トピックス

V. 診断法の進歩

3. MRI診断

赤羽 正章

要 旨

肝細胞特異性造影剤の臨床導入と、撮像法の進歩による空間分解能・コントラスト・脂肪定量の向上とによって、肝がんの診断におけるMRIの役割は更に高まっている。肝細胞特異性造影剤は古典的肝細胞癌の診断能向上のみならず従来困難であった早期肝細胞癌検出を実現し、肝細胞癌患者や高危険群の診療体制を変革した。しかし検出感度は向上したものの、質的診断上の特異度については課題も残っており今後の検討が必要である。

〔日内会誌 103 : 61~69, 2014〕

Key words 肝細胞癌, 拡散強調像, EOB・プリモビスト

はじめに

肝がんの診断におけるmagnetic resonance imaging (MRI) はcomputed tomography (CT) や超音波と競合する立場だが、撮像法や造影剤の進歩によってその役割はかつてないほど高まっており、特にGd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト®) の導入は大きな影響を与えた。本稿では、肝がんの診断に関連したMRIの撮像法や造影剤、および肝細胞癌を含めた肝細胞由来腫瘍の質的診断について概説する。

1. 撮像法

1) 高分解能な脂肪抑制T1 強調像

脂肪の信号は造影剤による増強効果と干渉するので、肝臓を対象とする造影MRIでは脂肪信号を抑制した撮像法が用いられる。スライス方向の空間分解能向上や信号雑音比向上をもたらす3Dデータ収集と、高速化をもたらすパラレルイメージングとを組み合わせた脂肪抑制3Dグラジエントエコー法 (図1a, 図1b) により、1回呼吸停止下や呼吸同期で高分解能なボリュームデータを得ることができるようになった。脂肪抑制3Dグラジエントエコー法は、細胞外液性造影剤を用いたdynamic studyやGd-EOB-DTPAのdynamic studyと肝細胞相の撮像における標準

NTT東日本関東病院放射線部

Liver Cancer : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : V. Progress in Diagnosis of Liver Cancer ; 3. MR imaging of the liver cancer.

Masaaki Akahane : Department of Radiology, NTT Medical Center Tokyo, Japan.

トピックス

図 1. 典型的な多血性肝細胞癌

肝左葉外側区（矢印）と右葉前区（矢頭）に各々 1 個ずつ、古典的肝細胞癌が認められる。Gd-EOB-DTPA造影MRIの早期相（a）にていずれも全体に中等度の増強効果が確認される。肝細胞相（b）では周囲肝実質の肝細胞内へ造影剤が取り込まれて高信号を示しているのに対し、肝細胞癌は造影剤を取り込まず低信号を示している。拡散強調像（c）では、どちらの結節も高信号を示している。拡散強調像では画像の歪みやアーチファクトがみられる。手術の結果、左葉外側区は中分化、右葉前区は高～中分化の肝細胞癌であった。

的な撮像法で、腹部領域の造影MRIの要である。高分解能なボリュームデータを得ることにより、検査終了後でも画像処理ワークステーションにて任意の断面を再構成することができるようになり、診断能向上に役立っている（図 4c）。近年では部分的なデータ再構成により造影早期の時間分解能を飛躍的に向上させる技術も臨床応用

が始まっており、被ばくのリスクがあるため無制限には撮影回数を増やせないCTに対するMRIの利点の一つとして注目される。

造影剤を用いたdynamic studyでは、各時相の呼吸停止が一定でないと位置ズレが生じ、同一部位の時間経過を追跡しにくくなるため、読影に手間と時間が掛かってしまう。腹部臓器の呼

吸による移動変形は非線形であり捻れが加わっているため、単純に表示スライス位置をずらすだけでは対応できないことがしばしばである。これを解決する手法として、脂肪抑制 3D グラジエントエコー法の各時相のデータを非線形的に変形して位置ズレを補正する registration 機能が商品化され、快適な読影環境を提供してくれるようになった⁴⁾。Registration の適用範囲はいずれ CAD (computer-aided diagnosis) にまで拡大するものと予想され、情報量が増加する一方の造影 MRI を効率的に読影し評価する手段として期待される。

