

Title	CTにおける新しい肝造影剤Lipiodol-Iopamidol Emulsionによる試み
Author(s)	堀, 信一; 村上, 卓道; 西川, 正則 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(12), p. 1503-1510
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16685
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

CT における新しい肝造影剤 Lipiodol-Iopamidol Emulsion による試み

八尾市立病院放射線科

堀 信 一

大阪大学医学部放射線科

村上 卓道 西川 正則 藤田 典彦

橋本 達 小塚 隆弘

大阪府立成人病センター放射線診断科

鳴 海 善 文

(昭和63年5月24日受付)

(昭和63年6月21日最終原稿受付)

New Contrast Material for CT of the Liver and Spleen Iodinated Oil Emulsified by a Non-Ionic Contrast Material

Shinichi Hori

Department of Radiology, Yao Municipal Hospital

Takamichi Murakami, Masanori Nishikawa, Norihiko Fujita,

Touru Hashimoto and Takahiro Kozuka

Department of Radiology, Osaka University Medical School

Yoshifumi Narumi

Department of Diagnostic Radiology, The Center for Adult Diseases, Osaka

Research Code No. : 502.1

Key Words : CT, Liver, Contrast material

A need exists for better contrast agents to improve the CT detection of hepatic abnormalities. Specially, delineation of space-occupying lesions in the liver and demonstration of the relation between the hepatic lesions and vascular structures are important clinical problems. A contrast agent that is taken up by the hepatic parenchyma could be helpful in both of these tasks. Such an agent would selectively enhance only normal liver tissue, so that lesions lacking normal hepatocytes would stand out as filling defects.

Non-ionic contrast materials have surface activity, because they have hydrophilic and hydrophobic groups in the same molecules. It was presumed that iodinated oil (Lipiodol Ultra-Fluid) emulsified by a non-ionic contrast material contains much more iodine in the colloid particles by absorbing a non-ionic contrast material on the surface of droplets. Iopamidol was chosen after comparison of ability of surface activity of these agents (Iopamidol, Iotrolan, Iohexol). 200 mg of iodine is absorbed by 1 ml of Lipiodol. Hemaecel (Polymer of hydrolyzed gelatine with saline) was added as a stabilizer.

A total of 17 rabbits were scanned to evaluate the CT density of the liver, spleen, inferior vena cava and urinary bladder. Marked increase of the liver density is observed in the groups of intravenous administration of the contrast material, whereas, little increase of the vascular structure is observed.

No acute toxicity was observed. The extreme potency, excellent targeting, and apparent lack of toxicity of this agent suggest that iodinated oil emulsified by non-ionic contrast material probably will have a clinical application in the detection of focal hepatic and splenic lesions.

はじめに

CTは客観性、再現性に優れていることから、肝の画像診断の中で重要な位置を占めているが、肝腫瘍の中には単純CTあるいは水溶性造影剤による造影CTにおいても正常肝組織との吸収値の差が僅かで発見が困難なものが少なくない。CTの肝腫瘍に対する診断能を高める方法として水溶性造影剤急速静注によるDynamic CT¹⁾、肝動脈ないしは上腸間膜動脈内に造影剤を直接注入するAngio CT²⁾などが行われ、CTで肝腫瘍を正確に描出するよう試みられている。しかしながらこれらの方法は侵襲が多く肝腫瘍のスクリーニング検査として適当ではない。そこで肝網内系の貪食作用を利用し肝実質に造影剤を取り込ませて正常肝組織のみを選択的に造影し肝腫瘍を造影欠損部としてとらえる事が可能であり、肝組織親和性の造影剤の開発が試みられている^{3)~24)}。我々の施設では油性造影剤であるLipiodolのエマルジョンを用いて正常肝実質の造影を試み、肝の選択的造影が可能であり¹⁸⁾、肝腫瘍の描出に優れていること¹⁹⁾を示したが、エマルジョンの安定性および用いた界面活性剤の毒性に問題を残したために臨床使用に至ることができなかった。今回我々は、非イオン性水溶性造影剤の界面活性作用に着目し、Lipiodolと非イオン性造影剤の一つであるIopamidolを用いエマルジョンを作製した。このエマルジョンは安定性に優れており、Lipiodol単体のエマルジョンに比べ粒子に含まれるヨードの量を増加させることができた。家兎にこの造影剤を経静脈性に投与しその造影能を検討したところ、良好な肝実質の選択的造影を得ることができ、Lipiodol単独エマルジョンに比べてLipiodol量の低減化が可能であった。今後極めて有用性の高い肝のCT造影剤となり、肝のCT検査に大きく寄与するものと考え報告する。

