特集　*腹部の最新・機能画像*

2. Gadoxetic acid disodium造影MRIによる肝機能評価

原留弘樹，阿部　修

日本大学医学部　放射線医学系画像診断学分野

Assessment of hepatic function with gadoxetic acid disodium-enhanced MR imaging: Overview and future prospective

Hiroki Haradome, Osamu Abe

Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

Abstract

Assessment of hepatic function is crucial in the management of the patients with chronic liver disorders or to prevent liver failure after resection. Additionally, regional evaluation of hepatic function has clinically profound significance in patients with inhomogeneous local hepatic abnormalities. The newly introduced hepatocyte-specific contrast agent gadoxetic acid disodium (EOB) in the clinical setting concurrently allows for evaluating the hemodynamics of the lesions like standard extracellular contrast agents and hepatic function due to its specific uptake into the hepatocytes and lately, EOB-enhanced MR imaging has used for assessment of hepatic function as a non-invasive modality. There are several approaches of assessing hepatic function with EOB-enhanced MR imaging, which are divided into two main directions measurements of hepatic parenchymal enhancement and biliary enhancement. Some methods have already indicated that the results were closely correlated with well-established quantitative liver function tests such as ICG clearance test and also could provide regional hepatic function using the obtained liver function map. In this article, we review perceptions and utilities of EOB-enhanced MRI for the assessment hepatic function on the basis of the recent published studies and discuss the future prospective.

Keywords：***Gadoxetic acid disodium, Hepatic function, MRI***

はじめに

肝機能評価は，肝機能障害症例の管理や致死的な術後肝不全を防ぐ目的で重要となる．定量的肝機能検査としては，ICG（indocyanine green）試験や^{99m}Tc-GSAシンチグラムが主なものであり，ICG試験は総合的な肝機能評価が可能な優れた検査法で，ICG 15分値（ICG R15）は，肝潅流（hepatic perfusion）を主に反映し，術後肝不全を予想する際の最も重要な検査指標である[1]．^{99m}Tc-GSAシンチグラムは，アシアロ糖タンパクレセプターを介して肝細胞に取り込まれ，肝細胞自体の機能を反映することから，ICG試験を補う情報を提供する．一方，2008年より日本に臨床導入されたガドキセト酸ナトリウム（gadoxetic acid disodium：

EOB）は，従来のガドリニウム造影剤と同様の，ダイナミックスタディによる血流評価と，EOBが特異なトランスポーターを介し肝細胞に選択的に取り込まれることを利用した肝機能評価が可能である．この2つの特性を併せ持つことで，従来の造影剤では得られない情報を得ることができる新しい優れた造影剤といえる．肝腫瘍性病変の検出や鑑別におけるEOB造影MRIの有用性については多くの報告がなされているところであるが，もう一つの利点である肝機能評価への有用性についても近年報告が活発化してきている[2~11]．本稿では，まず古典的な定量的肝機能評価法やEOBの特性・動態などの背景的事項を解説し，EOB造影MRIによる肝機能診断の現状と将来的な展望について概説したい．

