

## Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の臨床的インパクト

岡田真広<sup>1</sup>, 今井康陽<sup>2</sup>, 村上卓道<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部放射線医学講座放射線診断学部門

<sup>2</sup>市立池田病院消化器内科

### はじめに

2008年1月より本邦で臨床応用が可能となった肝細胞特異性 MR 造影剤である gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (以下, Gd-EOB-DTPA, プリモビスト®) は, ダイナミック撮像による肝血流情報とともに, 造影後 20 分程度の hepatobiliary phase (以下, 肝胆道相) における高度な肝腫瘍検出や胆汁産生の評価能を有している. ヒトの肝臓の場合, この Gd-EOB-DTPA は肝胆道相において, 輸送タンパクである organic anion transporting polypeptides 1B3(OATP1B3) を介し肝細胞へと取り込まれると報告されている<sup>1)</sup>. しかし現時点では Gd-EOB-DTPA の排泄に関して, 動物実験で multidrug resistance-associated protein (MRP) の関与は示唆されているが, ヒトに関してどのような輸送タンパクが関与しているか明らかにはなっていない.

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; HCC) は障害肝から多段階発育を示すとされる. 本邦からの多くの報告により<sup>2)~4)</sup>, 障害肝における肝細胞性結節の悪性と画像診断における血流情報は相関しており, 悪性度が増すと門脈血流が減少し, 動脈血流は一時的に減少するが最終

的には増加するため, 背景肝と比べて肝結節の増強コントラストが生じるということは重要な事実である. しかし血流診断のみでは dysplastic nodule (以下, DN) と高分化 HCC の鑑別は困難なことが多く, すなわち非癌, 癌の鑑別ができない場合が存在していることが大きな問題であった. その鑑別に対する breakthrough として Gd-EOB-DTPA が貢献できるか否かに臨床的注目が集まっていることは間違いないであろう.

この稿では, 現時点で得られている知見を中心に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI がどこまで肝腫瘍画像診断に有用であるか, 臨床的なインパクト (有用性) を明示し, 背景肝の機能評価に関しても述べ, さらに Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 診断の pitfall についても明らかにしたい.

### Gd-EOB-DTPA 造影剤とはどのような造影剤か?

本邦で既に長年使用されてきた肝特異性造影剤である superparamagnetic iron oxide (SPIO) が肝網内系細胞である Kupffer 細胞に取り込まれるのに対し, Gd-EOB-DTPA 造影剤は経時的に細胞外液から肝細胞へと分布していき, さ

---

この総説は, 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム I 「肝特異性造影剤温故知新」での講演を中心にまとめたものである.

キーワード Gd-EOB-DTPA, hepatocellular carcinoma, magnetic resonance imaging

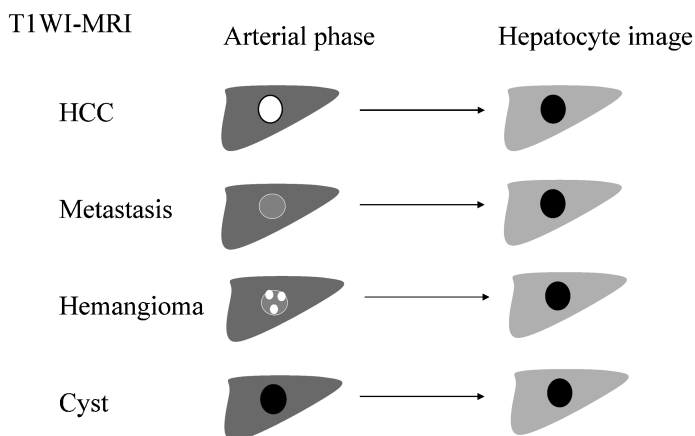


Fig. 1. Enhancement patterns of hepatic tumors by Gd-EOB-DTPA enhanced MRI

Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine (Gd-EOB-DTPA) acts as both an extracellular and hepatocyte-specific contrast agent. Therefore, Gd-EOB-DTPA allows combined dynamic liver imaging and hepatocyte-specific imaging in 1 MR examination. Functioning hepatocytes take up Gd-EOB-DTPA in the hepatobiliary phase, which occurs approximately 15–20 min after injection. Gd-EOB-DTPA works as a T<sub>1</sub>-shortening agent at both arterial phase and hepatobiliary phase. Thus, malignant liver lesions such as HCC, liver metastasis are spared the contrast uptake that occurs in the surrounding liver parenchyma. But, benign liver tumors, such as liver hemangioma and cyst, also show no contrast uptake at hepatobiliary phase. Therefore, all 4 liver tumors show hypo-intense relative to liver parenchyma at hepatobiliary phase.

