

## 瀰慢性肝疾患の MRI：今までの成果と今後の展望

村上卓道, 津田 恭, 金 東石, 友田 要,  
鳴海善文, 中村仁信

大阪大学医学部放射線医学教室

### はじめに

肝炎や肝硬変等の瀰慢性肝疾患は、肝機能検査やウイルスの抗原、抗体価等の生化学的検査が主な診断法となっているが、瀰慢性肝疾患に伴う形態、病理的な変化が画像に反映され、臨床に寄与する場合も少なくない。しかし、これらの画像所見が、時に腫瘍性病変と鑑別を要する場合や合併する腫瘍の描出を妨げる場合があり、瀰慢性肝疾患に特徴的な画像所見を知るとは、腫瘍性病変の診断に必要不可欠である。

MRI はその優れた組織コントラスト分解能から、肝疾患の診断に重要な診断法である。MRI による瀰慢性肝疾患の診断に関する今までの成果として、形態学的な特徴所見が明らかにされてきた。しかし、MRI の能力は形態学的な診断能に留まらず、組織灌流や拡散を強調する画像や、組織に特異的な機能によって集積する造影剤によって、瀰慢性肝疾患における肝機能を画像化できる可能性がでてきた。

本稿では、今までの成果として各瀰慢性肝疾患に伴う病態、形態的变化の画像所見を示すと共に、今後の展望としての肝機能強調画像の可能性を述べる。

### 今までの成果

#### 1) 脂肪肝

脂肪肝は、肥満、アルコールの多飲、長期間の中心静脈栄養などで、トリグリセライド等の脂質が肝内に沈着している状態である<sup>1)</sup>。脂肪の沈着の程度や分布はまちまちで、肝全体に瀰慢性に沈着するものから、葉、区域単位に沈着するもの、または地図状に不均一に沈着したり、結節状に沈着するものがある。これらは、主として肝内各部の門脈血流の多少に影響される<sup>2)</sup>。

高度の脂肪の沈着部は MRI の T<sub>1</sub> 強調スピンエコー (SE) 像で高信号に描出されるが、軽度の場合は通常の T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 強調 SE 像では描出が困難である<sup>3)</sup>。しかし gradient echo 法の out of phase 像や, fat suppression 法を用いれば脂肪沈着部が低信号として描出できる<sup>4)</sup> (Fig. 1)。In phase と out of phase の信号の差から脂肪の沈着程度を定量的に評価する報告もある<sup>5)</sup>。

脂肪が結節状に沈着している場合、高分化型肝細胞癌内の脂肪沈着との鑑別が重要となる<sup>6)</sup>。

このような場合、被膜の有無や、内部血管の有無など、鑑別には総合的な判断が必要となる。

#### 2) 肝 炎

肝炎では肝細胞傷害や炎症細胞の浸潤による浮腫が肝にみられる。これらの変化は重度であれば T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 値の延長として捉えられることが

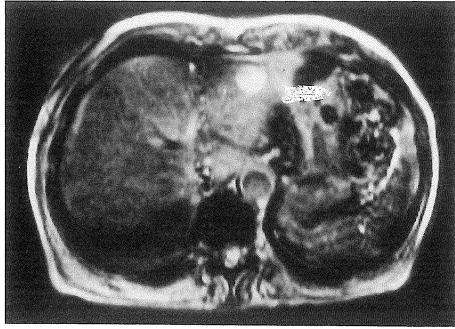


Fig. 1. Fatty liver. Out of phase gradient echo image (130/11/60) shows decreased signal intensity in fat deposited area.

