

脂肪変性を伴った肝細胞癌の診断 —グラディエントエコー法による化学シフト画像の有用性について—

本城和光¹, 佐々井一彦¹, 丁子 卓¹, 須田博喜¹,
畠中雅生¹, 松本 常男¹, 菅 一能¹, 本間 穰¹,
西川浩子¹, 伊東 克能¹, 中西 敬¹, 沖田 極²

¹山口大学 医学部放射線科 ²同1内科

はじめに

肝細胞癌（肝癌）では，病理組織学的にしばしば脂肪変性が認められるが，いままでに画像診断で肝癌結節内に脂肪の存在が確定された報告は極めて少ない。MRIでは，プロトンの化学シフト画像を用いることにより，通常の映像法に比し脂肪を鋭敏かつ特異的に検出することが可能となるが，グラディエントエコー（gradient echo, GRE）法でもエコー時間（TE）を変化させることにより，信号採取時において水と脂肪のプロトンの相対的な位相を変化させることが出来るため，特徴的な位相の変化に基づく信号の変化を捉えることにより，脂肪の存在を確定しうる¹⁾。そこで今回，肝癌症例に対しGRE法を施行し，組織学的に腫瘍内の脂肪変性が確認された肝癌症例について，画像と病理組織像との対比を行なったので報告する。

対象および方法

対象は，当科にてMRIを施行した肝癌30症

例のうち，手術後，病理組織学的に明らかな脂肪変性が腫瘍内に確認された5症例である。

MRI装置は，0.5テスラ超伝導型（SMT-50, 島津製）を使用し，GRE法および通常のスピンエコー（spin echo, SE）法を撮像した。GRE法は，STAGE（small tip angle gradient echo）法を用い，opposed（またはout-of-phase, OP）画像を全例で撮像した。また，4例で化学シフトによる信号の変化を観察するため，OP画像の撮像条件からTEのみ延長させたin-phase（IP）画像も撮像した。GRE法における水と脂肪の相対的な位相は，両者間の化学シフト量（3.5 ppm）からWehrliらの式にしたがって計算すると，0.5テスラでは13.6 msの周期で変化する¹⁾。その結果，OPとなるTEは，6.8, 20.4, 34.0 ms…であり，一方IPとなるTEは，13.6, 27.2, 40.8 ms…である。我々の装置では，256マトリックスを使用した場合，TEは20 msを最小として1 ms刻みで選択可能となることから，今回OPのTEとして20 msを，またIPのTEとして27 msを選択した。繰返し時間（TR）は50 ms，flip angleは60度，加算回数2回で，最大

キーワード MRI, chemical shift, hepatocellular carcinoma, fatty change, liver

呼吸位での呼吸停止下にて1スキャンにつき1スライス撮像した。信号の変化量を観察するために、OP画像とIP画像を撮像する間ではTEを変更する以外装置の調整は一切行わなかった。

SE法の撮像条件は、T₁強調画像としてTR 500 ms, TE 30 ms (TR/TE=500/30), 加算回数4回, また、T₂強調画像として2000/90, 加算回数2回で撮像した。撮像マトリックスは256×256を基本とし、適宣位相エンコード量を192から256の間で可変して用いた。使用したX線CT装置は、東芝製TCT-900Sまたは横河製CT 8800で、スライス厚はMRI, X線CT共に10 mmを用いた。MRIでの信号強度や、X線CT値は、テレビモニター上で関心領域を設定して測定した。また、同一の関心領域におけるOP画像での信号強度(SI_{OP})とIP画像での信号強度(SI_{IP})から、両者間の信号の変化率(change rate of signal intensity CRSI)を以下の式より求めた。

$$\text{CRSI}(\%) = (\text{SI}_{\text{IP}} - \text{SI}_{\text{OP}}) \times 100 / \text{SI}_{\text{OP}}$$

結 果

対象5例の所見を表1に示す。MRI・T₁強調画像では、5結節はいずれも周囲肝実質よりほぼ高信号に描出された。T₂強調画像では、3結節は高信号、2結節はほぼ等信号であった。GRE法OP画像では、T₁強調画像で高信号であった領域に明らかな低信号域が全例で認められた。T₁強調画像の高信号域は、1症例ではOP画像の低信号とほぼ一致したが(図1)、他の4症例ではT₁強調画像での高信号域の一部がOP画像で低信号に描出された(図2, 3)。IP画像を撮像した4結節では、OP画像に比しIP画像で肝実質の信号強度は低下したが(CRSI: -14.8~-20.5%)、肝結節内のOP画像で低信号を示した領域では、信号の増加が認められた(CRSI: +25.3~+62.7%)。病理組織学的検

