

ラット正常肝，硬変肝および肝腫瘍における Gd-EOB-DTPA の分布動態 —Dynamic MRI によるコンパートメントモデル解析—

池田幸央， 泉山一隆， 河野通雄

神戸大学医学部放射線医学教室

緒 言

肝特異性のMR陽性造影剤Gd-EOB-DTPAは，組織間質のみならず，肝臓においては肝細胞内へも取り込まれ，T₁強調像での肝実質の信号強度を特異的に上昇させる．肝腫瘍では，高信号の肝実質内に低信号の腫瘍の存在が明瞭となると考えられ，その有用性が期待されている^{1)~9)}．

しかしながら，高信号に造影される肝腫瘍の存在も報告され始めており^{8),9)}，Gd-EOB-DTPAの有用性の評価には，肝実質および肝腫瘍内での分布動態に関する詳細な検討が必要と考えられる．

今回，肝実質および肝腫瘍内でのGd-EOB-DTPAの分布動態の評価の目的で，正常肝ラット，肝硬変ラット，肝腫瘍ラットの3群にdynamic MRIを施行し，コンパートメントモデルを用いて解析したところ，分布動態と肝機能の関係および，肝腫瘍の至適撮像条件について若干の興味ある知見を得た．

本研究で試みた方法は，信号強度をGdの濃度に換算して，コンパートメントモデルにより求めた論理式に回帰させることで，時間信号強度曲線をパラメータ群の数値に一对一に対応さ

せるもので，dynamic MRIを定量的に比較解析することを可能としたものである．以下，解析の方法と併せて報告する．

対象，モデル，方法

対象

対象は，正常肝ラット7頭，肝硬変ラット10頭，肝腫瘍ラット4頭である．ともに雄のウイスター種ラット (Jcl : Wistar, Breeder : CLEA JAPAN) を用いた．正常肝ラットは，第12週齢で購入した正常ラットに市販の配合飼料を約8週間自由摂取させたものである．肝腫瘍ラットは，第4週齢で購入した正常ラットに，3-methyl-4-dimethylamino-azobenzene (MDA) 0.06%を含有する低蛋白配合飼料のみを，約20週間自由摂取させ作成した肝硬変ラット14頭の内，MRI上で肝腫瘍の発生を見た4頭である．肝腫瘍の発生を見なかった残りの10頭を肝硬変ラットとした．

ラットの検査時体重は340~450gであった．

腫瘍の組織は原発性肝細胞癌および肝内胆管癌の混合腫瘍であった．

以下の実験においてラットは，20% carbam-

キーワード compartmental analysis, dynamic MRI, Gd-EOB-DTPA, rat liver tumor, liver function

ic acid ethyl ester (Urethan) 5 ml/kgBW 皮下注による麻酔下ですべての処置を受けた。また実験中あるいは実験終了後の屠殺は、同麻酔下に頸椎脱臼により行った。

本実験については、事前に神戸大学医学部動物実験倫理委員会に申請し、審査承認を受けた。

Gd-EOB-DTPA は日本シェーリング社から 0.25 mol/l の 2Na 塩溶液の形態で供与された。

薬物速度論モデル

Gd-EOB-DTPA の胆道系への排泄は、投与量の増大に伴い最大値に収束する非線型酵素反応である^{2),10)~12)}。今回、肝実質および肝腫瘍内での Gd-EOB-DTPA の動態を説明するコンパートメントモデルを、Schuhmann-Giampieri の非線形モデル¹¹⁾を一部改変して、各コンパートメント内における Gd の均一分布の仮定のもとで、Fig. 1 のごとく作成した。1) 血漿コ

ンパートメントは Gd-EOB-DTPA が静注された時に最初に分布する部分である。2) 類洞コンパートメントは、肝細胞周囲腔を含んで構成され、その割合を v とする。また、血漿コンパートメントとの間の Gd-EOB-DTPA の移行係数を k とする。肝腫瘍では、類洞コンパートメントに相当する部分は腫瘍間質である。

3) Gd-EOB-DTPA の肝細胞コンパートメントへの移動は、類洞コンパートメントの Gd-EOB-DTPA 濃度に依存する一方的な移動である^{2),12)}と仮定し、移行係数を k_u とする。4) 肝細胞コンパートメントから胆汁中への Gd-EOB-DTPA の排泄を Michaelis-Menten 型の酵素反応で記述し、Michaelis 定数を K_m' 、最大除去率を R_{max} とする。また検査時間内の胆汁から消化管を経由する Gd-EOB-DTPA の再吸収は無視した。

静注開始時点をも $t=0$ とした t 分後の肝臓の

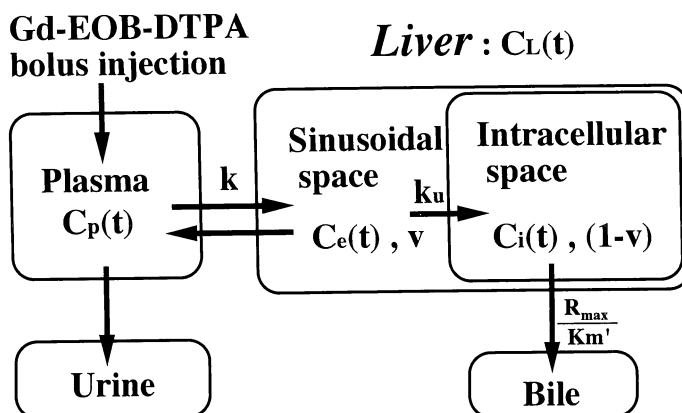


Fig. 1. Compartmental scheme for the distribution of intravenously injected Gd-EOB-DTPA. This model is composed of five compartments; 1) plasma, 2) urine, 3) sinusoidal space, 4) intrahepatic intra-hepatocellular space, and 5) bile. $C_p(t)$ is plasma concentration of Gd-EOB-DTPA, $C_e(t)$ is sinusoidal space concentration, $C_i(t)$ is intrahepatic intra-hepatocellular space concentration, v is sinusoidal space volume ratio, k is transfer coefficient of Gd-EOB-DTPA, k_u is the transportation rate into hepatic cells, R_{max} is maximal elimination rate out of hepatic cells and K_m' is Michaelis constant.

