

Title	肝細胞癌におけるFerumoxides造影MRIによる検出と腫瘍結節内血流に関する検討
Author(s)	伊藤, 直記; 小竹, 文雄; 斎藤, 和博 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2000, 60(9), p. 520-525
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17229">https://hdl.handle.net/11094/17229</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 肝細胞癌におけるFerumoxides造影MRIによる検出と腫瘍結節内血流に関する検討

伊藤 直記<sup>1)</sup> 小竹 文雄<sup>1)</sup> 斎藤 和博<sup>2)</sup> 阿部 公彦<sup>2)</sup>

1) 東京医科大学霞ヶ浦病院放射線科 2) 東京医科大学放射線科

## Comparison of Detection Pattern of HCC by Ferumoxide-enhanced MRI and Intratumoral Blood Flow Pattern

Naoki Itou,<sup>1)</sup> Fumio Kotake,<sup>1)</sup> Kazuhiro Saitou,<sup>2)</sup> and Kimihiko Abe<sup>2)</sup>

We compared the detection rate and pattern of ferumoxide-enhanced magnetic resonance imaging (Fe-MRI) with the intratumoral blood flow pattern determined by CT angiography (CTA) and CT portography (CTAP) in 124 nodes (34 cases) diagnosed as hepatocellular carcinoma (HCC) or borderline HCC, based on the clinical course. Sequences to obtain a T1-weighted images (T1W), proton density-weighted images (PDW), T2-weighted images (T2W), T2\*-weighted images (T2\*W) were used in Fe-MRI. In nodes shown to be hypervascular on CTA, the detection rate by Fe-MRI was 69.7%. In nodes shown to be avascular by CTAP, the detection rate by Fe-MRI was 67.3%. These rates were higher than with other flow patterns. In nodes showing high signal intensity (HSI) on any sequences, arterial blood flow was increased and portal blood flow decreased in comparison with nodes without high signal intensity. All nodes showing HSI, both on Fe-MRI T2W and T2\*W, were hypervascular on CTA, and portal blood flow was absent on CTAP. Nodes showing HSI on both T2\*W and T2W were considered to have greater arterial blood flow and decreased portal blood flow compared with nodes appearing as HSI on T2\*W, but only as iso- or low signal intensity on T2W (Mann-Whitney U-test;  $p < 0.05$ ).

Research Code No.: 514.9

**Key words:** Ferumoxides, MR imaging, Hepatocellular carcinoma

Received Nov. 25, 1999; revision accepted Apr. 18, 2000

1) Department of radiology, Tokyo Medical University, Kasumigaura Hospital

2) Department of radiology, Tokyo Medical University

別刷り請求先

〒160-0023 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学病院放射線科

伊藤 直記

## はじめに

Ferumoxides(発売元: 栄研化学, 製品名: Feridex)造影MRI(以下Fe-MRI)は肝組織内のKupffer細胞に貪食されることによりT2強調像またはT2\*強調像においては正常肝実質の信号を低下させ, Kupffer細胞の少ない, または欠如した腫瘍結節部を高信号として検出する陰性造影剤であり, 血流評価に基づくCTやMRIのダイナミックスタディーとは異なる原理による検出法である. しかし, 一方で肝細胞癌の脱分化につれて結節内の細動脈数は増加とともに門脈血管床は減少することが知られており, また脱分化につれて結節内のKupffer細胞も減少するとされている<sup>1)-5)</sup>. よって, Kupffer細胞量を反映するFe-MRIによる検出と結節内血流には何らかの関連性があると推測し, Fe-MRIの検出率および検出パターンと結節内血流を比較検討した.

## 対象および方法

対象は97年10月から99年1月にかけて超音波検査またはCTで肝細胞癌を疑い, Fe-MRI, CT during arteriography(以下CTA)とCT during arterio-portography(以下CTAP)(CTA and CTAP: 以下angio-CT)をほぼ同時期に施行し, angio-CTで検出された結節のうち, 経過観察による結節の増大傾向の有無や塞栓療法結果などを考慮し, 臨床的に肝細胞癌およびその境界病変と診断された未治療の34症例124結節である(年齢54~75歳, 平均64歳). 動脈あるいは門脈血流障害により結節内の血流評価ができない結節を除外し, 形態的にシャントによる偽陽性を疑われた結節は塞栓療法による薬剤集積がみられなかったものを除外している. angio-CTはSIEMENS社製CT-PLUS 4を用い150mgI/dlの造影剤を使用, CTAPは全量90mlを3ml/secで注入し90秒後から, CTAは全量60mlを2ml/secで注入し10秒後から, とともに5mm厚で撮影し5mm再構成で検討した. Fe-MRIは島津社製MAGNEX 150(1.5T)を用い, スライス厚8mm, スライスギャップ2mmでspin echo法(以下SE法)T1 weighted image(以下T1W)530/15/2(TR/TE/excitation/flip angle), echo space receiver band-width(以下band with)14kHz, Fast SE法Pro-

