

Title	肝癌動注Lipiodolの定量的画像評価-MR信号強度の評価を加えて-
Author(s)	原田, 幹彦; 山下, 康行; 山本, 宏昭 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(8), p. 903-910
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17886
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

肝癌動注 Lipiodol の定量的画像評価 —MR 信号強度の評価を加えて—

熊本大学医学部放射線科

原田 幹彦 山下 康行 山本 宏昭
吉松 俊治 坂本 祐二 高橋 睦正

(平成 4 年 3 月 16 日受付)

(平成 4 年 12 月 7 日最終原稿受付)

Quantitative Assessment of Lipiodol Delivered Intra-arterially into Hepatoma : with Evaluation of MR Signal Intensity

Mikihiko Harada, Yasuyuki Yamashita, Hiroaki Yamamoto,
Shunji Yoshimatsu, Yuji Sakamoto and Mutsumasa Takahashi

Department of Radiology, Kumamoto University, School of Medicine

Research Code No. : 203.2

Key words : Lipiodol, Measurement,
Hepatocellular carcinoma, CT, MR imaging

We performed an experimental study using a CT phantom with various concentrations of Lipiodol emulsion. On the basis of these experimental data, we performed a quantitative analysis of Lipiodol delivered intra-arterially into hepatomas in order to evaluate the effect of Lipiodol accumulation on the MR signal intensities of hepatomas. The Lipiodol concentration and CT value showed an excellent linear correlation in the phantom study ($r = 0.99$). Lipiodol was estimated from 0.08 to 2.92 ml (8 to 77% of the injected dose) in hepatomas treated with Lipiodol-TAE. In the MR phantom study, signal intensities showed no remarkable change in cases of low concentrations of Lipiodol emulsion, while they decreased with increased Lipiodol concentrations both for T1- and T2-weighted SE and FLASH sequences in cases of high concentrations of Lipiodol emulsion. In the clinical materials, the signal intensities of tumors after Lipiodol-TAE tended not to show any apparent change in tumors with low estimated Lipiodol concentrations, but tended to decrease on all pulse sequences in tumors with high estimated Lipiodol concentrations. CT was useful for the quantitative analysis of Lipiodol accumulation in the tumor. Experimentally and clinically, a low concentration of Lipiodol had no apparent influence on MR signal intensities, while a high concentration tended to decrease signal intensities on all pulse sequences.

1. はじめに

現在、肝癌動注塞栓療法において Lipiodol を用いた治療法は一般化しているが、定量的に Lipiodol の集積量を求めた報告は少ない¹⁾。また、肝癌に集積した Lipiodol は MR 信号強度にはほとんど影響を与えないといわれているが²⁾、Lipiodol の MR 信号強度に及ぼす影響についても十分に解明されているとは言い難い³⁾。我々は、Emulsion 化して希釈した様々な濃度系列の Lipiodol の CT, MR ファントムを用いて、肝癌に集積した限局性 Lipiodol の CT による定量化を試みると共に、Lipiodol の MR に及ぼす影響について実験的研究を行い、MR 臨床例と比較した。

II. 対象ならびに方法

a. CT, MR ファントムの作成

脂肪酸のエチルエステルである Lipiodol は塞栓療法 (TAE, transcatheter arterial embolization) 後肝癌に集積するとき、均一な液体としてではなく小粒子の集合体として存在していると考えられている³⁾。このような前提に立って、microfluidizer を用いて Lipiodol Ultra fluid, 界面活性剤のレシチン, そして水 (CT の場合) あるいは卵白 (MR の場合) より Lipiodol emulsion を作成した。この Lipiodol emulsion を CT の場合では水, MR の場合では卵白で希釈し各々 1~10% 体積濃度からなる CT, MR ファントムを作成した。

b. 対象症例

結節型で形状がほぼ球形の原発性肝癌に対して Lipiodol を用いて TAE を施行した 13 例である。全例 TAE 後 1 週間以内に CT が施行され、また TAE 前および TAE 後 2 週間以内にそれぞれ MR が施行されている。

