臨床技術

論文受付
2012 年 12 月 26 日

論文受理
2013 年 9 月 9 日

Code No. 261

Gd-EOB-DTPA 造影における肝細胞造影相の 最適 Flip Angle の基礎的検討： 画像所見による最適 Flip Angle の選択

大浦大輔¹ 阿部恭兵¹ 南部敏和² 近藤吉宏³

¹ 市立小樽病院医療技術部放射線科

² 市立小樽病院放射線科

³ 市立小樽病院消化器内科

緒 言

Magnetic resonance imaging (MRI)での肝臓の造影検査において、肝特異性造影剤であるガドキシト酸ナトリウム(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid: Gd-EOB-DTPA)は投与後、徐々に正常肝細胞に取り込まれ、 T_1 短縮効果によって肝実質は高信号化する¹⁾。肝細胞造影相の撮像タイミングは肝実質の信号上昇がプラトに達する造影剤投与後から 20 分程度で撮像するのが一般的である^{2,3)}。この時、肝実質の T_1 値は造影前とは変化していることが予想される。肝

細胞造影相は gradient echo (GRE)系のシーケンスで撮像されるが、呼吸停止時間を短くするため、また、 T_1 コントラストを得るために装置最短の repetition time (TR), echo time (TE)が使用される場合が多い。肝細胞造影相は低信号域となる腫瘍の検出を主な目的としているが、肝実質と病変部のコントラストおよび画像ノイズを変化させ得るパラメータとして flip angle (FA)が挙げられる。近沢らは一対比較法を用いた検討によって、TR 60 ms の three dimension-GRE (3D-GRE)における肝細胞造影相の最適 FA を 22 度と報告している⁴⁾。

Basic Evaluation of the Optimal Flip Angle for Hepatocyte Phase with Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid: Selection of the Optimal Flip Angle by the Imaging Findings

Daisuke Oura,^{1*} Kyouhei Abe,¹ Toshikazu Nambu,² and Yoshihiro Kondo³

¹Department of Radiology, Medical Technology, Otaru Municipal Hospital

²Department of Radiology, Otaru Municipal Hospital

³Department of Gastroenterology, Otaru Municipal Hospital

Received December 26, 2012; Revision accepted September 9, 2013

Code No. 261

Summary

Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) is incorporated into liver cells, and liver parenchyma show hyperintensity due to the T_1 shortening effect. The T_1 value of liver parenchyma in the hepatocyte phase changes from the pre-contrast phase. However, in patients with liver dysfunction, the difference of T_1 value is generally small. In examination of hepatic disease, the optimal flip angle should be selected according to the patient's state. The definition of hepatic dysfunction based on biochemical data is diverse. Therefore, if the image findings can estimate liver dysfunction, the operator will select the optimal flip angle. Hence, we defined the criteria of liver dysfunction based on the image data; one or more of the following abnormalities-irregular liver surface, splenomegaly, and expansion of portal trunk. In classification by imaging data, we compared the T_1 value of liver parenchyma in the hepatocyte phase, and found that the T_1 value was significantly different between normal and cirrhotic liver. Then, in a phantom study simulating normal and cirrhotic liver, we set the optimal flip angle (FA)-21 degrees for the normal liver state, and 18 degrees for the LC state. In Gd-EOB-DTPA-enhanced study, the operator can select the optimal FA for each patient according to the image findings.

Key words: magnetic resonance imaging (MRI), T_1 , liver, EOB, flip angle (FA)

*Proceeding author

重度の肝機能障害や肝硬変例では肝細胞への造影剤の取り込みが少なくなる。肝機能に関連する生化学データと肝臓-脾臓コントラストの相関関係が森らによって報告されており⁵⁾、正常例と肝機能障害例では肝細胞造影相での肝実質の T_1 値が異なると考えられる。したがって、肝機能によって肝細胞造影相での最適な FA は変化することが予想されるが、肝細胞造影相の最適 FA と肝機能障害の有無に関するエビデンスは現状では報告されていない。

肝機能を反映する血液生化学データは多岐にわたり⁶⁾、その評価には専門的知識を要する。肝機能障害の指標として広く用いられている Child pugh 分類において、肝細胞造影相の T_1 値が報告されており⁷⁾、Child pugh 分類が既知であれば、これを最適 FA の決定に応用できると考えられる。しかし、Child pugh 分類決定には腹水の評価が必須であり、それには ultra sounds(US) や computed tomography(CT) が一般に使用されるが、肝 Gd-EOB-DTPA(EOB)造影検査の直前にこれらの検査が施行されていない場合も想定される。また、症例ごとに生化学データや Child pugh 分類を確認する時間と労力、データの確認のために MRI 操作卓に電子カルテ端末の設置等の周辺環境整備が問題点となる。

一方、肝臓の画像診断では、肝硬変など高度な肝機能障害を呈する症例では特徴的な画像所見を示す場合が多い⁸⁾。一定の基準を設けた画像所見から肝細胞造影相での肝実質の T_1 値を推測することができれば、オペレータの技能や周辺環境に左右されずに最適な FA を検査中に選択できると考えられる。