1997年6月4日受理 1997年12月1日改訂

別刷請求先 〒650 神戸市中央区中山手通 6-2-5 神戸掖済会病院放射線科 池田幸央

平均 Gd 濃度を $C_L(t)$, 類洞コンパートメント, 肝細胞コンパートメント, 血漿コンパートメントの Gd 濃度をそれぞれ $C_e(t)$, $C_i(t)$, $C_p(t)$ とすると, 次の関係式が成り立つ.

$$C_L(t) = vC_e(t) + a(1-v)C_i(t) \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.1}]$$

$$v \frac{dC_e(t)}{dt} = k\{C_p(t) - C_e(t)\} - k_u C_e(t) \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.2}]$$

$$(1-v) \frac{dC_i(t)}{dt} = k_u C_e(t) - \frac{R_{\max} C_i(t)}{K_m' + C_i(t)} \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.3}]$$

[Eq.1]中の a は, 肝細胞の内外で蛋白結合の差により Gd-EOB-DTPA の緩和能が異なる^{1),2),13)}ため, その補正係数である. 緩和能の変化を見掛けの濃度の変化として補正し, Weinmann ら¹⁾が血漿とラット肝ホモジネートにおいて各々求めた T_1 緩和能の比 1.94 を使用した.

また $C_p(t)$ は次のように記述できる¹¹⁾.

$$C_p(t) = A_1 \exp(-m_1 t) + A_2 \exp(-m_2 t) \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.4}]$$

m_1, m_2 は各々分布相, 消失相半減期の逆数であり, A_1, A_2 は投与量に依存する係数である.

この [Eq.1]~[Eq.4] が基本方程式である.

$t=0$ においては, Gd-EOB-DTPA は肝臓と腫瘍のどちらにも分布していないので, $\lim_{t \rightarrow 0^+} C_e(t) = 0$ の初期条件のもとで [Eq.2] は

$$C_e(t) = \frac{k}{v} \left\{ \frac{A_1}{(m_3 - m_1)} \exp(-m_1 t) + \frac{A_2}{(m_3 - m_2)} \exp(-m_2 t) - \frac{(A_1 + A_2)m_3 - (A_1 m_2 + A_2 m_1)}{(m_3 - m_1)(m_3 - m_2)} \times \exp(-m_3 t) \right\} \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.5}]$$

と解ける. ここで $m_3 = (k + k_u)/v$ である.

[Eq.3]はこのままでは代数的には解けないが, 一般的には $K_m' \gg C_i(t)$ の範囲で取り扱う²⁾ので, [Eq.3]は次のように近似できる.

$$(1-v) \frac{dC_i(t)}{dt} = k_u C_e(t) - \frac{R_{\max}}{K_m'} C_i(t) \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.6}]$$

この [Eq.6] を, 同様に $\lim_{t \rightarrow 0^+} C_i(t) = 0$ の初期条件のもとで解くと

$$C_i(t) = \frac{k k_u}{(1-v)v} \times \left\{ \frac{(A_1 + A_2)k_d - (A_1 m_2 + A_2 m_1)}{(k_d - m_1)(k_d - m_2)(k_d - m_3)} \times \exp(-k_d t) + \frac{(A_1 m_2 + A_2 m_1) - (A_1 + A_2)m_3}{(m_3 - m_1)(m_3 - m_2)(k_d - m_3)} \times \exp(-m_3 t) + \frac{A_1}{(m_3 - m_1)(k_d - m_1)} \exp(-m_1 t) + \frac{A_2}{(m_3 - m_2)(k_d - m_2)} \exp(-m_2 t) \right\} \quad \dots\dots\dots [\text{Eq.7}]$$

となる. ここで $k_d = R_{\max}/\{(1-v)K_m'\}$ である.

求めた [Eq.5] と [Eq.7] を [Eq.1] に代入して

$$C_L(t) = k \left\{ \frac{A_1}{(m_3 - m_1)} \exp(-m_1 t) + \frac{A_2}{(m_3 - m_2)} \exp(-m_2 t) - \frac{(A_1 + A_2)m_3 - (A_1 m_2 + A_2 m_1)}{(m_3 - m_1)(m_3 - m_2)} \times \exp(-m_3 t) \right\} + 1.94 \frac{k k_u}{v} \times \left\{ \frac{(A_1 + A_2)k_d - (A_1 m_2 + A_2 m_1)}{(k_d - m_1)(k_d - m_2)(k_d - m_3)} \right.$$

$$\begin{aligned}
 & \times \exp(-kat) \\
 & + \frac{(A_1m_2 + A_2m_1) - (A_1 + A_2)m_3}{(m_3 - m_1)(m_3 - m_2)(k_d - m_3)} \\
 & \times \exp(-m_3t) \\
 & + \frac{A_1}{(m_3 - m_1)(k_d - m_1)} \exp(-m_1t) \\
 & + \frac{A_2}{(m_3 - m_2)(k_d - m_2)} \exp(-m_2t) \} \\
 & \dots\dots\dots[\text{Eq.8}]
 \end{aligned}$$

