

Use of Ferrite Particles as a Reticuloendothelial Contrast Agent for MR imaging of Liver Tumors: Experimental Study in Hepatocellular Carcinoma and Hyperplastic Nodule in Rats

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/8301 |

フェライト粒子 (網内系造影剤) を用いた肝腫瘍の磁気共鳴診断

— ラットの肝細胞癌と過形成結節における検討 —

金沢大学医学部放射線医学講座 (主任: 高島 力教授)

川 森 康 博

(平成4年1月11日受付)

肝硬変に伴った肝細胞性結節性病変の磁気共鳴診断 (magnetic resonance imaging, MRI) による存在診断および質的診断に対するフェライト粒子の有用性を, 3'-methyl-4-dimethylamino azobenzene 投与にてラットに作製した肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 25病巣および過形成結節 (hyperplastic nodule, HN) 14病巣を用いて検討した. MRI は1.5テスラ超伝導装置にて, スピンエコー法 (spin echo, SE) を用い SE500/20 [repetition time (TR)/echo time (TE)], SE2500/25, SE2500/80, SE800/20 および SE800/40 の5つのシーケンスで撮像をおこなった. フェライト粒子投与により HN の信号強度は低下したのに対して HCC の信号強度には変化がなく, Prussian blue 染色による組織学的検討でも HN 内にはフェライト粒子が認められたのに対して HCC 内には全く認められなかった. 相対的信号強度は, HCC ではすべてのシーケンスにおいて周囲肝組織の信号強度低下のために上昇したのに対して, HN では SE2500/25 および SE2500/80 において, HN 自体の信号強度低下のために低下した. またフェライト粒子投与により, HCC の SE500/20 および SE800/20 における検出能には向上が認められたが, HN の SE2500/25 および SE2500/80 における検出能にはかえって低下が認められるようになった. SE800/40 において1結節 (7%), SE2500/25 において4結節 (28%), SE2500/80 において7結節 (50%) の HN が, フェライト粒子投与後に周囲肝組織と等信号へと変化し描出不能となったが, これは HCC と HN の鑑別の際の有用な徴候の1つと思われた. 信号ノイズ比 (signal to noise ratio, S/N), コントラストノイズ比 (contrast to noise ratio, C/N), 信号強度比 (postcontrast to precontrast signal intensity ratio, post/pre SIR) を計算することにより, 両者の鑑別能はより向上した. フェライト粒子投与後の HCC の S/N および C/N はいずれのシーケンスにおいても, HN に比べ有意に高く, また HCC の post/pre SIR も SE800/40, SE2500/25 および SE2500/80 で有意に高値を示しており, SE800/40 において6結節 (43%), SE2500/25 において8結節 (57%), SE2500/80 において10結節 (71%) の HN が完全に HCC と鑑別可能となった. フェライト粒子による造影 MRI において, 短い TR・TE を用いたシーケンスは HCC の検出能の向上には有用だが, HCC と HN の鑑別に際しては有用性は低かった. フェライト粒子は T2 時間を短縮させるため, 両者の鑑別には長い TR・TE を用いたシーケンス, とりわけ T2 強調画像を用いることが効果的であると考えられた. この結果より, 人における肝細胞癌や腺腫様過形成の診断に際しても, フェライト粒子による腫瘍の信号強度低下の程度により, 両者の鑑別については結節の悪性度の推定に有用であると考えられる.

Key words ferrite particle, magnetic resonance imaging, reticuloendothelial system, hepatocellular carcinoma, hyperplastic nodule

現在肝の磁気共鳴診断 (magnetic resonance imaging, MRI) において, 網内系造影剤であるフェライト粒子が話題の1つになっており, 転移性肝癌や肝細胞癌の検出能を検討した動物実験や前臨床的な報告が散見される^{1)~4)}. 静脈内投与されたフェライト粒子は, 大部分が肝内の Kupffer 細胞に貪食され T2 時間を短縮させ, 正常肝組織の著明な信号低下をきたす⁵⁾. 通常, 転移性肝癌や肝細胞癌内には Kupffer 細胞が存在しないためこのような信号低下はみられず, 正常肝組織とのコントラストが増加し検出能が向上するとされている^{1)~4)}.

一方各種画像診断法の進歩に伴って, 腫瘍径 2cm 以下のいわゆる小肝細胞癌 (small liver cancer) の発見が十分に可能とな

り, 肝細胞癌の予後に著しい改善がみられるようになってきている⁶⁾. しかしながら同時に, 腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia⁷⁾) をはじめとする種々の肝細胞性結節性病変が数多く検出されるようになり, 肝細胞癌との鑑別が診断上ならびに治療上の重要な問題になっている⁸⁾. これらの鑑別には経動脈性門脈造影下コンピュータ断層撮影⁹⁾¹⁰⁾ (computed tomography during arterial portography, CTAP) での結節内門脈血流¹¹⁾¹²⁾や MRI の T2 強調画像における信号強度¹³⁾の評価が有用であることが報告されているが, 万全ではない. 一般に, 病理組織学的に Kupffer 細胞は古典的肝細胞癌内には認められないのに対して¹⁴⁾, 腺腫様過形成内には少なからず認められ¹⁵⁾¹⁶⁾, MRI にお

Abbreviations: C/N, contrast to noise ratio; CT, computed tomography; CTAP, computed tomography during arterial portography; HCC, hepatocellular carcinoma; HN, hyperplastic nodule; MRI, magnetic resonance imaging; post/pre SIR, postcontrast to precontrast signal intensity ratio; ROI, region of interest;

いてフェライト粒子が肝細胞癌の検出能を向上させるのみならず腺腫様過形成との鑑別能をも向上させるものと期待できる。

本論文では、MRI用網内系造影剤であるフェライト粒子を用い、ラットに実験的に作製した肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) および過形成性結節 (hyperplastic nodule, HN) について、その描出率ならびに信号強度に及ぼす影響について検討し、その有用性について考察を加えた。

材料および方法

1. フェライト粒子

1. フェライト粒子として、Biomag model 4125 (Advanced Magnetics, Cambridge, 米国) を使用した。Biomag model 4125 溶液 1ml 中には 10^8 個の粒子が存在し、 $268 \mu\text{mol}$ の鉄原子を含有している。個々の粒子は超磁性体であるマグネタイトの結晶を親水性ポリマーで被覆してあるもので、粒子径は $0.5 - 1.0 \mu\text{m}$ である⁹⁾。この溶液を生理食塩水にて $15 \mu\text{mol Fe/ml}$ の濃度に希釈し実験に使用した。

2. 使用 MRI 装置および撮像条件

正磁場強度 1.5 テスラ超伝導型 MRI 装置 Signa (GE medical systems, Milwaukee, 米国) を使用した。パルス系列としてスピンエコー (spin echo, SE) 法を使用し、SE500/20 [繰り返し時間 (repetition time, TR)/エコー時間 (echo time, TE)], SE2500/25, SE2500/80, SE800/20, SE800/40 の 5 つのシーケンスを用い横断像を撮像した。前三者はそれぞれ T1 強調画像、プロトン密度強調画像、T2 強調画像として一般的に日常臨床で使用されているものである。受信コイルとして四肢用コイルを使用し撮像範囲径 8cm, スライス厚 5mm, スライス間隔 1.5mm, マトリックス (matrix) 256×128 , 励起回数 4 回の条件で撮像を行った。

3. 実験動物

ウィスター系雄ラット 12 匹を使用した。発癌物質として 3'-methyl-4-dimethylamino azobenzene (3'metDAB) を用いた。まず、約 300g のラットを 0.06% 3'metDAB 混合飼料 (オリエンタル酵母, 東京) にて 6 週間飼育した。その後通常飼料に戻した上で、四塩化炭素 (和光純薬, 大阪) 2ml/kg と同量のオリブオイルの混合物を連続 14 週間にわたり週 2 回皮下注射した¹⁰⁾。飼育後の体重は 254-408g であった。この方法により、飼育開始 20 日目までには HCC, HN を含めた様々な大きさの肝腫瘍が形成され、これらを実験に供した。

II. 実験方法

1. MRI の撮像

ラットをペントバルビタール (大日本, 大阪) 30mg/kg の腹腔内投与により麻酔し、まずフェライト粒子投与前の MRI を前述の 5 つのシーケンスを用いて撮像した。その後、生理食塩水にて $15 \mu\text{mol Fe/ml}$ の濃度に希釈したフェライト粒子 $15 \mu\text{mol Fe/kg}$ をラットの尾静脈よりゆっくりと静注し、静注 1 時間後より再度同様に MRI を撮像した。

2. 組織学的検討

すべてのラットを、MRI 撮像後ただちに過量のペントバルビタールの腹腔内投与により屠殺した。開胸下に胸部下行大動脈に留置針を挿入し右心房を切開した後に、ヘパリン加生理食塩

水約 100ml, ついで 10%ホルマリン溶液約 300-400ml を還流させた。この操作によりラットの肝臓は体内でかなり固定され、MRI の横断面に合わせた裁断が可能となり腫瘍と MRI 像との対比が容易であった。肉眼的に腫瘍の個数、大きさ、部位を確認した後、再度 10%ホルマリン溶液内にて固定を行い、ヘマトキシリン・エオジン染色および Prussian blue 染色にて腫瘍の組織学的な検討ならびにフェライト粒子の沈着の有無を検討した。