c. 使用機器および撮像方法

CT の場合は、実験例、臨床例ともに GE 社製 CT 9800 にて撮像を行った。スライス厚は 10 mm である。

MR は、実験例、臨床例ともに Siemens 社製 1.5 T 超伝導 (Magnetom) を用いて撮像を行っ

た。マトリックスは 256×192, スライス厚は 5~7 mm である。パルス系列は、Spin Echo 法にて、T1 強調像として 600/15/2 (TR/TE/excitations), T2 強調像として 2000/70/2 (TR/TE/excitations), Gradient Echo 法の FLASH (Fast Low Angle Shot) 像として 50/10/40°/1 (TR/TE/FA/excitations) にて撮像を行った。

d. 解析方法

<CT>

(実験的検討)

Fig. 1 に示すごとく 1~10% 体積濃度からなる Lipiodol の CT ファントムの CT 値を測定した。Lipiodol 濃度と CT 値の間における回帰式および回帰直線を求めた。

(臨床的検討)

臨床例における Lipiodol 集積部 (腫瘍部) の CT 値を計測し、上記回帰式より腫瘍部の Lipiodol 濃度 (C%) を算定した。腫瘍がほぼ球形で Lipiodol が腫瘍内に均一に分布していると仮定することによって、Lipiodol の大まかな腫瘍内集積量 (Vml) を

$$\text{理論式: } \frac{C}{100} = \frac{V}{4/3 \pi r^3}$$

より求めた。

r: 腫瘍半径 (cm)

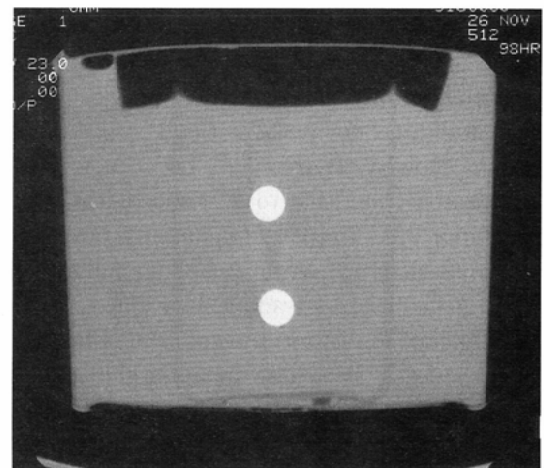


Fig. 1 CT phantom with various concentrations of Lipiodol emulsion: The diameter of the phantom is 10 mm. The wall of the phantom is made of glass, surrounded by water.

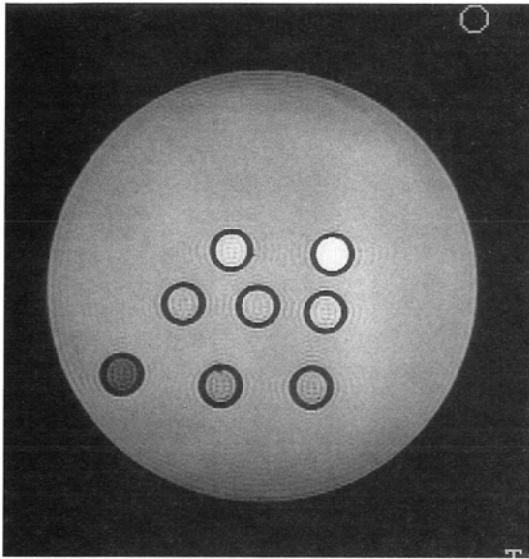


Fig. 2 MR phantom with various concentrations of Lipiodol emulsion

The diameter of the phantom is 10 mm. The wall of the phantom is made of plastic material, surrounded by CuSO₄-solution. The image was obtained with FLASH.

<MR>

(実験的検討)

1~10%体積濃度からなる Lipiodol の MR ファントムを T1 強調, T2 強調, FLASH により撮像した. Fig. 2 は実際に FLASH にて撮像を行ったファントムの MR 像である.

