

肝特異性 MRI 用造影剤 SH U 555 A の肝腫瘍性疾患 における有効性の検討 —造影 CT との比較を中心に—

村上卓道¹, 中村仁信^{1*}, 米虫節夫^{2**}, 廣橋伸治³,
尾野 亘³, 打田日出夫³, 池田耕士⁴, 村田貴史⁴,
黒川弘晶⁴, 田中敬正⁴, 藤井広一⁵, 石田 修⁶,
富永 了⁷, 中尾宣夫⁷, 吉川明輝⁸, 前田ひろ子⁸,
佐藤守男⁸

¹大阪大学医学部放射線医学教室 ²近畿大学農学部 ³奈良県立医科大学放射線医学教室
⁴関西医科大学放射線科学教室 ⁵近畿大学医学部放射線医学教室 ⁶近畿大学ライフサイエンス研究所
⁷兵庫医科大学放射線医学教室 ⁸和歌山県立医科大学放射線医学教室 *治験総括医師 **コントローラー

はじめに

肝臓領域での MRI 検査は、高速撮像法の急速な進歩により、呼吸停止下で短時間での撮像が可能となり、Gd-DTPA のようなガドリニウム製剤を急速静注する dynamic study において質的診断に有用な診断情報が得られるようになった^{1),2)}。その一方で、微小な病変の検出能および拡がり診断能向上のため、肝臓に特異的な造影剤として超常磁性酸化鉄 (SPIO: superparamagnetic iron oxide) などの開発が進められてきた。

本試験で用いた SH U 555 A は、超常磁性酸化鉄を主成分とする陰性造影剤で、投与後、大部分は肝臓の細網内皮系のクッパー細胞に取り込まれる、ドイツシェーリング社によって開発された肝臓特異的な MRI 造影剤である³⁾。

本剤は、最大 40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を用いた臨床第 I 相試験で、安全性および肝臓 MRI におけ

る造影効果が確認された^{4),5)}。10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の用量を用い、肝細胞癌患者を対象に実施した臨床前期第 II 相試験では、本剤投与後 10 分で十分な造影効果を得ることが確認された⁶⁾。更に、肝腫瘍を有する患者を対象とし、4, 8, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の用量を用い実施した臨床後期第 II 相試験では、本剤の安全性、有効性が確認され、臨床至適用量が 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ であることが確認された^{7),8)}。

今回、我々は臨床第 III 相試験として、悪性の肝腫瘍が疑われる患者を対象に、本剤の MRI 造影における有効性および安全性を検討するとともに、肝臓の診断に広く用いられている造影 CT と病巣検出能を比較したので、その結果について報告する。

対象および方法

本試験は GCP を遵守し、1996 年 9 月～

キーワード contrast medium, hepatocellular carcinoma, MR imaging, SH U 555 A, superparamagnetic iron oxide

1997年3月の間に、大阪大学、奈良県立医科大学、関西医科大学、近畿大学、兵庫医科大学、和歌山県立医科大学の6施設において行われた。

1. 対象

本検査前2週間以内に造影CT検査を実施した患者、又は、本検査後1日~2週間に造影CT検査を実施する予定の患者で、肝腫瘍（肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌）が疑われ、MRI検査を必要とする入院患者を対象とすることとした。年齢は20~85歳、性別は不問とした。

対象の除外基準は、(1)一般状態の極度に悪い患者、(2)重篤な心疾患を有する患者、(3)重篤な腎障害のある患者、(4)急性肝炎、肝膿瘍、重症の感染症の患者、(5)ヘモクロマトーシス、ヘモジデローシスの患者、(6)鉄剤（注射剤）による治療を行っている患者又はその予定がある患者、(7)消化管出血などが現在あり、血液凝固時間延長により増悪する可能性のある患者、(8)鉄剤、又はデキストラン製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者、(9)妊娠および妊娠している可能性のある婦人、並びに授乳中の婦人、(10)MRI禁忌（ペースメーカー装着、外科用クリップ使用など）の患者、(11)本剤を一度投与した患者、(12)その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した患者、(13)試験期間中に手術、内視鏡下食道静脈瘤治療、放射線療法、TAE（TAI等含む）、エタノール注入療法等の臨床検査値が異常変動するような治療を行う患者。あるいは、これらの治療による臨床検査値の異常変動が試験期間中に予想される患者（TAE施行後の患者については、施行後1か月以上経過したものとする）、(14)本剤投与前24時間以内および試験期間内（投与前臨床検査採血から投与後1~4日の臨床検査採血まで）に biopsy を行う患者、および造影剤検査（X線およびMRI）を行う患者、(15)本検査と造

影CT検査の間に手術、放射線療法、TAE（TAI等含む）、エタノール注入療法等の治療を行う患者、とした。

患者の同意は、試験実施についてあらかじめ担当医師が試験内容を十分説明した上で、参加について患者本人の自由意志による同意を文書で得た。

2. 薬剤および投与方法

(1) 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、コロイドの粒子径が約 55 nm（光子相関分光法）、結晶コアの粒子径が 4.2 nm（電顕法）、浸透圧が 319 mOsmol/kg（37°C）、粘度 1.03 cP（37°C）であり、 T_2 緩和度は $168 \text{ mmol/l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ （0.47 T）⁷⁾である。SH U 555 A は、鉄濃度として 0.5 mol/l（27.9 mg/ml）を含有している製剤を使用した。

(2) 投与量および投与方法

本剤の 4, 8, 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を比較した臨床後期第 II 相試験の結果、用量を盲検化して評価した T_2 強調 SE 法での肝実質の信号低下度における有効率はそれぞれ 83.9%, 96.6%, 95.2% で、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群が 8 および 16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群より有意に劣っていたことから、至適用量として 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ (=0.016 ml/kg) が結論された⁷⁾。以上の結果、および投与量の計算が煩雑になることを考慮し、SH U 555 A の投与量が 8~12 $\mu\text{mol Fe/kg}$ となるように、被験者の体重別に 0.7 ml (30 kg ≤ 体重 < 45 kg), 1.1 ml (45 kg ≤ 体重 < 70 kg), 1.4 ml (70 kg ≤ 体重) と設定した投与量を本試験では用いた。投与速度はあらかじめ規定しなかった。上記の投与量をインラインフィルターを用いて、平均 23 秒で投与した (Table 1)。

3. MRI 撮像および CT 撮影

MRI 撮像は、本剤投与前に、プロトン密度

1998年8月28日受理 1999年1月27日改訂

別刷請求先 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 大阪大学医学部放射線医学教室 村上卓道

強調スピンエコー法（以下 PD-SE）、T₂ 強調スピンエコー法（以下 T₂-SE）、T₁ 強調スピンエコー法（以下 T₁-SE）、T₂*グラジエントエコー法（以下 T₂*-GRE、TR 150 ms 前後、TE 10 ms 以上、flip angle 15~20°）、susceptibility effect を強調するために比較的長い TE に設定した T₁ 強調グラジエントエコー法（以下 T₁-GRE、TR 150 ms 前後、TE 10 ms 前後、flip angle 60~70°）を実施し、投与直後から投与後 10 分間に T₁-GRE、投与後 10~60 分に T₂-SE、PD-SE および T₂*-GRE を実施した。投与前後の撮像は、同一条件、同一方向で全肝の撮像を行った。スライス厚は 7~10 mm とし、T₂ 強調高速スピンエコー法および脂肪抑制法は使用しなかった。なお、静磁場強度は全施設 1.5T であり、撮像の matrix は 96~256*128~320、NEX は 1~4 であった。

造影 CT の撮影は、全施設で実施可能な造影 CT 平衡相を必須とし、ダイナミック CT が可能な場合は、造影 CT 動脈相の撮影も実施した。撮影方法は各施設のルーチンに従うこととした。スライス厚は 7~10 mm とした。使用した造影剤のヨード含有量、投与量および注入時間は、造影 CT 平衡相のみを撮影した症例では、300~350 mgI/ml、100~150 ml、40~300 秒、造影 CT 動脈相も撮影した症例では、300~350 mgI/ml、90~100 ml、18~100 秒であった。