3. 画像解析

部分容積効果 (partial volume effect) の影響をできる限り避けるため、腫瘍径 5mm 以上の病変を対象として検討をおこなった。まず、腫瘍の正常肝に対する相対的信号強度を、高信号、軽度高信号、等信号、軽度低信号、低信号の 5 段階にわけ、腫瘍の描出率とともに各シーケンスごとに HCC と HN およびフェライト粒子投与前後間で比較検討した。また、腫瘍の辺縁の性状、形、信号強度の均一性についても各シーケンスごとにフェライト粒子投与前後で検討した。さらに、画像上に関心領域 (region of interest, ROI) を設定して腫瘍、周囲肝、バックグラウンドの信号強度を測定し、個々の腫瘍に関して信号ノイズ比 (signal to noise ratio, S/N), コントラストノイズ比 (contrast to noise ratio, C/N) をフェライト粒子投与前後で各シーケンスごとに算出した。腫瘍の信号強度測定の際、正常肝に対する相対的信号強度が等信号のため腫瘍の検出が不能で ROI の測定が困難な場合には、別の検出可能なシーケンス上での部位を参考にして ROI の設定をおこなった。なお S/N は腫瘍の信号強度をバックグラウンドノイズの標準偏差で除算したもの、C/N の信号強度から周囲肝の信号強度を減算しバックグラウンドノイズの標準偏差で除算したものとして算出し、HCC と HN 間およびフェライト粒子投与前後間で比較した。また個々の腫瘍のフェライト粒子投与による信号強度の変化を見る目的で、投与後の腫瘍の信号強度を投与前の信号強度で除算し信号強度比 (postcontrast to precontrast signal intensity ratio, post/pre SIR) を算出し HCC と HN 間で比較をおこなった。

4. 統計学的処理

腫瘍の相対的信号強度および描出率については、 χ^2 検定法を用い HCC と HN 間およびフェライト粒子投与前後間での有意差を検討した。S/N および C/N については HCC と HN 間およびフェライト粒子投与前後間で、post/pre SIR については HCC と HN 間で、Mann-Whitney-Wilcoxon 検定法を用いて有意差を検討した。

成 績

1. 腫瘍の検出率と相対的信号強度

12 匹のラットには総数 146 結節 (HCC 40 結節, HN 106 結節) が形成された。HCC は径 3-27mm, HN は径 1-10mm であり、これらのうち径 5mm 以上の HCC 25 結節, HN 14 結節を検討に用いた。これらの描出率と相対的信号強度を表 1 に示す。フェライト粒子投与前では、HCC は SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 といった長い TR・TE を用いて T2 強調を強めたシーケンスにおいて大部分が高信号もしくは軽度高信号を示

し描出率もそれぞれ96%, 100%, 100%と非常に良好であったのに対して, SE500/20, SE800/20 といった短い TR・TE を用いて T1 強調を強めたシーケンスにおいて信号強度がより低い傾向にあり等信号を示すものが多く描出率もそれぞれ68%, 56%と低かった. HN においても同様に長い TR・TE を用いた SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 での描出率はそれぞれ71%, 93%, 93%と高かったが, その信号強度は HCC に比べてより低い傾向にあり両者の信号強度の間には SE800/40 (P<.05), SE2500/25 (P<.05), SE2500/80 (P<.01) において有意差が認められた. 短い TR・TE を用いた SE500/20, SE800/20 において, HN の大部分は等信号を示したため描出率はそれぞれ21%, 36%と非常に低かった.

フェライト粒子投与後では, HCC はすべてのシーケンスにおいて相対的信号強度が上昇し投与前に比べより高信号に描出された. この相対的信号強度の上昇によって, 短い TR・TE を用いた SE500/20, SE800/20 における描出率はともに96%と著明に改善され, 長い TR・TE を用いた SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 での100%の描出率とほぼ同等の結果が得られた. HN においては, シーケンスの TR・TE の長さにより描出率および相対的信号強度に全く逆の変化が生じた. すなわち, 短い TR・TE を用いた SE500/20, SE800/20 においては HCC と同様に信号強度が上昇し描出率もそれぞれ64%, 71%と向上したのに対して, 長い TR・TE を用いた SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 においては信号強度はかえって低下し, 特に SE2500/25, SE2500/80 では等信号を示す病変が増加したため描出率もそれぞれ64%, 43%とかなりの低下をみた. この信号強度の低下により, SE800/40 において1結節(7%), SE2500/25 において4結節(23%), SE2500/80 において7結節(50%)の HN が, フェライト粒子投与により高信号もしくは軽

度高信号を示す病変から等信号を示す病変へと変化し検出不能となった(図1, 2). これに対してほとんどの HCC はより明瞭に描出されるようになり, 等信号化して検出不能となったものは1結節もなかった. またフェライト粒子投与後では, HCC と HN の相対的信号強度の間に SE500/20 (P<.05), SE800/20 (P<.05), SE800/40 (P<.01), SE2500/25 (P<.01), SE2500/80 (P<.01) のすべてのシーケンスにおいて有意差が認められるようになった.

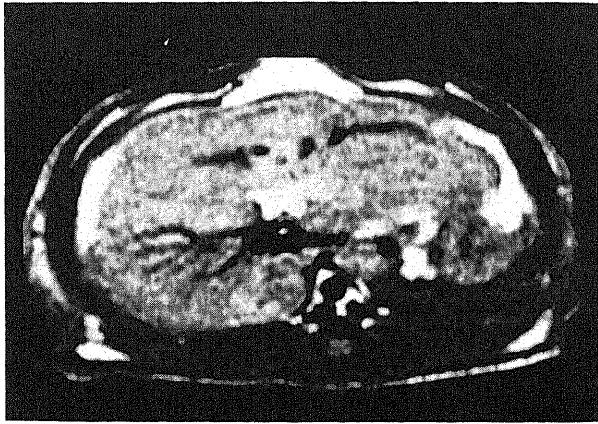
II. 腫瘍の形状および信号強度の均一性

フェライト粒子投与前では, 腫瘍径 20mm 以上の著明に進行した HCC3 結節を除いて, 検出可能な HCC および HN は辺縁平滑で境界明瞭な円形の病巣として描出された. HCC の信号強度は, SE500/20 および SE800/20 では10結節(40%)において, SE800/40 では12結節(48%)において, SE2500/25 および SE2500/80 では19結節(76%)において不均一であった. これに対して, HN の信号強度は SE2500/80 で5結節(36%)が, その他のすべてのシーケンスで3結節(21%)が不均一であったに過ぎなかった. フェライト粒子投与により, HCC の形状および信号強度の均一性には特に変化は認められず, 腫瘍径 20mm 以上の HCC3 結節を除いたすべての HCC は辺縁平滑で境界明瞭な円形の病巣として描出され, 不均一に描出された病巣数もすべてのシーケンスにおいて投与前と全く同じであった. HN の2結節においてフェライト粒子による不均一な濃染がみられ, SE800/20, SE800/40, SE2500/25 において投与前には均一な信号強度を示し円形であったもので投与後には信号強度は不均一となり不整な形態を示すようになった(図1). この2結節を除いた残りのすべての HN は, 投与前と同様に辺縁平滑で境界明瞭な円形の病巣として描出された. 結果として HN の信号強度は, SE500/20 では3結節(21%)が, SE800/

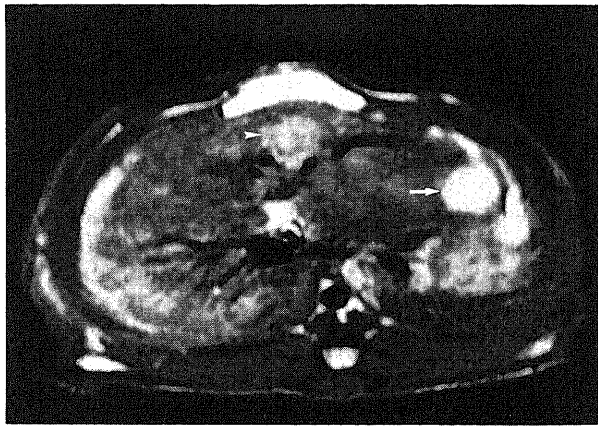
Table 1. Visibility and relative signal intensity of 25 hepatocellular carcinomas and 14 hyperplastic nodules

| Image type | Tumor type | No. of visible lesions | Signal intensity relative to normal liver | | | | | p value |
|--------------|------------|------------------------|---|-----------|-----|-----------|------|---------|
| | | | Hyper | sl. Hyper | Iso | sl. Hyper | Hypo | |
| precontrast | | | | | | | | |
| SE 500/20 | HCC | 17 (68%) | 0 | 2 | 12 | 5 | 6 | >.1 |
| | HN | 3 (21%) | 0 | 1 | 11 | 1 | 1 | |
| SE 800/20 | HCC | 14 (56%) | 0 | 6 | 15 | 2 | 2 | >.1 |
| | HN | 5 (36%) | 0 | 3 | 9 | 2 | 0 | |
| SE 800/40 | HCC | 24 (96%) | 11 | 12 | 2 | 0 | 0 | <.05 |
| | HN | 10 (71%) | 4 | 4 | 6 | 0 | 0 | |
| SE 2500/25 | HCC | 25 (100%) | 21 | 4 | 0 | 0 | 0 | <.05 |
| | HN | 13 (93%) | 4 | 9 | 1 | 0 | 0 | |
| SE 2500/80 | HCC | 25 (100%) | 23 | 2 | 0 | 0 | 0 | <.01 |
| | HN | 13 (93%) | 4 | 9 | 1 | 0 | 0 | |
| postcontrast | | | | | | | | |
| SE 500/20 | HCC | 24 (96%) | 11 | 13 | 1 | 0 | 0 | <.05 |
| | HN | 9 (64%) | 2 | 7 | 5 | 0 | 0 | |
| SE 800/20 | HCC | 24 (96%) | 13 | 11 | 1 | 0 | 0 | <.05 |
| | HN | 10 (71%) | 2 | 8 | 4 | 0 | 0 | |
| SE 800/40 | HCC | 25 (100%) | 21 | 4 | 0 | 0 | 0 | <.01 |
| | HN | 10 (71%) | 3 | 7 | 4 | 0 | 0 | |
| SE 2500/25 | HCC | 25 (100%) | 23 | 2 | 0 | 0 | 0 | <.01 |
| | HN | 9 (64%) | 4 | 5 | 5 | 0 | 0 | |
| SE 2500/80 | HCC | 25 (100%) | 24 | 1 | 0 | 0 | 0 | <.01 |
| | HN | 6 (43%) | 3 | 3 | 8 | 0 | 0 | |

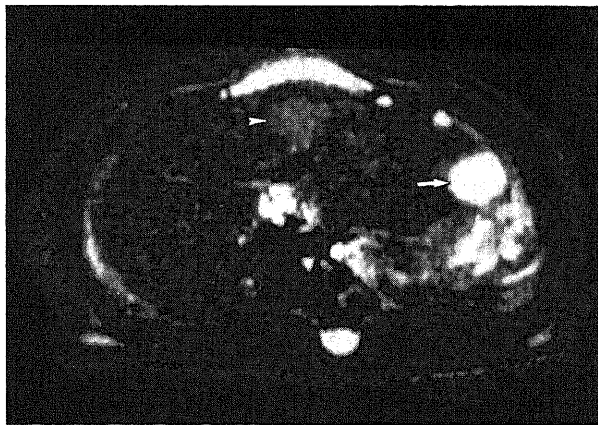
Note—HCC=hepatocellular carcinoma; HN=hyperplastic nodule; Hyper=hyperintense; sl. Hyper=slightly hyperintense; Iso=iso-intense; sl. Hypo=slightly hypointense; Hypo=hypointense. Differences in frequency of relative signal intensity between hepatocellular carcinomas and hyperplastic nodules were evaluated with χ^2 test.



