

## 古典型肝細胞癌：Gd 製剤と SPIO

岡田 吉隆

東京大学医学部放射線科

## はじめに

「古典型肝細胞癌」という用語の厳密な定義はないが、一般には早期肝細胞癌に相対する用語として用いられ、動脈血流の増加と門脈血流の欠如を示し、腫瘍内部に Kupffer 細胞をもたないという肝細胞癌の典型的所見を呈する病変をさす。早期肝細胞癌の多くが組織学的には高分化肝細胞癌であるのに対して、古典型肝細胞癌は中～低分化肝細胞癌からなることが多い。ただし、「古典型」という名称は、あくまでも臨床的な画像所見に基づいたものであって、組織学的な分類とおおむね相関はするものの、完全にイコールではない。

本稿では、古典型肝細胞癌の診断において、細胞外液分布性のガドリニウム造影剤（以下、Gd 製剤）と、網内系細胞分布性の超常磁性酸化鉄造影剤（superparamagnetic particle of iron oxide, 以下 SPIO）を用いた MRI の意義について検討し、より有効な診断体系を探ることを目的とする。

## 何を比較すればよいか

一般に画像診断法の研究において、二つの検査法の診断能を比較する場合には、同一の患者

集団に対して両方の検査を行い、各々の検査結果を別々に判定したうえで、sensitivity, specificity を比較するのが常とう手段である。しかし、この手法を今回の検討に単純に適用するには、幾つか考慮すべき問題がある。

まず第一に、古典型肝細胞癌の症例において、Gd 製剤と SPIO の両方の検査を施行することは容易ではない。1 回の検査で両方の造影剤を併用することは安全性が未知であり行うことはできないので、日を改めて別個に検査を行う必要がある。質的診断に苦慮するような早期肝細胞癌ならばともかく、誰が見ても肝細胞癌だとわかるような病変に対して、治療開始前に 2 度も MRI を行うことは実際上困難であり、大規模な比較研究は行いにくい。第二に、古典型肝細胞癌の診断体系において MRI の占める位置を考慮する必要がある。我が国の場合、肝細胞癌の発見の契機となるのは超音波検査である場合が多く、ほとんどの場合それに引き続いて CT や血管造影が行われる。単純に Gd 製剤と SPIO の診断能を比較するだけでなく、“MRI によって他の検査に付け加える情報があるか”という点を重視する必要がある。

---

この総説は、第 27 回日本磁気共鳴医学会大会ワークショップ-2「肝疾患における Gd 製剤と SPIO」での講演をまとめたものである。

---

キーワード liver, MRI, gadolinium, ferumoxides (SPIO), hepatocellular carcinoma (HCC)

## Gd 製剤 (ダイナミック MRI) の利点と欠点

ダイナミック MRI は、病変の動脈血流の多寡を知ることのできる検査法であり、正にその点にこそ、この検査法の意義がある。そして、古典型肝細胞癌の最大の特徴の一つが肝動脈血流の増加であることから、病変の検出においても、質的な鑑別診断においても、非常に有用性が高い。造影剤を急速静注してその造影経過を追跡するのはダイナミック CT と同様の原理であるが、MRIの方がコントラストが高いので病変部の増強効果も鮮明であることが多い<sup>1)~4)</sup>。

ダイナミック MRI の欠点の一つは、使用装置による差が大きいことがある。数秒~十数秒の間隔で繰り返し撮像する必要があるため、グラディエントエコー法による息止め下の撮像が用いられるが、普及型の装置だと1回に撮像できるスライス枚数が少なく肝全体をカバーできなかったり、S/N比の不足やアーチファクトの増大で画質の劣化が目立つ場合が少なくない。したがって、大施設で前記のような優れた成績が得られても、それをどの施設でも再現できるとは限らない。

