

Fig. 6-2-13 ラット投与前の標識体

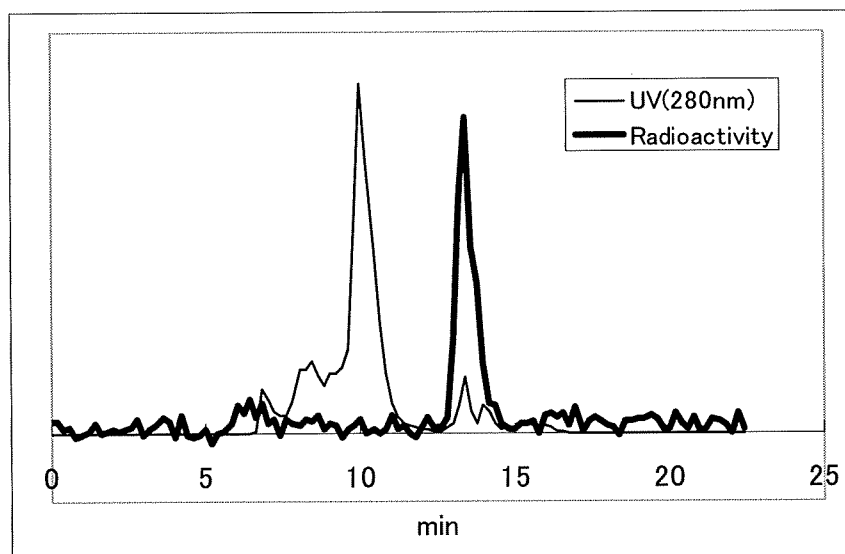


Fig. 6-2-14 ラット血漿中の放射能

### 6-2-6 血中 $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$ の尿中排泄と便中排泄

投与された  $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  の尿中排泄と便中排泄を検討した。

- 1) これまでと同様の手順で  $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  を作成し、標識体を HPLC で確認した。
- 2) 2匹の10週令雌性 ddY マウス(体重約 20 グラム)(日本エスエルシー株式会社、静岡、日本) に  $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  を一匹あたり 51.8kBq/0.001mmol/200 $\mu\text{L}$  を尾静脈より静脈内投与した。体重 1kg あたりの投与量は、MRI でのイメージングに用いる投与量 0.05mmol/kg と同じである。

3) 2匹のマウスをそれぞれ代謝ケージ（メタボリカ、株式会社スギヤマゲン、東京）に収容し、3時間後、24時間後に尿、便を回収し、放射能を測定した。

2匹のマウスの平均値を示すと、尿中排泄は3時間後までで53.1%、3時間から24時間までで18.5%であり、24時間までの合計は71.6%となった（Fig. 6-2-15）。一方、便中排泄は3時間後までで0%、3時間から24時間までで1.6%であり、24時間までの合計は1.6%となった。本標識体の排泄経路は腎からの排泄であり、投与後早期から排泄されると考えられた。

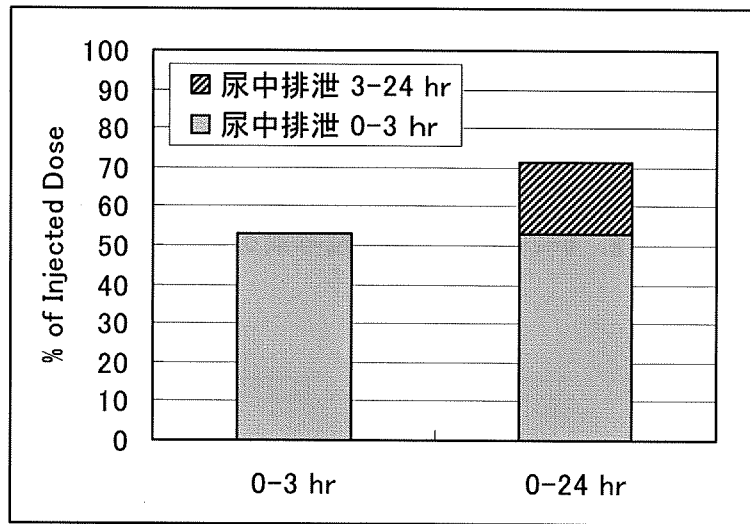


Fig. 6-2-15  $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  の尿中排泄

### 6-2-7 他の $^{153}\text{Gd}$ キレート化合物の評価

#### (1) サンプル 1 (U2)

Fig. 6-2-16 の構造をとる配位子に  $^{153}\text{Gd}$  をキレートさせ、血清タンパクとの結合の有無を検討した。

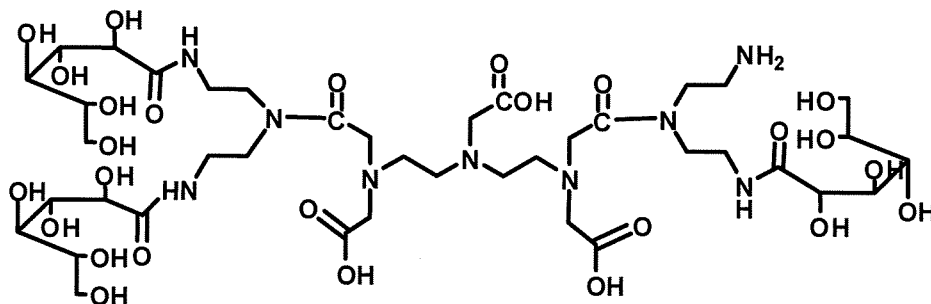


Fig. 6-2-16 サンプル 1

まず、 $^{153}\text{Gd}$  をキレートする前に HPLC で分析した。11 分後半から 12 分後半にかけて溶出された（Fig. 6-2-17）。

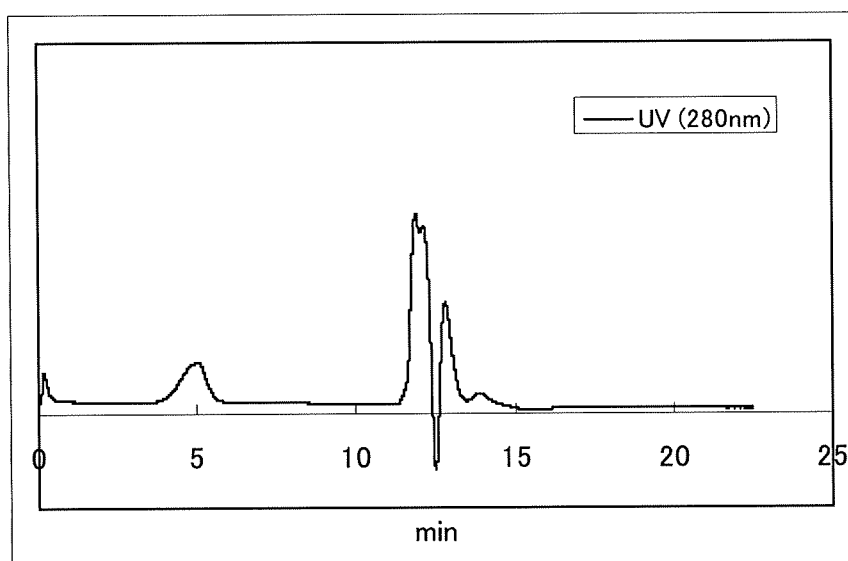


Fig. 6-2-17 サンプル1の溶出プロフィール

次いで  $^{153}\text{Gd}$  をキレートさせ、HPLCで分析した (Fig. 6-2-18)。ピークは13.47分に観察され、標識前の吸光度のピークに一致するピークが得られた。

