

MRI 用造影剤 superparamagnetic iron oxide の肝腫瘍性疾患における臨床的有用性の検討

河野良寛¹, 郷原英夫¹, 木本 真¹, 平木祥夫¹,
伊藤俊雄², 辻 孝夫², 浜崎啓介³, 三村 久³,
折田薫三³

¹岡山大学医学部放射線医学教室 ²同 第一内科学教室

³同 第一外科学教室

臨床的有用性を評価することを目的として検討を行ったのでその結果について報告する。

はじめに

近年、画像診断の進歩は著しく、磁気共鳴画像 (MRI) も全身のほぼすべての分野に応用されるにいたっている。肝を中心とする腹部領域においても既に多くの報告^{1)~3)}がなされている。しかし、肝腫瘍の検出能に関しては従来の CT や超音波検査と比較してまだ十分とはいいがたく新たな造影剤の開発が期待されている。今回用いた AMI-25 は超常磁性酸化鉄を主成分とする新しい肝臓用 MRI 造影剤で^{4)~7)}生体内で細網内皮系に取り込まれることにより肝非腫瘍部の信号強度を低下させ⁸⁾陰性造影剤としての役割を持っている。本邦では第 I 相臨床試験⁹⁾において安全性、薬物動態を検討した結果、本剤の忍容性が認められ、さらに臨床的有用性を評価し臨床至適用量を設定するために第 II 相臨床試験¹⁰⁾が実施された。その結果、本剤の有効性、安全性および臨床的有用性が確認され、また臨床至適用量は $10\mu\text{moles Fe/kg}$ と設定された¹⁰⁾。今回は第 III 相一般臨床試験として、肝の MRI 検査における AMI-25 の有効性、安全性および臨

方法および対象

本研究は AMI-25 第 III 相一般臨床試験として当施設では平成 4 年 7 月~11 月の間に行われた。試験薬剤 AMI-25 は、粒子径が $100\sim 250\text{nm}$ の超常磁性酸化鉄コロイドで、濃度は 11.2mg Fe/ml , pH7~9 である。投与は本剤 $10\mu\text{moles Fe/kg}$ ($=0.05\text{ml/kg}$) を 5%ブドウ糖注射液 100ml で希釈した後、インライン・フィルター ($10\mu\text{m}$) を通して 18~22 ゲージの留置計を介して肘静脈より点滴にて 30 分以上かけて注入した。

対象患者は 1) 超音波、CT などの検査で肝に腫瘍病変が認められた患者、あるいは疑いのある患者。2) 年齢は原則として 18~70 歳。3) 入院患者。以上 3 条件を満たすことが必須であった。患者には治験内容を治験担当医師が十分説明し、原則として文書による同意を得た。実際に検査が施行され、今回の検討の対象となった症例は男性 19 例、女性 1 例計 20 例で平均年齢

キーワード superparamagnetic iron oxide, liver tumor, magnetic resonance imaging

は52.6±9.9歳。疾患の内訳は肝細胞癌16例、肝細胞癌疑い1例、転移性肝癌1例、肝血管腫1例、脂肪肝1例である。このうち、病理学的診断がなされたもの8例、総合画像診断から診断がなされたもの12例で、肝硬変を合併していたものは7例である。

使用機種はSiemens社製Magnetom H15 (1.5T超電導MR装置)で、撮影方法はT₁強調画像 (TR600ms, TE15ms, スライス厚8~10mm, FOV350mm, matrix 192×256, 加算回数3回)、プロトン密度強調画像およびT₂強調画像 (TR2000ms, TE22, 90ms, スライス厚8~10mm, matrix 160あるいは192×256, FOV 350mm, 加算回数2回)の横断像をもちいた (1例のみ心電図同期にて検査が施行されTRが上記よりやや長い値となった)。MRI検査はT₂強調画像、およびプロトン密度強調画像を必須として、投与前後で原則として同パラメータにより撮像した。画像の評価方法としては造影能 (主観的評価)をコントラスト増強効果 (肝の暗化度)と病変部検出能の向上にわけて、それぞれ6段階法で行い検討した。造影能 (客観的評価)は、各パルス系列について肝信号強度、腫瘍信号強度、バックグラウンドノイズの平均±SDを測定し肝の信号/ノイズ比 (S/N比) および腫瘍-肝のコントラスト/ノイズ比 (C/N比)を次式により算出した。
S/N比=肝信号強度/バックグラウンドノイズの

