

肝腫瘍性病変の画像診断

中出 哲也¹⁾ 堀 あい¹⁾ 米富 大祐²⁾ 三好 健二郎¹⁾

Tetsuya NAKADE Ai Hori Daisuke YONETOMI Kenjiro MIYOSHI

はじめに

犬肝腫瘍性病変の診断において、CTの普及と撮影技術の進歩は著しく、短時間で精度の高い断層画像が得られるようになった。また、マルチスライスCTを用いて3D画像が構築できるようになったことは、腫瘍を摘出する外科医が、安全で確実な手術を行う上で大きな武器となっている。

いっぽう、CTの画像だけでは悪性腫瘍か否かの判断が難しい場合もあり、近年肝臓のMRI撮像が試みられている。肝特異性MRI造影剤Gd-EOB-DTPA(EOB・プリモビスト・バイエル)は、肝細胞癌などの悪性腫瘍と結節性過形成との鑑別が可能といわれている。

犬の正常肝臓MRI像

酪農学園大学動物医療センターでは高磁場MRI (GE Signa Creator 1.5 テスラ) が2016年4月に導入された。この装置を使用した臨床研究データは十分でないため、従来使用していた低磁場MRI (GE Signa Profile 0.2テスラ Open Spirit) 撮像画像を用いて解説する。また高磁場MRI (1.5テスラ) 撮像画像についても一部紹介する。

「MRI撮像のプロトコル」

造影前シークエンスは呼吸同期させた、T2強調 fast-spin echo 撮像 と T1強調 three-dimensional fast spoiled gradient (3D fast SPGR) 撮像と脂肪抑制T1強調 two-dimensional gradient echo (2D GRE) で撮像する。



図1 造影初期画像

T1強調3D fast SPGR 撮像は造影剤投与前と後に実施する。まず、造影剤を投与前に撮像する

「造影剤」

造影剤はガドリニウム (Gd) -EOB-プリモビスト (MRI用肝臓造影剤、EOB・プリモビスト®) を橈側皮静脈に留置した22ゲージ留置針を介して投与する。ガドリニウムイオン (Gd³⁺) は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核 (プロトン) の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT1強調像でコントラストが増強する。Gd-EOB-プリモビストは血管および細胞間隙に分布するだけでなく、エトキシベンジル基があるため肝細胞にも取り込まれる。このため肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣は造影されず、肝臓実質と病巣とのコントラストが増強する。投与量は0.025 mmol/kgで、生理食塩水で希釈し、1 ml/秒のスピードで投与する。その後、生理食塩水を1 ml/kgで後押し注入する。MRの撮像は造影剤注入時から開始する。自発呼吸が現れた場合は臭化パンクロニウム (ミオブロック®) を投与する。

「造影初期画像」

T1強調3D fast SPGR 撮像は造影剤投与前と後に実施する。まず、造影剤を投与前に撮像する。ついで15秒後、40秒後、2分後、3分後に撮像する。腹腔大動脈には投与後15秒後に造影剤が認められる。投与後40秒後には門脈および肝臓実質に造影増強効果が現れる。投与後2および3分後には肝臓実質に強い造影増強効果が認められる。脾臓の信号強度は造影剤投与後2分後まではわずかに増加するが、それ以降は投与前の信号強度に減少する (図1)。

(A)。ついで15秒後、40秒後、2分後、3分後に撮像する。腹腔大動脈 (矢印) には投与後15秒後に造影剤が到達する。門脈 (矢頭) にはまだ造影剤は到達していない (B)。投与後40秒後には門脈 (矢頭) および肝臓実質 (*) に造影増強効果が現れる (C)。投与後2および3分後には肝臓実質 (*) に強い造影増強効果が認められる。脾臓 (☆) の信号強度は造影剤投与後2分後まではわずかに増加するが、それ以降は投与前の信号強度に減少する (D、E)。

¹⁾酪農学園大学獣医学群獣医学類伴侶動物医療教育分野：〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582-1

²⁾よねとみ動物病院：〒663-8113 兵庫県西宮市甲子園口2丁目10-30

「造影肝臓実質画像」

T1強調3D fast SPGR 撮像で5分後、10分後、20分後、30分後、40分後、50分後、60分後に得られた画像を図2に示す。肝臓実質相において肝臓実質の信号強度は2～5分の間に徐々に増加し、60分後まで維持される(図1および2)。肝臓実質の造影増強を比較してみると、投与後15分以降に5%の危険率で有意な差が認められた。いっぽう、脾臓実質の造影増強は投与2分後にわずかに見られたのみで、その後投与前のレベルに減少した。加えて、肝臓と脾臓との信号強度差の時間依存曲線を見てみると投与後5分と比較して20分、30分、40分後が有意に高く、50分および60分では有意差がない事が判明した(図3)。これらの結果に基づいて、肝臓実質相の至適造影時間は造影剤投与後20分と考えられた。また造影剤投与に対する副作用、合併症は全く認めなかった。このようにして我々は症例に対する撮像プロトコルを確立した。