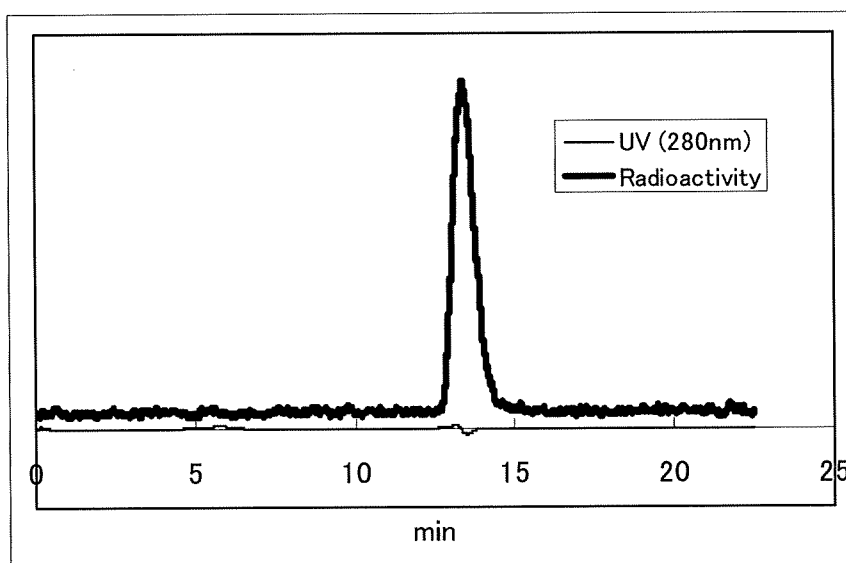


Fig. 6-2-18 サンプル1に  $^{153}\text{Gd}$  をキレートさせた後の溶出プロフィール

この  $^{153}\text{Gd}$  をキレートさせたサンプル1をラット血清と  $37^\circ\text{C}$ 、1時間インキュベートし、HPLCで分析した (Fig. 6-2-19)。放射能のピークは Fig. 6-2-18 と変化せず、吸光度で示される血清タンパクとの結合は認められなかった。

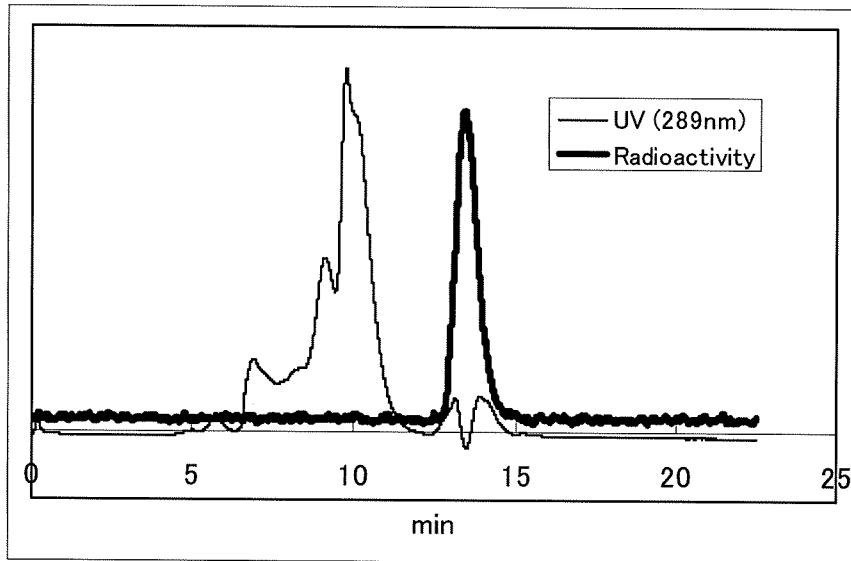


Fig. 6-2-19 血清とインキュベーション後のサンプル 1

(2) サンプル 2 (U4)

Fig. 6-2-20 の構造を有するサンプル 2 をサンプル 1 と同様に検討した (Fig. 6-2-21 ~6-2-23)。<sup>153</sup>Gd 標識体の血清タンパクとの結合は認められなかった。