But dynamic phase can differentiate these 4 tumors, when HCC, metastasis and hemangioma show typical arterial enhancement.

らに胆道や腎臓から排泄されるという特質をもつ。肝機能低下や腎機能低下がない症例では、胆道排泄と腎臓排泄の比はおよそ1:1とされる。Gd-EOB-DTPA 造影剤は肝細胞癌診断をはじめとした各種の肝腫瘍の dynamic study に用いられ、その質的診断に寄与する。Fig. 1 に代表的な肝腫瘍の Gd-EOB-DTPA 造影パターンを示すが、肝胆道相では図に挙げるすべての肝腫瘍（すなわち肝細胞癌、転移性肝癌、肝血管腫、肝嚢胞）は Gd-EOB-DTPA 造影剤の取り込み低下ないし欠損を示す（ただし一部

の肝細胞癌は取り込みを示すことはある）のに対し、動脈相ではダイナミック CT で得られる腫瘍の血流パターンと同様の画像所見を呈する。すなわち、肝腫瘍の鑑別診断に動脈相の有用性が高い。後述するように、サイズの小さい肝血管腫は時に転移性肝癌との鑑別が難しいことがあるが、ダイナミック CT の所見を参考にできる際には必ず平衡相を見ておくことが重要である。もし CT 所見を参考にできない場合には Gd-EOB-DTPA 造影剤投与後 2 分後の画像を撮像しておくとも肝血管腫と転移性肝癌との鑑

2010年5月14日受理

別刷請求先 〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2 近畿大学医学部放射線医学講座放射線診断学部門 岡田真広

