

Table 3
Enhancement levels of FLLs in different vascular phases (N=100)

| Enhancement level | Arterial phase | | | | Portal phase | | | | Late phase | | | |
|-----------------------------|----------------|-----------|------|---------|--------------|-----------|---------|---------|------------|-----------|----------|---------|
| | Hyper | Iso | Hypo | No | Hyper | Iso | Hypo | No | Hyper | Iso | Hypo | No |
| HCC | 10 (100) | -- | -- | -- | -- | 2 (20) | 8 (80) | -- | -- | -- | 10 (100) | -- |
| ICC | 2 (100) | -- | -- | -- | -- | -- | 2 (100) | -- | -- | -- | 2 (100) | -- |
| MLC | 5 (100) | -- | -- | -- | -- | -- | 5 (100) | -- | -- | -- | 5 (100) | -- |
| Hemangioma | 30 (100) | -- | -- | -- | 28 (93.3) | 2 (6.7) | -- | -- | 27 (90) | 2 (6.7) | 1 (3.3) | -- |
| FNH | 8 (100) | -- | -- | -- | 3 (37.5) | 5 (72.5) | -- | -- | 3 (37.5) | 4 (50) | 1 (12.5) | -- |
| Focal fatty sparing lesions | -- | 40 (95.2) | -- | 2 (4.8) | -- | 40 (95.2) | -- | 2 (4.8) | -- | 39 (92.9) | 1 (2.3) | 2 (4.8) |
| Abscess | 2 (100) | -- | -- | -- | -- | -- | 2 (100) | -- | -- | -- | 2 (100) | -- |
| SNN | -- | -- | -- | 1 (100) | -- | -- | -- | 1 (100) | -- | -- | -- | 1 (100) |

Note. Data are numbers of lesions; data in parentheses are percentages.

3.4. Hemangioma

Apart from 3 (10%) hyperechoic lesions, 27 (90%) hemangiomas were heterogeneously hypoechoic, with round shape and sharp margins on baseline gray-scale ultrasound. After injection of the UCA, enhancement of lesions appeared earlier than enhancement of the liver parenchyma in 28 (93.3%) lesions and appeared simultaneously with enhancement of the liver parenchyma in 2 (6.7%) lesions. There were 28 (93.3%) lesions with peripheral nodular enhancement with progressive centripetal fill-in, 1 (3.3%) lesion with homogeneous enhancement, and 1 (3.3%) lesion with heterogeneous centrifugal radiating enhancement. As to the enhancement level, all lesions exhibited hyperenhancement in the arterial phase. In the late phase, 27 (90%) lesions remained hyperenhanced, 2 (6.7%) lesions washed out to iso-enhancement, and 1 (3.3%) lesion washed out to hypo-enhancement with respect to the surrounding liver parenchyma (Fig. 3).

When peripheral nodular enhancement with progressive centripetal fill-in in the arterial phase (with or without washout of contrast agent in the portal and late phases) was regarded as a positive finding of hemangioma, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of real-time CEUS were found to be 93.3% (28 of 30), 98.6% (69 of 70), 96.6% (28 of 29), 97.2% (69 of 71), and 97% (97 of 100), respectively.

3.5. FNH

All FNHs were heterogeneously hypoechoic, with round shape and sharp margins on baseline gray-scale ultrasound. No wheel-like blood vessels were depicted by color Doppler ultrasound. On CEUS, all lesions showed homogeneous hyperenhancement, with earlier time of initial enhancement compared to the liver parenchyma. There were seven (87.5%) lesions with centrifugal radiating enhancement and one (12.5%) lesion with immediately homogeneous enhancement. Wheel-like feeding arteries were shown in four (50%) lesions at the beginning of the arterial phase. No central scar was shown on CEUS imaging in the present study. As to the enhancement level, all lesions exhibited hyperenhancement in the arterial phase, and three (37.5%) of them remained hyperenhanced in the portal and late phases. Five (62.5%) lesions washed out to iso-enhancement in the portal phase, and only one (12.5%) lesion appeared as hypo-enhancement in the late phase with respect to the surrounding liver parenchyma (Fig. 4).

When centrifugal radiating hyperenhancement, combined with wheel-like feeding blood vessels in the arterial phase (with or without washout of contrast agent in the portal and late phases), was regarded as a positive finding of FNH, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of real-time CEUS were found to be 87.5% (7

Table 4
Diagnostic performance of CEUS in different FLLs in fatty liver

| Entity | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV | Accuracy |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| HCC | 100% (10 of 10) | 95.6% (86 of 90) | 71.4% (10 of 14) | 100% (86 of 86) | 96% (96 of 100) |
| MLC | 60% (3 of 5) | 100% (95 of 95) | 100% (3 of 3) | 97.9% (95 of 97) | 98% (98 of 100) |
| ICC | 0% (0 of 2) | 100% (98 of 98) | NA | 98% (98 of 100) | 98% (98 of 100) |
| Hemangioma | 93.3% (28 of 30) | 98.6% (69 of 70) | 96.6% (28 of 29) | 97.2% (69 of 71) | 97% (97 of 100) |
| FNH | 87.5% (7 of 8) | 97.8% (90 of 92) | 77.8% (7 of 9) | 98.9% (90 of 91) | 97% (97 of 100) |
| Focal fatty sparing lesions | 92.6% (39 of 42) | 100% (58 of 58) | 100% (39 of 39) | 95.1% (58 of 61) | 97% (97 of 100) |
| Abscess | 100% (2 of 2) | 100% (98 of 98) | 100% (2 of 2) | 100% (98 of 98) | 100% (100 of 100) |
| SNN | 100% (1 of 1) | 98.0% (97 of 99) | 33.3% (1 of 3) | 100% (97 of 97) | 98% (98 of 100) |

Numbers in parentheses are the numbers of lesions used to calculate percentages.

NA, not applicable.

of 8), 97.8% (90 of 92), 77.8% (7 of 9), 98.9% (90 of 91), and 97% (97 of 100), respectively.

3.6. Focal fatty sparing lesions

All of the 42 focal fatty sparing lesions were homogeneously hypoechoic, with round shape and sharp margins on baseline gray-scale ultrasound. Except for 2 (4.8%) lesions with no obvious enhancement (Fig. 5), the remaining 40 (95.2%) lesions showed homogeneous iso-enhancement during the arterial and portal phases of CEUS. Only one lesion washed out to hypo-enhancement with respect to the surrounding liver parenchyma at 4 min after UCA administration.

When homogeneous iso-enhancement during the vascular phase was regarded as a positive finding of focal fatty sparing lesions, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of real-time CEUS were found to be 92.6% (39 of 42), 100% (58 of 58), 100% (39 of 39), 95.1% (58 of 61), and 97% (97 of 100), respectively.

3.7. Pyogenic hepatic abscess

On baseline gray-scale ultrasound, both abscesses were heterogeneously hypoechoic, with a central anechoic area and irregular margins. CEUS showed irregular rim enhancement with nonenhanced areas and enhanced septa inside lesions. No transient hyperenhanced liver parenchyma around lesions was depicted in the early arterial phase. As to the enhancement level, both lesions exhibited hyperenhancement in the arterial phase and hypo-enhancement in the portal and late phases. Both lesions were correctly characterized as abscess because of specific enhancement patterns.

3.8. SNN

The solitary lesion appeared homogeneously hypoechoic, with round shape and sharp margins on baseline gray-scale ultrasound. After administration, the lesion showed no enhancement during the vascular phases of

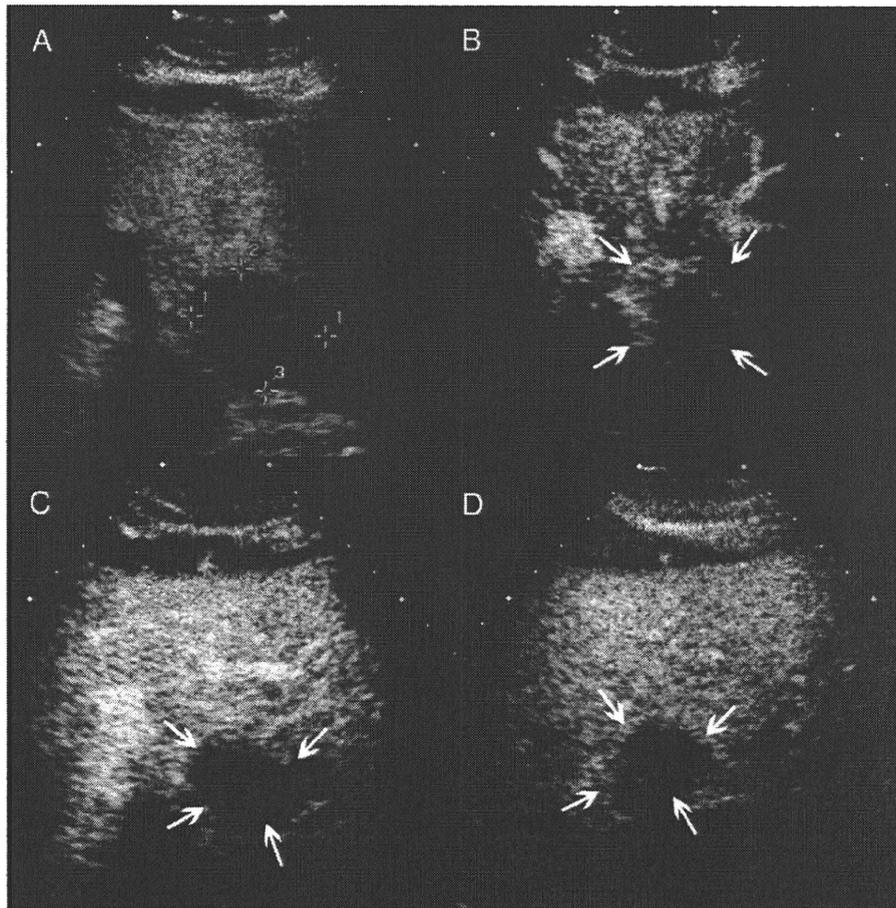


Fig. 1. A 59-year-old female patient with liver metastasis from breast carcinoma. (A) Baseline ultrasound image shows a hypoechoic lesion (3.5 cm in diameter) in Segment III of the liver. (B) Arterial-phase image obtained 22 s after contrast agent administration shows rim hyperenhancement of the lesion (arrow). (C) The lesion is hypo-enhanced (arrow) compared with the surrounding liver parenchyma in the portal phase (52 s). (D) Late-phase image (180 s) shows complete washout of contrast agents (arrow).

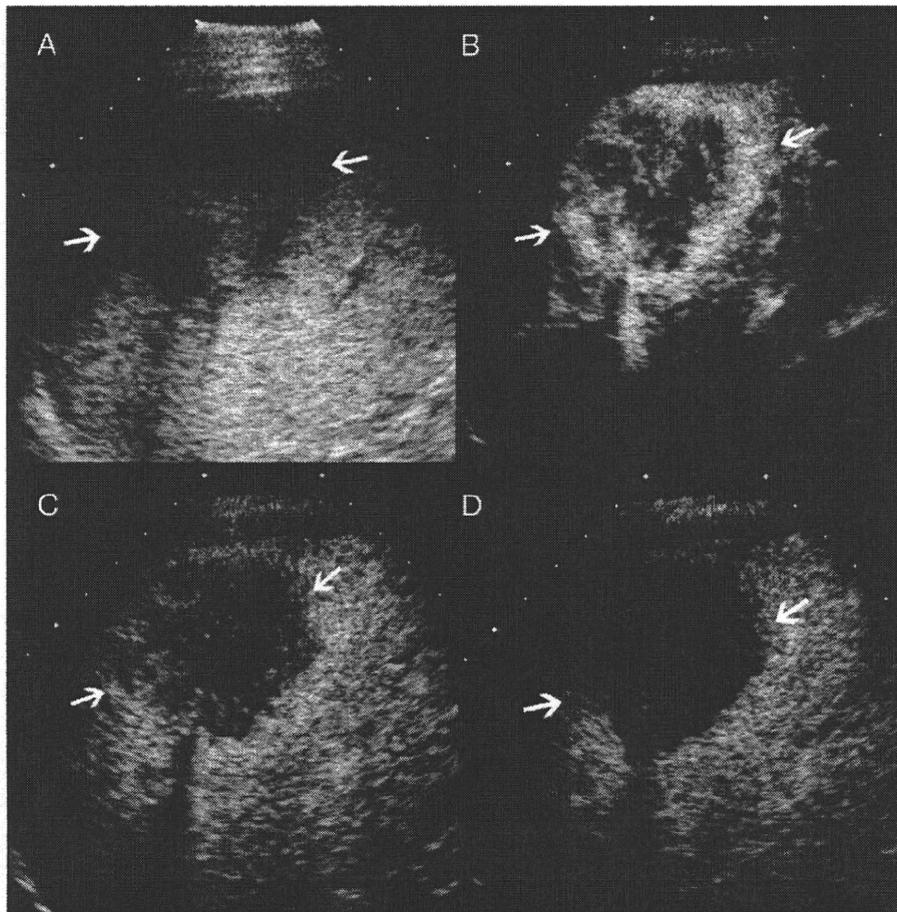


Fig. 2. A 52-year-old male patient with ICC. (A) Baseline ultrasound image shows a hypoechoic lesion (5.8 cm in diameter) in Segment VII of the liver. (B) Arterial-phase image obtained 22 s after contrast agent administration shows heterogeneous hyperenhancement of the lesion. (C) The lesion appears to be hypoenhancement with respect to the surrounding liver in the portal phase (50 s). (D) Late-phase image (150 s) shows complete washout of the contrast enhancement of the lesion.

