

肝 特異性造影剤を用いた MR検査の勘所



公立大学法人 横浜市立大学附属市民総合医療センター 放射線部

出川 輝浩

YOKOHAMA

本発表の内容に関連する利益相反事項は

ありません

出典のないスライドは自験例です

Keyword

HBP

Hepatobiliary phase

肝細胞相

Agenda

□ 肝臓癌の勘所

多段階発癌、LI-RADS、血流評価

□ 肝特性造影剤の勘所

EOB特徴、アーチファクト対策

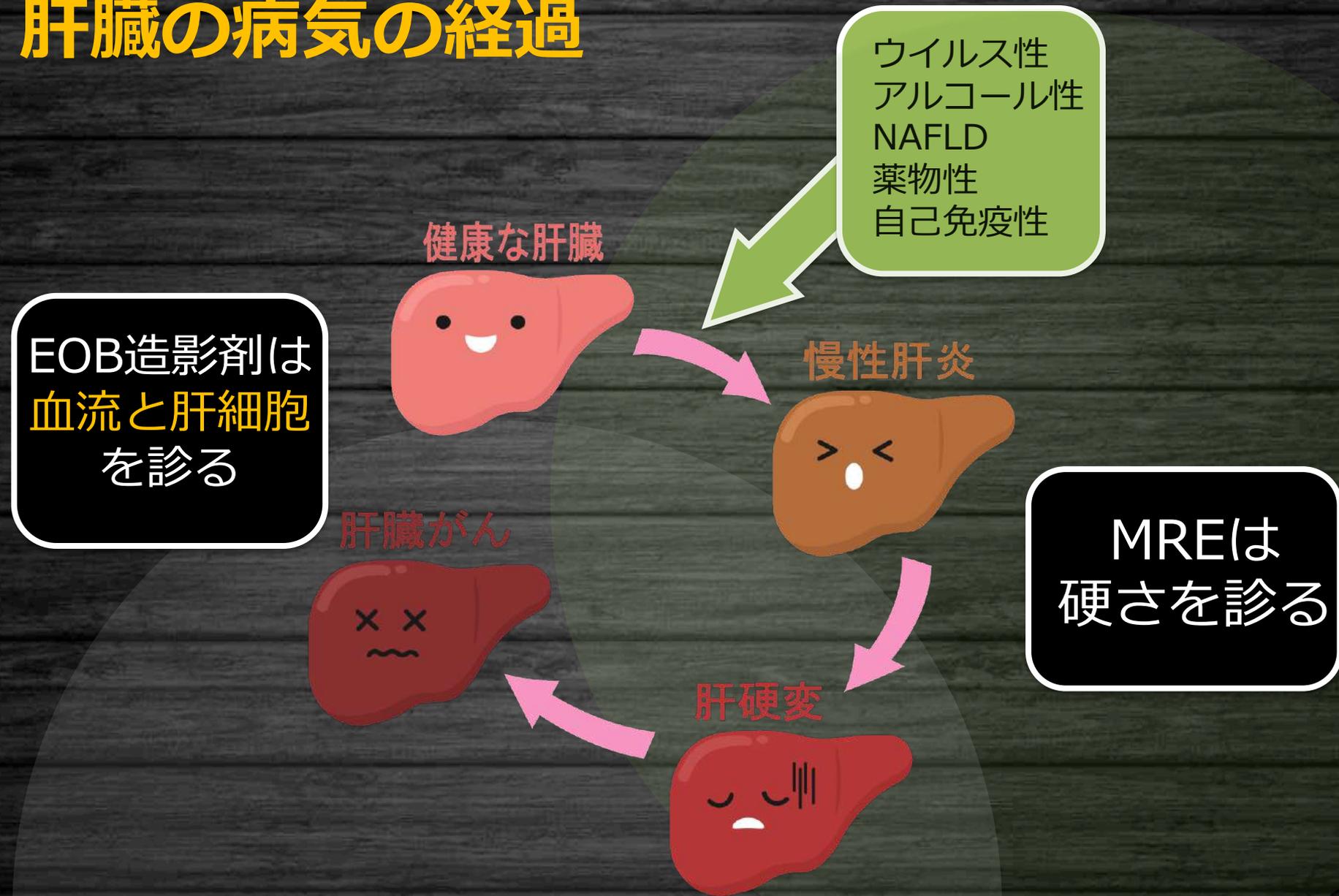
□ 肝細胞相の勘所

背景肝、簡略プロトコル



肝臓癌の勘所

肝臓の病気の経過



病気を見極めるためには

悪性腫瘍

原発性肝癌

- ・ 肝細胞がん
- ・ 胆管細胞がん

転移性肝がん

良性腫瘍

肝血管腫

肝腺腫

肝嚢胞

血管筋脂肪腫

FNH

腺腫様過形成

多血性肝腫瘍

- ・ 肝臓癌
- ・ FNH
- ・ 肝血管腫
- ・ 肝腺腫
- ・ AML

遅延性濃染

- ・ 転移性肝腫瘍
- ・ 胆管細胞癌
- ・ 血管腫
- ・ 肝腺腫

リング状増強効果

- ・ 転移性腫瘍
- ・ 肝臓癌
- ・ 胆管細胞癌
- ・ 肝膿瘍
- ・ 嚢胞腺腫

中心瘢痕

- ・ FNH
- ・ 巨大血管腫
- ・ 胆管細胞癌
- ・ 転移性肝癌
- ・ 肝細胞癌

肝表面陥凹

- ・ 胆管細胞癌
- ・ 血管腫
- ・ 重症肝硬変
- ・ 類上皮性血管内皮腫

腫瘍内血管貫通

- ・ 悪性リンパ腫
- ・ 胆管細胞癌
- ・ びまん性肝細胞癌
- ・ 限局性脂肪肝

病気を見極めるためには

悪性腫瘍

原発性肝癌

- ・ **肝細胞がん**
- ・ 胆管細胞がん

転移性肝がん

良性腫瘍

肝血管腫

肝腺腫

肝嚢胞

血管筋脂肪腫

FNH

腺腫様過形成

多血性肝腫瘍

- ・ **肝臓癌**
- ・ FNH
- ・ 肝血管腫
- ・ 肝腺腫
- ・ AML

遅延性濃染

- ・ 転移性肝腫瘍
- ・ 胆管細胞癌
- ・ 血管腫
- ・ 肝腺腫

リング状増強効果

- ・ 転移性腫瘍
- ・ **肝臓癌**
- ・ 胆管細胞癌
- ・ 肝膿瘍
- ・ 嚢胞腺腫

中心瘢痕

- ・ FNH
- ・ 巨大血管腫
- ・ 胆管細胞癌
- ・ 転移性肝癌
- ・ **肝細胞癌**

肝表面陥凹

- ・ 胆管細胞癌
- ・ 血管腫
- ・ 重症肝硬変
- ・ 類上皮性血管内皮腫

腫瘍内血管貫通

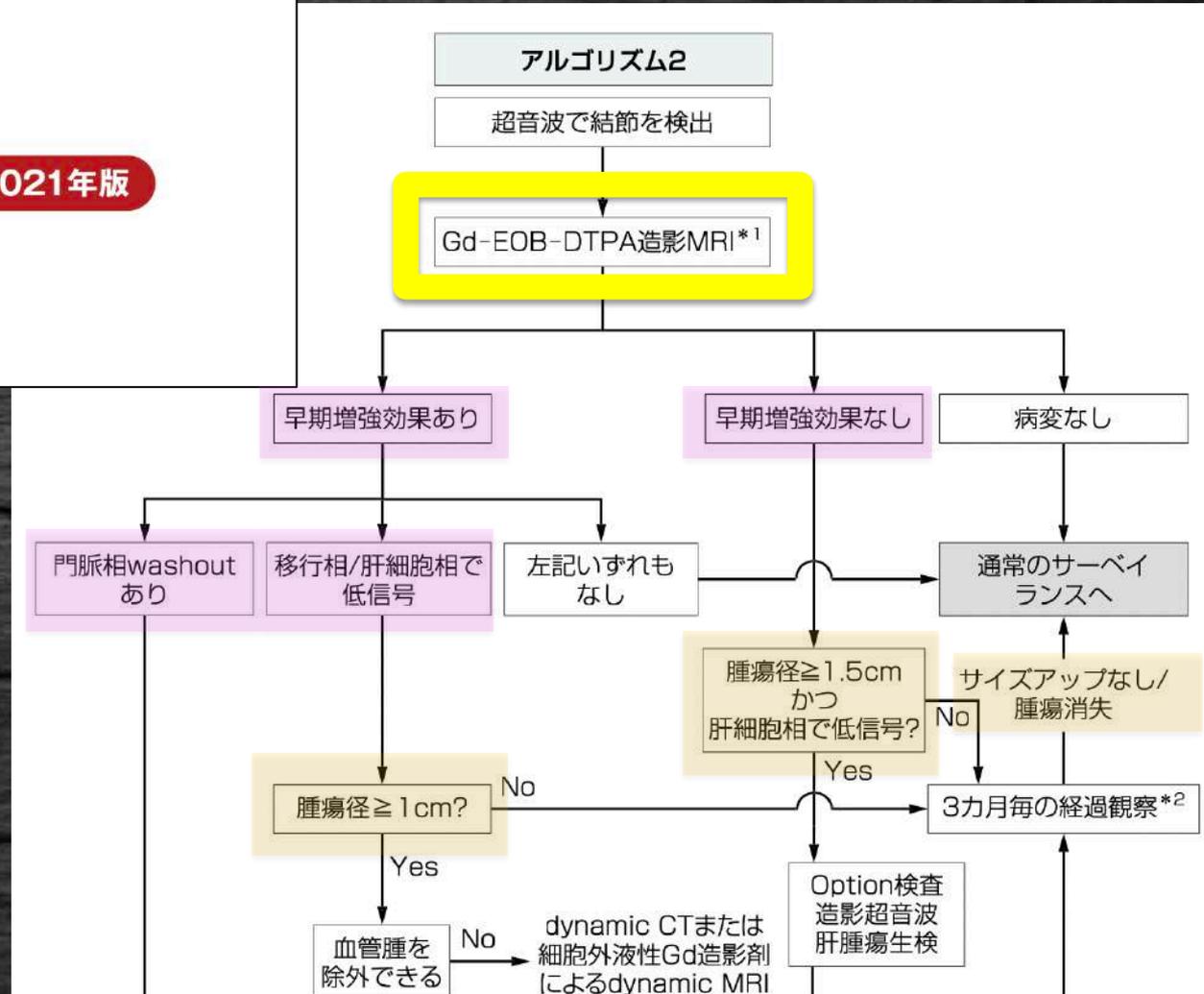
- ・ 悪性リンパ腫
- ・ 胆管細胞癌
- ・ びまん性肝細胞癌
- ・ 限局性脂肪肝