評価方法と判定基準

1. 有効性の評価

(1) 肝実質の信号低下度

本剤投与後の PD-SE、T₂-SE および T₂*-GRE の各画像について、肝実質の信号低下の程度を、1. 造影による肝実質の信号低下は、極めて良好で均一である、2. 造影による肝実質の信号低下は、良好でほぼ均一である、3. 造影による肝実質の信号低下は、不均一で十分な部位と不十分な部位がある、4. 造影による

肝実質の信号低下は、全般的に不十分である、5. 造影により変化はなかった、6. 判定不能、の基準に従い判定した。

(2) 造影による診断能の向上性（単純 MRI との比較）

本剤投与前の全 MRI 画像と投与後の全 MRI 画像を比較し、病変の大きさ、位置、辺縁の鮮明さ等より、造影による診断能の向上性を、存在診断、拡がり診断、質的診断および総合評価について下記の判定基準に従って評価した。

① 存在診断

造影による病変の検出、存在有無の明瞭性およびコントラストの向上等について、 \equiv ：新たな病巣が検出できた、 \equiv ：病変の存在の有無は明瞭になった、 $+$ ：病変の存在の有無はやや明瞭になった、 \pm ：病変の存在の有無は特に明瞭とはならなかった、 $-$ ：病変の存在の有無は不明瞭になった、 \times ：判定不能、の基準に従い判定した。

② 拡がり診断

造影による病変の拡がり、形態、位置等の診断能の向上性について、 \equiv ：病変の拡がりおよび位置が著しく明瞭となった、 \equiv ：病変の拡がりおよび位置が明瞭となった、 $+$ ：病変の拡がりおよび位置はやや明瞭となった、 \pm ：病変の拡がりおよび位置は特に明瞭とはならなかった、 $-$ ：病変の拡がりおよび位置は不明瞭となった、 \times ：判定不能、の基準に従い評価した。

③ 質的診断

造影による病変の質的診断（鑑別診断）能の向上性について、 \equiv ：病変の質的診断の情報が著しく向上した、 \equiv ：病変の質的診断の情報が向上した、 $+$ ：病変の質的診断の情報がやや向上した、 \pm ：病変の質的診断の情報は特に向上しなかった、 $-$ ：病変の質的診断の情報は低下した、 \times ：判定不能、の基準に従い評価した。

④ 総合評価

存在診断、拡がり診断および質的診断の判定を総合的に評価し、造影による診断能の向上性

を総合的に、卍：造影により診断能は大きく向上した，卐：造影により診断能は向上した，+：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，の基準に従い評価した。

(3) 造影 CT との比較

① 投与後の肝と病巣のコントラスト

本剤投与後の造影 MRI を造影 CT 平衡相と比較し，肝と病巣のコントラストを，1. 造影 MRI のコントラストは，造影 CT に比べ優れていた，2. 造影 MRI のコントラストは，造影 CT と同等であった，3. 造影 MRI のコントラストは，造影 CT に比べ劣っていた，4. 判定不能，の基準に従い評価した。また，ダイナミック CT を行った場合は，造影 MRI とダイナミック CT の動脈相との比較，および造影 MRI とダイナミック CT の動脈相と平衡相を加味したものとの比較も同様の基準に従い判定した。

② 造影による診断能の向上性

本剤投与後の診断能（総合評価）を造影 CT 平衡相と比較し，1. 造影 MRI は造影 CT に比べ，診断により貢献した，2. 造影 MRI と造影 CT の診断能は，同等であった，3. 造影 MRI は造影 CT に比べ，診断能は低かった，4. 判定不能，の基準に従い判定した。また，ダイナミック CT を行った場合は，造影 MRI とダイナミック CT の動脈相との比較，および造影 MRI とダイナミック CT の動脈相と平衡相を加味したものとの比較も同様の基準に従い判定した。

(4) 病巣検出能

病巣検出能として，担当医師が，単純 MRI，造影 MRI，造影 CT 平衡相，造影 CT 動脈相の各検査方法で検出された病巣の個数を計測した。病巣数の計測に当たっては，追跡検査の情報等を考慮し偽病巣を除外した。また，病巣の直径（長径）により， $\phi < 1 \text{ cm}$ ， $1 \text{ cm} \leq \phi \leq 2 \text{ cm}$ ， $2 \text{ cm} < \phi \leq 3 \text{ cm}$ ， $\phi > 3 \text{ cm}$ に分類した。なお，本試験では，単純 MRI，造影 MRI ある

いは造影 CT 平衡相のいずれかで検出された病巣の総数を，本試験の gold standard とし，症例ごとに計測した。

造影 CT 動脈相の撮影又は，CTAP（CT during arterial portography；本検査前後 1 か月以内）が実施された症例についても同様に，追跡調査の情報を考慮し偽病巣を除外したうえで，検出病巣の個数を計測し，大きさ別に分類した。造影 CT 動脈相を実施した場合には，単純 MRI，造影 MRI，造影 CT 平衡相あるいは造影 CT 動脈相のいずれかで描出された病巣の総数を，造影 CT 動脈相を含む gold standard として症例ごとに計測した。

(5) 読影医判定

「病巣検出能」の評価について，各施設から選出された肝臓の画像診断を専門とする 6 名の読影判定医が，患者名，施設名が盲検化された単純 MRI，造影 MRI，造影 CT 平衡相，および造影 CT 動脈相のフィルムを別々に読影し，各画像について病巣の個数を計測した。

2. 安全性の評価

(1) バイタルサイン（血圧・脈拍）の測定

投与直前および投与後（MRI 検査終了後）に血圧および脈拍を測定した。

(2) 臨床検査

投与前 4 日以内（なるべく投与直前），投与後 1～4 日に採血および採尿を行い下記項目の測定を行うこととした。

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， γ -GTP，ALP，LDH，ChE，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，フェリチン， Na^+ ， K^+ ， Ca^{2+} ， Cl^-

血液凝固系：活性部分トロンボプラスチン時間（APTT），凝固因子Ⅹ

尿検査：蛋白，糖，ウロビリノーゲン（定性半定量）

(3) 随伴症状

治験薬投与中から投与後4日までに患者に新たに見られた，あるいは増悪した臨床症状のうち，臨床上好ましくないものを随伴症状（有害事象）とした．随伴症状があった場合は，その症状，投与後の発現時間，持続時間，重篤度（重篤である，重篤でない），程度（軽度，中等度，高度），処置の有無，転帰（消失，軽快，不変，悪化）および治験薬との関連性（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. おそらく関連性あり，5. 明らかに関連性あり）について判定した．また，治験薬との関連性の判定で，関連性の可能性あり，おそらく関連性あり，明らかに関連性あり，と判定された随伴症状を副作用として取り扱うこととした．

(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，1. 安全である（副作用等がない），2. ほぼ安全である（軽度の副作用等はあったが，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（不可逆的的症状が残った，あるいは患者の生命に危険が及んだもの），5. 判定不能，の基準に従い判定した．

(5) 有用性の評価

造影効果および概括安全度の評価などから総合的に，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，の6段階で評価した．

3. 統計解析

病巣検出能の評価については，Friedman 検定および Tukey の多重比較を，造影 CT との比較（投与後の肝と病巣のコントラスト，造影

による診断能の向上性）については，McNemar の検定を行った．また，gold standard との一致，不一致については， χ^2 適合度検定を，読影医判定の gold standard からの乖離については Dunnett による多重比較を行った．臨床検査，血圧・脈拍の測定値については，paired-t 検定を行った．