定量的肝機能評価法

定量的肝機能検査には，ICG試験と^{99m}Tc-GSAシンチグラムの主に二つのものがある．

1）ICG試験

ICG試験は，ICGを経静脈的に投与し肝機能や肝予備能を評価する色素付加試験である．また，ICG試験は，定量的肝機能検査の主軸となる検査法であり，その指標は肝切除後の肝不全を唯一予見できるとされる[1]．投与されたICGは血中のリポ蛋白と結合し，肝細胞に取り込まれ，抱合を受けることなく胆汁に排出される．ICGの血中から胆汁への移行は主として肝有効血流量と肝細胞の色素摂取量により決定される．ICG試験では，ICG停滞15分値（ICG R15）を主な指標とし，主として肝潅流（hepatic perfusion）を反映するとされている．肝硬変例では，ICG R15は上昇するが，これは肝内シャントと類洞毛細血管化（sinusoidal capillarization）が関与していると言われている[1]．つまり，肝内シャントは，肝潅流を減少させ，類洞毛細血管化は，ICGとアルブミンの結合を妨げて，ICGの肝細胞への取り込みを低下させる．大肝切除術（major hepatectomy）では，ICG R15 14％，小肝切除術（minor hepatectomy）では，ICG R15 23％が安全限界とされる．実際の肝切除率を決定する際には，ICG R15値とCTで計測した残肝容積の双方より判断する．また，肝の最大色素排泄能の評価指標として，最大除去率（Rmax）を算出することもあるが，これには負荷量を変えて2回以上のICG試験を行う必要がある．Rmaxは残存肝機能予想に適した指標で，肝切除範囲の推定に有用であるほか，不顕性肝硬変の診断や肝硬変の進行度や予後推定にも有用性がある．

2）^{99m}Tc-GSAシンチグラム

^{99m}Tc-GSAシンチグラムは，^{99m}Tc-GSAがアシアロ糖タンパク受容体を介して肝細胞に取り込まれることを利用して，肝機能を評価する核医学検査法である．血中消失率であるHH15（liver 15/heart 3）と肝集積率である，LHL15（liver 15＋heart 15＋liver 15）の二つを評価指標として用いる．LHL15はICG R15や術後合併症と相関するとされている．また，残存肝のアシアロ糖タンパク受容体量は，術後肝不全と密接な関係があると報告されている．日常臨床では^{99m}Tc-GSAシンチグラムは，黄疸やICGアレルギーがあり，ICG試験が施行できない症例に対しての肝機能評価として主に用いられている．なお，^{99m}Tc-GSAシンチグラムは，空間分解能の点で後述するEOB造影MRIに比べ劣る欠点がある．

EOB特性と薬理動態

EOBは，水溶性のGd-DTPAを基本骨格として，側鎖に脂溶性のエトキシベンジル基（EOB，ethoxybenzyl）を導入することで，従来のGd-DTPAの細胞外液性造影剤の特性に加えて，肝細胞へ特異的に取り込まれる特徴を持つ造影剤である（**Fig.1**）．投与後早期は，従来のGd製剤と同様の動態を示し，ダイナミックによる腫瘍血流の評価が可能であり，非特異的に細胞外液（extracellular fluid：ECF，血管内＋組織間隙）に分布する．その後は，投与された造影剤の約50％は特異的なトランスポーター（organic anion transporting polypeptides：OATP B1/B3＝OATP 2/8）を介して肝細胞に取り込まれ，ATP依存性のトランスポーター（multidrug resistance protein：Mrp 2）を介して胆道系に排出される．残り約50％のEOBは糸球体濾過され，腎臓から尿中に排出される．EOB濃度と投与量（0.25 mol/ℓ，0.025 mmol/kg）は，共に従来のGd製剤のもの（0.5 mol/ℓ，0.1 mmol/kg）より低いが，血液中のタンパク（アルブミン）と10％程度が結合することで，従来のGd製剤に比べ強いT1緩和（T1

relaxivity）を示し，高い造影効果が得られる．水，血液（rat），肝臓（rat）におけるEOBのT1 relaxivityは，それぞれ5.3ℓ/mmol･sec，11.2ℓ/mmol･sec，16.6ℓ/mmol･secであり肝臓で最も高い値を示す[12]．これに対してGd-DTPAでは，いずれの状態でもEOBの水における緩和時間と同等の5ℓ/mmol･secとされる．なお，抗生剤のエリスロマイシンは，OATP1系の受容体でEOBと競合することが知られているが，抗生剤投与下においてもEOB造影MRIの肝造影能に有意な影響を与えないと報告されている[13]．EOBの肝細胞への取り込みは，投与後約90秒から始まり，2分後に平衡状態となってECFに広く分布する．