肝癌

診療ガイドライン 2021年版

JSH HCC Guidelines 2021

一般社団法人 日本肝臓学会 編
The Japan Society of Hepatology

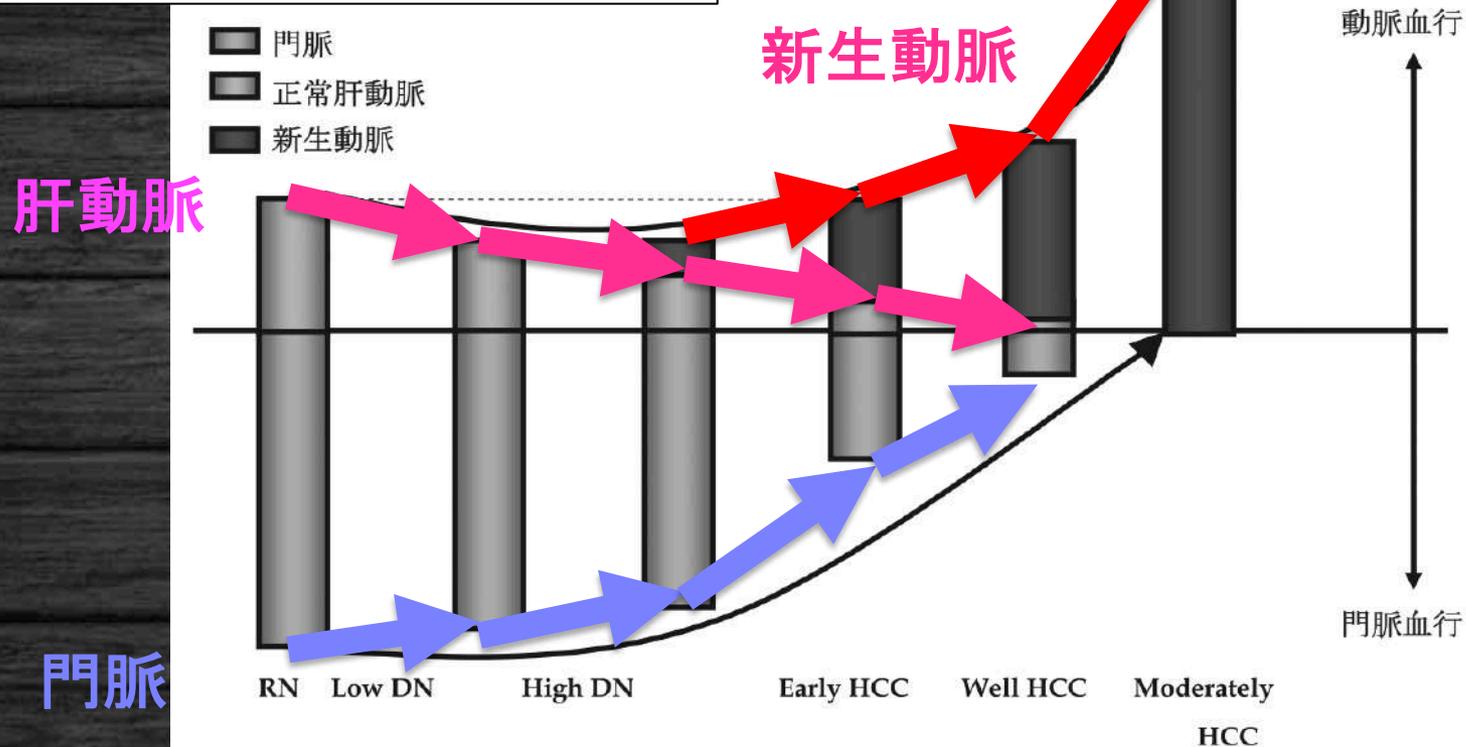


腫瘍の特徴を
血流(vascularity)と大きさ(Size, growth)で評価

<特集>

2. 早期肝細胞癌（肝癌多段階発癌）の画像診断

松井 修*	北尾 梓	小林 聡	眞田順一郎
龍 泰治	南 哲弥	小坂 一斗	新村理絵子
中村 功一	米田 憲秀	香田 渉	蒲田 敏文



腫瘍のキャラクターを血流で評価する



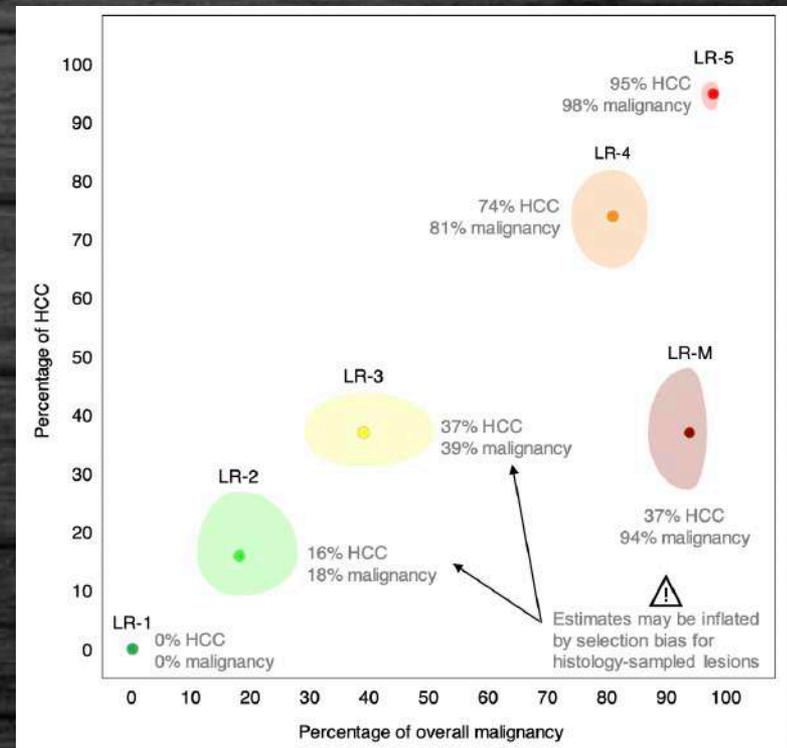
CT/MRI LI-RADS® v2018

Liver Imaging Reporting and Data System

ACRによって提唱された肝細胞癌の診断アルゴリズム

腫瘍に対する画像診断レポートの標準化

診断カテゴリ



LI-RADS® Major Imaging Features

CT/MRI Diagnostic Table

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count major features: • Enhancing “capsule” • Nonperipheral “washout” • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

- 動脈相のhyperEnhancement
- 腫瘍径
- 被膜濃染
- 門脈相でのwashout
- 腫瘍径の増大

LI-RADS® Major Imaging Features

DCEでの所見を基にHCCを疑う主たる所見

動脈相濃染
(Nonrim)



Nonrim APHE

後期動脈相において、病変全体あるいは一部が
周囲肝臓より強い造影効果を呈する

“被膜”濃染



Capsule

門脈相～遅延相／移行相で病変の全体を囲む平滑で
均一、明瞭な輪状濃染をさす

Nonperipheral
“washout”



Washout

経時的に造影効果の低下があり、門脈相～遅延相
において周囲肝実質より低信号となること

☆EOBは門脈相で評価



後期動脈相

Late Arterial Phase

肝動脈と肝門部付近の門脈が造影されている状態（**APHE**を捉えるのに最適な時相）

門脈相

Portal Venous Phase

肝内門脈が十分に造影され、肝静脈が造影されている状態(**washout**を評価)

移行相 (EOB)

Transitional Phase

細胞外と細胞内に造影剤が分布しているために肝臓内の造影効果は血流のみでなく肝細胞機能も反映した画像（造影後2~5m）



肝細胞相

Hepatobiliary Phase

肝実質が肝内脈管系よりも高信号を呈しており、胆管への造影剤排泄が見られている状態(**20m**)

肝臓DCE検査の

肝心要の勘所



@多段階発癌における血行動態

@LI-RADS

@血流評価が重要

- 後期動脈相
- 門脈相
- 移行相
- 肝細胞相

肝特異性造影剤 の勘所

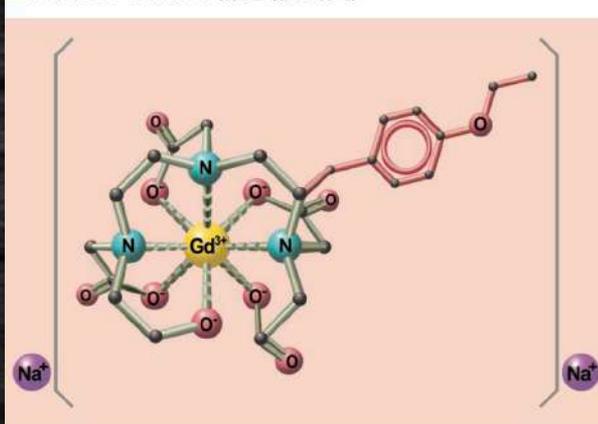
EOBプリモビスト注[®]シリンジ(ガドキセト酸ナトリウム)

略号としてGd-EOB-DTPA

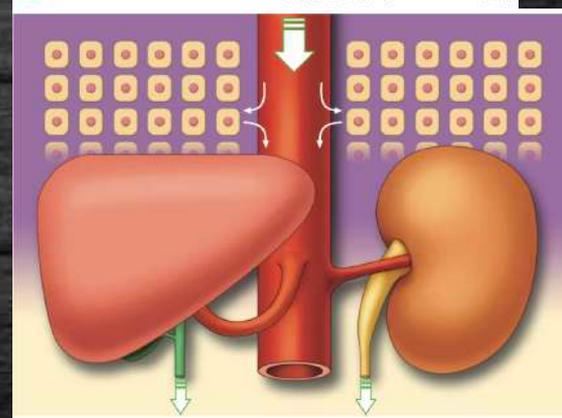
- ・Gd-DTPAを基本骨格としてEOB(ethoxybenzyl)基を付加することで脂溶性を増加させ、**肝細胞**に取り込まれやすくしている。
- ・有機陰イオン輸送担体により投与量の**約40%**が**肝細胞**に取り込まれて胆汁中に排泄され、残りは腎から排泄される。
- ・Gd-DTPA同様に細胞外液性造影剤の性格を保ちつつ、**肝特異性**造影剤の性格を有しており、投与後早期相では細胞外液性Gd造影剤と同様の**血行動態**と造影効果を示す。

谷本伸弘.Gd-EOB-DTPA(EOB・プリモビスト)による肝MRI診断.映像情報Medical2008;40(5)より引用

■ Gd-EOB-DTPAの構造(模式図)

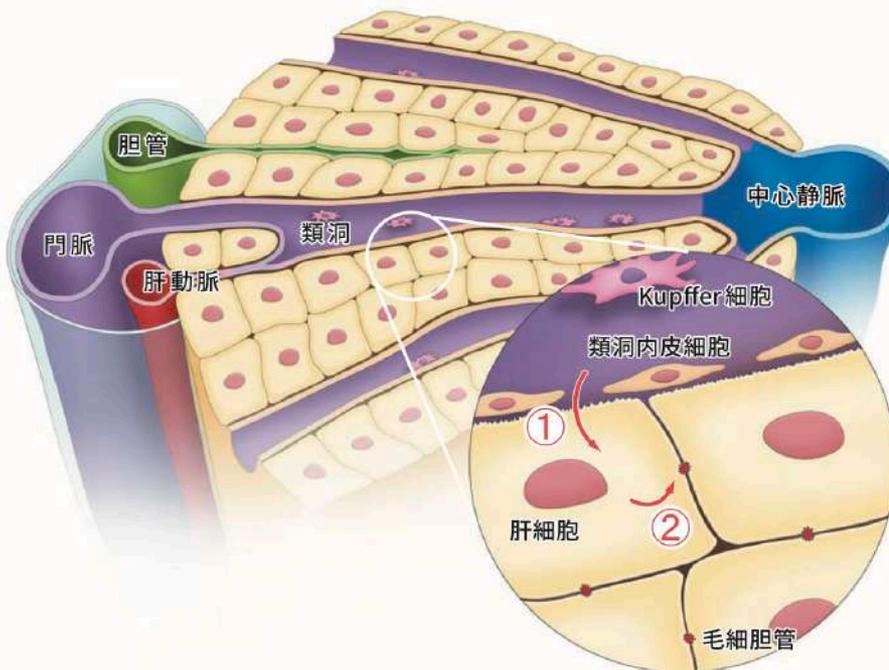


■ EOB・プリモビストの体内分布(イメージ図)



血流評価と肝細胞機能評価

■(参考) 肝細胞への取り込みと胆汁への排泄の推定機序(ラットを用いた試験より)



① 類洞側から肝細胞への移行
有機アニオン輸送担体である Oatp1 を介した肝細胞への取り込み

② 胆汁への移行
肝細胞膜の毛細胆管側に局在する cMOAT の関与した輸送

Oatp1: organic anion transporter polypeptides

cMOAT: canalicular membrane organic anion transporting polypeptide

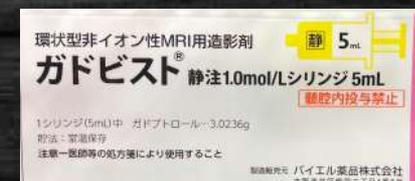
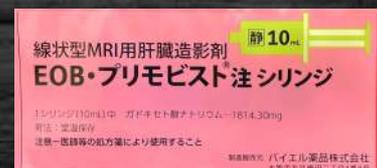
総合製品情報概要 EOB・プリモビスト注シリンジ パイエル薬品株式会社資料より引用

類洞に入ってきたGd-EOB-DTPAが肝細胞膜に発現するトランスポーターであるOATP1B3やOATP1B1を介して肝細胞中に取り込まれ、その後、毛細胆管側に発現するトランスポーターMRP2によって胆汁中に排泄

松井修, Gd-EOB-DTPA造影MRIは肝癌の診療をどのように変えたか?, The Liver Cancer Journal 9(1): 15-24, 2017.

