

肝疾患における Gd 製剤と SPIO —米国における造影剤使用の現状—

伊東克能^{1,2}, Donald G. Mitchell¹, 松永尚文²

¹Department of Radiology, Thomas Jefferson University Hospital ²山口大学医学部放射線医学講座

はじめに

肝疾患の MR 検査において Gd 製剤は必要不可欠な存在であり、肝内結節の存在診断、鑑別診断を目的として広く使用されている。Gd 製剤はこれまでの膨大な症例件数の蓄積に基づき、その肝内結節の存在診断能の高さと、また特徴的な造影パターンからの鑑別診断能において、一定のコンセンサスが得られている。しかし一方で、Gd 製剤を用いても描出できない結節もあり、また造影パターンにもある程度のオーバーラップがあり、その診断能に限界があるのもまた事実である。

Gd 製剤は静脈内投与後、主として血管内、細胞外腔内に非特異的に分布し、臓器、組織特異性を有さないのに対し、SPIO (superparamagnetic iron oxide) は肝の網内系に取り込まれる肝特異性造影剤であり、その造影形態の違いから Gd 製剤で診断困難であった症例に対して新たな情報が付加されることが期待される^{1)~5)}。特に、肝硬変を合併しない転移性肝腫瘍の存在診断や、Gd 製剤による dynamic MR で頻繁に見られる肝内濃染異常 (pseudole-

sion) と充実性腫瘍との鑑別に有用である。

本稿では、限られた施設における経験ではあるが、米国での Gd 製剤と SPIO の使用法 (適用) の現状および基本的考え方について述べることにする。

Thomas Jefferson 大学における現状

筆者が在籍していた Thomas Jefferson 大学において SPIO が使用可能となった 1997 年 7 月から 1999 年 7 月までに行われた腹部の MR 検査件数は計 2,835 例で、このうち 54% (1,539 例) は肝疾患に対するもので、残りの 46% (1,296 例) は膵胆道系、腎、副腎疾患および腹部血管系の MR angiography などの検査であった。米国では一般に肝疾患に対する MR 検査は少ないと思われがちであるが (もちろん施設により差はあるが)、我々の施設では肝腫瘍のスクリーニング、精密検査いずれの目的においても頻繁に行われている。肝臓の MR 検査のうち、Gd 製剤又は SPIO による造影検査を施行されたものは全体の 94% (1,443 例) にのぼり、ほとんどの症例で造影検査が施

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 MR, SPIO, pulse sequences, gadolinium, fast MRI

行されている。造影検査が施行されなかったケースとしては肝内鉄沈着症、脂肪肝の診断、静脈路の確保困難例、アレルギーの既往、などがある。これら造影検査のうち Gd 製剤によるものが 99% (1,423 例) であり、ほとんどの症例で Gd 製剤が第一選択であることがわかる。

一方、SPIO による造影検査は延べ 18 例 (1%) であったが、4 例では複数回検査されており、実際には 13 症例において SPIO 造影検査が行われた。このうち 6 例ではまず Gd 製剤による造影検査を試みたが、確診 (存在診断あるいは鑑別診断) には至らず、後日、SPIO による精査が行われた。これらには focal nodular hyperplasia (FNH) が 2 例、肝細胞癌が 2 例、転移性肝腫瘍が 1 例、偽腫瘍が 1 例含まれていた。残りの 7 例では Gd 製剤による造影検査を試みることなく最初から SPIO による造影検査が行われたが、これらはいずれも転移性肝腫瘍の有無検索を目的とした症例で、MR 検査を行う以前に CT によりその存在が疑われていた。転移性肝腫瘍の検出については門脈造影下 CT (CTAP) が検出能が高く有用とされているが、アメリカでは一般に術前においても転移性肝腫瘍の検出目的で CTAP が施行されることは少なく、造影 CT あるいは Gd による造影 MRI を行うのが一般的である。今までのところ SPIO による造影 MR の頻度は少ないが、これは今後、増えてくる可能性はあると考えられている。

このように現時点での肝疾患に対する MR 検査においては、まず Gd 製剤が first choice として用いられ、それで診断に不十分であった場合に SPIO が追加使用されることが大部分であるため、Gd 造影 MR でどういったことが診断可能で、どういったことが十分診断できないかということをよく理解しておく必要がある。