CEUS. We made the correct diagnosis of SNN according to CEUS findings.

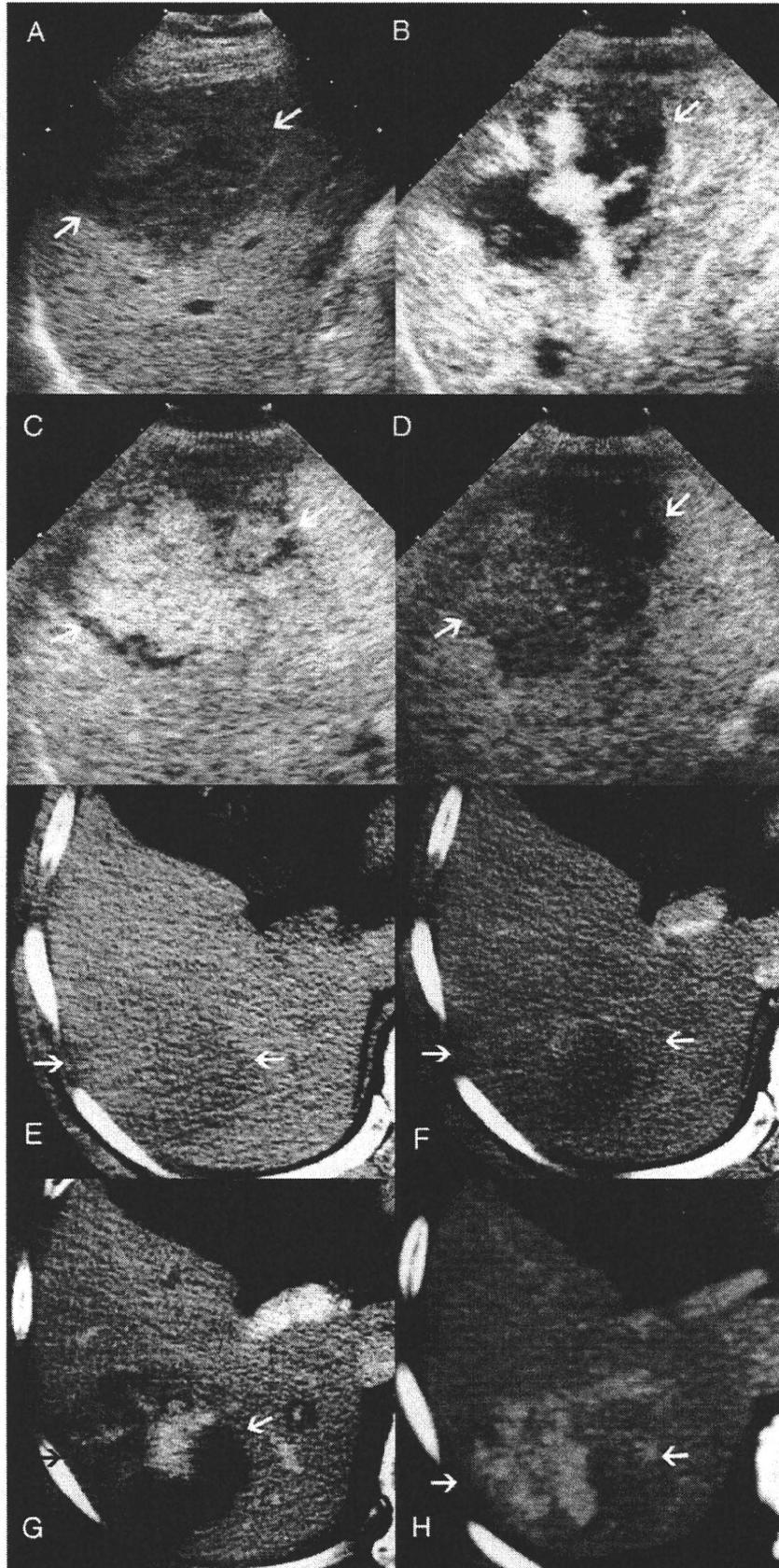
4. Discussion

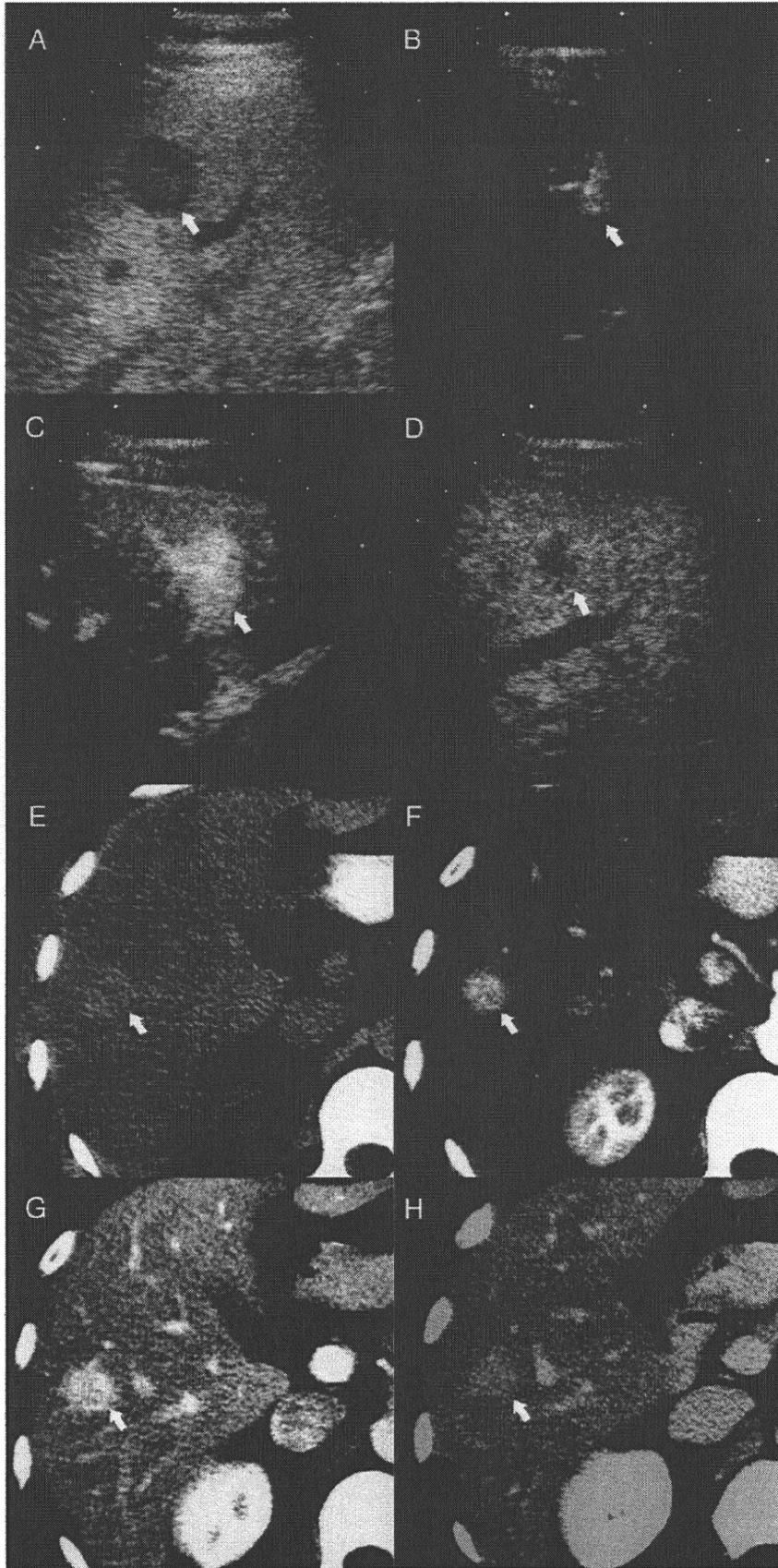
FLLs on diffuse liver disease background are quite common on clinical ultrasound examination. Although the presence of liver cirrhosis may alter the sonographic appearance of FLLs, it is also an important diagnostic clue for radiologists in their diagnosis of HCC or regeneration of nodules. Hepatic steatosis will not only make the characterization of FLLs more difficult by increasing parenchyma echogenicity and altering the typical

appearance of the lesion but also make the detection of FLLs insufficient by increasing the attenuation of ultrasound beam and causing poor visualization of the deep areas of the liver [6,7].

The poor diagnostic performance of conventional gray-scale ultrasound in FLLs with diffuse liver disease background has greatly improved with the help of high-MI CEUS [8,9]. Kim et al. [9] reported that the diagnostic performance of high-MI CEUS has greatly improved compared with conventional gray-scale ultrasound after a receiver operating characteristic (ROC) analysis of 75 FLLs in patients with diffuse liver disease (liver cirrhosis in 30, steatosis in 23, chronic hepatitis in 16, and both steatosis and liver cirrhosis in 6). The correctly specific diagnosis

Fig. 3. A 52-year-old male patient with hemangioma. (A) Baseline ultrasound image showed a hypoechoic lesion (7.2 cm in diameter) in Segment VII of the liver. (B) Arterial-phase image obtained 20 s after contrast agent administration shows centrifugal radiating enhancement of the lesion. (C) The lesion is homogeneously hyperenhanced in the portal phase (76 s). (D) The lesion is hypoechoic compared with the surrounding liver parenchyma in the late phase (200 s). (E) Plan CT scan shows a slightly low-attenuation lesion in the right lobe of the liver. (F) There is no obvious enhancement of the lesion on arterial-phase CECT image. (G) Portal-phase image of CECT shows hyperenhancement in the center part of the lesion. (H) The lesion is homogeneously hyperenhanced compared with the surrounding liver parenchyma in the late phase.





