



Title	肝の選択的造影剤の研究-リピオドールエマルジョンの研究-
Author(s)	丸川, 太朗; 堀, 信一; 細木, 拓野 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(10), p. 1273-1277
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16532
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝の選択的造影剤の研究

—リピオドールエマルジョンの研究—

大阪大学医学部放射線医学教室

丸川 太朗 堀 信一 細木 拓野 徳永 仰
吉岡 寛康 黒田 知純 小塙 隆弘

大阪大学医学部第二外科学教室

門 田 守 人

大阪府立成人病センター放射線診断部

鳴 海 善 文

大阪労災病院放射線科

友 田 要

大阪大学医学部第一内科学教室

片 山 和 宏

大阪通信病院外科

岡 村 純

(昭和62年2月5日受付)

(昭和62年3月23日最終原稿受付)

A New Intravenous Liposoluble Contrast Material for Computed Tomography of the Liver —Experimental Study of Iodized Emulsion in Rabbits—

Department of Radiology, Osaka University Medical School

Reserch Code No. : 502.1

Key Words : Contrast media, Liver, CT

An intravenous liposoluble contrast material of Lipiodol (38% iodinated ester of poppy seed oil) emulsion was evaluated as an organ specific and tumor imaging agent in normal rabbits and the rabbits implanted with VX2 tumor.

Lipiodol was emulsified with surfactant and diluted with 5% dextrose to the final concentration of 20mgI/kg. In 41 rabbits including 5 rabbits implanted with VX2 tumor, 30~240mgI/kg Lipiodol emulsion was injected intravenously 0.5~24hours prior to the sacrifice. CT scan was carried out immediately after sacrifice. Microscopic evaluation of the diluted emulsion was performed to assume no particles above 6 μ m. CT was performed with GE CT/T 8800 scanner at the constant condition (120Kvp 100mA, 5mm thickness, 576×576 matrix, infant body mode).

Lipiodol emulsion increased the attenuation values of the liver by 34HU in average in normal rabbits, and the tumor was well demonstrated as a region of low density area in each rabbit implanted VX2 tumor. No acute toxicity was observed in all rabbits.

1. はじめに

網内系の貪食能を利用した、CTにおける肝脾の選択的造影剤は、種々の構造のものが報告されている。特に Vermess ら^{1)~3)}は、EOE-13を臨床的に用い、悪性リンパ腫、転移性肝癌等の診断と、血管系の解析に優れた成績を報告した。

肝腫瘍の中には、単純CTあるいは通常の造影CTにおいても、非癌部との吸収値の差が少なく、腫瘍の輪郭を描出できない症例も少なくない。EOE-13に代表される肝の網内系の貪食能を利用した造影剤は、肝腫瘍、特に本邦においては、肝細胞癌の拾い上げ診断、また血管系の解析に有用であることが予想され、腫瘍の局在診断の際にも大きな役割を果たすことが期待される。しかしながら、EOE-13は本邦では入手できず、肝細胞癌における有用性も未だ評価されていない。今回、我々は、構造的にEOE-13と類似した、油性造影剤のエマルジョンを作製した。試作造影剤は、EOE-13に用いられている油性造影剤 Ethiodol を、リンパ管造影及び現在肝動脈に選択的に注入して肝細胞癌の診断と治療に広く使われている Lipiodol-Ultrafluid に変更したものであり、界面活性剤としては HCO-60 を用いた。この試作造影剤を、正常家兎およびVX2腫瘍移植家兎に用い、肝実質の造影能および腫瘍の描出能を検討したので報告する。

2. 試作造影剤

造影剤は、Lipiodol-Ultrafluid(ヨード化ケシ脂肪酸エステル、ヨード含量38w/w%, 480mgI/ml) 10ml に、界面活性剤 HCO-60(硬化ヒマシ油、エチレンオキサイド60M 付加物) 2ml を加え、超音波処理を施した後に得られた乳白色の液体である。これを 5% ブドウ糖液で希釈し、20mgI/ml の濃度とした。造影剤は、家兎に投与する直前に作製し、顕微鏡下で粒子径がすべて 6μm 以下であることを確認した後、家兎の耳静脈より注入した。