実験方法

1) 至適造影剤の作製

試作した造影剤は、油性造影剤であるLipiodol Ultra-Fluid (ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル, ヨード含量38w/w%, 480mgI/ml比重1.275~1.290)と非イオン性水溶性造影剤の水溶液を分散媒とするエマルジョンである。作製方法は、Lipiodolに非イオン性水溶性造影剤の水溶液を加え混合液とし、直ちにエマルジョン化を行った。エマルジョン化の方法は両液を分取した2本の注射筒をステンレス製の微細孔加工ジョイントで接合して、双方の注射筒を交互に押しして微細孔を100回以上通過させる方法をとった。

a) 非イオン性水溶性造影剤の選択: 非イオン性水溶性造影剤として、Iopamidol (Iopamiron 300), Iohexol (Omunipaque 300), Iotrolan (Isovist 240)の3種類を界面活性剤として用い、界面活性作用の比較を行った。それぞれの非イオン性水溶性造影剤1mlにLipiodol 1mlを混合してエマルジョン化し、各々3本の試料を毎分2000回転30分間の遠心分離を行った。これを2箇月間放置して、凝集融合し油の状態に戻ったLipiodolの量を測定した。これらのエマルジョンの安定性を凝集融合したLipiodolの量で判定し、3種の非イオン性造影剤の界面活性作用の強さを比較した。また同様の測定を安定剤としてHaemacel (ゼラチン加水分解物の再重合体を1.75w/v%含有する電解質溶液)を加えたエマルジョンでも行った。

b) 混合比の決定: Lipiodolを総て0.5mlとし、非イオン性造影剤の量を2.5mlから0.25mlに変化させ10本の試料を同一の条件でエマルジョン化を行い、再蒸留水を加え総量6mlとした。これらを遠心分離器にかけて毎分2000回転、30分間の処理を行った。この処理で凝集融合して油の状態に戻ったLipiodolの量を測定して、最も粒子が融合しにくい安定な混合比率を検討した。次に再蒸留水の代わりにHaemacelを加え総量6mlにしたものを同様に遠心分離し、凝集融合した油の量を

測定した。

c) 非イオン性造影剤の Lipiodol 粒子への吸着量の測定；非イオン性造影剤の量を 1ml, Lipiodol の量を 0.25ml から 2.00ml に変化させ配合比の異なる 7 種類のエマルジョンを作成した。これらのエマルジョンに 99ml の再蒸留水を加え分散媒である非イオン性造影剤水溶液を 100 倍に希釈した。この希釈液を Microfilter 0.22 μ m を用いて Lipiodol 粒子を濾過した。次にこの濾過液の非イオン性造影剤の含量を測定し、界面活性剤として働き Lipiodol の粒子に吸着した量を推定した。濾過液のヨード含量の測定は ICP 発光分光分析装置を用いて行った。

2) 肝選択的造影能の検討

実験に用いた家兎は計 17 羽である。Lipiodol の量として 30mgI/kg から 90mgI/kg の造影剤を 12 羽の家兎の耳静脈から注入し、1 時間後にミオブロック（臭化パンクロニウム）1mg を耳静脈から注入し心停止させ、直ちにスキャンを作った。残り 5 羽は、正常肝組織の吸収値を測定するために造影剤を注入せずにスキャンを行った。

使用した CT スキャナーは、GE CT/T8800, 9000 型でスキャンは総て一定の撮影条件（管電圧 120kV, 管電流 100mA, 5mm 幅）で行った。スキャン部位は下肺野から腎臓下縁まで、及び膀胱部である。吸収値の測定は、ROI box, 4 平方 mm を肝、下大静脈で 10 カ所以上測定し、その平均値を求めた。

結 果

1) 試作造影剤の混合比率およびヨード含量

a) 非イオン性造影剤の選択

5ml の再蒸留水を加え遠心分離を行ったエマルジョンを室温放置し 3 カ月後に凝集融合した Lipiodol の量は、沈澱したコロイドの量に対して Iopamidol 約 80%, Iohexol 約 60%, Iotrolan 約 20% であった。次に、5ml の蒸留水の代わりに Haemaccel 2ml, 蒸留水 3ml を加えたものを同様に遠心分離し 3 カ月後に観察した。Iopamiron では全く油層の出現は認めず、沈澱したコロイドの量に対して Iohexol では約 5% 程度の油層の出現を認め、Iotrolan では僅かに油滴の出現を認めた。

