

Gradient echo 法による肝内脂肪検出 および定量性に関する基礎的検討

本城 和光

山口大学医学部放射線医学講座*

はじめに

水・脂肪分離を目的とした化学シフト映像法 (chemical shift imaging, 以下 CSI) は, 1984 年に Dixon により開発された方法で臨床応用が可能となった MRI の手法のひとつである¹⁾. これは, 水と脂肪分子中のプロトンの共鳴周波数に僅かな差, すなわち化学シフトが存在することを利用したもので, いままでの画像診断法にない脂肪に対する高い特異性をもつが, Dixon 法では撮像時間が長く, 有用とされる肝臓領域でも^{2)~6)}, 実際には呼吸性のアーチファクトによる画質劣化の存在や検査時間の延長などによりまだ十分に普及しているとはいえない。

一方, 高速映像法の一法である FLASH (fast low-angle shot) をはじめとしたグラディエントエコー (gradient echo, 以下 GRE) 法では, 化学シフトによる位相差が信号の変調としてみられる特徴がある^{7)~10)}. 筆者らは, 肝細胞癌の脂肪化領域で, このような信号の変調が認められたことを報告しているが^{11),12)}, 同法では呼吸停止下の撮像評価が可能であること, また GRE 法はすでに普及している撮像法であることから, 同法を CSI として使用出来れば, 肝臓領域にお

ける脂肪肝や肝細胞癌の診断能向上が期待できる。そのためには, GRE 法による肝内脂肪検出に対する判定基準や鋭敏度, 脂肪中の異なる化学シフト成分の影響と脂肪量との関係などを正確に把握する必要がある。

そこで本実験では, 1.5T の高磁場装置にてファントムおよび脂肪肝ラットを用い, GRE 法による肝内脂肪検出および定量化に関する基礎的な検討を行ったので報告する。

対象および方法

本実験では, 水と脂肪の量を種々の比率で混合した自作ファントムと, コリン欠乏食にて作成した脂肪肝ラットにて検討を行った。GRE 法には FLASH を用い, また, すでに脂肪肝の診断法として利用されている CT の撮像も併用して比較検討した。

1) ファントムによる検討

オリーブ油とゼラチン水溶液を用い, 水に対するオリーブ油の割合を, 5%, および 10~90% (10%毎, 重量%) になるように正確に計量・調整してエマルジョンを作製後, 試験管に移し冷蔵・固定した。固定後, これら試験管とゼラチン水溶液 (0%) およびオリーブ油 (100%)

キーワード MRI, chemical shift imaging, liver, gradient echo, fatty liver

* 現 徳山中央病院放射線科

を入れた試験管をゼラチン水溶液を満した容器内に並べ、試験管周囲の気泡を除去し、再び冷蔵・固定後、室温下に安置し常温に戻した後に、MRI用のファントムとして使用した。

2) 脂肪肝ラットを用いた検討

Wistar系雄性ラット (n=25) を、体重400g前後になるまで通常食で飼育後、19匹でコリン欠乏食に変更し、以後最長20週まで飼育し、段階的に実験を行なった。残りの6匹は、通常食のまま飼育し、コントロールとした。

実験ではまず、ラットの腹腔内にペントバルビタール (1ml/kg) を投与して麻酔後、CTおよびMRIを撮像した。MRI撮像終了後、脱血にてラットを屠殺し肝臓をただちに摘出、湿重量を測定した後、55-60度で5日間乾燥し得られた乾燥重量と湿重量の差から肝内の水分量 (W) を求めた。さらに、総脂質量 (F) をFolch法¹³⁾により肝より抽出して求めた。

3) MRIおよびCTの撮像

a) MRI

使用装置は、Magnetom H15 (1.5T, シーメンス社製) である。撮像にはFLASHを用い、対称エコーにより信号を採取し、アーチファクトを軽減する手法は用いなかった。

検討方法は、TR=100ms, flip angle=60°にて、まずTEが8.0msから15.0msの間を0.5ms間隔で撮像し、同一部位の信号強度を測定した。周期的な信号変化が観測された場合、周期の中で信号が最も低い時をout-of-phase (OP) の状態とみなし、このTEをTE_{OP}、その時の信号強度をSI_{OP}とした。また、周期の中で信号が最も高い時をin-phase (IP) の状態とみなし、このTEをTE_{IP}、その時の信号強度をSI_{IP}とした。ただし、本実験での条件として、TE_{OP}<TE_{IP}とした。ラット肝では、信号の周期的変化が認められた場合、得られたTE_{OP}およびTE_{IP}の±0.4msの範囲を0.2ms間隔で6回ずつ撮像して、信号強度の平均値から正確なTE_{OP}、TE_{IP}を決

定し、対応する信号強度の平均値をそれぞれSI_{OP}、SI_{IP}とした。信号の周期的変化が認められない場合は、11.8msから12.6msおよび13.8msから14.6msの範囲を0.2ms間隔で6回ずつ撮像した。

一方、ファントムでは、TEを10.6msから15.0ms間で、0.2ms間隔で各6回ずつ撮像し、同様の方法でTE_{OP}、TE_{IP}を決定した。

撮像条件は、スライス厚5mm、スライス数1枚、FOV 20cm、128×256マトリックス、NEX2、TE以外は装置側のgainを含め、すべて固定した。装置の共鳴周波数は63.65MHzで、単位ピクセル当りの周波数帯域は195Hz、1スライス当りの周波数帯域は1000Hzであった。MRI施行直後のファントムの温度は20.0°C、一方、ラットの直腸温は36.1±1.1°C (n=7)であった。

b) CT

使用した装置は、Somatom DR 3 (シーメンス社製) で、管球電圧125KV, 0.45AS, スライス厚4mmの条件で、肝臓領域を撮影した。撮影は、同一部位で6回行なった。

