

# 肝細胞癌における超常磁性酸化鉄 SH U 555 A の 経時的造影効果の検討 —臨床前期第Ⅱ相試験—

谷本伸弘<sup>1</sup>, 平松京一<sup>1</sup>, 大友 邦<sup>2</sup>, 村上卓道<sup>3</sup>,  
中村仁信<sup>3</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学放射線診断科 <sup>2</sup>山梨医科大学放射線部 (現東京大学放射線科)  
<sup>3</sup>大阪大学放射線科

## はじめに

MRI用造影剤としては従来、Gd-DTPAを代表とするガドリニウムのキレート製剤が、T<sub>1</sub>を短縮して信号強度を上昇させ組織コントラストを向上させる陽性造影剤として広く使用されている。これらは静脈内投与後は非特異的に分布し、dynamic撮像法を用いての肝血管腫と肝細胞癌の鑑別診断や、腫瘍のvascularityの評価などに用いられているが<sup>1)</sup>、hypovascularな小腫瘍の検出には十分なコントラストが得られないことも多い。

近年、臓器特異性をもつ造影剤の研究が行われており、なかでも超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide: 以下 SPIO) は動物実験において、肝MRIでの有効性が報告されている<sup>2),3)</sup>。SPIOはGd-DTPA等と異なり、肝の細網内皮系 (reticuloendothelial system: 以下 RES) 細胞に貪食され、強力な局所磁場攪乱効果 (susceptibility effect) により、T<sub>2</sub> (T<sub>2</sub><sup>\*</sup>) 短縮効果を示す。したがって、肝実質の信号を低下させ、RESを持たない腫瘍を高信号に描出することから、微小肝癌の検出にも

優れ、病巣の検出能向上が期待されている。

ドイツ・シェーリング社が開発した肝臓用MRI造影剤SH U 555 Aは、SPIOとカルボキシデキストランとの複合体の安定なコロイド液である<sup>3)</sup>。本剤は生体内でRESに取り込まれた後に分解され、鉄代謝系に入り生体内で利用される。国内外における臨床第Ⅰ相試験<sup>4),5)</sup>の結果、本剤は健常人において血中から約5分の半減期で速やかに消失し、また、10 μmol Fe/kgを投与1時間以降、肝実質の信号強度が投与前の約20%まで低下した。今回、本邦にて頻度の高い慢性肝疾患を合併した肝細胞癌症例でのSH U 555 Aの経時的造影効果と安全性を検討する目的で、10 μmol Fe/kgを投与量としたSH U 555 Aの臨床前期第Ⅱ相試験を実施したので結果を報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

本試験は慶應義塾大学、山梨医科大学、大阪大学の3施設において、治験審査委員会での治験実施の承認が得られた後、超音波やCT、単

キーワード MRI, liver, HCC, SPIO, SH U 555 A

純 MRI などの画像診断で肝臓に病巣が確認された、年齢  $61.8 \pm 8.1$  歳、体重  $58.1 \pm 10.3$  kg (いずれも平均  $\pm$  標準偏差) の原発性肝細胞癌患者を対象として、1994 年 7 月から 10 月に実施した。治験実施にあたっては、担当医師は治験の内容およびいつでも同意を撤回できることを患者に十分に説明したうえで、患者の自由意志による同意を文書により得た。なお、以下の患者は対象外とした。①一般状態の極度に悪い患者。②重篤な心疾患・腎障害を有する患者。③ヘモクロマトーシス、ヘモジデローシスの患者。④鉄剤による治療を行っているか、又は必要とする患者。⑤食道静脈瘤の治療を現在受けている患者。⑥血液凝固時間延長により病態が悪化する可能性のある患者。⑦Child 分類 C の患者。⑧急性肝炎、肝膿瘍、重症の感染症の患者。⑨妊娠中あるいは妊娠している可能性のある婦人、又は授乳中の婦人。⑩MRI 禁忌の患者。⑪本剤を一度投与した患者。⑫担当医師が対象として不適当と判断した患者。⑬試験期間中に放射線療法、TAE、エタノール注入療法等の臨床検査値に影響を及ぼすような治療を行う患者。⑭本剤投与前 24 時間から投与後 72 時間までに biopsy や手術、造影検査 (X 線、MRI) を行う患者。

## 2. 試験薬剤

SH U 555 A は、SPIO 結晶をカルボキシデキストランで被覆した粒子の安定なコロイド液で、色調は暗褐色-赤褐色である。物理化学的性質は、濃度  $0.5 \text{ mol Fe/l}$ 、コロイドの粒子径が約  $55 \text{ nm}$  (光子相関分光法)、結晶コアの粒子径が  $4.2 \text{ nm}$  (電顕法)、浸透圧が  $319 \text{ mOsmol/kg}$  ( $37^\circ\text{C}$ )、粘度  $1.03 \text{ cP}$  ( $37^\circ\text{C}$ ) であり、 $T_2$  緩和度は  $168 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  ( $0.47 \text{ T}$ )<sup>6)</sup> である。

## 3. 投与量および投与方法

投与量は臨床第 I 相試験で十分な肝実質の信号低下が得られた  $10 \mu\text{mol Fe/kg}$  ( $0.02 \text{ ml/kg}$ )<sup>5)</sup> を  $2.0 \text{ ml/分}$  以下の注入速度で肘静脈より

単回静脈内投与した。投与量は  $1.2 \pm 0.2 \text{ ml}$ 、投与に要した時間は  $64.0 \pm 17.4$  秒 (いずれも平均  $\pm$  標準偏差) であった。

## 4. MRI 撮像方法

使用 MRI 装置、パルス系列と撮像条件、撮像タイミングは、実施 3 施設間ですべて統一した。MRI 装置は GE 社製超伝導 MRI 装置 Signa ( $1.5 \text{ T}$ ) を用いた。使用パルス系列および撮像条件はプロトン密度強調スピンエコー法 (以下 PD-SE:  $2000/30/2$  [TR/TE/excitations], matrix:  $128 \times 256$ , field of view [FOV]:  $28 \sim 32 \text{ cm}$ , スライス厚  $5 \sim 7 \text{ mm}$ , gap  $2.5 \sim 3.0 \text{ mm}$ ),  $T_2$  強調スピンエコー法 (以下  $T_2$ -SE:  $2000/80/2$ , 以下 PD-SE に同じ),  $T_1$  強調スピンエコー法 (以下  $T_1$ -SE:  $400/$  最短 TE/2, matrix:  $192 \times 256$ , 以下 PD-SE に同じ),  $T_2^*$  グラディエントエコー法 (以下  $T_2^*$ GRE:  $30/11/30^\circ/1$  [TR/TE/flip angle/excitations], matrix:  $256 \times 256$ , flow compensation 併用, スライス厚:  $8 \sim 10 \text{ mm}$ , FOV:  $40 \sim 48 \text{ cm}$ ) である。撮像タイミングは投与前、投与後 10 分, 25 分, 40 分, 60 分に経時的に PD-SE および  $T_2$ -SE を撮像した。更に、投与後 24 時間又は 48 時間に PD-SE と  $T_2$ -SE を追加撮像し、各症例について合計 6 回の撮像を行った。また、投与直前、投与後 1 時間、投与後 24 時間又は 48 時間後には  $T_1$ -SE および  $T_2^*$ GRE を撮像した。可能な症例では投与後 1 か月から 2 か月での撮像も実施した。