さらに, それぞれのパルス系列で Contrast enhancement ratio を求めた^{4),5)}.

$$\text{Contrast enhancement ratio} = \frac{S_{LP} - S_0}{S_0} \times 100$$

S_{LP} : Lipiodol の様々な希釈系列の信号強度

S₀ : Lipiodol を含まないものの信号強度

(臨床的検討)

腫瘍周囲の肝実質の信号強度を基準として Lipiodol 動注前後の MR 像を比較し, 腫瘍部の信号強度が明らかに上昇しているものを+, 明らかに低下しているものを-, 明らかな変化のないものを0として判定し, 実験結果と比較した.

III. 結 果

<CT>

(実験的結果)

実験系における Lipiodol 濃度と CT 値の関係は強い直線相関であった (Fig. 3). 回帰直線は, Lipiodol 濃度 x (%), CT 値 y (HU) としたとき, y=30.790+94.421x であり, 相関係数は r=0.999 であった.

(臨床的結果)

腫瘍部の CT 値を計測し, 上記回帰式より腫瘍部の Lipiodol 濃度を求めた (Table 1). さらに,

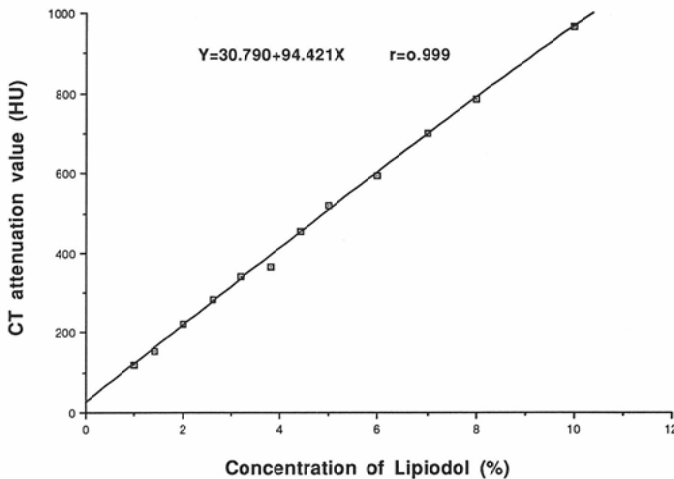


Fig. 3 Phantom study showing correlation between concentration of Lipiodol and CT attenuation value

Table 1 Quantitation of Lipiodol accumulation in hepatocellular carcinoma

No.	Cases	Size (cm)	CT value (HU)	Concentration of Lp. (%)	A: Estimated Lp. volume (ml)	B: Injected Lp. volume (ml)	A/B $\times 100$ (%)
1	61 M	5.4	339.2	3.27	2.70	3.5	77.1
2	53 F	2.0	218.5	1.99	0.08	1.0	8.0
3	64 M	4.5	352.8	3.41	1.63	3.0	54.3
4	61 M	3.5	581.1	5.83	1.31	2.0	65.5
5	55 M	3.5	329.0	3.16	0.71	3.0	23.7
6	58 M	5.0	451.7	4.46	2.92	4.0	73.0
7	74 M	1.8	325.2	3.12	0.10	1.0	10.0
8	73 M	2.0	732.8	7.43	0.31	1.2	25.8
9	63 M	3.5	772.8	7.86	1.76	2.5	70.4
10	74 M	4.0	378.4	3.68	1.23	3.0	41.0
11	67 F	3.0	919.5	9.41	1.33	2.0	66.5
12	66 M	2.0	575.8	5.77	0.24	1.5	16.0
13	42 M	5.0	449.3	4.43	2.90	4.0	72.5

先に述べた体積比を用いた理論式により腫瘍内の大まかな Lipiodol 体積 (A) を算出したところ、腫瘍内の Lipiodol 体積は 0.08~2.92 ml であった。塞栓術施行時カテーテル先端より注入された Lipiodol 体積 (B) に対する (A) の割合 (A/B) は 8~77% の幅広い範囲に分布していた。

<MR>

(実験的結果)