ton density weighted image(以下PDW)2000/22/2, band-width 9.3kHz, echo train length(以下ETL)4, T2 weighted image(以下T2W)2000/100/2, band-width 9.3kHz, ETL 8, およびGradient Echo法T2\* weighted image(以下T2\*W)200/6/1/30, band-width 20kHz, を撮影した(T2\*強調像は初期経験例である8症例23結節では撮影されていない). Ferumoxidesは全例が30分~1時間をかけて点滴投与され, 投与終了後30分~1時間後に撮影を開始した. 腫瘍結節内血流はCTA, CTAPともに周囲肝実質の造影効果と比較してCTAではhypervascular~hypovascularにCTAPではisovascular~avascularに分類した. Fe-MRIでの結節信号およびangio-CTでの結節内血流評価は3人の医師(2人の放射線科専門医, 1人の消化器内科医)により独立して肉眼的に判定し, 意見が異なった3結節は周囲肝とIso signal intensity(以下ISI)としてカウントし, 以下の項目について検討した.

#### 1. 結節内動脈, 門脈血流とFe-MRIの検出率

CTAでhypervascularな結節とそれ以外, またCTAPでavascularな結節とそれ以外に分け, angio-CTでの結節内血流の違いによる検出率を比較した.

#### 2. 各撮像法での検出と結節内血流の関連性

それぞれの撮像法でHigh signal intensity(以下HSI)として検出された結節における動脈および門脈血流のvascularityを比較した.

#### 3. T2\*Wでの検出と他の撮像法の検出との有意差の検討

今回の撮影法のうち磁化率の違いに最も鋭敏と考えられるT2\*Wでの検出と他の撮像法での検出において, 結節内血流の相違による差があるかを検討するため, T2\*WおよびT1W, PDW, T2Wの各撮像法とともにHSIとして検出された群とT2\*Wで検出されるがT1W, PDW, T2Wの各撮像法でHSIとして検出されない群とをMann-WhitneyのU検定(分化度の高いもののなかに正常肝組織よりも動脈血管新生の乏しいものが存在することがあるため<sup>6)</sup>, CTAでhypervascularを2点, isovascular~hypovascularを1点とし, CTAPでavascularを3点, hypovascularを2点, isovascularを1点とし合計点数により算定)を用いて有意差を検討した.

#### 4. 組織分化度とFe-MRI, angio-CTのパターンの比較

生検または手術(Fe-MRI撮影日から5~30日後)により組織結果が得られた17結節について組織分化度とangio-CTおよびFe-MRIパターンを比較した. また, うち16結節ではCD68染色を用い, 各結節内のKupffer細胞密度を検討した.

