

Title	肝腫瘍性病変に対する超常磁性酸化鉄製剤(SH-U-555A)を用いたdynamic MRIの有用性についての検討
Author(s)	斎藤, 和博; 石田, 二郎; 伊藤, 直記 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(3), p. 84-88
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15880
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

肝腫瘍性病変に対する超常磁性酸化鉄製剤(SH-U-555A)を用いた dynamic MRIの有用性についての検討

斎藤 和博^{1), 2)}, 石田 二郎¹⁾, 伊藤 直記¹⁾
柿崎 大¹⁾, 小竹 文雄²⁾, 阿部 公彦¹⁾

1) 東京医科大学放射線医学教室 2) 東京医科大学霞ヶ浦病院放射線科

Dynamic MR Imaging of Liver Lesions with Superparamagnetic Iron Oxide (SH-U-555A)

Kazuhiro Saito^{1), 2)}, Jiro Ishida¹⁾, Naoki Ito¹⁾,
Dai Kakizaki¹⁾, Fumio Kotake²⁾
and Kimihiko Abe¹⁾

Dynamic MRI with SH-U-555 (SPIO) was evaluated. Dynamic MRI was performed for 17 patients with 22 lesions. Dynamic study with T2*-weighted imaging (T2* dynamic) and T1-weighted imaging (T1 dynamic) were performed in 8 cases (10 lesions) and 9 cases (12 lesions), respectively. T2* dynamic MR images were obtained before and 30, 90, 180, 270, 360, and 450 seconds and 31 minutes after the intravenous injection of SPIO, and T1 dynamic MR images were obtained before and 0, 40, 80, 120, 180, 240, 300, 360, 420, and 480 seconds and 28 minutes after the injection of SPIO. The signal intensity of each lesion was measured before and after the injection of SPIO. The enhancement ratio of the lesions was calculated and evaluated.

The enhancement ratio of hypervascular lesions decreased rapidly in the first phase of T2* dynamic MRI, while that of hypovascular lesions decreased gradually. The enhancement ratio of hypervascular lesions increased in the first phase of T1 dynamic MRI and decreased gradually, while that of hypovascular lesions lacked the increase in the first phase, in contrast to hypervascular lesions. However, the changing of signal intensity could not be recognized on images with T2* dynamic and T1 dynamic study.

In conclusion, quantitative analysis using the enhancement ratio made it possible to anticipate lesion vascularity.

Research Code No.: 514.9

Key words : Superparamagnetic iron oxide (SPIO),
Dynamic MRI, Liver tumor

Received May. 24, 2000; revision accepted Jan. 19, 2001

1) Department of Radiology, Tokyo Medical University
2) Department of Radiology, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital

別刷請求先
〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1
東京医科大学霞ヶ浦病院放射線科
斎藤 和博

はじめに

肝特異性造影剤である超常磁性酸化鉄製剤 (superparamagnetic iron oxide, 以下SPIO)が近年、日本でも臨床で使用可能となった。その有用性に関する報告がみられる^{1, 2)}一方で、問題点も指摘されている³⁾。SPIO造影MRIは、その強いT2短縮効果により、腫瘍の検出能を向上させるが、腫瘍も嚢胞も高信号腫瘍として描出されるため、その鑑別には、単純MRIとの比較が必要である。また、肝腫瘍の鑑別には腫瘍の血行動態を観察することが有用であり、ガドリニウム製剤によるdynamic studyが肝腫瘍のMRI検査には広く行われているのが現状である。現在本邦で使用可能なSPIO製剤であるFerumoxides (フェリデックス®, 田辺製薬)は、投与経路が点滴静注であり、投与に時間がかかるため、造影前および後を撮像すると検査効率が低下する。今回、われわれは、急速静注可能なSPIO製剤であるSH-U-555A(日本シエーリング)の臨床後期第2相、第3相の治験の機会を得た。SH-U-555Aは低い副作用発現率で急速静注可能である⁴⁾⁻⁶⁾。そして、これを用いたdynamic studyが可能となった。SH-U-555Aを用いたdynamic studyには、これまでSH-U-555AのT1短縮効果あるいはT2短縮効果を用いたものが報告されている⁶⁾⁻⁸⁾。近年普及してきたEcho planarシークエンスを利用した報告ではT2短縮効果を利用したものが腫瘍のvascularityの評価には有利であるとされる⁸⁾。われわれは、Echo planar非対応装置を用い、T1短縮効果、T2短縮効果を用いた各々のdynamic MRIを行う機会を得た。そこで、各々のその有用性について検討した。

