

MRI 用造影剤としてのコンドロイチン硫酸鉄コロイドの有用性 —肝細胞癌の分化度診断の試み—

兒玉富美子

鳥取大学医学部放射線医学教室

動物実験および臨床例の検討を行った。

はじめに

MRI は今や肝占拠性病変の診断に欠かせない検査法の 1 つとなっている。その診断能の向上には装置自体の改良に加えて検査法の改善が必要と思われる。その一端として、現在 superparamagnetic iron oxide (SPIO) などの陰性造影剤の開発が行われているが^{1),2)}、我々は以前より MRI 用陰性造影剤としてコンドロイチン硫酸鉄コロイドの有用性を検討してきた^{3)~7)}。コンドロイチン硫酸鉄コロイド (chondroitin sulfate iron colloid; CSIC; 商品名プルタル, 大日本製薬, 大阪) は常磁性体である 3 価の鉄イオンを持つコンドロイチン硫酸を保護コロイドとする安定な鉄コロイド製剤である。主な物理学的性状は、平均分子量 75,000、水溶液中の粒子径; 100 nm 以上、 T_1 緩和定数・ T_2 緩和定数はそれぞれ 0.44, 2.3 $s^{-1}mM^{-1}$ (1.5 T spectrometer, 22°C) である。常磁性体ではあるがコロイドの形態を持つ製剤であるため、従来の Gd-DTPA などより強い T_2 短縮効果を示す。静注されると主に肝網内系細胞 (Kupffer 細胞) に貪食され正常肝組織の信号強度を低下させる。本研究では、肝細胞癌の分化度による造影能の違いを検討するため

対象および方法

1) ラット肝癌における CSIC 分布の検討

基礎実験としてラット肝癌を用い、正常肝実質と肝腫瘍部分での CSIC の分布をマイクロオートラジオグラフィーにより調べた。実験動物としていずれも体重約 350 g の Wistar 系ラット 6 匹を用いた。肝癌モデルは北川らの方法で 0.06% 3'-methyl diaminobenzine (以下 DAB) の 3 カ月間連続投与により作成した⁸⁾。作成した肝結節モデル群計 5 匹及び正常群 1 匹に ⁵⁹Fe でラベルした CSIC (大日本製薬⁹⁾) を尾静脈より緩徐に静注し、4 時間後に肝臓を摘出、得られた組織を 10%ホルマリンで固定後、連続切片を作成した。

プレパラートは HE 染色とマイクロオートラジオグラフィーを作成した。マイクロオートラジオグラフィーは dipping 法で行い、試料を乳剤で被覆し 36 日間露出した後、現像定着した。検討方法は、標本を HE 染色によって病理学的に正常肝・高分化型肝癌・中～低分化型肝癌に分類した後、それぞれの鉄の分布状態をマイクロオートラジオグラフィーにより調べた。また、各群のマイクロオートラジオグラフィーの標

キーワード hepatocellular carcinoma, histologic grade, iron, contrast media, MR imaging

本より無作為に選び出した暗視野顕微鏡画像 (倍率×100) を画像処理システム (SP-1000, オリンパス, 東京) に転送し, 下記の式に基づいて輝度面積比を算出した。

$$\text{割合 (\%)} = \frac{\text{輝部面積 (mm}^2\text{)}}{\text{顕微鏡一視野総面積 (mm}^2\text{)}} \times 100$$

統計学的検討については Welch's t 検定を行い $p < 0.05$ を有意とした。

2) 肝細胞癌患者での CSIC 併用 MRI の病変描出能の検討

対象は手術が施行され, 切除標本により肝細胞癌と診断された 29 症例 (34 結節) である。内訳は男性 19 例, 女性 10 例, 平均年齢 58 歳である。結節は肝癌取り扱い規約に基づき, その分化度により高分化優位型 (= 高分化型肝癌と高分化・中分化が混在している肝癌をあわせた群, ただし高分化型が中分化型より優位なもの) 中～低分化型 (= 中分化型肝癌と中分化・低分化が混在している肝癌をあわせた群) の 2 型に分類した⁹⁾。内訳は, 高分化優位型 12 結節 (平均径 1.58 cm), 中～低分化型 22 結節 (平均径 3.94 cm) である。装置は MAGNETOM=H15 (シーメンス, 1.5 T) を使用した。CSIC 23.6 μ mol Fe/kg を緩徐に静注し, 静注前と静注 1 時間後の MRI を同一条件にて撮影した。撮像法は spin echo 法にて T₁ 強調像 (TR/TE/excitations=600/15/3), T₂ 強調像 (TR/TE/excitations=2000/90/2) の各シークエンスで行った。その他の撮像条件はスライス厚 10 mm, 2 mm gap, FOV 370 mm, 撮像 matrix 192×256 (T₁ 強調像), 160×256 (T₂ 強調像) とした。尚, アーチファクトが強く画像が不良であった 2 例の T₁ 強調像についてはデータを除いた。