## 5. 造影効果判定

### 1) 信号強度測定

造影効果を定量的に比較するため、各撮像時間ごとに得られた PD/  $T_2$ -SE 画像における腫瘍部、および非腫瘍部 (肝実質)、バックグラウンドに関心領域 (region-of-interest: ROI) を設定し信号強度を測定した。ROI は肝内では血管、バックグラウンドではゴーストアーチファクトを避け、原則として同一部位・同一の

1998 年 7 月 28 日受理 1998 年 8 月 26 日改訂

別刷請求先 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学放射線診断科 谷本伸弘

大きさを100ピクセル以上を目安として設定した。測定した信号強度をもとに、肝実質の信号/雑音比 (signal to noise ratio: 以下 SNR = 肝実質の信号強度/バックグラウンド・ノイズの標準偏差), 各撮像時間ごとの SNR の投与前後の比 (relative enhancement: 以下 RE = 投与後の SNR/投与前の SNR), 病巣と肝実質のコントラスト/雑音比 (contrast to noise ratio: 以下 CNR = [腫瘍の信号強度 - 肝実質の信号強度]/バックグラウンド・ノイズの標準偏差) をそれぞれ算出した。

## 2) 肝実質と病巣のコントラスト

SH U 555 A 投与前後に撮像した全画像について、腫瘍部と非腫瘍部 (肝実質) とのコントラストを各施設の担当医師が肉眼的評価により、下記の基準に従い判定した。

- 3+: 肝と病巣のコントラストは極めて明瞭
- 2+: 肝と病巣のコントラストは明瞭
- 1+: 肝と病巣のコントラストはやや明瞭
- : 肝と病巣のコントラストは不明瞭
- ×: 判定不能

## 3) 造影による診断能の向上性

SH U 555 A 投与前後の画像 (PD/T<sub>2</sub>-SE) を比較し、病巣の大きさ、位置、辺縁の鮮明さ等により、造影による診断能の向上性を各施設の担当医師が肉眼的評価により、下記の判定基準に従って判定した。また、診断能の向上性の評価内容として、造影したことにより病巣の「存在診断」、「拡がり診断」、「質的診断」のいずれに対して寄与したかについても判定した。

- 3+: 造影により診断能は大きく向上した
- 2+: 造影により診断能は向上した
- 1+: 造影により診断能はやや向上した
- ±: 造影により診断能は向上しなかった
- : 造影により診断能は低下した
- ×: 判定不能

## 6. 安全性

### 1) バイタルサイン (血圧, 脈拍数)

SH U 555 A 投与直前および投与後 (検査終了直後) に血圧および脈拍数を測定した。投与

前値に比較し、投与後の値に異常変動が認められた場合には、追跡調査を行った。また、異常変動が認められた場合、異常変動と治験薬との関連性を下記に従って判定した。

- 1: 関連性なし
- 2: 関連性は考えにくい
- 3: 関連性の可能性あり
- 4: 恐らく関連性あり
- 5: 明らかに関連性あり

### 2) 臨床症状

SH U 555 A 投与前と比較し、治験薬投与後 48~72 時間 (臨床検査採血時) までの患者の臨床症状の変化の有無を確認した。治験薬投与中および投与後に患者で新たに見られた、あるいは増悪した臨床症状 (副作用) があつた場合は、その症状、投与後の発現時間、持続時間、重篤度 (判定基準: 重篤でない・重篤である)、程度 (判定基準: 軽度・中等度・高度)、処置、転帰および治験薬との関連性 (判定基準: 1) と同様) を判定した。

### 3) 臨床検査

SH U 555 A 投与直前、投与後 4~6 時間および投与後 48~72 時間に採血し、株式会社エス・アール・エル八王子ラボにて下記項目の測定を一括して行った。尿検査は投与直前、および投与後 48~72 時間に各実施施設にて下記項目の測定を行った。臨床検査値は投与前後の測定値を比較して異常変動の有無を判定した。異常変動が認められた場合には可能な限り回復までの追跡調査を行い、治験薬との関連性 (判定基準: 1) と同様) を判定した。

血液一般検査: 白血球数, 赤血球数, 血小板数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積 (MCV), 白血球分画

血液生化学検査: GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, ALP, LDH, アミラーゼ, 総蛋白, アルブミン, BUN, クレアチニン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 血清鉄, TIBC, UIBC, フェリチン, トランスフェリン, Na, K, Ca, Cl

血液凝固系検査: 活性部分トロンボプラスチン

時間 (APTT), 凝固因子 XI

尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン (定性・半定量)

#### 4) 概括安全度

バイタルサイン, 臨床症状, 臨床検査値の変動, および副作用の有無などを下記基準に従い総合的に判定した.

- 1: 安全である (副作用等がない)
- 2: ほぼ安全である (軽度の副作用等があったが, 臨床的に特に問題がなかった)
- 3: 安全性に問題あり (副作用等のため処置を必要とした)
- 4: 安全性に極めて問題あり (不可逆的の症状が残った, あるいは患者の生命に危険が及んだもの)

5: 判定不能

#### 7. 臨床的有用性

造影効果および概括安全度の評価などから総合的に下記基準に従い判定した.

- 1: 極めて有用
- 2: 有用
- 3: やや有用
- 4: 好ましくない
- 5: 使用に耐えない
- 6: 判定不能

#### 8. 統計解析

##### 1) MR 信号強度比 (SNR, RE, CNR)

各測定時期の MR 信号強度比の統計解析には, 臨床第 I 相試験の結果<sup>5)</sup>から, 肝信号低下のピークとほぼ同等の効果が得られた投与後 1 時間を基準とした経時的分散分析 (repeated measurement [compound symmetry]: 測定時期内の相関性を考慮した分散分析) を用いた. 投与後 24 時間と 48 時間両時点の測定値が得られた症例がないため, 24 時間と 48 時間の間の比較は行わなかった.

##### 2) 肝と病巣のコントラスト, 造影による診断能の向上性

撮像時間間の判定の差は Friedman 検定, 時間間の比較は Tukey 検定を用いた.

##### 3) 臨床検査, およびバイタルサイン

投与前後の実測値の変動の有無は, paired t 検定を用いた.

