

図5 肝癌(上段)と限局性結節性過形成(下段)のダイナミック CT  
 コロナ濃染の幅を反映して、肝癌では濃染の範囲が撮影時相によって変化するのに対し、限局性結節性過形成では濃染範囲は撮影時相によってあまり変化しない。

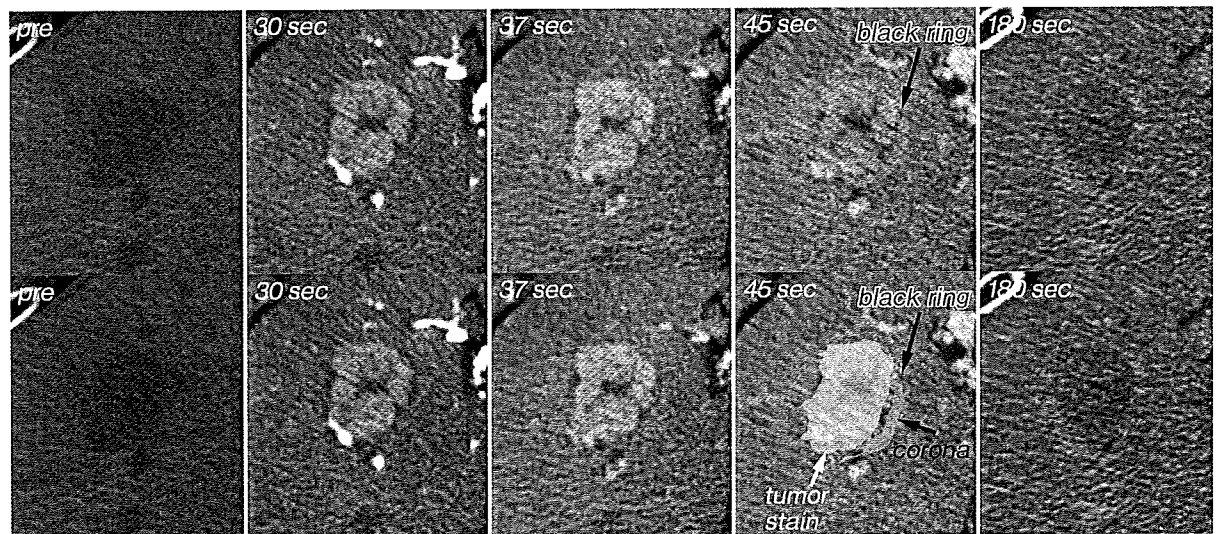


図6 肝癌のダイナミック CT  
 下段に腫瘍濃染，コロナ濃染，被膜を図示する。

貢献した。現在は、CT や MRI が高速化した結果、  
 静注でもコロナ濃染が捉えられるようになり、コロ  
 ナ濃染を目にする機会は飛躍的に増えている。

## 2) 肝腫瘍の鑑別

門脈経由のコロナ濃染の幅は広く、類洞経由のコ  
 ロナ濃染の幅は狭い。主たる流出静脈が門脈である  
 肝癌のコロナ濃染は幅が広く、主たる流出静脈が肝  
 静脈、あるいは隣接する類洞である限局性結節性過  
 形成のコロナ濃染は幅が狭い<sup>9)</sup>。この現象は静注の

ダイナミック CT でも捉えることができる(図5)。  
 血管筋脂肪腫ではコロナ濃染の幅は一定せず、コロ  
 ナ濃染の幅の大小では鑑別は困難である。

## 3) 肝癌の線維性被膜の描出

静注のダイナミックスタディでは肝癌と腫瘍濃染  
 とコロナ濃染が同時にみられる時期がある。その際、  
 肝癌の線維性被膜(以下、被膜)は両者に挟まれて相  
 対的に黒い輪となって描出される(図6, 7)。従来、  
 被膜は平衡相で遅延性濃染を呈し、相対的高吸収の

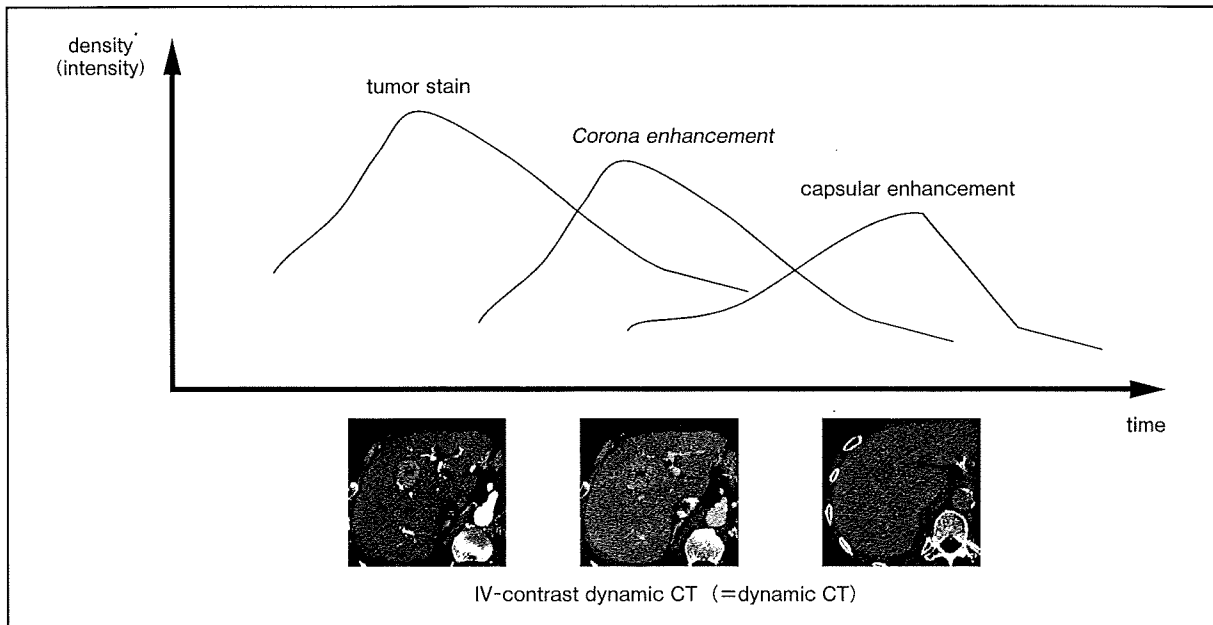


図7 肝癌で見られる種々の濃染のタイミングと濃度  
腫瘍濃染消退し始めるころ、コロナ濃染が出現し、両者はオーバーラップする。この時期に被膜は相対的に低吸収を呈する。コロナ濃染が消退するころ、被膜の遅延性濃染が出現する(被膜は高吸収を呈する)。

輪として描出されてきた。しかし、近年CTの高速化に伴い、平衡相になる前に後期相が撮影されるようになっており、その結果、被膜は以前に比べ不明瞭になっている。そのような場合、動脈優位相に注目し、被膜の有無を確認するとよい。

## 2. 病態解明—肝癌の血液流出経路

肝癌の血液流出経路は主として門脈とされてきた<sup>10-12)</sup>。しかし、生体内でどのように血液が肝癌から流出するかは不明であった。コロナ濃染を描出したD-CTHAは生体内での経門脈流出だけでなく、どの範囲まで肝癌を通過した血液が門脈へ逆流する範囲を初めて可視化した。

## 3. 治療への寄与—肝癌の外科的切除あるいはRFAにおける治療マージンの指標

肝癌の肝内転移は主として門脈を介して生じる<sup>12)</sup>。コロナ濃染の領域を肝癌の血洞を灌流した血液が通過するため、コロナ濃染の領域には肝内転移の確率が高いと推察されている<sup>13)</sup>。この推察から、外科的切除あるいはラジオ波焼灼の治療マージンの指標としてコロナ濃染が応用されている<sup>14)</sup>。

## おわりに

1990年代、一部の例を除いて動注CTでのみ描出されたコロナ濃染は今日、静注CTや静注MRIで日常的に目にするようになった。過去に唱えられたコロナ濃染の有用性に加え、肝癌の性状を判断するのに重要な線維性被膜がコロナ濃染によって造影早期でも同定できるようになった。コロナ濃染はもともと造影効果、空間分解能、時間分解能を重視した撮影法、D-CTHAによって発見された。撮影機器の進歩でこれらはいずれも向上するであろう。したがって、コロナ濃染を目にする機会は今後も増え続けると予想する。

### ●文献

- 1) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 1998; 206: 161-166
- 2) Tanaka S, Ioka T, Ohikawa O, et al. Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR* 2001; 177: 799-805
- 3) Yu JS, Kim KW, Park MS, et al. Transient peritumor-

- al enhancement during dynamic MRI of the liver : cavernous hemangioma versus hepatocellular carcinoma. JCAT 2002 ; 26 : 411-417
- 4) Ito K, Fujita T, Shimizu A, et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis : differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions. AJR 2004 ; 183 : 699-705
  - 5) Byun JH, Kim TK, Lee CW, et al. Arterioportal shunt : prevalence in small hemangiomas versus that in hepatocellular carcinomas 3 cm or smaller at two-phase helical CT. Radiology 2004 ; 232 : 354-360
  - 6) Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, et al. Double hepatic arterial phase MRI of the liver with switching of reversed centric and centric K-space reordering. AJR 2006 ; 187 : 464-472
  - 7) 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. JCAT 1998 ; 22 : 703-708
  - 8) Inoue E, Fujita M, Hosomi N, et al. Double phase CT arteriography of the whole liver in the evaluation of hepatic tumors. J Comput Assist Tomogr 1998 ; 22 : 64-68
  - 9) Miyayama S, Matsui O, Ueda K, et al. Hemodynamics of small hepatic focal nodular hyperplasia. Evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography. AJR 2000 ; 174 : 1567-1569
  - 10) Nakashima T. Vascular changes and hemodynamics in hepatocellular carcinoma. In : Okuda K, Peters RL, eds. Hepatocellular carcinoma. New York : Wiley, 1975 : 169-203
  - 11) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan : 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 1983 ; 51 : 863-877
  - 12) Yamanaka N, Okamoto E, Fujihara S, et al. Do the tumor cells of hepatocellular carcinomas dislodge into the portal venous stream during hepatic resection? Cancer 1992 ; 70 : 2263-2267
  - 13) Sakon M, Nagano H, Shimizu J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinomas based on tumor hemodynamics. J Surg Oncol 2000 ; 73 : 179-181
  - 14) Sakon M, Nagano H, Nakamori S, et al. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Analysis base on tumor hemodynamics. Arch Surg 2002 ; 137 : 94-99