ある<sup>7)</sup>が、感度が低い。劇症肝炎のような強い炎症に伴う肝壊死部は T<sub>2</sub> 強調 SE 像で高信号に、T<sub>1</sub> 強調 SE 像で低信号に描出され、逆に再生部は T<sub>2</sub> 強調 SE 像で低信号、T<sub>1</sub> 強調 SE 像で高信号に描出される (Fig. 2)<sup>8)</sup>。これらの所見は壊死後肝炎の線維化した部分と再生部でもみられる<sup>9)</sup>。

### 3) 肝硬変

肝硬変では、肝細胞壊死や変性後に瀰慢性の線維化や再生結節の形成が起こっている。非可

逆性の線維化がグリソン鞘間に起こり、肝の組織的な構築が破壊される<sup>10)</sup>。

形態学的には肝右葉の萎縮、(肝左葉) 外側区、尾状葉の腫大、表面の凹凸などがみられる (Fig. 3)<sup>11)</sup>。肝内の線維化は、MRI では空間分解能の制限から、比較的線維隔壁が厚くならないと描出できない。厚い線維隔壁や線維組織の集簇部位 (confluent of hepatic fibrosis) は、線維隔壁内の炎症細胞の浸潤や偽胆管腔の存在のため、T<sub>2</sub> 強調 SE 像で高信号に描出される (Fig. 3)<sup>12)~14)</sup>。また、Gd-DTPA 等の細胞外液性の造影剤を用いた造影 MRI では、線維組織間の間質腔は造影剤が停滞し濃染される<sup>12)</sup>。肝細胞に取り込まれ、胆汁中に排泄される MRI の胆汁排泄型の造影剤 (Mn-DPDP など) では、正常肝細胞の減少した同部は造影が不良で、同じく造影されない腫瘍との鑑別が困難な場合がある<sup>15)</sup>。

肝硬変の再生結節には、大結節型と小結節型があり、更に鉄沈着のあるものと無いものがある。鉄沈着再生結節は、T<sub>2</sub> 強調 SE 像や gradient echo 像で低信号の結節として描出される (Fig. 4)<sup>13),14),16)</sup>。しかし、gradient echo

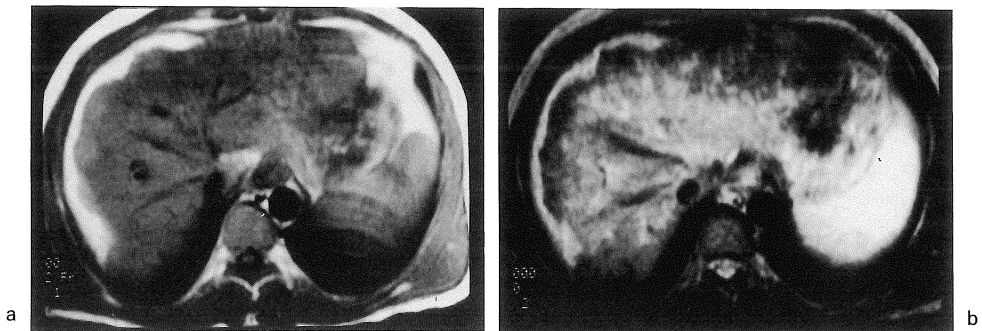


Fig. 2. Fulminant hepatitis.

(Reproduced with permission from Radiology, 198 : 239-242, Fig. 1)

a) T<sub>1</sub>-weighted spin echo (SE) image (TR/TE, 500/30) shows the peripheral nodular regeneration as hyperintense nodules and the central liver necrosis as regions of medium signal intensity.

b) T<sub>2</sub>-weighted SE image (2000/80) shows the peripheral nodular regeneration as hypointense nodules and the central liver necrosis as regions of high signal intensity.

1997年3月27日受理

別刷請求先 〒565 大阪府吹田市山田丘2-2 大阪大学医学部放射線医学教室 村上卓道

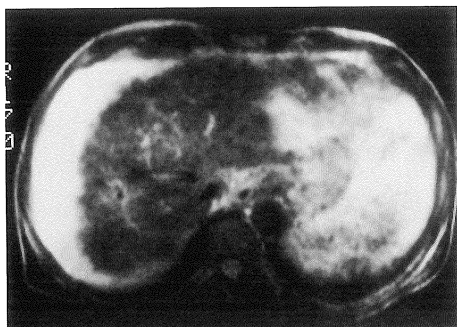


Fig. 3. Confluent of hepatic fibrosis in cirrhotic liver. T<sub>2</sub>-weighted SE image (2600/70) shows confluent hepatic fibrosis in the anterior segment as high intensity area. Deformity of the liver and ascites is seen.