結 果

1. 対 象

本剤が投与されたのは64例で，中止症例はなかった．64例中，造影 CT 動脈相が実施された症例は30例，CTAP が実施された症例は32例であった．また，CT 検査と MRI 検査の間隔が2週間を超えた症例は14例あり，最大41日の間隔であった．64例の患者背景の一覧を Table 1 に示した．造影 CT と造影 MRI で診断が異なった症例が5例認められ，うち4例は pseudotumor, pseudolesion，あるいは FNH と診断され，本剤の腫瘍内への取り込みが認められた．また，肝血管腫と診断された1例にも本剤の取り込みが認められ，腫瘍の血流情報が得られたと評価された．一方で，本検査後に実施された手術や血管造影による診断と，造影 CT および造影 MRI による診断が異なった症例が3例あった．

本検査8日前に TAE を実施した症例が1例あり，造影 CT 画像（TAE 実施22日後）上アーチファクトが認められたため，造影 CT との比較（病巣検出能，投与後の肝と病巣のコントラスト，造影による診断能の向上性）の解析から除外し，63例を解析対象として適格と判断した．肝実質の信号低下度，診断能の向上性（単純 MRI との比較）は64例全例を解析対象として適格と判断した．安全性の評価では，バイタルサインが64例，臨床検査値が61例，概括安全度および有用性57例が解析対象として適格であった．臨床検査値については，前述の TAE 施行8日後に投与前臨床検査が施行さ

Table 1. Patient Background (Total : 64 cases)

Item	N	%	
Sex	male	49	76.6
	female	15	23.4
Age	≤64	30	46.9
	≥65	34	53.1
	mean±S.D.	64.5 ± 9.7	
Body Weight (kg)	<45kg	4	6.3
	45kg ≤, <70kg	54	84.4
	70kg ≤	6	9.4
	mean±S.D.	59.4 ± 9.1	
Diagnosis by Enhanced CT	Hepatocellular carcinoma	53	82.8
	Hepatocellular carcinoma (suspected)	2	3.1
	Cholangiocellular carcinoma	1	1.6
	No lesion	1	1.6
	Liver metastasis	7	10.9
Diagnosis by Enhanced MRI	Pseudolesion	2	3.1
	Pseudotumor	1	1.6
	FNH	1	1.6
	Hemangioma	1	1.6
	Hepatocellular carcinoma	50	78.1
	Hepatocellular carcinoma (suspected)	1	1.6
	Cholangiocellular carcinoma	1	1.6
	Liver metastasis	6	9.4
	No lesion	1	1.6
Pathological Diagnosis	Hepatocellular carcinoma	11	17.2
	FNH	1	1.6
	Cholangiocellular carcinoma	2	3.1
	Liver metastasis	2	3.1
Size of Primary Lesion (mm)	10mm ≤ φ ≤ 20mm	15	23.4
	21mm ≤ φ ≤ 30mm	17	26.6
	31mm ≤ φ	32	50
Concurrent disease	none	4	6.3
	Liver cirrhosis	53	82.8
	Primary tumor (Metastasis)	5	7.8
	Others	33	51.6
Liver cirrhosis (Child Classification)	A	36	56.3
	B	14	21.9
	C	3	4.7
History of allergy	no	62	96.9
	yes	2	3.1
Dosage (mL)	0.7mL	4	6.3
	1.1mL	53	82.8
	1.4mL	7	10.9
Dosage (μ mol Fe/kg)	mean±S.D.	9.4 ± 1.0	
Injection time (seconds)	<5 sec	15	23.4
	10 - 19.9 sec	1	1.6
	20 - 29.9 sec	4	6.3
	30 - 39.9 sec	41	64.1
	≥40 sec	3	4.7
	mean±S.D.	23 ± 13.5	

れた症例，投与前採血と本検査の間に造影CTが実施された症例，および造影CT検査後に投与後臨床検査が実施された症例の計3例を解析から除外した。概括安全度，有用性について

は，臨床検査値が除外された3例，自覚症状を隠蔽する可能性がある薬剤（鎮痛薬）を用いた2例，および投与後の臨床検査がCTAPあるいは造影CT後であった2例を解析から除

外した。

2. 有効性

(1) 肝実質の信号低下度

「2. 信号低下は、良好でほぼ均一であった」以上の割合（有効率）は、PD-SE が 93.8%、T₂-SE が 95.3%、T₁-GRE が 90.0%、T₂*-GRE が 93.7%であり、いずれも 90%以上の有効率であった（Table 2）。

(2) 造影による診断能の向上性（単純 MRI との比較）

「Ⅱ」以上の割合（有効率）は、存在診断が 57.8%、拡がり診断が 60.3%、質的診断が 81.0%、総合評価が 89.1%であった（Table 3）。

(3) 造影 CT との比較

投与後の肝と病巣のコントラストについて、造影 CT の平衡相、動脈相、および平衡相+動脈相いずれにおいても、SH U 555 A を用いた造影 MRI におけるコントラストが造影 CT より優れていた症例が、劣っていた症例と比較し

有意に多かった（McNemar 検定，Table 4）。

本剤を用いた MRI 検査における診断能の向上性を同様に比較した結果でも、いずれにおいても、造影 CT より診断により貢献した症例が、診断能は低かった症例と比較し有意に多かった（McNemar 検定，Table 4）。

(4) 病巣検出能（Fig. 1）

63 例の gold standard の検出病巣数、および 30 例の造影 CT 動脈相を含む gold standard の検出病巣数の分布を、Table 5 に示した。Gold standard の検出病巣数が 12 個以下の症例は 55 例で、12 個より多い症例は 8 例であった。病巣なしの症例は 3 例であった。また、造影 CT 動脈相を含む gold standard の検出病巣数が 12 個以下の症例は 27 例で、12 個より多い症例は 3 例であった。病巣なしの症例は 2 例であった。

63 例において、gold standard、造影 MRI、造影 CT 平衡相および単純 MRI の症例当たりの平均検出病巣数は、それぞれ、6.71、6.27、

Table 2. Degree of Signal Decrease in Liver Parenchyma

Pulse Sequence	1	2	3	4	5	6	Total No. of Cases	≤ 2	
								No. of cases	(%)
PD-SE	44	16	4				64	60	93.8%
T ₂ -SE	46	15	3				64	61	95.3%
T ₁ -GRE	18	9	1	2			30	27	90.0%
T ₂ *-GRE	48	11	4			1	63	59	93.7%

PD-SE: Proton Density Weighted Spin Echo, T₂-SE: T₂ Weighted Spin Echo, T₁-GRE: T₁ Weighted Gradient Echo
T₂*-GRE: T₂* Weighted Gradient Echo

Table 3. Diagnostic Improvement by Contrast Enhancement (vs. Plain MRI)

Evaluation	+++	++	+	±	-	×	Total No. of Cases	≥ ++	
								No. of cases	(%)
Lesion visualization	13	24	17	5	5		64	37	57.8%
Lesion delineation	17	21	14	6	5	1	63	38	60.3%
Lesion differentiation	15	36	12			1	63	51	81.0%
Overall	17	40	7				64	57	89.1%

Table 4. Tumor-Liver Contrast and Diagnostic Utility of Enhanced MRI vs. Enhanced CT

	CT reference	Enhanced MRI was				Total	McNemar	
		Superior	Equal	Inferior	Not evaluable			
Contrast	Equilibrium phase only	39 62.9%	20 32.3%	3 4.8%	1 —	62	$\chi^2=30.857$	P=0.000**
	Arterial phase only	13 44.8%	12 41.4%	4 13.8%	1 —	29	$\chi^2= 4.765$	P=0.029*
	Arterial and Equilibrium phase	13 44.8%	12 41.4%	4 13.8%	1 —	29	$\chi^2= 4.765$	P=0.029*
Diagnostic Utility	Equilibrium phase only	31 49.2%	31 49.2%	1 1.6%	—	63	$\chi^2=28.125$	P=0.000**
	Arterial phase only	15 50.0%	11 36.7%	4 13.3%	—	30	$\chi^2= 6.368$	P=0.012*
	Arterial and Equilibrium phase	14 46.7%	12 40.0%	4 13.3%	—	30	$\chi^2= 5.556$	P=0.018*

*: P<0.05
**: P<0.01

4.24, 4.02 個であり, 造影 CT 平衡相に比べ造影 MRI の方が検出病巣数が多かった (Table 6). 症例ごとに gold standard, 造影 MRI, 造影 CT 平衡相 で病巣検出能の順位付けを行い, その平均順位について Friedman 検定を実施した結果, 有意差が認められた. 平均順位についての Tukey の多重比較の結果では, 造影 CT 平衡相での病巣検出能は gold standard および造影 MRI に比べ有意に低かった. Gold standard と造影 MRI の間には有意差は認められなかった.

