

経口用 Gd-DTPA 製剤を用いた ラットの腹部の MRI

高橋昌哉, B. Fritz-Zieroth

日本シエーリング㈱研究部

はじめに

近年 MRI の腹部応用が進められており、脳、脊髄と同様に造影剤の静脈内投与により、肝、腎等の腹部においても診断能がさらに高まることが既に示されている。一方、腹部の造影のうち、胃、腸管の造影には経口投与が適していることから、胃腸管及び周辺臓器との識別及び同部位の疾患検出を容易にする経口造影剤の研究が進められ、これまでカオリン¹⁾、鉄粒子製剤^{2)~4)}、クエン酸鉄アンモニウム⁵⁾、緑茶⁶⁾などで有用性が示されている。

Gd-DTPA (Gd-DTPA dimegulumine) は、注射液 (マグネビスト®) として日本をはじめヨーロッパ、アメリカなどで MRI における脳、脊髄造影に広く適用され、そのコントラスト増強効果及び安全性は高く評価されている^{7)~10)}。さらに肝、腎、心臓、関節、骨盤臓器における有用性も確立されつつある^{11)~16)}。

そこで、Gd-DTPA を経口投与し消化管内の MRI 信号を増強すれば、周辺臓器とのコントラストが得られ消化管壁、隣接臓器の診断においても有用であると考えられる。これまで、一部臨床応用として造影効果及びそれに伴う診断率の向上の報告¹⁷⁾はあるが、そこで用いた Gd-

DTPA 濃度の至適性は詳細に検討されていない。

経口用造影剤の場合、胃における低い pH、また水分の吸収による濃度変化に対応し、有効性、安全性が保たれる処方が必要である。今回用いた製剤は、緩衝作用をもち、またマンニトール添加により、腸における水分吸収を抑制するよう調整されている。

本実験では、経口用マグネビストをラットに投与し、得られた MR 画像より腹部応用における Gd-DTPA の至適濃度を検討した。

対象および方法

今回用いた経口用マグネビスト (シエーリング AG 供与) は、10mM Gd-DTPA (ガドペンテト酸ジメグルミン) を主成分とし、浸透圧濃度調節のため 15g/l マンニトールと緩衝剤として 25mM クエン酸ナトリウムを含み (最終濃度)、使用時に 10 倍希釈する製剤である。物理化学的特性は Table 1 に示す通り希釈後は注射剤とほぼ同様となっている。

1) 各濃度溶液の調整法

経口マグネビスト (Gd-DTPA 濃度 10mM) を水で 10 倍希釈し 1mM Gd-DTPA 溶液を調製した。この溶液を製剤の緩衝液で希釈し 0.3 mM Gd-DTPA 溶液を調製、また 0.5mmol/l

キーワード abdomen, oral contrast agents, Gd-DTPA

濃度の Gd-DTPA を含む注射用マグネビスト® を添加することにより 3mM Gd-DTPA 溶液とした。これら、各濃度の溶液の pH を 7.25 に調整し実験に用いた。対照には上記緩衝液を用いた。

2) MRI 撮影

一晩絶食した雄性 Wistar 系ラット (b. w. : 200~235g, 日本クレア) にペントバルビタール 45-50mg/kg を腹腔内投与約 2 分後、麻酔が完全に効く前に被験薬をゾンデを用い経口投与した。更に 2 分後、消化管の運動を抑制する目的で硫酸アトロピン 50mg/kg を腹腔内投与し、呼吸が安定したのを確認後 MRI 撮影した。この時、被験薬投与から MRI 撮影までの時間は約 10 分であった。なお、投与容量の検討においては 1mM Gd-DTPA 溶液を 2, 5, 15ml/kg, 至適濃度の検討においては 0, 0.3, 1, 3mM Gd-DTPA 溶液 15ml/kg をそれぞれ投与した。

MRI 撮影は、動物用 MRI システム (GE 社製 Omega CSI-II, 4.7T) を用いスピネコー法 : TR=300ms, TE=13ms の条件で T₁強調画像を撮影した。その他の条件は、8 枚マルチスライス、ギャップレス、スライス厚 3mm, FOV 100~125mm, 積算回数 4 回, マトリック