[Eq.8]が肝実質における Gd-EOB-DTPA の見掛けの平均濃度を表す方程式である。

Gd-EOB-DTPA の緩和能の測定

Gd-EOB-DTPA は、血漿中では蛋白結合のため水中とは緩和能が異なる¹⁾ので、兎血漿に希釈して 0 mmol/l, 0.05 mmol/l, 0.1 mmol/l, 0.2 mmol/l, 0.4 mmol/l, 0.8 mmol/l に濃度調整した Gd-EOB-DTPA 溶液を、各々直径 1 cm のプラスチックシリンジに密封し、各濃度溶液の T₁ 値、T₂ 値を inversion recovery/spin-echo pair pulse sequence で測定した。

使用 MR 装置は Philips 社製 ACS-NT(1.5 T) で、膝用バードケージコイルを使用した。撮像は single slice, FOV 200 mm×80 mm, matrix size 256×160 (voxel size は 0.78×0.5×5.0 mm³) である。T₁ 値、T₂ 値の計算は

MR 装置内蔵ソフトにより行った。

測定された T₁ 値、T₂ 値の逆数を濃度に対して直線回帰させ、その傾きを緩和能とした。

血漿濃度曲線の決定

Gd-EOB-DTPA の血漿濃度曲線[Eq.4]は肝機能に大きく影響されると考えられる。本研究では、Gd-EOB-DTPA 0.05 mmol/kgBW を尾静脈より投与した肝硬変ラット5頭を、静注 9 分後、11 分後、15 分後、18 分後、22 分後に順次一頭ずつ屠殺採血し、血漿中の Gd 濃度を測定して[Eq.4]に回帰させ決定した濃度曲線を、肝硬変ラットにおける Gd-EOB-DTPA の標準血漿濃度曲線として使用した。

Gd 濃度の測定方法は、血液 1 g を 30%硝酸 10 ml に溶解後、約 180°C で有機物を加熱分解して、残渣に 8%硝酸 10 ml を加えた物を分析試料とし、誘導結合プラズマ発光分析装置(セイコー電子工業製 SPS1200A)で Gd の 342.247 nm の発光輝線強度を Gd の量に換算するものである。

正常肝ラットにおける Gd-EOB-DTPA の血漿濃度曲線、および肝機能により影響を受けないと考えられる Gd-DTPA の血漿濃度曲線については、既発表データ^{14),15)}および未発表データ (personal communication ; Nihon Schering, 1996) を使用した。

撮像方法、計算方法

正常肝ラット 5 頭、肝硬変ラット 5 頭、肝

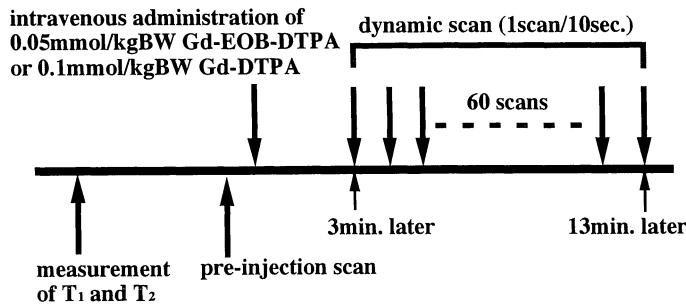


Fig. 2. Protocol of dynamic study. Images were acquired every 10 seconds for 10 minutes excepting 3 minutes after intravenous injection.

腫瘍ラット3頭には、Fig. 2 に示す手順で dynamic MRI を施行した。まず検査ごとに、肝あるいは腫瘍の最大横断面に対して inversion recovery/spin-echo pair pulse sequence で造影前の T_1 値、 T_2 値を測定し、spin-echo pulse sequence (TR 100 ms/TE 15 ms, 以下 SE 法 (100/15)) で造影前の信号強度を測定する。次に Gd-DTPA 0.1 mmol/kgBW を尾静脈より静注し、3分後より10秒ごとに SE 法 (100/15) で、10分間の連続撮像をする。Gd-DTPA の wash out 期間を数日間置いて、再度同様の手順で T_1 値、 T_2 値と造影前の信号強度を測定し、今度は Gd-EOB-DTPA 0.05 mmol/kgBW を尾静脈より静注して二回目の dynamic MRI を行った。

使用 MR 装置は Philips 社製 ACS-NT (1.5 T)、膝用バードケージコイルを使用した。撮像は single slice, FOV 200 mm × 80 mm, matrix size 256 × 80 (voxel size は 0.78 × 1.0 × 5.0 mm³) である。得られた 60 枚の画像に直径 1 cm の ROI を設定し、ROI 内の平均信号強度を以下の 2 式から Gd の濃度に換算した。

造影前の信号強度と T_1 値、 T_2 値を $S(0)$, $T_1(0)$, $T_2(0)$ とし、Gd 造影剤静注開始後 t 分における信号強度と T_1 値、 T_2 値を $S(t)$, $T_1(t)$, $T_2(t)$ とすると、SE 法では次式が成立する。

$$S(t) = S(0) \frac{\exp(-TE/T_2(t))}{\exp(-TE/T_2(0))} \times \frac{\{1 - 2 \exp(-(2TR - TE)/(2T_1(t))) + \exp(-TR/T_1(t))\}}{\{1 - 2 \exp(-(2TR - TE)/(2T_1(0))) + \exp(-TR/T_1(0))\}} \dots\dots\dots [Eq.9]$$