MR ファントム実験においては、T1 強調像では Lipiodol 濃度が 4% までは信号強度は極めて軽度上昇するものもあったが、ほとんど信号強度

に変化はなかった。4% 以上になると信号強度は Lipiodol 濃度上昇に伴って低下した。T2 強調像では Lipiodol 濃度が 2% までは信号強度に変化はなく、2% 以上になると Lipiodol 濃度上昇に伴って信号強度が低下していった。さらに、FLASH では Lipiodol 濃度 0% より濃度上昇に伴って信号強度が低下していった。すなわち、Lipiodol が低濃度の場合、信号強度に及ぼす影響は小さく、高濃度の場合、濃度上昇に伴って信号強度を低下させていくことが分かった (Fig. 4)。

(臨床的結果)

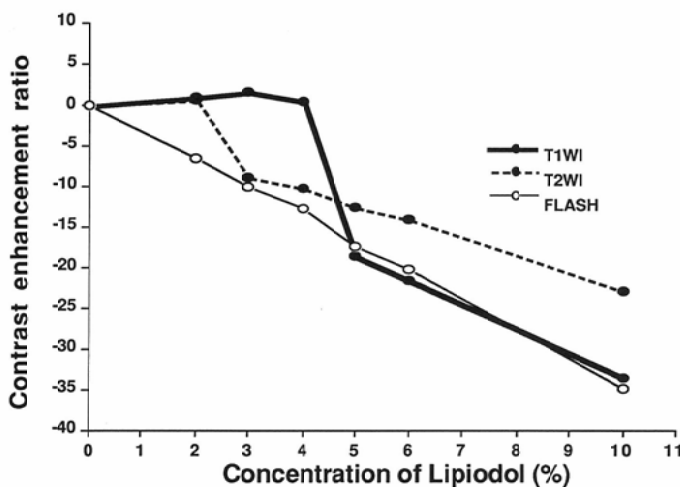


Fig. 4 Phantom study showing MR signal intensity changes in relation to Lipiodol concentration

全13例中、モーションアーチファクト等が入らず信号強度の評価が可能であった12例(症例13を除く)について、Lipiodol動注前後の腫瘍部の信号強度を比較した臨床的検討では、ファントム実験において4%を境に信号強度が大きく変化することにより、今回CTより求めた腫瘍部のLipiodol濃度が4%以下のもの(6例)と4%以上のもの(6例)について分けて検討した(Fig. 5)。Lipiodol濃度が4%以下のものについては、6例中4例(症例3, 5, 7, 10)においていずれのパルス系列においても明らかな信号強度の変化はなかった。極めてLipiodol濃度が低かった1例(症例2)においては、T1, T2強調像で信号強度は上昇し、FLASHでは低下していた。残る1例(症例1)においては、T1強調像では信号強度に変化はなく、T2強調像、FLASHで上昇していた。これに対し、Lipiodol濃度が4%以上のものでは、6例中3例(症例6, 8, 11)で全パルス系列において信号強度が低下していた(Fig. 6)。2例(症例9, 12)においては、全パルス系列で信号強度の明らかな変化はなく、1例(症例4)においては、T1強調像、FLASHで信号強度が上昇し、T2強調像では変化なかった。すなわち、実験的結果と同様に、CTファントム実験にて腫瘍部のLipiodol濃度が低く算出されたものはLipiodol動注後の信号強度の変化

は少なく、高く算出されたものは低く算出されたものに比べて動注後の信号強度が低下しているものが多かった。

IV. 考 察

池田ら⁷⁾はLipiodolをヨウ化カリウム溶液で代用し定量化を試みているが、これまでLipiodolは水で希釈できず、Lipiodolの希釈系列をつくることは不可能であった。我々はEmulsion化することでこの問題を解決し、実際のLipiodol動注後の肝癌を想定して様々な希釈系列のLipiodol濃度のCT値を測定することによって、腫瘍内に集積したLipiodolをCT値から大まかに定量する方法を考案した。今回考案したLipiodol定量方法を用いることによって、注入したLipiodolのうちどれだけが腫瘍に集積したかその概要を知ることができた。その割合は8~77%と幅広い分布を示したが、これは注入した栄養血管、腫瘍血管の状況、カテーテル先端の位置、および注入からCT撮像までの時間が各症例で異なるためであろう。ところで、今回作成したCTファントムはLipiodol emulsionの水による希釈系列からなり、Lipiodolのbaseになっているものは吸収値0の水である。しかし、実際の症例の場合はLipiodolのbaseになっているものは腫瘍部分である。腫瘍部分は正常肝実質より吸収

