

肝細胞癌の MRI での信号強度に関する研究

小 野 千 秋

広島大学医学部放射線医学講座 (主任: 伊藤勝陽教授)

受付 平成 12 年 5 月 11 日

受理 平成 12 年 6 月 26 日

肝細胞癌を MRI で評価した場合, T2 強調像で低信号を呈するものにしばしば遭遇する。これは通常他の部位でみられる悪性腫瘍の信号強度のパターン, すなわち T2 強調像で高信号化することと比べて奇異な現象である。本研究は MRI による肝細胞癌の T1, T2 強調像における信号強度を再評価すると同時に, T2 強調像で低信号を呈する原因を組織学的に検討し, 次のような知見を得た。

1. 検討対象となった195結節のうち, T2 強調像で周囲肝実質より低信号を呈したものは16結節 (8.2%) であった。また全体で157結節 (80.5%) は T1 あるいは T2 強調像の少なくとも一方で高信号を呈していた。
2. SE 法による T2 強調像で低信号を呈した5結節についての組織学的検討では, 低信号化に直接関与すると考えられる因子のうち, 凝固壊死像は結節内に指摘できず, 鉄沈着は結節内に有意に多い所見は得られなかった。グリコーゲン沈着については結節内, 外それぞれに有意に多い症例があり, 一定の傾向は得られなかった。
3. 腫瘍結節内外での核細胞質比の比 (N/C 比 T/L) と腫瘍結節内外での信号強度比 (信号強度 T/L) との間には正の相関 ($p < 0.01$, $r = 0.653$) を, 結節内外での単位面積あたりの細胞質面積比 (細胞質面積 T/L) と信号強度 T/L との間に負の相関 ($p < 0.01$, $r = -0.769$) をそれぞれ危険率 1% 以下で認めた。

以上の結果から, 肝細胞癌は通常の悪性腫瘍とは異なる信号強度のパターンをとるものが存在する事を念頭に置き, 診断に際しては安易に良性病変としないことが重要と考えられた。また低信号化に直接関与する組織学的な因子があるのではなく, N/C 比に代表される分化度が信号強度に関与していることが示唆された。

Key words: 肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma), MRI (Magnetic resonance imaging), 鉄沈着 (Iron deposition), グリコーゲン沈着 (Glycogen deposition), N/C 比 (N/C ratio)

MRI が実際の臨床の場に供されるようになって約15年が経過した。この間めざましい技術革新が行われ, 多くの新しいソフトウェアが実用化された。その技術は主にいかにして早く撮像するかに重点が置かれ, その応用としてのいわゆる MR angiography の手法もごくありふれた技術になった。また画像情報のみならず拡散強調像や MR spectroscopy 等を用いての生体機能の情報を得る試みも一部の臓器において試みられている。これに対して, MRI が登場した当初期待された T1, T2 緩和時間の測定とその差を利用した腫瘍の良悪性の鑑別は必ずしも容易ではなく, かなりの部分でオーバーラップがあることがわかっている⁸⁾。

肝臓に対しても早くから病巣の検出や鑑別に対して MR の有用性が唱えられていた^{4,13,22,27,28,31)}が, MR 装置の開発当初は撮像時間が長く呼吸運動による artifact 対策も十分ではなく良好な画質を得るのは容易ではなかった。しかし最近では主磁石, 傾斜磁場コイル, 表面コイル等の撮像装置の改良, 新しい pulse sequence の開発³⁾, 種々の artifact 除去法の開発等で徐々に問題は解決されつつあり MRI の肝腫瘍病変への応用は日常的になっている。

このなかで肝細胞癌の MRI の信号強度に関する過去の報告では, 腫瘍結節は T2 強調像で高信号を呈すると報告^{3,5,15)}されているが, 我々は特に組織学的に高

分化型肝細胞癌と診断された症例で高信号を呈さないものにもしばしば遭遇している。本研究では肝細胞癌のMR像,特にT2強調像における信号強度を再評価し,組織像との関連を検討したので報告する。

対象と方法

対象は1990年4月から1998年12月までに広島大学医学部附属病院にて肝腫瘍の疑いでMRI検査を施行した延べ1,124人のうち,組織学的に,あるいはlipiodol CT, DSA, 腫瘍マーカー, 経過観察などによって臨床的に肝細胞癌と診断された未治療の175人(男性122人,女性53人)の195結節である。年齢は34歳から85歳(平均65.6歳)であった。

使用装置はGE (General Electric, Milwaukee) 社製 Signa Advantage または Signa Horizon で, 静磁場強度はいずれも1.5Tである。

撮像はいずれも横断像を基本とし, 撮像条件は以下のごとく, 撮像範囲は30-35 cm, 撮像マトリックスは128-256×256, スライス厚/gapは8 mm/2 mm, 撮像パラメータはT1強調像ではconventional spin echo法(以下SE法)で410-500/11-20/4 (TR/TE/excitations)あるいはFMPSPGR法(fast multiplanar spoiled GRASS)で100/4.2/1の条件で撮像した。T2強調像はSE法を用いた場合2000/70-80/2で,呼吸アーチファクト抑制のソフトウェアを併用し撮像時間は約10分を要した。Fast SE法(以下FSE法)を用いた場合のT2強調像はやはり呼吸同期法を併用し, 8000-10000/88-91/2-4, Echo train=12で撮像し, 撮像時間は約5分を要した。Single Shot Fast SE法(以下SSFSE法)を用いた場合には30秒弱の呼吸停止下に, ∞/94/0.5で撮像した。

結節の信号強度の評価は, 周囲肝実質に対して高信号(H), 等信号(I), 低信号(L)として視覚的に評価し, 結節が大きく信号強度が均一でない場合は, もっとも広範囲をしめる信号強度をその代表とした。

また, 定量的評価としては, 結節内(Tumor, 以下T)とその近傍の結節外で血管を含まない部分(Liver, 以下L)に関心領域(region of interest, ROI)を設定し, 得られた信号強度から雑音の信号強度を減算し, 結節内外の信号強度比を算出した。

