



Title	マウス結腸癌colon 38高転移株(C38-0T7)の同所再建肝転移モデルにおけるガドベン酸ジメグルミンのMRIでの造影効果-ガドペンテト酸ジメグルミンとの比較-
Author(s)	吉川, 宏起; 高村, 忠伸; 船橋, 泰博 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(8), p. 380-385
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16585
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

マウス結腸癌colon 38高転移株(C38-OT7)の同所再建肝転移モデルにおけるガドベン酸ジメグルミンのMRIでの造影効果 -ガドベンテト酸ジメグルミンとの比較-

吉川 宏起¹⁾ 高村 忠伸²⁾ 船橋 泰博²⁾
仙波 太郎²⁾ 小川 利明³⁾ 小野 英樹²⁾

1) 東京大学医科学研究所附属病院放射線科 2) エーザイ株式会社筑波研究所 3) エーザイ株式会社臨床研究センター

Effects of Gadobenate Dimeglumine on MRI of Mouse Liver Metastasis Model Constructed by Orthotopic Transplantation of Highly Metastatic Murine Colon Carcinoma (C38-OT7): Comparison with gadopentetate dimeglumine

Kohki Yoshikawa¹⁾, Tadanobu Takamura²⁾,
Yasuhiro Funahashi²⁾, Taro Senba²⁾,
Toshiaki Ogawa³⁾ and Hideki Ono²⁾

Twelve mice with metastatic liver tumors were divided into two groups of six, with one group administered contrast medium at 0.1 mmol/kg, and the other at 0.2 mmol/kg. Contrast medium, gadobenate dimeglumine (GD) or gadopentetate dimeglumine (GP), was administered at 0.1 or 0.2 mmol/kg via the tail vein to each animal in each group. Using a Sigma Horizon 1.5-Tesla MRI unit, spin-echo transverse and coronal T1-weighted sections were obtained every 15 minutes until 2 hours after administration. The numbers of liver tumors detected on films were counted before and after the administration of contrast medium, and the liver/tumor contrast-to-noise ratio (CNR) was calculated. After the completion of MRI, livers were removed, and the number of metastatic nodules on the liver surface were counted as the number of tumors.

Liver/tumor CNR rose after administration in both of the GD groups. In the GP group, liver/tumor CNR remained almost constant throughout the observation period. Relative to the number of tumors detected at optical microscopy, approximately 80% and 100% of tumors were detected at MRI after the administration of GD at 0.1 and 0.2 mmol/kg, respectively. On the other hand, approximately similar numbers of tumors were detected at MRI before and after the administration of GP.

These results suggest that GD administered by intravenous injection was transported promptly to the liver, increased liver/tumor CNR, and enhanced detection performance for metastatic liver tumor.

Research Code No. : 502

Key words : Gadobenate dimeglumine, Gadopentetate dimeglumine, MRI, Liver metastasis model, Mouse

Received Nov. 12, 1998; revision accepted March 2, 1999

1) Department of Radiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

2) Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.

3) Clinical Research Center, Eisai Co., Ltd.

