

Superparamagnetic Iron Oxide (超・常磁性体・酸化鉄) のこと

● SPIO 製剤の種類

現在市販されているものには、Feridex と Resovist の2つがある。静注が可能な Resovist の市販以降、Feridex の使用頻度が低下しているが、陽性造影剤効果の強さなどに差があるので、特徴に応じた使い分けも考えられる(319ページ参照)

● SPIO 製剤の適応

① 転移性腫瘍の検出 (= 最も一般的な使い方)

② その他の適応

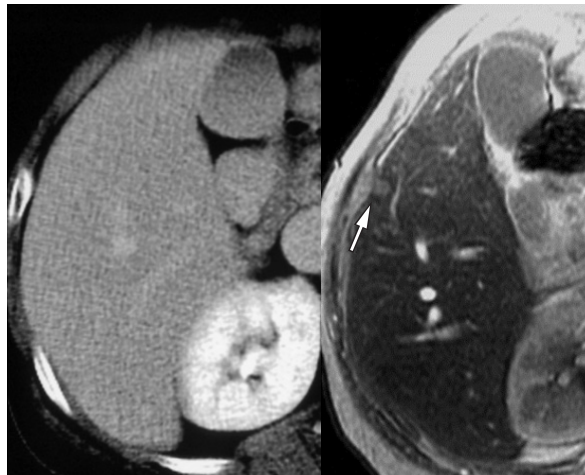
- ・ 肝細胞癌の再発診断 (TAE・PEIT, RF ablation 後)
- ・ 肝細胞癌の治療方針決定
- ・ dynamic study や CTAP における偽病変の否定
- ・ 肝腫瘍の鑑別

現在発売されている SPIO 製剤の保険上の適応は肝腫瘍の検出のみであり、肝腫瘍の質的診断についての適応は記載されていない。しかし、SPIO は肝腫瘍とその類縁疾患や偽病変を鑑別する上で多くの情報を提供する。

① 転移性肝腫瘍の検出

【造影 CT vs SPIO 造影 MRI】

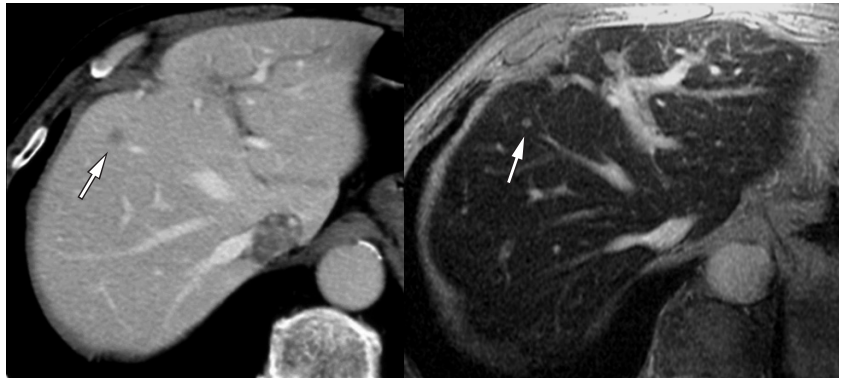
図 1 大腸癌肝転移(64歳, 女性)



CTでは転移の存在は不明であるが、SPIO造影fast (130/8.9/60°)にてS5被膜下に直径6mmの転移が明瞭に描出されている。

[CTAP vs SPIO 造影MRI]

図2 大腸癌肝転移
(74歳, 男性)

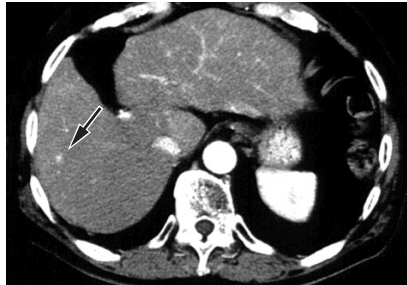


CTAPでS4/8境界に微小な灌流欠損が認められる。SPIO造影fast SPGR(130/8.9/60°)にて、同部に直径3 mmの転移が描出されている。肝転移の診断においてSPIO造影MRIはCTAPに匹敵する。

②その他の適応

①肝細胞癌の再発診断

図3 肝細胞癌局所再発
(64歳, 女性)



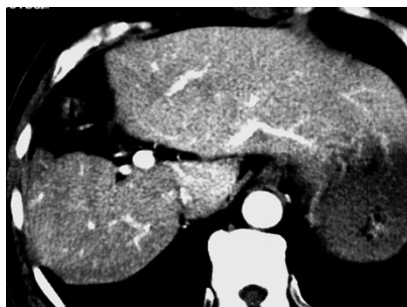
a dynamic CT
肝S6に早期濃染が疑われる(→)。同部はlipiodol TAE施行後である。



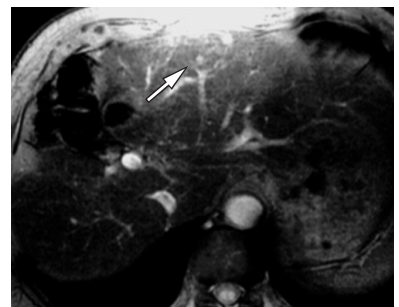
b fast SPGR(130/8.7/60°)SPIO造影後
CTでの早期濃染部はphagocytic activityを欠いた微小な結節として描出されており、再発の所見である(→)。その周囲はTAEの影響により低信号となっている。

②肝細胞癌の治療方針決定

図4 肝細胞癌
(64歳, 男性)



a dynamic CT
肝細胞癌を示唆する早期濃染は認めない。



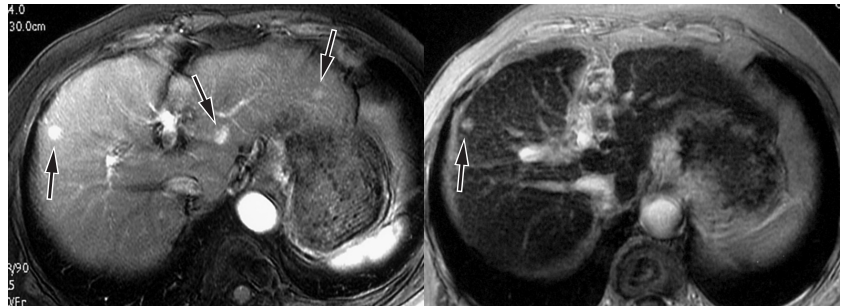
b fast SPGR(130/8.9/60°)SPIO造影後
肝S3に径数mm大のphagocytic activityを欠いた腫瘍が2つ描出されている。この結果、治療としてTAEが選択された。

③ dynamic study やCTAP における偽病変の否定

肝硬変では、高率に肝内 AP shunt による偽病変が認められる。dynamic study では、しばしば肝細胞癌との鑑別に苦慮することがある。SPIO 造影 MRI により、偽病変と肝腫瘍の鑑別が可能である。