また，約10分後からは肝細胞造影相となり，肝臓は強く増強され，血管は低信号化し，平均12分で総胆管にEOBの排出がみられる．少なくとも投与後20分までには，良好な肝細胞相となり，肝臓の増強効果は約2時間持続する．なお，ECFに分布するEOBのT1短縮効果（8.7ℓ/mmol･sec）は，肝細胞のもの（16.1ℓ/ℓ/mmol･sec）と比べ約半分とされる．

EOB造影MRIによる肝機能評価

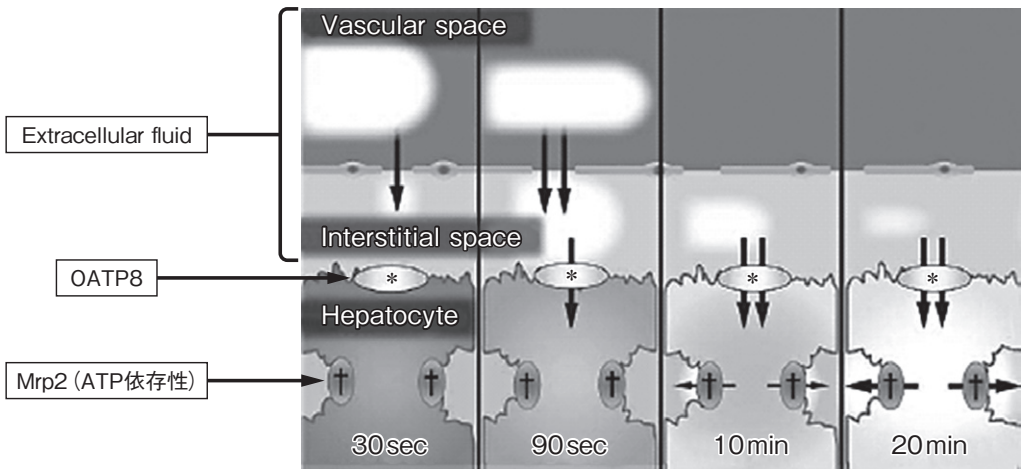
EOB造影MRIによる肝機能評価方法は，肝実質の造影効果を用いるものと，胆道へ排出されたEOBの造影効果を用いる二つのものに大別される．Table 1に各方法の利点，欠点などを示す．

1．肝実質の造影効果を用いる方法

この方法には，1）造影比（contrast ratio），2）緩和時間計測（MR relaxometry），3）造影ダイナミック（dynamic contrast-enhanced MRI：DCE-MRI）の三つが用いられる．

1）Liver-spleen signal intensity ratio（LSR），Hepatocellular uptake index（HUI）

EOB造影後の肝信号に影響を与える因子には主に二つのものがある．一つは肝細胞に取り込まれたEOBによる造影効果であり，もう一つは血管内と間質の総和であるECFに分布したEOBによるものである．肝機能評価には肝細胞へのEOB取り込み率が問題となるので，EOB造影後の単に肝信号を計測するだけでは不十分であり，ECF



（Radiographics 2009；29：1701-1724より一部変更し転用）

Fig.1　EOBの動態
投与後早期には，EOBは非特異的に細胞外液（extracellular fluid：血管内＋組織間隙）に分布し，約50％は特異的なトランスポーター（OATP8）を介して肝細胞に取り込まれ，その後，ATP依存性のトランスポーター（Mrp2）を介して胆道系に排出される．また，肝細胞への取り込みは，投与後約90秒から始まり，2分後に平衡状態となりECFに広く分布する．約10分からは肝細胞造影相となり，平均12分で総胆管に排出がみられる．投与後20分までには，良好な肝細胞相が得られ，肝臓の増強効果は約2時間持続する．

