

Gd-DTPA 造影による magnetization transfer contrast MR 画像： 陽子線照射部肝実質の評価

女屋博昭¹，吉岡大^{1,3}，板井悠二¹，新津守¹，
阿武泉¹，辻比呂志²，奥村敏之²，辻井博彦^{2,3}

¹筑波大学臨床医学系放射線医学

²陽子線医学利用研究センター

³放射線医学総合研究所・重粒子治療センター治療診断部

はじめに

近年肝悪性腫瘍に対して陽子線照射療法が有用なことが明らかになりつつある^{1),2)}。陽子線はブラックピーク特性を持つこと³⁾，照射時に呼吸同調を併用することで⁴⁾，癌細胞にそのエネルギーを局部的に集中させることができ，その治療効果は高い。しかし，周囲の非癌部肝組織の障害は免れることはできず，本領域の評価は臨床上一不可欠である。

Magnetization transfer contrast (MTC) 画像は，化学的に自由なプロトンと高分子などに結合して運動の制限されたプロトンとの相互作用を利用した MR 撮像法で^{5),6)}，軟骨，骨格筋，脳，心臓，肝臓等に現在広く応用されている^{7)~14)}。Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) 投与後の造影 MR 画像についても，病変のコントラストを高める効果が脳疾患を中心に報告されている^{15)~19)}。また，造影効果を示す肝腫瘍性病変に関しては，周囲の肝とのコントラストノイズ比 (C/N) の改善と病変描出の明瞭度の向上とが確認されている²⁰⁾。

照射部肝実質の MR 画像は，T₁強調画像で

低信号，T₂強調画像で高信号の境界明瞭な領域となり，Gd-DTPA 投与により造影されることが多い²¹⁾。しかし，これら spin echo (SE) 画像のみでは，その変化が低コントラストで捉え難いことがある。そこで本研究では照射部肝領域の評価に，Gd-DTPA による造影 MTC 画像が有用であるか否かを検討した。

対象と方法

対象は肝悪性腫瘍に対してプロトン照射が行われた 13 例の患者で，男性 11 例，女性 2 例，平均年齢 65 歳であった。症例の内訳は肝細胞癌 11 例，転移性肝癌 2 例（大腸癌 1 例，血管肉腫 1 例）であった。陽子線の総線量は 72-88 Gy（平均 79 Gy）で，MRI は照射開始から 1-25 カ月（平均 10 カ月）後に施行された。

使用した MR 装置は 1.5T 超電導型 Signa Advantage (GE 社製) であった。まず，SE 法 T₁強調画像（繰り返し時間 [TR] ms/エコー時間/[TE] ms=400/11），プロトン密度 (PD) 強調画像および T₂強調画像（2000/30，90）で肝全体を安静呼吸下に撮像した。Matrix=256×192，積算回数 2 回，FOV 30-36cm，ス

キーワード magnetization transfer contrast (MTC), Gd-DTPA, hepatic radiation injury, proton radiotherapy

ライス厚 7-8mm, ギャップ 3-5mm とし, 呼吸補正法 (respiratory ordering of phase encoding) を使用した。

次にこれらの画像から照射部肝変化を反映する代表的なスライス面を 2-3 枚選び, MTC 画像を撮像した。Gradient-recalled-echo (GRE) 法を基本シーケンスとして, MTC パルスの有無で, 通常の GRE 画像と MTC-GRE 画像を撮像した。MTC パルスは, one cycle sinc 波で, 印加時間 18ms, off-resonance=0.4kHz²²⁾, specific absorption rate; mean=0.15W/kg, peak=6.8W/kg で米国 Food and Drug Administration (FDA) の基準を満たした。TR/TE=48/14, フリップ角 30°, matrix=256×128, 積算回数 2 回, スキャン時間は 13s とし, 息止め下に撮像した。FOV とスライス厚は SE 法と同一とした。