これらの事よりいずれの非イオン性造影剤も界面活性剤として使うことが出来ると考えられたが、安定剤として Haemaccel を加えた場合には Iopamidol, ないしは Iotrolan を選択すべきものと考えられ、両者のうち比較的入手し易い Iopamidol を選択し以後の検討を行った。

b) 各種混合比率におけるエマルジョンの安定性

Lipiodol と Iopamidol 300mgI/ml の比率が、1 : 5 から 1 : 1 ではエマルジョンは Oil in Water の形態を示したが、1 : 0.5 では Water in Oil の形態をとった。このエマルジョンに再蒸留水を加え 6ml にしたものを遠沈処理した。1 : 5 のものは沈澱したコロイドの総てが融合し、1 : 4.5 では約 30% が融合し油の状態に戻った。1 : 4 から 1 : 2 のものは全く油層の出現は認めず、1 : 1.5, 1 : 1 で 5% 以下の油層の出現を認めた。これらより安定したエマルジョンを得るためには Lipiodol と Iopamidol 300mgI/ml の比率を 1 : 4 から 1 : 2 の間にすべきと考えられた。

次に再蒸留水の代わりに Haemaccel を加え総量 6ml にしたものを同様に遠心分離したが、いずれの混合比率においても Lipiodol 油層の出現は認められなかった。

c) Lipiodol 粒子に吸着した Iopamidol の量の測定

分散媒として Iopamidol 300mgI/ml を用いた。濾過液は無色透明で光学顕微鏡下ではコロイド粒子を全く含まなかった。濾過液のヨード含量を Table-1 に示した。Iopamidol の吸着量は、Lipiodol と Iopamidol 300mgI/ml 水溶液の比率が 1 : 3 で最大量に達し、1ml の Lipiodol に 200mgI の Iopamidol を吸着させる事ができ、コロイド粒子のヨード含量を約 42% 増加させる事ができた。

これらの結果から Lipiodol と Iopamidol 300mgI/ml 水溶液の最適の混合比率は、1 : 3 と決定した。家兎に投与した本造影剤は 1ml 中、Lipiodol 0.125ml, Iopamidol 300mgI/ml 0.375ml, Haemaccel 0.5ml を含む。また、本造影剤 1ml 中、Lipiodol として 60mg のヨードを含み、

Table 1 Iodine values of Iopamidol absorbed by Lipiodol colloid particles.

Iopamidol 300mgI/ml (ml)	Lipiodol (ml)	×100 diluted Iopamidol (μgI/ml)	absorbed Iopamidol (mgI/ml Lipiodol)
1.00	—	3229	—
1.00	0.25	2771	170.2
1.00	0.33	2518	200.2
1.00	0.50	2545	127.1
1.00	0.67	2534	96.4
1.00	0.75	3014	26.7
1.00	1.00	3195	3.2
1.00	1.50	3005	13.9

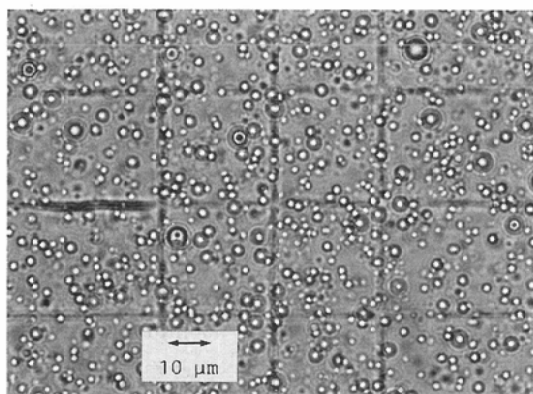


Fig. 1 Microscopic view of Lipiodol-Iopamidol Emulsion one month after preparation. The size of each particle is less than 6μm.

