

肝臓特異性 MRI 造影剤

谷本 伸弘

慶應義塾大学医学部放射線診断科

緒 言

現在臨床での使用が認可されている MRI 造影剤 Gd-DTPA (Magnevist[®]), Gd-DTPA-BMA (Omniscan[®]), Gd-HP-DO3A (Prohance[®]) は細胞外液に分布し臓器・組織特異性を有さない。従って肝腫瘍性病変の診断においては肝血管腫と肝細胞癌の鑑別や, dynamic 法を用いた腫瘍 vascularity の描出に威力を発揮するが¹⁾, vascularity の高くない小さな腫瘍の検出には十分なコントラストを得られない場合も多い。

核医学における組織特異性薬剤の開発コンセプト (targeting strategy) の MR 医学への応用は, MR の高いコントラスト分解能と空間分解能と相まって核医学以上の診断的情報を産み出すと期待される。肝特異性造影剤の肝臓内における標的細胞は肝細網内皮系 (Kupffer 細胞) と肝細胞である。超常磁性酸化鉄コロイド製剤, 常磁性肝細胞特異性造影剤の臨床経験が進むに従い, その特長と臨床的有用性も明らかとなりつつある。ここではこれら肝臓に特異的に集積する MRI 造影剤の現状と将来性について述べる。

網内系に取り込まれる造影剤

①網内系によるコロイド粒子の取り込み機序

コロイド粒子は血中に存在する抗体, 補体その他の可溶性蛋白と結合して(オプソニン作用)網内系に認識されるようになり取り込まれる。肝臓網内系 (Kupffer 細胞) の貪食能に影響する因子は粒子径, 粒子数, 粒子の荷電, 血中オプソニン作用, 肝血流量, 網内系細胞数と細胞機能, などである¹⁾。粒子が肝臓の Kupffer 細胞に貪食作用により取り込まれるには粒子径がおおよそ 10 nm 以上である必要がある²⁾。10 nm 以下では粒子は大部分が骨髄やリンパ節の網内系に, また 1000 nm (1 μ) 以上では脾臓に多く取り込まれる。従って肝臓を標的とする場合 10–1000 nm 程度の粒子径をもつことが望ましい。また粒子が陰電荷を持つと網内系に認識(貪食)されやすくなる³⁾。また粒子の荷電は粒子の凝集・沈殿を抑制し安定なコロイド状態を保つ。

コロイド状造影剤として代表的なものが超常磁性酸化鉄コロイド製剤 (superparamagnetic iron oxide: SPIO) である (Table 1)。SPIO の基本構造は酸化第一鉄 FeO, 第二鉄 Fe₂O₃ の混合物の結晶である。この結晶は 1–数 nm の大きさで, core と呼ぶ。core には dextran や carboxydextran が被覆し陰電荷を与え, その粒子が多数結合して全体の大きさが数十–数百 nm 程度の 1 つの粒子を形成する。ちなみにフェライトという用語が SPIO に対し使われることがあるが正しくなく, フェライトは

キーワード MRI, liver, contrast media, iron, gadolinium

Table 1. Superparamagnetic Iron Oxide Particles in Clinical Use

| | | | |
|---|---|--|--|
| Code Name | AMI-25 | SHU-555-A | AMI-227 |
| Commercial Name | Feridex, Endorem | Resovist | Combidex |
| Generic Name | ferumoxides | Iron oxide/ carboxydextran sol | ferumoxtran |
| Particle Size (nm) | 100-250 | 57 | 17-20 |
| Core Size (nm) | 4.6-5.6 | 4.2 | 5.7-6.2 |
| Manufacturer | Advanced Magnetics/ Berlex Laboratories/ Laboratoire Guerbet/ Eiken Chemical | Schering AG/ Nihon Schering | Advanced Magnetics/ Laboratoire Guerbet/ Eiken Chemical |
| Osmolality (mOsm/kg) | 338 | 319 | 370 |
| Viscosity (37°C, mPa.s) | 1.2 | 1.03 | 2.58 |
| R1 (mM ⁻¹ ·sec ⁻¹) | 23* | 24.7 | 24.1 |
| R2 (mM ⁻¹ ·sec ⁻¹) | >62 | 168.3 | 53 |
| Core Material | Fe ₂ O ₃ | (Fe ₂ O ₃) _m (FeO) _n (0 < n < m < 1) | (Fe ₂ O ₃) _m (FeO) _n (0 < n < m < 1) |
| Iron Concentration | 0.2 M | 0.5 M | N/A |
| Clinical Trial | | | |
| Japan | Finished | Phase III | Not yet |
| Oversea | Finished | Finished | Phase III |

R1 (longitudinal relaxivity) and R2 (transverse relaxivity) in aqueous solution were measured at 0.47 T
* measured in our laboratory.

Fe₂O₃ と ZnO, MnO, CuO, NiO などとの合金であり SPIO は FeO·Fe₂O₃ 混合物すなわち Fe₃O₄ (magnetite) に近い組成である。

②SPIO の T₂ 緩和機序と T₂ 緩和への影響因子

SPIO は外磁場内におかれると非常に強く磁化され局所磁場を攪乱する。外磁場を除去すると SPIO の磁化も消失する。このような性質を超常磁性という。局所磁場の攪乱は周囲プロトンの位相を容易に乱しプロトン T₂ を短縮する。しかし SPIO 粒子径はプロトンが十分接近できるサイズではないので磁気双極子相互作用による T₁ 緩和が起きにくく、T₁ 短縮効果は T₂ 短縮効果に比して小さい（つまり R₂/R₁ 比

が大きい【注】R₁, R₂: 造影剤の T₁, T₂ を短縮する能力は各々 R₁, R₂ (緩和度: relaxivity = {(1/T_{1,2})post-(1/T_{1,2})pre}/C; 1 mM の造影剤濃度増加による緩和速度 1/T_{1,2} の増分) によって表され, R₂/R₁ 比が小さいものほど陽性造影剤としての, 大きいものほど陰性造影剤としての特徴を持つ。)

SPIO は T₂ 短縮効果が著しく強いため通常は正常肝の信号強度を低下させる陰性造影剤 (negative enhancer) として使用される。SPIO による T₁, T₂ 短縮効果はさまざまな条件で変化する。一般に粒子径が大きいほど T₂ 短縮効果は大きくなり, T₁ 短縮効果は小さくなる⁴⁾。また MR 装置の磁場強度が高いほど T₂

1997年3月3日受理

別刷請求先 〒160 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部放射線診断科 谷本伸弘

短縮効果も大きくなる^{5),6)}. パルス系列別では T_2^* の影響 (SPIO による磁場の局所攪乱) を受けやすいもの、つまり散逸した位相を再収束させる 180° パルスを用いない gradient echo 法 > spin echo 法 > 連続して 180° パルスをかける fast spin echo 法の順で SPIO の T_2 短縮効果が現われる^{7),8)}.