造影検査では, 予め確保した静脈ラインから, Gd-DTPA 0.1mmol/kg を注入して約 10 分後に造影 T₁強調画像, GRE 画像, MTC-GRE 画像を造影前と同様にして撮像した。

照射開始後 2 カ月以内の肝癌 4 例については, MRI および同時期の CT でも照射領域の変化が認められず, これらを除く 9 例について以下の数値を求めた。各撮像法の比較可能な 1 スライス面において, 照射領域および周囲肝実質の信号強度と体部背側のバックグラウンドノイズの標準偏差を測定した。MTC パルスの有無で, MTC-GRE 法での信号強度 (Ms) と, 通常の GRE 法での信号強度 (Mo) との比 Ms/Mo を造影前後で求め, MTC 効果を評価した。照射領域および周囲肝実質の信号強度の差を, 両者の信号強度の和で割った値を contrast, 信号強度差をバックグラウンドノイズの標準偏差 (noise) で割った値を C/N として算出した²³⁾。

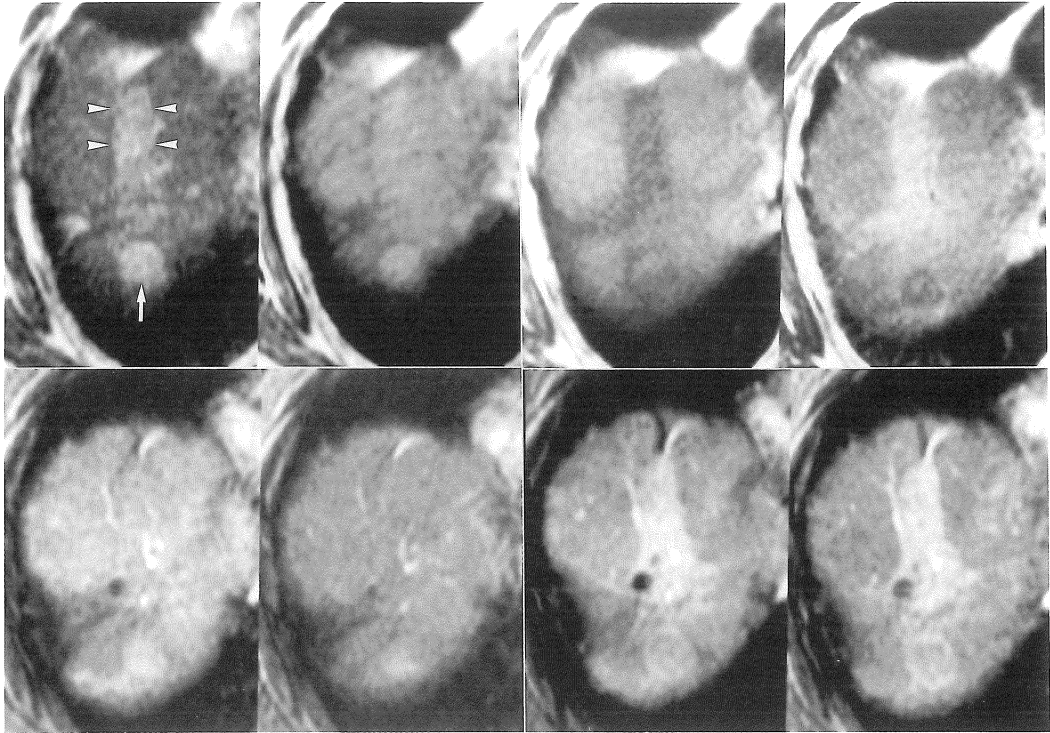
Ms/Mo は paired Student's *t* test を, contrast, noise および C/N は Wilcoxon signed-rank test を用い検定 (有意水準 5%) した。