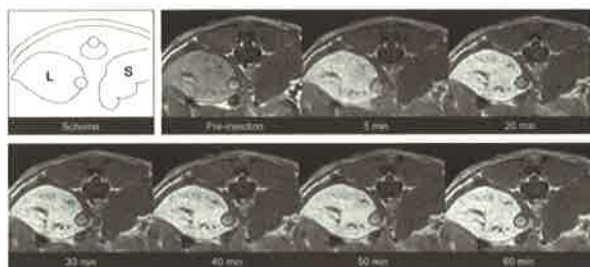


図2 肝臓実質相の画像

T1強調 3D fast SPGR 撮像が行われる。肝臓実質相の造影増強効果は60分後まで継続する。いっぽう、それに対して脾臓実質の信号強度は60分経過しても増加しない。L: 肝臓、S: 脾臓

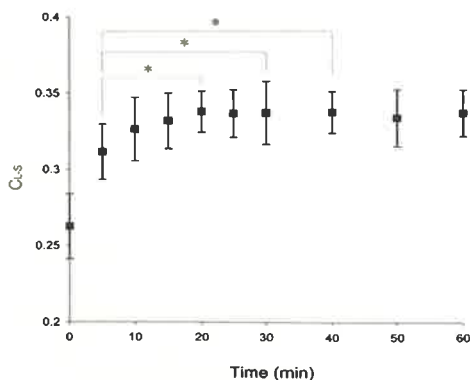


図3 0から60分までの肝臓と脾臓との信号強度差の時間依存曲線

バーは平均と標準誤差を示している。アスタリスク(*)は 投与後5分と比較して5%の危険率で有意差がある事を示している (Friedman test)。

高磁場MRI (GE Signa Creator 1.5 テスラ) を用いた正常犬の画像

造影前画像としてT2強調fast-spin echo撮像(図4A)とT1強調3D fast SPGR(図4B)、In Phase、Out Phase (図4C) を撮像する。In Phase /Out Phaseは脂肪抑制撮像法のひとつで、水と脂肪が同位相になるタイミングで撮像したものがIn Phase、水と脂肪が反位相になるタイミングで撮像したものがOut Phaseである。造影剤の投与量は0.025 mmol/kgで、生理食塩水で希釈し、1ml/秒のスピードで投与する。その後、生理食塩水を1 ml/kgで後押し注入する。撮影時には人工呼吸下にて呼吸同期をかける。造影剤注入後は20秒後に動脈相、62秒後に門脈相、104秒後に平衡相のDynamic撮像を行い(1シーケンス42秒で撮像)、更に20分後に肝臓実質相(図4D)を撮像する。

T2強調像では肝臓は低信号に、血管系と胆嚢は高信号を呈する(図4A)。T1強調像では肝臓は等信号に、血管系は低信号となる(図4B)。Out Phaseにおいては辺縁周囲が比較的明瞭になり、各葉の区別が分かり易くなる(図4C)。Gd-EOB-プリモビスト 投与20分後の肝臓実質相では肝細胞機能を保有している正常な肝臓は造影増強され、高信号を呈する(図4D)。



図4 高磁場MRI (GE Signa Creator 1.5 テスラ) を用いた正常犬の画像

T2強調像では肝臓は低信号、血管系と胆嚢は高信号を呈する(図4A)。T1強調像では肝臓は等信号、血管系は低信号である(図4B)。Out Phaseにおいては辺縁周囲が比較的明瞭になり、各葉の区別が分かり易くなる(図4C)。Gd-EOB-プリモビスト 投与20分後の肝臓実質相では肝細胞機能を保有している正常な肝臓は造影増強され、高信号を呈する(図4D)。

肝腫瘍性病変のMRI 検査

CT所見だけでは発見された腫瘍が悪性腫瘍なのか、良性の結節なのか診断が困難な場合がある。近年、発売された肝特異性MRI造影剤、Gd-EOB-プ

リモビスト (EOB・プリモビスト・バイエル) は、悪性腫瘍と良性の腫瘍との鑑別が可能という点から有用性が検討されている。超音波の世界でもソナゾイド (第一三共) を用いた造影超音波検査は、麻酔処置をせずにリアルタイムで肝臓腫瘍の診断が可能であると有用性が報告されている[1]。