造影 CT 動脈相を実施した 30 例で行った解析では, gold standard, 造影 MRI, 造影 CT

動脈相, 単純 MRI, 造影 CT 平衡相の平均検出病巣数は, それぞれ 6.10, 5.10, 3.97, 3.73, 3.17 個であった (Table 7). Gold standard, 造影 MRI, 造影 CT 動脈相について Friedman 検定を行った結果, 病巣検出能間に有意差が認められ, Tukey の多重比較の結果では, gold standard に比べ造影 CT 動脈相での病巣検出能は有意に低かった. Gold standard と造影 MRI, 造影 MRI と造影 CT 動脈相の間に有意差は認められなかった.

CTAP を実施した 32 例を対象に行った解析では, gold standard, 単純 MRI, 造影 MRI, 造影 CT 平衡相, CTAP の平均検出病巣数は,

- Fig. 1. Forty nine years old, Male, Hepatocellular carcinoma
- (a) Precontrast T₂-weighted spin echo image (TR/TE=2000/80 ms) shows a vague high intensity nodule in the anterior superior segment of the liver.
 - (b) Postcontrast T₂-weighted spin echo image (TR/TE=2000/80), which was obtained 28 min after the intravenous administration of 9.4 μmol/kg of SH U 555 A, shows the high intensity nodule very clearly.
 - (c) Postcontrast proton density-weighted spin echo image (TR/TE=2000/30), which was obtained 28 min after the administration, shows the high intensity nodule very clearly.
 - (d) Postcontrast T₂*-weighted gradient echo image (TR/TE/flip angle=150/10/15°), which was obtained 54 min after the administration, shows the high intensity nodule very clearly.
 - (e) Arterial phase CT image, which was obtained 30 s after the initiation of intravenous administration of 90 ml of iodinated contrast materials at the rate of 5 ml/s, shows a vague hyperenhanced nodule in the anterior superior segment of the liver.
 - (f) Equilibrium phase CT image, which was obtained 180 s, shows very vague low attenuation nodule.
 - (g) CT during arterial portography image shows the nodule as a hypoperfused area very clearly.

SH U 555 A 造影 MRI と造影 CT との比較

それぞれ 3.41, 2.22, 3.34, 2.00, 3.19 個であった (Table 8). Friedman 検定で, 各検査法の病巣検出能間に有意差が認められ, Tukey の多重比較では, gold standard と造影 MRI,

gold standard と CTAP, および造影 MRI と CTAP の間に有意差は認められなかった. これらと比較した造影 CT 平衡相での病巣検出能は有意に低かった.

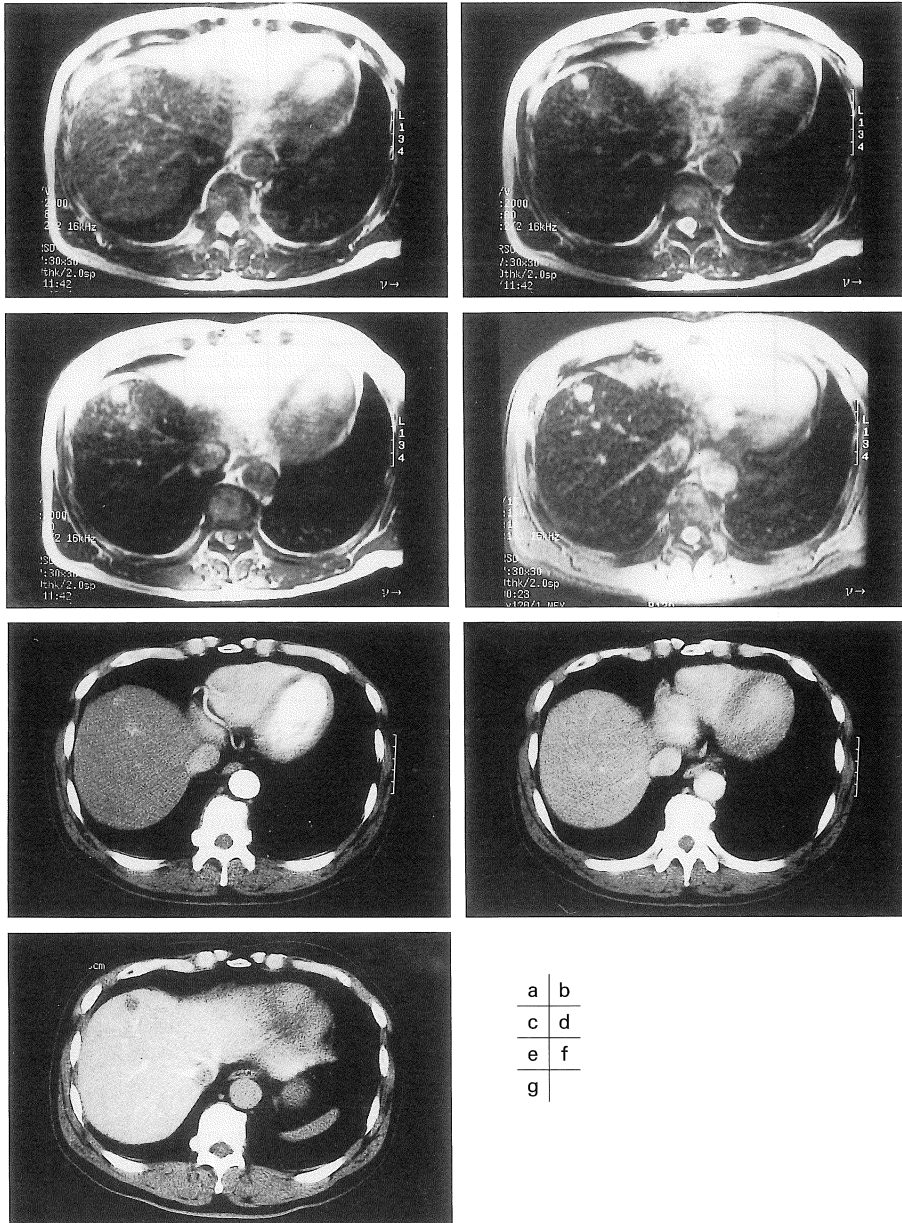


Fig. 1

Table 5. Distribution of Number of Lesions per Patient

	Number of Tumors	Number of Tumors in each size		Number of Cases	Total No. of Cases	
		≤2cm	2cm <			
Gold standard (Equilibrium phase CT)	0			3	3	
	1		1	19	26	
		1		7		
	2			2	4	12
			1	1	5	
			2	3	3	
	3		1	3	1	8
			2	2	2	
			3	1	4	
			3	1	1	
	4		1	3	1	2
			2	2	1	
	5	4	1	1	1	1
	6	5	1	1	1	1
	10	9	1	1	1	1
12	10	2	1	1	1	
19	15	4	1	1		
26	15	11	1	1		
33	27	6	1	1		
38	38		1	1	8	
40	35	5	1	1		
43	41	2	1	1		
47	46	1	1	1		
62	42	20	1	1		
Gold standard (Arterial phase CT)	0			2	2	
	1		1	7	11	
		1		4		
	2			2	3	8
			1	1	4	
			2	1	1	
	3		2	2	1	3
			3	1	1	
			3	1	1	
	5	4	1	1	1	1
10	9	1	2	2	2	
39	33	6	1	1		
40	35	5	1	1	3	
43	41	2	1	1		