# 多段階発癌・早期肝細胞癌の 画像診断と病理・病態 — a.CT・動注CT —

上田和彦\* 柳沢 新\* 山崎幸恵\* 渡辺智治\*  
山田 哲\* 松下 剛\* 平瀬雄一\* 黒住明子\*  
黒住昌弘\* 藤永康成\* 角谷眞澄\*

肝細胞癌の母体となる結節のCT診断では、背景にある血流動態を知るとよい。



肝細胞癌, CT, 血管造影

## はじめに

硬変肝には種々の肝細胞性結節が出現する。そのうちの一部から肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) が発生する。この肝細胞癌の母体になりうる結節の拾い上げと、それらの結節から生まれる癌の察知が画像診断の役割である。本稿では、本疾患の動注CTの特徴とその背景にある病理・病態をまとめ、日常用いるCT診断における留意点を述べる。

### 1 肝細胞癌の母体となる結節とその癌化の組織学的血管支配

肝細胞癌の母体となる結節およびその癌化のプロセスと、動脈と門脈で個別に計測した組織学的血管密度との相関は、hepatocarcinogenesisを画像で解析する際のバックボーンとして利用されてきた。その概要は以下のとおりである<sup>1)</sup>。

1) 動脈、門脈の両方が背景の肝硬変と同等の結節は、通常型腺腫様過形成 (ordinary adenomatous hyperplasia, OAH) [low grade dysplastic nodule (low-DN) に相当] であった。

2) 動脈、門脈の両方が肝硬変に比し減少を示す結節は、通常型腺腫様過形成あるいは異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) [high grade dysplastic nodule (high-DN) に相当] のいずれかであった。

3) 動脈が同等で、門脈が減少している結節は、主として異型腺腫様過形成であった。

4) 動脈が増加、門脈が減少する結節は肝細胞癌であり、大半 (83.3%) の肝細胞癌結節内に門脈は見られなかった。

5) 結節内に出現するすべての動脈面積に対する異常動脈面積の占める割合を検討すると、通常型腺腫様過形成 (17.5%)、異型腺腫様過形成 (52.5%)、肝細胞癌 (92.0%) の順に増加していた。

これらの結果より導き出された概念を図1に示す。画像診断を行う際は、この概念を基に個々の画像を解析する。

\* Ueda K., Yanagisawa S., Yamazaki S., Watanabe T., Yamada S., Matsushita T., Hirase Y., Kurozumi A., Kurozumi M., Fujinaga Y., Kadoya M. 信州大学医学部画像医学講座

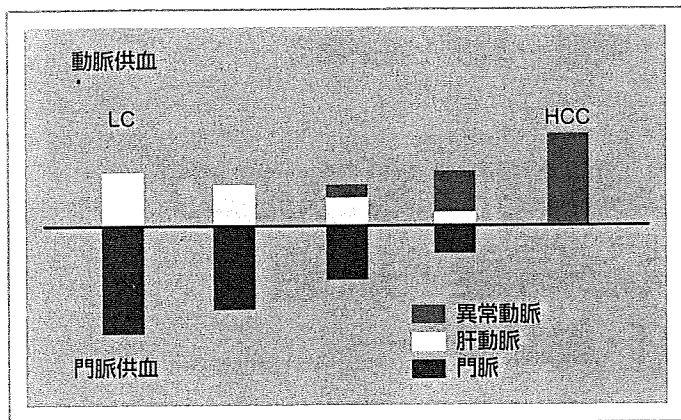


図1 肝細胞癌の母体となる結節の癌化と組織学的血管支配

## 2 組織学的悪性度と、動注CTで観察される生体内血管支配

組織学的悪性度と組織学的血管支配の関係が生体内でも当てはまるか検討された<sup>2)</sup>。その概要は以下のとおりである。

1) 結節の経動脈性門脈造影下CT (CTAP) 上の濃度を、

- a. 背景と等吸収,
- b. 背景よりわずかに低吸収,
- c. 結節の一部が背景に比し明瞭な低吸収,
- d. 結節の全体が背景に比し明瞭な低吸収,

の4型に分類すると、low-DNの77%がa, high-DNの68%がaかb, w-HCC (高分化型肝細胞癌)の54%がc, 29%がd, mp-HCC (中低分化型肝細胞癌)の100%がdを示した。

2) 結節の肝動脈造影下CT (CTHA) 上の濃度を、

- I. 背景と等吸収,
- II. 背景に比し低吸収,
- III. 背景に比し一部が高吸収,
- IV. 背景に比し全体が高吸収,

の4型に分類すると、

- low-DNの69%がI,  
high-DNの68%がIかII,  
w-HCCの53%がIII, 40%がIV,  
mp-HCCの100%がIV,

を示した。

これらの結果から結節の組織学的悪性度が増加するに従い、CTAPではaからdへ、CTHAではIからIVへと移行することがわかった。

3) CTAP, CTHAの両方が施行された結節では、

low-DNの58%がa-I, 27%がa-II,  
high-DNの37%がa-II, 16%がa-I, 16%がa-II, 11%がc-II, 11%がc-III,  
w-HCCの47%がc-III, 33%がd-IV,  
mp-HCCの100%がd-IV,  
を示した。

## 3 癌の母体となる結節の組織学的特徴

複数の組織学的所見の有無と、経過による悪性度の関連が検討されている。それによれば、癌の母体となる可能性が高くなる結節には、核密度の上昇、明細胞化、small cell dysplasia、脂肪化が見られるとされている<sup>3)</sup>。

## 4 動注CTで観察される生体内血管支配と経過から見た癌化の確率

結節の真の悪性度を知るには結節の経過を見るとよい。多数例を画像所見を基に9群に分類し、各群に属する結節が、1年で結節全体が癌化する確率、1年後には癌化しないが2年後には結節全体が癌化する確率、2年経ても結節全体が癌化しない確率を調べた<sup>4)</sup> (図2)。








1) 1年後に結節全体が肝細胞癌に変化する確率が高い結節は、動脈供血が増加かつ門脈供血が欠損する領域を内包する結節である。

2) 2年経っても肝細胞癌に変化する可能性が低い結節は次のとおりである。

- i. 門脈供血と動脈供血がいずれも背景と差がない結節,
- ii. 門脈供血は差がないが、動脈供血が減少している結節,

図2 動注CTと癌化への経過

各群の数字は、上段：結節数、中段：1年後に癌化した結節の百分率、下段：2年後に癌化した結節の百分率。

	CTHA	I	II	III
CTAP				
a		8 0% 0%	46 4% 20%	5 20% 80%
b		9 11% 100%	6 0% 17%	5 20% 100%
c		1 0% 100%	2 0% 100%	17 53% 100%

iii. 門脈供血と動脈供血がいずれも減少している結節,

3) その他の結節は1年後には肝細胞癌になっていないが, 2年後には肝細胞癌に変化している可能性が高い結節である。

4) この結果で興味深いのはa-Iとb-Iの群の違いである。両者は門脈供血が異なるのみで, 動脈供血は同じであるにもかかわらず, 2年後の経過は全く異なる。図1に示した組織計測による検討を基に考えると, 一見同じである両者の動脈供血はその内容が異なるのではないかと推測できる。すなわち, a-Iの結節の動脈供血は正常肝動脈由来であるのに対し, b-Iの結節は異常動脈由来である可能性が高い。前者は図1のいちばん左のバーに当たり, 後者は右から2番目のバーに当たる。ちなみにa-IIの結節は図1の左から2あるいは3番目のバーに当たる。この経過と動注CTの対比の結果は, 図1の妥当性を経過の点でも支持するものと言える。

5) 本検討により結節の成長(悪化)と供血の仕組みが明らかになり, 動注CTを用い動脈供血と門脈供血を個々に評価することで結節の予後推定が容易

になった。

## 5 動注CTで得た知見のCTへの外挿

硬変肝に発生する結節のCT診断の概要は以下の2点である。

### 1) 拾い上げ(図3)

いずれかの時相で癌の母体となる結節を拾う。背景肝と濃度差が生ずるなら, いずれの時相でも低濃度を呈する。その頻度が高い単純CTと造影CT晩期を重点的に観察する。

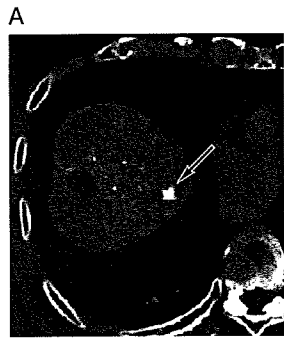
### 2) 発癌の察知(図4~6)