Lipiodol 粒子表面に吸着した Iopamidol を併せてコロイド粒子として85mg のヨードを含むものと考えられる。このエマルジョンを室温放置し1カ月後に光学顕微鏡を用い測定したが、コロイド粒子径は総て6μm 以下で粒子の融合は見られなかった (Fig. 1)。

2) 家兎における選択的肝造影能

造影剤非投与群5羽, Lipiodol 当量30mgI/kg から90mgI/kg の投与群12羽の肝及び下大静脈の吸収値を示す (Table-2)。静脈内投与からスキャンまでの時間は総て1時間である。肝の平均吸収値は造影剤の投与群で著しい上昇を認め、肝と下大静脈の平均吸収値の差は、コントロールで16 HU, 30mgI/kg 42HU, 60mgI/kg 68HU, 90mgI/kg 70HU であった (Fig. 2~6)。

家兎の脾臓は索状の組織であり CT で描出することは必ずしも容易ではなく、脾臓が CT で確認

Table 2 Attenuation values of the liver, inferior vena cava, spleen and urine one hour after intravenous injection of Lipiodol-Iopamidol Emulsion.

Dose	Attenuation Values				
	Liver	IVC	Spleen	Bladder	L-I
No. 1 30mgI/kg	98.6	40.9	116.1	505.6	57.7
No. 2 60mgI/kg	154.3	61.9	591.6	629.5	92.4
No. 3 90mgI/kg	121.5	54.5	—	1624.3	67.0
No. 4 30mgI/kg	79.3	51.0	263.0	437.7	28.3
No. 5 60mgI/kg	98.7	47.3	—	589.5	51.4
No. 6 90mgI/kg	99.2	50.7	—	670.0	48.5
No. 7 30mgI/kg	76.6	41.1	99.3	482.4	35.5
No. 8 60mgI/kg	105.0	45.9	132.9	263.0	59.1
No. 9 90mgI/kg	133.0	52.2	256.3	181.5	80.8
No. 10 30mgI/kg	83.7	37.9	72.9	127.7	45.8
No. 11 60mgI/kg	110.6	43.5	164.9	392.0	67.1
No. 12 90mgI/kg	129.1	46.0	148.7	480.2	83.1
Mean 30mgI/kg	84.6	42.7	—	—	41.8
Mean 60mgI/kg	117.2	49.7	—	—	67.5
Mean 90mgI/kg	120.7	50.9	—	—	69.9

L-I; Difference between Liver and IVC

できたのは9例であった (Fig. 7)。その吸収値は72HU から592HU におよび、投与量との相関は明らかではなかった。

腎臓の吸収値はその中心部が高く、腎盂・腎盃に貯溜した Iopamidol と考えられた (Fig. 7)。膀胱の吸収値は182HU から1624HU におよんだが、造影剤投与からスキャンまでの間に排尿していると考えられ、投与量と尿の吸収値との相関の評価は困難であった。

17羽全例の肺スキャンを行ったが、造影剤の肺血管系貯溜による肺梗塞と考えられる像は得られなかった。

造影剤を注入した12羽のうち呼吸停止させるまでの間に異常が見られた家兎は認めなかった。

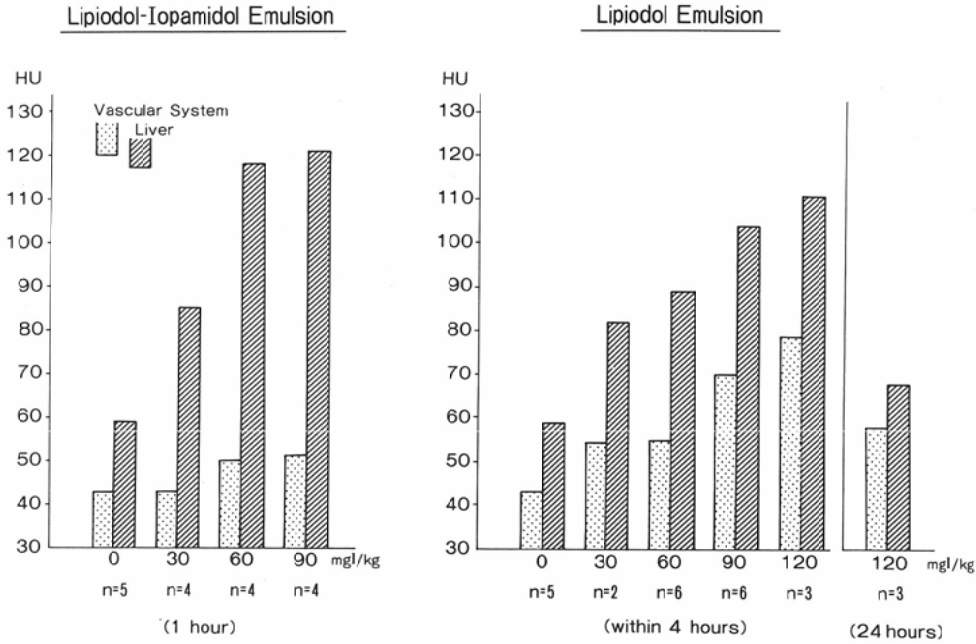


Fig. 2 Comparison of the enhancement effect of the liver between Lipiodol-Iopamidol Emulsion and Lipiodol Emulsion.