なお, 検査前には患者に十分な説明を行い, 承諾を得て行った。また, CSIC の静注直後お

よび 24 時間以内では重篤な副作用は見られなかった。

上記病変につき CSIC の造影能について定性的・定量的検討を行った。定性的評価では, 筋肉や皮下脂肪といった軟部組織が視覚的にはほぼ等しい信号強度に見えるように焼き付けられたフィルムによって 3 人の放射線科医が読影を行った。定量的評価を行う場合は各結節の T₁, T₂ 強調像の撮像につき, 得られた画像の腫瘍部分と周辺肝実質及び back ground に関心領域を設定し, signal intensity (SI) を計測した後, 下記項目について検討を行なった。

a) CSIC 静注前後における腫瘍と肝臓の視覚的变化の検討

まず, 定性的評価として肝臓の信号強度の変化については CSIC 静注前後の画像を比較し, 低下・軽度低下・不変・軽度上昇・上昇の 5 群に分類した。その後, 各信号強度の変化を -2, -1, 0, 1, 2 とスコア化し Wilcoxon の符号順位検定により検定した。肝臓-腫瘍のコントラストについても同様に, CSIC 静注前後で得られた画像を検討し, 低下・軽度低下・不変・軽度上昇・上昇の 5 群に分類した。その後, 各信号強度を -2, -1, 0, 1, 2 とスコア化し, Wilcoxon の符号順位検定により検定した。

b) CSIC 静注前後における SNR の変化の統計学的検討

定量的評価として次の式により腫瘍と肝臓の signal to noise ratio (SNR) を算出した。

$$\text{SNR} = \text{signal intensity (SI)} / \text{noise (SD)}$$

そして肝臓および分化度により分類された肝癌 2 群について, CSIC 静注前後の SNR の変化を paired t 検定により検討した。

c) CSIC 静注前後における腫瘍-肝 contrast to noise ratio の変化の統計学的検討

次の式より, 腫瘍-肝 contrast to noise ratio (CNR) を算出した。

1997 年 3 月 11 日受理 1997 年 8 月 25 日改訂

別刷請求先 〒683 鳥取県米子市西町 36-1 鳥取大学医学部放射線医学教室 兒玉富美子

$$\text{CNR} = (\text{SI} ; \text{tumor} - \text{SI} ; \text{liver}) / \text{noise} (\text{SD})$$

a) と同様に分化度により分類された 2 群について、CSIC 静注前後の CNR の変化を paired t 検定により検討した。

結 果

1) ラット肝癌における CSIC の分布の検討

Fig. 1 に得られた肝癌の HE 染色を示す。

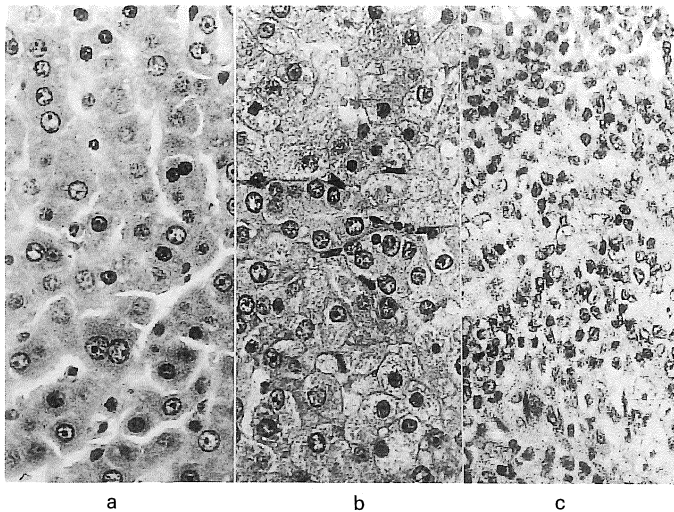


Fig. 1. Histologic appearance of liver tissue in rat (H-E stain, $\times 100$). (a) normal liver tissue, (b) well-differentiated hepatocellular carcinoma. Compared with normal liver tissue (a), mild cellular and structural atypia is noted, and can be diagnosed as a well-differentiated hepatocellular carcinoma. (c) poorly-differentiated hepatocellular carcinoma. Marked cellular and structural atypia is present, and can be diagnosed as a poorly-differentiated hepatocellular carcinoma.