癌の母体となる結節を拾い上げたら, その結節の内部に早期濃染の有無を確かめる。

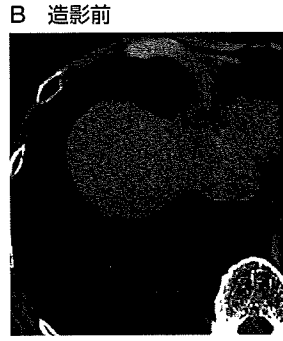
### おわりに

肝細胞癌の母体となる結節および早期肝細胞癌における, 動注CTおよびCT診断は, 背景にある病理・病態を理解すれば容易である。CTでは単純および造影後期相を重点的に観察して, 結節の拾い上げに留意するのがポイントである。

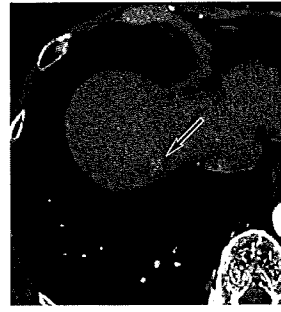
A~M CTHA像



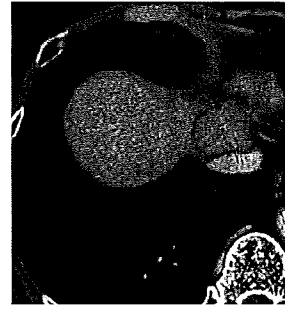
B~D Aの2か月前



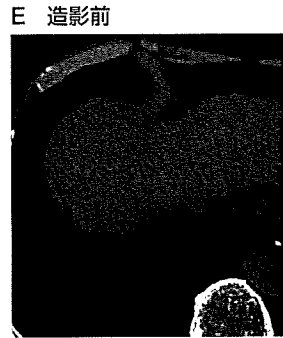
C 造影40秒後



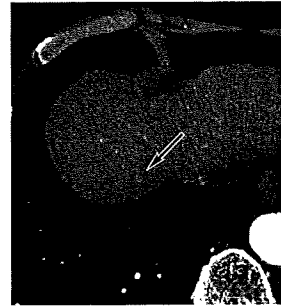
D 造影180秒後



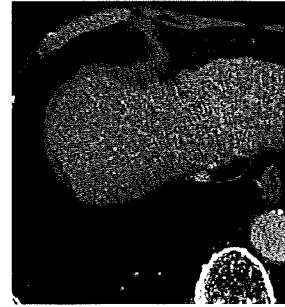
E~G Aの5か月前



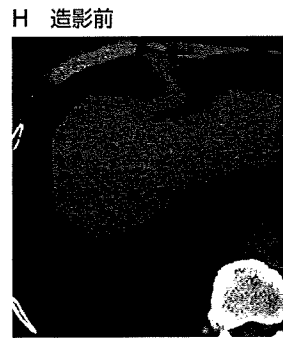
F 造影40秒後



G 造影180秒後



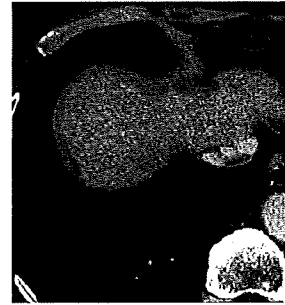
H~J Aの8か月前



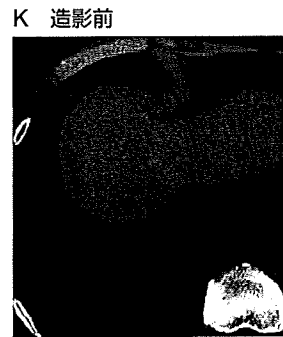
I 造影40秒後



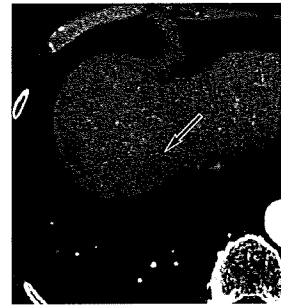
J 造影180秒後



K~M Aの11か月前



L 造影40秒後



M 造影180秒後

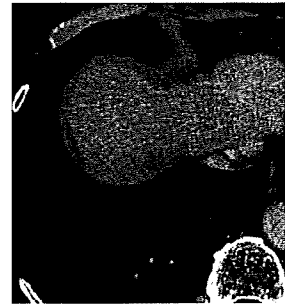
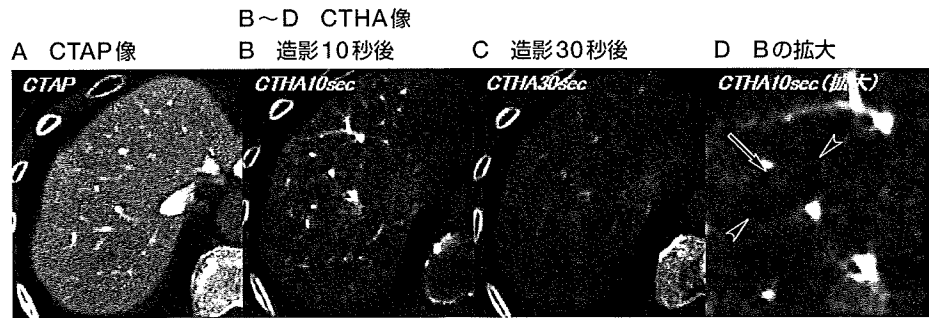
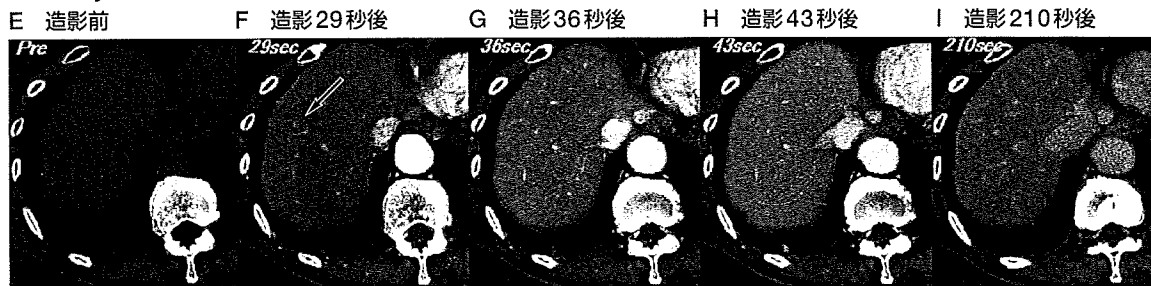


図3 境界病変に発生した肝細胞癌の経過

A~M: 低吸収を呈する境界病変が不変であるのと同様に、早期濃染を呈する肝細胞癌(→)が経過とともに徐々に増大している。



E~I dynamic CT (造影剤毎秒3ml, 合計100ml使用)



	CTHA		
CTAP	I	II	III
a			5 20% 80%
b			
c			

J~L 10か月後の動注CT

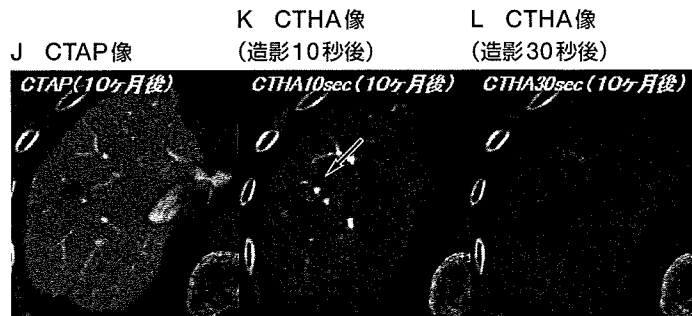


図4 境界病変に発生した肝細胞癌の経過

A~D: CTAP (A) で結節全体が背景肝と等濃度, CTHA (B~D) にて境界病変 (D:  $\blacktriangleright$ ) が背景より低濃度, 癌 (D:  $\blacktriangleright$ ) が高濃度を呈し, 表の上段右端 (a-III) の結節に相当する.

E~I: 他のどの時相においても, 境界病変は背景肝と等濃度を呈し視認できないのに対し, 造影後29秒後にのみ癌は高濃度を示した (F:  $\blacktriangleright$ ).

J~L: 10か月後で癌が増大し, 結節の大部分を置換している (K:  $\blacktriangleright$ ).

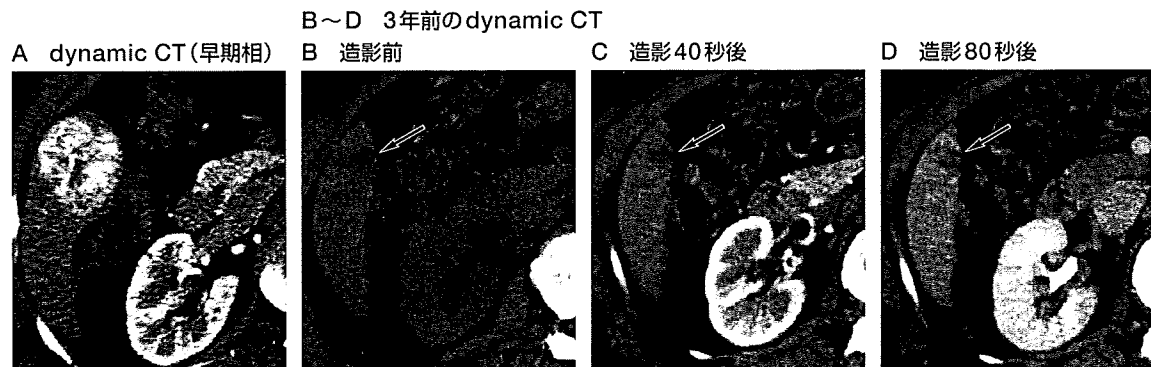


図5 境界病変から発生した肝細胞癌

B~D: どの時相でも低濃度を呈している ( $\blacktriangleright$ ). 本図には示さないが2年前のMRIでは避及的に見ても同定できなかった.