3. 対象と方法

実験に用いた家兎（日本白色兎、体重1.9~2.4 kg、雌雄不明）は、計46羽である。そのうち正常家兎26羽に対し、リピオドールエマルジョン 30~240mgI/kg を耳静脈から注入し、30分から24

時間後にミオブロック（臭化パンクロニウム）1mg を用い心停止させ、直ちに CT スキャンを行った。10羽に対しては、粒子径が 6μm をこえるエマルジョンを注入した。5羽に対しては、コントロールとして造影剤を注入せずに CT スキャンを行った。転移性肝癌のモデルとして、VX2腫瘍を肝に移植した家兎5羽を用いた。家兎大腿部の腫瘍を摘出し、1mm 大のプロックとした後、開腹した家兎の肝実質内に刺入した。約1カ月後、造影剤 90 mgI/kg 注入後、同様にスキャンを行った。

使用した CT は、GE 社製 CT/T8800型で、スキャンにあたっては、一定の撮影条件 (120KVp, 100mA, plus mode 2, infant field of view, 5mm thickness, 576×576 matrix) を用いた。

吸収値の測定には、ROI box 4mm²を10から20カ所測定して、その平均値を求めた。

4. 結 果

コントロールとした、5羽の家兎では、肝実質の吸収値は 59±5HU、血管系は 43±3HU であった。造影剤注入後、30分から4時間以内の家兎 26羽の肝及び下大静脈の吸収値と造影剤濃度の関係を Fig. 1 に示す。両者の吸収値の差は、60mgI/kg 投与例では、コントロールの 16HU (Fig. 2) から 34HU と著明に上昇し、良好な肝実質の造影効果がみられた (Fig. 3)。造影剤濃度の上昇につれて、180mgI/kg 投与例では、肝実質と下大静脈の吸収値の差は消失し、更に、240mgI/kg の大量投

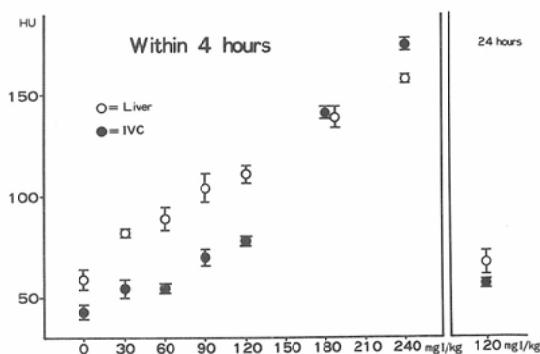


Fig. 1 Correlation between the attenuation values and the dose of the contrast material. ○: mean attenuation values of the liver, ●: mean attenuation values of the IVC.

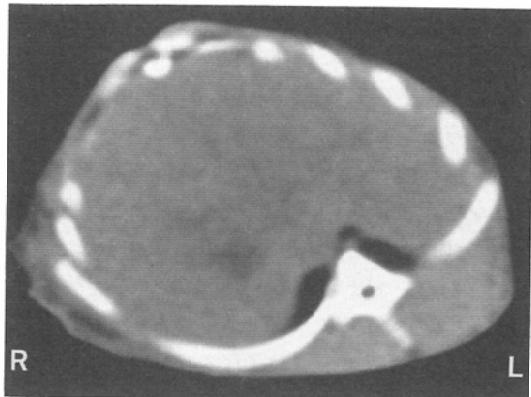


Fig. 2 CT imaging of the liver of the normal rabbit.



Fig. 3 CT imaging obtained 30 minutes after injection of 60mg/kg contrast material. Hepatic vein is clearly shown.

