

## MRM-GRE 法を用いた肝臓の鉄含有量および脂肪含有率の同時測定

小野 絵理, 宮地 利明<sup>†</sup>, 大野 直樹<sup>†</sup>, 笠井 治昌<sup>††</sup>,  
原 真咲<sup>††</sup>, 芝本 雄太<sup>††</sup>, 川野 誠<sup>††</sup>, 朝日 美幸<sup>††</sup>

新潟大学医歯学総合病院診療支援部放射線部門 〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町 754 番地

<sup>†</sup>金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻 〒920-0942 石川県金沢市小立野 5 丁目 11-80

<sup>††</sup>名古屋市立大学病院中央放射線部 〒467-8602 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

(2009 年 3 月 5 日受付, 2009 年 7 月 9 日最終受付)

### Simultaneous $R_2^*$ and Fat Fraction Determination of the Liver with Modulus and Real Multiple Gradient-echo MRI

Eri ONO, Tosiaki MIYATI<sup>†</sup>, Naoki OHNO<sup>†</sup>, Harumasa KASAI<sup>††</sup>,  
Masaki HARA<sup>††</sup>, Yuta SHIBAMOTO<sup>††</sup>, Makoto KAWANO<sup>††</sup>, Miyuki ASAHI<sup>††</sup>

Section of Radiology, Department of Clinical Support, Niigata University Medical and Dental Hospital  
1-754, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8520, Japan

<sup>†</sup>Division of Health Sciences, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University  
5-11-80, Kodatsuno, Kanazawa, 920-0942, Japan

<sup>††</sup>Department of Radiology, Nagoya City University Hospital  
1, Kawasumi, Mizuho-ku, Nagoya, 467-8602, Japan

(Received on March 5, 2009. In final form on July 9, 2009)

**Abstract :** We evaluated the  $R_2^*$  (iron content) and fat fraction of the liver tissue simultaneously using modulus and real multiple gradient-echo (MRM-GRE) sequence. On a 1.5-T MRI, modulus images of 7-9 gradient-echoes were obtained by MRM-GRE sequence at a time. A real part of the first echo image was also reconstructed to differentiate below and above the 50 percent fat fraction. The fat fraction and  $R_2^*$  were obtained from the parameters of a theoretically fitted formula with each echo signal.  $R_2^*$  and fat fraction were measured with MRM-GRE in the phantom and the liver in normal volunteers ( $n=6$ ) and patients with fatty liver ( $n=4$ ). MRI-derived fat fraction of the phantom was in good agreement with the actual value, and  $R_2^*$  of the phantom showed a strongly positive correlation with the actual iron content. MRI-derived fat fraction in fatty liver was significantly higher than that in the normal volunteers. However, no significant difference in  $R_2^*$  was found between fatty liver and normal volunteers. These results show that the MRM-GRE enables to differentiate the causes of signal reduction whether increasing  $R_2^*$  or increasing fat fraction. The MRM-GRE method makes it possible to simply and accurately assess the fat content and the iron content.

**Key words :** magnetic resonance imaging (MRI),  $R_2^*$ , fat fraction, gradient echo (GRE), liver

#### 1. 緒言

MRI を用いて肝臓の各種代謝情報が評価されてきた[1-4]。中でも肝臓内の鉄含有量を評価する  $R_2^*$  解析[2]は、ヘモクロマトーシスやヘモジデローシスなど鉄沈着を伴う疾患などへの適用が考えられる[5]。また脂肪含有率解析も、脂肪肝などの各種脂肪浸潤を伴う疾患を評価するために頻繁に利用されている[3, 4, 6-8]。これまで我々は多重エコーの絶対値画像に加え、第 1 エコーの実数画像を取得して解析する手法を開発し[8]、 $R_2^*$  と脂肪含有率を一度に取得する方法を検討してきた。今回は本手法の肝臓における臨床利用を実現するために、さらに詳細に検討した。

以下に本手法の概要と有用性について述べる。

#### 2. 方法

##### 2.1 $R_2^*$ と脂肪含有率算出手順

MRI 装置は 1.5T Gyroscan Intera (Philips Medical Systems 社製) を使用した。最初に、第 1 エコーを opposed-phase に設定した 7~9 点の多重エコー画像 (絶対値画像) と第