A CTAP像 B CTHA像(造影10秒後) C CTHA像(造影30秒後)

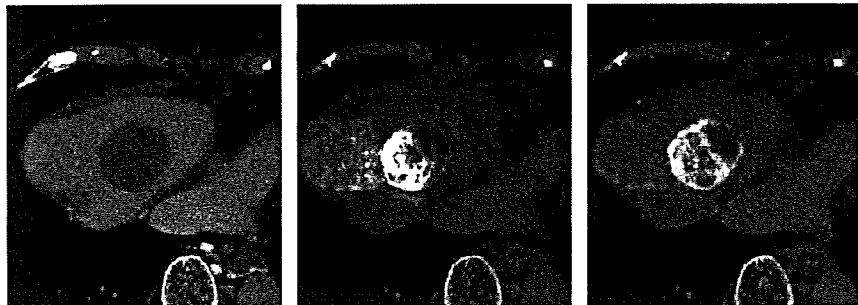


図6 境界病変に発生した肝細胞癌の経過

A~I: 単純CTで結節の一部が低濃度を示し(G; →), 造影早期に背景肝と等濃度(H; →), 造影後期に低濃度(I; →)を示した境界病変に内包された肝細胞癌が, 12か月後(D~F)に結節全体を置換している。

D~F A~Cの2か月前のdynamic CT



G~I A~Cの14か月前のdynamic CT



■文献

- 1) Ueda K, Terada T, Nakanuma Y, et al: Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. Hum Pathol 23: 619-626, 1992.
- 2) 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 172: 969-976, 1999.
- 3) Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, et al: Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective Study. Gastroenterology 115: 1216-1222, 1998.
- 4) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al: Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. Radiology 225: 143-149, 2002.

Summary

Computed Tomography of Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules of the Liver

Kazuhiko Ueda\*, Shin Yanagisawa\*, Sachie Yamazaki\*, et al

Hepatocarcinogenesis correlates with hemody-

namics. The histopathologic and hemodynamic background helps us understand CT findings of hepatocellular carcinoma and its borderline lesions.

\*Department of Radiology, Shinshu University, School of Medicine

## はじめに

角谷眞澄\*1 佐藤守男\*2

### ■ はじめに

肝細胞癌は、多段階的に発癌するうえに、多中心性に発癌する傾向がある。画像診断の役割は病変を検出し、海綿状血管腫などの良性腫瘍と鑑別するとともに、病変の悪性度を評価することも含まれる。中分化以上の肝細胞癌と診断された場合には、病変の広がりや診断（病期診断 staging）し、様々な治療法のなかから最適な手段を選択することになる。この治療法においても放射線医学の果たしている役割は大きい。

画像診断ではCT, MRI, 核医学検査および超音波検査について、治療では肝動脈塞栓術（TACE）、ラジオ波焼灼術（RFA）および重粒子線治療について、最新動向を概観するとともに将来を展望する。

### ① CT

MDCTは大きなインパクトを我々に提供した。ヘリカルCTの登場により肝胆膵領域でダイナミックCTが爆発的に普及したが、マルチスライス化によって、その傾向にさらに拍車がかかった。動脈優位相で早期濃染を描出できるか否かがポイントの一つである肝細胞癌の診断にとって、MDCTは多くの施設で欠くことのできない検査法になったといっても過言ではない。

また、MDCTで高精細の三次元再構成画像の取得が容易となり、MPR（multiplanar reconstruction）画像がルーチン化しているのが現状である。時間分解能も向上するため鮮明な動脈像が得られ、診断を目的とする血管造影はほとんど不要である。さらに、IVR-CTとして使用することで、動注CTも極めて精度の高いレベルまで向上し、三次元再構成画像はDSAの補助診断法として、IVRにおいても欠かすことのできない存在となっている。

心臓の冠動脈造影像には64列のMDCTが有用であるが、肝胆膵領域では16列のMDCTでも十分な画像を得ることができる。しかしながら、256列のMDCTが登場すれば、4次元の画像診断が実用化可能になる。

ただし、被曝による影響を常に顧慮する必要があると同時に、ヨード造影剤による副作用の発現にも絶えず注意を払う必要があることを忘れてはならない。

### ② MRI

肝細胞癌の検出のみならず組織学的悪性度の評価におけるMRIへの期待は大きい。種々の高速スキャンの登場と、それに伴う拡散強調像の実用化、新たな造影剤の登場、そして3T装置の臨床応用に伴う新たな展開が最近の動向である。

\*1 M. Kadoya 信州大学医学部画像医学 \*2 M. Sato 和歌山県立医科大学放射線医学  
〔索引用語：肝細胞癌〕

拡散強調像は磁場の不均一に極めて鋭敏な高速撮像法であるエコープラナー法 (EPI) を利用するため、肺や胃胞などの空気に近接する肝胆膵領域では領域に歪みが生じる欠点があったが、パラレルイメージングの導入でアーチファクトが軽減され臨床応用が可能になってきている。3D-FSE 法も EPI と同様で、高性能傾斜磁場が不可欠であるが実用段階に入ってきている。空間分解能の向上により、小病変の評価に期待が集まる。

臨床稼働が始まった 3T 装置では、大きな信号強度が得られるため画質の向上が期待される。しかしながら、磁場の不均一や呼吸運動などの影響があり、3T の臨床的有用性の評価は定まっていない。T1、T2 コントラストの変化や磁化率効果の影響などもあり、検討すべき課題はまだ多い。現在、最適な撮像法の確立に向けて臨床応用が続けられている。

肝細胞に特異的に取り込まれ胆道系に排出される造影剤 (Gd-EOB-DTPA) は、SPIO に続く第 2 の組織特異性造影剤として開発が進められ、臨床応用も始まった。この造影剤は静注されると血中から細胞外液に分布するため、細胞外液性造影剤と同様に dynamic study が可能で、病変の血流が評価できる。さらに投与十数分後には肝細胞に取り込まれるため、肝細胞癌の検出と肝細胞癌と前癌病変との鑑別にも有用性が期待されている。拡散強調像との組み合わせで RFA や TACE 後の治療効果の判定にも有用である。まさに MRI 時代を予感させるが、必要な情報をもれなく取得しようとする、CT と比べて撮像時間が長くなる問題点が残されている。

### ③ 核医学検査

US、CT および MRI の登場でコロイドシンチグラフィの適応は激減し、切除術に際して残存肝の予備能を判定できるアシアロ酸シンチグラフィのみが利用されてきた。近年、悪性腫瘍の診断における有用性が叫ばれているが、肝細胞癌の診断における FDG-PET の有用性については一定した見解が得られていない。ただし、悪性度の評価に利用できる可能性がある。新しい薬品として  $^{11}\text{C}$ -acetate や  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine などの臨床応用が期待されている。

## ④ US

微小な気泡であるため血管内に残存し再循環する特性を有するソナゾイドが、2007 年に登場した。副作用がほとんどなく、少量で高い造影効果を発揮する。造影早期に血流を評価できるだけでなく、造影後期には網内系細胞 (Kupffer 細胞) に取り込まれた状態を評価できる。この Kupffer イメージが 3 時間以上も観察できる点が大きな特徴であるが、このイメージで検出された病変に対して re-injection することで病変の vascularity を再評価できる利点がある。

肝細胞癌の検出、悪性度判定、広がり診断に加え、TACE あるいは RFA 後の治療効果判定にも有用性が明らかにされてきている。

## ① TACE

わが国では 1978 年に第 1 例が施行された。以来、肝細胞癌の治療に応用されて久しい。肝硬変が背景にあり手術適応外の症例に施行されることが多い。RFA の登場で、その適応が限定された感があったが、塞栓術後の RFA 治療域が増大するとの報告により、その併用を行う施設が多くなった。腫瘍径が大きいかもしれない多発例で、他の治療法の適応外となる例における役割は依然として大きなものがある。また、近い将来、血管新生抑制物質が認可されれば、その併用で TACE 後の生存率の延長に寄与することが期待される。

塞栓方法や塞栓物質の改良によって、良好な治療成績が報告されている。特にカテーテルやガイドワイヤーの改良によって超選択的アプローチが可能となり、小さな肝細胞癌や高分化型肝癌、あるいは多発肝細胞癌例への治療戦略にも新たな展開が図られようとしている。

また、コーンビーム CT の登場や新たな塞栓物質の開発など、技術革新が進行中で TACE の精度は今なお向上し続けている。

## ② RFA

1990年になり臨床応用が開始され、急速に普及した感がある。肝癌診療ガイドラインでは、3個以内3cm以下で肝障害度AもしくはBがRFAの適応とされている。肝細胞癌のアブレーション(ablation)治療には経皮的エタノール注入法(PEIT)やマイクロ波凝固療法(MCT)が先行したが、これらに比して局所制御に優れ、再発時の再治療も可能など利点が多い。適応拡大が期待されている。一方で、RFAに伴う合併症の認識も深まり、肝門部や肝辺縁部の突出性腫瘍、横隔膜直下病変には手控えられつつある。上述のように、本邦ではTACEとの併用を行う施設が増えている。

## ③ 重粒子線治療

重粒子線治療は限られた施設でしか施行できない

点が課題であるが、手術に匹敵する良好な治療成績が報告されている。肝細胞癌に対して選択肢の一つとしてあげられる有用な治療法である。症例を重ね、生存率や遅発性有害事象の発生率についてさらに研究が進むことが期待される。

## ■ おわりに

肝細胞癌の画像診断と治療について、最新動向と将来展望を概述した。詳細については本特集の各稿をお読みいただきたい。

Forword: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: trend and future view