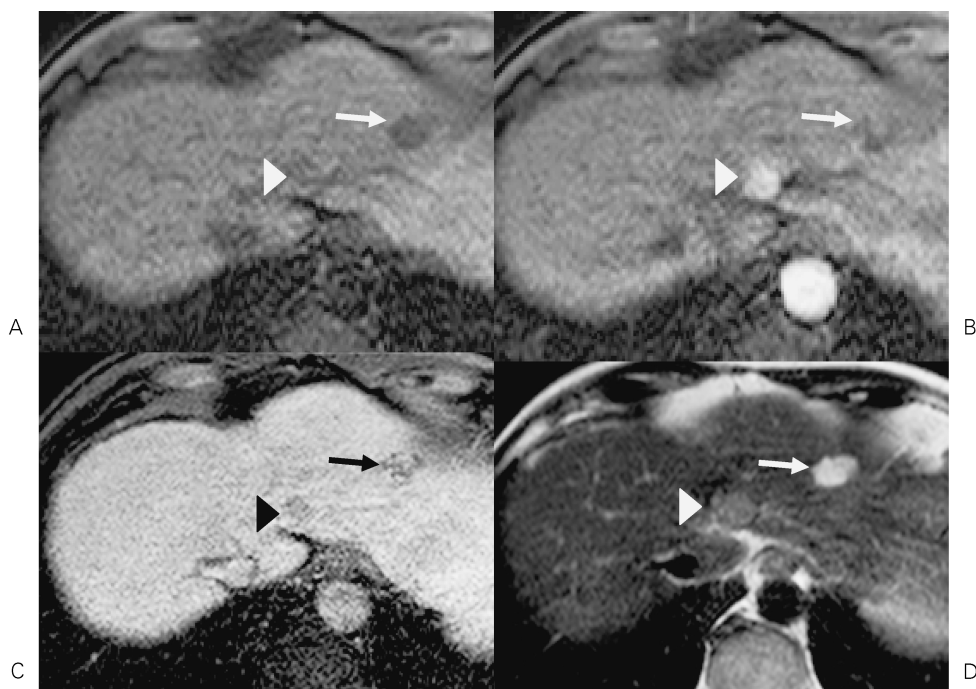


Fig. 2. Hepatocellular carcinoma (HCC) and liver hemangioma in a 55-year-old man  
Liver hemangioma shows hypo-intensity nodule (arrow) at pre-enhancement T1-weighted image (A), peripheral nodular enhancement (arrow) at arterial phase (B), transient enhancement at delayed phase (C; at 3 min post injection) and hyper-intensity at T2-weighted image. Whereas, HCC shows iso-intensity (arrow head) at pre-enhancement T1-weighted image (A), early stain (arrow head) at arterial phase (B), wash-out at delayed phase (C) and hyper-intensity (the signal of HCC is lower than that of hemangioma) at T2-weighted image.

別に有効なことがある（肝血管腫では2分後に造影剤が内部へしみ込んでいく所見が見られる）。また Fig. 2 に肝細胞癌と血管腫の鑑別について示すが、動脈相での増強パターンとともに T<sub>2</sub>強調画像での信号強度も重要であることはいままでのない（肝細胞癌の方が血管腫よりも T<sub>2</sub>強調画像での高信号の程度が弱い場合が多い）。

欧米からの報告のように、正常肝実質に見られる転移性肝癌の検出にも有用性が確立している<sup>5),6)</sup>。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の最大の魅力は肝胆道相での肝腫瘍検出能力の高さであるが、この相では肝細胞由来の結節が脱分化するにつれ周囲肝実質に比べ低信号になる傾向があ

り、悪性か否かの判定に使える可能性が高い。しかし肝細胞結節は分化度が高くなれば造影前の T<sub>1</sub>強調像における信号強度が高くなる傾向があり、我々の検討では Gd-EOB-DTPA 造影効果を反映したコントラストの変化（造影後信号強度/造影前信号強度）では分化度と相関しないと考えられる。これはヒトを対象とした検討<sup>1),7)</sup>およびラットを対象とした研究<sup>8)</sup>で判明している。

一方で、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査が肝細胞癌のリスクファクターをもつ患者に対して多数施行されるにつれ、肝胆道相でのみ指摘される肝結節がよく経験されるようになった。他の非侵襲的な画像診断では指摘されないため、

最終的に結論がでないままに臨床的な決断を迫られることもある。現時点では肝生検が必要とされることも多く、今後肝切除症例での病理診断との対比が望まれるが、臨床的にはどの段階で肝生検を行うか、あるいは肝細胞癌治療を開始するかを示すことが重要であろう。

### 早期肝細胞癌から進行型肝細胞癌の 病理組織学的背景

早期肝細胞癌は細胞異型の少ない癌細胞からなり非癌肝組織との境界が肉眼的、組織学的に不明瞭である。高分化型の癌細胞結節内に低分化型の癌細胞の結節が生じ、増大に伴い高分化型を圧迫し萎縮・脱落させ被膜を形成し低分化癌細胞の境界明瞭な結節へと進展する。境界病変の鑑別、すなわち DN と早期肝細胞癌の鑑別は、組織学的連続性・不均一性、さらには検体量の問題があり生検診断は困難なことも多い。しかし、遺伝子的診断が進化し heat-shock protein (HSP) 70 が早期肝がんと DN を区別する感度の高いマーカーとなる可能性がある<sup>9)</sup>。今後は遺伝子学的検討、そして従来の組織学的検討に最新の画像診断を組み合わせた研究の推進が重要であることは間違いない。また、中村らによると<sup>10)</sup>、DN 内の門脈域周囲に HIF-1 $\alpha$  発現、VEGF とその受容体 (Flk-1) の発現、類洞の毛細血管化 (sinusoidal capillarization), unpaired artery の増加が DN から悪性化する際に重要であることが示されている。さらに日本の病理学者の長年の努力により、早期 (高分化型) 肝細胞がんと前癌病変との鑑別で重要な病理所見は間質浸潤であるとのコンセンサスが国際的にも得られてきた状況である<sup>11)</sup>。

### Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた肝細胞癌 診断のポイント

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた肝細胞癌診断にとって大切な要素を三つ挙げるとすれ

ば、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 動脈相における血流の評価 (多血性, 乏血性), Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝胆道相における造影剤取り込み (低信号, 高信号) の評価および腫瘍径になると考えている。金沢大学より報告されている肝結節の borderline lesion における CTHA や CTAP を用いた血流評価<sup>2)~4),12)</sup>は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の動脈相, 門脈相を検討する上で常に頭に入れておかなければならない。肝結節の動脈血流は再生結節と比較すると low grade DN, high grade DN になるにつれ低下し, さらに高分化肝細胞癌, 中低分化肝細胞癌へと脱分化していくにつれ異常な動脈血流の増加 (unpaired artery の増加) により多血化していく。一方, 肝結節の門脈血流は再生結節から, low grade DN, high grade DN, さらに高分化肝細胞癌, 中低分化肝細胞癌へと段階的に低下していく<sup>3)</sup>。この事実は The international consensus group for hepatocellular neoplasia の報告として Hepatology にも採用されている<sup>11)</sup>。

### 1. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 動脈相による血流の評価

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の動脈相が dynamic MDCT の動脈相と同等以上の診断能を有すると報告されている<sup>13)</sup>。我々は Gd-EOB-DTPA 造影剤投与後の動脈相における大動脈, 肝細胞癌, 肝実質の経時的信号変化を 4D-THRIVE (T<sub>1</sub> High Resolution Isotropic Volume Examination ; Philips) という高速撮像方法を用いて動脈相 7 相 (1 相は 4 秒) で検討したところ, Gd-EOB-DTPA は Gd-DTPA に比べて大動脈の濃染持続時間が短いものの, Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における多血性肝細胞癌の濃染持続時間は Gd-DTPA と比べて有意に短縮してはいないことが明らかとなった。そして Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における多血性肝細胞癌の最適な動脈相撮像タイミングは大動脈到達から約 14 秒 (造影剤注入から約 30



秒後；造影剤投与と生食 flush は 2 mL/秒で注入）であった．このタイミングで k-space の低周波成分を収集する撮像法を使用することが肝要であると考えている．

## 2. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝胆道相による造影剤取り込み評価と腫瘍径

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行すると多血性肝細胞癌の検出のみならず乏血性肝細胞癌（早期肝細胞癌を含む）の検出に有用であるという事実は重要である．Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝胆道相は早期肝細胞癌のほとんどで低信号を示すとされる<sup>14)</sup>．しかし肝胆道相で低信号のみを示す結節の取り扱いにはまだ多くの切除標本での DN の検討が必要であろう．

このように Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝胆道相でのみ検出される（取り込み低下を示す）結節の扱いは現時点では定まっていないが、肝結節の natural history を考えた場合、肝結節のサイズが一つの目安になると考えられる．坂元らによる肝結節の natural history を検討した報告<sup>15)</sup>では、進行型肝細胞癌、早期肝細胞癌、DN の順に早く増大していく傾向があり、腫瘍径のサイズが 1.5 cm を超えている肝細胞性結節は病理学的に肝細胞癌である可能性が高いことが示されている．したがって腫瘍径 1.5 cm にカットオフを設定し、これで画像診断が困難な場合には病理診断を考慮すべきではないかと我々は考えている．乏血性腫瘍で、肝胆道相において低信号を示す 1.5 cm 以上の腫瘍径があれば肝生検を施行せずに治療をするという選択肢も考えられるが<sup>16)</sup>、現時点ではまだ十分なエビデンスがあるとはいえないため、可能な限り生検を行う必要がある．一方、肝胆道相において淡い低信号を示す 1.5 cm 未満の腫瘍径である肝結節が DN である可能性が残っている．そのため、厳重な経過観察あるいは肝生検が必要であろう．ただし 1.5 cm 未満の腫瘍

径であっても肝胆道相において明瞭な低信号を示す場合には肝細胞癌の可能性があり、増大速度を加味した治療方針決定が必要となる（Fig. 3）．もし増大していないようであれば定期的な経過観察も可能と考えている．なお、頻度は少ないが、肝胆道相で等信号の肝細胞癌が存在するため、これに対応するため肝生検が必要になる<sup>7)</sup>．