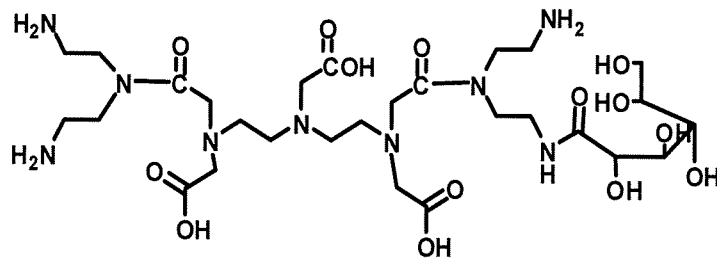


Fig. 6-2-20 サンプル 2

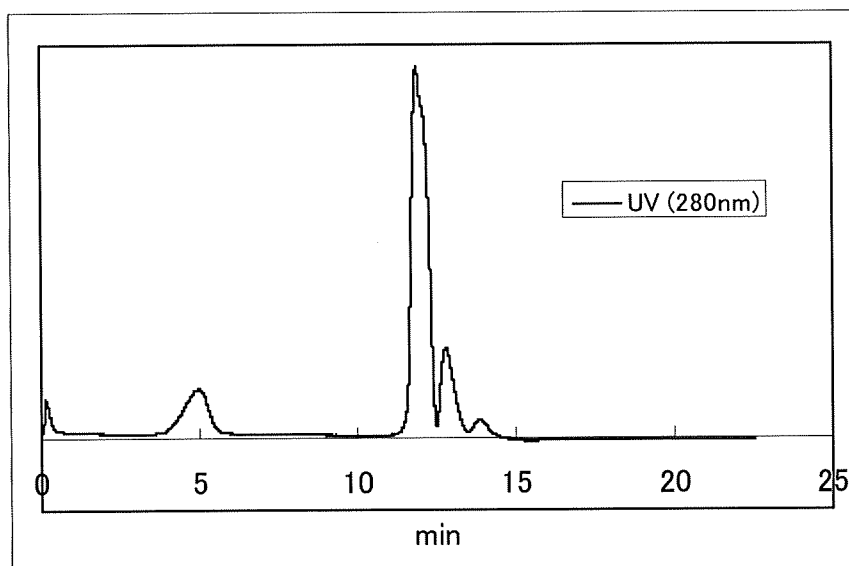


Fig. 6-2-21 サンプル 2

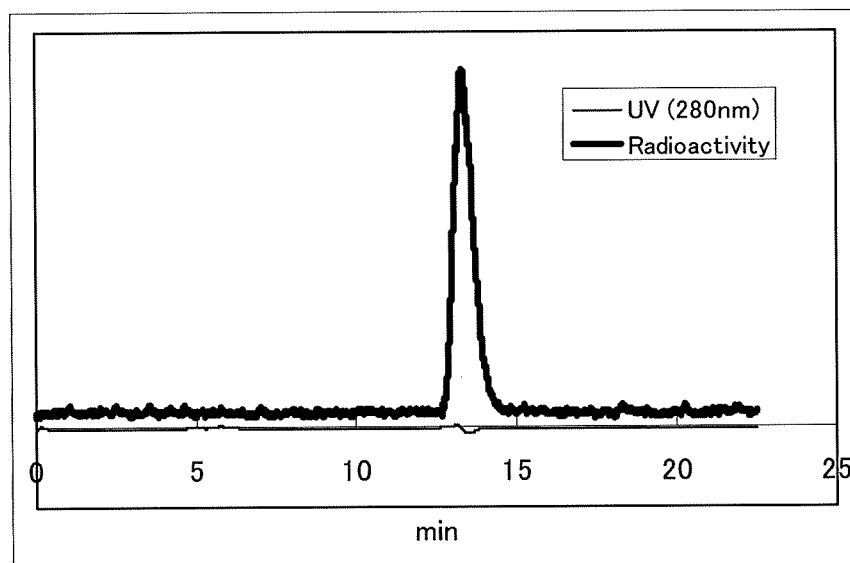


Fig. 6-2-22  $^{153}\text{Gd}$  をキレートさせた後のサンプル 2

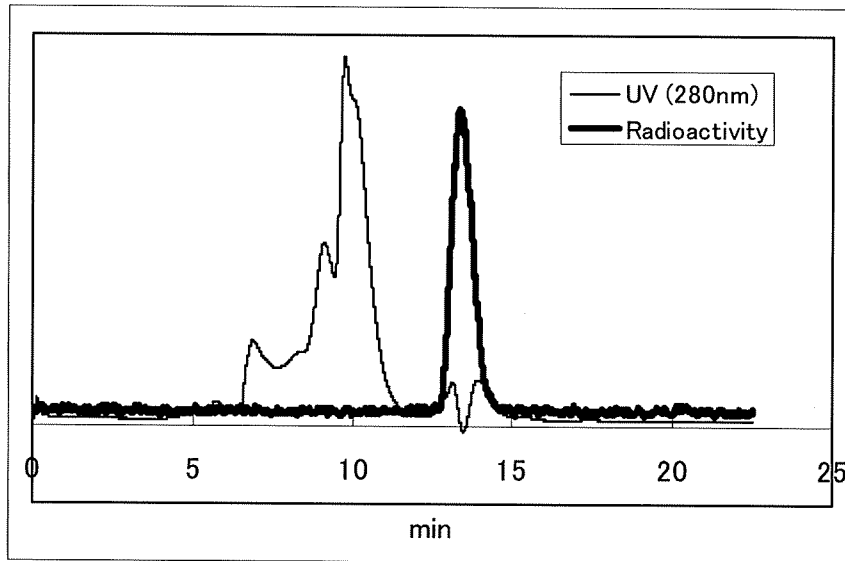


Fig. 6-2-23 血清とインキュベーション後のサンプル 2

(3) サンプル 3 (S)

Fig. 6-2-24 の構造を有するサンプル 3 をサンプル 1 と同様に検討した (Fig. 6-2-25 ~6-2-27)。<sup>153</sup>Gd 標識体の血清タンパクとの結合は認められなかった。