スは 256×128 であった。撮影断面は、胃腸管の走行がより分かりやすい冠状断を選んだ。この時、動物の横にレファレンスとして 2.5mM のマグネビストを充填したファントムを置いた。

3) データ解析

投与容量は、MRI 画像における造影剤の胃腸管充満度より、至適濃度は信号強度の測定と MRI 画像評価により検討した。

a) 信号強度の測定 各動物における 8 枚のスライスから、胃、腸、肝が十分に撮影されている画像を 1 枚選び、各組織の最も信号強度の高い箇所 (腸においては上部) の信号強度を測定した。また、各信号強度はレファレンスに対する割合で表した。

b) MRI 画像評価 画像評価は、経口 X 線造影剤の検討に用いた Miyazawa らの方法¹⁸⁾ に準じ行った。評価項目は、腸の信号強度のもっとも高い部位の周辺臓器とのコントラスト及び腸の輪郭の明瞭さとしてのシャープネスの 2 項目とし、評価者は、評価の客観化を図るため実験に直接関係の無い 3 人とした。信号強度測定に用いた 20 枚の画像をブラインド化して無作為に並べ、コントラスト、シャープネスの評

Table 1. Comparison of physicochemical characteristic of oral formulated magnevist with that of for injection.

| Physicochemical characteristics | Pareuteral (SHL451A) | Oral formulation (SHL452F) |
|---|----------------------|----------------------------|
| Concentration | 0.5mol/l | 1mmol/l |
| Distribution coefficient (l-butanol/buffer) | <0.0001 | — |
| Osmolality (Osm/kg H ₂ O) | 1.94 | 1.77 |
| Viscosity (cp) 20°C | 4.6 | 2.0 |
| 37°C | 2.9% | 1.3 |
| Plasma protein binding | 1.6% | 1.6% |
| pH | 7.6 | 6.5-8.0 |

1992年4月15日受理 1992年9月24日改訂

別刷請求先 〒532 大阪市西宮原2-6-24 日本シェーリング(株)研究部 高橋昌哉

価項目において相対的に「非常に優れる」、「優れる」、「やや劣る」の3段階に分け、評価の高い方から3, 2, 1点の得点を与えた。その3人の合計点(3~9点)を各々の画像の得点とした。信号強度の測定および画像評価の結果は、各濃度5例の平均±SDで表し、Dunnett法により有意差検定を行った。

結 果

1) 経口用マグネビストの用量に関する検討

Fig.1は1mM Gd-DTPA溶液の各容量をラットに経口投与して得られたMRI画像を示す。2ml/kg投与(A)と5ml/kg投与(B)の画像では、製剤が胃腸管全体に充満せず、コントラストが得られたのは一部分だけであった。15ml/kg投与(C)では、胃腸管に造影剤が充満し全体のつながりが明瞭であった。そこで、至適濃度の検討では15ml/kgを投与量とした。

2) 経口マグネビストの至適濃度に関する検討

Fig.2に各濃度のGd-DTPA溶液15ml/kgを投与して得られたMRI画像を示す。対照群

(buffer投与群)(A)では、全体的に不鮮明なため各臓器の識別がほぼ不可能であった。0.3mM Gd-DTPA投与群(B)では、(A)に比べ胃腸管とその走行が認識可能となったが、腹部脂肪との区別はつき難く、コントラストの面で十分ではなかった。1mM Gd-DTPA投与群(C)及び3mM Gd-DTPA投与群(D)では、胃腸管の走行が明瞭となり、かつ腹部脂肪とのコントラストも十分得られた。

Fig.3に各臓器の信号強度増強効果を示す。胃、腸の信号強度はマグネビストの濃度依存的に増強された。胃、腸での信号強度は対照群に対し、0.3mM Gd-DTPA投与群では2.5倍、1mM群では5倍、3mM Gd-DTPA投与群では6.5倍となった。また、1mMと3mM Gd-DTPA投与各群での信号強度は0.3mM Gd-DTPA投与群に対し、より高信号となった。胃において、1mMと3mM Gd-DTPA投与群の間に有意差はなかったが、腸においては、3mM Gd-DTPA投与群の信号強度が有意に高かった。一方、肝においては各濃度群で信号強度はほぼ一定であった。

