The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝特異性造影剤Gd-BOPTA（E 7155）の肝臓造影における前期臨床第II相試験
Author(s)	桑鶴，良平；角谷，眞澄；谷本，伸弘 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(8), p. 555-563
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15134
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

肝特異性造影剤Gd-BOPTA(E 7155)の肝臓造影における前期臨床第II相試験

桑鶴　良平[1)]　　角谷　眞澄[2)]　　谷本　伸弘[3)]
廣橋　伸治[4)]　　片山　仁[1)*]

1)順天堂大学医学部放射線科　2)金沢大学医学部放射線科
3)慶應義塾大学医学部放射線診断科　4)奈良県立医科大学放射線科　＊治験総括医師

Early Phase II Trial of Gd-BOPTA (E7155) for the MR Imaging of Liver Tumors

Ryohei Kuwatsuru[1)], Masumi Kadoya[2)], Akihiro tanimoto[3)], Shinji Hirohashi[4)] and Hitoshi Katayama[1)*]

A clinical early phase II trial of Gd-BOPTA (E7155) was performed to assess its safety and usefulness for the detection of the hepatic lesions. Seventy-nine patients were assigned to three groups ; a low dose group (0.025 mmol/kg), medium dose group (0.05 mmol/kg) and high dose group (0.1 mmol/kg). In terms of safety, Gd-BOPTA was assessed as "safe" in 76 patients and "somewhat questionable" in three patients including one with nausea and two with obvious changes in laboratory findings. No severe adverse reaction was experienced. In terms of the usefulness of dynamic study, the percentage of more than "useful" in the high dose group, medium dose group and low dose group were 100%, 100% and 76.9%, respectively. The result of "usefulness" of early and delayed post-contrast images showed more than "useful" in over 60% of cases. These results indicated that both dynamic and post-contrast early and delayed images were useful for the evaluation of liver tumors, suggesting that this contrast agent would have characteristics of both extracellular and liver-specific contrast agents.

Research Code No. : *502*

Key words : *MRI, Contrast media, Liver, Gd-BOPTA*

Received Jan. 19, 1996; revision accepted Apr. 16, 1996

1) Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine
2) Department of Radiology, Kanazawa University School of Medicine
3) Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine
4) Department of Radiology, Nara Medical University

はじめに

Gd-BOPTA(E7155, エーザイ)は，イタリアのBracco社により開発されたGdのキレート化合物であり，MRIにおいてT1を短縮し，正常組織と病変部間のコントラストを増強する常磁性体陽性造影剤である．本剤は，他の細胞外分布Gd製剤と同様に多くの組織で有用性が期待できるが，他の細胞外分布造影剤と異なり，投与量の一部が肝細胞に取り込まれ胆汁から排泄されるため，投与後に正常肝細胞を有する肝組織と，肝細胞を有しない腫瘍とのコントラストが増強し，特に肝腫瘤性病変における診断能の向上が期待される．

本剤の肝からの排泄の割合は種によって異なり，ラットでは38.6±7.3%が胆汁より糞便中に排泄される[1)]．本邦の健康成人男子を対象とした臨床第I相試験(投与量0.1-0.3mmol/kg)では，投与量の4.5%が糞中に排泄され，ヒトにおいても肝臓へ移行することが示唆された[2)]．欧州での健康成人男子を対象とした肝の撮像で，本剤投与後の信号増強効果は良好でかつ約2時間持続し，至適撮像時間が長いという利点も認められた[3)]．また，肝腫瘍ラットで，本剤投与後の肝実質と腫瘍組織との間のC/NがGd-DTPAと比較して高いことが確認されている[4)]．

今回，肝臓における本剤の有効性，安全性，有用性および用量，至適撮像時間の検討を行った前期臨床第II相試験の結果を報告する．

対象および試験方法

1. 対　象

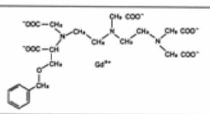
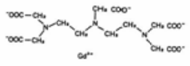
本試験は，治験審査委員会で承認が得られた全国11施設(Table 1)において，1994年8月から1995年3月までに，18歳以上75歳未満の，超音波検査やX線CTで肝臓に腫瘤性病変の認められた患者または疑われた患者を対象とした．

試験担当医師は，試験の内容等を患者に説明し，試験への参加について原則として文書により，自由意志による同意を得た．患者本人の同意を得ることが困難な場合には，その法定代理人等の同意を得た．

Table 1　List of institutions and investigators

Institutions	Investigators
Juntendo University	Hitoshi Katayama, Ryohei Kuwatsuru
University of Tokyo	Yasuhito Sasaki, Hideo Yoshida
The Jikei University	Shimpei Tada, Junta Harada, Toru Sakuma
Keio University	Kyoichi Hiramatsu, Akihiro Tanimoto
Tokyo Medical College	Saburo Amino, Kimihiko Abe, Dai Kakizaki, Kazuhiro Saito
Toho University	Yoshihiro Hiramatsu, Shogo Murakami, Tatsuya Gomi, Yoko morishita, Eiji Shimada
Showa University	Hirotsugu Munechika, Takehiko Gokan, Hiroshi Nobusawa
Tachikawa Hospital	Yuji Yuasa
Kanto Rosai Hospital	Koki Yoshikawa
Kanazawa University	Tsutomu Takashima, Masumi Kadoya
Nara Medical University	Hideo Uchida, Shinji Hirohashi

Table 2　Properties of Gd-BOPTA and Gd-DTPA

			Gd-BOPTA	Gd-DTPA
Stuctural formula				
Osmolality			1.91mmol/kg · H_2O	1.94mmol/kg · H_2O
Viscosity (37℃)			5.3mPa · s	2.9mPa · s
Relaxivities	T1	Water	4.63	4.08
		Plasma in rats	6.88	4.73
		Liver in rats	14.56	7.60
	T2	Water	5.65	5.18
		Plasma in rats	8.64	5.81
		Liver in rats	22.34	11.77
Excretion in human (% of injection)		Urinary	96.5%	90.7〜99.3%
		Fecal	4.5%	—
LD_{50} in rats		Male	>12.5mmol/kg	6.9mmol/kg
		Female	>12.5mmol/kg	7.3mmol/kg

