

# 組織特異性 MRI 用造影剤の臨床応用

谷本 伸弘

慶應義塾大学医学部放射線診断科

## はじめに

現在、組織特異性 MR 造影剤として臨床で用いられているものは肝臓網内系をターゲットとした超常磁性酸化鉄 (SPIO) 製剤のみである。このほか臨床治験が終了・進行中の肝細胞特異性造影剤がある。他のタイプの組織特異性造影剤は国内では治験にまで至っていない。ここでは肝臓特異性造影剤を中心に、新しい造影剤として血液プール造影剤、リンパ節造影剤などの可能性についても言及する。

## 組織特異性造影剤の現状 (Table 1)

1) 超常磁性酸化鉄製剤 SPIO (superparamagnetic iron oxide)

SPIO には 1997 年に上梓された Feridex と、今秋認可予定の Resovist (リゾビスト) がある。SPIO 粒子は血中の opsonin と結合して、投与量の約 80% が肝臓網内系 Kupffer 細胞に貪食される。Kupffer 細胞内では SPIO は lysosome 顆粒に集積して cluster を形成し、大きい cluster は局所磁場を擾乱して  $T_2^*$  を短縮して肝の信号強度を低下させる。また小さい cluster は水分子の magnetic center への接近を容易とし、 $T_1$  および  $T_2$  を短縮する。 $T_2^*$ ,  $T_2$

Table 1. Tissue-specific MR Contrast Agents (for human use only)

	Target liver RES	hepatocyte	lymph node	blood pool
domestic on sale	Feridex (ferumoxides) Resovist (Iron oxide/carboxydextran sol)	Gd-BOPTA Gd-EOB-DTPA Gd-DTPA-DeA		
clinical trial				
international on sale	Endorem (ferumoxides)	MultiHance (Gd-BOPTA) Teslascan (Mn-DPDP) Gd-EOB-DTPA	Sinerem (ferumoxtran) Code-7227	B-20569/1 NC100150 MS-325
clinical trial				

キーワード MRI, contrast agent, gadolinium, SPIO

短縮効果は非常に強力で、通常は T<sub>2</sub>\*、T<sub>2</sub>強調画像で使用して肝の信号低下を得ることで腫瘍の検出能を向上させる。SPIO は T<sub>1</sub>短縮効果も Gd 系造影剤より強く、短い TE のパルス系列を用いれば肝の信号増強が得られる<sup>1)</sup>。肝の信号強度低下あるいは上昇が起こる結果、腫瘍-肝コントラストを向上し肝腫瘍の診断に寄与する。SPIO 造影 MRI におけるパルス系列の最適化に関しては機種と磁場強度により多少の相違はあるが、基本的には T<sub>2</sub>強調 Fast SE、T<sub>1</sub>強調 gradient echo、T<sub>2</sub>\*強調 gradient echo の三つの組み合わせが推奨される (Table 2)。なかでも long TE の FSPGR はコントラスト分解能と病変検出能に優れたパルス系列として知られている<sup>2)</sup>。

転移性肝癌では SPIO 併用 MRI は最も効果的な非侵襲的診断法であり、造影剤として SPIO は第一選択とされつつある (Fig. 1)。また T<sub>1</sub>強調 GRE 法で TE を最短 (2 ms 以下) にすると SPIO の T<sub>1</sub>強調効果を利用することが可能となり、血管腫などの良性疾患と転移との鑑別診断が可能である<sup>3)</sup> (Fig. 2)。また T<sub>1</sub>強調 GRE 法で見られる腫瘍周囲の陽性造影効果 (ring enhancement) も悪性を示唆するサインとして知られており、鑑別に有用である<sup>4)</sup> (Fig. 3)。ROC 解析により SPIO 造影 MRI は dual phase の dynamic CT より肝転移の検出能は優れると報告されている<sup>5)</sup>。Gd 系造影剤を用いた MRI や CT では検出できない微小肝転移の診断に期待される。SPIO の検出能はほ

Table 2. SPIO-enhanced MR Imaging Protocol (at 1.5 tesla, Keio University)

Pre Contrast		concept		Time (s)	sequence	TR (ms)	TE (ms)	FA (°)	NEX	ETL	FOV (mm)	Matirix	slice thickness (mm)	interslice gap (mm)	No. of slices	other parameters
Heavy T <sub>2</sub> WI	detect non-solid lesions	25	breathhold	SSFSE	25000	95	—	1	64	300-340	256×128	6-8	2-3	18	Half Fourier	
T <sub>1</sub> WI (opposed-phase)	T <sub>1</sub> contrast	26	breathhold	FMPSPGR	130	2.2	90	1	—	300-340	512×256	10	0	15	Phase FOV (75%)	
T <sub>2</sub> WI	T <sub>2</sub> contrast	25	breathhold	FSE	2500	86	—	1	12	300-340	256×160	6-8	2-3	18	Phase FOV (75%)	
T <sub>1</sub> WI (in-phase)	detect fatty component	32	breathhold	FMPSPGR	160	4.2	90	1	—	300-340	512×256	10	0	14	Phase FOV (75%)	
Post Contrast		concept		Time (s)	sequence	TR (ms)	TE (ms)	FA (°)	NEX	ETL	FOV (mm)	Matirix	slice thickness (mm)	interslice gap (mm)	No. of slices	other parameters
T <sub>1</sub> WI (opposed-phase)	vessels, hemangiomas	26	breathhold	FMPSPGR	140	2.2	90	1	—	300-340	512×256	10	0	15	Phase FOV (75%)	
T <sub>2</sub> WI	detect solid lesions	25	breathhold	FSE	2500	86	—	1	12	300-340	256×160	6-8	2-3	18	Phase FOV (75%)	
"T <sub>2</sub> * + T <sub>1</sub> " WI	detect solid lesions	26×3	breathhold 3 times	FMPSPGR	130	8.7-9.1	60	1	—	300-340	512×256	7	0	8×3	Phase FOV (75%)	
option																
T <sub>2</sub> WI	detect solid lesions	3 min	respiratory gate	FSE	6-7000	90-100	—	2	16	300-340	256×192	5-7	2-3	18-22	Phase FOV (75%)	

SSFSE : single-shot fast spin echo  
 FMPSPGR : fast multiplanar spoiled GRASS  
 FSE : fast spin echo

2002年10月2日受理  
 別刷請求先 〒160-8582 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

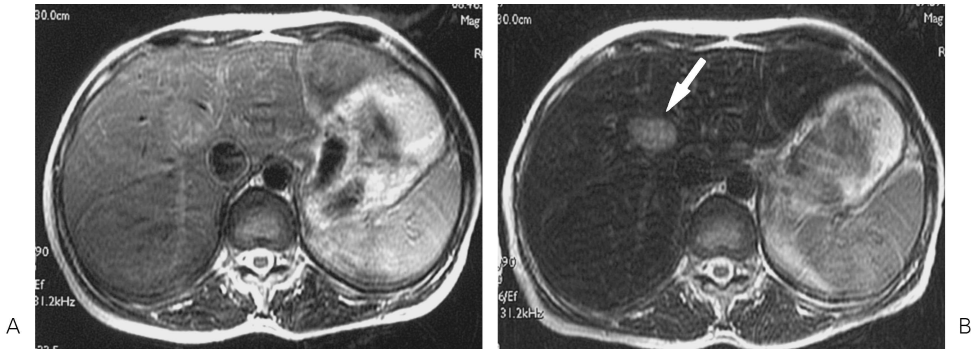


Fig. 1. 46 y/o male, liver metastasis from colonic cancer  
 A : unenhanced T2-weighted Fast SE (2500/90). No apparent lesion is seen.  
 B : post SPIO administration. The liver signal intensity is markedly decreased and a hyperintense metastatic lesion is noted (arrow).