##### 4) 概括安全度, および有用性

概括安全度は安全 (1: 安全) の頻度を, 有用性は有用 (2: 有用) 以上の頻度を求めた.

## 結 果

文中および表中の値は平均値, あるいは平均値±標準偏差 (S.D.) で示した.

### 1. 対 象

対象は全例入院患者で, 画像診断 (超音波, CT, MRI) により病巣が確認された肝細胞癌患者 19 例で, 内訳は男性 13 例, 女性 6 例であり, 全例肝硬変 (Child A: 16 例, Child B: 3 例) を合併していた.

### 2. 造影効果

#### 1) 信号強度測定

19 例全例において規定の時間に MR 撮像が行われ, 信号強度が測定された. 9 例は投与後 24 時間, 10 例は投与後 48 時間に撮像された. また投与後 1~2 か月の撮像を実施した症例は 3 例であった.

・ SNR (Table 1)

SNR は PD-SE では投与後 25 分 (投与前 63.5→31.9), T<sub>2</sub>-SE では投与後 40 分 (投与前 21.9→7.8) に最も低下を示した. PD-SE, T<sub>2</sub>-SE における投与前後の比較では, 10~60 分で有意な肝 SNR の低下を示したが (p=0.0001), 投与後 10~60 分の間では有意差は認められず, 肝臓 SNR の低下は同程度であった. PD-SE では投与後 10~60 分と 24 時間との間に傾向差 (p=0.0758) が, T<sub>2</sub>-SE では投与後 10~60 分と 24 時間 (p=0.0040), 48 時間 (p=0.0121) のいずれの間にも有意差が認められ, 投与 24 時間以降での本剤の肝に対する造影効果の減弱が示された. 投与後 1~2 か月に画像が得られた 3 例では肝 SNR はほぼ投与前値まで回復していた.

Table 1. Signal to Noise Ratio (SNR) of Liver Parenchyma

Pulse Sequence	SNR						ANOVA			
	Time	n	Mean	S.D.	Min.	Max.	Source	df	F	p-value
PD-SE	Pre-injection	19	63.5	21.6	30.245	105.500	Time	6	19.460	0.0001 **
	10 min.	19	33.9	12.2	13.793	58.538	60 vs. 40	1	0.640	0.4260
	25 min.	19	31.9	11.5	17.721	55.422	(60 40) vs. 25	1	0.270	0.6067
	40 min.	19	32.1	14.0	8.400	60.274	(60 40 25) vs. 10	1	0.090	0.7635
	60 min.	19	34.9	19.0	14.726	102.041	Before vs. (10~60)	1	114.660	0.0001 **
	24 hrs.	9	38.8	22.0	12.043	78.423	(10~60) vs. 24h	1	3.230	0.0758 +
	48 hrs.	10	36.9	11.9	20.209	50.968	(10~60) vs. 48h	1	0.330	0.5653
	1-2 months	3	64.7	12.2	50.750	72.973				
T2-SE	Pre-injection	19	21.9	8.3	9.659	40.320	Time	6	38.540	0.0001 **
	10 min.	19	8.4	2.3	5.424	12.516	60 vs. 40	1	0.460	0.4973
	25 min.	19	9.0	3.6	4.511	15.857	(60 40) vs. 25	1	0.750	0.3894
	40 min.	19	7.8	3.3	2.848	15.698	(60 40 25) vs. 10	1	0.010	0.9433
	60 min.	19	8.6	3.3	4.202	16.267	Before vs. (10~60)	1	229.210	0.0001 **
	24 hrs.	9	13.1	3.4	8.790	18.607	(10~60) vs. 24h	1	8.730	0.0040 **
	48 hrs.	10	10.7	2.8	5.833	15.504	(10~60) vs. 48h	1	6.560	0.0121 *
	1-2 months	3	23.3	6.8	19.308	31.208				

Repeated measurement ANOVA with compound symmetry. +: p<0.1, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

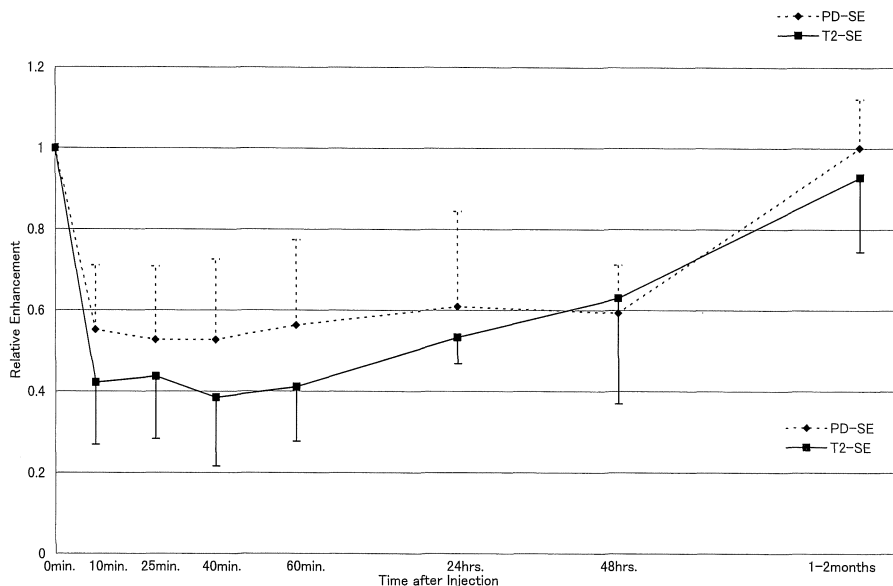


Fig. 1. Time course of relative enhancement (RE) after the administration of SH U 555 A. Mean + S.D. measured on PD-SE images and mean - S.D. measured on T2-SE images is shown, respectively.