③SPIO の臨床応用

SPIO は投与量の約 80% が非腫瘍性肝組織に取り込まれ⁹⁾, その信号強度を減弱させることで腫瘍-肝コントラストを高め肝腫瘍の診断に寄与する (Fig. 1). 先日日本でも臨床治験が終了した AMI-25 (SPIO-dextran: 商品名 Endorem [ヨーロッパ], Feridex [米国]) の有用性に関する報告はすでに国内外で数多くなされている^{10)~14)}. 我が国での第Ⅲ相臨床試験の結果では造影前 MR 画像に比して有用と評価された症例は肝細胞癌で 90%, 転移性肝癌で 95%, 限局性結節性過形成 (FNH: focal nodular hyperplasia)・腺腫様過形成 (AH: adenomatous hyperplasia) で 100% であった¹²⁾. 海外での臨床治験では転移性肝癌の検

出能は造影 CT より有意に優れていた¹⁰⁾. 微小肝癌の検出にも優れ、動物実験モデルでは最小 2 mm の腫瘍も検出可能である¹⁵⁾. また肝細胞癌との鑑別が問題となる FNH・AH では網内系機能を保持している場合があるが、AMI-25 投与によるこれら腫瘍信号強度の低下が鑑別に役立つ可能性が示されている^{12),16)~18)} (Fig. 2, 3). 投与後の肝暗化は数時間続き、至適撮像時間 (imaging window) は細胞外液に分布する Gd-DTPA に比して非常に長い¹⁹⁾. 同様の結果は SPIO 類似薬の SHU-555-A でも報告されている^{20),21)}. SHU-555-A は one shot の急速静注投与が可能で、投与後 10 分で十分な肝の黒化が得られるので²¹⁾, 通常の Gd-DTPA に準じた使用法が可能である. しかしながら、高磁場装置で通常のスピンエコー法を使用した場合、SPIO により肝腫瘍検出能は向上しなかったという否定的な報告もなされている²²⁾. 今後は SPIO の能力を引き出すのに呼吸停止下などの撮像法の工夫が要求される場合もあろう.

このほか、びまん性肝疾患に対する SPIO の有用性も示されている²³⁾. 肝硬変の存在はおもに肝血流量減少のため網内系機能を低下し SPIO の造影効果を減弱する. ただし肝硬変に合併した肝癌の診断能が悪くなる程ではないとされる^{23),24)}. ただし肝硬変における線維化が強い場合には SPIO の不均一分布をもたらし、SPIO の造影能を低下させ疑陽性を増やすことになりかねないので読影にはとくに注意を要する. SPIO の効果がもっとも期待できるのはもともと肝機能異常がない転移性肝腫瘍である. その他区域性 AP-shunt に肝腫瘍が内在する場合、dynamic study でも CTAP でも腫瘍の検出は困難であるが、SPIO 併用は腫瘍の検出と拡がりの描出に有効である.

その他の網内系に取り込まれる造影剤として、超常磁性体では AMI-227 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide: USPIO)^{25),26)}, Magnetic starch microsphere (MSM)²⁷⁾,

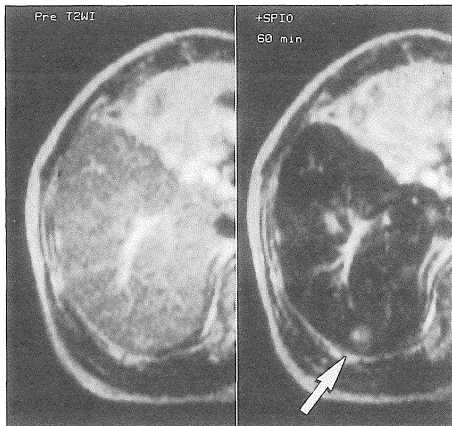


Fig. 1. 70 y/o male, moderately differentiated hepatocellular carcinoma. left: No tumor was visible on precontrast T_2 -weighted image.

right: After SPIO administration ($10 \mu\text{mol Fe/kg}$), the liver became very dark and the tumor was clearly demonstrated (arrow).

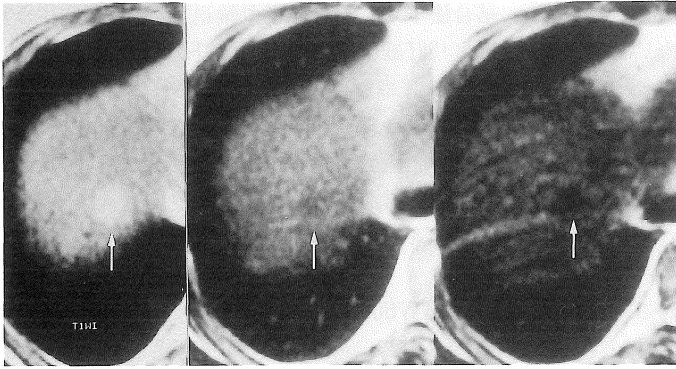


Fig. 2. 62 y/o male, adenomatous hyperplasia. left : Precontrast T₁-weighted image. A high signal intensity mass was noted in the dome of the liver (arrow). middle : Precontrast T₂-weighted image. The mass showed slightly lower signal intensity than surrounding liver tissue (arrow). right : After SPIO administration (10 μmol Fe/kg), the lesion appeared as a low intensity mass as compared with surrounding liver, suggesting the lesion took up SPIO (arrow).

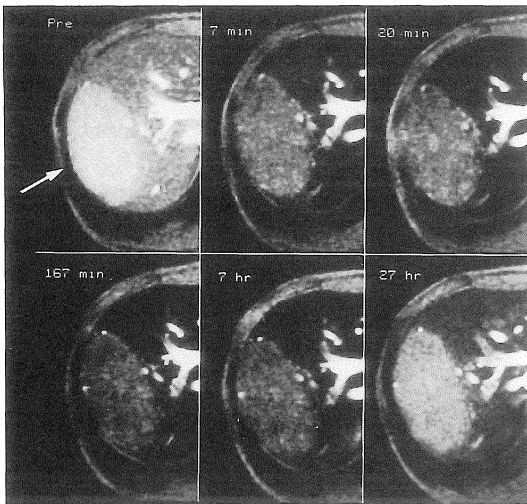


Fig. 3. 25 y/o male, focal nodular hyperplasia. A large hyperintense tumor was noted on precontrast T₂*-weighted image (arrow). Both the liver and the tumor showed decreased signal intensity from 7 minutes through 47 hours after SPIO administration (12 μmol Fe/kg). The window level and width was set to constant in both precontrast and postcontrast images. The signal decrease of the tumor reached maximum (50% decrease) 167 minutes after injection.

Magnetoferritin²⁸⁾ など、常磁性体では Gadolinium-liposome²⁹⁾などが研究されている。超常磁性体は T₂ 強調像における陰性造影剤、常磁性体は T₁ 強調像における陽性造影剤として使用される。以上のうち AMI-227 は粒子径が小さくリンパ節へも取り込まれる。また

AMI-25 や SHU-555-A などと比較して T₂ 短縮効果がやや弱く、肝臓の黒化が軽度である²⁵⁾。結果として T₁ 強調像にて腫瘍を高信号に描出したり、gradient echo 法にて血管信号を増強するなどの、T₁ 短縮効果をねらいとした使用法も期待できる^{30)~32)}。

④SPIO の利点と問題点

SPIO の利点としては、(1)微小肝腫瘍とくに微小肝転移巣や肝細胞癌娘結節の検出が期待できる。(2)Kupffer 細胞の有無により FNH や AH と肝細胞癌の鑑別に役立つ可能性がある^{17),18)}。(3)投与後至適撮像時間が長い、などが挙げられる。問題点としては、(1)T₂ 強調像を主体とする検査となるので撮像時間が長くなりやすい。(2)通常の T₂ 強調 SE 法では呼吸・血流による artifact が微小肝腫瘍の検出を妨げる。血流や呼吸性体動への対策として呼吸停止下に T₂* 強調像の gradient echo 法を使用すれば、SPIO の効果は T₂* 強調像で最も強く現れるので一石二鳥である。最近では echo planar imaging や HASTE (half Hourier single shot turbo spin echo) などの超高速 T₂*、T₂ 強調像が臨床機に装備されてきており、これらと SPIO の併用なども今後期待できよう。(3)細胞外液性造影剤 Gd-DTPA など(常磁性肝細胞特異性造影剤も含めて)と比較すると、SPIO では腫瘍の血流情報が得られにくい。hyper-vascular な肝細胞癌でも、SPIO 粒子は腫瘍血