ば CTAP (CT during arterial portography) に匹敵すると報告されている<sup>6)</sup>。手術を前提とした場合には CTAP を省略できないが、SPIO は CTAP の特異度の低さをカバーして偽陽性を少なくする検査法であるとの報告もある<sup>7)</sup> (Figs. 4, 5)。このほか、胆道系腫瘍も転移性肝癌と同様に網内系が欠如しているので、その広がり診断にも SPIO が期待される。

多血性の肝細胞癌の検出感度は Gd 造影剤による dynamic MRI は dynamic CT を凌駕するとされている<sup>8)</sup>。直ちに治療を要する多血性の肝細胞癌を診断するという意味では、dynamic MRI に先んじて SPIO を選択するケースは少ない。特に小さい肝細胞癌の検出能は Gd-dynamic MRIの方が SPIO より優れるという報告が多い<sup>9),10)</sup>。肝硬変では網内系機能の低下により SPIO の造影効果も低下する<sup>11)</sup>。これに対し網内系機能に左右されない細胞外液性造影剤は肝硬変の有無にかかわらずほぼ一定した造影効果が得られ、また腫瘍血流情報が得られる点で有利である。しかし肝硬変では dynamic study で AP-shunt による偽病変が頻発するので、SPIO はその否定に有効である<sup>12)</sup> (Fig. 6)。また SPIO は TAE やラジオ波治療後の肝細胞癌の局所再発の有無を含め、存在診断の確

信度の向上に有用である場合も多い (Fig. 7)。筆者は日常 MRI 検査業務の中での肝細胞癌患者の検査に当たって、3 か月以内に CT ないし MRI での dynamic study が施行されているか否かを造影剤選択の基準としている。Dynamic study がされていれば SPIO、されていなければ Gd 併用 dynamic study を原則として施行する。また同一検査日に Gd と SPIO の両者を使用することも試みられている<sup>13)</sup>。Gd と SPIO を併用した double contrast MRI では当然、肝細胞癌の診断能が SPIO 単独より向上する<sup>13)</sup>。現行の保険では、MRI 検査料は 1 回分しか請求できないが造影剤は両方とも請求可能である (造影剤コストの問題はあるが)。肝細胞癌の多い我が国でも double contrast MRI の診断的有用性の検討が試みられるべきである。また肝細胞癌診断の gold standard とされる Angio-CT (CTAP および CTHA : CT during hepatic arteriography) は sensitivity が高いが偽陽性も多く、specificity, positive predictive value (PPV) が低い。偽陽性が少なく specificity の高い SPIO 併用 MRI は病変の有無の確認に有用である (Fig. 6)。肝細胞癌の診断における SPIO 併用 MRI と Angio-CT の比較では、SPIO は ACT と同等の sensitivity と、より高

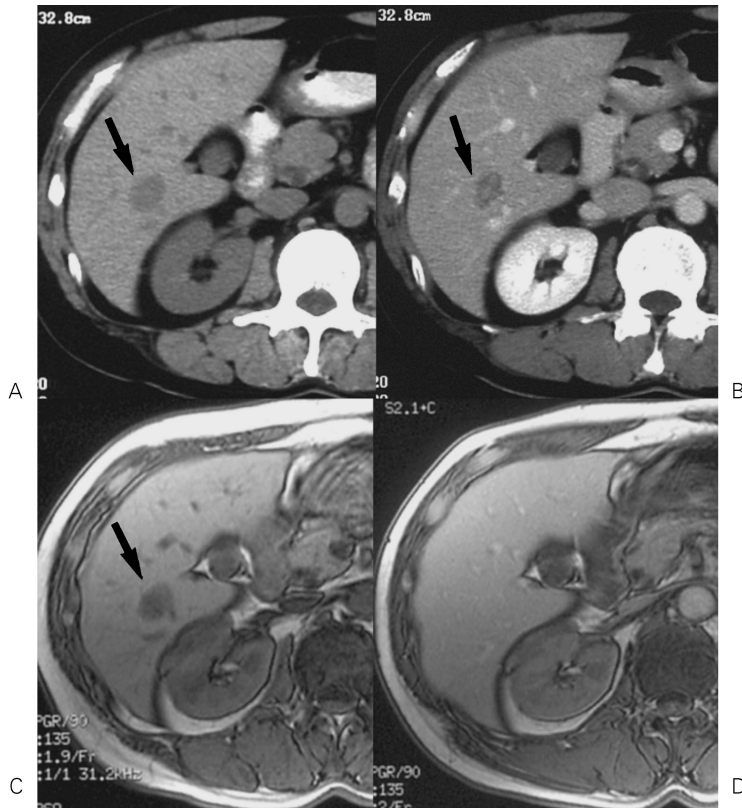


Fig. 2. 52 y/o male, liver hemangioma  
A : unenhanced CT. This patient who had rectal cancer underwent preoperative CT scan. A low density mass is noted in S6 (arrow).  
B : contrast-enhanced CT. The mass still appears low density in delayed phase. Liver metastasis cannot be denied.  
C : unenhanced T1-weighted Fast SPGR (135/1.9/90°). A low intensity mass is noted in S6.  
D : post SPIO administration. The liver signal intensity is slightly increased and the mass diminishes because of SPIO pooling in the vascular space of hemangioma.

い specificity を示している<sup>14)~15)</sup>。

SPIO は dynamic MRI で検出されないような vascularity の高くない肝細胞癌の検出や、腺腫様過形成 (AH)・限局性結節性過形成 (FNH) など網内系を保持している肝腫瘤の質的診断に有用である (Fig. 8)。筆者らは long TE の FSPGR 法をはじめとした gradient echo 法は、SPIO の存在様式を鋭敏に反映すること

を示した<sup>16)</sup>。SPIO の T<sub>2</sub>短縮効果を得るには、SPIO が密に存在して水分子が接近できることが重要であるが<sup>17)</sup>、T<sub>2</sub>\*短縮効果を得るには SPIO の cluster 化が重要である<sup>16)</sup>。肝硬変では T<sub>2</sub>強調 Fast SE での肝の黒化が十分でも、long TE FSPGR など T<sub>2</sub>\*強調像で不十分となることがある。この場合 Kupffer 細胞の数は正常と変化ないが、SPIO の Kupffer 細胞内の

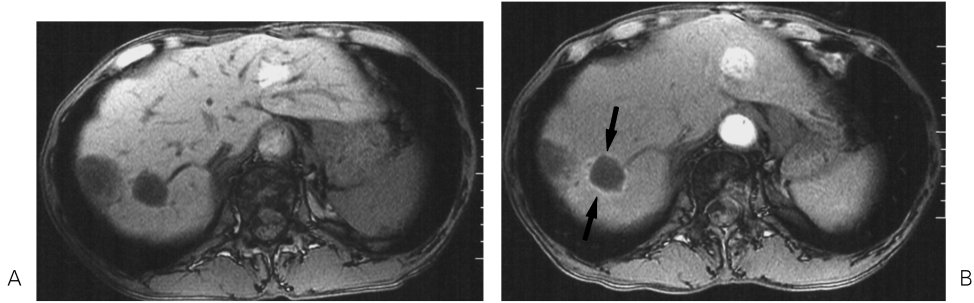


Fig. 3. 60 y/o female, liver metastases from colonic cancer  
 A : unenhanced T<sub>1</sub>-weighted Fast SPGR (130/2.1/90°). Low intensity lesions are noted in the right lobe.  
 B : post SPIO administration. The hypointense metastatic lesion is surrounded by the high intensity rim (arrows).

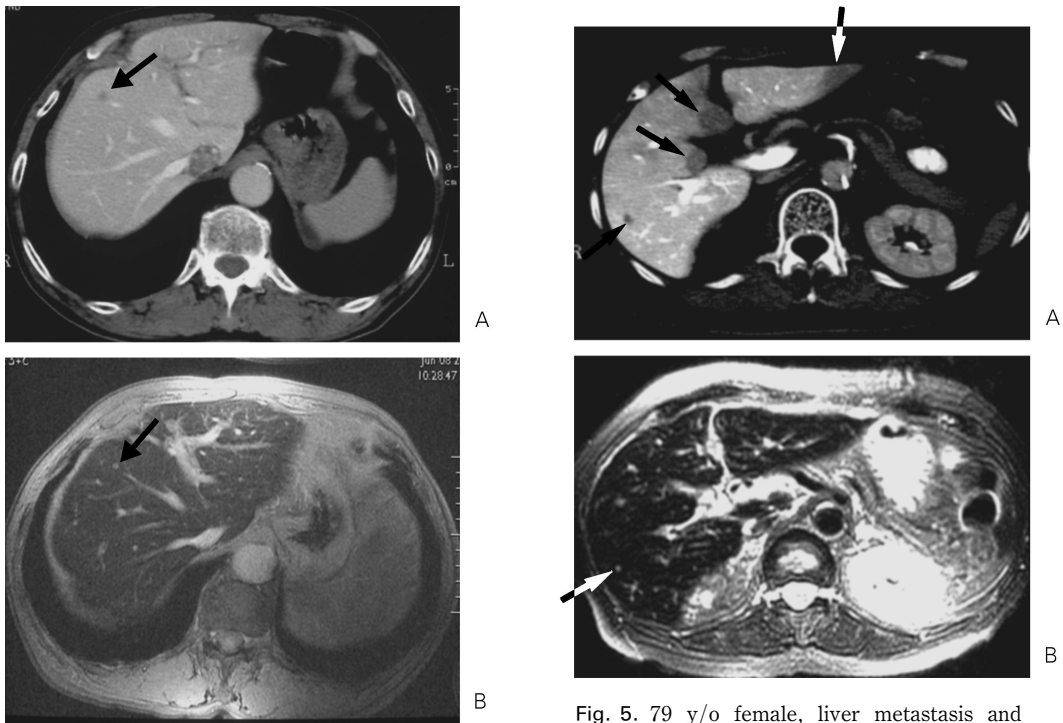


Fig. 4. 74 y/o male, liver metastasis from colonic cancer  
 A : CT during arterial portography. A small perfusion defect is noted in S8 (arrow).  
 B : SPIO-enhanced Fast SPGR (130/8.9/60°). A tiny lesion ( $\phi = 3$  mm) is clearly demonstrated (arrow).