Table 1　EOB造影MRIによる肝機能評価の各方法とその主な特徴

方　法	主な特徴
Liver enhancement	
1. Contrast Ratio （LSR，HUI，etc）	・簡便であり，最も普及している指標 ・ECFに分布したEOBの造影能を加味し，計測した肝容積を組み合わせることで，分肝機能評価も可能 ・機種や撮影パラメーターの依存性があり，再現性にやや問題がある
2. MR Relaxometry （T1/T2* mapping）	・MRIの信号強度は絶対値ではなく，計測値に変動があるが，この手法では絶対値に近い評価ができる ・結果をmapで表示することにより，分肝機能評価が可能 ・専用のソフトと撮影シーケンスが必要 ・ECFに分布したEOBや肝血流の影響を受ける
3. DCE-MRI （HEF，irBF，MTT，etc）	・肝機能と肝血流の双方の評価が可能 ・専用の解析ソフトと複雑な解析が必要 ・複数点での信号計測が必要であり撮影時間が延長するため，動き（呼吸など）による影響を受けやすい ・再現性について今後の検討が必要
Biliary enhancement	・追加撮影は不必要で，ルチーンプロトコール範囲内で行え，解析に特別なソフトも不要 ・胆汁排出レベルの機能評価に有効 ・胆汁の流れに障害をきたす胆道疾患例では評価困難

＊Abbreviation；DCE-MRI＝dynamic contrast-enhanced MRI，LSR＝liver-spleen signal intensity ratio
HUI＝hepatocellular uptake index，HEF＝hepatic extraction fraction
irBF＝input-relative blood flow，MTT＝mean transient time

に分布したEOBの造影効果の影響を考慮する必要がある．正常例では，肝臓と脾臓のECFの量は概ね同等とされ，脾臓ではEOBの取り込みはないので，脾臓の造影効果は，ECFに分布したEOBの造影効果とよく相関すると考えられる．つまり，EOB造影後の脾信号は，肝のECFに分布したEOBの信号と類似したものと扱うことができる．したがって，肝臓と脾臓の信号比を用いることで，EOB取り込み率を簡易的評価することが可能である（**Fig.2**）．Motosugiらは[2]，主要な血液生化学検査（血清アルブミン値，総ビリルビン値，プロトロンビン値），Child-Pugh分類，ICG 15分値とEOBで良好な肝造影が得られたとした時（LSR 1.5以上）の相関関係を検討し，Child-Pugh分類，ICG 15分値で有意な相関が見られたと報告した．また，ICG 15分値のみが，良好な肝造影が得られる指標として有意差があり，LSRの分肝機能の評価への有効性が示唆されたと考察している．Nishieらは[3]，LSR，LMRとTcGSAシンチグラム（LHL 15，HH 15）との相関を検討しているが，いずれも中等度の相関があったとしている．Yamadaらは[4]，LSRに加えてさらに肝容積（Vl）を考慮した指標である，hepatocellular uptake index（HUI：V_l［（L_{20}/S_{20}）−1］）を提唱し，ICG消退率と非常に良い相関が得られたとし，この指標では肝容積を評価要素に組み入れているため，残存肝機能評価への有用性も示されたと報告している．また，この報告では，脾腫がHUI値に与える影響についても指摘している点も興味深い．つまり，門脈圧亢進症による脾腫では，赤色髄の過形成が生じ，血管床の密度が低下して，その結果ECFが減少することが動物モデルの検証から知られている．したがって，脾腫を伴う症例では，ECF減少に伴い，S_{20}が小さくなって，HUIが実際より大きい値を示す可能性があり，この報告でも脾臓の容積（Vs）が，HUIとICG消退率の相関に有意な影響を与えたとし，さらに正確な指標を算出するためには，Vsを考慮する必要があると考察している．