4) データ解析

a) 信号強度及びCT値の測定

ファントムでは、辺縁部を避け、それぞれの75%以上の面積が含まれるようにROI (region of interest) を設定し、信号強度およびCT値を測定した。一方ラット肝では、明らかなアーチファクトおよび血管を避けられる領域に出来るだけ広くROIを設定して測定した。同一面を複数回撮像した場合は、同一部位の測定値を平均して得た値を用いた。

b) Fat Index (FI) について

今回得られた測定値より、Fat (F)/Fat (F) + Water (W) に対応する値をDixon法¹⁾に準じ、以下のように計算し、Fat Index (FI) とした。

$$\textcircled{1} W \geq F \text{ の時}$$

$$FI = (SI_{IP} - \alpha SI_{OP}) / \{2SI_{IP} + (\beta - \alpha) \cdot SI_{OP}\}$$

② $W < F$ の時

$$FI = (SI_{IP} + \alpha SI_{OP}) / \{2SI_{IP} + (\alpha - \beta) \cdot SI_{OP}\}$$

α : W の, OP 画像・IP 画像間での緩和による信号減衰係数 ($0 < \alpha < 1$)

β : F の, OP 画像・IP 画像間での緩和による信号減衰係数 ($0 < \beta < 1$)

今回は Levenson ら⁶⁾と同様, 減衰を無視し, α, β を 1 として計算すると,

$$FI = (SI_{IP} - SI_{OP}) / 2SI_{IP} \quad (W \geq F)$$

$$FI = (SI_{IP} + SI_{OP}) / 2SI_{IP} \quad (W < F) \text{ となる.}$$

これは, Levenson らの用いた計算式と同一である. しかし, 本実験で用いた FLASH では, 信号から直接 W と F の大小関係を知ることは出来なかつたため, FI の計算は原則として $W \geq F$ とみなして検討を行った.

c) Fat Fraction (FF) について

得られた F および W の重量より,

$$FF (\%) = F \times 100 / (W + F) \text{ として求めた.}$$

結 果

1) 信号強度に対する脂肪の影響について

a) ファントムでの検討 (Fig.1. 2)

FF が 0% では, TE を変化させても信号強度はほぼ一定であったが, FF が 5% から 70% では, $TE_{OP} = 11.8\text{ms}$, $TE_{IP} = 14.0\text{ms}$ を示す周期的な信号変化が認められた. TE による信号の振幅は, FF が 50% で最大を示し, 60% 以上で再び振幅が小さくなり, FF が 80% では TE を変化させても信号強度はほとんど変化しなかつた. 一方, FF が 90% と 100% では, $TE = 12.2\text{ms}$ で信号強度が最大値, $TE = 14.0\text{ms}$ で最低値を示す信号の周期的変化が認められた. FF が 5 から 70% までの信号周期から得られた化学シフトは 3.3ppm であり, 一方, 90% 以上では 3.9ppm であった.

b) ラット肝での検討 (Fig.3-5)

コントロール群では, 信号の周期的変化は明らかではなく, TE が延長するにつれ, 徐々に信

号が低下した. 一方, コリン欠乏食の群では, FF が 12.1% 以上の全例で, 周期的な信号変化が認められた. 測定上, TE_{OP} は, 12.0ms が 6 例, 12.2ms が 10 例, 12.4ms が 1 例であった. 一方, TE_{IP} は 14.0ms が 3 例, 14.2ms が 7 例, 14.4ms が 7 例であり, 信号周期はほぼ同等であった. 信号周期から得られた化学シフトは, TE_{OP} を基準にすると, 3.2-3.3ppm となった.

2) 脂質量 (FF) と Fat Index (FI) との相関 a) ファントムでの検討 (Fig.6)

1. の結果より, TE_{OP} を 11.8ms, TE_{IP} を 14.0ms として FF と FI との相関をみると, FF が 0 から 50% の間では, 優れた正の相関が認められた ($r = 0.99$, $p < 0.01$). 一方, FF が 60% 以上では, FI は減少し相関性が低下した. また FF が 5 から 80% までは FI は正であったが, 90% 以上では負となった. FF が 60% 以上で $W < F$ として再計算すると, 全脂肪量にわたり優れた正の相関が得られた ($r = 0.99$, $p < 0.01$).

b) ラット肝での検討 (Fig.7)

ラットで周期的な信号変化が認められた例では, 実験より得られた TE_{OP} , TE_{IP} より FI を計算した. 一方, 信号の周期的変化が認められな

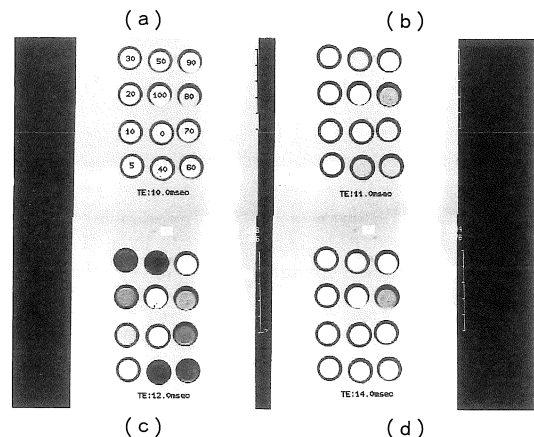


Fig.1. FLASH images of phantoms with various oil-water ratios at different TEs.