管から腫瘍間質に漏出できるサイズではないのでいわゆる腫瘍濃染として描出されない。すなわち SPIO は肝内に十分分布した後に新たな病変の検出には向いているが、臨床的に遭遇する頻度の高い動脈塞栓術後や経皮的エタノール注入療法後の follow up 症例において腫瘍の viability の有無を診断できないこととなる。これに対して、最近米国で臨床第Ⅲ相が終了した AMI-227 は粒子径が小さいので、ある程度腫瘍の vascularity を観察可能であるとされている³⁰⁾。ただし血管腫では血洞に SPIO がプールされることで、AMI-25 のような粒子径の大きい造影剤でも T₁ 強調像で腫瘍が高信号、T₂ 強調像で低信号化を示すこともある³³⁾。

肝細胞に取り込まれる造影剤

①肝細胞による薬剤の取り込みと排泄機序

肝細胞を標的とするため造影剤に施される修飾は現在 2 通り考えられている。1 つは常磁性金属キレート剤の構造式に脂溶性の基を付加して薬剤にある程度の脂溶性と水溶性(極性)両方をもたせることである。水溶性のみの性質を持つ場合、造影剤は腎尿細管からの排泄が著しくほとんど腎のみから排泄される。脂溶性が高くなると造影剤分子が生体膜を通過しやすくなり、細胞内に取り込まれやすくなる。しかし脂溶性のみでは腎尿細管の再吸収と肝細胞膜の再吸収により腎からも肝からも排泄されなくなるので³⁴⁾、造影剤として排泄を促すには脂溶性と水溶性両者が適度にバランスよく必要である。従って脂溶性と水溶性両方をもつ造影剤は肝と腎両方から排泄され、網内系に取り込まれる造影剤よりは肝臓に対する特異性は劣る。ただしこのことは高度の肝機能障害があっても腎より排泄されるという代償が働くので安全性の点で意味があることとなる。

sinusoid に到達した造影剤は濃度勾配により血管内皮間を透過した後、抱合胆汁酸・脂肪酸の能動輸送あるいは有機陽イオン・アルブミン

結合陰イオンなどの受動輸送(濃度勾配に従う)により肝細胞膜を通過して肝細胞に取り込まれる³⁵⁾。肝細胞内ではミクロソーム分画の薬物代謝酵素により水酸化され、次いでグルクロン酸抱合・硫酸抱合をうけて適度な水溶性をもち胆汁中に排泄される。この排泄の過程で重要なのは薬剤の分子量 (MW) で、これには種差が大きくラットでは MW350 程度以上、ヒトでは MW500 以上の薬が胆汁への移行が良好である³⁴⁾。この種差が動物実験とヒトでの臨床試験での肝細胞特異性造影剤の胆汁排泄率の違いを反映すると推定される。

造影剤に肝細胞特異性を持たせるための工夫の別の 1 つとして、SPIO の粒子径を小さくして、かつ肝細胞 receptor による endocytosis を煮起すよう SPIO に特殊な coating をすることが考えられている。代表的な造影剤は arabinogalactan (AG)-coated SPIO で、肝細胞膜に 50 万/細胞は存在する古典的な galactose receptor (asialoglycoprotein : ASG receptor) を標的としている^{36),37)}。取り込まれた ASG-receptor と AG-USPIO の結合体は肝細胞 lysosome に到達する。ASG は胆汁に排泄され、receptor は細胞膜に recycle されるが酸化鉄は lysosome に沈着し造影効果を発揮する³⁶⁾。AG-USPIO の T₂ 短縮効果は水溶液中では Kupffer 細胞を標的とした SPIO-dextran に劣るが肝臓内に 3% しかない Kupffer 細胞に対し肝細胞は 60-70% を占めるので SPIO の肝臓内分布がより均一となり T₂ 短縮効果がより強く現われる³⁸⁾。そのほか、SPIO をアミノ酸で被覆した SPIO-glycine も肝細胞に取り込まれる³⁹⁾。これらの特殊な SPIO はいずれもいまだ研究段階で、臨床試験に至っていない。

②肝細胞特異性造影剤の前臨床と臨床応用

肝細胞に取り込まれる常磁性金属キレート剤には Gd-EOB (ethoxybenzyl)-DTPA^{40),41)}、Gd-BOPTA (benzyloxypropionictetraacetate)/Dimeg^{35),42)}、Mn-DPDP (mangafodipir trisodium)⁴³⁾、MS-264 (Gd-butylbenzyl-DTPA)⁴⁴⁾

Table 2. Paramagnetic Hepatobiliary Agents in Clinical Use

| Code Name Commercial Name | Gd-EOB-DTPA Eovist | Gd-BOPTA/Dimeg Multihance | Mn-DPDP Teslascan |
|--|---|---|--|
| Generic Name | Gadoxetic acid, disodium | Gadobenate dimeglumine | Mangafodipir trisodium |
| Chemical Formula Molecular Weight | C ₂₃ H ₂₈ GdN ₃ Na ₂ O ₁₁ 725.7 | C ₃₆ H ₆₂ N ₅ O ₂₁ Gd 1058.2 | C ₂₂ H ₃₀ MnN ₄ Na ₃ O ₁₄ P ₂ 757.3 |
| Manufacturer | Schering AG/Nihon Sher- ing | Bracco/Eisai | Nycomed |
| Osmolality (mOsm/kg) | 884 | 1910 | 1000-1400 |
| Viscosity (37°C, mPa.s) | 1.23 | 5.3 | 2.03 |
| R1 (mM ⁻¹ ·sec ⁻¹) R2 (mM ⁻¹ ·sec ⁻¹) | 5.3 (8.2*) 6.1 | 4.6 (9.7*) 5.6 | 2.4 (1.6**) 3.7 |
| Drug Concentration | 0.25 M | 0.5 M | 0.132 M |
| Stability Constant of Che- late (log K) | 23.5 | 22.59 | 15.2 |
| Clinical Trial | | | |
| Japan | Phase II | Phase III | Not yet |
| Oversea | Finished | Phase III | Finished |

R1 and R2 in aqueous solution or in plasma* were measured at 0.47 T (** 0.23 T).