2．試験薬剤(Table 2)

試験薬剤は，エーザイ株式会社より提供を受けた1ml中にGd-BOPTA(E 7155)を0.5mmol含有する20mlバイアルを使用した．本剤の非臨床試験成績の概略について既存薬Gd-DTPA との比較をTable 2に示した．

3．投与量および投与方法

投与量は，欧州の臨床試験結果から，0.05mmol/kgが至適用量と予測されたことから，この用量を中心として公比２で0.025mmol/kg，0.05mmol/kgまたは0.1mmol/kgの３用量を設定した．

投与方法は，上記３用量のうち，１用量を患者の静脈内に15秒以内で投与した．投与量は，封筒法により無作為に割り付けた．

4．MRI検査の撮像方法

以下の４回の撮像を実施した．

1)本剤投与前T1強調画像およびT2強調画像，2)本剤投与直後〜10分T1強調画像，3)本剤投与後40〜120分T1強調画像

また，可能であればダイナミックスタディも併せて実施した．

それぞれのMRIの撮像条件は，原則としてスピンエコー法としたが，可能であれば，グラディエントエコー法を併せて実施した．ただし，ダイナミックスタディを実施する場合の撮像条件は各施設での実施方法によったが，診断に最も重要と思われる時期の画像を数枚選び，造影効果判定に使用した．

5．造影効果判定

本剤投与後のMRI撮像におけるT1強調画像の有効性について，投与前の画像と比較し，下記の方法で試験担当医師が判定した．

1)コントラスト増強効果

病巣(腫瘤)と周囲組織(肝)のコントラストについて，投与前後のT1強調画像を比較し，本剤のコントラスト増強効果を下記判定基準に従って視覚的に判定した．

++：著しく増強した
+：増強した
±：不変であった
−：低下した
×：判定不能

2)肝の信号/雑音(Signal-to-noise比；S/N)，腫瘍−肝のコントラスト/雑音(Contrast-to-noise比；C/N)の測定

造影能の客観的評価のため，試験薬剤投与前後のMRI検査のT1強調画像について，S/N，C/Nを計測した．

$$S/N=\frac{\text{肝の信号強度}}{\text{バックグラウンドの雑音の標準偏差値}}$$

$$C/N=\frac{\text{腫瘍の信号強度}-\text{肝の信号強度}}{\text{バックグラウンドの雑音の標準偏差値}}$$

肝および腫瘍の信号強度は脈管やアーチファクトの影響のない部位を測定した．

3)診断能の向上性に対する総合評価

本剤投与後の診断能の向上性について，下記判定基準に従って総合的に判定した．

++：非常に向上した
+：向上した
±：向上しなかった
−：低下した
×：判定不能

6．安全性

1)血圧および心拍数測定

本剤投与前後に血圧，心拍数を測定した．

2)臨床検査値測定

下記検査を投与前２日以内および投与後２日以内に実施した．

a)血液学検査

赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数

b)血清生化学検査

総ビリルビン，GOT，GPT，Al-P，LDH，総蛋白，アルブミン，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，血清鉄

c)尿検査

蛋白，糖，ウロビリノーゲン(定性)

投与後に異常変動が認められた場合，正常値(または前値)に回復するまで，可能な限り追跡調査を行い，試験薬剤との因果関係の有無についても判定した．

3) 随伴症状・副作用

試験期間中に発現した副作用は，その詳細を記載した．副作用の追跡期間は試験薬剤投与7日後，または患者の退院時までとした．

4)概括安全度

副作用および各臨床検査項目を総合的に判断し，次の判定基準に従い本剤の安全性を判定した．

－：安全性に問題なし
±：安全性にやや問題あり
＋：安全性に問題あり
＋＋：安全性にかなり問題あり

7．臨床的有用性

造影効果，概括安全度などを総合的に考慮し，下記判定基準に従い本剤の臨床的有用性を判定した．

＋＋：極めて有用
＋：有　用
－：無　用
×：判定不能

8．読影判定委員会による造影効果判定

読影判定委員会には造影効果判定に用いたフィルムを提出した．4名の読影医を2名ずつの2グループに分け，読影医の所属施設で撮像した症例は，本人のグループに入らないようにフィルムを割り付けた．フィルムを総合的に評価し，その造影効果を前述の判定基準に従い委員会判定を行った．読影判定委員会と試験担当医師の判定が2段階以上異なる場合には，担当医のコメントを求めた．

9.解析方法

文中および表中の計算値は平均値±標準偏差で表示した．患者背景に群間の偏りがないことを確認するためには，$\chi 2$検定および分散分析を用いた．有意水準は両側15%とし，有意差がみられた項目については偏りが薬効評価に及ぼす影響を検討した．

本試験は，本剤の特徴を見出すための探索的な試験であるため，造影効果，有用性に関する評価についてはエンドポイントを一つに限定せず，各評価項目について網羅的にCochran-Armitageの傾向性検定を適用した．有意水準は片側5%とし，(+)以上および(++)の割合それぞれについて検討した．

安全性については概括安全度をエンドポイントとし，「問題なし」の割合について，有意水準片側5%のCochran-Armitageの傾向性検定を適用した．個別の臨床検査等については用量群ごとに有意水準5%のpaired t検定を用い，投与前後の変動の有無を検討した．

