

## 7. Gd-EOB-DTPA造影MRIによる定量的肝機能評価

山田 哲

信州大学医学部 画像医学講座

Department of Radiology, Shinshu University, School of Medicine

NICHIDOKU-IHO  
Vol.58 No.2 49-56 (2013)

### Quantitative Evaluation of Liver Function with Use of Gd-EOB-DTPA-Enhanced Magnetic Resonance Imaging

Akira Yamada, M.D., Ph.D.

#### Summary

The quantitative evaluation of liver function is important not only for its monitoring but also for the preoperative evaluation of liver reserve. Indocyanin green (ICG) clearance has been used for reliable quantitative liver function test; however, ICG clearance cannot evaluate segmental liver function. Gd-EOB-DTPA is a bolus-injectable paramagnetic contrast medium taken into hepatocytes via organic anion-transporting polypeptide (OATP) specifically expressed on the cell membrane of hepatocytes; therefore, quantitative evaluation of segmental liver function using Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging could be feasible. The methods for quantitative evaluation of liver function using Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging can be divided into two major categories: dynamic and static methods. In dynamic methods, time-intensity curve obtained from dynamic contrast-enhanced MR imaging is analyzed using various pharmacokinetic models. Compartment model analysis and deconvolution analysis are representative methods categorized as dynamic model-dependent analysis and dynamic model-independent analysis, respectively. Various parameters can be obtained by these dynamic methods; however, data acquisition and data analysis are complicated compared with those in static methods. In static methods, post-contrast-enhanced images, usually at the hepatobiliary phase, are analyzed using relaxation time or signal intensity of the liver. These static methods are easy to apply in clinical practice. The hepatocellular uptake index (HUI) is a static signal intensity-based method, which is derived from the signal intensities and volumes of the liver and spleen on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR images at the hepatobiliary phase. HUI is the only currently available method that can evaluate segmental liver function quantitatively with proven correlation with reliable quantitative liver function tests such as ICG clearance. HUI is useful in the preoperative evaluation of liver reserve prior to transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or hepatectomy.

In this article, the pharmacokinetics of Gd-EOB-DTPA is first described using the compartment model. Then, derivations of the dual-inlet two-compartment uptake model and HUI are shown as examples of quantitative evaluation of liver function using Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. Finally, clinical application of HUI in TACE and hepatectomy is introduced.

### はじめに

定量的肝機能評価は肝機能のモニタリングのみならず術後肝不全を回避するための術前肝予備能診断として重要であり、本邦ではインドシアニングリーン(indocyanine green:ICG)負荷試験が広く行われている<sup>1)</sup>。これはICGが肝細胞に特異的に取り込まれほぼ100%胆

汁から排泄されることに基づいており、ICG血漿消失率(plasma disappearance rate of ICG: ICG-PDR)や静注15分後の血中停滞率(ICG-R15)などが定量的肝機能の指標として採用されている<sup>2)</sup>。しかしながらICG負荷試験は全肝機能を反映するが、部分肝機能を評価できないという欠点があり、形態画像に基づいた定量的部分肝機能評

価法の確立が望まれている。

ガドキセト酸ナトリウム(略号:Gd-EOB-DTPA、製品名:EOB・プリモビスト注シリンジ、バイエル薬品株式会社)は本邦において2008年より臨床応用が開始された肝胆道系特異性造影剤である。肝細胞膜に特異的に発現しているトランスポーターを介して肝細胞に取り込まれたのちに胆汁に排泄されるという従来の細胞外液性造影剤にはない特徴を利用し、定量的肝機能評価への応用がなされている<sup>3-12)</sup>。表にGd-EOB-DTPA造影MRIによる定量的肝機能評価の代表的手法を示す。Gd-EOB-DTPA造影MRIを用いた肝機能評価法は、動的手法と静的手法に大別される。動的手法ではGd-EOB-DTPA投与後に多時相撮像を行い関心領域における時間-信号強度曲線の解析を行う。解析方法にはコンパートメントモデル解析などのモデル依存解析法と<sup>3-5)</sup>、デコンボリューション法やモーメント解析などのモデル非依存解析法がある<sup>6, 7)</sup>。モデル依存解析法は多彩なパラメータが得られ解釈も容易であるがデータ収集と解析が煩雑であるという欠点がある。適切なモデルがない場合や巨視的な薬物動態の解析にはモデル非依存解析法は有用である。一方、静的手法は造影後の単一時相画像を用いて解析を行うものであり、解析方法としてT1 mappingのように緩和時間を求めるもの<sup>8)</sup>、信号強度を用いるものがある<sup>9-12)</sup>。緩和時間による解析は定量性が高いが装置依存性がありデータ収集がやや煩雑である。信号強度による解析はやや定量