また $T_1(t)$, $T_2(t)$ と $T_1(0)$, $T_2(0)$ の間には、静注開始後 t 分における組織の Gd 濃度を $C(t)$ として

$$\frac{1}{T_1(t)} = \frac{1}{T_1(0)} + R_1 C(t)$$

$$\frac{1}{T_2(t)} = \frac{1}{T_2(0)} + R_2 C(t) \dots\dots\dots [Eq.10]$$

なる関係が成立している。ここで Gd-DTPA は 1.5 T では $R_1 = 4.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$, $R_2 = 5.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ である¹⁶⁾。

こうして求めた Gd の平均濃度を [Eq.8] に回帰させてパラメータの決定を行うが、Gd-DTPA と Gd-EOB-DTPA の分子量にはほとんど差が無いので、 k_u と k_d の影響の無い Gd-DTPA による dynamic MRI から肝実質と腫瘍の各々の v, k を決定し、次に Gd-EOB-DTPA による dynamic MRI から、決定された v, k を使って k_u と k_d を決定した。パラメータの決定は最小二乗法で行った。今回の解析では、腫瘍細胞内へは Gd-EOB-DTPA は取り込まれないと仮定して行った。

求めた回帰曲線と測定値との相関関係は、関与率 R^2 (相関係数の二乗) で表示した。関与率とは、測定値の変化の何%が理論曲線によって説明できるかを示すものである。また本法では静注 3 分後からのデータを解析の対象とした。以上の計算には Mathematica Ver.2.2.2 を使用した。

検討項目

正常肝、肝硬変ラットの 2 群間で k_u と k_d の値を、Mann-Whitney's U test を用いて比較した。計算には Statview-J Ver.4.02 を使用した。

肝腫瘍ラット 3 頭 4 病変について、肝実質、肝腫瘍の各々の平均 Gd 濃度曲線を求めた。次に、肝実質の Gd 濃度が最大になる時点で、TR を 100~600 ms の間で、また Gd-EOB-DTPA の投与量を 0.01~0.15 mmol/kgBW の間で変化させて、腫瘍コントラスト (肝実質の信号強度/腫瘍の信号強度) の変化と、contrast to noise ratio ((肝実質の信号強度 - 腫瘍の信号強度) / ノイズの標準偏差, 以下 CNR) の変化をシミュレートし、至適撮像条件を検討した。ノイズの標準偏差は、TR を 100 ms~800 ms の間で変化させ、他は同一条件で撮像

した、正常肝ラットの画像の無信号部の信号強度の標準偏差を、3次多項式で近似した次式を使用した。

$$\delta = -1.2 \times 10^{-7} \times TR^3 + 2.4 \times 10^{-4} \times TR^2 - 0.15 \times TR + 44$$

シミュレーションには Mathematica ver.2.2.2 を使用した。

肝腫瘍ラットの1頭を、SE法 (100/15, 300/15, 500/15, 700/15) と gradient echo pulse sequence (TR 30 ms/TE 9 ms/flip angle 60°, 以下 GRE 法 (30/9/60)), GRE 法 (60/9/60, 100/9/60, 300/9/60) で造影3分後～11分後の間に撮像し、上記シミュレーションと比較検討した。

撮像方向は冠状断, FOV 250 mm × 80 mm, matrix size 512 × 80 (voxel size は 0.49 × 1.0 × 5.0 mm³) である。撮像時間は各々1分程度になるように加算回数を調整した。

結 果

Gd-EOB-DTPA の緩和能

各濃度溶液の緩和時間は、0 mmol/l 溶液が T₁ 値 2746.6 ms, T₂ 値 590.6 ms (以下 (2746.6/590.6)), 0.05 mmol/l 溶液が (961.2/429.3), 0.1 mmol/l 溶液が (617.8/327.3), 0.2 mmol/l 溶液が (370.5/220.0), 0.4 mmol/l 溶液が (205.7/135.3), 0.8 mmol/l 溶液が (105.4/75.9) であった。これらの値から 1.5 T における血漿中の緩和能は R₁ = 11.3 s⁻¹mM⁻¹ (R² = 0.9997), R₂ = 14.4 s⁻¹mM⁻¹ (R² = 0.9999) と計算された。

血漿濃度曲線

肝硬変ラットの血漿 Gd 濃度の測定値は、9 分値 72.2 nmol/l, 12 分値 64.8 nmol/l, 15 分値 54.2 nmol/l, 18 分値 40.3 nmol/l, 22 分値 23.7 nmol/l であった。

また t=0 の状態として、投与した 0.05 mmol/kgBW の Gd-EOB-DTPA の全量が、ラ

ットの細胞外液に均等に分布した状態を仮想し、その値 0.21 mmol/l⁽⁴⁾ を t=0 の値として外挿した。以上の値から肝硬変ラットにおける Gd-EOB-DTPA の血漿濃度曲線は

$$C_p(t) = 0.16 \exp(-0.15t) + 0.048 \exp(-0.033t)$$

正常肝ラットの Gd-EOB-DTPA の血漿濃度曲線は

$$C_p(t) = 0.17 \exp(-0.18t) + 0.036 \exp(-0.043t)$$

また、Gd-DTPA の血漿濃度曲線は

$$C_p(t) = 0.16 \exp(-0.07t) + 0.052 \exp(-0.035t)$$

とした。

測定結果、計算結果

Fig. 3 に肝硬変ラットの Gd-EOB-DTPA 静注後の測定値と回帰曲線を示す。関与率 R² は 0.948 で、測定値と回帰曲線とはよく相関している。Fig. 4 には正常肝群、肝硬変群の Gd-EOB-DTPA 静注後の見掛けの平均 Gd 濃度曲線を示す。最大濃度を示すのは正常肝群で静注 5 分後、肝硬変群では 6.5 分後であり、見掛けの濃度で約 0.07 mmol/l の差がある。半減期