SD

$$C/N \text{ 比} = (\text{腫瘍信号強度} - \text{肝信号強度}) / \text{バックグラウンドノイズのSD}$$

安全性については薬剤投与直前および投与開始後5, 10分, 投与終了時および撮像直後で計5回血圧と脈拍を測定した。また血液学的検査はRBC, WBC, Pl, Hb, Ht, 生化学的検査は血清鉄, UIBC, フェリチン, GOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTP, CHO, TG, T-Bil, BUN, CRE, Na, K, 尿検査は糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 潜血の各項目を投与前3日以内および投与後24~48時間以内の2回実施した。

総合評価は、有効性, 概括安全度, 臨床的有用性の3項目につき検討した。有効性は、コントラスト増強効果および病変部検出能の向上に肝のS/N比, 腫瘍-肝のC/N比の値を加味し, 4段階法により造影効果を総合的に評価した。概括安全度は自覚症状 (血圧・脈拍含む), 副作用, および臨床検査値より4段階法で安全性を総合的に評価した。臨床的有用性は有効性および概括安全度より, 本剤の臨床的有用性を5段階法に従い総合的に評価した。

結 果

コントラスト増強効果および病変部検出能の向上の評価を疾患別に検討した。肝細胞癌では

Table 1. Contrast Enhancement in Each Disease Group

disease	+++	++	+	±	-	Total	≥ ++
hepatoma	14	19	15	0	0	48	68.8%
s/o* hepatoma	0	2	1	0	0	3	66.7%
metastasis	0	2	1	0	0	3	66.7%
hemangioma	1	1	1	0	0	3	66.7%
fatty liver	0	0	3	0	0	3	0.0%
Total	15	24	21	0	0	60	65.0%

* : suspect of

1993年10月14日受理 1993年12月10日改訂

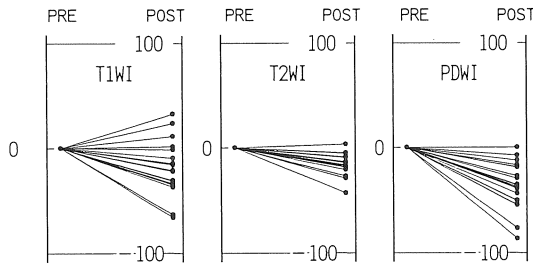
別刷請求先 〒700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部放射線医学教室 河野良寛

Table 2. Image Evaluation in Each Pulse Sequence in Each Disease Group
Lesion detectability

		###	##	+	±	—	Total	≥ ##
hepatoma	T ₁	2	2	7	4	1	16	25.0%
	T ₂	4	5	5	1	1	16	56.3%
	PD	6	7	3	0	0	16	81.3%
s/o* hepatoma	T ₁	0	0	0	1	0	1	0.0%
	T ₂	0	0	0	1	0	1	0.0%
	PD	0	0	0	1	0	1	0.0%
metastasis	T ₁	0	0	0	1	0	1	0.0%
	T ₂	0	1	0	0	0	1	100.0%
	PD	0	1	0	0	0	1	100.0%
hemangioma	T ₁	0	0	1	0	0	1	0.0%
	T ₂	0	0	0	0	1	1	0.0%
	PD	0	0	1	0	0	1	0.0%
fatty liver	T ₁	0	0	1	0	0	1	0.0%
	T ₂	0	0	1	0	0	1	0.0%
	PD	0	6	1	0	0	1	0.0%
Total	T ₁	2	2	9	6	1	20	20.0%
	T ₂	4	6	6	2	2	20	50.0%
	PD	6	8	5	1	0	20	70.0%