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ガイドライン<sup>17)</sup>は硬変肝に生じる肝細胞癌の診断において重要な提言をしている．肝細胞癌は腫瘍径により進行性の病変と早期の病変の二つに大別できるが、このガイドラインでは、径が 2 cm 以上の肝結節において、画像検査で動脈性の早期濃染（すなわち多血化）と門脈・平衡相で washout が認められれば、確定診断できるとしている．一方、径が 1~2 cm の肝結節があり、動脈性の早期濃染と門脈・平衡相で washout が二つのダイナミック画像で認められれば、肝細胞癌と診断される．径が 1 cm 未満であると、この診断方法だけでは偽陽性の可能性もあり、完全に診断を行う方法はないのが現状であろう．しかし繰り返し超音波検査を行うことが重要である．その過程で増大していく肝結節を見た場合肝細胞癌の可能性を強く疑う必要がある．

## 肝細胞癌の画像診断のアルゴリズム

当院における肝細胞癌の診断、治療アルゴリズムは、まず超音波で発見された肝結節に対し、ダイナミック CT を行い、多血性肝細胞癌と診断された場合にはステージ、肝障害度に応じて治療法を選択する．乏血性腫瘍あるいは濃染像は認めるが平衡相における washout が明瞭でないとき、すなわち多血性肝細胞癌と診断が確実にできない場合には、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行する．また多くの症例では sonazoid 造影 US が施行され、多血性肝細胞癌と診断されれば治療を行い、多血性が明らか

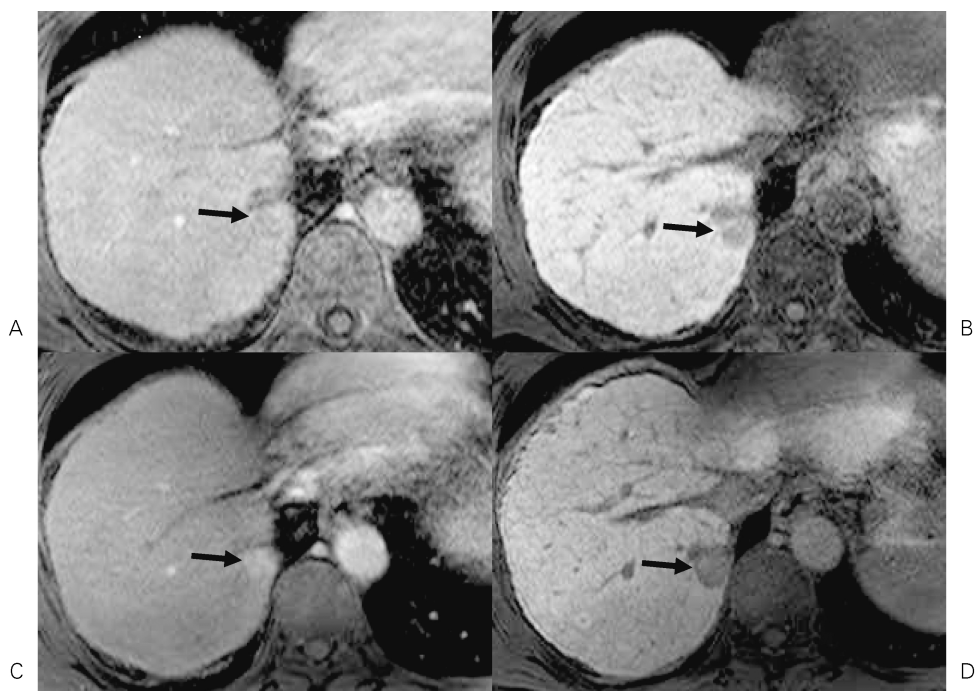


Fig. 3. Hepatocellular carcinoma (HCC) and liver hemangioma in a 60-year-old man  
 A hypo-vascular nodule (arrow) is obtained at arterial phase (A), and this nodule shows hypo-intensity (arrow) at hepatobiliary phase (B; at 20 min post injection). The size of hypo-intensity nodule (B) was 1.4 cm.  
 After 2 months, a close follow-up study by Gd-EOB-DTPA enhanced MRI was performed, this hypo-vascular nodule was changed to hyper-vascular HCC (C; arrow) at arterial phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and the size of hypo-intensity nodule (D; arrow, size 2.0 cm) at hepatobiliary phase increased, in comparison to (B).