MR用造影剤の比較

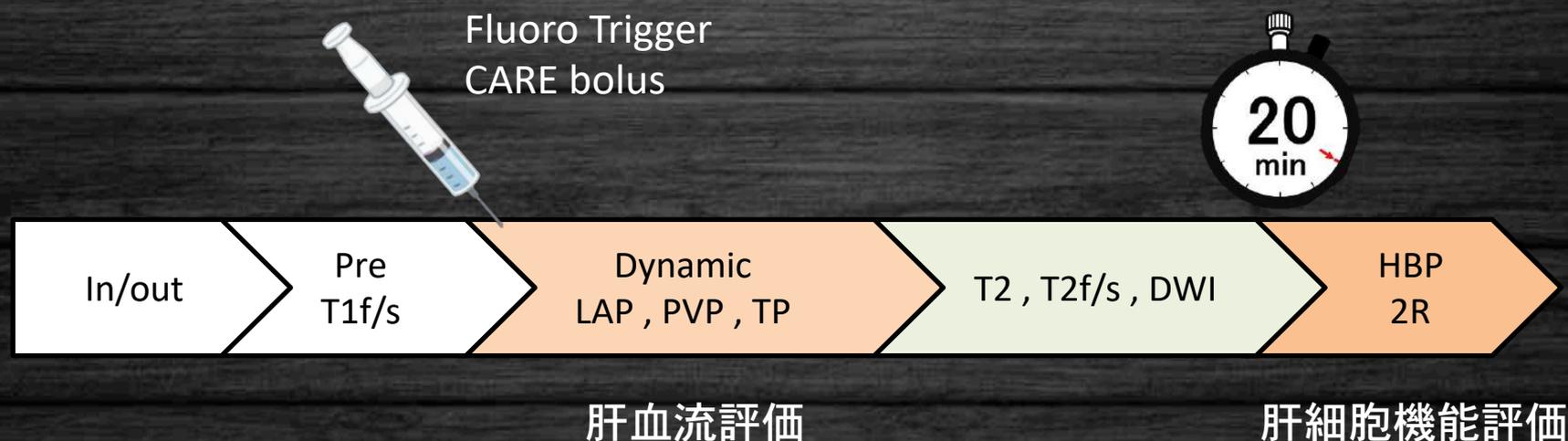
商品名	マグネビスト	プリモビスト	ガドビスト
一般名	ガドペンテト酸ジメグルミン	ガドキセト酸ナトリウム	ガトブトロール
略称	Gd-DTPA	Gd-EOB-DTPA	Gd-BT-DO3A
r1/r2 [sec-1 · (mmol/L)-1] (1.5T)血漿	4.1/4.6	6.9/8.7	5.2/6.1
投与量 [mmolGd/kg]	0.1	0.025	0.1
投与量 [mL/kg]	0.2	0.1	0.1
キレート構造	線状型	線状型	環状型
販売年	1988y	2008y	2015y



Gd-DTPAと比較すると、
EOB造影剤はGd量が1/2と少なく、Gd濃度が1/4と少ない、r1が高い。

EOBは濃くて少ない造影剤

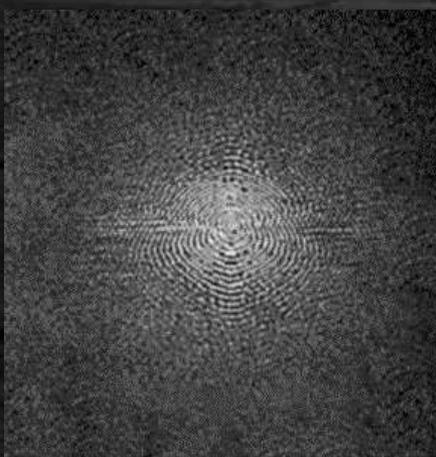
EOB Dynamicプロトコル(40分枠)



EOBは濃くて少ない

k-spaceにどうやって埋めていくか？

例えば、
昔ながらの3mL/secで注入すると



FFT

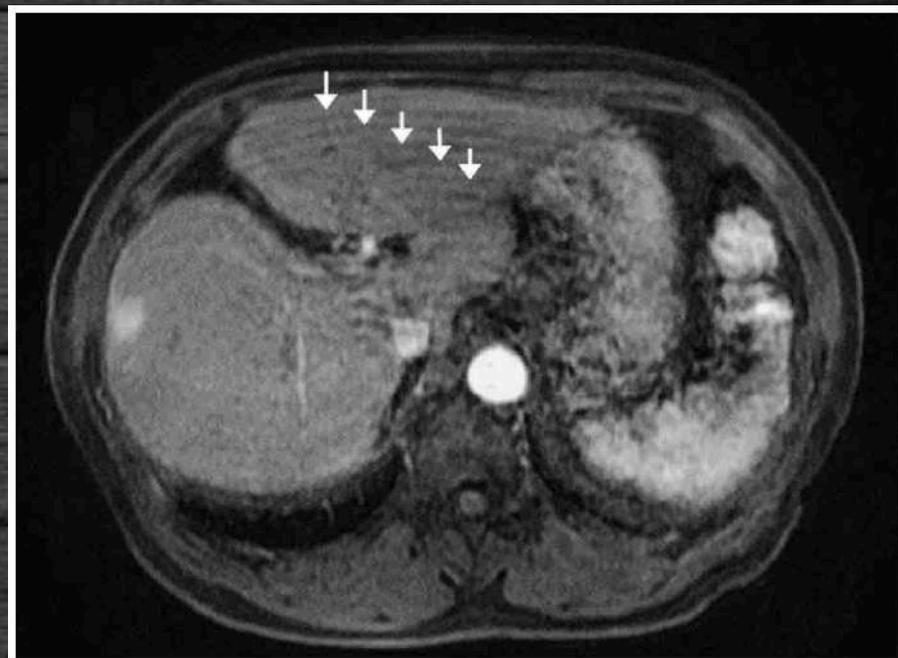


Fig. 1. Ringing artifacts often occur during the arterial phase of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance (MR) imaging (arrows).

Tanimoto A, Reduction of Ringing Artifacts in the Arterial Phase of Gadoxetic Acid-enhanced Dynamic MR Imaging. Magn Reson Medical 2012; Vol 11より引用

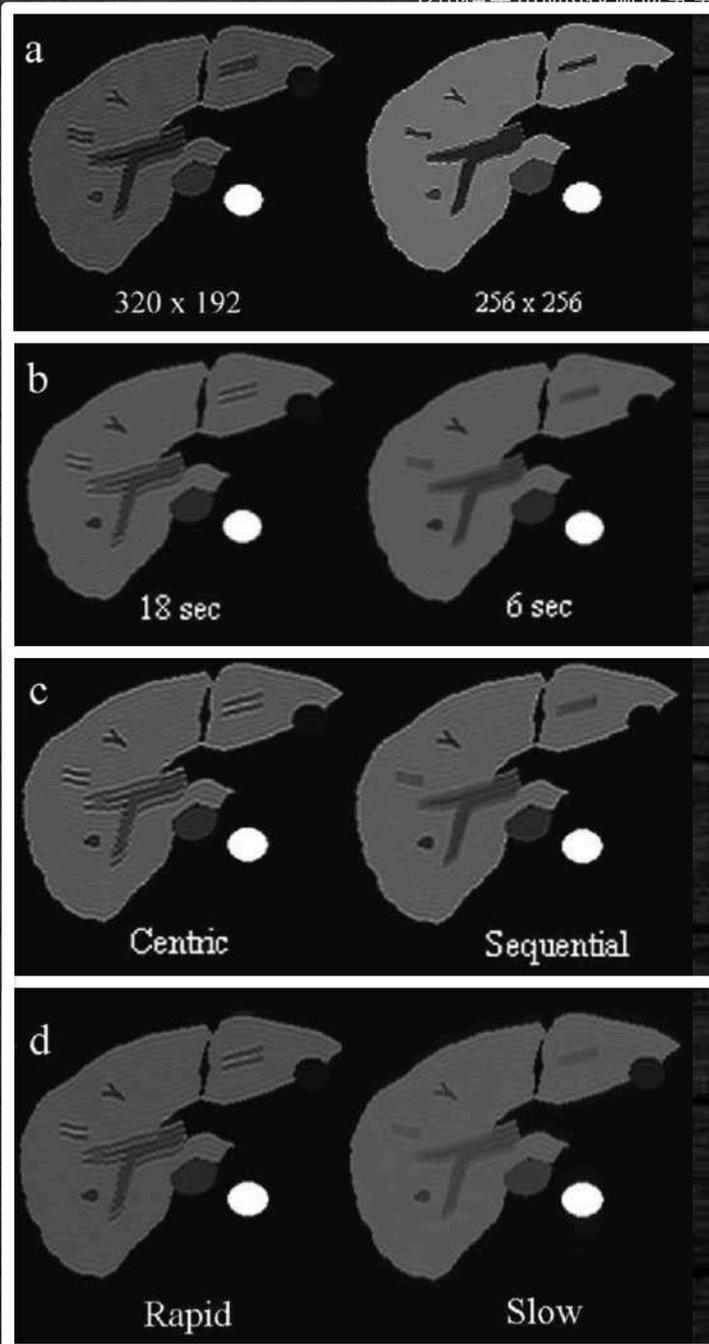
MAJOR PAPER

Reduction of Ringing Artifacts in the Arterial Phase of Gadoxetic Acid-enhanced Dynamic MR Imaging

