

MR Elastography による肝弾性率測定における腹水の影響： ファントムを用いた基礎的検討

掛川 貴史¹, 本杉宇太郎², 池長 聡¹, 熊谷博司¹,
佐藤兼是¹, 坂本 肇¹, 市川智章²

¹山梨大学医学部附属病院放射線部 ²同医学部放射線科

はじめに

磁気共鳴エラストグラフィ (MR elastography, 以下 MRE) は生体の表面から与えた数十 Hz の振動が弾性波として深部に伝播する際に組織の弾性率によって伝播速度が異なることを利用し組織弾性率を定量化する技術である¹⁾。波には、せん断波 (横波) と疎密波 (縦波) がある。MRE では、せん断波の速度を求め組織弾性率を定量化している。

長年にわたる基礎研究の後、近年臨床機で MRE を用いた弾性率測定が行えるようになった²⁾。MRE はどの領域にも応用可能であるが^{3)~5)}、現時点で薬事認可されている適応部位は肝のみである。慢性肝疾患があると、肝は徐々に線維化が進み硬くなる。MRE は、その線維化の程度 (線維化ステージ) を定量化することができる手法として注目を集めている⁶⁾。

肝線維化が進行すると肝硬変と呼ばれる病態に至るが、肝硬変症例では肝表面に腹水が貯留していることが少なくない⁷⁾。超音波エラストグラフィにおいて腹水貯留症例では測定不可能と言われているが⁸⁾、経験上 MRE では肝弾性率の測定が可能である (Fig. 1)。

水はせん断に対する抵抗をもっていないため、せん断波は水中を伝わらない。そのため腹

水貯留のある症例において MRE が測定している肝内弾性波は加振装置が体壁に発生させたせん断波が直接伝わったものではない。腹水中に生じた疎密波が肝表面でせん断波を起こすのかもしれないし、体幹部全体が振動しているのが間接的に肝へ伝わるのかもしれない。いずれにしても、腹水貯留症例における肝弾性率測定の信頼性は明らかでない。

この研究の目的は、多量の腹水貯留のある肝臓 MRE の測定値の信頼性の有無をファントム実験で検証することである。

対象と方法

1. 使用機器・撮像条件

使用装置は、GE ヘルスケア社製 1.5TMR 装置 (Signa EXCITE HD 1.5T ver.16.0)。加振装置は Mayo クリニックで開発された pneumatic driver を用いた⁹⁾。この加振装置では、MR 室外に設置された振動発生装置で空気の振動 (音波) を発生させ、プラスチックシリンダーと加振パットを通して誘導し疎密波が入力されて被検体の表面を振動させる。

対象は、3 種類の硬さの異なる自作のゼラチンファントムである。ファントムの硬度は、作成時に医師が立ち会い、生体内の肝の弾性率と

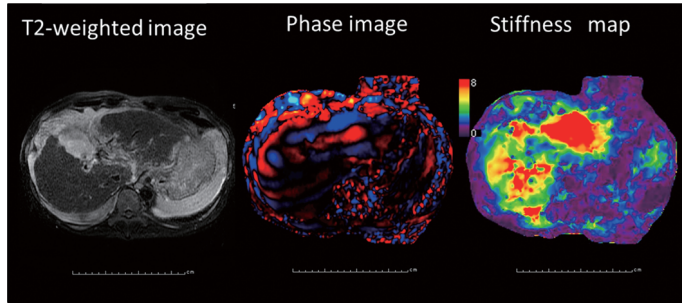


Fig. 1. MRE of cirrhotic patient with ascites
Ascites is observed around the liver on T₂-weighted image (left). Penetrating elastic wave generated by vibrator is well visualized on phase image. Liver stiffness on elastogram is obviously > 5 kPa, suggesting cirrhosis.