そのほか、高分化肝細胞癌の一部のように、動脈血流の増加しない病変の検出が難しい、肝細胞癌の濃染像と血流異常 (AP シャントなど) による染まりが紛らわしいことがある、などの問題があるが、どのような検査法でも得手・不得手があるのは当然であり、古典型肝細胞癌での病変検出能の高さを考えれば、ダイナミック MRI の本質的な欠点とは言い難い。

むしろ問題なのは、Gd 製剤によるダイナミック MRI で得られる情報は、ダイナミック CT や血管造影で見ているものと同じであり、この二つの検査が行われていれば、ダイナミック MRI が付け加える情報は少ないということである。この点については後述する。

## SPIO による造影の利点

転移性肝腫瘍の検出に関しては SPIO による造影 MRI の評価は高く、ほぼ確立しているといつてよいであろう。SPIO 造影 MRI は CTAP に匹敵する成績を示しており<sup>5),6)</sup>、CTAP の煩雑さや侵襲性を考えれば、SPIO は非常に優れた検査法といえる。必ずしも息止め下の高速撮像法でなくても施行可能であるので、ダイナミック MRI のような使用装置による制約も少ない。

古典型肝細胞癌においてもこれと同様の成績が得られるとすれば、SPIO 造影 MRI は非侵襲的検査法としては最も優れたものの一つといえるであろう (Figs. 1, 2)。主に転移性肝癌を対象にしてきた欧米と違い、我が国では早い時期から肝細胞癌を主要な対象の一つとして本剤の導入が進められた<sup>7)</sup>。しかし、これまでのところ、古典型肝細胞癌の SPIO 造影 MRI に関しては、有用性を示唆する報告は多いものの、他の検査法との診断能の比較はまだ十分検討されていない。次に述べるような幾つかの問題点を考慮すれば、転移性肝腫瘍の場合と比べて診断能が劣る可能性がある。

このほかに、SPIO 造影 MRI の利点としては、腫瘍内への SPIO の取り込みの程度をみることによって、肝細胞癌の分化度を推定できるという点を指摘する報告が多い (Fig. 3)。本稿は対象を古典型肝細胞癌に限定しているので、この点に関しては深くは触れない。

## SPIO 造影 MRI の欠点

SPIO による造影 MRI は、病変部以外の肝実質に SPIO が均一に取り込まれることによって信号強度が低下することを前提としている。しかし、古典型肝細胞癌の症例は肝硬変を合併していることが多く、この前提が満たされてい

2000年1月14日受理

別刷請求先 〒112-8688 東京都文京区目白台 3-28-6 東京大学医学部附属病院分院放射線科 岡田吉隆

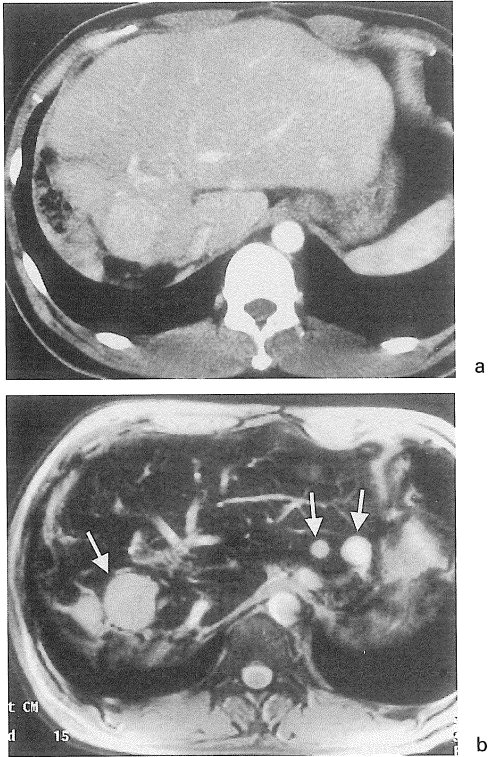


Fig. 1. Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after right lobectomy  
a : Early-phase image of dynamic CT. A hyper-vascular tumor is seen in the medial segment.  
b : MR image with SPIO. In addition to the lesion in the medial segment, two lesions in the lateral segment are clearly depicted (arrow).