はじめに

MRIは現在臨床において脳神経系、脊椎、脊髄、筋、骨格関節系の診断法として欠くことのできない検査法である。近年、常磁性金属Gd(ガドリニウム)のキレート化合物を含むMRI用造影剤を用いることにより、MRIによる診断能の向上することが確認されつつある。ガドベン酸ジメグルミン(マルチハンス®)はガドベンテト酸ジメグルミン(マグネビスト®)と同様にGdのキレート化合物であり、英国においては肝臓におけるMRI用造影剤として既に承認を得ている。ガドベン酸ジメグルミンおよびガドベンテト酸ジメグルミンをラットに静脈内投与したとき、ガドベンテト酸ジメグルミンでは投与後6時間で投与量の99%が尿中に排泄されたのに対して、ガドベン酸ジメグルミンの尿中排泄率は54.8%であり、胆汁中に38.6%が排泄されたことから肝臓による取り込み・排泄が示唆された^{1,2)}。また、ガドベン酸ジメグルミンの臨床第一相試験において糞中に投与量の4.5%が排泄された³⁾ことから、ヒトにおいても肝臓による取り込み・排泄が示唆される。このように、ガドベン酸ジメグルミンの一部が胆汁中にも排泄されることから、肝臓病変におけるコントラスト増強度の高いことが期待される⁴⁾。正常ラットおよび健常成人においてガドベン酸ジメグルミンは肝実質の信号強度を増強させ^{2,4)}、また、ラットおよびウサギの肝腫瘍モデルにおいて腫瘍と肝実質のCNRを上昇させる⁵⁻⁷⁾ことが報告されている。しかしながら、結腸癌の肝転移腫瘍モデルを用いて検討した報告はない。そこで、今回われわれはマウス結腸癌colon 38高転移株(C38-OT7)の同所再建肝転移モデルを作製し、肝転移腫瘍に対するガドベン酸ジメグルミンのMRI造影効果を検討するとともに、ガドベンテト酸ジメグルミンのMRI造影効果と比較した。

実験材料および方法

1. 試験薬剤、対照薬剤および麻酔薬

ガドベン酸ジメグルミン(gadobenate dimeglumine: マルチハンス®, 0.5Mのガドベン酸ジメグルミンを含む20mlバイアル)はBracco S. p. A. (Milan, Italy)から入手した。対照薬

剤としてガドベンテト酸ジメグルミン(gadopentetate dimeglumine:マグネビスト®, 0.5Mのガドベンテト酸ジメグルミンを含む20mlバイアル, 日本シエーリング, 大阪)を用いた。麻酔薬はAvertinを使用した。Avertinはt-amyl alcoholと2, 2, 2-tribromoethanolの同量(W/W)を混和溶解してストック液を調製し、窒素ガス置換して4°Cにて保管した。使用日にストック液を生理食塩液で40倍希釈して使用した。

2. 肝転移腫瘍モデルの作製

マウス(C57 BL/6N系, 雌, 7週齢)は日本チャールス・リバー(神奈川)より購入した。肝転移腫瘍モデルの作製手技はFunahashiらの方法⁸⁾に準じて行った。Colon 38-OT7株を皮下に継代移植しておいたマウスをエーテルの過麻酔にて致死せしめ、無菌下にて皮下のcolon 38腫瘍部分を採取し15~22mgのブロック状切片を作製した。Avertin(0.3ml/20g体重, ip)麻酔下にてマウスの下腹部を切開して盲腸を露出させ、1個体につき1腫瘍切片を盲腸の外面に吸収糸で縫着した後、腹部を縫合糸で縫合した。動物は1ケージ6匹以内とし、4週間飼育した。飼育中は固形飼料MF(オリエンタル酵母工業)を、水は水道水をいずれも自由摂取させた。

3. MRI実験

(1)造影剤投与

実験は3クールに分けて行った。移植手術後4週間経過した生存例マウス(1クール目12匹中5匹, 2クール目12匹中5匹, 3クール目21匹中18匹)のうち、16匹(1および2クール目は生存例全例, 3クール目は体重が減少し始めた6例を選んだ)をMRI実験に供した。MRI実験時の動物の体重は14~21g(11週齢)であった。本実験の投与量は、予備検討においてガドベン酸ジメグルミンの0.2mmol/kg投与により肝転移腫瘍の造影効果が認められたため0.2mmol/kg群を高用量群とし、低用量群として推定臨床用量である0.1mmol/kg群を設定した。ガドベンテト酸ジメグルミンはガドベン酸ジメグルミンと比較するため同様に0.1および0.2mmol/kgとした。MRI実験は2日間で行い、造影剤の投与順序は適宜割り付けて1日目にガドベン酸ジメグルミンないしはガドベンテト酸ジメグルミンのいずれかを投与し、2日目にはもう一方の造影剤の同用量を投与したが、0.1mmol/kg群の2例については両造影剤を約5時間半の間隔で投与した。