そこで、簡易的な測定法で臨床例の肝細胞造影相での肝実質の T_1 値を測定し、検査中に得られる画像所見から正常画像所見群と肝硬変画像所見群に分類し、 T_1 値の分布を比較した。また、得られた各群の T_1 値に近い値をもつファントムを作成し、肝細胞造影相で低信号域として描出される腫瘍を模擬したファントムとの contrast-to-noise ratio(CNR)を用いて最適な FA を検討した。

1. 方 法

1-1 使用機器

MR 装置は EXCELART 1.5 T Vantage XGV Ver8.01 (TOSHIBA 社製)を使用した。自作ファントムは EOB を精製水で希釈し、直径 3 cm×高さ 5 cm のスクリー管内に封入し試料を作成した。試料の濃度は臨床例から得られた肝実質の T_1 値に近くなるように調整し、inversion recovery(IR)法、および spin-echo(SE)法にて T_1 値、 T_2 値を測定した⁷⁾。

統計解析ソフトは JMP Pro 10.0.0(SAS Institute Inc.)を用いた。

1-2 臨床例における肝細胞造影相での肝実質の T_1 値の比較

1-2-1 対象症例と背景調査

対象は 2010 年 7 月から 2012 年 7 月までに当院で肝 EOB 造影 MRI 検査を施行した内の計 32 例。男性 19 例、女性 13 例で平均年齢は 68.9 ± 12.5 歳であった。当院の倫理委員会にて研究の承認を得たうえで被験者には事前に研究趣旨を十分に説明し同意を得た。対象症例の主な検査目的および肝炎ウイルス、生化学データ上の肝機能障害、肝硬変の有無を調査した。生化学データ上の肝機能障害例はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate amino transferase: AST)、アラニンアミノトランスアミナーゼ(alanine aminotransferase: ALT)、総ビリルビン(total bilirubin: T-Bil)、アルブミン(albumin: ALB)、アルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase: ALP)、lactate dehydrogenase(LDH)、glutamyltranspeptidase(γ -GTP)、プロトロンビン活性(prothrombin activation: PA)、コリンエステラーゼ(cholinesterase: ChE)、血小板数(platelet count: Plt)のいずれか、または複数に異常値を認め、消化器内科医によって“肝機能障害”もしくは“肝機能障害疑い”と臨床診断されている症例とした。また、全症例に対し Child pugh 分類を確認した⁸⁾。

1-2-2 肝細胞造影相での肝実質の T_1 値測定

高速 SE 法にて TR を変化させて、 $2TR_a = TR_b$ となる TR の組み合わせで次式から T_1 値を算出した⁹⁾。呼吸停止下でも可能な T_1 値の測定法はいくつかの方法が報告されており^{10, 11)}、現在は広範囲を高精度に測定可能である look-locker sequence を使用可能な装置もある¹²⁾。当院の MR 装置では、look-locker sequence はオプション設定となっており使用できないため、今回は金澤らによって報告されている高速 SE 法による T_1 値測定を使用した。

$$T_1 = -TR_a / \ln(I_a - I_b / I_b) \quad \dots\dots\dots (1)$$

I_a : TR_a の時の信号強度、 I_b : TR_b の時の信号強度

TR の組み合わせは 200 ms, 400 ms を用いた、その他の撮影条件は TE 10 ms, echo train length 4, echo space 10 ms, slice thickness 10 mm, number of slice 10, slice gap 2 mm, field of view(FOV)25×25 cm, matrix 128×128, band width ± 195 Hz/pix, 加算回数 3 回, speeder plug 1.7, 撮像時の receiver gain は一定、4 ch Torso body coil を使用した。

Table 1 Protocol of EOB enhanced study

	Sequence	TR (ms)	TE (ms)	FOV (cm)	Matrix	Slice th/Gap (mm)
Axial T ₁ WI in-out of phase	FE 2D	181	2.7/5	30×37	144×352	8.0/2.0
T ₁ WI 3D (dynamic)	FFE 3D	4.8	1.9	32×43	144×256	5.0
Axial Heavy T ₂ WI	FASE 2D	20000	100	30×37	192×320	8.0/2.0
Axial T ₂ WI	FSE 2D	3000	90	30×37	160×320	8.0/2.0
DWI	SE-EPI	8600	100	30×37	272×128	8.0/2.0
T ₁ WI 3D (hepatocyte phase)	FFE 3D	4.8	1.9	32×43	144×256	5.0

Fig. 1 Image findings in suspected liver cirrhosis.
(a) Irregularity of the edge of the liver
(b) Splenomegaly
(c) Expansion of the main portal vein

T₁ 値の測定は造影剤注入後 20 分とした。造影剤はバイエル薬品株式会社製 EOB・プリモビスト® 注シリンジを体重 1 kg あたり 0.1 ml 静注した。肝実質の信号強度を測定する際の region of interest (ROI) は直径 1 cm とし、血管を含まない任意の位置とした。ただし、検査時に同時に撮像している in-phase, opposed-phase の画像から脂肪肝が疑われた部位は避けるようにした。全肝に脂肪沈着が認められる症例はあらかじめ対象から除外した。