【dynamic MRI(Gd) vs SPIO 造影 MRI】

図5 肝細胞癌および肝内 AP shunt(72歳, 女性)

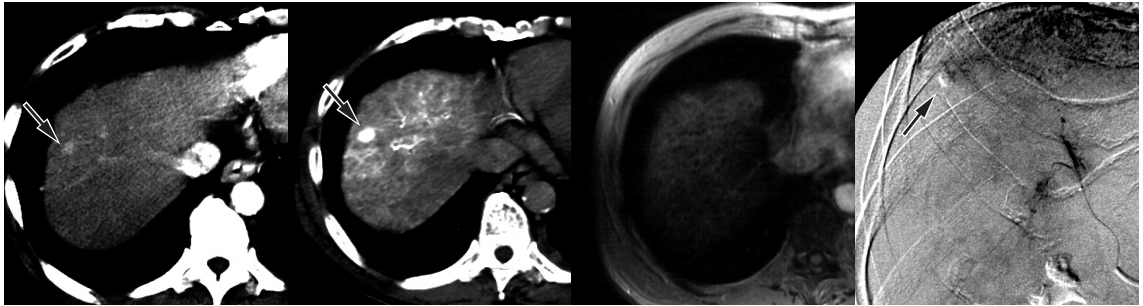


a dynamic MRI
肝内に3カ所の早期濃染を認める(→)。

b fast SPGR(130/9/60°) SPIO 造影後
phagocytic activity を欠いた腫瘍は S8 のみ
で、外側区域の濃染は偽病変とわかる。

【dynamic CT vs SPIO 造影 MRI】

図6 肝内 AP shunt(58歳, 男性)



a dynamic CT
肝 S8 に早期濃染を認める。

b CT angiography
肝 S8 に早期濃染を認める(→)。

c fast SPGR(130/8.7/
60°) SPIO 造影後
肝内には phagocytic activity
を欠いた腫瘍は認められない。

d 選択的 A8 造影
末梢の AP shunt が証明された
(→)。

④ 肝腫瘍の鑑別

- ・ 腺腫様過形成(AH) vs 高分化型肝細胞癌
- ・ 限局性結節性過形成(FNH) vs 肝細胞癌
- ・ 充実性肝腫瘍 vs 肝血管腫
- ・ 充実性肝腫瘍 vs 肝嚢胞

肝細胞癌と鑑別を要する肝細胞由来の病変には、腺腫様過形成などの境界病変、限局性結節性過形成などがある。また、肝転移と鑑別が必要となる良性病変に血管腫や嚢胞がある。SPIO 造影により、これらの鑑別が可能となる。

■腺腫様過形成 (AH)と高分化肝細胞癌との鑑別

高分化肝細胞癌では、T2強調画像で均一な信号低下を示すことがあっても、T2*強調画像では信号低下は不均一あるいは減弱することが多い。一方、AHではT2*強調画像で均一な信号低下を示すことが多い。

図7 境界病変のSPIO造形パターン

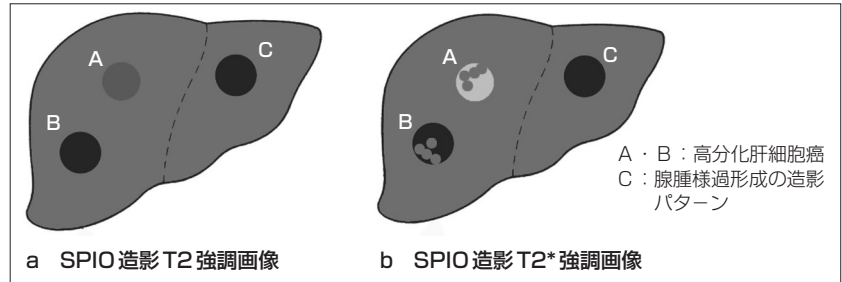
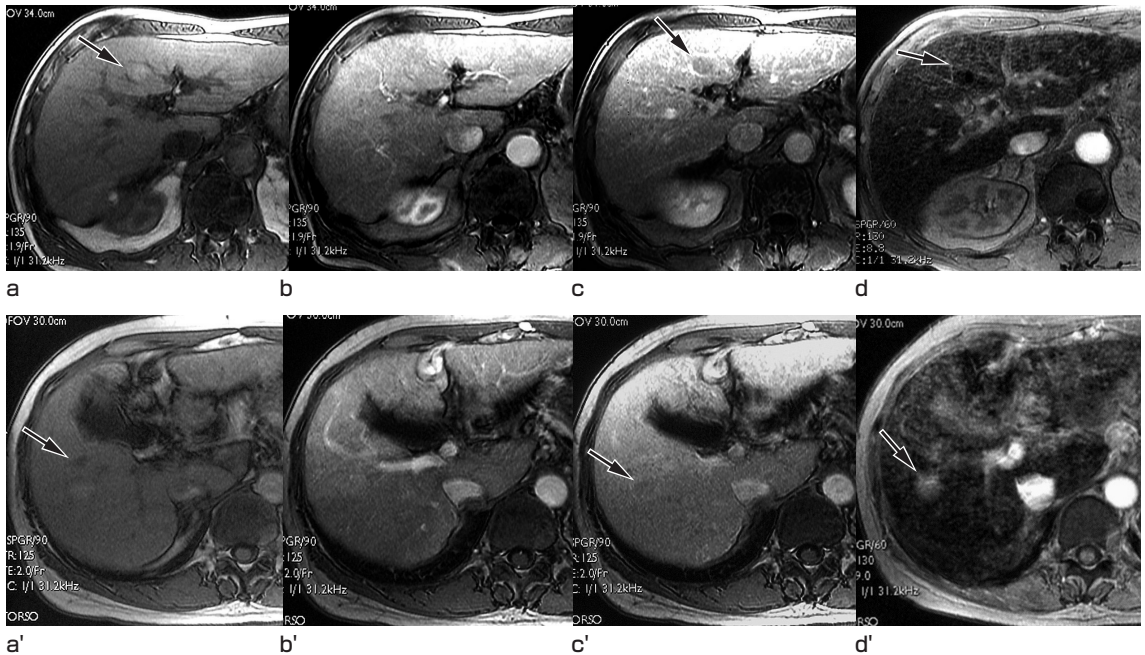