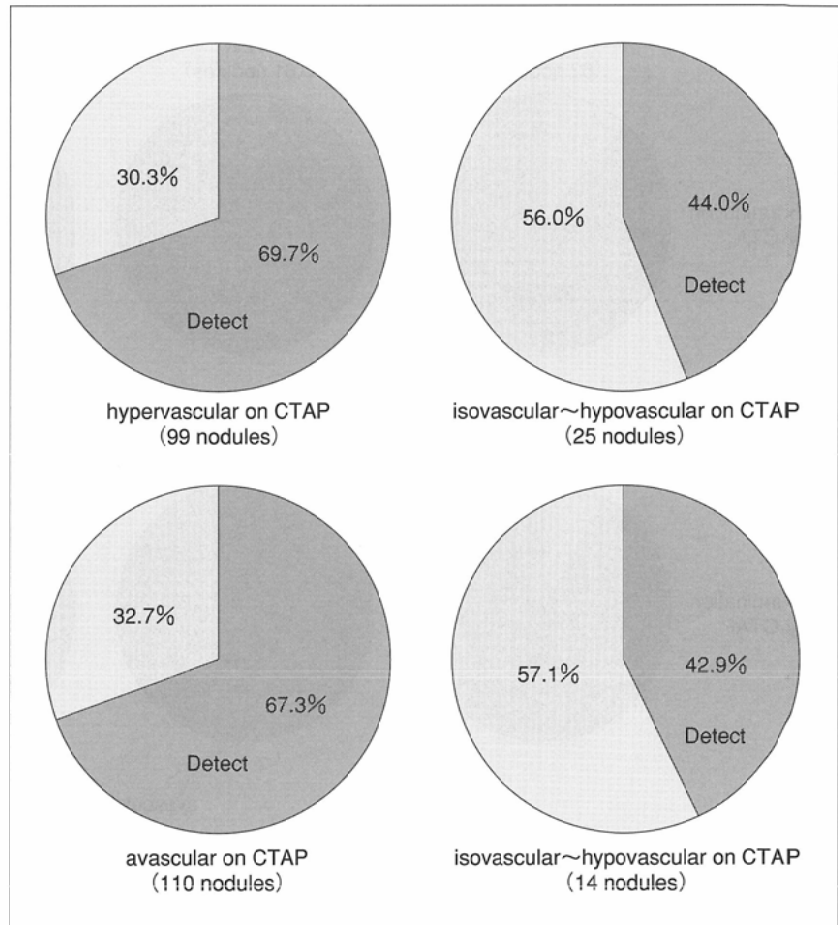


Fig. 1 Comparison of HCC detection rate in relation to the blood flow.

## 結 果

#### 1. 結節内動脈, 門脈血流とFe-MRIの検出率(Fig. 1)

CTAでhypervascularとなる99結節のうち69結節(69.7%)がFe-MRIでHSIとして指摘できた. 一方, CTAでisovascular-hypovascularとなる25結節のうちFe-MRIでHSIとして指摘できたのは11結節(44.0%)であった.

CTAPでavascularとなる110結節のうち74結節(67.3%)がFe-MRIでHSIとして指摘できた. 一方, CTAPでIsovacular~hypovascularとなる14結節のうちFe-MRIでHSIとして指摘できたのは6結節(42.9%)であった. なお, 平均検出率は64.5%であった.

#### 2. 各撮像法での検出と結節内血流の関連性(Fig. 2)

どの撮像法においてCTAでhypervascular, CTAPでavascularとなる結節の割合が高かった. また, T2WでHSIとなった結節はすべてCTAPでavascularとなっていた.

#### 3. T2\*Wでの検出と他の撮像法の検出との有意差の検討(Fig. 3)

T2W, T2\*WともにHSIとして検出された結節は, 全例で5点と算定されるCTAでhypervascular, CTAPでavascularのパターンであったが, T2\*WではHSIとして検出されるがT2WではHSIとして検出されない結節(5点が7結節, 4点, 3点, 2点が各1結節)とMann-WhitneyのU検定で5%の危