表1. 5症例の所見

Case No.	Age	Sex	Size (mm)	Minimum CT Value	CRSI (%) Tumor/Liver
1	54	M	24	+ 6	—
2	54	M	19	+19	25.3/-18.1
3	74	F	18	+17	35.0/-20.5
4	64	M	48	+ 2	55.0/-15.8
5	55	M	129	+ 7	62.7/-14.8

索では、OP画像で低信号を示した領域は、切除標本内での脂肪変性領域の分布に極めて類似した。単純X線CTでは、5結節いずれも周囲肝実質に比し低吸収域として検出された。5結節の単純X線CTにおけるCT値を測定した結果、その最低値は+2~+19 HUの間に分布したが、明らかな脂肪の吸収値を示した症例は認められなかった。

考 察

近年の超音波やX線CT, MRIをはじめとした各種画像診断の進歩により、肝癌が早期に発見される機会が増えている。一方、肝癌は腫瘍が小さくなるほど肝癌としての形態的特徴に乏しくなるため、画像による形態的な情報のみでは肝癌の前癌状態とされる腺腫様過形成(adenomatous hyperplasia AH)を含めた質的診断には限界がある²⁾。このような場合、超音波ガイド下での組織生検は、診断上極めて有用な方法であるが³⁾、中には施行あるいは判定困難な例もあるため、結節全体を把握しうる非侵襲的な画像診断法を用い、形態診断以外のアプローチにより肝癌やAHの特徴を検討することも必要と思われる。MRIは、形態診断のみならず、組織内のプロトン密度や緩和時間の差を画像上のコントラストとして示す全く新しい画像診断法として、肝結節性病変に対する有用性が数多