慢性肝疾患症例における Gd 製剤と SPIO の役割

肝 MR 検査における Gd 製剤の役割は、背景の慢性肝疾患の有無により異なってくる⁶⁾。慢性肝疾患を伴う症例の場合、肝細胞癌の検出が重要な要素であるが、これらは通常の T₁ 強調像、T₂ 強調像では描出されないものも多い^{7),8)}。これに対し、Gd 製剤による dynamic MR の動脈優位相での撮像を行えば、hypervascular な肝細胞癌結節の検出は可能である。一方、hypovascular な肝細胞癌は門脈優位相において低信号結節として描出可能であり、スクリーニング検査としては、Gd 製剤を用いた一連の MR 検査で十分で、更に SPIO 造影を加える必要性はないと考えられる。

一方、病変の質的診断も重要な要素であるが、慢性肝疾患患者において、肝内に T₁ 強調像、T₂ 強調像で結節性病変が描出され、特に T₁ 強調像で高信号、T₂ 強調像で等から低信号のパターンを呈し、Gd 製剤による dynamic MR で hypovascular な結節であった場合、これらの情報からでは高分化型の肝細胞癌と dysplastic nodule の鑑別は困難であり、質的診断を重視する場合、SPIO 造影を追加する価値はあると言える。

慢性肝疾患症例では肝内血行動態の変化に伴わない、肝実質の末梢レベルでの動門脈シャントが起こることが知られている。Gd 製剤を用いた dynamic MR の動脈優位相画像ではこうしたシャント形成などの影響により肝内に結節状の小濃染域をしばしば認める。これらは pseudolesion と呼ばれ、正常肝実質の限局性濃染異常であって true lesion とは異なる。両者の鑑別には肝内での局在、内部の血管様構造の描出や濃染パターンの違いにより鑑別可能なものもあるが^{9),10)}、実際には診断困難例も多く、Gd 製剤の欠点の一つと言える。このような場合に

は積極的に SPIO 造影を追加する価値があると考えられる (Fig. 1). 特に true lesion と pseudo-lesion が混在する症例においては SPIO 造影により両者の鑑別がより容易となる (Fig. 2).

慢性肝疾患を伴わない症例における Gd 製剤と SPIO の役割

慢性肝疾患を伴わない症例では肝血管腫、肝嚢胞、限局性結節性過形成 (FNH)、肝細胞腺腫などの良性病変や、胆管細胞癌や転移性肝腫瘍などの悪性病変の診断が中心となる。これらに対する Gd 製剤の役割としては、まず肝内に

結節性病変が認められた場合に、これが非充実性の良性結節 (肝血管腫、肝嚢胞) か充実性の悪性結節 (胆管細胞癌、転移性肝腫瘍) かという鑑別に対しては heavily-T₂ 強調像のみで診断可能な場合が多いが、更に Gd 製剤による dynamic MR で造影パターンを把握すれば、これにより十分な確信度が得られると考えられる¹¹⁾。また、転移性肝腫瘍の検出を目的とするとき、原発巣が悪性黒色腫や腎細胞癌などの多血性の腫瘍の場合、肝転移巣も hypervascular な結節であることが多く、Gd 製剤による dynamic MR の動脈優位相画像で高濃染結節として描出されうることから、Gd 製剤による

