

## コンドロイチン硫酸鉄コロイドのMRI造影能

影山淳一, 高島 均, 児島完治, 大川元臣,  
田邊正忠

香川医科大学放射線医学教室

## はじめに

磁気共鳴画像診断(以下MRI)は, 装置の改良, 新しい撮像方法や高速撮像法により画像は改善され肝内占拠性病変の診断に必要な検査法の1つとなった。しかし, 肝内占拠性病変のMRIによる検出能の向上には, さらに新しい造影剤の開発の期待がある。

X線診断に用いられる造影剤は, それ自身がイメージされるが, MRI造影剤は間接的に生体内組織内の水のプロトンの緩和時間を速めることによりイメージ作成に関与している。T<sub>1</sub>短縮を目的として常磁性体が, T<sub>2</sub>短縮を目的として強磁性体または超常磁性体がある。現在, 臨床に用いられている常磁性体であるGd-DTPAは, 肝内の造影増強効果を目的としたものであり, フェライトやマグネタイトなどの超常磁性体による鉄コロイド粒子は, 肝の網内系細胞にとりこまれ, 肝組織の信号強度を低下させ鉄コロイド粒子をとりにこまぬ腫瘍部分との間にコントラスト差を強調し, 検出能を向上させる<sup>1)~4)</sup>ものであるが, 未だ臨床使用の段階に至っていない。

今回, 私共は, 鉄コロイド粒子として鉄欠乏性貧血の治療薬として臨床で広く使用されている常磁性体であるコンドロイチン硫酸鉄コロイ

ド<sup>5)</sup>を用い, 肝のMRI造影剤としての可能性を検討したので報告する。

## 材料および方法

1) コンドロイチン硫酸鉄コロイド水溶液の濃度によるT<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>緩和時間ならびに信号強度の変化の測定

予備実験として, 鉄1  $\mu$  molFe/l から20000  $\mu$  molFe/l の種々の濃度のコンドロイチン硫酸鉄コロイド水溶液を作製し, T<sub>1</sub>強調画像(TR/TE 450/20), T<sub>2</sub>強調画像(TR/TE 1800/90)を撮像, 各濃度における水溶液の信号強度およびT<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>緩和時間を測定した。緩和時間の測定は, 緩和時間測定モード<sup>6)</sup>(TR-SE/TR-IR/TI/TE 1000/2240/360/30)による計算値画像により行った。

2) コンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注した正常ラット肝のT<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>緩和時間とrelative signal intensityの測定

体重250 gから300 gの正常雄性ドンリュウラット尾静脈より1  $\mu$  molFe/kgから50  $\mu$  molFe/kgの間の種々の濃度のコンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注し, 1時間後にT<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>強調画像を撮像した。得られた画像の肝内に, 適当な大きさのROIを設定し肝の信号強度とし, コ

ントロールとの relative signal intensity を以下の式<sup>4)</sup>より求め、投与濃度による効果を検討した。

$$\text{relative signal intensity} = \frac{\text{signal intensity (post)} - \text{noise (post)}}{\text{signal intensity (pre)} - \text{noise (pre)}}$$

撮像されたラット外腹側の background に十分大きな ROI を設定し、その信号強度を noise とした。

同時に、肝の  $T_1$ 、 $T_2$  緩和時間を測定した。

3) ラット DAB 肝腫瘍の作成ならびに同腫瘍検出率の検討

6週令正常雄性ドブリウラットに DAB 混合飼料を 12 週間投与することにより実験肝腫瘍を作成した<sup>7)</sup>。DAB 混合飼料は、0.06% の 4-dimethylaminoazobenzene を含み、日本クレアより入手した。

DAB 肝腫瘍をもつドブリウラットに、 $50 \mu\text{molFe/kg}$  のコンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注し、1 時間後に  $T_1$ 、 $T_2$  強調画像、プロトン密度画像 (TR/TE 1800/29) を撮像した。コンドロイチン硫酸鉄コロイド静注前後の MRI 画像について以下のことを検討した。

#### ①肝内結節の検出率

静注前後の画像と摘出したラット肝を対比し、肝内結節の検出率を検討した。結節は、3 mm 以下、3 ~ 5 mm 以上に分け、それぞれについての検出率を求めた。

#### ②腫瘍一肝 C/N ratio

(contrast/noise ratio)