1-2-3 肝硬変画像所見例の分類と T₁ 値の比較

当院での EOB 造影検査時に撮像しているプロトコルを Table 1 に示す。これらの画像上で、肝辺縁の不整、axial 画像上で長径 10 cm 以上、短径 6 cm 以上の脾腫、1.5 cm 以上の門脈本管の拡大のうち⁸⁾ (Fig. 1)、いずれか一つ以上の所見を認める症例を肝硬変画像所

見例と定義し、対象症例を正常画像所見群と肝硬変画像所見群に分類したところ、正常画像所見群が 25 例、肝硬変画像所見群が 7 例であった。

肝辺縁の不整については放射線科読影医の診断レポートを参照した。読影医は日本医学放射線学会専門医で、経験年数は 26 年であった。

正常画像所見群と肝硬変画像所見群において生化学データ、ならびに造影注入後 20 分での肝細胞造影相の肝実質の T₁ 値を Mann-Whitney 検定によって比較した。有意水準は 5% とした。

1-3 自作ファントムによる最適 FA の検討

1-3-1 ファントムの濃度調整と T₁, T₂ 値測定

試料は方法 1-2-3 で得られた、正常画像所見群と肝硬変画像所見群それぞれの肝実質の T₁ 値の中央値に

Fig. 2 (a) Layout of Gd-EOB-DTPA phantom
(b) Setting the region of interest (ROI)

近い値となるよう濃度を調整した。

肝細胞造影相で低信号域として描出されることを想定した腫瘍模擬ファントムは T_1 値が 1000 ms 程度のものを作成した。本検討では画像所見によって正常画像所見群、肝硬変画像所見群に症例を分類している。肝硬変例で検出される腫瘍は肝細胞癌が多いと考えられる。肝細胞癌はその性質によってさまざまな濃染パターンを示すが、典型例は肝細胞造影相で低信号となるものである¹³⁾。肝細胞造影相において、肝細胞癌と肝転移性腫瘍は同様の低信号域として描出され、その類似性から互いに診断のピットフォールとなり得る病変である^{2, 3, 14)}。したがって、近い T_1 , T_2 値を有すると考え、今回の検討では腫瘍の代表値としてファントムの T_1 値は 1000 ms 程度¹⁵⁾とした。

ファントムは合計 3 種類とした。試料をプラスチックケースに配置し周囲を精製水で満たした。

IR 法による T_1 値測定の際の撮像条件は、SE 法にて、TR 6000 ms, TE 10 ms, slice thickness 8 mm, 加算回数 1 回にて以下の inversion time (TI) にて撮像した。TI: 100, 200, 300, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 4000 ms。

SE 法による T_2 値測定は TR 3000 ms, slice thickness 8 mm, 加算回数 1 回, TE 30, 60 ms を使用した¹⁶⁾。

ファントムはガントリ中心に置き、流動がなく、MRI 検査室の室温 (24℃) になるまで放置した。また、撮像時の receiver gain は一定とした。

1-3-2 最適 FA の検討

自作ファントムを当院の肝細胞造影相撮像時のシーケンスにて FA を 10 度から 30 度まで 1 度ずつ変化させて撮像した。それぞれの試料の信号強度 (signal intensity: SI), signal-noise-to ratio (SNR) を測定した¹⁶⁾。

$$SNR = S_{(x)} / SD_b \quad \dots\dots\dots (2)$$

$S_{(x)}$: 試料 1, 2 または 3 の ROI の信号強度の平均値

SD_b : バックグラウンドの信号の標準偏差

また、正常画像所見例と肝硬変画像所見例それぞれの肝実質模擬ファントムと腫瘍模擬ファントム間の CNR を測定した。ファントムはパラレルイメージングならびにフィルタによって均一性処理を用いずに撮像しているため、CNR は組織間測定法の空中信号法を用いて次式にて求めた¹⁷⁾。ファントムの概要と ROI の設定位置を Fig. 2 に示す。

$$CNR = \left(\frac{\pi}{2} \right)^{1/2} \{ S_{(x)} - S_3 \} / S_b \quad \dots\dots\dots (3)$$

$S_{(x)}$: 試料 1 または 2 の ROI の信号強度の平均値

S_3 : 試料 3 の ROI の信号強度の平均値

S_b : バックグラウンドの ROI の信号強度の平均値

試料の平均信号値、標準偏差測定時の ROI は直径 1 cm とした。また、FA 以外の撮像条件は、fast-field-Echo (FFE) 3D-quick, TR 4.8 ms, TE 1.9 ms, slice thickness 5 mm, FOV 20×20 cm, matrix 128×128, band width ±448 Hz/pix, 加算回数 1 回とし、whole body coil を使用した。

実測データはばらつきが予想され、単純化するためにモデルを当てはめた。CNR に対し、JMP Pro 10.0.0 のモデル比較機能を用いて FA を説明変数にした二～四次関数のモデルを当てはめて最適なモデルを検討した。撮像条件で指定できる FA は整数値のため、モデルのピークに最も近くなる FA を最適 FA とした。