に証明されない場合でも、post-vascular phase (Kupffer phase) で肝結節が defect 像を示した場合には肝細胞癌として治療対象と考えられ、肝生検は必須ではない。SPIO 造影剤と Gd-EOB-DTPA 造影剤の使いわけであるが、現在当院では SPIO 造影剤を使用する機会が減っており、この理由として Gd-EOB-DTPA 造影剤のもつ細胞外液性成分、すなわち血流動態評価がすぐれている [ダイナミック CT と同等の動脈濃染を得られる<sup>13)</sup>] 点が挙げられる。

本邦において、超音波検査で肝結節が疑われた場合、あるいは増大が見られた場合にダイナミック CT が施行されることが一般的である

う。しかし Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の動脈相はダイナミック CT と遜色ない、あるいはそれ以上の動脈血流評価が可能であるならば、肝細胞癌の画像診断のアルゴリズム上で、患者に被曝を伴うダイナミック CT を省略できる可能性がある。もちろんダイナミック CT 検査のスループットが非常によいことを考え合わせれば、当分の間は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査とダイナミック CT 検査をうまく組み合わせる必要がある、その protocol 作成のためには多施設での prospective study による画像診断アルゴリズムの作成が必要であろう。

## Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた肝細胞癌 診断における今後の課題

今後の検討課題として、乏血性で境界病変といわれる肝結節の natural course を調査することは重要であろう。そうした症例の蓄積は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝胆道相での悪性度評価のポテンシャルを証明することになり、多血性肝細胞癌への変化の時期がどの程度であるのかを証明することとともに重要な事項である。

## 二つの肝特異性 MR 造影剤 (Gd-EOB-DTPA と SPIO) の肝細胞癌診断における比較

Lee らは、3 Tesla MRI を用いた 38 結節の HCC (全例手術例) における検討で、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と SPIO 造影 MRI を比較しており、結果として ROC 解析では両者に診断能の差がなかったとしている<sup>18)</sup>。しかし我々の経験では、SPIO 造影 MRI よりも Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の方がはるかに早期肝細胞癌の検出率が高い。今後は DN と早期肝細胞癌の鑑別診断に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有用であるか否かを多くの施設で検討していく必要があるだろう。

## Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝胆道相における pitfall

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝胆道相において肝結節の信号強度を見る前に、まず背景肝の信号を評価しておくことが非常に重要である。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は肝胆道相における腫瘍/肝コントラストが高いとされるが、これはあくまで肝機能がある程度保たれている場合であり、Child-Pugh C の症例では肝実質の造影効果が十分でないことが多い。つまり高度肝機能低下症例では、肝結節の検出能が低下する可能性がある。我々の検討でもビリルビンが高

値を示した症例で肝細胞癌の検出ができなかった経験がある (Fig. 4)。この症例では SPIO 造影 MRI を施行したところ検出が可能であったが、これは両造影剤の取り込み機序の差 (Kupffer 細胞か肝細胞かの差) があるためと思われる。

## Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた肝機能 評価; T<sub>1</sub> mapping による肝機能評価

Gd-EOB-DTPA 造影剤が肝細胞機能を反映することは注目に値する。肝胆道相における肝実質性疾患の造影効果を検討することで、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) のように臨床的に重要な疾患を識別できる可能性がある<sup>19)</sup>。

T<sub>1</sub> mapping とはピクセルごとの T<sub>1</sub> 値を画像上に表示したもので、T<sub>1</sub> 値の分布を視覚的に把握することができる。T<sub>1</sub> mapping を得るためには Look-locker sequence<sup>20)</sup> (inversion recovery 法を利用したもの) で得られた画像データを専用のソフトで読み込む必要がある。