ガドベン酸ジメグルミンおよびガドベンテト酸ジメグルミンとも注射用生理食塩液にて希釈し投与溶液とした。0.1mmol/kg群には40倍希釈液、0.2mmol/kg群には20倍希釈液をそれぞれ尾静脈内に投与した(投与容量: 0.08ml/10g体重)。

(2)MRI撮像

マウスをAvertin(0.3ml/20g体重, ip)にて麻酔し、麻酔下で撮像した。麻酔の維持はAvertinを適宜皮下投与することにより行った。マウスは固定器に腹臥位で固定し、最大6匹まで同時に撮像した。MRI撮像に供した16匹中3匹は麻酔過多によりMRI実験中に死亡し、1匹は光頭にて直径2mm以上の肝転移腫瘍結節が認められなかったため、これら4匹はデータ処理の対象から除いた。残り12匹の内訳は

0.1mmol/kg群および0.2mmol/kg群とも各6匹であった。

使用したMRI装置はSigna Horizon, 1.5T(GE)で、スピニエコーによるT1強調画像(TR: 500msec, TE: 11msec, FOV: 7×7cm, 撮像マトリックス: 256×224, NEX(number of excitations): 4, スライス厚: 3mm, スライスギャップ: 1mm, 撮像時間: 7分32秒)および高速スピニエコーによるT2強調画像(TR: 4000msec, effective TE: 84msec, エコートレイン数: 12, NEX: 4, スライス厚: 3mm, スライスギャップ: 1mm, 撮像時間: 5分36秒)を頭部用コイルを用いて撮像した。T2強調の腹部横断撮像により腫瘍の肝転移の状態を把握後、T1強調による横断および冠状断撮像を行った。MRIの撮像は最大6匹を同時に行った。投与終了の平均時間を0分としたとき、各個体の実際の投与時間との差を各群の平均値としてまとめると、ガドベン酸ジメグルミン0.1および0.2mmol/kgでは各々-2.7分および-0.5分、ガドベンテト酸ジメグルミンの0.1および0.2mmol/kgでは各々2.8分および-2.2分であった。MRI撮像は投与後2時間まで15分間隔で行った。T1強調画像は造影剤投与前および投与15, 30, 60, 90, 120分後に横断像で、また冠状断像を投与前および投与45, 75, 105分後に各々撮像した。なお横断像との比較のために、一部の例については投与15分後の冠状断像を撮像した。2回目の造影剤投与による撮像も上記と同様に行なったが、T2強調撮像は必要に応じて行った。

撮像フィルム上に検出された肝転移腫瘍結節数(肝転移数)を造影剤投与前および投与後に分けて個体毎に計数した。なお、造影剤投与後については投与後のすべての画像を総合的に評価し、検出された数の総計を肝転移数とした。また、横断画像上で肝の正常組織および腫瘍(1匹につき1結節)と判断された各々の部位の信号強度および背景ノイズの標準偏差を経時に測定し、肝臓/腫瘍コントラスト・ノイズ比(CNR)を算出した。肝臓/腫瘍CNRは(肝臓の正常部位の信号強度-腫瘍部位の信号強度)/(背景ノイズの標準偏差)として計算した。なお、信号強度を測定した腫瘍が検出されなかつた時相では、他時相において検出された位置と同位置の信号強度を測定した。

4. 顕微鏡による肝転移数の算定

MRI撮像終了後、マウスを頸椎脱臼にて屠殺し、肝臓を摘出してブアン固定液にて固定した。固定後、肝臓の表面に露出した転移結節を観察し、直径2mm以上の結節を肝転移数として算定した。算定は実体顕微鏡(ライカM 651, Leica AG)を用い、倍率60~160倍にて行った。

5. 統計解析

検定はガドベン酸ジメグルミンとガドベンテト酸ジメグルミンの低用量群間、および高用量群間で行った。造影剤投与後の検出肝転移数の比較から、ガドベン酸ジメグルミン群とガドベンテト酸ジメグルミン群の腫瘍検出力の差をFisherのexact probability testにより検定した。肝臓/腫瘍CNRの検定は経時的分散分析後、Dunnの多重比較検定にて行った。有意水準は5%とした。