(a) $TE = 10.0\text{ms}$ (b) $TE = 11.0\text{ms}$ (c) $TE = 12.0\text{ms}$ (d) $TE = 14.0\text{ms}$

The numbers within the phantoms indicate fat fractions, respectively.

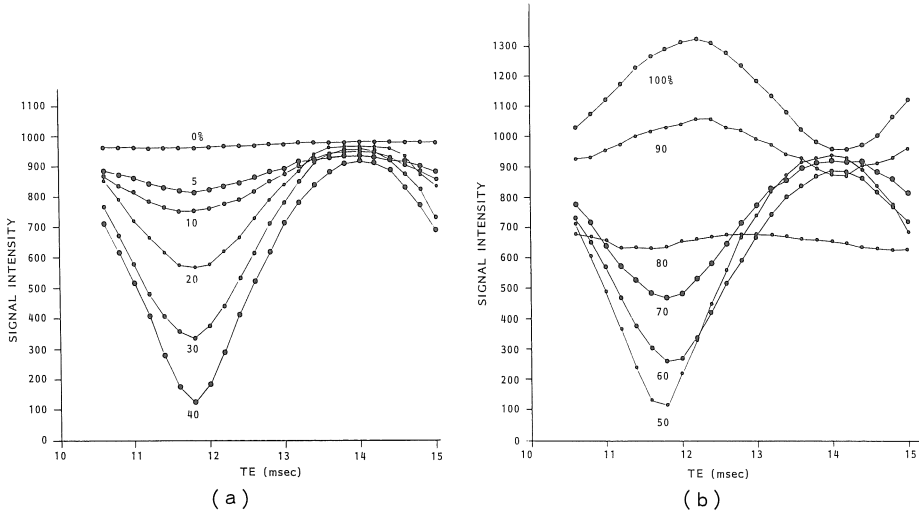


Fig.2. Relationship between signal intensities of phantoms and TE. (a) fat fractions from 0 to 40% (b) fat fractions from 50 to 100%. The signal oscillations were apparent at fat fraction (FF) of more than 5%. Note that the frequencies of FFs from 5 to 70% were different from those from 90 to 100%.

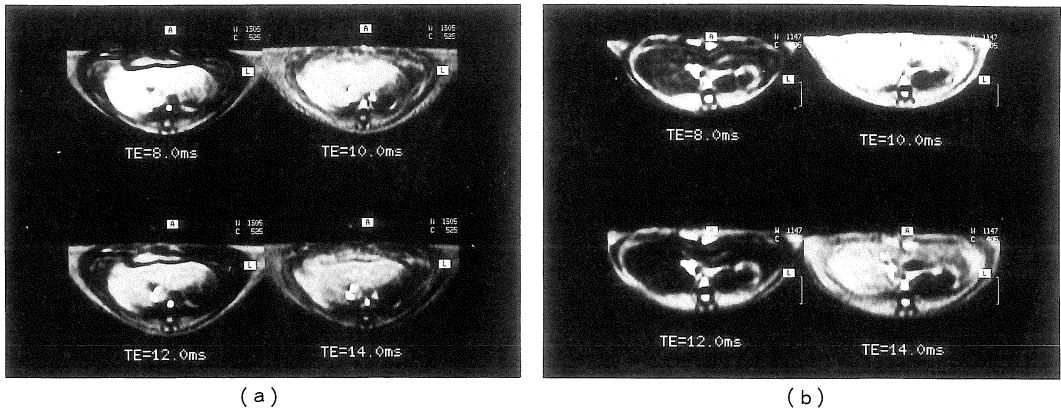


Fig.3 : FLASH images of representative rat livers at different TEs. (a) normal liver (FF : 5.8%) (b) fatty liver (FF : 42.1%) Note the oscillatory change of the signals of the fatty liver and that the signal intensity was minimum at a TE of 12.0ms.

かった例でも、周期的変化の認められた例での TE_{OP} および TE_{IP} で最も頻度の高かった 12.2ms および 14.4ms を便宜上、 TE_{OP} および TE_{IP} として FI を算出した。その結果、ラットにおいても FF と FI の間に優れた正の相関が得られた ($r=0.98$, $p<0.01$)。FI は FF が 12.1%以上の全例

で正を示した。一方、コントロール群ではいずれも FI は負 (-0.0455 ± 0.0090) を示した。

3) CT 値と FF, FI の関係について (Fig.8)

CT 値と FF の間には、ファントムおよびラット肝いずれでも、優れた負の相関が認められた (ファントム： $r=-0.99$, $p<0.01$ ラット肝：

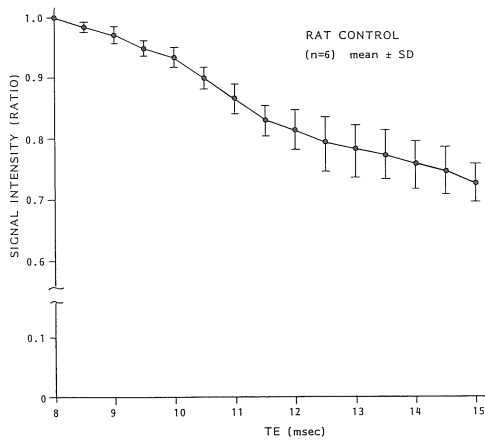


Fig.4 : Mean signal intensity ratio of normal rat livers. The signal intensities were gradually decreased as TE was prolonged. Signal oscillation was not apparent.