などがある。また特殊な coating を施した SPIO-arabinogalactan^{36),37)}, SPIO-glycine³⁹⁾ や酸化鉄の単結晶である MION (monocrystalline iron oxide nanocompounds) に ASG をつけて肝細胞に取り込まれるようにした MION-ASF⁴⁵⁾ がある。常磁性金属キレート剤は R2/R1 比が小さく、正常肝の信号強度を上昇させる陽性造影剤 (positive enhancer) として T₁ 強調像に適用される。

わが国では 1997 年 2 月現在で Gd-EOB-DTPA が臨床後期第 II 相の進行中、Gd-BOP-TA/Dimeg が臨床第 III 相が開始されるところである (Table 2)。ほかの薬剤は今のところ臨床試験には入っていない。常磁性肝細胞特異性造影剤の剤形は、[Gd-EOB-DTPA]²⁻ は 2 つの Na⁺ との塩、[Gd-BOPTA]²⁻ は 2 つの meglumine⁺ との塩である。[Mn-DPDP]²⁻ は前臨床から臨床治験へ移行中に添加薬剤に若干

の変更があり、臨床治験で使用されたロットは meglumine⁺ と ascorbic acid, Na⁺ の塩であり、基本的にイオン性造影剤である⁴⁶⁾。これら造影剤が肝臓に取り込まれ胆汁排泄される比率は(投与量によりこの比率は若干変化するが)ラットでは Gd-EOB-DTPA が 70%⁴⁰⁾, Gd-BOPTA/Dimeg が 50%³⁵⁾, Mn-DPDP が 47%⁴³⁾, MS-264 が 80%⁴⁴⁾ などと、Gd-DTPA がほぼ 0% であるのに比較して非常に高率である。ヒトではラットより胆汁排泄率は低くなり、Gd-EOB-DTPA が約 50%⁴¹⁾, Gd-BOPTA/Dimeg が約 4%⁴⁷⁾ である。肝細胞特異性造影剤の何%かは血中蛋白と結合し、血中 relaxivity は Gd-DTPA より高くなる。Gd-EOB-DTPA では水溶液中では R1 は 4.9 mM⁻¹·sec⁻¹ であるが血液中では 10.7% が血中蛋白と結合し R1 は 8.2 mM⁻¹·sec⁻¹ となる⁴⁸⁾。

Gd-EOB-DTPA^{48)~50)}, Gd-BOPTA/

Dimeg^{47),51)}, Mn-DPDP^{52)~55)}いずれも実験的あるいはヒト肝腫瘍に対し腫瘍-肝臓コントラストを高め診断能を向上することが示されている (Fig. 4, 5). これらの常磁性肝細胞特異性造影剤は、投与後早期から平衡相にかけては Gd-DTPA 同様に T₁ 強調 gradient echo 法などの高速スキャン法と併用した dynamic study による血流情報の評価が可能である。さらに肝胆道分布相 (hepatobiliary phase) では

正常肝実質に造影剤が取り込まれ肝臓を高信号化することで腫瘍-肝臓コントラストを高め診断能を向上する。すなわち従来の非特異的細胞外液性造影剤 Gd-DTPA などの value-added version と言える。腫瘍-肝臓コントラストの面からみた最適な撮像タイミングは造影剤の種類や投与量によりある程度異なり、Gd-BOPTA/Dimeg で投与後 40-90 分⁴⁷⁾, Gd-EOB-DTPA で投与後 20-45 分^{48),56)}, Mn-DPDP で投与後

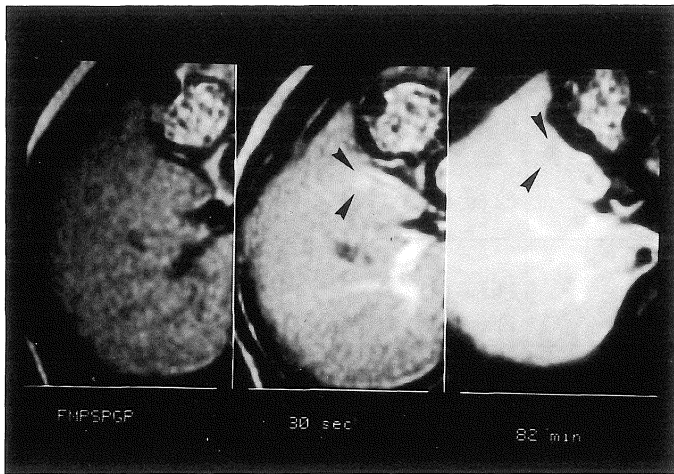


Fig. 4. 71 y/o male, well-differentiated hepatocellular carcinoma. left : Precontrast T₁-weighted gradient echo image. No tumor was depicted.

middle : On dynamic MRI (30 seconds after 100 μmol/kg of Gd-BOP-TA/Dimeg injection), a small lesion was noted as a hypervascular mass (arrowheads).

right : Hepatobiliary phase (82 minutes after injection). The small lesion appeared as a hypointense mass as compared with surrounding liver (arrowheads).

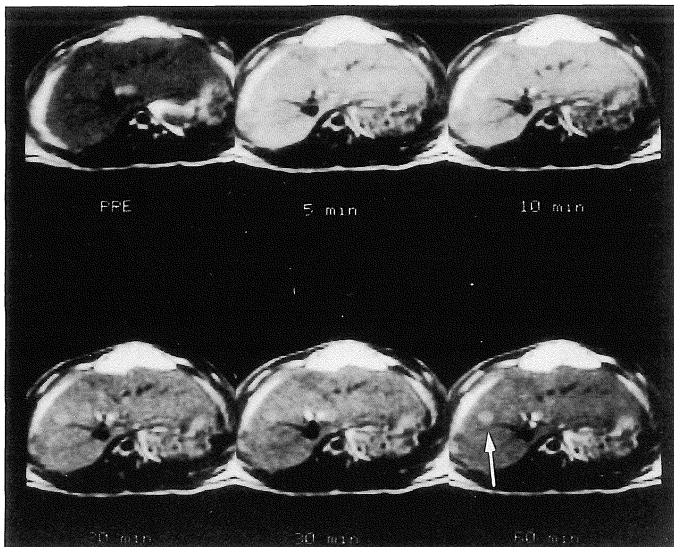


Fig. 5. Chemically (3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene) induced rat liver tumors. left : Precontrast T₁-weighted image. No tumor is visible.

right : Postcontrast T₁-weighted image (60 minutes after injection of 25 μmol/kg of Gd-EOB-DTPA). A small tumor appeared as a hyperintense mass, suggesting the residual uptake function and prolonged excretion in the tumor tissue (arrow). However, pathologic examination revealed the tumor was moderately differentiated hepatocellular carcinoma.

15-30 分とされている^{53),55)}.

Gd-EOB-DTPA の至適投与量は、ドイツにおける臨床第 2 相試験において 12.5-50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与量のうち、肝腫瘍検出を主とした hepatobiliary phase では 12.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ で十分なものの dynamic study で Gd-DTPA と同等の効果を得るには 25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ が必要であったという⁵⁶⁾. Gd-BOPTA/Dimeg では胆汁排泄率が約 4% と低く、hepatobiliary phase にて十分な腫瘍-肝臓コントラストを得るには 100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与量が必要となるが⁴⁷⁾, dynamic study には Gd-DTPA 同様従来通りの造影効果が期待できることが利点である. Mn-DPDP では投与量はさらに低く、5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ で十分な造影効果が得られる^{53)~55)}. Mn-DPDP の水溶液中 R1 は 2.8 $\text{mM}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$, 血液中 R1 は 1.6 $\text{mM}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$ とほかの Gd 製剤と比較して小さいが⁴⁶⁾, 肝内で一部キレートがはずれ free Mn^{++} に解離して蛋白高分子と結合するため強い造影効果を発揮すると考えられている⁵⁷⁾.