SE法によるT2強調像で低信号を呈した5結節についてはその原因を組織学的に検討するため, hematoxylin-eosin (HE) 染色標本を用いて腫瘍結節内の凝固壊死の有無を, periodic acid-Schiff (PAS) および消化PAS染色標本を用いてグリコーゲン沈着の程度を, Prussian blue 染色標本を用いて鉄の沈着の程度を腫瘍

結節内外で比較した。組織標本はいずれも同一切片内で結節内外が同時に描出される, 場所の異なる2ヶ所以上の標本を作製した。グリコーゲン沈着は, 全くみられないものを(-), 細胞全体の平均50%までに沈着しているものを(+), 50%以上75%未満に沈着しているものを(++), 75%以上に沈着しているものを(+++)と評価した。また鉄沈着は全くみられないものを(-), 弱拡大で1視野あたり平均1個以下のものを(+), 平均5個以下のものを(++), 平均5個より多いものを(+++)とした。

SE法またはFSE法による撮像がなされた結節のうち, 手術標本で肝細胞癌であることが確認され, MRI撮像後から手術までにTAI, TAE, PEIT, MCTなどの治療が施行されていない18結節については, T2強調像での信号強度に影響を与えることが予想された因子, すなわちN/C比, 細胞密度, 単位面積あたりの液体貯留腔面積, 核面積, 細胞質面積について結節内外で比(T/L)を求め, 結節内外の信号強度比(T/L)と比較検討した。ここで液体貯留腔とは血管床や腺腔構造の内部を含めたものである。また核, 細胞質面積とは個々の細胞の平均値ではなく, 単位面積あたりに含まれる全細胞の核, あるいは細胞質面積の和の平均値である。次に実際の測定方法, この場合は液体貯留腔を計測する手法を示す(Fig. 1)。まず顕微鏡に取付けたCCDカメラを介してコンピュータ上に強拡大の組織像を取り込み, フォトレタッチソフトで液体貯留腔をトレースして囲み, 内部のピクセル数を計算させた。使用したコンピュータはApple社製Power Macintosh 7200/90, 使用したフォトレタッチソフトはAdobe社製Photoshop ver.3.0である。面積は, 取り込んだ画像全体のピクセル数に対する比として算出した。数値化にあたっては同様の処理を結節内外で10画像ずつ施行し, その平均値を求めた。細胞密度については同じ画像から結節内外の細胞数を計測した。N/C比, 核面積, 細胞質面積については結節内外でそれぞれ100

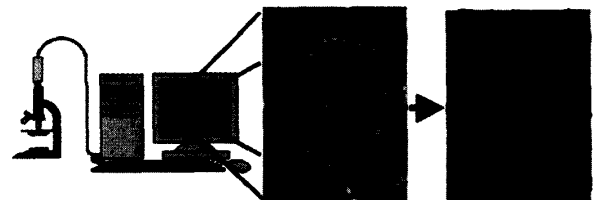


Fig. 1. Diagram shows a method of measuring the histologic factors.

Photomicrographs were taken with CCD camera and processed by means of a personal computer.

個の細胞について計測した。

測定値は Figure に散布図で表示し、ピアソンの相関係数を求めた。有意水準は危険率 5%以下とした。

結 果

Table 1 に T1 および T2 強調像での肝細胞癌の信号

Table 1. Signal intensities and numbers of HCC in all cases

T1WI	T2WI		
	L	I	H
L	1	4	64
I	3	30	20
H	12	43	18

Abbreviations

T1WI: T1 weighted image

T2WI: T2 weighted image

H: high signal intensity as compare with liver

I: iso signal intensity compare with liver

L: low signal intensity compare with liver

Table 2. Signal intensities and numbers of HCC on SE

T1WI	T2WI		
	L	I	H
L	0	2	13 (13)
I	1	3 (3)	9 (3)
H	5 (5)	0	4

Numbers of well-differentiated HCC are shown in parentheses.

Abbreviations are the same as in Table 1.

Table 3. Signal intensities and numbers of HCC on FSE

T1WI	T2WI		
	L	I	H
L	1	2	36
I	1	9	10
H	5	24	11

Abbreviations are the same as in Table 1.

Table 4. Signal intensities and numbers of HCC on SSFSE

T1WI	T2WI		
	L	I	H
L	0	0	15
I	1	18	1
H	2	19	3

Abbreviations are the same as in Table 1.

強度を示す。総結節数195個のうち、T2 強調像で周囲肝実質より低信号を呈したものが16結節 (8.2%)、等信号だったものが77結節 (39.5%)、高信号を呈したものが102結節 (52.3%)であった。また T1 強調像では周囲肝実質より低信号を呈したものが69結節 (35.4%)、等信号だったものが53結節 (27.2%)、高信号を呈したものが73結節 (37.4%)であった。全体で157結節 (80.5%)は T1 あるいは T2 強調像の少なくとも一方で高信号を呈していた。

Table 2~4 には SE 法, FSE 法, SSFSE 法別での肝細胞癌の信号強度を示す。T2 強調像で低信号, 等信号, 高信号を呈した結節数と比率はそれぞれ SE 法で 6 結節 (16.2%), 5 結節 (13.5%), 26 結節 (70.3%), FSE 法で 7 結節 (7.1%), 35 結節 (35.4%), 57 結節 (57.6%), SSFSE 法で 3 結節 (5.1%), 37 結節 (62.7%), 19 結節 (32.2%)であった。また T1 強調像で低信号, 等信号, 高信号を呈した結節数と比率はそれぞれ SE 法で15結節 (40.5%), 13結節 (35.1%), 9 結節 (24.3%), FSE 法で39結節 (39.4%), 20結節 (20.2%), 40結節 (40.4%), SSFSE 法で15結節 (25.4%), 20結節 (33.9%), 24結節 (40.7%)であった。また, 高分化型肝細胞癌との組織学的診断が得られたもののうち SE 法による T2 強調像で低信号を呈していたのが5結節 (20.8%), 等信号を呈していたものが3結節 (12.5%), 高信号を呈していたものが16結節 (66.7%)であった。

SE 法による T2 強調像で低信号を呈した5結節についての組織学的検討の結果を Table 5 に示す。これらはいずれも組織学的に高分化型肝細胞癌であった。結節内の凝固壊死像はいずれの症例にも認められなかった。グリコーゲン沈着は症例 2, 3 で結節内に多く認められたが, 症例 1, 5 では逆に結節外に多く認められた。また, 鉄沈着は症例 1, 2, 4 では結節内に

Table 5. Evaluation of histologic factors expected to affect the signal intensity on T2WI

Case No.	coagulation necrosis	glycogen		iron	
		IT	ET	IT	ET
1	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
2	(-)	(++)	(+)	(-)	(+)
3	(-)	(++)	(+)	(+)	(+)
4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(+)	(++)	(+)	(++)

All nodules were well-differentiated HCC.