結 果

照射部肝領域は SE 法において典型的には, 周囲の肝実質にくらべ, T₂強調画像でほぼ均一な高信号 (*n*=8), PD 強調画像で高 (*n*=6) または等信号 (*n*=2), T₁強調画像で低信号 (*n*=8) を示した。造影後の T₁強調画像では高 (*n*=6) または等信号 (*n*=2) を示した。造影前の GRE 画像および MTC-GRE 画像はともに, 照射部は 9 例中 7 例で等信号を示した。一方, 造影後は GRE 画像では, 照射部は 6 例で高信号として描出され, MTC-GRE 画像では, 周囲の肝の信号強度の低下のため, 7 例で境界明瞭な領域となり, その進展範囲・辺縁の形状の把握に優れた (Fig.1)。うち 2 例は, 造影 T₁強調画像および造影 GRE 画像で照射部はほぼ等信号であったが, 造影 MTC-GRE 画像にて高信号として描出された (Fig.2)。大腸癌の肝転移の女性 (*n*=1) については, 照射部は T₂強調画像, PD 強調画像, T₁強調画像, 造影 T₁強調画像とも低信号を示し, 造影前・後の GRE 画像および MTC-GRE 画像はともに強い低信号であった。手術が行われ病理組織学的検索により, 照射部の肝細胞への鉄沈着が確認され, また, 非照射部である周囲肝には広範な脂肪浸潤が認められた。

肝実質 Ms/Mo は, 脂肪の沈着が認められた転移性肝癌の患者で 0.80 と最も高く (MTC 効果が少なく), 肝硬変の比較的弱い患者で 0.69 と低かった。造影前後で照射部 Ms/Mo は有意に増加し (前, 0.68-0.78; 後, 0.74-0.87) (*p*<0.05), 造影前には周囲肝 Ms/Mo との差はなかったが, 造影後には有意差を認めた (*p*<0.01) (Table 1)。

各シーケンスの contrast, noise, C/N を Table 2 に示した。Contrast は T₂強調画像, 造影 MTC-GRE 画像, T₁強調画像の順に大きく, 3 者間に有意差はなかった。PD 強調画像の con-



a	b	c	d
e	f	g	h

Fig.1. MR images of a 60-year-old man after proton radiotherapy with a hepatocellular carcinoma recurred. Radiation-induced liver injury appears as a bandlike, slightly hyperintensity area (arrowheads) on (a) T₂-weighted, (b) proton-density-weighted SE images. (c) Unenhanced T₁-weighted SE image shows hypointensity areas. On (e) unenhanced GRE and (f) MTC-GRE images, no difference is seen between the irradiated portion and the surrounding liver. After injection of Gd-DTPA, the irradiated portion shows an enhancement and becomes hyperintensity on (d) enhanced T₁-weighted SE, (g) enhanced GRE and (h) MTC-GRE images. A precise demarcation corresponding to the irradiated portion is seen on (h). Note a HCC recurs as a hyperintense nodule (arrow) adjacent to the irradiated portion on (a) and becomes hypointense on gadolinium-enhanced images (d, g, h).

trast は最低値 0.08 を示し、前 3 者より有意に低かった ($p < 0.05$)。Noise については、GRE 法を基本とした 4 画像に差はなく、いずれも各 SE 法に比し低かった ($p < 0.01$)。SE 法間では T₂強調画像の noise が最も低く、造影前後の T₁強調画像および PD 強調画像との間に有意差を認めた ($p < 0.01$)。C/N に関しては、造影 MTC-GRE 画像、造影 GRE 画像、T₂強調画像、T₁強調画像の順に高かった。造影 MTC-GRE 画像の C/N は、造影 GRE 画像を除く全

ての画像法に対して有意に高値を示した ($p < 0.05$)。症例別にみると、造影 MTC-GRE 画像の C/N が最高値のものは 6 例、T₁強調画像、T₂強調画像、GRE 画像が各 1 例であった。