1 エコーの実数画像をファントムおよび人体の肝臓 (2.2 および 2.3 参照) において取得した。次に、取得した各エコー画像の肝臓に関心領域を設定し、それぞれの信号強度を測定した後、式(2) [7]の理論式を用いてフィッティング (Marquardt-Levenberg algorithm[9]) を行った。GRE において水と脂肪の位相差および緩和時間を加味した信号強度  $I_t$  の理論式は次のようになる。

$$\begin{aligned} I_t &= |I_w + I_f| = |I_w| + |I_f| \exp(-i\Delta\omega t) \\ &= \left[ |I_w| + |I_f| \cos(\Delta\omega t) \right]^2 + |I_f|^2 \sin^2(\Delta\omega t) \Big]^{1/2} \\ &= \left\{ |I_w|^2 + |I_f|^2 + 2 |I_w| |I_f| \cos \Delta\omega t \right\}^{1/2} \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{cases} I_w = I_{w0} \exp(-t/T_2^*{}_w) \\ I_f = I_{f0} \exp(-t/T_2^*{}_f) \end{cases}$$

ここで、 $I_w$  と  $I_f$  は水と脂肪の信号強度、 $\Delta\omega$  は水と脂肪の周波数差、 $I_{w0}$  と  $I_{f0}$  は水と脂肪の信号強度の初期値、 $T_2^*{}_w$  と  $T_2^*{}_f$  は水と脂肪の  $T_2^*$  値を示す。今回はフリップ角度を小さくして  $T_1$  の影響を無視できるようにしたため、式(1)

は以下のようになる。

$$I_t = \{ |I_{w0}|^2 + |I_{f0}|^2 + 2|I_{w0}||I_{f0}|\cos\Delta\omega t \}^{1/2} \cdot \exp(-t/T_2^*) \quad (2)$$

式(2)中では、水と脂肪の $T_2^*$ をコンパートメント化しているが、この状況でフィッティングを行うことは極めて困難であるため、水と脂肪の $T_2^*$ 減衰項をまとめて位相差の項から出した[10]。このフィッティング後の理論式から、直接得た $T_2^*$ 値によって $R_2^*$ ( $=1/T_2^*$ )を求めた。

次に、フィッティングにより水と脂肪の信号強度の初期値 $I_{w0}$ と $I_{f0}$ を得て、肝臓の脂肪含有率( $FF$ : fat fraction)を式(3)[7]より算出した。

$$FF(\%) = 100 I_{f0} / (I_{w0} - I_{f0}) \quad (3)$$

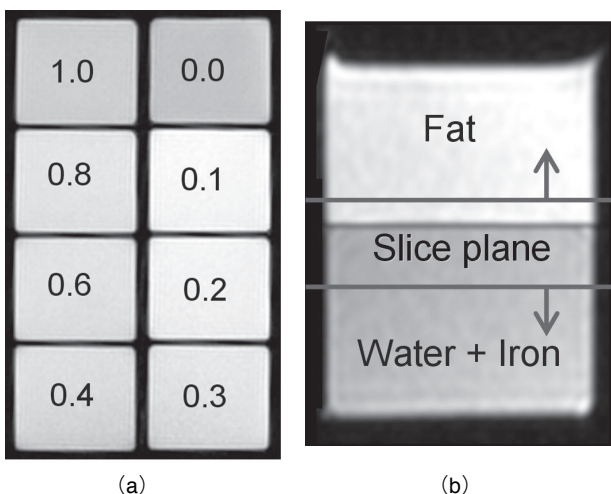
この際、同時に得た第1エコーの実数画像の信号強度の符号を使用して、脂肪含有率の判別を行った。実数成分が正のときは、 $I_{w0}$ は $I_{f0}$ より大きい値となり脂肪含有率は50%未満であると判別し、逆に実数成分が負のときは、 $I_{w0}$ は $I_{f0}$ より小さい値となるため脂肪含有率は50%を超えると判別した。なお、フィッティングに用いた理論式(2)は $T_2^*$ 項と位相項を含むので、 $I_{w0}$ と $I_{f0}$ を得る際には必然的に $T_2^*$ 減衰[10]と位相のずれ[11]を除去できる。

