

Title	肝細胞癌塞栓術後の治療効果判定に関する研究 : 切除標本のMR像による検討
Author(s)	丸川, 太朗
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3087981">https://doi.org/10.11501/3087981</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

大阪大学医学雑誌  
第43巻第6～8号 平成3年8月

主論文

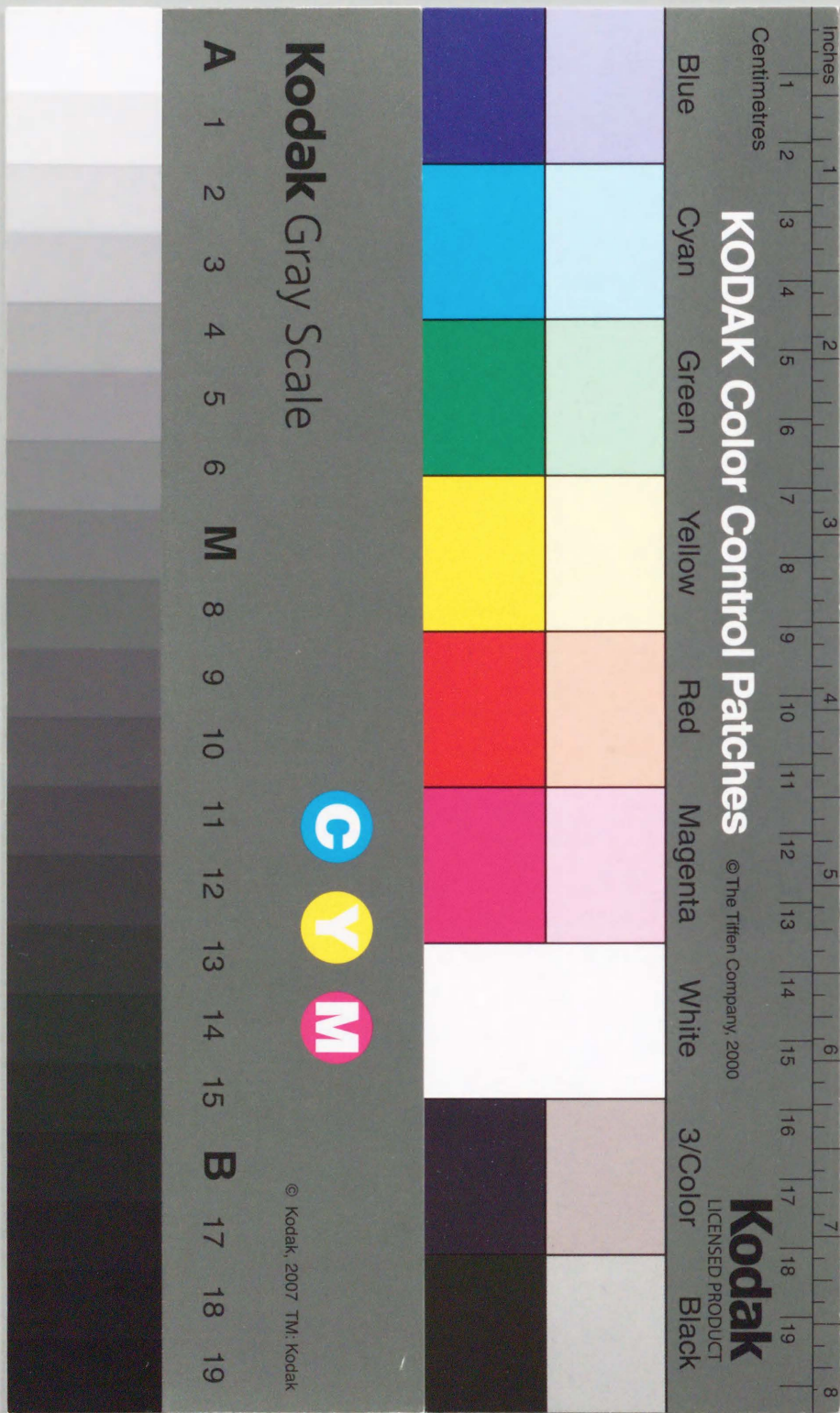
肝細胞癌塞栓術後の治療効果判定に関する研究  
— 切除標本のMR像による検討 —

Evaluation of the Therapeutic Effect of Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma : a In Vitro MR Study

大阪大学医学部放射線医学教室  
Dept. of Radiology, Osaka Univ. Med. School

丸川 太朗  
Taro Marukawa

(平成3年5月30日受付)





大阪大学医学雑誌  
第43巻第6～8号 平成3年8月

## 肝細胞癌塞栓術後の治療効果判定に関する研究

### — 切除標本のMR像による検討 —

#### Evaluation of the Therapeutic Effect of Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma : a In Vitro MR Study

大阪大学医学部放射線医学教室

Dept. of Radiology, Osaka Univ. Med. School

丸川 太朗  
Taro Marukawa

(平成3年5月30日受付)

For an evaluation of the therapeutic effect of TCE (transcatheter arterial chemoembolization) for hepatocellular carcinoma (HCC), the correlation between the magnetic resonance (MR) images of 10 HCC specimens resected following TCE, and their histological findings, were studied.

The TCE procedure was 1) a one shot injection of the anti-cancer drug, 2) injection of a mixture of Lipiodol and the anti-cancer drug, 3) an embolization of the hepatic arteries with a gelatine sponge.