Table 2に画像評価の結果を示す。コントラス

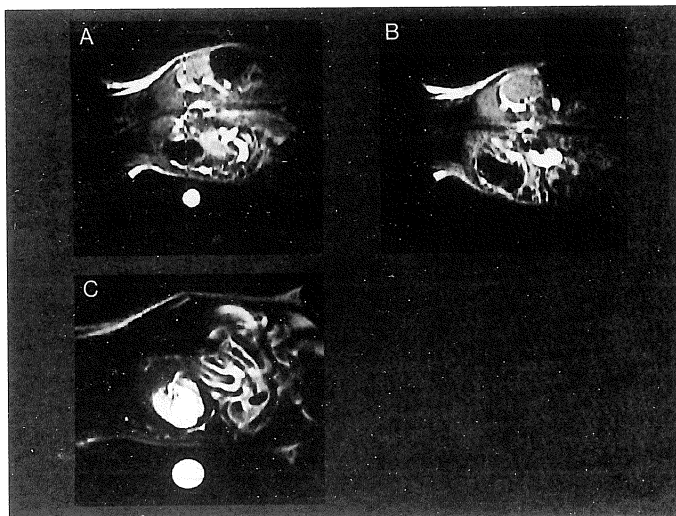


Fig 1. MRI images of rats after oral administration of 1 mM Gd-DTPA formulations.

(A: 2 ml/kg, B: 5 ml/kg, C: 15 ml/kg, p.o.)

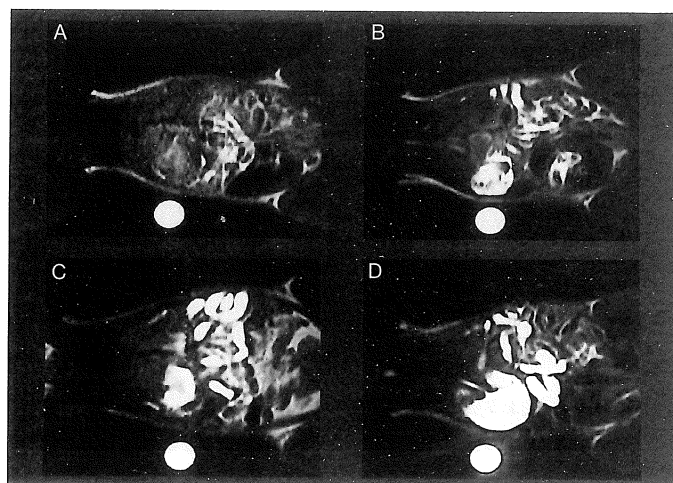


Fig 2. MRI images of rats after oral administration of 15 ml Gd-DTPA formulations.

(A: buffer, B: 0.3 mM, C: 1 mM, D: 3 mM, p.o.)

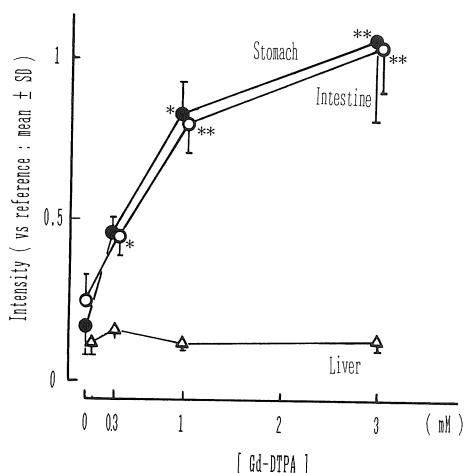


Fig 3. Increasing of signal intensity on various organs dependently with Gd-DTPA concentration. (* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ vs. saline group, Dunnet-test)

Table 2. Estimation of MR images as contrast and sharpness.

| [MV] (mM) : | contrast | sharpness |
|-------------|--------------------|-----------------|
| 0 (buffer) | 5.2 ± 2.1 | 4.8 ± 1.3 |
| 0.3 | 6.8 ± 2.3 | 4.6 ± 1.7 |
| 1 | $9.0 \pm 0.0^{**}$ | $7.4 \pm 1.1^*$ |
| 3 | $9.0 \pm 0.0^{**}$ | 4.8 ± 1.5 |

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. saline group, Dunnet-test)