Abbreviations

IT: intratumor

ET: extratumor

は認められなかった。症例3, 5では結節内の一部に集簇する鉄沈着が認められたが, 結節外の鉄沈着と同等かより少なかった (Fig. 2A-3C)。

Table 6 に信号強度と組織学的因子を比較検討した18結節の信号強度を示す。高分化型肝細胞癌は T2 強調像で低信号を呈した6結節と, T2 強調像で高信号, T1 強調像で等信号を呈した1結節の計7結節であった。中分化型肝細胞癌11結節はすべて T2 強調像で高

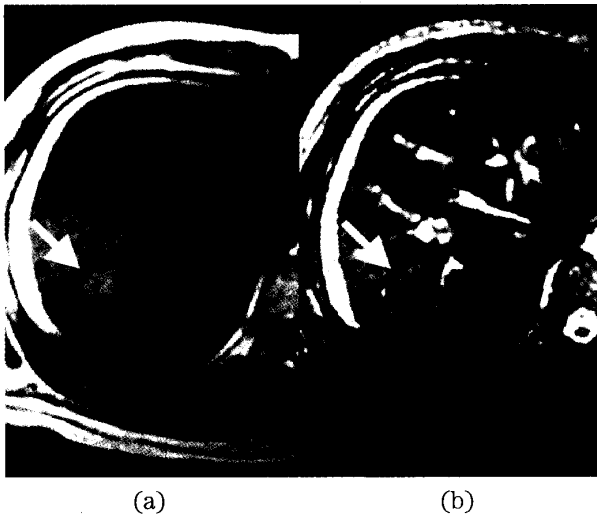


Fig. 2A. Case 1. Well-differentiated HCC. (a) T1-weighted image shows a high intensity nodule in S8 (arrow). (b) T2-weighted image shows the same lesion as low intensity (arrow).

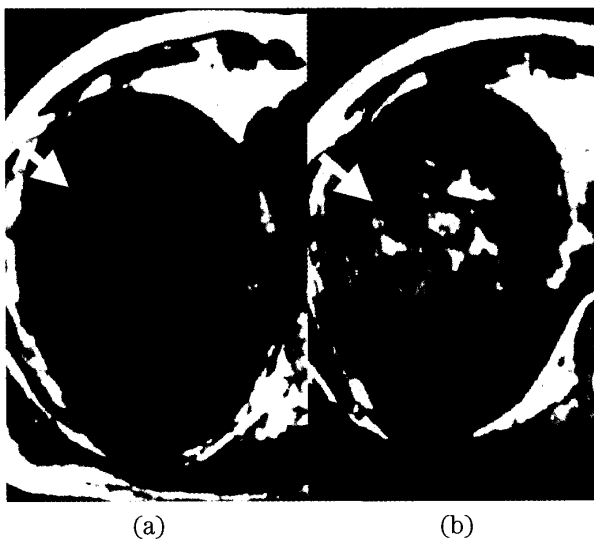


Fig. 3A. Case 3. Well-differentiated HCC. (a) T1-weighted image shows a high intensity nodule in S8 (arrow). (b) T2-weighted image shows the same lesion as low intensity (arrow).

信号を呈していた。Fig. 4~8 には結節内外での信号強度 T/L と N/C 比 T/L, 液体貯留腔面積 T/L, 細胞密度 T/L, 細胞質面積 T/L, 核面積 T/L との関係の散布図を示す。N/C 比 T/L と信号強度 T/L との間には正の

Table 6. Signal intensities and numbers of HCC estimated histologic factors

T1WI	T2WI		
	L	I	H
L	0	0	10
I	0	0	2 (1)
H	6 (6)	0	0

Numbers of well-differentiated HCC are shown in parentheses.

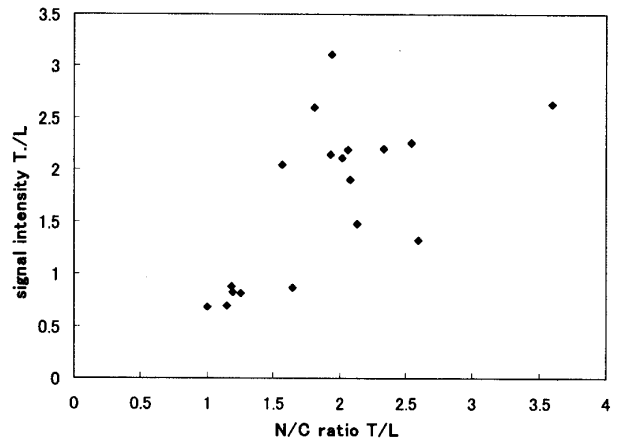


Fig. 4. Relationship between signal intensity T/L and N/C ratio T/L.

There was a statistically significant relationship ($p < 0.01, r = 0.635$).

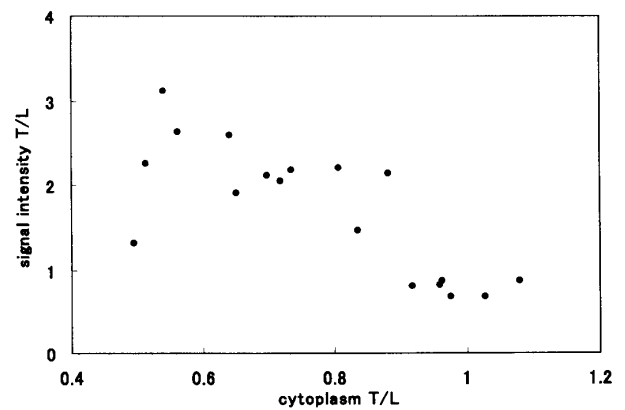


Fig. 5. Relationship between signal intensity T/L and cytoplasm T/L.