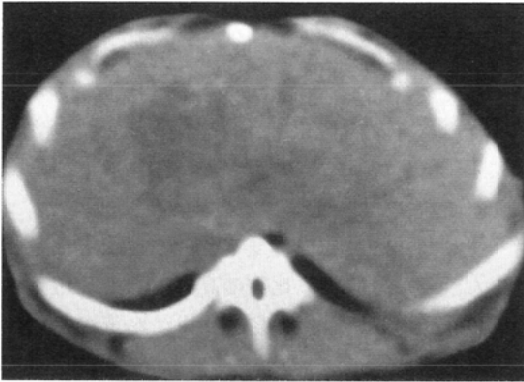


Fig. 3 CT of the liver of a control rabbit. Mean attenuation values of the liver and IVC are 50HU and 43HU respectively.

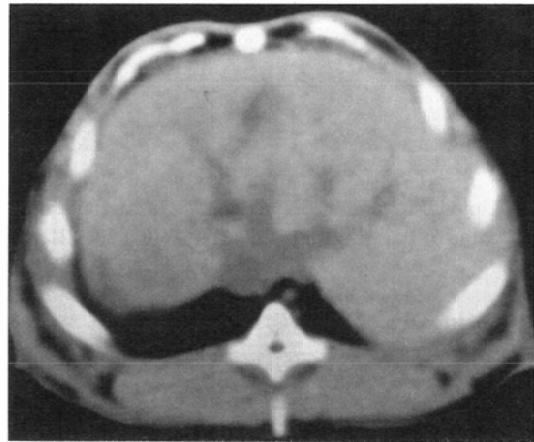


Fig. 4 CT of the liver after injection of 30mgI/kg Lipiodol Iopamidol Emulsion. Mean attenuation values of the liver and IVC are 77HU and 41HU.

考 案

CT検査用に研究開発された肝選択的造影剤はいずれもX線吸収値の高いコロイドを経静脈的に投与し肝の網内系細胞の貪食作用を利用するもので、油性造影剤のエマルジョン^{3)~19)}、水溶性造影剤を含むリポゾーム²⁰⁾、Iodinated starch particle²¹⁾、硫酸バリウムの細結晶²²⁾²³⁾、Perfluoro-

cylbromide²⁴⁾などが現在までに報告されている。これらのうちで副作用が少なく、良好な造影能を持ち、排泄が速いという造影剤として必要不可欠の条件を満たしうるのは油性造影剤のエマルジョンであると考えられる。米国においては既に臨床



Fig. 5 CT of the liver after injection of 60mgI/kg Lipiodol-Iopamidol Emulsion. Mean attenuation value of the liver and IVC are 105HU and 46HU.

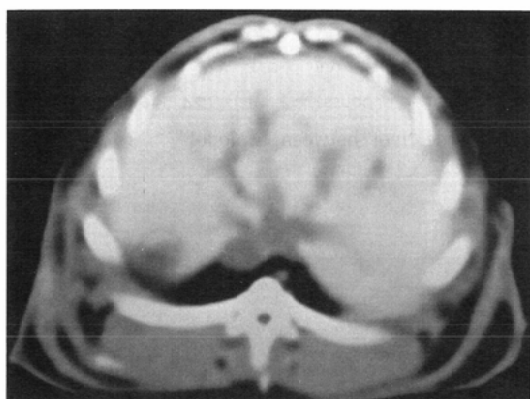


Fig. 6 CT of the liver after injection of 90mgI/kg Lipiodol-Iopamidol Emulsion. Mean attenuation value of the liver and IVC are 133HU and 52HU.