2）MR Relaxometry（T1 mapping，T2* mapping）

CT値とは異なりMRIの信号強度は，絶対値ではなく，RF増幅器の増幅率等により常に変化している．そのため，正確で再現性のある信号強度の

計測には比較的限界がある．これに対して，T1緩和時間（R1）やT2*緩和時間は絶対値に近く，信号強度計測に対して様々な影響を受けにくいという点では，理想的な指標と言える．正常肝実質のT1緩和時間は3Tで約800～900msec，1.5Tで約500～600msecである．Katsubeらは[5]，3T MRIを用いて，健常群，慢性肝炎群，Child-Pugh A肝硬変群，Child-Pugh B肝硬変群を対象に，Lock-Locker sequenceから得られたEOB造影後のT1 mappingを元にT1緩和時間を計測し，肝機能評価への応用について検討している．健常群では，EOB投与後18分で肝実質のT1緩和時間は400msec程度に短縮するが，慢性肝炎や肝硬変群（Child-Pugh A, B）では，500～700msec程度であり短縮の程度が減弱し，Child-Pugh Aと健常群，Child-Pugh B肝硬変群とその他の群との間に有意差がみられたとしている．また，EOB投与後18分でのT1緩和時間の短縮率は，健常群が約60％，慢性肝炎群が約61％，Child-Pugh A肝硬変群が約55％，Child-Pugh B肝硬変群が約45％であり，Child-Pugh B肝硬変群ではその他の群と比較して有意差が見られ，T1緩和時間の短縮率45％をChild-Pugh B肝硬変診断のcut off値とした時の感度，特異度，正診断度は82.3％，85.1％，84.6％であったとしている．なお，慢性肝障害例でEOBによる肝のT1緩和時間が延長する要因としては，肝炎や肝硬変では，OATP8やMrp 2の発現が低下すると報告されているので，これが主な要因と考えられる．

この報告では，軽度の慢性肝障害例での群分けが不十分であったが，静磁場強度やT1計測方法（Lock-Locker sequence）を変えてさらに検討する必要があると考えられる．なお，同様の手法で通常の脂肪肝とNASHを鑑別する試みもなされていて，この報告では良好な結果が得られているので，EOB造影MRIの肝線維化の評価への有用性も示されている[6, 7]．一方，EOBは強いT1短縮効果を持つ特性があることから，通常はT1強調画像（脂肪抑制3Dグラディエント T1強調画像）で撮像を行うが，T1短縮効果に比べるとその程度はやや弱いがT2/T2*短縮効果も合わせ持っている．このことを利用して，慢性肝障害例では，OATP1やMrp 2の機能低下が生じ，肝機能障害重症度に応じてEOBによるT2/T2*短縮効果が減弱すると予想されることから，T2* mappingも用いた肝機能評価も試みられている．Katsubeらは[8]，3T MRIを用い，健常群，Child-Pugh A肝硬変群，Child-Pugh B肝硬