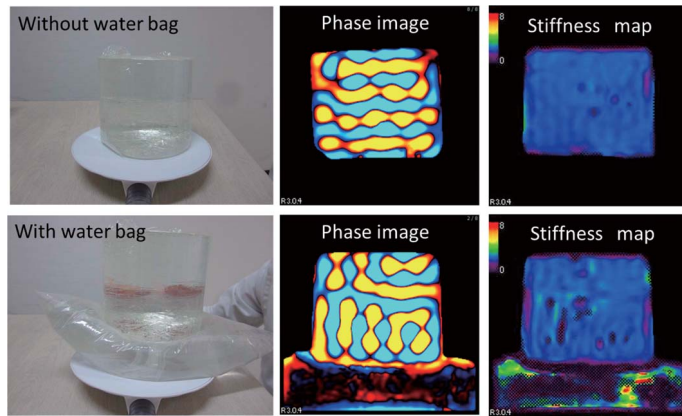


Fig. 2. Comparison of with and without water bag
Gelatin phantom was set on the vibrator. We compare the stiffness measurements by two ways : i) phantom was directly set above the vibrator (top left) and ii) water bag was put between the phantom and the vibrator (bottom left). Elastic wave can be observed on both phase images with and without water bag (top and bottom center, respectively). The results of measurement for the 2 ways were same (1.4 kPa ; top right and bottom right, respectively). Note, On the stiffness map with water bag (bottom right), minimal area is covered with cross-hatch which suggest inappreciate for measurement.

同程度になるように、また三つのファントム間で十分異なる弾性率になるように用手圧迫で確認しながら調節した。大きさは半径 6 cm 高さ

11.5 cm、重量は約 900 mg であった。

撮像条件は以下のとおりである。

撮像シークエンス, fast GRE 法 ; TE, 22.4

2013 年 6 月 10 日受理 2014 年 12 月 24 日改訂

別刷請求先 〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110 山梨大学医学部付属病院放射線部 掛川貴史

ms; TR, 50 ms; FA, 30°; slice thickness, 5.0 mm; FOV, 20×20 cm; matrix, 256×64; scan plane, axial; 加振周波数, 60 Hz; 加振装置における加振強度, 30%.

2. 実験方法

加振装置の加振パットを上向きに設置し, その上にゼラチンファントムを置き測定した. 続いて腹水を模擬するため同じファントムと加振パットとの間に水袋を挟み, 同じ撮像条件で弾性率を測定した (Fig. 2). 硬さの異なる三つのゼラチンファントムで同様の測定を水袋ありとなしの状態でそれぞれ 10 回ずつ繰り返して行った. 室温 22°C 下で 40 分の間にすべての撮像を終了した.

計算された弾性率マップ上でファントム内の 3 点に関心領域を設定し, その平均をその撮像における測定値とした.

3. 検討項目

①測定弾性率, ②測定不適切領域 (クロスハッチ出現部) の割合 (撮像ファントム面積の 5% 以下, 5~10%, 10% 以上の三段階による視覚的評価), ③波の進行方向, の 3 点について全例記録し水袋有り無しについて比較した. 検討項目②および③は観察者 1 名により行った.

4. 解析

測定弾性率については 3 種類のファントムにおいてそれぞれ, 水袋がある場合とない場合の 10 回撮像の平均値を two one-sided test (同等性の検討) にて比較した. 比較にあたって, 全体平均値の 10% の値を実質的に同等とみなす閾値を設定し, 両側 p 値 0.05 以下の場合, 両群は実質的に同等と判定した. 測定値のばらつきを示すため, それぞれの測定において 10 回測定の変動係数 (標準偏差/平均値) を計算した. 測定不適切領域の割合については水袋がある場合とない場合の全ファントムについてカイ二乗検定を行い比較した.

結 果

①硬さの異なるゼラチンファントム 1, 2, 3 において水袋ありの場合の測定値の平均 (標準偏差) はそれぞれ 6.4(0.990)kPa, 5.3(0.316)kPa, 1.4(0.052)kPa であり, 水袋なしの場合 (6.8(0.337)kPa, 5.1(0.196)kPa, 1.4(0.048)kPa) と同程度であった. いずれのファントムにおいても同等性の検討における p 値は 0.05 以下であり測定値は実質的に同等とみなされた (Table 1, Fig. 2).

10 回測定における変動係数は水袋がある場合もない場合も, すべてのファントムにおいて 10% 以下であった.

②測定不適切領域は 3 種類のファントムにおける 10 回測定の結果より, 水袋なしの場合 (5% 以下, 17; 5~10%, 13; 10% 以上, なし) に比べ水袋ありの場合には有意に増加した (5% 以下, n=0; 5~10%, n=8; 10% 以上, n=22; p<0.0001) (Table 2).

