

高速多相性 CT 撮像を用いた多血性肝細胞癌の 最適な撮像時間の検討

香川 祐 毅 岡田 真 広 柳 生 行 伸 熊 野 正 士 石 井 一 成
村 上 卓 道

近畿大学医学部放射線医学教室 (放射線診断学部門)

抄 録

肝細胞癌の画像診断において、肝ダイナミック CT は必須の検査である。肝ダイナミック CT 検査では、一般に造影前、動脈相、門脈相、平衡相を撮像することが多く、多血性肝細胞癌の診断のためには、動脈相の早期濃染をとらえることが最も重要である。本検討で我々は、多血性肝細胞癌患者25症例43結節に対して、64列マルチスライス CT を用いた高速多相撮像 (volume helical shuttle ; VHS) による肝ダイナミック撮像を行い、動脈相の最適なタイミングを調べた。撮像プロトコールは、ヨード系造影剤 (600 mgI/kg) を注入時間一定 (30秒) で静脈内投与し、bolus tracking 法を利用して造影剤が肝臓レベルの腹部大動脈に到達してから6秒後より、全肝を2秒撮像で、計12相 (6往復) 撮像した。得られた12相の動脈相画像の大動脈、門脈、肝実質、肝細胞癌に viewer 画面上で関心領域を置き、time density curve (TDC) を作成した。造影剤到達から多血性肝細胞癌と肝実質のコントラストが最も高くなるタイミング、すなわち腫瘍/肝実質コントラスト (tumor-liver contrast ; TLC) が最大となる時間とその最大値を計測した。結果であるが、TLC の最大値は35.6 Hounsfield unit (HU) で大動脈への造影剤到達から約21秒後に認められた。多血性肝細胞癌を診断する際には、動脈相における早期濃染を最適な条件下で撮像することが重要であり、そのタイミングとして大動脈への造影剤到達後21秒で撮像するのが肝要と考えられた。

Key words : 肝臓, 肝細胞癌, dynamic CT, multidetector-row CT, volume helical shuttle

緒 言

肝細胞癌は原発性肝癌の90%以上を占め、本邦を含めアジアの国々で多く見られる悪性腫瘍の1つである。肝細胞癌の非浸襲的な画像診断として重要な検査は、超音波検査や CT や MRI であるが、なかでも CT はスルーブットの高さから臨床検査にて多用され、スクリーニングおよび確定診断に重要な役割を担っている。肝細胞癌は主として異常肝動脈により栄養される多血性腫瘍であり¹⁻³、造影剤を注入してから早いタイミング、すなわち動脈相で腫瘍が肝実質よりも強く造影される。つまり、多血性肝細胞癌の描出診断は、腫瘍/肝実質コントラスト (tumor-liver contrast ; TLC) が最大になる動脈相が最も重要である。1990年代後半に臨床応用可能となったマルチスライス CT の進歩は目覚ましく、短時間に高い空間分解能での撮像が可能となり、動脈相の最適

撮像タイミングの検討が行われてきたが⁴⁻⁷、いまだに、CT を用いた肝細胞癌の描出に最適な撮像タイミングは完全に明らかになっていない。

高速多相撮像 (volume helical shuttle ; VHS) は、我々と GE ヘルスケア社が共同で開発した CT における高速画像撮像モードの一種で、X 線を照射しながら撮像テーブルの往復運動を速やかに行うことで volume data の収集をする。さらに CT 撮像の際のテーブル加速および減速における無駄な被ばくも低減することができる。体軸方向に20 cm の範囲を撮像するために必要な時間は約2秒であり、同一臓器、あるいは血管の多時相における描出ができ、血流方向や流速などの情報を得ることも可能である。VHS は様々な領域における臨床的用途が考えられるが、高時間分解能の CT データ収集により、経時的な3次元 CT データ、つまり4次元 CT 画像の取得が可能である。VHS によって血管の血流情報や腫瘍の

経時的な造影効果を観察することも可能であり、肝臓領域では多相性の肝動脈相を容易に得ることができる。

本検討では、肝ダイナミックCT検査の際にVHSを用いて12相の動脈相を撮像し、そのデータから多血性肝細胞癌の血流解析を行うことにより、肝細胞癌の描出に最適な動脈相撮像タイミングを検討した。