1-4 肝硬変画像所見臨床例の撮像

肝硬変画像所見例と分類した臨床例において FA を変化させて肝細胞造影相を撮像した。

症例は 59 歳、男性、検査目的は大腸癌の多発肝転移経過観察であった。肝炎ウイルスの罹患なし、血液生化学データでは ALB 2.7 g/dl と低値、ALP 435 IU/l, LDH 222 IU/l と高値であった。画像上、門脈本管の拡

張を認めた。その他異常所見はなかった。

肝細胞造影相のFAは15度、ファントム実験で求めた正常画像所見例、および肝硬変画像所見例の最適FAの計3種類撮像した。転移が疑われた微小結節と背景肝のCNRを測定した。臨床例は4 ch Torso coilにて、パラレルイメージングを使用しているため、root mean square-CNR(RMS)法によってCNRを求めた¹⁸⁾。

$$CNR(RMS) = |S_a - S_b| / \left\{ (SD_a^2 + SD_b^2) / 2 \right\}^{1/2} \dots\dots\dots (4)$$

S_a, S_b : 対象とする2種類のROIの信号強度の平均値

SD_a, SD_b : 対象とする2種類のROIの信号強度の標準偏差

2. 結果

2-1 臨床例における肝細胞造影相での肝実質のT₁値の比較

2-1-1 患者背景

対象症例の内約をTable 2に示す。検査目的は悪性腫瘍の検索が26例、そのうち13例が転移性腫瘍の検索、他が肝細胞癌の検索ならびに経過観察例であった。また、海綿状血管腫の鑑別が3例、局所脂肪肝と腫瘍の鑑別が2例、限局性過形成が1例であった。

32例中15例が生化学データによって肝機能障害と診断されていた、そのうち6例が消化器内科医によって肝硬変と診断されていた。Child pugh分類はB, Cが1例ずつあり、他はAであった。

2-1-2 肝硬変画像所見例の分類とT₁値の比較

肝硬変画像所見群7例中6例に肝炎ウィルスの罹患を認めた。また、消化器内科によって肝硬変の確定診断がついている6例中5例がこの群に含まれた。

生化学データの比較をTable 3に示す。肝硬変画像所見群は生化学データも全般的に悪化傾向にあり、AST、血小板数では2群間に有意差を認めた。

また、肝細胞造影相での肝実質のT₁値の中央値は正常画像所見群で226.1 ms、肝硬変画像所見群では323.7 msであった。肝細胞造影相の肝実質のT₁値の比較をFig. 3に示す。正常画像所見群と肝硬変画像所見群の間に統計的有意差を認めた(P<0.05)。

2-2 自作ファントムによる最適FAの検討

2-2-1 ファントムの濃度調整とT₁, T₂値

自作ファントムの造影剤濃度と試料のT₁, T₂値の測定結果をTable 4に示す。試料のT₁値は正常画像所見例模擬ファントムが234.5 ms、肝硬変画像所見例模擬ファントムが346.1 ms、腫瘍模擬が988.9 msであった。

2-2-2 最適FAの検討

信号強度とFAの関係をFig. 4に示す。正常画像所見例模擬ファントムでは、信号強度は12度をピークとし、それ以上で低下した。また、肝硬変画像所見例模擬ファントム、腫瘍模擬ファントムでは、信号強度はFA増加とともに徐々に低下した。

SNRとFAの関係をFig. 5に示す。SNRは正常画像所見例模擬ファントムではFAが22~23度で最大、また、肝硬変画像所見例模擬ファントムは20度あたりまで大きな変化はなく、それ以上で徐々に低下した。さらに、腫瘍模擬ファントムはFAの増加とともにSNRが低下した。

肝実質模擬ファントムと腫瘍模擬ファントム間のCNRについて、それぞれのモデルの決定係数、自由度調整済決定係数、および赤池情報量基準(an information criterion: AIC)をTable 5に示す。正常画像所見例模擬ファントムについては決定係数、自由度調整済決定係数、AIC、いずれも四次関数が最もよい結果であった。肝硬変画像所見例模擬ファントムでは、決定係数は四次関数が最もよい値であったが、自由度調整済決定係数に大きな差はなく、AICは二次関数が最もよい値であった。判定結果では二次関数が最も当てはまりが良好であった。

肝実質模擬ファントムと腫瘍模擬ファントム間のCNRとFAの关系到最適なモデルをFig. 6に示す。モデルのピークに近いFAは正常画像所見例で21度、肝硬変画像所見例で18度であった。

2-3 肝硬変画像所見臨床例の撮像

FA 15, 18, 21度で撮像した画像をFig. 7に示す。また、得られた画像からRMS-CNR法によって求めたCNRをFig. 8に示す。腫瘍と背景肝とのCNRはFAが18度の時に最も高かった。

3. 考 察

肝EOB造影における造影剤の肝細胞への取り込みは肝機能によって変化するため、被験者の肝機能に合わせた最適な条件での撮像が理想的と考える。

肝機能障害を把握する手段として血液生化学データ、Child pugh分類、画像データなどが挙げられる。肝機能を表す指標として血液生化学データが最も一般的であるが、肝機能障害によって変動する項目は非常に多岐にわたり¹³⁾、臨床診断上は“肝機能障害”と記述されていても、その程度はさまざまである。AST、ALTはスクリーニングに広く用いられており、肝機能障害では高値を示すが、広範に肝細胞が破壊されている様な症例で