ソナゾイドはクッパー細胞に取り込まれて造影増強を示すが、EOB・プリモビストは正常な肝細胞に取り込まれ、T1強調画像で高信号を示す。通常、良性の腫瘍、または非腫瘍性の結節は、正常な肝細胞を有していることから、EOB・プリモビストが肝細胞内に取り込まれ、高信号となって描出されることから、周囲の正常な肝実質と信号強度の差が認められない。しかし、悪性化した腫瘍は、正常な肝細胞の構造が崩れ、EOB・プリモビストを取り込むことができない。従って、周囲の肝実質よりも低信号に描出される[2、3]。

悪性腫瘍の造影の機序は、造影剤が取り込まれる細胞がクッパー細胞 (ソナゾイド) と肝細胞 (EOB・プリモビスト) の違いはあれ、大まかな機序は同じである。しかしながら、手術が計画されている症例で、CT検査が行われる場合は、CT検査に加えてEOB・プリモビスト造影MRI検査を取り入れることが望ましいと思われる。なぜなら、摘出計画される腫瘍がどのような性質のものか知る上で、重要で必要な情報を与えてくれるからである。

適応疾患その異常像と鑑別診断

結節性過形成 (良性病変)、肝細胞癌 (悪性病変)、血管肉腫 (悪性病変)、高分化型肝細胞癌について解説する。

結節性過形成

結節性過形成と組織学的に診断された6病変はT2強調像では高信号であった (図5A)。1頭の犬の2つの病変は動脈相においてT1強調像で高信号 (図5B)、残りの3頭の4病変は等信号であった。肝臓実質相において、脂肪抑制T1強調 2D GRE 像における高信号を示した2つ (図5D) を除いて、6つすべての病変は周囲の正常肝臓と比較して等信号であった (図5C)。病変はT1強調3D fast SPGR 像と比較して脂肪抑制T1強調 2D GRE 像においてより明瞭に区別できた (図5D)。

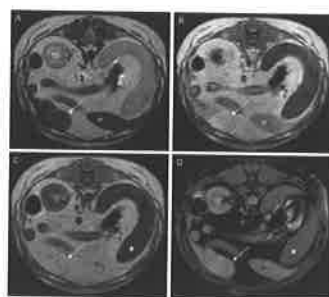


図5 結節性過形成

A: T2強調像 (5000/96.0) において病変 (矢印) は正常肝臓実質 (*) と比較するとわずかに高信号であった。B: 動脈相における T1 強調 3D SPGR (Gd-EOB-プリモビスト 投与 15 秒後) 像 (12.4/4.1; flip angle, 20°)。病変 (矢印) は正常肝臓実質 (*) と比較すると高信号であった。C: 肝臓実質相における T1 強調 3D SPGR (Gd-EOB-プリモビスト 投与 20 分後) 像 (12.4/4.1; flip angle, 20°)。病変 (矢印) は正常肝臓実質 (*) と比較すると等信号であった。正常肝臓実質 (*) と脾臓実質 (☆) の間には強いコントラストが認められる。D: 肝臓実質相における脂肪抑制T1強調 2D GRE 像 (340/10.0; flip angle, 90°) において病変 (矢印) は正常肝臓実質 (*) と比較するとわずかに高信号である。正常肝臓実質 (*) と脾臓実質 (☆) の間には強いコントラストが認められる。脂肪抑制した画像ではT1強調 3D SPGR 像 (C) に比較して病変の辺縁が明瞭に区別できる。

肝細胞癌

肝細胞癌の3頭のうちの1頭は、病変に嚢胞があり、T2強調像で著しく高信号であった (図6A)。病変の残り部分 (たぶん固体) はT2強調像でわずかに高信号 (図6A)、動脈相のT1 3D SPGRで等信号 (図6B) であった。T2強調像でわずかに高信号であった病変の固体部分は T1 強調3D SPGR 像とT1強調 2D GRE 像において周囲の正常肝臓と比較して低信号であった (図6A、C、D)。

肝臓血管肉腫

血管肉腫の症例では、病変はT2強調像で高信号、Gd-EOB-プリモビスト投与後の肝臓実質相において周囲の正常肝臓実質と比較して低信号を呈する。造影剤を投与する前のT2強調像で高信号を呈した病変 (図7A) は、動脈相におけるT1強調像において低信号であった (図7B)。これらの病変はGd-EOB-プリモビスト投与後T1強調肝臓実質相においても低信号であった (図7C、D)。