Table 6. Comparison of Tumor Detection vs. Equilibrium Phase CT

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ²⁾		
										χ^2	DF	P	CE-MRI	Equil-CT	
Gold standard	63	6.71	13.15	1	2	3	0	62	423	41.700	2	0.000**	0.329	0.000**	GS
Enhanced MRI	63	6.27	12.25	1	2	3	0	60	395					0.000**	CE-MRI
Equilibrium phase CT	63	4.24	9.42	1	1	2	0	60	267						
Plain MRI ²⁾	63	4.02	8.53	1	1	3	0	52	253						

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank
 2) Shown for reference (not included into statistical analysis)
 GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Equil-CT:Equilibrium phase CT

*: P<0.05
 **: P<0.01

また、病巣の大きさを2 cm 以下とそれ以上に分け、造影 CT 平衡相と造影 CT 動脈相実例で解析を行ったところ、前述の全病巣での結果と同様の結果を示したが、2 cm 以下の病巣

で造影 MRI と造影 CT の病巣検出能の差が大きかった (Table 9, 10). 2 cm より大きい病巣に着目した場合、造影 CT 動脈相との比較では、各検査法の病巣検出能間に有意差は認めら

SH U 555 A 造影 MRI と造影 CT との比較

Table 7. Comparison of Tumor Detection vs. Arterial Phase CT

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ¹⁾		
										χ^2	DF	P	CE-MRI	Arterial-CT	GS
Gold standard (Arterial CT)	30	6.10	11.96	1	2	3	0	43	183	10.889	2	0.004**	0.225	0.003**	GS
Enhanced MRI	30	5.10	9.99	1	2	3	0	40	153				0.225		CE-MRI
Arterial phase CT	30	3.97	6.78	1	1	3	0	27	119						
Plain MRI ²⁾	30	3.73	6.65	1	2	2	0	26	112						
Equilibrium phase CT ²⁾	30	3.17	5.79	1	1	2	0	27	95						

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Arterial-CT:Arterial phase CT

*: P<0.05

** : P<0.01

Table 8. Comparison of Tumor Detection vs. CTAP

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ¹⁾				
										χ^2	DF	P	Plain MRI	CE-MRI	Equil-CT	CTAP	GS
Gold standard	32	3.41	5.96	1	2	3	0	33	109	35.222	4	0.000**	0.026*	0.992	0.000**	0.987	GS
Plain MRI	32	2.22	2.94	1	1.5	2.5	0	17	71					0.086*	0.637	0.005**	Plain MRI
Enhanced MRI	32	3.34	5.93	1	2	3	0	33	107						0.001**	0.879	CE-MRI
Equilibrium phase CT	32	2.00	2.84	1	1	2	0	16	64							0.000**	Equil-CT
CTAP	32	3.19	4.11	1	2	4	0	21	102								

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Equil-CT:Equilibrium phase CT

*: P<0.05

** : P<0.01

Table 9. Comparison of Tumor Detection vs. Equilibrium Phase CT

	Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ¹⁾		
											χ^2	DF	P	CE-MRI	Equil-CT	
Tumor size $\phi \leq 2\text{cm}$	Gold standard	36	8.92	13.96	1	2	9.5	1	46	321	34.239	2	0.000**	0.35	0.000**	GS
	Enhanced MRI	36	8.19	12.76	1	2	9	0	46	295						
	Equilibrium phase CT	36	4.81	8.80	1	1	3	0	40	173					0.000**	CE-MRI
	Plain MRI ²⁾	36	4.31	7.73	1	1	2	0	32	155						
Tumor size $\phi > 2\text{cm}$	Gold standard	48	2.13	3.15	1	1	2	1	20	102	11.556	2	0.003**	0.693	0.003**	GS
	Enhanced MRI	48	2.08	3.17	1	1	2	0	20	100					0.038*	CE-MRI
	Equilibrium phase CT	48	1.96	3.18	1	1	2	0	20	94						
	Plain MRI ²⁾	48	2.04	3.13	1	1	2	0	20	98						

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Equil-CT:Equilibrium phase CT

*: P<0.05

** : P<0.01

Table 10. Comparison of Tumor Detection vs. Arterial Phase CT

	Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ¹⁾		
											χ^2	DF	P	CE-MRI	Arterial-CT	
Tumor size $\phi \leq 2\text{cm}$	Gold standard (Arterial-CT)	18	8.17	13.28	1	1.5	9	1	41	147	9.515	2	0.009**	0.196	0.006**	GS
	Enhanced MRI	18	6.56	10.93	1	1	4	0	35	118				0.365		CE-MRI
	Arterial phase CT	18	4.72	6.84	1	1	6	0	21	85						
	Plain MRI ²⁾	18	4.39	7.33	1	1	3	0	25	79						
	Equilibrium phase CT ²⁾	18	3.44	5.93	1	1	2	0	23	62						
Tumor size $\phi > 2\text{cm}$	Gold standard (Arterial-CT)	22	1.64	1.33	1	1	2	1	6	36	1.000	2	0.607	0.662	0.662	GS
	Enhanced MRI	22	1.59	1.33	1	1	2	1	6	35				1		CE-MRI
	Arterial phase CT	22	1.55	1.37	1	1	2	0	6	34						
	Plain MRI ²⁾	22	1.50	1.06	1	1	2	1	5	33						
	Equilibrium phase CT ²⁾	22	1.50	1.26	1	1	2	0	6	33						

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Arterial-CT:Arterial phase CT

** : P<0.01

れなかった。

Gold standard の病巣数が 12 個以下であった 55 例を対象にした解析を行った結果では (Table 11), gold standard, 造影 MRI, 造影 CT 平衡相および単純 MRI の症例当たりの平均検出病巣数は、それぞれ、2.09, 2.00, 1.45, 1.60 個であり、造影 CT 平衡相に比べ造影 MRI の方が検出病巣数が多かった。Gold standard, 造影 MRI, 造影 CT 平衡相の病巣検出能の平均順位について、Friedman 検定で有意差が認められ、Tukey の多重比較の結果では、造影 CT 平衡相での病巣検出能は gold standard および造影 MRI に比べ有意に低かった。Gold standard と造影 MRI の間には有意差は認められなかった。

造影 CT 動脈相を含む gold standard の病巣数が 12 個以下であった 27 例を対象にした解析 (Table 12) では、gold standard, 造影 MRI, 造影 CT 動脈相, 単純 MRI, 造影 CT 平衡相の平均検出病巣数は、それぞれ 2.26, 1.93, 1.89, 1.63, 1.41 個であった。Gold standard, 造影 MRI, 造影 CT 動脈相の病巣検出能の平均順位について、Friedman 検定で有意差

は認められず、Tukey の多重比較の結果では、gold standard に比べ造影 CT 動脈相での病巣検出能は有意に低かった。Gold standard と造影 MRI, 造影 MRI と造影 CT 動脈相の間に有意差は認められなかった。

Gold standard の検出病巣数に対する担当医の各検査法 (単純 MRI, 造影 MRI, 造影 CT 平衡相) での検出病巣数の一致、不一致を示し、 χ^2 適合度検定を行った結果を Table 13 に示した。Gold standard の検出病巣数と一致し全病巣を検出できた症例は、単純 MRI が 63 例中 47 例 (74.6%)、造影 MRI が 63 例中 56 例 (88.9%)、造影 CT 平衡相が 63 例中 38 例 (60.3%) であり、造影 MRI が最も高かった。単純 MRI および造影 CT 平衡相では、不一致率が有意を示した。