・ Relative enhancement (Fig. 1)

肝実質 SNR の前後比 (RE) は、投与後 10 分に PD-SE では 0.552, T<sub>2</sub>-SE では 0.422 まで低下し、その後 PD-SE では投与後 40 分 (0.525), T<sub>2</sub>-SE では投与後 40 分 (0.385) で最大の信号低下を示した。

・ CNR (Table 2)

PD-SE において、CNR は投与前 4.5 から投与後 10 分で 33.1 と上昇し、投与後 40 分で最高値 41.0 に達し、投与後 60 分でもほぼ同等の 40.3 を示した。投与後 10 分と 40~60 分の CNR の比較では有意差 (p=0.0460) が、

Table 2. Tumor/Liver Contrast to Noise Ratio (CNR)

Pulse Sequence	CNR						ANOVA			
	Time	n	Mean	S.D.	Min.	Max.	Source	df	F	p-value
PD-SE	Pre-injection	19	4.5	5.9	-3.731	16.022	Time	6	18.520	0.0001 **
	10 min.	19	33.1	18.4	3.080	68.254	60 vs. 40	1	0.030	0.8659
	25 min.	19	33.9	18.8	4.051	75.862	(60 40) vs. 25	1	3.330	0.0714 +
	40 min.	19	41.0	30.2	3.398	146.575	(60 40) vs. 10	1	4.090	0.0460 *
	60 min.	19	40.3	24.4	-2.507	92.424	Before vs. (10~60)	1	91.890	0.0001 **
	24 hrs.	9	21.9	13.3	2.935	42.808	(10~60) vs. 24h	1	3.560	0.0625 +
	48 hrs.	10	19.3	13.3	7.641	52.830	(10~60) vs. 48h	1	25.270	0.0001 **
	1-2 months	3	9.4	11.8	-3.378	20.031				
T2-SE	Pre-injection	19	8.8	4.5	0.625	16.654	Time	6	12.550	0.0001 **
	10 min.	19	18.3	10.7	0.730	38.346	60 vs. 40	1	0.010	0.9097
	25 min.	19	19.0	10.0	0.816	40.346	(60 40) vs. 25	1	0.010	0.9348
	40 min.	19	19.0	9.3	0.200	39.000	(60 40 25) vs. 10	1	0.400	0.5311
	60 min.	19	19.1	11.0	0.154	42.269	Before vs. (10~60)	1	71.950	0.0001 **
	24 hrs.	9	17.0	10.1	1.583	31.643	(10~60) vs. 24h	1	0.000	0.9711
	48 hrs.	10	16.4	9.5	7.156	36.620	(10~60) vs. 48h	1	6.210	0.0146 *
	1-2 months	3	11.1	5.9	4.478	15.885				

Repeated measurement ANOVA with compound symmetry. +: p&lt;0.1, \*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01

Table 3. Contrast of Lesion(s) to Liver Parenchyma

Pulse Sequence	Timing	n	Contrast				≥2+ (%)	Tukey multiple comparison (p-value)						Friedman test (p-value)	
			3+	2+	1+	-		10 min.	25 min.	40 min.	60 min.	24 hrs.	48 hrs.		
PD-SE	Pre.	19	-	2	8	9	10.5	Pre.	0.000 **	0.000 **	0.000 **	0.000 **	0.000 **	0.147	0.000 **
	10 min.	19	12	6	1	-	94.7	10 min.	1.000	1.000	1.000	0.905	0.047 *		
	25 min.	19	12	6	1	-	94.7	25 min.	1.000	1.000	0.905	0.047 *			
	40 min.	19	12	6	1	-	94.7	40 min.	1.000	0.905	0.047 *				
	60 min.	19	13	4	2	-	89.5	60 min.	0.905	0.047 *					
	24 hrs.	9	4	4	1	-	88.9								
	48 hrs.	10	2	3	5	-	50.0								
	1-2 months	3	1	-	-	2	33.3								
T2-SE	Pre.	19	2	6	8	3	42.1	Pre.	0.000 **	0.000 **	0.000 **	0.000 **	0.003 **	0.492	0.000 **
	10 min.	19	9	7	3	-	84.2	10 min.	1.000	0.997	0.994	0.999	0.283		
	25 min.	19	10	6	3	-	84.2	25 min.	1.000	1.000	0.987	0.169			
	40 min.	19	10	7	2	-	89.5	40 min.	1.000	0.943	0.092 +				
	60 min.	19	11	5	3	-	84.2	60 min.	0.929	0.081 +					
	24 hrs.	9	5	2	1	1	77.8								
	48 hrs.	10	2	4	4	-	60.0								
	1-2 months	3	1	-	-	2	33.3								
T2*GRE	Pre.	19	-	1	4	14	5.3	Pre.	0.000 **	0.003 **	0.629		0.000 **		
	40 min.	1	1	-	-	-	100.0	60 min.	0.668	0.034 *					
	60 min.	7	4	3	-	-	100.0								
	24 hrs.	9	4	4	1	-	88.9								
	48 hrs.	10	-	-	4	6	0.0								
	1-2 months	3	1	-	1	1	33.3								
T1-SE	Pre.	19	1	4	6	8	26.3	Pre.	0.814	0.344		0.343			
	24 hrs.	9	1	3	5	-	44.4								
	48 hrs.	10	-	1	6	3	10.0								
	1-2 months	3	1	-	-	2	33.3								

Tukey multiple comparison, Friedman test; +: p&lt;0.1, \*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01

n: number of cases

また投与後25分と40~60分とでは傾向差 (p=0.0714) が認められた。投与後24時間ではCNRは21.9, 48時間では19.3と低下し, 投与後10~60分と投与後24時間との比較では傾向差 (p=0.0625) が, 投与後48時間との比較では有意差 (p=0.0001) が認められた。

T2-SEにおいては, CNRは投与前8.8から

投与後10分で18.3と上昇し, 投与後60分で最高値19.1を示したが, 投与後10~60分の期間では有意差は認められなかった。また投与後24時間では17.0, 48時間では16.4と低下し, 10~60分と48時間との比較では有意差 (p=0.0146) が認められた。

2) 肝実質と病巣のコントラスト (Table 3, Fig. 2)

3例で得られた投与後1~2か月の撮像のデータ, 1例で得られた投与後40分のT<sub>2</sub>\*GREのデータは以下の解析からは除外した.

PD-SEにおいてコントラスト判定が2+以上を示した症例の比率は, 投与前の10.5%に

対し, 投与後には10分から40分で94.7%, 60分で89.5%, 24時間で88.9%と有意に向上した. 投与48時間後では50.0%に低下し, 投与後10分から60分の各時期と比較して, 有意差が認められた.