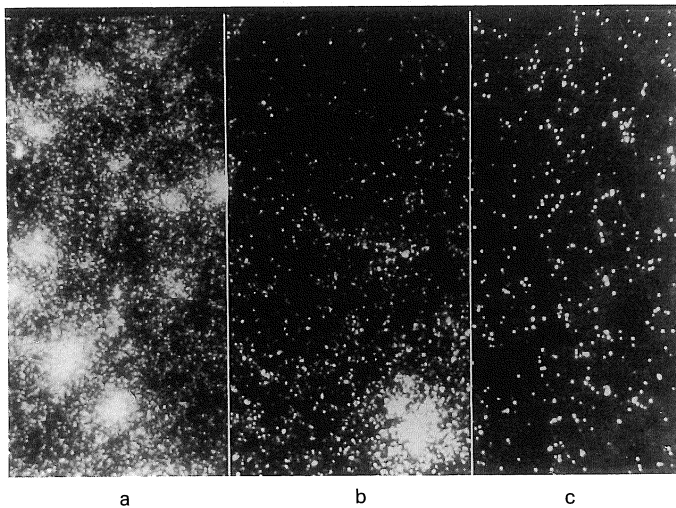


Fig. 2. Microautoradiography of the ^{59}Fe distribution in rat ($\times 100$). (a) normal liver tissue, (b) well-differentiated hepatocellular carcinoma, (c) poorly-differentiated hepatocellular carcinoma. ^{59}Fe that is taken in Kupffer cells is observed gleaming. In well-differentiated hepatocellular carcinoma, ^{59}Fe uptake is less pronounced than that of normal liver tissue. On the other hand there is little ^{59}Fe uptake in poorly-differentiated one.

DAB を投与した 5 匹では 15 結節の病変が確認できた。これらは全て肝細胞癌であった。内訳は高分化型が 2 結節、低分化型が 13 結節であった。

マイクロオトリラジオグラフィーでは正常肝と比較して高分化型肝癌で感光した箇所が少なく鉄の取り込み低下を認めた。また、低分化な肝癌では感光は殆んど確認できなかった (Fig. 2)。

これらを輝部面積測定した結果、正常肝と低

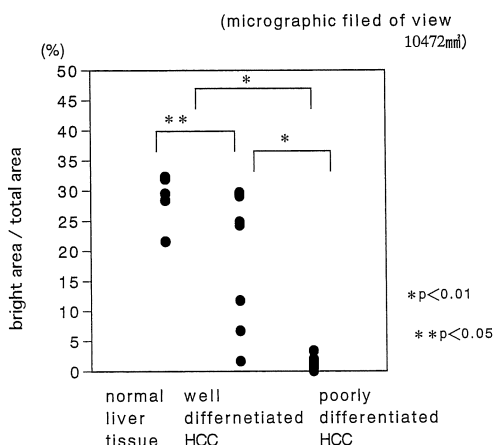


Fig. 3. Bright area measurement of liver tissue in rat with ⁵⁹Fe-CSIC administration. Compared with normal liver parenchyma, both well- and poorly-differentiated hepatocellular carcinoma show a significant decrease in bright areas. Poorly-differentiated hepatocellular carcinoma show a significant decrease in bright area compared with well-differentiated one.

分化型の肝癌では輝部の分布にばらつきはなかったが、高分化型肝癌ではばらつきを認めた。有意差検定の結果、正常肝に比べて高分化型肝癌・低分化型肝癌とも有意に輝部面積の低下を認めた（高分化型 $p < 0.05$ ，低分化型 $p < 0.01$ ）。また、高分化型肝癌と低分化型肝癌で比較すると低分化型で有意に輝部面積の低下を認めた ($p < 0.01$) (Fig. 3)。

2) 肝細胞癌患者におけるCSIC併用MRIの病変描出能の検討

a) CSIC静注前後における腫瘍と肝臓の視覚的变化の検討

視覚的には肝実質の信号強度は各撮像法においてCSIC静注前に比べて静注後は低下する傾向があった。そのうち、T₂強調像では顕著に信号強度が低下する例が半数近くに達したが、T₁強調像では信号強度の低下がほとんど見られない例も約1/3存在した。また、腫瘍-肝のコントラストは高分化優位型のT₁強調像を除いて、CSIC静注後有意に上昇する傾向にあっ

た。その割合を見てみると、高分化優位型ではT₁強調像58.3%、T₂強調像63.6%であったのに対し、中～低分化型ではT₁強調像81.8%、T₂強調像90.4%であった。これにより腫瘍の検出率は高分化優位型でCSIC静注前45～50%であったものが静注後75～82%に増加し、中～低分化型でも静注前81～100%であったものが静注後90～100%へと増加した (Table. 1, 2)。

b) CSIC静注前後におけるSNRの変化の統計学的検討

CSIC静注前後における肝実質のSNRの変化をFig. 4に示す。肝臓のSNRはT₂強調像でCSIC静注前に比べて静注後で低下し、SNRが低下した例が上昇・不変であった例に比べて多かった。また、統計学的にも有意差を認めた ($p < 0.01$)。しかし、T₁強調像では低下した例と上昇・不変であった例がほぼ同数で、統計学的にも有意差を認めなかった。

一方、腫瘍のSNRは分化度に関わらず、各撮像法において一定の傾向はなく、また統計学的にも有意差を認めなかった (Fig. 5)。

c) CSIC静注前後における腫瘍-肝 contrast to noise ratioの変化の統計学的検討

Fig. 6にCSIC静注前後における腫瘍-肝CNRの変化を示す。高分化優位型の群ではT₂強調像でのみ造影前後のCNRに有意な上昇を認めた ($p < 0.05$)。一方、中～低分化型群では、何れの撮像法でもCNRの有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。