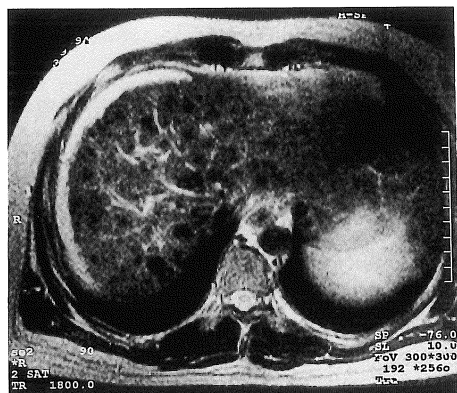


Fig. 4. Siderotic regenerating nodules in the cirrhotic liver. T<sub>2</sub>-weighted SE image (1800/80) shows siderotic nodules as obvious low intensity nodules.

像で描出されず、T<sub>1</sub>強調SE像で高信号に、T<sub>2</sub>強調SE像で低信号に描出される鉄沈着のない再生結節がある。これは、hyperplasticな肝細胞からなる再生結節自体のT<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>値が短縮している<sup>6)</sup>、再生結節を取り囲む線維隔壁に炎症細胞の浸潤や偽胆管の増生のあるために隔壁のT<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>値が延長して、再生結節が相対的にT<sub>1</sub>強調SE像で高信号に、T<sub>2</sub>強調SE像で低信号に描出されている<sup>13),14)</sup>、等の原因が考えられている。MRIの胆汁排泄型の造影剤では、

再生結節が濃染される場合がある。これは、肝硬変の再生結節の肝細胞の造影剤取り込み機能は保たれているが、正常肝細胞よりも造影剤の排泄系である胆管系が再生の過程で不完全になるために、排泄が遅れるのが原因と考えられている<sup>15)</sup>。

#### 4) ヘモクロマトーシス

ヘモクロマトーシスは、肝臓をはじめとする種々の臓器に鉄が過剰に沈着し、二次的に肝硬変や糖尿病をきたす疾患である<sup>17)</sup>。肝臓では肝細胞内やKupffer細胞内に鉄沈着がみられ、T<sub>2</sub>強調SE像やgradient echo像で肝実質が瀰漫性の信号低下を示す (Fig. 5)<sup>18)</sup>。

#### 5) Budd-Chiari 症候群

Budd-Chiari 症候群は肝静脈および下大静脈に閉塞を生じて、腹水、下肢の浮腫、腹部皮下静脈の怒張などの症状を呈する症候群である<sup>19)</sup>。形態的には肝静脈の drainage の閉塞により門脈血流の低下する部分が萎縮し、保たれる部分が腫大する<sup>20)</sup>。尾状葉の drainage vein が保たれることが多く、尾状葉の腫大が特徴的である。MRIでは鬱血、萎縮、鉄沈着のある肝実質部分の濃度、信号が異なるために、肝実質は不均一に描出される<sup>21)</sup>。

#### 6) 糖原病

糖原病は、肝内に glycogen が沈着する疾患



Fig. 5. Hemochromatosis. T<sub>2</sub>-weighted SE image (1800/70) shows diffuse low intensity of the liver parenchyma with massive iron deposition.