Table 2

(a) Patient characteristics. Diagnosis, Hepatitis virus, Liver dysfunction, Child pugh classification

Classification	Age	Sex	Diagnosis	Hepatitis virus	Liver cirrhosis	Liver dysfunction on biochemical data	Child pugh
Normal on image	57	M	active hepatitis type B	B	–	+	A
	83	M	liver cirrhosis	–	+	+	A
	65	F	focal fatty liver	–	–	–	A
	66	F	focal fatty liver	–	–	–	A
	31	M	focal nodular hyperplasia	–	–	–	A
	60	M	hemangioma	–	–	–	A
	45	F	hemangioma	–	–	–	A
	84	F	hemangioma	–	–	–	A
	79	M	hepatocellular carcinoma	–	–	–	A
	79	F	hepatocellular carcinoma	–	–	+	A
	81	M	hepatocellular carcinoma	–	–	+	A
	84	M	hepatocellular carcinoma	–	–	+	A
	53	F	hepatocellular carcinoma	C	–	+	A
	69	F	liver metastases	–	–	–	A
	73	F	liver metastases	–	–	–	A
	68	F	liver metastases	–	–	–	A
	78	F	liver metastases	–	–	–	A
	73	M	liver metastases	–	–	–	A
	73	M	liver metastases	–	–	–	A
	79	F	liver metastases	–	–	–	A
	81	M	liver metastases	C	–	–	A
	61	M	liver metastases	–	–	+	A
	80	M	liver metastases	C	–	+	A
	77	M	liver metastases	–	–	+	A
	70	M	liver metastases	–	–	+	A
Liver cirrhosis on image	53	M	chronic hepatitis type B, C	C, B	+	+	A
	64	F	chronic hepatitis type B	B	–	–	A
	70	M	hepatocellular carcinoma	B	+	+	A
	60	M	hepatocellular carcinoma	B	+	+	A
	74	M	hepatocellular carcinoma	C	+	+	B
	76	M	hepatocellular carcinoma	C	+	+	C
	57	F	liver metastases	–	–	–	A

(b) Image findings in case of liver cirrhosis on image

Classification	Age	Sex	Diagnosis	Hepatitis virus	Image findings		
					Irregularity of the edge of the liver	Splenomegaly	Expansion of the main portal vein
Liver cirrhosis on image	53	M	chronic hepatitis type B, C	C, B	–	+	+
	64	F	chronic hepatitis type B	B	+	+	+
	70	M	hepatocellular carcinoma	B	+	–	–
	60	M	hepatocellular carcinoma	B	+	–	–
	74	M	hepatocellular carcinoma	C	+	+	+
	76	M	hepatocellular carcinoma	C	+	+	–
	57	F	liver metastases	–	–	+	–

Table 3 T₁ value of hepatocyte phase and biochemical data

Group	Normal on image	Liver cirrhosis on image
n	25 (M:14, F:11)	7 (M:5, F:2)
Age	70.0±13.4	64.9±8.8
Median value of T ₁ in hepatocyte phase (ms)	226.1	323.7
Albumin (mg/dl)	3.97±0.41	3.75±0.76
Total bilirubin (mg/dl)	0.76±0.36	0.79±0.47
AST (IU/l)	24.36±8.39	39.29±18.28
ALT (IU/l)	19.20±11.21	31.71±19.44
Prothrombin activation (%)	100.75±24.02	76.85±16.25
Platelet count (×10 ⁴ /μl)	21.06±7.76	13.27±7.03

Fig. 3 Comparison of T₁ value of liver parenchyma in the hepatocyte phase on classification by image data. There was a significant difference in classification by image data (*P<0.05).

Table 4 T₁ and T₂ value of phantom of dilution Gd-EOB-DTPA

Sample No.	Simulating	Gd-EOB-DTPA (mol/l)	T ₁ value (ms)	T ₂ value (ms)
1	normal on image	0.63×10 ⁻³	234.5	114.0
2	liver cirrhosis on image	0.42×10 ⁻³	346.1	137.0
3	tumor	0.15×10 ⁻³	988.9	178.5

T₁ value was measured by inversion recovery method. T₂ value was measured by spin-echo method.

Fig. 4 Relationship between flip angle (FA) and signal intensity (SI).

Fig. 5 Relationship between flip angle (FA) and signal-to-noise ratio (SNR).

は、絶対量としてのAST、ALTが枯渇し低値を示す場合もある¹⁹⁾。その他の肝機能検査法も必ずしも肝機能をそのまま反映しているわけではなく、それぞれの検査法の結果からの確に肝機能を推測する必要がある。ま

た、Child pugh 分類は確立された肝機能障害分類であるが、障害度判定には専門的な判断が必要であり、時間、労力を要する。さらに、これらを閲覧できる周辺環境整備といった問題点がある。したがって、実際の肝

Table 5 Coefficient of model

Order	Normal on image - tumor model			Liver cirrhosis on image - tumor model		
	R ²	Adjusted R ²	AIC	R ²	Adjusted R ²	AIC
2	0.83	0.81	87.0	0.85	0.83	58.8
3	0.84	0.82	88.9	0.86	0.84	60.4
4	0.89	0.87	85.0	0.87	0.84	62.6

Fig. 6 Relationship between flip angle (FA) and contrast-to-noise ratio (CNR).