興味深いことに、肝細胞特異性造影剤 Gd-EOB-DTPA⁵⁸⁾ や MS-264⁵⁹⁾ が高分化肝細胞癌を周囲肝組織より強く造影することがある. この現象は、高分化肝細胞癌がある程度肝細胞機能を保持しているが胆管は未発達であるため取り込まれた造影剤が癌結節から排泄されないためと推定される. 同様の所見は肝胆道シンチグラフィでも従来認められていたが、Tc-99 m-IDA (iminodiacetic acid) を取り込む高分化肝細胞癌がかならずしも Gd-EOB-DTPA を取り込まないという乖離を示すことがある⁶⁰⁾. 一般に中分化以下の癌や転移性肝癌では腫瘍細胞は肝細胞類似の性質を示さないため周囲肝のほうが腫瘍より強く造影され、T₁ 強調画像で周囲肝より低信号の腫瘍として描出されるが、例外的に中分化肝細胞癌でも周囲より強く造影されることがある⁶¹⁾. Mn-DPDP では肝細胞癌だけでなく再生結節で周囲より強く造影される場合がある^{53),55)}. 肝細胞特異性造影剤による

腫瘍の造影様式と分化度との関係については今後の症例の蓄積が必要であるが、ある程度の overlap は存在するようである. ちなみに FNH は Gd-EOB-DTPA⁵⁶⁾ や Mn-DPDP⁵³⁾ により周囲肝より強く造影される.

肝硬変における肝細胞特異性造影剤の有用性も示されている⁵⁴⁾. 肝硬変の存在は肝細胞特異性造影剤 (Mn-DPDP) の造影効果を減弱するが、合併する肝癌の診断能が悪くなる程ではないとされている⁵⁴⁾.

③肝細胞特異性常磁性造影剤の利点と問題点

肝特異性常磁性金属キレート剤の有利な点は、(1)T₁ 強調像を用いるので撮像時間が短く S/N の高い画像が得られる. CT に類似の画像コントラストが得られ、特に臨床医に直感的に理解しやすい. (2)投与後早期には Gd-DTPA 同様の非特異的分布を示すので dynamic 法による腫瘍の viability の診断が可能である. (3)微小肝腫瘍の検出が期待できる. (4)肝細胞癌の分化度によりとくに高分化のものは腫瘍が周囲肝より造影され分化度の推定に役立つことがある. (5)投与後至適撮像時間が長い、などが挙げられる. SPIO と比較してこれといった欠点がないのが強みと言えるのであるが、問題点としては(1)造影剤は胆道系から排泄されるため、高ビリルビンの患者では造影効果が低下する⁶²⁾. (2)投与量の数十%は Gd-DTPA 同様の非特異的分布を示すのでどんな腫瘍もある程度造影され得る. とくに肝転移巣では非特異的造影剤により中心部の線維化部に delayed phase で造影効果を認めることがしばしばあり、血管腫との鑑別など造影パターンの評価が SPIO などより難しい傾向がある.

肝特異性造影剤の画像診断に置けるインパクト

①肝特異性造影剤の診断学的効果

1. 質的診断 (HCC と境界病変の鑑別)

HCC は肝硬変が母地となるが故、US, CT にて肝に小結節が見られた場合は再生結節、腺

腫様過形成、高分化肝癌などの鑑別が必要となる。様々の画像検査・肝機能検査を経て、PEIT, TAE, さらに ope が可能かどうかを検討することになる。実際に治療をどこまで行なうかは総合的に判断され、経過や状態によっては follow up される場合も多々あるであろう。そこで肝腫瘍に対する management の示標となる非侵襲的検査法が期待されるのであるが、肝腫瘍の分化度と肝特異性造影剤を用いた MRI における造影様式に関しては、肝癌と境界病変の間での overlap が実験的、臨床的にも認められている。厳密に両者を関連づけることは膨大な data の集積が必要であり、境界病変の光学顕微鏡的病理診断の難しさ（病理医の間での相違を含めて）⁶³⁾と相まって実際的な議論ではないと思われる。近年では細胞異型性の客観的評価法として酵素・免疫組織化学⁶⁴⁾や DNA 定量⁶⁵⁾が肝腫瘍に応用されてきており、形態病理学のみからの肝癌境界病変へのアプローチが限界となりつつある。したがって画像診断からも腫瘍の細胞学的機能を鑑みたアプローチが求められ、肝特異性造影剤を用いた MRI において腫瘍が造影剤を取り込み delayed phase で染まるという造影パターンによって腫瘍の分化度・良性悪性に一応の「境界線」を引くことが必要になるかもしれない。たとえば肝特異性造影剤を取り込む腫瘍は増大速度がおそいタイプの病変であり経過観察でもよいという臨床的判断が可能になるかもしれない。肝特異性造影剤を用いた MRI による分化度診断が病理診断に feedback されるようになるには、腫瘍の生長の有無について厳重な経過観察を行なう prospective study が必要であろう。癌診断の目安だけでなく治療効果の判定、予後の推定に極めて重要な腫瘍倍加時間 (doubling time)^{66), 67)}と造影パターンとの関連についての検討も重要である。

2. 存在診断

肝腫瘍の存在診断と鑑別診断は同時に行なわれることが理想である。たとえば US での肝転

移検索の場合、正常肝に bull's eye sign を求める作業となり腫瘍の鑑別診断はそれほど困難ではない。しかしわが国に多い肝硬変合併例では、腫瘍を検出できた初めの modality では鑑別診断まで到達せず、存在診断が鑑別診断に先行してしまう場合が多々見られる。また前述したように、肝特異性造影剤併用 MRI において肝癌と境界病変の間での造影様式の overlap が認められる。したがって肝特異性造影剤併用 MRI も、肝硬変においては存在診断が鑑別診断より優先されることとなる⁶¹⁾。欧米ではおもに meta の検索が肝特異性造影剤併用 MRI の役割であり、これに関連して meta と hemangioma, adenoma や FNH など良性肝腫瘍との鑑別が重要である。つまり欧米ではまず meta の存在診断、ついで meta と良性疾患の鑑別が肝特異性造影剤の役割となり、境界病変の診断は画像診断一般として日本ほど重視されていない。

肝特異性造影剤併用 MRI は、US・CT・CTAP などと比較して肝腫瘍検出能において現在最も優れた非侵襲的方法であるとの評価がされている^{54), 68)~70)}。ただし helical CT 同等以上の効果を引き出すためには、撮像法の工夫として常磁性体では全肝 dynamic study は必須である。超常磁性体では息止め fast SE や gradient echo 法による scan が必要である。いずれにしても、MRI はコストや検査時間の点で、スクリーニング法として US や CT を凌駕できない。しかし肝特異性造影剤が利用できるようになれば、手術を前提とした小病変の検出や鑑別診断に大きな役割を果たすようになると思われる。

網内系を標的とした SPIO と肝細胞を標的とした常磁性製剤の肝腫瘍検出能の比較では、両者に明らかな差は認められない⁷¹⁾。どちらのタイプの造影剤を用いるかという問題、また従来の Gd-DTPA に代表される非特異的造影剤との使い分けの問題は、現在臨床治験中の肝特異性造影剤の臨床使用が認められるここ数年の

うちに顕在化するであろう。肝細胞特異性常磁性造影剤は Gd-DTPA に準じた使用が可能であり、また他の臓器の診断にも応用できるといった点で有利である。SPIO は FNH など特殊な病変を除けばその役割は専ら腫瘍の検出となるが、常磁性造影剤と比較すると画像評価の明快さにおいて優れている。