対象および方法

対象は肝腫瘍性病変が疑われた17症例22結節である。そのうち、臨床後期第2相試験は8症例10結節、第3相試験は9症例12結節である。患者分布は臨床後期第2相試験では50~74歳(平均61.5歳)、男性7例、女性1例、第3相試験では42~69歳(平均59.2歳)、男性7例、女性2例である。全例で文書による同意を得ている。症例の内訳は前者は肝細胞癌5症例7結節(古典的肝細胞癌6結節)、転移性

肝腫瘍 2 症例 2 結節(原発巣は肺癌, 大腸癌), 経カテーテルの動脈塞栓術(Transcatheter arterial embolization: 以下 TAE)後 1 症例 1 結節であり, 後者は肝細胞癌 6 症例 8 結節(古典的肝細胞癌 2 結節), TAE後 2 症例 2 結節, 限局性結節性過形成, 胆管細胞癌各々 1 症例 1 結節である. なお, TAEに関してはリピオドールそしてスポンゼル細片を使用し, その後, 6 カ月以上の経過観察にて再発は指摘されず, 治療効果良好と判定されたものである. 全例において Dynamic CTあるいはガドリニウムDTPAを用いたDynamic MRIが施行されている. 動脈優位相で明らかに濃染しているものを多血性とした. また, 動脈相から門脈優位相で造影効果の乏しいものを乏血性とした. 臨床後期第 2 相試験では多血性腫瘍は 6 結節(全て古典的肝細胞癌), 乏血性腫瘍は 4 結節(高分化型肝細胞癌 1, 転移性肝腫瘍 2, TAE後 1), 臨床第 3 相試験では多血性腫瘍は 3 結節(古典的肝細胞癌 2, 原局性結節性過形成 1), 乏血性腫瘍は 9 結節(TAE後 2, 肝細胞癌 6, 胆管細胞癌 1)である. 最終診断は全 22 結節中, 5 結節は手術あるいは生検にて診断し, 残る 17 結節は腫瘍マーカー, 画像所見, 経過観察等を参考にし臨床的に診断した. 腫瘍径は臨床後期第 2 相試験は 32 ± 26 mm (平均 \pm 標準偏差), 第 3 相試験は 21 ± 14 mmであった.

撮像方法は通常のconventional spin echo法のT1強調像, T2強調像を撮像したのち, dynamic studyを施行した. 使用機種は臨床後期第 2 相試験では0.5T超伝導装置, 臨床第 3 相試験では1.0T超伝導装置(SMT-50CX/X, MAGNEX-100HP, いずれも島津社製)を使用した. 撮像シーケンスは, 臨床後期第 2 相試験ではTR200msec/TE20msec, flip angle 20° (以下T2* dynamic study), 加算回数 1, FOV35cm, マトリックス 256×128 , スライス厚 8mm, スライスギャップ 1mmにて撮像した. 撮像時間は17秒で, 一回の撮像で 6 スライス得た. 撮像断面は, この検査前に行われている, dynamic CTあるいはdynamic MRIを参考にして腫瘍が明らかに含まれる断面を十分に含むように設定した. 臨床第 3 相試験ではTR200msec/TE 6msec, flip angle 60° (以下T1 dynamic study), 加算回数 1, FOV35cm, マトリックス 256×128 , スライス厚 8mm, スライスギャップ 2mmにて撮像した. 撮像時間は17秒で, 1 回の撮像で12スライス得た. 臨床後期第 2 相試験は容量決定試験であったため無作為に投与量が割り振られている. $4, 8, 16 \mu\text{mol Fe/kg}$ のいずれかに振り分けられ, 今回の試験ではそれぞれ 3, 2, 3 例に振り分けられている. 一方, 第 3 相試験は体重により 2 通りに振り分けた. $30\text{kg} \leq \text{体重} < 45\text{kg}$ では0.7ml, $45\text{kg} \leq \text{体重} < 70\text{kg}$ では1.1mlを投与した. 70kgより重い症例は対象から除外した. 今回の治験では全例1.1ml投与群であり, これは患者体重当たり $8 \sim 12 \mu\text{mol Fe/kg}$ に相当する. T2* dynamic studyは, 造影剤投与前, 造影剤投与開始から 30, 90, 180, 270, 360, 450秒後, そしてconventional spin echo法撮像後(造影剤投与開始から平均31分後)に撮像した. T1 dynamic studyでは造影剤投与前, 造影剤投与開始と同時に(以下, 0 秒後), 40, 80, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480秒