* : suspect of

S / N

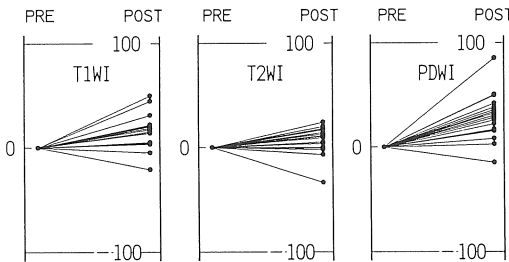


T1WI.... S/N(N=20) P=0.0021 **
C/N(N=19) P=0.0002 **

T2WI.... S/N(N=20) P≤0.0001 **
C/N(N=19) P=0.0169 *

PDWI.... S/N(N=20) P≤0.0001 **
C/N(N=19) P≤0.0001 **

C / N



TOTAL.. S/N(N=60) P≤0.0001 **
C/N(N=57) P≤0.0001 **

paired t-test

** : P<0.01

* : P<0.05

Fig.1. Change of S/N of the liver parenchyma and tumor-liver C/N in T₁WI, PDWI and T₂WI. The liver S/N and tumor-liver C/N show statistically significant S/N decreases and C/N increases after the administration of AMI-25.

コントラスト増強効果の「++」以上が68.8%、病変部検出能の向上の「++」以上が54.2%であったが、「+」を含めるとそれぞれ100%、85.4%の高率であった。肝細胞癌でパルス系列別のコントラスト増強効果の「++」以上の例が占める割合は、プロトン密度強調画像100%、T₂強調画像81.3%、T₁強調画像で25.0%であった (Table 1)。病変部検出能の向上に関しては肝

細胞癌で「++」以上の症例を占める割合はプロトン密度強調画像で81.3%、T₂強調画像で56.3%、T₁強調画像で25.0%であった (Table 2)。その他の疾患は1例ずつであり、厳密な評価のためには、さらに症例の追加が必要と思われる。コントラスト増強効果の客観的評価法として肝および腫瘍のS/N比、C/N比の測定結果ではFig.1のように、パルス系列別および全体で統

Table 3. Change of Blood Pressure and Pulse Rate by the Administration of AMI-25

	just before administration	5 min. after start of admin.	10 min. after start of admin.	end administration	just after imaging
systolic blood pressure	122.05 ± 19.23	118.25 ± 18.68**	117.35 ± 17.63**	119.75 ± 18.12	126.55 ± 18.18*
diastolic blood pressure	75.15 ± 11.23	74.20 ± 10.23	73.85 ± 9.77	75.60 ± 8.37	78.90 ± 11.89*
pulse rate	65.45 ± 11.67	62.75 ± 10.34*	61.30 ± 10.95*	60.65 ± 10.33**	62.75 ± 9.52

