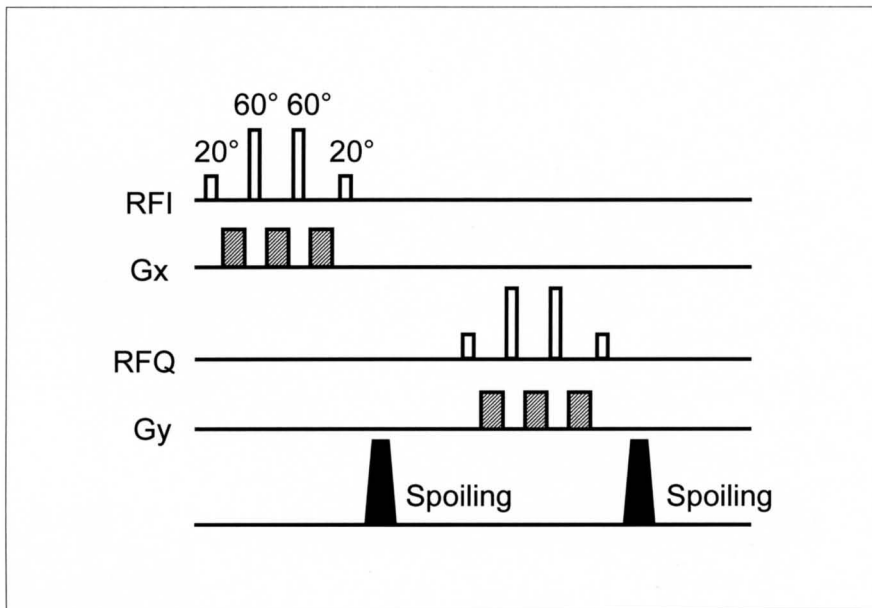


図3. SPAMM法を用いたcine-tagging画像シーケンスアーキテクチャ

SPAMM法は、傾斜磁場によって生じる位相差を利用し、格子を作り出している。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。我々は、1-3-3-1パルスを使用している。

用いた肝硬変症のCAD診断を報告した¹¹⁾。切除肝における病理組織所見をゴールドスタンダードとして、Artificial neural network (ANN) と放射線科診断医の診断能を比較した結果、ANNが造影MRIの平衡相像を判定した場合が、肝実質の線維化を最も正確に診断した。高度線維化または肝硬変の症例における造影MRIの平衡相像では、造影されない再生結節の周囲に造影される線維化組織が存在するために、網状パターンを呈するが、ANNはこの網状パターンを良好に認識したと考えられた(図2)。

5. 3T-MRI cine-tagging像の解析によるMRE (岐阜大学法)

我々が開発した肝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することが可能となる。

我々は肝臓でのtagの刻印に、心臓で用いられたSPAMM法を使用した¹²⁾(図3)。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、我々は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(図4)。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