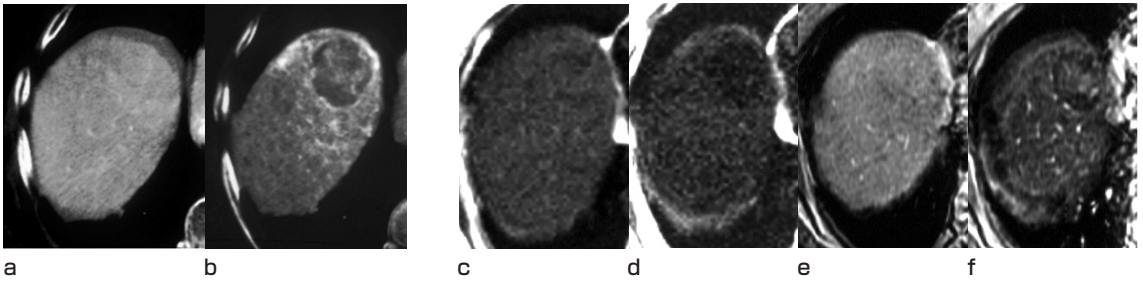
図8 SPIO造形T2*強調画像による腺腫様過形成と高分化肝細胞癌の鑑別

上段 腺腫様過形成(75歳, 男性) a, b, c, d
下段 高分化肝細胞癌(65歳, 男性) a', b', c', d'



a, a' 造影前T1強調fast SPGR(130/2/90°) : (a)S4に高信号腫瘍を認める(→)。(a')S5に高信号腫瘍を認める(→)。
b, b' Gd-DTPA 静注開始後25秒 : (b)(b')腫瘍はほぼ等信号となる。
c, c' Gd-DTPA 静注開始後3分 : (c)(c')腫瘍は周囲より低信号である。この時点では両症例は同じ信号パターンを示しており、鑑別が困難である。
d, d' fast SPGR(130/9/60°)造影後 : (d)腫瘍はSPIOを取り込み、周囲肝より低信号となる(→)。(d')腫瘍のSPIO取り込みは低下し、周囲肝より高信号となっており、dとの鑑別が可能である(→)。

図9 高分化肝細胞癌(64歳, 女性)

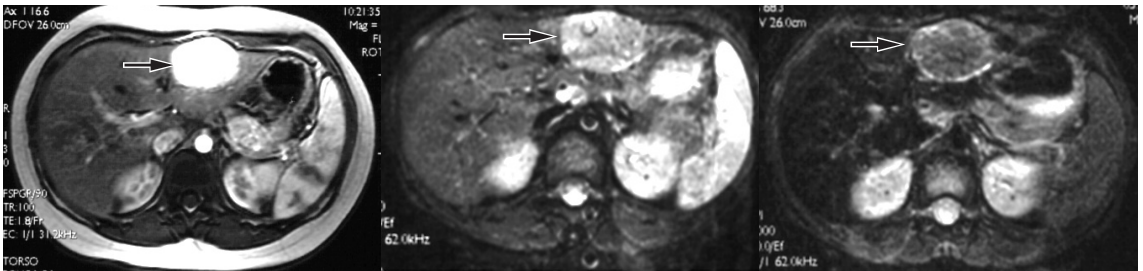


- a CTAP : 門脈血灌流欠損は認めない。
- b CTHA : S8に不均一な造影効果を示す腫瘤を認める。
- c 造影前 T2 強調 fast SE(2500/90) : S8にやや高信号腫瘤を認める。
- d 同 SPIO 造影後 : 腫瘤は均一な信号低下を示す。
- e fast SPGR(130/9/60°) 造影前 : 腫瘤はやや高信号である。
- f 同 SPIO 造影後 : 腫瘤は不均一に SPIO を取り込む。

■限局性結節性過形成 focal nodular hyperplasia(FNH)と肝細胞癌との鑑別

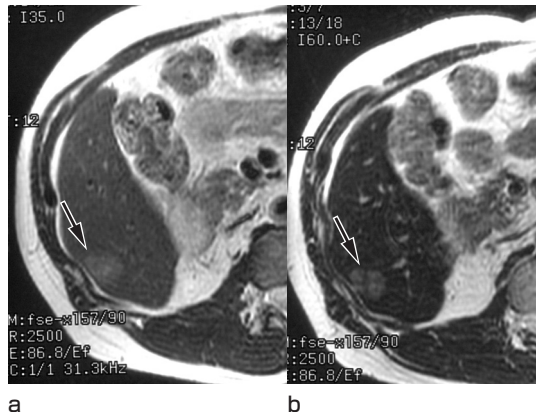
FNHは, dynamic studyにおいてhypervascularなので, FNHがSPIOを取り込み信号低下を示すことはHCCとの鑑別に有用である。

図10 限局性結節性過形成 (FNH)(6歳, 女性)



- a dynamic MRI
外側区域に hypervascular tumor を認める(→)。
- b EPI(2000/60) 造影前
腫瘤は高信号に描出されている。
- c 同 SPIO 造影後
腫瘤は SPIO を取り込み, 造影前と比較して低信号となっている(→)。

図11 限局性結節性過形成 (FNH)(42歳, 男性)



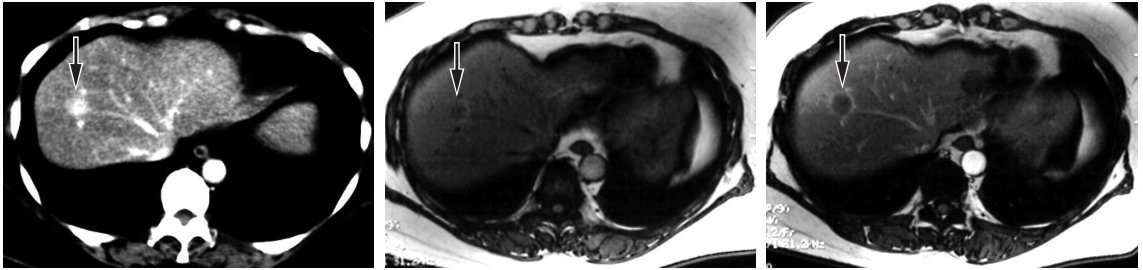
- a 造影前 T2 強調 FSE :
S6に高信号腫瘤を認める(→)。
- b 同 SPIO 造影後 : 腫瘤は SPIO を取り込み, 造影前と比較して内部は不均一に低信号となっている(→)。

■ 充実性肝腫瘍と肝血管腫との鑑別

細胞外液性造影剤を用いたCT, MRIでは, 非典型的な所見を示す肝転移と肝血管腫の鑑別に苦慮することがある。SPIO 造影後のT1強調画像にて, 転移など充実性腫瘍は周囲肝より明らかな低信号となる。