Fig. 5. 79 y/o female, liver metastasis and pseudolesions  
 A : CT during arterial portography. Several perfusion defects are seen (arrows).  
 B : SPIO-enhanced T<sub>2</sub>-weighted Fast SE (2700/80). Only one tiny lesion ( $\phi = 3$  mm) is noted (arrow). Other perfusion defects are proved to be pseudolesions.

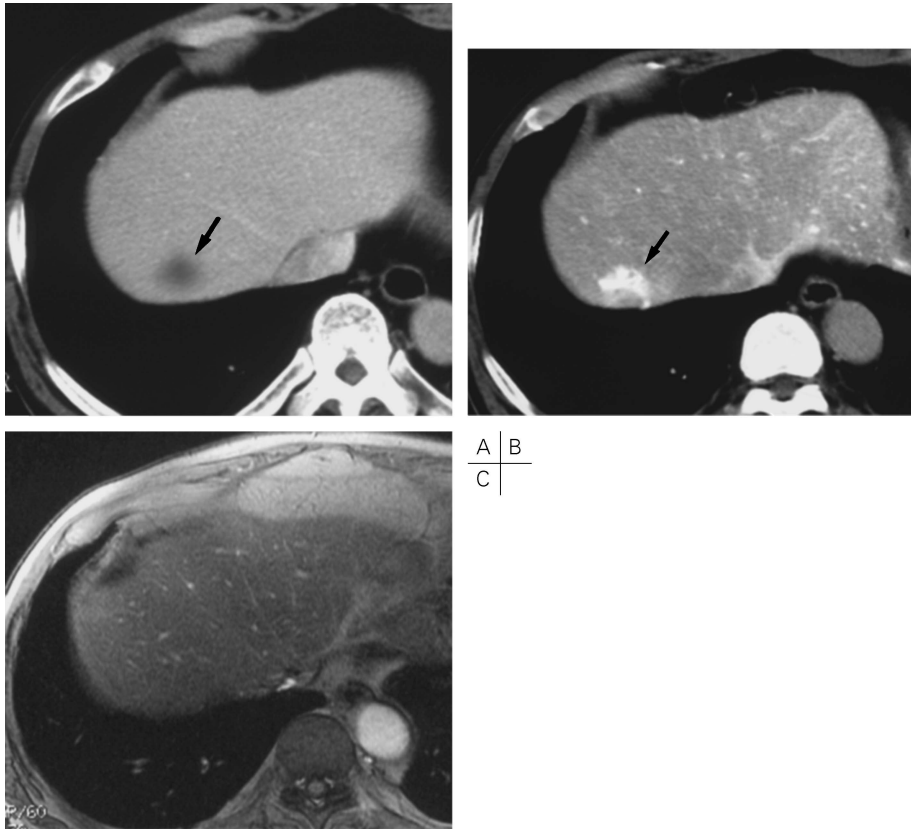


Fig. 6. 61 y/o male, liver cirrhosis

A : CT during arterial portography. A perfusion defect is seen in S7 (arrow).

B : CT during hepatic arteriography. A semicircular early enhancement is noted (arrow).

C : SPIO-enhanced Fast SPGR (130/8.9/60°). No lesion showing decreased phagocytic activity is seen.

cluster 化が正常より弱いと推定される。ちなみに  $T_2^*$  強調像は Kupffer 細胞機能の低下を鋭敏に反映するので、肝硬変での信号低下の程度の減弱は  $T_2$  強調像より  $T_2^*$  強調像で顕著である<sup>18)</sup>。同様に、 $T_2 \cdot T_2^*$  強調像の造影パターンを見ることで腺腫様過形成と高分化肝細胞癌の鑑別に役立つ可能性がある<sup>19)</sup> (Figs. 9, 10)。

新しい SPIO 製剤 Resovist は急速静注が可能である。  $T_1$  強調 GRE で dynamic 撮像を施行すると少なくとも 30 秒間、肝臓の信号増強がおこると報告されており、腫瘍検出能向上

に期待される<sup>1)</sup>。しかしこの現象は perfusion phase に限られ、時間経過とともに肝は黒化に転ずる。また Resovist の急速静注により血管系の描出能を向上させることができる<sup>20)</sup>。ただし肝細胞癌などの多血性腫瘍が Gd 製剤の dynamic 撮像と同様に SPIO の急速静注により高信号として描出されるかについては否定的で、むしろ SPIO の急速静注は転移など乏血性腫瘍を肝臓と脈管を高信号化することでコントラストを上昇させることに有効である。多血性腫瘍に対し Gd 系造影剤を使用した dynamic

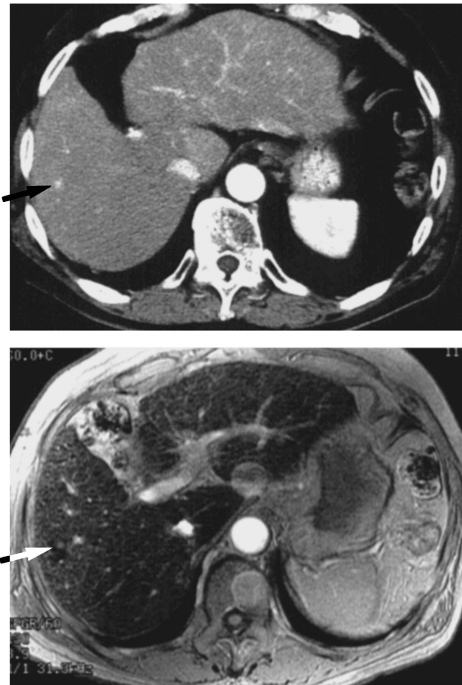


Fig. 7. 64 y/o male, recurrence of hepatocellular carcinoma  
 A : dynamic CT, arterial phase. A small early enhancement is suspected in S8, but the diagnostic confidence is low (arrow).  
 B : SPIO-enhanced Fast SPGR (130/8.9/60°). A tiny mass shows decreased phagocytic activity, suggesting the true lesion (arrow).

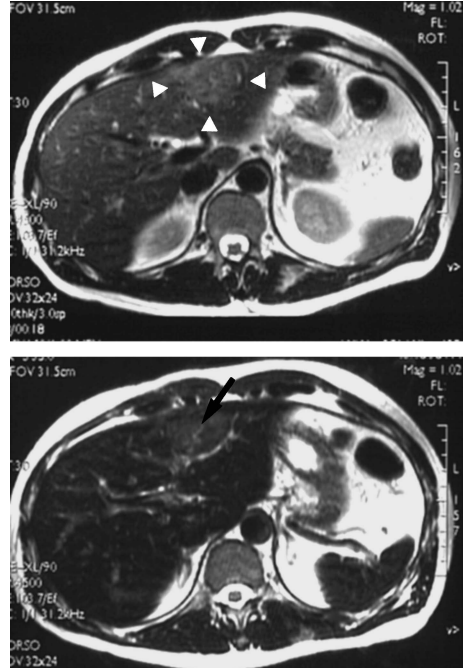


Fig. 8. 44 y/o male, focal nodular hyperplasia  
 A : precontrast T2-weighted Fast SE (4500/103). A slightly hyperintense mass is noted in the lateral segment (arrowheads).  
 B : post SPIO administration. The mass becomes slightly low intensity as compared with the precontrast image, suggesting sustained phagocytic activity. A central scar is also demonstrated more clearly (arrow).

法で観察される腫瘍濃染は、腫瘍血管床内の血液信号上昇のみならず造影剤分子が透過性の亢進した腫瘍血管から間質に漏出して常磁性を発揮することで認められる。これに対し、血管外に漏出しない SPIO では腫瘍内信号上昇は T1 短縮効果による腫瘍血管床内の血液信号上昇が主体となるにとどまるためと推定される (Fig. 11). Echo planar imaging (EPI) は基本的に T2\*強調像で、磁化率の変化に鋭敏なパルス系列であり、SPIO により十分な肝の黒化が得られる。Resovist の急速静注による EPI による腫瘍の perfusion imaging が報告されており、SPIO の弱点であった腫瘍の血流情報が得られ

る可能性が示されている<sup>21)</sup>。今後は SPIO の bolus 投与方法にも工夫がなされることと予想される。

このほか、SPIO は脾臓にも取り込まれその信号強度を低下させるので、悪性リンパ腫<sup>22)</sup>、転移性脾腫瘍、その他脾過誤腫などの診断に有用性が期待される。

## 2) 常磁性肝細胞特異性造影剤 (paramagnetic hepatocyte-specific agent)

常磁性肝細胞特異性造影剤には臨床治験中が終了した Gd-BOPTA (MultiHance)、臨床治験中の Gd-EOB-DTPA (Eovist)、Gd-DTPA-DeA がある。Gd-DTPA 類似の基本骨格にべ

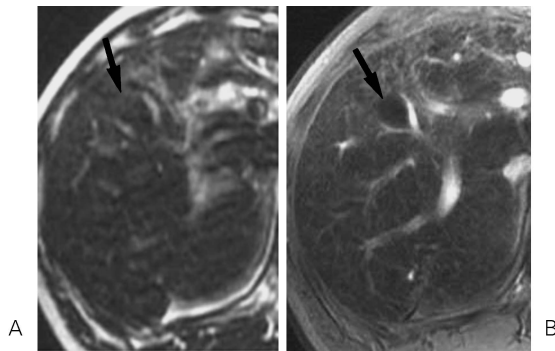


Fig. 9. 55 y/o male, dysplastic nodule  
A : SPIO-enhanced T2-weighted Fast SE (4500/103). The nodule shows homogeneous signal decrease (arrow).  
B : SPIO-enhanced Fast SPGR (130/8.9/60°). The signal intensity of the nodule is homogeneous and lower than the surrounding liver tissue (arrow).