The MR images were taken by a 0.1 T resistive type MR scanner (ASAHI MARK-J). The pulse sequence was a T2 weighted Spin echo (SE) image, and a T1 weighted inversion recovery (IR) image.

On with the T2 weighted SE image, the high intensity area was the liquefactive necrosis with a hemorrhage or viable area, while the extremely high intensity area was the fresh blood sinus. The iso intensity area was the absorption process to coagulation necrosis or a viable area. On the other hand, the low intensity area was coagulation necrosis.

T2 weighted SE images clearly demonstrated the histological change following TCE, but it was impossible to evaluate the therapeutic effect of TCE just by recording the intensity change of the HCC. Thus, we applied a morphological classification by the distribution of the intensity. The type that demonstrated high and iso intensity included both the necrotic and viable areas, so it was difficult to evaluate the therapeutic effect of these types. But the type that demonstrated entirely and peripherally low intensity was determined to be necrosis.

Key Words : Liver neoplasms, MR studies, Hepatic arteries embolization, Hepatocellular carcinoma

#### 緒言

肝細胞癌の治療においては、現在、iodized oil (Lipiodol®) を用いた transcatheter arterial chemoembolization (TCE)

が治療の大きな柱の一つとなっており<sup>1-5)</sup>、その治療効果を非侵襲的な画像診断により判定することは、臨床上大きな意義がある。



しかし、従来から行われてきた Computed tomography (CT) による治療効果判定は、腫瘍に蓄積したリビオドールが、腫瘍の内部構造の解析に不都合となる場合も多く、必ずしも十分とは言えない。一方 Magnetic resonance imaging (MRI) は、その良好なコントラスト分離能のため、肝細胞癌の内部構造の評価に有用であるが、肝細胞癌の TCE 前後の MRI に関する従来の報告は、MR 像と切除標本の組織学的所見との正確な対比に基づくものではなく<sup>12)</sup>、また実際の臨床でも MR 像での効果判定が困難な場合も少なくない。

筆者は、TCE 後切除した肝細胞癌の MR 像と組織像を比較検討することにより、臨床で、MR 像による TCE 後の効果判定の基準を作成することを試みた。

対象と方法

対象は、Table 1 に示すように TCE 後切除した肝細胞癌 10 例である。腫瘍径は 1.1cm から 8.8cm で、平均 4.8 ± 2.3cm である。TCE の方法は、Adriamycin 25mg を動注後、同量の Adriamycin とリビオドール 3-5ml の混和液を注入、さらに Gelatin sponge (Gelfoam) を追加注入するものである。腫瘍の切除は、TCE 後 33 日から 124 日、平均 59 日後行われた。

MR 像は、0.1T 常伝導型 MR 装置 ASAHI MARK-J を用い、パルス系列は、T2 強調像として Spin echo 法 (TR = 1500-2000, TE = 90-120)、T1 強調像として IR 法 (TR = 1700-1800, TI = 500) を用い、マトリックスサイズは 256

× 256、加算回数は 2 回である。FOV は 12cm で、スライス厚は 5mm、撮像の際、径 7cm の特製ソレノイド型コイルを用いた (Figure 1)。標本は、切除後直ちにポリエチレンのフィルムに包むか、あるいは生理的食塩水に浸し、MR 断層面は、できるだけ体軸横断面に近いものとした。

検討方法は、(1) MR 像上、high, iso, および low intensity のそれぞれの部分に対応する、切除標本の組織学的検討を行った (2) 腫瘍内部の intensity の分布から、5 つの type に形態的分類を行い、組織学的な壊死の程度と比較検討を行った。(3) 腫瘍径とその intensity の関係について検討した。

結果

(1) T2 強調像上、TCE 後に high, iso および low intensity を呈した腫瘍の病理学的所見を次に示す。

- high intensity : 液状壊死, viable な腫瘍, 出血。
- iso intensity : 液状壊死の凝固過程, viable な腫瘍。
- low intensity : 凝固壊死。

TCE 後腫瘍が low intensity を呈する場合は凝固壊死を呈したが、high ないし iso intensity を呈する場合は、壊死、viable の部分ともに認められた。

(2) 内部の intensity の分布からみた形態的要素を加えた、5 つの分類を以下に示す (Table 2)。

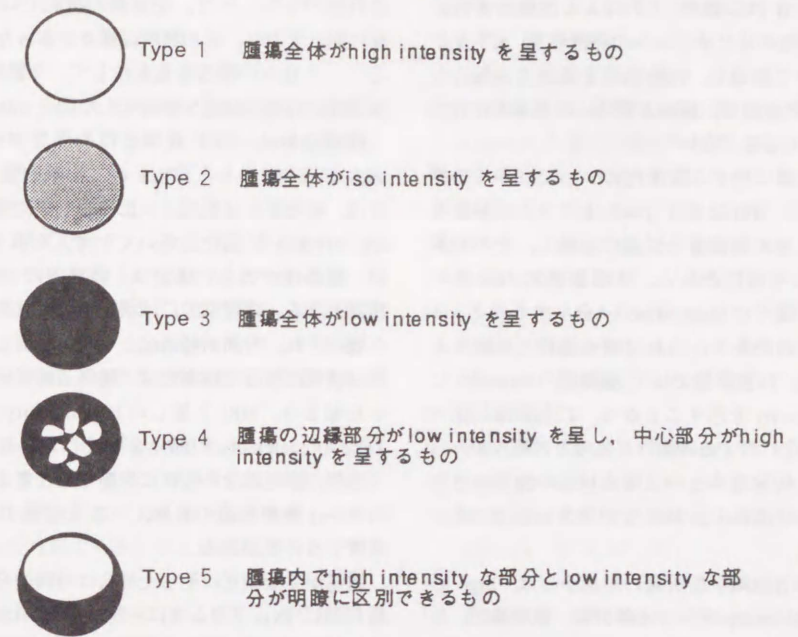
- Type 1 ; 腫瘍全体が high intensity を呈するもの
- Type 2 ; 腫瘍全体が iso intensity を呈するもの
- Type 3 ; 腫瘍全体が low intensity を呈するもの

Table 1.