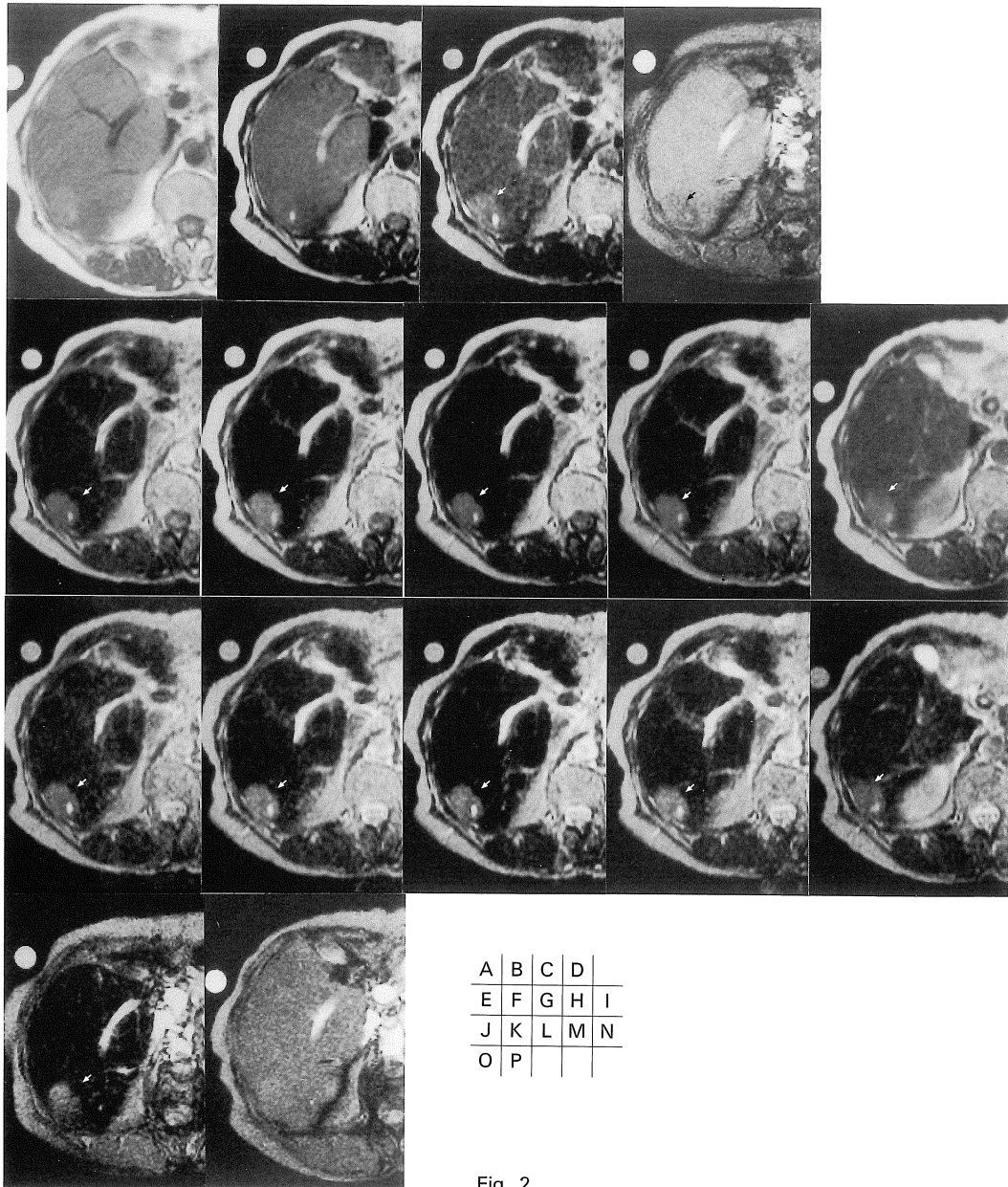


Fig. 2.

T<sub>2</sub>-SE においてコントラスト判定が 2+以上を示した症例の比率は、投与前の 42.1%に対し、投与後 10 分と 25 分には 84.2%，投与後 40 分には 89.5%，投与後 60 分には 84.2%と有意に向上した。投与後 24 時間では 77.8%，48 時間では 60.0%に低下した。

T<sub>2</sub>\*GRE においてコントラスト判定が 2+以上を示した症例の比率は、投与前の 5.3%に対し、投与後 60 分で 100.0%，投与後 24 時間では 88.9%を示したが、投与後 48 時間では 0.0%に低下した。

T<sub>1</sub>-SE では、造影前と造影後いずれの時期間でも統計学的な有意差は認められなかった。代表的な一例を Fig. 2 に示す。

### 3) 造影による診断能の向上性 (Table 4)

PD-SE において診断能の向上性が 2+以上

と判定された症例の比率は、投与後 10 分から 40 分では 94.7%，60 分では 89.5%，24 時間では 88.9%であった。48 時間後には 50.0%に低下し、投与後 10 分から 60 分の各時期と比較して、有意の低下を示した。T<sub>2</sub>-SE において診断能の向上性が 2+以上と判定された症例の比率は、投与後 10 分から 40 分では 84.2%，60 分では 78.9%，24 時間では 66.7%，48 時間では 60.0%であった。投与後 10 分から 60 分の各時期と 48 時間との間には有意差が認められた。

Table 5 に診断能の向上性の評価内容を示した。PD-SE では投与後 10 分から 40 分までの時相にて、16 例 (84.2%) で存在および拡がり診断、1 例 (5.3%) で質的診断における診断能の向上性が評価された。投与後 60 分では

Table 4. Improvement of Diagnosis by Enhancement

Pulse Sequence	Time	n	Improvement of Diagnosis					≥2+ (%)	Tukey multiple comparison (p-value)					Friedman test (p-value)
			3+	2+	1+	±	-		25 min.	40 min.	60 min.	24 hrs.	48 hrs.	
PD-SE	10 min.	19	12	6	1		94.7	10 min.	1.000	1.000	1.000	0.988	0.000 **	0.000**
	25 min.	19	12	6	1		94.7	25 min.		1.000	1.000	0.988	0.000 **	
	40 min.	19	12	6	1		94.7	40 min.			1.000	0.988	0.000 **	
	60 min.	19	13	4	1	1	89.5	60 min.				0.988	0.000 **	
	24 hrs.	9	5	3	1		88.9							
	48 hrs.	10	1	4	5		50.0							
	1-2 months	3				2	1	0.0						
T2-SE	10 min.	19	7	9	2	1	84.2	10 min.	0.997	1.000	0.997	0.340	0.000 **	0.000**
	25 min.	19	8	8	2	1	84.2	25 min.		0.997	0.932	0.154	0.000 **	
	40 min.	19	7	9	2	1	84.2	40 min.			0.997	0.340	0.000 **	
	60 min.	19	7	8	3	1	78.9	60 min.				0.598	0.001 **	
	24 hrs.	9	4	2	2	1	66.7							
	48 hrs.	10		6	2	2	60.0							
	1-2 months	3				2	1	0.0						

Tukey multiple comparison, Friedman test ; +: p<0.1, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

n: number of cases

### Fig. 2. Hepatocellular carcinoma (66-year-old female)

A-D : Pre-contrast T<sub>1</sub>-SE (A : 400/20/2 [TR/TE/excitations]), PD-SE (B : 2000/30/2), T<sub>2</sub>-SE (C : 2000/80/2), and T<sub>2</sub>\*GRE (D : 30/11/30°/1 [TR/TE/flip angle/excitations]) MR images ; A tumor is demonstrated as a mass of slightly high intensity in the posterior segment of the right lobe on T<sub>2</sub>-SE (arrows in C), and of slightly low intensity on T<sub>2</sub>\*GRE (arrows in D), respectively. The tumor is hardly visible on T<sub>1</sub>-SE (A) and PD-SE (B) images.

