

経口 MRI 造影剤 oral magnetic particles の ラットおよびイヌにおける腹部造影効果の検討

山田一孝¹, 松村 学¹, 杉原 博¹, 永留由子¹,
加藤博敏², 古賀雅久², 宍戸文男³, 池平博夫^{2,4},
館野之男², 藤巻正慶¹

¹第一製薬株式会社 ²放射線医学総合研究所障害臨床研究部
³福島医科大学放射線科 ⁴千葉大学医学部附属病院放射線科

緒 言

超音波, X 線とともに画像診断の広い領域で MRI の有用性が認められており, 画像診断法として重要な役割を担っている. MRI は体動のない中枢神経系の診断に優位であるが, 躯幹部においても MRI の有用性が認められている.

わが国では MRI の造影剤として, 末梢投与の Gd-DTPA を主成分とした薬剤 (マグネビスト®, 日本シエリング) が使用されてきた. 近年, 消化管造影を目的としたクエン酸鉄アンモニウム製剤である経口 MRI 造影剤 (フェリセルツ®, 大塚製薬) も利用されるようになってきている.

経口造影剤として, 陽性造影剤では Gd-DTPA^{1),2)}, クエン酸鉄アンモニウム^{3)~6)}, およびシュークロースポリエステル⁷⁾などの報告があり, 陰性造影剤ではフッ素化合物⁸⁾, カオリン⁹⁾, 硫酸バリウム^{10)~12)}, 超磁性酸化鉄 (super paramagnetic iron oxide, 以下 SPIO と略す)^{13)~16)}などの報告がある. また, プルーベリージュースは Mn 濃度を調節することで

T₁ 強調画像で陽性造影効果を, T₂ 強調画像で陰性造影効果を示すとの報告¹⁷⁾もある. しかし, 臨床診断において陽性造影剤が優れるか陰性造影剤が優れるかはまだ結論が出ていない.

Oral Magnetic Particles (OMP) は Nycomed 社 (ノルウェー) で創製された SPIO よりなる陰性造影剤である. OMP の SPIO は T₂* の強力な短縮効果を有し, 局所的に不均一な磁場を生じることで消化管を無信号描出し, 消化管とそれに隣接する臓器との識別 (十二指腸と膵臓) および腫瘍性病変 (特に卵巣腫瘍, 悪性リンパ腫, 子宮癌) の検出に威力を発揮することが期待されている.

本報では, ラットで陽性造影剤と陰性造影剤の造影効果を比較し, イヌで OMP の T₁ 強調画像, プロトン密度画像および T₂ 強調画像における造影効果を検討したので報告する.

実験材料および方法

1) 造影剤

OMP はスルホン化したスチレンージビニルベンゼン共重合体の球状粒子表面に磁性酸化鉄の結晶子を保持させたもので, OMP および保

持されている結晶子の大きさはそれぞれ3~4 μm および0.08 μm 以下である。製剤は顆粒状でOMPの消化管への均一な分布を目的に増粘剤が添加されている。

実験直前に本製剤5.0 g (OMPとして100 mg含有)に蒸留水200 mlを加え溶解し、1分間十分にスパーテルで攪拌した。投与量はOMPの懸濁液として、ラットには4.0 ml/animalを1回経口投与、イヌには280 ml/animalを40 mlずつ7回に分けて経口投与した。また、ラットには陽性造影剤と陰性造影剤の比較のために陽性造影剤として、オリーブオイルあるいは市販の鉄含有飲料(鉄骨飲料[®], 大塚製薬)4.0 ml/animalを、それぞれ1回投与した。

2) 動物

実験に供した動物は、雄ウィスター系ラット(体重約300 g, n=3)および雌ビーグル種イヌ(体重約10 kg, n=2)である。動物は空調飼育室(温度 $23\pm 2^\circ\text{C}$, 相対湿度 $55\pm 15\%$)で、金属製ケージに収容し、市販の飼料および上水道水を摂取させた。