対象と方法

研究対象

本研究を行うにあたり、近畿大学内の倫理委員会の承認を得たのち、2009年4月～2009年12月に25例(男性17人、女性8人；平均年齢71歳)、43結節の未治療の多血性肝細胞癌にVHSを用いたダイナミックCTを施行した。ヘルシンキ宣言に従い、検査を施行した全ての患者に対しインフォームドコンセントが行われた⁸。また、すべての肝細胞癌はAmerican Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)ガイドライン⁹に従って診断され、検討した肝細胞癌のサイズは 16.5 ± 6.3 mmであった。

患者治療歴はTACE(経動脈化学塞栓術)が6人、ラジオ波焼灼術(RFA)が4人、TACEとRFAの併用が4人、肝動注療法が1人、肝部分切除が2人で、治療歴なしが8人であった(表1)。

慢性肝炎および肝硬変の原因はB型肝炎ウイルスが5人、C型肝炎ウイルスが17人、アルコール性が3人で、肝機能異常はChild-Pugh分類にてgrade-Aが12人、grade-Bが10人、grade-Cが3人であった。対象患者の平均体重は 59 ± 10.8 (範囲；38～85) kgであった。

多血性肝細胞癌の診断方法

全ての肝ダイナミックCTは10年以上の肝画像診断の経験がある2人の放射線診断専門医によって読

影した。画像診断の際は慢性肝炎や治療歴といった患者情報は与えられた。ダイナミックCTにおける多血性肝細胞癌の判定は動脈相にて腫瘍が周囲肝実質より高吸収となることと定義した。肝細胞癌と所見が類似する血流偽病変の除外に平衡相での所見(等吸収を示すものを血流偽病変、低吸収すなわちwashoutを示すものを肝細胞癌)として診断した。造影肝ダイナミックCTの撮像方法

64列マルチスライスCT(VCT-Vision, GEヘルスケア, 東京)にて、VHSを用いた肝ダイナミック撮像を施行した。造影剤の注入方法としてヨード造影剤(600 mgI/kg)を一定の注入時間(30秒)で静脈内投与した。動脈相の撮像のタイミングはbolus tracking法を用い、腹部大動脈に造影剤が到達したところより6秒後から、全肝を2秒撮像で、計12相(6往復)撮像した。すなわち、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, および12相目は、それぞれ大動脈到達から約7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, および29秒後となる。なお、腹部大動脈の造影剤到達は造影前よりCT値が150 Hounsfield unit (HU)増加した時点と定義した。画像はAdaptive Statistical iterative Reconstruction (ASiR)と称する逐次近似法を応用した再構成法を用いて得た。

患者被ばく実効線量

実効線量は撮像条件によって導き出されるCT dose index (CTDI) に撮像範囲の長さを考慮したdose length product (DLP)を算出し、腹部の換算係数である0.015との積をだすことで計算した¹⁰。

画像解析方法

肝ダイナミックCT画像を用いてviewer (SYNAPSE；富士フイルム, 東京)上でCT値を測定した。動脈相12相のデータ上、大動脈と門脈と肝実質と肝細胞癌のそれぞれに関心領域を置き、TDC

表1 患者背景

性別	男(17), 女(8)
年齢	平均71(31～81)歳
体重	59 ± 10.8 (38～85) kg
肝細胞癌の治療歴	TACE(6), RFA(4), TACE and RFA(4), 肝動注療法(1), 肝部分切除(2), 無治療(8)
慢性肝炎	B型(5), C型(17), アルコール性(3)
肝細胞癌の腫瘍マーカーの上昇	AFP(21), PIVKA-II(19), AFP or PIVKA-II(25)
Child-Pugh grade分類	A(12), B(10), C(3)
肝細胞癌の分化度	低分化(1), 中分化(6), 高分化(3)
肝細胞癌の大きさ	平均 16.5 ± 6.3 (7.6～35) mm
肝細胞癌の存在部位	S1(1), S2(5), S3(5), S4(11), S5(3), S6(4), S7(8), S8(6)

TACE：経動脈化学塞栓術, RFA：ラジオ波焼灼術, AFP：alpha-fetoprotein
PIVKA-II：protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II