Fig. 7 Image of clinical case.

(a) FA: 15 degrees, (b) FA: 18 degrees, (c) FA: 21 degrees

a | b | c

EOB 造影検査時に血液生化学データや Child pugh 分類を用いて被験者ごとに最適な FA を選択するのは困難な場合が多いと示唆される。

一方、肝辺縁の不整、脾腫、門脈の拡大といった画像所見は検査施行中に随時確認することができる。肝細胞造影相は造影剤注入後 20 分程度で撮像するた

め、脾腫や門脈拡大を計測する時間は十分に確保できると考えられる。脾腫、門脈拡大は診断基準が明確⁸⁾であるため判定は容易と考える。また、MRI コンソールに距離計測機能が付属されているため周辺環境にも影響されないといった利点がある。当院は造影剤注入から 20 分後に肝細胞造影相を撮像するため、拡散強調画像

Fig. 8 CNR in the clinical case were classified as liver cirrhosis on the image.

を撮像後に画像所見を確認する時間的な余裕もある。

今回、肝辺縁の不整は放射線科医の読影レポートを後ろ向きに調査し判定した。実際の撮像時にはその場での判断が必要であるが、肝辺縁の不整には明確な診断基準が存在しない。そのため、オペレータは肝機能異常に関連した肝形態の画像診断に関する基礎知識を習得するが必要である。しかし、血液生成化学データとFAとの関係のエビデンスがないこと、またChild pugh分類を被験者ごとに確認する時間と労力を考えると画像所見によって最適FAを選択できれば簡便かつ有用と考える。

対象症例を画像所見によって正常画像所見群と肝硬変画像所見群に分類したところ肝硬変画像所見例では生化学データは全体的に悪化傾向を示し、AST、血小板では統計的有意差を認めた。また、7例中6例が肝炎ウイルスに罹患しており、Child pugh分類でB、Cと評価された症例も含まれる。さらに、正常画像所見群と肝硬変画像所見群の間で肝細胞造影相での肝実質の T_1 値に有意差を認めた。これらの結果から画像所見は生理学的な肝機能異常を反映しており、肝細胞造影相における肝実質の T_1 値の推定に役立てることができると考えられた。

Child pugh分類B以上の肝機能低下を示す症例では、肝実質の T_1 値が有意に高くなるとの報告があるが⁷⁾、今回の検討では肝硬変画像所見群はChild pugh分類A症例が多く、さらに生化学データ上、肝機能障害を認めない症例もあり結果の相違が示唆された。57歳、女性、肝転移検索目的で撮像した症例は肝炎ウイルスの罹患はなく、血液生化学データも正常であった。画像所見は脾腫のみを認め、今回の検討では画像上の

肝硬変と分類された。この症例は以前に転移病巣に対し積極な化学療法が施行されており薬剤性の慢性肝炎に伴う脾腫と考えられた²⁰⁾。EOB造影検査の6カ月前から化学療法は行っておらず、EOB造影検査時には画像所見以外に大きな異常を認めなかったと考えられる。

また、分類の基準とした画像所見は肝機能障害および肝硬変に伴う所見であるが、これらの所見を認める症例では、肝実質は偽小葉(再生結節)にある程度、置き換わっている状態であり²¹⁾、EOBの取り込みが阻害され、肝細胞造影相での T_1 短縮効果が少なく、肝実質の T_1 値が有意に高くなったと推測される。

肝EOB造影検査では、ダイナック検査後に造影剤注入後から20分程度時間をおいて肝細胞造影相を撮像する。ダイナック検査では腫瘍の濃染を各時相で比較し観察する^{2,3)}。したがって、各時相の撮像条件は一定が望ましいと考える。しかし、肝細胞造影相では低信号となる腫瘍を検出することが最大の目的となるため、FAを最適化し腫瘍と肝実質のコントラストならびに画像ノイズを改善することで病変検出能の向上が期待できる。

肝細胞造影相では横磁化を積極的に消失させるSpoiled GREが使用される。Spoiled GREでは信号強度はFAによって変化しErnst angleで最大となる²²⁾。今回作成したファントムの T_1 値は正常画像所見例模擬が234.5 ms、肝硬変画像所見例模擬が323.7 msであり、TRが4.8 msの時、Ernst angleはそれぞれ約12度、10度であり、Ernst angle付近で腫瘍模擬ファントムとの信号強度差が最大になると予想される。しかし、画像のノイズ成分に関する評価がないため、信号強度差のみでの撮像条件の最適化できないと考えられる。信号強度差があったとしてもノイズ成分が多ければ、その差は検出されないため、臨床に最適な画像を総合的に評価する場合にはCNRが広く用いられる^{16~18)}。