There was a statistically significant relationship ($p < 0.01, r = -0.769$).

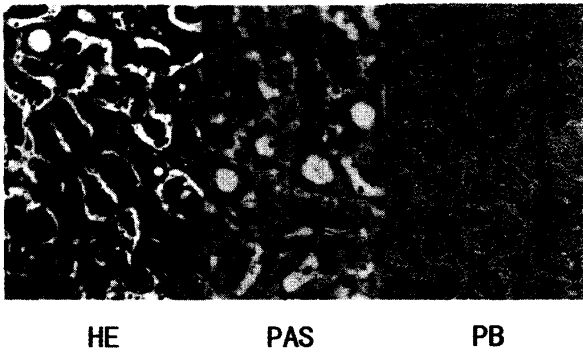


Fig. 2B. Photomicrographs of the lesion. HE reveals well-differentiated HCC. PAS shows no evident deposition of glycogen, and PB shows no evident deposition of iron.

Abbreviations:

HE: Hematoxylin-eosin staining

PAS: Periodic acid-Schiff staining

PB: Prussian blue staining

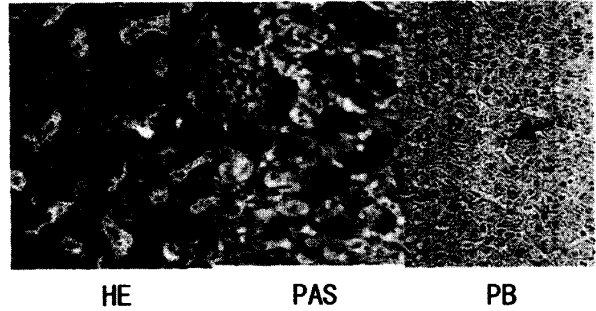


Fig. 3B. Photomicrographs of the lesion. HE reveals well-differentiated HCC. PAS demonstrates deposition of glycogen in tumor cells, and PB demonstrates slight accumulation of stained iron.

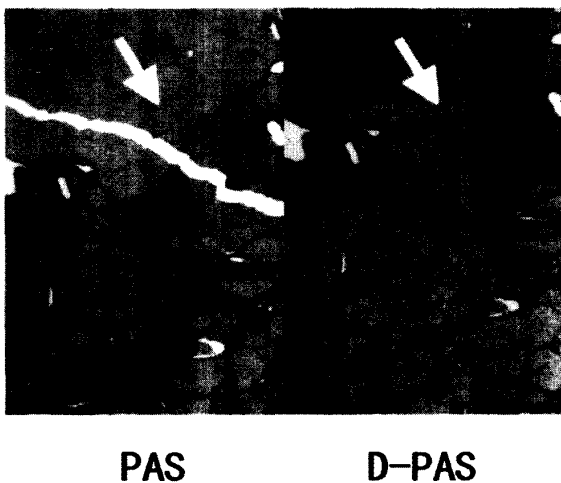


Fig. 2C. Histologic section at the border between intratumor and extratumor (PAS and D-PAS). Glycogen deposition is more evident in extratumor (black arrow) than intratumor (white arrow).

Abbreviations:

D-PAS: PAS with diastase digestion

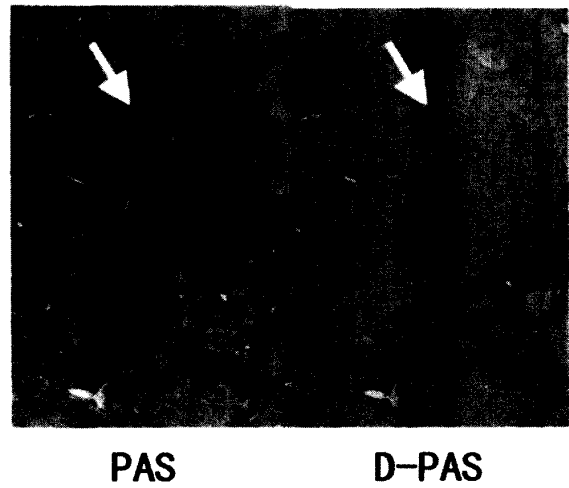


Fig. 3C. Histologic section at the border between intratumor and extratumor (PAS and D-PAS). Glycogen deposition is more evident in intratumor (white arrow) than extratumor (black arrow)

相関 ($p < 0.01$, $r = 0.653$) を認め、およそ1.6を境界にして低信号と高信号のグループに大別された (Fig. 4)。また単位面積あたりの細胞質面積 T/L と信号強度 T/L との間に負の相関 ($p < 0.01$, $r = -0.769$) を認め、およそ0.9を境界にして低信号と高信号のグループに分けられた (Fig. 5)。核面積 T/L および液体貯留腔 T/L と信号強度 T/L との間にはいずれも危険率5%以下で

弱い正の相関 ($p < 0.05$, $r = 0.469$) ($p < 0.05$, $r = 0.548$) (Fig. 6, 7) を認めたが、細胞密度 T/L との間には有意な相関は認められなかった (Fig. 8)。

考 察

SE 法による肝細胞癌の信号強度に関する検討では、T2 強調像で58結節のうち56結節 (96.6%) が高信号を呈し、T1 強調像では低信号が 30 (51.8%), 等信号が 10 (17.2%), 高信号が 18結節 (31.0%) であったとの

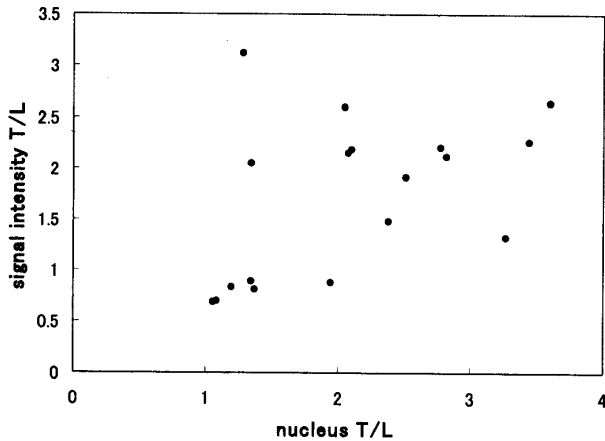


Fig. 6. Relationship between signal intensity T/L and nucleus T/L.
There was a statistically significant relationship ($p < 0.05$, $r = 0.469$).