Case	age/sex	size (cm)	anticer drug	TAE-OP (days)	T2 Type	T2 weighted intensity	macroscopic tumor necrosis	microscopic tumor necrosis
1	55/M	6.6	ADM	92	1	high	N	PN ≥ 90%
2	64/M	7.1	ADM	45	1	high	V	PN=50%
3	58/M	2.6	ADM	57	2	iso	V	PN=25%
4	52/M	1.1	ADM	33	2	iso	N	CN
5	55/M	1.8	ADM	34	3	low	N	CN
6	51/M	5.4	CDDP	46	4	PL, CH	N	CN
7	44/M	5.5	ADM	54	4	PL, CH	N	PN ≥ 90%
8	56/M	8.8	ADM	34	5	low+high*	V	PN=75%
9	68/M	5.2	ADM	72	5	low+high*	V	PN=25%
10	52/M	4.6	ADM	124	5	low+high*	V	PN=50%

PL; peripheral low intensity, CH; central high intensity  
 ADM; Adriamycin (Doxorubicin) CDDP; Cisplatin  
 iso; isointensity high; high intensity low; low intensity  
 CN; Complete necrosis microscopically  
 PN; partially necrosis microscopically  
 V; viable macroscopically N; necrotic macroscopically

Table 2.



Type 4 ; 腫瘍の辺縁部分が low intensity を呈し、中心部分が high intensity を呈するもの

Type 5 ; 腫瘍が high intensity な部分と low intensity な部分に明瞭に区別できるもの

それぞれの、type 別に組織学的検討を行った結果、Type 1 は、10 例中 2 例に認められた (Figure 2-a)。組織学的には、1 例は壊死率 50% の不完全壊死例であった。他の 1 例は不完全壊死であるが、壊死率 90% 以上で viable な腫瘍は被膜近くの腫瘍辺縁部分に僅かに認められるのみで、肉眼像での同定は困難であった。後者では、high intensity な部分は組織学的に液状壊死を呈していた (Figure 2-b)。

Type 2 は、10 例中 2 例に認められた。この Type は非癌部との intensity のコントラストが少ないものである。凝固壊死あるいはそれに至る吸収過程の完全壊死が 1 例 (Figure 3)、壊死率 30% の不完全壊死が 1 例認められた。

Type 3 は、10 例中 1 例に認められた (Figure 4)。この Type は、壊死した腫瘍全体が高度の low intensity を呈しており、本症例は凝固壊死に陥った完全壊死例であった。

Type 4 は、10 例中 2 例に認められ、壊死した腫瘍の中心部が high intensity、辺縁部が全周性に low intensity を呈していた。すなわち腫瘍の辺縁部や隔壁に接した部分は low intensity を呈し、腫瘍の中心部に向かうにしたがって、high intensity を示していた。組織学的には、1 例が完全壊死例で、他の 1 例が不完全壊死例であった。この type は、

辺縁の low intensity の部分は凝固壊死に対応し、中心の high intensity の部分は液状壊死を示していた (Figure 5)。

また、不完全壊死例においても、viable な腫瘍部分は、顕微鏡的に肉眼的には同定困難であった。

Type 5 は、10 例中 1 例に認められた (Figure 2)。high intensity な部分は、TCE 後に生き残った viable な腫瘍組織であった (Figure 3)。高度に low intensity な部分は、TCE 後に壊死した腫瘍が、吸収された凝固壊死部分であった (Figure 4)。

(3) 腫瘍径と intensity の関係の検討では、肉眼的に壊死と考えられた 5 例の検討で、3cm 以下の 2 例は、各々 low あるいは iso intensity を呈し、比較的大きな 3 例は、high intensity 部分を有する傾向がみられた (Table 1)。

(4) T1 強調 IR 像の検討では、液状壊死部分や新しい出血などの壊死部分は、いずれも high intensity を呈し、TCE 後の腫瘍は intensity が上昇する傾向にあった。このため T2 像の検討で試みたような組織学的所見との対比による分類は不可能であった。

考察

切除不能な肝細胞癌に対する現在の大きな治療の柱は、TCE であり、多くの場合リビオドールが抗癌剤に併用されている<sup>1,4)</sup>。しかし、その抗腫瘍効果には限界があり、再発例に対しては繰り返し TCE を施行する機会が多い<sup>2,3,5)</sup>。このため TCE の治療効果を画像的に正しく判定することは、肝細胞癌患者の治療の上での重要な問題であ



る。

リポドール併用 TCE 後の、CT による治療効果判定においては、腫瘍内のリポドールの停滞率を、CT 及び軟 X 線撮影を用いて測定し、治療効果を推測する報告もみられるが、腫瘍の組織型、腫瘍血管径に停滞率が左右され、判定は必ずしも容易でない<sup>6)</sup>。