paired t-test ** : p<0.01

* : p<0.05

Table 4. Clinical Laboratory Tests

items	cases	laboratory data (mean±SD)		paired t-test
		before administration	post administration	
RBC (10 ⁴ /mm ³)	19	420.5 ± 47.3	419.7 ± 51.6	N.S.
WBC (/mm ³)	19	4384.2 ± 1564.6	4310.5 ± 1482.5	N.S.
Pl (10 ⁴ /mm ³)	19	11.0 ± 7.8	11.1 ± 7.9	N.S.
Hb (g/dl)	19	13.93 ± 1.61	13.88 ± 1.79	N.S.
Ht (%)	19	40.3 ± 4.3	40.1 ± 4.7	N.S.
Fe (μg/dl)	18	130.1 ± 66.3	188.4 ± 91.7	**
UIBC (μg/dl)	18	162.8 ± 109.0	99.6 ± 96.4	**
ferritin (ng/ml)	14	193.1 ± 241.0	217.1 ± 219.8	*
GOT (U)	20	54.7 ± 29.1	53.7 ± 26.9	N.S.
GPT (U)	20	58.9 ± 39.8	58.3 ± 39.2	N.S.
ALP (U)	19	128.9 ± 56.2	125.6 ± 53.3	N.S.
LDH (U)	20	309.7 ± 84.9	304.2 ± 77.3	N.S.
γ-GTP (U)	20	82.4 ± 40.0	78.8 ± 37.5	**
CHO (mg/dl)	20	164.0 ± 43.6	162.9 ± 42.8	N.S.
TG (mg/dl)	14	86.9 ± 37.4	82.9 ± 30.5	N.S.
T-Bil (mg/dl)	20	1.03 ± 0.46	1.07 ± 0.48	N.S.
BUN (mg/dl)	20	14.26 ± 4.17	14.68 ± 4.10	N.S.
CRE (mg/dl)	20	0.74 ± 0.17	0.75 ± 0.12	N.S.
Na (mEq/ℓ)	20	140.3 ± 2.0	139.2 ± 1.9	*
K (mEq/ℓ)	20	4.22 ± 0.37	4.24 ± 0.32	N.S.

* : p<0.05, **p<0.01

計学的に有意な S/N 比の低下と C/N 比の上昇をしめした。

安全性に関しては、今回の臨床試験では全症例で副作用は認められなかった。血圧の変動の有無に関しては投与前、投与時、投与後の最高血圧、最低血圧および脈拍数の推移を Table 3 にしめす。最高血圧は投与5分後および10分後に有意な低下をしめし、撮像直後に有意な上昇をしめした。最低血圧は、撮像直後に有意な上昇をしめした。脈拍数の変動に関しては投与5分後、10分後、投与終了時に有意な低下をしめした。臨床検査値に関しては鉄関連項目では、投与後の血清鉄値、フェリチン値の上昇、UIBCの低下の傾向が認められた。その他の検査値については Table 4 に示すように γ -GTP、Na に変動がみられた。

総合評価の有効性 (Table 5) は有効以上が75%を占め、概括安全度では、全例安全性に問題はなかった。臨床的有用性は上記の有効性、安全性の評価をふまえて担当医により判定され、

有用以上の評価が80%であり、高い有用性が確認された。また疾患別の有効性および臨床的有用性を、それぞれ Table 6, 7 に示すが、肝細胞癌は有効以上が81.3%、有用以上が87.5%を占めた。

〈症例1〉48歳男性 肝細胞癌 (Fig.2)

B型肝炎の既往あり。超音波にて肝右葉後区域に約2.5cm大の腫瘤を指摘され、AMI-25投与前の撮像では T₁強調画像で低信号、T₂強調画像で等信号域として認められ、プロトン密度強調画像で高信号と低信号が混在している。投与後の T₁強調画像では等信号、T₂強調画像、プロトン密度強調画像では淡い高信号域として明瞭化している。有効性は有効であり、臨床的有用性も有用と判定された。病理学的検討では hepatic carcinoma Grade IIであった。

〈症例2〉51歳男性 肝細胞癌 (Fig.3)

慢性肝炎の既往あり。超音波、CTにて肝右葉後区域をほぼ占める腫瘤を指摘され、AMI-25投与前の T₁強調画像では低信号、T₂強調画像、

Table 5. Total Evaluation

Efficacy					
very effective	effective	slightly effective	not effective	Total	\geq effective
5 (25.0%)	10 (50.0%)	5 (25.0%)	0 (0.0%)	20 (100.0%)	15 (75.0%)

Safety				
good	slightly poor	poor	riskful	Total
20 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20 (100.0%)

Clinical Usefulness						
very useful	useful	slightly useful	un-desirable	useless	Total	\geq useful
5 (25.0%)	11 (55.0%)	4 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20 (100.0%)	16 (80.0%)