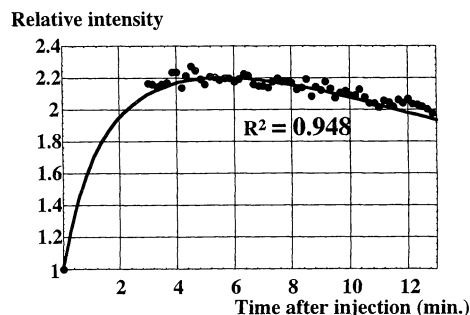


Fig. 3. Signal enhancement (SE 100/15) in cirrhotic liver of rats, after intravenous administration of 0.05 mmol/kgBW Gd-EOB-DTPA into tail vein. The dots are the measurement data and the real line is the fitted curve.

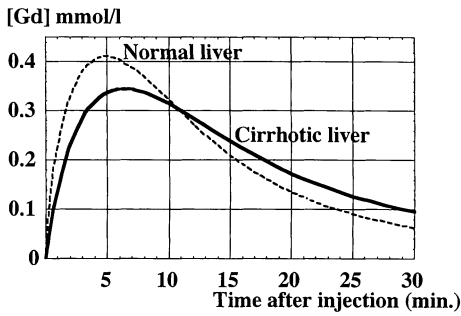


Fig. 4. Time concentration curves of Gd-EOB-DTPA in normal liver and cirrhotic liver of rats, after intravenous administration of 0.05 mmol/kgBW. The thick line is the apparent concentration curve in whole normal liver, and the dotted lines are the apparent concentration curve in whole cirrhotic liver.

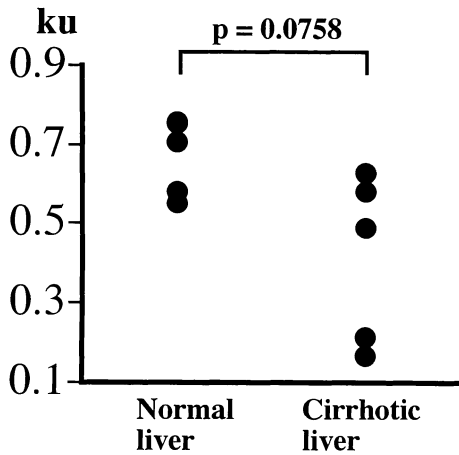


Fig. 5-A. Comparison of transportation rate of Gd-EOB-DTPA into hepatic cells in normal control and cirrhotic liver.

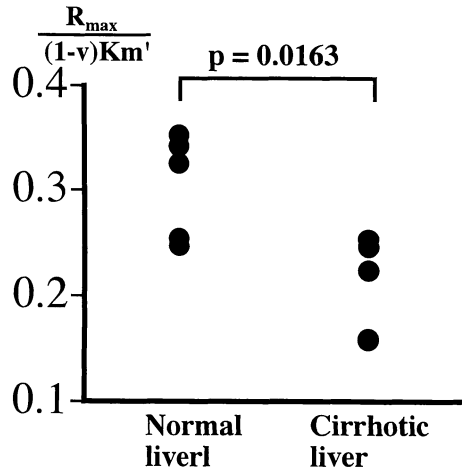


Fig. 5-B. Comparison of elimination rate of Gd-EOB-DTPA out of hepatic cells into biliary duct in normal control and cirrhotic liver.

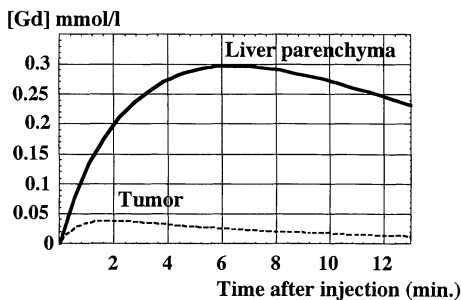


Fig. 6. Time concentration curves of Gd-EOB-DTPA in tumor and liver parenchyma of rats, after intravenous administration of 0.05 mmol/kgBW. The solid line is nominal concentration curve in whole liver parenchyma, the dotted lines are real concentration curve in tumor.