考 察

造影 MTC-GRE 画像の contrast および C/N は高値を示し、照射領域の範囲・辺縁性状の把握を容易にした。実際の照射範囲が的確に捉え

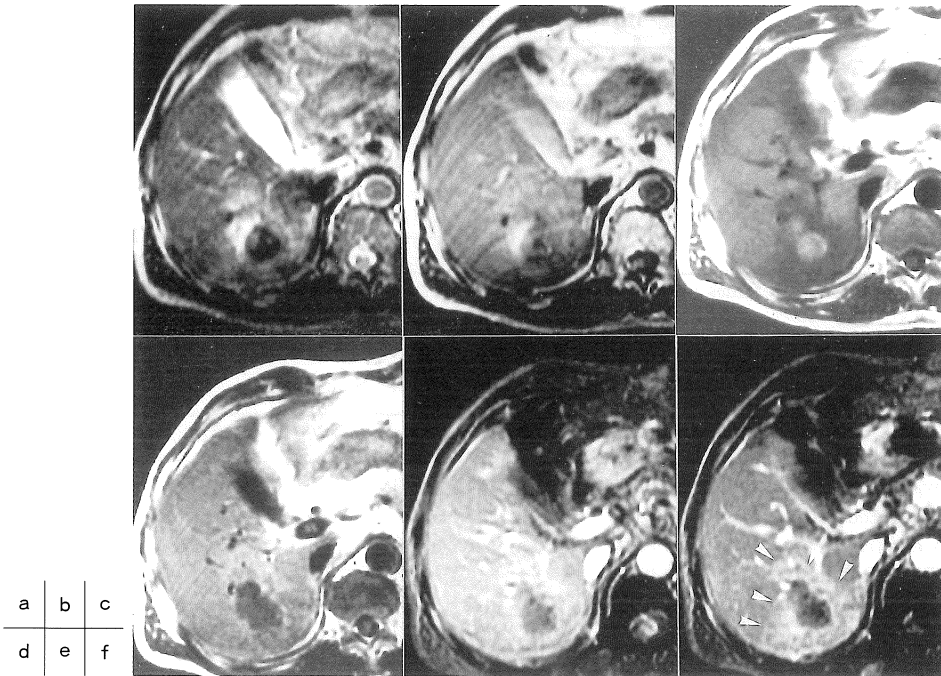


Fig.2. MR images of a 64-year-old man with a hepatocellular carcinoma treated by proton radiotherapy. Hepatic radiation injury appears as a wedge-shaped area of slightly hyperintensity on (a) T₂-weighted and (b) proton-density-weighted SE images, and hypointensity on (c) unenhanced T₁-weighted SE image. After injection of Gd-DTPA, the irradiated portion is enhanced on (d) T₁-weighted SE, (e) GRE and (f) MTC-GRE images. The irradiated portion (arrowheads) is more clearly seen on (f) than (d) and (e).

られることは、理論的に計算された照射計画の範囲との一致性の検討や、照射領域の経過観察に有用と思われる。また、高頻度に再発あるいは新病変が出現する肝細胞癌の患者においては、造影 MTC-GRE 画像で癌部は肝実質と同様な低信号を示すことから²⁰⁾(Fig.1)、造影効果の比較的続く照射領域との区別がつきやすく、照射治療を受けた肝細胞癌の経時変化や再発病変との鑑別に役立つと考えられる。

肝臓病変の診断に最も有効とされている T₂強調画像とくらべ、造影 MTC-GRE 画像の contrast はほぼ同程度に高かったが、息止め下の GRE 法の noise は SE 法より有意に低く、C/N は有意な高値を示した。肝細胞癌および転移性

肝癌は、T₂強調画像で高信号を示し、プロトン照射領域も腫瘤様の高信号の円形像を呈す可能性があり²⁴⁾、鑑別が困難な場合が想定され、造影 MTC-GRE 画像や、造影剤を併用する撮像法が質的診断に必要であろう。