正常肝組織及び結節に ROI を設定し、コンドロイチン硫酸鉄コロイド静注前後の腫瘍一肝 C/N ratio を比較した。対象とした結節は、静注前後ともに描出された 24 結節である。なお、①の肝内結節の検出率のすぐれていた  $T_2$  強調画像、プロトン密度画像についてのみ検討した。

4) 正常ボランティアならびに肝腫瘍患者での検討

正常ボランティア 4 名および肝腫瘍で MRI 検査が施行された患者 5 名に  $10 \mu\text{molFe/kg}$  から  $40 \mu\text{molFe/kg}$  のコンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注、1 時間後に  $T_2$  強調画像 (TR/TE 2000/100)、プロトン密度画像 (TR/TE 2000/50) を撮像した。得られた画像より正常肝の信号強度を測定し、静注前後の relative signal intensity を求めた。また、肝腫瘍患者での静注前後の腫瘍一肝 C/N ratio を求めた。

コンドロイチン硫酸鉄コロイドの使用に際しては、被検者にその性質および副作用、使用目的および得られる効果を説明し、被検者の同意を得た上で行った。

#### 使用装置

撮像に用いた MRI 装置は Philips Medical 社製 Gyroscan S15 1.5 T である。

ラットの撮像には FOV 170~180 mm, スライス厚 5 mm, マトリックス 256×256, ヒトの撮像では FOV 280~350 mm, スライス厚 8 mm, マトリックス 256×256 を用いた。

#### 結果

1) コンドロイチン硫酸鉄コロイド水溶液での検討

信号強度は  $T_1$  強調画像では、 $10000 \mu\text{molFe/l}$  まで上昇し、それ以上の濃度で低下、 $T_2$  強調画像では  $1000 \mu\text{molFe/l}$  まで上昇し、それ以上の濃度では低下した (Fig.1)。一方、水溶液の  $T_1$ 、 $T_2$  緩和時間は、濃度が上昇するに従い短縮した (Fig.2)。

2) 正常ラット肝での検討

コンドロイチン硫酸鉄コロイド静注後、ラット肝の信号強度は、測定値にばらつきはあるものの投与濃度に依存して  $T_1$ 、 $T_2$  強調画像ともに低下した。 $T_1$  強調画像では約  $50 \mu\text{molFe/kg}$ ,

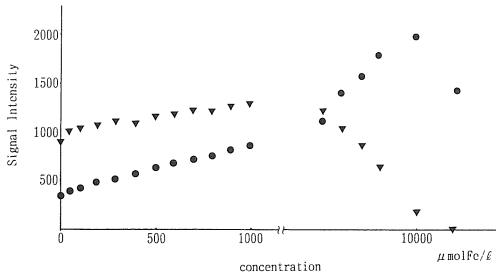


Fig. 1.

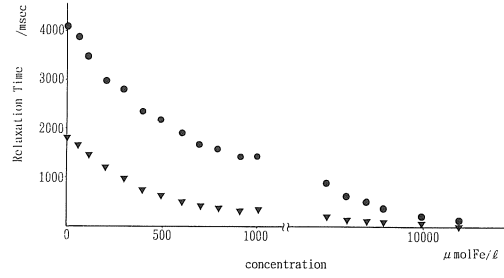


Fig. 2.

Fig. 1, Fig. 2, The effect of various concentrations (1 to 20000  $\mu\text{molFe}/\ell$ ) of chondroitin sulfate iron colloid sol on the signal intensity and the relaxation time.

$\bullet$  -  $T_1$ -weighted image  $\blacktriangledown$  -  $T_2$ -weighted image

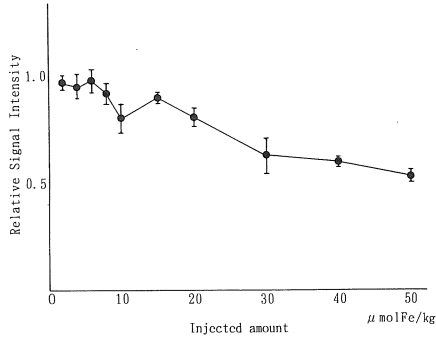


Fig. 3. The relative signal intensity of normal rat liver after administration of various concentrations of chondroitin sulfate iron colloid sol. ( $T_1$ -weighted image)