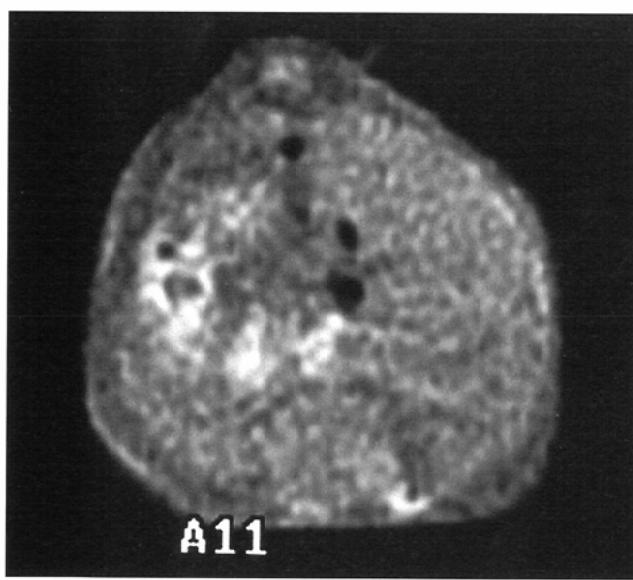
Fig. 1 Liver fixed in Bouin's fixative (animal No. 1). Tumors exposed on the liver surface are detected (indicated by arrows).

結 果

本試験に用いた肝転移腫瘍マウスの肝臓の写真をFig. 1に示した。本個体にガドベン酸ジメグルミンの0.1mmol/kgを静脈内投与した際にはT1強調画像において肝臓の正常と判断される部位の信号強度は増強されたが、腫瘍と判断される部位の信号強度の増強程度は小さかった(Fig. 2A, B)。一方、ガドベンテト酸ジメグルミンの0.1mmol/kg投与では肝臓の正常および腫瘍部位とも信号強度に大きな変化はみられなかった(Fig. 3A, B)。いずれの個体も本個体と同様なMRI像を呈し、造影剤投与後の肝臓/腫瘍CNRはガドベン酸

ジメグルミンの0.1mmol/kgおよび0.2mmol/kgでは上昇したが、ガドベンテト酸ジメグルミン投与群では0.1mmol/kgおよび0.2mmol/kgとも肝臓/腫瘍CNRは観察期間中ほぼ同程度に推移した(Fig. 4)。ガドベン酸ジメグルミンの肝臓/腫瘍CNRは0.1mmol/kgでは15分から90分、また0.2mmol/kgでは15, 60および90分の時点でガドベンテト酸ジメグルミンに対して有意に上昇した。

顕微鏡観察およびMRI観察による肝転移数をまとめてTable 1に示した。顕微鏡観察による直径2mm以上の転移数は個体によってバラツキがあり、1~11個の範囲であった。また、約1mm大の転移腫瘍が認められる例が散見され、多

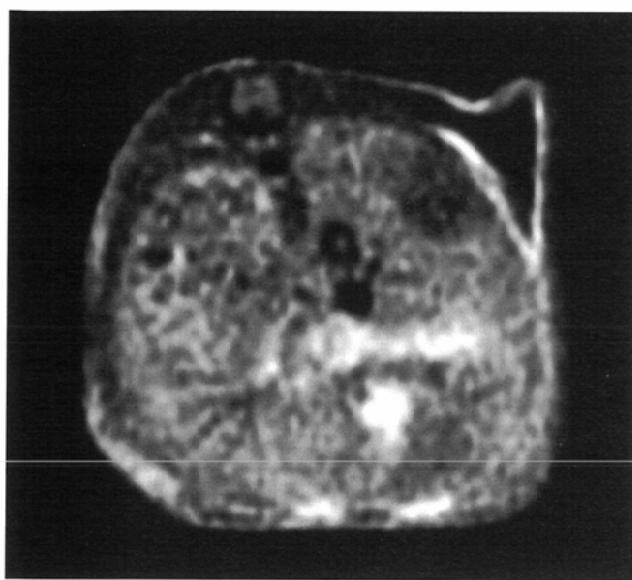


(A)