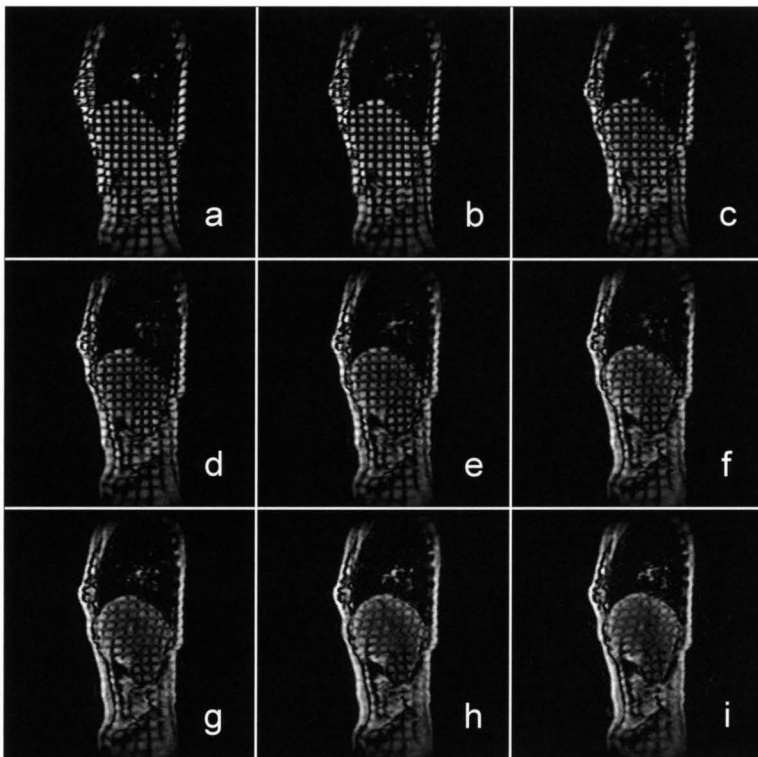


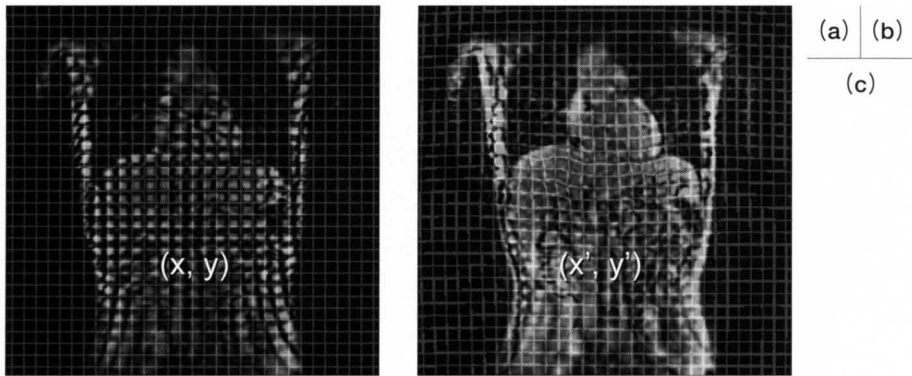
図4. 16mm格子を用いたcine-tagging画像
最大吸気位から最大呼気にかけて連続撮像された9スライス(aからiの順)。
正常肝例であるが、刻印された格子の変形により、肝臓の歪みが視認できる。

の硬度、粘度を推定することが特徴である。

我々の手法では、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¹³⁾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(図5)。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装置 (Inera Achieva Quasar Dual; Philips Medical Systems, Netherlands) を用いた2D single-shot turbo field echo法 (TR/TE, 2.2/1.0 ms; 45×36 cm FOV; interpolated 256×256 matrix; parallel imaging factor, 2; 35 echo train; flip angle, 10 degree) を採用し、16mmまたは20mmの格子を



变形後の画像: $I(x', y') = I(f_x, f_y)$

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

係数はそれぞれ、

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

$$P = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_n & y_n \end{bmatrix} \quad K = \begin{bmatrix} 0 & U(r_{12}) & \dots & U(r_{1n}) \\ U(r_{21}) & 0 & \dots & U(r_{2n}) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ U(r_{n1}) & U(r_{n2}) & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

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

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

図5. 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 (Thin-Plate Splines) 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法は画像変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。Bending energyの計算式(c)を示す。

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。

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）¹⁴⁾。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 とは違った手法を用いた我々の 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、我々の手法では肝臓に与えられる負荷が一定でなく、絶対的定量性が無いことが危惧されるが、撮像時間が極めて短く、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. 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. Rouvière O et al: MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 240 (2) :440-448, 2006
9. Yin M et al: Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 58 (2) :346-353, 2007

10. Huwart L et al: Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 245 (2) : 458-466, 2007
11. Kato H et al: Computer-aided diagnosis of Hepatic fibrosis: preliminary evaluation of MRI texture analysis using the finite difference method and an artificial neural network. *AJR Am J Roentgenol* 189:117-122, 2007.
12. Axel L, et al. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology* 1989;17:841-845.
13. Bookstein FL. Principal warps: Thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1989;6 (11) : 567-585.
14. 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.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619