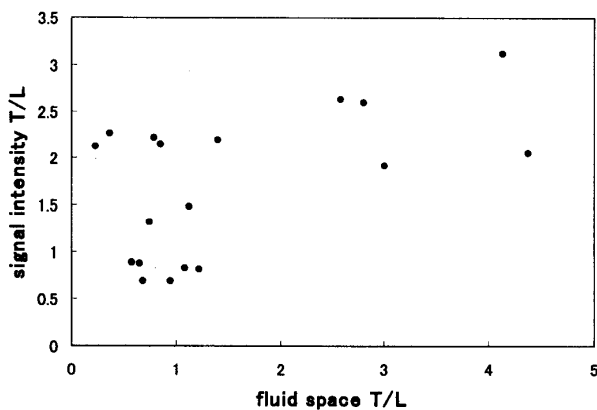


Fig. 7. Relationship between signal intensity T/L and fluid space T/L.
There was a statistically significant relationship ($p < 0.05$, $r = 0.548$).

報告¹³⁾があるが、今回の検討からは一般的な悪性腫瘍の信号強度のパターン、すなわち T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈する肝細胞癌が 64 結節 (32.4%) ある反面、T2 強調像で低信号を呈するものが 16 結節 (8.2%) 存在し、従来考えられていたより多く存在することが示唆された。

MRI を上腹部領域の検査に用いることは早くから試みられており、特に我が国は肝細胞癌の多発地域ということもあって、肝疾患に対する臨床応用の報告は多い。これは CT のコントラストが単に X 線の吸収係数を反映しているのみであり、動脈血のみならず門脈血が灌流する場合がある高分化型肝細胞癌では、造影剤を併用してもその描出は必ずしも容易でなかったか

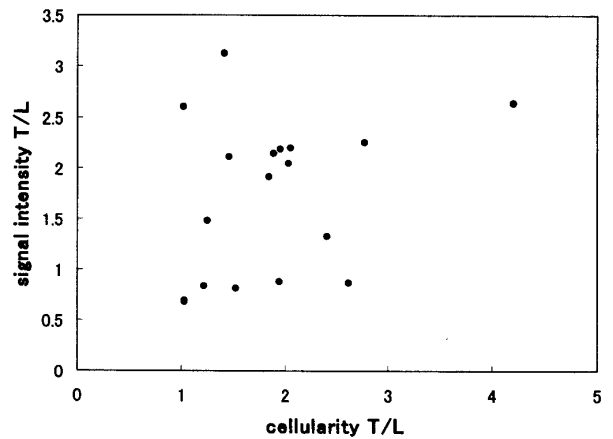


Fig. 8. Relationship between signal intensity T/L and cellularity T/L.
There was no statistically significant relationship.

らである。しかし、中枢神経系の MRI 診断が単に形態的なものにとどまらず、すでに機能診断の領域に踏み込んでいるにもかかわらず、肝疾患に対しては未だに形態診断を追求せざるを得ない現状がある。これは臨床的な要求の有無を別にすれば、その原因は呼吸に代表される動きの問題であり、中枢神経系と比較して surface coil の開発も遅れていたことから、画質の改良がめざましいとはいえ、CT に匹敵する空間分解能を達成するのは現在でも困難な面が多い。このような側面から、呼吸による motion artifact を低減させつつ、空間分解能を向上させるために、撮像 pulse sequence はより高速撮像が可能なものが開発され、SSFSE 法では診断に必要な空間分解能を保ったまま、肝全体を一度の呼吸停止下に撮像が可能となった。しかし、高速撮像に用いられる SE 法は、 180° パルスを頻回に印加するのが特徴であり、この結果組織の magnetization transfer 効果が強調され、腫瘍と肝実質とのコントラストが低下すると考えられている^{14,29)}。また、多数の echo 信号収集は k-space 上での高次の位相エンコードに対応する、TR の後半部分で得られる信号強度の低下をもたらす、画像のみかけ上の空間分解能は低下する。今回の検討では SSFSE 法では高信号として描出される肝細胞癌は全体の 32.2% (19/59) であり、SE 法の 70.3% (26/37)、FSE 法の 57% (57/99) と比較してよりコントラストが低下していることが疑われる。近年の高速撮像法は撮像時間の短縮をもたらす、患者と検査医双方にとって有益な部分が多いと考えられるが、一方その使用法、および画像の評価法を誤れば直ちに誤診につながり、SSFSE 法による T2 強調像は、SE 法および FSE 法による T2 強調像と比較して

Table 7. The literatures on the signal intensities of early or small HCC on T2WI.

Author	Tumor size or histologic grade	Signal intensity on T2WI		
		L	I	H
De Santis ²⁷⁾	<3 cm	0	3	14
Muramatsu ²³⁾	early HCC	1	17	2
	HCC with early component	0	2	5*
Kadoya ¹⁶⁾	Grade I	0	4	2
Inoue ¹¹⁾	Grade I	1	4	0
Ebara ⁵⁾	1-2 cm	0	2	22
Hirai ⁹⁾	<2 cm	0	10	21
小野	well-differentiated HCC	5	3	16

*: One nodule of mixed intensity was excluded.

肝細胞癌が描出されにくい傾向にあると考えて、T1 強調像や dynamic study による評価が必須と考える。

また、今回 SE 法による T2 強調像で低信号、T1 強調像で高信号を呈していた 5 結節はいずれも高分化型肝細胞癌であったことが手術標本による組織学的検討で証明されているが、過去の小肝細胞癌、または早期肝細胞癌についての 1.5 T の MR 装置による報告には、De Santis²⁷⁾、Muramatsu²³⁾、Kadoya¹⁵⁾、Inoue¹¹⁾らのもの、0.5 T の MR 装置での報告では、Ebara⁵⁾、Hirai⁹⁾らのものがあり (Table 7)、従来は比較的早期の肝細胞癌でも T2 強調像で低信号を呈する頻度は低いと報告されることが多かった。また T2 強調像で低信号を呈するのは腺腫様過形成であるとする報告¹⁹⁾もみられる。しかし今回我々の検討した症例では 195 結節中 16 結節 (8.2%)、SE 法による高分化型肝細胞癌に限れば 24 結節中 5 結節 (20.8%) において T2 強調像で低信号を呈しており、全体に対して決して無視できない割合であった。