## 2.2 ファントムにおける評価

超常磁性酸化鉄造影剤(SPIO: superparamagnetic iron oxide)を使用して鉄濃度(mM)を変化させた容器(Fig.1(a))を並べ、これらに中性脂肪(豚脂)を加えて封入した。この際、中性脂肪とSPIO溶液の密度の違いによって各々上下二層に分かれるが、この境界面におけるパーシャルボリューム効果を利用し、スライス位置を上下に変えながら脂肪含有率も変化させた(Fig.1(b))。

このファントムを用いて、 $R_2^*$ と鉄濃度の関係、MRIから求めた脂肪含有率と設定値の関係、そして脂肪含有率に対する鉄濃度の影響について検討した。また、従来から使用されている脂肪含有率測定法 double gradient-echo (GRE) Dixon法[6]とMRM-GRE法を比較した。なお double-GRE Dixon法の脂肪含有率は式(4)[7]によって算出した。

$$FF(\%) = 100(I_{in} - I_{out}) / 2 I_{in} \quad (4)$$



**Fig.1** (a) The first echo image of the phantom varying iron concentration (mM). (b) Phantom consists of neutral fat (lard) and SPIO solution. Slice was set to vary fat fractions by using the partial volume effect.

ここで、 $I_{in}$ は in-phase での信号強度、 $I_{out}$ は opposed-phase での信号強度を示す。

MRM-GRE法の撮像条件は、7または9エコー(第1エコーのみ opposed-phase に設定しエコー間隔は1.0 ms)、TR 120 ms、フリップ角度 $12^\circ$ 、撮像視野 $250 \times 250$  mm、スライス厚20 mm、撮像マトリクス $256 \times 256$ 、信号加算回数2に設定した。double-GRE Dixon法においては、TEを2.3 ms (opposed-phase)と4.6 ms (in-phase)に設定した以外は全てMRM-GRE法と同一撮像条件に設定した。

## 2.3 人体における評価

十分な説明と同意を得た健常ボランティア6名(男性4名、女性2名、平均 $23.6 \pm 2.0$ 歳)の肝臓と、超音波検査において肝腎コントラストが明らかな高輝度エコーとして診断された脂肪肝症例4名(男性3名、女性1名、平均 $48.0 \pm 22.1$ 歳)の肝臓について検討を行った。MRM-GRE法と double-GRE Dixon法において肝臓の画像を得る際、TE, TR, フリップ角度はファントム撮像時と同様にした。これら以外の撮像条件は、両手法とも撮像視野 $370 \times 370$  mm、スライス厚8 mm、撮像マトリクス $192 \times 192$ 、信号加算回数1、SENSE factor 2に設定し、約10秒の息止めで撮像した。以上の条件下で得た画像をファントム実験と同様に解析し、MRM-GRE法と double-GRE Dixon法を比較した。さらにSPIO注入前後において両手法から得た脂肪含有率を比較した。

## 3. 結果

### 3.1 ファントムにおける評価

Fig.2(a)に示すようにMRM-GRE法で得た $R_2^*$ と鉄濃度はよく一致した(脂肪含有率0%の場合 $r^2=0.9235$ ,  $p < 0.01$ , 脂肪含有率10%の場合 $r^2=0.9833$ ,  $p < 0.01$ )。

MRM-GRE法で求めた脂肪含有率は実際の脂肪含有率とよく一致した(Fig.2(b))。一方、double-GRE Dixon法では、高い脂肪含有率のときに過大評価を、低い脂肪含有率のときには過小評価となった。

また、MRM-GRE法で得られた各脂肪含有率は鉄濃度が増加してもほぼ一定となった(Fig.2(c))。

### 3.2 人体における評価

肝臓の脂肪含有率が鉄濃度測定に及ぼす影響をFig.3(a)に示す。健常ボランティアと脂肪肝症例の $R_2^*$ に有意な差は認められなかった( $r^2=0.0114$ ,  $p=0.769$ )。