3) MRI装置

本実験の画像の撮像には1.5 Tの超伝導マグネットよりなる臨床用MRI装置Gyrosan S15 (Philips Medical Systems)を使用した。コイルは標準仕様の膝コイル(ラット)およびボディコイル(イヌ)を使用した。

4) 撮像条件

a) ラット

陽性造影剤と陰性造影剤の比較のために、オリーブオイルあるいは鉄含有飲料投与後の T_1 強調画像($\text{TR}/\text{TE}=500/25\text{ ms}$), OMP投与後の T_2 強調画像($\text{TR}/\text{TE}=1800/80\text{ ms}$)およびプロトン密度画像($\text{TR}/\text{TE}=1800/20\text{ ms}$)を撮像した。

b) イヌ

撮像条件による造影効果の差をみるため、

OMP投与後の T_1 強調画像($\text{TR}/\text{TE}=500/25\text{ ms}$), T_2 強調画像($\text{TR}/\text{TE}=2200/90\text{ ms}$)およびプロトン密度画像($\text{TR}/\text{TE}=1800/30\text{ ms}$)を撮像した。

5) 実験方法

a) ラット

OMP, オリーブオイルあるいは鉄含有飲料それぞれ4.0 mlを1回、覚醒下の動物に胃ゾンデにより経口投与し、投与後に抱水クロラル40 mg/ml/100 gの腹腔内投与により全身麻酔を施した。動物にRFコイルを巻き、腹臥位で、オリーブオイルあるいは鉄含有飲料投与後の T_1 強調画像を、OMP投与後のプロトン密度画像および T_2 強調画像を撮像した。MRI撮像後、それぞれの画像を視覚的に比較した。

b) イヌ

OMPを覚醒下の動物に1回40 mlを胃ゾンデを用い強制投与した。OMPを消化管内に均一に分布させるため、投与の回数は撮像から逆算して4時間, 2時間, 1時間30分, 1時間, 30分, 15分および5分前の計7回とした。この投与条件は事前に予備検討を行い決定した。ジアゼパム(ホリゾン[®], 山之内製薬)10 mg/2 ml/animalの筋肉内投与による前処置後、ペントバルビタール(ネンプタール[®], 大日本製薬)25 mg/0.5 ml/kgの静脈内およびフェノバルビタール(東京化成)80 mg/ml/kgの皮下投与により全身麻酔を施した。動物をMRIのRFコイル内に腹臥位に置き、OMP投与後の T_1 強調画像, プロトン密度画像および T_2 強調画像を撮像した。撮像にあたり呼吸同期は実施しなかった。MRI撮像後、視覚的にそれぞれの画像を比較した。