Akihiro TANIMOTO*, Nobuya HIGUCHI, and Akihisa UENO

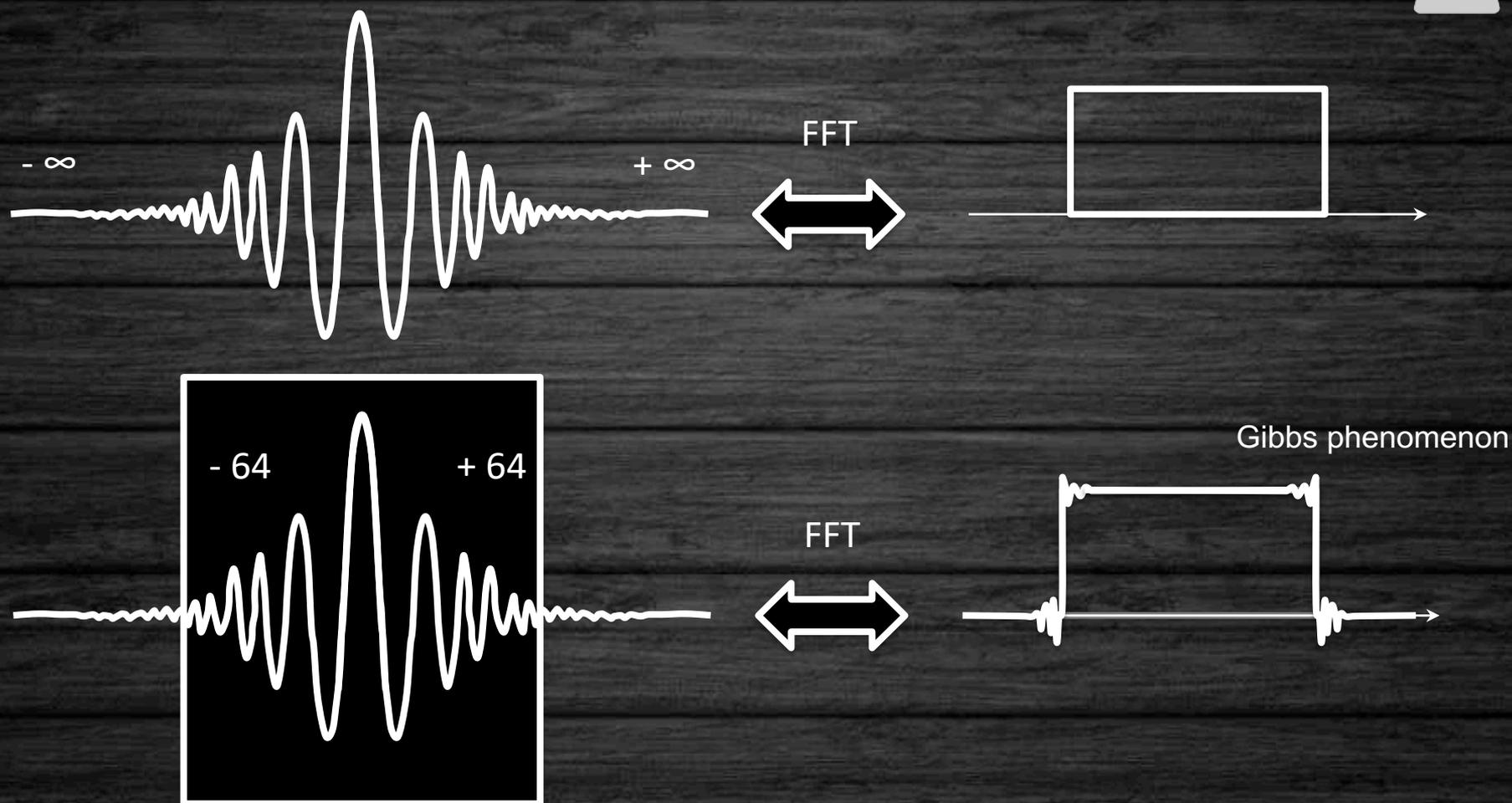
シュミレーションソフトと臨床データの検討

- 正方形マトリックス > 長方形マトリックス
- 短時間スキャン > 長時間スキャン
- Sequential > Centric(ECVO)
- 緩徐注入 > 急速注入





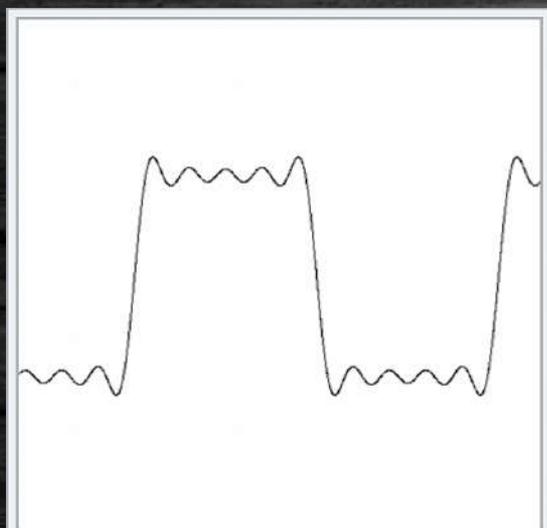
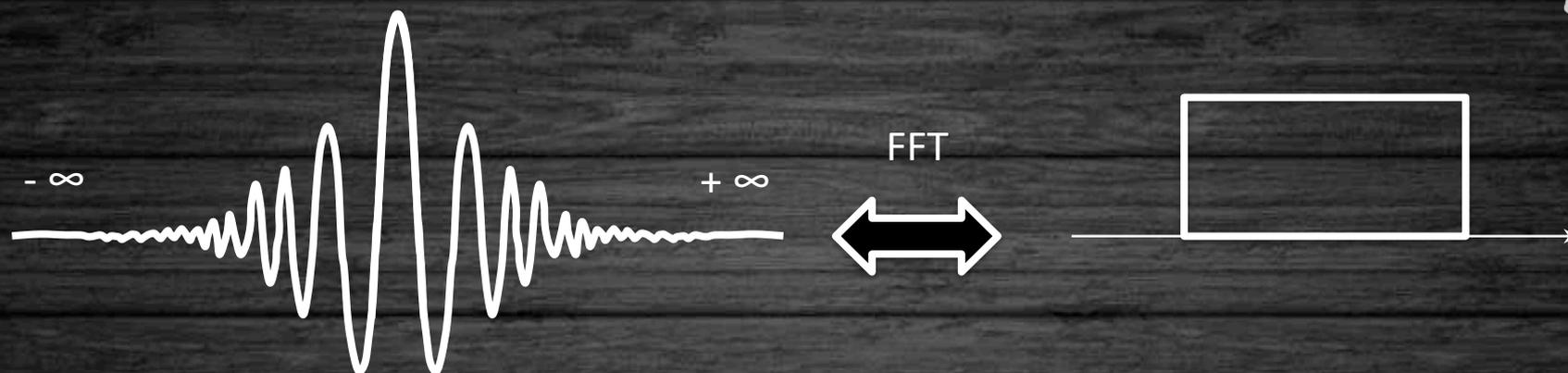
正方形マトリックス 位相エンコード数を増やす



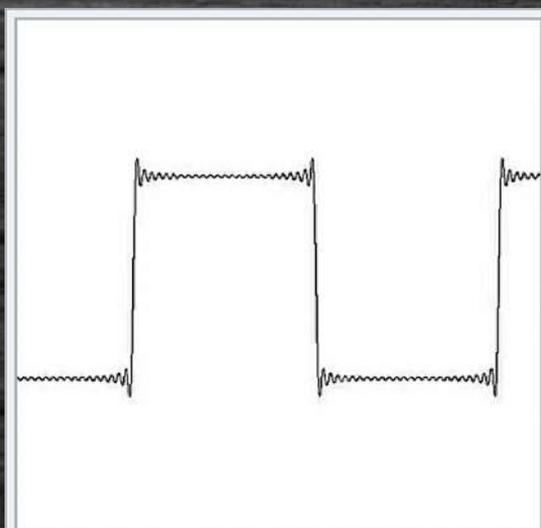
Gibbs phenomenon



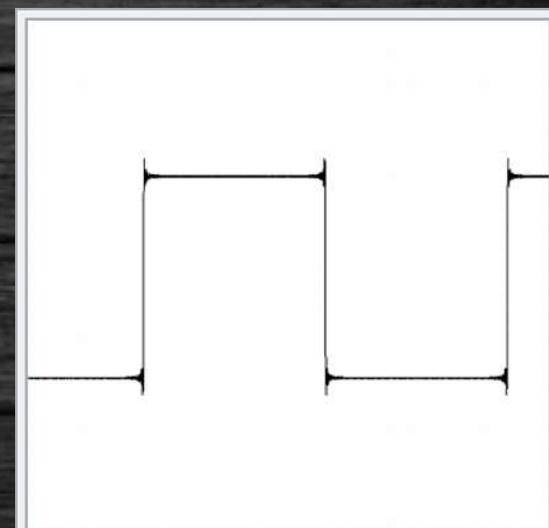
正方形マトリックス 位相エンコード数を増やす



矩形波関数 $f(x)$ の5次近似



矩形波関数 $f(x)$ の25次近似

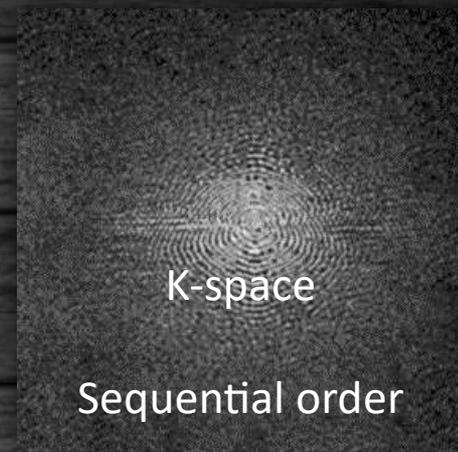
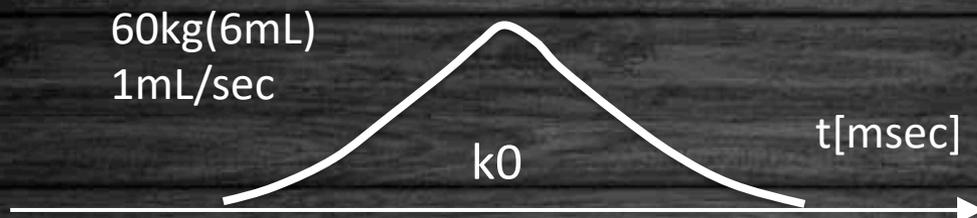


矩形波関数 $f(x)$ の125次近似

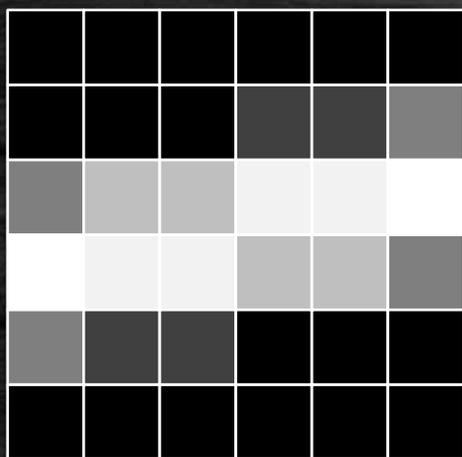
<https://ja.wikipedia.org/wiki/ギブズ現象より引用>