Gd-DTPA 投与により照射領域は造影され、造影 GRE 画像の contrast および C/N は、造影前の GRE 画像および MTC-GRE 画像のそれより高値を示し、脂肪肝の 1 例を除くと、統計的にも有意に高かった ($p < 0.05$)。また、造影 GRE 画像に比較して造影 MTC-GRE 画像の contrast は有意に高く、脂肪肝の 1 例を除けば C/N についても、造影 GRE 画像に対する有意差が認められた ($p < 0.05$)。その理由は、MTC

Table 1. Ms/Mo Values on GRE Images (n=9)

Tissue	Ms/Mo	
	unenhanced	enhanced
liver parenchyma	0.75±0.01	0.75±0.02
irradiated area	0.74±0.01	0.81±0.02

*
**

Note.—All values are mean ± SE. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 2. Qualitative Results of Comparison between Sequences (n=9)

sequences	contrast	noise	C/N
T ₂ -weighted SE	0.21±0.05	4.3±0.36**	7.0±1.4*
PD-weighted SE	0.08±0.02*	7.1±0.57**	5.3±0.87*
T ₁ -weighted SE	0.17±0.02	8.2±0.66**	6.2±0.81*
Gd T ₁ -weighted SE	0.10±0.03*	10.1±0.98**	4.4±1.1*
GRE	0.11±0.05*	3.1±0.20	6.1±2.4*
MTC-GRE	0.09±0.05*	3.1±0.20	3.8±1.9**
Gd GRE	0.15±0.04**	3.1±0.14	12.0±2.8
Gd MTC-GRE	0.19±0.05	3.0±0.14	12.5±2.4

Note.—SE=spin-echo, PD=proton-density, GRE=gradient-echo, MTC-GRE=GRE with MTC pulse, Gd=Gd-DTPA enhanced.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with Gd-DTPA enhanced MTC-GRE image.

効果により、周囲の肝の信号強度が低下 (Ms/Mo=0.75) する一方で、Gd-DTPA による造影効果が得られる照射領域の MTC 効果が小さかった (Ms/Mo=0.81) からである。

Gd-DTPA の造影効果は、その常磁性作用による T₁緩和時間の短縮に基づくものであり、MTC 効果の寄与する高分子と自由水との相互作用による交差緩和への影響は少ないと考えられている^{7),15)}。照射領域は、静脈閉塞による還流障害のためうっ血が生じ²⁵⁾、Gd-DTPA 投与による造影効果が概して強く、信号強度が増強される。周囲の肝は、MTC 効果により Gd-DTPA 投与前と同程度に信号強度の低下を示す。この両者の作用により、照射領域と周囲肝実質のコントラストが相乗的に上昇することになる。

本研究の MTC 画像は TR の短い GRE 法を

用いたので、息止め下に撮像が可能で、noise が低減され、高い C/N が得られる反面、スライス枚数は一枚のみと制限された。病変が多発性の場合や吸気程度の相違は、しばしば病変診断を困難にさせるから、臨床上、マルチスライス化が必要である。MTC 画像では、使用するシーケンスにより、MTC 効果が異なる¹⁸⁾。先行研究の多くは GRE 法を用いており⁷⁾、比較検討のために我々も同様に GRE 法で撮像した。検討した造影 MTC-GRE 画像では良好な contrast と C/N が得られたが、今回我々が用いた GRE 法は T₂*コントラストに基づく画像であり、Gd-DTPA の T₁短縮効果はフリップ角をより大きくした T₁強調画像^{15),16)}の方が、高い contrast や C/N 値を与える可能性があり、今後の検討課題である。

一方、造影前の GRE 画像には MTC パルスを

付加しても, contrast および C/N とも改善せず, 肝腫瘍病変の先行研究²⁰⁾と同様な結果を示した。即ち, 肝腫瘍性病変や照射肝領域は, 周囲の肝実質と同様な MTC 効果 (Ms/Mo) を受けると考える。したがって, 造影前の MTC-GRE 画像の撮像は, 造影後の画像との比較が必要な場合に限られる。