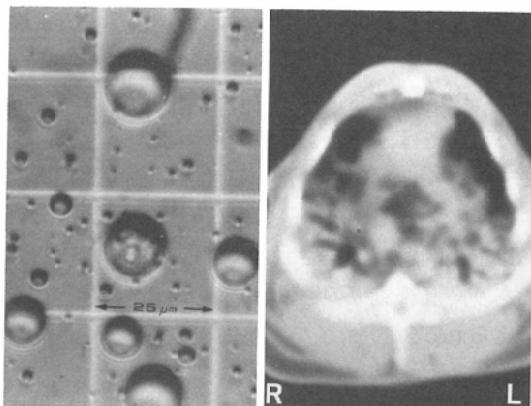


Fig. 4 Left : Microscopic imaging of the particles larger than $6\mu\text{m}$ in size.
Right : CT imaging after injection of the particles larger than $6\mu\text{m}$ in diameter.

与例では、肝実質と下大静脈の吸収値は逆転した。各投与群について、30分から4時間の時間的経過では、吸収値に有意の差はみられなかったが、造影剤投与後24時間経過すると、Fig. 1右欄に示すように、肝実質及び下大静脈の吸収値は、造影剤投与前とはほぼ等しくなった。

粒子径 $6\mu\text{m}$ 以上の粒子を多く含む造影剤 (Fig. 4左)を10羽に注入したが、肝の吸収値の上昇はみられず、CT上肺梗塞が確認された (Fig. 4右)。

VX2移植家兎5羽のうち、2羽で摘出した腫瘍とCT像を比較検討できた。VX2腫瘍移植家兎に



Fig. 5 CT imaging of the liver of the rabbit implanted VX2 tumor. Tumor is clearly shown as a low density area.

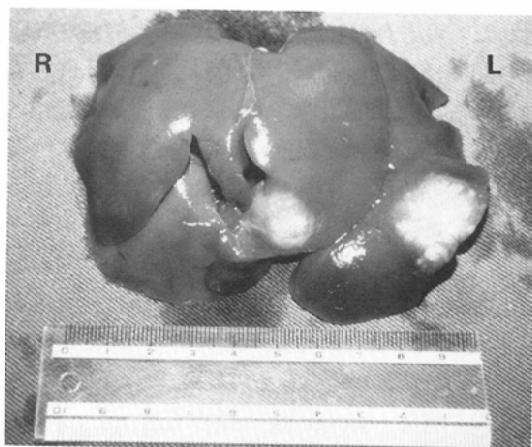


Fig. 6 The resected liver implanted with VX2 tumor. The tumor size is almost equal to the CT imaging.

は、至適量の範囲内と考えられる、造影剤90mgI/kgを投与した。造影剤投与後1時間で非癌部は、77HUと著しい吸収値の上昇をみたが、腫瘍部は50HUと肝実質に対して低吸収値を示し、腫瘍像は容易に同定された(Fig. 5)。また、CT上、低吸収域の境界は鮮明で、大きさは、摘出された腫瘍では1.7cm、CT上では1.2cmとほぼ一致していることが確認された(Fig. 6)。

5. 考 察

CTにおける肝脾の選択的造影を得る目的で、X線吸収値の高いコロイドを経静脈的に投与し、肝脾の網内系に貪食させる試みには、油性造影剤のエマルジョン^{1)~4)7)8)}、Radiopaque Liposome⁵⁾、Perfluorocylbromide⁶⁾が報告されている。油性造影剤のエマルジョンであるEOE-13はVermessら^{1)~3)}によって作られたものであり、臨床例も多く、悪性リンパ腫や転移性肝腫瘍に優れた描出能をもつものとして報告されたが、安定性に欠ける欠点がある。本邦においては、油性造影剤のエマルジョンの形態をとる造影剤は入手できず、その造影能や腫瘍の描出能の検討はなされていない。しかしながら油性造影剤のエマルジョンは、容易に作製できることから、我々は、油性造影剤としてEOE-13に用いられているエチオドールを、Lipiodol-Ultrafluidに変更し、界面活性剤としてHCO-60用いてEOE-13と構造的に類似したリビオドールエマルジョンを作製し、その造影能を検討した。投与量と肝の吸収値及び下大静脈の吸収値の関係は、Fig. 1に示す如く投与量に比例して増加するが、180mgI/kgで、肝の網内系は飽和されてしまい、更に、240mgI/kgの大量投与例では、肝に取り込まれず、血管系に残存する造影剤のため、肝実質の吸収値と、血管系の吸収値が逆転し、もはや肝の選択的造影はみられなくなる。以上の結果より、この造影剤の至適量は、肝実質と下大静脈の吸収値の差が最大となる60mgI/kgから90mgI/kgの間と考えられ、これはEOE-13の臨床投与量50~60mgI/kgと極めて近い値である。Lipiodol-Ultrafluidのヨード含有量は、エチオドールのそれに比べやや低いので、リビオドールエマルジョンの造影能がEOE-13に劣ることが予