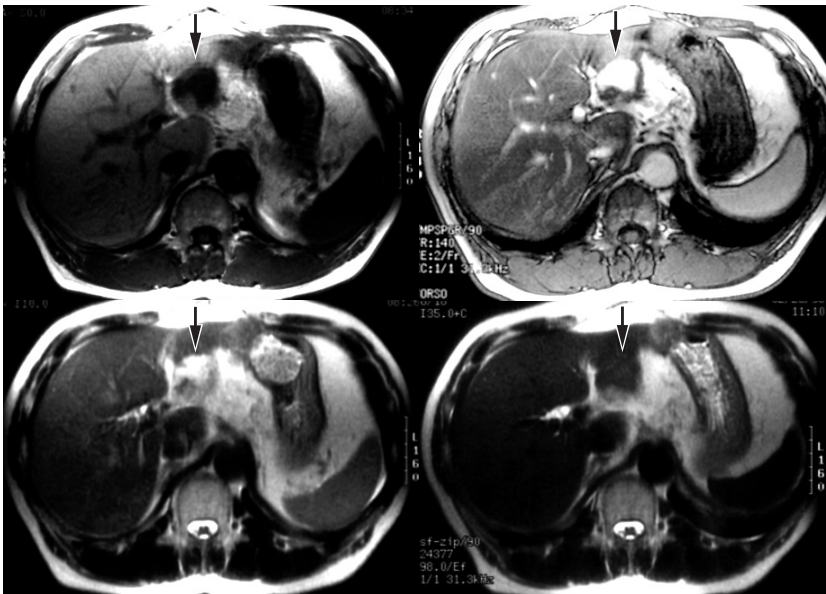
血管腫はT1強調画像で周囲肝と同等あるいはより高信号となる。

図 12 大腸癌肝転移(52歳, 女性)



- a 造影CT：肝S8に周囲肝より強く造影される腫瘤を認める(→)。血管腫との鑑別は容易ではない。
- b FMPSPGR(130/2/90°)造影前
- c 同SPIO造影後：造影前, S8に低信号腫瘤を認める。造影後, 肝の信号は上昇し, 腫瘤はより低信号に描出されている(→)。周囲にring状の造影効果を認める。ring signは悪性を示唆する所見として知られており, 転移性肝腫瘍の80%(Muller M, 1998), 肝細胞癌の72%(自験例)に認められた。

図 13 肝血管腫(63歳, 男性)



上段 fast SPGR
(130/2/90°)

左 造影前
右 SPIO 造影後
造影前, 外側区域に低信号腫瘍を認める。造影後, 腫瘍の信号は上昇し, 肝より高信号の腫瘍として描出されている(→)。

下段 T2 強調 SSFSE
(24377/98)

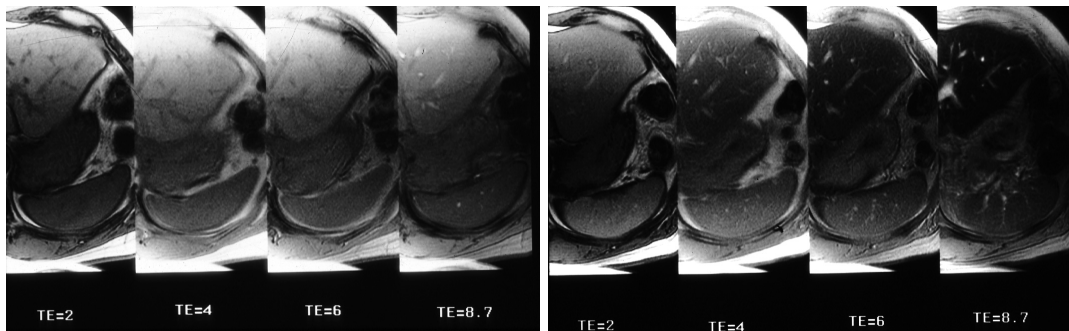
左 造影前
右 SPIO 造影後
造影前, 外側区域に高信号腫瘍を認める。造影後, 腫瘍の信号は低下し, 不明瞭化している。

《SPIO を陽性造影剤として使用する》

SPIOはGd製剤よりも強力なT1短縮効果を有するが、T2/T2*短縮効果があまりにも強いため、従来、肝の信号を低下させる陰性造影剤として用いられてきた。しかし、最近の高磁場装置では、非常に短いTEのT1強調GRE法が可能となり、肝臓を高信号に描出する陽性造影剤としての用い方が可能となってきている。

筆者らの検討では、FeridexなどSPIOを陽性造影剤として使用するにはTEを少なくとも2msec以下にする必要がある(Resovistに関しては319ページ参照)。

図 14
fast SPGR(130/ variable TE /90°)



a 造影前

b SPIO 造影後

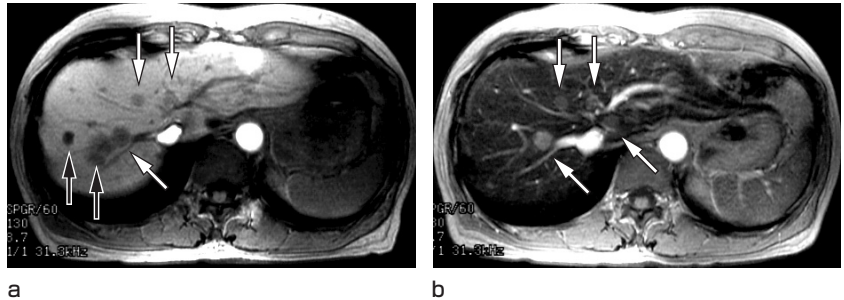
TE = 2 msecでは肝の信号強度は軽度上昇するが、4 msecでは低下に転じる。

■ 充実性肝腫瘍と肝嚢胞との鑑別

肝臓を黒くするT2強調画像では、充実性肝腫瘍と嚢胞、血管腫との鑑別が問題となる。特に脂肪抑制を併用したT2強調画像では充実性肝腫瘍も著明な高信号となり、鑑別がときに困難となる。

FSPGRやFLASHなどT1強調画像では、TEを9msec程度に設定することで肝臓の黒化が得られる。flip角を45°以上に設定すると、嚢胞は低信号となり、SPIO造影後は周囲肝とのコントラストが低下する。この現象を利用することにより、嚢胞と転移が混在している場合、嚢胞を消して転移巣のみを高信号腫瘍として描出できる。

図 15 乳癌肝転移+多発肝嚢胞(44歳, 女性)
fast SPGR (130/8.7/60°)

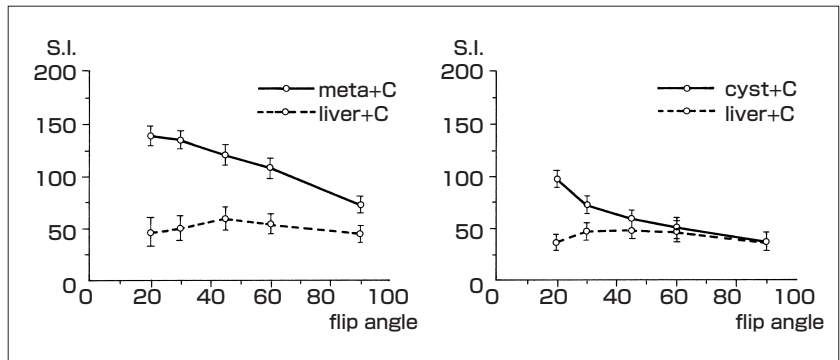


a 造影前
b SPIO 造影後

造影前は多数の低信号腫瘍が認められる(→: 嚢胞, ⇨: 転移)。造影後, 肝は嚢胞と同程度に信号が低下し, 嚢胞は不明瞭化した, 転移は肝より高信号の腫瘍として描出されている(⇨)。