を作成した。大動脈は腹部大動脈の腹腔動脈分岐部レベルを測定し、肝細胞癌と肝実質は同じ画像（スライス）上で、門脈は肝門部の本幹で測定した。TDCの作成には Excel（マイクロソフト Excel 2007）を用いた。

以上のデータから大動脈に造影剤が到達してから、1) 大動脈濃染ピークを示すまでの時間、2) 肝細胞癌が濃染ピークを示すまでの時間、3) TLCが最大となるまでの時間、4) TLCの最大値の4項目を分析した。

結 果

VHSを用いた全例において、多血性肝細胞癌の早期濃染における経時の変化をとらえることが可能であった(図1)。画像劣化やタイミング不良で今回の検討から除外された症例はなかった。

大動脈・門脈・肝実質・肝細胞癌の造影効果

1) 大動脈造影における経時的变化

大動脈のCT値は動脈相の1相目から漸増し8相目、すなわち大動脈への造影剤到達から約21秒後にピークを認め(357.9±58.6 HU)、その後漸減していった(図2)。

2) 門脈造影と肝実質造影の経時的变化

動脈相では主に脾静脈から門脈に造影剤が流れ込み、門脈は1相目から造影され始め漸増性の造影効果を認め12相目で最大値となった。TDC上、門脈の造影効果はほぼ直線的であり、6.3 HU/秒で造影効果を認めた(図3)。本検討で用いた動脈相12相の範囲では、門脈の造影は脾静脈からの造影剤流入が主であり上腸間膜静脈からの造影剤流入は7/25例しか認めなかった。肝実質も1相目から徐々に造影効果を認めほぼ直線的にCT値が増加し、1.5 HU/秒