Table 3　Base-line clinical charactristics of the patients

Item		0.025mmol/kg (L) No.	(%)	0.05mmol/kg (M) No.	(%)	0.1mmol/kg (H) No.	(%)	p value (χ^2 test)
Sex	Male	18	(72.0)	16	(59.3)	19	(70.4)	0.561
	Female	7	(28.0)	11	(40.7)	8	(29.6)	
Age (yr)	30～39	1	(4.0)	1	(3.7)	1	(3.7)	0.097
	40～49	0	(0.0)	1	(3.7)	4	(14.8)	
	50～59	11	(44.0)	3	(11.1)	6	(22.2)	
	60～69	11	(44.0)	19	(70.4)	12	(44.4)	
	70～79	2	(8.0)	3	(11.1)	4	(14.8)	
	mean±s.d.	61.6±7.2		62.6±7.5		59.2±9.6		0.3180
	min～max	39～71		39～73		36～74		(ANOVA)
Body weight (kg)	～39	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(3.7)	0.195
	40～49	6	(24.0)	4	(14.8)	4	(14.8)	
	50～59	11	(44.0)	7	(25.9)	15	(55.6)	
	60～69	5	(20.0)	13	(48.1)	4	(14.8)	
	70～79	3	(12.0)	2	(7.4)	3	(11.1)	
	mean±s.d.	55.5±9.8		57.3±8.0		55.6±8.7		0.7038
	min～max	41～78		39～74		37～72		(ANOVA)
Diagnosis	Hepatocellular carcinoma	14	(56.0)	19	(70.4)	19	(70.4)	0.722
	Metastatic liver cancer	5	(20.0)	3	(11.1)	3	(11.1)	
	Cholangioma	1	(4.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	
	Hemangioma	1	(4.0)	2	(7.4)	1	(3.7)	
	Others	3	(12.0)	1	(3.7)	2	(7.4)	
	No lesion	1	(4.0)	0	(0.0)	2	(7.4)	
MRI	Superconducting magnets 1.5T	19	(76.0)	19	(70.4)	19	(70.4)	0.811
	Superconducting magnets 1.0T	2	(8.0)	4	(14.8)	4	(14.8)	
	Superconducting magnets 0.5T	1	(4.0)	1	(3.7)	1	(3.7)	
	Permanent magnets 0.2T	3	(12.0)	3	(11.1)	3	(11.1)	
Injection time (sec)	mean±s.d.	8.9±5.8		11.3±11.3		16.1±21.9		0.2002
	min～max	1～20		2～60		3～120		(ANOVA)

Table 4　Contrast enhancement effect

Scan time	Dose	No.of patients	Markedly enhanced (++)	Enhanced (+)	Unchanged (±)	Decreased (−)	Incomplete evaluation (×)	≧(+)	Cochran-Armitage trend test (++)	Cochran-Armitage trend test ≧(+)
Dynamic study	0.025mmol/kg (L)	13	4 (30.8)	5 (38.5)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	9 (69.2)	p=0.121	p=0.0501
	0.05mmol/kg (M)	18	12 (66.7)	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (16.7)	0 (0.0)	14 (77.8)		
	0.1mmol/kg (H)	15	9 (60.0)	5 (33.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	14 (93.3)		
Between immediately and 10min after inj.	0.025mmol/kg (L)	23	4 (17.4)	9 (39.1)	2 (8.7)	8 (34.8)	0 (0.0)	13 (56.5)	p=*0.0385	p=0.1786
	0.05mmol/kg (M)	27	4 (14.8)	11 (40.7)	6 (22.2)	6 (22.2)	0 (0.0)	15 (55.6)		
	0.1mmol/kg (H)	25	9 (36.0)	8 (32.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	17 (68.0)		
Between 40 and 120min after inj.	0.025mmol/kg (L)	23	2 (8.7)	8 (34.8)	7 (30.4)	6 (26.1)	0 (0.0)	10 (43.5)	p=0.2124	p=0.2282
	0.05mmol/kg (M)	27	3 (11.1)	12 (44.4)	8 (29.6)	4 (14.8)	0 (0.0)	15 (55.6)		
	0.1mmol/kg (H)	25	4 (16.0)	10 (40.0)	7 (28.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	14 (56.0)		

Cochran-Armitage trend test ; * : p<0.05　(%)

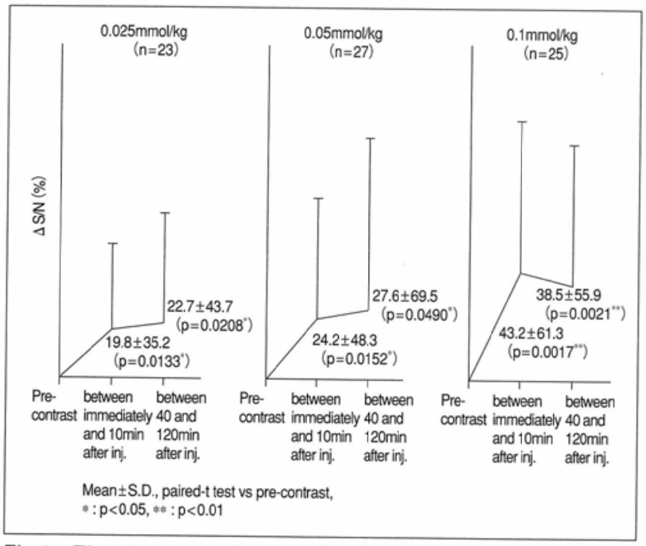


Fig.1　The signal to noise ratio (S/N) of the liver parenchyma

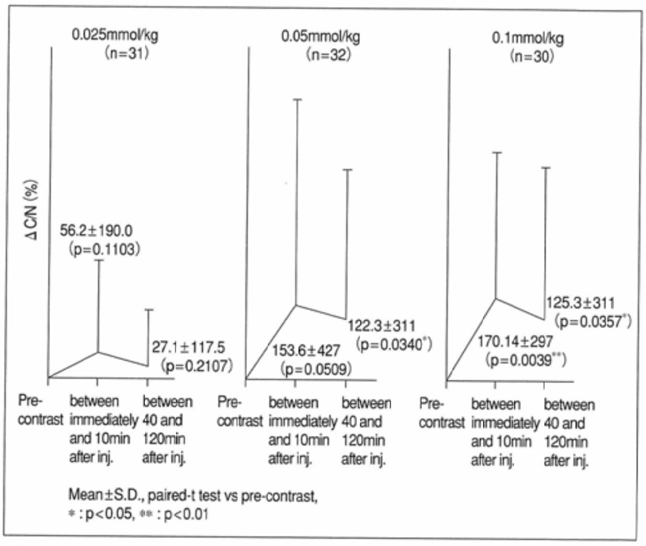


Fig.2　The tumor-liver contrast to noise ratio (C/N)