Masumi Kadoya\*<sup>1</sup>, Morio Sato\*<sup>2</sup>

\*1 Department of Radiology

Shinshu University School of Medicine

\*2 Department of Radiology

Wakayama Medical University

## MRI

山田 哲\* 角谷眞澄\* 上田和彦\* 藤永康成\* 黒住昌弘\* 黒住明子\*  
 平瀬雄一\* 松下 剛\* 渡辺智治\* 柳沢 新\* 山崎幸恵\* 大彌 歩\*

## ■ はじめに

MRIは核磁気共鳴現象を利用して生体を画像化する検査法で、造影剤を使用しなくても優れた組織コントラストを発揮する点が大きな特徴である。MRIの臨床応用は1980年代に始まり現在に至っているが、今日の肝細胞癌のMRI診断においても、T1およびT2強調像による病変の組織性状の推定が主軸をなしていることに変わりはない。一方、近年の平行イメージングや3T（テスラ）高磁場装置の導入など、撮像機器の進歩によりMRIの弱点とされていた長い検査時間や低い空間分解能にも改善がもたらされた。その結果、形態や血流に加え、生体内の拡散現象も画像として得られるようになってきている。さらに、従来からの組織非特異性（細胞外液性）造影剤や組織特異性造影剤である超常磁性酸化鉄製剤（superparamagnetic iron oxide, SPIO）に加えて、肝細胞特異性造影剤（Gd-EOB-DTPA）が臨床導入され、核医学検査に代表される細胞機能検査としても新たな展開がみられている<sup>1)</sup>。

本稿では肝細胞癌診断におけるMRIの現況に加え、拡散強調像、3T MRI、3D高速スピネコー法、肝細胞特異性造影剤などの最新動向と今後の展望についても概説する。

## ① 現 況

## 1) 単純MRI

MRIの最大の利点は造影剤および侵襲的手技を用いずとも優れた組織コントラストにより組織像や悪性度の推定が可能な点にある。

古典的肝細胞癌は細胞密度の変化や脂肪沈着などの影響によりT1強調像にて低、等、高と様々な信号強度を示すが、T2強調像では周囲肝と比較して高信号を呈する<sup>2) 3)</sup>。一方、高分化型肝細胞癌や境界病変ではT1強調像では結節内の脂肪沈着の有無にかかわらず高信号を示すのに対し、T2強調像では等ないし低信号を示す<sup>4)</sup>。このようにT2強調像の信号強度は肝細胞性結節性病変の組織学的悪性度とよく相関することから、悪性度の推定における有用性は極めて高い<sup>4) 5)</sup>（図1）。現在では撮像時間の長い従来のスピネコー（spin echo: SE）法に代わって、1回の励起パルス後に複数回の信号収集を一度に行う高速SE（fast SE: FSE）法が主流となっており、呼吸同期法の進歩と相まってアーチファクトの少ない良好な組織コントラストを短時間で得られるようになってきている。さらにシングルショット高速SE（single shot FSE: SSFSE）法と呼ばれる高速撮像法も普及している。これは、1回の励起パルス後に必要な信号を一度に収集・計算し画像化

\* S. Yamada, M. Sumiya, K. Ueda, Y. Fujinaga, M. Kurozumi, A. Kurozumi, Y. Hirase, T. Matsushita, T. Watanabe, A. Yanagisawa, Y. Yamazaki, A. Oya 信州大学医学部画像医学講座  
 [索引用語: 肝細胞癌, MRI, 最新動向]

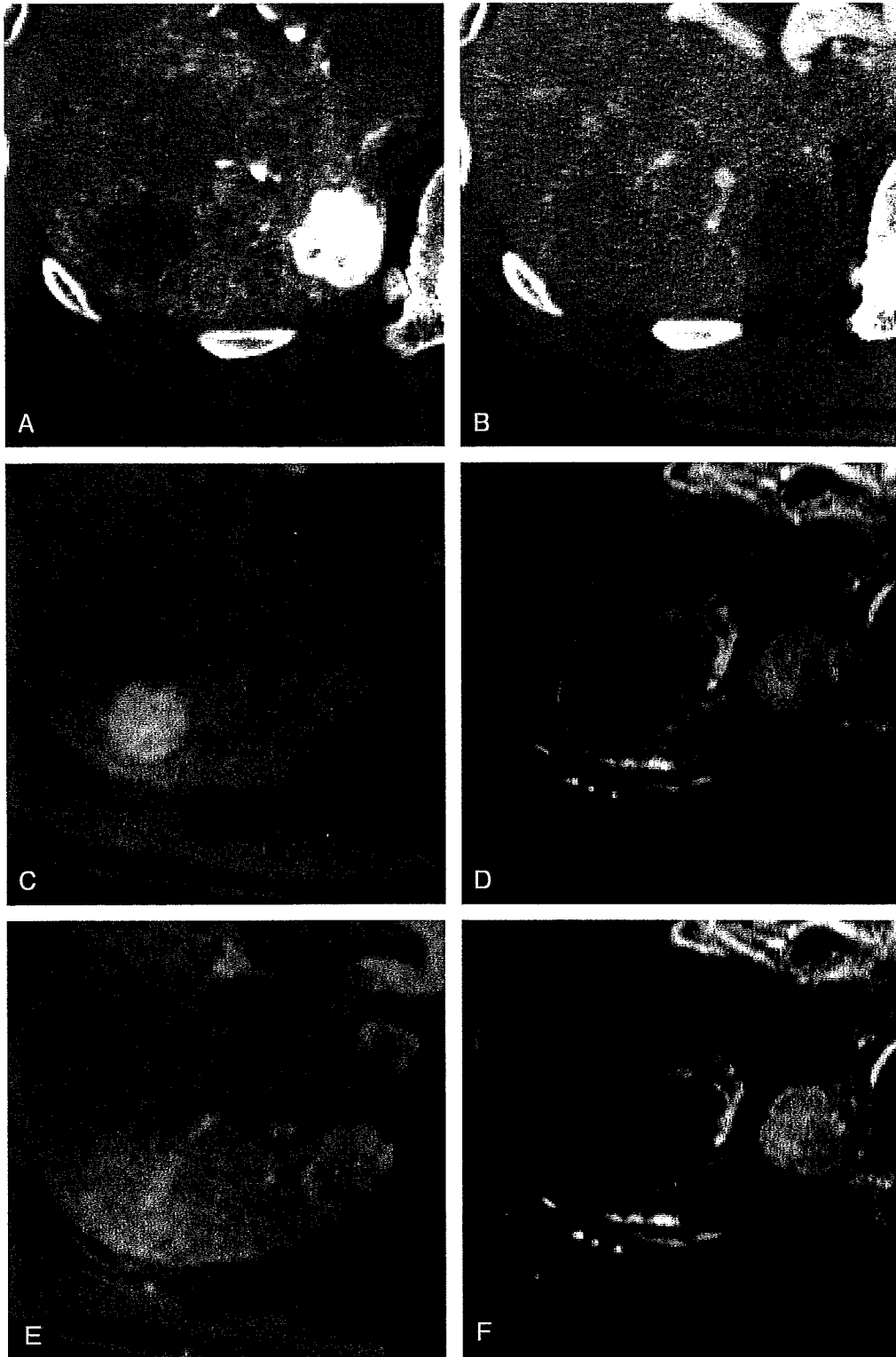


図1 古典的肝細胞癌と境界病変

A CTHA 肝右葉後区域に周囲肝と比較して動脈血流の増加と減少を示す二つの結節を認める。 B CTAP 動脈血流増加を示す結節は門脈血流が欠如しており、古典的肝細胞癌の所見である。動脈血流の減少を示す結節は門脈血流の減少は認められず、境界病変に相当する所見である。 C 脂肪抑制併用 T1 強調像 (GRE 188/1.69/60) 境界病変は高信号域、古典的肝細胞癌は等信号域として描出されている。 D 脂肪抑制併用 T2 強調像 (FSE 4725/76) 境界病変は低信号域、古典的肝細胞癌は高信号域として描出されている。 E 脂肪抑制併用 Gd 造影 dynamic MRI 早期相 (GRE 188/1.69/60) 境界病変は等信号域、古典的肝細胞癌は高信号域として描出されており、CTHA の所見とよく相関している。 F SPIO 投与後脂肪抑制併用 T2 強調像 (FSE 4725/76) SPIO 投与前と比較して肝の信号低下がみられ、古典的肝細胞癌はより明瞭な高信号域として描出されている。境界病変は周囲肝と同等の信号強度を示している。