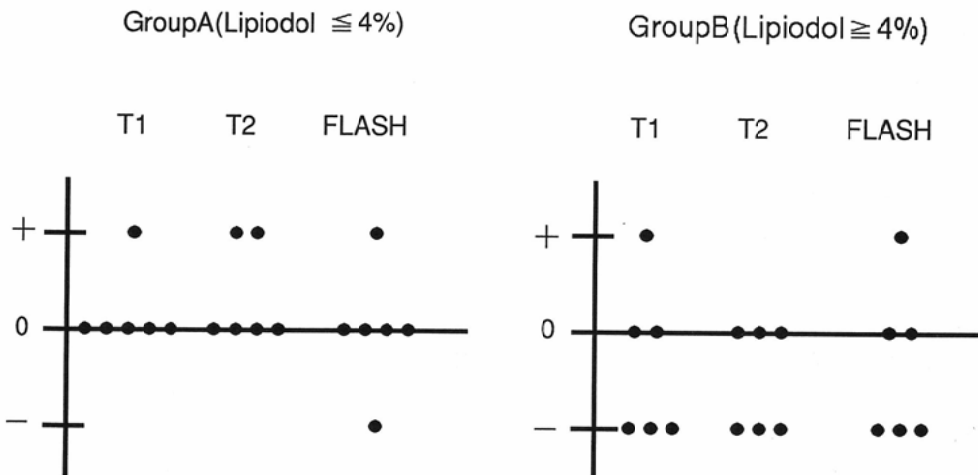
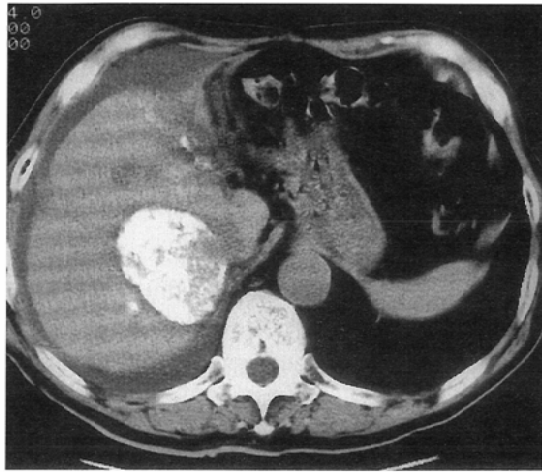
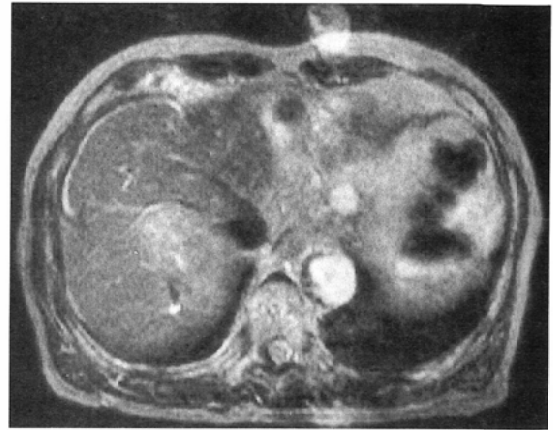


Fig. 5 Comparison of signal intensities of pre- and post-treatment MR images in clinical cases

