

## 論文内容の要旨

論文題目 肝特異性造影剤 Gd-EOB-DTPA を用いた MRI における  
肝信号強度の解析と転移性肝癌の診断

氏名 田島 拓

近年様々な肝特異性の Magnetic Resonance Imaging (MRI) 造影剤が開発および臨床使用されてきており、肝臓 MRI の診断能が飛躍的に上昇している。中でも Gd-EOB-DTPA (日本名: ガドキセト酸ナトリウム) は類洞側から肝細胞へ移行しその後胆汁内へと排泄される安定な化合物で、本邦でも 2008 年 1 月より臨床使用可能となった。

Gd-EOB-DTPA は T1 強調画像にて信号増強を呈し、dynamic study を行うと従来の細胞外液性 Gd 造影剤と同様に血行動態の把握が可能であるとされる。また造影剤投与後 20 分以降にて撮影される画像 (肝細胞造影相) では肝細胞に特異的に造影剤が取り込まれ病変部との高いコントラストを示す。肝実質の Gd-EOB-DTPA 取り込み量は肝機能と相関することが予想されているが、人体での取り込み量と肝機能との関係は不明な点が多い。

まず本研究の基礎的検討として人体での Gd-EOB-DTPA 投与後の肝信号強度の経時的変化、及び肝信号強度と肝機能との関係を検討した。さらに肝信号強度と生化学的データとの関連性を検討した。

方法として 2008 年 5 月から 9 月に当院肝胆膵外科に肝細胞癌疑い及び大腸癌異時性肝転移疑いで紹介された計 48 例の患者を対象とした。1.5T (テスラ) MRI 装置にて高速 SPGR 法を用いた脂肪抑制 3DT1 強調画像である liver acquisition with volume acceleration (LAVA) を造影剤投与前及び投与後 5、10、15、20、25、30 分に撮像し、各画像の肝実質の信号対雑音比 (SNR: signal-to-noise ratio) を測定した。

患者を慢性肝障害の有無で 2 群に分け、両群で肝 SNR の経時的変化を記録し最高値となるタイミングを決定した。結果、両群で肝 SNR は造影剤投与後 5 分間で急峻に上昇し、その後は緩

徐に上昇し、最高値は投与後 30 分後に認められた。当研究と以前の研究の結果から、ピークの肝信号強度は Gd-EOB-DTPA 投与後 30 分から 45 分後に得られると推察される。2 群の造影 30 分後の肝 SNR は正常肝機能群が有意に高く、肝細胞造影相における肝実質増強の程度が肝細胞機能を反映するという仮説を支持する結果となった。

また各患者についてプロトロンビン時間値、総ビリルビン値、コリンエステラーゼ値、アルブミン値、クレアチニン値、インドシアニングリーン 15 分停滞率 (ICG-R15(%))、Child-Pugh スコアを記録し、これらのうち造影 30 分後の肝 SNR のピーク値と相関するものをステップワイズ法による重回帰分析にて決定した。結果 ICG-R15(%) 値のみが有意な説明変数として検出された。ICG クリアランステストは肝予備能を評価する上で有効な方法である。肝細胞造影相における肝信号強度の評価により、肝全体あるいは局所的な肝予備能を評価できる可能性がある。

次に臨床検討として Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた転移性肝腫瘍の診断について検討した。大腸癌はしばしば肝に転移し、肝転移の出現が大腸癌関連死の第一の原因となっている。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は転移性肝腫瘍の検出において既存の細胞外液性 Gd 造影剤を用いた MRI や CT に比し優れていると予想されている。

臨床的研究の第一段階として、大腸癌（結腸・直腸癌）からの転移性肝腫瘍を有する患者を対象として造影 CT、非造影 MRI、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による大腸癌肝転移の検出感度を比較した。また、肝転移病変の大きさと検出感度の関係、放射線科医の経験年数と検出感度の関係について解析した。

方法として 2008 年 5 月から 2009 年 2 月にて当院肝胆膵外科に大腸癌異時性肝転移疑いにて紹介された 28 例の患者、全 85 病変を対象とした。全患者が当院で画像検査を施行し、外科的肝切除にて病理学的に大腸癌肝転移と診断された。MRI は 1.5T MRI 装置にて LAVA 法を使用し、Gd-EOB-DTPA 投与前後に撮像した。造影剤投与後 30 分の画像を肝細胞造影相とした。造影 CT 画像は 64 列 MDCT を用い静脈相の画像を用いた。

4 名の放射線科医が造影 CT、造影前 LAVA 画像、Gd-EOB-DTPA 注入後 30 分の LAVA 画像の 3 種類の画像を読影し、肝臓の占拠性病変を全て指摘した。2 人の読影医は放射線科医 1 年目の医師で、2 人の読影医は経験 10 年以上の放射線科専門医であった。