Table 6. Efficacy in Each Disease Group

disease	very effective	effective	slightly effective	not effective	Total	≥ effective
hepatoma	5	8	3	0	16	81.3%
s/o* hepatoma	0	1	0	0	1	100.0%
metastasis	0	1	0	0	1	100.0%
hemangioma	0	0	1	0	1	0.0%
fatty liver	0	0	1	0	1	0.0%
Total	5	10	5	0	20	75.0%

* : suspect of

Table 7. Clinical Usefulness in Each Disease Group

disease	very usefull	usefull	slightly usefull	un-desirable	useless	Total	≥ usefull
hepatoma	5	9	2	0	0	16	87.5%
s/o* hepatoma	0	1	0	0	0	1	100.0%
metastasis	0	1	0	0	0	1	100.0%
hemangioma	0	0	1	0	0	1	0.0%
fatty liver	0	0	1	0	0	1	0.0%
Total	5	11	4	0	0	20	80.0%

* : suspect of

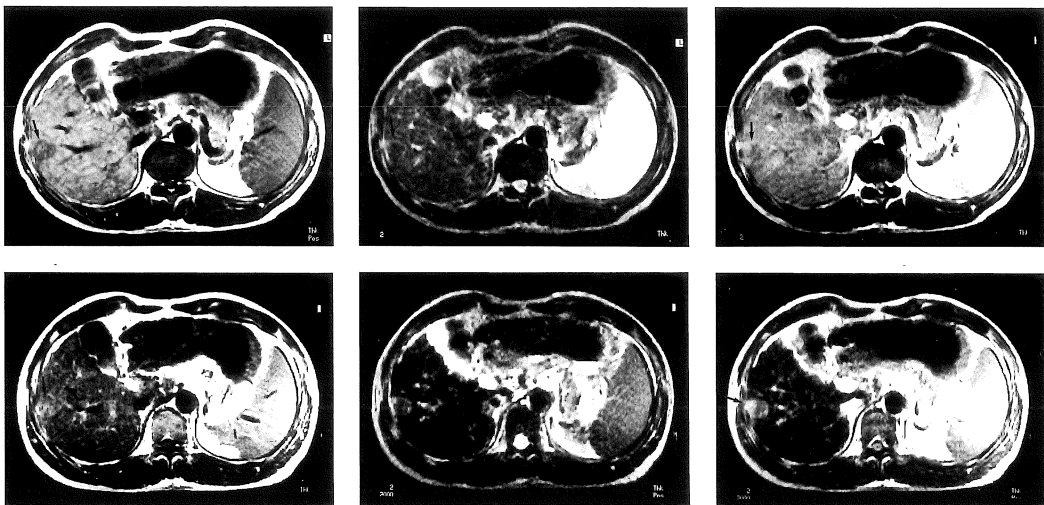


Fig.2. Case 1, 48 years old male with hepatocellular carcinoma.

a	b	c	a : unenhanced T ₁ weighted image (T ₁ WI), b : unenhanced T ₂ weighted image (T ₂ WI), c : unenhanced proton density weighted image (PDWI), d : enhanced T ₁ WI. e : enhanced T ₂ WI. f : enhanced PDWI. A mass lesion of the right posterior segment of the liver shows iso-signal intensity in enhanced T ₁ WI, and shows high signal intensity in enhanced T ₂ WI and PDWI.
d	e	f	