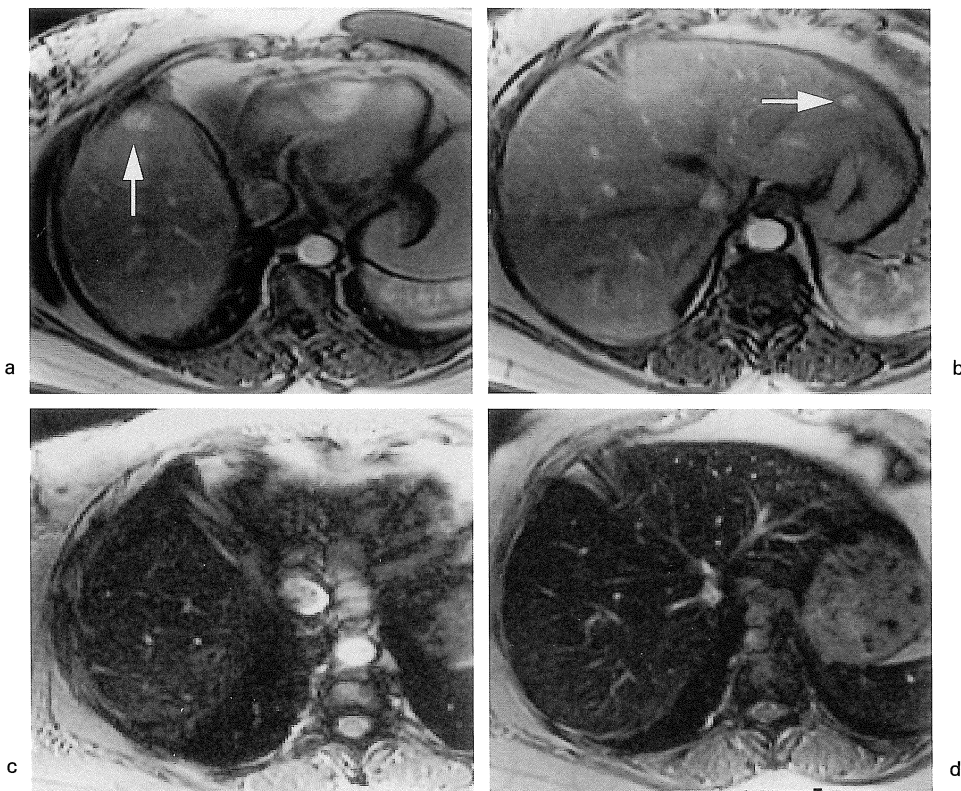


Fig. 1. Early-enhancing pseudolesions in a patient with cirrhosis
a), b) Gd-enhanced gradient-echo MR images obtained during the arterial phase show early enhancing lesions (arrow) in the liver, suggesting the presence of HCCs. c), d) SPIO-enhanced MR images show no corresponding lesion, indicative of early-enhancing "pseudolesions."

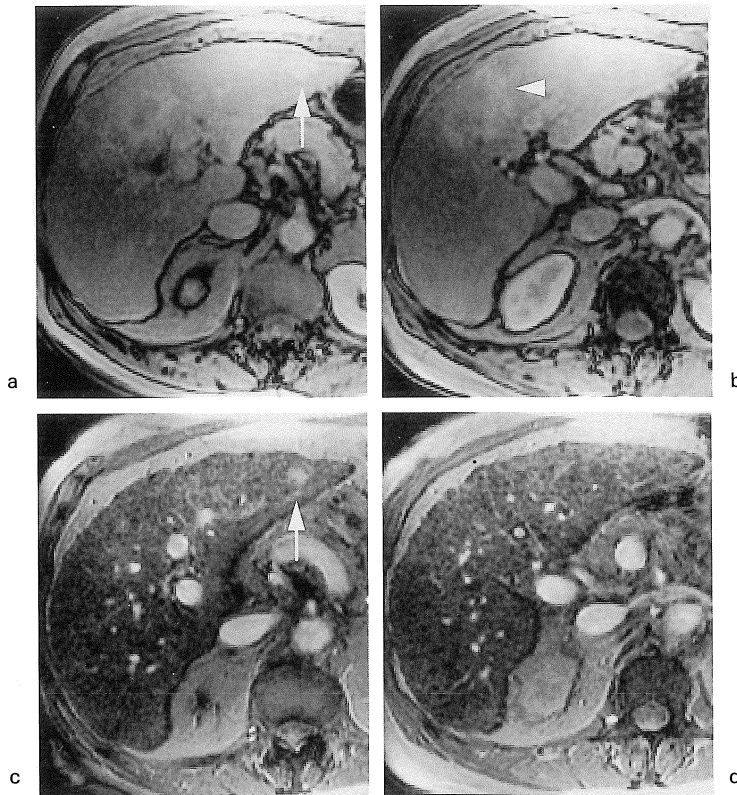


Fig. 2. HCCs and perfusion abnormality in a cirrhotic patient
 a), b) Gd-enhanced gradient-echo MR images obtained during the arterial phase show multiple early-enhancing lesions in the liver. c), d) SPIO-enhanced MR images facilitate the differentiation between HCC (arrow in a) and c)) and perfusion abnormality (arrowhead in b)).