2) 拡散強調像

拡散強調像は、水分子のブラウン運動による拡散が、局所における水分量・温度・粘稠度・微小構造などの影響で制限されると信号が高くなるよう調整された撮像法である。細胞膜のように水の通過できない構造があると水分子の拡散による動きが制限されるので、見かけの拡散が低下し、拡散強調像における信号が高くなる。悪性腫瘍は細胞密度が高く細胞間隙が狭いため“みかけの拡散”が低下することが期待され、実際に“みかけの拡散”の大小が良悪性の鑑別に役立つことが各領域で報告されている。しかし肝臓で用いられる拡散“強調”像の強調度合いは頭部領域で用いられるそれと比較して弱いため、拡散強調像における悪性腫瘍の高信号には制限拡散だけでなく、元になっている T2 強調像での高信号が大きく寄与している。このため実際の使われ方としては、制限拡散の程度に基づく良悪性の鑑別に用いられるだけでなく、背景や良性病変の信号を抑制したコントラスト良好な T2 強調像としての役割も大きい (図 1c)。

肝がんの MRI 診断においては、早期増強効果を示す領域が偽病変ではなく真の病変であることの確信度を高める目的で拡散強調像を使うことができる³⁾。造影剤を使えない患者における病変検出能を向上したり、想定外の肝外転移を見

落とす可能性を減らすためにも、拡散強調像は有用と考えられている。

拡散強調像の弱点は空間分解能の低さやアーチファクトの多さであり、磁化率が極端に異なる肺や拍動する心臓に近い領域での画質低下が問題となっている。このため通常の T2 強調像や造影検査を置き換えるところまでは至っていないが、撮像法の進歩によって画質が向上すれば特に転移性肝腫瘍の診断において造影検査が不要となる可能性もあるものと考えられる。

3) 脂肪の検出と定量

MRI の長所の一つは、腫瘍や肝実質の脂肪含有を定量的～半定量的に評価できることである。MRI における脂肪の検出方法は多種多様であるが、このうち chemical shift imaging と呼ばれる撮像法は細胞内脂質のように少量の脂質でも検出できる高い感度を有し、1 回呼吸停止下に撮像できるので、腹部検査での主役である。Chemical shift imaging は水と脂肪の共鳴周波数が異なるため周期的に位相が揃ったり反転したりする現象を利用した撮像法で、励起後最初に位相が反転する opposed phase と、これに続く in-phase と、2 つの画像セットを用いる。in-phase は opposed phase よりエコー時間が長いので、水のみまたは脂肪のみの組織においては T2* による信号減衰により in-phase の画像の方が低信号となる。ところが脂肪と水が混在した組織においては、opposed phase で水と脂肪の信号が打ち消し合って信号低下を招くため、opposed phase の画像の方が低信号を示すことになる。この信号低下を観察することにより、関心領域に脂肪が含まれているか否かを判断することができる。信号低下の視覚的観察は、in-phase 画像と opposed phase 画像を同一のウィンドウ幅とウィンドウレベルで表示した状態で比較するか、in-phase 画像から opposed phase 画像を引き算した subtraction 画像を利用するが、特に後者が鋭敏である。

トピックス

図 2. 非典型的な多血性肝細胞癌

肝左葉内側区に主座を有する大きな腫瘍が認められる。Gd-EOB-DTPA造影MRIの早期相 (a) にて不均一な中等度の増強効果を示している。肝細胞相 (b) では広い範囲で腫瘍内に造影剤が取り込まれて不均一な高信号を示す上に、中心瘢痕様の低信号領域 (矢頭) を伴っているため、FNHも考えさせる像である。しかし nodule-in-nodule 所見が認められる (a, b 矢印) 上に、chemical shift imaging (c) では腫瘍内に明瞭な脂肪沈着が確認され、T2 強調像 (d) では内部信号が不均一であるため、FNH よりも肝細胞癌やβカテニン活性化型肝細胞腺腫を疑う所見と考えられる。AFP は正常値だがPIVKA-II は高値を示しており、肝細胞腺腫が発生する背景因子は確認されなかった。肝細胞癌を疑って手術したところ、病理診断は中～高分化肝細胞癌で断面は緑色調、中心瘢痕様の領域では出血性変化がみられた。

腫瘍内の広い範囲にうっすらと脂質が確認される代表的な腫瘍は比較的高分化な肝細胞癌 (図 2c) であり、臨床的にもしばしば経験される^{1,2)}。鑑別としては肝細胞腺腫が挙がり、特にHNF1α不活化型の肝細胞腺腫では特にこのような所見

を呈しやすいことが知られている。肝右葉後縁の無漿膜野に近接する腫瘍で腫瘍内脂質が確認されれば、adrenal rest tumorを積極的に疑うことができる。

一方、成熟脂肪組織のように多量の脂質が集

積した状態になると、T1 強調像で高信号を示し脂肪抑制パルスで信号が低下する、というような、より直接的な所見を呈する。このような脂肪塊を含む肝腫瘍に出会うことは稀で、血管筋脂肪腫や肝細胞腺腫を鑑別の中心に考えることになる。