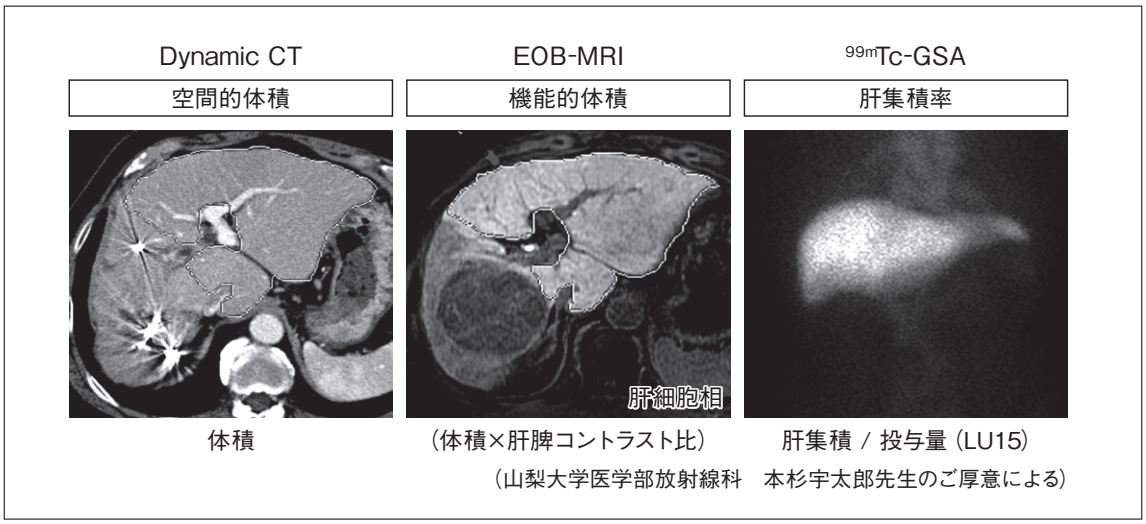


Fig.2　EOB造影MRIによる肝予備能推定
肝脾コントラスト比と肝容積の計測から，分肝機能を推定することが可能である．また，得られた値は，ICG R15と良い相関が得られ，肝予備能推定に有効である．これに対して，従来のCTを用いた，肝容積計測による推定では，過小評価する傾向がある．また，TcGSAシンチグラムでは，推定値の再現性にやや乏しい欠点がある．

変群を対象に，検討を行っているが，EOB投与後18分で健常群とChild-Pugh A肝硬変群のT2*緩和時間は有意に低下したのに対して，Child-Pugh B肝硬変群では造影前後で顕著な変化は見られなかったとしている．また，同様にT2*緩和時間減少率も，健常群では15％程度，Child-Pugh A肝硬変群では10％程度の有意な減少がみられるのに対して，Child-Pugh B肝硬変群では3％未満とほぼ変化がなく，健常群とChild-Pugh B肝硬変群，Child-Pugh A肝硬変群とChild-Pugh B肝硬変群との間に有意差がみられ，T1 mapping同様肝機能重症度評価推定や分肝臓機能評価への有用性が示されたとも報告している．

3) 造影ダイナミック（dynamic contrast-enhanced MRI：DCE-MRI）

DCE-MRIは，T1強調画像においてGd製剤造影後のtime-intensity curveを計測することで，肝のperfusionや肝実質の微小循環状態（microcirculatory status）を評価する手法であり，先行して頭部領域のperfusion評価法として広く普及している．また，近年ではEOBを用いたDCE-MRIによる肝機能評価もいくつかの報告があり，この方法では肝機能と肝血流の双方の評価が可能なことが特徴である．評価指標としては，hepatic extraction fraction（HEF），input-relative blood flow（irBF），mean transient time（MTT）などのdeconvolution解析を用いた，model-free parameterが主なものであり，その算出には専用のソフトウェアを使用する必要がある．HEFは肝からのtracer（造影剤）の排出能をirBFは肝臓のROI内に流入するピーク血流量を反映している．また，MTTはROI内を造影剤が通過する平均時間を示し，胆管への造影剤の排出あるいは腎臓などからのvascular washoutを反映している．Nilssonらは[9]，原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis：PBC）群と健常コントロール群を対象として検討を行い，PBC群HEFとMTTは健常群と比べて有意に低下していたことを示し，肝機能障害を反映した結果であると考察している．また，計測HEF値より肝機能マップを作成することで，分肝機能評価への有用性が示唆されるとも報告している．一方，Chenらは[10]，dual-input single compartment modelを用いた検討で，動脈血流量が軽度の肝線維化評価の良い指標であることを報告しており，肝線維化評価にはirBF等の血流指標が有用であることが示唆されている．

欠点としては，専用の解析ソフトと複雑な解析が必要である点や，複数点での信号計測が必要で撮影に時間を要するため，動き（呼吸など）による影響を受けやすい点などがある．また，解析方法については未だ確立されたものではなく，再現性に関する検討も今後必要である．

2．胆道の信号強度を用いる方法

胆道に排出されたEOBの信号強度を計測することにより肝機能評価を推定する試みもなされている．Takaoらは[11]，健常群と慢性肝障害群を対象にEOB投与後5～30分の胆道系の信号を計測し，信号のピーク時間は健常群と慢性肝障害群いずれも投与後30分であり，慢性肝障害群では総肝管と総胆管の信号強度は有意に低かった（総胆管：健常群＝4.28，慢性肝障害群＝3.35）と報告している．また，胆道信号強度変化は，ICG R15とよく相関し，肝機能を反映していることが示唆されたとしている．なお，肝機能評価には直接関係ないが，高度狭窄/閉塞による胆管拡張では，胆道へのEOB排出を認めないことが観察されている．これに対して先天性など閉塞機転のない胆管拡張では，EOBの排出により胆道が造影されるので，胆管拡張の原因における鑑別に役立つものと思われる．