MRI の、肝細胞癌に対する有用性については多くの報告がみられる<sup>7-11)</sup>。MRI は良好なコントラスト分解能を有しており、TCE 後の組織像を鋭敏に反映し、その効果判定に有用である可能性が高い。肝細胞癌の TCE 後の MR 像は、T2 強調像では high intensity を示すものと low intensity を示すものがあり、これは壊死過程を反映するとされ<sup>8,10)</sup>、また、T1 強調像では T2 強調像の intensity に関係なく high intensity を示すことから、T2 強調像に比べて腫瘍内の組織変化に対する鋭敏性に劣るとの報告がみられる<sup>12)</sup>。しかし、切除標本との正確な対比の報告はされておらず、一般的には臨床上 MRI での効果判定はまだまだ困難とされている。

腫瘍の intensity と組織学的所見の対比からは、high intensity および iso intensity を呈する部分は、液状壊死、出血と viable な腫瘍部分の共に存在し、intensity のみによる TCE 後の効果判定は困難であった。

今回、検討した切除標本は、TCE から MR 撮像までの期間が一定しておらず、また、各々の症例について連続的な時間経過に伴う MR 像の変化を検討することは困難である。しかし、各々の症例を組み合わせ、また、過去の報告を参考にすることによって、TCE 後の MR 像の時間的経過に伴う変化を推測しようと考えられる。

TCE 後の経時的 MR 像に関しては、時間経過にともなっ

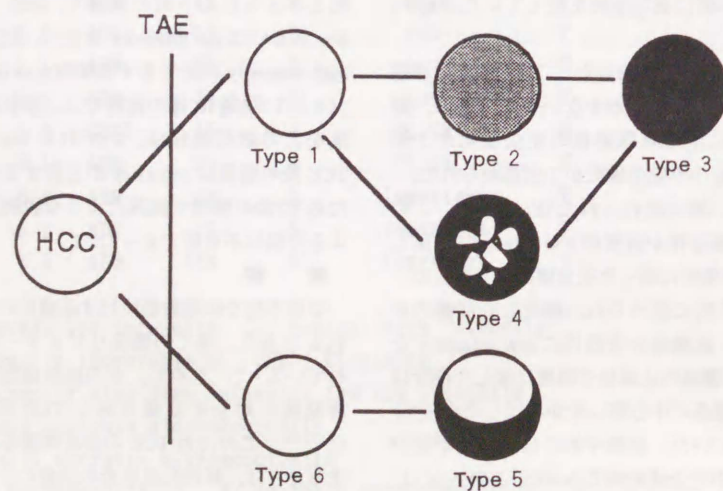
て high intensity から low intensity に変化していくと報告されている<sup>12)</sup>。一方、切除後の検討では、腫瘍は凝固壊死に陥っており、その程度は様々であったと報告されている<sup>13)</sup>。これらの報告をもとにして、今回の切除標本の T2 強調像の時間的経過を模式化した図を Table 3 に示す。

肝細胞癌は、TCE 直後その大部分が液状壊死となり high intensity となる (Type 1)。比較的腫瘍径が小さい場合は、壊死部分は周辺より比較的一様に吸収され、均一な low intensity に変化していくと考えられる (Type 2, Type 3)。腫瘍径が大きい場合は、腫瘍内の intensity の分布は複雑となる。病理学的には壊死組織は血管の豊富な部分から吸収され、時間的経過にともない凝固していく。その過程は壊死に至った腫瘍では、腫瘍辺縁部分や隔壁周辺部分から始まり、MRI 上著しい low intensity を示す。これが Type 4 の intensity の部分を反映していると考えられる。この際、壊死部分の吸収に影響すると考えられる、腫瘍の大きさ、隔壁形成の有無、TCE と切除の間の期間などを考慮する必要がある。

腫瘍が完全壊死に至った場合は時間的経過の後、腫瘍は最終的に Type 3 のように一様な low intensity を呈する。この場合は、腫瘍の完全壊死の診断が可能である。

一方、腫瘍の一部に viable な部分が残存している場合は、Table 3 の下段に示すように TCE 直後は viable な腫瘍自体が、非癌部に比べやや high intensity を呈するため、同様に high intensity を呈する液状壊死との区別は困難であると考えられる。しかし、時間的経過の後、液状壊死部分が完全に凝固壊死に至ると、著しい low intensity を呈し、viable な部分との区別が可能となると考えられる (Type 5)。

Table 3.



リポドールを用いた TCE では、リポドールは、腫瘍内に長く蓄積すると報告されている<sup>1-3)</sup>。従って壊死した腫瘍の intensity の評価に際しては、リポドールの T2 強調像に及ぼす影響についての検討が必要である。しかし、高度に high intensity をしめず液状壊死部分から、高度に low intensity をしめず凝固壊死に至る intensity の著しい変化を考えると、診断の上では、リポドールの影響は無視しえると判断した。

T1 強調像では、壊死部分の intensity は、出血を伴う液状変性、リポドール、が含まれており、かつ各々はいずれも MRI 上 intensity を上昇させる。このため、完全壊死した腫瘍の intensity の幅は、high intensity のなかで狭いものとなり、intensity による壊死組織の解析は困難であった。

一方、viable な部分は、TCE 後の時間経過にかかわらず、同様の intensity を呈した。このため、もし TCE 前の腫瘍の intensity が T1 が強調像で low intensity であれば viable な部分の同定が可能であると考えられる。