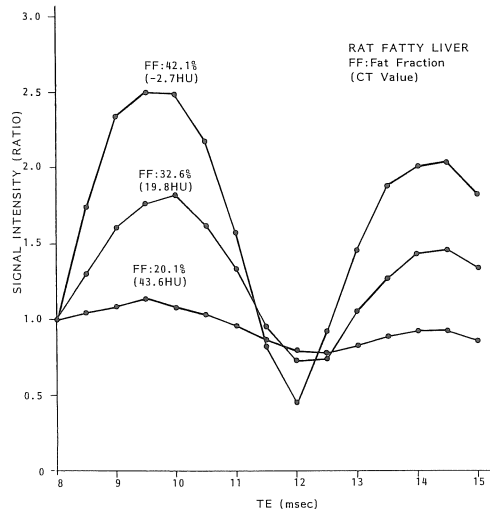


Fig.5 : Signal intensities of representative three cases of rat fatty liver as a function of TE. The signal intensity ratios to that of a TE of 8.0 ms were shown in these graphs. The signal oscillations were apparent in each case. Note that the magnitudes were correlated with the fat fractions.

$r = -0.98$, $p < 0.01$). ラットコントロール群での肝臓のCT値は、 66.1 ± 2.1 HUであり、一方、FFが12.1%のCT値は、測定上61.5 HUであった。回帰式からは、FI=0に対応するFFは12.5%であり、これに対応するCT値は57.5 HUであった。また、 -20.0 HUに対応するFFは51.2%であった。

考 察

Wehrliらは、GRE法では脂肪を含む領域の信号が化学シフトの影響により変調を受けることを報告しているが⁹⁾、興味深いのは、筋肉組織と脂肪組織の境界部で認められる信号変化と、皮下脂肪内で認められる信号変化が異なることである。前者は水 $[-OH]$ と脂肪中の長鎖メチレンプロトン $[-CH_2-]_n$ の、一方後者では、脂肪分子中のプロトンの化学シフトに対応するものとされ、前者が脂肪量の少ない状態、後者が脂肪量の多い状態と解釈されている。したがっ

て、脂肪量によって化学シフトの影響が変化すると考えられるが、脂肪量と化学シフトの変化との関係についてはいままでに詳細な検討はなされておらず¹⁰⁾、Dixon法でも前者の化学シフトのみが考慮されている¹⁾。

今回のファントムでの検討では、FFが70%までの化学シフトは3.3 ppmであり、これは水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトに対応した。一方、FFが90%以上では化学シフトは3.9 ppmであり、これは脂肪分子内の長鎖メチレンプロトンとオレフィンプロトン $[C=CH-]$ の化学シフトに対応すると考えられた。FFが80%では信号がほとんど変化しなかったが、これは水と脂肪分子中の化学シフトの異なる成分の信号の強さが測定範囲内でそれぞれ相殺される状態にあったためと推測される。したがって、今回のファントムの検討からは、水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトで検討できる脂肪量は、FFで70%までで、それより脂肪量が多い場合には、脂肪分子内の化学シフトの影響が顕性化するた

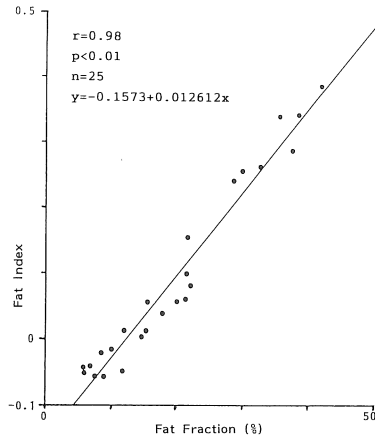
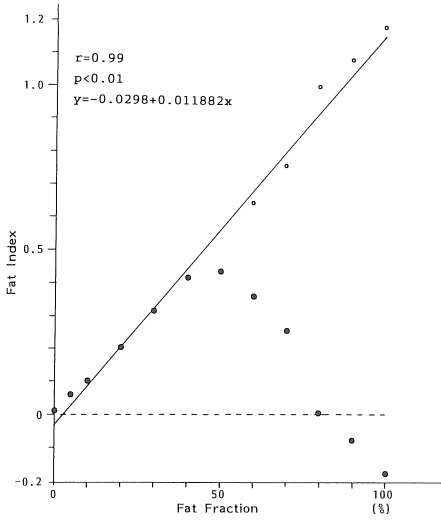


Fig.6 : Relationship between fat index and fat fraction in phantoms. Filled circles indicate the fat indices unified as $W \geq F$. Open circles indicate the fat indices re-calculated as $W < F$ in fat fractions from 60 to 100 %. Correlation between fat index and fat fraction was improved by the re-calculations.

Fig.7 : Relationship between fat fraction and fat index in rat livers. Significant correlation was shown between them.