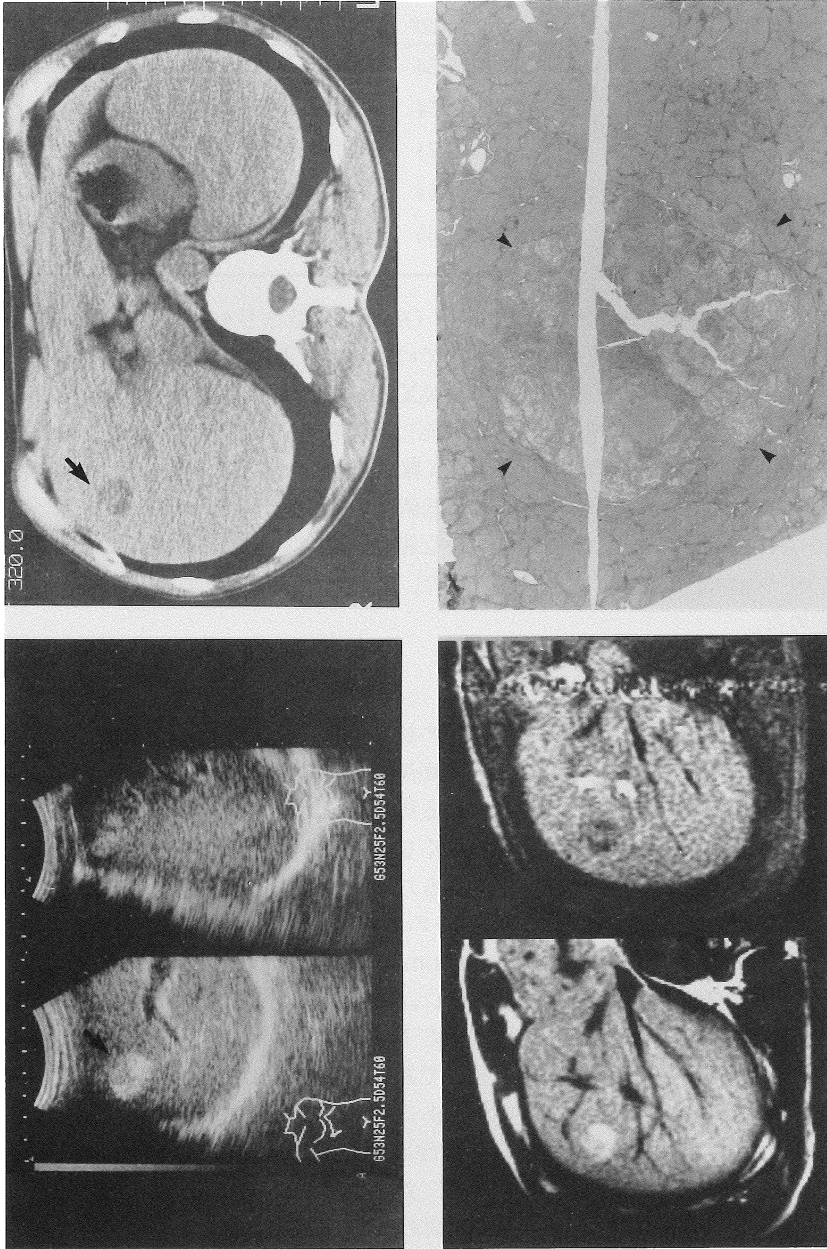


図1. 症例1. 54才 男性

- (a) 超音波検査では、肝右葉前上区域 (S8) にはほぼ高エコー (一部等エコー) を呈する 2 cm 大の結節性病変を認める (↑)。
 (b) 単純X線 CT では、同結節は周囲肝実質より低吸収域 (一部等吸収域) として描出されている (↑)。
 (c) MRI・T₁ 強調画像では、同結節は高信号 (一部等信号) 描出されている。
 (d) GRE・OP 画像では、同結節内に明らかな低信号域が認められる。
 (e) 切除標本のルーペ像 (×5) では、結節内には広範囲に脂肪変性が認められ (淡い領域)、その分布は OP 画像の低信号領域や T₁ 強調画像での高信号領域、超音波での高エコー領域、および CT での低吸収領域とよく相関している。 (▲は腫瘍部)