造影検査で十分に診断可能と考えられる。

一方、原発巣が乏血性腫瘍の場合の肝内転移巣のスクリーニング（検出）には、Gd 造影 MRI や造影 CT では小結節の検出には不十分な場合が多いと考えられ、SPIO 造影の方が有利と考えられる^{12),13)}。これは SPIO 取り込みにより信号強度の低下した肝実質と信号強度低下のない小結節とのコントラストがより明瞭化するためである (Fig. 3)。このため転移性肝腫瘍の術前診断において正確な転移巣の数と局在の診断に SPIO は重要な役割を果たすと考えられる。また FNH は Gd 造影による動脈優位

相で早期濃染域として描出されるが、典型的な central scar がみられない場合には hypervascular な転移性肝腫瘍との鑑別が問題になることがある。特に結節が肝内に多発するケースでは慎重な診断が必要である。このような場合には SPIO 造影検査を追加した方がよいと考えられる。FNH は腫瘍内に網内系機能を保持していることから SPIO 投与により信号強度の低下がみられる (Fig. 4)。また背景に悪性腫瘍を有する患者で、肝内に小結節性の脂肪浸潤が多発性にみられた場合、chemical shift imaging や Gd 造影 MRI を行っても鑑別診断に苦

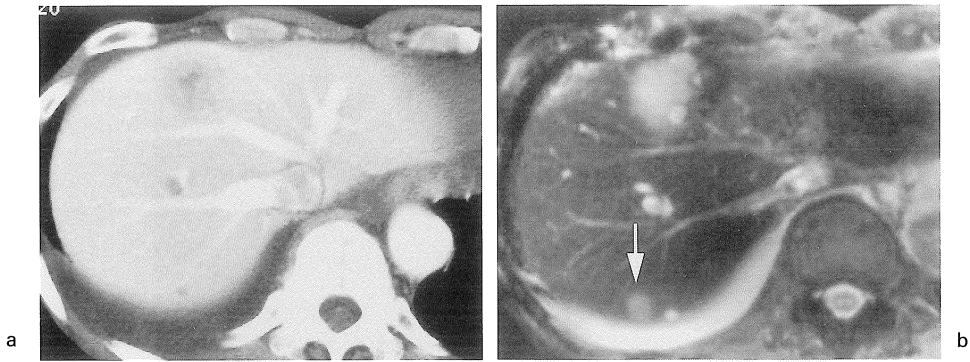


Fig. 3. Metastasis from gastric cancer

a) Contrast-enhanced CT scan fails to demonstrate a metastatic lesion in the segment 7. b) SPIO-enhanced MR image clearly show metastasis (arrow) in the segment 7 adjacent to a small cyst. Note a larger metastasis in the segment 4.