想されたが、今回の検討では、臨床上十分な造影能が得られると考えられた。

肝の網内系の貪食能は、Laval-Jeantet⁷⁾らの報告によると、粒子径に大きく左右され、径が1~3μmの時最も大きいとされている。また、エマルジョンを毛細血管の径より大きくすると、肺梗塞をおこすため、粒子径を6μm以下にすることが不可欠であると考えられる。今回の我々の実験では、6μm以下の粒子径にするため、投与直前に造影剤を作製し、顕微鏡下で粒子径を確認した。肺梗塞を避けるために、安定した製剤を作ることが重要である。

VX2腫瘍移植家児においては、腫瘍部は、造影剤注入後、明瞭な低吸収域として確認され、CT上の腫瘍径も、摘出された腫瘍の大きさとほぼ一致した。正常肝組織の吸収値の上昇に比べ、腫瘍部の吸収値の上昇は著しく低く、約50HUでありコントロールの正常肝組織とほぼ一致し、CT上腫瘍は明瞭に確認された。これは、腫瘍が正常の網内系を持たないことに起因すると考えられる。そのため、本造影剤は、腫瘍像は単に低吸収域として認められるのみで、各々の肝腫瘍に、特徴的な像は得がたいと考えられる。従って、肝腫瘍の、良性、悪性、或は、原発性、転移性の区別には、他の画像診断と組み合わせることが必要となると考えられるが、臨床例を重ねる過程で、個々の腫瘍に特徴的な所見が見いだされる可能性もある。

残された最も重要な問題として、製剤の安定性があげられる。均一な粒子を長期間保存できることが臨床応用にあたっては必須である。また、今回の検討では、急性毒性はみられなかったが、リビオドールと界面活性剤の毒性も今後の課題となると考えられる。

以上の問題が解決されれば、臨床応用は、可能であり、肝細胞癌の診断上大きな役割を果たすと考えられる。

文 献

- 1) Vermess M, Doppman JL, Sugabaker P, et al: Clinical trials with a new intravenous liposoluble contrast material for computed tomography of the liver and spleen. Radiology 137: 217~222, 1980

- 2) Vermess M, Lau DHM, Adams MD, et al : Biodistribution study of ethiodized oil emulsion 13 for computed tomography of the liver and spleen. *J Comput Assist Tomogr* 6 : 1115-1119, 1982
- 3) Vermess M, Doppman JL, Sugarbaker P, et al : Computed tomography of the liver and spleen with intravenous lipoid contrast material : Review of 60 examinations. *AJR* 138 : 1063-1071, 1982
- 4) Miller DL, O'Leary TJ, Vucich JL, et al : Experimental evaluation of the five liver-spleen specific CT contrast agents. *J Comput Assist Tomogr* 7 : 1022-1028, 1983
- 5) Havron A, Seltzer SE, Davis MA, et al : Radiopaque liposomes : A promising new contrast material for computed tomography of the spleen. *Radiology* 140 : 507-511, 1981
- 6) Mattrey RF, Long DM, Multer F, et al : Perfluorooctylbromide : A reticuloendothelial-specific and tumor-imaging agent for computed tomography. *Radiology* 145 : 755-758, 1982
- 7) Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C : Effect of particle size on the tissue distribution of iodized emulsified fat following intravenous administration. *Invest Radiol* 17 : 617-620, 1982
- 8) 堀 信一, 鳴海善文, 丸川太朗, 他 : CTにおける肝造影剤—リビオドールニマルジョンの研究—, 日本医学会誌, 44 : 988-991, 1984