は正常肝群で約10分、肝硬変群では約14分であった。

また Fig. 5A, B には正常肝、肝硬変の2群各5例の k_u と k_a の値を示す。 k_a は正常肝では 0.30 ± 0.05 (平均値 \pm 標準偏差)、肝硬変群では 0.21 ± 0.05 と、肝硬変群で有意に ($p < 0.05$) 減少した。また k_u は正常肝群では 0.67 ± 0.10 、肝硬変群では 0.41 ± 0.21 と減少には有意差を認めないものの、肝硬変群で減少する傾向 ($p < 0.1$) が認められた。

Fig. 6 には Gd-EOB-DTPA 静注後の、肝腫瘍および周囲肝実質中の Gd の平均濃度曲線を示した。腫瘍内には、腫瘍細胞内への Gd-

EOB-DTPA の取り込みの有無にかかわらず Gd が存在する。

Fig. 7 に周囲肝実質の Gd 濃度が最大値を示す静注後 6.5 分の時点での、TR と Gd-EOB-DTPA の投与量の変化に伴う、腫瘍と肝実質の信号強度比の変化のシミュレーションを図示した。TR は短い方が腫瘍をより明瞭なコントラストで描出できる。

Fig. 8 は CNR の変化のシミュレーションで

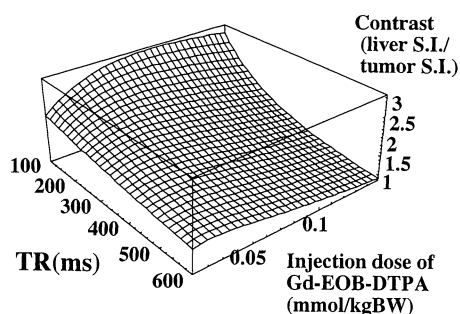


Fig. 7. Relationship among TR, injection dose of Gd-EOB-DTPA (mmol/kgBW), and contrast (signal of liver parenchyma/signal of tumor).

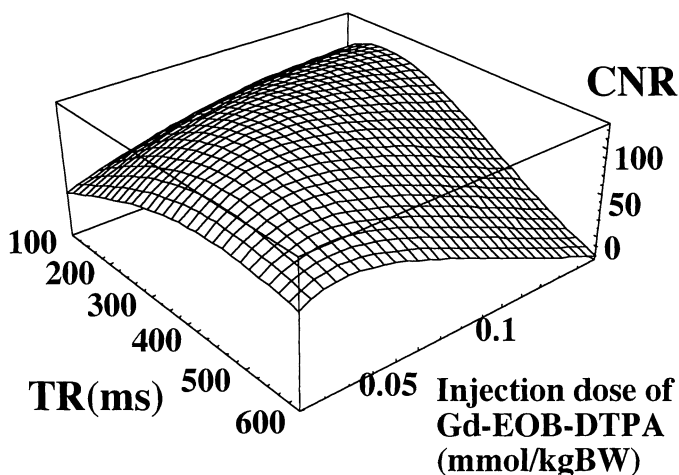


Fig. 8. Relationship among TR, injection dose of Gd-EOB-DTPA (mmol/kgBW), and contrast to noise ratio (CNR).

ある。

CNR の最大値は TR が約 400 ms, Gd-EOB-DTPA 投与量約が 0.05 mmol/kgBW で与えられる。

Fig. 9 はラット肝腫瘍の MR 像である。上記のシミュレーションを支持する結果が得られた。

考 察

コンパートメントモデルについて

本研究で用いたモデルについては幾つかの議論の余地が存在する。第一は肝臓が動脈と門脈の二重支配を受けているにも関わらず単一の血漿コンパートメントのみを設定した点である。しかし前述のように、本モデルでは各コンパートメントにおける Gd 分布の均一性を前提として、血漿中の Gd 濃度を [Eq.4] で表して、Gd 濃度の波状変動を否定している。その結果、多くの肝シンチの論文¹⁷⁾と同様、単一の血漿コンパートメントとならざるを得なかったのだが、記述の簡便性と引き替えに、秒単位以下の造影剤の変化を記述する方法と肝機能における

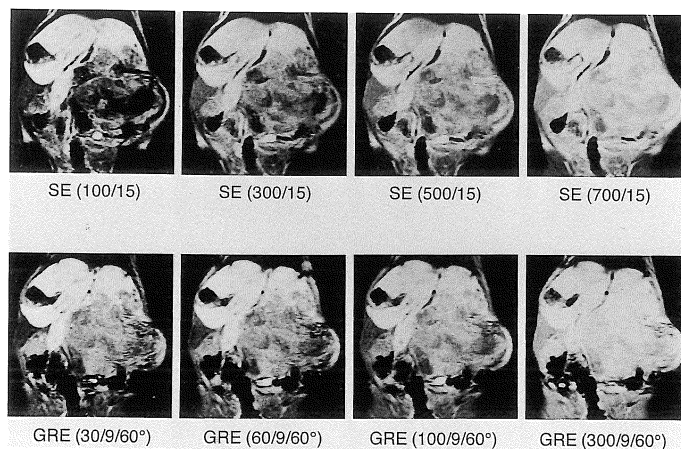


Fig. 9. Post-enhanced images with various TR in SE and GRE sequences. SE (TR 100 ms/TE 15 ms), SE (300/15), SE (500/15), SE (700/15), GRE (TR 30 ms/TE 9 ms/flip angle 60°), GRE (60/9/60), GRE (100/9/60), and GRE (300/9/60) images. The tumor was delineated more clearly with shorter TR.