次に、MRM-GRE法と double-GRE Dixon法から算出した脂肪含有率をFig.3(b)に示す。MRM-GRE法はファントム実験同様に、人体においても double-GRE Dixon法よりも大きく、健常ボランティア( $FF=1.5 \pm 0.4\%$ )と脂肪肝症例( $FF=6.5 \pm 1.5\%$ )に有意な差が認められた( $p=0.011$ )。

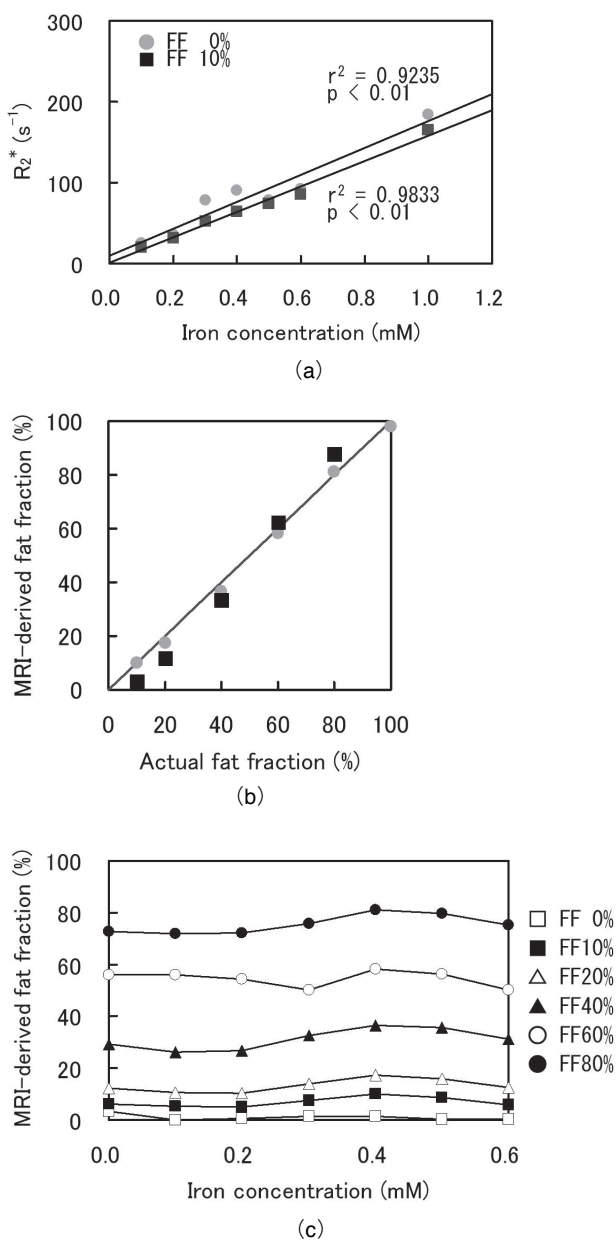
また、SPIO注入前後における脂肪含有率の値に関しては、MRM-GRE法は変化しなかったが、double-GRE Dixon法は低下した(Fig.3(c))。

## 4. 考察

非アルコール性脂肪肝炎[12, 13]のように、鉄沈着と脂肪変性を同時に併発する疾患もあるが、従来は肝臓の鉄含有量と脂肪含有率を同時に解析することは困難であった[6, 14]。中でも $T_2^*$ -IDEAL法[14]は、鉄沈着と肝臓脂肪変性が同時に発生する場合特に有用と報告されているが、この解

析法は特別なパルスシーケンスと複雑なアルゴリズムが必要であり、通常のMR装置には装備されていない。そこで汎用性の高い本解析法を開発した。具体的には、ファントム実験においてMRM-GRE法で求めた $R_2^*$ と鉄濃度が線形性を示したことは(Fig.2(a)),  $R_2^*$ を測定することにより鉄濃度を評価できることを示している。