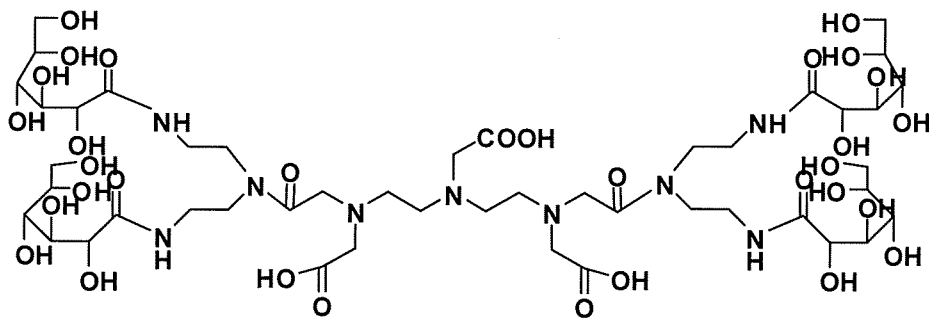


Fig. 6-2-24 サンプル 3

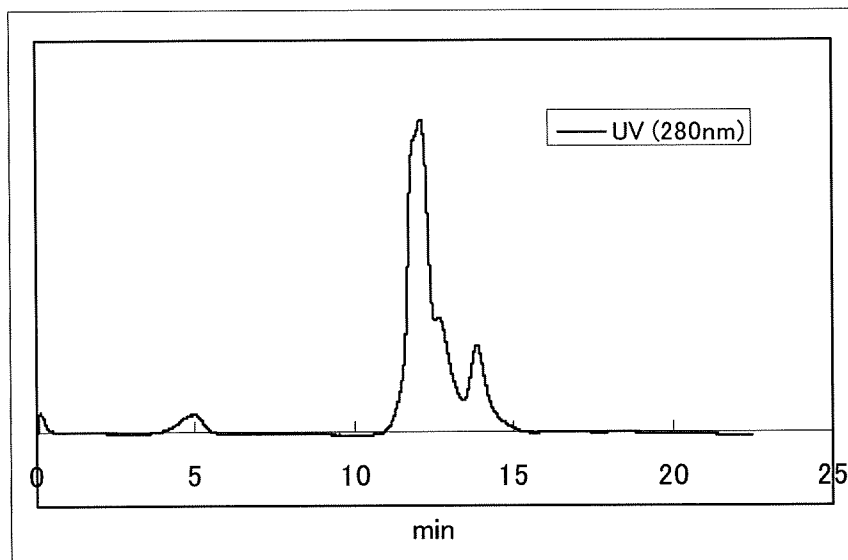


Fig. 6-2-25 サンプル 3

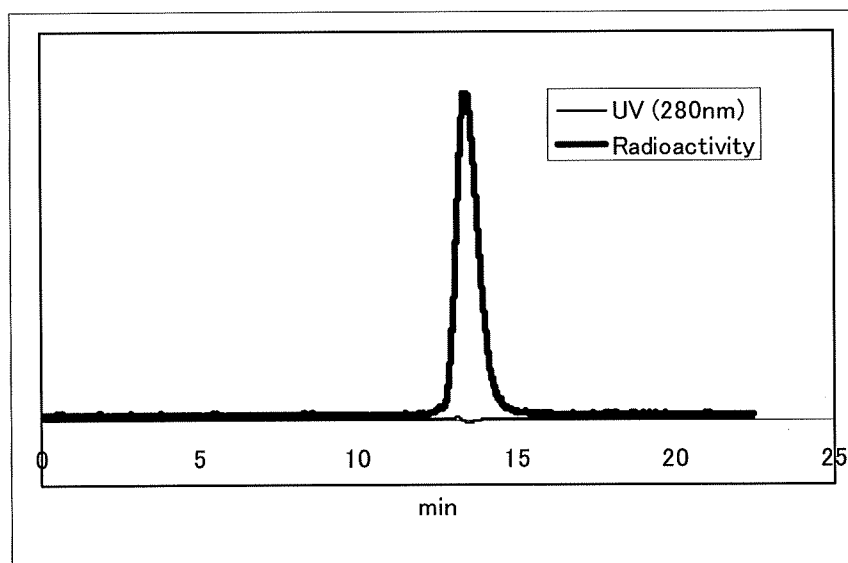


Fig. 6-2-26  $^{153}\text{Gd}$  をキレートさせた後のサンプル 3

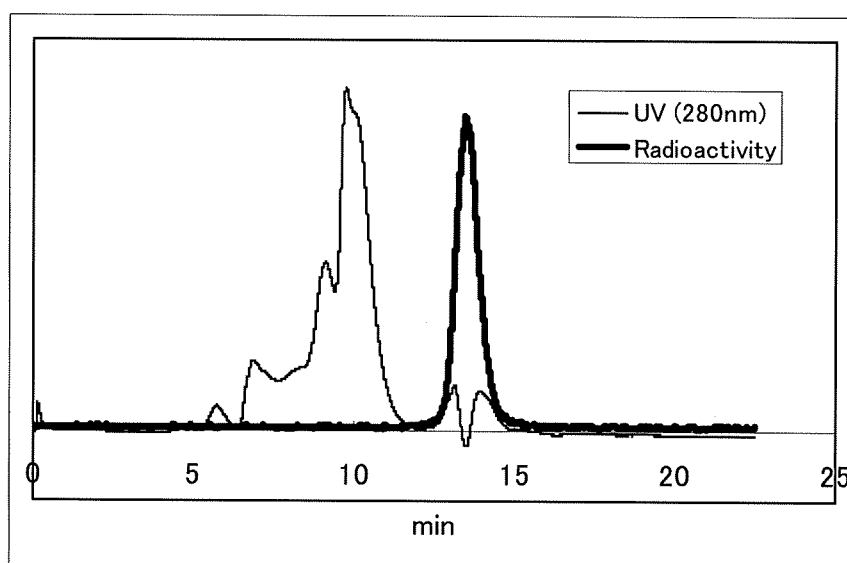


Fig. 6-2-27 血清とインキュベーション後のサンプル 3

### 6-2-7 考察

DTPA-D1-Glc(OH)に $^{153}\text{Gd}$ を配位させる条件として、酸性で行わないと $^{153}\text{Gd}$ が加水分解するので、pHは5.4で行った。実際 $^{153}\text{Gd}$ は中性である血清とインキュベートすると分子量90万以上の大分子となった。DTPA-D1-Glc(OH)に $^{153}\text{Gd}$ を加えた後、Chelex100とインキュベートすると90%以上の放射能が濾液に回収されたこと、HPLCでDTPA-D1-Glc(OH)に一致するところに放射能の単一ピークが得られたこと、血清とのインキュベーションで $^{153}\text{Gd}$ の場合に見られるような大分子の生成が見られなかったこと、などにより、 $^{153}\text{Gd}$ は完全にDTPA-D1-Glc(OH)に配位されたと考えられる。

HPLCのカラムはタンパク分析用のカラムであるが、 $^{153}\text{Gd}$ -DTPA-D1-Glc(OH)と非放射性Gd-DTPA-D1-Glc(OH)は吸光度のピークが一致し、吸光度と放射能のピークも一致した。 $^{153}\text{Gd}$ -DTPA-D1-Glc(OH)はMRI造影剤として検討されているGd-DTPA-D1-Glc(OH)と同一のものと考えられた。

$^{153}\text{Gd}$ -DTPA-D1-Glc(OH)と血清のインキュベーションにおいて、血清1mLに対し $^{153}\text{Gd}$ -DTPA-D1-Glc(OH)は $0.82\mu\text{mol}$ を添加したことになる。MRI造影剤のラットでの実験では非放射性Gd-DTPA-D1-Glc(OH)は $0.05\text{mmol/kg}$ 投与されている。ラットの血液量を $60\text{ml/kg}$ 、ヘマトクリットを50%とすると血清1mlあたり $1.7\mu\text{mol}$ 投与されていることになる。インビトロとMRIの実験において血清内のGd-DTPA-D1-Glc(OH)の濃度はほぼ同じである。

ラットに投与された $^{153}\text{Gd}$ -DTPA-D1-Glc(OH)の血中濃度は予想以上に早く減少し、MRIの画像と乖離する結果となった。またHPLCの分析では血漿中の放射能は投与された標識体と同じところに溶出され、インビボでも血中のタンパクとの結合はないと考えられる結果であった。排泄経路は腎排泄であった。本標識体とMRIで長い血中滞留性が観察された造影剤との異同につき検討する必要がある。

あらたに合成された3種類のサンプルに関して血清タンパクとの結合を検討したが、これらのサンプルでも血清タンパクとの結合は認められなかった。



### 6-2-8 まとめ

DTPA-D1-Glc(OH)に  $^{153}\text{Gd}$  を配位することにより  $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  を作成した。 $^{153}\text{Gd}$  は 100%配位され、精製は不要であった。得られた  $^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  は非放射性 Gd-DTPA-D1-Glc(OH) と同一と考えられた。

$^{153}\text{Gd-DTPA-D1-Glc(OH)}$  はインビトロの検討では少なくとも 24 時間は血清中で凝集したり、血清中の高分子物質と結合したり、分解されたりしないと考えられた。インビボでも血中でタンパクとの結合を示唆する結果は得られず、血中消失は速やかで、排泄経路は腎からの排泄であった。

## 7. MRI 製品の比較

## 7. MRI 製品の比較

### 7-1 現在の MR 製品、造影剤の新動向、今回 MRI の比較

竹原 康雄

#### 7-1-1 MR 撮影装置の現状

我が国は OECD 加盟国中でも最も多数の MR 装置を保有しており、設置されている MR 装置は 5000 台を超えているといわれ、その半数は 1.5T 等の超電導の高磁場装置であり、残りは中、低磁場装置である。以前は常伝導装置が中、低磁場の主流であったが、周辺技術の進歩により、永久磁石による低、中磁場装置が中小病院で多数稼働しており、これに対し、基幹病院では 1.5T の超電導 MR 装置が主力となっているため、2 極分化している傾向にある。そして、現在のトレンドは高磁場化である。3T 装置が薬事承認され、現在本邦では 2009 年の段階ですでに、200 台近くの 3T 装置が稼働している。

MDCT の出現により、空間分解能に劣る MRI の臨床的有用性にクエスチョンマークが点灯した感があるが、MRI は本来、豊かな組織コントラストの他にも、血流や、拡散、化学シフト情報、といった多彩な生理情報が提供可能で、様々な組織特異性造影剤の利用の可能性と共に、未だに十分利用されているとは言い難いフロンティアが存在している。これらユニークな情報の臨床的利用を阻んでいる大きな要因のひとつに信号雑音比 (SNR) の制約がある。MRI の SNR は空間分解能や時間分解能を左右し、画質に直接に影響する最も重要なファクターである。高磁場化はこの信号雑音比を倍増させるもっともシンプルな方法であるが、高磁場化には SAR や B0, B1 不均一等、コントロールし、克服しなければならない因子も多々存在する。本講演では、3T 磁気共鳴装置の腹部への利用の現状と解決すべき問題点、また、MR 本来の生理情報活用の一例として、ヒト血管の血行動態が腹部血管病変にどのような影響を与えるかについても、MR ならではの血流解析データとともに提示する。幾多の技術的進歩に支えられ、3 テスラ MR 装置が 2010 年代の標準機となることはおそらく必定であり、MR 検査は今後も多彩で、しかも正確な生体情報を臨床現場に提供し続けるであろうと期待される。

#### 7-1-2 MRI 製品の最新動向

##### (1) 高磁場化

高磁場装置の腹部領域への利用は、静磁場不均一、照射するラジオ波の分布不均一、被写体への加熱の影響を受けやすく、長らく腹部への利用は困難とされていた。しかし、周辺技術の進歩により、ここ数年で序々に普及しはじめ、おそらく今後はスタンダードとなってゆくと思われる。