後, そしてconventional spin echo法撮像後(造影剤投与開始から平均28分後)に撮像した.

各結節が描出されたスライスにおいてROIを設定し, 腫瘍の信号強度を測定した. 腫瘍の経時的な造影効果率として以下の式にて値を求め(以下, 造影効果率)比較検討に用いた.

$$\text{投与後の信号強度} - \text{投与前の信号強度} / \text{投与前の信号強度} \times 100$$

腫瘍のdynamic像における造影効果率に関しては, 多血性腫瘍と, それ以外の腫瘍に分けて評価した.

結 果

1. T2* dynamic study

多血性腫瘍群では, first phaseで造影効果率は急激にマイナス方向に増加が認められ, その後, 前値に回復する傾向が認められた(Fig. 1A). 各時相における造影効果率は30秒後では -8.7 ± 11.5 (平均 \pm 標準偏差, 以下同様), 90秒後は -8.0 ± 9.4 , 180秒後は -7.2 ± 7.5 , 270秒後は -3.1 ± 11.6 , 360秒後は -2.8 ± 10.1 , 450秒後は -2.5 ± 8.6 , 30分後は -3.0 ± 9.3 であった. 画像上では腫瘍の信号低下を視覚的に捉えられなかった(Fig. 2). 乏血性腫瘍群では, 経時的に造影効果率がマイナス方向に増加する傾向が認められた(Fig. 1b). 各時相における造影効果率は30秒後で -5.6 ± 4.5 , 90秒後は -5.7 ± 11.9 , 180秒後は -10 ± 10.5 , 270秒後は -10 ± 12.7 , 360秒後は -16.8 ± 13.5 , 450秒後は -15.4 ± 13.4 , 30分後は -18.1 ± 15.5 であった.

2. T1 dynamic study

多血性腫瘍では造影剤静注直後に造影効果率の上昇が認められ, その後, 低下が認められた(Fig. 3A). 各時相における造影効果率は, 0 秒後で 7.1 ± 4.0 , 40秒後で 4.6 ± 4.7 , 80秒後で 3.8 ± 6.2 , 120秒後で 1.1 ± 3.8 , 180秒後で 0.2 ± 0.7 , 240秒後で -4.2 ± 5.0 , 300秒後で -4.7 ± 5.5 , 360秒後で -6.7 ± 9.7 , 420秒後で -4.2 ± 5.0 , 480秒後で -5.5 ± 12.3 , 30分後で -17.0 ± 12.6 であった. 画像上, 腫瘍濃染に相当する信号上昇を注入後早期相で認められなかった(Fig. 4). 一方, 乏血性腫瘍に関しては, 造影剤静注直後の造影効果率の上昇は, 多血性腫瘍のように明らかに認められなかった(Fig. 3B). 各時相における造影効果率は0秒後で 0.8 ± 5.0 , 40秒後で 3.9 ± 6.6 , 80秒後で 2.5 ± 6.2 , 120秒後で 3.3 ± 6.9 , 180秒後で 0.4 ± 9.0 , 240秒後で 2.6 ± 8.3 , 300秒後で 0.4 ± 11.7 , 360秒後で -0.6 ± 11.0 , 420秒後で -1.8 ± 9.4 , 480秒後で -5.4 ± 11.8 , 30分後で -18.2 ± 25.3 であった. 30分後には多血性, 乏血性ともに造影効果率の明らかな低下が認められた(Fig. 3A, B).