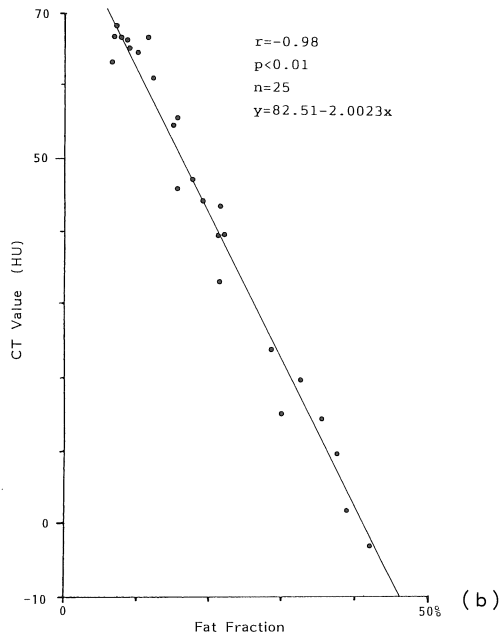
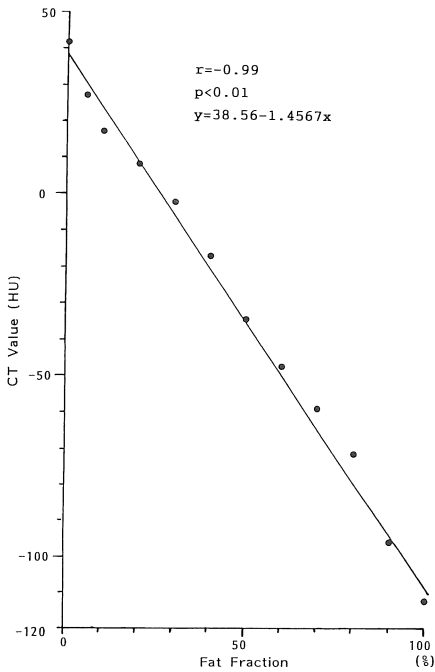


Fig.8 : Relationship between fat fraction and CT number.

(a) phantoms (b) rat livers

Significant correlation was shown between them.

め、解析が複雑となると考えられる。

一方、ラット肝で認められた化学シフトによる信号変化は、いずれも水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトに対応するものであった。また、本実験で検討しえた脂肪量の範囲は、ヒト脂肪肝で起こりうる条件範囲をほぼ満足していると考えられる¹⁴⁾。したがって、ファントムでの結果もふまえて判断すると、FLASHによる肝内脂肪検出の判定には、水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトに対応する信号変化を捉えることで可能と考えられる。

脂肪肝の診断基準は、組織学的に小葉内の30%以上の領域にわたって肝細胞内に脂肪滴の蓄積性変化を認める場合とされる一方、生化学的には、肝脂質含有量が湿重量あたり10%以上となった場合が目安とされている^{15),16)}。本実験における肝内脂肪検出の判定基準を、水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトに対応する信号の変化が認められた場合とすると、ラット肝での検討では、FFが12.1%以上の例で脂肪が検出できたことになるが、これは湿重量に換算すると10.0%以上となり、はからずもFLASHによる肝内脂肪検出能と、生化学的な脂肪肝の基準とが合致した。

一方、ラット肝ではFFとFIとの間に良好な正の相関が認められ、FLASHによる肝内脂肪の定量化の可能性が示唆された。ファントムでは、FFが60%以上になるとFIとの相関が著しく低下したが、これは任意の脂肪量に対し $W \geq F$ の条件でFIを計算したための当然の結果である。この問題は、本実験のみならず、Dixon法を用いたLevensonらの報告⁹⁾でも指摘されている。したがって、本法の条件下で脂肪の定量が可能なのは、FFが70%以下で、しかも $W \geq F$ を満たす範囲となり、今回の結果からはFFとして50%以下が対象となると考えられる。ラット肝ではこの条件を満たしていたため、問題はなかった。

ラットにおける肝内脂肪の定量性の結果をみると、 $FI > 0$ を満たした例と信号の周期的変化を

認めた例が一致しており、 $FI > 0$ を脂肪検出の判定基準として代用できる可能性がある。これは原理的にみても妥当と考えられる。本実験における最短のTEは8msであり、 TE_{IP} は10ms以下でも認められた(Fig.5)。しかし、FIの計算上、 $TE_{OP} < TE_{IP}$ と設定したのは、化学シフトの影響がない場合では、 T_2^* 緩和により $SI_{OP} > SI_{IP}$ となるのに対し¹⁷⁾、 $SI_{OP} < SI_{IP}$ となった場合(すなわち $FI > 0$)には、化学シフトにより信号変調を受けたとみなせる。仮に $TE_{IP} < TE_{OP}$ と設定すると、 T_2^* 緩和と化学シフトはいずれも $SI_{OP} < SI_{IP}$ に影響するため、化学シフトの影響を識別することは困難となる。

この判定基準は、緩和効果をむしろ積極的に利用したものであり、特に脂肪肝の場合には、今回の結果より、単一の化学シフト値で対応できると考えられ、Dixon法のようにOP画像とIP画像の条件を決めてしまえば、これら2画像を撮像することで評価可能となることを意味し、周期的変化を観察する場合より簡便かつ客観的と考えられる¹⁾。

日常臨床における脂肪肝の診断は、超音波診断法(US)や、CTで行われているのが現状であるが^{16),18)~23)}、これらは脂肪肝の診断能に優れ、普及の程度や簡便性からみても臨床における有用性は高いとされている。また、CT値と脂肪量との間には優れた負の相関が認められることが知られており、CTによる肝内脂肪の定量化の可能性も示されている^{20),21),24),25)}。しかし、USやCT、あるいは通常のMRIと、CSIとでは、得られた画像情報の脂肪に対する特異性に差があるため、前3者では、脂肪沈着に伴う画像上の変化は捉えうるが、脂肪の存在を確定することは、通常困難である^{2),4),26)~31)}。CTでは、気体を除き、対象部位のCT値が-20HU以下であれば、脂肪の確診が可能とされている³²⁾。今回、ラット肝コントロール群のCT値がヒト正常肝のCT値とほとんど差がなかったことから^{21),24)}、本実験におけるCTとFLASHの結果を比較してみると、CTに比しFLASHでは、より鋭敏に