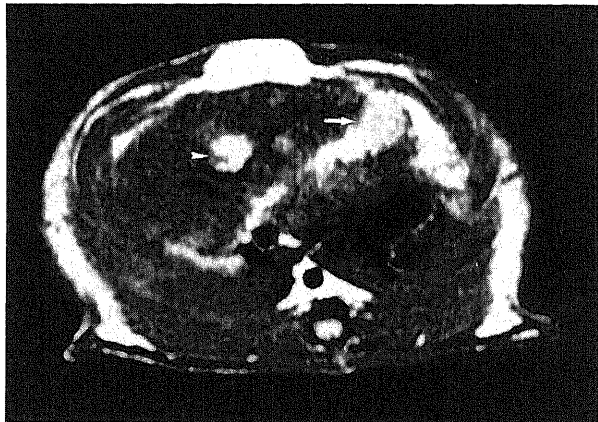
A



B



C



D

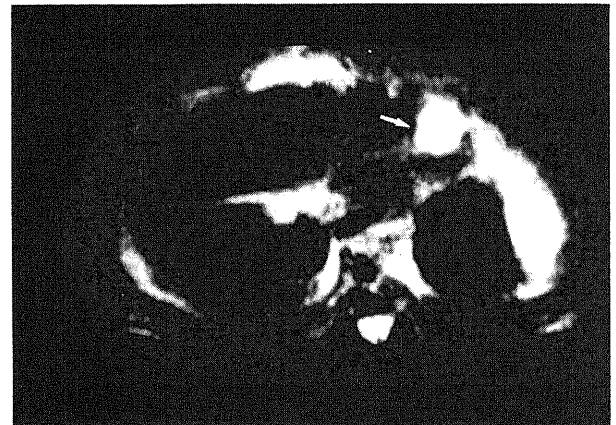
20, SE800/40, SE2500/25 では5結節 (36%) が, SE2500/80 では7結節 (50%) が不均一となった。

Ⅲ. 腫瘍の S/N, C/N および post/pre SIR

HCC と HN の S/N ならびに C/N を表2および表3に, 投与前後別の S/N ならびに C/N の散布図を図3から図6に示す. フェライト粒子投与前では, HCC の S/N ならびに C/N は SE2500/80 においてのみ HN に比べて有意に高値を示したが ($P < .01$), その他のシーケンスでは両者間に有意差は認められなかった (表2, 3). 個々の病巣の S/N および C/N は, SE500/20, SE800/20, SE800/40, SE2500/25 においては, HCC と HN 間で完全に重複しあっており両者の鑑別は不可能

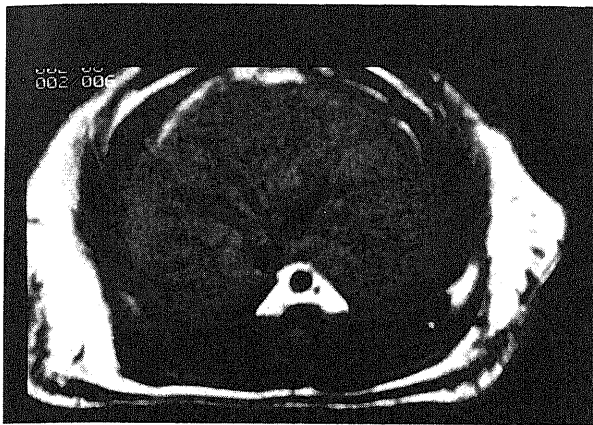


E



F

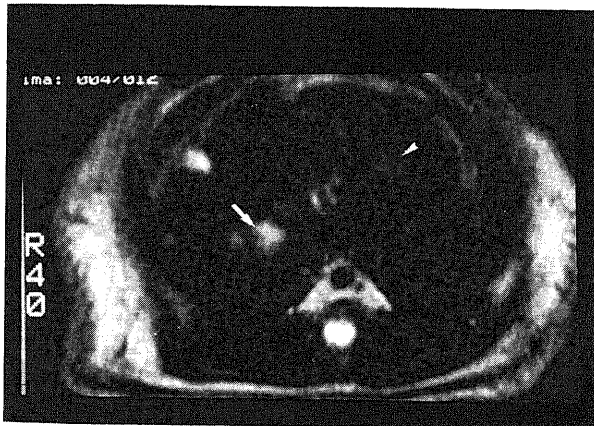
Fig. 1. MR images of HCC (arrow in B-F) and HN (arrow-head in B-E). A) precontrast SE500/20 image. The HCC and HN are isointense relative to the surrounding normal liver tissue and are not detected on SE500/20. B) precontrast SE2500/25 image. C) precontrast SE2500/80 image. The HCC is hyperintense and the HN is slightly hyperintense on SE2500/25 and SE2500/80. D) postcontrast SE500/20 image. Following the intravenous administration of ferrite particles, the HCC and HN become hyperintense and are easily detected on SE500/20. E) postcontrast SE2500/25 image. F) postcontrast SE2500/80 image. Following the intravenous administration of ferrite particles, the HCC become more hyperintense on SE2500/25 and SE2500/80, while the HN become less hyperintense and turns from a homogeneous round lesion in precontrast images to an inhomogeneous crinkled one and turns from a slightly hyperintense visible lesion in precontrast image to an isointense invisible one on SE2500/80.



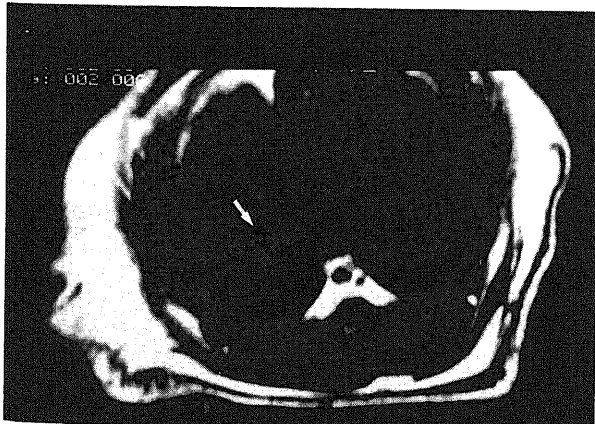
A



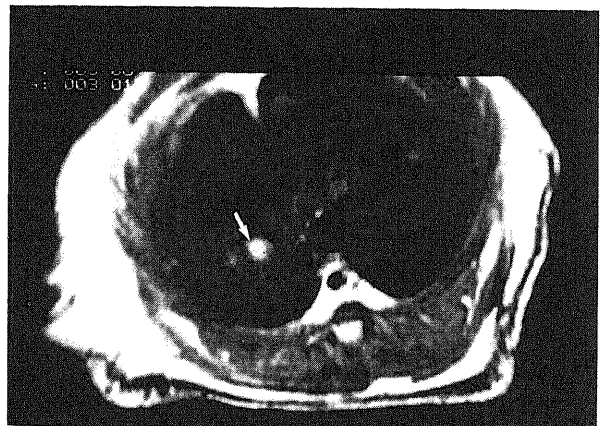
B



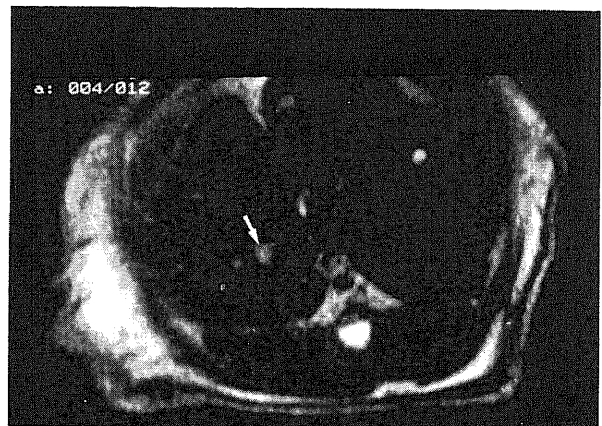
C



D



E



F

であると考えられた。S/N および C/N の平均値で有意差のみられた SE2500/80 においてさえも、かなりの重複がみられ HCC と HN の十分な鑑別は困難であるものと思われた (図 3, 4)。

フェライト粒子投与により、HCC の S/N はいずれのシーケンスにおいても変化が認められなかったのに対して、HN の S/N は SE800/20 ($P < .05$), SE800/40 ($P < .05$), SE2500/25 ($P < .01$), SE2500/80 ($P < .01$) において有意な低下が認められた。また、HCC の C/N はすべてのシーケンスにおいて有意に上昇し ($P < .01$), HN の C/N も SE500/20 および SE800/20 において有意な上昇が認められた ($P < .01$)。SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 においては、HN の C/N に有意な変化は認められなかった。結果的にフェライト粒子投与後では、

Fig. 2. MR images of HCC (arrow in B-F) and HN (arrow-head in B and C). A) precontrast SE500/20 image. The HCC and HN are isointense and are not detected on SE500/20. B) precontrast SE2500/25 image. C) precontrast SE2500/80 image. The HCC is hyperintense and the HN is slightly hyperintense on SE2500/25 and SE2500/80, and signal intensity of the HCC is more hyperintense than that of the HN obviously. D) postcontrast SE500/20 image. Following the intravenous administration of ferrite particles, the HCC become hyperintense and are easily detected, while the HN is isointense and undetected on SE500/20. E) postcontrast SE2500/25 image. F) postcontrast SE2500/80 image. Following the intravenous administration of ferrite particles, the HCC is hyperintense on SE2500/25 and SE2500/80, while the HN become invisible on SE2500/25 and on SE2500/80.