成 績

a) ラット

OMP投与後の T_2 強調画像で、胃および小

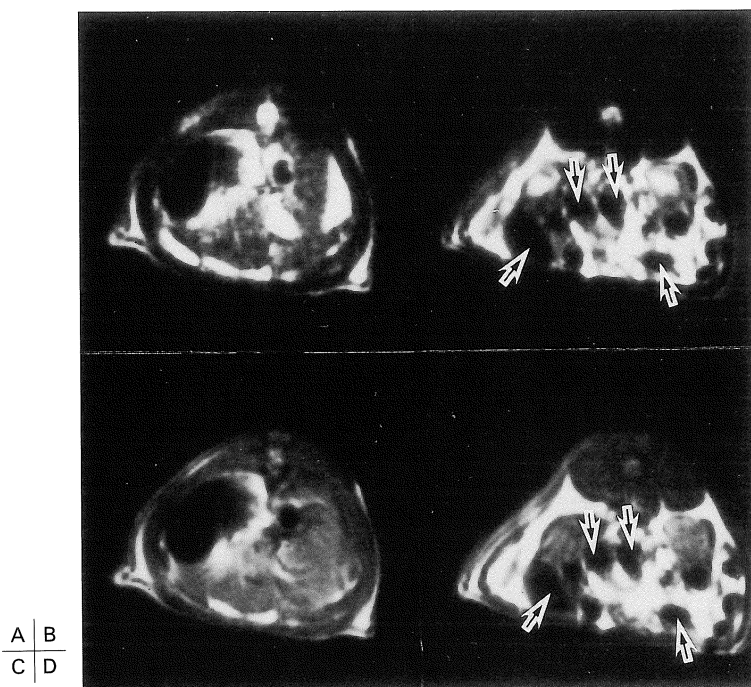


Fig. 1. A : T₂ weighted image of upper abdomen of rat after oral administration of OMP. (TR/TE=1800/80)
 B : T₂ weighted image of lower abdomen of rat after oral administration of OMP. (TR/TE=1800/80)
 C : Proton density image of upper abdomen of rat after oral administration of OMP. (TR/TE=1800/20)
 D : Proton density image of lower abdomen of rat after oral administration of OMP. (TR/TE=1800/20)
 Arrows show small intestine.

腸は無信号を示し、消化管（矢印）の存在部位を特定することが可能であった (Fig. 1. A, B). OMP 投与後のプロトン密度画像でも同様に消化管（矢印）が無信号を示し、その存在部位を特定することが可能であった (Fig. 1. C, D). T₂ 強調画像とプロトン密度画像とを比較すると、陰性の造影効果は両画像間で変わらないものの、プロトン密度画像の方が見かけ上画像の信号/ノイズ比（以下 S/N と略す）が大きく、優れていた。

オリーブオイル投与後の T₁ 強調画像で胃および小腸は高信号を示し、胃（矢印）を特定することは容易であったが、小腸は腹腔内の脂肪

に隠蔽され、その部位を特定することは困難であった (Fig. 2. A, B). 鉄含有飲料投与後の T₁ 強調画像でも、胃は同様に高信号を示したが、下部消化管は十分に造影されなかった (Fig. 2.C, D).

b) イヌ

OMP 投与後の T₂ 強調画像 (Fig. 3. A), プロトン密度画像 (Fig. 3. B) および T₁ 強調画像 (Fig. 3. C) は、いずれも消化管は無信号を示し、小腸および大腸（矢印）を特定することが可能であった。

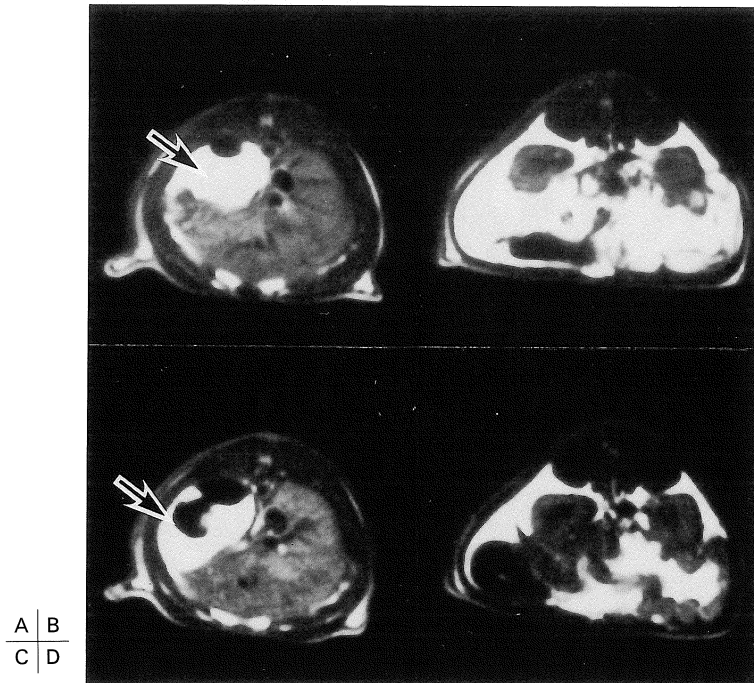


Fig. 2. A : T₁ weighted image of upper abdomen of rat after oral administration of olive oil. (TR/TE=500/25)
B : T₁ weighted image of lower abdomen of rat after oral administration of olive oil. (TR/TE=500/25)
C : T₁ weighted image of upper abdomen of rat after oral administration of ferric juice. (TR/TE=500/25)
D : T₁ weighted image of lower abdomen of rat after oral administration of ferric juice. (TR/TE=500/25).
Arrow shows stomach.