性に欠けるが簡便であり臨床応用しやすいという利点がある。これらの手法のうち、現在までにICG試験などの標準的な定量的肝機能検査との相関が証明されており、部分肝機能が評価可能なものはhepatocellular uptake index (HUI)のみである<sup>12)</sup>。

本稿では始めにコンパートメントモデルを用いながらGd-EOB-DTPAの薬物動態を解説した後、定量的肝機能評価法の一例としてdual-inlet two-compartment uptake modelとHUIを紹介する<sup>3, 12)</sup>。後半ではGd-EOB-DTPA造影MRIを用いた定量的肝機能評価の臨床応用例としてremnant hepatocellular uptake index (rHUI)を用いた肝動脈化学塞栓療法および肝切除術後の部分肝予備能の予測について述べる<sup>12)</sup>。

### Gd-EOB-DTPAの薬物動態モデルと定量的肝機能評価法

Gd-EOB-DTPAは、細胞外液性Gd造影剤であるGd-DTPAに脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基(EOB)が付加されたものである。静注されると体循環から組織へ移行し、細胞外液中に分布した後、肝細胞膜に発現しているトランスポーターによって特異的に肝細胞に取り込まれ、投与量の約40%が胆汁中に排泄される。尿中への排泄は投与量の約60%とされている<sup>13)</sup>。したがって、Gd-EOB-DTPAの薬物動態は、細胞外液中と肝細胞への

表 Gd-EOB-DTPA造影MRIによる定量的肝機能評価法

分類	手法	ICG試験との相関	部分肝機能評価	
動的	モデル依存	Intracellular uptake rate ( $K_i$ ) <sup>3)</sup>	報告なし	不可能
		Intracellular uptake ratio (UR) <sup>4)</sup>	報告なし	不可能
		Contrast uptake rate ( $K_{Hep}$ ) <sup>5)</sup>	報告なし	不可能
	モデル非依存	Hepatic extraction fraction (HEF) <sup>6)</sup>	報告なし	不可能
		Area under the signal intensity time curve (AUC) <sup>7)</sup>	報告なし	不可能
静的	緩和時間	T1 mapping <sup>8)</sup>	報告なし	不可能
	信号強度	Relative enhancement (RE) <sup>9)</sup>	$r = -0.462$ ( $n = 41$ )	不可能
		Quantitative liver-spleen contrast ratio (Q-LSR) <sup>10)</sup>	$r = -0.428$ ( $n = 198$ )	不可能
		Intensity ratio of the enhanced liver to spinal cord (IRLS) <sup>11)</sup>	$r = -0.492$ ( $n = 93$ )	不可能
		Hepatocellular uptake index (HUI) <sup>12)</sup>	$r = 0.721$ ( $n = 23$ )	可能

r:相関係数, n:対象数

取り込み過程に分けて考えると理解しやすい。

## 1. 細胞外液中におけるGd-EOB-DTPAの薬物動態

Gd-EOB-DTPAの細胞外液中における動態は細胞外液性造影剤であるGd-DTPAと同等と考えられる。体循環血中に投与されたGd-EOB-DTPAは、組織の血管に到達すると速やかに濃度勾配に従って血管外の細胞外液中に拡散し、血管内外で平衡状態に達する。肝細胞に取り込まれなかったGd-EOB-DTPAは血管内に再拡散し、腎から尿中に排泄される。Gd-EOB-DTPAの血中からの消失は、血中から組織への移行が主である分布相と、血中から尿および胆汁中への排泄が主である消失相からなる2相性を示し、このような薬物動態は2-コンパートメントモデルで説明可能であるとされている<sup>14)</sup>。また、濃度勾配による拡散は濃度に比例するため、細胞外液中のGd-EOB-DTPAの薬物動態は中枢コンパートメント(体循環)と末梢コンパートメント(組織)からなる線形2-コンパートメントモデルに当てはめて考えることができる。厳密には組織中の細胞外液腔には血管内と血管外の二つのコンパートメント(肝ではそれぞれ類洞とディッセ腔に相当)が存在するが、二つの細胞外液腔の間の物質の移行が非常に速く瞬時平衡が成り立つと仮定した場合、二つの細胞外液腔は同一のコンパートメントとして考えることができる。ここで時間tにおける体循環血中(たとえば大動脈)の造影剤濃度を $C_a(t)$ 、組織内の細胞外液腔(たとえば肝における類洞およびディッセ腔)の造影剤濃度を $C_t(t)$ 、体循環から組織への造影剤の到達時間を $\tau$ 、体循環から組織への移行速度係数を $K_1$ 、組織から体循環への移行速度係数を $k_2$ とすると組織内の造影剤濃度の経時的な変化は以下の微分方程式で記述することができる<sup>14)</sup>。

$$dC_t(t)/dt = K_1 \cdot C_a(t - \tau) - k_2 \cdot C_t(t)$$

また、肝実質の血流は動脈と門脈の二重支配であるため、詳細な肝血流動態を評価するためには線形2-コンパートメントモデルに門脈血流の影響を考慮した2-in-1-out線形コンパートメントモデルを考える必要がある<sup>15)</sup>。

$$dC_t(t)/dt = K_{1a} \cdot C_a(t - \tau_a) + K_{1p} \cdot C_p(t - \tau_p) - k_2 \cdot C_t(t)$$