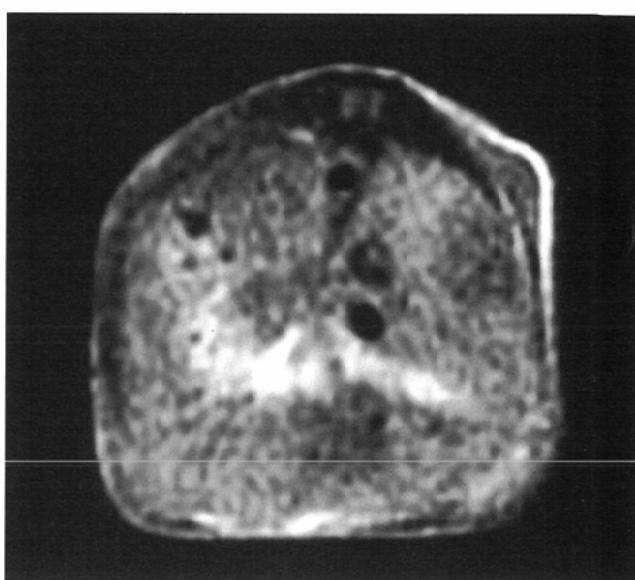


(B)

Fig. 2 T1-weighted images before and after administration of gadobenate dimeglumine (animal No. 1). Before the administration of gadobenate dimeglumine (A: transverse plane), a region of relatively low signal intensity compared with peripheral liver tissue was observed, but not distinctly. At 15 minutes after the administration of gadobenate dimeglumine at 0.1 mmol/kg (B: transverse plane), the contrast medium has been distributed to the normal region of the liver to produce high-intensity signals, while the signal intensity has not risen in the tumor region. The tumor is clearly visualized as a region of relatively low signal intensity.



(A)



(B)

Fig. 3 T1-weighted images before and after administration of gadopentetate dimeglumine (animal No. 1). Images before the administration of gadopentetate dimeglumine (A: transverse plane), and 15 minutes after the administration of gadopentetate dimeglumine at 0.1 mmol/kg (B: transverse plane) are shown. Because the signal intensity of normal liver tissue does not rise after the administration of gadopentetate dimeglumine, visualization of the tumor region is unclear.