肝内胆管癌～細胆管癌や混合型肝癌で腫瘍内に脂質を検出することは皆無であるため、腫瘍内に脂質が検出されればこれらの腫瘍は否定的となる。転移性肝癌でも脂質は検出されないのが普通であるが、腎細胞癌からの肝転移では脂質が検出されうる。

Chemical shift imagingの問題点として、T2*による信号減衰の影響が排除できていないため、鉄が沈着する領域の脂肪量を過小評価してしまうことが挙げられるが、近い将来にはマルチエコーのグラジエントエコー法でT2*の影響を排除した脂肪定量が活用されるであろう。近年では肝細胞癌の発生母地としてNASH/NAFLDの重要性が高まっており、肝実質への脂肪や鉄の沈着を定量的に評価する意義も高まるものと予想される。

2. 造影MRI

1) 細胞外液性造影剤を用いたダイナミックMRI

各社から販売されている一般的なガドリニウム造影剤を急速注入し、病変部の増強効果を経時的に観察する手法である。ダイナミックMRIで用いられる細胞外液性造影剤は、静脈内に急速注入されると大動脈から全身へ送り出され、毛細血管を介して細胞外液腔へ移行し平衡状態に達すると、最終的には尿中へ排泄される。細胞外液性造影剤の早期増強効果は血管増生や血管透過性亢進によって高まる。肝細胞癌のように間質の少ない病変は、速やかに造影剤がwash-outされる。一方、胆管細胞癌のように線維化が

豊富な病変では造影剤排泄が遅延し、平衡相での遷延性増強効果が生じる。

肝臓の血流は肝動脈と門脈の二重支配であるが、進行肝細胞癌は肝動脈単独である。経静脈的に急速注入された造影剤が肝臓へ到達する時間は、肝動脈経由の方が門脈経由よりも10秒ほど早い。この差を利用することで、肝ダイナミックMRIは進行肝細胞癌を効果的に検出し質的診断を下すことができる。すなわち、早い時期において肝動脈経由の造影により肝細胞癌が肝実質より強く染まり、遅い時期においては門脈経由の造影により肝実質が強く染まる一方で肝細胞癌は速やかにwashoutを示す様子を捉えるのである。

細胞外液性造影剤を用いたダイナミックMRIは広く利用されているが、肝臓領域については次項に述べる肝細胞特異性造影剤へと移行が進んでいる。

2) 肝細胞特異性造影剤

Gd-EOB-DTPAはMRI用細胞外液性造影剤に脂溶性側鎖を導入し、経静脈的に投与されるとおよそ半量が尿中へ、残りは肝細胞へ能動的に取り込まれ胆汁中へ排泄されるように調製されたものである。投与直後には通常の細胞外液性造影剤に類似した増強効果を示すので従来通りの肝ダイナミックMRIとほぼ同様の情報が得られる上に、十数分待つて撮像すると肝細胞特異性造影剤としてのコントラストを得ることができる(肝細胞相)。肝細胞相では正常肝実質が造影剤を能動的に取り込んで増強効果を示す一方、一般的な肝腫瘍は造影剤を取り込まないため、良好なコントラストが期待できる。このため肝細胞癌や転移性肝腫瘍の診断において、従来の細胞外液性造影剤によるダイナミックMRIよりも高い診断能が得られるようになった。また肝細胞癌の多段階発癌過程において、異型結節から早期肝細胞癌へ進んだ結節の多くが造影剤取り込み低下を示す(図3a)ので、Gd-EOB-DTPA

トピックス

図 3. 早期肝細胞癌の進行癌化

肝左葉の肝細胞癌術前に施行されたGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相(a)にて右葉前区域上部に径9 mmの低信号結節が描出されている(矢印)が、早期増強効果は認められず拡散強調像やT2強調像でも結節は同定されなかった。経過観察にて乏血性のまま徐々に増大し、3年後のGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相(b)で低信号が径15 mmとなり、内部に結節状～モザイク状の早期増強効果(c)も確認された。手術の結果は中分化肝細胞癌であった。なお、結節の位置が移動しているのは、左葉切除後の肝右葉偏位と代償性肥大によるものである。

造影MRIは早期肝細胞癌検出において最も優れた検査である⁵⁾。

肝細胞相での能動的な取り込みにはOATP8 (OATP1b3) が関与しており⁶⁾、OATP8の発現した肝細胞由来の腫瘍でも能動的な取り込みが観察される。この現象を利用して、肝細胞由来の腫瘍の質的診断や肝細胞癌の分化度推定に役