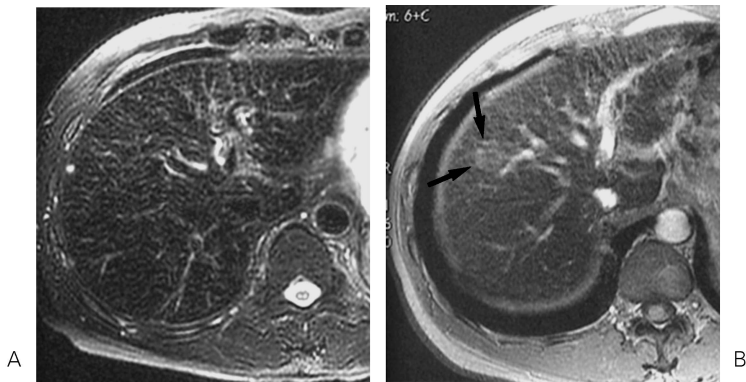


Fig. 10. 48 y/o male, well-differentiated hepatocellular carcinoma  
A : SPIO-enhanced, fat-suppressed and respiratory-gated T2-weighted Fast SE (6000/86). No lesion is found on the image.  
B : SPIO-enhanced Fast SPGR (130/8.6/60°). The mass showing slightly decreased phagocytic activity is noted in S8 (arrows).

ンゼン環と脂溶性の基が付加された構造式を有しており、脂溶性が高まり膜通過性が亢進して肝細胞内に取り込まれやすくなる。また Gd-DTPA と比較して血漿蛋白との結合率が高くなり、血中 T<sub>1</sub> 緩和度が上昇する<sup>23)</sup>。肝細胞特異性造影剤は脂溶性と水溶性の性質をもち、肝

と腎両方から排泄される。SPIO と比較して肝臓に対する特異性は劣るが、高度の肝機能障害があっても腎から排泄されるという代償が働く。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濃度勾配に従う有機陽イオ



組織特異性 MRI 用造影剤の臨床応用

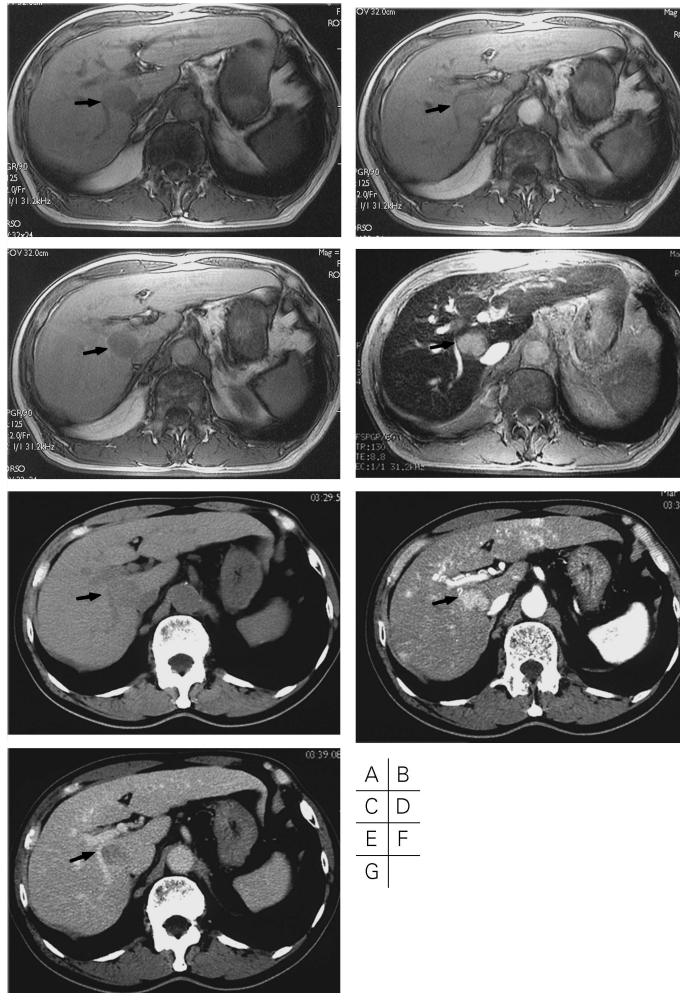


Fig. 11. 77 y/o male, hepatocellular carcinoma  
 A-C : T1-weighted Fast SPGR (125/2.0/90°). Before SPIO administration, a hypointense mass is noted in S1 (A, arrow). Thirty seconds after bolus injection of Resovist, the mass shows slight signal increase (B, arrow). Two minutes later, the liver signal intensity is increased and the mass shows low signal intensity (C, arrow).  
 D : SPIO-enhanced Fast SPGR (130/8.8/60°). The mass is clearly demonstrated as a high intensity lesion (arrow).  
 E-G : dynamic CT. On unenhanced CT, a low density mass is seen (E, arrow). In the arterial phase of dynamic CT, the mass shows marked enhancement (F, arrow). In the equilibrium phase, the mass appears low density (G, arrow).

ン・アルブミン結合陰イオンなどの受動輸送により肝細胞膜を通過して肝細胞に取り込まれる<sup>24)</sup>。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。肝臓に取り込まれ胆汁排泄される比率は Gd-EOB-DTPA が約 50%<sup>25)</sup>、Gd-BOPTA が約 4%<sup>26)</sup> である。Gd-DTPA-DeA は非常に肝細胞親和性が高く、約 90% が肝臓に取り込まれ排泄される<sup>27)</sup>。このほか、本邦では臨床治験に至っていないがビタミン B6 類似の構造をした Mn-DPDP が欧米で発売されている<sup>28)</sup>。

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細胞外液性造影剤同様に 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<sup>29),30)</sup> (Fig. 12)。腫瘍-肝臓コントラストからみた最適な撮像タイミングは Gd-BOPTA / Dimeg で投与後 40~90 分<sup>26)</sup>、Gd-EOB-DTPA で投与後 20~45 分<sup>29),30)</sup> とされている。本邦での臨床治験の結果、至適臨床投与量は Gd-BOPTA が 0.1 mmol/kg、Gd-EOB-DTPA が 0.025 mmol/kg となっている。