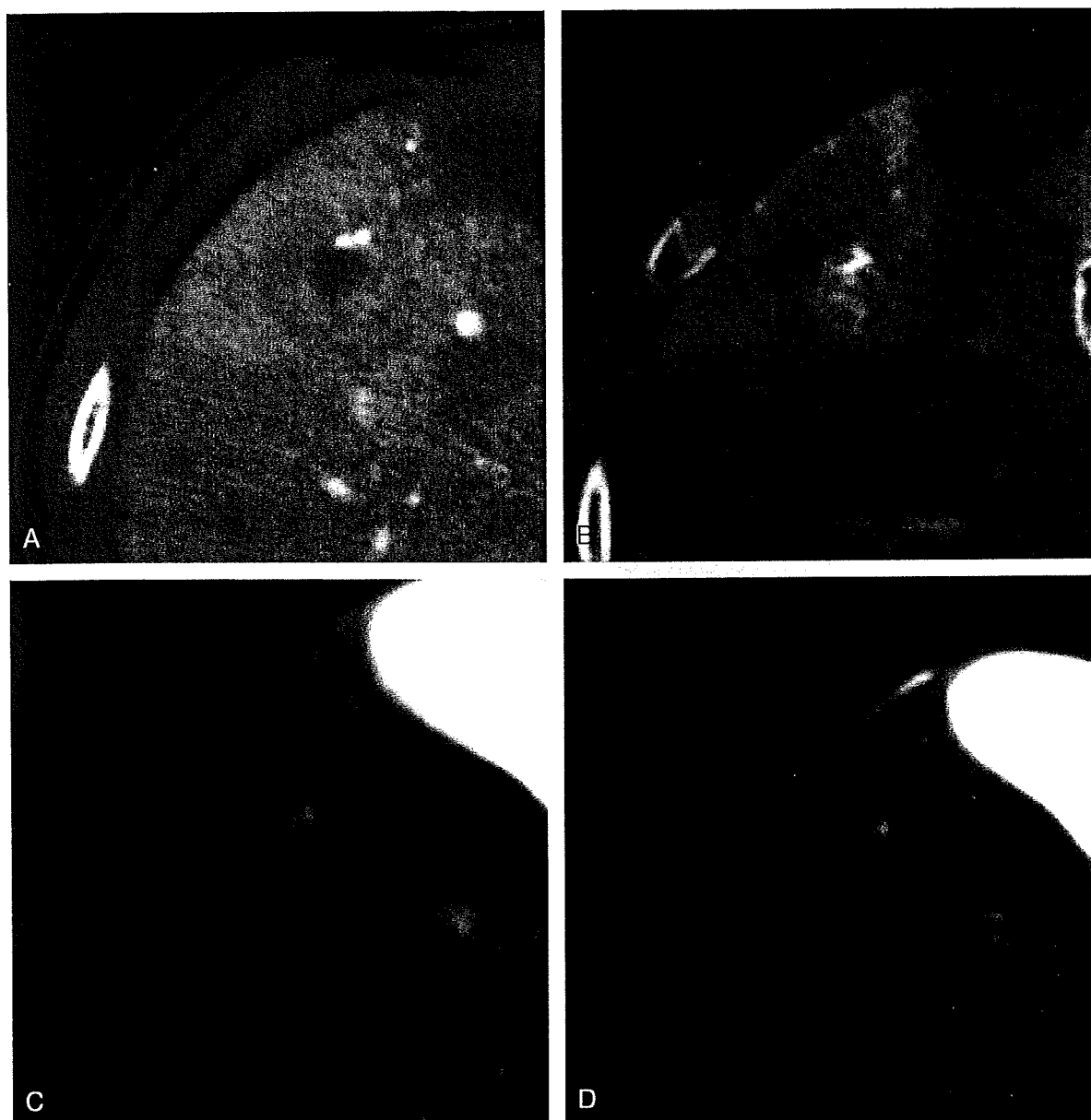


図2 SPIO 取り込みを示す高分化型肝細胞癌

A CTAP 肝右葉前区域に結節内結節構造を示す結節性病変を認める。中心部は門脈血流が欠如し、辺縁部は周囲肝と同等～軽度低下を示す。B CTHA 病変中心部は動脈血流増加、辺縁部は動脈血流低下を呈している。組織学的には境界病変内に発生した高分化型肝細胞癌であった。C 脂肪抑制併用T2強調像 (FSE 3803/87) 辺縁部の境界病変は等信号域、中心部の高分化型肝細胞癌は高信号域として描出されている。D SPIO 投与後脂肪抑制併用T2強調像 (FSE 3803/87) SPIO 投与前と比較して周囲肝のみならず病変全体の信号低下がみられ、病変は周囲肝と等信号を示している。SPIO-MRIの信号強度と組織学的悪性度の乖離が認められる症例である。

する方法で、呼吸や血管拍動によるアーチファクトの影響がないT2強調像が得られる。胆管などの管腔内の水と周囲臓器との識別などの解剖把握には有用であるが、充実性組織では本来のT2コントラストが低下する欠点があるため、肝細胞性結節性病変の評価の目的ではT2強調像としての使用は控えるべき

である<sup>6)</sup>(図3A)。

## 2) 造影MRI

肝細胞性結節性病変の血行支配は悪性度により異なっていることは周知の通りで、その評価における血管造影下CT (CTAP, CTA) の有用性は揺るぎないものがある<sup>7)</sup>。古典的肝細胞癌は動脈血流

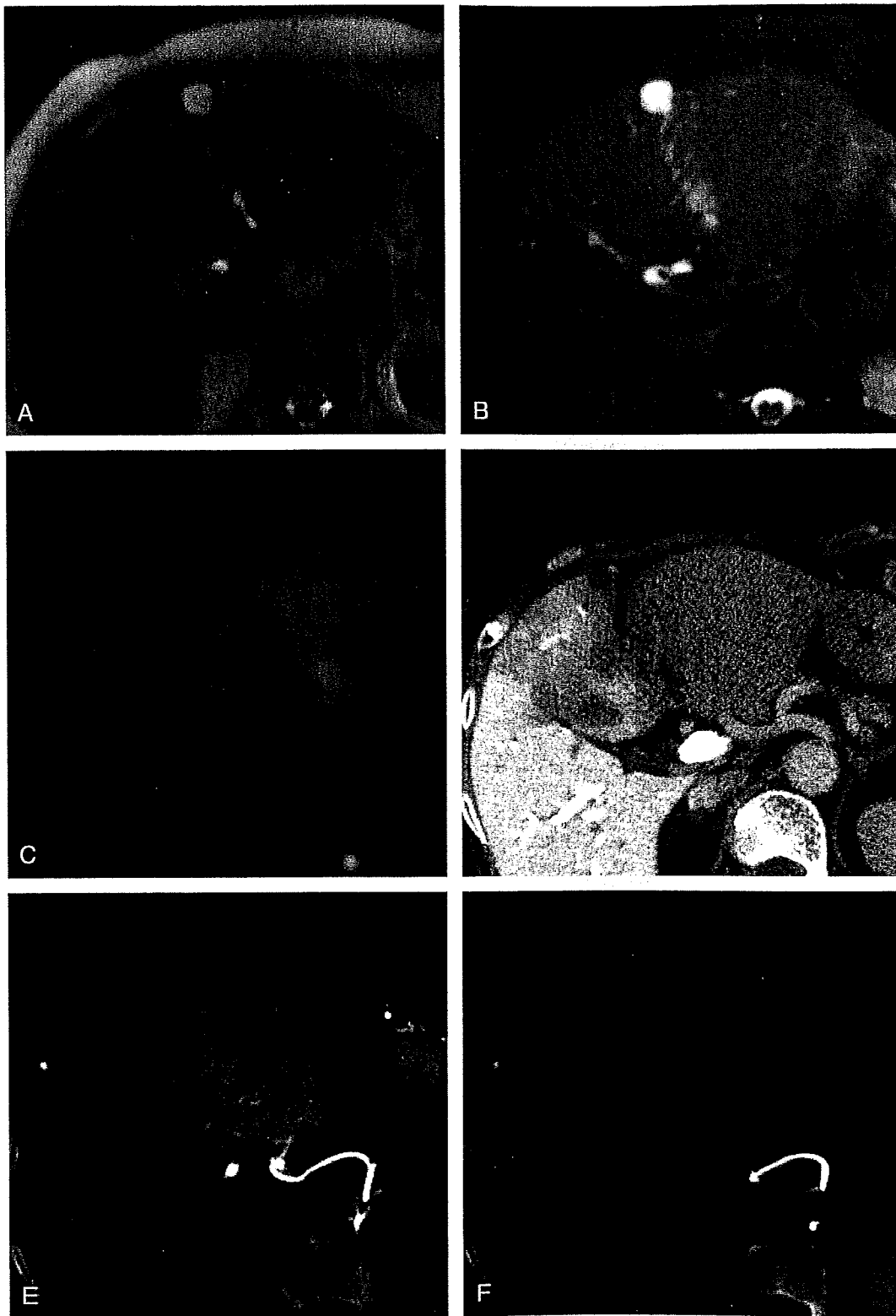


図3 肝内転移を伴う古典的肝細胞癌

A T2強調像 (SSFSE 1500/81) 組織コントラストが低く病変の指摘は困難である。B 脂肪抑制併用T2強調像 (FSE 3297/87) 肝左葉内側区に結節状の高信号域を認める。左葉外側区は全体に軽度高信号域として描出されている。C 拡散強調像 (EPI b800) 左葉内側区に複数の高信号域を認め、外側区は明瞭な高信号域として描出されている。高い組織コントラストにより、FSE法T2強調像と比較して病変の描出がより明瞭となっている。D CTAP 左葉外側区は全体に門脈血流が欠如し、内側区に複数の結節状の門脈血流欠損域を認める。E, F CTHA 門脈血流欠損域に一致した早期相 (E) での動脈性濃染と後期相 (F) での相対的濃度低下、コロナ濃染、被膜の描出がみられる。肝内転移を伴う古典的肝細胞癌の所見である。