試験が始まり、油性造影剤のエマルジョンが肝腫瘍の診断に高い診断的価値を有することが報告されている^{9)11)~16)}。しかしながら EOE-13と呼ばれるこの種の造影剤は粒子の安定性が悪く試験使用に止まっている¹⁶⁾。大阪大学放射線科でも界面活性剤を用いて Lipiodol をエマルジョン化し、これを家兎に経静脈的に投与し CT スキャンを行い、肝、脾の選択的造影に成功したが¹⁸⁾¹⁹⁾、界面活性剤として用いた HCO-60 の毒性の問題、及びエマルジョンの安定性が悪く粒子が互いに凝集融合し粒子径が増大する問題が解決できず、臨床使用が出来なかった。また、肝の十分な造影を得るためには、Lipiodol に換算して約10ml⁹⁾¹⁹⁾投与す

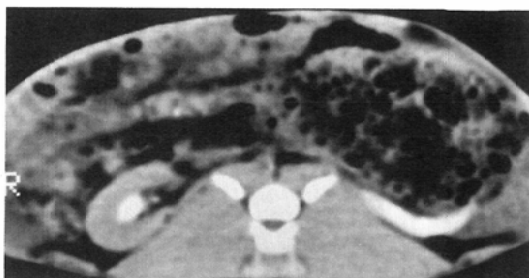


Fig. 7 CT of the right kidney and spleen. Although the renal parenchyma is not enhanced, the urine in the renal pelvis is opacified. The attenuation value of the spleen (arrows) is 133HU.

る必要があり、副作用を軽減させる目的からエマルジョンの粒子に含まれるヨードの量を増加させることにより Lipiodol の投与量の減少を図る必要があると考えられた¹⁸⁾。このための一つの方法として Lipiodol 粒子の表面にヨードを吸着させる方法がある。近年開発された非イオン性水溶性造影剤はいずれもヨード化ベンゼン核を中心とした疎水基と側鎖に水酸基を持つ親水基から成るので非イオン性水溶性造影剤は非イオン性界面活性剤としての作用を有するものと想像される。そこで我々は非イオン性水溶性造影剤を界面活性剤として Lipiodol 粒子の表面に吸着させる事を発想した。この方法で作製した新しい造影剤では、コロイド粒子のヨード含量を42%増加させることができた。また分散媒は比重の高い Iopamidol 溶液であり Lipiodol と分散媒との間に比重の差が少ないこと、及び安定剤として Haemaccel を加えることでエマルジョンの安定化を図ることができた。しかしながら各種条件の下でさらに数か月から数年にわたる長期の安定性について今後の検討が必要である。今回の試みでは界面活性剤として Iopamidol を選択したが、異なる配合比や他の安定剤を選択した場合さらに良好な成績を得ることができる可能性があり現在検討中である。

ここに報告した新しい造影剤では肝と血管系の吸収値の差は30mgI/kg で42HU、60mgI/kg で68HU に達した。前回に報告した Lipiodol 単体のエマルジョンが30mgI/kg で29HU、60mgI/kg で34

HUであることからみて¹⁸⁾、明らかに造影能の向上が達成できた。これはLipiodolの粒子にIopamidolが吸着し粒子のヨード含量の増加が得られた結果と考えられる。前回の造影剤はEOE-13とほぼ同じ組成を持つものであったが¹⁸⁾¹⁹⁾、EOE-13を用いた臨床試験では、EOE-13を60mgI/kg投与し得られた肝の吸収値の増加は約30HUであったと報告¹³⁾されている。従って同程度の肝と血管系との吸収値の差を得るためには、前回の造影剤に比べ約半量のLipiodolで十分と言える。前回の造影剤に比べ今回の造影剤では血管系の吸収値の増加が少なかった。これは今回の造影剤では粒子径の均一性が前回より優れていたためと考えている。粒子径は平均1.3 μ mのものが最も早く肝の網内系に取り込まれるという報告⁵⁾があり、約1 μ mに粒子径を均一化することは重要な課題である。このエマルジョンの分散媒にはLipiodol粒子に吸着しなかったIopamidolが含まれ水溶性造影剤としても働くが、投与量が少ないこと(56mgI/kg~169mgI/kg)、またスキャン時間が経静脈性に投与後、1時間であるために水溶性成分はほぼ腎臓から排泄されてしまい、血管系の吸収値の増加は微々たるものであり問題は認めなかった。EOE-13においてLipiodolに起因すると思われる副作用が報告^{6)11)~14)}されている。重篤なものは報告されていないが、副作用の程度はLipiodolの量に比例するものと考えられ、投与量の低減化は副作用症状の軽減に役立つものであろう。またLipiodol、Iopamidolともそれぞれ毒性は低いものであり、この造影剤も同様に問題となる毒性はないと考えている。一方、安定剤として用いたHaemacelは代用血漿として臨床使用されているものであり毒性に問題はない。今回の実験で造影剤の投与後副作用と思われる障害は家兎に認めることはできなかったが、今後肝機能に与える影響などを検討する必要がある。次にこの種の造影剤の最大の問題として肺動脈塞栓が挙げられるが、粒子径が6 μ m以下であれば肺動脈塞栓を起こすことは無いという報告^{7)~9)}があり、さらに我々の実験¹⁹⁾でもCT上、肺塞栓を確認できた家兎は1羽も認めず、造影剤に起因する肺塞栓の問題はない