Fig. 2. Hepatocellular carcinoma in the left lateral segment. This patient had another large lesion in the right anterior segment and was considered a potential surgical candidate.  
a : Early-phase image of the dynamic CT shows a small enhancement (arrow). This lesion had not been prospectively detected until the MR study was performed.  
b : SPIO study confirmed a small lesion in the lateral segment.

ない。すなわち、肝硬変が高度な症例では SPIO による肝実質の信号低下の度合いは少なく、かつ非常に不均一なことが多い。このような肝実質を背景とした場合、1 cm 前後の小さな腫瘍を検出することはかなり困難で、ダイナミック CT などと対比しながら見ることでかろうじて指摘可能、という場合も少なくない (Figs. 4, 5)。もともと SPIO 造影は、ほかの検査で分からないような小病変を検出できるところに意義があるはずで、肝硬変を伴う肝細胞癌では SPIO の最大の利点が大きく損われることになる。

SPIO 造影 MRI は病変の検出を目的としており、検出された病変が何であるか (良性か悪性か、治療後の壊死部か再発腫瘍か) について

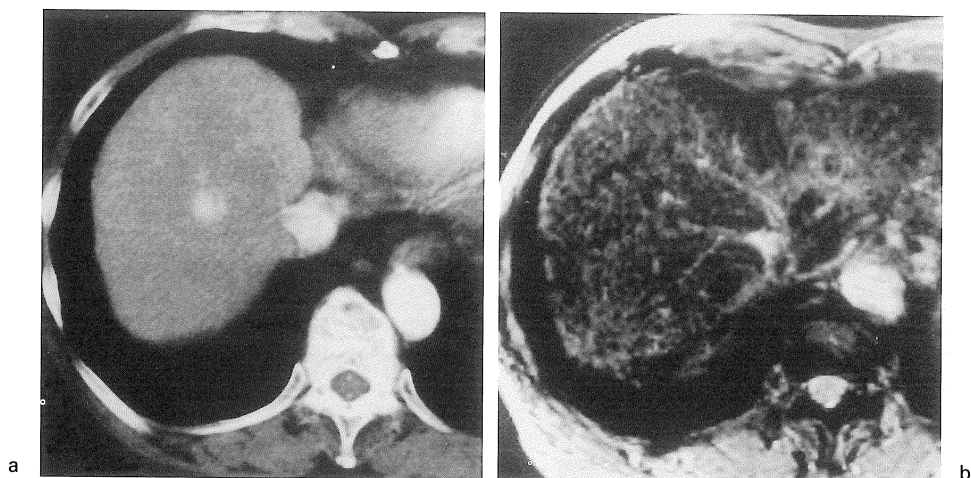


Fig. 3.  
a : Early-phase image of dynamic CT shows a hypervascular HCC in the right lobe.  
b : MR image with SPIO. The lesion shows uptake of SPIO, suggesting well-differentiated HCC with residual Kupffer cell activity.

は評価できない。肝動脈塞栓療法 (TAE)・経皮的エタノール注入療法 (PEI) に加えて、最近マイクロ波凝固療法<sup>8)</sup>なども広まりつつあり、肝切除以外の治療の割合が高まる傾向にあり、治療後の再発の有無を調べる目的で検査をする場合も増えている。SPIO はこれらの治療後の経過観察には用いることができない。

#### どちらを用いればよいか？

Gd 製剤によるダイナミック MRI と SPIO 造影 MRI は目指すところが異なるので、目的に応じて使い分ければよいということになるのだが、古典型肝細胞癌に限って、あえて比較してみる。