周囲肝に脂肪浸潤を伴う場合, 体内脂肪は MTC 効果がほとんどないため, 肝実質の信号強度の低下が少なく, 描出能の改善は期待できない。TE を変化させ opposed phase で撮像する脂肪抑制などの工夫は, 今後の課題である。また, 使用した GRE 法では, susceptibility effect に鋭敏なため, 照射部に鉄沈着などの関与があると信号低下が著しく, Gd-DTPA の造影効果に影響を及ぼし, やはり造影 MTC-GRE 画像は有用ではない。

結 語

造影 MTC-GRE 画像では, 照射部と周囲肝との contrast および C/N とも高値を示し, 照射部領域の辺縁の性状が明瞭に描出可能なことから, その臨床的有用性は高いと思われる。しかし, 照射部周囲に脂肪浸潤があるものや, 照射部に鉄沈着などを来した症例に対し, その有効性は否定的である。

謝 辞

技術協力を戴きました横河メディカルシステム御所窪 淳, 森谷浩人氏に深謝します。

文 献

- 1) Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al. : Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25 : 49-60, 1992.
- 2) Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, et al. : A new, effective and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 106 : 1032-1041, 1994.
- 3) Suit H, Phil D, Goitein M, et al. : Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8 : 2199-2205, 1982.
- 4) 稲田哲雄, 辻 比呂志, 早川吉則, 丸橋 晃, 辻井博彦 : 呼吸位相同調陽子線照射法。日本医放会誌, 52 : 1161-1167, 1992.
- 5) Wolff SD, Balaban RS : Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo*. *Magn Reson Med*, 10 : 135-144, 1989.
- 6) Eng J, Ceckler TL, Balaban RS : Quantitative ¹H magnetization transfer imaging *in vivo*. *Magn Reson Med*, 17 : 304-314, 1991.
- 7) Balaban RS, Ceckler TL : Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 8 : 116-137, 1992.
- 8) 吉岡 大, 西村 博, 梶山孝治, 他 : 0.3T による膝関節の MTC MR 画像—最適 off-resonance MTC パルスの検討と初期臨床応用—。日磁医誌, 14 : 187-195, 1994.
- 9) Yoshioka H, Nishimura H, Masuda T, Nakajima K, Onaya H, Itai Y : Magnetization transfer contrast imaging of the cervical spine at 0.3T. *J Comput Assist Tomogr*, 18 : 947-953, 1994.
- 10) 吉岡 大, 新津 守, 福林 徹 : Magnetization transfer contrast (MTC) MR 画像による膝関節軟骨の評価。臨床スポーツ医学, 11 : 823-827, 1994.
- 11) Outwater E, Schnall MD, Braitman LE, Dinsmore BJ, Kressel HY : Magnetization transfer of hepatic lesions : evaluation of a novel contrast technique in the abdomen. *Radiology*, 182 : 535-540, 1992.
- 12) Kahn CE Jr, Perera SD, Sepponen RE, Tantt JI, Tierala EK, Lipton MJ : Magnetization transfer imaging of the abdomen at 0.1T : detection of hepatic neoplasms. *Magn Reson Imag*, 11 : 67-71, 1993.
- 13) Loesberg AC, Korman M, Lipton MJ : Magnetization transfer imaging of normal and abnormal liver at 0.1T. *Invest Radiol*, 28 : 726-731, 1993.
- 14) Hollett MD, Aisen AM, Yeung HN, Francis IR, Bree RL : Magnetization transfer contrast imaging of hepatic neoplasms. *Magn Reson Imag*, 12 : 1-8, 1994.
- 15) Kurki TJI, Niemi PT, Lundbom N : Gadolinium-