SPIO 造影後 fast SPGR 法(long TE)における肝実質と肝嚢胞, 肝転移の信号強度の関係

図 16 SPIO 造影後 fast SPGR 法(long TE)における肝実質と肝嚢胞, 肝転移の信号強度の関係



a SPIO 造影後の肝転移と肝実質の信号強度

b SPIO 造影後の嚢胞と肝実質の信号強度

flip角が20°~30°と小さい場合, 肝と転移巣の信号強度差が大きく肝転移の検出に適しているが, 嚢胞も肝より高信号となるため転移との鑑別が難しい。flip角を45°以上と大きくすると嚢胞と肝との信号強度差がなくなり, 嚢胞は黒化した肝に埋もれて見えなくなるが, 転移は肝より高信号として描出されるので検出可能である。

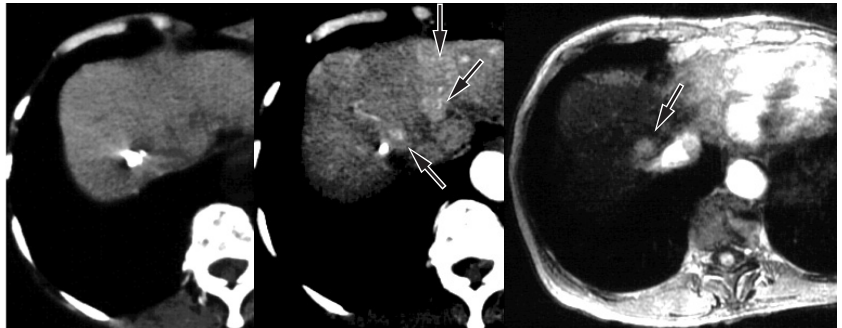
肝硬変における SPIO 造影剤のポイント

点滴静注用のFeridex では肝細胞癌のvascularityは診断できない

したがって、肝細胞癌の検出と偽病変や境界病変との鑑別が主体となる。

肝硬変/肝細胞癌における造影MRIの基本的考え方としては、dynamic studyが優先される。しかし、PEITやTAE後の再発の有無の診断では、ときにdynamic studyより信頼性の高い情報が得られる。肝硬変では高率に肝内shuntが生じるため、dynamic早期相で造影されてくる偽病変が多い。また、治療後の腫瘍周囲にも高率にshuntが生じるため、再発との鑑別が難しい。治療後の局所再発の診断においてSPIO造影MRIが有用であることがしばしばある。

図 17 肝細胞癌TAE後、局所再発・肝内AP shunt(70歳、女性)



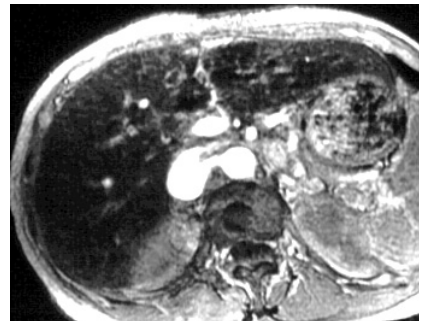
a・b lipiodol TAE 施行後

dynamic CTにて、肝S4/8に多数の早期濃染が認められる(→)。

c phagocytic activityを欠いた結節は1個で(→)、ほかの早期濃染は偽病変であったことがわかる。



d dynamic CT
肝S5に早期濃染が認められる(→)。



e FMPSPGR(130/8.7/60°)SPIO造影後

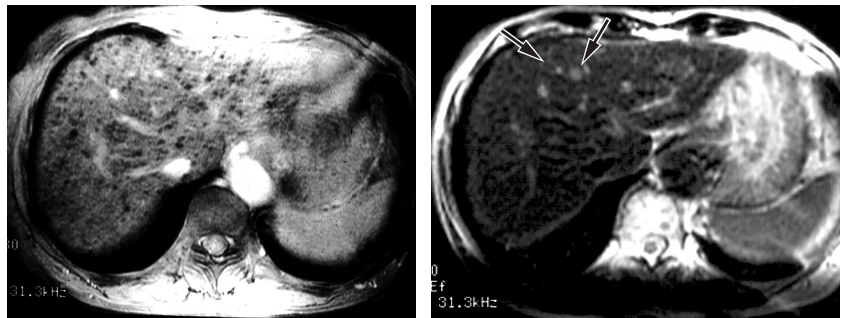
phagocytic activityを欠いた結節はみられず、偽病変であったことがわかる。

SPIO 投与後 1 時間以上経ってから撮像する

肝硬変では、門脈血流量の低下、網内系細胞の機能低下、再生結節と線維化による組織構築の乱れなどが影響し、SPIOによる肝の黒化の程度の劣化と不均一が起こる。このため、小さい肝腫瘍の検出に苦慮することがある。しかし、SPIO投与後間隔をあけて撮像すれば(Feridexでは1時間以上)、ある程度良好な造影効果を期待できる。肝転移症例では肝網内系機能が保持されているので(肝動注療法後を除き)、点滴終了後長い時間をおいての撮像は不要である。

肝硬変ではT2強調画像を用いたほうが、T2*強調画像より安定した造影効果を得ることが多い(その理由は後述)。

図 18 肝硬変・肝細胞癌(74歳, 女性)



a T2*強調画像 FSPGR 130/8.7/60°

肝硬変のためT2*強調画像では肝の信号低下が不十分で、肝細胞癌の存在は不明である。

b T2強調画像 FSE 2500/80

T2強調画像では比較的良好的な肝の信号低下が得られ、S4の腫瘍が明瞭である(→)。

肝硬変・肝細胞癌の患者がMRI検査に来院した。 SPIOとGd製剤のいずれを用いるか？

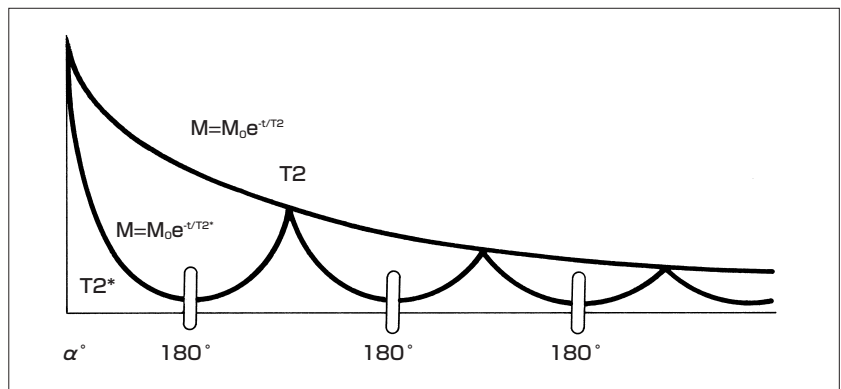
過去3～6カ月の dynamic CT/MR	過去3～6カ月の SPIO-MRI	今回行われる べき検査
あり	あり	どちらでもよい
あり	なし	SPIO-MRI
なし	あり	Gd-dynamic MRI
なし	なし	Gd-dynamic MRI