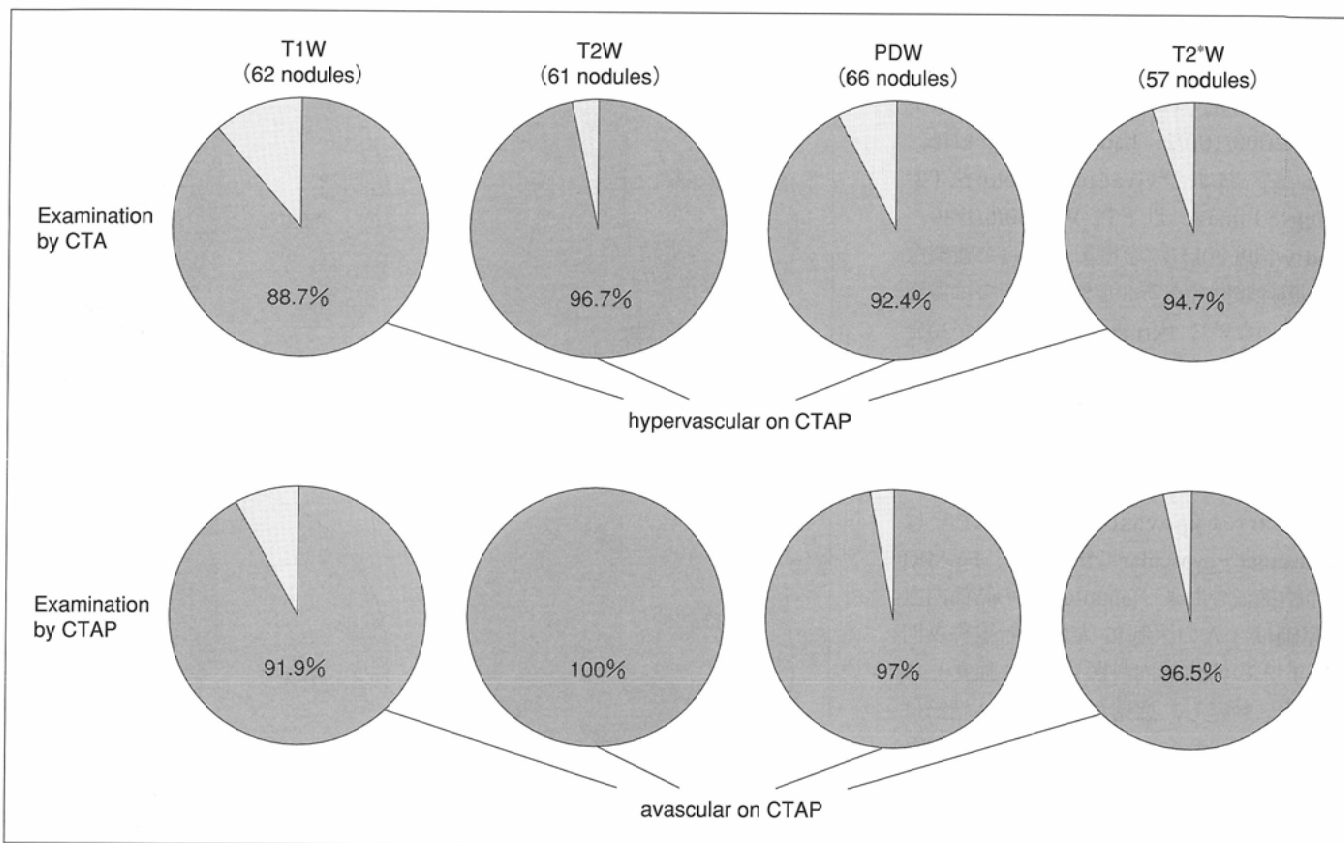


Fig. 2 Arterial blood flow and portal blood flow of lesions detected as HSI on ferumoxides enhanced MRI.