造影 CT 動脈相を含む gold standard の検出病巣数に対する担当医の各検査法 (単純 MRI, 造影 MRI, 造影 CT 平衡相, 造影 CT 動脈相) での検出病巣数の一致、不一致を示し、 χ^2 適合度検定を行った結果を Table 14 に示した。造影 CT 動脈相を含む gold standard の検出病巣数と一致し全病巣を検出できた症例は、単純

Table 11. Comparison of Tumor Detection vs. Equilibrium Phase CT in Patients with 12 Lesions or Less

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ¹⁾		
										χ^2	DF	P	CE-MRI	Equil-CT	GS
Gold standard	55	2.09	2.12	1	1	3	0	12	115	29.719	2	0.000**	0.568	0.000**	GS
Enhanced MRI	55	2.00	2.04	1	1	3	0	11	110					0.000**	CE-MRI
Equilibrium phase CT	55	1.45	1.15	1	1	2	0	6	80						
Plain MRI ²⁾	55	1.60	1.05	1	1	2	0	6	88						

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank

*: P<0.05

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

** : P<0.01

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Equil-CT:Equilibrium phase CT

Table 12. Comparison of Tumor Detection vs. Arterial Phase CT in Patients with 12 Lesions or Less

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Tukey test ¹⁾		
										χ^2	DF	P	CE-MRI	Arterial-CT	
Gold standard (Arterial CT)	27	2.26	2.46	1	2	2	0	10	61	5.840	2	0.054*	0.333	0.043*	GS
Enhanced MRI	27	1.93	1.96	1	1	2	0	10	52					0.583	CE-MRI
Arterial phase CT	27	1.89	2.22	1	1	2	0	10	51						
Plain MRI ²⁾	27	1.63	1.21	1	1	2	0	6	44						
Equilibrium phase CT ²⁾	27	1.41	1.22	1	1	2	0	6	38						

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Tukey test on the average rank

*: P<0.05

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

** : P<0.01

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Arterial-CT:Arterial phase CT

Table 13. Total Number of Detected Lesions vs. Gold Standard (All Cases)

Modality	Less	Same	Total	χ^2 - test
Plain MRI	16 25.4(%)	47 74.6(%)	63	$\chi^2=4.063$ P=0.044*
Enhanced MRI	7 11.1(%)	56 88.9(%)	63	$\chi^2=0.778$ P=0.378
Equilibrium phase CT	25 39.7(%)	38 60.3(%)	63	$\chi^2=9.921$ P=0.002**

*: P<0.05

**: P<0.01

Table 14. Total Number of Detected Lesions vs. Gold Standard (Cases where arterial phase CT images were available)

Modality	Less	Same	Total	χ^2 - test
Plain MRI	9 30.0(%)	21 70.0(%)	30	$\chi^2=2.700$ P=0.100
Enhanced MRI	5 16.7(%)	25 83.3(%)	30	$\chi^2=0.833$ P=0.361
Equilibrium phase CT	14 46.7(%)	16 53.3(%)	30	$\chi^2=6.533$ P=0.011*
Arterial phase CT	9 30.0(%)	21 70.0(%)	30	$\chi^2=2.700$ P=0.100

*: P<0.05

MRI が 30 例中 21 例 (70.0%)、造影 MRI が 30 例中 25 例 (83.3%)、造影 CT 平衡相が 30 例中 16 例 (53.3%)、造影 CT 動脈相が 30 例中 21 例 (70.0%) であり、造影 MRI が最も高かった。造影 CT 平衡相では、不一致率が有意を示した。

読影医判定の gold standard からの乖離をみるため、gold standard をコントロールとし造影 MRI、造影 CT 平衡相をブロックとした Friedman 検定を実施し、その残差分散をもとに、各検査法と gold standard の平均順位について Dunnett による多重比較を行った (Table 15)。Friedman 検定の結果、gold standard、造影 MRI、造影 CT 平衡相の病巣検出能間に有意差が認められ、Dunnett による多重比較では、造影 CT 平衡相の病巣検出能は有意に gold standard から乖離していたが、造影 MRI

と gold standard 間には有意差は認められなかった。

読影医判定の造影 CT 動脈相を含む gold standard からの乖離では (Table 16)、Friedman 検定の結果、gold standard、造影 MRI、造影 CT 動脈相の病巣検出能間に有意差は認められなかった。Dunnett による多重比較を行った結果、gold standard と造影 MRI、あるいは造影 CT 動脈相との間に有意差は認められなかった。

3. 安全性

(1) バイタルサイン

バイタルサインの異常変動が 64 例中 6 例 (発現率 9.4%) に認められ、5 例に血圧の変動 (投与後の上昇 3 例、低下 2 例)、1 例に脈拍数の低下が認められた。本剤との関連性は、「関連性なし」が 3 例、「関連性は考えにくい」が

Table 15. Number of Lesions Detected by Blind Readers vs. Gold Standard

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Dunnett test ¹⁾	
										χ^2	DF	P		
Gold standard	63	6.71	13.15	1	2	3	0	62	423	8.766	2	0.012*	GS vs CE-MRI	P=1
Enhanced MRI	63	5.84	10.33	1	2	4	0	54	368				GS vs Equil-CT	P=0.001**
Equilibrium phase CT	63	4.38	9.85	1	1	3	0	69	276					
Plain MRI ²⁾	63	3.22	5.29	1	1	2	0	25	203					

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Dunnett test on the average rank

** : P < 0.01

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Equil-CT:Equilibrium phase CT

Table 16. Number of Lesions Detected by Blind Readers vs. Gold Standard (Arterial-phase CT)

Modality	N	Mean	S.D.	25%	Median	75%	Min	Max	SUM	Friedman test ¹⁾			Dunnett test ¹⁾	
										χ^2	DF	P		
Gold standard (Arterial-CT)	30	6.10	11.96	1	2	3	0	43	183	0.080	2	0.961	GS vs CE-MRI	P=0.916
Enhanced MRI	30	5.17	9.49	1	2	3	0	40	155				GS vs Arterial-CT	P=0.916
Arterial phase CT	30	4.50	5.68	1	1.5	6	0	20	135					
Plain MRI ²⁾	30	3.07	4.79	1	1	2	0	20	92					
Equilibrium phase CT ²⁾	30	3.07	5.07	1	1	2	0	24	92					

1) Friedman test on ranking of number of detected lesions; Dunnett test on the average rank

2) Shown for reference (not included into statistical analysis)

GS:Gold standard, CE-MRI:Enhanced MRI, Arterial-CT:Arterial phase CT

Table 17. Results of Relevant Clinical Laboratory Tests

Items	pre administration			post administration			Difference		paired-t test
	N	mean	S.D.	N	mean	S.D.	mean	S.D.	
RBC (10 ⁶ /mm ³)	59	406	65	59	400	67	-5.5	20.0	0.038 *
Hemoglobin (g/dL)	59	12.9	2.1	59	12.7	2.1	-0.2	0.6	0.024 *
GOT (IU/L)	58	57.3	37.8	58	57.2	45.1	-0.1	24.1	0.974
GPT (IU/L)	58	51.1	29.9	58	49.6	28.4	-1.6	15.2	0.430
γ -GTP (IU/L)	58	91.8	95.1	58	90.0	101.1	-1.7	17.5	0.456
ALP (IU/L)	58	286	168	58	285	165	-1.4	34.9	0.767
LDH (IU/L)	58	358	215	58	332	186	-25.6	107.3	0.075
Total-bilirubin (mg/dL)	59	1.0	0.5	59	0.9	0.5	-0.1	0.2	0.002 **
Serum Iron (μ g/dL)	59	122	62	59	143	79	21.1	69.5	0.023 *
Ferritin (ng/mL)	59	215	175	59	256	177	40.7	59.2	0.000 **
APTT (sec)	57	33.2	11.3	57	32.6	4.0	-0.5	10.1	0.686
Coagulation Factor XI (%)	57	68	26	57	64	22	-5.0	17.4	0.035 *