考 察

ラットにOMPを投与した場合、プロトン密度画像、T₂強調画像でいずれも消化管は無信号となり同様のコントラストの画像が得られた。しかし、見かけ上のS/Nがよい点でプロトン密度画像がT₂強調画像より診断上優れていると考えられる。ラットにオリーブオイルを投与した場合には消化管は高信号を示したが、腹腔内脂肪とのコントラストが不明瞭となり消化管を特定することは逆に困難となった。ラットに鉄含有飲料を投与したT₁強調画像で、下部消化管が十分に造影されなかったことは、鉄

成分が小腸で吸収されてしまったためと考えられた。経口Gd-DTPAでは下部消化管を造影するためにマンニトールを加え、吸収されにくくする工夫を行っている¹⁾。一方、シュークロースポリエステル⁷⁾やOMPは吸収されないため経口投与で下部消化管の造影も可能である。

陽性造影剤は蠕動運動によるモーションアーチファクトを増幅¹⁶⁾するため鎮痙剤の投与を必要²⁾とすることがあるが、陰性造影剤であるOMPは蠕動運動によるモーションアーチファクトをむしろ軽減する¹⁶⁾。今回の検討では、オリーブオイルおよび鉄含有飲料の陽性造影効

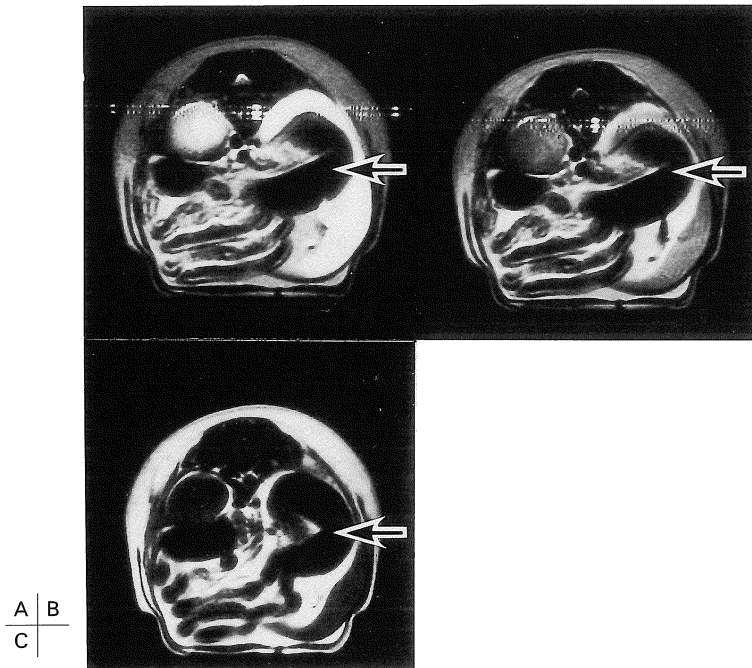


Fig. 3. A : T₂ weighted image of lower abdomen of dog after oral administration of OMP. (TR/TE=2200/90)
 B : Proton density image of lower abdomen of dog after oral administration of OMP. (TR/TE=2200/29)
 C : T₁ weighted image of lower abdomen of dog after oral administration of OMP. (TR/TE=500/25).
 Arrow shows colon.

果によるモーションアーチファクトの増幅は認められなかったが、このことは麻酔下で消化管の蠕動運動が抑制されていたためと考えられる。

SPIO は磁化率が高いことから局所に高濃度に分布すると磁化率アーチファクトを示す¹³⁾ことが知られている。OMP は製剤的工夫により消化管内に均一に分布しアーチファクトをほとんど示さない¹³⁾が、臨床における MRI 検査では磁化率アーチファクトが顕著に現れるグラディエントエコー系列の撮像方法よりも 180°パルスを使用するターボスピンエコー法等の使用が望まれる¹⁴⁾。