E-P : MR images taken 10 minutes (E : PD-SE, J : T<sub>2</sub>-SE), 25 minutes (F : PD-SE, K : T<sub>2</sub>-SE), 40 minutes (G : PD-SE, L : T<sub>2</sub>-SE), 60 minutes (H : PD-SE, M : T<sub>2</sub>-SE, O : T<sub>2</sub>\*GRE), and 48 hours (I : PD-SE, N : T<sub>2</sub>-SE, P : T<sub>2</sub>\*GRE) after injection of 10 μmol Fe/kg SH U 555 A. The signal intensity of the liver parenchyma decreases and the tumor is clearly visible up to 60 minutes after injection (arrows in E, F, G, H, J, K, L, M, O).

Liver signal decrease is still maintained on PD-SE (I), T<sub>2</sub>-SE (N), and T<sub>2</sub>\*GRE (P) images 48 hours after injection. However, tumor-liver contrast is decreased on a T<sub>2</sub>\*GRE (P) image as compared with pre-contrast state (D).



Table 5. Evaluated Items in Improvement of Diagnosis by Enhancement

Pulse Sequence	Diagnostic Improvement (Evaluated Items)	Time after Injection											
		10 min.		25 min.		40 min.		60 min.		24 hrs.		48 hrs.	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PD-SE	Visualization of lesion(s)	16	84.2	16	84.2	16	84.2	17	89.5	6	66.7	10	100.0
	Characterization of lesion(s)	1	5.3	1	5.3	1	5.3	1	5.3	2	22.2	0	0.0
	Delineation of lesion(s)	16	84.2	16	84.2	16	84.2	16	84.2	9	100.0	6	60.0
T2-SE	Visualization of lesion(s)	14	73.7	14	73.7	14	73.7	14	73.7	3	33.3	8	80.0
	Characterization of lesion(s)	1	5.3	1	5.3	1	5.3	1	5.3	1	11.1	0	0.0
	Delineation of lesion(s)	12	63.2	12	63.2	12	63.2	12	63.2	8	88.9	4	40.0

n: number of cases

存在診断において診断能の向上性が評価された症例が17例(89.5%)に増加した。投与後24時間では6例(66.7%)で存在診断に、9例(100.0%)で拡がり診断に、2例(22.2%)に質的診断における診断能の向上性が評価された。投与後48時間では10例(100.0%)で存在診断、6例(60.0%)で拡がり診断に向上性が認められた。T<sub>2</sub>-SEでは投与後24時間で3例(33.3%)に存在診断、8例(88.9%)に拡がり診断の診断能の向上性が評価されたが、投与後10分から60分までの評価からの低下が認められた。投与後48時間では、8例(80.0%)で存在診断、4例(40.0%)で拡がり診断に向上性が認められた。

なお、投与後10~60分で造影による診断能の向上性が認められなかったと判定された症例が1例あった。投与後10~60分までの間では、PD-SE, T<sub>2</sub>-SEいずれの撮像法でも肝実質および腫瘍両者の信号低下が認められ、肝と腫瘍のコントラストは投与前と変化がなかったため、診断能の向上性なしと判断された。本症例は腫瘍内部のRESの存在が示唆されたが、投与後24時間の画像では肝実質に比較し腫瘍内部の信号低下の回復が早く、腫瘍の描出は良好となった。

### 3. 安全性

#### ・バイタルサイン

血圧測定では、投与前後の実測値の平均値の推移では有意差は認められなかった。1例にのみ投与後70分の測定で異常変動と判定された収縮期血圧の低下(投与前116から98)が認

められたが、その90分後(投与後160分)では収縮期血圧122と回復が確認された。一時的な変化であり、薬剤投与との関連性は考えにくいと判断された。なお同症例において拡張期血圧は投与前74→投与後72と異常変動はなかった。脈拍数においては、19例全例の実測値に対する解析結果では、投与後3.2拍/分の統計学的には有意な低下が認められたが、個々の症例で異常変動と判断されたものは認められなかった。

#### ・臨床症状

臨床症状の変化は3例に認められ、うち1例は本剤投与との関連性がある(副作用)と判断された。軽度の倦怠感と腰痛が本剤投与後翌日より2日間持続し、原因として合併症(自己免疫性肝炎、橋本病)や長時間のMRI検査による影響も考えられたが、本剤投与との関連性が否定できないことから、治験薬との関連性の可能性ありと判断された。他に、軽度頭痛(1例)、微熱・咽頭発赤・咳嗽(1例)が認められたが、いずれも本剤投与によるものではないと判断された。

#### ・臨床検査

本剤の臨床第I相試験<sup>5)</sup>にて投与後に変動が認められた測定項目について、今回得られた結果を記載する。

①血清鉄(単位:  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 基準値: 男性54~200, 女性48~154)は、投与前の151.0から投与後4~6時間の188.9と有意な上昇を示し、投与後48~72時間には129.6と、投与前より有意な低下を示した。

⑥TIBC (単位:  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 基準値: 男性 253~365, 女性 246~410) は, 投与前 315.5, 投与後 4~6 時間 328.8, 投与後 48~72 時間 311.5 と, ほとんど変動は認められず, 統計学的にも有意な差は認められなかった。

⑦UIBC (単位:  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 基準値: 男性 104~259, 女性 108~325) は, 投与前 164.5, 投与後 4~6 時間 139.9, 投与後 48~72 時間 181.9 で, 投与後 4~6 時間では投与前と比較して有意な低下を示した。

⑧フェリチン (単位:  $\text{ng}/\text{ml}$ , 基準値: 男性 26~240, 女性 8~74) は, 投与前 216.9, 投与後 4~6 時間 210.2, 投与後 48~72 時間 273.4 と変化し, 投与後 48~72 時間では投与前と比較して有意な上昇が認められた。

⑨トランスフェリン (単位:  $\text{mg}/\text{dl}$ , 基準値: 205~370) は, 投与前 298.0, 投与後 4~6 時間 290.7, 投与後 48~72 時間 295.2 で, 投与前に比較し投与後 4~6 時間に統計学的には有意な低下が認められたが, 変動幅はわずかであった。

⑩凝固因子 XI (単位: %, 基準値: 65~135) は, 投与前 62.9, 投与後 4~6 時間 50.5, 投与後 48~72 時間 64.2 で, 投与前に比較して投与後 4~6 時間で統計学的に有意な低下が認められた。

⑪APTT (単位: 秒, 基準値: 25.0~40.0) は, 投与前 35.1, 投与後 4~6 時間 33.6, 投与後 48~72 時間 34.1 と, ほとんど変動は認められず, 統計学的にも有意な差は認められなかった。