試験結果

1．患者背景 (Table 3)

今回の試験で対象となったのは，0.025mmol/kg投与群(以下，L群)25例，0.05mmol/kg投与群(以下，M群)27例，0.1mmol/kg投与群(以下，H群)27例の計79例であった．79例中77例で本人から承諾書を得，残りの2例は各々脳梗塞，クモ膜下出血の既往があり，配偶者から承諾を得た．

病変のみられなかったL群の2例，H群の2例は造影効果および有用性の評価対象から除いた結果，造影効果および有用度の評価対象はL群23例，M群27例，H群25例，計75例となった．これらの患者背景に偏りはみられず，3群を比較することは妥当と考えられた．

2．造影効果判定

1)コントラスト増強効果 (Table 4)

腫瘤と肝組織の間のコントラストの増強効果は，投与群別では(+)以上は，ダイナミックスタディでは統計学的に有意ではないが，用量に従い上昇していた．投与直後～10分では，H群で最も高く，L群とM群では同程度であった．また，投与後40～120分では，L群が最も低く，M群とH群で同程度であった．撮像時間別では，全投与群でダイナミックスタディでの増強効果が最も高かった．

2)S/N，C/N (Fig.1, 2)

S/Nの投与前に対する変化率は，L群，M群，H群で，投与直後～10分がそれぞれ19.8%，24.2%，43.2%，投与後40～120分が22.7%，27.6%，38.5%と統計学的に有意に増加した(Fig.1)．特に投与後40～120分の画像でL，M群では投与直後～10分に対してS/Nが増加し，H群でもわずかに低下したのみで，本造影剤の増強効果が長く持続することが示された．

C/Nの投与前に対する変化率は，投与直後～10分ではH群で170.1%と統計学的に有意に増加した($P < 0.01$, Fig.2)．投与後40～120分でもM群で122.3%,H群で125.3%と統計学的に有意に増加した(ともに$P < 0.05$)．

Table 5　General assessment of contrast efficacy judged by doctors

Scan time	Dose	No.of patients	Markedly improved (++)	Improved (+)	Unchanged (±)	Worsened (−)	Incomplete evaluation (×)	≧(+)	Cochran-Armitage trend test (++)	Cochran-Armitage trend test ≧(+)
Dynamic study	0.025mmol/kg (L)	13	2 (15.4)	8 (61.5)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (76.9)	p = **0.0032	p = *0.0208
	0.05mmol/kg (M)	18	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (100.0)		
	0.1mmol/kg (H)	15	11 (73.3)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (100.0)		
Between immediately and 10min after inj.	0.025mmol/kg (L)	23	5 (21.7)	10 (43.5)	6 (26.1)	2 (8.7)	0 (0.0)	15 (65.2)	p = 0.0757	p = 0.4773
	0.05mmol/kg (M)	27	4 (14.8)	16 (59.3)	6 (22.2)	1 (3.7)	0 (0.0)	20 (74.1)		
	0.1mmol/kg (H)	25	9 (36.0)	8 (32.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	17 (68.0)		
Between 40 and 120min after inj.	0.025mmol/kg (L)	23	2 (8.7)	12 (52.2)	7 (30.4)	2 (8.7)	0 (0.0)	14 (60.9)	p = 0.0543	p = 0.444
	0.05mmol/kg (M)	27	3 (11.1)	15 (55.6)	8 (29.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	18 (66.7)		
	0.1mmol/kg (H)	25	6 (24.0)	10 (40.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	16 (64.0)		

Cochran-Armitage trend test ; * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$　(%)

また，C/Nは投与直後～10分の方が投与後40～120分に比べ全群で上回っていた．

3)診断能の向上性に対する総合評価(Table 5)

ダイナミックスタディでは，M群以上の用量で全例が(+)以上で，(++)は用量に依存して上昇した．投与直後～10分では，(+)以上では明確な用量依存性はみられなかったが，(++)はH群で最も多かった．投与後40～120分でも，(+)以上では明確な用量依存性はみられなかったが，(++)は統計学的に有意ではないが用量に従って上昇した．

また，(+)以上の症例は全投与群で，ダイナミックスタディが最も多かった．

3．血圧および心拍数

血圧および心拍数に臨床的に問題となる変動はみられなかった．

4．副作用

副作用は79例中2例(2.5%)にみられた．

1例はH群の肝門部腫瘤の症例で，注入後3分で軽度の悪心・嘔吐が出現したが，未治療で3分後に症状は消失した．通常より嘔気の訴えが多く，薬剤との因果関係は「不明」，概括安全度は「やや問題あり」とした．

もう1例は，M群のエタノール注入の既往のある肝細胞癌の症例で，投与後10秒で極く軽度の大腿部掻痒感がみられた．未治療で3時間後に症状は消失した．薬剤との因果関係は「関連の疑いあり」，概括安全度は「問題なし」と判定された．

5．臨床検査値異常変動

試験薬剤との因果関係を否定できない臨床検査値の変動は，11例に21件みられた．その内容は，赤血球数の減少，Kの上昇が各3件，ヘマトクリット値の減少，総ビリルビンの上昇，GOTの上昇が各2件，白血球数の減少，ヘモグロビン量の減少，GPTの上昇，Al-Pの上昇，LDHの上昇，BUNの上昇，Clの上昇，総蛋白の減少，アルブミンの減少が各1件であった．

6．概括安全度(Table 6)

L群の1例，H群の2例で(±)と判定した以外の症例は全て(−)で，安全性に問題はなかった．(±)の3症例は，L群では，赤血球数(404→361×10^4/mm^3)およびヘマトクリット値(39.5→35.2%)の減少，Kの上昇(3.7→5.5mEq/l)がみられた例，H群では，軽度の悪心・嘔吐が発現した例，赤血球数(457→420×10^4/mm^3)，ヘモグロビン量(13.9→12.9g/dl)，ヘマトクリット値(41.6→38.2%)およびアルブミン(4.4→3.8g/dl)が減少した例であった．