ここで、 $C_a(t)$ 、 $C_p(t)$ 、 $\tau_a$ 、 $\tau_p$ 、 $K_{1a}$ 、 $K_{1p}$ はそれぞれ

時間tにおける動脈内および門脈内の造影剤濃度、到達時間、移行速度係数である。これらのパラメーターを解析することによって動脈血流比 $[K_{1a}/(K_{1a} + K_{1p})]$ 、分布容積 $[(K_{1a} + K_{1p})/k_2]$ などを求めることができ、肝線維化の評価などに応用されている<sup>16)</sup>。ここでいう分布容積(volume of distribution:  $V_d$ )とは、体内のあらゆる組織や臓器に分布した薬物が、すべて体循環血中濃度と同じ濃度で分布したと仮定した時に占める容積である<sup>14)</sup>。 $V_d$ の大きい組織は $V_d$ の小さな組織よりも細胞外液腔に多くの造影剤が貯留するといえる。しかしながら $V_d$ は造影剤が分布している組織の実際の体積を表すものではないことに注意する必要がある<sup>14)</sup>。 $V_d$ の違いは造影平衡相における造影効果を反映する<sup>17)</sup>。すなわち $K_{1a}$ が大きいかつ $k_2$ が小さい、vascularityが高くかつ血管外間質が豊富で造影剤の流出が遅い細胆管細胞癌などの組織では、高い $V_d$ を反映して造影後期における濃染の持続が観察される<sup>18)</sup>。これに対して、血流量は多いが血管外間質が乏しく造影剤の流出が速い肝細胞癌などの組織では、低い $V_d$ を反映して造影後期相での濃染は減弱してみられる<sup>19)</sup>。

## 2. 肝細胞への取り込み過程におけるGd-EOB-DTPAの薬物動態

肝類洞からディッセ腔に移行したGd-EOB-DTPAは肝細胞膜に発現しているトランスポーターによって肝細胞内に能動輸送される。Gd-EOB-DTPAの肝細胞内への取り込みに関与するトランスポーターとして、有機アニオントランスポーター(organic anion transporting polypeptide: OATP)のsubfamilyであるOATP1B1およびOATP1B3、 $\text{Na}^+$ 依存性胆汁酸トランスポーター( $\text{Na}^+$ -dependent taurocholate co-transporting peptide: NTCP)が同定されているが<sup>20)</sup>、肝細胞癌における検討からはOATP1B3が主たる役割を果たしていると考えられている<sup>21)</sup>。一方、肝機能の指標として広く用いられているビリルビンの取り込みについてはOATP1B1が<sup>22)</sup>、ICGの取り込みについてはOATP1B3およびNTCPが主に関与していると考えられている<sup>23)</sup>。これらトランスポーターによる基質の肝細胞内への取り込み過程は以下のMichaelis-Menten式にしたがうことが知られている<sup>14)</sup>。

$$v(t) = V_{\max} / \{K_m + C_t(t)\}$$

ここで $v(t)$ は時間 $t$ における組織の細胞外液腔から細胞内への取り込みを示す非線形速度係数であり、 $V_{max}$ は取り込みの最大速度、 $K_m$ はMichaelis-Menten定数であり、 $V_{max}$ の1/2の取り込み速度を与える基質濃度と定義されている<sup>14)</sup>。

通常、Gd-EOB-DTPA造影MRIが撮像されるのは造影剤投与後から20分以内であり、この間の造影剤の胆汁中への排泄が無視しうる程少ないと仮定すると、Gd-EOB-DTPAの薬物動態は、細胞外液中の薬物動態を表す2-in-1-out線形コンパートメントモデルに細胞内への取

り込みを考慮した非線形コンパートメントモデルにあてはめることができる(図1、2)<sup>24)</sup>。

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K1_a \cdot C_a(t - \tau_a) + K1_p \cdot C_p(t - \tau_p) - \{k2 + v(t)\} \cdot C_t(t)$$