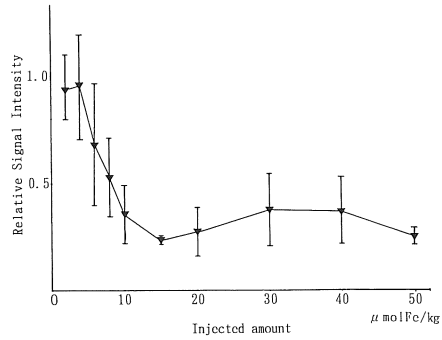


Fig. 4. The relative signal intensity of normal rat liver after administration of various concentrations of chondroitin sulfate iron colloid sol. ( $T_2$ -weighted image)

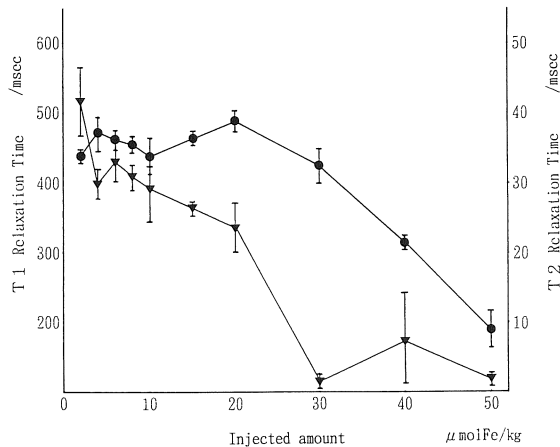


Fig. 5. The relaxation time of normal rat liver after administration of various concentrations of chondroitin sulfate iron colloid sol.

$\bullet$  -  $T_1$ -relaxation time  
 $\blacktriangledown$  -  $T_2$ -relaxation time

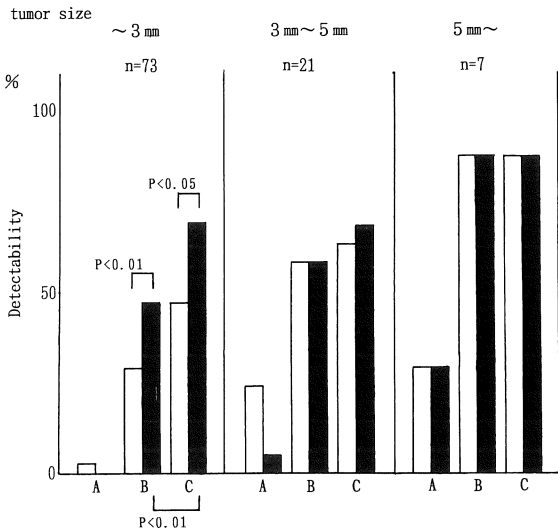


Fig. 6. The detectability of the tumors of rats before (□) and after (■) administration of 50 μmolFe/kg.

After administration, the detectability of the tumors smaller than 3 mm, was significantly better than before on the T<sub>2</sub>-weighted image (P < 0.01) and on the proton density image (P < 0.05). Proton density image was significantly more useful than T<sub>2</sub>-weighted image (P < 0.01).

A : T<sub>1</sub>-weighted image B : T<sub>2</sub>-weighted image C : Proton density image

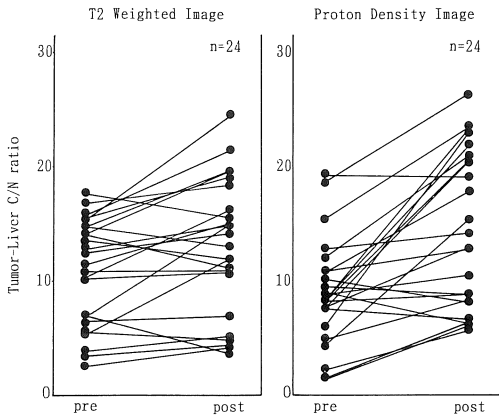


Fig. 7. The effect of chondroitin sulfate iron colloid sol on the tumor-liver contrast noise ratio. The tumor-liver contrast to noise ratio was elevated after administration of chondroitin sulfate iron colloid sol.