上記の項目以外で投与後 4~6 時間あるいは 48~72 時間に有意な変動が認められた検査項目として, 好中球が投与後 4~6 時間に一過性の上昇 (6.5%) を示した。また, 好酸球・リンパ球・ALP・総蛋白・アルブミン・総ビリルビン・直接ビリルビンがわずかな低値化への変化を示したが, 本剤投与による変動と判断された症例は認められなかった。

全 19 症例において, 臨床検査値に異常変動

が認められた症例は 14 例 (73.7%) であり, そのうち治験薬と関連性があると判断された異常変動が認められた症例は 13 例 (68.4%) であった。項目別の発現率は, 血清鉄 36.8% (7 例), TIBC 5.3% (1 例), UIBC 26.3% (5 例), フェリチン 42.1% (8 例), 凝固因子 XI 15.8% (3 例) であった。

#### 4. 概括安全度

バイタルサイン, 臨床症状, 臨床検査値の変動および副作用の有無などから総合的に評価した概括安全度は, 本剤投与との関連性が可能性ありと判定された倦怠感・腰痛が認められた 1 症例以外の 18 例 (94.7%) で「安全」と評価された。

#### 5. 有用性

有効性と安全性の結果より総合的に判定された有用性については, 19 例全例 (100.0%) が「極めて有用」あるいは「有用」と評価された。

## 考 察

肝細胞癌患者の治療法の選択と予後の決定に関して, 画像診断の占める役割は非常に重要である。近年, MR 装置の急速な進歩とあいまって肝細胞癌の画像診断において Gd-DTPA 併用 dynamic MRI が dynamic CT 以上に有用であるとの報告もされてきている<sup>7)</sup>。Gd-DTPA をはじめとする Gd 製剤は, 細胞外液に分布し組織特異性を示さない。一方, 最近臨床使用が可能となった ferumoxides をはじめとする SPIO などの肝特異性造影剤が, 新たな診断情報をもたらすことが期待されている。

SH U 555 A は超常磁性を示す粒子であり, RES に貪食され強い局所磁場攪乱効果 (susceptibility effect) を発揮して, 肝実質の  $T_2$  ( $T_2^*$ ) を短縮する。その結果肝実質の信号を低下させ, RES を持たない腫瘍を高信号に描出することから, 病巣の検出能向上が期待される。

本剤の臨床第 I 相試験の結果より<sup>5)</sup>, SH U

555 A の血漿中半減期は約 5~6 分と短く、また肝実質の MR 信号強度低下は投与後最初に撮像を行った 1 時間後ではほぼ最大に達していたことから、投与後早期に肝実質の信号低下が得られる可能性が示唆された。

今回の信号強度測定による定量的評価では、肝 SNR は本剤投与後 10 分で投与前に対し約 40~50% までの低下が認められ、CNR が増大することが確認された。投与後 40 分あるいは 60 分において、PD-SE での SNR を除き、SNR は最小値、また CNR は最大値を示したが、投与後 10 分から 60 分の値の間には PD-SE での CNR を除いて、統計学的に有意差が認められなかった。海外での本剤の用量設定試験においても、肝 SNR は投与後 10 分ですでに最小値に達しており<sup>8)</sup>、読影判定による有効性評価では投与後 10 分と 40 分との間の差は認められなかった<sup>9)</sup>。本試験においても、投与後 10 分から既に高い肝実質と病巣のコントラスト評価と造影による診断能の向上性が示され、本剤は臨床的に投与後 10 分から撮像が可能であることが示唆された。

投与後 24 時間および 48 時間では、造影効果が最大であった 10 分から 60 分と比較して有意の造影効果の低下が示されたが、投与後 24 時間および 48 時間での差の有無は撮像された症例が異なっているため明らかではない。

SPIO 投与後の肝実質信号低下の経時変化については、Gandon らが低磁場装置 (0.35 T) を用いて、臨床使用量の 2 倍である 20  $\mu\text{mol}$  Fe/kg の ferumoxides を比較的早い速度で投与し、投与後 15 分から撮像を開始したところ、投与後 30 分~6 時間での撮像が臨床的に有用であったと報告している<sup>10)</sup>。本邦における ferumoxides の臨床試験<sup>11),12)</sup>では、100 ml のブドウ糖溶液に混和した ferumoxides を 30 分以上かけて点滴静注しており、投与開始より約 1 時間経過してからの撮像で効果が認められている。超伝導装置 (1.5 T) を用いた著者らの検討では、10  $\mu\text{mol}$  Fe/kg の ferumox-

ides の点滴投与終了から 11~60 分後に PD/T<sub>2</sub>-SE で肝実質の十分な信号低下が全例 (15 例) に認められ、その効果は少なくとも 4~9 時間まで持続することが確認されている<sup>13)</sup>。SH U 555 A は、本試験での投与量が平均 1.2 ml と少量で、また希釈することなく約 1 分以内での静脈内投与が可能であり、投与開始から 10 数分後には撮像を開始できる点が優れている。

臨床第 I 相試験では、本試験と同じ 10  $\mu\text{mol}$  Fe/kg を投与した 1 時間後での肝 SNR は投与前値の約 20% (RE は約 20%) まで低下していたが<sup>5)</sup>、本試験では PD/T<sub>2</sub>-SE での投与後 1 時間の RE は約 40~50% にとどまった。SH U 555 A の肝信号低下効果が本試験でやや減弱した理由として、第 I 相試験では健康人が対象であったのに対し、本試験では対象患者が全例肝硬変を合併していたためと考えられる<sup>14),15)</sup>。

パルス系列別の検討を行った結果、RE については T<sub>2</sub>-SE が PD-SE よりも勝っていた。しかし PD-SE は T<sub>2</sub>-SE より TE が短く全体の画質 (SNR) が高いため、投与後の CNR の向上では T<sub>2</sub>-SE よりも勝っており、T<sub>2</sub>-SE のみならず PD-SE も本剤に有効なパルス系列と考えられた。また、探索的に撮像した T<sub>2</sub>\*GRE では、信号強度測定は行わなかったが、投与後 24 時間でも腫瘍部と非腫瘍部の良好なコントラストが得られた。同様に、肝硬変合併肝細胞癌を対象にした ferumoxides の臨床試験でも PD-SE と T<sub>2</sub>\*GRE の有効性は示されている<sup>16)</sup>。

本剤の副作用としては、投与翌日から二日間持続する軽度の腰痛および倦怠感の 1 例を経験したが、その症状は処置無しに軽快した。バイタルサインは本剤による臨床的に有意な変動が認められなかった。

臨床検査項目の中には、幾つか変動する項目があったが、いずれも臨床的に問題にならない程度のものであった。本剤と関連性があると思われる変動として血清鉄の投与 4~6 時間後の上昇と、血清鉄に関連して UIBC の低下およ