現在、初期の高分化型肝細胞癌とその境界病変との組織学的鑑別に施設間で完全な統一性はないかもしれないが、最近では従来腺腫様過形成とされたものが癌として取り扱われる傾向にあり、また腺腫様過形成と grade I HCC との間に実験的に信号強度の差は見られなかったとする報告¹¹⁾もあることから、高分化型肝細胞癌を診断する上で、T2 強調像で低信号を呈する腫瘤にも常に注意が必要と考えられる。

また、肝細胞癌の 80.5% が T1、あるいは T2 強調像のどちらかで高信号を呈することは腫瘤の拾い上げをする上で重要と考えられる。画像診断上、肝細胞癌であることを示す指標としては通常、DSA による肝動脈造影時の arterial stain、CTAP での perfusion defect、dynamic CT または dynamic MRI での造影早期相の stain などがあげられるが、これらはいずれも肝細胞癌が動脈血流支配下におかれていることを表すもので

ある。しかし Matsui らが中分化型肝細胞癌の 96% が動脈血流支配であるのに比べ、高分化型においては動脈血流優位であるのは 71%、門脈血流優位であるのは 14% であると報告²⁰⁾していることや、dynamic MRI の peak enhancement が肝細胞癌の分化度と関連し、高分化型肝細胞癌は造影早期相で stain を認めないものがあることも報告³⁰⁾されており、腫瘤の拾い上げに dynamic MRI における stain の有無を指標とすると多くの高分化型肝細胞癌が見逃されると考えられることから、通常の T1、T2 強調像で高信号を呈する結節を見逃さないことが重要と考えられる。

MRI の T2 強調像の信号強度に影響を与える因子として代表的なものは組織中の自由水の量で、画像上は自由水の増加に伴い高信号化することが知られている。逆に低信号化にはたらく因子としては蛋白質のような高分子物質や磁性体イオン等が知られている。また一般に腫瘍組織が T2 強調像で高信号化する原因としては正常組織より自由水が増加していること^{16,18)}や、腫瘍のエネルギー代謝の亢進によって組織中のグリコーゲンや蛋白質が減少するため²⁾と考えられている。このような観点から、今回の症例で T2 強調像で結節が低信号を呈した直接の原因を推定し組織学的に検討した。

まず、低信号化の直接の原因として、結節の大部分が凝固壊死に陥り、結節周囲の肝実質より、組織の自由水の量が低下している場合が考えられるが、今回の症例では組織学的にそのような所見はなかった。

PAS 染色によるグリコーゲン沈着の程度の比較では結節内に沈着が目立った症例がある一方、逆の結果を示した例もあった。グリコーゲンの貯蔵臓器である肝内で腫瘍結節内外でのグリコーゲン量が逆転していれば腫瘍結節の低信号化への直接の原因と考えられたが、今回の症例では一定の傾向は認められず低信号化への共通の原因とは言えなかった。

鉄などの金属イオンの存在も T2 強調像での低信号化の直接の原因と考えられるが、今回 Prussian blue 染色での検討ではこれらの結節中の鉄沈着が周囲肝実質より明らかに多いものではなく、鉄沈着が T2 強調像における低信号化の直接の原因とは考えられなかった。その他の金属イオンの存在については我々は検討していないが、文献的には T2 強調像で低信号を呈した結節内に銅が著明に集積していたとする報告⁵⁾がある。しかし逆に銅イオンは T1, T2 強調像での信号強度に影響を与えないとする報告¹⁾もあり決定的な原因とは言いがたい。

このように結節が低信号を呈する一義的な原因は特定できず、低信号化に関与すると思われる特別な要因は指摘できなかった。

肝細胞癌の T2 強調像と組織像との関連においては、T2 強調像での信号強度 T/L と細胞質面積 T/L との間に負の相関が認められたと報告²⁶⁾したが、今回の検討でも同様に負の相関が認められ、およそ 0.9 を境界にして低信号と高信号のグループに分けられた。相関がみられた理由としては細胞質内に存在する豊富な蛋白質の影響が考えられる。先に述べたように蛋白質の存在は T2 緩和時間を短縮させる方向に働き、細胞質部分の多寡は信号強度に影響を与える要因のひとつと考えられる。

また一般に腫瘍組織は N/C 比が高いことが知られており、Inoue らは細胞の N/C 比が HCC の grading に関して重要であると報告¹⁰⁾している。すなわち grade I と grade II の肝細胞癌を比較した場合 T2 強調像での信号強度は grade II の方が高くそれに関与する因子として重要であるのは細胞の N/C 比であると報告している。前回の検討では明らかな相関はみられなかった信号強度 T/L と N/C 比 T/L²⁶⁾との間に、今回は有意な相関が認められ、およそ 1.6 を境界にして低信号と高信号のグループに大別された。前回は有意な相関が認められなかった原因を肝細胞癌の組織構造の多様性に関連づけた。すなわち、Inoue らの報告は高分化型肝細胞癌を中心とした信号強度差の原因を検討したもので、症例間での基本的な組織構造に大きな差はなかったと考えられる。これに対し、前回の検討では様々な分化度の結節が対象になっており、特に中分化型肝細胞癌では結節内に様々な広さの液体貯留腔が形成される場合があり、腺腔構造が主体となっている場合には、個々の細胞の N/C 比が結節内外で同程度でも信号強度が高くなる場合があるからと考えた。今回は高分化型肝細胞癌の割合が増え、結節内外での組織構築に大きな相違がない症例が増加したため、有意

な相関が得られたと考えられる。

信号強度 T/L と核面積 T/L, 液体貯留腔面積 T/L との間にも Table 9 および 10のごとく弱い相関が認められたが、これらは低信号のグループと高信号のグループで核面積 T/L, 液体貯留腔面積 T/L のオーバーラップが多く、信号強度に与える影響は小さいと考えられる。