##### (2) 高磁場とは？

これまで、高磁場装置といえば 1.5 テスラ装置であり、3.0 テスラ装置は超高磁場装置とよばれてきた。しかし、今日ではすでに欧米において 7.0 テスラ臨床機が稼働しはじめており、3.0 テスラを超高磁場装置というのは少なくとも国際的には気が引ける状態となってゆくのであろう。こうしてみると高磁場装置という概念も時代によって変遷するものであることを実感する。1980 年代にも、臨床機としては 0.35~0.5 テス

ラレベルの中磁場装置が良いのか、1.5 テスラレベルの高磁場装置がよいのかという論争があった。今日では、どちらがよいのか悩んでいる人は皆無と思われる。技術として成熟していない頃にはこうした議論が繰り返されるが、周辺技術の進歩とともに、臨床現場も7テスラと高磁場化を受け入れて行くのではないかと思われる。

### (3) 高磁場であることの利益と不利益

画像診断において、いわゆる“画質”を向上させるためには、信号雑音比を向上させることは必須である。MRIの画質がCTと比較して悪い印象があるのは、特有のアーチファクトがあったり、空間分解能が原因だと思われがちであるが、空間分解能を向上させるためには、被写体から得られる信号が十分になくしては画像は成り立たない。X線CTは被写体を構成するすべての原子からなる電子密度が信号源であり、マルチスライスCT画像にみるように、画像のvoxelをmm以下にしても十分な信号雑音比が残っている。MRIにおいては、組織中の水分子が信号源であり、その量にも限りがあり、mm以下のvoxelでは信号雑音比が画質のボトルネックとなってくる。静磁場強度を1.5テスラから3.0テスラに上昇させると、個々の水素原子の出す信号が強くなり、画像の信号雑音比は2倍に向上する。シンプルかつ有効な方法であるが、これまで高磁場装置が臨床現場に下りてこなかったのには理由がある。静磁場を強力にするには、装置と建屋に高額な投資が必要であり、しかもMRIにおいては、高磁場になるほど、静磁場やラジオ波の不均一の影響を受けやすいこと、静磁場が高いほど被写体への過熱の影響がでてくることなどである。被写体の過熱を防ぐには、撮像に使用するパルス系列において、フリップ角やduty-cycleを制限せざるをえなくなり、せっかく静磁場で稼いだ信号雑音比を切り下げることになる。また、局所磁場を均一にするための、高度な磁場補正が必要になったり、ラジオ波を均一に被写体に浸透させるためのマンガパッドの装着が必要となったりと、1.5テスラでは考えられなかった対応が必要となったりする。これらが、これまで、特に上腹部領域での利用が遅れてきた主な理由である。しかし、こういったハードルは、徐々に克服され、3テスラ装置は日常の腹部診療に十分利用できるようになってきている。高磁場は、横緩和にはほとんど影響がないことから、高いSNRと空間分解能による水強調画像が得られる利点がある。更に、脂肪抑制効果が良好であり、また3Dの2point-Dixon法などの新たなアプリケーションの利用により、臍病変のコントラスト向上も期待される。但し、縦緩和時間が延長することから、臍実質・病変のT1コントラストが低下している可能性があること、拡散強調画像のqualityが不安定なことなど、今後、立証、解決してゆかなくてはならない問題点も存在している。

### (4) 3T MRIの特徴と問題点

すでによく知られているように、高磁場になるほど、磁化率効果(susceptibility effect)の影響を受けやすくなる。このため、撮影にあたっては、局所の静磁場の均一性を保つことが極めて重要となる。3T装置では高次shimmingを含め、shimmingをこまめに行うことが重要であり、そういった意味でも検査担当技師の技量が直接画質を左右するといえる。また動きにも弱いので、息止めの指示が患者に十分周知されて

おらずに、息止めのタイミングを誤った時や、腹水が腹腔内に充満している患者、ガスが充満している患者では画質に与えるダメージは 1.5T 装置以上のものがある。これが、巷間 3T MR への評価が分かれる所以でもある。要するに手間はかかるが、きちんと運用すれば見返りも大きいのが 3T MRI であるといえる。

化学シフト (chemical shift) が大きいのも 3.0T の特徴である。このことは検査結果にプラスにもマイナスにも作用する。すなわち、3.0T では、水と脂肪の境界部に形成される化学シフトアーチファクトが大きくなるというマイナス面と、水と脂肪の共鳴周波数のスプリットが大きくなるため、周波数選択がしやすく、良好な脂肪抑制画像が期待できるということ、そして、MR spectroscopy の信号雑音比が良好になるというプラス面である。脂肪抑制に関しては、最近では更に、局所磁場不均一の影響を最小限にするために Dixon 法を使用する試みもなされている。

空気の誘電率と人体の誘電率には大きな差があり、高周波 RF は人体へのエネルギー伝搬・透過性が悪い。増して、伝導率の高い水が体腔内に貯留している (大量腹水や妊婦の羊水) と更に RF の損失は大きく、その伝搬は妨げられる。また、周波数の高い RF を使用することで、RF の伝搬不良以外にも 1.5T では見られなかった不都合が生ずる。そのひとつとして 3T では、RF の波長がちょうど 30cm となるため、励起不十分となりやすい定常波の節は 15cm 間隔となり、40cm 程度の躯幹幅ではそれらのオーバーラップを避けようが無いことがある。これは信号消失のアーチファクトとなって画像にオーバーラップする。なお、3T では被写体に対する加熱の制限の問題も大きい。電磁波が熱をおこすことは電子レンジを見れば理解できるが、これは、SAR (specific absorption rate) で表現される。周知のごとく、静磁場強度、発熱、末梢神経刺激、騒音は MR の安全性に絡む主たる要因である。SAR はこのうち発熱に関係し、静磁場強度とフリップ角、duty cycle のそれぞれ 2 乗に比例して増大するので、フリップ角の大きい RF を多用するパルス系列たとえば single shot fast spin echo 法 (GE 社では SSFSE) や duty cycle の高い trueFISP や balanced FFE (GE では fast imaging employing steady state acquisition ; FIESTA) などでは SAR の制限に抵触する可能性がある。このため、MR 装置メーカー各社は一回の励起に続く refocus パルスのフリップ角を一律に 180 度とせず、段階的に浅く最適化したり、RF pulse そのもののデザインを変えたりといった様々な工夫を凝らしている。さらに、パラレルイメージングを使用することによりデータラインを間引くことが可能であるので、RF の照射数を減少させ、duty cycle にも余裕を持たせることができる。これらは SSFSE といった echo-train-image では blurring (ブレのアーチファクト) を低減する方向に作用するので、SNR とのトレードオフ (静磁場強度が 2 倍でも SNR 改善は 70% 程度) ではあるが、画質面では改善されることもある。

高磁場では縦緩和が遅延することが古くから知られ、膵臓では 30% 延長するとされる。この事実から T1 強調画像上での膵臓のコントラストが維持されるか不安であったが、実際には信号の比較対象となる肝臓が 40% の T1 延長を呈するため、むしろ、正常膵実質は高信号に描出され、肝膵コントラストも従来通りに維持されている。膵病変においても正常膵実質に対する病変は低信号に描出されており、診断上も何ら問題は感じられない。また、これまで脂肪抑制 T1 強調画像は SNR の不足から別途 2D

FSPGR を施行していたが、3T では 3D でも十分診断に耐える画像を得られる。造影効果は背景組織の縦緩和が遅延するために信号増強効果が多少向上するとされており、造影のメリットが大きい。