	a	b	
	c	d	e

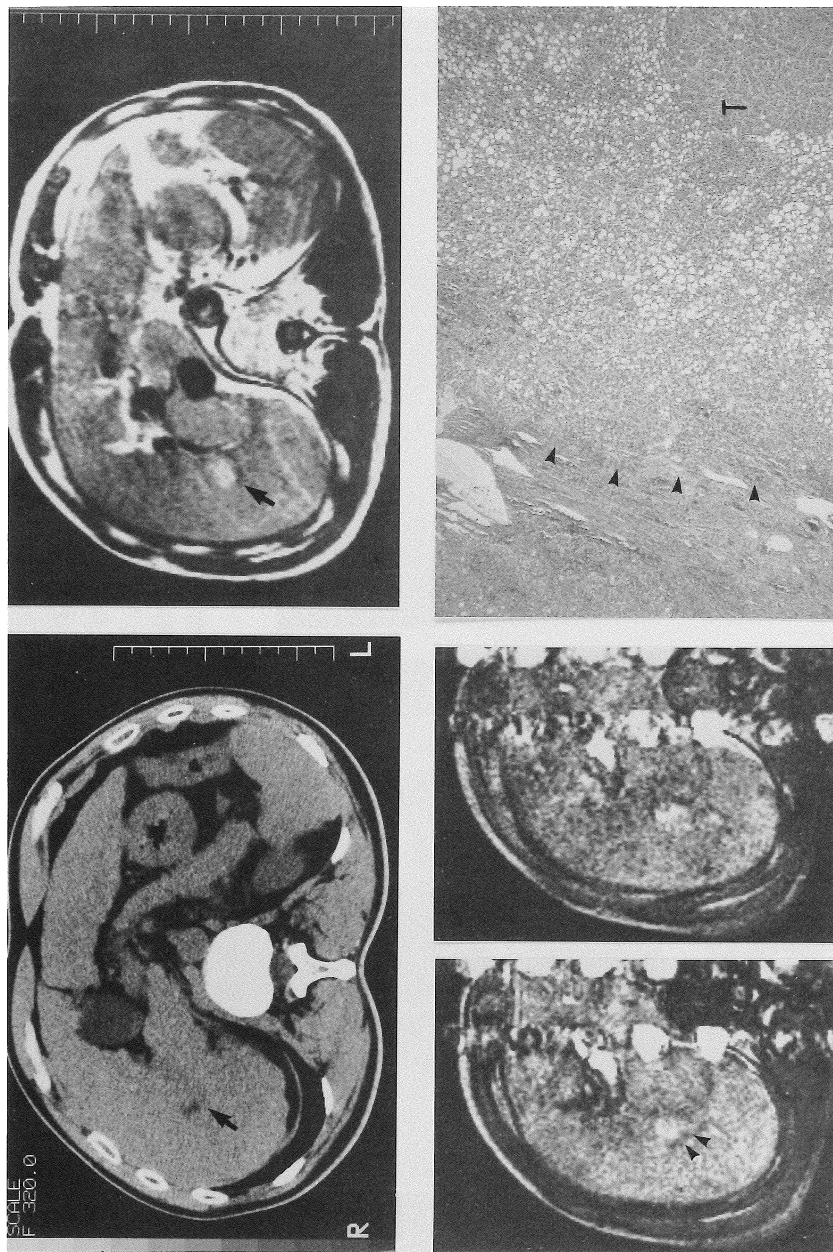


図 2. 症例 2. 54 才 男性

- (a) 単純X線CTでは、肝右葉後区域に低吸収領域を認める (↑).
 (b) MRI・T₁ 強調画像では、同領域に高信号を呈する領域を認めるが (↑), その範囲はCTでの低吸収域より広い.
 (c) GRE・OP 画像では、同領域はほぼ高信号であるが、辺縁部に低信号領域を認める (▲).
 (d) GRE・IP 画像では、同領域は辺縁部を含めた高信号に描出されている.
 (e) 組織学的には、結節内の辺縁部に明らかな脂肪変性が認められた (×40).
 (▲)：腫瘍境界部 T：腫瘍部

a	b
c	e

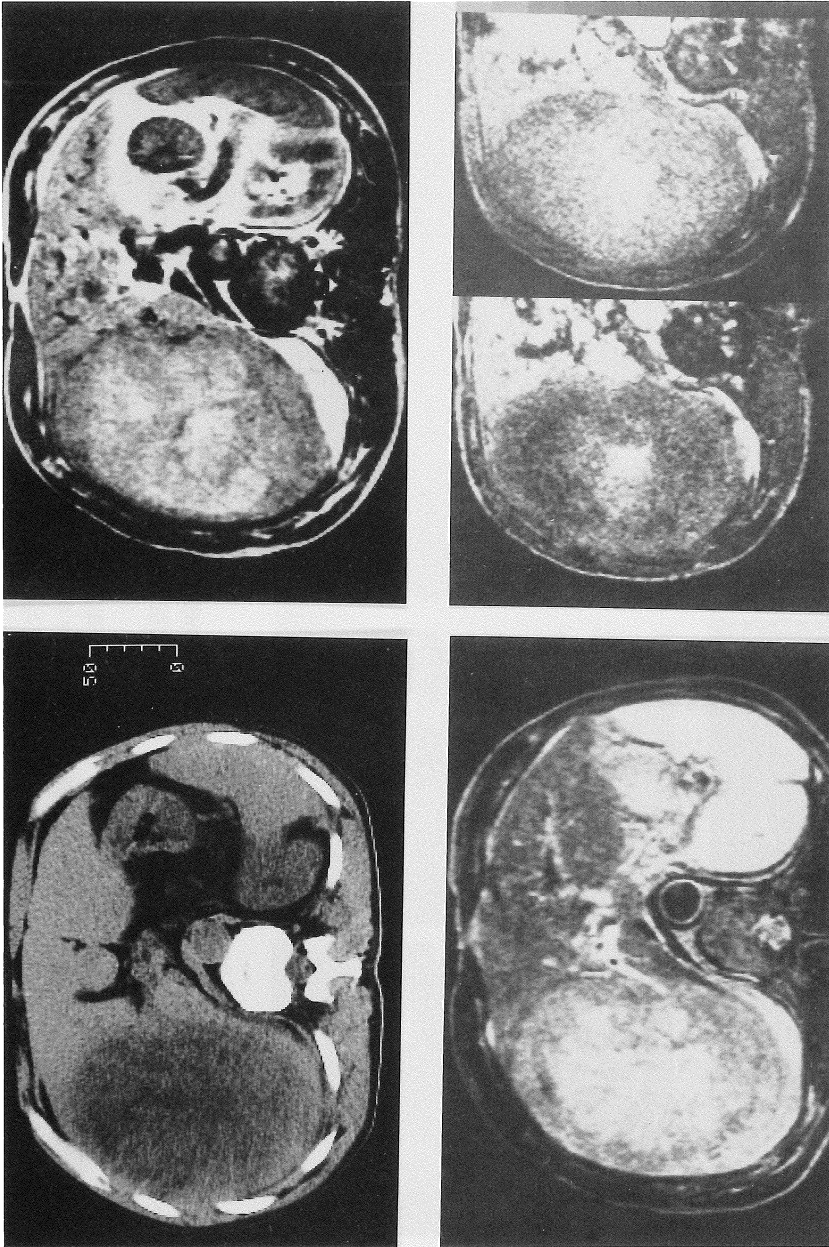


図3. 症例5. 55才 男性

- (a) 単純X線CTでは、右葉にほぼ全体が低吸収域として描出される腫瘍を認める。
- (b) MRI・T₁強調画像では、腫瘍は肝実質に比し高信号に描出されている。
- (c) T₂強調画像では、腫瘍は高信号に描出されているが、中心部で特に信号が高い。
- (d) GRE・OP 画像では、腫瘍の中心部は高信号、辺縁部は低信号に描出されている。
- (e) GRE・IP 画像では、辺縁部の信号が上昇している。