③水袋なしではすべての撮像で得られた位相画像において, 下から上へ進む平行な弾性波が

Table 1. Measurement result of each phantom

	Without water bag	With water bag	p value for equality test*
Phantom1			
Mean(S.D.)[kPa]	6.8(0.337)	6.4(0.99)	0.03
Coefficient of variation	0.050	0.062	—
Phantom2			
Mean(S.D.)[kPa]	5.1(0.196)	5.3(0.316)	0.01
Coefficient of variation	0.039	0.060	—
Phantom3			
Mean(S.D.)[kPa]	1.4(0.048)	1.4(0.052)	<0.01
Coefficient of variation	0.035	0.038	—

* Note : two one-sided test. Results with and without water bag were supposed to be comparable if the p value was <0.05.

Table 2. Visual assessment results

	Without water bag	With water bag	p value
Area inappropriate for measurements			<0.0001
Less than 5%	17	0	
5-10%	13	8	
More than 10%	0	22	

確認された。一方、水袋ありでは、すべての画像において異なる方向へ進む弾性波が混在していた。(Fig. 2)

考 察

せん断波(横波)は水中を伝播しない。しかし対象物の弾性率測定が可能であり、位相画像においても弾性波が描出されていることから対象物内にせん断波が生じていることは確かである。また、Fig. 2で示した位相画像を見ると、水袋の中では波が観測できないのに対し、ファントム内では進行方向が変わっているものの水袋なしの場合と同程度の波長の波が観測できる。このことから、水中を伝わる粗密波(縦波)が肝表面でせん断波をつくり肝内で再び計測可能な、せん断波を得られているものと推測される。臨床例においてはその他にも体幹部全体が振動することにより同じ振動数のせん断波が内部臓器に発生する可能性もある^{10),11)}。また、今回の実験系では水袋の上にゼラチンファントムを乗せて測定しているため、水袋内部の圧力が上がっていると考えられる。そのため水袋が弾性体としてふるまい、水袋を挟んでも挟まなくても、ゼラチンファントムには同じ機序でせん断波が発生している可能性も考えられる。一方、腹水貯留症例の腹水は、圧力が高い空間に封じ込められていると推測され、高圧の閉鎖系ならば、圧力の変化は伝わるため振動パッドの疎密波が肝臓表面でせん断波を誘起する可能性がある。いずれの場合も加振装置の周波数と同じ周

波数の弾性波が臓器内に発生していると推定できるため、加振装置と対象の間に液体があっても弾性波が伝わる場合、測定値に信頼性はあると考える。

しかし、Fig. 2およびTable 2より水袋がある場合では波の進行方向の変化が有意な頻度でみられ、測定不適切領域(クロスハッチ出現部)は水袋ありの場合では有意に増加した。臨床においても腹水が介在することにより、測定値には変化はないものの、波の進行方向が一部変わって干渉が増えるなどの現象により測定可能面積が減る可能性がある¹²⁾。

今回の実験では、水袋ありの場合に測定値の変動係数が若干高い傾向であった(水袋なし3.5%~5.0%;水袋あり3.8%~6.4%)。ファントムの数が三つだけであり、変動係数の差を統計的に解析することはできなかった、この変動係数の差が臨床診断において実質的な影響を及ぼすかどうかは今後の検討課題である。

今回の検討にはいくつか制約がある。まずファントムにおける検討だけであり、腹水をもつ臨床例における信頼性の検討がなされていないことである。今回のファントム実験では、臨床例における腹水貯留の状況を完全に再現できているとは言えない。しかし臨床例で比較を行うには、肝線維化の程度による測定値の違いを相殺するために、腹水のある症例に対して腹水のある場合とない場合の撮像を比較的短期間に行う必要があり実際にはかなり困難である。また統計のサンプル数不足のため変動係数の比較ができなかったことも制約の一つである。ばらつきの検討を行うにはサンプル数を大幅に増やして再実験する必要がある。

今回弾性率マップの計算は2次元の弾性波解析アルゴリズムを用いた。この方法では撮像面に対して弾性波が平行に進むことを仮定しているため、弾性波の進行方向が加振パッド接地面に対して垂直でない場合は測定値が正確でない可能性がある。3次元アルゴリズムを用いることでより正確な検討ができると思われ、今後