T<sub>2</sub>強調画像では約 10 μ molFe/kgの投与濃度で relative signal intensity が 0.5 となった (Fig. 3, Fig. 4).

T<sub>1</sub>緩和時間は 20 μ molFe/kg, T<sub>2</sub>緩和時間は 10 μ molFe/kg以上の投与濃度で短縮する傾向が見られた (Fig. 5).

### 3) ラット DAB 肝腫瘍での検討

コンドロンチン硫酸鉄コロイド静注後, 肝内結節の検出率は向上した. 3 ~ 5 mm, 5 mm以上の結節では静注前後の検出率に有意差は見られなかったが, 3 mm以下の小結節では T<sub>2</sub>強調画像 (P < 0.01), プロトン密度画像 (P < 0.05) で有意差が見られた. 静注後の T<sub>2</sub>強調画像, プロトン密度画像での検出率を比較すると, プロトン密度画像 (P < 0.01) が有効であった (Fig. 6).

腫瘍-肝 C/N ratio は, コンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注することにより上昇し, 特に, プロトン密度画像で良好な結果を得た (Fig. 7).

Fig. 8 に, 静注前後の MR 画像及び摘出標本を示した.

### 4) 人体における検討

正常ボランティア 4 例, 肝腫瘍患者 5 例でのコンドロイチン硫酸鉄コロイド静注前後の T<sub>2</sub>強調画像, プロトン密度画像の relative signal