7．有用度(Table 7)

(+)以上は用量に依存して上昇した．

8．読影判定委員会による造影効果判定(Table 8)

ダイナミックスタディ，投与後40～120分では，(+)以上，(++)とも統計学的に有意に用量に依存して上昇した．また，投与直後～10分では，(+)以上はM群で最も多かった．(++)では統計学的に有意ではないが用量に従って上昇した．

9．症例呈示

Fig. 3～5に症例を呈示する．

考　察

本剤の臨床的有効性について

本剤投与直後～10分および投与後40～120分では，肝実質の信号強度は増強され，肝実質-腫瘍間のコントラストは大きくなることが本試験においても確認された．本剤投与による肝腫瘍性病変の診断能の向上の総合評価について検討すると，「向上」以上は，ダイナミックスタディでは，M群，H群で100%，L群で76.9%と良好な結果が得られ，統計学的にも有意な用量依存性を認めた．投与直後～10分および投与後40～120分では，「向上」以上は全投与群で60%を超えていた．各投与群における統計学的な有意差は認めなかったが，M群，H群に比較してL群で診断能の向上の割合が低

く，今後は0.05mmol/kg以上の投与量について検討していくべきと考えられた．なお，読影判定委員会による判定では「向上」以上の評価に投与後40～120分で統計学的に有意な用量依存性を認めており，今後の後期第II相試験で用量依存性についてのさらなる評価が必要である．

撮像時間別の検討では，ダイナミックスタディが全投与群で最も良好であった．投与直後～10分後および投与後40～120分では，「向上」以上が60％を超えており，質的診断に有用であると思われた．

投与直後～10分および投与後40～120分の画像で読影委員会の造影効果の判定結果が，担当医によるものと異なり用量が高い程優れた結果となった．この差は，肝特異性造影

Table 6　Assessment of overall safety

Dose	No. of patients	Quite safe (−)	Somewhat questionable (±)	Moderately questionable (+)	Considerably questionable (++)	Cochran-Armitage trend test (−)
0.025mmol/kg (L)	25	24 (96.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
0.05mmol/kg (M)	27	27 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.8154
0.1mmol/kg (H)	27	25 (92.6)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	

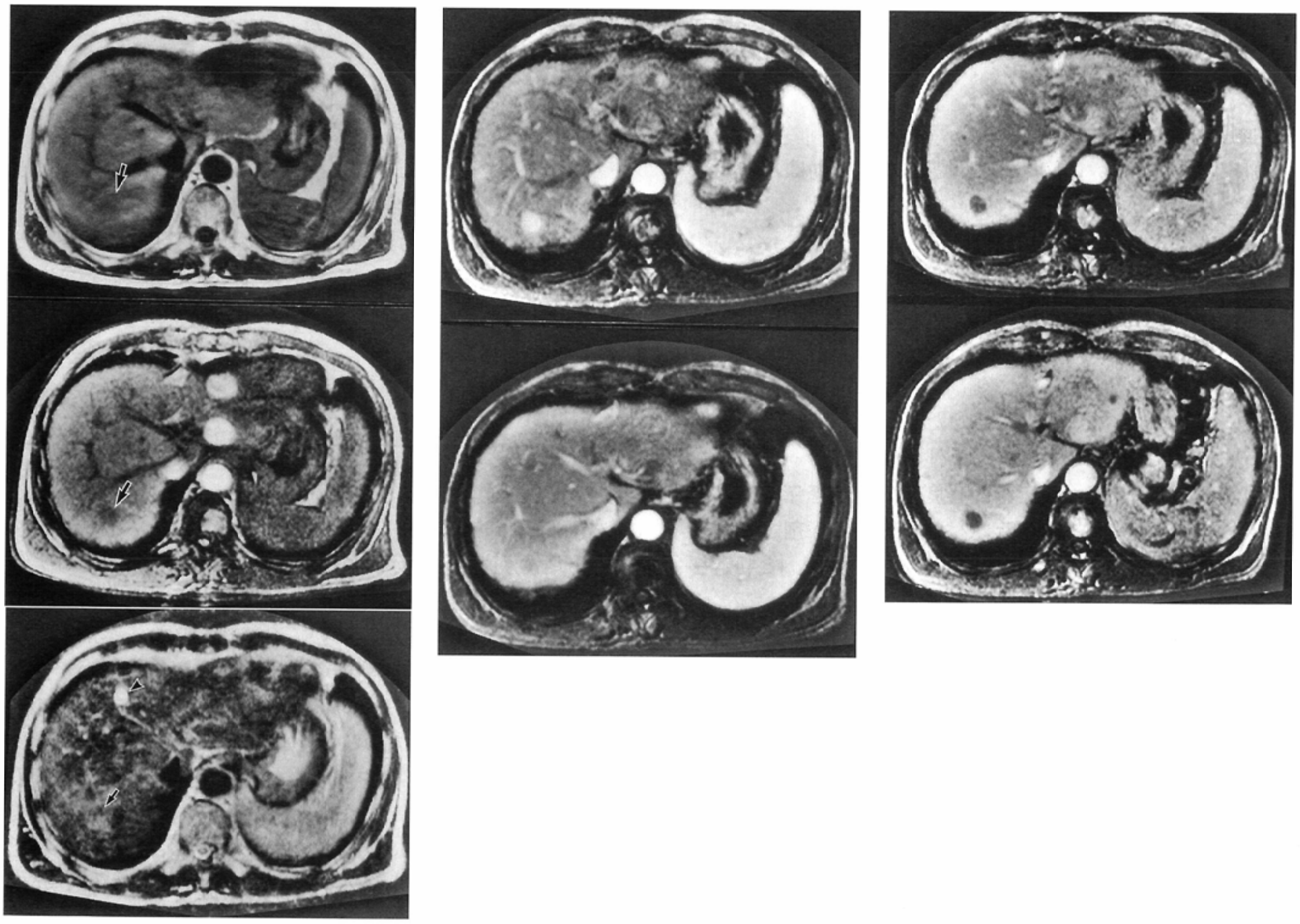
(%)