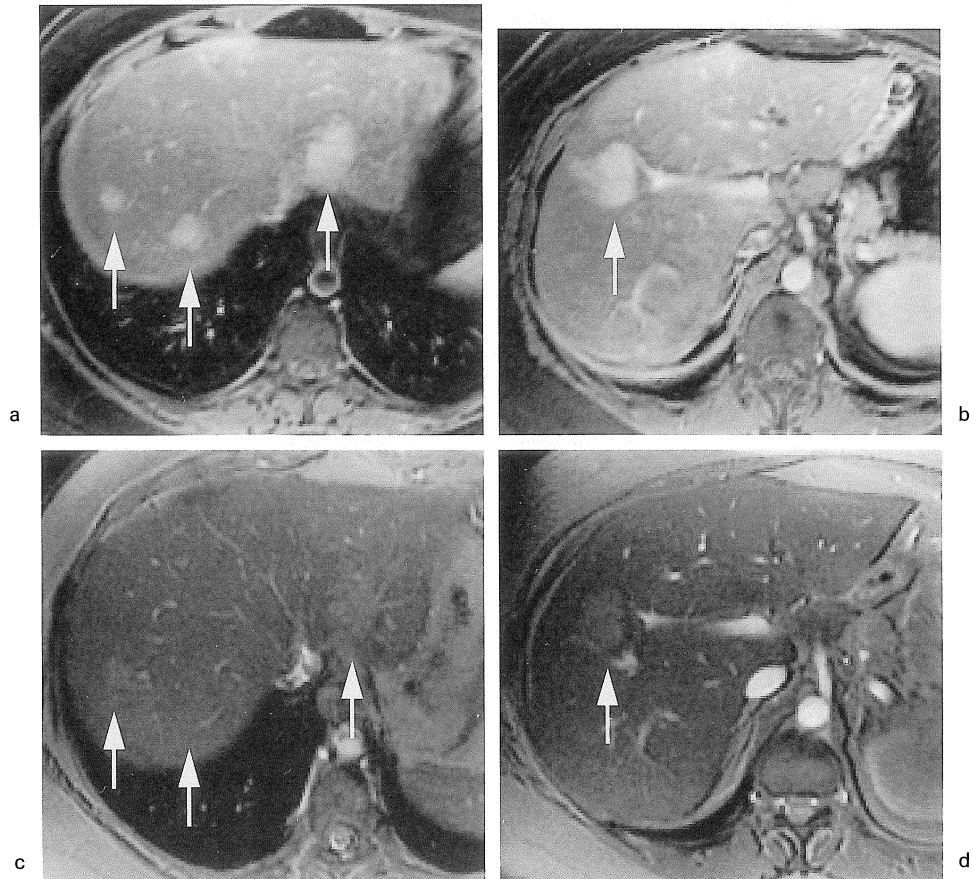


Fig. 4. Multiple FNHs

a), b) Gd-enhanced gradient-echo MR images obtained during the arterial phase show multiple hypervascular lesions (arrow) in the liver. c), d) SPIO-enhanced MR images show an uptake of iron in the lesions, indicative of FNHs.

慮すると考えられるが、SPIO 造影を行って結節の有無をみれば転移性肝腫瘍の存在は否定しやすい (Fig. 5).

SPIO の適応と問題点

上述の観点から、SPIO 造影の適応をまとめると、まず、1) 慢性肝疾患における hypovascular な結節の鑑別診断、2) 慢性肝疾患における pseudolesion の診断、3) FNH の確定診断、4) 乏血性肝転移のスクリーニング、5) 転移性肝腫瘍の術前における小転移巣の検出、6) 限局性の脂肪肝や低脂肪化巣の診断などが挙げられる。これに加えて、直腸大腸癌症例におい

て、原発巣の進展度診断のための骨盤部の MR 検査と、肝転移の検索のための上腹部の MR 検査を 1 回の検査で行う必要がある場合は、まず Gd 製剤による骨盤部の造影検査を行ってから、次に SPIO による肝転移の検索を行うといった両者の併用が考えられる¹⁴⁾ (Fig. 6).

SPIO の問題点としては、正確な診断には造影前後の画像を比較する必要があるということ、そのためには、造影前画像を撮像した後、一度患者を出して、点滴静注してから再度検査を行うか、又は 2 回に分けて造影前後の検査を行うということになり、検査効率を落とすことになる。また肝細胞性と非肝細胞性結節の鑑

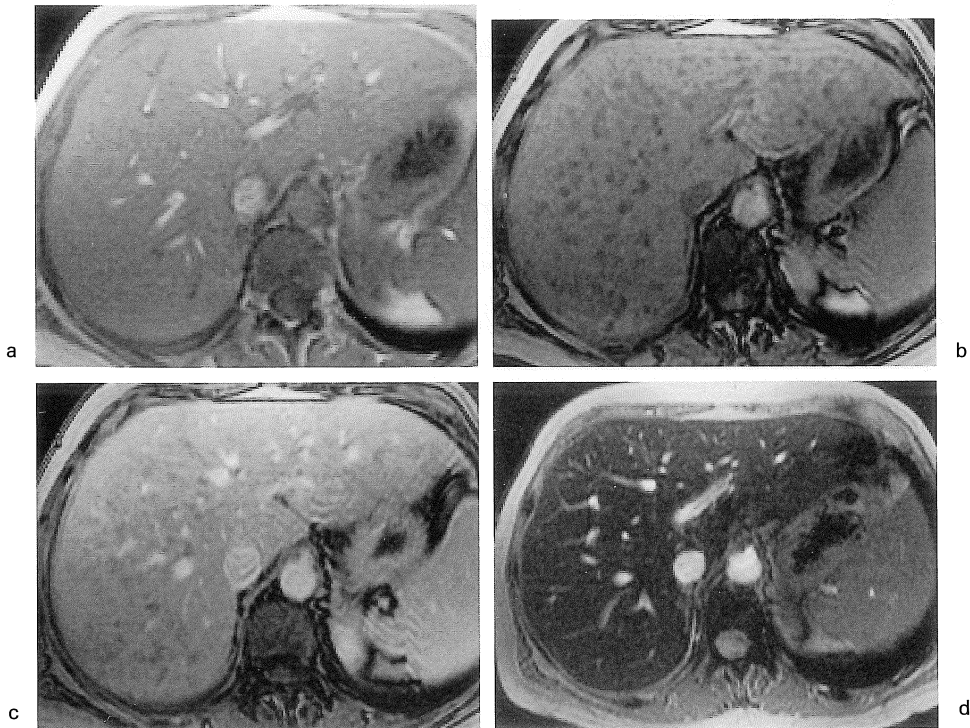


Fig. 5. Multiple small nodular fatty infiltration of the liver in a patient with breast cancer
 a), b) In-phase gradient-echo MR image shows slight inhomogeneity of hepatic signal intensity.
 b) On the opposed-phase gradient-echo MR image, multiple small low intensity lesions can be seen in the liver. c) On the Gd-enhanced MR image, small low intensity lesions are still observed. The presence of small metastases can not be excluded. d) SPIO-enhanced MR image shows no hyperintense lesions, indicating no metastasis.