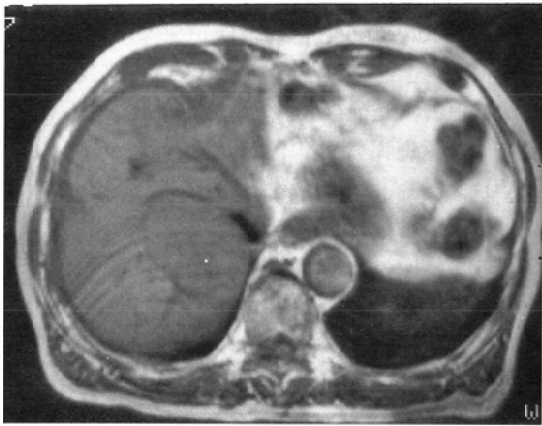
Note +: increased signal intensity - : decreased signal intensity
0 : no apparent change of signal intensity



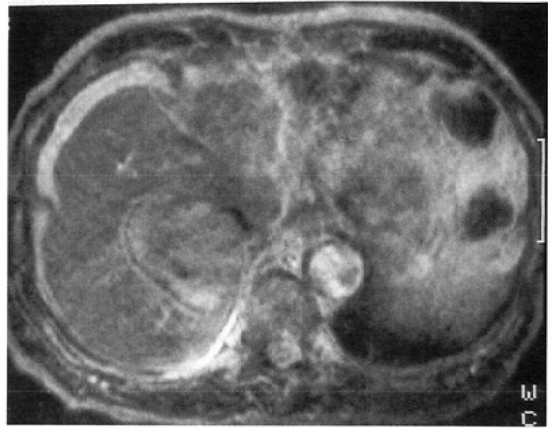
(A)



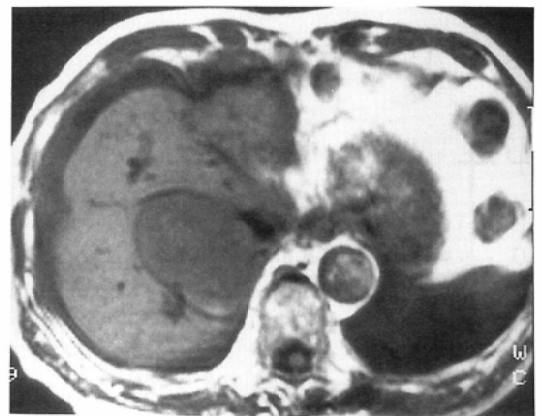
(D)



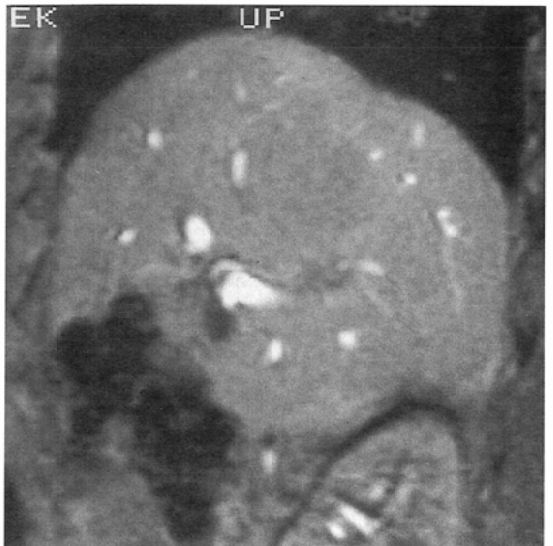
(B)



(E)

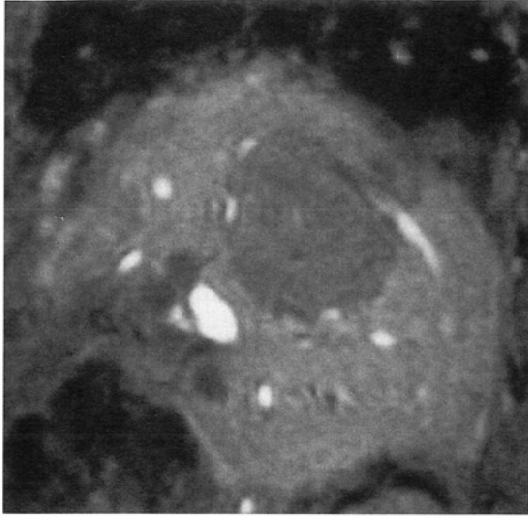


(C)



(F)