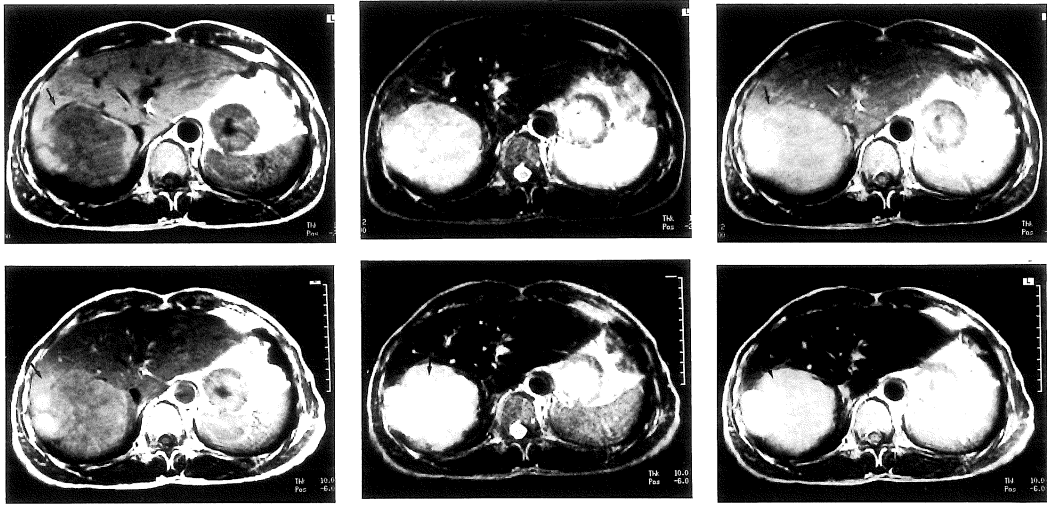


Fig.3. Case 2, 51 year old male with hepatocellular carcinoma.

a	b	c
d	e	f

a : unenhanced T₁ weighted image (T₁WI), b : unenhanced T₂ weighted image (T₂WI), c : unenhanced proton density weighted image (PDWI), d : enhanced T₁WI. e : enhanced T₂WI. f : enhanced PDWI. A mass lesion of the right posterior segment of the liver shows high signal intensity in enhanced T₁WI, T₂WI and PDWI.

プロトン密度強調画像では高信号域として認められる。投与後の T₁強調画像では相対的に高信号, T₂強調画像, プロトン密度強調画像で明瞭な高信号域として認められる。有効性は有効で, 臨床的有用性も有用と判定された。病理学的検討では thin trabecular type であった。

考 察

MRI はその優れたコントラスト分解能や任意の撮像断面の選択が可能であることなど, 肝腫瘍の診断においてもその有用性が期待されている。また, MRI 造影剤としては Gd-DTPA が唯一臨床で使用され dynamic MRI における報告¹¹⁻¹³⁾が多く, 腫瘍の造影度の経時的な変化をみるには有用であるが, 病変の検出能の向上に寄与することは少ない¹⁰⁾。それに対して本論文の対象薬剤の AMI-25 は超常磁性酸化鉄で, 特に組織の T₂緩和を促進させる影響をもつ物質⁸⁾であり, 主に細網内皮系に取り込まれ MR 画像上,

肝, 脾, の信号強度を低下させる。また, 本成分は生体内で細網内皮系に取り込まれた後, 生物学的に分解され, 正常な鉄代謝系に入り生体内利用される^{11),12)}。一方, 腫瘍内では肝細胞癌の高分化型 (Edmondson I 型) は貪食作用をもつが中～低分化型では貪食作用がなく, また肝細胞癌以外の肝腫瘍も貪食作用をもつものは少ないため本薬剤は取りこまれず信号強度の低下はおこらない。その結果, 肝組織に比して相対的に腫瘍は高信号となり, 明瞭に把握できることになる^{7),10),13),14)}。

今回, 当施設で対象となった肝腫瘍は肝細胞癌が 16/20 (80%) を占めたが, わが国に多い肝細胞癌における本薬剤の有効性, 安全性を検討することの意義は大きい¹⁰⁾。造影能 (主観的評価) をパルス系列別にみても, プロトン密度強調画像の有用性が目立ち, T₂強調画像もほぼこれに劣らない有用性がみられた。T₁強調画像の有用性が他の撮像法に比べて低いのは, これまでの報告¹⁰⁾と同様である。しかし, コントラスト