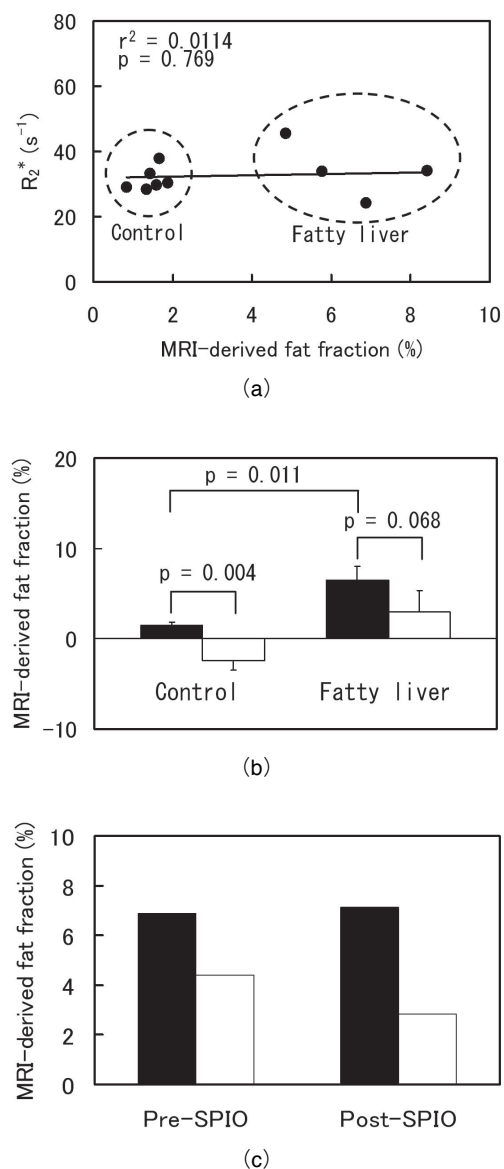
脂肪含有率を算出する際、「方法」で示したようにMRM-GRE法は $T_2^*$ 項を含む理論式でフィッティングして水と脂肪の各信号強度初期値を求めているので、必然的に $T_2^*$ 減衰を行うことになるが、double-GRE Dixon法は $T_2^*$ 減衰を補正できない。ファントム実験において従来のdouble-GRE Dixon法は高い脂肪含有率のときに過大評価を、低い脂肪含有率のときに過小評価となったのは(Fig.2(b)), double-GRE Dixon法が $T_2^*$ 減衰の影響を受けたためと考えられる。さらに、鉄濃度を変化させて $T_2^*$ 減衰の影響を増強させても、MRM-GRE法で測定した脂肪含有率の値が鉄濃度に



**Fig.2** Phantom study. (a) Relation between  $R_2^*$  and iron concentration using MRM-GRE. (b) Relation between MRI-derived and actual fat fraction using MRM-GRE (●) and double-GRE Dixon (■). (c) Influence of iron concentration on fat fraction using MRM-GRE.

よる影響をほとんど受けなかったという結果は(Fig.2(c)), MRM-GRE法による $T_2^*$ 減衰補正が有効であることを裏付けている。

一方人体において、健常ボランティアと脂肪肝症例の $R_2^*$ に有意な差は認められなかったが(Fig.3(a)), このことから肝臓における脂肪含有率の違いは $R_2^*$ 測定値にほとんど影響せず、肝臓の鉄濃度評価において脂肪含有率の違いによる影響はないといえる。一方脂肪含有率の評価においては、人体もファントム実験同様にdouble-GRE Dixon法の方がMRM-GRE法よりも値が小さくなったが(Fig.3(b)), これもdouble-GRE Dixon法が $T_2^*$ 減衰の影響を受けたためということの説明がつく。また、健常ボランティアよりも脂肪肝症例が有意に高い脂肪含有率になった事実は、MRM-GRE法が臨床応用可能なことを示している。さらにSPIO注入前後の脂肪含有率を比べるとdouble-GRE Dixon法では、 $T_2^*$ 短縮効果の影響を受けたために注入前よ



**Fig.3** Human study. (a) Influence of fat fraction on iron concentration using MRM-GRE. (b) MRI-derived fat fractions in each group using MRM-GRE (■) and double-GRE Dixon (□). (c) MRI-derived fat fractions obtained before and after injection of SPIO using MRM-GRE (■) and double-GRE Dixon (□).