症 例

症例1. 53歳 男性 高分化優位型肝細胞癌

何れの撮像法においても肝実質の信号強度はCSIC静注前に比較して静注後低下している。腫瘍はCSIC静注前の画像ではほとんど確認できないが、CSIC静注に伴って肝臓との間に軽いコントラスト上昇を生じ確認が容易となっている。しかし、その程度は中～低分化型のもの

Table 1. The Change of Visual Intensity of Liver and Tumor before and After CSIC Administration

the change of visual intensity	-2	-1	0	1	2	p
liver						
T ₁ weighted image	5	14	4	0	0	1.82 × 10 ⁻⁴
T ₂ weighted image	12	13	0	0	0	1.36 × 10 ⁻⁴
well-diff. dominant HCC						
T ₁ weighted image	1	1	2	4	3	0.144
T ₂ weighted image	0	0	5	3	4	0.0152
moderately to poorly-diff. HCC						
T ₁ weighted image	0	2	1	6	12	2.45 × 10 ⁻⁴
T ₂ weighted image	1	2	1	2	16	3.54 × 10 ⁻⁴

-2 : decrease
 -1 : slightly decrease
 0 : no change
 1 : slightly increase
 2 : increase

HCC: hepatocellular carcinoma

Table 2. Visual Tumor-Liver Contrast and Detection Rate in Patients with Hepato cellular Carcinoma

		visual tumor-liver contrast (%)			detection rate (%)	
		decrease	no change	increase	pre contrast	post contrast
well diff. dominant HCC	T ₁ weighted image	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (63.6)	5/11 (45.0)	9/11 (82.0)
	T ₂ weighted image	0 (0.0)	5 (41.7)	7 (58.3)	6/12 (50.0)	9/12 (75/0)
moderate-ly to poorly diff. HCC	T ₁ weighted image	1 (4.8)	1 (4.8)	19 (90.4)	17/21 (81.0)	19/21 (90.0)
	T ₂ weighted image	3 (13.6)	1 (4.5)	18 (81.8)	22/22 (100.0)	22/22 (100.0)

HCC: hepatocellular carcinoma

In Visual evaluation the tumor-liver contrast increased after administration of CSIC. And detection rate of either type of tumor increased.

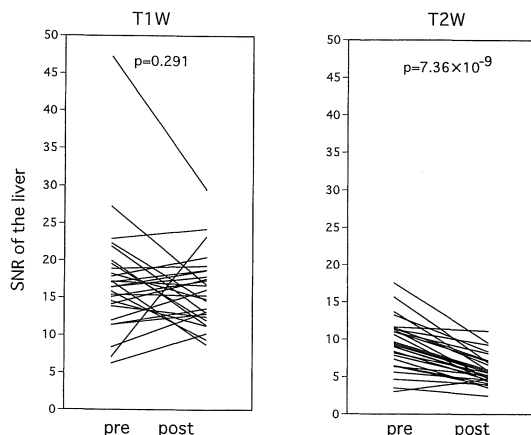


Fig. 4. Changes in SNR of the liver before and after CSIC injection. The SNR of the liver significantly decrease on T₂-weighted images after CSIC administration. In contrast, on T₁-weighted images, there is no significant decrease in SNR.

と比べわずかなものである (Fig. 7).

症例 2. 41 歳 男性 中分化型肝細胞癌

CSIC 静注前後で比較すると、肝臓の信号強度は両撮像法とも低下している。この症例では腫瘍の信号強度には変化を認めないため、CSIC 静注後、肝臓との間にコントラストを生じ、明瞭に描出されるようになっている

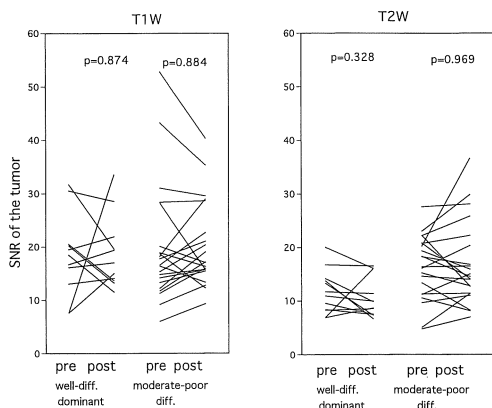


Fig. 5. Changes in SNR of the HCC before and after CSIC injection. The SNR of tumor does not correlate with histologic grade in all sequences after administration of CSIC.

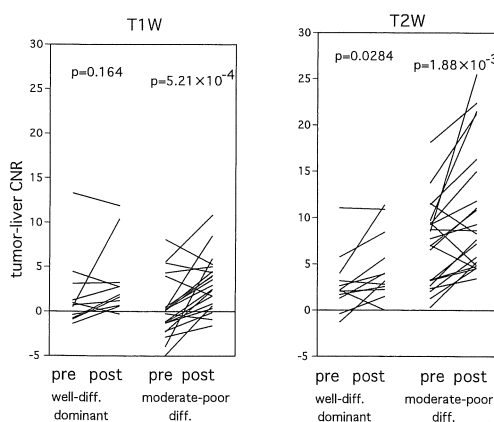


Fig. 6. Changes in CNR of the HCC before and after CSIC injection.