動脈、門脈の各々の関与を記述するすべを失ったわけである。

また、人間における報告であるが、Gd-DTPA の bolus injection による大動脈と門脈の濃染ピークの時間差は 17.4 ± 5.6 秒と報告されており¹⁸⁾、本実験での 10 秒ごとという時間分解能では、人間においても動脈血と門脈血による肝の濃染の差を分離するのは必ずしも容易ではないと考えられる。

第二は、類洞コンパートメントの割合を v として、肝細胞コンパートメントの割合を残り $(1-v)$ とした点であるが、肝硬変では線維成分の増加が著明でこの仮定は成立しない。したがって排泄係数の比較に当たっては、肝細胞コンパートメントの割合 $(1-v)$ を消した、見掛けの排泄係数 $k_d = R_{max} / \{(1-v)K_m\}$ の値で行った。

Gd 濃度と信号強度について

静注直後に循環する高濃度の Gd-EOB-DTPA と信号強度の関係について、次の 2 点が問題となる可能性がある。1) Gd の濃度が高すぎるために起こる過緩和と、2) susceptibili-

ty effect (T_2^* 緩和効果) による信号強度の低下である。

正常肝ラットの肝の平均値 (T_1 値 472 ms, T_2 値 36 ms) を使って、SE 法 (100/15) における信号強度と Gd 濃度の関係をシミュレートすると、信号強度のピークを与える Gd 濃度は約 2 mmol/l である。一方、Fig. 4 に見られるように肝実質の最高濃度は約 0.4 mmol/l で 1/5 の濃度であり、0.05 mmol/kgBW の Gd-EOB-DTPA では、Gd 濃度は過緩和による影響を受ける程は高くない。

T_2^* 緩和効果は、組織内部での Gd-EOB-DTPA 分布の不均一による局所磁場の不均等が原因であり、当然第一循環時に一番強く出る。前述したように、本法では静注直後 3 分間の測定値を解析の対象とはしていないので、 T_2^* 緩和効果による信号強度の修飾は無視できると考えられる。

肝腫瘍の撮像条件

SE 法の場合、肝実質と腫瘍との十分なコントラストを得るためには TR を短くすべきである。Ni ら⁸⁾や Fujita ら⁹⁾が報告したように、

周囲肝実質よりも明らかに高信号となり、腫瘍細胞内へ Gd-EOB-DTPA を取り込む腫瘍は存在するが、腫瘍のコントラストが不十分な症例の多くは、撮像条件が適切でないだけのことも知れない。Gd-EOB-DTPA は腫瘍間質にも分布し、造影後には腫瘍の信号強度は上昇する。したがって、造影による信号強度の上昇は、腫瘍細胞内への Gd-EOB-DTPA の取り込みの証拠にはならないが、腫瘍間質の Gd-EOB-DTPA が wash out された後期相での腫瘍の信号強度の上昇の程度は、腫瘍細胞内への Gd-EOB-DTPA の取り込みの指標となり得るかも知れない。

腫瘍と肝実質とのコントラストが不十分な場合、Gd-EOB-DTPA の投与量を増量するという議論が出る可能性がある。しかし TR の値によって肝腫瘍と肝実質の信号強度の上昇の程度は異なり、Fig. 7 に示すように、長い TR では投与量の増加にはコントラストの改善の効果は無い。

撮像の至適条件は一般には CNR によって求められる。SE 法での CNR の最大値は TR が約 400 ms、Gd-EOB-DTPA 投与量が 0.05 mmol/kgBW 付近で与えられたが、Fig. 7 を考慮に入れると、視認性という点では更に TR を短くすべきであると考えられる。この点から Gd-EOB-DTPA による造影では、Fig. 9 のごとく、Reimer らの第二相試験の報告¹⁹⁾のように、より短い TR で良好な画像が得られる GRE 法が SE 法よりも有用であると考えられる。

肝機能と造影能

佐藤ら^{20),21)}や金ら²²⁾は、四塩化炭素によるラット肝の慢性、急性障害では、Gd-EOB-DTPA 造影による肝の信号強度曲線は、正常肝に比べて立ち上がりは緩やかになり、最大信号強度も小さくなり、信号強度の低下も遅れ、これらの変化には統計的有意差があったと報告している。特に慢性肝障害においては、肝の線維化の程度と信号強度の低下速度の遷延の程

度とはよく相関したと述べている²¹⁾。Gd-EOB-DTPA の胆道系への排泄は酵素反応によると考えられて^{2),10)~12)}おり、その意味で、信号強度の低下速度の遷延の程度が肝機能によく相関するのではないかと考えられる。今回の検討における k_a は、直接に Gd-EOB-DTPA の胆道系への排泄を測定しており、肝硬変群における有意な低下は、これらの報告を支持する結果となっている。この結果はまた、Gd-EOB-DTPA による、肝臓の信号強度の上昇の程度や低下速度が、肝機能の指標となる可能性を示しているものと考えられる。

結 語

正常肝ラット、肝硬変ラット、肝腫瘍ラットの 3 群に dynamic MRI を施行し、コンパートメントモデルを用いて Gd-EOB-DTPA の腫瘍内、肝実質内動態を解析した。

- (1) 肝腫瘍の描出には、Gd-EOB-DTPA の投与量の増加よりも TR を短くすることが有効である。
ラットにおける至適撮像条件は、SE 法では、TR が 400 ms、Gd-EOB-DTPA 投与量が 0.05 mmol/kgBW であった。
- (2) 肝硬変群では、正常肝群に比べて、胆道系への排泄を表す k_a 値の有意な ($p < 0.05$) 低下が見られた。
- (3) 肝細胞への取り込みを表す k_u 値は、肝硬変群では、正常肝群に比べて減少する傾向が ($p < 0.1$) 見られた。

稿を終えるに当たり、御指導、御助言頂きました教室員の皆様と、Gd-EOB-DTPA をご提供頂きました日本シェーリング株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) Weinmann HJ, Schuhmann-Giampier G,