増強効果の客観的評価としての肝および腫瘍 S/N 比, C/N 比を各パルス系列別および全体で算出し検討してみると, いずれにおいても有意な S/N 比の低下と C/N 比の上昇をしめした。これは, 主観的評価に加えて客観的にも AMI-25 の有効性を裏づけるものと考えられる。疾患別の総合的有効性および臨床的有用性においても肝細胞癌は, 有効以上と有用以上がそれぞれ 81.3% および 87.5% を占め, AMI-25 の効果がうかがわれる。その他の疾患に関しては, 今回は症例数が 1 例ずつと少なく今後の検討が必要と考えられる。

AMI-25 に起因すると思われる副作用に関しては, 今回の検討では全くみられなかった。これは, 投与方法が 30 分以上の緩徐な点滴投与であり, 投与量も $10\mu\text{moles Fe/kg}$ で過去の報告^{7,14)}に比べて少なくなっていることが大きく関与しているのではないと思われる。AMI-25 投与前後で一過性の血圧および脈拍の変動がみられたが臨床的に問題になる程度の変化ではなく, 薬剤の影響と考えるよりも検査による比較的長時間の横臥, 安静の影響と推測された。血液, 尿検査では, 血清鉄, UIBC, フェリチンの鉄関連項目に変動がみられたが, 本薬剤は投与後細網内皮系に取り込まれ, その後徐々に解離して骨髄に運ばれ, ヘモグロビン合成や貯蔵鉄として利用される¹¹⁾とされており, 臨床的にただちに問題は生じないと考えられる。その他 γ -GTP, Na に変動がみられ, 本剤との関係も不明であったが臨床的に問題となる程度の変化ではなかった。

第 II 相試験の結果報告¹⁰⁾では投与後の撮像時間は投与 6 時間程度までは許容されてもよく, 投与直後でも, 30 分の点滴投与後であれば十分な効果があらわれている可能性が高いとも記載されている。今回の当施設での検討では対象症例すべてが投与直後より 30 分以内に検査が施行されたが, 有効性に問題なく臨床的有用性も確認され, 投与直後の検査も十分可能であることがうかがわれた。このことは, 検査効率を考え

る上でも本薬剤の臨床的有用性をさらに裏づけるものと思われる。

今回の検討は第 III 相一般臨床試験として行われたもので, AMI-25 の臨床的有用性および安全性はさらに確認された。ただし, 今回は 20 例という限られた症例数での検討であり大部分が肝細胞癌であった。また, 肝細胞癌の中でも大きさや組織型別に分けた検討は, 症例数も十分ではなく行い得なかった。今後は癌の分化度と造影能の対比など, さらに詳細な検討が必要になってくるものと思われる。

結 論

1. 肝の MRI 検査における AMI-25 の有効性, 安全性および臨床的有用性を評価することを目的として, 第 III 相一般臨床試験を行った。
2. 総合評価の有効性 (造影効果) は有効以上が 15/20 例 (75.0%) であった。
3. 概括安全度は, 20/20 (100%) 安全性に問題がなかった。
4. 有効性および概括安全度より評価した臨床的有用性では 16/20 (80.0%) が有用以上であった。
5. 疾患別の有効性および臨床的有用性では, 肝細胞癌は有効以上が 13/16 例 (81.3%) 有用以上が 14/16 例 (87.5%) を占めた。
6. パルス系列別の比較では T₁強調画像に比べプロトン密度強調画像の有用性が目立ち, T₂強調画像もプロトン密度強調画像に劣らない有用性がみられた。
7. 本剤に起因すると思われる副作用は, 今回の検討では 1 例もみられなかった。
8. 臨床検査値では, 本剤の影響と思われる血清鉄値の上昇と UIBC の低下がみられた。その他, 一部にフェリチン値の上昇がみられた。γ-GTP, Na にも変動がみられたが本剤との関連は明らかでなく, 臨床的に問題となる変動ではなかった。
9. 血圧および脈拍にも変動がみられたが, 臨床的に問題になる程度ではなかった。