である。MRIでは沈着した glycogen の T<sub>1</sub> 値短縮効果によって肝実質の信号が T<sub>1</sub> 強調 SE 像で上昇する場合がある。また、腺腫が見られる場合もある (Fig. 6)。

#### 7) Wilson 病

Wilson 病は銅が体内へ沈着する伴性劣性遺伝疾患である。銅は結合蛋白と共に肝に沈着しており、MRIでの信号変化はほとんどない<sup>5),22)</sup>。しかし、Wilson 病での肝硬変は大結節型であり、比較的大きな再生結節が T<sub>1</sub> 強調像で高信号に、T<sub>2</sub> 強調像で低信号に認められることがある。この原因として銅自体による T<sub>1</sub> 短縮効果<sup>23)</sup>、結合蛋白による T<sub>1</sub> 短縮効果<sup>24)</sup>、再生結節内の hyperplastic な肝細胞自体の T<sub>1</sub> 値が短いため、それとも再生結節を取り囲む線維隔壁の T<sub>1</sub> 値が長く低信号を示すために相対的に再生結節が高信号を示す、等が考えられている。

#### 8) 瀰漫性肝疾患に伴う門脈圧亢進症

門脈圧亢進症は種々の原因で起こるが、門脈圧をあげる原因の病変部の位置で特発性、先天性の肝線維症等の肝内前類洞型ものと、肝硬変症のような肝内後類洞型のもの、更に Budd-Chiari 症候群のような肝外肝後型のものがある。門脈圧亢進症では門脈血を大循環に逃がすための側副血行路が発達し、SE 法では flow void として、gradient echo 法では flow relat-

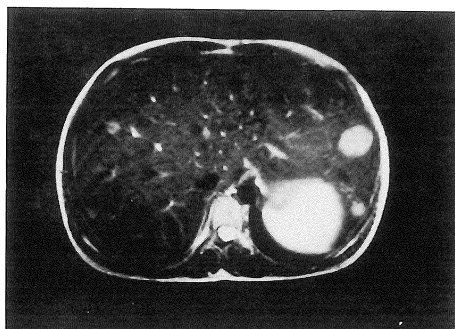


Fig. 6. Glycogen storage disease. T<sub>2</sub>-weighted SE image (1800/70) shows adenoma as high intensity nodules.

ed enhancement として認められる (Fig. 7)。更に、maximum intensity projection 法を用いた MR angiography によって、側副血行路の三次元的な広がりが見られる。

脾には門脈圧の亢進に伴う濾胞内の出血の成れの果てである Gamna-Gandy 結節が生じることがあるが、これはヘモジデリンを含んでいるために gradient echo 像で低信号の結節として描出される (Fig. 8)<sup>25)</sup>。

### 今後の展望

- 1) 組織灌流, 拡散強調画像 (Perfusion & Diffusion weighted image)

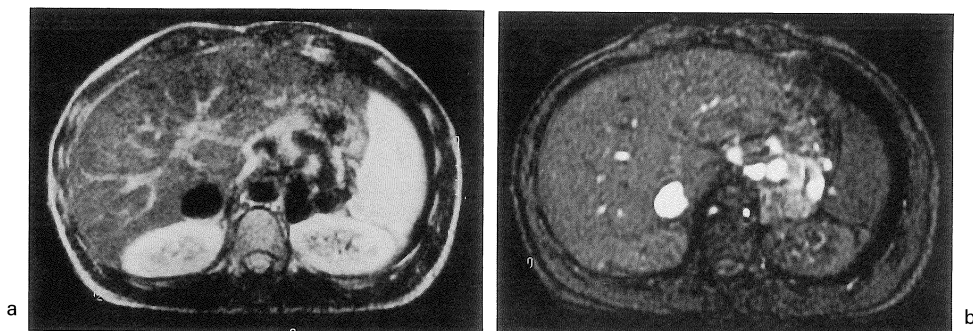


Fig. 7. Varices due to portal hypertension. a) T<sub>2</sub>-weighted SE image (1800/70) shows varices as low intensity canals due to flow void. b) T<sub>1</sub>-weighted gradient echo image (120/8/60) shows varices as high intensity canals due to flow related enhancement.