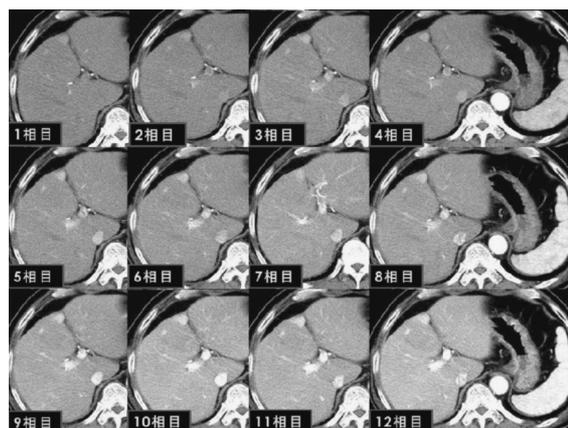


図1 動脈相12相におけるCT画像
1相目～12相目の動脈相を経時的に示す。

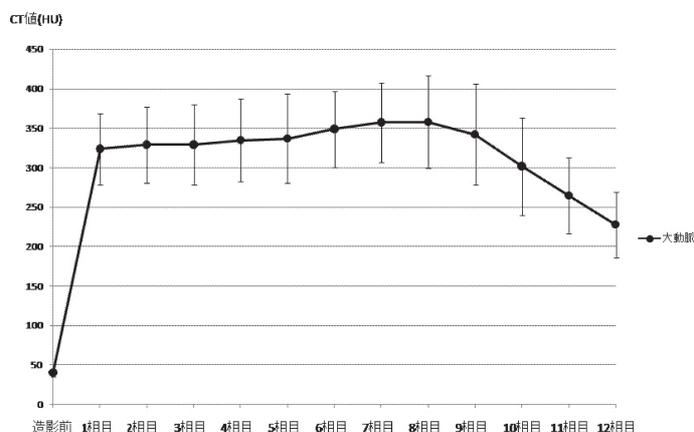


図2 大動脈造影における経時的变化
造影前および動脈相12相における、大動脈造影の推移を折れ線グラフで示す。

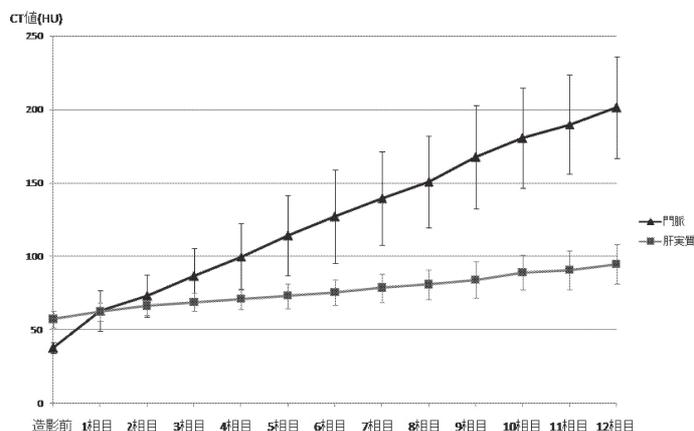


図3 門脈と肝実質造影の経時的变化
造影前および動脈相12相における、門脈と肝実質造影のCT値の推移および相関を折れ線グラフで示す。

で造影効果を認めた。

3) 肝実質造影と肝細胞癌の経時的变化

肝細胞癌は動脈相1相目から肝実質より強く造影されていた。肝細胞癌の造影効果はほぼ直線的であり、2.4 HU/秒で造影効果を認めた(図3)。TLCのピークは8相目(大動脈への造影剤到達から約21秒後)に認めた(図4)。

4) 各多血性肝細胞癌の早期濃染における経時的变化

43結節のうち8結節を除いて動脈相1相目から肝細胞癌は肝実質より強く造影されており、早期濃染が開始していた。2相目以降も早期濃染は漸増し肝細胞癌の濃染ピークは12相目に19結節認めた。残り24結節のうち2結節は8相目に、4結節は9相目、6結節は10相目、12結節は11相目にピークを認めた(図5)。

TLCは4相目~11相目では全ての肝細胞癌が肝実質よりも高吸収であった。TLCの濃染ピークは12相目に最大値となったのは6結節認め、残り37結節は5相目~11相目にピークを示し、8相目と11相目にピークを示したものが8結節と最も多く(図6)、TLCの最大値は35.6 HUであった。