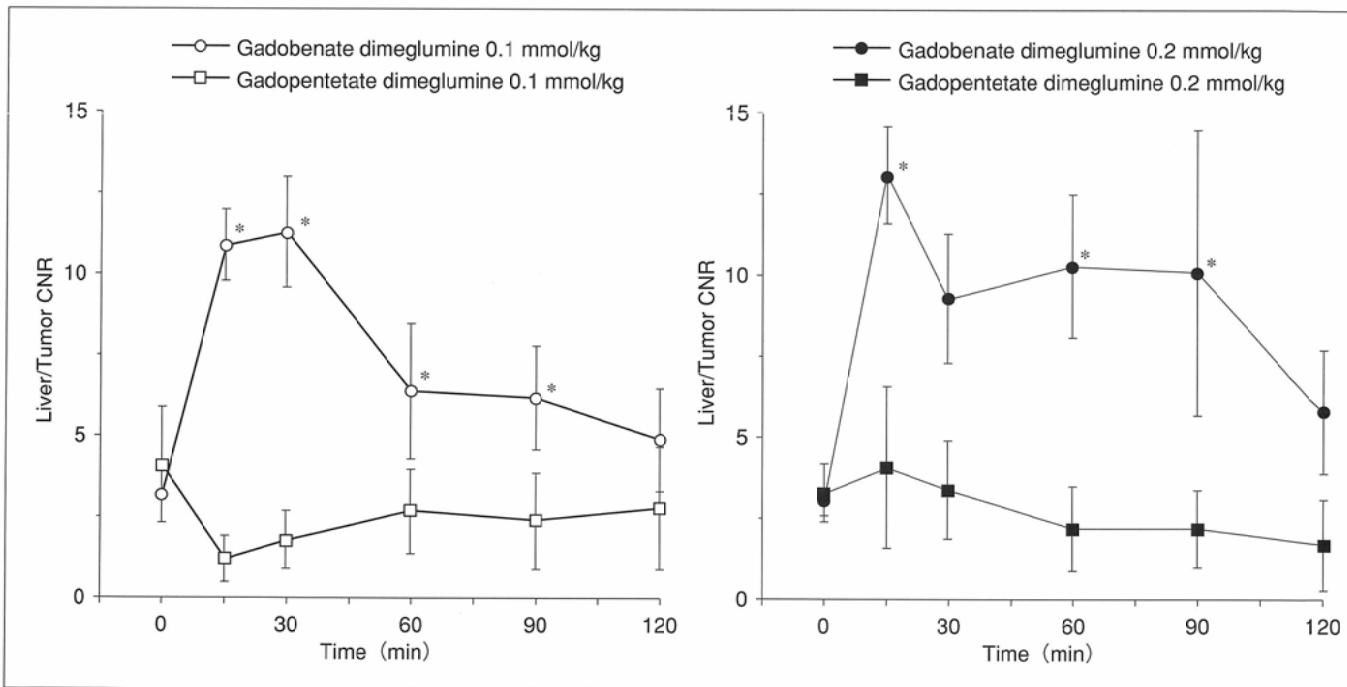


Fig. 4 Effects of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine on liver/tumor CNR. Left graph shows results for the group given 0.1 mmol/kg; right graph shows results for the group given 0.2 mmol/kg. Each point represents the mean \pm standard error for six animals.

*: $p < 0.05$, comparison of the gadobenate dimeglumine group and gadopentetate dimeglumine group at the same time point. Statistical analysis comprised timewise analysis of variance, followed by Dunn's multiple comparison procedure for intergroup comparison at each time point.

くの個体では直径が1mmより小さな転移腫瘍が散在して見られた。造影剤投与前のMRIではこれら個体の半数例において光頭で直径2mm以上の転移腫瘍は検出できなかった。また、検出できた例でも顕微鏡観察による肝転移数に対して最大55%の検出率(animal No. 4)であった。ガドベン酸ジ

メグルミンの0.1mmol/kgおよび0.2mmol/kg投与により全例において転移腫瘍が検出され、検出された肝転移数は0.1mmol/kgでは造影剤投与前の平均1.7個から3.8個へ、0.2mmol/kgでは同じく0.3個から4.0個に増加した。顕微鏡観察による肝転移数に対してガドベン酸ジメグルミンの

Table 1 Number of tumors detected at optical microscopy and MRI

Animal No.	No. of tumors detected at optical microscopy	No. of tumors detected at MRI		
		Before administration of contrast medium	After administration of contrast medium	
			Gadobenate dimeglumine () ^a	Gadopentetate dimeglumine () ^a
0.1 mmol/kg group	1	6	2	5 (3) 2 (0)
	2	5	1	4 (3) 1 (0)
	3	4	0	3 (3) 1 (1)
	4	11	6	8 (2) 5 (-1)
	5	2	1	2 (1) 0 (-1)
	6	1	0	1 (1) 0 (0)
Mean ± SE		4.8 ± 1.4	1.7 ± 0.9	3.8 ± 1.0 (2.2 ± 0.4)* 1.5 ± 0.8 (-0.2 ± 0.3)
0.2 mmol/kg group	7	1	0	1 (1) 0 (0)
	8	4	1	4 (3) 1 (0)
	9	9	1	9 (8) 2 (1)
	10	4	0	4 (4) 0 (0)
	11	3	0	3 (3) 0 (0)
	12	3	0	3 (3) 0 (0)
Mean ± SE		4.0 ± 1.1	0.3 ± 0.2	4.0 ± 1.1 (3.7 ± 1.0)* 0.5 ± 0.3 (0.2 ± 0.2)

The number of tumors detected after the administration of contrast medium was calculated from all the transverse and coronal planes by 2 hours after administration.