#### 結 論

MR 像、特に T2 強調像は、TCE 後に生ずる液状壊死、凝固壊死、出血などの病理学的変化を忠実に反映していた。しかし、これらの病理学的変化が経時的に移行するために、その解析には注意を要する。今回筆者が提示した腫瘍の intensity の分布を基にした分類は、治療効果判定に有用であると考えられる。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の御指導、御校閲をいただいた、大阪大学医学部放射線医学教室小塚隆弘教授、同黒田知純助教授(現大阪府立成人病センター部長)に深謝いたします。また、貴重な御助言をいただいた大阪市立大学病理学教室桜井幹己教授、同中央検査部若狭研一助教授、大阪大学中央放射線部中村仁信講師、大阪大学医学部放射線医学教室池添潤平講師に御礼を申し上げます。

#### 文 献

- 1) Kuroda C, Sakurai M, Monden M, et al. Limitation of transcatheter arterial chemoembolization using iodized oil for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 67, 81-86, 1991.
- 2) Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter Chemo-embolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer*, 54, 387-392, 1984.
- 3) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 170, 783-786, 1989.
- 4) Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil: use of anticancer agents. *Radiology*, 154, 19-24, 1985.

- 5) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology*, 162, 345-351, 1987.
- 6) 神野健二, 森脇昭介, 徳山勝之ら. 肝細胞癌における Lipiodol の選択的腫瘍内停滞に関する臨床的・病理形態学的研究. *肝臓*, 27巻, 4号, 1986.
- 7) Moss AA, Goldberg HI, Stark DB, et al. Hepatic tumors: Magnetic resonance and CT appearance. *Radiology* 150: 141-147, 1984.
- 8) Ohtomo K, Itai Y, Furui S, et al. Hepatic tumors: Differentiation by transverse relaxation time (T2) of Magnetic resonance imaging. *Radiology* 1985: 155: 421-423.
- 9) Ebara M, Ohto M, Watanabe Y, et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma: Correlation of MR imaging and tumor histologic studies. *Radiology* 159, 371-377, 1986: 371-377.
- 10) Itai Y, Ohtomo K, Furui S, Minami M, Yoshikawa K, Yashiro N. MR imaging of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(6): 963-968.
- 11) Itoh K, Nishimura K, Togasgi K, et al. Hepatocellular Carcinoma: MR imaging. *Radiology*, 164, 21-25, 1987.
- 12) Yoshioka Y, Nakagawa K, Shindou H, et al. MR imaging of the liver before and after transcatheter hepatic chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 31 (1990) Fasc. 1
- 13) 佐藤守男, 山田龍作. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討. *日本医学放射線学会誌*, 43, 977-1005, 1983.

#### 抄 録

肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術(以下 TAE)の治療効果判定を目的として、TAE 後切除した10例の肝細胞癌の MR 像を、その病理組織像と比較検討した。T2 強調像では、非癌部に比し high intensity な部分は、出血を伴う液化壊死であり、また高度に high intensity を示す部分は、比較的新しい出血であった。一方、low intensity を示す部分は凝固壊死であった。壊死腫瘍の intensity は、液状壊死から凝固壊死という経時的な組織学的変化にともなって、high intensity から low intensity に大きく変化していくと推測され、その変化は非常に敏感であった。TAE 後の MRI での治療効果判定においては、腫瘍の形状と時間的経過を考慮すれば容易となると考えられた。



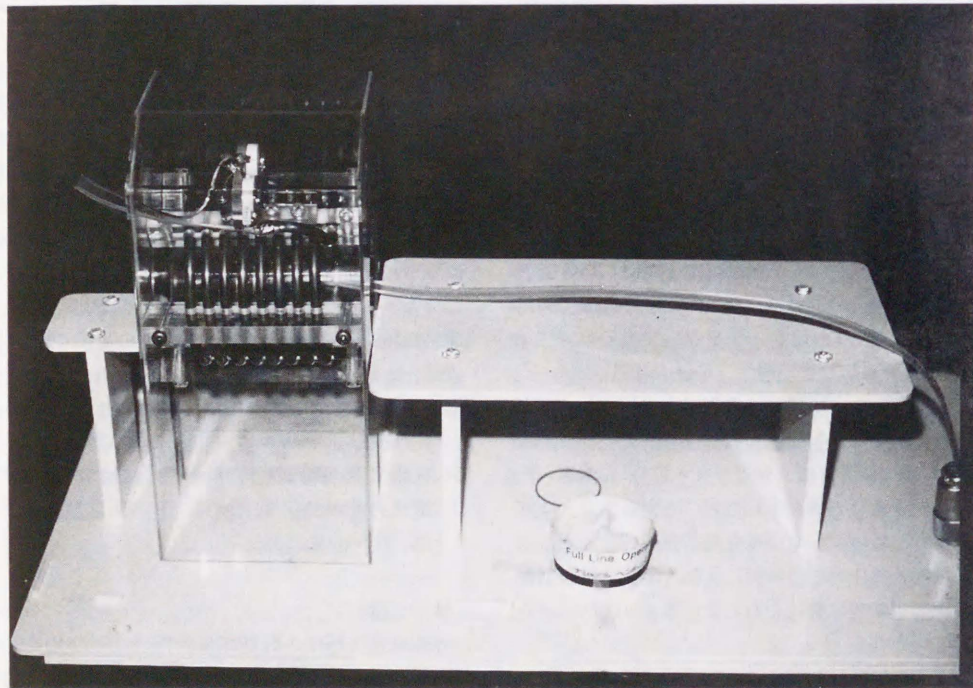


Figure 1. A specimen was placed in the solenoid type RF coil 7cm in diameter, and a MR image was taken. This gave better enhancement than the conventional method.