また肝細胞癌は正常肝と比べて細胞密度が高いことが多い²⁵⁾が、今回の検討では Fig. 8のごとく信号強度との間に有意な相関は認められなかった。

以上のことから、通常悪性腫瘍でみられる T2 強調像で高信号となる信号強度のパターンとは異なる、肝細胞癌に特異的ともいえる、T2 強調像で低信号を呈する結節は、それ自体に信号を低下させる特殊な原因があるのではなく、結節内の細胞の N/C 比が結節外と比べておよそ 1.6 倍以上大きくなく、結節内の細胞質面積が結節外と比較しておよそ 0.9 倍以上ある場合に信号が低下する可能性があると考えられる。通常の肝細胞癌は結節内外で N/C 比に平均約 2 倍の差があることが知られている²⁵⁾が、N/C 比に結節外との差が少ないことは、T2 強調像で低信号を呈する結節が今回の症例のように高分化型肝細胞癌であることと矛盾しない。また、単位面積あたりの細胞質面積が結節外と比較してほぼ同等であることを考えると、低信号の結節では結節内外で細胞構築に大きな差がないことが示唆され、これも T2 強調像で低信号を呈する結節が今回の症例のように高分化型肝細胞癌であることと矛盾しないと考えられる。

また、今回詳細な検討は加えていないが、T1 強調像での結節の高信号化の原因についても多くの報告がなされている。多くは脂肪、あるいは銅などの常磁性体イオンの存在が重要と考えられている^{5,6)}が、それに異議を唱える報告^{12,15,17,21,24)}も多く、細胞内のグリコーゲンにその根拠を求める報告¹⁾も見られる。また銅に加えて亜鉛イオンの存在が重要とする報告⁷⁾もある。様々な理由は考えられるが、Mitchell らが報告²¹⁾しているようにもともと正常肝実質の T1 緩和時間は脂肪以外のほとんどの組織より短い、すなわち硬変肝の T1 緩和時間は正常肝実質に比して延長傾向にあり、そこに正常肝細胞に近似する高分化型肝細胞癌、あるいは腺腫様過形成が存在し、T1 強調像で周囲肝実質より高信号を呈することは容易に考えられる。ただし硬変肝での T1 緩和時間の延長の原因については線維化などの関与が考えられているがやはり明確な説明はなされていない。

現在、慢性肝障害あるいは肝硬変等の肝細胞癌に対

するリスクの高い患者に認められる肝内の小腫瘍の鑑別に対してはUS, CTのみならずMRIの利用が一般的であるが, 高分化型肝細胞癌では画像的に典型的な悪性腫瘍の像, すなわち T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号となるパターンをとるものばかりではない事を念頭に置き, 安易に良性病変として処理しないことが重要と考えられる。

謝 辞

本稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜った伊藤勝陽教授に謹んで感謝の意を表します。また直接の御指導を賜った東和義講師(現国立大竹病院放射線科部長), 病理組織標本の作製と評価に御配慮, 御指導を賜った病院病理部部長嶋本文雄先生に深謝いたします。

参 考 文 献

1. **Bartolozzi, C., Lencioni, R., Caramella, D., Paolicchi, A., Russo, R. and Romani, R.** 1994. The magnetic resonance and histological correlations in hepatocellular carcinoma. *Radiolo. Med.* 87 : 90-95.
2. **Block, R. E., Maxwell, G. P. and Branam, D. L.** 1977. Nuclear spin relaxation in solutions prepared from normal and tumor hepatic tissues: Brief communication. *J. Natl. Cancer Inst.* 59 : 1731-1735.
3. **Butts, K., Riederer, S. J., Ehman, R. L., Felmlee, J. P. and Grimm, R. C.** 1993. Echo-planar imaging of the liver with a standard MR imaging system. *Radiology* 189 : 259-264.
4. **Choi, B. I., Han, M. C. and Kim, W. C.** 1990. Small hepatocellular carcinoma versus small cavernous hemangioma: differentiation with MR imaging at 2.0 T. *Radiology* 176 : 103-106.
5. **Ebara, M., Watanabe, S., Kita, K., Yoshikawa, M., Sugiura, N., Ohta, M., Kondo, F. and Kondo, Y.** 1991. MR imaging of small hepatocellular carcinoma: effect of intratumoral copper content on signal intensity. *Radiology* 180 : 617-621.
6. **Ebara, M., Ohto, M., Watanabe, Y., Kunio, K., Saisho, H., Tsuchiya, Y., Okuda, K., Arimizu, N., Kondo, F., Ikehira, H., Fukuda, N. and Tateno, Y.** 1986. Diagnosis of Small Hepatocellular Carcinoma: Correlation of MR imaging and Tumor Histologic Studies. *Radiology* 159 : 371-377.
7. **Ebara, M., Fukuda, H., Kojima, Y., Morimoto, N., Yoshikawa, M., Sugiura, N., Satoh, T., Kondo, F., Yukawa, M., Matsumoto, T. and Saisho, H.** 1999. Small hepatocellular carcinoma: relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma. *Radiology* 210 : 81-88.
8. **Goldberg, M. A., Hahn, P. F., Sain, S., Cohen, M. S., Reimer, P., Brady, T. J. and Mueller, P. R.** 1993. Value of T1 and T2relaxation times from echoplanar MR imaging in the characterization of focal hepatic lesions. *Am. J. Roentgenol.* 160 : 1011-1017.
9. **Hirai, K., Aoki, Y., Majima, Y., Abe, H., Nakashima, O., Kojiro, M. and Takikawa, K.** 1991. Magnetic resonance imaging of small hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 86 : 205-209.
10. **Inoue, E., Kuroda, C., Narumi, Y., Fujita, M., Kadota, T., Kuriyama, K., Yoshioka, H., Ishiguro, S., Sasaki, Y. and Imaoka, S.** 1993. Magnetic resonance imaging ? Histologic correlation of small Hepatocellular Carcinomas and Adenomatous Hyperplasia. *Investigative Radiology* 28 : 691-697.
11. **Inoue, E., Kuroda, C., Fujita, M., Narumi, Y., Kadota, T., Kuriyama, K., Ishiguro, S., Kasugai, H., Sasaki, Y. and Imaoka, S.** 1993. MR features of various histological grades of small hepatocellular carcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 17 : 75-79.
12. **Itai, Y., Ohtomo, K., Furui, S., Minami, M., Yoshikawa, K. and Yashiro, N.** 1986. MR imaging of Hepatocellular Carcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 10 : 963-968.
13. **Itho, K., Nishimura, K., Togashi, K., Fujisawa, I., Noma, S., Minami, S., Sagoh, T., Nakano, Y., Itoh, H., Mori, K., Ozawa, K. and Torizuka, K.** 1987. Hepatocellular Carcinoma: MR imaging. *Radiology* 164 : 21-25.
14. **Ito, K., Mitchell, D. G. and Matsunaga, N.** 1999. MR imaging of the liver: techniques and clinical applications. *Eur. J. Radiol.* 32 : 2-14.
15. **Kadoya, M., Matsui, O., Takashima, T. and Nonomura, A.** 1992. Hepatocellular Carcinoma: Correlation of MR imaging and Histo-pathologic Findings. *Radiology* 183 : 819-825.
16. **Kiricuta, I. C. and Simpleanu, V.** 1975. Tissue water content and nuclear magnetic resonance in normal and cancer tissues. *Cancer Reserch* 35 : 1164-1167.
17. **Kitagawa, K., Matsui, O., Kadoya, M., Takashima, T., Kawamori, Y., Yamahana, T., Kidani, H., Hirano, M., Masuda, S., Nakanuma, Y. and Haratake, J.** 1991. Hepatocellular Carcinoma with Excessive Copper Accumulation: CT and MR findings. *Radiology* 180 : 623-628.
18. **Kuntz, I. D. and Zipp, A.** 1977. Water in biologi-