考 察

SH-U-555Aは, 急速静注が可能なことから, dynamic studyの報告も散見されるようになってきた^{(6)~(8)}. SH-U-555Aは, T1短縮効果も有するため, ガドリニウム製剤のよ

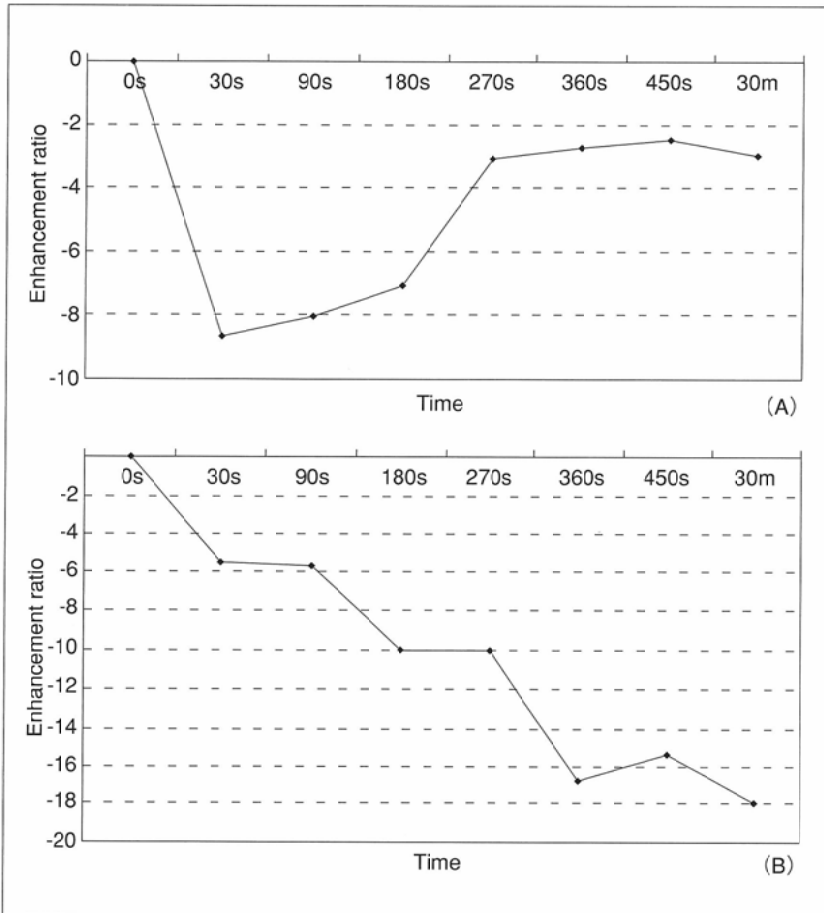


Fig. 1 Enhancement ratio of the liver lesions with T2* dynamic MRI .
 A: Graph shows enhancement ratio of hypervascular lesions. The enhancement ratio of the lesion decreased rapidly in the first phase, and after the first phase the enhancement ratio of the lesion recovered.
 B: Graph shows enhancement ratios of hypovascular lesions. The enhancement ratio of the lesions decreased gradually.