Fig. 6



(G)

Fig. 6 A 58-year-old male with hepatocellular carcinoma treated by Lipiodol-cisplatin suspension (Case 6 in Table 1). Signal intensities had decreased significant-

値が低く、場合によっては動注後に壊死が起こり水の吸収値に近くなっていることもあるが、完全に吸収値が0ではない。今回の臨床例でのCT値の測定は、この吸収値を0とみなし、測定CT値のすべてをLipiodolによるものとみなしたものであり誤差を含んでいる。今後はこの点の補正のために、Lipiodol動注後の壊死性変化が起こらない早期の段階で腫瘍部のCT値を測定し、この値からLipiodol動注前の腫瘍部のCT値を減算することによって真のLipiodolだけの吸収値を求めるといった詳細な検討が必要と思われる。また、今回の検討は限局性のLipiodol結節を対象とし、球形の腫瘍内にLipiodolが均一に分布していると仮定して算定を行ったわけであるが、実際には必ずしも腫瘍は球形ではなく、Lipiodolは均一に分布しているわけではない。CT各スライスごとにCT値からLipiodol量を求め加算すれば精度は上がるだろう。しかし、何とんでも今回のCTによるLipiodol定量化の方法では、ファントムの形状などの様々な技術的要因を含めて物理的な誤差をかなり含んでいることを忘れてはならず、今後はこうした技術の精度の向上にまずつとめなければならない。

また、肝をモデルにしたMRファントムの実

ly in all pulse sequences after injection of Lipiodol.

(A) CT image after TAE

(B) T1 weighted image before TAE

The signal intensity of the tumor was similar to that of the surrounding liver parenchyma.

(C) T1 weighted image after TAE

The signal intensity of the tumor was lower than that of the surrounding liver parenchyma.

(D) T2 weighted image before TAE

The signal intensity of the tumor was higher than that of the surrounding liver parenchyma.

(E) T2 weighted image after TAE

The signal intensity of the tumor was similar to that of the surrounding liver parenchyma.

(F) FLASH image before TAE

The signal intensity of the tumor was similar to that of the surrounding liver parenchyma.

(G) FLASH image after TAE

The signal intensity of the tumor was lower than that of the surrounding liver parenchyma.

験はいくつか報告されており^{4),5),6)}、Gd-DTPA等の溶媒すなわち正常肝のモデルとしての物質にはゼラチンやアルブミン等の物質が用いられてきた^{4),6)}。様々な因子が複雑に絡み合っている一つの信号強度を呈している生体肝のモデルをつくることは必ずしも容易ではない。今回は、蛋白質を多く含む比較的肝の信号強度に近いと考えられる卵白をLipiodolの希釈物質として用いた。ファントム周囲も肝の信号強度に近くなるように硫酸銅溶液を満たした。Lipiodolはケンの種から抽出された脂肪酸のエチルエステルとヨードの化合物で、化学的に非常に安定した物質であり^{7),8)}、MR上、T1、T2 relaxation timeともfatとほぼ同等な値を示すという報告もあるが^{9),10)}、実験結果では、Lipiodol低濃度群では信号強度に与える影響は少なく、高濃度群では濃度の上昇に伴って全パルス系列において信号強度を低下させていくことが確かめられた。臨床的検討においても、実験結果と大まかに一致する傾向が示唆された。ただ、臨床的結果で問題なのは、算出Lipiodol濃度が4%以上の高濃度群において、必ずしも6例全例で信号強度が低下していたのではなかったということと、信号強度が低下した3例(症例6, 8, 11)が高濃度群の中で特に濃度が高いという