Table 7　Assessment of usefulness

Dose	No. of patients	Very useful (++)	Useful (+)	Unuseful (−)	Incomplete evaluation (×)	≧ (+)	Cochran-Armitage trend test	
							(++)	≧ (+)
0.025mmol/kg (L)	23	2 (8.7)	18 (78.3)	3 (13.0)	0 (0.0)	20 (87.0)		
0.05mmol/kg (M)	27	9 (33.3)	16 (59.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	25 (92.6)	p=*0.0145	p=0.1369
0.1mmol/kg (H)	25	10 (40.0)	14 (56.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	24 (96.0)		

Chohron-Armitage trend test ; *: $p<0.05$

(%)



剤の造影効果判定の難しさを表している．従来の造影剤のように単に病変の描出の有無の判定だけではなく，例えばダイナミックスタディで新しく認めた病変が，投与直後～10分または投与後40～120分で認めなくなったからといって必ずしも診断能が向上しなかったわけではなく，肝動脈から栄養をうける肝細胞癌であることを確認する意味でも診断能が向上したとの解釈もできる．したがって，現時点では一時相のみの撮像で本剤の有効性を判断するのではなく，経時的に撮像された画像を総合して判定することが大切であると思われるが，至適撮像時の決定については後期臨床第II相試験でも評価する予定である．

現在，肝腫瘍性病変を検出するのに最も信頼性の高い方法としては，CTAP (CT during arterial portography)[5)-7)]や細胞外分布造影剤を用いた高速撮像CT (ヘリカルCT)[8),9)]があ

Table 8　General assessment of contrast efficacy judged by committee

Scan time	Dose	No.of patients	Markedly improved (++)	Improved (+)	Unchanged (±)	Worsened (−)	Incomplete evaluation (×)	≧ (+)	Cochran-Armitage trend test (++)	Cochran-Armitage trend test ≧ (+)
Dynamic study	0.025mmol/kg (L)	13	5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (76.9)	p=*0.0404	p=*0.0208
	0.05mmol/kg (M)	18	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (100.0)		
	0.1mmol/kg (H)	15	11 (73.3)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (100.0)		
Between immediately and 10min after inj.	0.025mmol/kg (L)	23	5 (21.7)	8 (34.8)	10 (43.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (56.5)	p=0.2897	p=0.1223
	0.05mmol/kg (M)	27	6 (22.2)	16 (59.3)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (81.5)		
	0.1mmol/kg (H)	25	7 (28.0)	12 (48.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (76.0)		
Between 40 and 120min after inj.	0.025mmol/kg (L)	23	2 (8.7)	11 (47.8)	10 (43.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (56.5)	p=0.0094	p=*0.0227
	0.05mmol/kg (M)	27	5 (18.5)	15 (55.6)	7 (25.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (74.1)		
	0.1mmol/kg (H)	25	9 (36.0)	12 (48.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (84.0)		

Cochran-Armitage frend test ; *: $p<0.05$, **: $p<0.01$　(%)

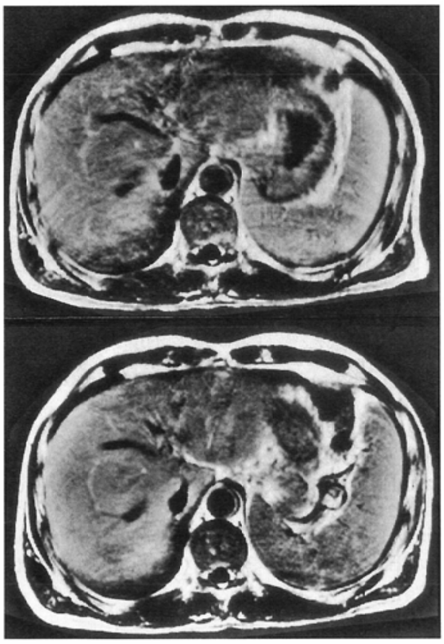
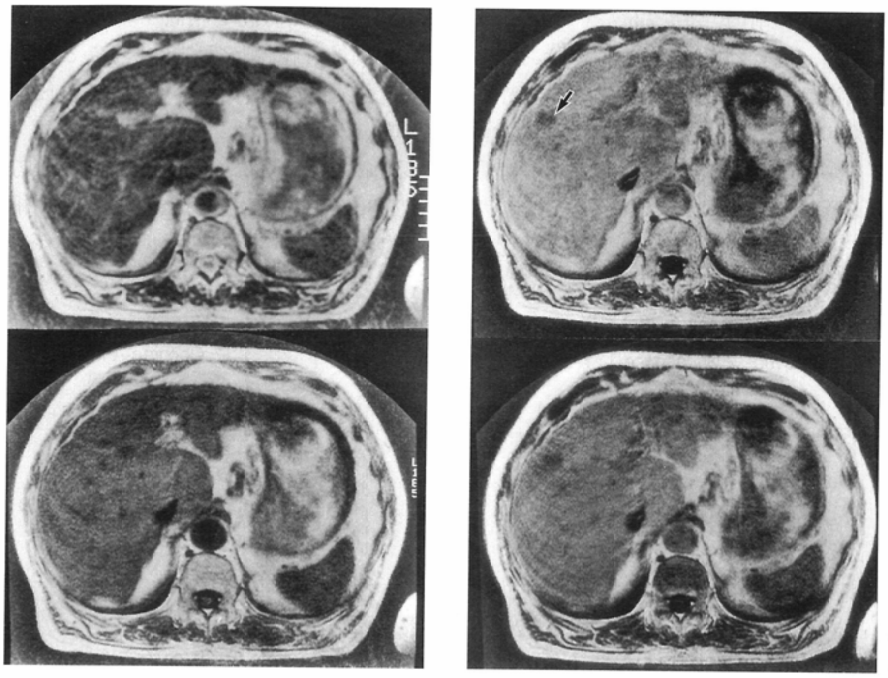


Fig.3　Hepatocellular carcinoma (62 years old male)

On precontrast T1 (A:SE600/15,B:FLASH100/6,70) and T2 (C: FSE3500/103) weighted images, only one of the diffuse tumors is demonstrated in the right lobe of the liver as a faint low and high intensity mass respectively (arrows in A,B,C). Liver cyst in the medial segment of the left lobe is demonstrated as well demarcated high intensity mass on T2 weighted image (arrow head in C).