#### (5) 高磁場装置の安全管理

我々もこれまでに数例であるが、3T 装置のボア入口部付近に頭部を近付けたときに眩暈を訴える患者を経験しており、なかには 1.5T では眩暈を訴えなかった患者が 3T では眩暈を訴えたケースがあった。1 人を除いて、すぐに症状は軽快しており、検査中止にはならなかったが 1 例は検査中止となった。これは高磁場になるほど問題となってくる現象であり、すでに 7T 装置が実用化されている欧米では文献上も指摘されている。1.5 テスラにおいても注意が必要であるが、更なる高磁場化で、金属製品持ち込みによる事故の重大化についての懸念も増大している。検査前問診と、入室時チェックの更なる厳格化が望まれる。

#### 7-1-3 肝臓特異性造影剤の臨床経験

3 テスラ MR 装置の利点は煎じ詰めれば SNR の改善と、それを利用した高空間分解能化 (3 次元化) である。静磁場強度が強化されたことに伴って、造影剤の T1 短縮効果も増幅されてきている。折しも肝特異性造影剤 Gd-EOB-DTPA が上市されて 1 年余りが経過し、肝腫瘍検索のための造影 MR 検査も大きく様変わりした。我々の 3 テスラ MR 装置における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI について振り返ってみたい。言うまでもなく、従来の Gd-DTPA は、静脈内投与後に血管内から漏出して細胞間隙に分布するため、ダイナミック撮像による灌流診断が中心であった。しかし、Gd-EOB-DTPA では、動脈相における灌流診断能を保持しながら、投与後 20 分以降で、正常な肝実質と病巣すなわち肝細胞機能を有する組織と、有さない組織とのコントラストを増強し、これに基づいた病変診断が可能であり、肝腫瘍の診断能向上が期待されている。但し、Gd-EOB-DTPA は緩和度 (R1 値および R2 値) が Gd-DTPA よりも大きいものの、規定の投与量ではモルベースで従来の Gd-DTPA の 1/4 程度 (注入量 0.1ml/kg) と少ないため、造影ダイナミック検査における動脈相の T1 短縮効果が通常のガドリニウム製剤よりも弱くなる可能性がある。一方で、ここ数年高磁場装置の導入が進行しており、高磁場装置においては造影剤の背景信号に対する信号増強効果が増幅されるという [1, 2]。加えて高磁場装置においては SNR が向上し、こうした高い SNR を利用して、高い空間分解能の実現も可能である。多血性の肝腫瘍における Gd-EOB-DTPA のダイナミック撮影時および肝細胞造影相について 3.0T と 1.5T MRI 装置の比較を行いながら 3.0T の有用性について解説する。

#### (1) 撮像シーケンス、プロトコール

MRI システムは、GE 社製 SIGNA HDx 1.5T Version 14.M5 (8ch Body Array Coil) と SIGNA HDx 3.0T Version 14.M5 (HD Cardiac Coil) を使用している。Gd-EOB-DTPA のダイナミック撮像動脈優位相および肝細胞造影相の撮像シーケンスには、LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) 法を使用している。LAVA 法は、腹部領域にお

ける 3D dynamic study を行なうために従来の IR prepared 3DFSPGR (fast spoiled gradient echo in the steady state)を改良したものである。シャープなスライスプロファイルを保ち RF 印加時間を短縮することによる TR と TE の短縮と位相方向にパラレルイメージングの一種である ASSET(array spatial sensitivity encoding technique)を併用し、スライス方向(Z 軸方向)に約 75%の partial encoding(partial kz fraction)を行なうことによって時間分解能の向上が可能となっている。造影時に必要である脂肪抑制については化学シフト選択法(chemical shift selective:CHESS)でなく SPECIAL(spectral IR attenuation of lipid)法を用い、T1 コントラストを保ちながら脂肪抑制が均一にかかるタイミングでの TI(inversion time)が自動で設定される。3.0T では、高い SNR を得られることからバンド幅をあまり縮める必要がないこともあって、モーションアーチファクトの低減、TR と TE の短縮が可能となり、分解能やコントラストの向上が可能となっている(表 1)。また、FA が小さい LAVA 法では、誘電率効果による高周波の不均一と伝導率効果による深部への高周波伝達の不足による信号強度の不均一を余り感ずることなく、誘電体パッドの装着がなくても良好な画像が得られている。

## (2) 造影剤注入方法

投与造影剤のボリュームが少ないため、注入レートを上げると強い truncation アーチファクトが生じる。これが Gd-EOB-DTPA 造影検査の成否を左右すると言って過言でない[3]。まず造影剤注入では K-space data sampling 方法と撮像時間に応じて造影剤注入速度に注意が必要であり、造影剤総量:体重×0.1ml を撮像時間の 1/3 となるスピードで注入を行い、生理的食塩水 25ml を同様のレートでフラッシュしている。また、動脈優位相の撮像タイミングは、至適動脈優位相をトリガーするためボーラストラッキング法である smart prep 法を使用している。特に高齢者では造影剤の腹部への到達時間には 10 秒単位での差がつくため何らかの trigger は必須である。

## (3) 動脈優位相

肝細胞がんと診断し動脈優位相で肝実質より高信号であった 1.5T の 6 症例と 3.0T の 10 症例での SNR 比較では、1.5T に比較して 3.0T の方が濃染する腫瘍で高値を示している。また、肝臓実質と腫瘍のコントラストにおいても 3.0T で高値を示しており、良質な動脈優位相が撮像できていることが分かる。

## (4) 肝細胞造影相

肝細胞造影相は、造影剤注入後 20 分で撮像を行っている。上記ダイナミック撮像と同様の症例から得られた肝細胞造影相の SNR を比較すると、1.5T に比較して 3.0T の方がコントラストは有意に改善していることがわかる。転移性肝腫瘍における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能の高さには既に定評があるところである[4]。肝細胞がんでは様々な分化度を有しまた胆汁排泄も様々な程度のものである。肝細胞造影相における取り込みについては、必ずしも高分化型で集積が増強するということも言え

ず、分化度と必ずしも相関しない場合があり [5-7] 判定に苦慮することもあるが、今後の研究の進展が待たれるところである [8]。

### (5) 結果

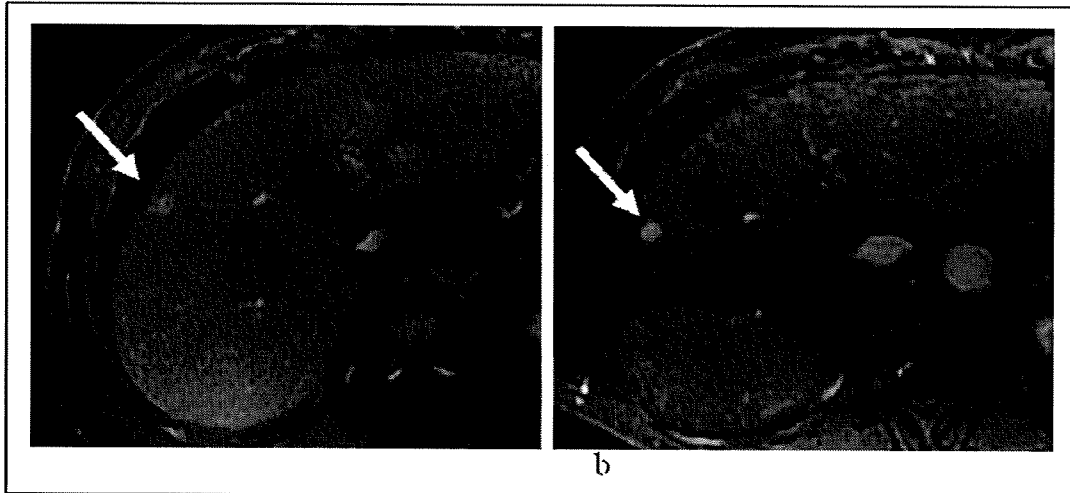


Fig. 7-1-01 肝細胞がん症例

70代，女性．C型肝炎で経過観察中であり AFP，PIVKA-II の上昇があり，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が施行された．1.5T (左上) では 2009 年 1 月に MRI 検査，3.0T (右上) で 2009 年 7 月に MRI 検査が行われた．本症例のダイナミック MRI では，肝右様ドーム下 S8 に動脈優位相で濃染する 1cm 程度の結節性病変が認められる．術後診断で肝細胞がんと診断された症例である．1.5T と 3.0T で撮像時期が異なり単純な比較はできないが，この症例では，3.0T で濃染する腫瘍の SNR と肝実質とのコントラストに優れている．また，3.0T で誘電効果の影響を受けやすい腹水が貯留しているが良好な画像が得られている．