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = v(t) \cdot C_t(t)$$

ここで $C_i(t)$ は時間 $t$ における肝細胞内の造影剤濃度である。

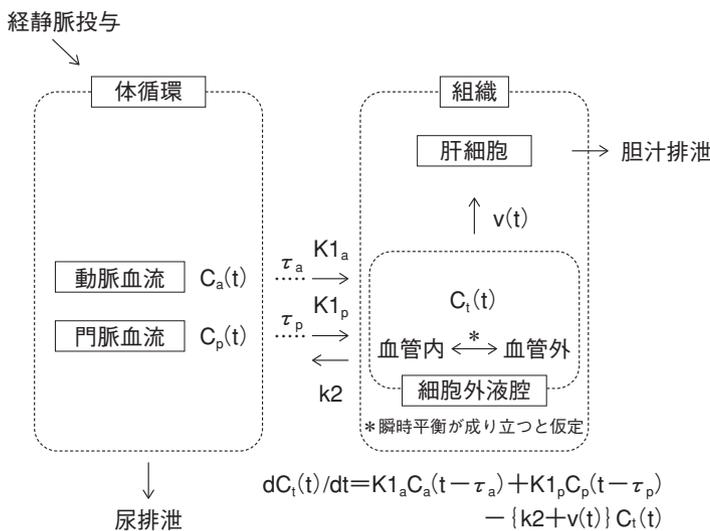


図1 Gd-EOB-DTPAの非線形コンパートメントモデル  
 $C_a(t)$ :時間 $t$ における動脈血中の造影剤濃度  
 $C_p(t)$ :時間 $t$ における門脈血中の造影剤濃度  
 $C_t(t)$ :時間 $t$ における組織内細胞外液腔の造影剤濃度  
 $\tau_a$ :動脈血中造影剤濃度測定部位から組織への血流到達時間  
 $\tau_p$ :門脈血中造影剤濃度測定部位から組織への血流到達時間  
 $K1_a$ :動脈血中から組織内細胞外液腔への造影剤移行速度係数  
 $K1_p$ :門脈血中から組織内細胞外液腔への造影剤移行速度係数  
 $k2$ :組織内細胞外液腔から体循環血中への造影剤移行速度係数  
 $v(t)$ :Michaelis-Menten式によって表される組織内細胞外液腔から肝細胞内への非線形取り込み過程 $v(t) = V_{max} / \{K_m + C_t(t)\}$   
 $V_{max}$ :最大取り込み速度  
 $K_m$ :Michaelis-Menten定数

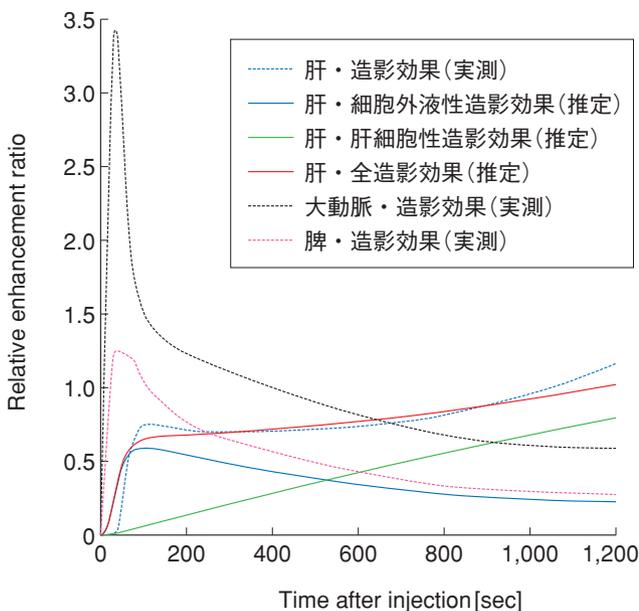


図2 非線形コンパートメントモデルによるGd-EOB-DTPA造影効果のシミュレーション  
 肝の全造影効果は細胞外液性造影効果と肝細胞性造影効果から成り立っており、肝細胞造影相(造影剤投与後20分)における肝の細胞外液性造影効果(推定)は脾の造影効果(実測)と極めて近い。

### 3. Dual-inlet two-compartment uptake model

先に述べた通り Gd-EOB-DTPA の肝細胞への取り込みは Michaelis-Menten 式にしたがう非線形過程であるが、Gd-EOB-DTPA の血中濃度  $[C_i(t)]$  が Michaelis-Menten 定数  $[K_m]$  よりも十分に小さいと仮定すると、細胞外液腔から細胞内への取り込み速度は線形係数 intracellular uptake rate,  $K_i = V_{max}/K_m$  で近似され、Gd-EOB-DTPA の薬物動態は線形コンパートメントモデルとして記述することができる。以下に Sourbbron が提唱している dual-inlet two-compartment uptake model を表す微分方程式を示す<sup>3)</sup>。

$$V_e \cdot dC_i(t)/dt = F_a \cdot C_a(t - \tau_a) + F_p \cdot C_p(t - \tau_p) - (F_a + F_p + K_i) \cdot C_i(t)$$