両方の検査を行った1例を Fig. 6 に示す。肝全体に大小多数の腫瘍が散在しているが、描出されている病変の数はほぼ同程度である。しかしながら、Fig. 6a と Fig. 6b を比較した場合、どちらかといえば Fig. 6a の方が個々の病変が鮮明に描出されていて、診断に迷わない画像が得られていると思われる。

Vogl らは、肝腫瘍性病変 29 例 (そのうち肝細胞癌は 8 例) を対象として、同一症例群における SPIO 造影と Gd-DTPA によるダイナミック MRI の比較を行い、肝細胞癌では SPIO の方が有意に多くの病変を描出できたと報告している<sup>9)</sup>。彼らの方法ではダイナミック MRI には turbo FLASH 法を用いているが、turbo FLASH 法は時間分解能は良好であるものの、空間分解能はあまり優れているとはいえない。彼らの報告で、ダイナミック MRI における小さな腫瘍の描出が不十分であったのは、そういう撮像シーケンスの問題も関与していると思われる。

最近、Tang らは肝細胞癌 53 例に対して Gd 製剤によるダイナミック MRI と SPIO 造影 MRI を行った比較を報告している<sup>10)</sup>。それによると、Receiver operating characteristics (ROC) 解析における Az 値は、ダイナミック MRI  $0.95 \pm 0.02$ 、SPIO 造影 MRI  $0.79 \pm 0.04$  であり、ダイナミック MRI の方が有意に診断能が優れていた ( $p < 0.05$ )。検出し得た病変の総数も、ダイナミック MRI の 97 個に対して