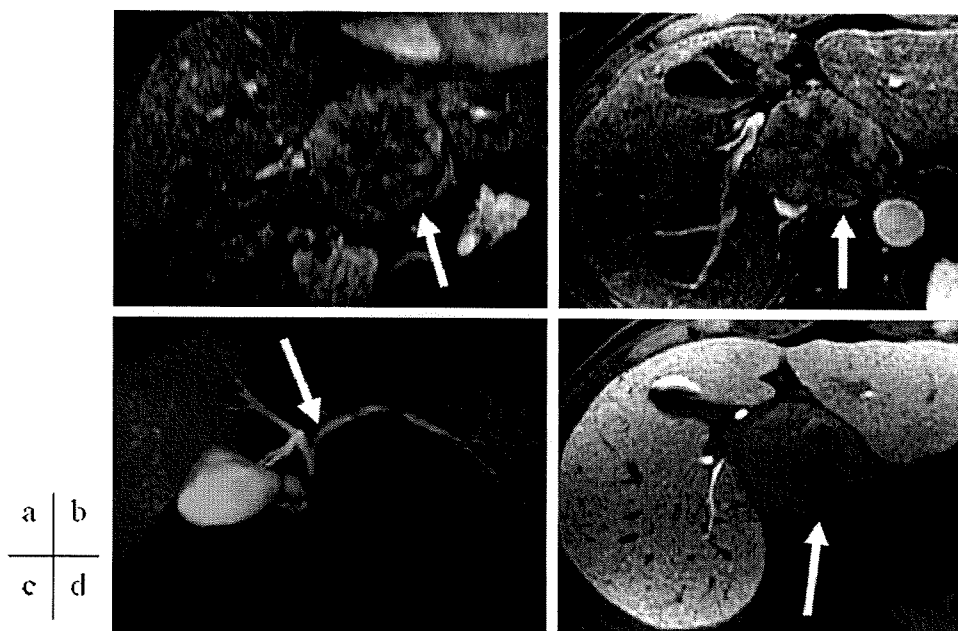


Fig. 7-1-02 肝細胞がん症例



70代，男性．C型肝炎で経過観察中，S1に径6cmの腫瘤を指摘され，Gd-EOB-DTPA造影MRIが施行された．本症例のダイナミックMRIでは，肝左葉S1に動脈優位相（a, b）で濃染し，肝細胞造影相（d）で低信号となる最大径60mmの辺縁整な腫瘤が認められた．また，門脈と下大静脈が圧排変形している．造影パターンから肝細胞がんが疑われ，肝切除を行い肝細胞がんと診断された症例である．動脈優位相での良好なコントラストと薄いスライス厚を利用した再構成画像より血管の評価も可能であり，肝細胞造影相での欠損も明瞭である．また，造影後20分が経過した撮像で，胆汁排泄された三次元のT1強調画像でMR cholangiography（c）を得ることも可能である．

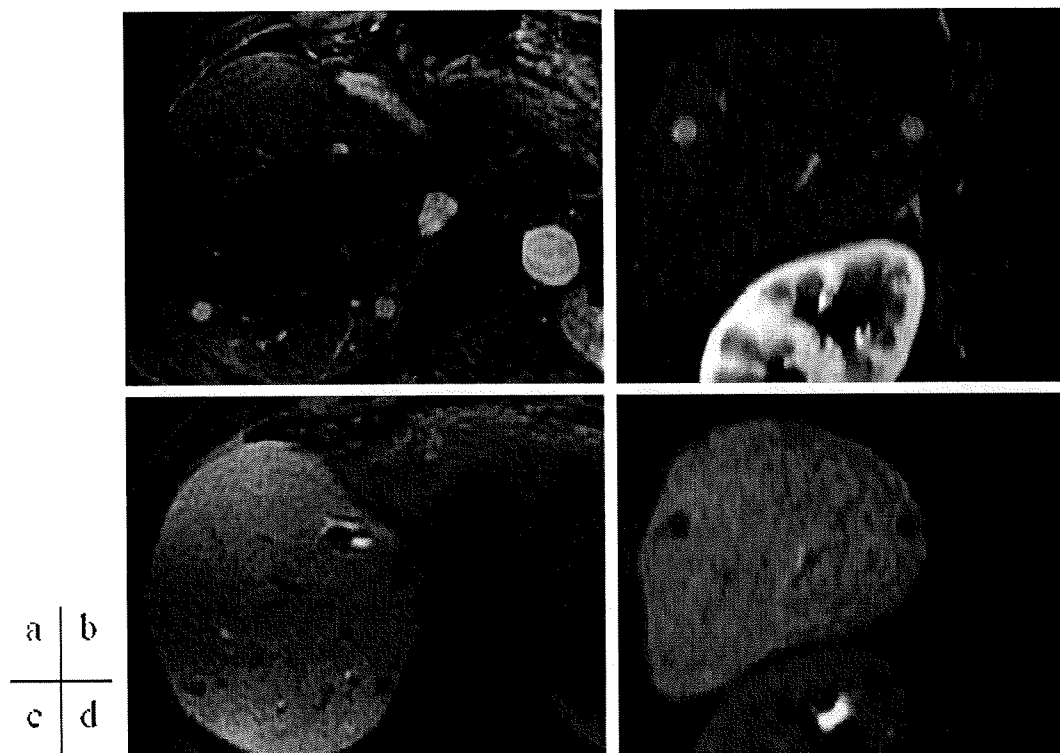


Fig. 7-1-03 70代，男性．症例3の術後（肝尾状葉＋肝左葉切除施行）症例

Gd-EOB-DTPA造影MRIが施行された．本症例のダイナミックMRI動脈優位相（a横断像，b矢状断像）において肝内に多数の濃染が多発している．肝細胞造影相（c横断像，d矢状断像）において，これらの病変は，背景肝よりも，染まりが低下しており，肝細胞がんの肝内転移巣が考えられる症例である．動脈優位相での良好なコントラストと肝細胞造影相での欠損が明瞭である．また，小結節性病変に対しても高いSNRとコントラストは診断上有用性が高く，矢状断や冠状断への画像再構成ができることで血管との鑑別にも有用性が高い．

#### 7-1-4 腫瘍のAngiogenesis

血管新生（angiogenesis）とは，既存の血管から新しい血管を形成することである．血管新生は正常な人体にみられる生理的な反応である場合もあるが，特定の疾患で新しい血管が形成される場合もある．血管新生には，種々の分子や細胞のメカニズムによる，複雑なプロセスがある．もし仮に血管新生のシグナルが腫瘍細胞から来ている場合，血管新生のプロセスが腫瘍に新生血管を形成させ，その結果，腫瘍の増大や転