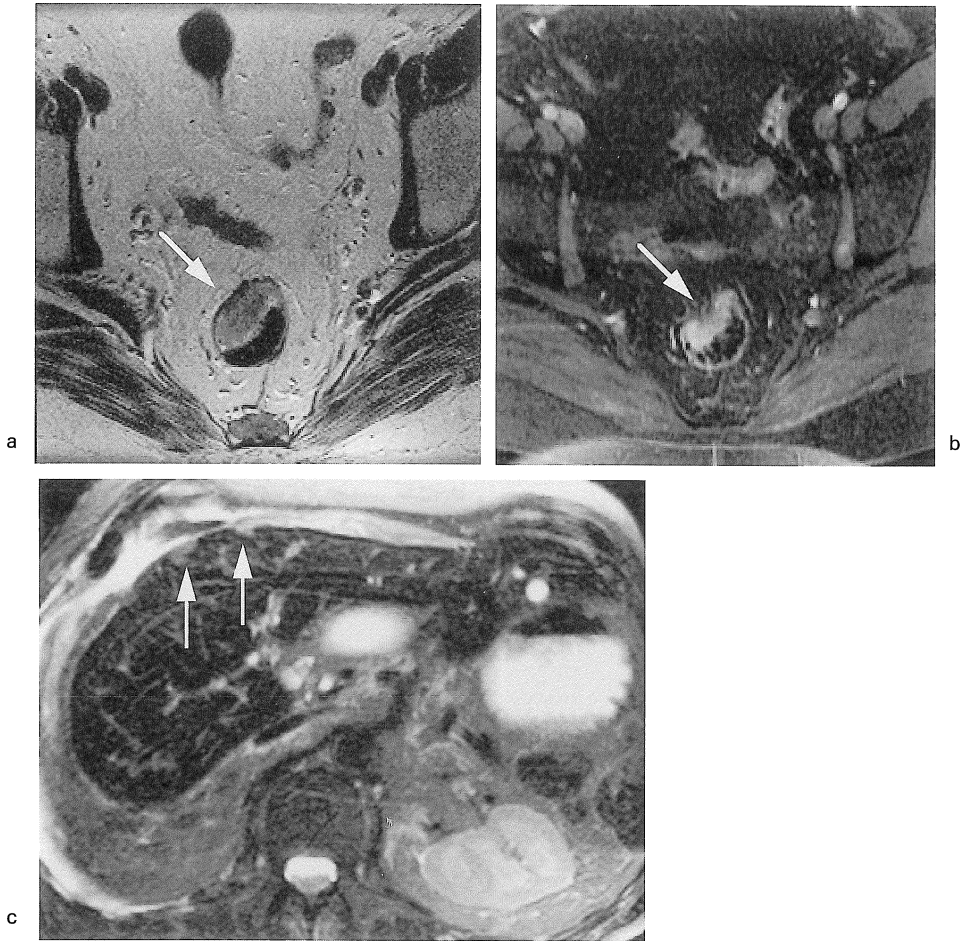


Fig. 6. Rectal cancer with liver metastases

a) T₂-weighted MR image of the pelvis shows massive wall thickening of the rectum. b) Gd-enhanced gradient-echo MR image with fat suppression demonstrates the tumor as the well-enhanced area. c) On the SPIO-enhanced MR image of the liver, metastases are demonstrated as hyperintense nodules (arrow) near the liver surface.