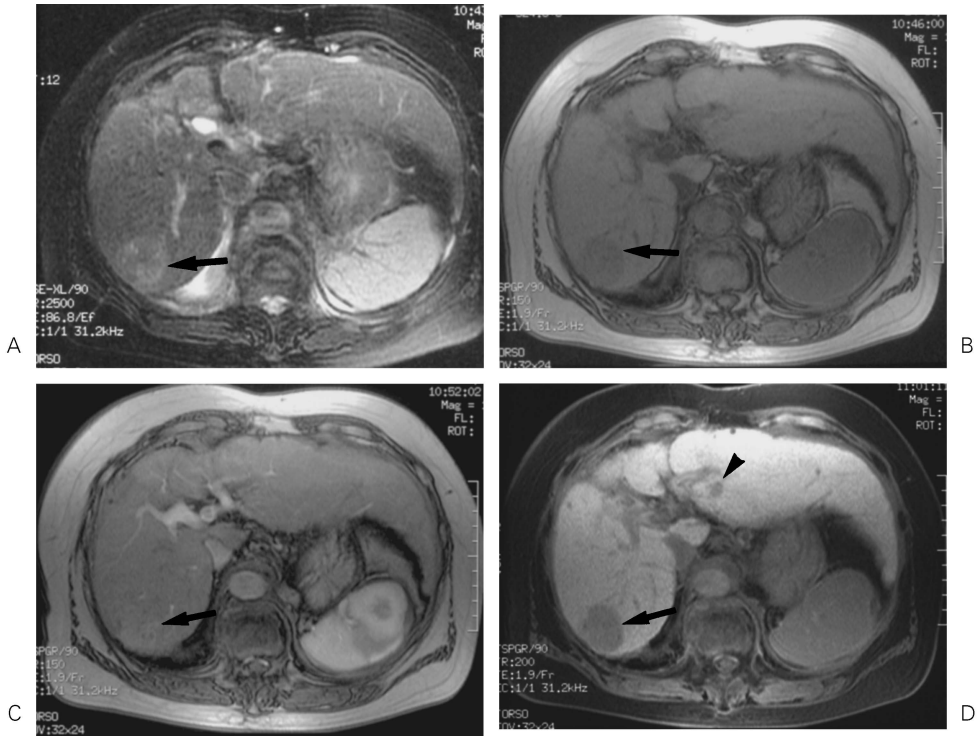


Fig. 12. 73 y/o female, hepatocellular carcinoma  
 A : precontrast T2-weighted Fast SE (2500/86). A hyperintense lesion is noted in S7.  
 B, C : T1-weighted Fast SPGR (150/1.9/90°). The lesion appears as a low intensity mass (B, arrow). On dynamic study using Gd-EOB-DTPA, the lesion shows early enhancement (C, arrow).  
 D : T1-weighted fat -suppressed Fast SPGR (200/1.9/90°). 20 min after contrast enhancement, the liver shows marked high intensity and the lesion is clearly demonstrated as a low intensity mass (arrow). An additional lesion is noted in S2 (arrowhead).

肝細胞特異性造影剤を肝細胞癌に用いる場合は、dynamic MRI での動脈相における造影効果である「早期濃染」を従来の細胞外液性造影剤と同等かそれに近い程度に描出可能かどうかの検討が必要である。肝細胞特異性造影剤の  $r_1$  ( $T_1$  緩和度) は水溶液中では Gd-DTPA とほぼ同等であるが、蛋白結合率が高いために血漿中でより高い。血漿中  $r_1$  は Gd-DTPA で  $4.9 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  に対し Gd-BOPTA で  $6.9 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 、Gd-EOB-DTPA で  $8.7 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  である<sup>23),31)</sup>。臨床投与量をかけあわせた dynamic 撮像での造影効果は Gd-BOPTA > Gd-DTPA > Gd-EOB-DTPA であると予想される。Gd-BOPTA は臨床投与量が  $0.1 \text{ mmol/kg}$  と細胞外液性 Gd 系造影剤と同一であるから、dynamic 撮像では細胞外液性 Gd 系造影剤に同等以上の造影効果が期待できる。また Gd-BOP-TA は肝細胞癌症例の 28% において、肝胆道分布相 (投与後 40~120 分) での撮像が付加的情報を与えると評価され、Gd-DTPA の value-added version であることが確認されている<sup>32),33)</sup>。肝細胞特異性造影剤は肝臓内での  $r_1$  も細胞内蛋白分子との相互作用により大きくなり、Gd-BOPTA が  $30 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 、Gd-EOB-DTPA が  $16.6 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  と計算されている<sup>23),31)</sup>。Gd-BOPTA の高い肝組織内緩和度は Gd-EOB-DTPA に比較して低い肝臓への移行率を代償し、肝胆道分布相での十分な肝臓造影効果をもたらすものと考えられる。

今後肝細胞特異性造影剤が発売されれば、dynamic MRI で細胞外液性 Gd 系造影剤に代えて使用される可能性は高い。また肝硬変では線維化により Kupffer 細胞の分布が不均一化し、また門脈血流の低下が加わり SPIO の肝造影効果が減弱し、かつ不均一となることも多い。したがって多血性の肝細胞癌に対しては、肝機能や網内系機能に影響されない dynamic study が可能で、かつ肝胆道分布相での腫瘍検出の向上が期待される肝細胞特異性造影剤が SPIO より有用である可能性がある。また常磁

性肝細胞特異性造影剤は胆道系から排泄されるため、閉塞性黄疸や高度の肝細胞性黄疸の患者では造影効果が低下する<sup>34)</sup>。肝硬変の存在は肝細胞特異性造影剤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ほどではないとされている<sup>35)</sup>。

高分化肝細胞癌では Gd-EOB-DTPA 投与後の肝胆道分布相 (hepatobiliary phase) で、周囲肝組織より強く造影されることがある<sup>36)</sup>。高分化肝細胞癌はある程度肝細胞機能を保持しているため造影剤を取り込むが、胆管は未発達なので癌結節からの造影剤の排泄が遅延するためと考えられる。しかし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間には overlap もあり、鑑別診断における肝胆道分布相の役割に関しては今後の症例の蓄積による検討が必要である。ちなみに、dynamic で早期濃染を示さず、SPIO を取り込む結節は従来 AH と考えられていたが、この結節が Gd-EOB-DTPA 投与後の肝胆道分布相で周囲より低信号に描出されることを経験している。肝胆道分布相で低信号に描出される結節が高分化肝細胞癌であるとすれば「癌の早期発見」に大変有用であるが、一方では「治療を急いで行う必要のない」結節まで拾い上げる可能性もある。ウイルス性肝硬変では全肝が癌の発生母地であるので、治療戦略を考えるにあたり情報の取捨選択が重要である。また肝胆道分布相で造影剤を取り込み、周囲より高信号に描出される結節の病理についても今後検討されるべきである。また FNH のような良性病変は Gd-EOB-DTPA<sup>30)</sup> や Mn-DPDP<sup>37)</sup> を取り込み、周囲肝より強く造影される。

間質を豊富に含む転移性肝癌や胆管細胞癌では、遅延相での非特異的造影効果がよく知られている。この点からは、肝胆道分布相でも肝胆道への移行率が高く非特異的造影効果の少ない造影剤が造影効果を単純に評価可能である。転移性肝癌は肝細胞由来の結節と異なり網内系機能が全く欠如しているので、診断を単純化でき

る点では SPIO が肝細胞特異性造影剤より有利であろう。ただし、原発巣の評価に dynamic study が有用で、肝転移を来しやすい乳癌などの悪性腫瘍では、肝細胞特異性造影剤により1回の検査で原発巣と肝臓の両者を評価できる可能性がある。このほか、肝細胞特異性造影剤は速やかに血中から消退するので、遅延相においては血管腫など血液プール効果が診断に重要な結節の診断に注意を要する。

肝細胞特異性造影剤のその他の応用としては、胆道系から排泄されるので肝機能診断への可能性が挙げられる<sup>38)</sup>。肝切除を踏まえた部分肝機能診断が可能となればその臨床的意義は大きい。また MR 胆道造影として DIC の代替となる可能性をもつ。

### 3) USPIO (ultrasmall SPIO)

#### a) リンパ節造影剤としての応用

経静脈性に投与された SPIO は粒子径を小さくするとリンパ節に取り込まれるようになり、MR lymphography への応用が可能となる。腫瘍性リンパ節には取り込まれず、炎症性リンパ節腫大には取り込まれることから、腫大リンパ節の characterization に期待される<sup>39)</sup>。既に海外では頭頸部悪性腫瘍の頸部リンパ節転移の診断、骨盤部悪性腫瘍のリンパ節転移の診断に AMI-227 の臨床試験が施行されている<sup>40),41)</sup>。頭頸部など高次機能の集中している領域では、不要なリンパ節廓清が回避できる可能性がある<sup>40)</sup>。また傍大動脈や腸骨リンパ節などが対象となる骨盤臓器悪性腫瘍では MR lymphography は廓清の目安を与えるかも知れない<sup>41)</sup>。骨盤領域では phased array coil や endorectal coil の使用で、ある程度高精細画像でのリンパ節評価が期待できる。また米国では肺癌の縦隔リンパ節転移の診断に Combidex を応用し sensitivity 92%, specificity 80%を得ており、staging において付加的情報が得られる可能性が示されている<sup>42)</sup>。しかし MRI における体動・磁化率 artifact や空間分解能の制限のため、リンパ節の微小転移を発見することには困

難が予想される。最近のヨーロッパでの頭頸部癌における USPIO の第3相多施設臨床試験では、短径 10 mm 以上のリンパ節について、sensitivity 88%, specificity 77%以上であったという。偽陽性は炎症によるもの、偽陰性は微小転移が検出されなかったことによる。造影前 MRI が予想外に高い sensitivity と NPV (negative predictive value) を示しており、USPIO ではこれらは改善しなかった<sup>43)</sup>。第3相試験は USPIO-MRI の限界を示唆しており、今後 MR lymphography はその臨床的意義を踏まえ、適応と限界を対象部位別に把握すべきと思われる。

最近、SPIO (Feridex) をセンチネルリンパ節の診断に応用する試みがされている<sup>44)</sup>。乳癌症例で乳房内に SPIO を局注すると、リンパ流に乗った SPIO は腋窩リンパ節のうちセンチネルリンパ節にまず流入する。SPIO が流入したリンパ節は磁力センサーないし MRI で同定可能である。