移を促進してしまうことになる。悪性腫瘍やリウマチ様関節炎に血管新生の関連が報告されており、現在血管新生依存症疾患として、多数の疾病が確認されている。血管新生は血管腫、肥大性の癒痕、歯周病、強皮症、角膜移植片の血管新生、新生血管の緑内障などにおいても確認されている。血管新生はまた固形がん等の悪性腫瘍、関節炎等、乾癬、加齢性黄斑変性症の症状に密接な原因がある。この血管新生を妨げる薬剤による腫瘍や上記疾患の治療に結びつける戦略があり、近年注目されており、臨床現場にも 2008 年から VEGF 阻害剤 sorafenib が導入され、肝細胞がんや腎細胞がんといった多血性腫瘍の治療に用いられている。

非特異的造影剤では投与後速やかに血管外に漏出してしまうため、非特異性造影剤を用いた MRI で腫瘍血管の多寡を正確に評価することは難しい。血液プール造影剤ではこうした評価がより正確に行える可能性があり、こうした抗血管新生薬剤の適応を決定したり、薬剤による抗腫瘍効果を評価したりすることに利用できる可能性がある。

#### 7-1-5 今回の結果と MRI 装置、造影剤のトレンドとの関連

今回われわれが使用した機種は Siemens 社製の 3T 超電導装置、Magnetom Allegra である。縦緩和は静磁場強度依存性に延長する。背景の組織の縦緩和が延長することから、T1 短縮効果のある造影剤では、造影効果は一般に向上するといわれている。また、SPIO（酸化鉄）造影剤でも局所磁場不均一による影響を受けやすいことから高磁場での造影効果が高い。今後は高磁場化のトレンドが持続するものと思われ、すでに 3T の MR 装置は本邦において 100 台以上が稼働している。そういった意味でも 3T 装置を利用を許可されているのは好都合であると思われる。

また、MR ガイド下に介入治療を行う場合には、病巣のコントラストは持続していることが必要であり、組織特異性造影剤による病巣コントラストの持続はこれに必要な特徴である。現在臨床において造影 MR 検査の主力となっている非特異性造影剤では静脈注射された造影剤は速やかに血管外、細胞間質に漏出するため、その撮影のためには、造影剤の bolus 注入と、動脈相における高速イメージングが必要であった。MR angiography (MRA) による動脈病変の評価や、多血腫瘍の代表である肝細胞がんの同定やその評価においても、同様で、全肝の評価には高磁場の高速 MR 装置が必要であった。

ところが 15 年ほど前からは肝臓の Kupffer 細胞に取り込まれる SPIO 造影剤が特異性造影剤として発表され、肝腫瘍等の病変コントラスト向上や肝結節の質的診断能向上に役立っている。更に、2008 年から肝細胞に取り込まれ、胆汁中に排泄される Gd-EOB-DTPA が肝細胞特異性造影剤として使用されるようになった。本化合物は投与後数分後の T1 強調画像で正常肝実質の信号が増強される。逆に転移性肝腫瘍や脱分化した dysplastic nodule や成熟肝細胞がんは取り込みが弱いためにコントラスト良く検出することが可能である。しかも、イメージングウインドウが広い。我々の研究では主として血液プール造影剤の開発に注力してきた。血液プール造影剤は、その調整段階ですでに分子量が高いか、あるいは大分子の蛋白に結合しているので、非特異性造影剤と比較して血管内滞留性があり、その血中における造影効果が持続するのみならず、大分子結合の遷移金属の性質として、thermal-rotation の関係から、T1 緩和

度が高く、造影効果自体も非特異性造影剤に比して高い。これらの血液プール造影剤は、今まで血管や血管性病変の診断に用いられてきた。

組織非特異性のガドリニウムキレート製剤が長年使用されてきているが、MR 造影剤は機器の進歩とともに進化を遂げてきており、最近のトレンドを反映する例として特筆すべきは2つの組織特異性造影剤[9]の臨床現場への利用が開始されたことが挙げられよう。その一つは酸化鉄造影剤 (SPIO) である。SPIO は肝臓内のクッパー細胞に取り込まれて、MR 画像上で正常肝実質の信号を低下させ、病変の相対的信号強度の上昇を狙う造影剤である。他の一つは Gd-EOB-DTPA である。Gd-EOB-DTPA は肝細胞に取り込まれて胆汁に排泄される造影剤である。この造影剤も病変には取り込まれず、正常肝実質の信号を上昇させることにより、相対的に病変を低信号領域として際立たせる方式の造影剤である。この造影剤は静脈投与後早期に血漿蛋白と結合し、血液の T1 短縮効果を助長し、動脈相での多血性腫瘍の検出を容易にする。そして、肝細胞造影相においては肝実質に集積することにより、今度は腫瘍を背景肝よりも低信号に描出するという2相性造影が可能であるが、我々の開発した dendrimer-core 型の造影剤も血漿タンパクとの結合と肝実質への集積から同様の戦略で多血性肝腫瘍の検出と評価が可能である可能性がある。

#### 7-1-6 まとめ

3T 装置を用いることで Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では多血性 HCC 結節の動脈相でのコントラストを向上させることが可能である。また、肝細胞造影相においても同様に SNR の高い高品質な画像を得ることが可能である。3.0T の高い SNR を利用することで、空間分解能の改善特にスライス選択方向の空間分解能の向上が可能となり、多方向からの再構成画像観察が容易になることで微小病変の検出や質的診断に大きく寄与できると思われる。組織特異性造影剤は病巣コントラストの改善とコントラスト持続時間の上昇という点で、現在の高磁場化に即した効果を有しており、また今後介入治療への応用が進むとすれば、組織特異性造影剤の重要性は益々増してゆくであろう。

#### 7-1-7 参考文献

- [1] Araoz PA, Glockner JF, McGee KP, Potter DD, Valeti VU, Stanley DW et al. 3 Tesla MR imaging provides improved contrast in first-pass myocardial perfusion imaging over a range of gadolinium doses. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7(3):559-64.
- [2] Sasaki M, Shibata E, Kanbara Y, Ehara S. Enhancement effects and relaxivities of gadolinium-DTPA at 1.5 versus 3 Tesla: a phantom study. *Magn Reson Med Sci* 2005;4(3):145-9.
- [3] 竹原康雄, 寺田理希, 磯田治夫, 阪原晴海, 平野勝也. 肝臓の MRI で見られる artifact. *日獨医報* 2009;54(2):37-49.
- [4] Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with

- dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997;7(2):275-80.
- [5] Saito K, Kotake F, Ito N, Ozuki T, Mikami R, Abe K et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci* 2005;4(1):1-9.
- [6] Kuwatsuru R. [MR Imaging of Liver Metastasis Using Gd-EOB-DTPA.]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009;36(8):1234-41.
- [7] Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009;44(7):793-8.
- [8] Kudo M. Hepatocellular carcinoma 2009 and beyond: from the surveillance to molecular targeted therapy. *Oncology* 2008;75 Suppl 1:1-12.
- [9] Hahn PF, Saini S. Liver-specific MR imaging contrast agents. *Radiol Clin North Am*. 1998 Mar;36(2):287-97. Review. Erratum in: *Radiol Clin North Am* 1999 Jul;37(4):x.