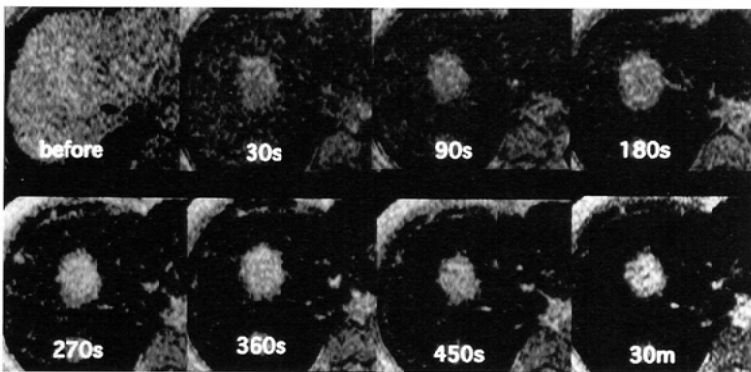


Fig. 2 A 59-year-old man with hypervascular hepatocellular carcinoma. The enhancement ratio of this lesion was decreased 25% in the first phase compared with that before the injection of SPIO. However, the change in the signal intensity of the lesion in the first phase could not be recognized with T2* dynamic MRI.

うに、腫瘍の血流も評価できる可能性がある⁷⁾。また、perfusion imagingにて腫瘍の血流の評価の可能性も報告されている⁸⁾。腫瘍の血流の評価が可能となれば、従来の超常磁性酸化鉄製剤の主たる役割である腫瘍検出能の向上のみならず、腫瘍の質的診断も可能となり期待される。

T2* dynamic MRIに関連した報告としては、Hammerstinglら⁶⁾、Ichikawaら⁸⁾の報告がある。前者ではTurbo FLASH法を使用し、古典的肝細胞癌、限局性結節性過形成のような多血性腫瘍で、早期相にて、信号低下が認められたとしている。一方、後者では、SH-U-555Aの強いsusceptibility effectを利用し、T2強調echoplanar法によりSH-U-555Aのfirst passを捉えることで腫瘍の血行動態の把握の可能性を報告している。これら、T2あるいはT2*強調

像を用いた場合、first passを捉える必要があり時間分解能が重要となってくる。今回のわれわれの検討で高濃度の造影剤を使用した古典的肝細胞癌の1例で、25%の造影効果率の低下が認められている。しかし、画像上で腫瘍の信号変化を認めなかった(Fig. 2)。今回の検討ではガドリニウムDTPAを用いたdynamic MRIの動脈優位相を参考にして⁹⁾、first phaseをSH-U-555A静注後30秒に設定して施行したが、Ichikawaら⁸⁾のecho planar法を用いた報告では15秒後に最も信号の低下が得られており、今回のfirst phaseでは撮像時間が遅い可能性がある。このため十分なコントラストが得られなかった可能性がある。