短時間スキャン

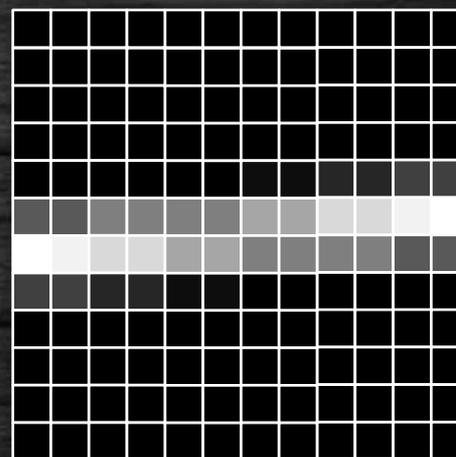
k-spaceを万遍なく埋める



TA : 12sec
Matrix : 6 × 6
2sec/line



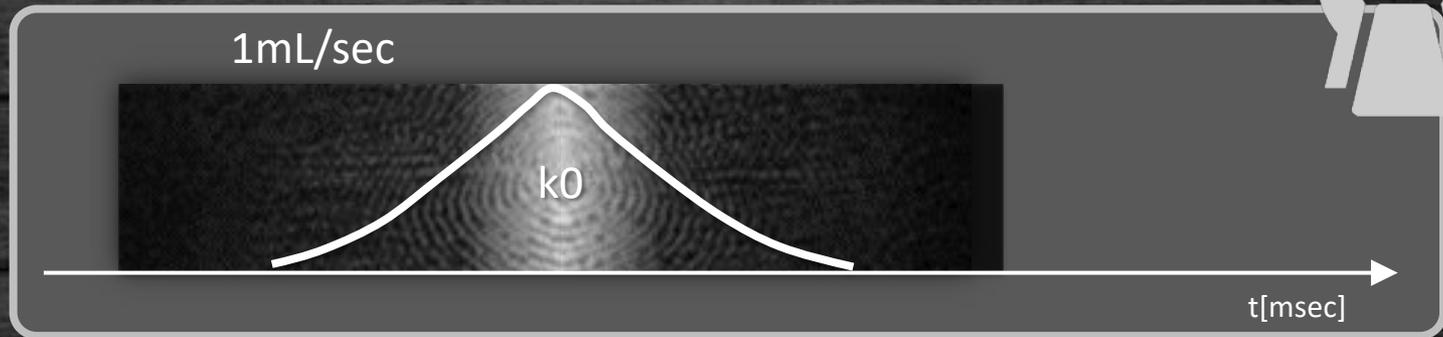
TA : 24sec
Matrix : 12 × 12
2sec/line



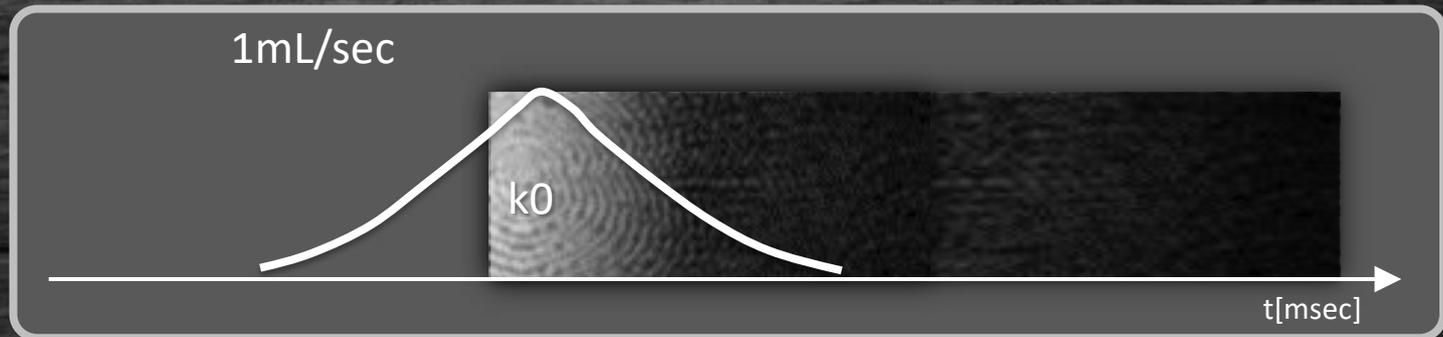
Sequential view ordering k-spaceを緩やかに埋める



Sequential



Centric



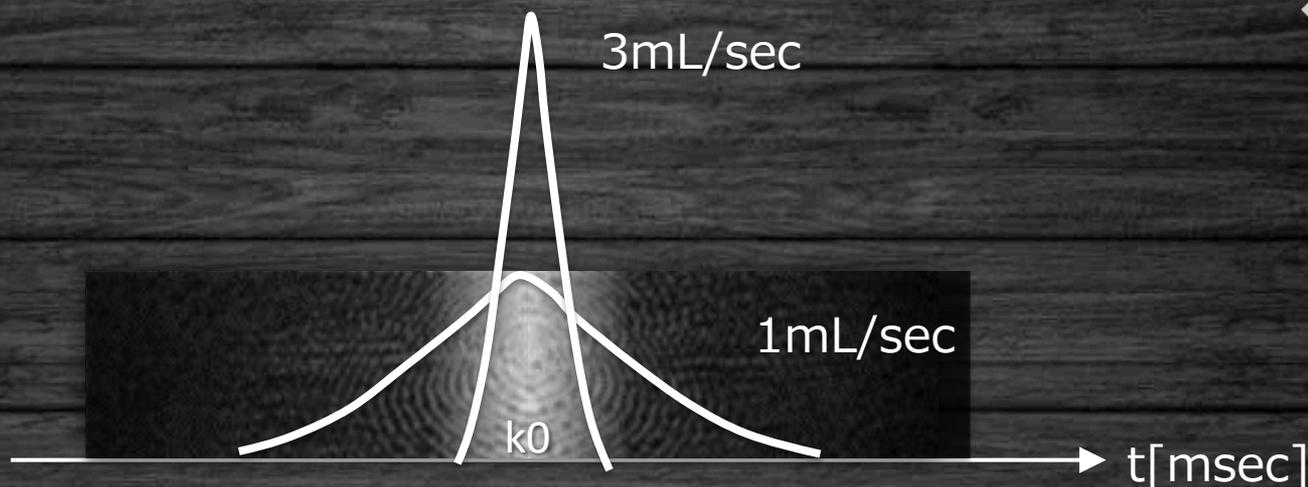
- 病変への造影剤到達時間が正確に予測できない場合は、**SVOの方が安全**である。

竹原康雄, 肝臓のMRIでみられるアーチファクト-Gd-EOB-DTPA全肝ダイナミックスタディ時の留意点を中心として-, 日獨医報, 2009;54(2)

- EOB-DCEの動脈相撮像において、ブラーリングが抑制された画像を得るには、**SVOによるデータ収集が適しており**、CVOを選択する場合は、短いデータ収集時間で、造影ピーク時のデータをk-space中心に充填した撮像により、ブラーリングを抑制する事が可能である。

菊池将司, Gd-EOB-DTPAを用いたMRI検査の動脈相を想定したシミュレーションによるブラーリングのMTF測定, 日放技学誌, 2016, 72(11)

緩徐注入 k-spaceを緩やかに埋める



- k空間中心をサンプリングするときに、**急激な造影剤濃度変動**があると、画像に大きな影響（ringing and edge artifacts）があった。

Svensson J, Image artifacts due to a time-varying contrast medium concentration in 3D contrast-enhanced MRA. Magn Reson Imaging, 10, 1999

- 造影剤の**濃度が急激に変化**すると著しいアーチファクトを生じ、blurringの原因となる。

山下康行, EOB・プリモビスト造影MRI-最適なタイミングによる動脈相評価-日獨医報 2010; 55(2)

- Gd-EOB-DTPAの注入方法(原液1mL/sec, 原液3mL/sec、希釈3mL/sec)を比較すると、**原液1mL/sec注入**が定性評価が優位に優れた。

Tamada T, Comparison of three different injection methods for arterial phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging of the liver. Eur J Radiol. 2011 Dec; 80(3)

MAJOR PAPER

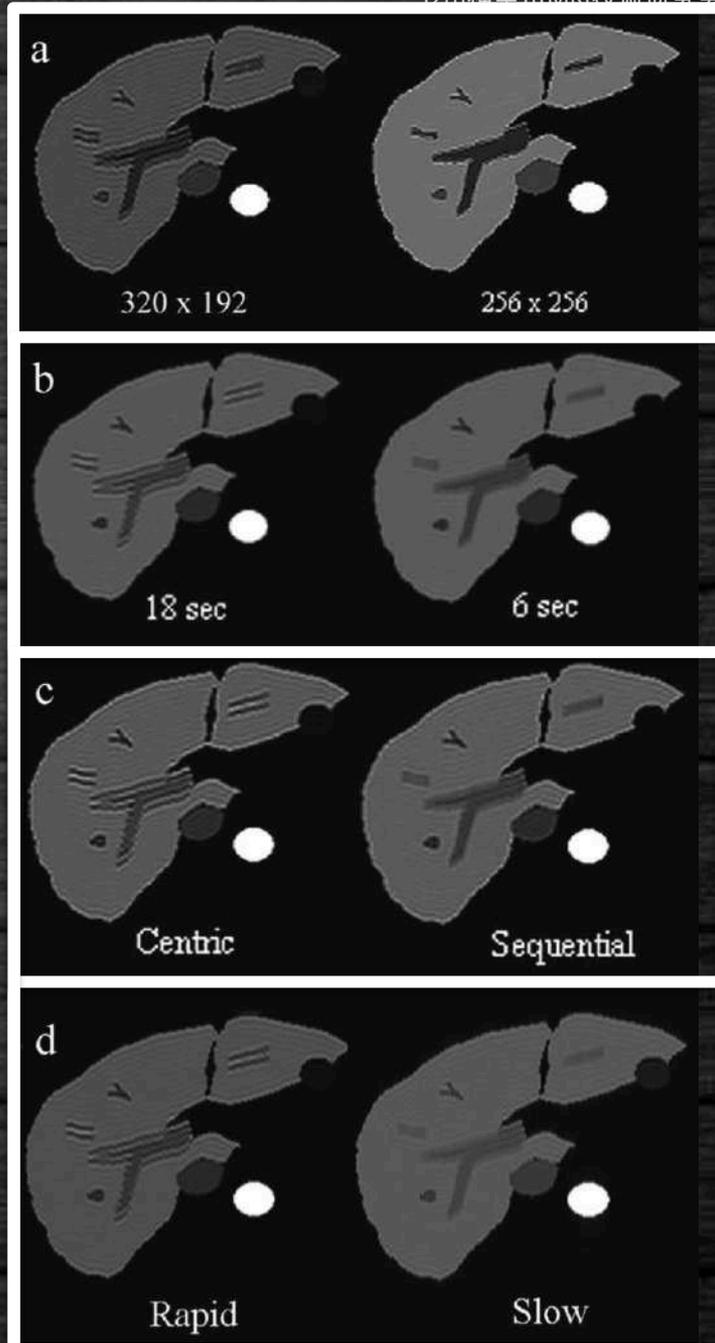
Reduction of Ringing Artifacts in the Arterial Phase of Gadoteric Acid-enhanced Dynamic MR Imaging

Akihiro TANIMOTO*, Nobuya HIGUCHI, and Akihisa UENO

シュミレーションソフトと臨床データの検討

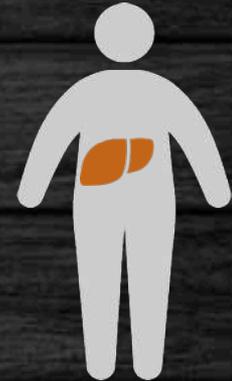
- 正方形マトリックス > 長方形マトリックス
- 短時間スキャン > 長時間スキャン
- Sequential > Centric(ECVO)
- 緩徐注入 > 急速注入

スキャン時間の延長や空間分解能の低下
→Trade-offがあることは留意すべき



TSM (Transient Severe Motion artifact)