将来的展望

EOB造影MRIによる肝機能診断の指標には，上述したように多くのものがあるが，現時点では簡便なLSRやECFに分布したEOBの造影効果を考慮したLSRが最も有力な指標であると考えられる．特に，Yamadaらは，LSRに肝容積を組み入れたHUIを提唱していて，この指標は定量的肝機能評価で最も信頼を得ている，ICG R15ともよく相関することに加えて，分肝機能も定量的に評価できることから，さらに高い有用性が示されている．専用の解析ソフトウェアが必要にはなるが，DCE-MRIによる肝機能評価も進んできており，HEFやMMTは肝機能と，irBFは肝線維化との相関が示唆されていて，興味深い．さらに，日常臨床で簡便に応用するためには，これらの知見を生

かしたアプリケーションソフトの商品化も重要になってくると思われる．また，肝機能には，EOBの肝細胞への取り込みと排出の2つのレベルがあり，これらを分離評価することも，今後は重要になってくると考えられ，機能評価のみならず，PBCなどの従来の画像診断法では，十分に診断できない肝胆道系疾患の鑑別への応用も期待される．

おわりに

EOB造影MRIによる肝機能診断の現状と将来的な展望について概説した．上述したように現時点では，いずれも成人例における報告となるが，今後は小児例における応用も期待されるところであり，特に胆道閉鎖症や先天性胆管拡張等の胆道疾患診断評価における有用性が見込まれると思われる．

●文献

1) Seyama Y, Kokudo N : Assessment of liver function for safe hepatic resection. Hepatology Research 2009 ; 39 : 107-116.
2) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al : Liver Parenchymal Enhancement of Hepatocyte-Phase Images in Gd-EOB-DTPA-Enhanced MR Imaging : Which Biological Markers of the Liver Function Affect the Enhancement? J Magn Reson Imaging 2009 ; 30 : 1042-1046.
3) Nishie A, Ushijima Y, Tajima T, et al : Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI : Comparison with Technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy. Eur J Radiol 2011 Mar 22.
4) Yamada A, Hara T, Li F, et al : Quantitative Evaluation of Liver Function with Use of Gadoxetate Disodium-enhanced MR Imaging. Radiology 2011 ; 260 : 727-723.
5) Katsube T, Okada M, Kumano S, et al : Estimation of Liver Function Using T1 Mapping on Gd-EOB-DTPA-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Invest Radiol 2011 ; 46 : 277-283.
6) Tsuda N, Okada M, Murakami T : Potential of gadolinium- ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) for differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver in rats using magnetic resonance imaging.Invest Radiol 2007 ; 42 : 242-247.
7) Tsuda N, Matsui O : Signal profile on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis induced in rats : correlation with transporter expression. Eur Radiol 2011 ; 21 : 2542-2550.
8) Katsube T, Okada M, Kumano S, et al : Estimation of liver function using T2*mapping on gadoliniumethoxybenzyl diethylenetriamine pentaaceticacid enhanced magnetic resonance imaging. Eur J Radiol 2012 ; 81 : 1460-1464.
9) Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, et al : Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. HPB (Oxford) 2010 ; 12 : 567-576.
10) Chen BB, Hsu CY, Yu CW, et al : Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. Eur Radiol 2012 ; 22 : 171-180.
11) Takao H, Akai H, Tajima T, et al : MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA : Effect of liver function on signal intensity. Eur J Radiol 2011 ; 77 : 325-329.
12) Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, et al : Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. Radiology 1992 ; 183 : 59-64.
13) Huppertz A, Breuer J, Fels LM, et al : Evaluation of possible drug-drug interaction between gadoxetic acid and erythromycin as an inhibitor of organic anion transporting peptides (OATP). J Magn Reson Imaging 2011 ; 33 : 409-416.