ブルーベリージュースや AMI-227 は、条件設定により陽性陰性いずれの造影効果も示すこ

とが報告^{15),17)}されているが、逆にその造影効果は撮像条件や消化管内の造影剤の濃度の影響を受けやすいともいえる。また、陽性造影剤も撮像条件および造影剤の濃度によって陽性の造影効果に影響を与える¹⁶⁾。フッ素化合物や硫酸バリウムは、その製剤中にプロトンがほとんど存在しないことで撮像条件にかかわらず陰性の造影効果を示すとされている^{8),11)}。しかし、製剤中に若干の水素原子を持つために僅かに信号を出すので、陰性の造影効果は SPIO の方が大きい²⁰⁾。イスにおける OMP 投与による T₁強調画像においても、良好な消化管の陰性造影効果が示された。このことは、OMP が撮像条件を問わず陰性の造影効果を示すことを意味する^{2),14)}。

SPIOは粒子が大きいほど T_2 の緩和が大きく、そのためTEの影響を受けることが知られている^{18)~20)}。しかしながら、比較的粒子の大きいOMPであっても通常の撮像では問題とはならないことが判明した。

最近では新しい技術としてMR-CPが可能となっているが、MR-CPにおいては消化管内容液が高信号に描出されるため十二指腸と重なる部分の描出が困難となることがある。OMPの陰性造影効果により、十二指腸と交差する部分の胆道膵管がより明瞭に描出される可能性が考えられる^{21),22)}。

今回の検討では脂肪抑制法および呼吸停止下での超高速撮影で撮像した場合の造影効果について検討を行っていないが、これらの臨床的評価は今後の臨床治験で明確とされるであろう。

本研究より、臨床での磁場強度(1.5 T)でOMPの陰性造影効果が確認されたことから、OMPは消化管とそれに隣接する臓器との識別および腫瘍性病変の検出に有用な陰性造影剤であると考えられた。

文 献

- 高橋昌哉, Fritz-Zieroth B: 経口用Gd-DTPA製剤を用いたラットの腹部のMRI. 日磁医誌, 13(1): 60-65, 1993.
- Laniado M, Kornmesser W, Hamm B, et al.: MR imaging of the gastrointestinal tract: value of Gd-DTPA. AJR, 150: 817-821, 1988.
- 志賀淑子, 河村康孝, 岩崎俊子, 他: 経口造影剤クエン酸鉄アンモニウムによる上腹部MRI診断能の検討. 日磁医誌, 11(3): 182-188, 1991.
- 渡部徳子, 中村順二, 中村利夫, 他: MRI用経口消化管造影剤の開発のための基礎研究: クエン酸第二鉄アンモニウムによる緩和効果. 日磁医誌, 10(6): 521-527, 1990.
- 古賀けい子, 中村順二, 中村利夫, 他: 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, 10(2): 114-121, 1990.
- 戸上 泉, 上者郁夫, 三森天人, 他: クエン酸鉄アンモニウムを主成分とする経口造影剤を用いた胃癌のMRI. 画像診断, 12(5): 580-588, 1992.
- Ballinger R, Magin RL, Webb AG: Sucrose polyester: a new oral contrast agent for MRI. Magn Reson Med, 19: 199-202, 1991.
- Mattray RF, Trambert MA, Brown JJ, et al.: Oral contrast agents for magnetic resonance imaging: results of the phase III trials with Imagent GI as an oral magnetic resonance contrast agent. Invest Radiol, 26: 65-66, 1991.
- Listinsky JJ, Bryant RG: Gastrointestinal contrast agents: a diamagnetic approach. Magn Reson Med, 8: 285-292, 1988.
- Li KCP, Tart RP, Fitzsimmons JR, et al.: Barium sulfate suspension as a negative oral MRI contrast agent: in vitro and human optimization studies. Magn Reson Imag, 9: 141-150, 1991.
- Marti-Bonmati L, Vilar J, Panigua JC, Talens A: High density barium sulphate as an MRI oral contrast. Magn Reson Imag, 9: 259-261, 1991.
- 吉岡寛康, 堀之内隆, 細見尚弘, 他: 直腸癌に対するMRI造影剤—各種バリウム製剤の評価一. 日磁医誌, 13(5): 299-303, 1993.
- Lönnemark M, Hemmingsson A, Carlsten J, et al.: Superparamagnetic particles as an MRI contrast agent for the gastrointestinal tract. Acta Radiologica, 29(5): 599-602, 1988.
- Øskendal AN, Jacobsen TF, Gundersen HG, Rinck PA, Rummeny E: Superparamagnetic particles as an oral contrast agent in abdominal magnetic resonance imaging. Invest Radiol, 26: 67-70, 1991.
- Rogers J, Lewis J, Jephson L: The use of AMI-227 as an oral contrast agent for magnetic resonance imaging. Invest Radiol, 29: 81-82, 1994.
- 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.
- 平石久美子, 相模昭彦, 久田洋一, 他: 上腹部MRIにおけるブルーベリージュースの経口造影効果についての臨床的検討. 日磁医誌, 14(4): 201-209, 1994.