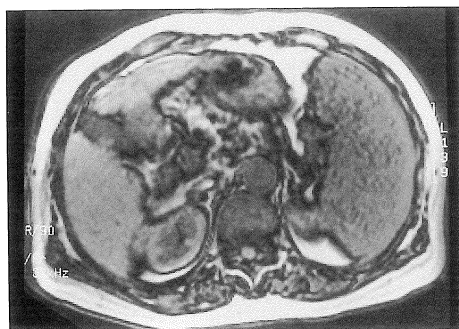


Fig. 8. Gamna-Gandy bodies in the spleen Gradient echo image (90/2.6/50) shows Gamna-Gandy bodies as multiple small low-intensity nodules in the spleen.

MRI 信号はプロトン密度、 $T_1$ 、 $T_2$  緩和時間以外に拡散 (diffusion) の影響を受けることが知られている。強い拡散検出用の傾斜磁場を印加することによって、拡散によるマイクロレベルの分子運動によるプロトンの位相変化を信号変化として捉えることができる。しかし、生体内では拡散は生体膜によって制限を受けたり、毛細血管内の血流 (組織灌流, perfusion) が拡散と類似した動きを示す。これら生体内での拡散や組織灌流等のマイクロレベルの不規則な運動を、各ボクセルごとの intravoxel incoherent motion (IVIM) と総称している。そして、この IVIM の指標となる係数を apparent diffusion coefficient (ADC) と呼ぶ。しかし生体で ADC を測定する場合、IVIM はミクロの動きのため、呼吸などの生体の動きが問題となる。従来の SE 法を用いた方法では撮像時間が長く、腹部領域では用いられなかった。しかし、近年開発されたエコープラナー法や spiral scan 法等の高速撮像法を利用することにより腹部領域への応用が研究されるようになってきた<sup>26)~28)</sup>。瀰慢性肝疾患においても、その組織学的変化に伴う肝の ADC の変化が評価できる可能性がある (Fig. 9)。

## 2) 組織特異性造影剤を用いた肝機能評価

肝の組織特異性造影剤には、網内系に取り込

まれる superparamagnetic iron oxide (SPIO)<sup>29)</sup> と、肝細胞に受動的に取り込まれ、胆汁中に能動的に排泄される Mn-DPDP, Gd-EOB-DTPA, Gd-BOPTA 等の胆汁排泄型の造影剤がある<sup>15),30),31)</sup>。これらの造影剤は、網内系機能や肝細胞機能のある肝実質部分に取り込まれ造影するが、これらの機能の低下または消失する腫瘍部分は造影しないため、腫瘍と正常肝実質とのコントラストを向上させる働きを持つ<sup>15),30)</sup>。

このように、造影能が肝機能に影響される肝組織特異性造影剤は、造影能から瀰慢性肝疾患の肝機能を定量できる可能性を持つ。急性肝障害の肝機能評価の可能性を検討するために、人為的に異なった程度の肝障害ラットを作り、Gd-EOB-DTPA の造影能の比較を行った実験では、肝障害が強くなる程、最大造影値が低下し、排泄遅延がおこり造影が遷延することが明らかとなった (Fig. 10)。更にその程度は、肝障害の程度を示す ICG の値と相関していた。すなわち、全肝としての肝機能のみを反映する ICG 値と異なり、肝の部分的な機能をも評価できる可能性がある<sup>32)</sup>。しかし、これらの臨

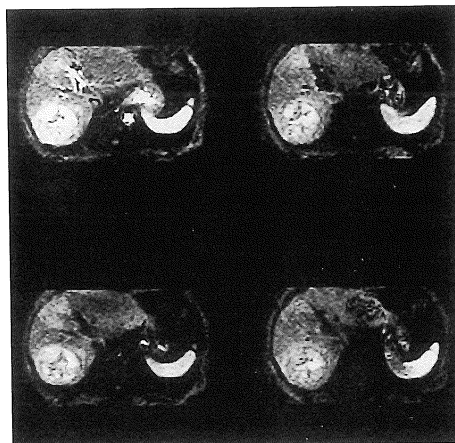


Fig. 9. Diffusion weighted echo planar images of the liver. b-factor of left upper : 3 sec/mm<sup>2</sup>, right upper : 117, left lower : 230, right lower : 405  
Signal intensity of the liver parenchyma and tumor decreases as increasing b-factor.