*: P < 0.05

** : P < 0.01

3例であった。投与前後のバイタルサインの値について paired-t 検定を実施した結果、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数のいずれにおいても投与後有意な低下が認められたが、平均数 mmHg あるいは数拍/分のわずかな低下であり、問題となる変動ではなかった。

(2) 臨床検査

Table 17 に、投与前後の臨床検査値で統計学的に変動がみられた項目と、肝機能項目についての平均測定値および投与前後の平均差を示

した。血清鉄、フェリチンの有意な上昇と、RBC、ヘモグロビン量、総ビリルビン、凝固因子 XI の有意な低下が認められたが、RBC、ヘモグロビン量、総ビリルビンの変動はごくわずかであった。凝固因子 XI の活性低下は平均 4% のわずかなもので、APTT の延長は認められなかったことから、臨床上問題となる変動とは考えられなかった。また、治験薬との関連性が、関連性なしおよび関連性は考えにくいを除いた異常変動の発現率は、血清鉄 33.9%

Table 18. List of Adverse Events

Case No.	Sex	Age	B.W. (kg)	Dosage (mL)	Symptom	Time of Onset	Duration	Seriousness	Intensity	Treatment	Outcome	Relationship
B0110	M	51	54.2	1.1	lumbar pain	20 minutes	60 minutes	not serious	mild	no	recovery	no
B0301	M	76	55	1.1	pleural irritation	24 hours	10 days	not serious	moderate	yes	recovery	possible
B0310	M	45	46.5	1.1	burning sensation	immediately	3 minutes	not serious	mild	no	recovery	possible

(20/59 例), フェリチン 15.3% (9/59 例), 凝固因子 XI 14.0% (8/57 例) であった. RBC, ヘモグロビン量, 総ビリルビン, および肝機能項目には, これらの異常変動は認められなかった.

(3) 随伴症状

死亡例および重篤な有害事象は認められなかった. 随伴症状は 3 症例に認められ, その内訳は, 腰痛, 右胸膜刺激症状, 灼熱感であった (Table 18). 腰痛は投与前より痛みが認められており, 治験薬との関連性は否定された. 右胸膜刺激症状の症例は, リザーバー埋め込み術の外科的療法の施されており, 左鎖骨下の部分の痛みも訴えていたが, 治験薬との関連性は可能性ありと評価された. ボルタレン投与により痛みが軽減し, 10 日後に消失した. 灼熱感が認められた症例は, ヨード系造影剤に対してアレルギー歴があり, 投与直後に発現し 3 分間持続した. 軽度で処置なく消失し, 本剤との関連性は可能性ありと評価された.

(4) 概括安全度

「安全である」と評価された症例は, 57 例中 55 例 (96.5%) であった. 「ほぼ安全である」と評価された 1 例は灼熱感を認めた症例であり, 「安全性に問題あり」と評価された 1 例は右胸膜刺激症状を認めた症例であった.

(5) 有用性

「有用」以上の評価は, 57 例中 52 例 (91.2%) であった.

考 察

近年, 開発された高速螺旋 CT (ヘリカル CT, スパイラル CT) は, 一度の呼吸停止間に広い範囲の画像データをボリュームデータとして撮ることができるため, 肝臓においては, X 線造影剤投与後, 動脈や門脈優位相での全肝の撮影が可能となり, 従来平衡相の画像と合わせることによって, 肝細胞癌の検出能が向上している^{9)~11)}. また, MRI においても高速撮像法の進歩により, ダイナミック CT と同様に全肝の経時的な造影検査 (dynamic study) が, Gd-DTPA のような T₁ 緩和時間を短縮する常磁性の造影剤を用いることによって可能となっている^{9),10)}. しかし, 動脈優位相画像の撮像には, 上級機種 of CT, MRI 装置が必要であり, また動脈優位相画像では血流異常による偽病巣が多数認められるため^{12),13)}, より簡便な撮像法が望まれている.

SH U 555 A は超常磁性酸化鉄とカルボキシデキストランのコロイド液であり, Gd-DTPA のような T₁ 緩和時間を短縮する常磁性の造影剤とは異なり, T₁ 緩和時間よりも T₂ 緩和時間を強く短縮する性質がある. 本剤は投与後, 肝臓, 脾臓といった細網内皮系 (RES: reticulo-endothelial system) を有する臓器に取り込まれ, T₂ 強調画像において MRI 信号を低下させる³⁾. 肝臓においては, 本剤の大部分はクッパー細胞に取り込まれ, 肝実質の信号を低下させるのに対し, 細網内皮系が欠落している腫瘍

には取り込まれないために、腫瘍が相対的に高信号を示し、腫瘍部位と非腫瘍部位のコントラストが増強される^{4),5)}。

本試験では、肝腫瘍（肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌）が疑われる患者を対象とし、病巣検出能に着目して、本剤投与後のMRI画像で検出できた病巣数と、高速螺旋CTで撮影された動脈相でのCT画像、あるいは、平衡相でのCT画像で検出できた病巣数を比較することにより、本剤の造影MRIにおける有効性を検討した。

病巣検出能の検討では、造影MRIは造影CT平衡相に比べ有意に高い検出能を示した。2 cm以下の病巣と2 cmを超える大きさの病巣に分け実施した解析においても、共に造影MRIは造影CT平衡相に比べ有意に高い検出能を示し、また造影MRIではgold standardとの間に有意差は認められなかった。ダイナミックCTでのみ撮影可能な造影CT動脈相と造影MRIとの比較では検出能に有意差は認められなかった。しかし、造影CT動脈相と造影CT動脈相を含むgold standardとの間に有意差が認められたのに対して、造影MRIと造影CT動脈相を含むgold standardとの間に有意差を認めなかったことから、造影MRIの優位性が示唆された。これは、2 cm以下の病巣と2 cmを超える大きさの病巣に分けて解析を行った結果から、造影MRIの検出能が2 cm以下の小さい病巣において高いことに由来することが見出された。本剤の類薬であるferum-oxidesにおいても、造影MRIが造影CT平衡相に比して1 cm以下の病巣においてのみ、描出能が有意に向上したと報告されている¹⁴⁾。肝細胞癌症例における小病変は、単発の主腫瘍、又は主腫瘍の娘結節や肝内転移巣が多い。近年盛んに行われている超選択的動脈化学塞栓療法や部分肝切除術などの、より低侵襲な治療には、これらの小病変を術前に描出することは術式の決定の上で非常に重要であり、本剤による造影MRIの情報は非常に有用なものと考え

られる。

本試験ではCTAPを行った症例が32例あり、これらの症例においてCTAPと造影MRIの比較検討も行っている。Gold standardとの比較で、造影MRIおよびCTAPは有意差を認めず、造影MRIとCTAPの間に有意差は認められなかったことから、造影MRIはCTAPに匹敵する病巣検出能を示すと考えられる。カテーテルを上腸間膜動脈まで進めて行う侵襲的検査であるCTAPは、動脈支配の肝細胞癌が造影欠損像として捕えられ検出能が高いとされている^{15),16)}が、造影CT動脈相と同様、A-Pシャント等の血行動態の変化による偽病巣も造影欠損として描出されることが知られている^{17),18)}。よって、本剤を静脈内投与することによりCTAPに匹敵する検出が得られることは非常に意義があると考えられる。

CT検査で悪性腫瘍が疑われた症例が、本剤投与によるMRI検査により悪性腫瘍が否定された症例が5例認められたが、うち4例は本剤の取り込みがあることが診断の助けとなった。細網内皮系の機能からの良悪性の鑑別は治療方針を決定するうえで重要な情報となり、本剤の鑑別診断における有用性が示唆された。一方で、肝血管腫などの細網内皮系の機能を有さない良性疾患の鑑別能に関しては今後課題を残している。