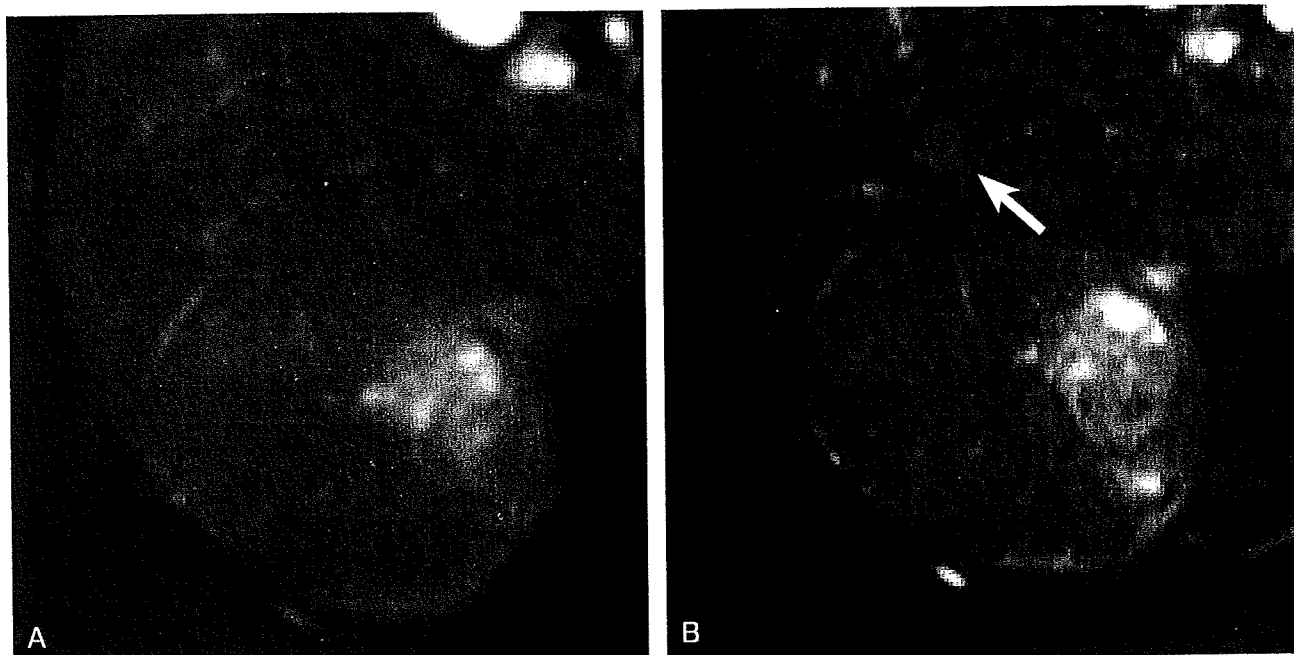


図4 磁場強度による病変描出の違い

A 脂肪抑制併用 T2 強調像 (1.5T FSE 3905/73) SPIO 非投与。肝右葉後区域に存在する古典的肝細胞癌が  
 高信号域として描出されている。B 脂肪抑制併用 T2 強調像 (3T FSE 3976/76) SPIO 非投与。A と同時期同  
 一症例。1.5T では描出が不明瞭であった肝内転移 (→) が明瞭に描出されている。1.5T と比較してより微細な内部構  
 造が明瞭に描出されている。

のみで支配され、門脈血流は欠如している。高分  
 化型肝細胞癌でも動脈血流の増加を認めることが多  
 い。一方、門脈血流は低下を示すが、完全に欠如  
 することは少ない。これに対して、境界病変の血行  
 支配は背景肝との差異が少なく、門脈血流も動脈血  
 流も同等もしくは軽度低下を示すことが多い。これら  
 肝細胞性結節性病変の血流を正確に評価するため  
 には血管造影下 CT が必要であるが、動脈血流に関  
 してはガドリニウム (Gd) 製剤による造影 MRI など  
 の低侵襲的検査法でもかなりの精度で評価可能であ  
 る (図 1)。

#### (1) Gd 造影 MRI

従来の Gd 製剤は著明な T1 短縮効果を有し、造  
 影剤分布域の自由水は T1 強調像で著明な高信号  
 に描出される。Gd 製剤は細胞外液性造影剤であり、  
 濃度勾配にしたがって血管内から組織内間質へと分  
 布するが、細胞内には取り込まれない。このため、経  
 静脈的に造影剤を急速注入し経時的に撮像するダイ  
 ナミックスタディ (dynamic study) では、病変の血  
 流の多寡 (vascularity) や間質の多寡を推定する

ことが可能である。Gd 製剤のコントラスト増強能は  
 CT でのヨード製剤のそれに比べて明らかに高い。こ  
 のため、微小病変の検出や遅延性濃染の描出にお  
 いても、dynamic MRI は有用である<sup>8)</sup>。

肝細胞癌などの多血性腫瘍の診断においては適  
 切な動脈優位相を得ることが肝要となるが、複数の  
 受信コイルを利用するパラレルイメージングの応用で、  
 任意の断面を再構成可能な 3D 画像を高速かつ高  
 い空間分解能で撮像できるようになってきている<sup>9)</sup>。

#### (2) SPIO 造影 MRI

SPIO は静脈内に投与された後、血管外に漏出す  
 ることなく網内系細胞に能動的に取り込まれ、局所に  
 磁場の不均一を形成する。SPIO が取り込まれた領  
 域は、磁化率効果により T2 および T2\* 強調像で信  
 号低下域として描出される<sup>10)</sup>。肝では SPIO はク  
 ヱパー細胞に貪食されるため、正常肝実質は T2 およ  
 び T2\* 強調像で信号低下域として描出される。一  
 般に、古典的肝細胞癌ではクッパー細胞が存在し  
 ないため、SPIO-MRI では信号が低下せず相対的  
 に明瞭な高信号域として描出され検出率が向上す

る(図1)。一方、限局性結節性過形成や過形成結節、境界病変および一部の高分化型肝細胞癌では病変内にクッパー細胞が存在するため、SPIOの取り込みによって信号低下を示す(図2)。肝実質が造影され病変部とのコントラストを増強するという点ではCTAPと共通しているが、高分化型肝細胞癌ではSPIO投与後に種々の信号強度を示し悪性度とSPIO投与後の信号強度が相関しないことがある<sup>11)</sup>。このため、SPIO-MRIによる肝硬変における肝細胞性結節性病変の悪性度診断には単純MRIでの信号強度も加味し、総合評価することが重要である。

## ② 最新動向

### 1) 拡散強調像

拡散強調像は、水分子のランダムな動きである拡散現象を画像化する撮像法である。悪性腫瘍では細胞密度の上昇や間質の組織変化により拡散が抑制され、正常組織と比較して相対的に高信号域として描出されることが多い。拡散強調の程度はb値として表されるが、病変の良悪性の鑑別にはT2の影響が信号強度に反映されにくい高いb値に設定する必要がある。拡散強調像は脳梗塞の診断などに中枢神経領域では早くから応用されてきた。しかしながら、磁場の不均一に極めて鋭敏なEPI(echo planar imaging)法を利用するため、腹部領域では肺や胃胞などの空気に近接する領域に歪みが生じる欠点があり、高いb値を設定することが困難であった。

これに対して、パラレルイメージングの導入でアーチファクトの軽減が可能となり、腹部領域においても高いb値の拡散強調像が撮像可能になってきている<sup>12)</sup>。その結果、FSE法と比較して高いコントラスト分解能を有し、微小病変の検出に有用である<sup>13)</sup>(図3)。さらに組織の拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)を算出・定量化することにより、病変の悪性度を推定できる<sup>14)</sup>。画質が向上したとはいえ、現時点ではアーチファクトの影響などにより恒常的に良好な画質を得られないため、FSE法によるT2強調像と相補的に利用する必要がある。

### 2) 高磁場装置

MRIの信号強度は磁場強度の影響を受け、信号対雑音比は磁場強度に比例する。3T装置で

は、1.5T装置に比べて信号対雑音比が2倍となり画質の向上する<sup>15)</sup>。実際、1.5T装置では描出困難であった微小病変が3T装置では検出可能であった症例を経験している(図4)。しかしながら、高磁場装置では緩和時間の変化(T1延長・T2短縮)や磁化率効果の増強によるアーチファクトの顕著化など留意点も多く、肝細胞癌診断における3T MRIの臨床的有用性の評価はいまだ定まっておらず、最適な撮像法の開発に向けて臨床応用が続けられている。

一方、高磁場装置での磁化率効果増強は、磁化率効果を主な造影機序とするSPIO-MRIでは有利に働く(図5)。3T SPIO-MRIは従来の1.5 T MRIと比較して組織コントラストが増強し、古典的肝細胞癌の肝内転移の検索など微小病変の検出に有用性が期待できるが、病変検出能についての文献報告はいまだなされていない。今後、高磁場装置の普及とともに、SPIO-MRIが再評価される可能性がある。

### 3) 3D-FSE法

1.5T装置を利用し3D-GRE(gradient echo)法によるT1強調像が腹部領域で臨床応用されており、Gd造影MRIの診断能向上に貢献している<sup>8)</sup>。3T装置の登場により、従来は撮像時間が長く実用化されていなかった撮像法も腹部領域に臨床応用され始めている。FSE法における再収束パルスのフリップアングルを変化させながら熱吸収比の影響を軽減し、FSE法の組織コントラストを保ちつつ3D撮像法による高空間分解能を実現した3D-FSE法によるT2強調像もその一つである。

今後も3D撮像法の進歩によりMRIの弱点とされていた空間分解能の向上がさらに進むことが予想される。我々の施設においても3T SPIO-MRIの優れた組織コントラスト描出能と3D-FSE法の高空間分解能を利用した全肝等方向性画像を臨床応用しており(図6)、血管造影下CTに迫る高い病変検出能を実現している(未発表データ)。

### 4) 肝細胞性造影剤

2008年から、本邦においてもSPIOに続く第2の組織特異性造影剤として、肝細胞性造影剤であるGd-EOB-DTPAの臨床使用が開始された。この造影剤は、静注されると血中から細胞外液に分布した後、約50%は尿中に、残り50%は肝細胞に取り込まれた後、胆汁中に排泄される特徴がある。したがって、