Except for the T₂-weighted image no significant increase of CNR is observed in cases of well differentiated dominant hepatocellular carcinoma. Moderately to poorly-differentiated one exhibit a significantly increase in CNR with all sequences after CSIC administration.

(Fig. 8).

考 察

1) ラット肝癌における CSIC の検討

CSIC は鉄欠乏性貧血の治療薬として用いられる鉄コロイド粒子である。中西らの報告では

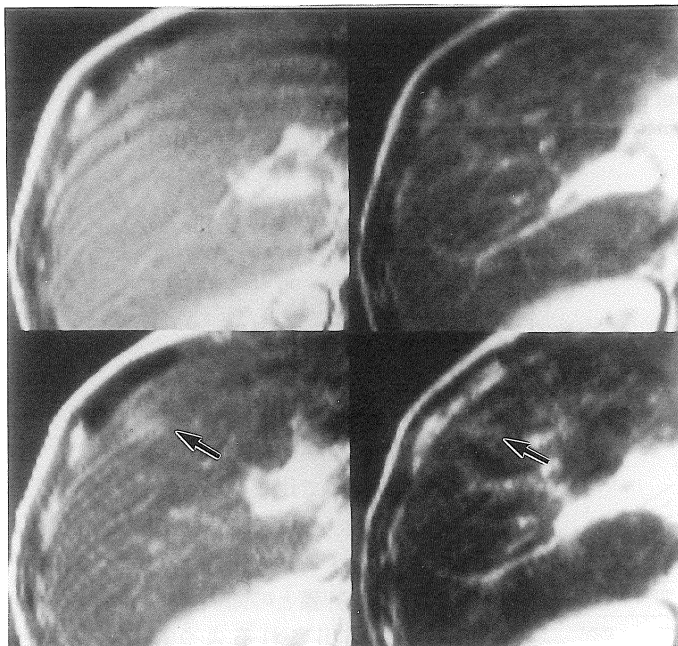


Fig. 7. Case 1 (well-differentiated hepatocellular carcinoma) pre-contrast T₁-weighted image (a) T₂-weighted image (b) and post-contrast T₁-weighted image (c) T₂-weighted image (d). Before CSIC administration we can hardly recognize the tumor. However, after CSIC administration, there is a slight increase in tumor-liver contrast and we can find the lesion. The degree of the increase is lower than moderately to poorly-differentiated type.

a	b
c	d

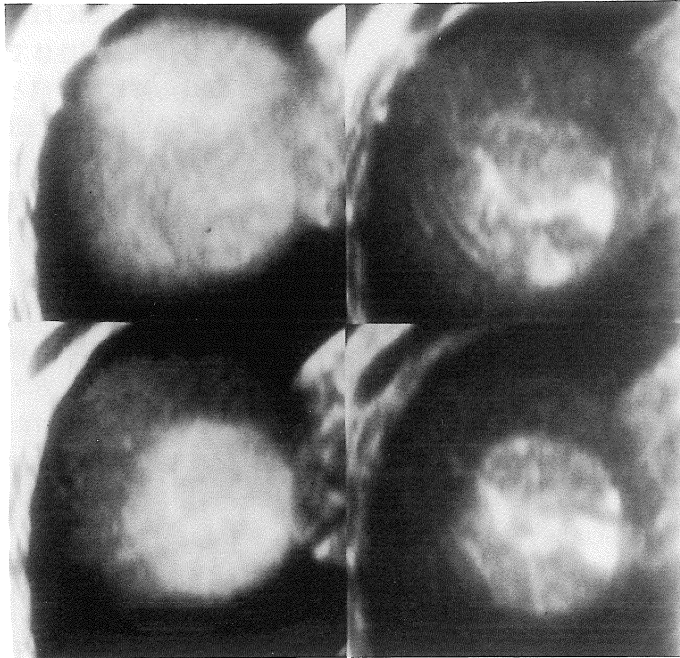


Fig. 8. Case 2 (moderately differentiated hepatocellular carcinoma) precontrast T₁-weighted image (a) T₂-weighted image (b) and postcontrast T₁-weighted image (c) T₂-weighted image (d).

We can recognize the tumor easily after CSIC administration due to an increase in contrast in comparison with surrounding liver.

The degree of the increase is higher than that on well differentiated dominant type.