我々は 3 Tesla MRI を用いて Gd-EOB-DTPA 造影剤投与前後の肝実質の T<sub>1</sub> 値の変化と肝機能との関係を検討している。その結果、Child-Pugh 分類に基づいて分類した群間において、肝実質の T<sub>1</sub> 値はその肝障害度に応じた変化を示す (Gd-EOB-DTPA 造影前後の T<sub>1</sub> 値の変化率が群間で有意差を認める) ことが明らかになった。このことから従来より活用されている血液データ等から導き出される肝障害度と画像的肝機能評価である T<sub>1</sub> 値の変化率の関係を対比させていくことは有望な検討方法であろう。

## 終わりに

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は肝細胞癌診断において高い検出能を有し、特に画像的に診断が困難とされる早期肝癌の検出において極めて有

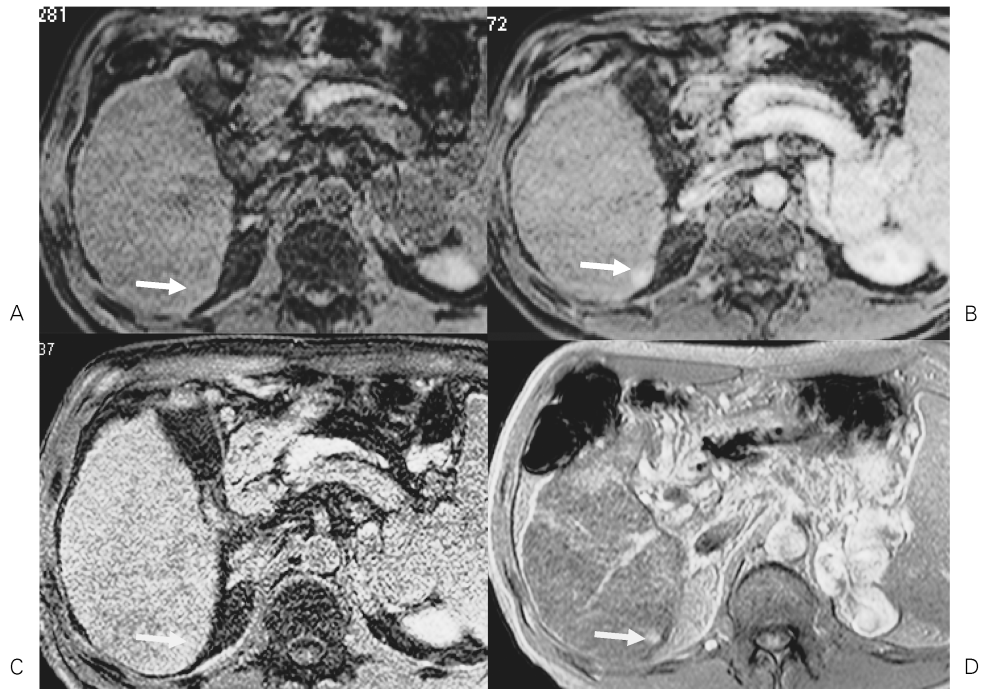


Fig. 4. Hepatocellular carcinoma (HCC) in a 52-year-old man, who has hyperbilirubinemia (T-Bil 3.8)

HCC shows iso-intensity nodule (arrow) at pre-enhancement T1-weighted image (A), early stain (arrow) at arterial phase (B), iso-intensity (arrow) at hepatobiliary phase (C); at 20 min post injection of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and hyper-intensity (arrow) at T2\*-weighted image of ferucarbotran enhanced MRI. Because of liver dysfunction (hepatocyte dysfunction > Kupffer cell dysfunction), Kupffer phase of ferucarbotran enhanced MRI might have higher detectability of HCC than hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI in this patient with hyperbilirubinemia.