わけではなかったことである。かと言って、今回の検討では算出された Lipiodol 体積の大小がこのような結果に明確な影響を与えているとは言えなかった。Lipiodol 濃度が4%以上の高濃度群に限ったことではないが、TAE 後には、Lipiodol 動注による出血性壊死などの様々な形の腫瘍壊死、そして抗癌剤動注による腫瘍および周囲正常肝実質の様々な変化、およびその他の種々の変化が生じていると考えられており^{3),11)}、Lipiodol の信号強度とともにそのような諸変化もあわせて MR 信号強度としてとらえ、全体として一つの信号強度を形成しているものと思われる。従って、そのような諸変化の程度や種類によっても治療後腫瘍の信号強度が変動する可能性があり、治療後腫瘍の信号強度変化が Lipiodol だけによるものでないことは明らかである。さらに、そのような諸変化の程度や種類も症例によってまちまちである。こうしたことから、上記のごとく臨床例の結果が必ずしもファントム実験の結果に一致しなかったものと考えられる。今後は、切除標本の検討を加えこの点を明らかにするとともに、Lipiodol-TAE 後そのような諸変化が起らない早期に撮像をするなどの試みも必要であろうと思われる。しかし、いずれにしても今回の実験および臨床的検討において、Lipiodol は低濃度のときは MR 信号強度に大きな影響を与えず、高濃度になると MR 信号強度を低下させる傾向にあり、少なくとも信号強度を明らかに上昇させる因子でないことは確かめられた。このような結果は、Lipiodol-TAE 後肝癌の経過観察の手段として最も重要とされている FLASH 法を用いた Dynamic MRI において、腫瘍の造影効果の評価するには有利に働いていると思われる。

V. まとめ

1. Emulsion 化した Lipiodol の CT ファントムを用いた実験を基に、肝癌に集積した限局性 Lipiodol を CT にて定量化する試みを行った。

2. Emulsion 化した Lipiodol の MR ファントムを用いた実験的検討および Lipiodol 動注前後

の腫瘍の信号強度を比較した臨床的検討の両者において、Lipiodol は低濃度のときは信号強度に及ぼす影響は少なく、高濃度のときは T1 強調、T2 強調、FLASH の全パルス系列において信号強度を低下させる傾向にあった。

本論文の要旨は、1991年12月21日福岡市で開かれた第13回九州血管造影 Interventional Radiology 研究会にて発表した。

文 献

- 1) 池田耕治, 小林尚志, 篠原慎治, 他: CT による Lipiodol 定量化の試み, 日本医放会誌, 50: 84-86, 1990
- 2) 角谷真澄, 松井 修, 荒井和徳, 他: 腹部の MRI, 誰にもわかる MRI, 画像診断別冊 10, p 226-236, 秀潤社, 東京, 1991
- 3) 辻 昭夫, 岩谷一雄, 松尾導昌, 他: MRI における Lipiodol の基礎的検討, 日磁医誌, 8: 116-120, 1988
- 4) 前田美保, 北 敬介, 前田真行, 他: Gd-DTPA を用いた造影 MRI ならびに dynamic MRI における最適パルス系列の選択, 日磁医誌, 9: 198-213, 1989
- 5) 安井 清, 杉村和朗: 短時間撮影 T2 強調画像としての Low Flip-Angle Spin-Echo 法, 日本医放会誌, 51: 1017-1026, 1991
- 6) 金桶吉起, 古瀬和寛, 吉田和雄, 他: Gd-DTPA 投与による生体組織の緩和率変化—とくに組織移行指数について—, 日磁医誌, 6: 312-318, 1987
- 7) Vermess M, Doppman JL: CT of the Liver With Intravenous Lipid Contrast Material: Review of the Current Status, Seminars in Roentgenology, 18: 102-105, 1983
- 8) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S: Iodized Oil in the Portal Vein after Arterial Embolization, Radiology, 167: 415-417, 1988
- 9) Buckwalter KA, Ellis JH, Baker DE, et al: Pitfall in MR Imaging of Lymphadenopathy after Lymphangiography, Radiology, 161: 831-832, 1986
- 10) Smith RC, Lange RC, McCarthy SM: Chemical Shift Artifact: Dependence on Shape and Orientation of the Lipid-Water Interface, Radiology, 181: 225-229, 1991
- 11) Mitchell RG, Palazzo J, Hann YL, et al: Hepatocellular Tumors with High Signal on T1-weighted MR Images: Chemical Shift MR Imaging and Histologic Correlation, JCAT, 15: 762-769, 1991