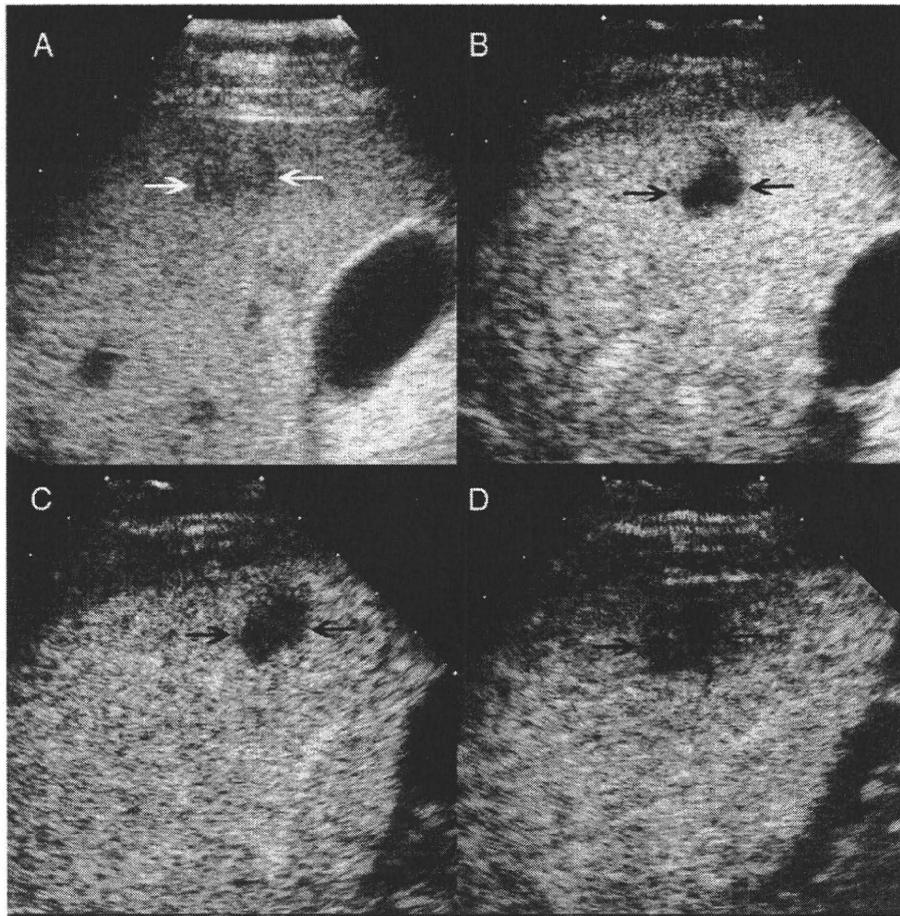


Fig. 5. A 42-year-old male patient with focal fatty sparing lesions. (A) Baseline ultrasound image shows a hypoechoic lesion (2.0 cm in diameter; arrows) in Segment V of the liver. (B–D) The lesion (arrows) shows no obvious enhancement during the vascular phases of CEUS (24, 81, and 168 s after administration of contrast agent).

improved from around 40% on baseline ultrasound to almost 80% on high-MI CEUS.

The newly developed low-MI CEUS techniques using the second generation of UCA showed CEUS more advance than high-MI CEUS in real time and an accurate demonstration of vascularity in FLLs [1]. As expected, satisfactory performance on the characterization of FLLs with real-time CEUS and second-generation UCA has been reported not only in normal liver background but also in fatty liver background [1–5,10]. Bartolotta et al. [10] reported that areas under ROC curves improved from 0.706 for baseline ultrasound to 0.999 for real-time CEUS on 105 FLLs in patients with fatty liver background. The correctly specific diagnosis improved from 28% on baseline ultrasound to 90% on CEUS.

The basic principles of contrast-specific ultrasound techniques are cancellation and/or separation of linear ultrasound signals from tissues and utilization of nonlinear response from UCA microbubbles [1,14]. Even though low-MI contrast-specific techniques may suppress tissue harmonic signals effectively, nonlinear harmonic ultrasound signals may still arise in tissues, especially in deep or fat tissues, and cause an erroneous interpretation of the imaging [1,14,15].

Wilson et al. [15] reported that the CEUS enhancement pattern of some fat-containing FLLs disagreed with CECT/contrast-enhanced MRI findings, which showed hyper-echogenicity on CEUS compared with its low attenuation on CT and low signal intensity on MRI. It was presumed that the enhancement caused by the contrast agent is added

Fig. 4. A 29-year-old female patient with FNH. (A) Baseline ultrasound image shows a well-defined hypoechoic lesion (2.2 cm in diameter; arrow) in the right lobe of the liver. (B) Arterial-phase image obtained 10 s after contrast agent administration shows wheel-like blood vessels in the center of the lesion (arrow). (C) Arterial-phase image (17 s) shows homogeneous hyperenhancement of the lesion (arrow). (D) The lesion shows obvious washout of contrast enhancement (arrow) in the late phase (200 s). (E) Plan CT scan shows a slightly high-attenuation lesion in Segment VI of the liver (arrow). (F) Arterial-phase image of CECT shows hyperenhancement of the lesion (arrow). (G) The lesion is hyperenhanced (arrow) compared with the surrounding liver parenchyma in the portal phase. (H) There is no washout of contrast enhancement of the lesion on a late-phase CECT image (arrow).

to the baseline echogenicity of the FLLs containing fat and produced an erroneous interpretation of the level of enhancement of the lesion. On the other hand, it may also be possible that fatty liver background presents some difficulties in the correct interpretation of the level of enhancement on CEUS. Bartolotta et al. [10] reported that three hemangiomas, four FNHs, and four focal fatty sparing lesions in fatty liver appeared to be hypoechoic in the portal and late phases of low-MI CEUS using SonoVue, which should be hyperechoic or isoechoic according to the well-known appearances of benign FLLs on CEUS [1–5]. Lin et al. [16] also reported that three FNHs in fatty liver showed hypoenhancement, while all FNHs with normal liver background showed isoenhancement in the late phase of CEUS. In the present study, one hemangioma, one FNH, and one focal fatty sparing lesion also appeared as hypoenhancement with respect to the surrounding liver parenchyma in the late phase, which maybe an erroneous interpretation caused by the hyperbaseline echogenicity of the fatty liver background.

According to a quantitative study, the signal intensity of fatty liver (15.19 ± 2.90 dB) was significantly higher than that of normal liver (10.91 ± 3.15 dB) on baseline ultrasound. There were no significant differences between the signal intensity of normal liver and the signal intensity of fatty liver at 25 and 60 s after Levovist administration, while the signal intensity of normal liver (20.55 ± 3.58 dB) was statistically higher than that of fatty liver (15.05 ± 3.12 dB) at 120 s after UCA administration, which means that the contrast enhancement of liver parenchyma lasts longer in normal liver than in fatty liver [17]. We presume that fast contrast enhancement washout and harmonic signals from fatty liver parenchyma should be the reasons for the hypoenhancement appearance of some benign FLLs in the late phase.

Since the enhancement level of FLLs in fatty liver may be altered especially in the late phase, it is very important to depend on the enhancement pattern of FLLs for correct characterization. The enhancement patterns of several kinds of FLLs on CEUS are very characteristic and well known by radiologists; specific diagnoses of HCC, FNH, hemangioma, focal fatty infiltration, or sparing and hepatic abscess using CEUS showed a very high accuracy [1–5,18,19]. In the present study, all of the primary malignant FLLs (HCC and ICC) showed homogeneous or heterogeneous enhancement, 40% of MLC lesions showed homogeneous enhancement, and 60% showed typical rim enhancement. As to benign FLLs, 93% of hemangiomas showed a characteristic enhancement pattern (peripheral nodular enhancement) with progressive centripetal fill-in. For FNH, all lesions showed homogeneous hyperenhancement, 88% of FNH lesions showed centrifugal radiating enhancement, and 50% showed typical wheel-like feeding arteries in the arterial phase. Over 95% of focal fatty sparing lesions showed homogeneous isoenhancement during the vascular phases of CEUS. All abscess lesions showed irregular rim enhancement with nonenhanced areas and enhanced septa inside the

lesion. The only SNN showed no enhancement during the vascular phase of CEUS. According to specific enhancement patterns on CEUS, we achieved satisfactory results in the characterization of FLLs in fatty liver, with a diagnostic accuracy greater than 96%.

In the present study, 40% of MLC and 100% of ICC lesions were misdiagnosed as HCC because the reviewers were blinded to clinical history and laboratory information. It is well known that homogeneous enhancement and rim-like hyperenhancement in the arterial phase are the two common manifestations of MLC on CEUS, depending on the origin of the primary tumor [1–5]. The latter is specific for liver metastasis, whereas the former is hard to discriminate from the enhancement pattern of HCC. As to ICC, it mainly shows irregular peripheral rim-like or heterogeneous hyperenhancement in the arterial phase and hypoenhancement in the portal and late phases. Although we reported that about 94% of ICCs were correctly characterized by combining baseline and CEUS findings [20], the fatty liver background altered the baseline appearance of the lesion, which made correct characterization difficult in the present study. We believe that the diagnostic ability of CEUS for MLC and ICC will improve with clinical history and laboratory information.

Two focal fatty sparing lesions were misdiagnosed as SNN because of the absence of obvious enhancement during all vascular phases of CEUS, and the other one lesion was undetermined because of atypical baseline ultrasound appearance and contrast washout in the late phase. We consider that the nearly avascular appearance of focal fatty sparing lesions may be attributed to compression from surrounding swollen hepatocytes because of accumulation of triglycerides in hepatocytes [21,22].

We also failed to perform correct characterization of one FNH and two hemangiomas. The FNH and one of the hemangiomas were small in size (less than 2.5 cm in diameter) and showed immediately homogeneous enhancement after administration of UCA. The other hemangioma only showed centrifugal radiating enhancement, which was misdiagnosed as FNH.

One of the limitations of this study was that the final diagnoses of fatty liver and FLLs were not totally confirmed with pathological examination because of ethical concerns. However, we think that the final diagnoses of fatty liver and FLLs in our series should be sufficiently appropriate according to well-established clinical diagnostic criteria based on patient history, laboratory data, multiple imaging findings, and follow-up. The other limitation of this study was that we did not make further analysis of the relationship between the enhancement patterns of FLLs on CEUS and the grade of fatty liver or the location of the lesion, which may also fail CEUS examination in some cases.

In conclusion, CEUS can depict the typical enhancement pattern of FLLs in fatty liver. Although some benign FLLs showed contrast enhancement washout in the late phase of CEUS, correct characterization based on the typical enhancement pattern is possible.

References

- [1] Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)—update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28–44.
- [2] Quaiia E, Calhada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232:420–30.
- [3] von Herbay A, Vogt C, Willers R, Häußinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004;23:1557–68.
- [4] Ding H, Wang WP, Huang BJ, et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med* 2005;24:285–97.
- [5] Xu HX, Liu GJ, Lu MD, et al. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients. *J Ultrasound Med* 2006;25:349–61.
- [6] Konno K, Ishida H, Sato M, et al. Liver tumors in fatty liver: difficulty in ultrasonographic interpretation. *Abdom Imaging* 2001;26:487–91.
- [7] Jeffrey RB, Ralls PW. The liver. In: Jeffrey RB, Ralls PW, editors. *Sonography of the abdomen*. New York: Raven Press, 1995. p. 71–170.
- [8] Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, et al. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1109–12.
- [9] Kim SH, Lee JM, Lee JY, et al. Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1077–84.
- [10] Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, et al. Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2007;17:650–61.
- [11] Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, et al. Characterization of benign hepatic tumors arising in fatty liver with SonoVue and pulse inversion US. *Abdom Imaging* 2007;32:84–91.
- [12] Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC. Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 1984;3:9–14.
- [13] Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, et al. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:659–64.
- [14] Burns PN. Instrumentation for contrast echocardiography. *Echocardiography* 2002;19:241–58.
- [15] Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W7–W12.
- [16] Lin LW, Yang JJ, Lin XY, et al. Effect of fatty liver background on contrast-enhanced ultrasonographic appearance of focal nodular hyperplasia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:610–5.
- [17] Bartolotta TV, Midiri M, Scialpi M, et al. Focal nodular hyperplasia in normal and fatty liver: a qualitative and quantitative evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14:583–91.
- [18] Liu GJ, Lu MD, Xu HX, et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of infected focal liver lesions. *J Ultrasound Med* 2008;27:657–66.
- [19] Catalano O, Sandomenico F, Raso MM, Siani A. Low mechanical index contrast-enhanced sonographic findings of pyogenic hepatic abscess. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:447–50.
- [20] Xu HX, Lu MD, Liu GJ, et al. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience. *J Ultrasound Med* 2006;25:23–33.
- [21] Sherlock S, Dooley J. Nutritional and metabolic liver diseases. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. London: Blackwell Sciences, 1997. p. 427–54.
- [22] Veenhuizen JJ, Drackley JK, Richard MJ, et al. Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci* 1991;74:4238–53.