用と考えられる。今後サイズと予後の検討もしながら肝細胞癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 診断を進めていく必要がある。また Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は画像的肝機能評価にも大きく寄与できると考えられる。

## 文 献

- 1) Narita M, Hatano E, Arizono S, et al.: Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 793-798
- 2) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Gabata T, Kadoya M: Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 2002; 225: 143-149
- 3) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al: Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-976
- 4) Matsui O: Imaging of multistep human hepato-

- carcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection. *Intervirolgy* 2004 ; 47 : 271-276
- 5) Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO : MR imaging in patients with suspected liver metastases : value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 2007 ; 6 : 43-52
  - 6) Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters PE : Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA : preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997 ; 7 : 275-280
  - 7) Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. : Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma ; correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010 (in press)
  - 8) Fujita M, Yamamoto R, Takahashi M, Tsuji T, Yamanaka T, Miyazawa T, Fritz-Zieroth B, Terada N, Kuroda C : Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma in mice : quantitative image analysis. *J Magn Reson Imaging* 1997 ; 7 : 768-770
  - 9) Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, Asaka M, Hirohashi S : Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis : identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003 ; 37 : 198-207
  - 10) Nakamura K, Zen Y, Sato Y, Kozaka K, Matsui O, Harada K, Nakanuma Y : Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1alpha are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver. *Hum Pathol* 2007 ; 38 : 1532-1546
  - 11) Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma : a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009 ; 49 : 658-664
  - 12) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. : Benign and malignant nodules in cirrhotic livers : distinction based on blood supply. *Radiology* 1991 ; 178 : 493-497
  - 13) Akai H, Kiryu S, Takao H, Tajima T, Shibahara J, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K : Efficacy of double-arterial phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging compared with double-arterial phase multi-detector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009 ; 33 : 887-892
  - 14) Kudo M : The 2008 Okuda lecture : Management of hepatocellular carcinoma : from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 25 : 439-452
  - 15) Sakamoto M, Hirohashi S : Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma : multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998 ; 28 : 604-608
  - 16) Tanimoto A, Lee JM, Murakami T, Huppertz A, Kudo M, Grazioli L : Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI. *Eur Radiol* 2009 ; 19 Suppl 5 : S975-989
  - 17) Bruix J, Sherman M : Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ; 42 : 1208-1236
  - 18) Lee JY, Kim SH, Jeon YH, Lee J, Kim MJ, Choi D, Lee WJ : Ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging versus gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma : initial experience. *J Comput Assist Tomogr* 2010 ; 34 : 127-134
  - 19) Tsuda N, Okada M, Murakami T : Potential of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) for differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver in rats using magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2007 ; 42 : 242-247
  - 20) Shin W, Gu H, Yang Y : Fast high-resolution T1 mapping using inversion-recovery Look-Locker echo-planar imaging at steady state : optimization for accuracy and reliability. *Magn Reson Med* 2009 ; 61 : 899-906

## Clinical Impact of Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI

Masahiro OKADA<sup>1</sup>, Yasuharu IMAI<sup>2</sup>, Takamichi MURAKAMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Radiology, Kinki University School of Medicine  
377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511*

<sup>2</sup>*Department of Gastroenterology, Ikeda Municipal Hospital*

Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine (Gd-EOB-DTPA ; Primovist<sup>®</sup>, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) acts as both an extracellular and hepatocyte-specific contrast agent. Functioning hepatocytes take up Gd-EOB-DTPA at the hepatobiliary phase, which is obtained approximately 20 min after injection. In this phase, hepatocellular carcinoma (HCC) appears as substantially spared lesions compared to the surrounding liver parenchyma.

Recent development of 3-dimensional (3D) T<sub>1</sub>-weighted sequence with high spatial resolution enables visualization of small anatomical structures. Acquisition of 3D T<sub>1</sub>-weighted images with fat saturation using magnetic resonance (MR) imaging enhanced with Gd-EOB-DTPA allows detection of small hepatic lesions and is useful for liver imaging in daily clinical examinations.

On the other hand, superparamagnetic iron oxide (SPIO), a liver-specific contrast agent for MR, has been widely used to detect HCC and liver metastasis. Because Kupffer cells take up SPIO particles in the reticuloendothelial system of the liver, SPIO acts as a negative contrast agent. However, after SPIO injection, some well differentiated HCCs show hypo- or isointensity relative to the surrounding liver, making it difficult to distinguish HCC from dysplastic nodules. Use of MR imaging with Gd-EOB-DTPA enhancement carries great expectations for such differentiation in these cases.