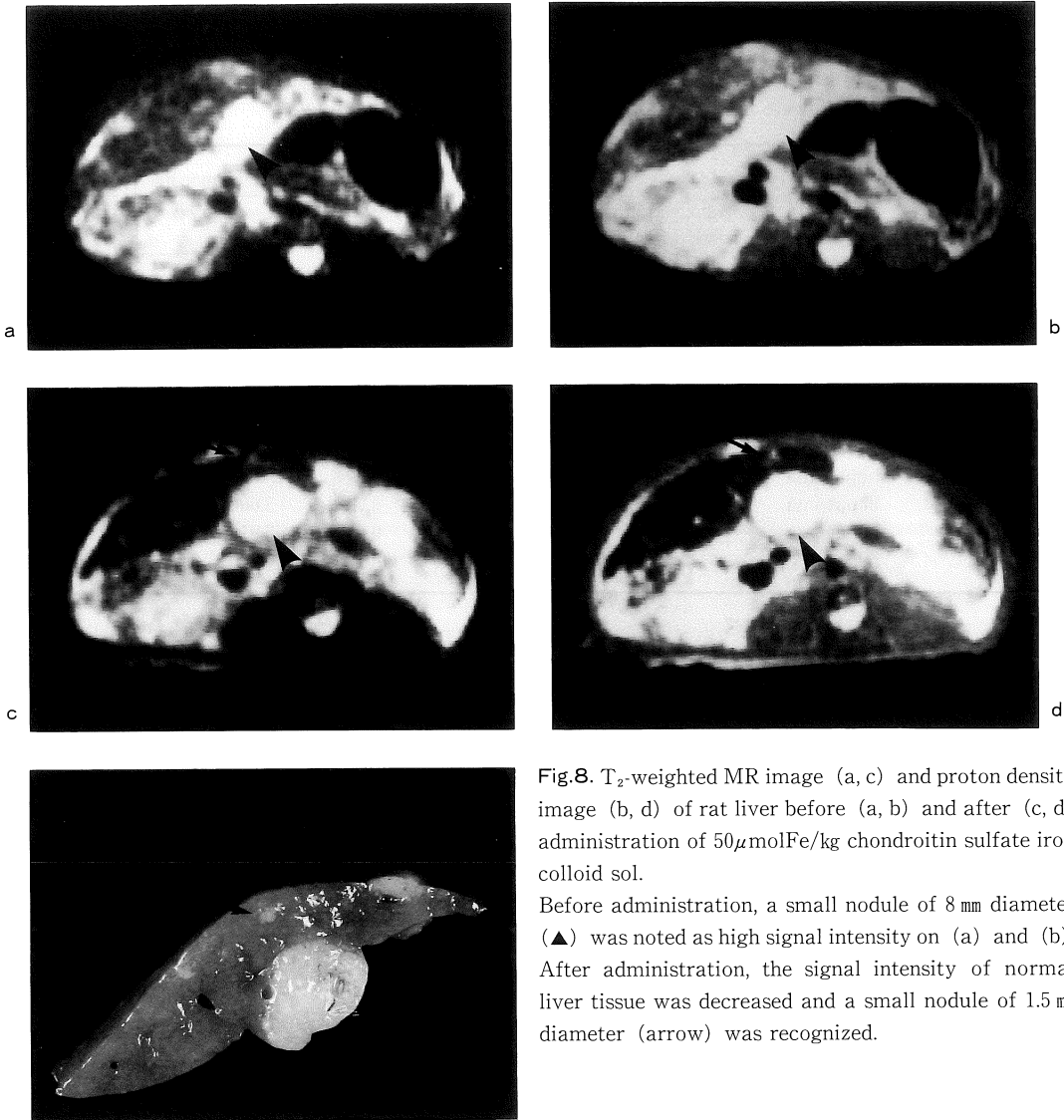


Fig.8. T<sub>2</sub>-weighted MR image (a, c) and proton density image (b, d) of rat liver before (a, b) and after (c, d) administration of 50 $\mu$ molFe/kg chondroitin sulfate iron colloid sol.

Before administration, a small nodule of 8 mm diameter (▲) was noted as high signal intensity on (a) and (b). After administration, the signal intensity of normal liver tissue was decreased and a small nodule of 1.5 mm diameter (arrow) was recognized.

intensity および腫瘍—肝 C/N ratio を Table.1 に示した。非腫瘍部肝の信号強度に変化がみられ、30  $\mu$  molFe/kg以上の投与濃度での relative signal intensity の平均値は、それぞれ 0.440 $\pm$ 0.176, 0.604 $\pm$ 0.229 であった。腫瘍—肝 C/N ratio は、投与後に上昇した。肝癌再発例の静注前後の MR 画像を示した (Fig.9)。

#### 考 察

コンドロイチン硫酸鉄コロイドは、常磁性体である 3 価の鉄イオンを持つ分子量 1~2 万、平均直径が約 10 nm で、コンドロイチン硫酸を保護コロイドとする安定な鉄コロイド製剤である<sup>8)</sup>。<sup>59</sup>Fe 標識コンドロイチン硫酸鉄コロイドを正常マウスに投与し、<sup>59</sup>Fe の体内分布などを調べた中西らの報告<sup>9)~11)</sup>では、<sup>59</sup>Fe は静注後、網

**Table.1** Relative signal intensity and tumor-liver contrast noise ratio as administration dose of chondroitin sulfate iron colloid sol in normal volunteers and patients with hepatic tumors.\* mean values of signal intensity of T<sub>2</sub>-weighted images and proton density images of which administration doses were over 30 $\mu$ molFe/kg.

Case age sex	Administration dose ( $\mu$ molFe/kg)	Relative Signal Intensity		Tumor-liver C/N ratio				
		T <sub>2</sub> -weighted Image	Proton Density Image	T <sub>2</sub> -weighted Image		Proton Density Image		
				pre	post	pre	post	
1 29 M	normal	35	0.539	0.780	—	—	—	—
2 23 M	normal	35	0.623	0.704	—	—	—	—
3 22 M	normal	35	0.191	0.171	—	—	—	—
4 22 M	normal	40	0.456	0.553	—	—	—	—
5 36 M	liver cirrhosis	30	0.262	0.641	—	—	—	—
6 39 M	hepatoma	10	0.344	0.604	10.883	13.886	6.040	12.263
7 68 M	hepatoma	15	0.227	0.728	5.600	5.906	1.808	3.492
8 59 M	hepatoma	15	0.895	0.680	5.874	5.802	3.251	5.554
9 58 M	hepatoma	35	0.571	0.776	4.326	5.518	2.473	2.412
mean			0.440 ±0.176 *	0.604 ±0.229 *				