T2* dynamic study で造影効果率は多血性群では動脈優位相で急俊に低下し、その後上昇するのに対し、乏血性群で

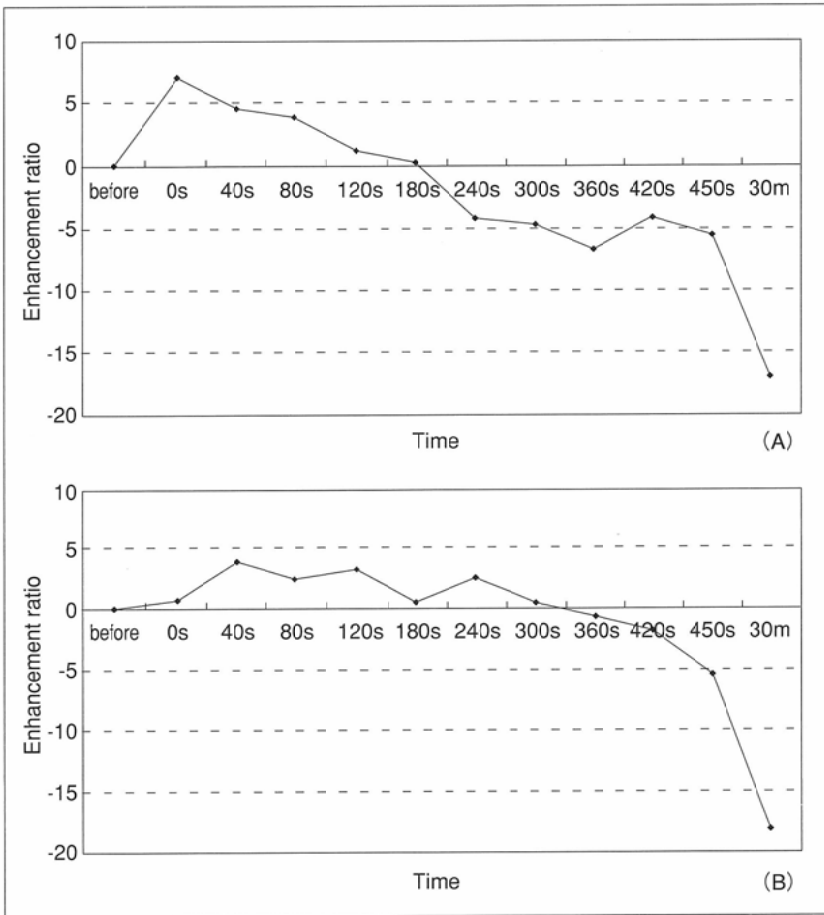


Fig. 3 Enhancement ratios of lesions with T1 dynamic MRI.
 A: Graph shows enhancement ratios of hypervascular lesions. The enhancement ratio increased rapidly in the first phase and then gradually decreased.
 B: Graph shows enhancement ratios of hypovascular lesions. Enhancement ratios of the lesions did not increase obviously in the first phase like they did in hypervascular lesions.
 A remarkable decrease in enhancement ratio was recognized in both hypervascular and hypovascular lesions.

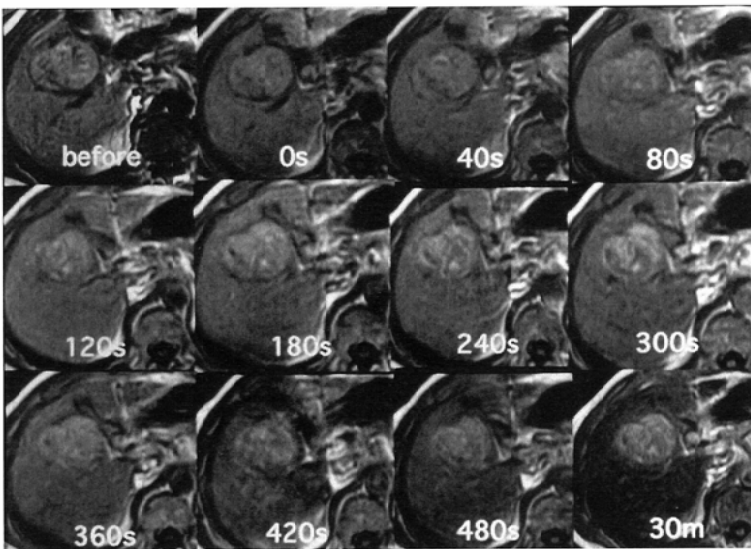


Fig. 4 A 61-year-old man with hypervascular hepatocellular carcinoma. Tumor enhancement in early phase could not be recognized in T1 dynamic MRI.

は漸次減少を認めた。多血性群における変化は前述の理由による。一方、乏血性群に関しては、SH-U-555Aは本来、Kupffer細胞に貪食される造影剤であり、この群に高分化型肝細胞癌が含まれていることを考えると、この造影効果率の低下は再循環によりSH-U-555Aが腫瘍に取り込まれていることを示しているものと考えられる。

SH-U-555AがT1短縮効果を有することから、今回、T1 dynamic studyを施行した。画像上、古典的肝細胞癌で早期

相においてT1短縮効果は認めなかった。Ichikawaらも⁸⁾T1 gradient echo法を用いたdynamic studyを施行し、古典的肝細胞癌における十分なT1短縮効果を得られなかったとしている。一方、Reimerらは⁷⁾、われわれと類似したシーケンスを使用し、限られた症例ではあるが限局性結節性過形成、古典的肝細胞癌で早期相で濃染が認められたとしている。われわれの検討では、対象とした症例に多血性腫瘍が少なかった点で問題が残るが、濃度分解能の点で劣るCTで