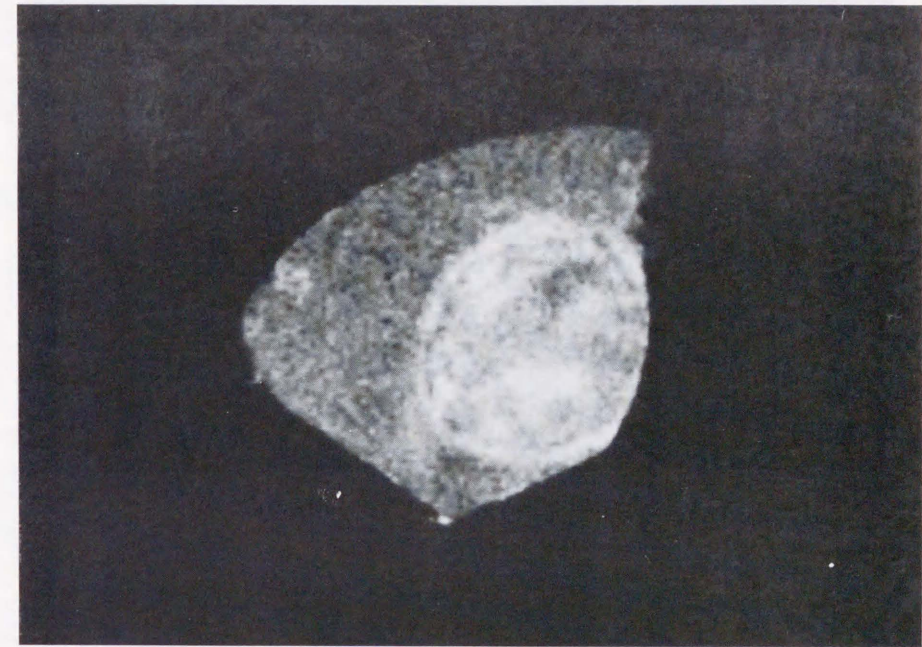
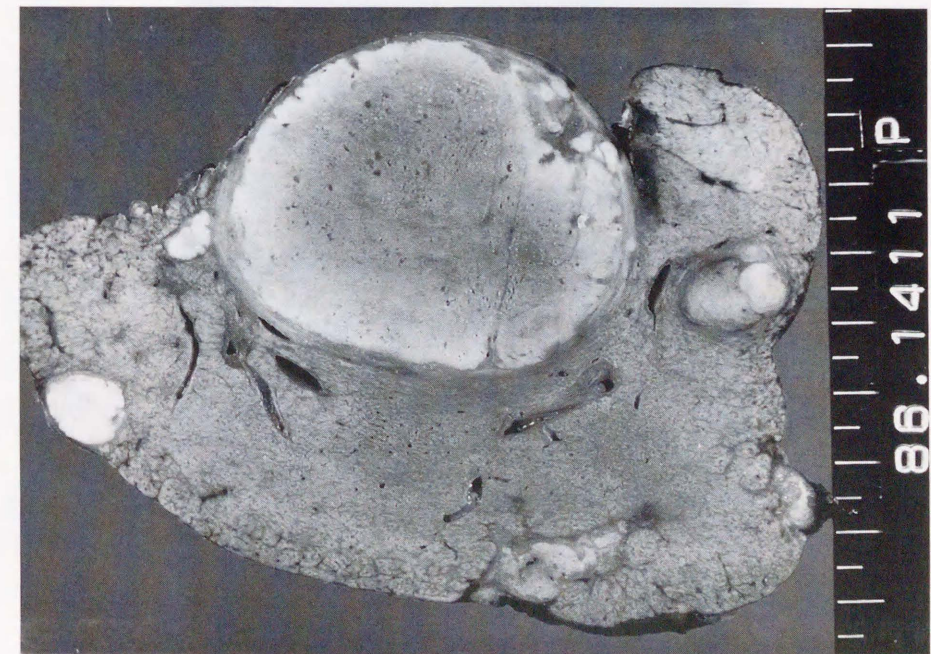


Figure 2. Patient 1: A 55 year old male (Type 1)  
a) A T2-weighted SE image (TR = 1,500msec, TE = 90msec) taken 92 days after TCE. The whole tumor is demonstrated as a high intensity area.



b) Macroscopic view. The tumor margin shows coagulation necrosis at a relatively early stage, while the center is not yet sufficiently coagulated, suggesting liquefaction necrosis.