内系に貪食され4～5分の半減時間で血液中から減少しフェリチンなどの貯蔵鉄に変わり、1～2日後より赤血球に利用されて血漿中出现する。この過程は投与量が少ないほど速く、概ね2週間で投与量の約92%が赤血球に取り込まれるとしている。一方、肝では最初急激に<sup>59</sup>Feが取り込まれ、その後徐々に減少する。肝への取り込みの最大値も投与量により異なるが、15分から4時間位で投与量の多いものほど長い。脾、腎、骨髄にも分布するが、過剰の<sup>59</sup>Feは小腸から徐々に消化管へ排泄され尿中には排泄されない。<sup>59</sup>Feの体内残存率は6日で投与量の約93%、14日で約82%で時間とともに減少して、体外に漸次排泄されていくものと考えられる。

水溶液での信号強度、緩和時間の変化は、コンドロイチン硫酸鉄コロイドが常磁性体であることを示した。

ラットに静注した場合、ラット肝のT<sub>2</sub>緩和時間は短縮し、T<sub>2</sub>強調画像での信号強度が低下した。一方、T<sub>1</sub>強調画像では肝のT<sub>1</sub>緩和時間が

短縮しているにもかかわらず信号強度の低下が見られた。常磁性体や超常磁性体はその存在により局所の磁化率を不均一にし、T<sub>2</sub>緩和時間を短縮させる<sup>12)</sup>。これはT<sub>2</sub>\*効果と呼ばれているが、ラットに静注した場合の変化は、コンドロイチン硫酸鉄コロイドのT<sub>2</sub>\*効果による影響と推論した。

超常磁性体であるフェライトやマグネタイトも、生体に投与すると網内系組織に取り込まれ<sup>13)</sup>正常な肝、脾臓の信号強度が低下し、腫瘍部位の信号が残存するという負の造影剤として注目されている。Starkらは<sup>3)</sup>、フェライトを投与することで、より小さな肝内結節の検出が可能になり、C/N ratioが上昇したと報告している。河村らは<sup>4)</sup>、マグネタイト投与により、2mm以下のラット肝腫瘍の検出率が10%から65%に向上したと報告している。私共のラット肝腫瘍での検討でも、コンドロイチン硫酸鉄のコロイドを静注することにより、非腫瘍部分の信号強度が低下し、正常肝組織とのコントラストが良好と