HCC の S/N ならびに C/N は HN に比べて, SE500/20 ($P < .05$), SE800/20 ($P < .05$), SE800/40 ($P < .01$), SE2500/25 ($P < .01$), SE2500/80 ($P < .01$) のすべてのシーケンスにおいて有意に高値を示すようになった (表 2, 3). フェライト粒子投与により HCC と HN 間の S/N および C/N の重複は, SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 において著明に減少し, 投与前に比し両者の鑑別能は著明に向上した (図 5, 6).

HCC と HN の post/pre SIR を表 4, その散布図を図 7 に示す. HCC の post/pre SIR は HN に比し, SE800/40 ($P < .05$), SE2500/25 ($P < .01$), SE2500/80 ($P < .01$) において有意に高値を示した (表 4). HCC では, いずれのシーケンスにおいても post/pre SIR の平均値はほぼ 1 で差がなかったのに対して, HN ではシーケンスの TR・TE が長くなるにつれてより低値を示し 1 以下の値をとった. HCC と HN 間の post/pre SIR の重複は TR・TE が長くなるにつれてより減少し, 特に SE2500/80 では両者間の差が最も明瞭にみられ, フェライト粒

子投与後の S/N および C/N の検討結果と同様の結果が得られた (図 7).

フェライト粒子投与後の S/N で, SE800/40 において 15 以下の値をとった HN 6 結節 (43%), SE2500/25 において 30 以下の値をとった HN 8 結節 (57%), SE2500/80 において 5 以下の値をとった HN 10 結節 (71%) は完全に HCC と鑑別が可能であった. さらにこれらの 3 つのシーケンスでのしきい値を総合し, 少なくともいずれか 1 つのしきい値を満たす HN は 12 結節 (86%) に及んだ. 投与前においてこれらのしきい値では, SE800/40 で 1 結節 (7%), SE2500/25 および SE2500/80 で 2 結節 (14%) の HN のみが HCC と鑑別できたに過ぎず, フェライト粒子投与によりこれらのシーケンスにおいて両者の鑑別能が著明に向上した. また post/pre SIR の値が 0.75 以下であった HN は SE800/40 において 6 結節 (43%), SE2500/25 において 8 結節 (57%), SE2500/80 において 10 結節 (71%) にみられ, これらの HN は完全に HCC と鑑別可能であった. 以上のごとく

Table 2. The mean S/N of hepatocellular carcinomas and hyperplastic nodules before and after administration of ferrite particles

| Sequence | S/N of HCC | | S/N of HN | |
|----------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | Mean±SD | Range | Mean±SD | Range |
| SE 500/20 | | | | |
| precontrast | 31.0±4.5 | 19.7-39.5 | 32.0±6.6 | 16.6-41.8 |
| postcontrast* | 34.2±6.3 | 22.1-49.0 | 29.7±7.3 | 21.9-45.7 |
| SE 800/20 | | | | |
| precontrast | 34.4±4.2 | 27.6-45.9 | 36.0±5.9 | 25.7-48.6 |
| postcontrast* | 35.3±7.0 | 22.8-51.1 | 31.2±6.0 | 23.7-46.1 |
| SE 800/40 | | | | |
| precontrast | 21.7±3.2 | 14.9-31.8 | 20.0±3.5 | 13.3-27.6 |
| postcontrast** | 21.9±4.6 | 15.0-33.0 | 16.3±4.4 | 12.2-26.3 |
| SE 2500/25 | | | | |
| precontrast | 42.7±6.9 | 30.2-59.9 | 39.2±7.2 | 24.2-51.3 |
| postcontrast** | 44.8±8.7 | 32.9-61.8 | 30.4±8.5 | 21.4-48.7 |
| SE 2500/80 | | | | |
| precontrast** | 14.9±5.7 | 7.3-31.2 | 9.6±5.0 | 4.7-22.6 |
| postcontrast** | 15.2±6.8 | 5.5-28.0 | 5.9±5.8 | 1.9-24.1 |

Note—HCC=hepatocellular carcinoma; HN=hyperplastic nodule; SD=1 standard deviation. Significant difference between values of HCCs and HNs (*, p value<.05; **, p value<.01)

Table 3. The mean C/N to the surrounding liver of hepatocellular carcinomas and hyperplastic nodules

| Sequence | C/N of HCC | | C/N of HN | |
|----------------|------------|-----------|-----------|----------|
| | Mean±SD | Range | Mean±SD | Range |
| SE 500/20 | | | | |
| precontrast | -7.3±5.3 | -18.6-1.2 | -6.3±5.9 | 21.7-3.5 |
| postcontrast* | 11.8±6.0 | -0.3-26.6 | 7.3±7.1 | 0.5-23.3 |
| SE 800/20 | | | | |
| precontrast | 1.7±4.8 | -5.1-13.2 | 3.3±6.3 | 7.0-15.9 |
| postcontrast* | 13.9±7.0 | 1.4-29.7 | 9.8±7.1 | 2.3-24.7 |
| SE 800/40 | | | | |
| precontrast | 6.5±3.5 | -0.3-16.6 | 4.8±3.2 | 1.9-12.4 |
| postcontrast** | 13.1±4.9 | 6.2-24.2 | 7.5±5.3 | 3.4-17.5 |
| SE 2500/25 | | | | |
| precontrast | 15.3±6.8 | 2.8-32.5 | 11.8±8.1 | 0.5-23.9 |
| postcontrast** | 28.2±8.6 | 16.3-45.2 | 13.8±9.3 | 4.2-32.1 |
| SE 2500/80 | | | | |
| precontrast** | 6.4±5.3 | -0.3-22.7 | 1.1±5.1 | 3.8-18.1 |
| postcontrast** | 12.0±6.3 | 2.3-24.8 | 2.7±6.9 | 2.3-20.9 |

Note—HCC=hepatocellular carcinoma; HN=hyperplastic nodule; SD=1 standard deviation. Significant difference between values of HCCs and HNs (*, p value<.05; **, p value<.01)

フェライト粒子投与による両者の鑑別に際し、より長い TR・TE を用い T2 強調を強めたシーケンスとりわけ SE2500/80 の有用性が高かった。

Ⅳ. 腫瘍内のフェライト粒子沈着

Prussian blue 染色による検討では、フェライト粒子はすべて

の HCC25 結節内には全く検出できなかった (図 8)。一方 HN 内には、著明な嚢胞変性をきたした 1 結節を除いて、種々の量のフェライト粒子の沈着が証明された (図 9)。7 結節では周囲肝組織と同程度の、6 結節ではやや少ない量のフェライト粒子が主に類洞壁内の Kupfer 細胞に相当すると思われる細胞

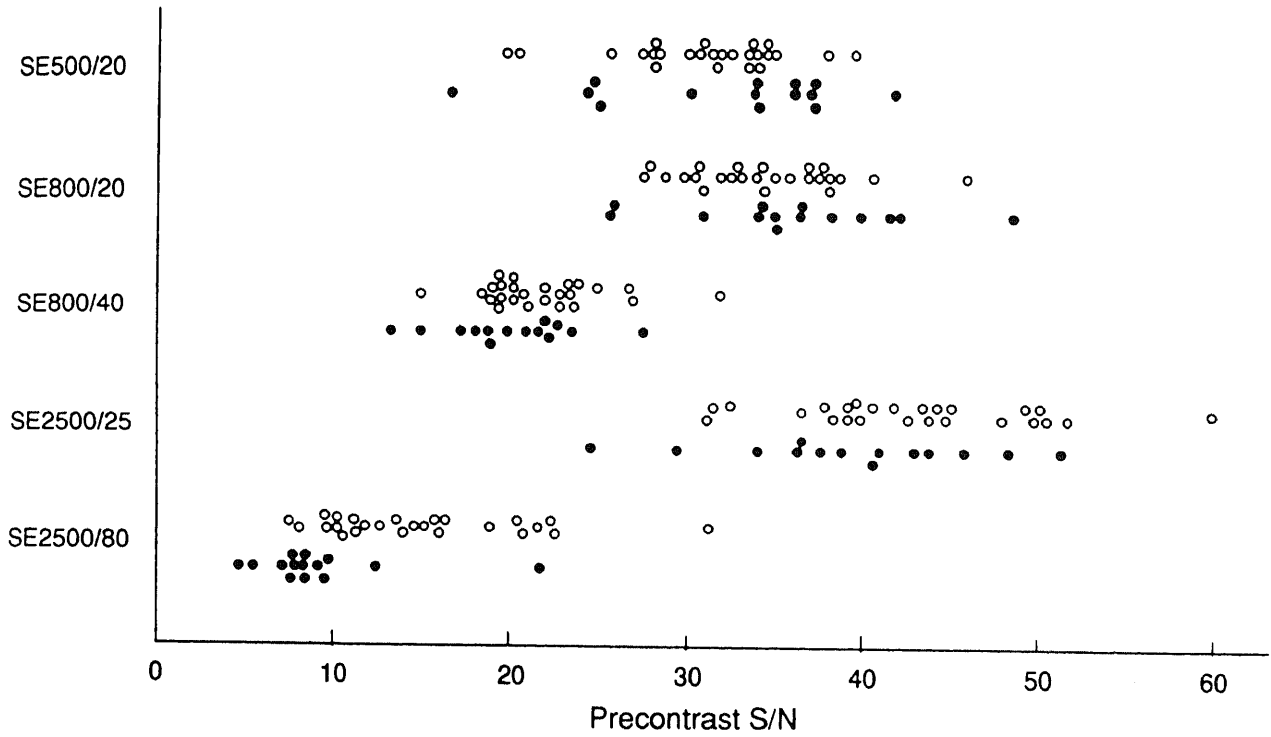


Fig. 3. The scattered plots of precontrast S/N values of HCC and HN. ○=HCC, ●=HN.