- 18) Thomassen T, Wiggen UN, Gundersen HG, et al. : Structure activity relationship of magnetic particles as MR contrast agents. *Magn Reson Imag*, 9 : 255-258, 1991.
- 19) Jephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn PF, Stark DD : The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imag*, 6 : 647-653, 1988.
- 20) Muller RN, Gillis P, Moiny F, Roch A : Transverse relaxivity of particulate MRI contrast media: from theories to experiments. *Magn Reson Med*, 22 : 178-182, 1991.
- 21) 高原太郎, 佐伯光明, 野坂俊介, 他 : 陰性造影剤としての高濃度フェリセルソンの有用性—MR Cholangiography への応用. *日磁医誌*, S14 : 398, 1994.
- 22) Takehara Y, Ichijo K, Tooyama N, et al. : Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis. *Radiology*, 192 : 73-78, 1994.

Contrast Effect of Oral Magnetic Particles as an Abdominal MRI Contrast Agent in Rats and Dogs

Kazutaka YAMADA¹, Manabu MATSUMURA¹, Hiroshi SUGIHARA¹,
Yuko NAGATOME¹, Hirotohi KATO², Masahisa KOGA²,
Fumio SHISHIDO³, Hiroo IKEHIRA^{2,4}, Yukio TATENO²,
Masayoshi FUJIMAKI¹

¹*Daiichi Pharmaceutical Co.*

16-13 Kita-Kasai 1-Chome Edogawa-ku, Tokyo 134

²*National Institute of Radiological Science, Division of Clinical Research*

³*Department of Radiology, Fukushima Medical University*

⁴*Department of Radiology, Chiba University Hospital*

Oral magnetic particles (OMP) (Daiichi Pharmaceutical Co.), superparamagnetic iron oxide, is a novel oral contrast agent. This agent shows a strong susceptibility effect; hence it has a negative contrast property in the gastrointestinal (GI) tract. The contrast effect of OMP was compared with that of olive oil or ferric juice as a positive contrast agent in Wistar rats (n=3). MR images were obtained by 1.5 T clinical unit (Gyrosan S15, Philips Medical Systems) for the investigation. Each compound was administered orally at a dose of 4 ml to rats. Signal intensity of GI tract was extinct after OMP administration, while that of GI tract increased after olive oil or ferric juice administration. It was difficult to distinguish between GI tract and abdominal fat with the positive contrast agent, whereas the distinction was not difficult with OMP. Furthermore, OMP was administered to beagle dogs (n=2) at 280 ml in seven divided doses at appropriate time intervals in 4 hours on account of homogeneous distribution of the agent in the GI tract. MR images were obtained in T₁ weighted, T₂ weighted and proton density. GI tract showed no signal intensity at any images, so it was considered that the contrast effect of OMP represented negative enhancement at every pulse sequence in 1.5 T magnetic field strength. From these findings, it is concluded that OMP is a useful abdominal contrast agent to distinguish between GI tract and the contiguous organs, and for detection of abdominal tumors such as ovarian tumors.