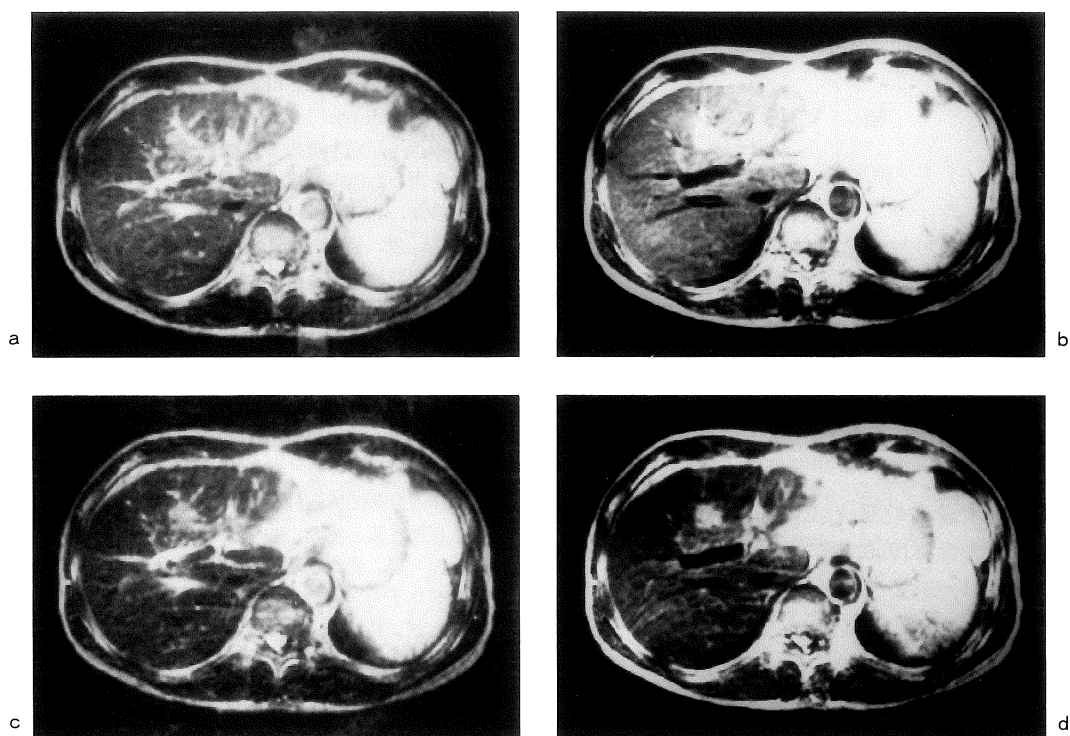


Fig.9. T<sub>2</sub>-weighted image (a,c) and proton density image (b,d) of hepatocellular carcinoma (case 9) before (a,b) and after (c,d) administration of 35 μmolFe/kg. Before administration, tumor was seen as high signal intensity on (a) and (b). As the signal intensity of surrounding normal liver was decreased after administration, tumor was clearly recognized at left lobe (S<sub>4</sub>) of liver. (c,d)

なった。比較的大きな結節の検出率に有意差は見られなかったものの、正常組織との境界が明瞭となり、腫瘍の占拠範囲の診断に有用であった。3 mm程度の小さな結節では、コンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注することにより静注前には腫瘍と認識できなかった結節も検出することができ、存在診断に有用であると思われた。

コンドロイチン硫酸鉄コロイドは常磁性体であり、その T<sub>2</sub>短縮効果は、超常磁性体であるフェライトやマグネタイトに比べ小さく<sup>14)</sup>、超常磁性体では、今回用いたよりもさらに少量の鉄濃度で造影効果が期待されるが、現在いまだ臨床で使用される造影剤はない。私共が用いたコンドロイチン硫酸鉄コロイドは、すでに鉄欠乏性貧血の治療薬として成人常用量に 1日 5~10 ml

が投与されており安全性は高く、現時点で、肝のMRI造影剤として応用され得る薬剤である。私共の追試として加藤らは<sup>15)~17)</sup>、十数例の肝腫瘍患者に 10 ml から 20 ml のコンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注し、静注後正常肝部分の信号強度が低下し、腫瘍とのコントラストが良好となったと報告している。人体に対する投与例は少数であるが、静注に対する副作用は認められず、静注後の非腫瘍部肝の信号強度の変化は、腫瘍検出率を向上させるのに有効であると思われた。

今後、撮像条件<sup>18)</sup>、投与濃度、投与方法など至適条件についてはさらに検討の必要があるが、コンドロイチン硫酸鉄コロイドも、人体への投与可能範囲で肝の信号強度を変化させることができ、腫瘍検出率、腫瘍一肝 C/N ratio を上昇

させるMRI造影能を有することが示唆された。

## 結 語

コンドロイチン硫酸鉄コロイドの肝MRI造影能を検討した。

ラットへの投与では正常肝の信号強度が低下し、 $T_2$ 強調画像、プロトン密度画像での肝内結節検出率、腫瘍一肝C/N ratioが上昇した。

ヒトへの投与では、静注による副作用は認められず、人体への投与可能範囲で非腫瘍部肝の信号強度に変化が見られ、臨床応用の可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は、第16回日本磁気共鳴医学会大会(1990,名古屋)、第50回日本医学放射線学会総会(1991,京都)、第18回日本磁気共鳴医学会大会(1991,熊本)において発表した。