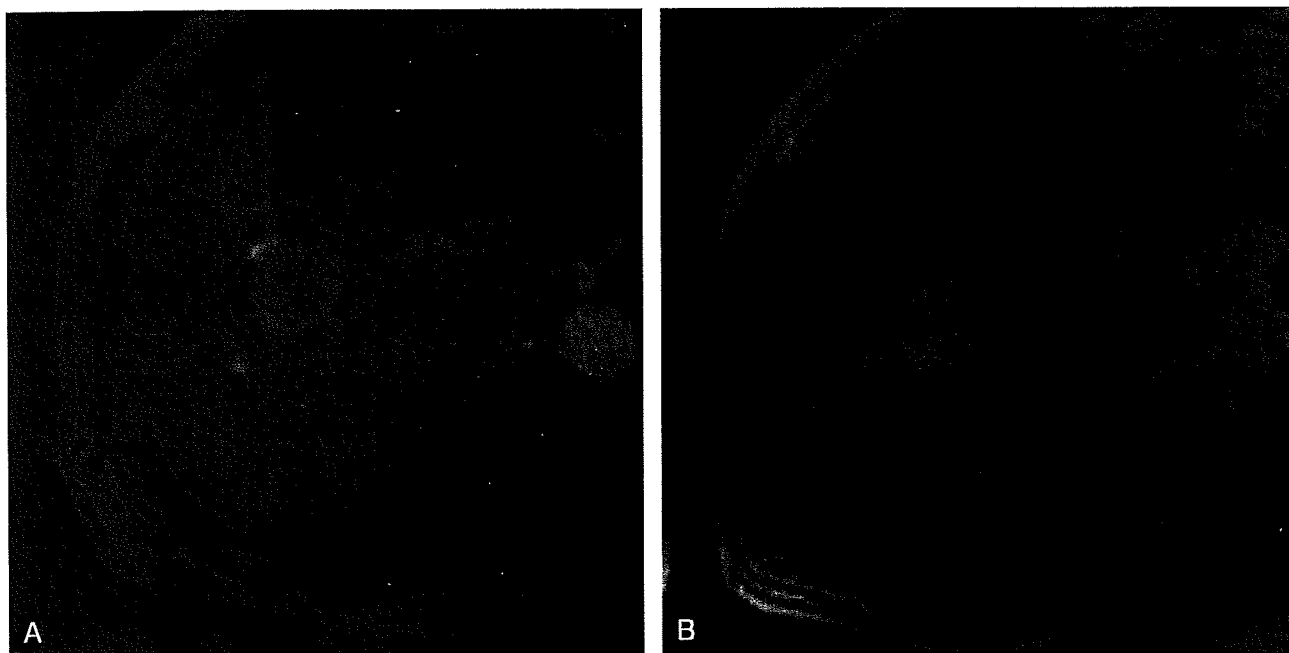


図5 磁場強度による磁化率効果の違い

A T2\* 強調像 (1.5T GRE 200/10/20) SPIO 非投与。肝は筋と比較して低信号を示し、鉄沈着が示唆される。肝右葉の肝細胞癌が結節状の高信号域として描出されている。B T2\* 強調像 (3T GRE 200/10/20) SPIO 非投与。A と同時期同一症例。肝の信号強度は 1.5T と比較してより低信号を示し、周囲肝と肝細胞癌とのコントラストは増強している。高磁場装置における磁化率効果の増強が示唆される症例である。

細胞外液性造影剤と同様に dynamic study を行うことにより病変の血流診断が可能であるとともに、投与十数分後には肝細胞へ取り込まれた状態を画像化できる。T1 強調像で肝実質は高信号を示し、肝細胞機能を持たない古典的肝細胞癌などは低信号域として描出され検出能が向上する。3D 撮像法と組み合わせれば高い空間分解能が得られるため、微小病変の検出に有用と考えられる。

一方、限局性結節性過形成や過形成結節、境界病変、高分化型肝細胞癌は肝細胞機能が残存するため高信号として描出され、肝細胞性結節性病変の分化度の推定に有用性が期待されている<sup>16)</sup>(図7)。このように細胞外液性造影剤と肝細胞性造影剤の両者の特徴を併せ持つ Gd-EOB-DTPA はいわゆる One-Stop-Shopping の可能性を秘めている。しかしながら、硬変肝では肝細胞への取り込みが減少する点や、動注 CT による悪性度診断との乖離を示す症例も認められ、多方面からの臨床評価が必要である。

### ③ 将来展望

近年の平行イメージングの利用、高磁場装置、撮像法の進歩により、腹部領域の MRI は飛躍的に高画質・高速化が実現している。肝細胞癌の MRI 診断は、造影剤の進歩と相まって従来の静的な形態検査のみならず、動的な形態・機能検査が可能となってきており、今後も発展が期待できる。しかしながら一方では、高磁場装置での緩和時間の変化や肝細胞性造影剤の複雑な体内分布による影響で、肝細胞性結節性病変の悪性度の推定には、従来の診断法との間に所見の相違や乖離が認められる症例も経験しつつある。肝細胞癌診断における従来の Gd 製剤、SPIO ならびに Gd-EOB-DTPA の使い分けには、慎重な対応が望まれる。

肝細胞癌の MRI 診断のさらなる発展のためには、MRI の基礎的技術の進歩に加え、臨床の立場からのたゆまぬ努力により最適な診断法を確立していくことが必要不可欠である。

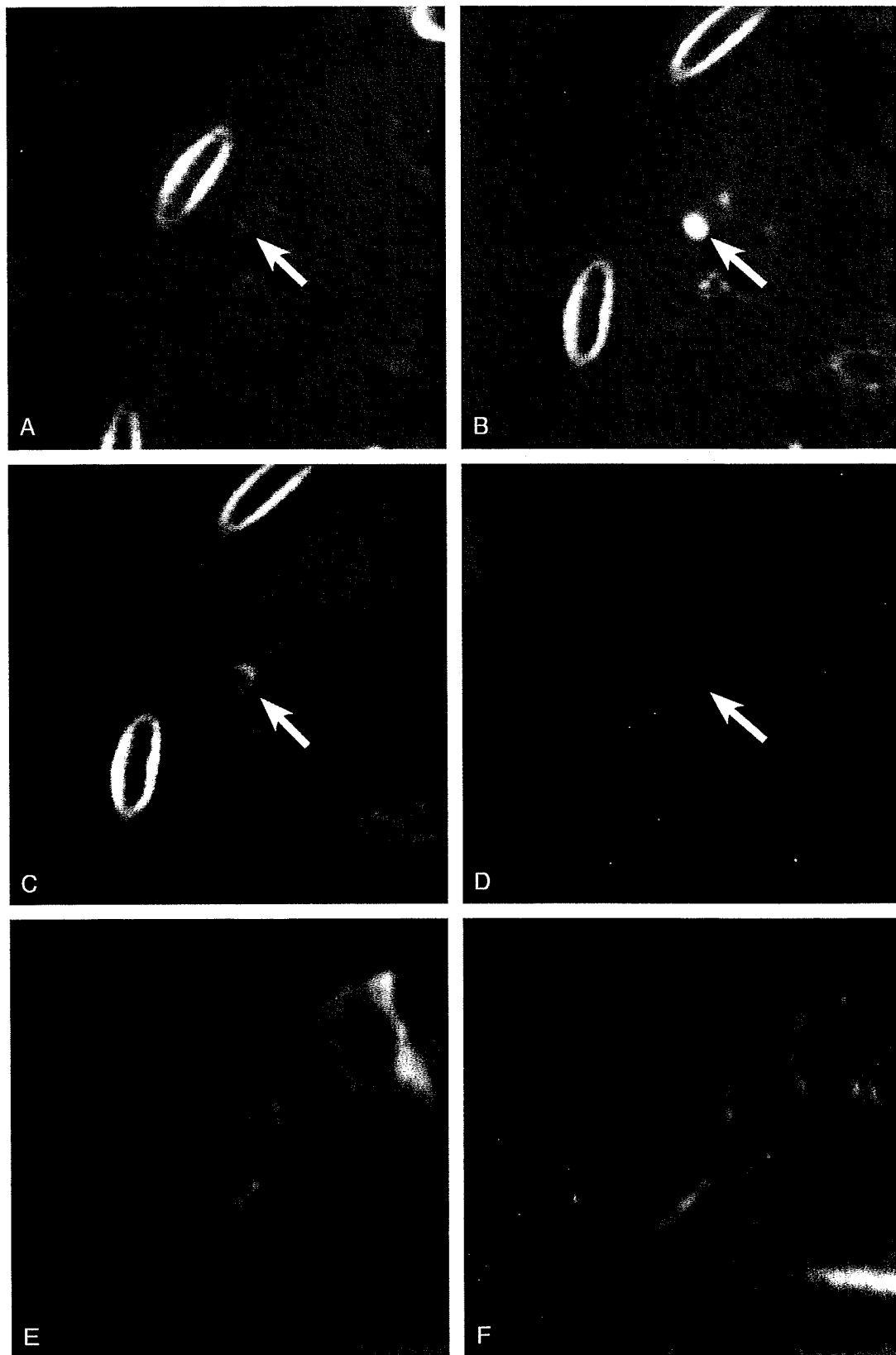


図6 3T 3D-FSE SPIO 造影 MRI

A CTHA 肝右葉前区域に点状の動脈性濃染域 (→) を認める。B, C CTHA (1 カ月後) 早期相 (B) での濃染 (→) は増大し、後期相 (C) にて明瞭なコロナ濃染および被膜の描出がみられる (→)。図4と同一症例であり、肝細胞癌の肝内転移と診断された。D 拡散強調像 (1.5T b800) A と同時期。病変の描出は認められない。E 脂肪抑制併用 T2 強調像 (1.5T FSE 3905/73) A と同時期。病変の描出は認められない。F 脂肪抑制併用 T2 強調像 (3T FSE 3976/76) A と同時期。病変に相当する結節構造 (→) の描出がみられるが、脈管との分離同定は困難である。