びフェリチンの上昇が認められた。投与 48～72 時間後で認められた血清鉄の低下は変動幅の大きい日内変動によるものと考えられた。凝固因子 XI の低下は一過性で、APTT には有意な変動が認められなかったことから、臨床的には問題ないものと考えられた。この結果から、少数例での検討であるが、肝硬変を伴う肝細胞癌症例における本剤の忍容性が確認された。

## 結 語

1. 肝細胞癌 19 例を対象として、投与量 10  $\mu\text{mol Fe/kg}$  における SH U 555 A の経時的造影効果および安全性を検討した。
2. PD-SE および T<sub>2</sub>-SE において、肝実質の SNR は投与後 10 分から有意の低下、CNR は有意の上昇を示し、投与後 40 分ないし 60 分で最大となった。
3. 肝実質の SNR の低下と腫瘍-肝臓 CNR の定量的評価、腫瘍と肝実質のコントラストの肉眼的評価、および造影による診断能の向上性の結果から、SH U 555 A 投与後 10 分で、臨床的に有用な造影効果が得られることが確認された。
4. 19 例中 1 例に本剤投与による関連性の可能性ありと判断された軽度の副作用を認めたが、特に処置を必要とせず消失した。また臨床検査でも問題となる変動は見られなかった。
5. 肝硬変を合併した肝細胞癌患者において、10  $\mu\text{mol Fe/kg}$  を投与量とした SH U 555 A の安全性と有用性が確認された。今後用量設定を含めた臨床後期第 II 相試験に移行することは、医学的かつ倫理的に妥当であると考えられた。

## 文 献

- 1) Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa K, Kokubo T, Yashiro N, Iio M, Furukawa K : Hepatic tumors : dynamic MR imaging. *Radiology* 1987 ; 163 : 27-31
- 2) Tsang YM, Stark DD, Chen MC : Hepatic micrometastases in the rat : ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology* 1988 ; 167 : 21-24
- 3) Lawaczek R, Bauer H, Frenzel T, et al. : Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting (pre-clinical profile of SH U 555 A). *Acta Radiol* 1997 ; 38 : 584-597
- 4) 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* 1994 ; 4 : 659-668
- 5) 谷本伸弘, 平松京一, 入野忠芳, 北村康治, 久保田稔, 東 照正 : 肝臓用 MRI 造影剤 SH U 555 A (Superparamagnetic iron oxide) の臨床第 I 相試験. *臨床医薬* 1998 ; 14 : 2337-2353
- 6) 谷本伸弘, 佐藤良則, 樋口順也, 井筒 陸, 湯浅祐二, 平松京一 : 超常磁性酸化鉄の T<sub>2</sub> 短縮効果 : Fast SE 法と SE 法の比較. *日磁医誌* 1995 ; 15 : 8-12
- 7) Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H : Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1996 ; 166 : 369-374
- 8) Balzer T, Carter EC, Shamsi K, Niendorf HP : Results of multicenter phase II clinical trial with a susceptibility contrast medium for magnetic resonance imaging of the liver. *Acad Radiol* 1996 ; 3 : S417-S419
- 9) Shamsi K, Balzer T, Saini S, Ros PR, Nelson RC, Carter EC, Tollerfield S, Niendorf HP : Superparamagnetic iron oxide particles (SH U 555 A) : evaluation of efficacy in three deses for hepatic MR imaging. *Radiology* 1998 ; 206 : 365-371
- 10) Gandon Y, Heautot JF, Brunet F, Guyader D, Deugnier Y, Carsin M : Superparamagnetic iron oxide : clinical time-response study. *Eur J Radiol* 1991 ; 12 : 195-200
- 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* 1992 ; 12 : 193-207
- 12) 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也, 佐久間貞行 :

- MR imaging 用造影剤 AMI-25 (Superparamagnetic iron oxide) の肝腫瘍性疾患に対する有効性, 安全性および臨床的有用性の検討—多施設による第Ⅲ相比較臨床試験—. 日医放会誌 1994 ; 54 : 137-153
- 13) 谷本伸弘, 湯浅祐二, 井筒 睦, 佐藤良則, 大川伸一, 平松京一: MRI 造影剤 AMI-25 による肝造影効果の経時的変化. 薬理と治療 1994 ; 22 : 713-724
- 14) Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, Guerra J, Garza J, Fretz CJ, Todd LE, Ferrucci JT : Hepatic cirrhosis and hepatitis : MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. Radiology 1990 ; 174 : 797-801
- 15) Clement O, Frija G, Chambon C, Schouman-Clayes E, Mosnier JF, Poupon MF, Balkau B : Liver tumor in cirrhosis : experimental study with SPIO-enhanced MR imaging. Radiology 1991 ; 180 : 31-36
- 16) Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al. : Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers : detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. Radiology 1995 ; 195 : 106-112

### Time Course of Contrast Enhancement in Hepatocellular Carcinoma Using Superparamagnetic Iron Oxide SH U 555 A : Clinical Early Phase II Study

Akihiro TANIMOTO<sup>1</sup>, Kyoichi HIRAMATSU<sup>1\*</sup>, Kuni OHTOMO<sup>2</sup>, Takamichi MURAKAMI<sup>3</sup>, Hironobu NAKAMURA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582*

<sup>2</sup>*Department of Radiology, Yamanashi Medical College (current affiliation : Department of Radiology,  
University of Tokyo School of Medicine),*

<sup>3</sup>*Department of Radiology, Osaka University Medical School  
\*Chief Investigator*

The time course of contrast enhancement in hepatocellular carcinoma following injection of 10 micromol/kg of Fe SH U 555 A was investigated in 19 patients with liver cirrhosis. Proton density weighted (PD-SE) and T<sub>2</sub>-weighted (T<sub>2</sub>-SE) spin echo imaging at 1.5 T was performed at 10, 25, 40 and 60 minutes prior to injection and at 24 and 48 hours after injection. Although liver/lesion CNR in PD-SE images peaked at 40 to 60 minutes following injection, there were only small differences in the CNR values obtained 10 to 60 minutes after injection.

In this same time interval of 10 to 60 minutes after injection, there were no differences in the CNR values for T<sub>2</sub>-SE images, as well as in the SNR values for PD-SE and T<sub>2</sub>-SE. Based on visual assessment, improvement in diagnostic accuracy attributable to contrast enhancement was obtained in 94.7% and 84.2% of subjects in PD-SE and T<sub>2</sub>-SE images, respectively, over the interval of 10 to 40 minutes following injection. Two mild adverse reactions were observed in one patient. A transient increase in serum iron and a corresponding decrease in UIBC, an increase in ferritin as well as a transient decrease in clotting factor XI was observed. We conclude that 10 micromol/kg of Fe SH U 555 A is an effective and safe contrast enhancement agent for use in MRI studies of the liver.