立てることができる。しかし、悪性腫瘍でも良性腫瘍でも取り込みが観察されることは、質的診断に混乱を生じさせるのもまた事実である。

Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相の増強効果には、肝細胞への能動的取り込みだけでなく、細胞外液性造影剤の遷延性濃染の要素も含まれており、特に肝機能が低下している場

合には無視できないほど影響が大きくなる恐れがある。胆管細胞癌の遷延性濃染を肝細胞由来腫瘍への能動的取り込みと勘違いしないよう注意する必要がある。肝細胞特異性増強効果と細胞外液性増強効果とを分離する解析方法については、今後の検討が求められている。また、胆管細胞癌・転移性肝がん・海綿状血管腫のように遷延性・漸増性の増強効果を評価すべき疾患において、Gd-EOB-DTPA造影MRIが通常の細胞外液性造影MRIを完全に置き換えられるか否かについては更なる検討が必要である。

3) 網内系造影剤

超常磁性酸化鉄 (SPIO) の粒子からなるMRI用造影剤 (リゾビスト®) で、網内系に貪食されて局所磁場の不均一さが生じることにより信号低下を起こす。正常肝実質が信号低下する一方、一般的な肝腫瘍はKupffer細胞の数や機能が減弱～消失しているので造影剤を取り込まないため、良好なコントラストが期待できる。肝細胞癌の多段階発癌過程において、早期肝細胞癌の段階では造影剤が取り込まれるため、異型結節と早期肝細胞癌との区別には不向きである。一方、中分化程度の肝細胞癌についてはほぼ確実に造影剤取り込みが消失するので、Gd-EOB-DTPAが取り込まれてしまう肝細胞癌についても悪性と診断できること、腎機能低下患者でも使用できること、などの利点も有する。血液プール製剤として血管腫を確定診断することのできる貴重な役割も担っている。

4) 腎機能低下患者における造影MRI

透析患者、eGFR (estimated glomerular filtration rate) が 30 ml/min/1.73 m² 未満の慢性腎臓病、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis : NSF) 発症リスクが高いので、原則として細胞外液性ガドリニウム造影剤およびGd-EOB-DTPAを投与しない。eGFRが 30 ml/min/1.73 m² 未満の透析未導入な患者ではSPIO

造影MRIが推奨される。一方、透析患者ではヨード造影剤が使用できるので、SPIO造影MRIと造影CTのいずれかでないし両方を施設の事情で選択する。腎機能低下患者においては、拡散強調像やT2強調像の重要性が通常よりも増加するものと考えられる。

3. 肝細胞由来の腫瘍のMRI診断

1) 肝細胞癌

典型的な進行肝細胞癌は、肝ダイナミックMRIの早期相 (後期動脈相) で中等度の増強効果を示し周囲肝実質より高吸収となり、門脈相～後期相では速やかに造影剤がwashoutされる一方周囲肝実質が門脈経由の造影剤で強く造影されるため周囲肝実質より低吸収となる。Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相においては、多くの肝細胞癌が周囲肝実質よりも低信号を示す。

肝細胞癌の多段階発癌過程は、肝ダイナミックMRIにおける血行動態変化として捉えることができる。異型結節から早期肝細胞癌～進行肝細胞癌へと悪性度が高まるにつれて、門脈血流は単調に減少する。これに先だって、門脈に伴走する動脈の血流も単調に減少するが、悪性度が高まって進行肝細胞癌に至る頃には門脈に伴走しない異常動脈が増加し、動脈血流の再増加 (多血化) が観察される。早期肝細胞癌から進行肝細胞癌へ移行する時期には、結節内に部分的な多血化巣が生じ、nodule-in-noduleの状態となる。門脈に伴走する動脈の血流が低下する時期には、OATP8の発現低下も始まり、GD-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相での信号低下が観察されるようになる。GD-EOB-DTPA肝細胞相で低信号を示す乏血性結節は早期肝細胞癌と想定されるが、これを経過観察すると3年でおおよそ半数が進行癌に移行する⁷⁾ (図3c)。一方この期間に、既存の結節が見当たらないところから、ほぼ同数の進行肝細胞癌が出現してくる。このた

トピックス

図 4. 限局性結節性過形成 (FNH)