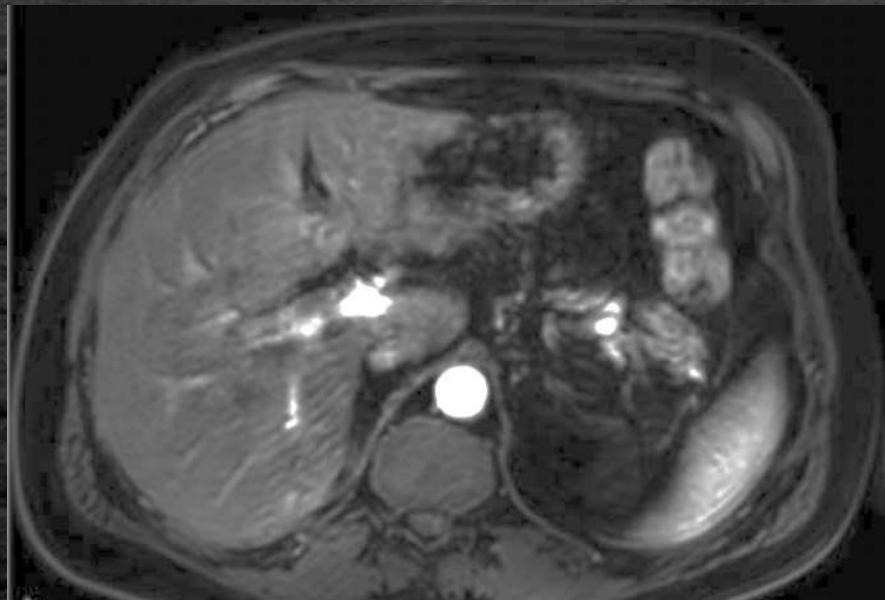
→動脈相における呼吸性アーチファクト



- Gd-EOB-DTPAは一過性の呼吸苦が起こり、細胞外液性造影剤と比較して、動脈相におけるモーションアーチファクトがより頻繁に起こる。動脈相における画質低下の一因。

祖父江慶太郎:Gd-EOB-DTPA造影MRIにおけるview sharingを用いた動脈相の多時相撮像の有用性,INNERVISION(5)2016

- 5~22% で一過性の重度の呼吸性アーチファクトが生じる。



Lennart Well : Transient Severe Respiratory Motion Artifacts After Application of Gadoxetate Disodium: What We Currently Know.Rofo.190(1):2018より引用

Gd-EOB-DTPA投与急性期に発生する呼吸乱れは薬理作用(副作用)の一種で脳に作用する



第79回日本医学放射線学会CyPos賞プラチナメダル賞

奥村 健一朗:Gd-Eob-DTPA投与急性期に発生する呼吸乱れは薬理作用(副作用)の一種で脳に作用する.金沢大学十全医学会雑誌,2021年8月

- 造影剤が静脈から投与されてから呼吸**乱れ**が開始されるまでの時間が丁度、動脈経由で**頭頸部**に造影剤が到達した時間と同程度であった。
- Gd-EOB-DTPAを投与した際の無意識的な呼吸乱れは、**頭頸部に作用**していることで生じたと考えられる。
- EOBは他のMRI用造影剤と異なり、脂溶性の性質がある。脂溶性の性質の薬物は血中タンパク質などに結合すると血管や組織に拡散しにくい。後ろ向き研究で**血清アルブミン濃度**が低いと画像乱れ(呼吸乱れ)が生じやすいとの結果が得られた。

結論

Gd-EOB-DTPA投与急性期に発生する呼吸乱れが頭頸部への薬理作用と考えられる。

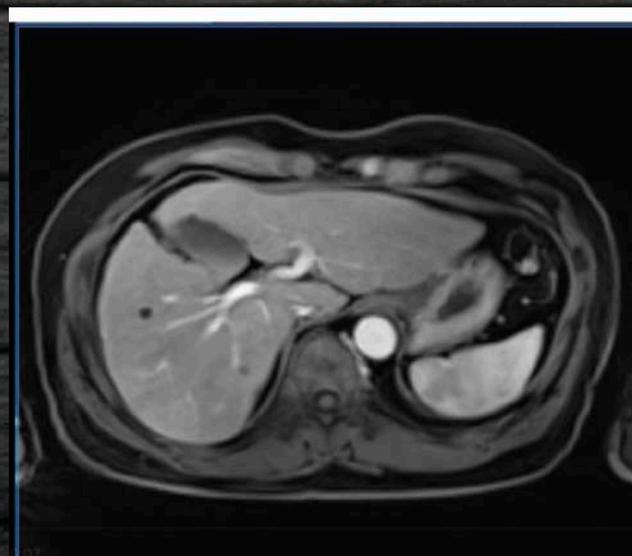


- 高度アーチファクトは4.8%(22/458人)で生じたが、画質低下を引き起こすSPO2およびHRの変化は無かった。

Hayashi T. Influence of Gadoxetate Disodium on Oxygen Saturation and Heart Rate during Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology 2015;276:756-765

最新技術を搭載した装置では、自由呼吸下でダイナミック撮像

Compressed Sensing GRASP-VIBE(シーメンスヘルスケア社)
4D FreeBreathing (フィリップス社)





- 高度アーチファクトは4.8%(22/458人)で生じたが、画質低下を引き起こすSPO2およびHRの変化は無かった。

Hayashi T. Influence of Gadoxetate Disodium on Oxygen Saturation and Heart Rate during Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology 2015;276:756-765

当院には、
最新技術を搭載した装置がないので、

基本が大事

- ・ ウエストに腹帯を巻き、可動範囲を制限する。
- ・ 腹筋を使って、“グッと息を止めてお腹を固める”



目的を丁寧に伝えて協力を依頼する事は重要な技術

後期動脈相を綺麗に撮像するための

肝心要の勘所



@Sequence Factor

- ・ 正方形スキャン
- ・ 短時間スキャン
- ・ Sequential view ordering

@Injection Factor

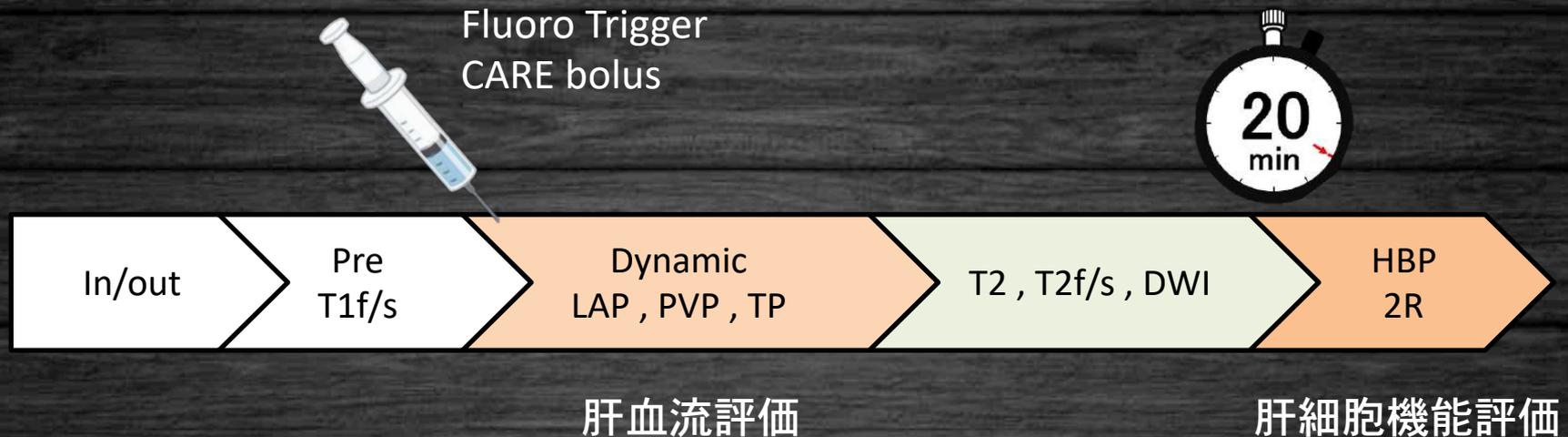
- ・ 緩徐注入

@TSM

- ・ 患者さんの協力が必要不可欠

肝細胞相の勘所

EOB Dynamicプロトコル(40分枠)



マグネビストと比較すると、

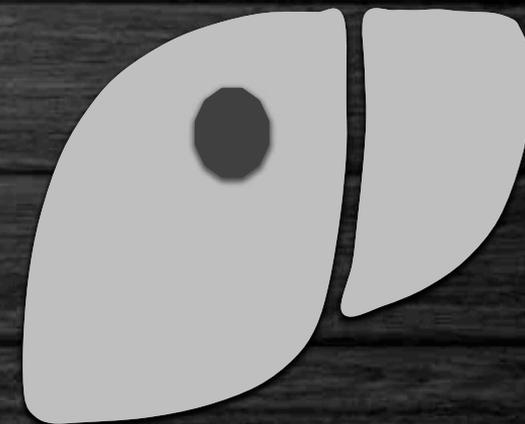
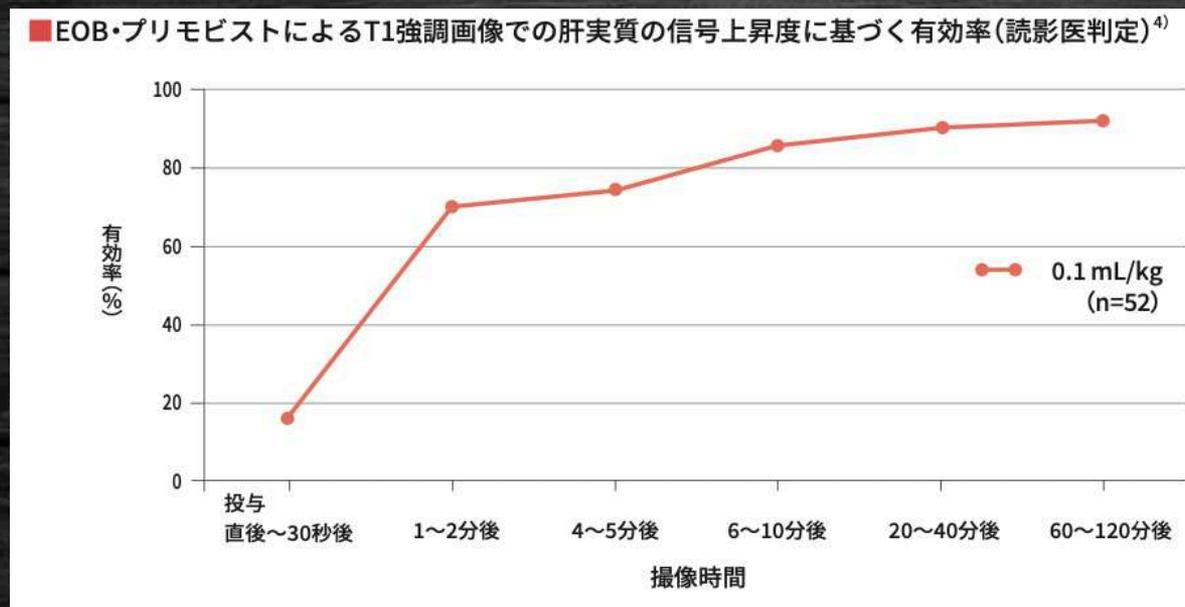
EOB投与はGd量が1/2と少なく、Gd濃度が1/4と少ない、r1が高い。

EOBは濃くて少ない造影剤

肝細胞相:HBP (Hepatobiliary phase)