## 文 献

- 1) Saini S, Stark DD, Hahn PF, et al. : Ferrite particles : A superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system. *Radiology*, 162 : 211-216, 1987.
- 2) Tsang YM, Stark DD, Chia-Mei Chen M, et al. : Hepatic micrometastases in the rat : Ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology*, 167 : 21-24, 1988.
- 3) Stark DD, Weissleder R, Elizond G, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology*, 168 : 297-301, 1988.
- 4) Kawamura Y, Endo K, Watanabe Y, et al. : Use of magnetic particles as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology*, 174 : 357-360, 1990.
- 5) 中西 豊, 倉田邦夫, 吉村嘉男, 於勢真輔 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて(第1報) 物理化学的性質と薬理学的意義. *薬学雑誌*, 86 : 46-50, 1966.
- 6) Inden Kleef JJE, Cuppen JJM : RLSQ :  $T_1$ ,  $T_2$ , and  $\rho$  calculations, combining ratios and least squares. *Magn Reson in Med*, 5 : 513-524, 1987.
- 7) Sato J, Yabe T : Carcinogenesis in tissue culture VI : Tissue culture of liver cells from DAB-feeding rats. *Japan J Exp Med*, 35 : 491-511, 1965.
- 8) 脇坂行一, 刈米重夫 : コロイド鉄および熱処理赤血球を用いた網内系機能に関する研究. *日本網内系学会誌*, 4 : 32-46, 1964.
- 9) 中西 豊, 貴志昌高, 宮崎 亀, 鹿島正俊, 松岡理 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて(第3報)  $^{59}\text{Fe}$  標識コンドロイチン硫酸鉄コロイドのマウス投与後における $^{59}\text{Fe}$ の体内分布 その1. *薬学雑誌*, 89 : 984-993, 1969.
- 10) 中西 豊, 貴志昌高 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて(第4報)  $^{59}\text{Fe}$  標識コンドロイチン硫酸鉄コロイドのマウス投与後における $^{59}\text{Fe}$ の体内分布(2)体内分布および臓器内鉄分画の投与量依存性. *薬学雑誌*, 90 : 120-126, 1970.
- 11) 中西 豊, 貴志昌高, 三奈木康夫 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて(第5報)  $^3\text{H}$  標識コンドロイチン硫酸鉄コロイドのマウス投与後における $^3\text{H}$ の体内分布. *薬学雑誌*, 90 : 683-692, 1970.
- 12) Saini S, Frankel RB, Stark DD, Ferrucci, Jr JT : Magnetism : A primer and review. *AJR*, 150 : 735-743, 1988.
- 13) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Pharmacokinetics and toxicity. *AJR*, 152 : 167-173, 1989.
- 14) Josephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn PF, Stark DD : The effect iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imag*, 6 : 647-653, 1988.
- 15) 加藤照美, 周藤裕治, 堀 郁子, 他 : コンドロイチン硫酸鉄コロイド併用肝MRI. *日本医学放射線学会雑誌* (投稿中)
- 16) 周藤裕治, 加藤照美, 堀 郁子, 他 : 肝細胞癌のMRA(第三報) コンドロイチン硫酸鉄コロイド併用による腫瘍血管同時描出の試み. *日本磁気共鳴医学会雑誌*, Vol. 11 S-2 : 142, 1991.
- 17) 加藤照美, 周藤裕治, 堀 郁子, 他 : コンドロイチン硫酸鉄コロイド併用肝MRI(第一報). *日本磁気共鳴医学会雑誌*, Vol. 11 S-2 : 260, 1991.
- 18) Fretz CJ, Elizondo G, Weissleder R, et al. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging: Pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology*, 172 : 393-397, 1989.



## **Evaluation of Chondroitin Sulfate Iron Colloid Sol as a Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging of Liver**

Junichi KAGEYAMA, Hitoshi TAKASHIMA, Kanji KOJIMA,  
Motoomi OHKAWA, Masatada TANABE

*Department of Radiology, Kagawa Medical School  
1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kida-gun, Kagawa 761-07*

We investigated potentiality of chondroitin sulfate iron colloid sol as a contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI) of liver.

MRI examination was performed at 1 hour after an intravenous injection of chondroitin sulfate iron colloid sol. In the rat, the signal intensity of the liver decreased on the  $T_1$ -weighted image and also on the  $T_2$ -weighted image after administration of 1 to 50  $\mu$  molFe/kg of chondroitin sulfate iron colloid sol.

The sensitivity of detection in the small tumors less than 3mm significantly increased on the  $T_2$ -weighted image ( $P < 0.01$ ) and on the proton density image ( $P < 0.05$ ) after administration of 50  $\mu$  molFe/kg. The contrast to noise ratio (C/N ratio) also increased after administration.

In the human, the signal intensity of the normal liver decreased on the  $T_2$ -weighted image and proton density image.

Chondroitin sulfate iron colloid sol is used for patients of iron deficiency anemia, and is safe for the human body. The concentration of iron we employed, can be used for human body. Hence our results indicate the potentiality of chondroitin sulfate iron colloid sol as a practical contrast agent for MRI of liver.