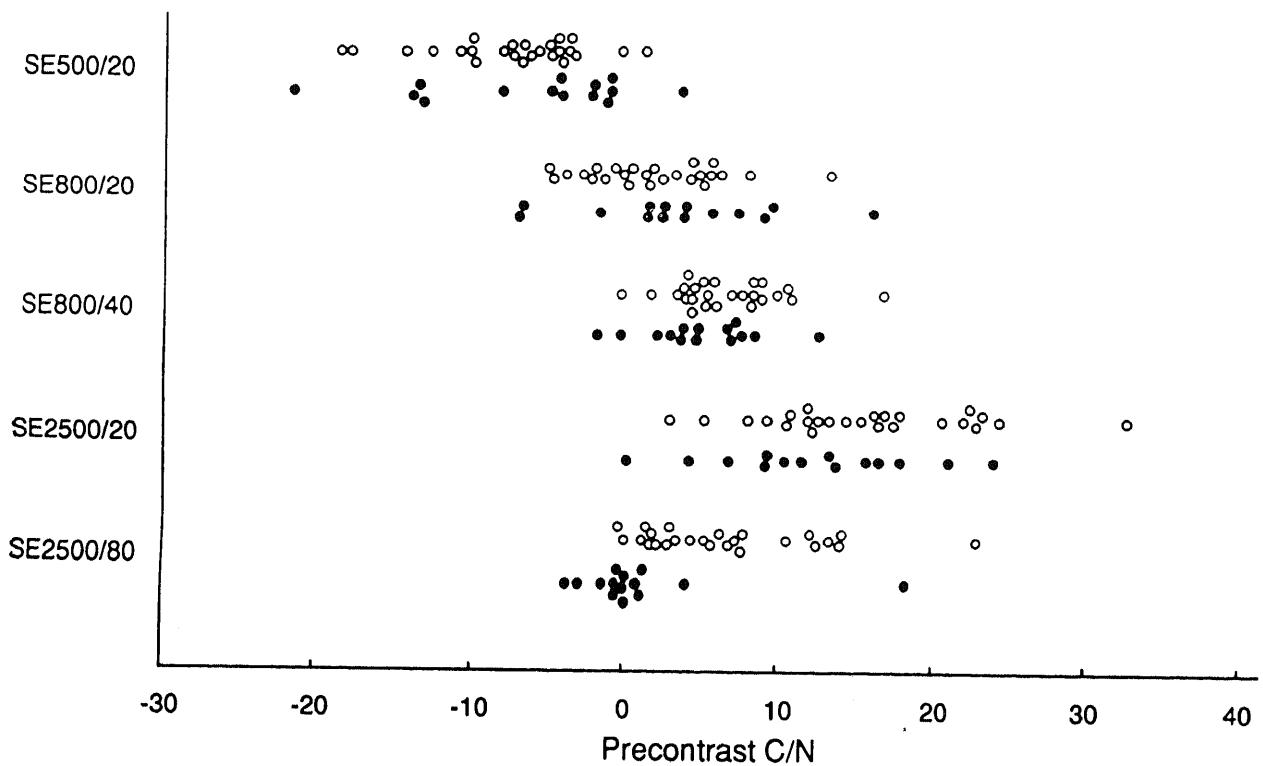


Fig. 4. The scattered plots of precontrast C/N values of HCC and HN. ○=HCC, ●=HN.

内に認められ、その腫瘍内分布はいずれも概ね均一であった。

考 察

近年肝細胞癌の早期発見のために肝硬変患者に対して、超音波検査 (ultrasonography, US) やコンピューター断層撮影

(computed tomography, CT), MRI などが広く施行されるようになり微少な肝細胞癌の発見に効果をあげている⁹⁾。さらにこれらの画像診断の進歩に伴って、いわゆる境界病変と総称される肝細胞性結節性病変が数多く発見されるようになってきている^{8)~12)}。これらの病変は一般に腺腫様過形成と呼ばれるが、そ

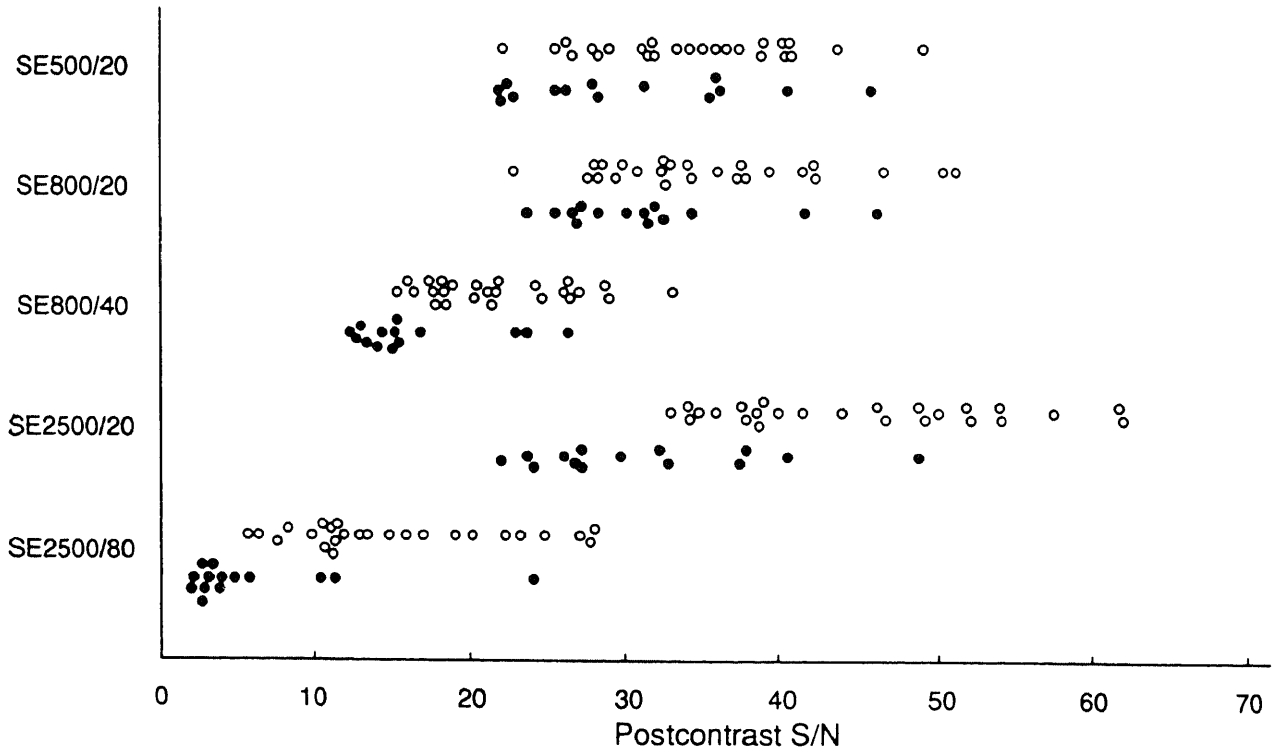


Fig. 5. The scattered plots of postcontrast S/N values of HCC and HN. ○=HCC, ●=HN.

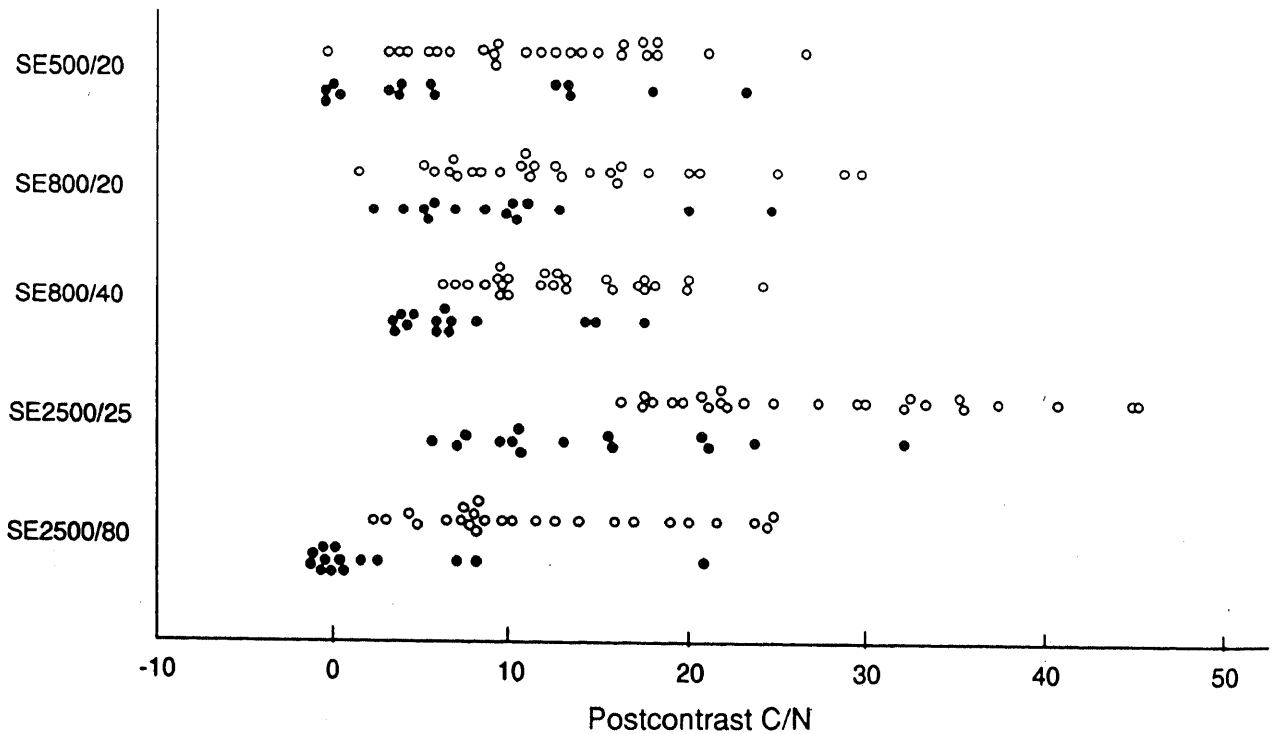


Fig. 6. The scattered plots of postcontrast C/N values of HCC and HN. ○=HCC, ●=HN.