The crackle high intensity area that is seen at the center of the tumor in T₂-weighted image is necrotic area.

a	b
c	d

CSICは、静注後4~5分の半減期で血中から急速に消失し、網内系細胞に貪食され貯蔵鉄として利用される。肝臓へは投与直後より急激な取込みを認め、投与量により15分から4時間で取り込みのピークに達する。その後、8時間あたりから徐々に赤血球に利用され、再び血液中に現れてくる。脾臓・骨髄などへの分布は6時間後から認められ、24時間後の比較的遅い時期になり、ピークを迎える^{10)~12)}。このため正常肝の場合、静注後1~4時間後ではCSICはKupffer細胞に取り込まれ、投与されたうちのほとんどが肝臓に分布すると考えられる。

マイクロオートラジオグラフィはKupffer細胞に取り込まれた⁵⁹Feを視覚的に確認でき、Kupffer細胞の機能を推測することが可能である。本研究の動物実験では高分化型の肝癌では正常肝組織よりは少ないものの⁵⁹Feの取込みを認め、Kupffer細胞が腫瘍内に存在することが推察された。一方、低分化型の肝癌内では⁵⁹Feの取込みは殆ど認められず、Kupffer細胞

が存在していないか、あるいは存在していても殆ど機能していない状態と考えられた。これらの結果は、肝細胞癌でも分化度の高いものには網内系の機能が残っているという報告と一致している^{13),14)}。即ち、肝細胞癌のKupffer細胞の量は分化度と関係があり、分化度の低いものほど腫瘍内の網内系細胞の数が少く、高分化型肝細胞癌では腫瘍内に周囲肝組織よりは少ないもののKupffer細胞が存在する¹⁵⁾。以上より、高分化型肝細胞癌ではCSICの取込みは正常組織より低下するが、依然残存していると考えられ、低分化型ではCSICは腫瘍内にはほとんど取り込まれないと考えられた。

2) 肝細胞癌患者でのCSIC併用MRIの病変描出能の検討

a) CSIC静注前後における腫瘍と肝臓の視覚的变化の検討

今回の検討では肉眼的な評価においては撮像法に関係なく、肝実質は殆どの症例でCSIC静注後低下する傾向にあった。CSICはT₂短縮効果が強い造影剤ではあるが、肉眼的にはT₁

強調像でも信号強度の低下を認め、臨床的にはMRI陰性造影剤として用いることが可能と考えられた。

腫瘍-肝コントラストの肉眼的評価においては、2つの分化度で肝臓とのコントラストには差があるものの腫瘍の検出率は何れの分化度においてもその撮像法に関係なく上昇した。特に、通常のMRIの撮像では描出が悪い高分化優位型の肝癌においてもその検出率が向上したことは非常に臨床的意義があると考えられる。

b) CSIC 静注前後におけるSNRの変化の統計学的検討

今回の我々の検討ではCSIC静注前に比べて静注後、肝臓のSNR低下が著しかったのはT₂強調像であり、統計学的に有意差を認めたのもT₂強調像のみであった。これはCSICがT₂短縮効果を主体とした常磁性体であることが原因で、T₁強調像では信号強度の低下はT₂強調像と比べると少なく、統計学的にも有意差を認めなかった。しかし、肉眼的な評価においては肝実質は殆どの症例でCSIC静注後低下しており、臨床的にはMRI陰性造影剤としてT₁強調像で用いることも可能と考えられた。

一方、腫瘍のSNRは各分化度、各撮像法において一定の傾向はなく、また統計学的にも有意な差を認めなかった。ラット予備実験および肝細胞癌内の網内系機能についての報告^{13),14)}を併せて考えると低分化型肝細胞癌内ではKupffer細胞は殆ど確認できず、CSICも取り込まれないため信号強度の低下は起こらないと考えられる。高分化型ではその数あるいは機能が低下しているもののKupffer細胞は存在しており、CSICは取り込まれていると考えられる。にもかかわらず、統計学的に有意な信号強度の低下に至らなかった原因はCSICのT₂短縮効果の弱さにあるのではないかと考えられる。

SPIOを陰性造影剤として用いた文献では、高分化型肝癌で腫瘍のSNRが低下する例が報告されており、今回のCSICを用いた結果とは

異なっていた¹⁵⁾。この両者の違いはCSICは常磁性体であるのに対し、SPIOは超常磁性体であることである。実際にMRIの陰性造影剤として用いた場合、SPIOはCSICに比べると磁性が強いため、少量でも大きなT₂短縮効果を得られる²⁾。即ち、CSICもSPIOと同様に高分化型の肝細胞癌内に取り込まれるが、そのT₂短縮効果はSPIOと比べると弱いため、Kupffer細胞に取り込まれ信号強度を低下させてはいるものの、程度が軽く統計学的には有意な差としては現れなかったのではないかと考えられる。SPIOの場合、腫瘍内に取り込まれた量は少なくともSPIO自体のT₂短縮効果が非常に強いため、腫瘍自体も肝臓と同程度に信号強度が低下することがあると考えられる。