肝両葉に腫瘤が多発しており、そのうち 2 病変が描出されている横断像を呈示する。Gd-EOB-DTPA造影MRIの早期相 (a) では腫瘍全体が比較的均一な強い増強効果を示すが、中心にはやや増強効果の弱い領域が認められる (矢頭)。肝細胞相 (b) では腫瘍のほぼ全体に造影剤が取り込まれ、正常肝実質と同等ないしやや強い信号を示しているが、中心には造影剤を取り込まない星芒状の領域が残っている (矢頭)。典型的なFNHの画像所見である。薄いスライスで肝臓全体の画像が得られているため、ワークステーション上で処理することにより冠状断 (c) など任意の断面を後から再構成することができる。

め、GD-EOB-DTPA肝細胞相で発見された早期肝細胞癌の治療方針については様々な検討がなされている。

既に多血化した進行肝細胞癌のおよそ 1 割においても、GD-EOB-DTPA肝細胞相で等～高信号を示すことがある (図 2b)。このような腫瘍では限局性結節性過形成や肝細胞腺腫など他の肝

細胞由来多血性病変との鑑別が問題となる。

2) 限局性結節性過形成 (FNH: focal nodular hyperplasia)

特徴的な中心瘢痕を有する多血性病変であり、非腫瘍性病変なので治療適応とならないため、肝細胞癌との鑑別が重要である。診断のポイントは、肝細胞癌よりも強い早期増強効果、T2

強調像で高信号を示し遷延性に造影される中心癥痕，肝細胞相のGD-EOB-DTPA取り込み，である（図4）。肝細胞相のGD-EOB-DTPA取り込みは，FNHの90%で認められる⁸⁾。肝細胞腺腫との鑑別においては，腫瘍内にびまん性脂肪沈着や出血が確認されたり，T1強調像で全体に高信号を呈する場合，これらの所見は肝細胞腺腫に特異性が高い所見なので，FNHよりも肝細胞腺腫を疑った方がよいだろう。従来telangiectatic FNHと称されていた病変は，炎症性肝細胞腺腫に再分類されている。肝細胞由来の腫瘍性病変の再分類が進む中，中心癥痕が不明瞭なケースやGD-EOB-DTPAが取り込まれないケース，脂肪肝を背景に生じたFNH様の病変については，FNHと決めつけずに経過観察し適宜再評価することが望ましいのかもしれない。

3) 肝細胞腺腫

良性多血性病変であるが出血や癌化などの合併症が知られているため，切除対象となる。経口避妊薬，ステロイド，I型糖原病(von Gierke)，門脈血流異常などの因子を背景として，ときに多発することが知られている。典型的には中心癥痕を示さず，Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で周囲肝実質より低信号だが，例外も少なくない。近年の亜分類に基づいて画像所見が再検討され，多彩な画像所見が亜分類に振り分けられて整理されつつあり⁹⁾，特にMRI所見が重要であることがわかってきた。腫瘍内の局所的な脂肪沈着はどの型でも起こりうるようだが，腫瘍全体へびまん性に脂肪が沈着している場合はHNF1 α 不活化型を強く疑ってよいだろう。T2強調像にて高信号の縁取りが認められたら，炎症性肝細胞腺腫を疑う。強い増強効果が早期から後期まで続く場合も，まずは炎症性を考える。炎症性肝細胞腺腫では早期増強効果が強く類洞が拡張しているので，他よりも腫瘍内出血が多いのではないかと予想されていたが，近年の報告ではいずれもそのような傾向を見いだせてい

ない。βカテニン活性化型は癌化の頻度が高いことが懸念されている点で他の型より質的診断の重要性が高いが，中心癥痕やGD-EOB-DTPA肝細胞相の取り込みなどFNHと紛らわしい所見を呈しうるので鑑別には困難が予想され，今後の課題として注目される。

おわりに

肝がんの診断に有効な撮像法や造影剤を活用することで，MRIは肝がん診療の要となるであろう。質的診断上の特異度については課題も残っており，今後の検討が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Prasad SR, et al: Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 25: 321-331, 2005.
- 2) Basaran C, et al: Fat-containing lesions of the liver: cross-sectional imaging findings with emphasis on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 184: 1103-1110, 2005.
- 3) Motosugi U, et al: Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 256: 151-158, 2010.
- 4) Herrmann KH, et al: Application and assessment of a robust elastic motion correction algorithm to dynamic MRI. *Eur Radiol* 17: 259-264, 2007.
- 5) 日本肝臓学会編：CQ10 肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において，診断能が高い検査は何か？ 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013年版。金原出版，東京，2013，47-50.
- 6) Kitao A, et al: Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging—correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 256: 817-826, 2010.
- 7) Akai H, et al: Fate of hypointense lesions on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 81: 2973-2977, 2012.
- 8) Zech CJ, et al: Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 43: 504-511, 2008.
- 9) van Aalten SM, et al: Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 261: 172-181, 2011.