の中には比較的再生結節に近い組織像を示すもの (ordinary adenomatous hyperplasia) から高分化型肝細胞癌に類似するもの (atypical adenomatous hyperplasia), あるいは明らかな古典的肝細胞癌を内包するものなどが含まれる¹⁰⁾¹⁸⁾。さらに肝細胞癌にも高分化型のものからより分化度の低い古典的肝細胞癌が

存在する。このように、肝硬変には再生結節から腺腫様過形成、高分化型肝細胞癌、古典的肝細胞癌まで種々の組織学的悪性度を示す結節性病変がみられ、临床上非常に重要な問題となっている。この問題の解決には生検による組織学的診断が最も重要であることはいうまでもないが、画像診断により肝細胞

Table 4. The mean post/pre SIR of hepatocellular carcinomas and hyperplastic nodules

| | Post/pre SIR of HCC | | Post/pre SIR of HN | |
|--------------|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | Mean±SD | Range | Mean±SD | Range |
| SE 500/20 | 1.07±0.16 | 0.82-1.43 | 1.02±0.21 | 0.73-1.45 |
| SE 800/20 | 1.03±0.16 | 0.79-1.45 | 0.94±0.19 | 0.68-1.33 |
| SE 800/40* | 1.02±0.19 | 0.77-1.41 | 0.84±0.19 | 0.57-1.18 |
| SE 2500/25** | 1.05±0.19 | 0.79-1.53 | 0.78±0.21 | 0.52-1.28 |
| SE 2500/80** | 1.04±0.20 | 0.73-1.49 | 0.61±0.26 | 0.32-1.19 |

Note—HCC=hepatocellular carcinoma; HN=hyperplastic nodule; SD=1 standard deviation
Significant difference between values of HCCs and HNs (*, p value<.05; **, p value<.01)

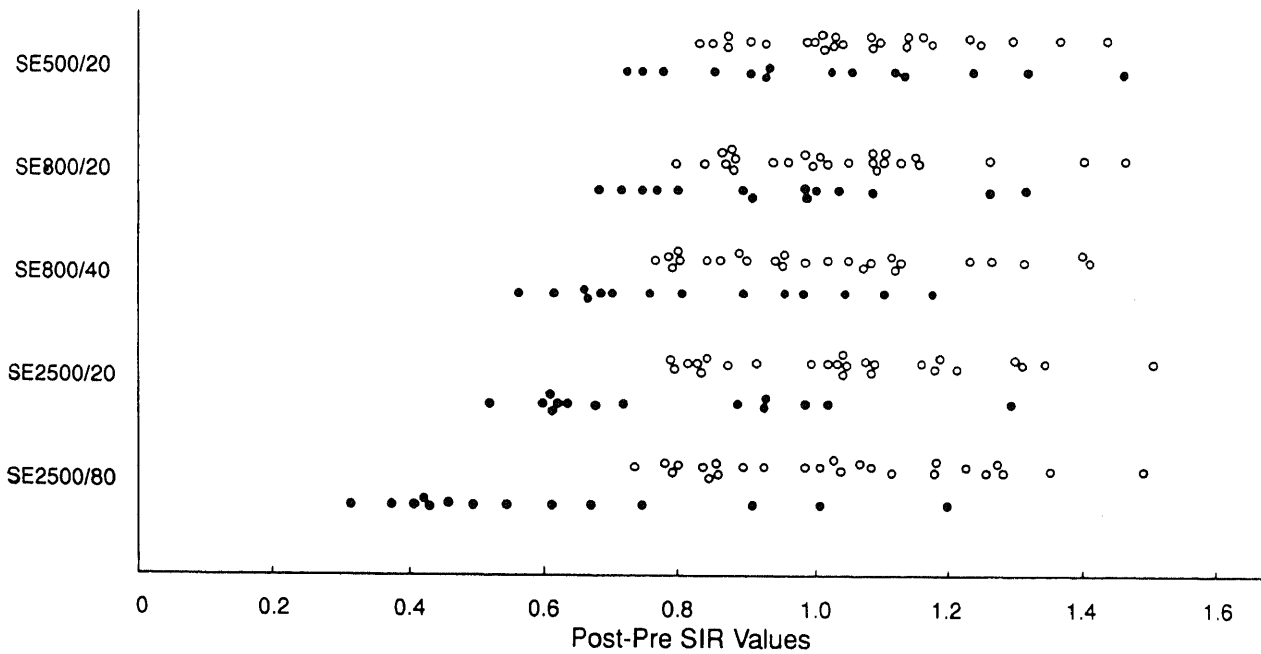


Fig. 7. The scattered plots of post/pre SIR values of HCC and HN. ○=HCC, ●=HN.

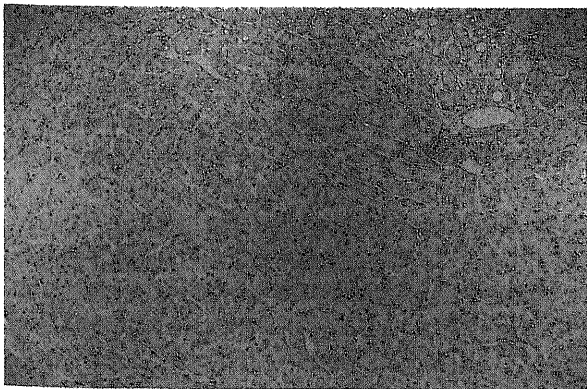


Fig. 8. Histologic specimen of HCC (Prussian blue iron stain, original magnification, ×200). Stainable iron is not found in HCC.

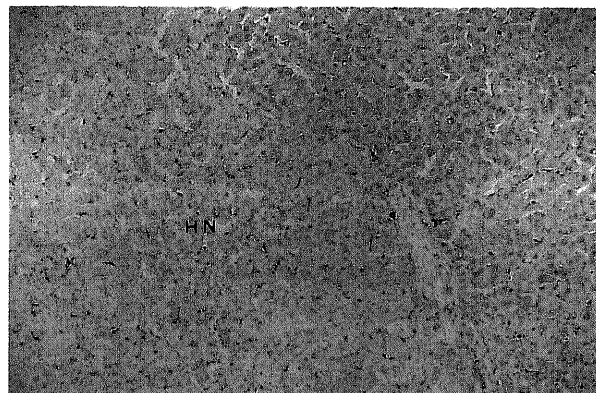


Fig. 9. Histologic specimen of HN (Prussian blue iron stain, original magnification, ×200). Stainable iron is found in HN and surrounding liver tissue. The ferrite particles are seen mainly sinusoidal lining cells, probably corresponding to Kupffer cells.

癌と腺腫様過形成を鑑別すること、ひいてはこれらの結節性病変の悪性度を推定することは臨床的意義のあることである。

腺腫様過形成と小肝細胞癌の US および CT 所見は非特異性であり、また高分化型肝細胞癌は腺腫様過形成と同様に動脈造影上は多血性ではないために肝動脈造影でも両者の鑑別は困難である¹⁹⁾。コロイド肝シンチグラフィ、MRI、CTAP が両者の鑑別に有用であることが報告されている。コロイド肝シンチグラフィにおいて、^{99m}Tc スズコロイドなどの粒子はフェライト粒子と同様に Kupffer 細胞をはじめとした網内系細胞に貪食される。一般に、Kupffer 細胞は腺腫様過形成内に存在し、古典的肝細胞癌内には存在しないため、前者には集積するが後者には集積せず欠損像として描出され両者の鑑別が可能である²⁰⁾。しかしながらシンチグラフィの空間分解能は低く、シングルフォトンエミッション CT (single photon emission CT) を用いたとしても径 2cm 以下の病変の評価は困難であり²¹⁾、鑑別を要する病変の大部分が径 2cm 以下の小病変であることを考えると精度の高い方法とはいえない。一方 MRI においては、腺腫様過形成の多くは周囲肝組織に比べて T1 強調画像では高信号、T2 強調画像では低信号を示すのに対して、ほとんどの古典的肝細胞癌は T2 強調画像で高信号を示し、両者の鑑別に有用である¹⁹⁾。また高分化型肝細胞癌や異形性の高い腺腫様過形成は T2 強調画像で等信号を示す傾向にあり、結節の悪性度と T2 強調画像の信号強度との間には相関が認められる⁶⁾。また CTAP においては、古典的肝細胞癌は結節内門脈血流の欠損のために低吸収域として明瞭に描出されるのに対して、腺腫様過形成は結節内門脈血流の存在のため周囲肝組織と同様に濃染され、両者の鑑別に有用である¹¹⁾。そして高分化型肝細胞癌や異形性の高い腺腫様過形成ではその中間の淡い低吸収域として描出され、MRI と同様に CTAP の所見は結節の組織学的悪性度をよく反映すると報告されている⁸⁾¹²⁾。

本研究は MRI による肝細胞癌と腺腫様過形成の鑑別に際し、フェライト粒子を用いることによってさらに鑑別能が向上する可能性があることを示している。実験に用いたラットの HN は前癌病変と考えられ²²⁾、内部に Kupffer 細胞を含んでおり²³⁾、人における腺腫様過形成と類似した組織学的性格をもっている。またラットの HCC も人における肝細胞癌と同様に内部に Kupffer 細胞を含まず²⁴⁾、腫瘍内のフェライト粒子の動態を評価するのに適切な実験モデルであると考えられる。