*: Figures in parentheses indicate number of tumors detected as a result of administration of contrast medium (No. of tumors detected after administration of contrast medium—No. of tumors detected before administration of contrast medium)

*: p < 0.05, comparison of tumor detection performance between the gadobenate dimeglumine group and the gadopentetate dimeglumine group after the administration of contrast medium (comparison between 0.1 mmol/kg groups and 0.2 mmol/kg groups using Fisher's exact probability test).

0.1mmol/kg投与後では平均で肝転移数の約80%が検出され、0.2mmol/kg投与後では100%の検出であった。ガドベンテト酸ジメグルミン投与時に検出された肝転移数は0.1mmol/kgでは平均1.5個、0.2mmol/kgでは0.5個であり、造影剤投与前の転移数(1.7および0.3個)と同程度の数であった。MRIにおける造影剤投与前に検出された肝転移数に対して、ガドベンテト酸ジメグルミン投与後では0.1mmol/kgおよび0.2mmol/kgとも検出数が増加したのは6匹中1匹のみであったが、ガドベン酸ジメグルミン投与後では6匹すべてにおいて検出数は増加しており、ガドベン酸ジメグルミンの腫瘍検出力はガドベンテト酸ジメグルミンに比べて有意に高かった(p < 0.05, Fisherのexact probability test)。

考 察

MRI造影剤は到達した部位においてプロトンの緩和時間と短縮することによって画像信号に影響を与え、MRI時の造影能を増強させる。ガドベン酸ジメグルミンは現在臨床において使用されているガドベンテト酸ジメグルミンとは異なり、動物実験およびヒトにおいて胆汁を介して糞中に排泄される¹⁾⁻³⁾。ラットにおいて胆汁中の排泄はbromosulfophthaleinにより阻害されることから、ビリルビン輸送系により肝細胞から胆汁中に排泄されるものと考えら

れている⁹⁾。このことから、ガドベン酸ジメグルミンは肝・胆道系におけるMRI造影能を増強することが期待される。

本試験では、マウス結腸癌の同所再建肝転移モデルを用いて、ガドベン酸ジメグルミンの肝転移腫瘍造影能をガドベンテト酸ジメグルミンと比較した。肝臓/腫瘍CNRはガドベン酸ジメグルミンの投与15分後に上昇し、ガドベンテト酸ジメグルミン群と比較して0.1mmol/kg群では15分から90分まで、0.2mmol/kg群では15, 60および90分で有意な上昇であった。ガドベン酸ジメグルミン群でみられた肝臓/腫瘍CNRの上昇から、ガドベン酸ジメグルミンが投与後速やかに肝細胞内に移行し、主として肝臓の正常部位に分布したことが示唆される。ガドベンテト酸ジメグルミン群では肝臓/腫瘍CNRは観察期間中大きな変動は見られなかった。これはガドベンテト酸ジメグルミンが主として細胞外液に分布し、肝細胞内への移行が少なかったためと考えられる。

今回われわれは結腸癌colon 38高転移株を盲腸に縫着し、肝転移した腫瘍を対象としてMRI造影能を検討した。本モデルは血行性に転移するモデルであり、血流を介して肝臓に着床した癌細胞が増殖、腫大し結節となって肝表面に露出する⁸⁾。マウスの肝臓の厚さは最大で約3mmであることから、今回顕微鏡観察の対象とした直径2mm以上の殆ど全ての転移腫瘍は肝表面に露出しているものと考えられる。造影剤投与前のMRIにおいては12匹のマウスのうち6匹で