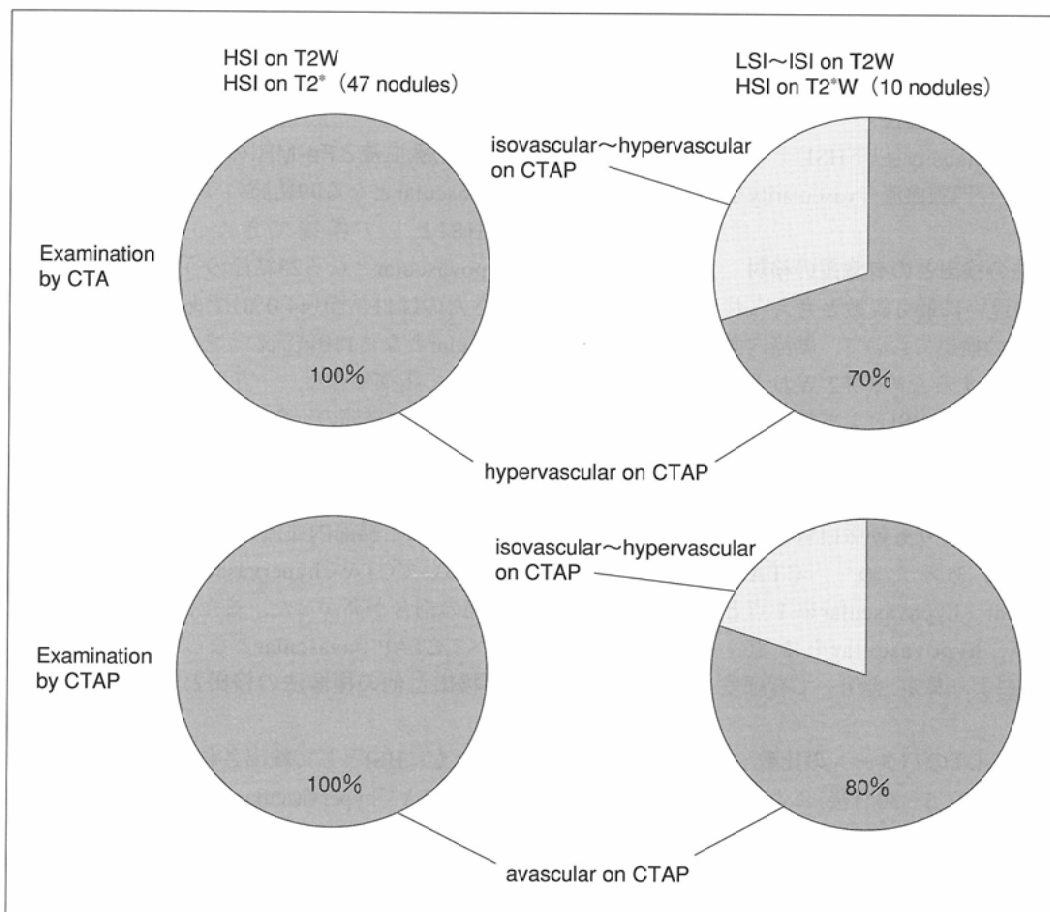


Fig. 3 Comparison between blood flow and combined detection pattern of T2W and T2\*W.

Table 1 Comparison between detection pattern of SPIO MRI and the degree of tumor differentiation.

	Degree of HCC (differentiation)	CTA	CTAP	T1W	T2W	PDW	T2*w
case 1	adenomatous hyperplasia	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 2	Well dif.	isovascular	hypovascular	HSI	ISI	ISI	HSI
case 3	Well dif.	hypervascular	avascular	ISI	HSI	HSI	HSI
case 4	Well dif.	hypovascular	hypovascular	HSI	ISI	HSI	ISI
case 5	Well dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 6	Well dif.	hypervascular	avascular	LSI	HSI	HSI	LSI
case 7	Well dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 8	Well mod.dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 9	Moderately dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 10	Moderately dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 11	Moderately dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 12	Moderately dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 13	Moderately dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 14	Poorly dif.	hypervascular	avascular	HSI	HSI	HSI	HSI
case 15	Poorly dif.	hypervascular	avascular	LSI	HSI	HSI	ISI
case 16	Poorly dif.	hypervascular	avascular	HSI + LSI	HSI	HSI	HSI
case 17	Undifferentiated	hypervascular	avascular	LSI	HSI	HSI	HSI

険率で有意差を認め、より動脈血流が豊富であり、門脈血流が減少している傾向があると考えられた。しかし、T1W, T2\*Wともに、あるいは、PDW, T2\*WともにHSIとして検出された結節は5~2点とさまざまな血流パターンを呈し、T2\*WでHSIとして検出されるがT1WあるいはPDWで検出されない結節との間に一定の傾向はなく、両群に有意差は認めなかった。

#### 4. 組織分化度とFe-MRI, angio-CTのパターンの比較 (Table 1)

組織結果が得られた17結節について分化度とangio-CTとFe-MRIパターンを比較したが、一定の傾向は得られなかった。

adenomatous hyperplasiaと診断されたcase 1は得られた組織標本が少なく、Kupffer細胞量の評価は困難であった。高分化型肝細胞癌のうち1結節(case 2)は手技的な失敗によりCD68染色ができなかった。case 4, 6ではKupffer細胞は周辺肝とほぼ同程度の密度で存在していた(Fig. 4)。またcase 3, 5, 7では極端に減少していた(Fig. 5)。中分化型から低分化型肝細胞癌(case 8~16)ではいずれも極端に減少しているか欠如していた。また、未分化型肝細胞癌のcase 17ではKupffer細胞は欠如していた。

### 考 察

Ferumoxidesは細胞内Kupffer細胞に鉄粒子を取り込ませT2およびT2\*短縮効果により腫瘍を検出する陰性造影効果を目的として作られたものであり、原則として結節内にKupffer細胞を持たない転移性肝癌での検出能はangio-CTに

匹敵する<sup>7)-9)</sup>。これに対し、肝細胞癌ではその多段階発育という特異性から、高分化型肝細胞癌ではKupffer細胞を多く持つものがあることが知られており<sup>2),5)</sup>、早期癌や境界病変を含めた検出率は低いと予想され、今回の検討結果でも総病変のうち64.5%の検出率しかなかった。これは同時に行った当施設でのdynamic CTにおける検出率とほぼ同じであった。

今回の検討は画像診断として捉えられる結節を対象としているためangio-CTで指摘できない結節は含まれていないが、結節内血流と検出率との関係では、結節内に門脈血流が欠如していると考えられる状態でも検出率は67.3%であり、門脈血流が欠如している状態でも約3割の結節では周辺肝と同程度のKupffer細胞が存在していると考えられた。また、動脈血流がhypervascularになった状態での検出率は69.7%であり、検出率に与える影響は門脈血流欠如の場合とほぼ同じであった。なお、臨床的に進行癌と考えられるCTA/CTAP (hypervascular/avascular)を呈するものでも71.6%の検出率にすぎなかった。