超音波 “Innovation” 診断から治療までの最新動向 ～コントラスト・3D・HIFU～

森安 史典

東京医科大学消化器内科主任教授

日本超音波医学会第83回学術集会在5月29日(土)～31日(月)の3日間、国立京都国際会館にて開催された。GEヘルスケア・ジャパン共催のランチョンセミナー6では、東京医科大学消化器内科主任教授の森安史典氏が「超音波 “Innovation” 診断から治療までの最新動向—コントラスト・3D・HIFU—」と題して講演し、HIFUの臨床的有用性と、より安全・正確に治療を行うための超音波診断装置の最新技術などについて述べた。

超音波においては近年、診断はもとより治療の重要性がますます高まっている。なかでも、高密度焦点式超音波治療法 (High Intensity Focused Ultrasound: HIFU) は、非侵襲的に施行でき、局所療法が非適応となる症例においても高い治療効果を得ることができる。本講演では、HIFUの原理や治療の実際、治療評価に有用な3D超音波などについて述べる。

超音波ガイド下HIFUのメリット

HIFU治療装置は最初に、経直腸による前立腺治療目的に開発され、その後、強力な集束超音波による体外からの治療が試みられるようになり、現在、4社の装置が臨床使用されている。装置の種類には、MRI診断装置の寝台にHIFUが組み込まれているものや、超音波ガイド下にHIFU治療を行うものがあるが、当院では超音波ガイド下に治療を行う「FEP-BY02 HIFU Tumor Therapy System」(以下、FEP-BY02 HIFU, China Medical Technologies社製)を使用している(図1)。

MRIガイド下にHIFU治療を行うメリットは、温度モニターによりリアルタイムに焦点温度を測定しながら治療を行える点であるが、一方、治療部位をリアルタイムに観察できない、空間分解能が低い、治療中はMRIを占有するためコス

トがかかる、といった点がデメリットとなる。それに対し超音波では、病変部をリアルタイムに観察可能、空間分解能が高い、造影超音波による治療後の評価が可能、低コストで施行可能、などの点大きなメリットとなる。また、動きのある腹部臓器においては、リアルタイムに治療部位を観察できない状況下では、安全かつ正確な治療を行うのは困難なことから、超音波ガイド下で治療を行うのが正しい方向性であると考えている。

HIFUの原理

HIFUの原理は、超音波を焦点領域に集束させて、熱エネルギーおよびキャビテーションの作用により組織を壊死させるというものである。当院のFEP-BY02 HIFUのトランスデューサーは、37cmの球面体に1.1MHzの251個の超音波発信素子が並び、それらが1点に集束した固定焦点となっている。1回の照射で焼灼される範囲は、3mm×3mm×10mmときわめて小さい。そのため、ターゲットが皮膚から近い臓器の場合、皮膚におけるエネルギー密度が高くなり、皮膚温が上昇してやけどにつながる

ことから、FEP-BY02 HIFUでは大口径のトランスデューサーを採用し、入射角を80°と広くしている。

また、FEP-BY02 HIFUでは、2つのトランスデューサーによって上下どちらからでも照射可能だが、ほかの3社の装置は下からの照射のみとなっている。一方、肝がんや睪がんの場合は、下からの照射では位置決めが困難で正確な治療が行えず、治療に時間がかかるため、約99%は上から照射が行われている。

超音波の生体作用とHIFU効果のメカニズム

日本超音波医学会のホームページに掲載されている「超音波診断装置の安全性に関する資料」を見ると、HIFUの

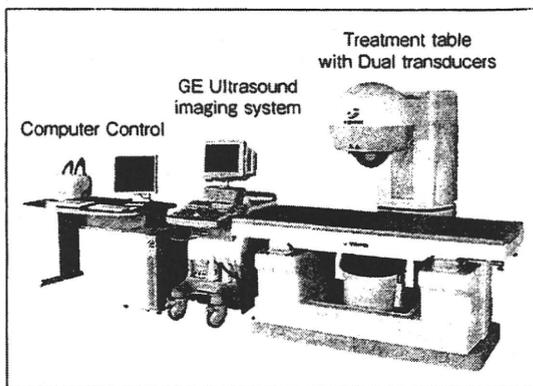


図1 当院で使用しているHIFU治療装置

エネルギーレベルはイメージング 音波装置の 10^3 倍程度であるが、陽子線やX線CTなどと比べるときわめて低く、比較的安全性が高いと言える。また、超音波の生体作用については同資料に、熱的作用（加熱作用）と非熱的作用の2つが紹介されている。

加熱作用とは、超音波が伝搬する際に、散乱あるいは吸収されて超音波エネルギーが熱エネルギーに変換されるが、その際、強い散乱を起こすような病変があると、そこに強い熱が発生するという働きである。超音波の生体作用は、照射強度×時間に線形性に相関しており、ある一定のしきい値を超えると生体作用が引き起こされ、それを超えると治療効果が向上する。HIFUで推奨されている焦点温度は 55°C 以上、照射時間は15秒であるが、実際には焦点温度 60°C 以上での数秒間の照射で組織の凝固壊死を得ることができる。

また、超音波の放射圧や振動によって、主にキャビテーションを原因とする非熱的作用も引き起こされる。キャビテーションとは、液体に強い振幅を与えると真空（気泡）が生じる現象で、それが徐々に成長してはじける際に、細胞膜の破壊や毛細血管の破綻などの組織障害、細胞障害をもたらす。つまり、HIFU治療にあたっては、加熱作用だけでなく、非熱的作用にも留意する必要がある。

HIFU治療の適応

HIFU治療の適応は、肝がん、腎がん、膵がん、前立腺がん、膀胱がん、軟部組織の肉腫といった悪性腫瘍のほか、血栓溶解、腫瘍や出血の治療のための動脈閉塞、血管や臓器出血の止血などとなっている。また近年では、薬剤・遺伝子のDDS (drug delivery system) や薬剤浸透にも用いられている。

肝がんのHIFU治療

肝がんの治療は、外科手術のほか、肝動脈塞栓術 (TAE) や肝動脈化学塞栓術 (TACE)、経皮的肝アルコール注入療法 (PEIT)、ラジオ波焼灼療法 (RFA) などの局所治療が中心となるが、最近では冷凍療法や、陽子線治療および重粒子線治療なども注目を集めている。こうした中におけるHIFUの位置づけと、

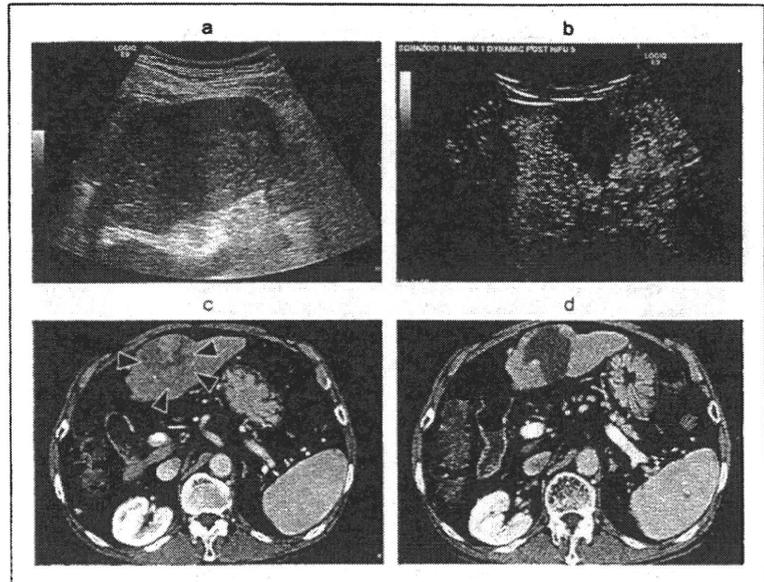


図2 症例1：約5cmの比較的大きなHCC

- a: HIFU治療前の超音波画像
- b: HIFU治療後のソナゾイド造影超音波画像 (Kupffer image)
- c: HIFU前CT画像
- d: HIFU後CT画像

これから果たすべき役割について述べる。

1. 肝がんのHIFU治療の実際

当院のFEP-BY02 HIFUは、2つのトランスデューサーを搭載した照射装置と、GE社製の超音波診断装置、治療のプランニングや照射の制御を行うワークステーションで構成されている (図1)。照射装置の中央に搭載された超音波プローブでターゲットを確認し、コントロールパネルで照射時間と照射回数を制御しながら治療を行う。照射方法には間歇照射と連続照射があり、照射時間が長くなれば組織の変化は広く、かつ強くなるため、ターゲット周辺の障害、特に皮膚のやけどなどを勘案し、患者さんに痛みの有無を確認しながら出力と時間を調整していく。HIFUはきわめて低侵襲で、数回に分けて治療可能なため、外来で通院治療を行うこともできる。

2. 症例提示

症例1 (図2) は、約5cmの比較的大きな肝細胞がん (HCC) で、寝台を3mmピッチで動かしながら、腫瘍全体を焼灼した。HIFU治療は病変の大きさにより、1~3日に分割して治療する。その日の焼灼の評価および翌日の焼灼予定範囲をより正確に確認するために、HIFU治療後、ソナゾイド造影超音波を施行する。Kupffer image (図2 b) では、

焼灼領域がdefect像として描出されるほか、vascular imageでは残存血流の有無を確認することができる。治療後の評価はCTで行うことも可能だが (図2 c, d)、造影超音波を用いれば、治療から効果判定まで超音波だけで済ませることが可能となる。

このほかHIFUでは、腹水のある症例や、周辺に胃や腸がある肝がんやHCC門脈腫瘍栓の症例など、従来の局所治療や手術ではリスクの高い症例でも、安全に治療を行うことができる。

3. 肝がんに対するHIFU治療の意義

近年、Gd-EOB-DTPA造影MRIの登場により、ダイナミックCTで血流の変化がほとんど認められない、ごく早期の高分化型HCCが多く見つかるようになり、その対応が模索されている。そんな中、HIFUでは1~2cmのHCCであれば、入院することなく1時間程度の照射で治療することが可能なことから、わが国においては今後、早期HCC治療のひとつの重要な手段になると考えている。

膵がんのHIFU治療の現状

膵がんは、治療成績がいまだ5%未満のきわめて難治性のがんである。しかし、HIFU治療を行うと、消失しないまでも、がんが線維性の組織に置き換わり、症例に

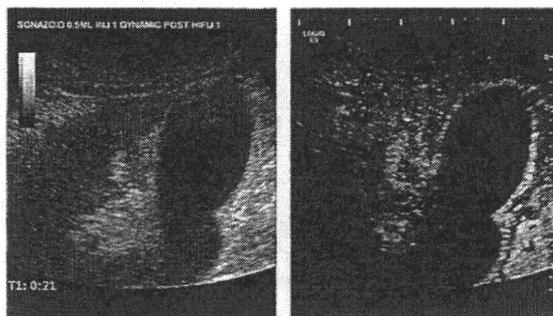


図3 症例2：胆嚢近傍に発生した小さな肝がん
HIFU治療後のソナゾイド造影超音波画像。振幅変調法によるハーモニックモードでは、高エコーに変化した治療域の造影効果を正しく評価できる。

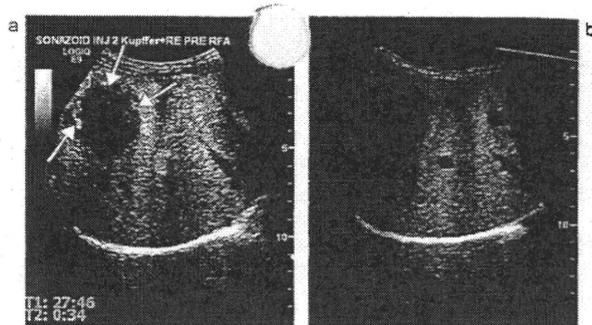


図4 Volume NavigationのFusion機能
ソナゾイド造影超音波の治療前のKupffer image (b) と、現在のRe-injection画像 (a)。→が残存部位。

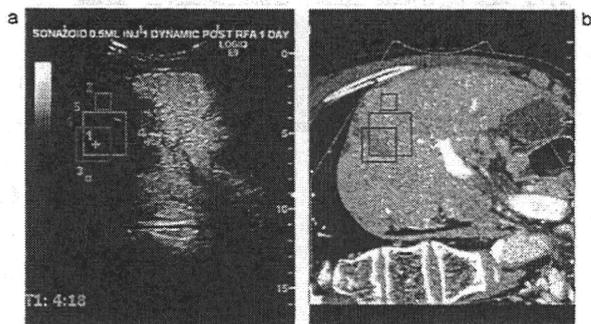


図5 Volume NavigationのGPS機能

元にマーキングした位置を、常にトラッキングしてナビゲーションする機能である。図5は、bが過去のCT画像、aが現在のソナゾイド造影超音波画像だが、ターゲットの中心が+で表示され、また、マージンをとる位置が□で表示されている。この□の大きさは、マークした位置から離れるほど大きくなるため、企図したマージンと実際の焼灼位置との関係がわかりやすく、三次元的なセーフティマージンの評価が可能で、追加治療にも有用である。