#### b) 肝特異性造影剤としての応用

USPIO (Code-7227 ; Combidex) は MR lymphography のみならず肝臓や MR angiography など多彩な用途が期待される造影剤である。肝臓に関しては、粒子径が小さいためにある程度腫瘍の vascularity を観察可能であるとされている<sup>45)</sup>。また Feridex や Resovist と比較して T<sub>2</sub> 短縮効果がやや弱いため T<sub>2</sub> 強調像で肝臓の黒化が軽度である一方、T<sub>1</sub> 強調 gradient echo 法では肝と肝内血管信号を増強するなどの、T<sub>1</sub> 短縮効果をねらいとした使用が容易である<sup>45)~47)</sup>。肝血管腫では造影剤の血液プール効果により T<sub>1</sub> 強調 gradient echo 法で著明な信号増強、T<sub>2</sub> 強調像で信号低下を示し、転移性肝腫瘍や肝細胞癌との鑑別に有用である<sup>48)</sup>。米国での第2相用量設定試験では 1.1 mg Fe/kg が至適用量とされている<sup>49)</sup>。

#### c) 血液プール造影剤としての応用

USPIO (Code-7227) は血液プール造影剤として腎動脈、冠狀動脈の MRA への応用も期待

される<sup>50</sup>。最近では別の USPIO (CLARISCAN: NC100150) の第 2 相臨床試験で、下肢深部静脈血栓症による肺塞栓症に対し下肢静脈から肺動脈 MRA の連続的撮像に USPIO を応用したという報告がされている<sup>51</sup>。

#### d) 動脈壁 plaque imaging への応用

動脈硬化性 plaque は、器質化して潰瘍や剥離を作りにくい安定 plaque (stable plaque) と、柔らかく血栓形成や剥離を来し cardiovascular events を引き起こしやすい不安定 plaque (vulnerable plaque) に大きく分類できる。Vulnerable plaque はマクロファージを含むので、USPIO を静注すると plaque の信号低下が起こることを利用して、plaque の性質を鑑別する試みがされている<sup>52</sup>。

#### 4) Macromolecular paramagnetic contrast agent

種々のタイプのものであり、高分子化して血中滞留性を高めた Albumin-(GdDTPA) n<sup>53,54</sup> や Gadomer-17 (Gd-DTPA-cascade polymer)<sup>55</sup>, Gd のキレート製剤であるが血液中で serum albumin と結合し血中滞留性と高い relaxivity を示す MS-325<sup>56</sup> などが挙げられる。これら血液プール造影剤は MR angiography, 心筋 viability の診断, 腫瘍の angiogenesis や悪性度の評価など多彩な用途に期待されており, 肝特異性造影剤に次いで早期の臨床応用が見込まれる。

#### a) MR angiography (MRA) への応用

現在体部領域の MRA は Gd-DTPA をはじめとする常磁性造影剤を急速静注し呼吸停止下で dynamic 撮像を行う方法が最も普及し, artifact が少なく美しい画像が提供されている。ただし撮像タイミングによっては background が造影され血管の描出が劣化するが, これを防止できるのが血液プール造影剤である。米国では既に MS-325 の Phase II が終了している<sup>56</sup>。

MS-325 は当初, 緩徐静注であったが, dynamic MRA での応用も試みられている<sup>57</sup>。また Gd-BOPTA は蛋白結合能が強いため血中では T<sub>1</sub> 緩和効果が Gd-DTPA より高い。Gd-

BOPTA を MRA に応用してより細部の描出能の向上が得られたという報告がある<sup>58</sup>。今後は parallel imaging の普及により time-resolved MRA のような時間分解能を向上した MRA への応用も期待される。また冠状動脈 MRA では Gd 系陽性造影剤 B-20569/1 を使用して, diagonal branch の明瞭な描出を見たという報告されている<sup>59</sup>。これも高い蛋白結合能をもち血中で強い T<sub>1</sub> 短縮効果を, 今後は, 現在の主流である True FISP 法を用いた冠状動脈 MRA との比較もなされるであろう。

#### b) 毛細管透過性の評価

血液プール造影剤の高分子量を利用して組織 capillary の量と透過性の差を MRI で検出する試みがなされている。Gd-DTPA のような低分子造影剤では正常組織でも血管透過性が非常に高いため, 正常-異常組織間での差を検出しにくい。これに対し, 分子量数万程度の高分子造影剤は正常組織では毛細管を透過しないが異常組織ではある程度透過性が亢進するため透過しうる。血液プール造影剤 [Albumin-(GdDTPA) 34] を用いて組織の造影効果を測定して組織の capillary の量と透過性を定量した結果, slow-growing の腫瘍は rapid-growing の腫瘍に比較して capillary の量, 透過性ともに有意に低いことが示された<sup>53</sup>。これにより腫瘍の血管新生能ひいては悪性度を推定することが可能になると期待される。また irradiation は抗ガン剤の組織到達に影響を与えるが, 血液プール造影剤 [Albumin-(GdDTPA) 30] を用いた組織 capillary 透過性の定量化により, 組織 capillary の透過性を亢進し組織内の抗ガン剤の濃度を最も高めるにはどの程度の irradiation をかけた何日後が適切か, を推定する試みもされている<sup>54</sup>。

#### c) 心筋虚血の評価

現在, 心筋虚血を見るための perfusion study と梗塞心筋を見るための遅延造影相で繁用されているのは細胞外液性 Gd 製剤である。実験的には血液プール造影剤を用いて, 興味深

い結果が示されている。正常心筋は血液プール造影剤により投与早期に造影されるが、梗塞心筋は造影されない。再灌流（虚血）心筋は徐々に造影され、wash-out も緩徐である<sup>60</sup>。Gd-DTPA-polylysine を用いた実験では血流完全閉塞した梗塞心筋は全く造影されないが、再灌流心筋は徐々に強く造影される。正常心筋はより早期に造影される<sup>61</sup>。血液プール造影剤と再灌流心筋の造影パターンには造影剤の分子量による相違があるが、血液プール造影剤の応用により虚血があっても透過性が亢進していない心筋、透過性が亢進した心筋、壊死心筋を鑑別できる可能性が示されつつある。臨床的には急性心筋梗塞の治療は PTCR・PTCA など再灌流療法が主体であるため非侵襲的な心筋障害の程度と範囲の診断は治療の前後で非常に重要な情報を与えるものと期待される。

#### d) MR lymphography への応用

Gadomer-17 や Gadofluorin-M を皮下注でリンパ管、リンパ節の描出に用いる基礎実験が施行されており、今後の開発動向が注目される<sup>62</sup>。

#### 5) その他の組織特異性造影剤の可能性

##### a) 脾 imaging

MnDPDP が正常脾を強く造影する現象が知られている<sup>63</sup>。Mn<sup>++</sup> イオンはミトコンドリアに親和性が強く、実験的にはミトコンドリアが豊富な肝、脾、心筋に優位に分布する<sup>64</sup>。脾の造影機序として、恐らく遊離した Mn<sup>++</sup> イオンがミトコンドリアの豊富な脾にも取り込まれることが推定される。癌はほとんど造影されないで強いコントラストが生じ、小脾癌の検出や腫瘤形成性脾炎と癌との鑑別に期待される。米国では認可されている造影剤であるが、副作用の頻度が高く我が国では治験に至っていない。

##### b) 腫瘍 imaging

ポルフィリン誘導体など腫瘍親和性物質<sup>65</sup>のほか、腫瘍組織が周囲健常部よりも pH が低いことを利用して、pH の変化により造影効果を発揮する造影剤（pH 感応型造影剤）の研究

もされている<sup>66</sup>。pH 感応型造影剤は、高分子に Gd イオンが結合した構造をもち、pH が低くなると陰電荷を示して分子構築が変化して水分子の結合が可能となって造影効果を発揮する。pH=7（生理的 pH）では電荷が消失して水分子が遊離して、造影効果が消失する。腫瘍イメージングとしては感度・特異度とも高い FDG-PET が急速に普及している<sup>67</sup>。いまだ臨床治験に至っていない腫瘍親和性 MRI 造影剤の今後は不透明であるが、癌と周囲炎症の境界や癌周囲の小さな転移巣の発見や、部位を限定しての腫瘍スクリーニングに用いられる可能性は残されている。

##### c) Molecular imaging

米国 Harvard 大学 MGH のグループが精力的に研究している領域で、細胞・分子レベルの生物学的過程を画像化する方法である。さらに画像化から一歩進んで、疾患の基礎概念を分子レベルの変化としてとらえたり、遺伝子治療の vector や、遺伝子の画像化への応用が期待されている。例えば、腫瘍に発現する transferrin 受容体を transferrin を結合させた monocrySTALLINE iron oxide nanoparticle (MION) を担体として、MR 画像化することが実験的に示されている<sup>68</sup>。