a	b
c	d e

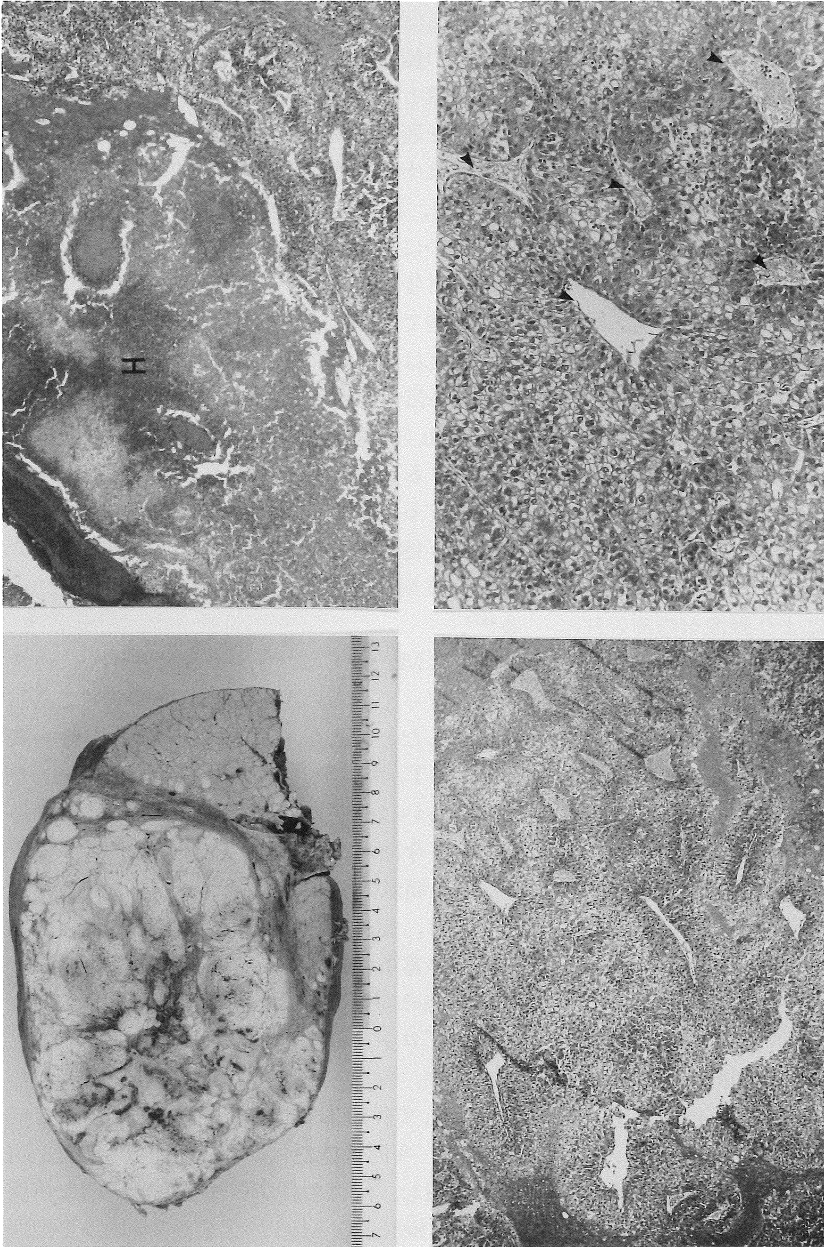


図 4. 症例 5 の切除標本および組織像 (肝右葉切除)