また、T2W, T2\*WともにHSIとなる結節はT2\*WでHSIとなるがT2WでHSIとならない結節と比較して結節内血流に有意差が認められ、より動脈血流が豊富であり、門脈血流が減少していると考えられた。一般的にT2\*WはT2Wよりも磁化率に対して鋭敏であるため、鉄成分を貪食したKupffer細胞密度がある程度低くなると、まずT2\*WでHSIを示し、さらに少なくなるとT2WでもHSIを呈してくると推測される。また肝細胞癌の脱分化につれて結節内の細動脈数の増加、門脈血管床の減少のみならず、結節内のKupffer細胞も減少する<sup>1)-5)</sup>とされていることから、T2W, T2\*Wで得られた結



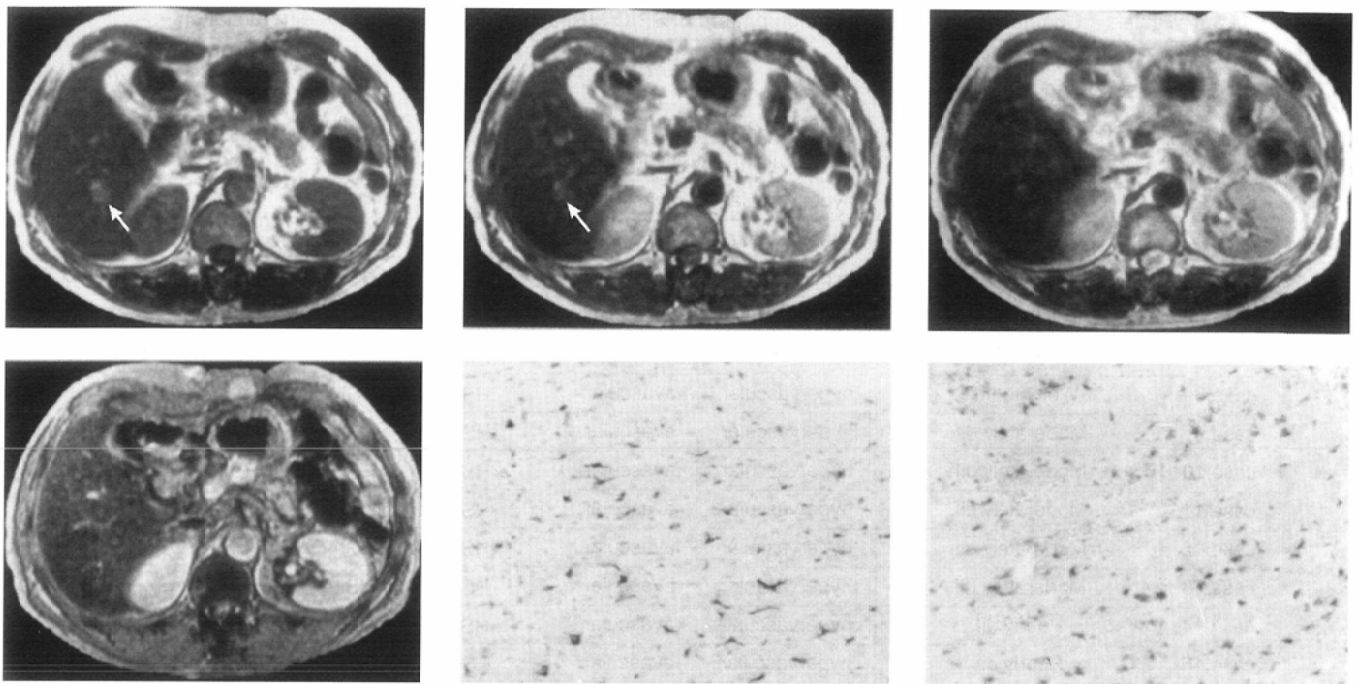


Fig. 4 A 54-year-old man with differentiated HCC (case 4).

A: Ferumoxides-enhanced T1-weighted image

B: Ferumoxides-enhanced Proton density-weighted image

C: Ferumoxides-enhanced T2-weighted image

D: Ferumoxides-enhanced T2'-weighted image

E: CD68 staining image of normal liver tissue

F: CD68 staining image of HCC node

HCC node were detected as HSI by T1W and PDW on ferumoxides-enhanced MRI. Kupffer cells (stained brown) in HCC regions were almost equal compared to those in normal liver tissue by CD68 staining.