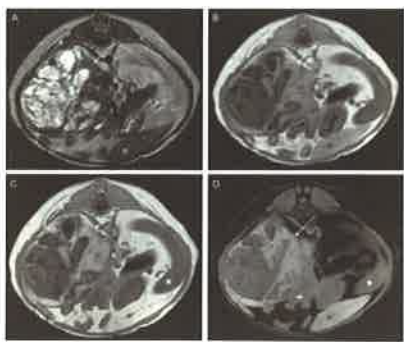


図6 肝細胞癌

A: T2強調像において病変(矢印)は正常肝臓実質(*)に比較して高信号であった(5000/88.0)。嚢胞病変が存在する。肝細胞癌はT2強調像で明らかに高信号を呈する。B: 動脈相のT1強調3D SPGR像(Gd-EOB-プリモビスト投与15秒後)では病変の固体部分は正常肝臓実質(*)と比較して等信号(矢印)である(12.4/5.3; flip angle, 20°)。C: 肝臓実質相におけるT1強調3D SPGR像(Gd-EOB-プリモビスト投与後20分)、病変の固体部分(矢印)は正常肝臓実質(*)に比較して低信号である(12.4/5.3; flip angle, 20°)。嚢胞病変は造影増強のない低信号である。正常肝臓実質(*)と脾臓実質(☆)との間には、強いコントラストが見られる。D: 肝臓実質相における脂肪抑制T1強調2D GRE像では病変の固体部分(矢印)は正常肝臓実質(*)と比較して低信号である(300/10.0; flip angle, 90°)。正常肝臓実質(*)と脾臓実質(☆)との間には、強いコントラストが見られる。脂肪抑制した画像ではT1強調3D SPGR像(C)に比較して病変の辺縁が明瞭に区別できる。

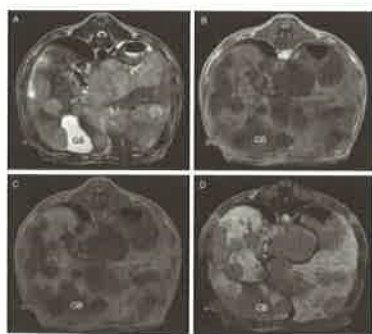


図7 肝臓血管肉腫

GB: 胆嚢 A: T2強調像において病変は高信号を呈する(5000/84.0)。B: 動脈相のT1強調3D SPGR像(Gd-EOB-プリモビスト投与15秒後)では病変は低信号である(10.0/2.4; flip angle, 20°)。C: 肝臓実質相におけるT1強調3D SPGR像(Gd-EOB-プリモビスト投与後20分)において病変は低信号を示す(10.0/2.4; flip angle, 20°)。D: 肝臓実質相における脂肪抑制T1強調2D GRE像では病変は低信号を呈する(300/10.0; flip angle, 90°)。脂肪抑制像は3D-SPGR T1強調像(C)に比較して病変の辺縁が明瞭に区別できる。

高分化型肝細胞癌

犬の肝腫瘍病変に関してはCT、MRIを用いて、悪性腫瘍である肝細胞癌と良性の過形成に関してその特徴的所見が報告されている[4-6]。しかしながら、ソナゾイドによる超音波造影、CT造影およびGd-EOB-プリモビストを使用したMRI造影による総合的な画像診断に関する報告は少なく、特に高分化型肝細胞癌に関する報告は見当たらない。今回、高分化型肝細胞癌に遭遇し、ソナゾイドによる超音波造影、CT造影、Gd-EOB-プリモビストを使用したMRI造影を実施したので以下に紹介する。

症例

フラットコーテッド・レトリバー、雌(避妊済)、10歳齢、体重31.8kg。供血犬として動物病院で飼育していたが、2カ月前から食欲減退、肝パネルの上昇と超音波検査にて肝臓マスを認められたため精査のため酪農学園大学附属動物病院に来院した。来院7日前における血液検査ではWBC: 6,700/ μ l、RBC: 679 $\times 10^6$ / μ l、Ht: 44%、Hb: 15.5g/dl、Plat: 48.5 $\times 10^3$ / μ l、TP: 6.4g/dl、Alb: 3.2g/dl、ALT: 108U/l、ALP: 441 U/l、TBil: 0.1mg/dl、TCho: 305mg/dl、Glu: 99mg/dl、BUN: 16mg/dl、Cre: 1.2mg/dl、P: 3.9mg/dlであった。

超音波検査

肝臓左葉領域に中央部エコーフリー領域を含んだ混合エコーを示す55 \times 58mmのマスを病変が描出された。ソナゾイド造影検査では血管相門脈優位相で軽度造影増強され、周囲の正常組織と比較するとやや低エコーを呈した。また、後血管相では周囲の正常組織と比較すると正常組織と同様に造影増強され、高エコーを呈した(図8)。単純CTでは左葉領域に内部が低濃度のマス像が認められた。造影CT検査では動脈相で濃染せず、腫瘍周囲に多数の栄養血管新生が認められた(図9)。