まとめ

HIFUは、肝がん、膵がんなどの悪性腫瘍の治療法として、今後、重要な治療手段となりうるものである。その目的は、より正確で安全な局所治療の実現であるが、今後、さらに高度で緻密な診断および治療を行うためには、肝がん治療で高い実績を誇る日本が主導し、超音波治療装置の技術と診療技術を向上させていく必要がある。特に近年では、診療や局所治療のガイドのための超音波画像はポリウムデータであることが必須となりつつあり、そうした技術をさらに発展させていくことが求められている。

よっては1年以上の局所制御が可能である。膵がんのHIFU治療は中国で盛んに研究されており、その報告によると、除痛効果が80～90%と高いことが大きな特長として挙げられる。加えて、腸間膜根部の神経叢への浸潤がHIFU治療されると、PS (performance status) が改善し、化学療法が強力に行えるようになる。そのため、中国や韓国では、最終的にはジェムザールとHIFUを用いた延命効果を目指して研究が進められている。

HIFU治療効果の評価

局所治療、特に肝がんの場合は、そのつど正確に評価しながら治療を行うことが重要である。症例2 (図3) は、胆嚢近傍の小さな肝がんに対するHIFU治療後のソナゾイド造影超音波による評価だが、高輝度な病変に対して造影を行うと、ティシューハーモニックによって結節が染まったのかどうか分からないことがある。これは重要な問題で、造影超音波を従来の位相変調法ではなく、組織からのティシューハーモニック信号を低減できる振幅変調法で行うことが、最近では求められている。特に、治療後の病変においては、高輝度な領域における治療効果が重要なことか

ら、組織の信号がまったくない状態から造影する必要がある。

3D超音波の重要性

近年、超音波においてもポリウムデータの重要性がますます高まっており、特に、治療後の評価においては、ポリウムデータが収集可能な超音波診断装置が必須となりつつある。当院で使用している「LOGIQ E9」(GE社製)の“Volume Navigation”というソフトウェアには、磁気センサーを用いて正確な3D情報が取得できる“Tru 3D”のほか、“Fusion”、“GPS”という3つの機能が搭載されている。

Fusionでは、CTやMRIなどの過去のポリウムデータとリアルタイムの2Dの超音波画像を同一画面上に表示し、位置合わせをしながら比較読影をすることが可能で、例えば、ソナゾイド造影超音波の治療前のKupffer imageのポリウムデータと現在のRe-injection画像とを並べて表示し、位置合わせをすることで、defect像の中の血流の残存がより正確に確認でき (図4)、治療計画や治療の穿刺ガイドに有用である。

また、GPSは、正確な三次元情報を



森安 史典
東京医科大学消化器内科主任教授
1975年京都大学医学部医学科卒業後、同大学医学部内科学にて研究に従事。財団法人倉敷中央病院、財団法人天理よろづ相談所病院、京都大学医学部内科学第一内科助手、同大学院医学研究科消化器病態学講座助教授などを経て、2000年東京医科大学内科学第四講座主任教授。2007年から東京薬科大学薬学部客員教授を兼任。



Direct measurement of hepatic blood flow during living donor liver transplantation in children

Satoshi Omori^a, Yoichi Ishizaki^{a,*}, Hiroyuki Sugo^a, Jiro Yoshimoto^a, Hiroshi Imamura^a, Atsuyuki Yamataka^b, Seiji Kawasaki^a

^aDepartment of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

^bDepartment of Pediatric General and Urogenital Surgery, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

Received 10 March 2009; revised 9 June 2009; accepted 10 June 2009

Key words:

Pediatric liver transplantation;
Living donor liver transplantation;
Hepatic blood flow;
Portal contribution

Abstract

Background: The changes in liver blood flow associated with living donor liver transplantation (LDLT) in children have not yet been studied. The aim of the present study was to investigate changes in hepatic hemodynamics before and after pediatric partial liver transplantation.

Methods: In 7 pediatric recipients with congenital cholestasis and native liver Child-Pugh classes B and C, portal vein flow (PVF) and hepatic arterial flow (HAF) were measured using an ultrasonic transit time flow meter before removal of the native liver and after transplantation and compared with donor left PVF and donor left HAF.

Results: The mean portal contribution to total hepatic blood flow was markedly decreased in the recipient native liver compared with that in the donor ($69\% \pm 15\%$ vs $32\% \pm 15\%$; $P = .0003$) and after reperfusion changed to almost the same ratio as that in the donor liver ($73\% \pm 18\%$; $P < .0001$).

Conclusion: The extreme imbalance between PVF and HAF that is common in implanted partial liver in adult LDLT recipients was not observed in pediatric LDLT. After transplantation of an appropriately sized liver graft, the portal contribution to total liver blood flow normalized to the value for normal liver.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Reduced size liver transplantation is a technique by which only one lobe or segment of the liver is used as a graft. When adults receive segmental grafts, significant disparity between the size of the graft and the native liver is almost universal [1]. On the other hand, reduced size liver transplantation in children rarely causes a size discrepancy problem, and generally, there is sufficient hepatic mass for the metabolic demand of the pediatric recipient [2,3]. Living donor liver transplantation (LDLT) in children was started simulta-

neously in Chicago and Japan in the late 1980s [4,5]. The technique involves resection of the left lateral segment of the liver of a living donor and transplanting it into the pediatric patient. The changes in hepatic hemodynamics after LDLT in adults are much more pronounced than those occurring in cadaveric donor liver transplantation [6,7]. However, the changes in liver blood flow associated with LDLT in children have not yet been reported. The aim of the present study was to quantify liver blood flow to the lateral segment of the liver before and after LDLT in pediatric recipients, focusing particularly on the relationship between arterial and portal blood flow and its association with graft mass and function.

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3813 3111; fax: +81 3 3818 7589.
E-mail address: ishizaki@juntendo.ac.jp (Y. Ishizaki).

1. Materials and methods

Between July 2003 and January 2009, 11 LDLTs in children were carried out at our hospital. Among the 11 recipients, there were 7 girls and 4 boys, with ages ranging from 7 to 16 months (mean, 11 months) and body weights ranging from 6.7 to 10.9 kg (mean, 8.4 kg), with biliary atresia ($n = 10$) and Alagille syndrome ($n = 1$) as underlying disease. Among the 11 recipients, 8 had Child-Pugh class C disease and 3 had class B disease. The living donors comprised 6 mothers and 5 fathers. For evaluation of graft size, the standard liver volume (SV) of recipients was calculated according to the formula of Urata et al [8], which yield the optimal liver volume for the recipient's metabolic demand, can be calculated from the body surface area as: $SV \text{ (mL)} = 706.2 \times \text{body surface area (m}^2) + 2.4$. Estimated graft volume (GV) was predicted from the results of computed tomography (CT) volumetric analysis. Actual GV was measured at the back table. In all recipients, the technique involved resection of the left lateral segment of the parent's liver and its transplantation into the child. After venoplasty, end-to-end anastomosis of the hepatic veins was performed, the donor left portal vein was anastomosed to the recipient left portal vein, and the graft was reperfused. The donor left hepatic artery was anastomosed to either the recipient right hepatic artery or the left hepatic artery, depending on the size match, under direct observation with an operating microscope. All LDLTs were carried out without any modification of the graft portal inflow using techniques such as splenectomy, splenic arterial ligation, and portosystemic shunt.

1.1. Hepatic hemodynamics

In the 7 most recent cases, intraoperative blood flow measurements were taken with an ultrasonic transit time flow meter (Transonic System, Ithaca, NY) in both the donor and recipient and expressed as milliliter per minute. Donor left portal vein flow (PVF) and donor left hepatic artery flow (HAF) were measured before starting dissection of the liver parenchyma. In the recipient, before removal of the native liver PVF and HAF were measured. Hepatic artery flow in the native liver was calculated as the sum of right HAF, middle HAF, and left HAF. Finally, after anastomosis of all the vessels and 15 minutes of equilibration, but before biliary reconstruction, the recipient PVF and recipient HAF were measured. The probes were applied just distal to the anastomosis. Total hepatic blood flow was calculated as the sum of PVF and HAF.

1.2. Postoperative care

The initial immunosuppressive regimen consisted of FK 506 and prednisone. Intensive anticoagulant treatment was carried out for more than 2 weeks after LDLT. Dalteparin

sodium (50 IU/kg per day) was routinely administered until postoperative day 14. Antithrombin III concentrates were administered intravenously to maintain an activity of at least 100%. Fresh frozen plasma containing protein C and S was transfused at a rate of 0.5 to 1.0/kg per hour, so that hematocrit was maintained within the range 20% to 30%. Postoperative ascites accumulation was relieved by removal via indwelling drains, and this was balanced by infusion of fresh frozen plasma according to the protein level in the ascites to maintain the serum protein level within the normal range.

1.3. Statistical analysis

Values are presented as mean \pm SD unless stated otherwise and were compared by using Student's *t* test. Calculations were made using JMP computer software (SAS Institute Inc, Cary, NC). Differences at $P < .05$ were considered to be statistically significant.

2. Results

2.1. Liver grafts

Overall mean real GV was 285 ± 58 g (range, 190-360g), which was equivalent to $99.9\% \pm 26.7\%$ (range, 66.2%-147.0%) of the recipient SV. The mean ratio of graft weight to recipient body weight (graft weight/recipient's body weight $\times 100$ [%]) was $3.52\% \pm 1.04\%$ (range, 2.39%-5.19%). The relationship between GV/SV ratio and graft weight/recipient's body weight is shown in Fig. 1.

2.2. Hepatic hemodynamics

The mean HAF of the left hepatic artery in the donors did not differ from the HAF in the recipient native livers. In the

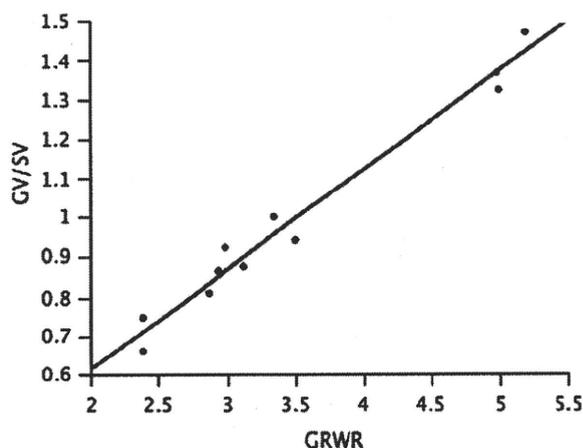


Fig. 1 Graft volume/SV and graft weight/recipient's body weight of the liver grafts.

recipients, the mean HAF after portal and arterial reperfusion was significantly lower than the left HAF in the donors and the HAF in the native livers (Fig. 2A). The data normalized to 100 g liver weight showed that HAF after reperfusion was significantly lower than the left HAF in the donors (Fig. 2B). In the recipients, the mean PVF of the native liver was significantly lower than the left PVF in the donors. The mean PVF after reperfusion tended to be lower than the left PVF in the donors but did not reach statistical significance ($P = .0574$), whereas the mean PVF after reperfusion did not differ from the PVF in the native liver (Fig. 3A). The data normalized to 100 g liver weight revealed that PVF after reperfusion was significantly higher than the mean PVF of the native liver and that PVF of the native liver was significantly lower than the left PVF in the donors (Fig. 3B). The mean portal contribution to total hepatic blood flow in the native liver was $32\% \pm 15\%$ and after reperfusion changed to almost the same ratio as that in the donor livers after (Fig. 4).