A	B	C
D	E	F

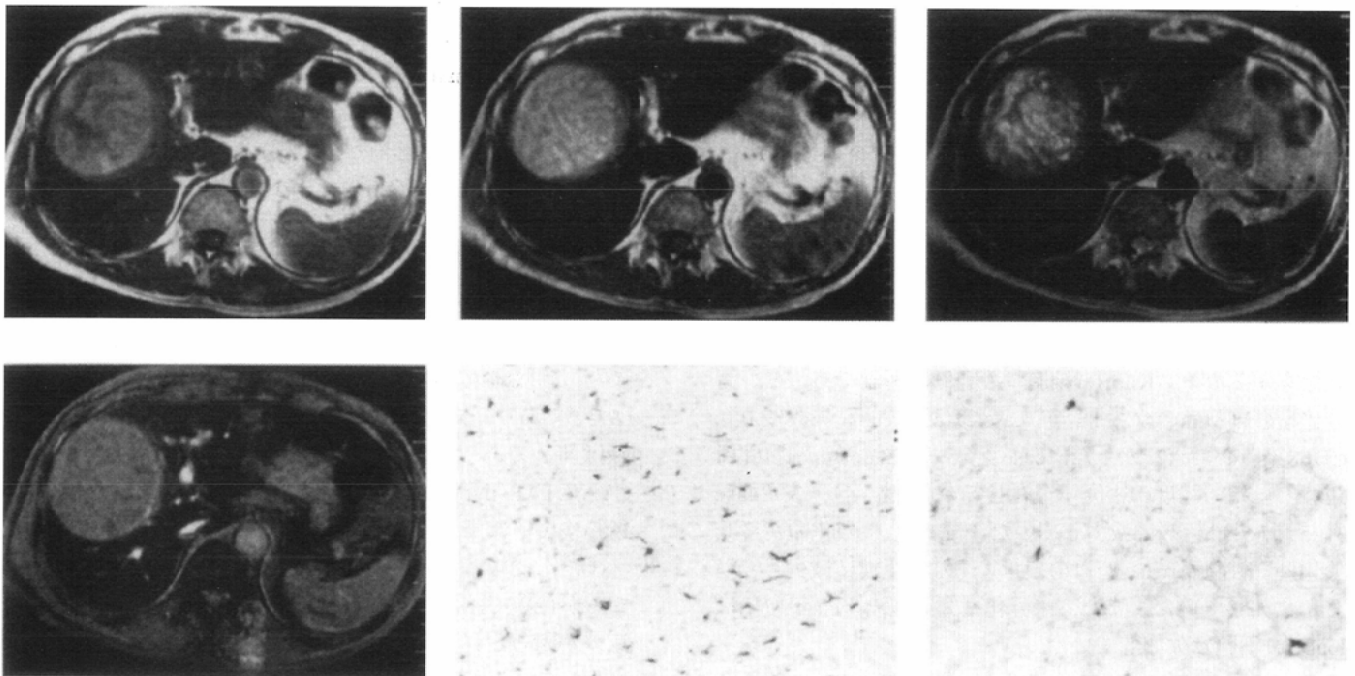


Fig. 5 A 57-year-old man with well differentiated HCC (case 7).

A: Ferumoxides-enhanced T1-weighted image

B: Ferumoxides-enhanced Proton density-weighted image

C: Ferumoxides-enhanced T2-weighted image

D: Ferumoxides-enhanced T2'-weighted image

E: CD68 staining image of normal liver tissue

F: CD68 staining image of HCC node

HCC node were detected as HSI by all sequences on ferumoxides-enhanced MRI. Kupffer cells (stained brown) in HCC regions were clearly decreased compared to those in normal liver tissue by CD68 staining.