肝転移が認められなかつたが、ガドベン酸ジメグルミン投与により12匹すべてに肝転移が認められ、また、検出転移数は全ての個体において造影剤投与前よりも増加していることから、ガドベン酸ジメグルミンが本モデルにおいて転移腫瘍の検出力を高めることが確認された。肝転移数の検出率は0.1mmol/kg投与時では平均で約80%，0.2mmol/kg投与時では100%であり、投与量が高くなると検出率は上昇した。一方、ガドベンテト酸ジメグルミン群では0.1および0.2mmol/kg投与とも検出率は上昇しなかつた。

ガドベン酸ジメグルミンの投与により、ラットおよびウサギの肝腫瘍モデルにおいてみられた肝臓/腫瘍CNRの上昇⁵⁾⁻⁷⁾は、本マウス肝転移腫瘍モデルにおいても同様に認められ、更に肝転移数の検出力が向上することが確認された。なお、本試験において0.1および0.2mmol/kgのいずれの投与群においても肝臓/腫瘍CNRの上昇は投与後15分から認めら

れたのに対し、臨床における肝の造影効果は投与後40～120分に増強されると報告¹⁰⁾⁻¹²⁾されており、造影効果に時間的ななずれが認められた。健常成人ではガドベン酸ジメグルミンの糞中排泄率が4.5%³⁾であったのに対し、ラットでは胆汁排泄率が38.6%^{1),2)}であり、ヒトと動物とではガドベン酸ジメグルミンの肝から胆汁への移行量に種差があることによるためと考えられる。実際、肝から胆汁へのビリルビン輸送系が障害されているTR⁻ラットを用いた検討ではガドベン酸ジメグルミンの胆汁排泄率は3.2%（投与後8時間の累積）に低下し、この時の肝におけるMRI信号強度は投与後1時間に最大値を示した¹³⁾。

以上の結果より、本モデルにおいてガドベン酸ジメグルミンは静脈内投与により速やかに肝臓に移行して肝臓/腫瘍CNRを上昇させ、肝転移腫瘍の検出能を上昇させるものと考えられる。

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: S246-S248, 1988
- 2) Pavone P, Patrizio G, Buoni C, et al: Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR imaging of rat liver. Radiology 176: 61-64, 1990
- 3) 高沢謙二, 藤田雅己, 川原勝雄, 他: MRI用造影剤E7155(ガドベン酸ジメグルミン)の臨床第I相試験. 臨床医薬 14: 2019-2029, 1998
- 4) Vogl TJ, 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
- 5) Cavagna F, Daprà M, Maggioni F, et al: Gd-BOPTA/Dimeg: Experimental disease imaging. Magn Reson Med 22: 329-333, 1991
- 6) Kreft BP, 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
- 7) Runge VM, Lee C, Williams NM: Detectability of small liver metastases with gadolinium BOPTA. Invest Radiol 32: 557-565, 1997
- 8) Funahashi Y, Ozawa Y, Uenaka T, et al: Orthotopically transplanted murine colon 38 carcinoma closely reflects the metastatic process of human colon cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 72: 428, 1995
- 9) De Haen C, Lorusso V, Luzzani F, et al: Hepatic transport of the magnetic resonance imaging contrast agent gadobenate dimeglumine in the rat. Acad Radiol 2: 232-238, 1995
- 10) Rosati G, Pirovano G, Spinazzi A: Interim results of phase II clinical testing of gadobenate dimeglumine. Invest Radiol 29: S183-S185, 1994
- 11) Caudana R, Morana G, Pirovano GP, et al: Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA): Preliminary results of phase II clinical application. Radiology 199: 513-520, 1996
- 12) 桑鶴良平, 角谷眞澄, 谷本伸弘, 他: 肝特異性造影剤Gd-BOPTA(E7155)の肝臓造影における前期臨床第II相試験. 日本医学会誌 56: 555-563, 1996
- 13) De Haen C, Lorusso V, Tirone P: Hepatic transport of gadobenate dimeglumine in TR⁻ rat. Acad Radiol 3: S452-S454, 1996