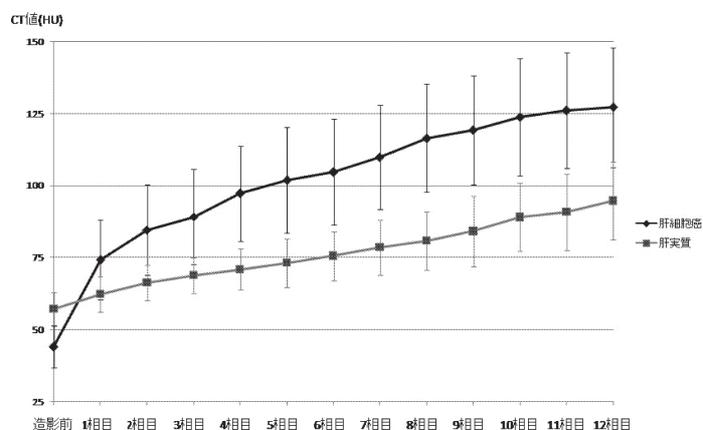


図4 肝細胞癌と肝実質造影の経時的变化
造影前および動脈相12相目における、肝細胞癌と肝実質造影のCT値の推移および相関を折れ線グラフで示す。

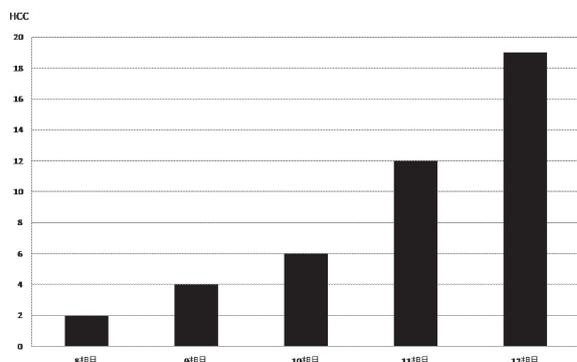


図5 肝細胞癌の濃染ピーク
各相における濃染ピークを示した肝細胞癌の個数を棒グラフで示す。

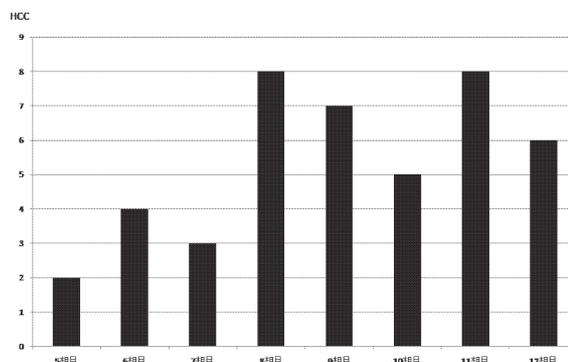


図6 腫瘍/肝実質コントラストのピーク
各相におけるピークを示した腫瘍/肝実質コントラストの個数を棒グラフで示す。

患者被ばく実効線量

VHSを用いた動脈相12相目における被ばく実効線量は 17.9 ± 6.2 mSvであった。

考 察

肝臓のみならず、どの部位でも良好なCT画像を得るためには、「コントラスト」「スピード」「分解能」という三要素は必須である。腫瘍のコントラストは造影剤の適切な投与方法と撮像タイミングで達成され、スピードと分解能はCT装置側の最適化、また本来CT装置がもつ能力に依存する。VHSは空間分解能を保ちながらスピードを向上させる技術であり、本研究で検討した多血性肝細胞癌についても、各肝細胞癌における血流動態を詳細に評価可能であった。

ダイナミックCT検査においては、動脈相の撮像タイミングは非常に重要である。造影剤は静脈内投与のため大動脈濃染および多血性肝細胞癌の造影効果は患者の循環機能にも依存するため、心機能の程度により動脈相の造影効果にばらつきが生じてしまう可能性がある。bolus tracking法は低線量で同一断面を断続的に撮像できる技術であり、これを用い

ることによりそれぞれの患者で異なる大動脈の造影剤到達時間を確認することができることから、造影剤の腹部大動脈への到達時間のばらつきを克服できるようになった。しかし、到達後何秒で肝細胞癌を撮像すれば良いかの正確な評価はまだ十分に行なわれていない。本研究で得られた結果より、多血性肝細胞癌における最適な撮像時間は、bolus tracking法にて大動脈への造影剤到達を確認してから約21秒後であることがわかった。

肝実質は動脈相12相において視覚的には経時的な増強効果が明らかではなかったが、CT値の定量的な検討によって1相目から漸増する肝実質増強効果を有することが今回の検討で判明した。

村上らの検討では後期動脈相のほうが早期動脈相よりも肝細胞癌の濃染を捉えやすいと報告されているが¹¹、今回の我々の検討でも動脈相の後半において肝細胞癌の濃染がより強い傾向にあり(図5)、同様の結果が得られた。肝細胞癌の濃染は12相目にピークを認めたものが多かったが、5相目~12相目に高いTLCを示した(図6)。この結果の解離は肝実質の増強効果の個人差によるものであると考えられる。

VHSを用いて繰り返し肝臓を多相性撮像する場合、被ばく低減が必要となる。本研究では、VHSを用いた動脈相における被ばくについて、リスクとベネフィットを考慮し、無駄な被ばくを抑えつつ患者にとってメリットのある画像を得るためにASiRという従来の画像再構成法とは異なる逐次近似法を応用した再構成法を用いることで最適化した¹²。この手法は被写体の投影データと画像再構成データを対比させた上で、統計的手法を用いて比較検証しながら画像ノイズやアーチファクトを除去して画像再構成するアルゴリズムである。ASiRを用いることで従来のアルゴリズムで再構成されたCT画像と同等のノイズレベル(シグナル/ノイズ比)ならば従来の撮像条件の約半分程度の線量で撮像が可能であり、つまり画質を維持しつつ低被ばく検査を実現することが可能となった。本研究では、実効被ばく線量は 17.9 ± 6.2 mSvと従来の通常の肝ダイナミックCT検査と同等の被ばく量であった。

本研究の目的は、大動脈、門脈、肝実質、多血性肝細胞癌のリアルタイムな血流動態の解析であり、シャント等の血流偽病変は対象外であったが、平衡相を参照したとしてもシャントなどの偽病変が肝細胞癌との鑑別が困難な場合もある。本研究を応用することによって、濃染のタイミングから肝細胞癌とシャントの鑑別ができる可能性もあるが、これは今後の研究課題である。また、今日普及しつつある肝