2.3. Postoperative results

Most of the liver grafts showed immediate liver function that evolved progressively to normalization. Arterial

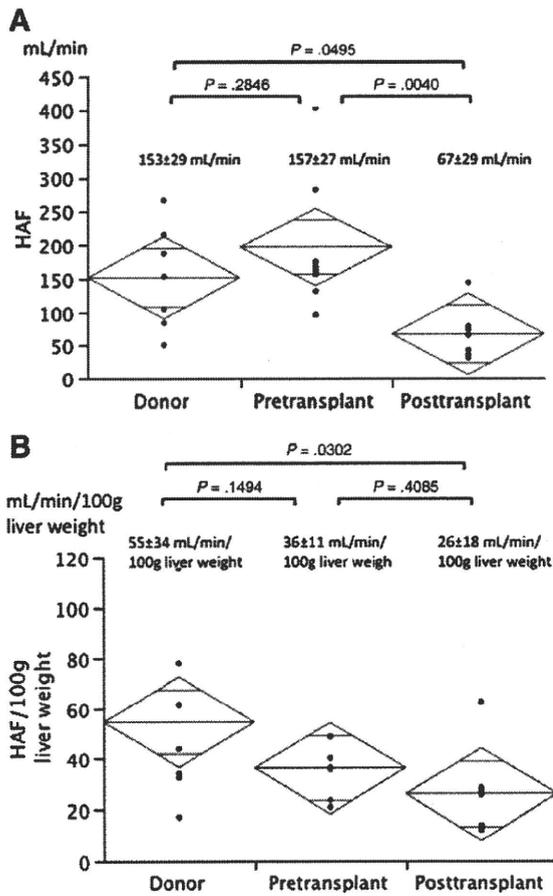


Fig. 2 A, Changes in HAF. B, Changes in HAF normalized to liver weight.

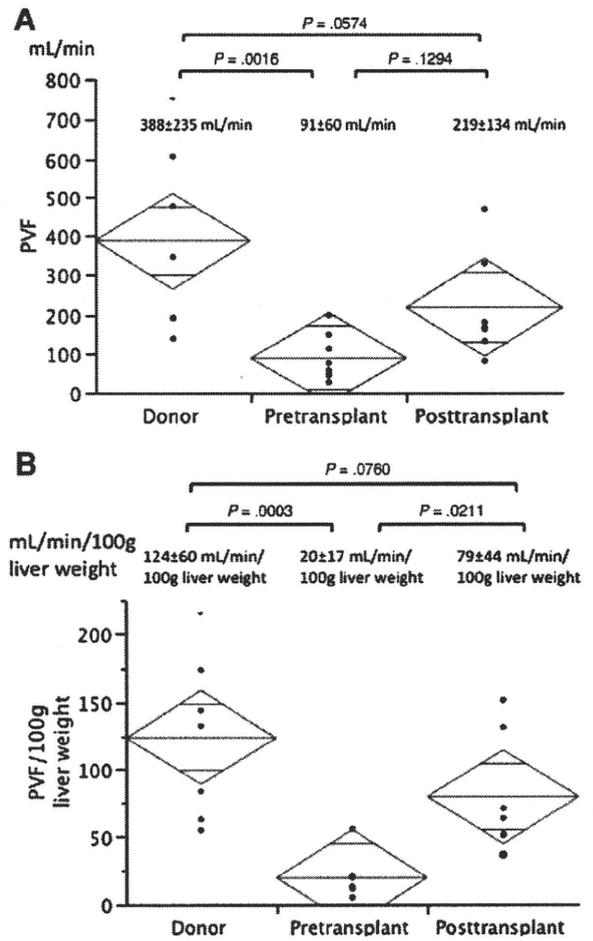


Fig. 3 A, Changes in hepatic portal flow. B, Changes in hepatic portal flow normalized to liver weight.

thrombosis was identified in 2 patients, for which urgent reanastomosis was carried out. In both patients, revascularization and graft salvage were successful. One patient developed portal vein thrombosis on postoperative day 1. Although urgent thrombectomy and portal reconstruction were performed on the same day, sufficient portal flow

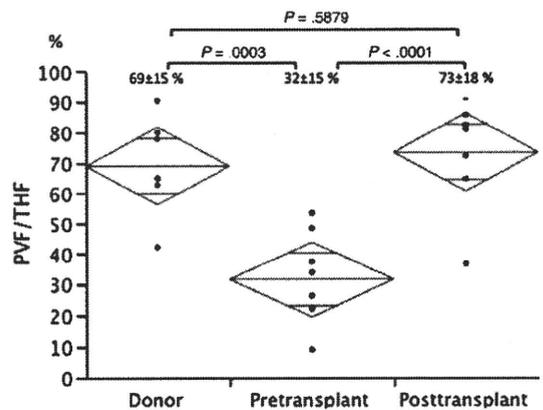


Fig. 4 Changes in portal contribution.

could not be obtained and the patient died on postoperative day 7. Steroid-resistant acute rejection was encountered in one patient, which was treated successfully by administration of muromonab-CD3 (OKT3). Overall patient and graft survival rates at 5 years ($n = 11$) were 90%.

3. Discussion

Available data for Doppler sonography in children with chronic liver disorders indicate lower portal flow velocities and higher hepatic arterial resistance indices than those in healthy control subjects [9,10]. It has been reported that there is a significant difference in portal venous velocity between Child-Pugh A class, and Child-Pugh B and C classes of liver cirrhosis in patients with biliary atresia [11]. Although Doppler sonography has become widely available, reports of direct measurements of hepatic hemodynamics in pediatric patients with liver disease are scarce. The portal vein is normally responsible for 70% to 75% of blood flow to the liver. However, the present study revealed that in Child-Pugh B and C class native livers with congenital cholestasis the portal contribution to total hepatic blood flow was markedly decreased compared with the normal liver of the donor (69% vs 32%).

The cirrhosis-associated rarefaction of sinusoids and the structural changes in sinusoidal endothelia result in deterioration of nutritive blood supply to the liver, increased total hepatic vascular resistance, and hence, portal hypertension and portosystemic collateralization [12,13]. Large portosystemic collaterals, which develop spontaneously in some patients, may present a lower resistance to flow and drain large amounts of blood from PVF. In pediatric biliary cirrhosis, reduction of PVF is compensated by an increase of HAF, and this hepatic arterial buffer response probably has a beneficial effect on hepatic circulation, thereby, counteracting the impairment of nutritive blood supply of the cirrhotic liver [14].

Although there was no significant difference of PVF between that of the donor and the recipient, HAF and PVF of the donor were almost twice that of the recipient after reperfusion. These differences may result from the differences in hepatic blood flow between a large adult and a small baby. Moreover, blood flow in the left lobe of the donor before dissection of the liver parenchyma does not accurately reflect the blood flow of the lateral segment graft and could be overestimated because of the influence of the blood flow supply from segment IV.

When adults receive small segmental grafts, these grafts presumably receive all of the native portal inflow, and thus, the hemodynamic consequences of transplantation are exaggerated. After adult LDLT, an extreme imbalance of donor-recipient PVF characterized by an increased PVF and a relatively reduced supply from the hepatic artery has been observed [6,15]. Data from adult LDLT using left lobe grafts

have revealed a marked increase in the mean portal contribution to the graft to 89% [7]. Exposure of the graft to portal hyperperfusion results in hepatocyte ballooning, centrilobular necrosis, and parenchymal cholestasis. On the other hand, the left lateral segments from an adult are always of sufficient size for children younger than 2 years. In the present series, the mean GV/SV ratio was 99.9%, ranging from 66% to 147%, which was considered adequate. After transplantation of an appropriately sized liver graft, the portal contribution to total liver blood flow normalized to a value equivalent to that for a normal liver (32%-73%). These changes after pediatric LDLT appear similar to those observed after cadaveric liver transplantation in adults [16].

References

- [1] Schemmer P, Mehrabi A, Friess H, et al. Living related liver transplantation: the ultimate technique to expand the donor pool? *Transplantation* 2005;80(1 Suppl):S138-41.
- [2] Yamaoka Y, Morimoto T, Inamoto T, et al. Safety of the donor in living-related liver transplantation: an analysis of 100 parental donors. *Transplantation* 1995;59:224-6.
- [3] Miller CM, Gondolesi GE, Florman S, et al. One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single-center experience. *Ann Surg* 2001;234:301-11.
- [4] Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, et al. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990;212:368-75.
- [5] Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K, et al. An appraisal of pediatric liver transplantation in children from living relatives. *Ann Surg* 1992;216:547-53.
- [6] Marcos A, Olzinski A, Ham JM, et al. The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1697-703.
- [7] Konishi N, Ishizaki Y. Impact of a left-lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Am J Transpl* 2008;8:170-4.
- [8] Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:1317-21.
- [9] Kardorff R, Klotz M, Melter M, et al. Prediction of survival in extrahepatic biliary atresia by hepatic duplex sonography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:411-7.
- [10] Nakada M, Nakada K, Fujioka T, et al. Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic circulation in patients following Kasai's operation for biliary atresia. *Jpn J Surg* 1995;25:1023-6.
- [11] Khong PL, Ooi CG, Saing H, et al. Portal venous velocity in the follow-up of patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2002;37:873-6.
- [12] Huet PM, Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, et al. Hepatic circulation in cirrhosis. *Clin Gastroenterol* 1985;14:155-68.
- [13] Abelmann WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994;20:1356-8.
- [14] Richter S, Mücke I, Menger MD, et al. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G454-62.
- [15] Troisi R, de Hemprinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl* 2003;9:S36-41.
- [16] Paulsen AW, Klintmalm GB. Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology* 1992;16:100-11.

肝腫瘍の造影3T MRI

大彌 歩* / 藤永 康成* / 木藤 善浩**
上田 仁** / 角谷 眞澄*

*信州大学医学部画像医学 **信州大学附属病院放射線部

MRIの信号強度は静磁場強度の二乗に比例し、雑音 (noise) は静磁場強度に比例することから、3T MRIは1.5T MRIに比して、2倍の信号対雑音比 (signal to noise ratio : SNR) を持つ。したがって、3T MRIでは、高いSNRを利用することで、空間分解能の向上や撮像時間の短縮が可能である。空間分解能の向上に重点を置いて、スライス厚を薄くし、マトリックスを小さくする場合は画質の向上につながる。しかしながら、静磁場強度が高くなると、共鳴周波数は増加し、誘電効果が生じることで体内でのラジオ波 (radio-frequency wave : RF) 強度の不均一性は増大する。これにより、フリップ角 (flip angle : FA) がばらつき、信号ムラが生じる。加えて、磁化率アーチファクトと化学シフトアーチファクトも増強する。腹部では、頭部より撮像範囲が広く、腸管ガスや体動の影響が不可避であることから、これらのアーチファクトの影響が大きくなる。また、臓器・組織の縦緩和時間 (T1値) は延長し、横緩和時間 (T2値) はやや短縮するため、場合によっては1.5T MRIよりもコントラストが低下することがある。3T MRIにおいてより良い画像を得るためには、これらを念頭に置いた撮像方法の工夫が必要であり、読影の際にもこれらの影響を留意する必要がある。また、安全面においては、比吸収率 (specific absorption rate : SAR) の増大によるRF発熱効果に対する注意が必要である。

一方、従来使用されてきた細胞外液性ガドリニウム (Gd) 造影剤、網内系特異性造影剤である超常磁性酸化鉄造影剤 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) に加え、細胞外液性Gd造影剤の特性を併せ持った肝細胞特異性造影剤であるGd-EOB-DTPAが登場し、肝腫瘍のMRI診断は新たな展開を迎えている。

本稿では、造影剤を用いた3T MRIにおいて、1.5T MRIとの検査方法の差異や当院での工夫を交え、肝腫瘍に対する造影検査のポイントについて述べる。

当院のMRI装置、撮像シーケンス

当院では、2007年より3T MRI装置が1台導入され、0.4T MRI装置1台、1.5T MRI装置2台の4台体制で検査を施行している。肝のMRIは、3T MRI装置と1.5T MRI装置を使用し、いずれも同じ撮像シーケンスを用いて施行している。

細胞外液性Gd造影剤もしくはGd-EOB-DTPAを使用する際の撮像シーケンスの概略は、①T2強調像 (half-Fourier acquisition single-shot turbo SE : HASTE)、②T2強調像 (turbo spin echo : TSE)、③拡散強調像、④T1強調像 (double echo Fast Low Angle Shot : double echo FLASH)、⑤T2*強調像、⑥dynamic MRI (2D-FLASH)、⑦造

影後期相 (脂肪抑制併用2D-FLASHおよびVolume Interpolated Breath-hold Examination : 3D-VIBE) という流れであるが、SPIOを用いる場合は、①~⑤は変わらないが、それ移行は⑥T1強調像、⑦T2強調像 (TSEもしくはSampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip angle Evolutions : SPACE)、⑧T2*強調像となる。TSEを用いたT2強調像、拡散強調像、dynamic MRIおよび造影後期相は、脂肪抑制法を併用している。

造影MRIの詳細な撮像パラメータを表1に示す。当院では3T MRI、1.5T MRIともに撮像時間はほぼ同じとなるように設定し、3T MRIのSNRの高さを空間分解能の向上に振り分けている。