別には有用であるが、非肝細胞性結節は大部分が高信号に描出され、これらの特異的診断がやや落ちると言える。更に肝細胞性結節についても、高分化型肝細胞癌と dysplastic nodule の鑑別はある程度可能であるが、SPIO の造影効果（取り込みの程度）には両者にかなりのオーバーラップもあることから（Fig. 7）、今後も症例の蓄積が必要と考えられる。また肝硬変症

例では線維化などの変化により非腫瘍部においても鉄の取り込みが不均一となることがあり¹⁵⁾、擬陽性例が増加する可能性が考えられる。また肝内の小血管も高信号に描出されることから、小病変との鑑別がしばしば問題となる。

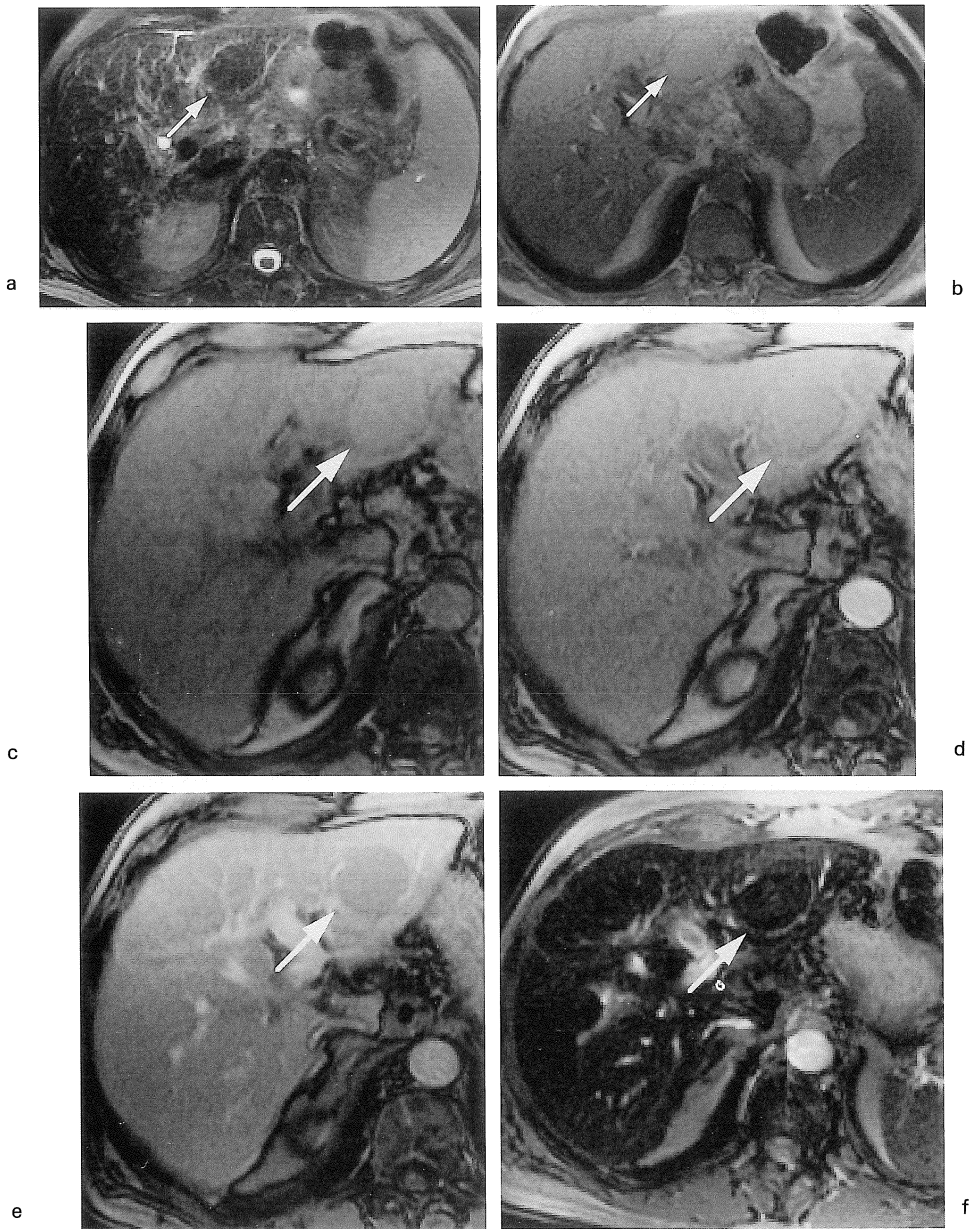


Fig. 7. Well-differentiated HCC mimicking dysplastic nodule
a) T₂-weighted MR image shows a large hypointense nodule (arrow) in the lateral segment. b) T₁-weighted MR image shows the lesion as a slightly hyperintense area (arrow). c) On the precontrast T₁-weighted MR image, the lesion shows slightly hyperintense (arrow) relative to liver parenchyma. d) On the arterial-phase Gd-enhanced dynamic MR image, the lesion does not show early enhancement. e) On the portal-phase Gd-enhanced dynamic MR image, the lesion shows slightly hypointense (arrow) relative to liver parenchyma. f) On the SPIO-enhanced MR image, an uptake of iron is observed in this lesion. These findings are most consistent with dysplastic nodule. However, pathologic diagnosis from a resected specimen was well-differentiated HCC.