● T2 強調画像と T2* 強調画像の違い

T2 と T2* : 知識の整理

- ① T2とは、プロトン同士の磁気双極子相互作用と、水分子のブラウン運動により生じる局所磁場の揺動により起こる位相散逸の過程を示す時定数である。
- ② T2*緩和とは、T2緩和が起きる過程に他の緩和要因[マグネットの磁場不均一や化学シフト, susceptibility effect(磁化率効果)など]が加わったもので、必ずT2*はT2より短い。T2*はいわば「実効T2」である。
- ③ T2に依存するパルス系列としては、180°パルスを多用するCPMG法が代表的で、これを基本としたものがFast SE, Turbo SEなどである。T2*に依存するパルス系列は180°パルスを用いないgradient echo(GRE)法全般が相当する。

図 19 T2 と T2* の関係



SPIOはGd製剤と比較して強い緩和時間の短縮能をもつ。

緩和度(緩和時間の逆数である緩和速度の濃度増分 $\text{mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$)は

Gd-DTPA	r1 4.3	r2 4.7
Feridex	r1 23	r2 81

[40° C, 共鳴周波数 20 MHz (0.47 tesla)
T1測定: IR法, T2測定: CPMG法]

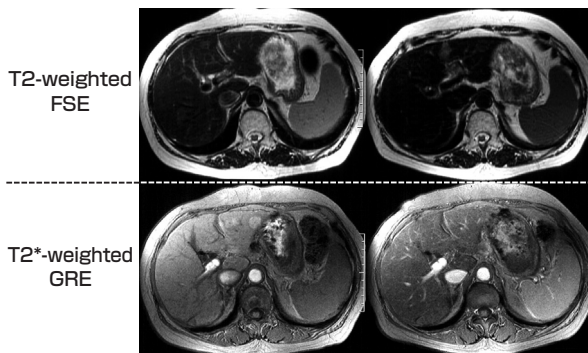
cluster化と T2*

SPIOの生体内における緩和効果は、その分布様式により大きな相違が生じる。つまり、血液中、肝臓中で緩和効果が変わってくる。SPIOは肝臓内ではKupffer細胞内のlysosome顆粒に集積することで大きなclusterを形成し、磁化率効果をもたらす。したがって、肝臓内ではT2*が支配的となる。一方、血液中ではcluster化しておらず、粒子径が小さいため磁化率効果は小さいので、

T2*の影響は少なくなる。また、水分子が接近しやすいためT1、T2が支配的となる。ちなみに、Gd製剤は分子が小さく、細胞外液と組織間液に密に広く分布するため、T1短縮が効率よく起こる。T1強調画像で使用することは理にかなっている。

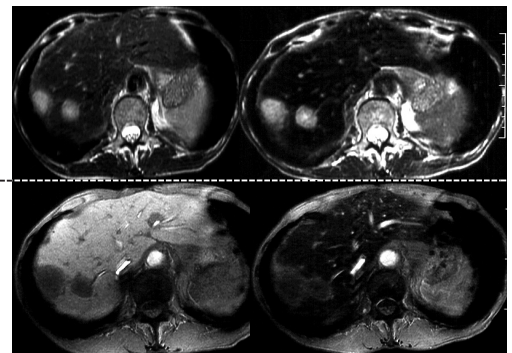
SPIOはGd製剤と比較して、はるかに粒子径が大きいいため、MRIにおける信号低下は主として磁化率効果によるT2*緩和が支配している。したがって、直感的には「FSEなどのT2強調画像は180°パルスを多用するので磁化率効果が得られにくく、SPIOによる信号低下は軽度であるのに対し、T2*強調GRE法はより磁化率効果に鋭敏で強い信号低下を得ることができる」と考えられる。しかし、*in vivo*ではFSEとGREとの間で、信号低下に関しては逆転現象が起こりうる。それは、SPIOの造影効果にはT2とT2*がともに関与しているが、SPIOの存在様式により両者のどちらが支配的になるかが変化することに起因する。例えば、肝硬変では網内系細胞の密度は保持されているが、各細胞の貪食機能が低下しているため、SPIO粒子の細胞内clustr化が不十分となる。その結果、T2強調画像では良好な信号低下が得られるがT2*強調画像では信号低下は不十分となる。肝硬変と同様の造影パターンは、胆管閉塞や門脈閉塞などにより生じた区域性肝障害でも認められ、類似したSPIOの存在様式を推定させる。

図20 肝硬変(77歳, 女性)



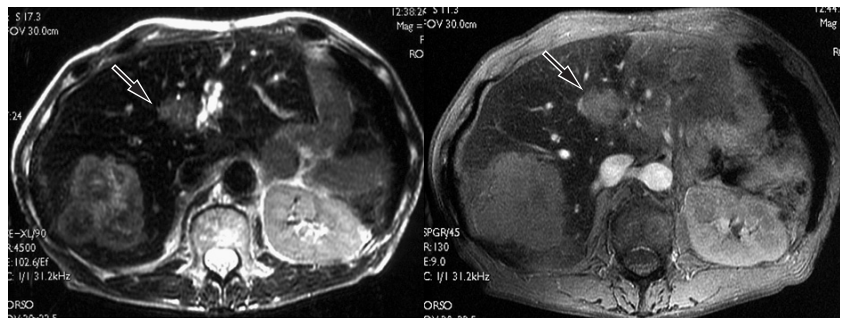
SPIO造影後早期の撮像では、T2*強調画像での肝信号低下が不良であるが、T2強調画像では比較的良好的な信号低下が得られている。

図21 大腸癌肝転移(61歳, 女性)



SPIO造影後早期の撮像では、T2*強調画像、T2強調画像ともに早期より比較的良好的な信号低下が得られている。

図22 大腸癌肝転移
(65歳, 男性)