3. 肝機能 (hepatic functional reserve) 診断

Mn-DPDP を各種肝障害モデルで造影効果を検討した報告では、肝炎群では正常群と比較して軽度造影効果が低下し、また胆管完全閉塞では著明な造影効果の低下が見られたという⁷²⁾。我々の Gd-EOB-DTPA のラット急性、慢性肝障害における造影効果の検討では、急性障害では正常群に比して早期の造影効果が有意に低く、慢性障害では早期造影効果が低だけでなく後期に造影効果が遷延した⁷³⁾。ラット肝放射線障害モデルでは網内系機能の低下が SPIO による造影効果の低下として描出されている⁷⁴⁾。

いずれにせよ肝臓造影効果の経時的追跡が必要であろうが、従来の胆道シンチグラフィ、コロイドシンチグラフィに置き変わる可能性は十分にある。近年肝予備能検査法として注目されている ^{99m}Tc-GSA (galactosyl human serum albumin) シンチグラフィ⁷⁵⁾との比較は今後の課題であると思われる。

4. 他臓器への応用

網内系に貪食される SPIO は当然脾臓にも取り込まれ脾臓の信号強度を低下させる。悪性リンパ腫⁷⁶⁾、転移性脾腫瘍、その他脾臓原発腫瘍などの診断に有用性が期待される。このほか、SPIO は血液プール造影剤として MR Angiography に応用が可能である^{33),77)}。また SPIO を用いた心筋⁷⁸⁾や脳⁷⁹⁾の perfusion imaging も研究されている。

常磁性肝細胞特異性造影剤は、他臓器に対しては従来の細胞外液性造影剤 Gd-DTPA などと同様の使用法が可能と考えられる。例えば乳

癌や肺癌など、肝転移を来しやすい他臓器原発の悪性腫瘍の診断に役立つと思われる。

②肝特異性造影剤の医療経済からみた将来性

肝特異性造影剤の役割は肝腫瘍の検出と組織診断にある。肝腫瘍のスクリーニングにはまず超音波が用いられ、次いで CT (単純・造影 CT, dynamic-incremental CT あるいは helical CT, CT-arterial portography (CTAP), lipiodol CT), MRI (単純 T₁・T₂強調像, Gd-DTPA 併用 dynamic MRI), 最終的には血管造影、超音波ガイド下生検といった多岐にわたる modality を組み合わせた decision tree が採用されている。診断に至るまでの cost-performance 向上のためにはこの decision tree を簡略化していかねばならない。

近年の医療費削減の風潮が高まるなか、造影剤を含めた画像診断についてもコスト削減を真剣に考えるべき時期にきている。肝特異性 MRI 造影剤も例外ではない。新しい modality として肝特異性造影剤併用 MRI が将来容認されるとすれば、ほかの modality に伍する以上の performance が検証されなくてはならない。最近、従来の検査法 (dynamic CT, CTAP, dynamic MRI など) と肝特異性造影剤併用 MRI を比較した報告がなされている。animal study では Gd-EOB-DTPA と Gd-DTPA の比較 (2T, conventional SE 法)⁸⁰⁾、Gd-EOB-DTPA と SPIO の比較 (4.7T, conventional SE 法)⁶¹⁾、Gd-EOB-DTPA と SPIO の比較 (1.5T, conventional SE 法)⁷¹⁾などがある。clinical study では、SPIO 併用 MRI は dynamic CT, US より腫瘍検出能において優れているが術中 US には劣るといふ⁶⁸⁾。また SPIO 併用 MRI は腫瘍の良悪性の鑑別において Gd-DTPA 併用 (dynamic) MRI より優れ、SPIO 投与後に 10% 以上の腫瘍の信号低下が見られれば良性腫瘍を示唆するという⁶⁹⁾。SPIO 併用 MRI は Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析の結果、単純 MRI より腫瘍検出において明らかにすぐれ、少なくとも CTAP と同等であったとい

う⁷⁰⁾。また Gd-EOB-DTPA は 25 $\mu\text{mol/kg}$ 以上の dose を dynamic 法で使用すれば Gd-DTPA と同様の造影パターンが得られ、かつ hepatobiliary phase にて存在診断と鑑別診断において Gd-DTPA 以上の情報が得られており⁵⁶⁾、肝細胞特異性造影剤が“value-added version of Gd-DTPA”であることが裏付けられたと言えよう。

近年、鉄欠乏性貧血治療薬であるコンドロイチン硫酸鉄コロイド (CSIC) を SPIO の代用として MRI に使用し、肝腫瘍の診断に有効であるという報告がなされている⁸¹⁾。また高分化肝細胞癌は CSIC を取り込むが中分化の肝細胞癌は取り込まず鑑別が可能であるという⁸²⁾。CSIC は粒子径は 100 nm 以上であるが、R1 と R2 は お の お の $0.44 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$, $2.3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ 、であり SPIO に比較すると造影効果が弱く⁸²⁾、また MRI に使用するのには保険適用外である。ただし通常の造影剤に比較して安価であるのが利点である。

ま と め

肝特異性 MRI 造影剤の現状について述べた。現在すでに Gd-DTPA 併用 dynamic MRI は肝臓に関しては dynamic CT と十分競争できる、あるいはまた凌駕しているとの見解が大勢を占めつつある⁸³⁾。経験的には 80-90% の症例において、診断目的としては Gd-DTPA で達成できていると思われる。果たして肝特異性造影剤の出現はたんに新しい modality を増やすに過ぎないのか、それとも残り 10-20% を埋めて dynamic CT や CTAP を省略できる検査法となり、結果として医療費削減に役立つのか。最終結論は現在治験中の造影剤が臨床使用され、症例が蓄積される数年後まで待たねばならないが、現在多くの診断医が肝特異性造影剤に期待し、また optimistic である。