c) CSIC 静注前後における腫瘍-肝 contrast to noise ratio の変化の統計学的検討

腫瘍と肝臓のコントラストについては、高分化優位型群ではCSIC静注後CNRが統計学的に有意に上昇したのはT₂強調像のみで、T₁強調像では有意差を認めなかった。これに対し、中～低分化型の群では何れの撮像でもCSIC静注後CNRは有意に上昇した。これらの結果の違いは、腫瘍内のKupffer細胞に関係があると考えられる。高分化優位型肝細胞癌では正常肝より数・機能は低下しているものの腫瘍内にもKupffer細胞が存在する。SNRの項で述べたように統計学的に有意差が出るほどの強い信号強度の低下は起こしていないものの、信号強度の低下を生じていると考えられる。すなわち、網内系機能を殆ど認めない中～低分化型の肝細胞癌と比べると肝臓とのコントラストが落ちると推察される。このため、肝実質の信号強度が腫瘍以上に有意に低下するT₂強調像ではCNRは有意な上昇あるいは上昇する傾向を認めたが、T₁強調像では、肝実質の信号強度は低下する傾向はあるものの有意な低下を認めないため、腫瘍とのコントラストが出にくかったと考えられる。中～低分化型肝細胞癌ではKupffer細胞は殆ど存在しないため、肝実質の

信号強度が有意に低下する T₂ 強調像は勿論、低下傾向の少ない T₁ 強調像でも肝との間にコントラストを生じたと考えられる。

SPIO を用いた報告では、先に SNR の項でも述べたように高分化型肝細胞癌において CNR がむしろ低下することがあると考えられ、検出率が低下する可能性もあると思われる。超常磁性体の SPIO の場合は磁性が強いため、わずかな鉄の取り込みにも関わらず、非常に強く信号強度を低下させる。このため、高分化型肝細胞癌で正常肝実質と同程度の信号強度の低下を来した場合、腫瘍と肝実質との間にコントラストを生じないため腫瘍の描出能は低下し、腺腫様過形成などとの鑑別は困難となることがある^{2),16),17)}。

このように高分化型の肝癌でも正常肝実質との間にコントラストを生じ、その描出を改善させる点は、SPIO にはない CSIC の特徴の 1 つであると考えられる。

SPIO が発売されていない現在、その代用として CSIC を用いることは、臨床に応用した際の有用性の点、および安全性が確立された既存の薬剤である点からしても十分意義があることと考えられた。ただし、今後 SPIO が発売されてからは、両者の磁性の違いから生じるその造影能の特質についてさらに踏み込んだ研究をする必要があると考えられた。

結 語

1) 実験的に作製したラット肝癌において ⁵⁹Fe-CSIC の正常肝実質と肝腫瘍部分での分布をマイクロオートラジオグラフィにより調べた。高分化型の肝癌では正常肝組織よりは少ないものの ⁵⁹Fe の取り込みを認め、Kupffer 細胞が腫瘍内に存在することが推察された。低分化型の肝癌内では ⁵⁹Fe の取り込みは殆ど認められず、Kupffer 細胞が存在していないか、あるいは存在していても殆ど機能していない状態と考えられた。

2) 肝細胞癌患者を分化度により高分化優位型と中～低分化型に分類し、CSIC 併用 MRI の病変描出能を視覚的・SNR・CNR の 3 つの観点から検討した。

a) 肉眼的な評価においては肝実質の信号強度は何れの撮像法においても CSIC 静注後低下しており、臨床的に MRI 陰性造影剤として用いることは可能と考えられた。腫瘍-肝のコントラストは、視覚的には分化度に関係なく CSIC 静注後コントラストが上昇し、CSIC による造影は検出率の向上に役立った。

b) 肝臓の SNR の変化については、T₂ 強調像に比べ T₁ 強調像では SNR のの上昇が見られず、CSIC が T₁ 短縮効果よりも T₂ 短縮効果を主体とした常磁性体であることを示唆したものと考えられた。

腫瘍の SNR は分化度に関わらず、各撮像法において一定の傾向はなく、腫瘍内の網内系の機能が低下していること、CSIC の T₂ 短縮効果が弱いことなどが原因と考えられた。

c) CSIC 静注後 CNR が上昇したのは高分化優位型群では T₂ 強調像のみで、T₁ 強調像では造影後の CNR の上昇を認めなかった。一方、中～低分化型の群では何れの撮像でも CSIC 静注後 CNR は上昇した。これは、分化度による腫瘍内の Kupffer 細胞の機能の差を反映した結果と考えられ、肝細胞癌の分化度診断の一助になると考えられた。

本稿を終えるにあたり、御指導を賜りました鳥取大学医学部放射線医学教室の太田吉雄教授、周藤裕治助教授に感謝の意を表します。また、⁵⁹Fe-CSIC を供給していただいた大日本製薬株式会社に深謝申し上げます。なお、本論文の要旨は第 22 回日本磁気共鳴学会総会（大阪）において発表した。