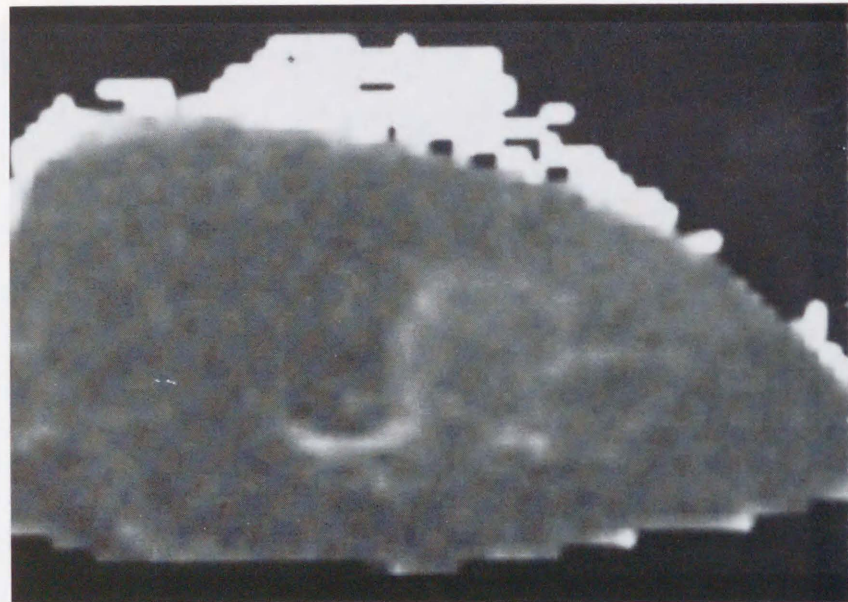
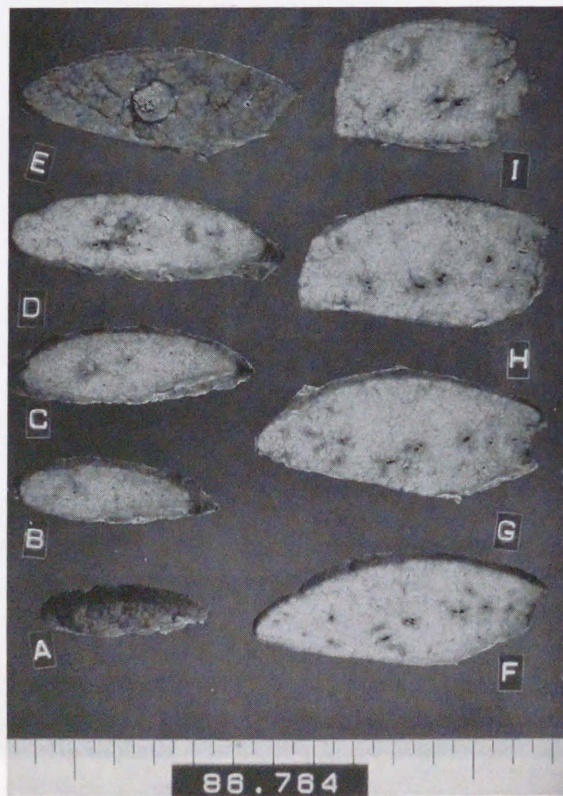


Figure 3. Patient 4: A 52 year male (Type 2)  
 a) A T2-weighted SE image (TR =1,500msec, TE =90msec) taken 33 days after TCE. The tumor is demonstrated as a iso-intensity area. A high intensity ring is seen on the margin.



b) Macroscopic view. The tumor is almost at the stage of coagulation necrosis.

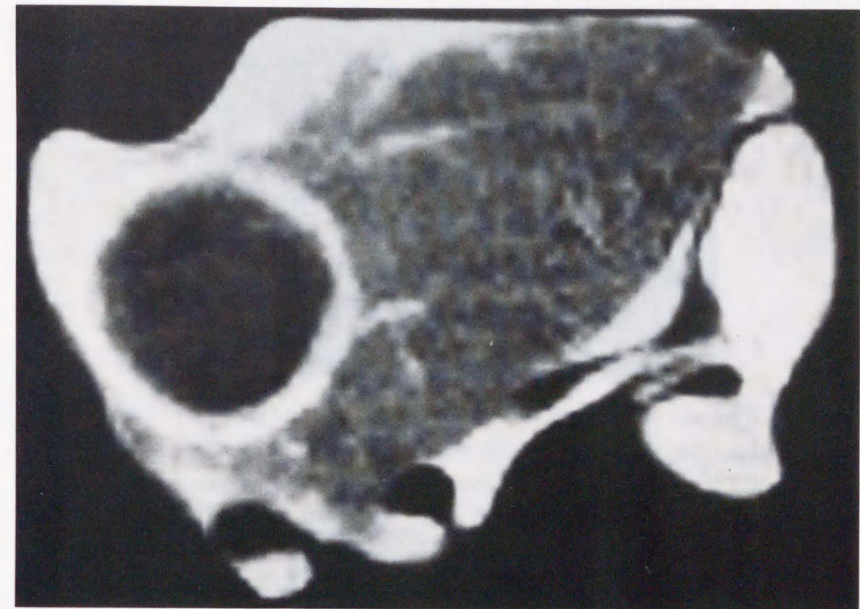
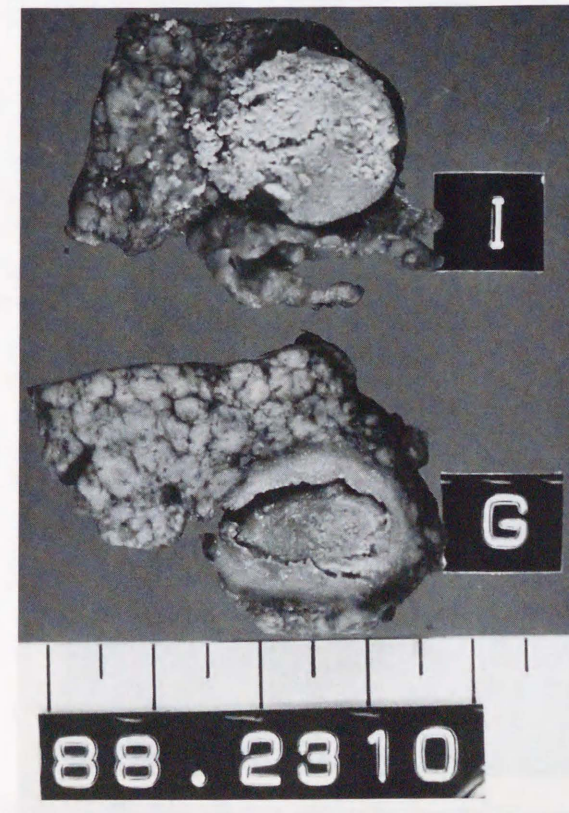