細胞外液性Gd造影剤によるdynamic MRI

細胞外液性Gd造影剤は、主に血管腔および細胞外間隙に分布する造影剤であり、腎から排泄される。高速撮像法を用いて経時的に撮像することにより、病変の血流評価が可能である。当院の造影剤注入法は、表1に示すとおりであるが、造影早期相に関して患者ごとの至適造影タイミングを得るために、computer-assisted bolus tracking法を用いている。肝腫瘍の診断では、造影剤注入前、造影剤注入後約30秒、60秒、90秒

表① 当院の撮像プロトコールとパラメータ

| | dynamic MRI 3T | dynamic MRI 1.5T | Gd-EOB- DTPA 肝細胞 造影相 3T | Gd-EOB- DTPA 肝細胞 造影相 1.5T | SPIO 造影後 T2 強調画像 3T | | SPIO 造影後 T2 強調画像 1.5T | | SPIO 造影後 T2 強調画像 3T | SPIO 造影後 T2 強調画像 1.5T |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| パルスシーケンス | 2D-FLASH | 2D-FLASH | 3D-VIBE | 3D-VIBE | TSE | SPACE | TSE | SPACE | 2D-FLASH | 2D-FLASH |
| TR/TE (ms/ms) | 233/1.68 | 200/2.02 | 3/1.23 | 4.5/2.38 | 2730~ 4880/78 | 2730~ 4880/78 | 2730~ 4880/78 | 2730~ 4880/78 | 220/7.38 | 200/9.53 |
| FA | 70° | 90° | 14° | 15° | 120° | — | 150° | — | 20° | 20° |
| 加算回数 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1.4 | 2 | 1.4 | 1 | 1 |
| FOV (mm) | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 | 360×360 or 400×400 |
| 周波数マトリックス数 | 320 | 320 | 384 | 256 | 512 | 384 | 384 | 384 | 256 | 256 |
| 位相 resolution | 70% | 75% | 70% | 90% | 53% | 97% | 75% | 81% | 75% | 75% |
| スライス resolution | — | — | 70% | 64% | — | 75% | — | 80% | — | — |
| スライス厚 / スライス間隔 | 5mm/ 1mm | 6mm/ 1.5mm | 3mm/ 0mm | 3mm/ 0mm | 4mm/ 1mm | 2mm/ 0mm | 5mm/ 0mm | 2mm/ 0mm | 5mm/ 1.5mm | 5mm/ 1.5mm |
| ターボファクタ | — | — | — | — | 9 | 153 | 13 | 135 | — | — |
| 脂肪抑制法 | CHESS | CHESS | SPAIR | SPAIR | CHESS | SPAIR | CHESS | SPAIR | — | — |
| 撮像時間 (s) | 約20 | 約20 | 約20 | 約20 | 約240 | 約300 | 約240 | 約300 | 約20 | 約20 |

- ・使用装置 3T MRI : MAGNETOM Trio, A Tim System Version syngo MR B15 (シーメンス社製)
1.5T MRI : MAGNETOM Avanto, Version syngo MR B15 (シーメンス社製)
- ・使用コイル 3T MRI : body matrix coil 1.5T MRI : body array coil
- ・造影剤投与方法 : 入室前に22Gの留置針にて肘窩静脈などに静脈ラインを確保しておく。自動注入器を用いて、細胞外液性Gd造影剤(0.2mL/kg)を3mL/sで急速注入後、40mLの生理食塩水で後押ししている。Gd-EOB-DTPA(0.1mL/kg)は、同様に自動注入器にて1~2mL/sで急速注入し、40mLの生理食塩水で後押ししている。SPIO(0.45mg/kg)は、撮像途中で検査台の上にて翼状針を用いて静脈注射を行う。
- ・読影方法 : モニタ診断
- * T2強調画像はPACEを用いて撮像しているため、TRは変化し一定していない。また、TEは実効TEである。
- * 略注 CHESS : chemical shift selective SPAIR : spectral attenuated with inversion recovery

の4相を撮像し、約3分後に平衡相を撮像している。double arterial phaseは、造影剤のピークが2回の撮像の中間に来た場合、病変の血流を過小評価する可能性があるため当院では行っていない。

3T MRIは、SNRおよびコントラスト対雑音比 (contrast to noise ratio : CNR) が1.5T MRIより高く、薄いスライスによる撮像が可能で、高い空間分解能を有する。また、ファントム実験により細胞外液性Gd造影剤の信号増強効果を比較したところ、3T MRIでは、1.5T MRIに比して約2倍の細胞外液性Gd造影剤の信号増強効果が認められた(図1)。このことから、3T MRIにおいて早期濃染や遅延性濃染は、より高いコントラストで描出されるため、肝腫瘍の組織性状をより明瞭に反映する。一方、RFの不均一性による信号ムラは、縦磁化への依存度が高い撮像法で生じやすいが、2D-FLASHや3D-VIBEでは目立たず、おおむね良好な画質を得ている。そのため、当院ではRFを均一に保

つために用いる誘電パッドなどは使用していない。

Gd-EOB-DTPAにおける dynamic MRI 動脈優位相

Gd-EOB-DTPAは肝細胞特異性造影剤であるが、投与直後は細胞外液性Gd造影剤と同様の動態を示し細胞外間隙に分布するため、dynamic MRIによる血流診断が可能である。しかしながら、Gd-EOB-DTPAの規定投与量は、細胞外液性Gd造影剤に対して1/4のモル濃度と少ない。そのため、Gd-EOB-DTPAにおける動脈優位相でのT1短縮効果の低下が予想されるが、同じ装置で撮像された同一患者の細胞外液性Gd造影剤とGd-EOB-DTPAによる動脈優位相を視覚的に比較すると、ほぼ同等のコントラストが得られる。その理由としては、Gd-EOB-DTPAは血液中でタンパクと結合して存在し、その緩和度(r_1 値、 r_2 値)が細胞外液性Gd造影剤より大きいこと

が考えられる。

Gd-EOB-DTPAによる造影効果も、細胞外液性Gd造影剤同様に1.5T MRIより3T MRIで有意に高く(図1)、動脈優位相でのSNR、CNRも高い¹⁾。一方で、Gd-EOB-DTPAにおける動脈優位相では、投与造影剤量が少ないために注入速度を上げると、細胞外液性Gd造影剤より強いtruncationアーチファクトが生じる。これは、位相軸方向に生じる縞状のアーチファクトであり、信号収集時間内における造影剤による急速な信号変化を、フーリエ変換において正確に近似できないために生じる²⁾。3T MRIでは、1.5T MRIよりSNRが高いことが諸刃の剣となり、このアーチファクトが顕著に生じる。当院ではdynamic MRIのシーケンスとして、当初3D-VIBEを用いていたが、顕著なtruncationアーチファクトが頻発した。3Dシーケンスは、薄いスライスでギャップのない画像が得られるが、位相軸方向が増加することで、truncationアーチファ

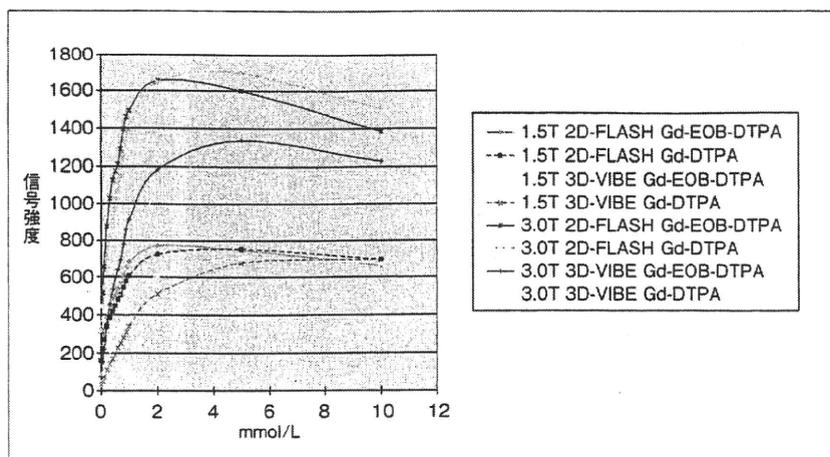


図1 1.5T MRIと3T MRIにおける全血内の細胞外液性Gd造影剤およびGd-EOB-DTPAのモル濃度と信号強度との関係
3T MRIでは2D-FLASHおよび3D-VIBEのいずれのシーケンスでも、細胞外液性Gd造影剤とGd-EOB-DTPAの信号強度はいずれも1.5T MRIの約2倍高い。

クトが2Dシーケンスより強く出現するためと推測している。このため、現在はdynamic studyには2D-FLASHを用いている。

truncationアーチファクトを防ぐ他の方法としては、①造影剤の注入速度を低くする、②造影剤を希釈して注入する³⁾、③信号収集時間を短縮する、④k-spaceの充填方法をcentric orderingにすることなどが考えられている。現在、3D-VIBEでもtruncationアーチファクトが少ないdynamic MRIが得られるように、造影剤の注入速度や撮像条件を検討中である。

Gd-EOB-DTPAにおける肝細胞造影相

Gd-EOB-DTPAは、投与直後に細胞外液性Gd造影剤と同様の動態を示し、その後、正常肝細胞の細胞膜上に発現している有機アニオントランスポータを介して細胞内に取り込まれる。投与20分後にT1強調像を撮像すると、正常肝は良好に造影され、高信号として描出されるのに対し、転移性肝腫瘍や正常肝細胞機能を持たない多くの肝細胞がんなどは低信号として描出される。正常肝と病変との良好なコントラストが得られるため、Gd-EOB-DTPAにおける肝細胞造影相の診断能は高い⁴⁾。しかしながら、一部

の肝細胞がんは有機アニオントランスポータを発現しており^{5), 6)}、これらは限局性結節性過形成などと同様に、肝細胞造影相で造影効果を認めることがあるため、読影の際には注意が必要である。

3T MRIでの肝細胞造影相では、1.5T MRIより高いSNR, CNRが得られる¹⁾。肝細胞造影相では信号収集時間内での信号変化が少ないため、3D-VIBEを用いてもtruncationアーチファクトが生じにくい。さらに3T MRIでは、1.5T MRIより薄いスライスでの撮像が可能なることから、微小病変の検出能も高い。

SPIO造影後T2強調像およびT2*強調像

SPIOは、正常肝のKupffer細胞に貪食され、T2およびT2*強調像において肝の信号を低下させる。T2強調像では、主にSPIOのKupffer細胞への取り込みの多寡を反映するが、T2*強調像は、ライソゾームへの集積機能を反映すると考えられている⁷⁾。SPIOは、①網内系機能評価が可能な造影剤であること、②AP shuntなど血流による偽病変が少ないこと、③Gd造影剤が禁忌の患者に使用できること、④肝細胞造影相でのGd-EOB-DTPAの肝細胞への取り込みが低下する高ビリルビン血症の患者に使用できること、⑤腎機能低下のある患

者に対しても使用できることなどが利点として挙げられ、Gd-EOB-DTPA登場後も肝腫瘍診断において重要な位置を占める造影剤の1つである。

SPIO造影後T2強調像において、3T MRIは、1.5T MRIよりSNRおよびCNRが高い⁸⁾。また、3T MRIでのT2*強調像は、短いTEで十分な磁化率効果を画像に反映させることが可能で、1.5T MRIより高いSNRを得ることができる。しかしながら、3T MRIは、1.5T MRIより動きと磁化率アーチファクトによる画像の劣化が強い⁸⁾。当院では、T2強調像においては、呼吸同期法の一種(Prospective Acquisition Correction: PACE)を用いて動きのアーチファクトを軽減している。他方、磁化率効果は、3T MRIにおいて1.5T MRIより背景肝の強い信号低下をもたらす病変とのコントラスト上昇に寄与するが、空気、ガスによる磁化率アーチファクトの増幅は避けられない。そのため、肺、消化管に近接する部分の病変が同定できないことがあり、読影の際には注意が必要である。

3T MRIでのTSEによるT2強調像では、1.5T MRIの4倍になるRF発熱効果とスライス枚数増加に伴うSARの増加に対処するため、1.5T MRIとは異なる撮像パラメータの設定が要求される場合がある。SARの低減には、parallel imagingを併用すること、SPACEを用い

症例① 肝細胞がん(図2)