- enhanced magnetization transfer contrast imaging of intracranial tumors. JMRI, 2 : 401-406, 1992.
- 16) Tanttu JI, Sepponen RE, Lipton MJ, Kuusela T : Synergistic enhancement of MRI with Gd-DTPA and magnetization transfer. J Comput Assist Tomogr, 16 : 19-24, 1992.
 - 17) Finelli DA, Hurst GC, Gullapali RP, Bellon EM : Improved contrast of enhancing brain lesions on postgadolinium, T₁-weighted spin-echo images with use of magnetization transfer. Radiology, 190 : 553-559, 1994.
 - 18) Elster AD, King JC, Mathews VP, Hamilton CA: Cranial tissues : appearance at gadolinium-enhanced and nonenhanced MR imaging with magnetization transfer contrast. Radiology, 190 : 541-546, 1994.
 - 19) Mathews VP, King JC, Elster AD, Hamilton CA: Cerebral infarction : effect of dose and magnetization transfer saturation at gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology, 190 : 547-552, 1994.
 - 20) Onaya H, Yoshioka H, Itai Y, Niitsu M, Anno I, Okumura T : Hepatic tumors : magnetization transfer MR imaging with gadolinium enhancement. JMRI, 1995. (in press)
 - 21) 女屋博昭, 吉岡 大, 新津 守, 他 : 陽子線治療における照射部肝組織のMR所見. 日磁医誌, 14 (suppl.) : 234, 1994.
 - 22) Yoshioka H, Takahashi H, Onaya H, Anno I, Niitsu M, Itai Y : Acute change of exercised muscle using magnetization transfer contrast MR imaging. Magn Reson Imag, 12 : 991-997, 1994.
 - 23) Hendrick RE, Raff U : Image contrast and noise, in Magnetic resonance imaging, 2nd edition, ed. by Stark DD, Bradley WG Jr, Mosby year book, St. Louis, 1992, pp109-144.
 - 24) Okumura T, Itai Y, Tsuji H, Matsueda k, Matsuzaki Y, Tsujii H : Focused radiation hepatitis after bragg-peak proton therapy for hepatocellular carcinoma : CT findings. J Comput Assist Tomogr, 18 : 821-823, 1994.
 - 25) Unger EC, Lee JKT, Weyman PJ : CT and MR imaging of radiation hepatitis. J Comput Assist Tomogr, 11 : 264-268, 1987.

Magnetization Transfer Contrast MR Imaging with Gadolinium Enhancement : Evaluation of Hepatic Radiation Injury after Proton Beam Therapy

Hiroaki ONAYA¹, Hiroshi YOSHIOKA^{1,3}, Yuji ITAI¹,
Mamoru NIITSU¹, Izumi ANNO¹, Hiroshi TSUJI²,
Toshiyuki OKUMURA², Hirohiko TSUJII^{2,3}

¹*Department of Radiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305*

²*Proton Medical Research Center*

³*Division of Radiation Medicine, National Institute of Radiological Sciences*

The purpose of this study was to define the usefulness of magnetization transfer contrast (MTC) magnetic resonance (MR) imaging combined with paramagnetic agent in the evaluation of the radiation-induced liver injury. Thirteen patients with hepatic tumors (nine hepatocellular carcinomas [HCC] and two metastases), who had received the proton beam radiotherapy, underwent MR imaging at 1.5T with T₂-weighted, proton-density-weighted, and T₁-weighted spin echo (SE) and gadolinium-enhanced T₁-weighted SE images. Gradient-recalled-echo (GRE) images were obtained with and without MTC pulse, before and after injection of gadolinium. The contrast and contrast-to-noise ratios (C/N) between the irradiated area and surrounding liver were calculated for each image with nine patients showing signal intensity difference corresponded to the irradiated portion. Enhanced MTC-GRE images showed a precise demarcation of the irradiation port and made it possible to differentiate from HCC. Enhanced MTC-GRE images had the highest C/N values of all images. Although T₂-weighted SE imaging had the highest contrast values, no significant difference in contrast was found between enhanced MTC-GRE imaging and T₂-weighted SE imaging. Thus, Gadolinium-enhanced MTC-GRE images are effective for evaluating hepatic radiation injury after proton beam therapy.