$$V_i \cdot dC_i(t)/dt = K_i \cdot C_i(t)$$

ここで  $F_a$ 、 $F_p$  はそれぞれ動脈血流量と門脈血流量、 $V_e$ 、 $V_i$  は細胞外液腔および細胞内コンパートメントの分布容積である。このモデルは肝細胞への取り込みを考慮しない 2-in-1-out 線形コンパートメントモデルと比べて Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における正常肝の時間信号強度曲線とよくフィットし、求められた血流量、細胞外液容量は従来の細胞外液性造影剤を用いた報告ともよく合致するとされている<sup>3)</sup>。さらにこの dual-inlet two-compartment uptake model を簡略化した dual-inlet Patlak model を多時相撮像のルーチン MR 検査画像にあてはめて求められた intracellular uptake ratio (UR) は Child-Pugh 分類による半定量的肝機能とよく相関したとの報告もある<sup>4)</sup>。このように Gd-EOB-DTPA 造影 dynamic MRI の動的解析によって求められる  $K_i$  や UR といった Gd-EOB-DTPA の肝細胞への取り込みの定量的指標は新たな定量的肝機能評価法となりうる可能性がある。しかしながら、これまでにこれらの定量的指標と ICG 試験などの標準的な定量的肝機能評価法との比較はなされていない。また、定量的部分肝機能評価のためには肝体積の要素を含むことが必要不可欠であり、肝体積の影響を加味した指標の考案・検証が必要である。さらに、多時相画像を用いた指標の算出には位置ずれや効率性の問題があり、臨床応用のためにはより少ない画像を用いた簡便な手法が望ましい。

### 4. Hepatocellular Uptake Index (HUI)

肝細胞への Gd-EOB-DTPA の取り込みをより簡便に求

めるためには、肝細胞造影相における肝の T1 緩和速度 ( $1/T1$ ) を組織固有の T1 緩和速度 ( $1/T1_0$ ) と細胞外液中に存在する造影剤による T1 短縮効果 ( $1/T1_{ECF}$ ) および細胞中に存在する造影剤による T1 短縮効果 ( $1/T1_{HC}$ ) に分けて考えてみるとよい。

$$1/T1 = 1/T1_0 + 1/T1_{ECF} + 1/T1_{HC}$$

一方、時間  $t$  における肝細胞内の造影剤濃度は非線形コンパートメントモデルを記述する微分方程式から  $\int \{v(t) \cdot C_i(t)\} \cdot dt$  で表される。さらに、Gd-EOB-DTPA の  $R1$  が細胞外液中 ( $R1_{ECF} = 8.7L \cdot mmol^{-1} \cdot sec^{-1}$ ) と細胞中 ( $R1_{HC} = 16.6L \cdot mmol^{-1} \cdot sec^{-1}$ ) で異なることを考慮すると<sup>25)</sup>、 $1/T1_{ECF}$  および  $1/T1_{HC}$  は以下のように表される。

$$1/T1_{ECF} = R1_{ECF} \cdot C_i(t)$$

$$1/T1_{HC} = R1_{HC} \cdot \int \{v(t) \cdot C_i(t)\} \cdot dt$$

すなわち、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における肝の造影効果は、細胞外液中に存在する Gd-EOB-DTPA 濃度と、細胞内に取り込まれた Gd-EOB-DTPA の積算濃度の総和を反映していると仮定できる。一方、正常な肝組織と脾組織において細胞外液の分布容積 ( $V_d$ ) は極めて類似していることが知られており<sup>26)</sup>、正常肝と肝硬変との間でもその変化の割合は 1 割程度と報告されている<sup>16)</sup>。したがって細胞外液中の造影剤濃度が平衡に達している肝細胞造影相において、肝の細胞外液腔に存在する Gd-EOB-DTPA による造影効果 ( $1/T1_{ECF}$ ) は脾の造影効果で近似可能であり、Gd-EOB-DTPA の造影効果を評価する際には重要な指標となる (図 2)。この特徴を利用した定量的な肝機能の指標として Hepatocellular Uptake Index (HUI) が提唱されており、以下の式によって求められる<sup>12)</sup>。

$$HUI = V \cdot (L_{20} - S_{20}) / S_{20}$$

この HUI の計算式の意味する所は、Gd-EOB-DTPA 投与後 20 分における脂肪抑制併用 T1 強調像における全肝の平均信号強度 ( $L_{20}$ ) と脾の平均信号強度 ( $S_{20}$ ) の差分が肝細胞内に取り込まれた Gd-EOB-DTPA の造影効果を表し、さらに脾の信号強度 ( $S_{20}$ ) で除し正規化することによって単位体積あたりの肝細胞に取り込まれた Gd-EOB-DTPA の濃度が近似され、これを肝体積 ( $V$ ) で積分する