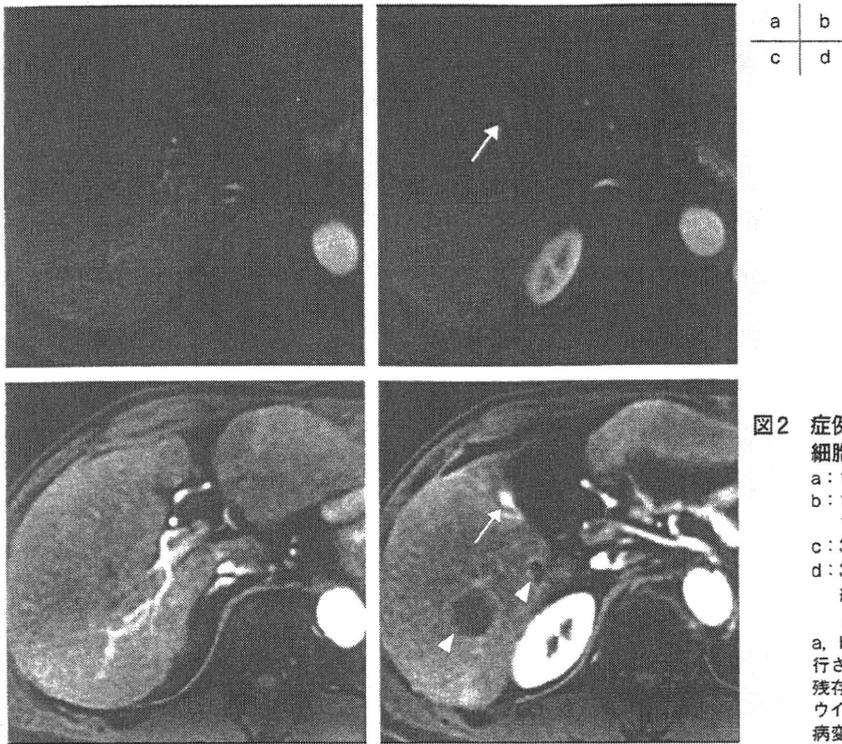


図2 症例1: 1.5T MRIと3T MRIによる細胞外液性Gd造影剤を使用した動脈優位相
 a: 1.5T MRI動脈優位相の横断像
 b: 1.5T MRI動脈優位相の横断像。肝S₅表面に高信号を示す結節を認める(↑)。
 c: 3T MRI動脈優位相の横断像
 d: 3T MRI動脈優位相の横断像。肝S₅表面に高信号を示す結節が依然認められる(↑)。TAE治療後の病変が低信号として描出されている(Δ)。
 a, bは, c, dの1年前に撮像されたもの。TAEがその間に施行されているが, 肝S₅の病変は強い高信号として描出され, 残存病変と診断した。a, bとc, dは同じウインドウレベル, ウインドウ幅で表示されており, 3T MRIは, 1.5T MRIより病変や血管の造影効果が高く, 背景肝とのコントラストも良い。

ることなどが挙げられる。特にSPACEは、収束パルスのFAを低減することでSARを減少させるとともに、T2コントラストを維持した薄いスライスの画像を得られることから、微小病変の検出や内部組織性状の類推に関して有用である。

症例提示

●症例1: 肝細胞がん(図2)

70歳代, 男性。肝細胞がん術後に再発した肝細胞がんに対して繰り返しTAEを施行している。3T MRI装置における細胞外液性Gd造影剤を用いたdynamic MRI動脈優位相(図2 c, d)で、肝S₅に肝細胞がんの残存病変が著明な高信号を呈している。1年前の細胞外液性Gd造影剤を用いた1.5T MRIのdynamic MRI動脈優位相(図2 a, b)でも、同病変は存在しているのがわかる。

本症例の1.5T MRIと3T MRIのdynamic MRI動脈優位相をウインドウレベルとウインドウ幅などの表示条件をそろえて比較すると、3T MRIでは、病

変や血管は明瞭に高信号として描出され、背景肝とのコントラストは高い。

●症例2: 肝細胞がん(図3)

80歳代, 女性。肝細胞がん術後に出現した肝S₇の結節性病変に対する精査を目的に、3T MRI装置でGd-EOB-DTPAを用いたdynamic MRIを施行した。肝S₇の病変は、T2強調像にて高信号、造影前脂肪抑制T1強調像では周囲肝と等信号を呈している(図3 a, b)。3D-VIBE(3mm厚)による動脈優位相では濃染を認めるが(図3 c)、truncationアーチファクトにより不明瞭な印象を受ける。造影後期相では、周囲肝より低信号であるが(図3 d)、肝細胞造影相では、T2強調像で高信号を呈した部分は高信号を呈し、この周囲に低信号域が認められる(図3 e)。病変内に分化度の異なる成分が混在しており、T2強調像にて高信号を呈する部分は、Gd-EOB-DTPAを細胞内に取り込む機能を有していることがわかる。

3D-VIBEによるdynamic MRIは薄いスライス厚で撮像するため、小病変の

描出が可能であるが、動脈優位相でtruncationアーチファクトにより早期濃染が不明瞭となる場合がある。

●症例3: 肝細胞がん(図4)

50歳代, 男性。多発する肝細胞がんに対して、過去に複数回TAEが施行されている。治療後の経過観察は、3T MRI装置とGd-EOB-DTPAを用いたdynamic MRIにより行われた。動脈優位相で、S₆肝表に濃染を示す結節性病変が認められ、残存腫瘍が明らかとなった(図4 b)。1年前の3T MRI装置で細胞外液性Gd造影剤を用いたdynamic MRI動脈優位相でも、同じ部位に濃染を示す結節性病変が認められた(図4 a)。

いずれのdynamic MRIも、2D-FLASHを用いている。動脈優位相でのT1短縮効果は細胞外液性Gd造影剤の方が高いと言われるが、この症例では、視覚的には病変や門脈、血管の描出能や背景肝とのコントラストに大差は認められない。

症例② 肝細胞がん(図3)

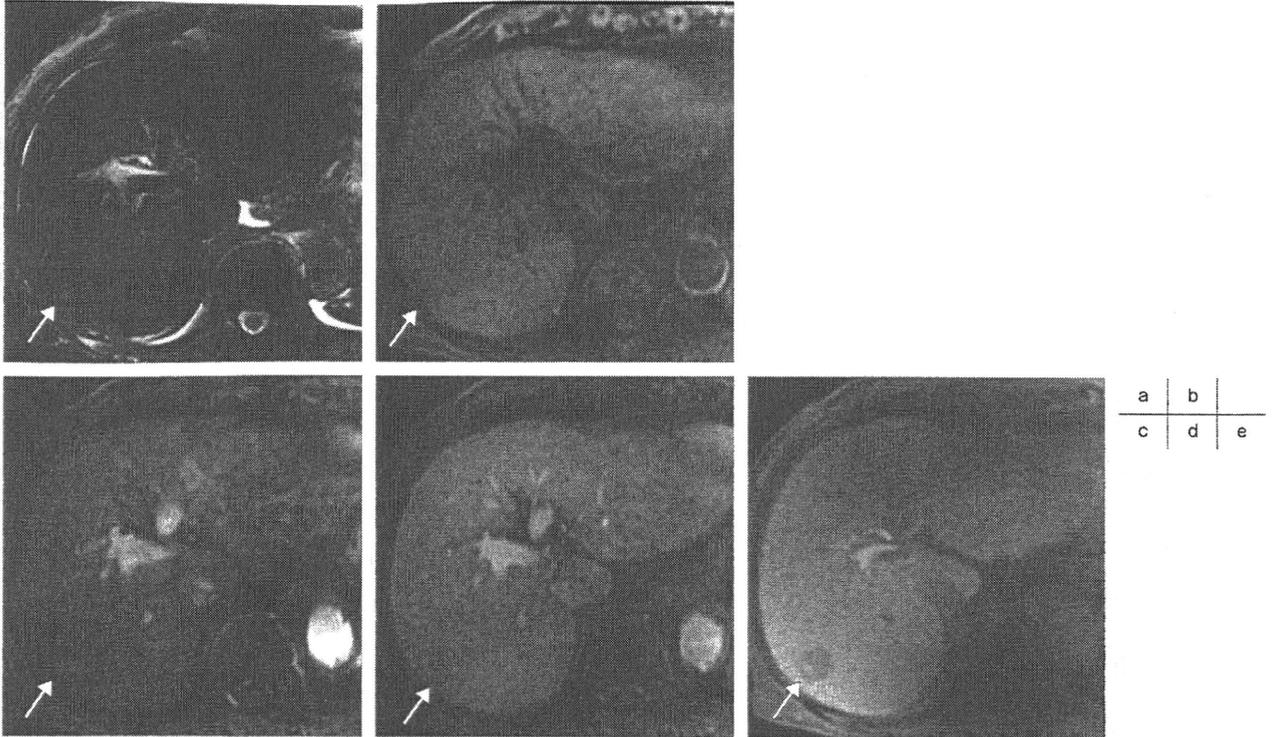


図3 症例2: 3T MRIによるGd-EOB-DTPA造影MRI

- a: 脂肪抑制T2強調横断像。肝S₇に高信号を呈する結節を認める(↑)。
- b: 造影前脂肪抑制T1強調横断像(3D-VIBE)。肝S₇病変は周囲肝より軽度低信号として描出されている(↑)。
- c: 動脈優位相(3D-VIBE)。肝S₇病変は周囲肝より低信号を呈している(↑)。truncationアーチファクトにより画質の劣化が全体に見られ、病変の高信号の範囲は不明確である。
- d: 造影後期相(3D-VIBE)。肝S₇病変は周囲肝より低信号を呈している(↑)。
- e: 肝細胞造影相(3D-VIBE)。肝S₇病変はT2強調像高信号を呈する範囲より広い範囲で低信号域として描出されている(↑)。T2強調像にて高信号を呈した範囲は、肝と同程度の信号を呈しており、Gd-EOB-DTPAの取り込みがあると考えられる。

症例③ 肝細胞がん(図4)

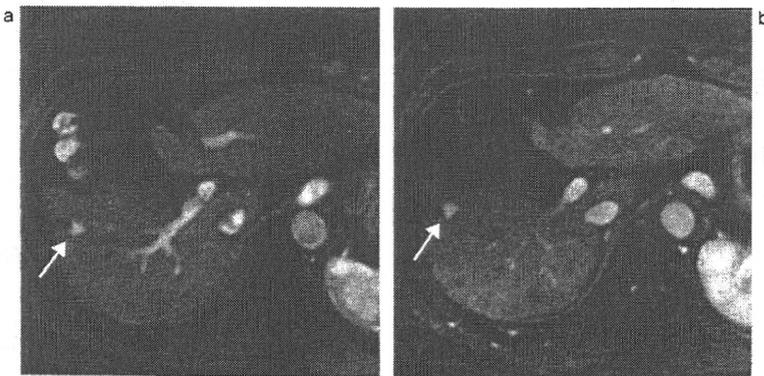


図4 症例3: 3T MRIによる細胞外液性Gd造影剤とGd-EOB-DTPA動脈優位相

- a: 細胞外液性Gd造影剤による動脈優位相の横断像。肝S₆に高信号を呈する結節が認められる(↑)。
 - b: Gd-EOB-DTPAによる動脈優位相の横断像。aの1年後に撮像された。その間にTAEが施行され、肝S₆病変は縮小しているが高信号を呈しており、残存病変と考えられた(↑)。
- 表示条件をそろえてa, bを比較すると、病変、血管の描出やコントラストは視覚的には大きな差を認めない。

●症例4: 胃GIST多発肝転移(図5)

50歳代、男性。胃GISTの多発肝転移に対して、グリバック内服治療中の患者である。SPIOによる造影MRIにて経過観察されている。3T MRI装置で施行

されたSPIO造影後T2強調像(図5 c)、T2*強調像(図5 d)はともに、1年前に施行された1.5T MRI(図5 a, b)より背景肝と病変のコントラストが高い。一方、胃と近接する肝左葉外側区では、3T MRIにおいて無信号域の幅が広いが、これは磁化率アーチファクトによる影響と、

肝左葉外側区が画像の中心部に位置するため生じたRFの不均一性による影響が考えられる。また、3T MRIでのSPIO造影後SPACEを用いたT2強調像(2mm厚)では、1mm以下の病変も明瞭に描出されている(図5 e)。