臨床検査でみられた変動は、以前の臨床治験で観察された範囲内の変動であった。血清鉄とフェリチンの上昇は、本剤が鉄剤であること、および追跡調査により投与前の値に回復するか、回復する傾向にあったことから、一過性的変動と考えられる。また、凝固因子Ⅹの低下については、わずかな変動であったこと、およびAPTTの延長が認められなかったことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられる。随伴症状は3症例にみられ、発現頻度は4.8%（95%信頼区間：1.0～13.5）であり、そのうち本剤との関連性がありと判定され副作用である症例が2例（発現頻度3.2%；95%信頼

区間：0.4～11.2)であった。副作用と判定された2例の症状は、軽度あるいは中等度で、特に問題となる副作用ではなかった。血圧および脈拍においては、本剤と関連性がある異常変動は認められなかった。

今回の臨床第Ⅲ相試験の結果から、本剤の肝腫瘍（肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌）を対象としたMRI検査において、有効性、安全性が示された。また、病巣検出能において、本剤投与後のMRI検査は造影CT平衡相より有意に優れており、造影CT動脈相と同等以上であると考えられた。

結 論

1. 肝臓MRI造影剤SH U 555 Aの有効性を造影CTと比較検討し、また、安全性および有用性を検討する目的として、6施設において64症例を対象に臨床第Ⅲ相試験を実施した。
2. 造影による診断能の向上性（単純MRIとの比較）の総合評価は、「造影により診断能が向上した」以上の割合が89.1%（57/64例）であった。腫瘍の病巣検出能を造影CTと比較した結果、造影CT平衡相に比べ有意に優れており、造影CT動脈相と比べ同等以上と考えられた。特に2 cm以下の小病巣の検出において優れていることが示された。
3. 随伴症状は3例にみられ、うち2例（右胸膜刺激症状、灼熱感）が治験薬との関連性が可能性ありと判定された。重篤な副作用は認められなかった。
4. 臨床検査値に関しては、本剤の影響と考えられる血清鉄、フェリチンの有意な上昇、凝固因子ⅩIの有意な軽度の低下が認められたが、APTTに有意な変動は認められなかった。その他の項目に関しては、臨床上特記すべき異常変動は認められなかった。血圧、脈拍数に関して、6例に異常変動が認められたが、いずれも本剤との関連性なしと判断され、臨床上的問題となる変動は認められなかつ

た。

5. SH U 555 Aは、造影効果に優れ、安全性の高い造影剤であることが確認され、臨床的有用性が高いと考えられた。

文 献

- 1) Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa K, et al. : Hepatic tumors : dynamic MR imaging. *Radiology* 1987 ; 163 : 27-31
- 2) Murakami T, Mitani T, Nakamura H, et al. : Differentiation between hepatoma and hemangioma with inversion recovery snapshot FLASH MRI and Gd-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1992 ; 16 : 198-205
- 3) Lawaczeck R, Bauer H, Frenzel T, et al. : Magnetic iron oxide particles coated with carboxy-dextran for parenteral administration and liver contrasting (preclinical 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, 平松京一, 大友 邦, 村上卓道, 中村仁信 : 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—. *日磁医誌* 1998 ; 18(7) : 418-430
- 7) 谷本伸弘, 平松京一, 中野重行 : 肝臓用MRI造影剤SH U 555 A (superparamagnetic iron oxide) の臨床後期第Ⅱ相試験. *日磁医誌* 1998 ; 18(8) : 497-515
- 8) Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. : Clinical results with resovist : a phase 2 clinical trial. *Radiology* 1995 ; 195 : 489-496
- 9) Kim T, Murakami T, Oi H, et al. : Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by dynamic MRI and dynamic spiral CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995 ; 19 : 948-954
- 10) Murakami T, Kim T, Oi H, et al. : The detectability of hypervascular hepatocellular carcinoma.

- ma by arterial phase images of MRI and spiral CT. *Acta Radiol* 1995 ; 36 : 372-376
- 11) 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
 - 12) Ohashi I, Hanafusa K, Yoshida T : Small hepatocellular carcinomas : two-phase dynamic incremental CT in detection and evaluation. *Radiology* 1993 ; 189 : 851-855
 - 13) Ito K, Choji T, Nakada T, et al. : Multislice dynamic MRI of hepatic tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1993 ; 17 : 390-396
 - 14) 廣橋伸治, 廣橋理奈, 打田日出夫, 他 : 肝腫瘍に対する超常磁性体酸化鉄粒子 (AMI-25) による造影 MR imaging の有用性—造影 CT と比較して—. *日医放会誌* 1994 ; 54(8) : 776-783
 - 15) Matsui O, Takashima T, Kato M, et al. : Dynamic computed tomography during arterial portography : the most sensitive examination for small hepatocellular carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 1985 ; 9 : 19-24
 - 16) Murakami T, Oi H, Hori M, Kim T, Takahashi S, Tomoda K, Narumi Y, Nakamura H : Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR* 1997 ; 169 : 131-135
 - 17) Peterson MS, Baron RL, Dodd III GD, et al. : Hepatic parenchymal perfusion defects detected with CTAP : imaging-pathologic correlation. *Radiology* 1992 ; 185 : 149-155
 - 18) Matsui O, Takahashi S, Kadoya M, et al. : Pseudolesion in segmental IV of the liver at CT during arterial portography : correlation with aberrant gastric venous drainage. *Radiology* 1994 ; 193 : 31-35

Clinical Evaluation of SH U 555 A as a Contrast Agent for MR Imaging of Hepatic Tumors : Comparison with Enhanced CT

Takamichi MURAKAMI¹, Hironobu NAKAMURA^{1*}, Sadao KOMEMUSHI^{2**},
Shinji HIROHASHI³, Wataru ONO³, Hideo UCHIDA³,
Koshi IKEDA⁴, Takashi MURATA⁴, Hiroaki KUROKAWA⁴,
Yoshimasa TANAKA⁴, Koichi FUJII⁵, Osamu ISHIDA⁶,
Satoru TOMINAGA⁷, Norio NAKAO⁷, Akiteru YOSHIKAWA⁸,
Hiroko MAEDA⁸, Morio SATO⁸

¹*Department of Radiology, Osaka University, Medical School
2-15 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871*

²*School of Agriculture, Kinki University,*

³*Department of Radiology, Nara Medical University,*

⁴*Department of Radiology, Kansai Medical University,*

⁵*Department of Radiology, Kinki University,*

⁶*Life Science Institute, Kinki University,*

⁷*Department of Radiology, Hyogo Medical College,*

⁸*Department of Radiology, Wakayama Medical College*

**Chief Investigator, **Controller*

Efficacy for tumor detection of SH U 555 A, an MR contrast agent for hepatic tumors, was investigated in comparison with enhanced CT images in a Phase III multicenter trial.

Sixty-four patients with suspected malignant liver tumors were studied in 6 centers from September 1996 to March 1997. The MR images enhanced by SH U 555 A detected more lesions than the arterial phase CT (average 5.10 vs. 3.97 lesions per patient, patient number 30, $P=0.225$) and significantly more lesions than the equilibrium phase CT (6.27 vs. 4.24, $n=63$, $P<0.01$). Also, the contrast between the liver parenchyma and tumors provided by SH U 555 A enhanced MR images was significantly superior to the CT images with either arterial or equilibrium phase, indicating the former more diagnostically feasible.

In 89.1% of the cases, sufficient diagnostic improvement by SH U 555 A was recognized and in 81% of the cases SH U 555 A improved the ability of differential diagnosis of lesions.

Two adverse reactions, one pleural irritation and one burning sensation, were observed. On laboratory tests after the administration, there was a slight but statistically significant decrease in coagulation factor XI (average 4%), though APTT was not affected. Serum iron and ferritin levels increased slightly. No clinically significant changes were observed in other laboratory values or vital signs. SH U 555 A showed a good safety profile and was confirmed to be a useful and efficacious MR contrast agent for imaging of hepatic tumors.