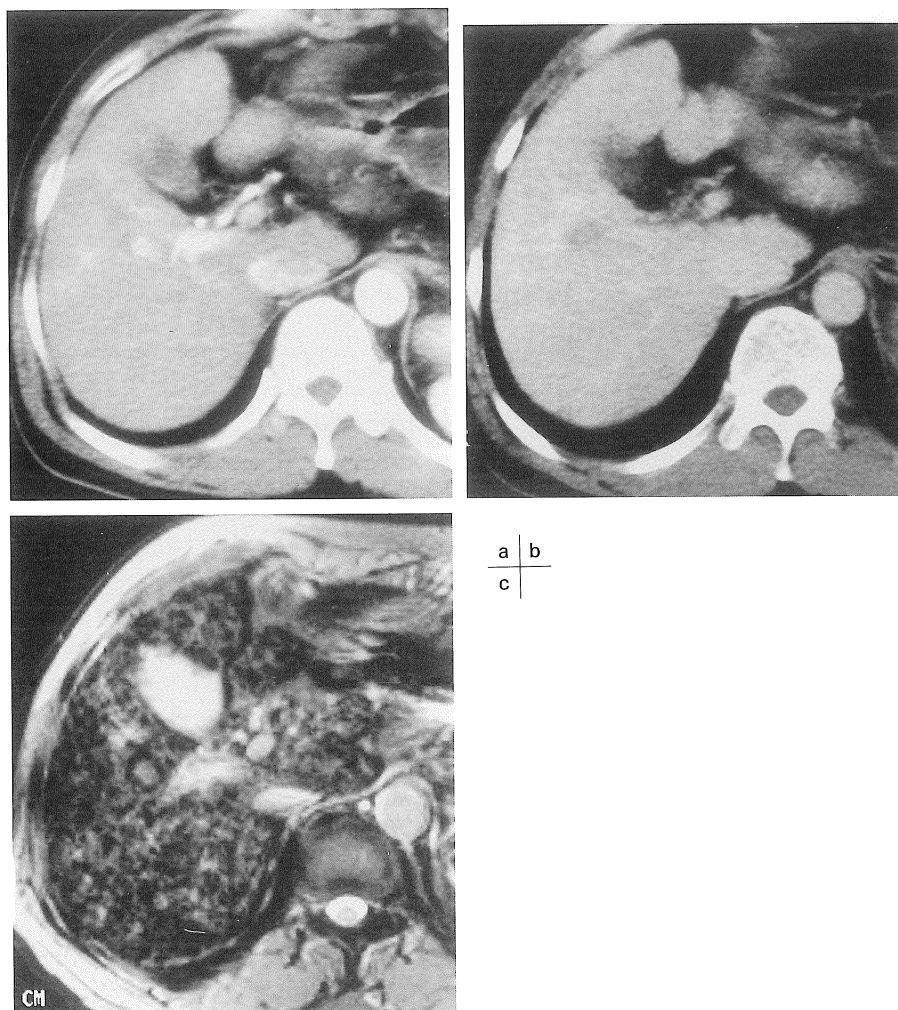


Fig. 4. Hepatocellular carcinoma in the right lobe in a patient with cirrhosis  
 a : Early-phase image of dynamic CT. A 1 cm lesion is strongly enhanced.  
 b : Delayed-phase image of dynamic CT. The lesion is hypoattenuating relative to the surrounding liver parenchyma.  
 c : MR image with SPIO. Although the lesion is depicted as a hyperintense nodule, it is not conspicuous because of the irregular SPIO uptake in the liver parenchyma.

SPIO 造影 MRI は 80 個であり、やはり有意にダイナミック MRI が優れていた ( $p < 0.05$ )。この報告では、ダイナミック MRI には息止め下の T<sub>1</sub> 強調 FLASH 法を用いている。

以上より、アーチファクトの少ない高解像度のダイナミック MRI が撮像されている場合、

古典型肝細胞癌の診断に関しては、Gd 製剤によるダイナミック MRI の方が、SPIO 造影 MRI よりも有利なことが多いと考えられる。ただし、ダイナミック MRI は使用装置や撮像シーケンスにより診断成績に大きな差が出やすいので、それらの条件いかんによってはこの差

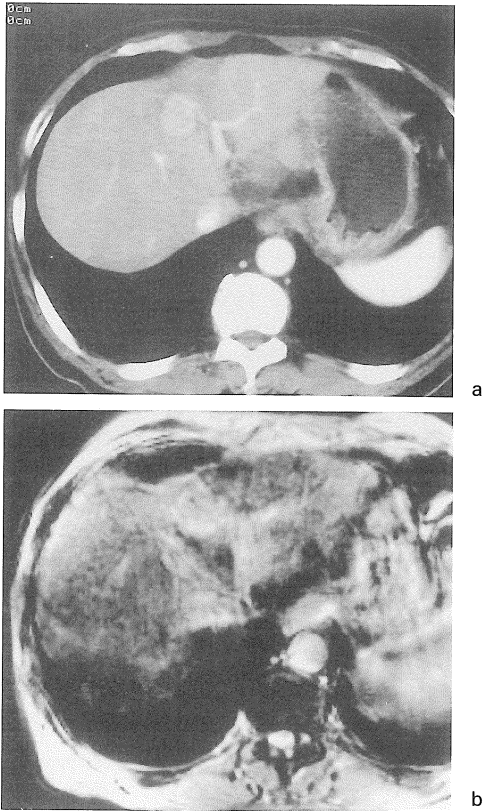


Fig. 5.  
a : Early-phase image of dynamic CT clearly shows a 2 cm HCC in the left medial segment.  
b : MR image with SPIO. Decrease of the signal of the liver parenchyma is insufficient because of advanced cirrhosis, and therefore the lesion is hardly visible.