ま と め

アメリカでは現状では肝疾患を有する大部分の症例のMR検査において、一般には first choice として Gd 製剤が使われている。SPIO の役割としては Gd 製剤で診断困難であった症例において、診断に役立つ付加的情報を提供してくれることが期待されている。また直腸大腸癌からの肝転移の検索には SPIO を first choice として用いることが可能であるかもしれない。

文 献

- 1) 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
- 2) Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B : Detection of liver metastases : comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995 ; 196 : 471-478
- 3) 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
- 4) Clement O, Siauve N, Cuenod C, Frija G : Liver imaging with ferumoxides (Feridex) : fundamentals, controversies, and practical aspects. *Topics in Magn Reson Imaging* 1998 ; 9 : 167-182
- 5) Bachmann R, Kreft B, Dombrowski F, Block W, Oksendal A, Schild H : Enhanced tumor detection in the presence of liver cirrhosis : experimental study on the diagnostic value of a superparamagnetic iron oxide MR imaging contrast agent. *J Magn Reson Imaging* 1999 ; 9 : 251-256
- 6) Ito K, Mitchell DG, Matsunaga N : MR imaging of the liver : techniques and clinical applications. *Eur J Radiol* 1999 ; 32 : 2-14
- 7) Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A : Hepatocellular carcinoma : correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992 ; 183 : 819-825
- 8) Ito K, Choji T, Nakada T, Nakanishi T, Kurokawa F, Okita K : Multislice dynamic MRI of hepatic tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1993 ; 17 : 390-396
- 9) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. : Differentiation of hypervascular hepatic pseudolesions from hepatocellular carcinoma : value of single-level dynamic CT during hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 1998 ; 22 : 703-708
- 10) Kim TK, Choi BI, Han JK, Chung JW, Park JH, Han MC : Nontumorous arterioportal shunt mimicking hypervascular tumor in cirrhotic liver : two-phase spiral CT findings. *Radiology* 1998 ; 208 : 597-603
- 11) Ito K, Mitchell DG, Outwater EK, Szklaruk J, Sadek AG : Hepatic lesions : discrimination of nonsolid, benign lesions from solid, malignant lesions with heavily T₂-weighted fast spin-echo MR imaging. *Radiology* 1997 ; 204 : 729-737
- 12) Fretz CJ, Stark DD, Metz CZ, et al. : Detection of hepatic metastases : comparison of contrast-enhanced CT, unenhanced MR imaging, and iron oxide-enhanced MR imaging. *AJR* 1990 ; 155 : 763-770
- 13) Tsang YM, Stark DD, Chen MC, Weissleder R, Wittenberg J, Ferrucci JT : Hepatic micrometastases in the rat : ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology* 1988 ; 167 : 21-24
- 14) Semelka RC, Lee JK, Worawattanakul S, Noone TC, Patt RH, Ascher SM : Sequential use of ferumoxide particles and gadolinium chelate for the evaluation of focal liver lesions on MRI. *J Magn Reson Imaging* 1998 ; 8 : 670-674
- 15) Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al. : Hepatic cirrhosis and hepatitis : MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* 1990 ; 174 : 797-801

The Use of MR Contrast Agents for Liver Diseases in the United States

Katsuyoshi ITO^{1,2}, Donald G. MITCHELL¹, Naofumi MATSUNAGA²

*¹Department of Radiology, Thomas Jefferson University Hospital
132 South 10th Street, 1096 Main Building, Philadelphia, PA 19107*

*²Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine
1-1-1 Minamikogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505*

In this article, we reviewed the current status of MR contrast agents for liver diseases in the United States, focusing on how to use two different types of contrast agents, gadolinium-chelate and superparamagnetic iron oxide (SPIO). In the United States, gadolinium-chelate was commonly used in most patients with liver diseases. However, SPIO has a potential to provide useful additional information in undetermined cases under the use of gadolinium-chelate. SPIO may be preferable to gadolinium-chelate if a patient is specifically studied for detecting liver metastasis from colorectal cancer.