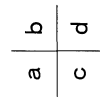
(a) 切除標本割面の肉眼像。

(b) 腫瘍中心部の組織像 (×40) では、同領域に出血性壊死 (H) を認める。

(c) 腫瘍辺縁の組織像 (×40) では、びまん性に腫瘍細胞の脂肪変性を認める。

脂肪変性は、腫瘍血管遠位の腫瘍細胞に強い傾向がある。

(d) 同領域の強拡大像 (×100)。(▲)は、腫瘍血管



く報告されている^{4)~11)}。特に肝癌とAHのMRIについてMatsuiらは、肝癌は壊死に陥っていた例を除き、 T_2 強調画像で肝実質に比し高信号に、またAHでは低信号に描出され、 T_2 強調画像で両者に差がみられたと報告している¹¹⁾。ところで、肝癌では病理組織的に脂肪変性が認められることは以前より知られているが、最近小さな肝癌や癌を内包するAHでも高頻度に脂肪変性を伴うことが報告されており、脂肪変性は病理組織学上、早期肝癌あるいは高分化型肝癌の特徴的所見の一つとみなされてきている^{12),13)}。実際、肝癌以外では脂肪を含む肝結節性病変は稀であるため、臨床所見をふまえたうえで肝癌の合併率の高い慢性肝障害患者で認められる肝結節内での脂肪の有無を画像で診断できれば、肝癌の早期を含めた診断に有用である可能性が高い¹⁴⁾。しかし、従来の画像診断法では脂肪の存在は推定可能であるが、確定されることは稀であり、むしろ脂肪の存在により画像が修飾されるために他の結節性病変との鑑別が困難となる場合がある。各種画像診断法における肝癌の脂肪変性の検出について比較してみると、超音波検査では脂肪変性領域は高エコーとして鋭敏に検出できるが、特異性に乏しいために脂肪の確診には至らず¹⁵⁾、同様に高エコーを示す血管腫との鑑別がしばしば問題となる。X線CTでは典型的な脂肪のCT値が検出された場合には脂肪の存在を確定しうが、Yoshikawaらは、約600例の肝癌のうち10例で腫瘍内に脂肪のCT値が検出されたと報告している¹⁶⁾。我々の症例では、組織学的に明らかな脂肪変性が認められたにもかかわらず、いずれの症例にも腫瘍内に脂肪のCT値は検出されなかった。このような場合、脂肪変性により低下したCT値のみからでは嚢胞性病変と類似する場合もあり、注意が必要と思われる。一方MRIでは、脂肪組織は T_1 値が短縮しているため、 T_1 強調画像で高信号を呈し、脂肪変性を伴った肝癌も、 T_1 強調画像でしばしば高信号の結節として検出可能である。Ebaraらは、肝癌内の脂肪変性が T_1 値の短縮および T_1

強調画像での高信号化に関与していることを報告している⁶⁾。我々の症例でも、 T_1 強調画像では全例高信号に描出され、うち1例では T_1 強調画像での結節内の高信号領域と組織学的な脂肪変性領域とがよく一致したため、 T_1 強調画像における肝癌の高信号化に脂肪変性が影響していることは十分考えられた(図1)。一方、他の4例では、脂肪変性以外の領域でも T_1 強調画像で高信号に描出され、うち1例では、出血性変化が高信号化の一因と推測されたが(図3, 4)、他の3例では脂肪変性以外の領域に明らかな二次性変化は認められず、組織学的には T_1 強調画像での高信号の理由は判然としなかった。EbaraらやItohらが報告しているように、肝腫瘍性病変における T_1 強調画像での高信号化は肝癌を強く示唆する所見として重要であるが、出血性変化を伴う他の病変や蛋白濃度の高い内容液を含む嚢胞性病変でも同様に高信号に描出される^{6),7)}。

さらにMatsuiらは、明らかな悪性化や二次性変化を伴っていないAHでも T_1 強調画像で高信号を示したと報告しており、肝内の占拠性病変における T_1 強調画像での高信号化は、必ずしも肝癌あるいは脂肪変性に特徴的ではないと考えられる。今回の症例では、 T_1 強調画像で高信号を呈した領域のうちOP画像で低信号に描出された領域は、組織学的に腫瘍内の脂肪変性領域の分布に非常に類似し、このような信号の変化は、脂肪変性の同定に有用と考えられた。現在いくつかのプロトンの化学シフト画像法が開発されているが、中でもDixon法はSE法を改良した方法として肝臓領域での応用も試みられている^{17)~21)}。今回の検討は、Wehrliらの方法を臨床に応用し、肝癌の脂肪変性を生化学的な情報として非侵襲的なMRIの化学シフト画像で把握可能であることを示したものである。脂肪に対する組織特異性という意味では、化学シフトを捉える方法はNMR現象独特のものであり、他の診断法では得られ難い情報としてもっと利用されるべきと考えられるが、臨床的に有用な報