測定したCNRのピークとなるFAを求めるために、モデルの検索は二〜四次関数から行ったところ、正常画像所見例では四次関数、肝硬変画像所見例では二次関数が最も適合する結果となった。一般的にパラメータを増やすほど、すなわち四次関数の方が二次関数、三次関数のモデルより決定係数は高くなり当てはまりがよくなりものと考えられるが、パラメータの数が増えることに対してペナルティをかけるAICによって過適合を避けたモデルが得られたと考えられる²³⁾。

最適なモデルを当てはめたところ、CNRの頂点に近くなり最適と考えられるFAは正常画像所見例模擬ファントムで21度、肝硬変画像所見例模擬ファントムで18

度であった。

造影前の肝実質の T_1 値は 1.5 tesla 装置で 586 ± 39 ms と報告されており²⁴⁾、TR 5 ms 程度では一般に FA 15 度程度が使用される²²⁾。正常画像所見例においては造影前と比べて肝細胞造影相では T_1 値が大きく短縮している。当院では造影前、肝細胞造影相ともに FA 15 度で撮像していた。正常画像所見例模擬ファントムでは、FA 15 度と今回の検討から算出された最適 FA の 21 度にて 14% 程度 CNR の改善が得られた。

一方、肝硬変画像所見例模擬ファントムでは、正常画像所見例模擬ファントムと比べ CNR は全体的に低く、肝硬変画像所見例では腫瘍と肝実質のコントラストが低下すると考えられたが、FA を従来の 15 度から 18 度に変更することで若干ではあるが改善した。臨床例においても肝実質と腫瘍間の CNR の改善は認められ、病変の検出能の向上が期待できる。肝硬変画像所見例模擬ファントムおよび臨床例での検討から 20 度以上の FA では従来の 15 度と同等もしくはそれ以下の CNR となり診断に悪影響を及ぼす可能性があり、正常画像所見例とは FA を使い分ける必要性が示唆された。

正常画像所見例模擬ファントムでは SNR は FA を 22 度程度でピークとなり、それ以上で低下した。また、肝硬変画像所見例模擬ファントムにおいて、SNR は 20 度あたりまではほぼ一定で大きく下がることはない。SNR が上昇もしくは一定である範囲内であれば FA を大きくすることによって、 T_1 値が長く FA の増加によって SNR が徐々に低下していく物質との間の CNR が高くなったと考えられる。

今回の検討から、肝 EOB 造影 MRI 検査において肝細胞造影相を撮像する前に画像的判定を行い、肝機能障害および肝硬変を示唆する画像所見を認めない場合は肝細胞造影相での FA を 21 度、また、肝辺縁の不整、脾腫、門脈の拡大のいずれか一つを認めた場合は 18 度を使用することにより低信号域となる腫瘍の描出によって適した画像が得られると考えられた。

内藤らは、TR 5.2 ms での 3D volumetric interpolated breath-hold examination (3D-VIBE) 法において、CNR を用いて早期濃染する腫瘍の描出を目的とした FA を 25 度としている²⁵⁾。濃染する物質を腫瘍、濃染しない物質を肝実質としているため、対象物質がわれわれの検討と逆転した関係であるが、シーケンスおよび撮像条件はほぼ同様である。われわれの求めた FA と若干の差があるが、これは内藤らの検討では肝実質のファントム

の T_1 値が 394 ms と、腫瘍ファントムの T_1 値が 44～298 ms となっており、本研究のファントムと差があることに起因すると考えられる。

近沢らは TR 60 ms の 3D-GRE シーケンスでの肝細胞造影相の最適 FA を 18 度、20 度、22 度の 3 種類から対比較法にて検討し、最適 FA は一番大きな 22 度と結論づけている⁴⁾。われわれの検討より長い TR が使用されているため、今回の結果と、GRE 法における TR と FA の関係から²²⁾、もう少し大きな FA が選択肢にあれば、それが選択される可能性が高いと考える。

肝 EOB 造影での肝機能評価では肝細胞に取り込まなかった造影剤を考慮するため、肝臓と脾臓との比を用いた評価が行われている⁵⁾。しかし、肝細胞造影相撮像時の最適 FA は、対象となる肝実質の T_1 値で変化するため、今回は肝実質の T_1 値のみを測定した。

肝硬変画像所見例の基準は、肝機能障害および肝硬変に付随する画像所見のうちいずれか一つを有する症例とし正常例と二分したため、肝機能にどの程度の障害があるかは評価していない。また、今回測定した T_1 値には画像上の正常画像所見群、肝硬変画像所見群の中でもばらつきが認められることから、症例ごとに簡易的な T_1 値の計測を行ってから個別に最適 FA を求め肝細胞造影相の撮像をすることも考慮する必要があるように考えられた。将来的には、自動的に T_1 値の測定し最適 FA の設定を行えるシーケンスの開発が望まれる。

4. 結 語

今回、肝細胞造影相撮像時の最適 FA を検討した。画像所見によって肝機能障害の有無を推定することによりオペレータは簡便かつ速やかに最適な FA を選択可能である。肝細胞造影相の最適 FA は当院で使用している TR 4.8 ms の 3D-GRE シーケンスにおいては、正常例で 21 度、肝辺縁の不整、脾腫、門脈の拡大のいずれか一つを認める症例では 18 度であった。