ことで肝全体におけるGd-EOB-DTPAの肝細胞内への取り込み量を推定していることにある。HUIは肝細胞造影相画像のみから簡便に求められる指標であり、同じく肝細胞へのOATP1B3を介した基質の取り込みの指標であるICG-PDRとよく相関する( $r=0.72$ )。肝および脾の脂肪・鉄沈着、造影前信号強度差のHUIへの影響は少ないが、脾腫の存在下では脾の造影効果が減弱し結果的にHUIは高めの値をとることに留意が必要である<sup>12)</sup>。

### 5. Remnant Hepatocellular Uptake Index (rHUI)

従来より肝切除術の施行は、ICG-R15で表される全肝機能と肝切除率の組み合わせによって残肝予備能を予測し、切除範囲を決定するのが一般的である<sup>1)</sup>。しかしながらこの方法は肝機能の領域間格差が存在しないことを前提としているため、血流障害や胆道閉塞などによる領域間機能格差の存在下では正確な予定残肝機能を予測することができない(図3)。一方、HUIは体積の要素を含み画像上の関心領域から直接算出することができるため、HUIの計算式を変形して求められるRemnant Hepatocellular Uptake Index (rHUI)を用いてGd-EOB-DTPA造影肝細胞造影相の画像から部分肝(予定残肝)機能を定量評価可能である。

$$rHUI = rV \cdot (rL_{20} - S_{20}) / S_{20}$$

$rV$ 、 $rL_{20}$ 、 $S_{20}$ はそれぞれGd-EOB-DTPA投与後20分における脂肪抑制併用T1強調像における予定残肝体積、予定残肝平均信号強度、脾平均信号強度である<sup>12)</sup>。

切除予定肝の血流障害や胆道閉塞により予定残肝との間に機能格差が存在する場合、Gd-EOB-DTPA造影MRIから求められた全肝に対する予定残肝の部分機能比( $rHUI/HUI$ )は、全肝に対する予定残肝の部分体積比( $rV/V$ )より常に高値を示すことが示されている( $rHUI/HUI > rV/V$ )<sup>12)</sup>。このことは肝機能に領域間格差が存在する場合、体積による残肝機能予測では肝予備能を低く見積もってしまい、切除可能な症例を切除不能と誤って判断してしまう危険性を示している。

また、肝機能に領域間格差がない場合においても慢性肝疾患などにより肝予備能が低下した状態での侵襲的治療介入に際しては、術後肝不全を回避するために正確な残肝予備能の評価が必要である。肝予備能の推定法としてChild-Pugh scoreが広く用いられているが<sup>2)</sup>、半定量的な指標であり定量的な残肝予備能の推定は困難である。一方、rHUIは部分肝機能を定量的に評価することができるため、肝予備能の低下した状態での治療強度決定に有用である(図4)。肝動脈化学塞栓療法(TACE)を施行した45症例を用いた検討では、非塞栓域のrHUI=0.5を閾値とした場合、TACE施行前と比較して施行後1mg/dL以上の血清総ビリルビン値の上昇を感度89%、特異度70%の精度で予測可能であった。この時のROC

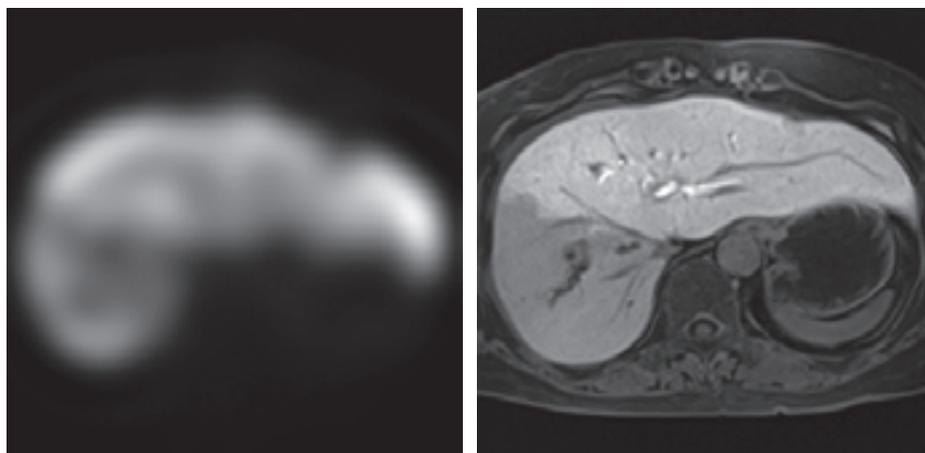


図3 症例1:60歳代女性、肝門部胆管癌、肝右葉切除術前、門脈右枝塞栓術後  
 A <sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT: 肝右葉への<sup>99m</sup>Tc-GSAの集積は左葉と比較して低下しており、肝機能の領域間格差が認められる。  
 B Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相: 肝右葉の信号強度は左葉(予定残肝)と比較して低下しており、<sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT所見とよく一致している。門脈血流障害および胆汁うっ滞によるGd-EOB-DTPAの肝細胞への取り込み低下を反映した所見と考えられる。