告は限られており、肝癌に対する有用性については我々の報告がはじめてである。今回の方法は、呼吸停止下の撮像でも評価可能であり、肝臓領域で問題となる呼吸性のアーチファクトを除くことができる利点がある。しかも簡便で、全体の撮像時間にはほとんど影響を与えずに済み、さらに原理的には STAGE 法以外の GRE 法でも静磁場強度に応じた適切な TE を設定すれば応用可能と考えられる。問題点としては、GRE 法は局所磁化率の変化や静磁場の不均一性に鋭敏で、特に前者の理由により、鉄の沈着している領域でも OP 画像で同様の変化をきたす可能性がある²²⁾。また AH 内にも組織学的に鉄沈着が認められた報告があるため、脂肪変性との鑑別には注意を要する¹¹⁾。GRE 法では、Wehrli らや我々が以前に示した、水と脂肪の化学シフト量に対応する信号の周期的変化が認められれば脂肪の存在を確定できると考えられるが、簡便化のために今回示したような OP 画像と OP 画像より TE のみ長い IP 画像の 2 画像間での信号の変化を観察することでも確診が得られる可能性がある^{1),23)}。すなわち、OP 画像に比し TE の長い IP 画像では、肝実質の CRSI が負であったように、通常 T_2^* の影響のために信号が低下し、特に鉄の沈着している領域では、 T_2^* の短縮のために信号低下が著しい。一方、脂肪変性の領域では腫瘍内において OP 画像で低信号を示した領域の CRSI が正を示したように、化学シフトの効果により、OP 画像に比し TE の長い IP 画像で信号が増加しうる。このような信号の変化は、信号に対する静磁場の不均一性の影響を補正することでより正確な把握が可能と思われる²⁴⁾。その他、呼吸停止下の撮像で用いるような TR の短い撮像法では、血流からのアーチファクトが増強するために、評価する領域に血流に起因するアーチファクトが関係する場合には、位相エンコード方向を変えたり、presaturation や rephase 法を併用するなどアーチファクトを除く工夫が必要であろう。今回の症例では、CT 値では脂肪の存在が確定できない場合でも GRE 法で脂

肪変性による化学シフトの効果を捉えることが可能であった。ただし、このことは必ずしも GRE 法の方が CT に比し脂肪に鋭敏であることを意味するものではない。なぜならば、OP 画像での腫瘍内の低信号域は、CT でも低吸収域として描出されていたからである。また、CT や MRI では、partial volume effect の影響を常に考慮する必要がある、スライス厚を薄くするなどの工夫をすれば、脂肪の検出率は向上する可能性がある。今後、GRE 法での脂肪検出に対する最適な撮像条件の設定や、鋭敏度、あるいは特異度に関して詳細な検討が必要と思われる。

以上、今回用いた GRE 法での化学シフト画像は、肝癌、特に小肝癌の病理組織学的な特徴と考えられる脂肪変性を非侵襲的に把握しうるため、肝癌の早期診断の一助となる可能性があり、今後さらに症例を重ね検討したい。

稿を終えるにあたり、ご援助いただいた岡田病院院長村田武穂先生、山口大学第二外科、および病理検査部の諸氏に深謝致します。

なお、この論文の要旨を第 13 回日本磁気共鳴医学会大会にて発表した。

文 献

- 1) F. W. Wehrli, T. G. Perkins, A. Shimakawa, et al.: Chemical shift-induced amplitude modulations in images obtained with gradient refocusing. *Magn Reson Imag*, 5 : 157-158, 1987
- 2) 松井 修, 角谷真澄, 亀山富明, 他: 原発性肝癌の基礎と臨床—画像診断。癌と化学療法, 16 : 25-33, 1989
- 3) 真島康雄, 藤本隆史, 岩井一郎, 他: 新しいエコー下細針生検法による肝細胞癌の組織診断とその意義。肝臓, 29 : 628-636, 1988
- 4) E. Rummeny, R. Weissleder, D. D. Stark, et al.: Primary liver tumors: Diagnosis by MR imaging. *AJR*, 152 : 63-72, 1989
- 5) K. Ohtomo, Y. Itai, S. Furui, et al.: Hepatic tumors: Differentiation by transverse relaxation time (T_2) of magnetic resonance imag-