A	B	C
D	E	F

節内信号パターンを比較することで結節内のKupffer細胞密度を推定できる可能性があると考えられた。

Adenomatous hyperplasiaでは正常領域とほぼ同程度のKupffer細胞密度を有するという報告がある<sup>1)</sup>。また、今回の検討で組織分化度を判定できた17結節中、中分化型～未分化型肝細胞癌におけるKupffer細胞はいずれも欠如あるいは極端に減少し、すべてがT2WでHSIであった。また高分化型肝細胞癌のなかでもKupffer細胞が極端に減少していたものはすべてがT2WでHSIであった。しかしKupffer細胞が周囲肝とほぼ同じ程度に存在していた結節ではT2WでISIであったものとHSIであったものの両者が認められた。よってT2WおよびT2\*Wの検出パターンに差がみられる群の境界は高分化型肝細胞癌のなかに位置するものと考えられた。しかし、その証明にはより多くの検討例が必要である。

今回検討したなかにはT2WでHSIであるがT2\*WでHSIとされないものが2結節(高分化型肝細胞癌 case 6 と低分化型肝細胞癌 case 15)みられた。これらは同一症例であり、その原因の1つとして撮像法、すなわち今回検討したT2\*Wは撮像時間短縮と画質の向上のため前述の撮影条件としたがTEが十分に長いとはいえず、症例によってはT1効果の残存による影響があった可能性があると思われた。しかし、case 6ではT2WでHSIを呈していたにもかかわらず、周囲肝と同程度のKupffer細胞密度であり、また壊死や線維化などもみられず、Kupffer細胞の貪食機能異常の可能性も考えられた。

T1WやPDWとT2\*Wとの間には血流からみた有意差は得られなかったが、その原因の1つとしてT1短縮による陽性造影効果の影響が考えられる。従来の報告ではGE法を用いることで陽性造影効果として腫瘍鑑別に役立つが、SE法-

TIWではT2短縮効果によるコントラストが支配的となるとされるが<sup>10)</sup>、撮影されたフィルムをretrospectiveにみると肝内血管の部分的または全体的にわずかながら陽性造影効果を持つものを約70%に認めており、T1WあるいはPDWでHSIとして検出された結節のなかには陽性造影効果をも反映して検出された結節が含まれている可能性があると考えられた。

Fe-MRIでHSIとして検出される結節は高分化型肝細胞癌の一部と中分化型～未分化型肝細胞癌を検出していると考えられる。よって、Fe-MRIでHSIとして検出されなければ高分化型あるいは境界病変の可能性が高いといえるが、HSIとして検出された場合は高分化型でないとは言えない。Fe-MRIの検出パターンにangio-CTでの検出パターンを加味しても、異なる分化度で同じパターンを呈する結節が多くみられ、今回検討した撮像法では組織学的分化度の推定は必ずしもできないと考えられた。

## 結 語

1. Ferumoxides造影MRIでの検出率は動脈血流が豊富、または門脈血流が消失している結節ほど高かった。
2. T2W, T2\*WともにHSIとなる結節は全例でCTAでhypervascular, CTAPでavascularであり、T2\*WでHSIとなるがT2WでHSIとならない結節と比較して結節内血流に有意差が認められ、より動脈血流が豊富であり、門脈血流が減少していると考えられた。
3. Ferumoxides造影MRIおよびCTA・CTAPのパターンを比較しても必ずしも病理学的分化度の推定はできなかった。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 片田竜司, 山田有則, 斉藤泰博, 他: 超磁性体酸化鉄(SPIO)造影MRIが有用であった高分化型肝細胞癌の一例. *映像情報MEDICAL* 30: 224-226, 1998
- 3) 枝光 理: 肝細胞癌腫瘍血管に関する病理学的研究—主に血管数について. *肝臓* 33: 15-18, 1989
- 4) 杉原茂孝, 中島 収, 清松和光, 他: 肝細胞癌血洞内のmacrophageについての病理学的研究. *肝臓* 31: 12-18, 1990
- 5) 戸部和夫, 土屋隆宏, 藤原良二, 他: 高分化型肝細胞癌におけるKupffer細胞の存在. *肝臓* 26: 630-637, 1985
- 6) 高安賢一: 早期肝細胞癌と境界病変の血管造影およびangio-CT像. *画像診断* 17: 1037-1043, 1997
- 7) Seneterre E, Taourel P, Bouvier Y, et al: Detection of hepatic metastasis: Ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 200: 785-792, 1996
- 8) Hagaspire KD, Neidl KFW, Eichenberge AC, et al: Detection of liver metastasis: comparison of superparamagnetic iron oxides-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 196: 471-478, 1995
- 9) 廣橋伸治, 廣橋里奈, 上田耕司, 他: 超磁性体酸化鉄(SPIO)粒子造影MRIによる非肝細胞性腫瘍の診断: *映像情報MEDICAL* 29(12): 739-744, 1997
- 10) 深津博, 長縄慎二, 岩山恵理子, 他: フェリデックス投与後のT1強調画像が評価に有用であった2例: *映像情報MEDICAL* 30: 1030-1032, 1998