の課題である。

結 語

ゼラチンファントムの MRE 撮像において、測定された弾性率は水袋を介在した場合でも実質的に同等であった。このことから、腹水のある患者においても、MRE で得られる肝弾性率は肝線維化診断に利用できると考えられる。

本研究の要旨は第 40 回日本磁気共鳴医学会大会（2012 年）において発表した。

謝 辞

本研究にご協力頂いた若山哲也氏（GE ヘルステック）および MR Elastography system を提供して頂いた Richard Ehman 教授（Mayo クリニック）に深謝いたします。

文 献

- 1) Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL : Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995 ; 269 : 1854-1857
- 2) Suga M, Matsuda T, Okamoto J, et al. : Sensible human projects : haptic modeling and surgical simulation based on measurements of practical patients with MR elastography—measurement of elastic modulus. *Stud Health Technol Inform* 2000 ; 70 : 334-340
- 3) Kolipaka A, McGee KP, Araoz PA, Glaser KJ, Manduca A, Romano AJ, Ehman RL : MR elastography as a method for the assessment of myocardial stiffness : comparison with an established pressure-volume model in a left ventricular model of the heart. *Magn Reson Med* 2009 ; 62 : 135-140
- 4) McGee KP, Hubmayr RD, Levin D, Ehman RL : Feasibility of quantifying the mechanical properties of lung parenchyma in a small-animal model using $(1)H$ magnetic resonance elastography (MRE). *J Magn Reson Imaging* 2009 ; 29 : 838-845
- 5) Wuerfel J, Paul F, Beierbach B, et al. : MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2009
- 6) Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, et al. : Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci* 2012 ; 11 : 291-297
- 7) Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP : Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987 ; 7 : 660-664
- 8) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. : Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan) : a prospective study. *Gut* 2006 ; 55 : 403-408
- 9) Rouviere O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, Ehman RL : MR elastography of the liver : preliminary results. *Radiology* 2006 ; 240 : 440-448
- 10) 沼野智一, 畑 純一, 鷲尾利克, 水原和行, 高本孝一, 八木一夫, 西条寿夫 : 簡易的 MR Elastography パルスシーケンスによる弾性率画像表示. 日本放射線技術学会総会学術大会予稿集 2011 ; 67 : 117
- 11) Numano T, Mizuhara K, Hata J, Washio T, Homma K. A simple method for MR elastography : a gradient-echo type multi-echo sequence. *Magn Reson Imaging* 2014 in press
- 12) Dzyubak B, Glaser K, Yin M, et al. : Automated liver stiffness measurements with magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2013 ; 38 : 371-379

Influence of Ascites on the Measurement of Liver Stiffness by MR Elastography : Preliminary Phantom Study

Takashi KAKEGAWA¹, Utaroh MOTOSUGI², Satoshi IKENAGA¹,
Hiroshi KUMAGAI¹, Kaduyuki SATO¹, Hajime SAKAMOTO¹,
Tomoaki ICHIKAWA²

¹*Department of Radiology, Yamanashi University Hospital
1110 Shimokato, Chuo-shi, Yamanashi 409-3898*

²*Department of Radiology, University of Yamanashi*

Purpose : Subjects undergoing MR elastography (MRE) often have ascites around the liver. The stiffness of the liver can be measured experimentally in these patients, but the accuracy of results of such measurement has not been well studied yet. We evaluated the reliability of stiffness measurement by MRE using phantoms in which we placed a bag of water between the vibrator and subject.

Methods : A 1.5-tesla MR unit (Signa EXCITE HD, ver. 16.0), 8 channel body array coil, and pneumatic drivers developed at Mayo Clinic were used for MRE acquisition. We made 3 gelatin phantoms of different stiffness, measured their stiffness 10 times each with and without a water bag placed between the vibrator and phantom, and assessed the comparativity of mean stiffness for each measurement using 2 one-sided test.

Results : The mean (standard deviation) stiffness of the 3 phantoms was substantially comparable with water bag placement (6.4 (0.990)kPa, 5.3 (0.316)kPa, and 1.4 (0.052)kPa) and those without water bag (6.8 (0.337)kPa, 5.1 (0.196)kPa, and 1.4 (0.048)kPa), respectively ($P < 0.05$).

Conclusion : The stiffness measured by MRE was comparable for measurements with and without placement of water between the phantoms and vibrator, so the results of MRE should be reliable even if patients have ascites around the liver.