Gd-EOB-DTPAは造影剤投与後1st passから肝細胞への取り込みが始まり、経時的に肝実質の増強効果は増加していく。

- ・ 投与20～40分後では90.4%の有効率のため**20分後から撮像可能**。



総合製品情報概要 EOB・プリモビスト注シリンジ バイエル薬品株式会社資料より引用

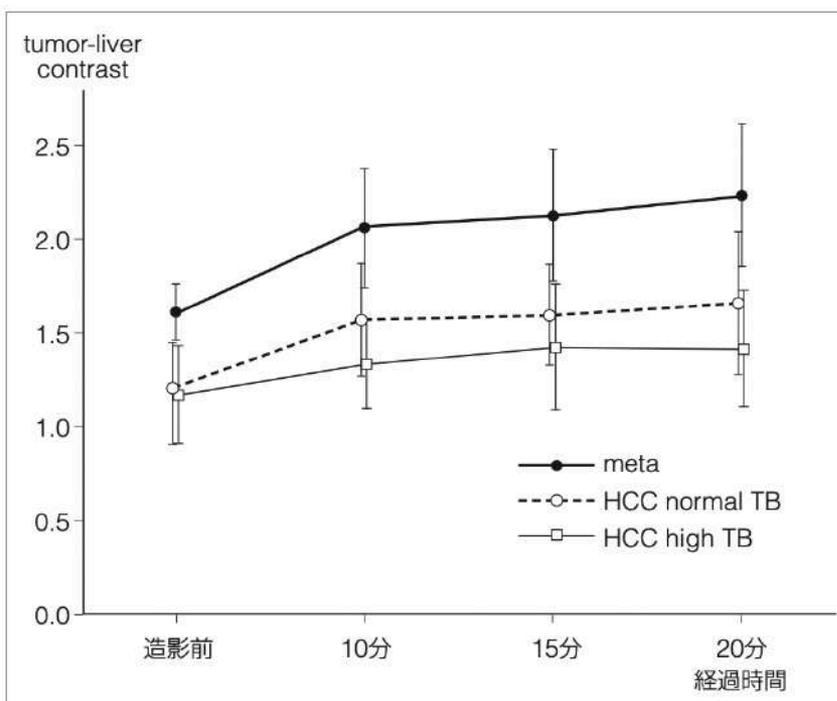
HBPは背景肝に左右される

- 肝硬変など肝機能が低下している症例においては、肝細胞の造影剤の取り込みが遅くなる。

齋藤聡.肝細胞胆道系MRI造影剤による診断.肝胆膵画像2009;11(5)

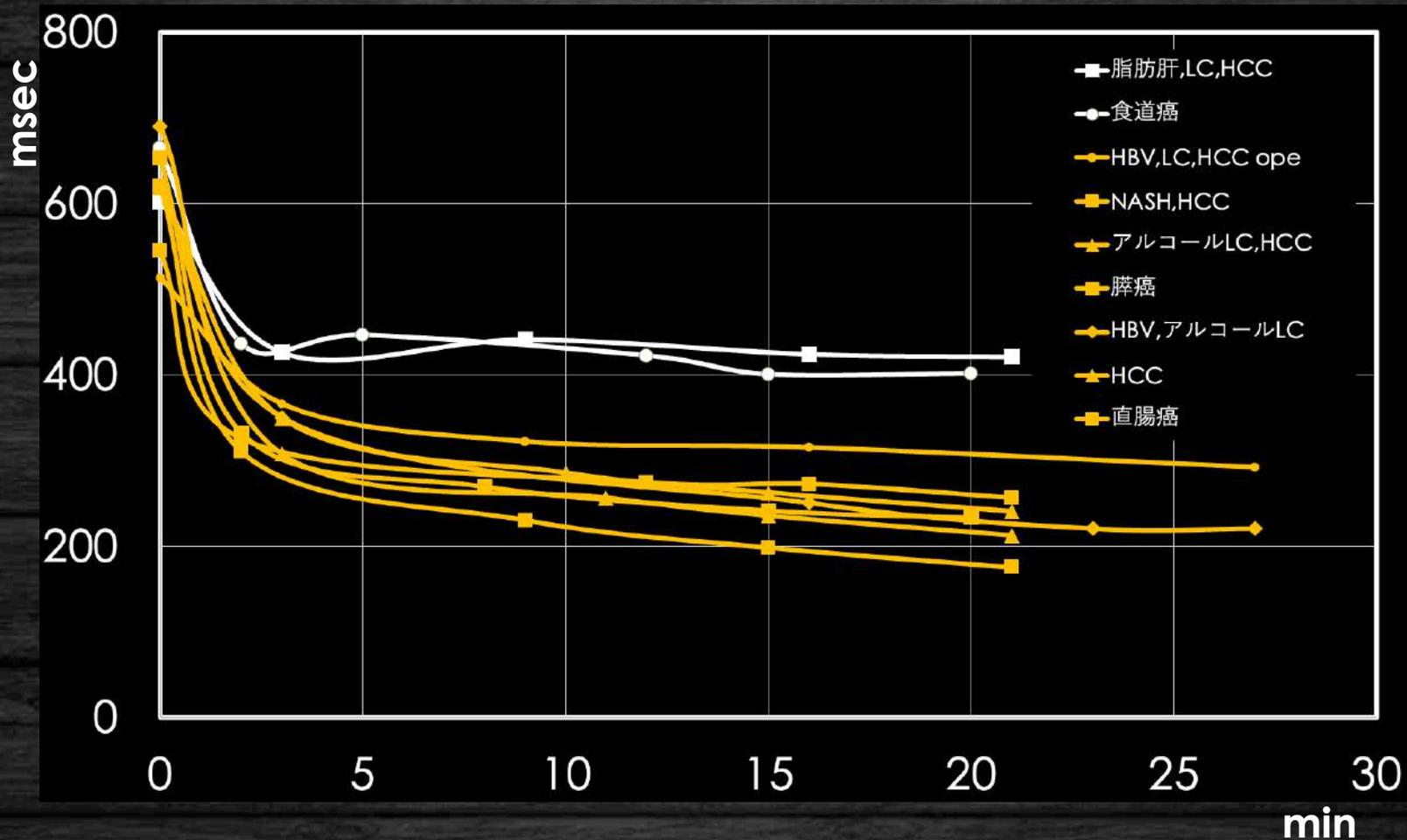
図3 肝細胞相における腫瘍/肝臓コントラスト比

縦軸は背景肝の信号と腫瘍の信号の比をとった値。血清総ビリルビン正常群、転移群ではコントラスト比は漸増しているが、10分、15分でもすでに良好なコントラスト比が得られている。特に転移に関しては10分でも十分と考えられるほどの良好なコントラストが得られている。



上野彰久.Gd-EOB-DTPA検査の最適化について;臨床画像 27(3)2011

T1 map



時間経過に伴うT1短縮効果はT1mapで確認ができる

FAを変えて最適化

15deg

18deg

21deg

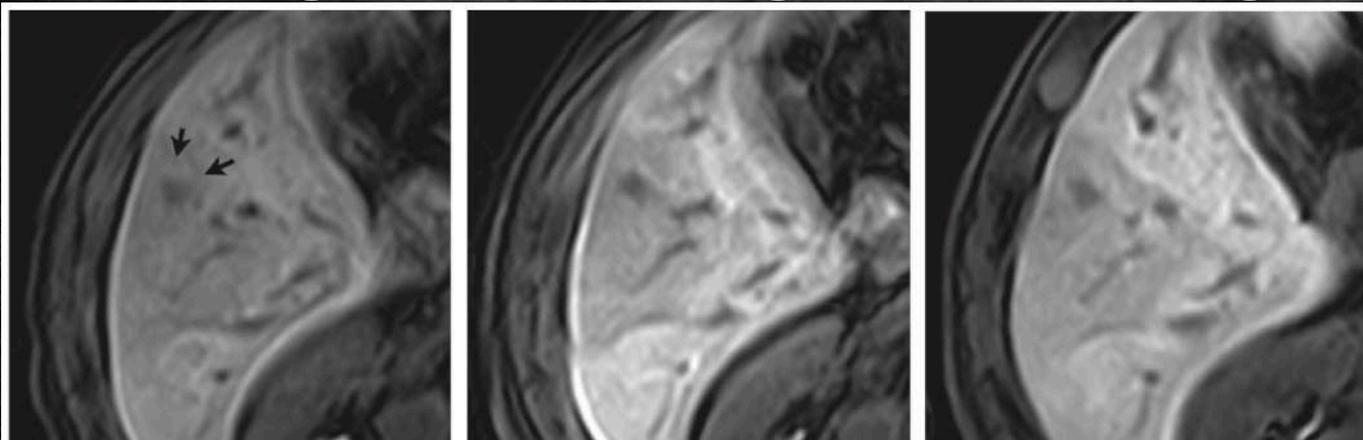


Fig. 7 Image of clinical case.
(a) FA: 15 degrees, (b) FA: 18 degrees, (c) FA: 21 degrees

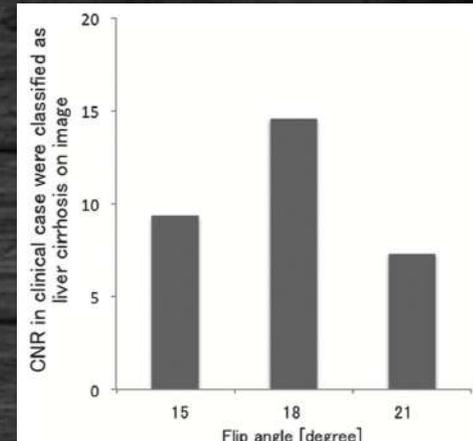
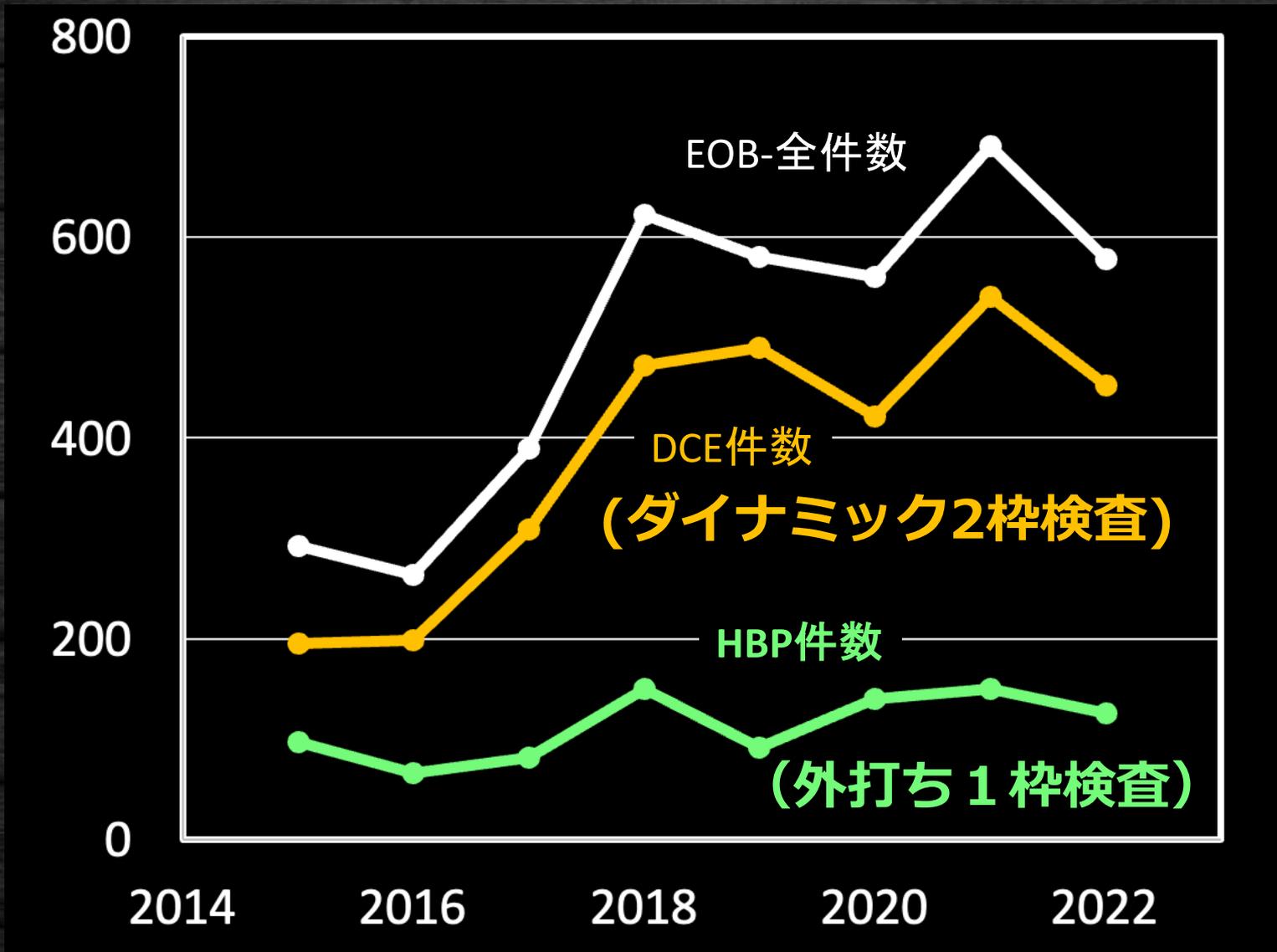


Fig. 8 CNR in the clinical case were classified as liver cirrhosis on the image.