が逆転する場合もあり得よう。

#### 古典型肝細胞癌の診断体系における位置付け

Gd 製剤によるダイナミック MRI と SPIO 造影 MRI を、それぞれ単独の検査として比較すれば以上のようにダイナミック MRI に分があるが、実際には古典型肝細胞癌を MRI だけで診断することはあり得ず、超音波検査・CT・血管造影（場合によっては CTAP など

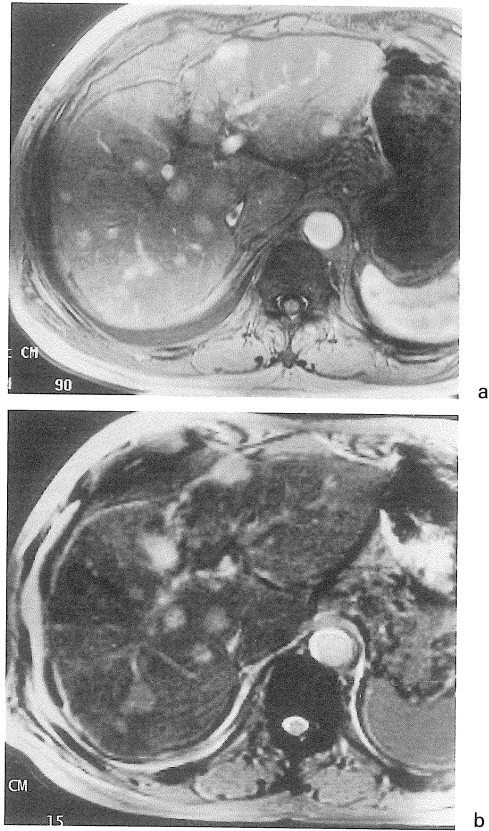


Fig. 6. Multiple HCC  
a : Early-phase image of dynamic gadolinium-enhanced MRI.  
b : MR image with SPIO.

も) を中心とする一連の診断体系の中で MRI 検査も行われるわけである。ダイナミック MRI はダイナミック CT・血管造影と同じように病変部の動脈血流の増加をみる検査法である。ダイナミック MRI を追加することによって、他の検査では分からないような病変が診断できるのでなければ、重ねてダイナミック MRI を行うことは屋上屋を架すに過ぎず、医療経済の観点からも無駄ということになる。また、現実にはあらかじめ「古典型肝細胞癌です」といって検査を受けるわけではないので、検査時点ではどのような病変が存在するか分

らない。仮にダイナミック CT に引き続いて MRI 検査を施行するとすれば、CT で見逃しやすい病変を拾い上げるような検査プランが望ましいわけで、そうした観点で見れば、ダイナミック CT や血管造影とは全く違った角度から病変を捕らえる SPIO 造影 MRI の方が、むしろ有利な場合もあり得ると思われる。ただし、古典型肝細胞癌において、他の検査に SPIO 造影 MRI を追加することで実際に有意に診断能が向上するかどうかは、現時点では prospective study による十分な検証は行われていない。

それでは、他の検査に重ねて Gd 造影ダイナミック MRI を行う意味はないのであろうか。ダイナミック MRI のもつ鋭敏なコントラスト分解能を考えると、この検査法を放棄するのはいかにももったいない。実際、ダイナミック MRI の病変検出能がダイナミック CT はもちろん、血管造影やリピドール CT さえも上回る症例を経験することもある (Fig. 7)。ダイナミック MRI が古典型肝細胞癌の診断体系において主流にとどまるためには、むしろダイナ

ミック MRI を行うことによって、ダイナミック CT を省略するという可能性を考えるべきかもしれない。装置の普及状況、検査件数の処理能力を考えると、どこでも採用できる方法ではないが、MRI の利用環境に恵まれた施設では、超音波検査→ダイナミック MRI→血管造影、という診断の進め方は十分検討に値すると思われる<sup>11)</sup>。

### 今後の展望

現時点における Gd 製剤と SPIO の使い分けを検討したが、肝特異性 MRI 造影剤は現在も開発が進められており、将来は違った発展も考えられる。最近、SPIO は T<sub>1</sub> 強調画像で血液プールを反映した造影効果を示す場合があることが知られ、血管腫などで診断に役立つ可能性が示唆されている。超微粒子超常磁性酸化鉄造影剤 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO) は、SPIO と同じように T<sub>2</sub>\*短縮によって肝実質の信号強度を低下させる一方、SPIO よりも T<sub>1</sub> 効果が大きく、T<sub>1</sub> 強調画像に