文 献

- 1) Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et

- al. : MR enhancement of hepatoma by superparamagnetic iron oxide (SPIO) particles. *J Comput Assist Tomogr* 1995 ; 19 : 665-667
- 2) 影山淳一, 高島 均, 児島完治, 他 : コンドロイチン硫酸鉄コロイドのMRI造影能. *日磁医誌* 1991 ; 11 : 455-463
 - 3) 周藤裕治, 加藤照美, 神波雅之, 他 : コンドロイチン硫酸鉄コロイド. *肝胆膵* 1994 ; 28 : 173-178
 - 4) Suto Y, Kato T, Matsuo T, et al. : Chondroitin sulfate iron colloid as MR contrast agent in differentiation between hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia. *Acta Radiologica* 1993 ; 34 : 226-229
 - 5) 周藤裕治, 加藤照美, 松尾敏和, 他 : MRI造影剤としてのコンドロイチン硫酸鉄コロイドの有用性. *臨放* 1992 ; 37 : 1489-1494
 - 6) 周藤裕治, 加藤照美, 松尾敏和, 他 : 肝腺腫様過形成に対するMRI造影剤としてのコンドロイチン硫酸鉄コロイドの初期臨床経験. *日磁医誌* 1992 ; 12 : 233-236
 - 7) Kato T, Suto Y, Matsuo T, et al. : Chondroitin sulfate iron cholloid as an MR contrast agent for the hepatic reticuloendothelial system. *J Comput Assist Tomogr* 1993 ; 17 : 603-608
 - 8) 北川知行. *ヒトの癌と動物モデル*. 太田邦夫編. *癌の科学*. 第4巻, 東京 : 南江堂, 1979 ; 204-223
 - 9) 日本肝癌研究会. *原発性肝癌取扱い規約*. 東京 : 金原出版, 1992 ; 32-76
 - 10) 中西 豊, 貴志昌高, 宮崎 亀, 他 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて (第3報). *薬学雑誌* 1969 ; 89 : 984-993
 - 11) 中西 豊, 貴志昌高 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて (第4報). *薬学雑誌* 1970 ; 90 : 120-126
 - 12) 中西 豊, 貴志昌高, 三奈木康夫 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて (第5報). *薬学雑誌* 1970 ; 90 : 683-692
 - 13) 杉原茂孝, 中島 収, 佐々木康人, 他 : 肝細胞癌血洞内の macrophage についての病理学的研究. *肝臓* 1990 ; 31 : 12-18
 - 14) 戸部和夫, 土屋隆宏, 藤原良二, 他 : 高分化肝細胞癌組織に於ける Kupffer 細胞の存在. *肝臓* 1985 ; 26 : 630-637
 - 15) Tanaka M, Nakashima O, Wada Y, et al. : Pathomorphological study of kupffer cells in hepatocellular carcinoma and hyperplastic nodular lesions in the liver. *Hepatology* 1996 ; 24 : 807-812
 - 16) 大友 邦, 志賀淳治, 佐々木康人 : 肝細胞癌に対する酸化鉄粒子による造影MRIの有用性. *日医放会誌* 1991 ; 51 : 433-435
 - 17) 松田裕道, 斎藤和博, 佐口 徹, 他 : 肝細胞癌に対するAMI-25造影MRIの有用性. *臨放* 1993 ; 38 : 551-557

Evaluation of Chondroitin Sulfate Iron Colloid as a Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging : Histologic Grading of Hepatocellular Carcinoma

Fumiko KODAMA

*Department of Radiology, Tottori University Faculty of Medicine
36-1 Nishi-machi, Yonago, Tottori 683*

We examined chondroitin sulfate iron colloid (CSIC) as an MRI contrast agent for differentiating the histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC). Experimental HCC was induced in rats using 3'-methyl-4-dimethylamino azobenzene. After administration of ^{59}Fe -CSIC, we examined uptake of ^{59}Fe in normal liver tissue as well as that in liver tissue affected by HCC using microautoradiography. Uptake of ^{59}Fe was not observed in poorly differentiated HCC, whereas uptake of ^{59}Fe in well-differentiated HCC was observed to be less than that of normal liver tissue. In humans, we classified HCC into well differentiated dominant and moderately-to-poorly differentiated types.

T_1 -weighted images and T_2 -weighted images were obtained using MRI in human subjects after administration of CSIC. Differentiation of tumor types was assessed using histologic evaluation ; determination of signal-to-noise ratio (SNR) for tumor and normal liver tissue ; and determination of contrast-to-noise ratio (CNR) for tumor and normal liver tissue. After administration of CSIC, the SNR for normal liver tissue exhibited a significant ($p < 0.01$) decrease in T_2 -weighted images, whereas this was not observed in T_1 -weighted images. In both T_1 and T_2 -weighted images, no significant difference in the SNR was observed between tumors of the different histologic grades. The CNR for well differentiated dominant HCC was significantly increased in T_2 -weighted images. The CNR in moderately-to-poorly differentiated HCC was significantly increased in both T_1 and T_2 -weighted images.

We therefore suggest that CSIC-enhanced MRI may be useful for detection of HCC. This may be a reflection of reticuloendothelial cellular functions. CSIC-enhanced MRI also appeared to be helpful for assessing histologic grade of HCC, which likewise may have a basis in reticuloendothelial cellular functions.