A | B

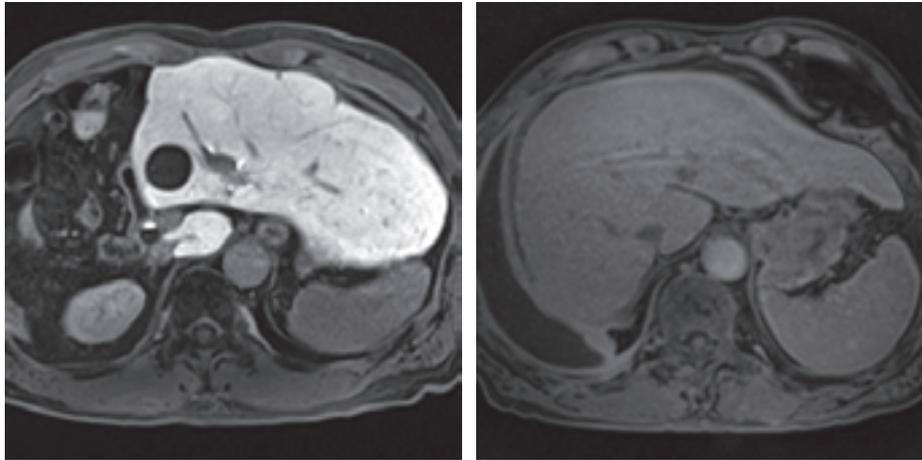


図4 rHUIによる肝予備能評価

A Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相:症例2 70歳代男性, 肝細胞癌. 肝右葉切除術後再発, TACE施行前:血清総ビリルビン値 1.01mg/dL, 全肝体積 0.74L, 塞栓範囲 36%. TACE施行後:血清総ビリルビン値 1.33mg/dL, 非塞栓領域体積 0.47L, 非塞栓領域 rHUI 0.52. 肝と脾の信号強度比は症例3 (図4B)と比較して高い.

B Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相:症例3 70歳代男性, 肝細胞癌. TACE施行前:血清総ビリルビン値 0.85mg/dL, 全肝体積 1.47L, 塞栓範囲 41%. TACE施行後:血清総ビリルビン値 2.44mg/dL, 非塞栓領域体積 0.87L, 非塞栓領域 rHUI 0.25. 術前血清総ビリルビン値, 全肝体積, 塞栓範囲, 非塞栓領域体積はいずれも症例2と比較して良好であったが, 術後肝障害の程度は症例2と比較して強く, rHUIとよく相関している.

A | B

曲線下面積(AUC)は0.78であり、非塞栓域の肝体積による予測能(AUC=0.52)と比較して有意に優れていた<sup>27)</sup>。

一方、肝切除術を施行した12症例の検討では、予定残肝のrHUIは術後1週間目の血清総ビリルビン値とよく相関し( $r = -0.59$ )、<sup>99m</sup>Tc-garactosyl serum albumin (<sup>99m</sup>Tc-GSA)シンチグラフィから求められた予定残肝のreceptor index (rLHL15)よりも優れていた( $r = -0.30$ )。反対に術後1週間目のプロトンビシ時間とrHUIとの相関は弱く( $r = 0.36$ )、rLHL15の方が強い相関を示した( $r = -0.69$ )<sup>28)</sup>。これらの結果は肝機能の多様性、肝予備能を単一の指標で評価することの難しさを示している。先に述べた通り、Gd-EOB-DTPAとビリルビンは部分的に同一のトランスポーターによって肝細胞に取り込まれることが示唆されているため<sup>20, 22)</sup>、rHUIは肝におけるビリルビン代謝予備能のよい指標になり得るものと考えられる。一方、プロトンビシ時間などの凝固能は肝における蛋白合成能の指標であり、主に肝細胞数を反映するものと考えられている<sup>29)</sup>。<sup>99m</sup>Tc-GSAは肝細胞膜の受容体に結合した後、Gd-EOB-DTPAやビリルビン、ICGとは異なる経路で代謝排泄されるため、胆汁うっ滞が存在する例でも肝細胞数を正確に反映するとされている<sup>30)</sup>。