組織学的検討により、静脈内投与されたフェライト粒子は Kupffer 細胞を主とする網内系細胞に選択的に取り込まれており、Prussian blue 染色により HN 内には周囲肝組織と同等量もしくはやや少ない程度のフェライト粒子が認められたのに対して、HCC 内には全く認められなかった。組織内のフェライト粒子は局所磁場の不均一を引き起こし周囲の水素原子核のスピン位相のずれを引き起こし、結果として T2 時間の短縮をもたらす信号強度を低下させるとされており⁵⁾、この信号強度の低下は長い TR・TE を用いて T2 強調を強めた画像にてより明瞭に認められる。本研究結果からも SE800/40、SE2500/25、SE2500/80 において、組織内に取り込まれたフェライト粒子を反映して、フェライト粒子投与により HN の相対的信号強度が有意に低下したのに対し HCC では変化は認められなかった。フェライト粒子による信号強度の低下が強く相対的信号強度が等信号となり腫瘍の検出が不能となったものが HN の一部に認められ、これは HN と HCC を鑑別する有用な徴候の 1 つと考

えられるが、最もフェライト粒子による信号強度低下に鋭敏な SE2500/80 においても半数の HN に認められたにすぎなかった。また、腫瘍の形態およびその変化は両者間に大きな差はなく、信号強度の均一性についても HCC と HN 間で差は認められるものの特徴的な所見とは思えず、定性的な評価のみでは両者の鑑別は十分ではないと考えられる。

腫瘍の信号強度を測定し、S/N、C/N、post/pre SIR を算出することにより鑑別能はより向上し、特に視覚的に信号強度の低下が明瞭でないものに対してこれらの定量的な評価は有用であると思われる。フェライト粒子投与後の S/N および C/N はすべてのシーケンスにおいて HN では HCC より有意に低値を示したが、SE500/20、SE800/20 といった短い TR・TE のシーケンスにおいては両群間での重なりのために有用性が乏しく、両者の鑑別のためには SE800/40、SE2500/25、SE2500/80 といった長い TR・TE のシーケンスを使用する必要があり、特に SE2500/80 といった T2 強調画像を用いることが望まれる。Post/pre SIR についても同様で長い TR・TE のシーケンスを使用する必要があり、特に T2 強調画像を用いてこれら S/N、C/N、post/pre SIR を算出することで鑑別能をかなり向上させることが可能であると考えられる。ただしラットの HN は T1 強調画像で等信号、T2 強調画像で軽度高信号を呈する傾向にあり、人の腺腫様過形成の典型的な信号強度 (T1 強調画像で高信号、T2 強調画像で低信号) とは異なるため、本研究で用いた S/N、C/N、post/pre SIR のしきい値をそのまま臨床に適用することはできず、さらに臨床的追試を重ねていく必要がある。フェライト粒子を用いた MRI による転移性肝癌や実験的肝細胞癌の検出能を検討した報告によれば、フェライト粒子投与により腫瘍の検出率は T1 強調画像においては著明に改善されるが T2 強調画像においてはほとんど変化がなく、T2 強調画像の有用性は乏しいとされている²⁵⁾。本研究上も T1 強調画像における HCC の描出率に関しては同様の結果で、フェライト粒子投与後の T1 強調画像では投与前の T2 強調画像とほぼ同等の高い描出率が得られるようになり、検査時間の短縮という点で有用性は高いと思われる。しかしながら、スライス厚の関係上 5mm 以上の病変を対象としたため、フェライト粒子投与前の T2 強調画像でも 100% の描出率が得られており、T2 強調画像の有用性に関してはより小さな病変を用いて検討をおこなう必要があると考えられる。HN の描出率に関しても、フェライト粒子投与により T1 強調画像においては著明に向上が認められるが投与前の T2 強調画像の描出率には及ばず、さらに投与後の T2 強調画像では HN 自体の信号強度低下により描出率はむしろ低下している。この信号強度低下は HN の検出という点からは障害となるが、HCC との鑑別には極めて有用である。組織内のフェライト粒子は T2 時間短縮を引き起こすため腫瘍内の粒子の有無を評価するためには、T2 強調画像は必要不可欠であると考えられる。また SE 法に比べてフェライト粒子による局所磁場の不均一により鋭敏で呼吸停止下に撮像が可能なパルス系列としてグラジエントエコー法があるが²⁶⁾、臨床的にはこれを使用することにより肝細胞癌の検出能や肝細胞癌と腺腫様過形成の鑑別能のさらなる向上が期待でき、検査時間短縮にも役立つものと思われる。

フェライト粒子による造影 MRI は臨床的にも肝細胞癌と腺腫様過形成の鑑別に非常に有用であるものと期待できるが、いくつかの問題点も存在する。まず、硬変肝組織におけるフェラ

イト粒子の分布の均一性や貧食能の低下が問題となりうる。なぜなら、多くの肝細胞癌や腺腫様過形成は慢性肝疾患と併発し、肝硬変に伴って発生するため、硬変肝組織におけるフェライト粒子の取り込みの低下や分布の不均一性は肝細胞癌と腺腫様過形成の検出能や鑑別能を低下させる要因となりうるからである。Elizondo ら²⁵⁾は、硬変肝組織では Kupffer 細胞の機能低下によりフェライト粒子の取り込み量が減少しその肝内分布が不均一となるため、SE 法を用いた場合には硬変肝組織の信号強度の低下は正常肝組織に比べて減弱しかつ不均一となることを報告している。しかしながら Clement ら²⁶⁾の検討においては、SE 法を用いた場合の硬変肝組織におけるフェライト粒子に対する反応性の低下は、組織学的な肝障害の程度とよく相関するものの、腫瘍と肝組織のコントラストの低下は軽微であり腫瘍の検出の妨げにはならないとしている。さらに、よりフェライト粒子に鋭敏なグラジエントエコー法を用いた場合は、硬変肝組織と正常肝組織の間で腫瘍と肝組織のコントラストには全く差は認められず腫瘍の検出能も同等であったとしている。以上のごとく、フェライト粒子を用いた MRI において肝硬変の存在は診断上の障害にはならず、特にグラジエントエコー法を用いた場合には肝硬変の有無に関わらず高い診断能が得られるものと考えられる。

さらにもう一つの問題点として、一般に Kupffer 細胞は腺腫様過形成内には認められ古典的肝細胞癌内には認められないとされているが、Kupffer 細胞もしくは類似の形態を示す細胞が肝細胞癌内にも認められるとした報告が散見される^{27,28)}。この問題は論争中であり病理組織学的に結論が出たものではないが、これらの報告によれば肝細胞癌内の Kupffer 細胞の量は組織学的な悪性度に反比例し、分化度の低いものほどより少なく、高分化型肝細胞癌には腺腫様過形成や周囲肝組織と同程度に Kupffer 細胞が存在するという。これは肝細胞癌とりわけ高分化型肝細胞癌と腺腫様過形成との鑑別の障害となるのみならず、肝細胞癌の検出能を低下させる要因となる可能性がある。しかしながら、結節の組織学的な悪性度が増すにしたがって結節内 Kupffer 細胞の貧食能が量的もしくは質的に減少するとすれば、フェライト粒子による信号強度の低下はその組織内濃度にしたがって単相性に变化するため、適切なパルス系列を用いて信号強度の低下を定性的ならびに定量的に評価することにより結節の悪性度を推定することが可能と考えられる。この問題についてはさらに検討を要すると思われるが、CTAP による結節内門脈血流の評価や MRI の T2 強調画像での信号強度の評価に、フェライト粒子による結節内 Kupffer 細胞の貧食能の評価を加えることによって、肝硬変に伴う結節性病変の悪性度をより高い精度で推定できるものと期待できる。

結 論

ラットに実験的に作製した HCC25 病巣および HN14 病巣を対象として、1.5 テスラ超伝導 MRI 装置にて SE500/20, SE800/20, SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 の 5 つのシーケンスを用い、肝細胞性結節性病変の存在診断ならびに質的診断におけるフェライト粒子の有用性について検討し、以下の結論を得た。

1. Prussian blue 染色による組織学的検討において、静脈内投与されたフェライト粒子は HCC 内には全く認められなかったのに対して、HN 内には周囲肝組織と同等かやや少ない程度

のフェライト粒子が主として類洞壁の Kupffer 細胞内に認められた。

2. フェライト粒子投与により、HCC の検出能は SE500/20 において著明に改善されたのに対して、HN の検出能は SE2500/25, SE2500/80 において腫瘍自体の信号強度低下のためにかえって低下が認められた。フェライト粒子は HCC の検出には極めて有用である反面、HN の検出に対しては結節内 Kupffer 細胞の存在のために有用性は乏しいと考えられた。

3. この HN の信号強度の低下は、HCC と HN の鑑別という面から極めて有用であった。SE800/40, SE2500/25, SE2500/80 において、一部の HN でフェライト粒子投与前には高信号もしくは軽度高信号であったものが投与後には等信号化し検出不能となり、これは両者の鑑別の際に有用な徴候と考えられた。

4. S/N, C/N, post/pre SIR を算出し定量的な検討を行うことにより、両者の鑑別精度を更に向上させることが可能となった。そしてフェライト粒子は T2 時間を短縮させ信号強度の低下をもたらすため、両者の鑑別には特に SE2500/80 といった T2 強調画像の有用性が高いと考えられた。

5. 肝細胞癌内の Kupffer 細胞の存在が問題となり、特に高分化型肝細胞癌ではフェライト粒子投与によりかえって検出能の低下がみられる可能性はあるものの、フェライト粒子による腫瘍の信号低下を定性的および定量的に評価することにより肝硬変に伴う肝細胞性結節性病変の悪性度を推定できる可能性があると考えられる。

6. 以上のごとく、MRI 用網内系造影剤であるフェライト粒子が臨床応用された場合、従来の形態的診断に加えて Kupffer 細胞の機能的な評価がおこなえるため、肝細胞性結節性病変に対する新たな診断法に発展する可能性を秘めている。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師高島 力教授に深甚なる謝意を表します。また直接の御指導、御助言を頂いた松井 修助教授に心より謝意を表します。さらに本研究にご協力頂いた角谷真澄先生、吉川 淳先生、出町 洋先生をはじめとする放射線医学教室の諸先生方に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は第50回日本医学放射線学会総会（神戸、1991）において発表した。