On dynamic study, these nodular tumors including the right-lobe mass are remarkably enhanced at 15 sec after 0.1mmol/kg Gd-BOPTA injection (D) and this enhancement is not seen at more than 30 sec (E). These tumors are demonstrated as relatively low intensity at 1 min (F) and 59 min (G) on breath-holding T1 weighted FLASH images respectively. These multiple liver tumors except the largest one can not be seen on T1 weighted SE image at pre-contrast (A), 3.5 min (H) and 68 min (I) after injection. The breath-holding T1 weighted FLASH including dynamic study using Gd-BOPTA is quite useful to detect hypervascular small hepatocellular carcinoma.

A	D	F	H
B	E	G	I
C			



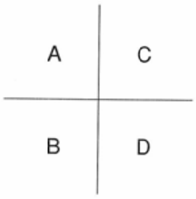


Fig. 4 Hepatocellular carcinoma (70 years old male)
On T2 weighted image (A:FSE 4000/102) and precontrast T1 weighted image (B:SE 400/12), no obvious tumor is seen in the liver.
On T1 weighted image obtained at 5 min after Gd-BOPTA injection (C), the liver signal is homogeneously increased and a well-circumscribed hypointense mass is clearly noted (arrow). This tumor-liver contrast still maintained at 67 min after Gd-BOPTA injection (D).

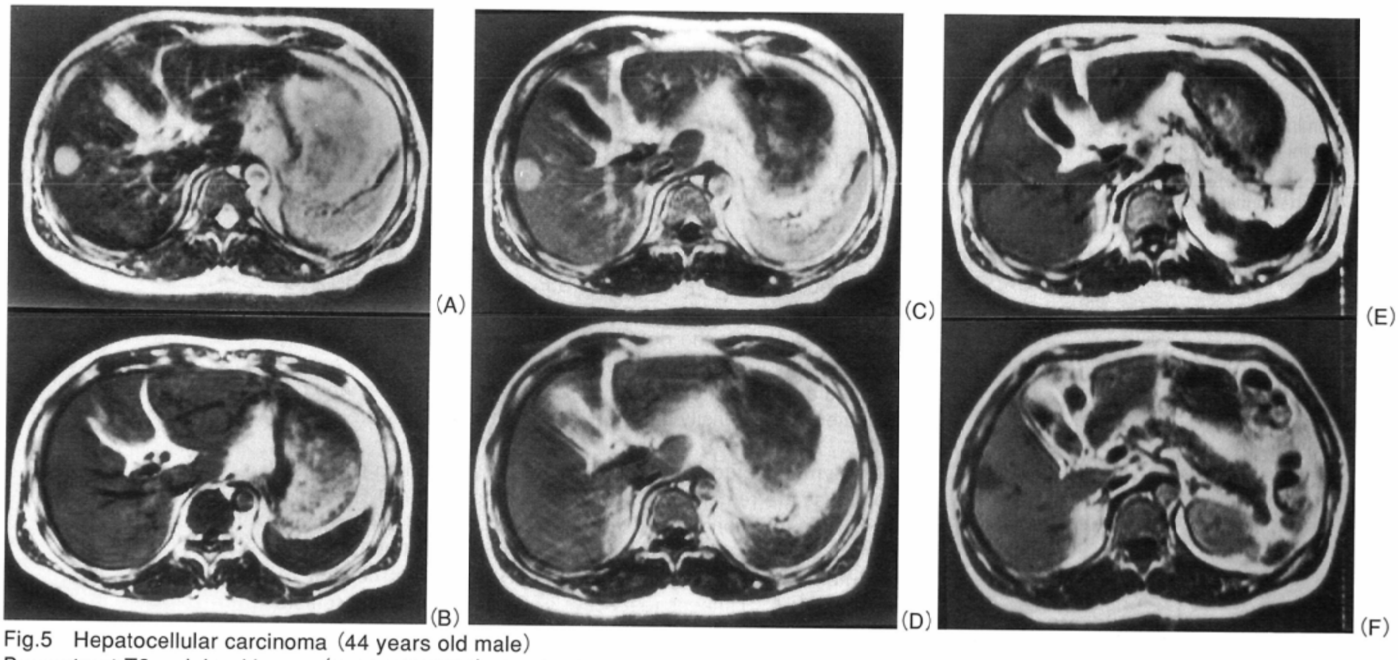


Fig.5 Hepatocellular carcinoma (44 years old male)
Precontrast T2 weighted image (A: SE 2000/80) clearly shows round hyperintensity area in the right anterior superior segment.
The tumor is noted slightly hypointense on precontrast T1 weighted conventional spin echo image without breath-holding (B: SE 500/20).
The signal intensity of the tumor becomes higher than that of surrounding liver on conventional T1 weighted image at 3 min after Gd-BOPTA injection (C). The tumor is not visualized on conventional T1 weighted image at 42 min after Gd-BOPTA injection (D).
The tumor is noted slightly hypointense on precontrast fast T1 weighted image with breath-holding (E) as well as conventional T1 weighted image. On fast T1 weighted image with breath-holding at 51 min after Gd-BOPTA injection (F: SE 167/15, FA=90°), the signal intensity difference between the tumor and surrounding liver becomes greater than on precontrast image.