描出されたものが、今回のdynamic MRIで同定できなかったことを考慮すると、T1 dynamic MRIの多血性腫瘍に対する陽性造影剤としての有用性には疑問が残る。ただし、陽性造影効果を得るためには、短いTEが推奨されており⁷⁾、今回の撮像条件におけるTEは長く、T2*短縮効果も強く受けるため、適切であったかは、今後の臨床例にて検討が必要と考える。また、撮像タイミングに関しては、ガドリニウムDTPAを用いたdynamic MRIの動脈優位相は造影剤静注後20~50秒の間⁹⁾であることを考慮すると、今回のわれわれの検討に用いた動脈優位相は適切に動脈優位相を捉えていない可能性が残る。

T1 dynamic MRIの30分後像で多血性、乏血性腫瘍の造影効果率の明かな低下が認められた。今回の検討では、多血性群に限局性結節性過形成が含まれ、乏血性群に非古典的肝細胞癌が含まれている。これらの疾患では腫瘍内のKupffer細胞が、周囲肝実質と比較して有意差を認めない

とされ¹⁰⁾、よってこの造影効果率の低下はSH-U-555Aが集積した結果と考えられる。

今回の検討ではT1 dynamic MRI、T2* dynamic MRIともに画像上では多血性の評価は困難であった。しかし、造影効果率は多血性腫瘍ではT1 dynamic MRIではfirst phaseで上昇し、その後低下、T2* dynamic MRIではfirst phaseで低下し、その後上昇するといった、特徴的变化を呈していた。造影効果率を解析することで腫瘍のvascularityの評価が可能となるものと推測される。

結 語

今回の撮像条件では画像上で腫瘍のvascularityの評価は不可能であった。

T2* dynamic study, T1 dynamic studyで造影効果率を測定し解析することで、多血性、乏血性腫瘍の鑑別の可能性が期待できるものと思われる。

文 献

- 1) 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也, 他: MR imaging用造影剤AMI-25 (Superparamagnetic iron oxide)の肝腫瘍性疾患に対する有効性, 安全性および臨床的有用性の検討—多施設による第I相比較臨床試験—. 日医放会誌 54: 137-153, 1994
- 2) Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al: Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. Radiology 196: 481-488, 1995
- 3) Gansbeke DV, Metens TM, Matos C, et al: Effects of AMI-25 on liver vessels and tumors on T1-weighted turbo-field-echo images: implications for tumor characterization. JMRI 7: 482-489, 1997
- 4) Hamm B, Staks T, Taupitz M, et al: Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. JMRI 4: 659-668, 1994
- 5) Kopp AF, Laniado M, Dammann F et al: MR imaging of the liver with resovist: Safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. Radiology 204: 749-756, 1997
- 6) Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W et al: Magnetic resonance imaging of focal liver lesions. Comparison of the superparamagnetic iron oxide resovist versus gadolinium-DTPA in the same patient. Invest Radiol 31: 696-708, 1996
- 7) Reimer P, Muller M, Marx C, et al: T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SHU-555A: Dependence on field strength and plasma concentration—preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. Radiology 209: 831-836, 1998
- 8) Ichikawa T, Arbab AS, Araki T, et al: Perfusion MR imaging with a superparamagnetic iron oxide using T2-weighted and susceptibility-sensitive echoplanar sequences: Evaluation of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma. AJR 173: 207-213, 1999
- 9) Saini S, Nelson RC: Technique for MR imaging of the liver. Radiology 197: 575-577, 1995
- 10) Tanaka M, Nakashima O, Wada Y, et al: Pathomorphological study of kupffer cells in hepatocellular carcinoma and hyperplastic nodular lesions in the liver. Hepatology 24: 807-812, 1996