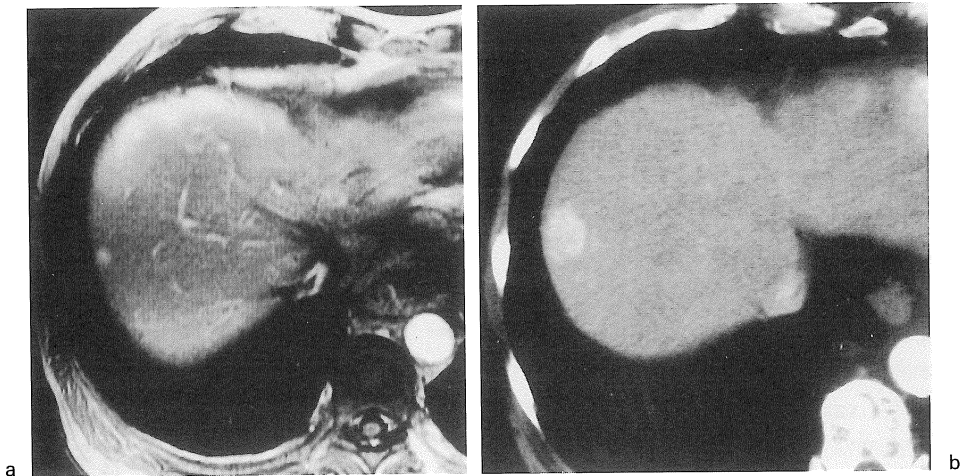


Fig. 7.  
 a : Early-phase image of dynamic MRI shows a small hypervascular nodule in the right lobe. Dynamic CT, angiography, and Lipiodol CT failed to demonstrate this lesion.  
 b : Twenty months later, the lesion became evident on dynamic CT.

において血液プールを反映した造影効果を示すとされている<sup>12)</sup>。しかし急速静注はできないので、ダイナミックスタディには用いられない。一方、新しいSPIO製剤であるSHU 555 A (Resovist<sup>®</sup>) は急速静注することが可能であり<sup>13)</sup>、静注直後のT<sub>2</sub>強調画像によるダイナミックスタディにおいて肝細胞癌の一過性の信号低下を認めることが報告されている<sup>14)</sup>。しかし、T<sub>2</sub>強調画像によるダイナミックスタディは、病変の質的診断に寄与する可能性はあるものの、Gd製剤によるダイナミックMRIと同等の鋭敏な小病変検出を望むのは、過大な期待と思われる。

肝細胞指向性のGd系造影剤 (Gd-EODTPA, Gd-BOPTA など) では、急速静注によるダイナミックスタディでhypervascular tumorを陽性描画し、遅い相では周囲肝実質の染まりによって腫瘍を陰性描画するという使い方が可能になると思われる。しかし、この場合の遅い相の撮像はT<sub>1</sub>強調画像による陰性描画なので、SPIO造影と同様の小病変検出能を期待できるかどうかは未知数である。

以上より、今後の肝特異性造影剤の発達により様々な新たなアプローチが生まれてくることが期待されるが、本稿で検討したGd製剤とSPIOの比較に関しては、現時点で根本的な変更を迫られることはないと考えられる。

### おわりに

Gd製剤とSPIOはそれぞれ長所と短所をもち、全く違った角度から肝腫瘍性病変へのアプローチを可能にする。動脈血流が豊富であるという基本的特性をもつ古典型肝細胞癌の診断に関する限り、vascularityの評価は不可欠であり、現時点ではGd製剤によるダイナミックMRIを優先する場合が多いと思われる。しかし、使用装置によってはダイナミックMRIで肝臓全体の良好な画像を得ることが難しい場合もあり、個々の施設の実状に合わせて考える必