MRI検査所見: Gd-EOB-プリモビスト造影では平衡相(肝細胞造影相)で周囲の正常肝臓実質と同様に高信号であった(図10)。開腹術により腫瘍を摘出し、組織学的検査を行った結果、不整な配列を示す異型肝細胞の腫瘍性増殖からなり、腫瘍内に正常な三つ組構造は認められなかった。肝細胞索の太さ、走行は不整となっており、複数の拡張した類洞がみられる。腫瘍細胞は軽度の大小不同を示しており、核分裂像はほとんど認められなかった。摘出された肝臓の腫瘍は肝細胞の増殖から成り立っており、肝臓由来の腫瘍である肝細胞癌と判断された。腫瘍細胞の分化度は高く、高分化型肝細胞癌と診断された(図11)。



図8 ソナゾイド造影検査の後血管相

左：造影24分後。右：造影前。周囲の正常組織と比較すると正常組織と同様に造影増強され、高エコーを呈した。矢印：病変部、矢頭：正常肝



図9 造影CT検査では動脈相で腫瘍は濃染せず、腫瘍周囲に多数の栄養血管新生が認められた。矢印：腫瘍病変部。



図10 MRI検査所見
T1強調Gd-EOB-ブリモビスト造影では平衡相で周囲の正常肝臓実質と同様に高信号であった。矢印：腫瘍病変部。

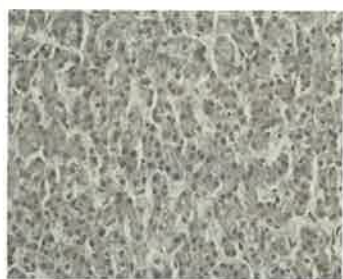


図11 不整な配列を示す異型な肝細胞の腫瘍性増殖からなり、腫瘍内に正常な三つ組構造は認められない。肝細胞索の太さ、走行は不整となっており、複数の拡張した類洞がみられる。腫瘍細胞は軽度の大小不同を示しており、核分裂像はほとんど認められない。摘出された肝臓の腫瘍は肝細胞の増殖から成り立っており、肝臓由来の腫瘍である肝細胞癌と判断される。腫瘍細胞の分化度は高く、高分化な肝細胞癌と診断される。

おわりに

一般病院へCTが導入されるようになって犬の肝臓の腫瘍性病変に対してCT検査が実施される機会は、着実に増加している。また3D-CTにより血管走行や手術術式の検討に役立つなど多くの情報を提供してくれる。加えてソナゾイドを造影剤として用

いた肝腫瘍病変悪性度評価の超音波診断が実施されるようになってきた。今回、犬の肝臓MRIに関する撮像方法、診断について解説したが、CT、超音波検査に加えて、MRI診断を実施している施設は現在のところ僅かである。今後、MRI診断は肝腫瘍性病変の鑑別診断に大きな役割を發揮すると考えられ、CTおよび超音波診断に加えて、必ず実施していく必要性、その価値が見いだされるであろう。

参考文献

1. Nakamura K, Takagi S, Sasaki N, Bandula Kumara WR, Murakami M, Ohta H, Yamasaki M, Takiguchi M: Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions, *Vet Radiol Ultrasound*, 51, 79-85 (2010)
2. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters PE: Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging, *Eur Radiol*, 7, 275-280 (1997)
3. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF: Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT initial observations, *Radiology*, 234, 468-478 (2005)
4. Fukushima K, Kanemoto H, Ohno K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Uchida K, Fujiwara R, Nishimura R, Tsujimoto H: CT characteristics of primary hepatic mass lesions in dogs, *Vet Radiol Ultrasound* 53(3), 252-257 (2012)
5. Taniura T, Marukawa K, Yamada K, Hikasa Y, Ito K: Differential diagnosis of hepatic tumor-like lesions in dog by using dynamic CT scanning, *Hiroshima J Med Sci*, 58(1), 17-24 (2009)
6. Yonetomi D, Kadosawa T, Miyoshi K, Nakao Y, Homma E, Hanazono K, Yamada E, Nakamura K, Ijiri A, Minegishi N, Maetani S, Hirayama K, Taniyama H, Nakade T: Contrast agent Gd-EOB-DTPA (EOB-Primovist®) for low-field magnetic resonance imaging of canine focal liver lesions, *Vet Radiol Ultrasound* 53(4), 371-380 (2012)