文 献

- 1) Low RN, Francis IR, Sigeti JS, Foo TKF : Abdominal MR imaging : Comparison of T₂-weighted fast and conventional spin-echo, and contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled imaging. *Radiology*, 186 : 803-811, 1993.
- 2) 油野民雄 : コロイド肝シンチグラフィ, 最新臨床核医学改訂第 2 版. 久田欣一, 古館正従, 佐々木康人, 小西淳二編, 金原出版, 東京, 1991, pp 365-384.
- 3) Tabata Y, Ikada Y : Effect of the size and surface charge of polymer microspheres on their phagocytosis by macrophage. *Biomaterials*, 9 : 356-362, 1988.
- 4) Josephson L, Lewis J, Jacobs P, et al. : The effects of iron oxide on proton relaxivity. *Magn Reson Imaging*, 6 : 647-653, 1988.
- 5) Thickman D, Hendrick RE, Jerjian KA, et al. : Liver-lesion tissue contrast on MR images : Effect of iron oxide concentration and magnetic field strength. *Radiology*, 176 : 557-562, 1990.
- 6) Majumdar S, Gore JC : Studies of diffusion in random fields produced by variations in susceptibility. *J Magn Reson*, 78 : 41-55, 1988.
- 7) Majumdar S, Zoghbi SS, Gore JC : The influence of pulse sequence on the relaxation effects of superparamagnetic iron oxide contrast agents. *Magn Reson Med*, 10 : 289-301, 1989.
- 8) Schwartz LH, Seltzer SE, Tempany CMC, et al. : Superparamagnetic iron oxide hepatic MR imaging : Efficacy and safety using conventional and fast spin-echo pulse sequences. *JMRI*, 5 : 566-570, 1995.
- 9) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Pharmacokinetics and toxicity. *AJR*, 152 : 167-173, 1989.
- 10) 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.
- 11) 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, 安全性および臨床の有用性の検討. 日磁医誌, 12 : 193-207, 1992.
- 12) 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也, 他 : MR Imaging 用造影剤 AMI-25 (superparamagnetic iron oxide) の肝腫瘍性疾患における有効性, 安全性および臨床の有用性の検討—多施設による第Ⅲ相比較臨床試験. 日医放会誌, 54 : 137-153, 1994.
 - 13) Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al. : Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers : Detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology*, 195 : 106-112, 1995.
 - 14) Denys A, Arrive L, Servois V, et al. : Hepatic tumors : Detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. *Radiology*, 193 : 665-669, 1994.
 - 15) Tsang YM, Stark DD, Chen MC, et al. : Hepatic micrometastases in the rat : ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology*, 167 : 21-24, 1988.
 - 16) Hirohashi S, Kitano R, Ohmichi R, et al. : Superparamagnetic iron oxide enhanced magnetic resonance imaging of Kupffer cell-containing tumor. 11th SMRM in Berlin, Book of Abstracts 1441, 1992.
 - 17) 松田裕道, 斉藤和博, 石塚康人, 他 : 超常磁性酸化鉄 (AMI-25) を用いた肝腫瘍性病変 MRI 像の検討. 第 52 回日本医学放射線学会学術発表会 (横浜) 抄録集, s410, 1993.
 - 18) Grandin C, Van Beers BE, Robert A et al. : Benign hepatocellular tumors : MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *J Comput Assist Tomogr*, 9 : 412-418, 1995.
 - 19) 谷本伸弘, 佐藤良則, 大川伸一, 他 : MRI 用造影剤 AMI-25 による肝造影効果の経時的変化. 薬理と治療, 22 : 713-724, 1994.
 - 20) Hamm B, Staks T, Taupitz M, et al. : Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen : First experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. *JMRI*, 4 : 659-668, 1994.
 - 21) Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. : Clinical results with Resovist : a phase 2 clinical trial. *Radiology*, 195 : 489-496, 1995.
 - 22) Duda SH, Laniado M, Kopp AF, et al. : Superparamagnetic iron oxide : Detection of focal liver lesions at high-field-strength MR imaging. *JMRI*, 4 : 309-314, 1994.
 - 23) Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al. : Hepatic cirrhosis and hepatitis : MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology*, 174 : 797-801, 1990.
 - 24) Clement O, Frija G, Chambon C, et al. : Liver tumors in cirrhosis : Experimental study with SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*, 180 : 31-36, 1991.
 - 25) Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, et al. : Ultrasmall superparamagnetic iron oxide : Characterization of a new class of contrast agent. *Radiology*, 175 : 489-493, 1990.
 - 26) McLachlan SJ, Morris MR, Lucas MA, et al. : Phase I clinical evaluation of a new iron oxide MR contrast agent. *JMRI*, 4 : 301-307, 1994.
 - 27) Fahlvik AK, Holtz E, Schroder U, et al. : Magnetic starch microspheres : biodistribution and biotransformation—a new organ-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*, 25 : 793-797, 1990.
 - 28) Bulte JWM, Douglas T, Mann S, et al. : Magnetoferritin : Characterization of a novel superparamagnetic MR contrast agent. *JMRI*, 4 : 497-505, 1994.
 - 29) Kabalka GW, Davis MA, Holmberg E, et al. : Gadolinium-labeled liposomes containing amphiphilic Gd-DTPA derivatives of varying chain length : Targeted MRI contrast enhancement agents for the liver. *Magn Reson Imaging*, 9 : 373-377, 1991.
 - 30) Mergo PJ, Helmberger T, Nicolas AI, Ros PR : Ring enhancement in ultrasmall superparamagnetic iron oxide MR imaging : A potential new sign for characterization of liver lesions. *AJR*, 166 : 379-384, 1996.
 - 31) Saini S, Edelman RR, Sharma P, et al. : Blood-pool MR contrast material for detection and characterization of focal liver lesions : Initial clinical experience with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (AMI-227). *AJR*, 164 : 1147-1152, 1995.
 - 32) Mayo-Smith WW, Saini S, Slater G, et al. : MR contrast material for vascular enhancement : value of superparamagnetic iron oxide. *AJR*,

- 166 : 73-77, 1996.
- 33) Grangier C, Tourniaire J, Mentha G, et al. : Enhancement of liver hemangiomas on T1-weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles. *J Comput Assist Tomogr*, 18 : 888-896, 1994.
 - 34) 加藤隆一 : 臨床薬物動態学, 南江堂, 東京, 1992, pp 71-80.
 - 35) Cavagna F, Tirone P, Felder E, et al. : Hepatobiliary contrast agents for MRI. in *Liver imaging*, ed. by Ferrucci JT and Stark DD, Andover Medical Publishers, Boston, Massachusetts (USA), 1990, pp 384-393.
 - 36) Weissleder R, Reimer P, Lee AS, et al. : MR receptor imaging : Ultrasmall iron oxide particles targeted to asialoglycoprotein receptors. *AJR*, 155 : 1161-1167, 1990.
 - 37) Small WC, Nelson RC, Sherbourne GM, et al. : Enhancement effects of a hepatocyte receptor-specific MR contrast agent in an animal model. *JMRI*, 4 : 325-330, 1994.
 - 38) Tanimoto A, Pouliquen D, Kreft BP, Stark DD. : Effects of spatial distribution on proton relaxation enhancement by particulate iron oxide. *JMRI*, 4 : 653-657, 1994.
 - 39) Pouliquen D, Lucet I, Chouly C, et al. : Liver-directed superparamagnetic iron oxide : Quantitation of T2 relaxation effects. *Magn Reson Imaging*, 11 : 219-228, 1993.
 - 40) Weinmann H-J, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, et al. : A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med*, 22 : 233-237, 1991.
 - 41) Hamm B, Staks T, Mühler A, et al. : Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent : Safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*, 195 : 785-792, 1995.
 - 42) Pavone P, Patrizio G, Buoni C, et al. : Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR imaging of rat liver. *Radiology*, 176 : 61-64, 1990.
 - 43) Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, et al. : Preclinical evaluation of MnDPDP : New paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology*, 178 : 73-78, 1991.
 - 44) Parmelee DJ, Ouellet HS, Graham PB, et al. : Pharmacokinetics and elimination of the liver agent MS-264 in rats and monkeys. 3rd SMR in Nice, Book of Abstracts, 1130, 1995.
 - 45) Schaffer BK, Linker C, Papisov M, et al. : MION-ASF : Biokinetics of an MR receptor agent. *Magn Reson Imaging*, 11 : 411-417, 1993.
 - 46) de Haën C, Gozzini L : Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging. *JMRI*, 3 : 179-186, 1993.
 - 47) Caudana R, Morana G, Pirovano GP, et al. : Focal malignant lesions : MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetraacetate (BOPTA)-Preliminary results of phase II clinical application. *Radiology*, 199 : 513-520, 1996.
 - 48) Reimer P, Rummney EJ, Shamsi K, et al. : Phase II clinical trial of Gd-EOB-DTPA : Dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology*, 199 : 177-183, 1996.
 - 49) Schuhmann-Giampieri G, Willich HS, Press W-R, et al. : Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology*, 183 : 59-64, 1992.
 - 50) Mühler A, Clement O, Vexler V, et al. : Hepatobiliary enhancement with Gd-EOB-DTPA : Comparison of spin-echo and STIR imaging for detection of experimental liver metastases. *Radiology*, 184 : 207-213, 1992.
 - 51) Kreft BP, Tanimoto A, Stark DD, et al. : Enhancement of tumor-liver contrast-to-noise ratio with gadobenate dimeglumine in MR imaging of rats. *JMRI*, 3 : 41-49, 1993.
 - 52) Hamm B, Vogl TJ, Branding G, et al. : Focal liver lesions : MR imaging with MnDPDP-Initial clinical results in 40 patients. *Radiology*, 182 : 167-174, 1992.
 - 53) Vogl TJ, Hamm B, Schnell B, et al. : Mn-DPDP enhancement patterns of hepatocellular lesions on MR images. *JMRI*, 3 : 51-58, 1993.
 - 54) Murakami T, Baron RL, Federle MP, et al. : Cirrhosis of the liver : MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*, 198 : 567-572, 1996.