10. AMI-25 の有効性, 安全性が確認され, 臨床的有用性も十分高く, 今後肝細胞癌を中心として, 広く臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Hamm B, Wolf KJ and Felix R : Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. *Radiology*, 164 : 313-320, 1987.
- 2) Yoshida Y, Itai Y, Ohtomo K, et al. : Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma : Differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd-DTPA. *Radiology*, 171 : 339-342, 1989.
- 3) Edelman RR, Siegel JB, Singer A, et al. : Dynamic MR imaging of the liver with Gd-DTPA : Initial clinical results. *AJR*, 153 : 1213-1219, 1989.
- 4) Saini S, Stark DD, Hahn PF, et al. : Ferrite particles : A superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system. *Radiology*, 162 : 211-216, 1987.
- 5) Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, et al. : MR imaging of splenic metastases : Ferrite-enhanced detection in rats. *AJR*, 149 : 723-726, 1987.
- 6) Tsang YM, Stark DD, Chen MCM, et al. : Hepatic micrometastases in rat : Ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology*, 167 : 21-24, 1988.
- 7) 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.
- 8) Fretz CJ, Stark DD, Metz CE, et al. : Detection of hepatic metastases : Comparison of contrast-enhanced CT, unenhanced MR imaging, and iron oxide-enhanced MR imaging. *AJR*, 155 : 763-770, 1990.
- 9) 大西明弘, 根津英典, 藤原博明, 他 : MRI 用造影剤 AMI-25 (Superparamagnetic Iron Oxide) の第 I 相臨床試験—安全性と薬物動態の検討—。薬理と治療, 20 : 1899-1910, 1992.
- 10) 湯浅祐二, 佐久間貞行, 小川暢也, 他 : MRI 用造影剤 AMI-25 (Superparamagnetic iron oxide) の第 II 相臨床試験—肝腫瘍性疾患における有効性, 安全性及び臨床的有用性の検討—。日磁医誌, 12 : 193-207, 1992.
- 11) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Pharmacokinetics and toxicity. *AJR*, 152 : 167-173, 1989.
- 12) Ferrucci JT and Stark DD : Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen : Review of the first 5 years. *AJR*, 155 : 943-950, 1990.
- 13) Weissleder R, Stark DD, Compton CC, et al. : Ferrite-enhanced MR imaging of hepatic lymphoma : An experimental study in rates. *AJR*, 149 : 1161-1165, 1987.
- 14) Marchal G, Hecke PV, Demaerel P, et al. : Detection of liver metastasis with superparamagnetic iron oxide in 15 patients : Results of MR imaging at 1.5T. *AJR*, 152 : 771-775, 1989.

Clinical Evaluation of Superparamagnetic Iron Oxide for Liver Tumors in MR Imaging

Yoshihiro KOHNO¹, Hideo GOHBARA¹, Shin KIMOTO¹,
Yoshio HIRAKI¹, Toshio ITOH², Takao TUJI²,
Keisuke HAMAZAKI³, Hisashi MIMURA³, Kunzo ORITA³

¹*Department of Radiology, ²1st Department of Internal Medicine,
³1st Department of Surgery, Okayama University School of Medicine
2-5-1, Shikata-cho, Okayama-shi 700*

AMI-25 (Superparamagnetic iron oxide) has been evaluated as an effective contrast agent for magnetic resonance (MR) imaging of the liver. We performed phase III clinical trial of AMI-25 to evaluate its efficacy and safety in 20 cases including 16 cases of hepatoma. AMI-25 was administered with intravenous drip infusion technique for 30 minutes. The total dose administered was 10 μ mol of iron per kilogram. T₁, proton density and T₂ weighted spin-echo MR images were obtained before and after the administration of AMI-25. AMI-25 produced a significant decrease of the liver signal intensity, resulting a significant increase of the tumor-liver contrast. The side effect of this drug was not recognized. In conclusion, our results indicate that AMI-25 is a safe and clinically useful MR contrast agent in the diagnosis of hepatic tumors.