細胞癌の治療に対する分子標的薬(血管新生阻害剤)のような腫瘍血流を減少させる治療法の効果判定に対してVHSを併用することで、多血性肝細胞癌が多発する傾向が多い分子標的薬治療対象患者に対して、高時間分解能画像で詳細に治療効果を評価できるのではないかと考える。

本研究では動脈相のTLCの最大値(35.6 HU)は造影剤到達から約21秒後で得られるが、TLCは4~11相目(約13~27秒後)にて肝細胞癌の全例が肝実質よりも高吸収であり、腫瘍の動脈濃染を捉えられる時間が比較的長いということが判明した。この知見から、肝ダイナミックCT検査における、最適な動脈相撮像タイミングには、ある程度の時間的な幅(比較的広いdiagnostic window)があると考えられた。

結 論

本研究で我々は高速多相撮像(VHS)を用いることで多血性肝細胞癌の肝動脈相における血流動態を検討し、多血性肝細胞癌の最適な動脈相撮像タイミングを検討した。その結果、多血性肝細胞癌は大動脈に造影剤が到達してから約21秒後に撮像するのが最も適切であると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご協力いただいた近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門の先生方や中央放射線部門の技師の方々および看護部門の方々に深謝する。また、本研究の要旨は2010年7月、第295回関西西地方会で発表を行い、2010年11月、北米放射線学会にて発表した。

文 献

1. Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, Ohue S, Ueda J, Katsuragi M, Matsuo N, Hosogi Y (1985) Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil: use of anticancer agents. *Radiology* 154: 25-29
2. Merine D, Takayasu K, Wakao F (1990) Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of CT during arterial portography with CT after intraarterial injection of iodized oil. *Radiology* 175: 707-710
3. Yoshimatsu S, Inoue Y, Ibukuro K, Suzuki S (1989) Hypovascular hepatocellular carcinoma undetected at angiography and CT with iodized oil. *Radiology* 171: 343-347
4. Murakami T, Kim T, Kawata S, Kanematsu M, Federle MP, Hori M, Okada A, Kumano S, Sugihara E, Tomoda K, Nakamura H (2003) Evaluation of optimal timing of arterial phase imaging for the detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by using triple arterial phase imaging with multidetector-row helical computed tomography. *Invest Radiol* 38: 497-503
5. Murakami T, Onishi H, Mikami K, Iannaccone R,

- Federle MP, Kim T, Hori M, Okada A, Marukawa T, Higashihara H, Passariello R, Nakamura H (2006) Determining the optimal timing for early arterial phase hepatic CT imaging by measuring abdominal aortic enhancement in variable contrast injection protocols. *J Comput Assist Tomogr* 30 : 206-211
6. Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Nishibori H, Kato H, Yokoyama R, Miyoshi T, Hoshi H, Onozuka M, Moriyama N (2005) Optimizing scan delays of fixed duration contrast injection in contrast-enhanced biphasic multidetector-row CT for the liver and the detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 29 : 195-201
7. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Miyoshi T, Nishibori H, Kato H, Hoshi H, Onozuka M, Moriyama N (2006) MDCT of the liver and hypervascular hepatocellular carcinomas: optimizing scan delays for bolus-tracking techniques of hepatic arterial and portal venous phases. *AJR Am J Roentgenol* 187 : 25-32
8. 41st World Medical Assembly Declaration of Helsinki (1990) Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Bull Pan Am Health Organ* 24 : 606-609
9. Jordi Bruix, Morris Sherman (2005) Management of Hepatocellular Carcinoma. *HEPATOLOGY* 42 : 1208-1236
10. Valentin J (2007) Managing patient dose in multi-detector computed tomography (MDCT). *ICRP Publication 102. Ann ICRP* 37 : 1-79
11. Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, Tsuda K, Osuga K, Kawata S, Nakamura H, Kudo M (2001) Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 218 : 763-767
12. Marin D, Nelson RC, Schindera ST, Richard S, Youngblood RS, Yoshizumi TT, Samei E (2010) Low-tube-voltage, high-tube-current multidetector abdominal CT: improved image quality and decreased radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction algorithm--initial clinical experience. *Radiology* 254 : 145-153