脂肪の確定が可能であり、定量性に関してもCTとほぼ同等と考えられるため、本法により、限局性脂肪肝の診断能は確実に向上するとともに、CT同様、脂肪肝の治療効果判定も可能になると考えられる。

さらに肝細胞癌内における脂肪化領域でも、以前に筆者らは0.5Tの装置での検討ながら、ラット脂肪肝で認められた信号変化と同様の結果を得ており^{11),12)}、脂肪化を伴った肝細胞癌が高分化型であることを考慮すれば³³⁾、脂肪肝と条件が近似しているものと推測され、今回の肝内脂肪検出の判定基準を適用することにより、肝細胞癌内の脂肪化の検出能も向上するものと考えられる³⁴⁾。また、脂肪を含む肝結節性病変は限られているが³²⁾、早期の肝細胞癌では、病理組織学的に高頻度に脂肪化が認められることから^{33),35)}、肝細胞癌のhigh risk groupとされる慢性肝障害例における肝結節内の脂肪化の有無の判定は、特徴的所見に乏しい早期肝細胞癌の診断に対する有力な手段になる可能性があり、CSIの有用性が期待される場所である^{11),12)}。

以上のように、今回の検討からFLASHは肝内の脂肪を鋭敏に検出でき、肝内脂肪量の定量化も可能な方法と考えられ、今後FLASHと同様の他のGRE法でも検討が可能と推測されるが同法にてさらに正確に判断するためには、いくつかの課題が認められた。

第1点は、脂肪検出の鋭敏度および定量性に対する緩和の影響である。本実験では、信号の周期的変化から脂肪の検出を試みたが、脂肪量が少なく、 T_2^* 緩和による信号低下が化学シフトに伴う信号上昇を上回る場合には、信号の周期的変化が検出出来ない。ファントムとラット肝で鋭敏度にわずかながら差が生じた原因も、両者における T_2^* 緩和の差が影響したものと推測される。一方、脂肪の定量性に関しては、本実験の結果のみならず、Levensonらの検討結果⁹⁾からも、 T_2^* 緩和の影響は非常に小さいと判断出来る。しかし、臨床的にはヘモジデロシスのように、肝内に鉄が過剰に沈着し、 T_2^* 値が正常よ

り短縮するような対象も想定されるため、臨床において脂肪に対する鋭敏度や定量性を出来るだけ保つためには、緩和の補正が望まれる。また、最新のGRE法では、本法よりさらに短いTEも選択できるようになっており、 T_2^* 緩和の影響を小さくする意味では、選択するTEは出来るだけ短い方が有利と考えられる。

第2点としては、*in vivo*では血流によるアーチファクトが信号に影響を及ぼす。これは、位相エンコード方向に発生するアーチファクトであり、発生部位が血管と関係するため予測可能であるが、GRE法では強調される場合が多く、正確な評価の妨げとなる。対策としては、presaturation pulseやrephase法などのアーチファクトを軽減する手法を併用することが考えられる。今回はこれらを用いずに検討したため判然としないが、使用するにあたっては、これらの手法が今回の判定結果に影響を与えないかを把握する必要がある。

第3点として、FLASHの信号強度には、TR、TE、flip angleが影響するため、条件設定によっても定量性に若干の差がみられる可能性がある⁷⁾。直線的な定量性を得るには、理論的にはFFが50%の時にOP画像の信号が最低となるように撮像条件を設定することでなされるが⁶⁾、今回の条件は、得られた相関関係からみれば適切であったと考えられる。しかし、臨床応用ではTRの条件を変更して用いる場合も考えられ、その場合には緩和時間に応じたflip angleの適切な変更を行えばよいと考えられる。

第4点として、今回ファントムやラット脂肪肝で得られた水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトは3.2-3.3ppmであったが、以前にDixon¹¹⁾や、Szumowskiら¹⁰⁾が示した3.5ppmとは若干異なったことである。わずか0.2-0.3ppmであり誤差範囲内の可能性もあるが1.5Tの装置にて TE_{OP} にして1ms近い差が生ずることは問題である。この原因として、装置固有の問題や緩和、測定部位の温度などが影響している可能性も否定出来ない^{36),37)}。また、本実験では問題

なかったが、撮像法によってはS/N比や T_2^* に影響する readout gradient の帯域幅が、TE の延長に伴って変わるものがあり、注意が必要である。また、評価をより正確に行なうためには、緩和や信号の位相に影響を及ぼす磁場の不均一性の補正が必要と考えられる^{38),39)}。

この他、水と脂肪が混在する場合、MRI では同一部位であっても両者は周波数方向に位置ずれを生ずる。その大きさは、プロトンの共鳴周波数×化学シフト/単位ボクセルの周波数帯域で求められ、本実験で用いたFLASHでは約1ピクセルに相当する。この程度の位置ずれは、対象が脂肪肝のようなびまん性病変の場合にはほとんど問題にならないが、測定上はこの位置ずれを念頭に置く必要がある。同様の位置ずれは、スライス方向でも起こりうるが、本実験でのFLASHの周波数帯域では、はるかに問題はなかった。

現在利用されているDixon法では、OP画像の位相情報から同一ボクセル内のWとFの大きさを判定できるように改良されている⁴⁰⁾。今後、本法でも同様に判定出来るようになれば、任意の脂肪量で脂肪の検出が可能となり、脂肪腫のような脂肪量が非常に多い場合でも、脂肪検出に問題は生じなくなる。また、同時に脂肪の定量性も改善され、本法の応用範囲が広がるものと推測される。脂肪肝の評価法として、新たに¹H-MRSも一部の施設では試みられており、すでに臨床応用も可能となっている^{41)~43)}。これは、ある領域から水と脂肪の信号を直接スペクトルとして得る方法であり、画像診断法ではないが、脂肪に対し、本法よりさらに鋭敏で評価法も簡便である可能性がある。CSI同様、今後の応用が期待される。