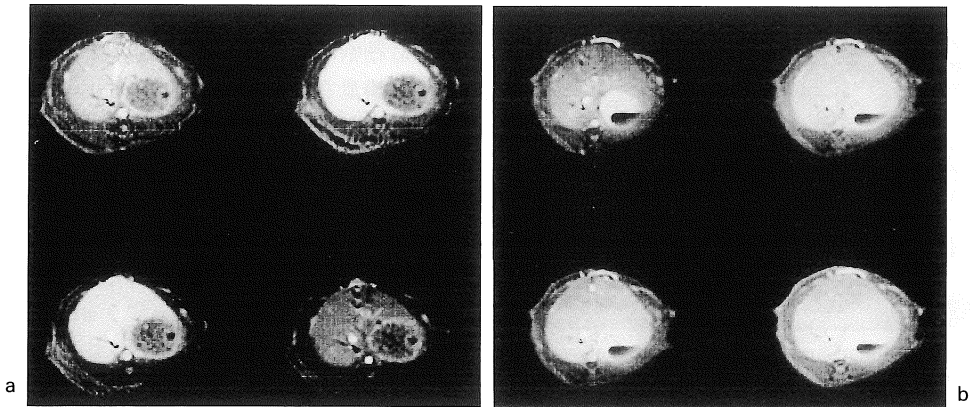


Fig. 10. Gd-EOB-DTPA enhanced T<sub>1</sub>-weighted SE image (300/12, 4.7T) of the rat liver. Left upper : precontrast image, right upper : 1 min after enhancement (early phase), left lower : 10 min after (late phase), right lower : 60 min after (delayed phase). a) The normal liver shows well early enhancement and gradual decrease of enhancement in the late to delayed phases. b) The dysfunction liver by intraperitoneal administration of CCl<sub>4</sub> shows decrease of peak enhancement in the early phase and prolonged enhancement in the delayed phase.

床応用には、閾値の決定等、まだ多くの研究課題が残されている。

慢性肝疾患の肝機能評価の可能性の検討として、Mn-DPDPによる非肝硬変群と肝硬変群との造影能の比較を行ったところ、肝硬変群の肝実質の造影能が非肝硬変群よりも有意に低かった<sup>15)</sup>。取り込みの不良な線維化部分、MR信号を低下させる鉄沈着部分、更には傷害された肝細胞自体の造影剤の取り込み不良などの原因が重なって、肝実質の描出能が不良となったと考えられる<sup>15)</sup> (Fig. 11)。

以上のように、急性および慢性の肝障害共に、組織特異性造影剤による造影能から肝機能を推測できる可能性がある<sup>15),32)</sup>。

### おわりに

今までの成果として、各瀰慢性肝疾患に伴う形態、病理的な変化がMRIでどのように描出されるかを示した。これらを知っておくことは、合併する腫瘍の描出や鑑別に重要である。また、今後の展望として、組織灌流や拡散を強調する画像や、組織特異性造影剤によって瀰慢

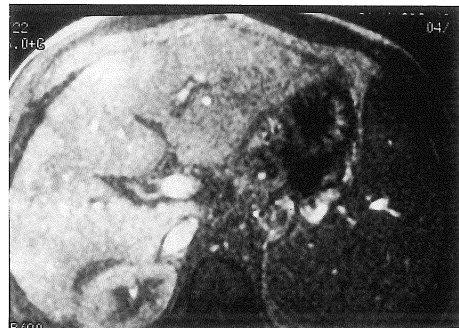


Fig. 11. Cirrhotic liver. Mn-DPDP enhanced fast spoiled GRASS image (100/4.2/90°) shows heterogeneous enhancement of the liver parenchyma.