## 今後の展望

現時点において SPIO は、肝細胞癌診断の problem-solving modality、転移性肝癌においては第一選択と言えよう。今後新たに出てくる肝特異性 MRI 造影剤の評価と肝画像診断の簡略化は、包括医療へと進む医療経済的側面に鑑み真剣に取り組むべき問題である。また、現在研究中の血液プール造影剤や各種の組織特異性造影剤も臨床応用されれば形態診断から機能診断へと、MRI 診断学をさらに幅広くすると期待される。今後は MR 装置の進歩と設置台数の増加に伴い、造影剤の用途と需要も拡大すると予想され、また新しい造影剤の可能性も広

がってくると思われる。

文 献

- 1) Reimer P, Muller M, Marx C, Wiedermann D, Muller R, Rummeny EJ, Ebert W, Shamsi K, Peters PE : T<sub>1</sub> effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A : dependence on field strength and plasma concentration—preliminary clinical experience with dynamic T<sub>1</sub>-weighted MR imaging. *Radiology* 1998 ; 209 : 831-836
- 2) Kim SH, Choi D, Lim JH, et al. : Optimal pulse sequence for ferumoxides-enhanced MR imaging used in the detection of hepatocellular carcinoma : a comparative study using seven pulse sequences. *Korean J Radiol* 2002 ; 3 : 87-97
- 3) Poeckler-Schoeniger C, Koepke J, Gueckel F, Sturm J, Georgi M : MRI with superparamagnetic iron oxide : efficacy in the detection and characterization of focal hepatic lesions. *Magn Reson Imaging* 1999 ; 17 : 383-392
- 4) Kim JH, Kim MJ, Suh SH, Chung JJ, Yoo HS, Lee JT : Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced MR imaging : utility of T<sub>1</sub>-weighted spoiled gradient recalled echo images using different echo times. *JMRI* 2002 ; 15 : 573-583
- 5) Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ : Hepatic lesion detection : comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1999 ; 210 : 459-466
- 6) Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, Pradel J, Van Beers B, Daures JP, Pringot J, Mathieu D, Bruel JM : Detection of hepatic metastases : ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996 ; 200 : 785-792
- 7) Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, Fellner C, Seitz J, Albrich H, Zirngibl H, Feuerbach S : Diagnosis of liver metastases from colorectal adenocarcinoma. Comparison of spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR imaging. *Acta Radiol* 1997 ; 38 : 986-992
- 8) 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
- 9) Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, Namimoto T, Mitsuzaki K, Abe Y, Katahira K, Takahashi M : Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers : comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* 1999 ; 172 : 1547-1554
- 10) Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, Kreft B, Schild H : Hepatocellular carcinoma : detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology*. 2002 ; 222 : 73-80
- 11) 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
- 12) Beets-Tan RG, Van Engelshoven JM, Greve JW : Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia : MR findings with superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Clin Imaging* 1998 ; 22 : 211-215
- 13) Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, Atchley J, Wilson D, Davies MH, Wyatt JI, Robinson PJ : Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver : double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000 ; 216 : 154-162
- 14) Choi D, Kim S, Lim J, Lee W, Jang H, Lee S, Lim H : Preoperative detection of hepatocellular carcinoma : ferumoxides-enhanced MR imaging versus combined helical CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *AJR* 2001 ; 176 : 475-482
- 15) 谷本伸弘, 新本 弘, 奥田茂男, 中塚誠之, 井上政則, 樋口順也, 栗林幸夫 : 肝腫瘍術前検査としての SPIO 造影 MRI と CTAP + CTHA の比較. *日磁医誌* 2002 ; 22 (suppl) : 134
- 16) Tanimoto A, Oshio K, Suematsu M, Pouliquen

- D, Stark DD : Relaxation effects of clustered particles. *JMRI* 2001 ; 14 : 72-77
- 17) Tanimoto A, Pouliquen D, Kreft BP, Stark DD : Effects of spatial distribution on proton relaxation enhancement by particulate iron oxide. *JMRI* 1994 ; 4 : 653-657
  - 18) Tanimoto A, Yuasa Y, Shinmoto H, Jinzaki M, Imai Y, Okuda S, Kuribayashi S : Superparamagnetic iron oxide mediated hepatic signal change in patients with and without cirrhosis : pulse sequence effects and Kupffer cell function. *Radiology* 2002 ; 222 : 661-666
  - 19) 谷本伸弘, 山下智裕, 倉田忠宜, 奥田茂男, 陣崎雅弘, 新本 弘, 今井 裕, 湯浅祐二, 栗林幸夫 : 超常磁性酸化鉄 (SPIO) 造影 MRI による高分化肝細胞癌 (w-HCC) と腺腫様過形成 (AH) の鑑別診断. *日磁医誌* 2000 ; 20 (suppl) : 182
  - 20) Reimer P, Allkemper T, Matuszewski L, Balzer T : Contrast-enhanced 3D-MRA of the upper abdomen with a bolus-injectable SPIO (SH U 555 A). *JMRI* 1999 ; 10 : 65-71
  - 21) Ichikawa T, Arbab AS, Araki T, Touyama K, Haradome H, Hachiya J, Yamaguchi M, Kumagai H, Aoki S : Perfusion MR imaging with a superparamagnetic iron oxide using T2-weighted and susceptibility-sensitive echoplanar sequences : evaluation of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma. *AJR* 1999 ; 173(1) : 207-13
  - 22) Weissleder R, Stark DD, Rummeny EJ, Compton CC, Ferrucci JT : Splenic lymphoma : ferri-rite-enhanced MR imaging in rats. *Radiology* 1988 ; 166 : 423-430
  - 23) Schumann-Gianpieri G : Liver contrast media for magnetic resonance imaging : interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993 ; 28 : 753-761
  - 24) Cavagna F, Tirone P, Felder E, de Haen C. Hepatobiliary contrast agents for MRI. In : Ferrucci JT, Stark DD eds., *Liver Imaging*. Boston, MA, USA : Andover Medical Publishers, 1990 ; 384-393
  - 25) Hamm B, Staks T, Muhler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf KJ, Weinmann HJ, Lange L : Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent : safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995 ; 195 : 785-792
  - 26) Caudana R, Morana G, Pirovano GP, Nicoli N, Portuese A, Spinazzi A, Di Rito R, Pistolesi GF : Focal malignant lesions : MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionic-tetra-acetate (BOPTA)-Preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 1996 ; 199 : 513-520
  - 27) Tanimoto A, Kadoya M, Kawamura Y, Kuwatsuru R, Gokan T, Hirohashi S : Safety and efficacy of a novel hepatobiliary MR contrast agent GN-1140 (Gd-DTPA-DeA) : from the results of phase I and phase II clinical trials. *Acad Radiol* 2002 ; 9 (suppl 2) : S457-459
  - 28) Federle M, Chezmar J, Rubin DL, et al. : Efficacy and safety of mangafodipir trisodium (MnDPDP) injection for hepatic MRI in adults : results of the U.S. Multicenter phase III clinical trials. Efficacy of early imaging. *JMRI* 2000 ; 12 : 689-701
  - 29) Reimer P, Rummney EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, Hesse T, Berns T, Peters PE : Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA : dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996 ; 199 : 177-183
  - 30) Vogl TJ, Kümmell S, Hammerstingl R, et al. : Liver tumors : comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996 ; 200 : 59-67
  - 31) Vittadini G, Felder E, Tirone P, Lorusso V : B-19036, a potential new hepatobiliary contrast agent for MR proton imaging. *Invest Radiol* 1988 ; 23 : S246-S248
  - 32) Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, Tanimoto A, Hirohashi S, Murakami T, Tanaka Y, Yoshikawa K, Katayama H : Comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine for magnetic resonance imaging of liver tumors. *Invest Radiol* 2001 ; 36 : 632-641
  - 33) Tanimoto A, Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, Hirohashi S, Murakami T, Hiramatsu K, Yoshikawa K, Katayama H : Evaluation of gadobenate dimeglumine in hepatocellular carcinoma : results from phase II and phase III clinical