結 語

- 1) 今回、1.5Tの装置でFLASHによる肝内脂肪検出および脂肪の定量化に関する基礎的検討を行った。
- 2) ファントムでは、FFが5%から70%までは、

水[-OH]と長鎖メチレンプロトン[-CH₂-]_nの化学シフトに対応する信号変化が、またFFが90%以上では、長鎖メチレン[-CH₂-]_nとオレフィン[C=CH-]プロトンの化学シフトに対応する信号変化が認められた。

- 3) ラット肝では、FFが12.1%以上の全例で水と長鎖メチレンプロトンの化学シフトに対応する周期での信号変化が認められた。
- 4) ラットにおける肝内脂肪検出の判定は、水と長鎖メチレン基に対応する周期的な信号変化を捉えることで可能と考えられるが、FI>0を満たした場合でも同様の結果を得た。
- 5) ラット肝において、FFとFIの間には優れた正の相関が認められ、肝内脂肪の定量化の可能性が示唆された。
- 6) 今回の結果より、GRE法にて肝内脂肪の検出および定量化が可能なのが裏付けられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました山口大学医学部放射線医学講座中西敬教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の遂行にあたり御指導を賜った山口大学名誉教授竹本忠良先生、山口労災病院皮膚科部長浜中すみ子先生、貴重なご助言を賜りました山口大学医学部第一内科沖田極教授に心より深謝致します。

なお、本論文の要旨については、第18回日本磁気共鳴医学会(1991年9月、熊本)、および、第51回日本医学放射線学会総会(1992年4月、横浜)において発表した。

文 献

- 1) Dixon WT: Simple proton spectroscopic imaging. Radiology, 153: 189-194, 1984.
- 2) Lee JKT, Dixon WT, Ling D, et al.: Fatty infiltration of the liver: Demonstration by proton spectroscopic imaging. Radiology, 153: 195-201,

- 1984.
- 3) Heiken JP, Lee JKT, Glazer HS, et al. : Hepatic metastases studied with MR and CT. *Radiology*, 156 : 423-427, 1985.
 - 4) Heiken JP, Lee JKT, Glazer HS, et al. : Fatty infiltration of the liver : Evaluation by proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 157 : 707-710, 1985.
 - 5) Schertz LD, Lee JKT, Heiken JP, et al. : Proton spectroscopic imaging (Dixon method) of the liver : Clinical utility. *Radiology*, 173 : 401-405, 1989.
 - 6) Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al. : Fatty infiltration of the liver : Quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR*, 156 : 307-312, 1991.
 - 7) Haase A, Frahm J, Matthaei D, et al. : FLASH imaging. rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson*, 67 : 258-266, 1986.
 - 8) Winkler ML, Ortendahl DA, Mills TC, et al. : Characteristics of partial flip angle and gradient reversal MR imaging. *Radiology*, 173 : 401-405, 1989.
 - 9) Wehrli FW, Perkins TG, Shimakawa A, et al. : Chemical-shift induced amplitude modulations in images obtained with gradient refocusing. *Magn Reson Imag*, 5 : 157-158, 1987.
 - 10) Szumowski J, Simon JH : Proton chemical shift imaging, in *Magnetic Resonance Imaging*, 2nd edition, ed. by Stark DD, Bradley WG, Mosby-Year Book, St. Louis, 1992, pp479-521.
 - 11) 本城和光, 佐々井一彦, 丁子 卓, 他 : 脂肪変性を伴った肝細胞癌の診断. *日磁医誌*, 10 : 500-509, 1990.
 - 12) 本城和光, 中西 敬. プロトンの化学シフトイメージング (CSI). *日本臨床*, 49 : 1845-1852, 1991.
 - 13) Folch J, Lee M, Sloane-Stanley G : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J Biol Chem*, 226 : 497-509, 1959.
 - 14) Alpers PH, Isselbacher KJ : Fatty liver : Biochemical and clinical aspects. in *Diseases of the liver*, 4th edition, ed by Schiff L, JB Lippincott, Philadelphia, 1975, pp15-32.
 - 15) 奥平雅彦 : 脂肪肝の諸問題—病理の立場から. *肝臓*, 21 : 914, 1980.
 - 16) 常富重幸, 伊東 進, 大藤正雄 : 脂肪肝—超音波と CT による診断—. *肝胆膵*, 10 : 365-375, 1985.
 - 17) Mills TC, Ortendahl DA, Hylton NM, et al. : Partial flip angle MR imaging. *Radiology*, 162 : 531-539, 1987.
 - 18) Taylor KJW, Carpenter DA, Hills CR, et al. : Gray scale ultrasound imaging. *Radiology*, 119 : 415-423, 1976.
 - 19) Piekarski J, Goldgerg HI, Royal SA, et al. : Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult : Its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*, 137 : 727-729, 1980.
 - 20) 多田 明, 鹿江幹雄, 森永健市, 他 : CT によるびまん性肝疾患の評価—その 1 : 脂肪肝の診断と定量的評価. *臨放*, 24 : 1319-1324, 1979.
 - 21) 矢島義昭, 成井 貴, 石井元康, 他 : 脂肪肝の CT 診断. *肝臓*, 22 : 651-655, 1981.
 - 22) 山脇忠晴, 弥富 章, 広藤秀雄, 他 : CT による肝脂肪浸潤の検討. *肝臓*, 22 : 236-243, 1981.
 - 23) 矢島義昭, 太田 恵, 成井 貴, 他 : 脂肪肝の超音波診断, 肝腎コントラストの意義について. *肝臓*, 23 : 903-907, 1982.
 - 24) Schmitt WGH, Hübener KH: Dichtebestimmung normaler und pathologisch veränderter Lebergewebe als Basisuntersuchung zur Computertomographischen Densitometrie von Fettlebern. *Fortschr. Röntgenstr*, 129 : 555-559, 1978.
 - 25) Ducommun JC, Goldberg HI, Korobkin M, et al.: The relation of liver fat to computed tomography numbers : A preliminary experimental study in rabbits. *Radiology*, 130 : 511-513, 1979.
 - 26) Halvorsen RA, Korobkin M, Ram PC, et al. : CT appearance of focal fatty infiltration of the liver. *AJR*, 139 : 277-281, 1982.
 - 27) Scott WW, Sanders RC, Siegelman SS : Irregular fatty infiltration of the liver : Diagnostic dilemmas. *AJR*, 135 : 67-71, 1980.
 - 28) Yates CK, Streight RA : Focal fatty infiltration of the liver simulating metastatic disease. *Radiology*, 159 : 83-84, 1986.
 - 29) Mulhern CB Jr, Arger PH, Coleman BG, et al. : Nonuniform attenuation in computed tomography study of the cirrhotic liver. *Radiology*, 132 : 399-402, 1979.
 - 30) Kawashima A, Suehiro S, Murayama S, et al. : Focal fatty infiltration of the liver mimicking a tumor : Sonographic and CT features. *J comput*