性肝疾患における肝機能を画像化できる可能性を示した。これらには、部分肝機能を評価できる可能性があるが、更なる研究が必要である。

### 文 献

- 1) Nomura F, Ohnishi K, Ochiai T, et al. : Obesity-related nonalcoholic fatty liver : CT features and follow-up studies after low calorie diet. Radiolo-

- gy, 162 : 845-847, 1987.
- 2) Arai K, Matsui O, Takashima T, et al. : Focal spared area in fatty liver caused by regional decreased portal flow. *AJR*, 151 : 300-302, 1988.
  - 3) Stark DD : The liver, pancreas, and spleen. in *Magnetic resonance imaging of the body*, ed. by Higgins CB, Hrecak H, Raven Press, New York, 1987, pp347-372.
  - 4) Edelman RR, Hahn PF, Buxton R, et al. : Rapid MR imaging with suspended respiration : Clinical application in the liver. *Radiology*, 161 : 125-131, 1986.
  - 5) 本城和光 : Gradient echo 法による肝内脂肪検出および定量性に関する基礎的検討. *日磁医誌*, 14 : 113-124, 1994.
  - 6) Kadoya M, Matsui O, Takashima T, et al. : Hepatocellular carcinoma : Correlation of MR imaging and histologic findings. *Radiology*, 183 : 819-825, 1992.
  - 7) Stark DD, Bass NM, Moss AA, et al. : Nuclear magnetic resonance imaging of experimentally induced liver disease. *Radiology*, 148 : 743-751, 1983.
  - 8) Murakami T, Baron RL, Peterson MS : Liver necrosis and regeneration after fulminant hepatitis : Pathologic correlation with CT and MR findings. *Radiology*, 198 : 239-242, 1996.
  - 9) Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, et al. : CT and MR images of postnecrotic liver scars. *J Comput Assist Tomogr*, 12 : 971-975, 1988.
  - 10) Popper H : Pathologic aspects of cirrhosis : a review. *Am J Pathol*, 87 : 228-264, 1977.
  - 11) Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci J, JR, et al. : Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology : A radiological and pathological analysis. *Radiology*, 135 : 273-283, 1980.
  - 12) Ohtomo K, Baron RL, Dodd GD III, et al. : Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis : Evaluation with MR imaging. *Radiology*, 189 : 871-874, 1993.
  - 13) Murakami T, Kuroda C, Marukawa T, et al. : Regenerating nodules of hepatic cirrhosis ; MR findings with pathologic correlation. *AJR*, 155 : 1227-1231, 1990.
  - 14) Ohtomo K, Itai Y, Ohtomo Y, et al. : Regeneration nodules of liver cirrhosis : MR imaging with pathologic correlation. *AJR*, 154 : 505-507, 1990.
  - 15) Murakami T, Baron RL, Federle MP, et al. : Cirrhosis of the liver : MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*, 198 : 567-572, 1996.
  - 16) Murakami T, Nakamura H, Hori S, et al. : CT and MRI of siderotic regenerating nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr*, 16 : 578-582, 1992.
  - 17) Grace ND : Iron metabolism and hemochromatosis. *Pathology of liver*. Churchill Livingstone, New York, 1987, pp1159-1176.
  - 18) Leung AW-L, Steiner RE, Young IR : NMR imaging of the liver in two cases of iron overload. *J Comput Assist Tomogr*, 8 : 446-449, 1984.
  - 19) Cho KJ : Vascular disease of the liver. in : *Alimentary tract radiology*, fifth ed, vol II, ed. by Freeny PC, Stevenson GW, Mosby, Saint Louis, 1994, pp1604-1629.
  - 20) Starzl TE, Halgrimson CG, Francavilla FR, et al. : The origin, hormonal nature and action of hepatrophic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet*, 137 : 179-199, 1973.
  - 21) Becker CD, Scheidegger J, Marincek B : Hepatic vein occlusion : morphologic features on computed tomography and ultrasonography. *Gastrointest Radiol*, 11 : 305-311, 1986.
  - 22) Dixon AK, Walshe JM : Computed tomography of the liver in Wilson disease. *J Comput Assist Tomogr*, 8 : 46-49, 1984.
  - 23) Ebara M, Watanabe S, Kita K, et al. : MR imaging of small hepatocellular carcinoma : effect of ontratamoral copper content on signal intensity. *Radiology*, 180 : 617-621, 1991.
  - 24) Kitagawa K, Matsui O, Kadoya M, et al. : Hepatocellular carcinoma with excessive copper accumulation : CT and MR findings. *Radiology*, 180 : 623-628, 1991.
  - 25) Minami M, Itai Y, Ohtomo K, et al. : Siderotic nodules in the spleen ; MR imaging of portal hypertension. *Radiology*, 172 : 681-684, 1989.
  - 26) 津田 恭, 村上卓道, 櫻井康介, 他 : Spiral IVIM sequence を用いた腎臓の ADC の評価の試み. *日本医放会誌*, 57 : 19-22, 1997.