- cal systems. *New Engl. J. Med.* 297 : 262-266.
19. **Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Arai, K., Gabata, T., Takashima, T., Nakanuma, Y., Terada, T. and Ida, M.** 1989. Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. *Radiology* 173 : 123-126.
 20. **Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Takashima, T., Nakamura, Y., Unoura, M., Kobayashi, K., Izumi, R., Ida, M. and Kitagawa, K.** 1991. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: Distinction based on blood supply. *Radiology* 178 : 493-497.
 21. **Mitchell, D. G., Palazzo, J., Hann, H. W., Rifkin, M. D., Burk, Jr. D. W. and Rubin, R.** 1991. Hepatocellular tumors with high signal on T1-weighted MR images: chemical shift MR imaging and histologic correlation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15 : 762-769.
 22. **Moss, A. A., Goldberg, H. I., Stark, D. D., Davis, P. L., Margulis, A. R., Kaufman, L. and Crooks, L. E.** 1984. Hepatic tumors: magnetic resonance and CT appearance. *Radiology* 150 : 141-147.
 23. **Muramatsu, Y., Nawano, S., Takayasu, K., Moriyama, N., Yamada, T., Yamasaki, S. and Hirohashi, S.** 1991. Early hepatocellular carcinoma: MR imaging. *Radiology* 181 : 209-213.
 24. 中越凡道, 藤田信行, 姜 貞憲, 武市紀年 1993. 自然肝癌発症 Long-Evans Cinnamon (LEC) ラットの MR 画像. *日本医学放射線学会誌* 53 : 1465-1467.
 25. 本橋郁子 1991. 異型性の客観的評価—画像解析的診断, p.82-89. 奥平雅彦, 水本龍二, 谷川久一(編), 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス「肝臓」. 文光堂, 東京.
 26. 小野千秋, 東 和義, 梶間敏男, 中西 正, 飯田慎, 宮坂健司, 伊藤勝陽 1998. 肝細胞癌の T2 強調画像での信号強度に影響を与える組織学的因子の検討. *広島医学* 51 : 72-76.
 27. **De Santis, M., Romagnoli, R., Cristani, A., Cioni, G., Casolo, A., Folchi, V. F. and Ventura, E.** 1992. MRI of small hepatocellular carcinoma: comparison with US, CT, DSA, and Lipiodol-CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 16 : 189-197.
 28. **Stark, D. D., Goldberg, H. I., Moss, A. A. and Bass, N. M.** 1984. Chronic liver disease: evaluation by magnetic resonance. *Radiology* 150 : 149-151.
 29. **Tang, Y., Yamashita, Y., Namimoto, T., Abe, Y. and Takahashi, M.** 1997. Liver T2-weighted MR imaging: comparison of fast and conventional half-Fourier single-shot turbo spin-echo, breath-hold turbo spin-echo, and respiratory-triggered turbo spin-echo sequences. *Radiology* 203 : 766-772.
 30. **Yamashita, Y., Fan, Z. M., Yamamoto, H., Matsukawa, T., Yoshimatsu, S., Miyazaki, T., Sumi, M., Harada, M. and Takahashi, M.** 1994. Spin-echo and dynamic gadolinium-enhanced FLASH MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with histopathologic findings. *J. Magn. Reson. Imaging* 4 : 83-90.
 31. **Yoshida, H., Itai, Y., Ohtomo, K., Kokubo, T., Minami, M. and Yashiro, N.** 1989. Small Hepatocellular Carcinoma and Cavernous Hemangioma: Differentiation with Dynamic FLASH MR Imaging with Gd-DTPA. *Radiology* 171 : 339-342.

Study on the Signal Intensity of Hepatocellular Carcinoma Using Magnetic Resonance Imaging

Chiaki ONO

Department of Radiology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Katsuhide ITO)

Purpose: To evaluate the signal intensity of hepatocellular carcinoma (HCC) on MRI, especially in T2WI, and correlate their histopathologic findings.

Materials and Methods: 195 HCC nodules in 175 patients confirmed clinically or histopathologically from April 1990 to December 1998 were studied by conventional SE, Fast SE or SSFSE sequences. Iron and glycogen depositions were evaluated in 5 low intensity nodules on T2WI and untreated 18 nodules were resected and correlated with histologic findings.

Results: 16 nodules (8.2%) had low, 53 nodules (27.2%) had iso- and 102 nodules (52.3%) had high signal intensity on T2WI, and 157 nodules (80.5%) had high signal intensity on T1 or T2WI. There was no higher intratumoral deposition of iron, and glycogen deposition had no fixed tendency between intra- and extratumor. N/C ratio and area of cytoplasm had high correlation with signal intensity on T2WI.

Conclusion: It is important to pay attention to low intensity nodules suspected of well-differentiated HCC on T2WI in diagnosis.