トにおいて 1mM と 3mM Gd-DTPA 投与両群は共に満点で対照群に対して有意に高かった。0.3mM Gd-DTPA 投与群では、対照群より高得点の傾向はあったが有意差はなかった。シャープネスにおいては、対照群に対し 1mM Gd-DTPA 投与群のみが有意に得点が高く、その他の濃度では有意差はなかった。

考 察

画像診断における効力の評価は、肉眼的な印象が重要な意味を持つことから、定量的な信号強度の測定に加え、肉眼での画像評価を併せて

行った。両検索における結果、経口投与時のGd-DTPAの至適濃度は1mMであることが示唆された。

本実験ではGd-DTPAの至適濃度を、胃腸全体に造影効果の認められる15ml/kgを経口投与し検討した。この用量は体重50kgのヒトでは、750mlの投与量に相当するが、ラットとヒトとの体重当たりの臓器内容量の相違や診断部位による必要量の違いから、臨床容量は別に検討が必要であると考えられる。

Gd-DTPAの至適濃度の検討において1mM、3mM溶液での有効性は、対照群、0.3mMに比し各項目で有意に優れていた。一方、1mMと3mM群を比較すると、信号強度は3mM群が高信号を示したが、画像評価のコントラストでは両群に差は認められなかった。このことは、1mM以上のGd-DTPAを用い信号強度をさらに増強しても、その差は肉眼的に認識できないものであり、1mMで十分な信号増強効果があることを示している。

これに対し画像評価のシャープネスは、1mM Gd-DTPA投与群が3mM投与群より優れる結果が得られた。これは、高信号となる3mM Gd-DTPA投与群では、主として呼吸によるモーションアーティファクトまたGibbsアーティファクトが画像に、より強く影響したためと考えられる。これらの結果、経口用のGd-DTPA溶液の濃度は、1mMが3mMより適していると結論づけられた。今回、生きた動物を用いこれらアーティファクトの影響を含めて検討したため、必要以上に信号強度が増強されると、モーションアーティファクト等の影響により画像の質が低下するという上記の結果を得ることが出来た。このことは、特に動物実験による前臨床的な今後の同種同効薬の評価において注意すべき点と思われる。

本実験は4.7Tの高磁場装置を用いて行なったが、臨床用装置は一般に2T以下である。0.5~2Tの磁場強度範囲ではGd-DTPAの T_1 短縮効果に顕著な変化はなく、0.1T未満ではGd-DTPA

の T_1 短縮効果は約2倍となる¹⁹⁾。従って、0.1T以下の低磁場では1mM Gd-DTPAが本実験条件の約2mM Gd-DTPAに相当する造影能を持つと考えられるため、本実験の結果から1mMのGd-DTPAは低磁場における画像診断にも有効であると考えられる。

以上のように、1mM Gd-DTPA濃度の経口用マグネシストが、胃腸管の空間的走行及び輪郭を明確にすることにより、他の臓器とのコントラストをつけ識別できたことは、本製剤が膵臓など腸の周辺臓器の臨床診断にも有効であったと言うM. Laniadoらの報告¹⁷⁾を支持すると考えられる。

結 語

経口用マグネシストのGd-DTPAの至適濃度は1mMと考えられた。本実験から、10mM Gd-DTPAを含有する本剤を10倍希釈することにより、臨床においても、経口投与による胃腸管及び周辺臓器のMRI診断への有用性は高いことが期待される。

文 献

- 1) Listinsky JJ, Bryant RC : Gastrointestinal contrast agents : A diamagnetic approach. *Magn Reson Med*, 8 : 285-292, 1988.
- 2) Hahn PF, Stark DD, Saini S, et al. : Ferrite particles for bowel contrast in MR imaging : Design issues and feasibility studies. *Radiology*, 164 : 37-41, 1987.
- 3) Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. : Superparamagnetic iron oxide ; Clinical application as a contrast agent for MR Imaging of the liver. *Radiology*, 168 : 297-301, 1988.
- 4) Lonnemark M, Hemmingsson A, Bach-Gansmo T, et al. : Effect of superparamagnetic particles as oral contrast medium at magnetic resonance imaging ; A phase I clinical study. *Acta Radiologica*, 30 : 193-196, 1989.
- 5) 古賀けい子, 中村順二, 中村利夫, 三浦 巖ら : クエン酸鉄アンモニウムを主成分とした新しい経口消