- 27) Muller MF, Prasad P, Siewert B, et al. : Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology*, 190 : 475-478, 1994.
- 28) Muller MF, Prasad PV, Bimmler D, et al. : Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology*, 193 : 711-715, 1994.
- 29) Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology*, 168 : 297-301, 1988.
- 30) Lim KO, Stark DD, Leese PT, et al. : Hepatobiliary MR imaging : First human experience with MnDPDP. *Radiology*, 178 : 79-82, 1991.
- 31) Hamm B, Staks T, Muhler A, et al. : Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent : safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*, 195 : 785-792, 1995.
- 32) Kim T, Murakami T, Hasuike Y, et al. : Experimental hepatic dysfunction : Evaluation by MR imaging with Gd-EOB-DTPA. *JMRI* (in press).



## **MRI of Diffuse Liver Disease : Results and Prospects**

Takamichi MURAKAMI, Kyo TSUDA, Tonsok KIM,  
Kaname TOMODA, Yoshifumi NARUMI, Hironobu NAKAMURA

*Department of Radiology, Osaka University Medical School  
2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565*

To know the specific MR findings of pathological changes due to each diffuse liver disease is very important for detecting and diagnosing focal liver tumor in patients with diffuse liver disease, because many kind of morphological and pathological changes due to diffuse liver disease affect MR imaging findings.

As a results, many specific findings of each diffuse liver disease were reported. Marked fatty infiltration in the liver is demonstrated as high intensity by in-phase T<sub>1</sub>-weighted MR images and low intensity by out-of-phase T<sub>1</sub>-weighted MR images. While liver necrosis due to severe hepatitis is seen as low intensity on T<sub>1</sub>-weighted spin echo images and high intensity on T<sub>2</sub>-weighted spin echo images, regeneration is seen as high intensity on T<sub>1</sub>-weighted spin echo images and low intensity on T<sub>2</sub>-weighted images. Gradient echo images can show regenerating nodules with iron deposition as low intensity nodules due to susceptibility effect. Fibrotic septum with inflammatory cell infiltration or rich pseudo bile duct show high intensity on T<sub>2</sub>-weighted images. The liver with iron deposition due to hemochromatosis is demonstrated as diffuse low intensity.

As a prospects, MRI may have an ability to show the liver function. MRI has become to be able to evaluate intravoxel incoherent motion (IVIM, diffusion and perfusion) of the tissue of the upper abdomen. It may be possible to evaluate IVIM of the liver parenchyma with diffuse liver disease. Tissue specific contrast medium for the liver will be available. These contrast media accumulate the liver parenchyma having normal liver function. So, MRI with these contrast media may have an ability to evaluate not only whole liver function but also partial liver function in localized area.

It should be recognized that MRI is one of the important diagnostic modalities of diffuse liver disease.