謝 辞

今回の検討にご協力いただいた北海道大学病院高度先進医療支援センター 西本尚樹氏、当院放射線科スタッフに深謝いたします。

なお、本論文の要旨は日本放射線技術学会第 40 回秋季学術大会(東京)、日本放射線技術学会第 68 回秋季学術大会にて発表した。

参考文献

- 1) バイエル薬品株式会社. 総合製品情報概要 EOB・プリモビスト R 注シリンジ. 大阪: バイエル薬品株式会社, 2007.
- 2) 上野彰久, 谷本伸弘. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝腫瘍性病変鑑別診断における意義. *The Liver Cancer Journal* 2010; 2(2): 37(109)-44(116).
- 3) 堀越浩幸, 野川秀之, 竹内浩司. MRI 造影剤 EOB・プリモビストを用いた肝腫瘍の診断について. *超音波検査技術* 2012; 37(4): 334-342.
- 4) 近沢 苑, 井上 聖, 田辺昌寛, 他. Gd-EOB-DTPA を用いた肝臓 MRI 検査における肝細胞造影相での至適フリップ角の検討. *日放技学誌* 2010; 66(11): 1474-1479.
- 5) 森 泰成, 古家 乾, 秋元 聡, 他. 肝細胞造影相を利用した肝機能情報の取得法に関する検討. *日放技学誌* 2009; 65(11): 1502-1511.
- 6) 日本消化器病学会 肝機能研究班. 肝機能検査法の選択基準(7 版). *日消誌* 2006; 103: 1413-1419.
- 7) Katsube T, Okada M, Kumano S, et al. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2011; 46(4): 227-283.
- 8) 南 学. CT・MRI 正常所見ポケットアトラス. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2001: 128-139.
- 9) 金澤裕樹, 宮地利明, 井上雄介, 他. 高速スピネコー法を用いた造影ダイナミック T1 値計測 MRI の最適条件の検討. *日放技学誌* 2007; 63(10): 1127-1132.
- 10) 石森佳幸, 木村浩彦, 松田 豪, 他. 可変 Flip Angle SPGR による造影ダイナミック T1 値測定 MRI. *日放技学誌* 2003; 59(12): 1535-1541.
- 11) 林 則夫, 宮地利明, 香田 渉, 他. 肝臓 MRI 検査と対象としたガドキセト酸ナトリウムの造影効果定量評価法の検討ーファントムを用いてー. *日放技学誌* 2010; 66(5): 502-508.
- 12) 岡田真広, 勝部 敬, 香川祐毅. EOB・プリモビスト造影 MRIー肝機能評価への可能性ー. *日独医報* 2010; 55(2): 83(179)-90(186).
- 13) 吉満研吾, 光藤利通, 中島力哉. 第 1 回 Gd-EOB-DTPA 造影における MRI における肝細胞癌の画像診断. *Modern Physician* 2011; 31(6): 759-763.
- 14) 吉満研吾, 光藤利通, 中島力哉. 第 2 回 Gd-EOB-DTPA 造影における MRI における肝細胞癌の画像診断ー肝細胞癌と鑑別を要する疾患を中心にー. *Modern Physician* 2011; 31(7): 898-901.
- 15) 吉村宜高, 斎藤和博, 長谷川大輔, 他. 肝血管腫と転移性腫瘍の鑑別における EOB・プリモビスト造影 MRI T1 値測定の有用性. *東京医科大学雑誌* 2010; 68(4): 452.
- 16) 日本放射線技術学会 編. 評価法. *MR 撮像技術学*. オーム社, 東京, 2001: 272-276.
- 17) 宮地利明. MRI の画像評価. デジタル時代の画像評価の基礎と応用. *日放技学誌* 2002; 58(1): 40-48.
- 18) 小倉明夫, 宮地利明, 前田富美恵, 他. パラレル MRI における CNR 測定法の提案: RMS-CNR 法. *日本磁気共鳴医学会雑誌* 2009; 29(3): 97-103.
- 19) 佐藤和典, 松岡弘芳, 正木忠彦. 肝機能検査(AST・ALT/総ビリルビン値/プロトロンビン時間). *消化器外科 NURSING* 2011; 16(8): (773)28-(787)43.
- 20) 田井真弓, 江尻 豊. 慢性肝炎. *Nutrition Care* 2011; 4(2): 17(137)-22(142).
- 21) 田村佳奈美. 肝実質の偽小葉. *Nutrition Care* 2011; 4(2): 23-27.
- 22) 荒木 力. パルスシーケンス. 決定版 MRI 完全解説. 秀潤社, 東京, 2008: 234-236.
- 23) 森田繁穂. 臨床医のための統計学 II: 線形モデルとその応用. 麻酔 1993; 42(1): 92-107.
- 24) de Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM, et al. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology* 2004; 230(3): 652-659.
- 25) 内藤健一, 大越幸和, 大久保真樹, 他. 肝臓ダイナミック MRI における 3D-VIBE 法の至適フリップ角の検討. *日放技学誌* 2005; 61(10): 1441-1446.

問合先

〒 047-8550 小樽市若松 1-2-1

市立小樽病院医療技術部放射線科 大浦大輔