結果、各画像での検出感度は、造影 CT で 59 – 62%、非造影 MRI で 61 – 72%、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で 74 – 88%であった。非造影 MRI では造影 CT よりも高い検出感度が得られたが有意差はなかった。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は非造影 MRI より有意差を持って高い検出感度が得られた。この結果は、経験年数の浅い放射線科医及び経験豊富な放射線科医の両方で同様に認められた。

さらに病変を 10 mm 以下の群と 11 mm 以上の群の 2 群に分けて解析した所、10 mm 以下の病変群では、全読影医について Gd-EOB-DTPA 造影 MRI での検出感度は造影 CT 及び非造影 MRI に比し有意に高かったが、造影 CT と非造影 MRI の間に有意差はなかった。11 mm 以上の病変群では、一人の読影医において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI での検出感度が造影 CT に比し有意に高かったが、それ以外では有意差はなかった。

特に小さな転移性肝腫瘍の検出において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は造影 CT に比し優れていると考えられた。また肝細胞造影相は読影医の経験年数に関わらず高い肝転移検出能を持ち、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は転移性肝腫瘍疑いの患者に対し有用な検査であると考えられた。

さらに臨床的検討の第二段階として、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による大腸癌肝転移の診断における拡散強調画像の意義について検討した。拡散強調画像 (DWI : Diffusion-weighted image) は水の拡散運動の影響を MR 信号に反映させる画像であり、腹部領域において拡散強調画像は特に癌患者の転移性肝腫瘍の検出に有用であるという報告や、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と拡散強調画像はいずれも転移性肝腫瘍の検出に有効であるという報告が近年見られる。

本研究では、1.5T MRI を用いた転移性肝腫瘍の診断において、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と拡散強調画像の診断能を正確に比較検討し、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による大腸癌肝転移の診断における拡散強調画像の必要性を検討した。また negative control として非造影 MRI の診断能についても検討した。

方法として、臨床的検討第一段階と同様の方法で患者を連続的に登録し、28 例の患者、計 85 個の転移性肝腫瘍及び計 82 個の良性病変を対象とした。

1.5T MRI 装置を使用し、T1 強調画像、脂肪抑制 T2 強調画像、heavy T2 強調画像、拡散強調画像を造影前に撮像した。dynamic study は LAVA 法を使用した。さらに造影剤投与後 30 分に

LAVA を撮像し肝細胞造影相の画像とした。MRI 画像は次の 3 群（①DWI 群：非造影 MRI、②EOB 群：拡散強調画像を除いた非造影 MRI 及び造影 MRI、③combined 群：EOB 群に拡散強調画像を追加したもの）に分けて提示され、2 名の放射線科医が読影した。読影医は全ての肝占拠性病変を指摘し、診断確信度を 5 点スケールで評価し、診断確信度が 4 及び 5 の病変を転移性肝腫瘍として記録した。

各群で全病変検出率、感度、特異度、陽性的中率を算出した。さらに結節ベースにて alternative-free response receiver operating characteristic (AFROC) curve analysis を行い、ROC 曲線下の面積 (Az 値) を計算した。小病変群 (直径 10 mm 以下) についても同様の解析を行った。

結果、全病変検出率は 1 人の読影医で EOB 群及び combined 群において DWI 群に比し有意に高く、感度についてもほぼ同様の結果が得られ、両読影医で有意差が見られた。特異度は全ての画像群で有意差はなかった。陽性的中率は両読影医で DWI 群が最も高値となったが有意差はなかった。Az 値は両読影医で EOB 群及び combined 群で DWI 群に比し高かったが有意差はなかった。

結局 EOB 群と combined 群との比較では全ての統計学的パラメータに有意差は見られなかった。しかし、拡散強調画像の追加提示により複数の転移性肝腫瘍が新しく検出されたことには注意すべきであり、大腸癌の転移性肝腫瘍の検出において拡散強調画像により病変の見落としを減らすことができる可能性がある。

今後の展望として、より多くの症例で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝信号強度を評価・解析することにより、患者の肝機能に応じて最適な撮像プロトコルを用いた MRI 撮像が可能になると考える。また肝信号強度が肝全体または局所の肝予備能の予測に有用であると考えられることから、外科的肝切除術において局所的な肝予備能を考慮したより良い術式の選択が可能となるかもしれない。今後主役を担い得る Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による転移性肝腫瘍の画像評価については、拡散強調画像を含めた撮像法の改良や今後の新しい撮像法の開発により、より高い検出力と正診率の実現が可能となると思われる。