り，これらは正常肝組織と腫瘍の血流の違いを捉えることにより診断しているが，高速撮像CTを用いたCTAPの検討では，原発性肝癌の描出能は72％と低いという報告もある[10]．また，最近のMRIの撮像法の進歩により，細胞外分布造影剤を用いた全肝息止めダイナミックスタディも可能となり，その有用性が報告されている[11)-15)]．本剤は，ヒトでは投与量の4.5％が胆汁を介して糞中に排泄されるが，残りはほとんどが腎より排泄され，肝特異性造影剤と細胞外分布造影剤の二面性を持った造影剤である．従来のMRIおよびCT用の細胞外分布造影剤による診断が主に腫瘤の血流情報によっていたのに対し，本剤のような二面性を持つ造影剤においては，ダイナミックスタディと投与後早期像および後期像の撮像により肝内および肝腫瘍性病変内への造影剤の分布の違いが観察できる．したがって，肝特異性造影剤としての利点を生かした診断が可能であり，CTAPや細胞外分布造影剤を用いたMRIの全肝息止めダイナミックスタ

ディに優る肝腫瘍性病変の描出能の向上や質的診断の向上が期待できる．本研究の結果でも，読影委員会による造影効果判定で，投与後40～120分の撮像で向上以上の割合が高かったのは細胞外分布造影剤ではみられない利点であると考える．

なお，撮像法については，Fig.3およびFig.5にみられるように呼吸停止下で腫瘍性病変の検出に優れることが示唆された．

安全性について

安全性にやや問題があったのは3例で，その中で副作用の頻度は2.5％(2/79)であった．

Gd-DTPAの副作用の発生頻度は脳脊髄撮影用で1.2％，躯幹部，四肢撮影用で1.4％[16]であり，Gd-HP-DO3Aの副作用発生頻度は，臨床第II相試験で1.6％（2/126），臨床第III相試験で2.3％(3/130)であった[16]．したがって，本剤の副作用の発生頻度は現在市販されている他の2種のMRI造影剤と同程度と思われる．

また，マウスにおけるLD_{50}の比較ではGd-DTPAが4.8mmol/kgであるのに対しGd-BOPTAは5.8mmol/kgという結果もあり[1]，現在市販されている造影剤と同等の安全性を有していることが示唆される．

以上より，用量依存性の検討である後期臨床第II相試験への移行は妥当と考えられた．

ま　と　め

1. MRI用造影剤の中で，本邦で初めて臨床試験を行った肝特異性陽性造影剤である，Gd-BOPTA（E7155)の肝造影における前期臨床第II相試験の結果を報告した．
2. T1強調画像における肝の信号値（S/N）は，0.1mmol/kg投与群，0.05mmol/kg，0.025mmol/kg投与群全てにおいて投与直後から10分および投与後40～120分の撮像で上昇した．また，腫瘍と肝のコントラスト（C/N）は，0.1mmol/kg投与群において，投与直後から10分および投与後40～120分の撮像で上昇した．0.05mmol/kg投与群では，投与後40～120分の撮像で上昇した．
3. 肝のコントラスト増強効果の画像上の判定では，投与群別では0.1mmol/kg投与群が最も良好であり，撮像時間別ではダイナミックスタディが最も良好であった．
4. 診断能の向上性については，非常に向上したと判定された例が0.1mmol/kg投与群で多い傾向を認めた．撮像時間別ではダイナミックスタディが最も良好で，非常に向上した症例が用量に依存して増加した．投与直後～10分および投与後40～120分では質的診断に有用であると思われた．
5. 安全性については76例中3例に安全性にやや問題ありという結果を得たが，臨床的に治療を必要としなかった．

文　　献

1) Vittadini G, Felder E, Tirone P, et al : B-19036, a potential new hepatobiliary contrast agent for MR proton imaging. Invest Radiol 23(suppl. 1): S246-S248, 1988
2) Personal Communucation from K.Takazawa, MD
3) Vogl T, Pegios W, McMahon C, et al : Gadobenate Dimeglumine-a new contrast agent for MR imaging: preliminary evaluation in healthy volunteers. AJR 158: 887-892, 1992
4) Kreft B, Tanimoto A, Stark D, et al : Enhancement of tumor-liver contrast-to noise ratio with gadobenate dimeglumine in MR imaging of rats. JMRI 3: 41-49, 1993
5) Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al : Dynamic computed tomography during arterial portography: the most sensitive examination for small hepatocellular carcinomas. J Comput Assist Tomogr 9: 19-24, 1985
6) Heiken J, Weyman P, Lee J, et al : Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. Radiology 171: 47-51, 1989
7) Soyer P, Levesque M, Elias D, et al: Detection of liver metastases from colorectal cancer: comparison of intraoperative US and CT during arterial portography. Radiology 183: 541-544, 1992
8) 市川太郎，森山紀之，高安賢一，他： 肝細胞癌の診断におけるhelical scanning CTの有用性． 臨床放射線 37：649-654, 1992
9) 内田政史，隈部　力，枝光　理，他：全肝incremental dynamic CTによる小型肝細胞癌描出，診断の検討．臨床放射線 38：663-668，1993
10) Soyer P, Bluemke D, Hruban R, et al: Primary malignant neoplasms of the liver: detection with helical CT during arterial portography. Radiology 192: 389-392, 1994
11) Mirowitz S, Lee J, Gutierrez E, et al: Dynamic gadolinium-enhanced rapid acquisition spin-echo MR imaging of the liver. Radiology 179: 371-376, 1991
12) Taupitz M, Hamm B, Speidel A, et al: Multisection FLASH: method for breath-hold MR imaging of the entire liver. Radiology 183: 73-79, 1992
13) 佐藤　修，高橋　健，成瀬昭二，他： Inversion recovery snap shot FLASH法による全肝のmultislice dynamic MR imaging. 日本医放会誌 52：685-687，1992
14) 伊東克能，本城和光，本間　穣，他：肝細胞癌に対する全肝Breath-hold multislice dynamic MRIの検討．日本医放会誌 52：399-401，1992
15) 石田　毅，村上卓道，中村仁信，他：肝腫瘍性病変の鑑別における3DFT-FISP法を用いたDynamic-MR imagingの有用性．日本医放会誌 54：101-108，1994
16) 桑鶴良平，片山　仁： MRI造影剤の安全性．日獨医報 39：194-214，1994