- 化管造影剤の MRI 信号強度増強効果について. 日磁医誌, Vol. 10, No.2 : 114-121, 1990.
- 6) 佐藤秀一, 長谷川 真, 李 京七, 宗近宏次, 菱田豊彦 : MRI 経口造影剤としての緑茶に関する研究. 日磁医誌, Vol.12, (Suppl 1) : 255, 1992.
 - 7) 中川英彦, 原 公生, 山野勝子, 他 : ガドペンテト酸メグルミンの一般薬理作用 I, 中枢神経系, 末梢神経系, 肝, 腎臓能への影響. 日独医報, 32 : 101-116, 1987.
 - 8) Runge VM, Price AC, Wehr CJ, Atkinson JB, Tweedle MF : Evaluation of a canine model of osmotic blood-brain barrier disruption. Invest Radiol, 20 : 830-844, 1985.
 - 9) McNamara MT, Brant-Zawadzky M, Berry I, et al. : Experimental cerebral ischemia ; MR enhancement using Gd-DTPA. Radiology, 158 : 701-705, 1986.
 - 10) Felix R, Schorner W, Laniado M, et al. : Brain tumor ; MR imaging with Gadolinium-DTPA. Radiology, 156 : 681-688, 1985.
 - 11) Leung AW-L, Bydder GM, Steiner RE, Bryant DJ, Young IR : Magnetic resonance imaging of the kidneys. AJR, 143 : 1215-1227, 1984.
 - 12) Hamm B : Use of contrast agents in MR imaging of liver, spleen and pancreas. Diagn Imaging, (Suppl) : 30-33, 1988.
 - 13) Roos AD, Guit GL, Doornbos J, Wall EE, Voorthuisen AE : MRI of the heart ; Diagn Imaging, (Suppl) : 50-52, 1988.
 - 14) Edelman RR, Siegel JB, Singer A, Dupuis K, Longmaid HE : Dynamic MR imaging of the liver with Gd-DTPA ; Initial clinical results. AJR, 153 : 1219-1231, 1989.
 - 15) Hamm B, Wolf KJ, Felix R : Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. Radiology, 164 : 312-320, 1987.
 - 16) Jelinek JS, Redmond III J, Perry JJ, et al. : Small cell lung cancer ; Staging with MR imaging. Radiology, 177 : 837-842, 1990.
 - 17) Laniado M, Kornmesser W, Hamm B, et al. : MR imaging of the gastrointestinal tract ; Value of Gd-DTPA. AJR, 150 : 817-821, 1988.
 - 18) Miyazawa T, Murayama C, Ozawa M, Fritz-Zieroth B : Medium for radiographic gastrointestinal tract examinations. Invest Radiol, 26, (Suppl 1) : 182-184, 1991.
 - 19) Gerald CF, Brown III RD, Cacheris WD, Koenig SH, Scherry AD, Spiller M : Evaluation of polyaza macrocyclic methylene phosphonate chelates of Gd³⁺ ions as MRI contrast agents. Magn Reson Med, 9 : 94-104, 1989.

Abdominal MRI in Rats Used with Oral Gd-DTPA Mixture

Masaya TAKAHASHI, B. Fritz-ZIEROTH

*Nihon Schering K.K., Research Department,
2-2-64 Nishimiyahara, Yodogawaku, Osaka 532*

Recently, use of magnetic resonance imaging in the abdomen has increased rapidly. While for many diagnostic problems, intravenous contrast agents are successful, some areas such as diagnosis of tumors in the pancreatic head seem to profit from a reliable bowel contrast agent. In this study, the efficacy as gastrointestinal contrast agent of an oral formulation of Gd-DTPA was examined in rats. MR images were collected with a spin-echo pulse sequence using TR/TE=300/24.5ms for T₁-weighted images after oral administration. 15ml contrast agent gave optimal filling of the intestine. Signal intensity of the intestine increased with the Gd-DTPA concentration range of 0-3 mM, however, assessing contrast and sharpness of the images, a concentration of 1 mM Gd-DTPA was found optimal. An 1 mM oral formulation of Magnevist is an effective (and safe) contrast agent.