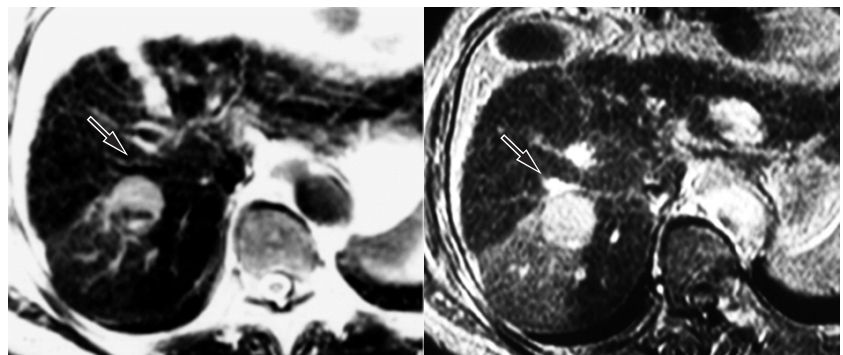


a T2強調画像

b T2*強調画像

臍部近傍の腫瘍により外側区域胆管が閉塞している(→)。T2強調画像では外側区域の信号低下は良好であるが、T2*強調画像では不良である。

図23 肝細胞癌(→)による
門脈閉塞(68歳, 男性)

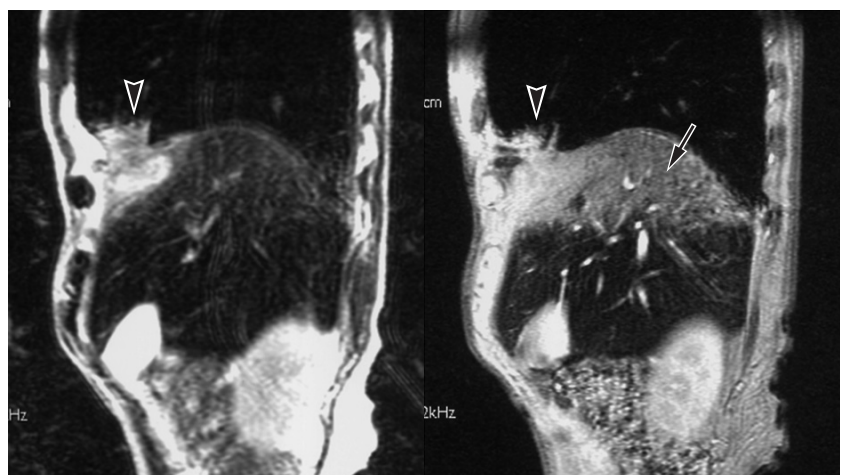


a T2強調画像

b T2*強調画像

門脈血流障害域での信号低下はT2強調画像では比較的良好であるが、T2*強調画像では不良である。

図24 肺癌放射線治療後
(75歳, 男性)



a T2強調画像

b T2*強調画像

横隔膜浸潤した肺癌(▶)のため放射線治療を施行されている。T2強調画像では照射域の信号低下は良好であるが、T2*強調画像では不良である(→)。

● Resovist MRIの特徴

■ Resovist と Feridex の違い

Resovist (リゾビスト)は急速静注が可能である。Resovist と Feridex の違いを以下に列挙する。

①物性の相違点

	Feridex	Resovist
一般名	ferumoxides	ferucarbotran
粒子径	100~250 nm	57 nm
コア材質	(Fe ₂ O ₃) m + (FeO)n	Fe ₂ O ₃ +Fe ₃ O ₄
Fe濃度	0.2 M	0.5 M

②緩和度(緩和時間の逆数である緩和速度の濃度増分 mM⁻¹・sec⁻¹)は

	r1	r2	r2/r1	
Resovist	24	168	7	(0.47tesla)
Feridex	23	81	3.5	

であり、T1短縮効果は両剤間で差がないが、T2短縮効果はResovistのほうがFeridexより強い。造影剤の性質を表現するr2/r1比はFeridexが3.5とResovistの半分である。つまり、ResovistではT2強調画像での良好な肝臓の黒化が期待できる。一方、FeridexのほうがT1短縮効果(陽性造影効果)を得やすい可能性が示唆される。

③臨床的に最も大きな相違は投与方法である。Feridexでは100 mlの5%ブドウ糖溶液に混和して30分以上かけて点滴静注されるのに対し、Resovistは原液のまま急速静注が可能である。急速静注が可能であることにより、Feridexの弱点であった腫瘍vascularityの観察がある程度可能であることが期待される。また、Resovist造影後は比較的早期(10分以降)に診断上、十分な肝臓の信号低下が得られるため、大幅な検査時間の短縮が期待できる。

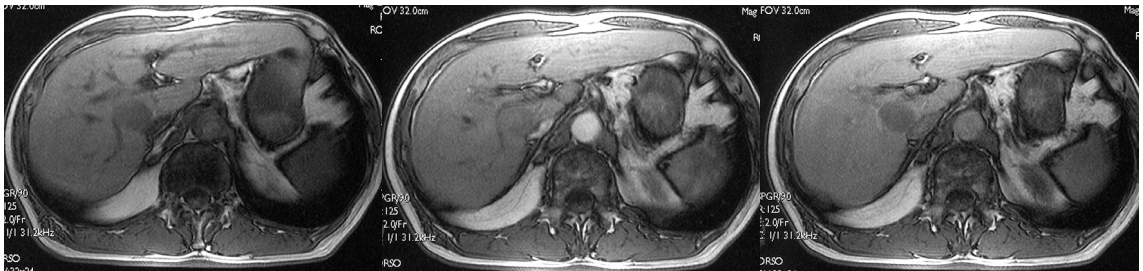
■ Resovist による dynamic study

急速静注が可能であるため、Feridex では困難であった多血性腫瘍の vascularity を T1 強調画像における陽性造影効果として、「ある程度は」評価可能である。

Gd-DTPA に代表される細胞外液性常磁性キレート製剤により、肝細胞癌のような多血性腫瘍が腫瘍濃染を示す機序は、腫瘍内血管床の豊富さに加え、腫瘍血管から造影剤が腫瘍間質に漏出し、組織内に密に Gd が分布することによる。

しかし、Resovist のような SPIO 粒子は血管床に分布するが、腫瘍間質に漏出できる大きさではないので、網内系細胞に貪食される前は血液プール造影剤として作用する。したがって、Resovist を用いた T1 強調画像 dynamic study 動脈相では肝細胞癌など多血性腫瘍にはいわゆる腫瘍濃染は出現しない。ただし、軽度の腫瘍信号の上昇は認められ、これは多血性肝細胞癌の血管床の豊富さを反映している。肝血管腫では血液プール効果により、Gd 製剤同様に徐々に高信号化する現象がみられる。

図 25 肝細胞癌(77歳, 男性)