本研究の一部は平成2年文部省科学研究費補助金（一般研究C、課題番号 02670490）に依ったもので、付記して謝意を表する。

文 献

- 1) Saini, S., Stark, D. D., Hahn, P. F., Bousquet, J. C., Introcaso, J., Wittenberg, J., Brady, T. J. & Ferrucci, J. T.: Ferrite particles; a superparamagnetic MR contrast agent for enhanced detection of liver carcinoma. *Radiology*, 162, 217-222 (1987).
- 2) Tsang, Y. M., Stark, D. D., Chen, M. C., Weissleder, R., Wittenberg, J. & Ferrucci, J. T.: Hepatic micrometastases in the rat; ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology*, 167, 21-24 (1988).
- 3) Marchal, G., Hecke, P. V., Demaerel, P., Decrop, E., Kennis, C., Baert, A. L. & Schueren, E.: Detection of liver metastases with superparamagnetic iron oxide in 15 patients; results of MR imaging at 1.5 T. *AJR*, 152, 771-775

- (1989).
- 4) Kawamura, Y., Endo, K., Watanabe, Y., Saga, T., Nakai, T., Hikita, H., Kagawa, K. & Konishi, J.: Use of magnetite particles as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology*, 174, 357-360 (1990).
 - 5) Saini, S., Stark, D. D., Hahn, P. F., Wittenberg, J., Brady, T. J. & Ferrucci, J. T.: Ferrite particles; a superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system. *Radiology*, 162, 211-216 (1987).
 - 6) Okuda, K. & Kojiro, M.: Small hepatocellular carcinoma. *In* K. Okuda & K. G. Ishak (eds.), *Neoplasms of the Liver*, 1st ed., p215-226, Springer Verlag, Tokyo, 1987.
 - 7) Edmondson, H. A.: Benign epithelial tumors and tumor-like lesions of the liver. *In* K. Okuda & R. L. Peters (eds.), *Hepatocellular Carcinoma*, 1st ed., p309-330, Wiley, New York, 1976.
 - 8) 松井 修, 角谷真澄, 吉川 淳, 荒井和徳, 蒲田敏文, 高島 力, 中沼安二, 鶴浦雅志, 小林健一, 泉 良平, 三浦將司, 三井 毅, 井田正博, 北川清秀: 肝硬変に伴う結節性病変の画像所見; 画像による悪性度の推定. *腹部画像診断*, 10, 1020-1029 (1990).
 - 9) 松井 修: 経動脈性門脈造影下連続 CT による肝癌の診断—基礎的並びに臨床的研究—. *日本医放会誌*, 46, 335-359 (1986).
 - 10) Matsui, O., Kadoya, M., Suzuki, M., Inoue, K., Itoh, H., Ida, M. & Takashima, T.: Dynamic sequential computed tomography during arterial portography in the detection of hepatic neoplasms. *Radiology*, 146, 721-727 (1983).
 - 11) Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Takashima, T., Nakanuma, Y., Unoura, M., Kobayashi, K., Izumi, R., Ida, M. & Kitagawa, K.: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers; distinction based on blood supply. *Radiology*, 178, 493-497 (1991).
 - 12) 川森康博, 松井 修, 角谷真澄, 蒲田敏文, 高島 力, 井田正博, 北川清秀, 吉川 淳, 荒井和徳: CTAP による肝細胞癌の診断; 境界病変との鑑別も含めて. *日本臨床*, 49, 1783-1788 (1991).
 - 13) Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Arai, K., Gabata, T., Takashima, T., Nakanuma, Y., Terada, T. & Ida, M.: Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver; differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. *Radiology*, 173, 123-126 (1989).
 - 14) Altmann, H. W.: Pathology of human liver tumors. *In* H. Remmer, H. M. Bolt & P. Bannasch (eds.), *Primary Liver Tumors*, 1st ed., p53-71, MTP Press, Lancaster, 1978.
 - 15) Arakawa, M., Kage, M., Sugihara, S., Nakashima, T., Suenaga, M. & Okuda, K.: Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver; observations in five cases. *Gastroenterology*, 91, 198-208 (1986).
 - 16) Nakanuma, Y., Terada, T., Terasaki, S., Ueda, K., Nonomura, A. & Matsui, O.: Atypical adenomatous hyperplasia in liver cirrhosis; low-grade hepatocellular carcinoma or borderline lesion? *Histopathology*, 17, 27-35 (1990).
 - 17) 石井公道, 國分茂博, 藤田芳邦, 柴田久雄, 岡部治弥, 佐々木憲一, 奥平雅彦: ラット粗大結節性硬変肝の悪性進展における偽小葉結節増大と微小血管構築像の変化. *肝臓*, 26, 1487-1494 (1985).
 - 18) Ohta, G., Nakanuma, Y.: Comparative study of the three nodular lesions in cirrhosis. *In* K. Okuda & K. G. Ishak (eds.), *Neoplasms of the Liver*, 1st ed., p177-187, Springer Verlag, Tokyo, 1987.
 - 19) 松井 修, 角谷真澄, 龜山富明, 吉川 淳, 荒井和徳, 蒲田敏文, 高島 力, 井田正博, 宮田佐門: 肝細胞癌の画像診断. *癌と化学療法*, 16, 25-33 (1989).
 - 20) Laing, F. C., Jeffrey, B., Federle, M. P. & Cello, J. P.: Noninvasive imaging of unusual regenerative nodules in the cirrhotic liver. *Gastrointest. Radiol.*, 7, 245-249 (1982).
 - 21) Kudo, M., Hirasa, M., Takakuwa, H., Ibuki, Y., Fujimi, K., Miyamura, M., Tomita, S., Komori, H., Todo, A., Kitaura, Y., Ikekubo, K. & Torizuka, K.: Small hepatocellular carcinomas in chronic liver disease: detection with SPECT. *Radiology*, 159, 697-703 (1986).
 - 22) Farber, E.: Hyperplastic area, hyperplastic nodules, and hyperbasophilic area as putative precursor lesions. *Cancer Res.*, 36, 2532-2533 (1976).
 - 23) Reuber, M. D.: Development of preneoplastic and neoplastic lesions of the liver in male rats given 0.025 percent N-2-fluorenyldiacetamide. *J. Natl. Cancer Inst.*, 39, 697-724 (1965).
 - 24) Fretz, C. J., Elizondo, D., Weissleder, R., Hahn, C. F., Stark, D. D. & Ferrucci, J. T.: Superparamagnetic iron oxide enhanced MR imaging; pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology*, 172, 393-397 (1989).
 - 25) Elizondo, D., Weissleder, R., Stark, D. D., Guerra, J., Garza, J., Fretz, C. J., Toda, L. E. & Ferrucci, J. T.: Hepatic cirrhosis and hepatitis; MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology*, 174, 797-801 (1990).
 - 26) Clement, O., Frija, G., Chambon, C., Schouman-Claes, E., Mosier, J., Poupon, M. & Balkau, B.: Liver tumors in cirrhosis; experimental study with SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*, 180, 31-36 (1991).
 - 27) 戸部和夫, 土屋隆宏, 藤原良二, 山田剛太郎, 長島秀夫, 笹岡和雄, 三村 久, 元井 信: 高分化肝細胞癌組織における Kupffer 細胞の存在. *肝臓*, 26, 630-637 (1985).
 - 28) 杉原茂孝, 中島 収, 清松和光, 枝光 理, 神代正道: 肝細胞癌血洞内の macrophage についての病理学的研究. *肝臓*, 31, 12-18 (1990).

Use of Ferrite Particles as a Reticuloendothelial Contrast Agent for MR imaging of Liver Tumors: Experimental Study in Hepatocellular Carcinoma and Hyperplastic Nodule in Rats Yasuhiro Kawamori, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **101**, 111—123 (1992)

Key words ferrite particle, magnetic resonance imaging, reticuloendothelial system, hepatocellular carcinoma, hyperplastic nodule

Abstract

The potential of superparamagnetic ferrite particles in magnetic resonance imaging (MRI) was evaluated in 25 3'-methyl-4-dimethylamino azobenzene-induced hepatocellular carcinomas (HCC) and 14 hyperplastic nodules (HN) in rats. MRI was performed with a superconductive system operating at 1.5 Tesla, and spin echo (SE) techniques were employed: SE500/20 [repetition time (TR)/echo time (TE)] for T1-weighted image; SE2500/25 for proton density-weighted image; SE800/40 for mixed T1- and T2-weighted image. Ferrite particles decreased the signal intensity of HN but not that of HCC, and stainable iron was found in the former but not in the latter, with Prussian blue iron stain. Relative signal intensity of HCC increased with all sequences because of signal loss in the surrounding liver tissue, while that of HN decreased with long TR/TE sequences such as SE2500/25 and SE2500/80 because of signal loss of the HN themselves. Ferrite particles also improved detection of HCC with short TR/TE sequences such as SE500/20 and SE800/20, but that of HN deteriorated with long TR/TE sequences. One HN (7%) with SE800/40, four (29%) with SE2500/25, seven (50%) with SE2500/80 became isointense and invisible after ferrite-enhancement, which was considered to be a useful sign in differentiating HN from HCC. The accuracy of the differentiation improved markedly by calculating signal to noise ratio (S/N), contrast to noise ratio (C/N) and postcontrast to precontrast signal intensity ratio (post/pre SIR). After ferrite-enhancement, S/N and C/N of HCC were higher than those of HN with all pulse sequences, and post/pre SIR of HCC was also higher than that of HN with long TR/TE sequences, and six HN (43%) with SE800/40, eight (57%) with SE2500/25, ten (71%) with SE2500/80 could be differentiated from HCC completely. Short TR/TE sequences were considered to be useful in improving the detection of HCC but not in differentiating between HCC and HN. Long TR/TE sequences, especially the T2-weighted SE sequence, were effective in differentiating between them, since ferrite particles cause T2 shortening. Ferrite-enhanced MRI may be useful in differentiating between adenomatous hyperplasia and HCC in the human liver according to the changes in their signal intensity on images.