要がある。SPIOはダイナミックCTや血管造影など他の検査では得られない情報を与える可能性があり、特に早期肝細胞癌や良悪性境界病変の質的診断における貢献が期待される。

### 文 献

- 1) Kim T, Murakami T, Oi H, Matsushita M, Kishimoto H, Igarashi H, Nakamura H, Okamura J: Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by dynamic MRI and dynamic spiral CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 948-954
- 2) Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al.: Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200: 79-84
- 3) Oi H, Murakami T, Kim T, et al.: Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1996; 166: 369-374
- 4) 満崎克彦, 山下康行, 緒方一朗, 土亀直俊, 高橋睦正: 肝腫瘍におけるdynamic helical CTとdynamic MRIの造影効果の定量的評価. *日磁医誌* 1999; 19: 25-33
- 5) Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, Pradel J, Van Beers B, Daures JP, Pringot J, Mathieu D, Bruel JM: Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996; 200: 785-792
- 6) Outkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PI, Borel Rindes IH, Wiggers T: Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T<sub>1</sub>-weighted MR imaging. *Radiology* 1997; 203: 449-456
- 7) Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al.: Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 106-112
- 8) 関 寿人, 井上恭一: マイクロ波を用いた肝癌治療の現況. *肝臓* 1999; 40: 531-536

- 9) Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996 ; 198 : 881-887
- 10) Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, Namimoto T, Mitsuzaki K, Abe Y, Katahira K, Takahashi M : Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers : comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* 1999 ; 172 : 1547-1554
- 11) 蒲田敏文, 角谷眞澄, 松井 修 : MRI は CT を超えたか? : 肝胆脾. *日磁医誌* 1999 ; 19 : 215-230
- 12) Mergo PJ, Engelken JD, Helmberger T, Ros PR : MRI of focal liver disease : a comparison of small and ultrasmall superparamagnetic iron oxide as hepatic contrast agents. *JMRI* 1998 ; 8 : 1073-1078
- 13) 谷本伸弘, 平松京一, 中野重行 : MRI 用造影剤 SH U 555 A (superparamagnetic iron oxide) の肝腫瘍性疾患に対する有効性および安全性の検討—多施設における第Ⅲ相臨床試験—. *日磁医誌* 1998 ; 18 : 516-535
- 14) Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. : Magnetic resonance imaging of focal liver lesions : comparison of the superparamagnetic iron oxide Resovist versus gadolinium-DTPA in the same patient. *Invest Radiol* 1996 ; 11 : 696-708

## MR Imaging of Advanced Hepatocellular Carcinoma : Gadolinium Chelate vs SPIO

Yoshitaka OKADA

*Department of Radiology, University of Tokyo Branch Hospital  
3-28-6 Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8688*

This review discusses the advantages and shortcomings of two MR imaging techniques, dynamic gadolinium-enhanced MR imaging and MR imaging with superparamagnetic iron oxide (SPIO), in diagnosis of advanced (conventional type) hepatocellular carcinoma (HCC). Dynamic gadolinium-enhanced MR study is a highly sensitive technique for hypervascular nodules. The quality of dynamic MR images, however, depends on the specification of MR unit. SPIO-enhanced MR study is another sensitive technique for small hepatic nodules. In patients with HCC, however, concomitant cirrhosis causes inhomogeneous SPIO uptake by liver parenchyma, which precludes reliable diagnosis of small focal lesions. Therefore, as concerns the detection of conventional-type HCC, dynamic gadolinium-enhanced MR appears more sensitive technique than SPIO-enhanced MR study. However, the role of MR for diagnosis of conventional-type HCC should be considered in the context of multimodality approach, which includes ultrasound, dynamic CT, and angiography. In this context, SPIO-enhanced MR has an advantage that this technique provides unique information about the histologic composition of hepatic nodules, which is not available from other imaging studies.