- Schmitt-Willich H, et al. : A New lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med* 1991 ; 22 : 233-237
- 2) Schuhmann-Giampier G, Schmitt-Willich H, Press WR, et al. : Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992 ; 183 : 59-64
 - 3) Muhler 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 metastasis. *Radiology* 1992 ; 184 : 207-213
 - 4) Marchal G, Zhang X, Ni Y, et al. : Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats : a correlation study of MR imaging, microangiography, and histology. *Magn Reson Imaging* 1993 ; 11 : 665-674
 - 5) Clement O, Muhler A, Vexler V, et al. : Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for Contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *JMRI* 1993 ; 3 : 71-77
 - 6) Tanimoto A, Satoh Y, Yuasa Y, et al. : 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* 1997 ; 7 : 120-124
 - 7) Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. : Liver tumors : comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996 ; 200 : 59-67
 - 8) 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* 1994 ; 4 : 355-363
 - 9) Fujita M, Yamamoto R, Zieroth BF, et al. : Contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in MR imaging of hepatocellular carcinoma in mice : a comparison with superparamagnetic iron oxide. *JMRI* 1996 ; 6 : 472-477
 - 10) Schuhmann-Giampier G : Nonlinear pharmacokinetic modeling of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Arzeim-Forsch/Drug Res* 1993 ; 43 (II) : 1020-1024
 - 11) Schuhmann-Giampier G, Frenzel T, Schmitt-Willich H : Pharmacokinetics in rats, dogs and monkeys of gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Arzeim-Forsch/Drug Res* 1993 ; 43 (II) : 927-931
 - 12) Cavagna F, Tirone P, Felder E, et al. : Hepatobiliary contrast agents for magnetic resonance imaging. In : Ferruci JT, Stark DD, eds. *Liver Imaging. Current and New Techniques*. Stoneham, USA : Andover Medical, 1991 ; 384-393
 - 13) Clement O, Muhler A, Vexler V, et al. : Gadolinium-etoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent : kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992 ; 27 : 612-619
 - 14) 東 治喜, 野村茂雄, 浅野圭二 : ラットにおける Gadopentate (Gd-DTPA) の生体内動態—血漿中動態, 代謝および排泄—. *日獨医報* 1987 ; 32 : 588-592
 - 15) 東 治喜, 野村茂雄, 鷺尾兼寿 : ラットにおける Gadopentate (Gd-DTPA) の生体内動態—組織からの消失および *in vivo* でのキレート安定性—. *日獨医報* 1987 ; 32 : 593-597
 - 16) Tofts PS, Shuter B, Pope JM : Ni-DTPA doped agarose gel-a phantom material for Gd-DTPA enhancement measurements. *Magn Reson Imaging* 1993 ; 11 : 125-133
 - 17) 秀毛範至, 油野民雄, 中嶋憲一, 他 : 肝予備能評価における 99 mTc-GSA 肝シンチグラフィ定量解析法の有用性—99 mTc-PMT, 99 mTc-Sn colloid との比較—. *核医学* 1992 ; 29 : 573-583
 - 18) Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, et al. : Hepatic arterial-phase dynamic gadolinium-enhanced MR imaging : optimization with a test examination and a power injector. *Radiology* 1997 ; 202 : 268-273
 - 19) Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. : Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA : dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996 ; 199 : 177-183
 - 20) 佐藤良則, 谷本伸宏, 井筒 睦, 他 : 急性・慢性肝炎モデルにおける Gd-EOB-DTPA の経時的

- 造影効果. 日医放誌 1995 ; 55 : S213
- 21) 佐藤良則, 谷本伸宏, 湯浅祐二, 他 : 慢性肝炎モデルにおける Gd-EOB-DTPA の経時的造影効果の比較. 日磁医誌 1996 ; 16 : S125
- 22) 金 東石, 村上卓道, 津田 恭, 他 : 急性肝障害モデルにおける Gd-EOB-DTPA による肝機能評価. 日医放誌 1996 ; 56 : S139

A Compartmental Analysis of the Distribution of Gd-EOB-DTPA in Normal Liver, Cirrhotic Liver and Liver Tumor in Rats Using Dynamic MR Imaging

Yukio IKEDA, Kazutaka IZUMIYAMA, Michio KONO

*Department of Radiology, Kobe University School of Medicine
7-5 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650*

For assessment of suitable sequences and suitable doses of Gd-EOB-DTPA for the delineation of liver tumors and the evaluation of liver function, dynamic MRI was performed in normal rats, rats with cirrhosis and rats with liver tumors. Dynamic MR images (conventional spin-echo pulse sequence, TR 100 ms/TE 15 ms) were obtained every 10 seconds over 10 minutes following an intravenous injection of Gd-EOB-DTPA. The tetraexponential concentration curve of Gd-EOB-DTPA was fitted to a theoretical model based on compartmental analysis.

In this model, Michaelis-Menten type saturation kinetics were applied to the process of elimination of Gd-EOB-DTPA from hepatic cells. Using this method, the transportation rate of Gd-EOB-DTPA into hepatic cells and the elimination rate of Gd-EOB-DTPA from hepatic cells were measured. The elimination rate from hepatic cells was significantly lower ($p < 0.05$) and the transportation rate into hepatic cells showed a decreasing trend ($p < 0.1$) in the rats with liver cirrhosis relative to that of the normal controls.

The simulation revealed that with increasing TR, tumors were delineated less clearly, and with increasing doses of Gd-EOB-DTPA, the contrast (signal intensity of liver parenchyma/signal intensity of tumor tissue) was increased with short TR values (≈ 100 ms) but was decreased with long TR values (≈ 600 ms). The contrast to noise ratio was highest with 400 ms TR and 0.05 mmol/kgBW injection of Gd-EOB-DTPA.