- 55) Murakami T, Baron RL, Peterson MS, et al. : Hepatocellular carcinoma : MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*, 200 : 69-77, 1996.
- 56) Vogl TJ, Kümmell S, Hammerstingl R, et al. : Liver tumors : Comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology*, 200 : 59-67, 1996.
- 57) Gallez B, Bacic G, Swartz HM : Evidence for the dissociation of the hepatobiliary MRI contrast agent Mn-DPDP. *Magn Reson Med*, 35 : 14-19, 1996.
- 58) Ni Y, Marchal G, Yu J, et al. : Prolonged positive contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in experimental liver tumors : Potential value in tissue characterization. *JMRI*, 4 : 355-363, 1994.
- 59) Petre C, Ni Y, Marchal G, et al. : Detection and characterization of primary liver cancer in rats by MS-264-enhanced MRI. *Magn Reson Med*, 35 : 532-539, 1995.
- 60) Van Beers BE, Grandin C, Pauwels S, et al. : Gd-EOB-DTPA enhancement pattern of hepatocellular carcinomas in rats : Comparison with Tc-99m-IDA uptake. *JMRI*, 4 : 351-354, 1994.
- 61) Fujita N, Yamamoto R, Fritz-Zieroth B, et al. : Contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in MR imaging of hepatocellular carcinoma in mice : A comparison with superparamagnetic iron oxide. *JMRI*, 6 : 472-477, 1996.
- 62) Ni Y, Marchal G, Lukito G, et al. : MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and total bile duct obstruction in rats : Correlation with serologic, microcholangiographic, and histologic findings. *Radiology*, 190 : 753-758, 1994.
- 63) Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y : Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol*, 17 : 1113-1123, 1993.
- 64) Dermietzel R, Yancey SB, Traub O, et al. : Major loss of the 28-KD protein of gap junction in proliferating hepatocytes. *J Cell Biol*, 105 : 1925-1934, 1987.
- 65) 香川恵造, 出口武司, 芦原 司, 他 : 肝内腺腫様病巣の DNA 顕微蛍光測定法による解析. *医学のあゆみ*, 134 : 109-110, 1985.
- 66) 草間 悟 : 癌の時間学. *J Jpn Soc Cancer Ther*, 16 : 73-75, 1981.
- 67) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. : Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. *Gastroenterology*, 90 : 289-298, 1986.
- 68) Hagspiel KD, Neidl KFW, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B : Detection of liver metastases : Comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology*, 196 : 471-478, 1995.
- 69) Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology*, 198 : 881-887, 1996.
- 70) Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, et al. : Detection of hepatic metastases : Ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology*, 200 : 785-792, 1996.
- 71) Tanimoto A, Satoh Y, Yuasa Y, Jinzaki M, Hiramatsu K : Performance of Gd-EOB-DTPA and superparamagnetic iron oxide particles in the detection of primary liver cancer : A Comparative Study by Alternative Free-Response Receiver Operating Characteristic Analysis. *JMRI*, 7 : 120-124, 1997.
- 72) Coley BD, Mattrey RF, Baker KG, Peterson T, Burgan AR : MR imaging assessment of experimental hepatic dysfunction with Mn-DPDP. *JMRI*, 5 : 11-16, 1995.
- 73) Satoh Y, Tanimoto A, Izutsu M, Hiramatsu K, Mukai M : Evaluation of hepatocyte-specific paramagnetic contrast agent [Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA] for MR imaging of acute and chronic liver injury. 3rd SMR in Nice, Book of Abstracts, 1132, 1995.
- 74) Clement O, Mühler A, Vexler VS, et al. : Evaluation of radiation-induced liver injury with MR im-

- aging : Comparison of hepatocellular and reticuloendothelial contrast agents. *Radiology*, 185 : 163-168, 1992.
- 75) 工藤正俊, 池窪勝治, 藤堂彰男, 他 : レセプターイメージングによる肝機能評価—臨床的有用性の検討. *日消誌*, 89 : 1349-1359, 1992.
- 76) Weissleder R, Stark DD, Rummeny EJ, Compton CC, Ferrucci JT : Splenic lymphoma : ferri-te-enhanced MR imaging in rats. *Radiology*, 166 : 423-430, 1988.
- 77) Stillman AE, Wilke N, Li D, Haacke M, McLachlan S : Ultrasmall superparamagnetic iron oxide to enhance MRA of the renal and coronary arteries : Studies in human patients. *J Comput Assist Tomogr*, 20 : 51-55, 1996.
- 78) Rosenman Y, Zou X, Kantor HL : Cardiovascular MR imaging with iron oxide particles : Utility of a superparamagnetic contrast agent and the role of diffusion in signal loss. *Radiology*, 175 : 655-659, 1990.
- 79) Reimer P, Schuierer G, Balzer T, Peters PE : Application of a superparamagnetic iron oxide (Resovist®) for MR imaging of human cerebral blood volume. *Mag Reson Med*, 34 : 694-697, 1995.
- 80) Clement O, Mühler A, Vexler VS, et al. : Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *JMRI*, 3 : 71-77, 1993.
- 81) Kato T, Suto Y, Matsuo T : Chondroitin sulfate iron colloid as an MR contrast agent for the hepatic reticuloendothelial system. *J Comput Assist Tomogr*, 17 : 603-608, 1993.
- 82) Kamba M, Suto Y, Kodama F, et al. : Hepatocellular carcinoma exhibitin of a concentric structure of different histologic grades : Evaluation by chondroitin sulfate iron colloid-enhanced MR imaging. *JMRI*, 6 : 406-409, 1996.
- 83) Oi H, Murakami T, Kim T, et al. : Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR*, 166 : 369-374, 1996.

Liver-Specific MR Contrast Agents

Akihiro TANIMOTO

*Department of Diagnostic Radiology, Keio University Hospital
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160*

The ability of liver-specific MR contrast agents holds great promise for improving detection and characterization of liver tumors. Paramagnetic hepatobiliary agents can be used as extracellular agents in perfusion phase and as liver-specific agents in hepatobiliary phase. They provide wide utility and user friendliness, facilitating one-stop shopping for users. Superparamagnetic iron oxide particles are surpassing in detecting lesions and in characterizing some benign tumors.

Recent clinical trials have revealed the superiority of liver-specific MR contrast agents over other imaging modalities. The expected role of liver-specific MR contrast agents is simplifying the diagnosis of focal liver diseases with cost-performance advantages. However, further studies will be needed to establish an efficient protocol in liver imaging. The current status and prospects of liver-specific MR contrast agents are addressed in this review.