- cal trials in Japan. JMRI 1999 ; 10 : 450-460
- 34) Ni Y, Marchal G, Lukito G, Yu J, Muhler A, Baert 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 1994 ; 190 : 753-758
- 35) Murakami T, Baron RL, Federle MP, Peterson MS, Oliver JH 3rd, Davis PL, Confer SR : Cirrhosis of the liver : MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). Radiology 1996 ; 198 : 567-572
- 36) Ni Y, Marchal G, Yu J, Muhler A, Lukito G, Baert AL : Prolonged positive contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in experimental liver tumors : potential value in tissue characterization. JMRI 1994 ; 4 : 355-363
- 37) Murakami T, Baron RL, Peterson MS, Oliver JH 3rd, Davis PL, Confer SR, Federle MP : Hepatocellular carcinoma : MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). Radiology 1996 ; 200 : 69-77
- 38) Shimizu J, Dono K, Gotoh M, et al. : Evaluation of regional liver function by gadolinium-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. Dig Dis Sci 1999 ; 44 : 1330-1337
- 39) Vassallo P, Matei C, Heston WD, McLachlan SJ, Koutcher JA, Castellino RA : AMI-227-enhanced MR lymphography : usefulness for differentiating reactive from tumor-bearing lymph nodes. Radiology 1994 ; 193 : 501-506
- 40) Anzai Y, Blackwell KE, Hirshowitz SL, et al. : Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. Radiology 1994 ; 192 : 709-715
- 41) Bellin MF, Roy C, Kinkel K, et al. : Lymph node metastases : safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles-initial clinical experience. Radiology 1998 ; 207 : 799-808
- 42) Nguyen BC, Stanford W, Thompson BH, et al. : Multicenter clinical trial of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with primary lung carcinoma. JMRI 1999 ; 10 : 468-473
- 43) Sigal R, Vogl T, Casselman J, et al. : Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma : MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR)-results of a phase-III multicenter clinical trial. Eur Radiol 2002 ; 12 : 1104-1113
- 44) 石山公一, 佐志隆士, 片寄喜久, 戸村則昭, 渡会二郎, 成田孔明, 桜田 渉 : Superparamagnetic iron oxide (Ferumoxides) の乳房内投与下 MRI による腋窩センチネルリンパ節の描出. 日磁医誌 2002 ; 22 (suppl) : 175
- 45) 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 1996 ; 166 : 379-384
- 46) Saini S, Edelman RR, Sharma P, Li W, Mayo-Smith W, Slater GJ, Eisenberg PJ, Hahn PF : Blood-pool MR contrast material for detection and characterization of focal liver lesions : initial clinical experience with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (AMI-227). AJR 1995 ; 164 : 1147-1152
- 47) Mayo-Smith WW, Saini S, Slater G, Kaufman JA, Sharma P, Hahn PF : MR contrast material for vascular enhancement : value of superparamagnetic iron oxide. AJR 1996 ; 166 : 73-77
- 48) Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, et al. : Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinoma at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent Code-7227. Radiology 1997 ; 202 : 687-691
- 49) Saini S, Sharma R, Baron R, et al. : Multicenter dose-ranging study on the efficacy of USPIO ferumoxtran-10 for liver MR imaging. Clin Radiol 2000 ; 55 : 690-695
- 50) 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 1996 ; 20 : 51-55
- 51) Sandstede JJW, Krause U, Pabst T, Hoffmann V, Braun H, Kenn W, Hahn D : Deep venous thrombosis and consecutive pulmonary embolism.

- lism as the first sign of an ovarian cancer : MR angiography using an intravascular contrast agent (CLARISCAN) JMRI 2000 ; 12 : 497-500
- 52) Azadpour M, Litovsky S, Madjid M, Narayana P, Hazle JD, Zarrabi A, Casscells W, Willerson JT, Naghavi M : Plaque inflammation in atherosclerotic rabbits and mice can be identified by SPIO, introducing a non-invasive method for imaging macrophage infiltration in active or inflamed vulnerable plaques. ISMRM 2002 ; 1581
- 53) van Dijke CF, Brasch RC, Roberts TP, et al. : Mammary carcinoma model : correlation of macromolecular contrast-enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density. Radiology 1996 ; 198 : 813-818
- 54) Schwickert HC, Stiskal M, Roberts TP, et al. : Contrast-enhanced MR imaging assessment of tumor capillary permeability : effect of irradiation on delivery of chemotherapy. Radiology 1996 ; 198 : 893-898
- 55) Clarke SE, Weinmann HJ, Lucas A, Dai E, Rutt BK. MR angiography at 0.5T with Gadomer-17, A new blood pool agent : Dose study and comparison with 2D TOF in rabbits. 6th International society of magnetic resonance in medicine, Sidney in Australia, Book of abstracts, 1998 ; 215
- 56) Bluemke DA, Stillman AE, Bis KG, Grist TM, Baum RA, D'Agostino R, Malden ES, Pierro JA, Yucel EK : Carotid MR angiography : phase II study of safety and efficacy for MS-325. Radiology 2001 ; 219 : 114-122
- 57) Grist TM, Korosec FR, Peters DC, Witte S, Walovitch RC, Dolan RP, Bridson WE, Yucel EK, Mistretta CA : Steady-state and dynamic MR angiography with MS-325 : initial experience in humans. Radiology 1998 ; 207 : 539-544
- 58) Goyen M, Herborn CU, Lauenstein TC, Barkhausen J, Veit P, Bosk S, Debatin J, Ruehm SG : Optimization of contrast dosage for gadobenate dimeglumine-enhanced high-resolution whole-body 3D magnetic resonance angiography. Invest Radiol 2002 ; 37 : 263-268
- 59) Cavagna FM, Noce AL, Maggioni F, Scheffler K, Huber M, Stuber M, Schnackenburg B, Fleck E. MR coronary angiography with the new intravascular contrast agent B-22956/1 : First human experience. 10th International society of magnetic resonance in medicine, Honolulu, Book of abstracts, 2002 ; 114
- 60) Roberts HC, Saeed M, Roberts TP, Brasch RC : Assessment of acute and reperfused myocardial ischemia, using GdDTPA, GdDTPA-cascade-24-polymer and albumin-GdDTPA. Acad Radiol 1998 ; 5 : S31-33
- 61) Lim T, Lee DH, Kim YH, Park SW, Park PH, Seo DM, Kim ST, Lee TK, Mun CW : Occlusive and reperfused myocardial infarction : detection by using MR imaging with gadolinium polylysine enhancement. Radiology 1993 ; 189 : 765-768
- 62) Misselwitz B, Schmitt-Willich H, Michaelis M, Oellinger JJ : Interstitial magnetic resonance lymphography using a polymeric t1 contrast agent : initial experience with Gadomer-17. Invest Radiol 2002 ; 37 : 146-151
- 63) Gehl HB, Vorwerk D, Klose KC, Gunther RW : Pancreatic enhancement after low-dose infusion of Mn-DPDP. Radiology 1991 ; 180 : 337-339
- 64) Baba Y, Lerch MM, Stark DD, Tanimoto A, Kreft BP, Zhao L, Saluja AK, Takahashi M : Time after excision and temperature alter *ex vivo* tissue relaxation time measurements. JMRI 1994 ; 4 : 647-651
- 65) Ikezaki K, Nomura T, Takahashi M, Fritz-Zieroth B, Inamura T, Fukui M : Selective and prolonged MRI enhancement by Mn-TPPS in an experimental rat brain tumour with peripheral benzodiazepine receptors. Neurol Res 1994 ; 16 : 393-397
- 66) Mikawa M, Miwa N, Akaike T, Maruyama A. Design of a pH-sensitive contrast agent for functional MRI. 6th International society of magnetic resonance in medicine, Sidney in Australia, Book of abstracts, 1998 ; 210
- 67) Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S : Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of whole-body FDG PET in the management of patients with non-small-cell lung carcinoma in Japan. Ann Nucl Med 2002 ; 16 : 263-271
- 68) Moore A, Josephson L, Bhorade RM, Basilion

JP, Weissleder R : Human transferrin receptor gene as a marker gene for MR imaging. *Radiology* 2001 ; 221 : 244-250

## **Tissue-specific MR Contrast Agents : Clinical Applications**

Akihiro TANIMOTO

*Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582*

Various magnetopharmaceuticals have been studied as potential tissue-specific MR contrast agents for clinical MR imaging. Superparamagnetic iron oxide (SPIO) particles are phagocytosed by reticuloendothelial cells in the liver, resulting in the negative enhancement of the liver parenchyma on T<sub>2</sub>- or T<sub>2</sub>\*-weighted images. In recent years, ferumoxides and related iron oxide formulations have been used clinically, providing an improvement in the detection and characterization of hepatic neoplasms. Hepatobiliary paramagnetic agents are partially taken up by hepatocytes, yielding a positive and sustained enhancement of the liver parenchyma on T<sub>1</sub>-weighted images. Hepatobiliary agents are referred to as “value-added version” of extra cellular gadolinium compounds, because they increase tumor-liver contrast in both the perfusion and hepatobiliary phases. Liver-specific MR contrast agents could be used to simplify the multi-step diagnosis currently used in liver imaging.

The design objectives for the next generation of MR contrast media will likely focus on prolonging intravascular retention, improving tissue targeting, and accessing new contrast mechanisms. Macromolecular paramagnetic contrast agents are being tested worldwide. Preclinical data shows that these agents demonstrate great promise for improving the quality of MR angiography, and in quantitating capillary permeability and myocardial perfusion. Ultra small SPIO (USPIO) particles have been evaluated in multicenter clinical trials for lymph node MR imaging and MR angiography, with the clinical impact under discussion. In addition, a wide variety of vector and carrier molecules, including antibodies, peptides, proteins, polysaccharides, liposomes, and cells have been developed to deliver magnetic labels to specific sites. Technical advances in MR imaging will further increase the efficacy and necessity of tissue-specific MR contrast agents.