- ing. Radiology, 155 : 421-423, 1985
- 6) M. Ebara, M. Ohto, Y. Watanabe, et al. : Diagnosis of small hepatocellular carcinoma : Correlation of MR imaging and tumor histologic studies. Radiology, 159 : 371-377, 1986
 - 7) K. Itoh, K. Nishimura, K. Togashi, et al. : Hepatocellular carcinoma : MR imaging. Radiology, 164:21-25, 1987
 - 8) H. Yoshida, Y. Itai, K. Ohtomo, et al. : Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma : Differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd-DTPA. Radiology, 171 : 339-342, 1989
 - 9) Y. Itai, S. Ohnishi, K. Ohtomo, et al. : Regenerative nodules of liver cirrhosis : MR imaging. Radiology, 165 : 419-423, 1987
 - 10) 稲吉康治, 西村 浩, 田中俊彦, 他 : 肝細胞癌の STIR 法併用 MRI. 日磁医誌, 10 : 41-50, 1990
 - 11) O. Matsui, M. Kadoya, T. Kameyama, et al. : Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver : Differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. Radiology, 173 : 123-126, 1989
 - 12) R. L. Peters : Pathology of hepatocellular carcinoma. In K. Okuda, R. L. Peters (eds) ; Hepatocellular carcinoma, Wiley, New York, 117-168, 1976
 - 13) 清松和光 : 早期肝癌の病理形態学的研究. 肝臓, 30 : 974-979, 1989
 - 14) J. L. Roberts, E. K. Fishman, D. S. Hartman, et al. : Lipomatous tumors of the liver : Evaluation with CT and US. Radiology, 158 : 613-617, 1986
 - 15) S. Tanaka, T. Kitamura, S. Imaoka, et al. : Hepatocellular carcinoma : Sonographic and histologic correlation. AJR, 140 : 701-707, 1983
 - 16) J. Yoshikawa, O. Matsui, T. Takashima, et al. : Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma : Radiologic features in 10 cases. AJR, 151 ; 717-720. 1988
 - 17) L. Brateman : Chemical shift imaging : A review. AJR, 146 : 971-980, 1986
 - 18) W. T. Dixon : Simple proton spectroscopic imaging. Radiology, 153 : 189-194, 1984
 - 19) J. P. Heiken, J. K. T. Lee, H. S. Glazer, et al. : Fatty infiltration of the liver : Evaluation by proton spectroscopic imaging. Radiology, 157 : 707-710, 1985
 - 20) J. K. T. Lee, J. P. Heiken, W. T. Dixon. : Detection of hepatic metastases by proton spectroscopic imaging. Radiology, 156 : 429-433, 1985
 - 21) L. D. Schertz, J. K. T. Lee, J. P. Heiken, et al. : Proton spectroscopic imaging (Dixon method) of the liver : Clinical utility. Radiology, 173 : 401-405, 1989
 - 22) M. L. Winkler, D. A. Ortendahl, T. C. Mills, et al. : Characteristics of partial flip angle and gradient reversal MR imaging. Radiology, 166 : 17-26, 1988
 - 23) 本城和光, 佐々井一彦, 畠中雅生他 : 脂肪変性を伴った肝細胞癌のgradient echo MR imaging. 日磁医誌, 10 (S-1) : 134, 1990
 - 24) H. W. Park, Y. H. Kim, Z. H. Cho : Fast gradient-echo chemical shift imaging. Magn Reson Imag Med, 7 : 340-345, 1988

Hepatocellular Carcinoma with Fatty Change : Diagnostic Utility of Gradient-Echo Chemical Shift MR Imaging

Kazumitsu HONJOU,¹ Kazuhiko SASAI,¹ Takashi CHOJI¹
Hiroki SUDA,¹ Masao HATANAKA,¹ Tsuneo MATSUMOTO¹
Kazuyoshi SUGA,¹ Yutaka HONMA,¹ Hiroko NISHIKAWA¹
Katsuyoshi ITOH,¹ Takashi NAKANISHI,¹ Kiwamu OKITA²

¹Department of Radiology and ²First Department of Medicine,
1144 Kogushi, Ube 755
Yamaguchi University School of Medicine

Five patients with histologically-confirmed hepatocellular carcinoma (HCC) with fatty changes were examined preoperatively by conventional spin-echo (SE) magnetic resonance (MR) imaging, breath-hold gradient-echo (GRE) chemical shift MR imaging and computed tomography (CT). The tumors of all 5 patients appeared to be hyperintense relative to the surrounding liver on T₁-weighted SE images. On opposed (out-of-phase, OP) GRE images (50/20, 60° : TR/TE, flip angle), definite hypointense areas were seen in the tumors. The hypointense areas were almost compatible with the hyperintense areas on T₁-weighted SE images in one patient but partially detected within the hyperintense areas in the other 4 patients. The distribution of the hypointense areas on OP GRE images was similar to that of the histologically-observed areas of fatty change in all 5 patients. In-phase (IP) GRE images (50/27, 60°) obtained in 4 of the 5 patients showed that the absolute signal intensity of the hyperintense areas within the tumor increased compared with that on the OP GRE images in all 4 patients, despite the existence of T₂* decay. The phenomena seen on GRE images were thought to result from the chemical shift effect between water and fat protons.

The CT scan showed that the tumors were seen as low-attenuated areas but negative CT values corresponding to fat were not detected in any of the 5 tumors.

It was concluded that the GRE chemical shift MR imaging is useful in confirming the presence of fatty changes in HCC by detecting characteristic signal changes and that it should become a supplementary procedure in the early diagnosis of this type of tumor.