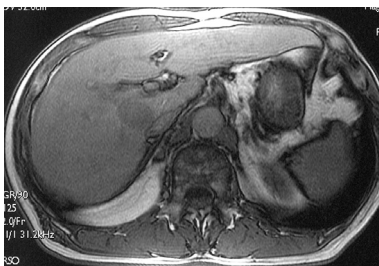


a 造影前 T1 強調 Fast SPGR

肝 S1 に低信号腫瘍を認める。(130/2/90°)

b Resovist 急速静注 25 秒後

c 同 100 秒後



d 同 4 分後

25 秒後に腫瘍は軽度の信号上昇を示し、腫瘍の vascularity の存在が評価可能である。

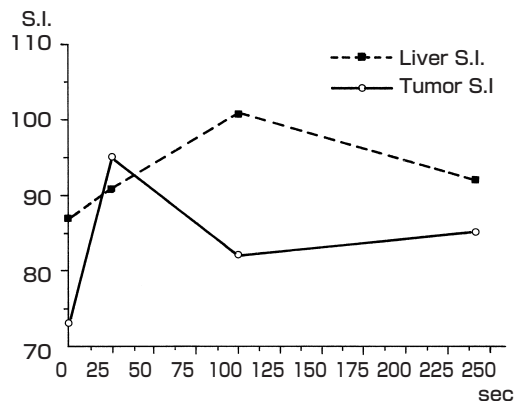
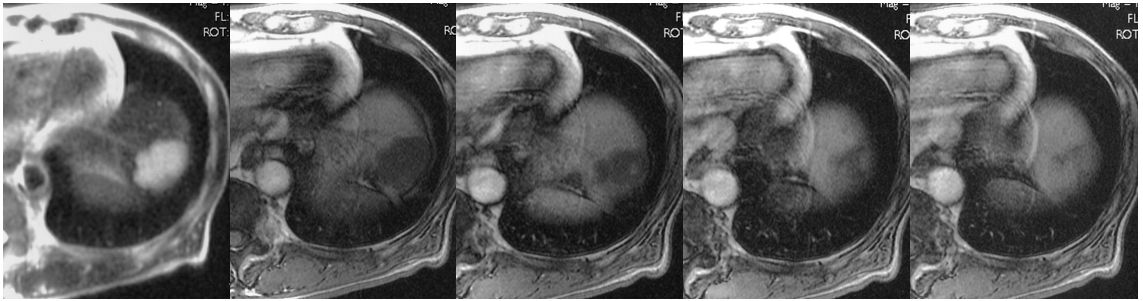


図26 肝血管腫(58歳, 男性)

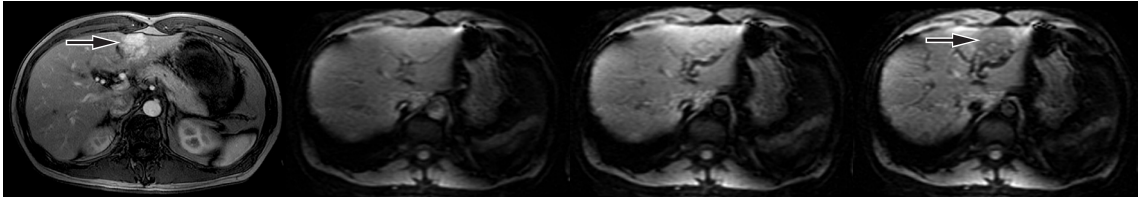


- a T2強調画像
SSFSE 25000/95
肝S2に著明な高信号
の腫瘍を認める。
- b T1強調画像造影前
FSPGR 130/2/90°
腫瘍を低信号を示す。
- c Resovist 静注
30秒後
腫瘍の一部が高信号と
なる。
- d 同1分後
徐々に造影される。
- e 同3分後
腫瘍のほぼ全体が高信号
に造影される。

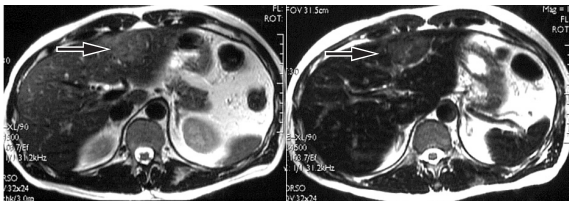
■ Resovistによる perfusion MRI

Resovistは、静注後早期に腫瘍血管床に分布する。したがって、EPIに代表されるT2*強調画像を用いれば、肝細胞癌やFNHなど多血性腫瘍のperfusionを信号低下として観察できる。

図27 FNH (限局性結節性過形成)(38歳, 男性)



- a dynamic CT
肝S3に多血性腫瘍を認める
(→)。
- b Resovist 投与前 GRE-
EPI
腫瘍の存在は不明である。
- c 急速静注 15秒後
大動脈と肝動脈が低信号とな
る。
- d 同23秒後
腫瘍が低信号となる(→)。



- e T2強調画像造影前
腫瘍はやや高信号を示す(→)。
- f 同造影後
腫瘍はResovistを貪食し低信号
化を示す(→)。

● Resovist MRI — Tips

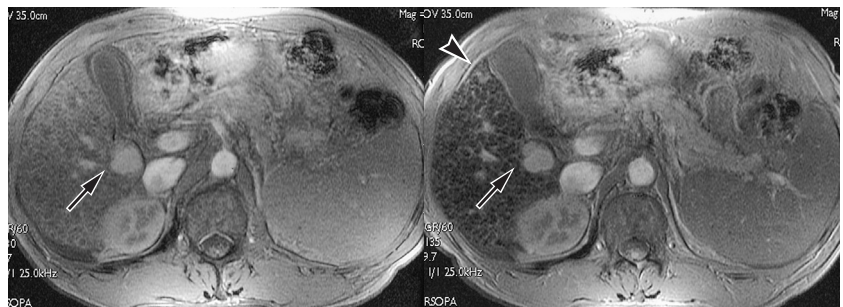
■ SPIO 投与前の画像は常に必要か？

以前のMRI検査があれば、必ずしも必要でない(特に肝転移診断の場合)。しかし、肝細胞由来の結節、血管腫の診断には投与前画像での腫瘍—肝臓コントラストを知る点が必要である。

■ Resovist は投与後 10 分で検査して十分か？

何のダメージもない肝臓であれば数分でも肝の十分な黒化が得られる。しかし、動注化学療法施行中や高度肝硬変では、投与後早期には診断に十分な黒化が得られないこともある。その場合は、30分程度時間をおいて撮像すると黒化が進んで診断能が向上する。

図28 肝細胞癌(58歳, 男性)



a Resovist 投与後 FSPGR (135/8.7/60°):
肝の黒化は軽度であるが、肝 S6 に網内系機能
を欠いた腫瘍を認める(→)。

b 静注後 37 分
肝はより黒化し、S5 の娘結節も明瞭に描出され
ている(▶)。

■ parallel imaging との併用は？

parallel imaging は scan 時間を短縮するが、S/N 比の低下をもたらす。特に long TE の GRE 撮像では S/N 比の維持が診断上重要である。呼吸停止が可能であれば parallel imaging は併用しないことが無難といえる。ただし、患者の状態によっては、parallel imaging を併用することで検査時間を短縮しなくてはいけない。その場合は TR を大きくすることで、S/N 比をある程度保持した状態で scan 時間の延長なしに 1 回の撮像で得られる slice 枚数を増加させ、検査時間の短縮を図る。