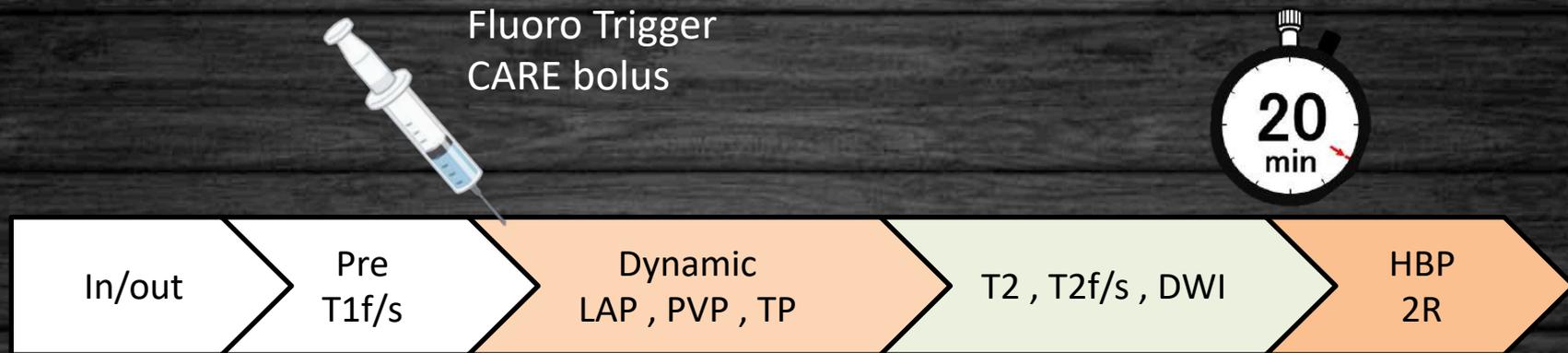
肝細胞造影相の最適FAは当院で使用しているTR4.8msの3D-GREシーケンスにおいては、**正常例で21度**、肝辺縁の不整、脾腫、門脈の拡大のいずれか一つを認める症例では18度であった。

大浦 大輔.Gd-EOB-DTPA造影における肝細胞造影相の最適Flip Angleの基礎的検討：画像所見による最適Flip Angleの選択.日放技学誌:2013;69(11)

EOB検査 過去8年間の推移



EOB Dynamicプロトコル(40分枠)



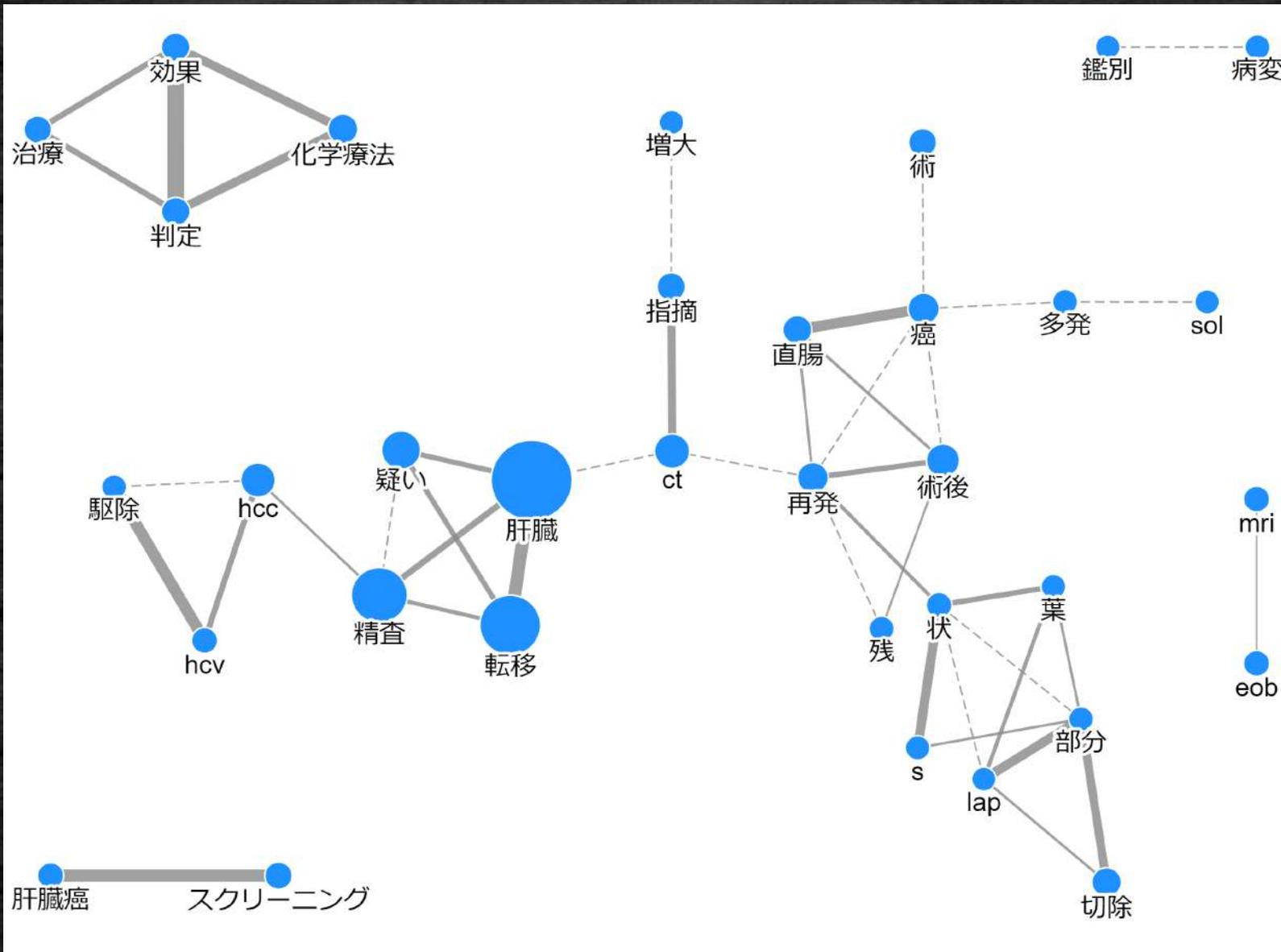
EOB HBPプロトコル(20分枠)



テキストマイニング(HBP検査)



テキストマイニング(HBP検査)



Abbreviated MRI Protocols for the Abdomen

Rodrigo Canellas, MD
 Andrew B. Rosenkrantz, MD
 Bachir Taouli, MD
 Evis Sala, MD, PhD
 Sanjay Saini, MD
 Ivan Pedrosa, MD, PhD
 Zhen J. Wang, MD
 Dushyant V. Sahani, MD

Technical advances in MRI have improved image quality and have led to expanding clinical indications for its use. However, long examination and interpretation times, as well as higher costs, still represent barriers to use of MRI. Abbreviated MRI protocols have emerged as an alternative to standard MRI protocols. These abbreviated MRI protocols seek to reduce longer MRI protocols by eliminating unnecessary or redundant sequences that negatively affect cost, MRI table time, patient comfort, image quality, and image

Abbreviated: 簡略化、省略された

Abbreviated MRI protocol for colorectal cancer metastases to the liver

Coronal SSFSE T2 weighted

Axial diffusion weighted

Axial and coronal contrast-enhanced T1 weighted with fat saturation, hepatobiliary phase, at 20 min

Canellas R. Abbreviated MRI Protocols for the Abdomen. RadioGraphics 2019; 39:744-758

対象: 肝転移検索(71名)
 検出感度: 98.2% および 100%
 陽性適中率: 92% および 88%
 検査時間: 10.3 分

Barabasch A. Abbreviated liver-MRI vs full protocol liver- MRI including hepatobiliary phase imaging to screen liver metastases in patients with solid tumors: preliminary results ;RSNA,2018(12)3.

対象: 病理学的に結腸直腸癌転移
 (43名)
 検出感度: 92.8% および 94.2%
 AUC: 91% および 95%
 検査時間: 15分

Canellas R. Diagnostic performance of an abbreviated gadoxetic acid-enhanced MRI protocol for colorectal cancer liver metastases surveillance. RSNA; 2018(12)3.

存在診断を目的に実施

- 血流評価が把握できないため、肝臓病変の質的診断における abbreviated プロトコルを用いたEOB造影MRIの診断精度についての報告はこれまでになく、ルーチンの撮像法としての利用には慎重な検討が必要。
- 長時間の安静保持が難しい場合などには有効な選択肢となる可能性

山田哲.大腸癌肝転移におけるMRI診断.日獨医報;2022(66)2

EOB HBPプロトコル(20分枠)



○ 運用経験からの報告

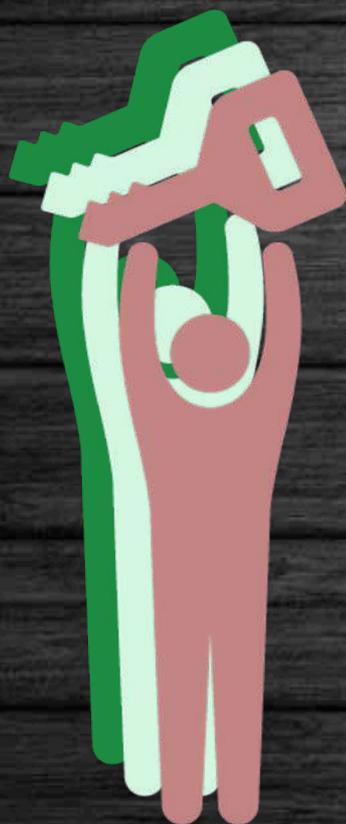
- ・肝機能に応じた入室時間調整(前室での)
- ・待機時間(DCEの時の20分までの)の削減
- ・効率的な検査室運用
- ・予約待ち日数の短縮

肝細胞相を綺麗に撮像するための

肝心要の勘所

@背景肝を把握

- ・ FAチェンジ



@肝細胞相プロトコル

- ・ abbreviated
- ・ 直腸癌転移
- ・ 存在診断

Conclusion

□ 肝臓癌の勘所

血流評価(多段階発癌、LI-RADS)

□ 肝特性造影剤の勘所

後期動脈相アーチファクト対策(インジェクタ、スキャン、検査説明)

□ 肝細胞相の勘所

背景肝対策、簡略プロトコル





Special thanks

横浜市大センター 放射線診断科 関川善二郎部長

済生会横浜市東部病院 放射線部 太齋圭輔様

横浜市大センター 放射線部 角田律子様、下川夏実様

FINAL

Standing on the shoulders
of the giants.