解剖学的構造の描出に優れ、形態と機能を同時に評

価できるGd-EOB-DTPA造影MRIはvolumetryや<sup>99m</sup>Tc-GSAシンチグラフィと比較して定量的部分肝機能評価に適したモダリティであり、ビリルビンの代謝能の評価については特に有用性が高い。しかしながら肝の機能は非常に多彩であり、Gd-EOB-DTPA造影MRIにて画像化されているものはそのごく一部分であることに留意すべきである。

## おわりに

Gd-EOB-DTPAの薬物動態をMRIで画像化し、適切なモデルを用いて解析することにより、肝の血流およびトランスポーター機能を領域間格差を反映しつつ部分肝で定量化することができる。これはTACE、肝切除などの侵襲的治療介入に際して術前肝予備能評価法として有用である。

## 【参考文献】

- 1) Seyama Y, Kokudo N: Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* **39**:107-116, 2009
- 2) Sakka SG: Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* **13**:

- 207-214, 2007
- 3) Sourbbron S, Sommer WH, Reiser MF, et al: Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* **263**: 874-883, 2012
  - 4) Saito K, Ledsam J, Sourbron S, et al: Assessing liver function using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a standard 5-phase imaging protocol. *J Magn Reson Imaging* **37**: 1109-1114, 2013
  - 5) Norén B, Forsgren MF, Dahlqvist Leinhard O, et al: Separation of advanced from mild hepatic fibrosis by quantification of the hepatobiliary uptake of Gd-EOB-DTPA. *Eur Radiol* **23**: 174-181, 2013
  - 6) 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)* **12**: 567-576, 2010
  - 7) Nassif A, Jia J, Keiser M, et al: Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* **264**: 741-750, 2012
  - 8) 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* **46**: 277-283, 2011
  - 9) Kubota K, Tamura T, Aoyama N, et al: Correlation of liver parenchymal gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid enhancement and liver function in humans with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* **3**: 990-994, 2012
  - 10) 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* **30**: 1042-1046, 2009
  - 11) Kumazawa K, Edamoto Y, Yanase M, et al: Liver analysis using gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging: correlation with histological grading and quantitative liver evaluation prior to hepatectomy. *Hepatol Res* **42**: 1081-1088, 2012
  - 12) Yamada A, Hara T, Li F, et al: Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* **260**: 727-33, 2011.
  - 13) 医薬品インタビューフォーム: EOB・プリモビスト®注シリンジ(第3版), バイエル薬品株式会社, 大阪, 2011
  - 14) 杉山雄一, 山下伸二, 加藤基浩: ファーマコキネティクス: 演習による理解: 1-52, 南山堂, 東京, 2003
  - 15) Miyazaki S, Murase K, Yoshikawa T, et al: A quantitative method for estimating hepatic blood flow using a dual-input single-compartment model. *Br J Radiol* **81**: 790-800, 2008
  - 16) Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, et al: Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology* **246**: 926-934, 2008
  - 17) Tofts PS: T1-weighted DCE imaging concepts: modelling, acquisition and analysis. *MAGNETOM Flash* **45**: 30-39, 2010
  - 18) Asayama Y, Tajima T, Okamoto D, et al: Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Eur J Radiol* **75**: e120-125, 2010
  - 19) Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa K, et al: Hepatic tumors: dynamic MR imaging. *Radiology* **163**: 27-31, 1987
  - 20) Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al: Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos* **38**: 1024-1028, 2010
  - 21) Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al: Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* **256**: 817-826, 2010
  - 22) Cui Y, König J, Leier I, et al: Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem* **276**: 9626-9630, 2001
  - 23) de Graaf W, Häusler S, Heger M, et al: Transporters involved in the hepatic uptake of (99m) Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol* **54**: 738-745, 2011
  - 24) Schuhmann-Giampieri G: Nonlinear pharmacokinetic modeling of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Arzneimittelforschung* **43**: 1020-1024, 1993
  - 25) 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* **183**: 59-64, 1992
  - 26) Kötz B, West C, Saleem A, et al: Blood flow and Vd (water): both biomarkers required for interpreting the effects of vascular targeting agents on tumor and normal tissue. *Mol Cancer Ther* **8**: 303-309, 2009
  - 27) Yamada A, Kadoya M, Ueda K, et al: Computerized estimation of quantitative segmental liver reserve after transcatheter arterial chemoembolization by use of gadoxetate. *RSNA, Chicago*, 2011
  - 28) Yanagisawa S, Yamada A, Tanaka H, et al: Quantitative evaluation of postoperative liver reserve with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging: comparison with 99m-Tc-galactosyl serum albumin scintigraphy. *RSNA, Chicago*, 2012
  - 29) Wood AJ, Villeneuve JP, Branch RA, et al: Intact hepatocyte theory of impaired drug metabolism in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* **76**: 1358-1362, 1979
  - 30) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, et al: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. *Gastroenterology* **81**: 527-533, 1981