り約 65% 脂肪含有率が小さくなったが, MRM-GRE 法では値がほぼ変わらなかったことから (Fig.3(c)), MRM-GRE 法が脂肪含有率の過小評価を補正できているといえる. このように, SPIO 注入後であっても MRM-GRE 法は正確に脂肪含有率を測定できるが, 同様に肝内鉄量を示す指標であるフェリチンが増加するヘモクロマトーシス患者 ( $R_2^*=187\text{ s}^{-1}$ ) においても有用となると考える. また MRM-GRE 法は  $R_2^*$  によって鉄含有量を同時に評価できるため, 非アルコール性脂肪肝炎のように鉄沈着と脂肪変性を同時に併発する疾患に対し一層適応性が高いといえる. 本手法は, 非アルコール性脂肪肝炎の診断, そして内臓脂肪や皮下脂肪の測定によるメタボリックシンドロームの診断などにも応用可能であると考えられる.

1.5T の MRI 装置で肝臓の脂肪評価をする際に, MRM-GRE 法による  $T_2^*$  減衰補正の有用性を示したが, 3.0T の MRI では  $T_2^*$  値が 1.5T よりも短縮するために本手法が一層必要になると考えられる. なお, 3.0T の MRI で従来の double-GRE Dixon 法を用いる場合, 1.5 T とは逆で第 1 エコーが in-phase (2.3 ms) で第 2 エコーが opposed-phase (3.45 ms または 5.75 ms) になるため, 低い脂肪含有率では逆に過大評価, 高い脂肪含有率では過小評価となることが予想される.

## 5. 結論

MRM-GRE 法は, 正確かつ簡便に肝臓の脂肪含有率と鉄含有量が評価可能であり, より詳細な肝臓の代謝情報を得ることができる.

## 参考文献

- [1] Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, et al.:  $R_2$  relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients. *J Magn Reson Imaging*, 23(2), 163-170, 2006.
- [2] Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, et al.:  $R_2^*$  imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. *J Magn Reson Imaging*, 25, 540-547, 2007.
- [3] Cotler SJ, Guzman G, Layden-Almer J, et al.: Measurement of liver fat content using selective saturation at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging*, 25(4), 743-748, 2007.
- [4] Bernard CP, Liney GP, Manton DJ, et al.: Comparison of fat quantification methods: a phantom study at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging*, 27(1), 192-197, 2008.
- [5] Chappell KE, Patel N, Gatehouse PD, et al.: Magnetic resonance imaging of the liver with ultrashort TE (UTE) pulse sequences. *J Magn Reson Imaging*, 18(6), 709-713, 2003.
- [6] Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, et al.: Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display—early experience. *Radiology*, 237, 1048-1055, 2005.
- [7] Matsunaga S, Miyati T, Onoguchi M, et al.: Dual Double-gradient-echo MRI for Liver Fat Content Analysis. *医画情誌*, 23(1), 8-10, 2006.
- [8] 荒井信行, 宮地利明, 松永紗代子, 他: Modulus and Real Multiple Gradient-echo (MRM-GRE) による局所脂肪含有率測定法の開発, *日放技学誌*, 63(3), 312-318, 2007.
- [9] Marquardt DW: An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Indust Appl Math*, 11, 431-441, 1963.
- [10] Parizel PM, Van Riet B, van Hasselt BA, et al.: Influence of magnetic field strength on  $T_2^*$  decay and phase effects in gradient echo MRI of vertebral bone marrow. *J Comput Assist Tomogr*, 19(3), 465-471, 1995.
- [11] Jingfei M: Breath-hold water and fat imaging using a dual-echo two-point Dixon technique with an efficient and robust phase-correction algorithm. *Magn Reson Med*, 52, 415-419, 2004.
- [12] Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, et al.: Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, 2008.
- [13] Tomita K, Tanimoto A, Irie R, et al.: Evaluating the severity of nonalcoholic steatohepatitis with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 28(6), 1444-1450, 2008.
- [14] Yu H, McKenzie CA, Shimakawa A, et al.: Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and  $T_2^*$  estimation. *J Magn Reson Imaging*, 26(4), 1153-1161, 2007.