- Assist Tomogr, 10 : 329-331, 1986.
- 31) Tanaka S, Kitamura T, Imaoka S, et al. : Hepatocellular carcinoma : Sonographic and histologic correlation. *AJR*, 140 : 701-707, 1983.
 - 32) Roberts JL, Fishman EK, Hartman DS, et al. : Lipomatous tumors of the liver : Evaluation with CT and US. *Radiology*, 158 : 613-617, 1986.
 - 33) 清松和光 : 早期肝癌の病理形態学的研究. *肝臓*, 30 : 974-979, 1989.
 - 34) Yoshikawa J, Matsui O, Takashima T, et al. : Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma : Radiologic features in 10 cases. *AJR*, 151 : 717-720, 1988.
 - 35) Muramatsu Y, Nawano S, Takayasu K, et al. : Early hepatocellular carcinoma : MR imaging. *Radiology*, 181 : 209-213, 1991.
 - 36) Liddel U, Ramsey NF : Temperature dependent magnetic shielding in ethyl alcohol. *J Chem Phys*, 19 : 1608, 1951.
 - 37) Arnold JT, Packard ME : Variations in absolute chemical shift of nuclear induction signals of hydroxyl groups of methyl and ethyl alcohol. *J Chem Phys*, 19 : 1608-1609, 1951.
 - 38) Borrello JA, Chenevert TL, Meyer CR, et al. : Chemical shift based true water and fat images : Resonance phase correction of modified spin echo MR images. *Radiology*, 164 : 531-537, 1987.
 - 39) Park HW, Kim YH, Cho ZH : Fast gradient-echo chemical shift imaging. *Magn Reson in Med*, 7 : 340-345, 1988.
 - 40) Rosen BR, Fleming DM, Kushner DC, et al. : Hematologic bone marrow disorders : Quantitative chemical shift MR imaging. *Radiology*, 169 : 799-804, 1988.
 - 41) 林 信太, 玉井利孝, 笈田耕治, 他 : MSG ラット肝の¹H-および³¹P-MR スペクトロスコピー. *肝臓*, 31 : 1070-1077, 1990.
 - 42) Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. : Localized proton NMR spectroscopy using stimulated echoes : Applications to Human skeletal muscle *in vivo*. *Magn Reson in Med*, 17 : 82-94, 1991.
 - 43) 丁子 卓, 本城和光, 須田博喜, 他 : ¹H-MRS による肝臓内脂肪検出. *日本医放会誌*, 52 : 107-109, 1992.

Detection of Intrahepatic Fat and its Quantitative Analysis with Gradient Echo MR Imaging

Kazumitsu HONJO

*Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine
1144 Kogushi Ube Yamaguchi 755*

Detection of intrahepatic fat and its quantitative analysis with gradient echo magnetic resonance imaging were attempted with a FLASH sequence at 1.5T on phantoms with various oil-water ratios and on the livers of rats on choline deficient diet and normal controls. Signal intensity of the rat liver as a function of TE oscillated in all cases with fat fraction more than 12.1%, which could be explained by the chemical shift between water $[-OH]$ and long-chain methylene $[-CH_2-]_n$ protons. In phantoms, the same pattern of signal oscillation as that of the rat liver was observed in a fat fraction of 5 to 70%, but different signal modulation was observed in a fat fraction more than 90%, which could be explained by the chemical shift between long-chain methylene and olefinic $[C=CH-]$ protons. The diagnostic criterion for the detection of intrahepatic fat could be determined as the detection of the signal oscillation corresponding to the chemical shift between water and long-chain methylene protons. It was also sufficient for the criterion that calculated fat index (FI) was positive. FI was correlated significantly well with the fat fraction extracted from liver specimens. In addition, FLASH imaging was superior to CT in the detection of intrahepatic fat. It is concluded that FLASH imaging is a noninvasive rapid technique for the detection of intrahepatic fat and its quantitative analysis.