Figure 4. Patient 5: A 55 year male (Type 3)  
 a) A T2-weighted SE image (TR =1,500msec, TE =90msec). The whole tumor is demonstrated as a extremely low intensity area. A granulation tissue is demonstrated as a high intensity ring.



b) Macroscopic view : The tumor presents complete necrosis, and is porous.



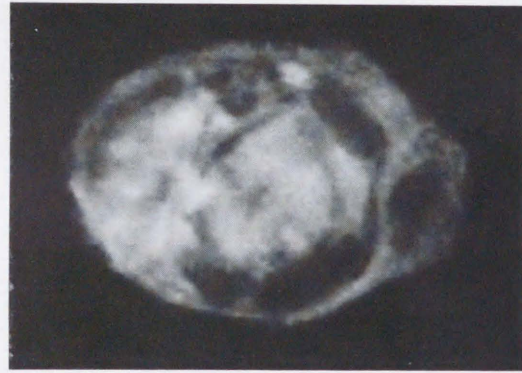
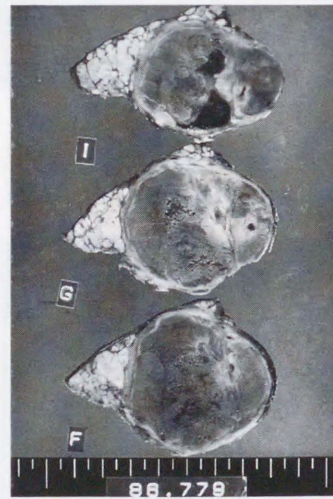
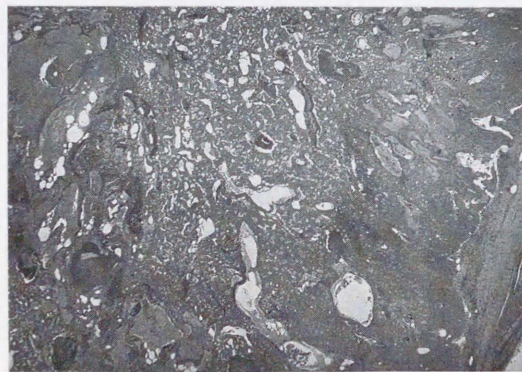


Figure 5. Patient 6 : A 51 year old male (Type 4)  
 a) A T2-weighted SE image (TR = 1,500msec, TE = 90msec) taken 46 days after TCE. The margin of the tumor has low intensity, and the intensity increases toward the center of the tumor.



b) Macroscopic view. The high intensity area in the center of the tumor is porous. This finding is consistent with histological liquefaction.



c) Histology (HE staining, 20 x) . The margin of the tumor shows coagulation necrosis, and slits increase toward the center of the tumor.

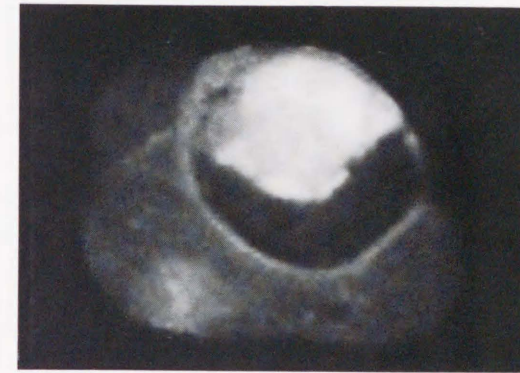
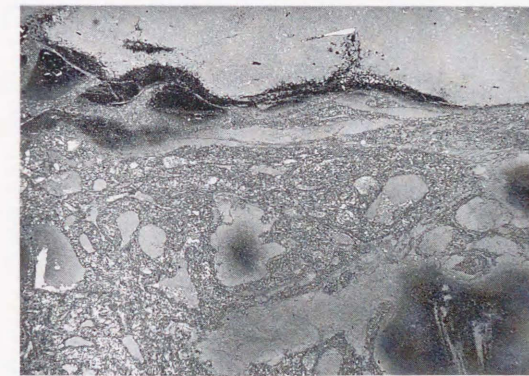


Figure 6. Patient 10 : A 52 year old male (Type 5)  
 a) A T2-weighted SE image (TR = 1,500msec, TE = 90msec) taken 124 days after TCE. The low intensity area represents coagulation necrosis, and the high intensity area shows viable tumor tissue. A high intensity ring is present in the tumor margin, and inside the margin there is a partial band of low intensity.



b) Macroscopic view : The higher intensity part, inside the high intensity area, represents hemorrhage in the tumor.



c) Histology (HE staining, 20 x) . The low intensity ring is the granulation tissue following tumor necrosis, and the low intensity band is fibrous capsule.