と考えて良い。

我々が過去に行ったLipiodol単体のエマルジョンによる実験¹⁸⁾では造影剤注入後24時間の肝の吸収値はほぼ正常に戻っている。Vermessらの報告でも24時間後、肝内に残存している造影剤は5%程度¹⁰⁾であり、今回作製した造影剤でもコロイドとして同じ性質を持っているので同様に24時間以内にほとんど肝の造影能は消失するものと想像される。

今後、更にこの造影剤の安定性、毒性について検討し、臨床使用を試みる計画である。

文 献

- 1) Foley WD, Berland LL, Lawson TL, et al: Contrast enhancement technique for dynamic hepatic computed tomographic scanning. *Radiology* 147: 797-803, 1983
- 2) Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al: Dynamic computed tomography during arterial portography: The most sensitive examination for small hepatocellular carcinomas. *J Comput Tomogr* 9: 19-24, 1985
- 3) Laval-Jeantet M, Lamarque JL, Druix P, et al: Hepatosplenography by intravenous injection of a new iodized oily emulsion. *Acta Radiol* 17: 19-28, 1976
- 4) Lamarque JL, Bruel JM, Dondelinger R, et al: The use of iodolipids in hepatosplenic computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 3: 21-24, 1979
- 5) Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C: Effect of particle size of the tissue distribution of iodized emulsified fat following intravenous administration. *Invest Radiol* 17: 617-620, 1982
- 6) Vermess M, Adamson RH, Doppman JL, et al: Intra-arterial hepatography: Evaluation of a new contrast agent. *Radiology* 110: 705-707, 1974
- 7) Vermess M, Adamson RH, Doppman JL, et al: Intravenous hepatosplenography. *Radiology* 119: 31-37, 1976
- 8) Vermess M, Chatterji DC, Doppman JL, et al: Development and experimental evaluation of a contrast medium for computed tomographic examination of the liver and spleen. *J Comput Assist Tomogr* 3: 25-31, 1979
- 9) Vermess M, Doppman JL, Sugarbaker P, et al: Clinical trials with intravenous liposoluble contrast material for computed tomography of the

- liver and spleen. *Radiology* 137: 217-222, 1980
- 10) 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 Tomogr* 6: 1115-1119, 1982
 - 11) Lewis E, Aufder-Heide JF, Bernardino ME, et al: CT detection of hepatic metastases with Ethiodized oil emulsion 13. *J Comput Assist Tomogr* 6: 1108-1114, 1982
 - 12) Thomas JL, Bernardino ME, Vermess M, et al: EOE-13 in the detection of hepatosplenic lymphoma. *Radiology* 145: 629-634, 1982
 - 13) Miller DL, Vermess M, Doppman JL, et al: CT of the liver and spleen with EOE-13: Review of 225 examinations. *AJR* 143: 235-243, 1984
 - 14) Dutcher JP, Haney PJ, Whitley NO, et al: Ethiodized oil emulsion 13 in computed tomography of hepatoma. *J Clin Onc* 2: 115-123, 1984
 - 15) Sugarbaker PH, Vermess M, Doppman JL, et al: Improved detection of focal lesions with computerized tomographic examination of the liver using ethiodized oil emulsion (EOE-13) liver contrast. *Cancer* 54: 1489-1495, 1984
 - 16) Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL, et al: Liver metastasis detection; comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 162: 432-447, 1987
 - 17) Baltaxe HA, Katzen B, Alonzo DR, et al: Hepatomography: An experimental technique using an emulsifier. *Radiology* 119: 27-30, 1976
 - 18) 堀 信一, 鳴海善文, 丸川太朗, 他: CTにおける肝造影剤; リピオドールエマルジョンの研究, 日本医放会誌, 44: 988-991, 1984
 - 19) 丸川太朗, 堀 信一, 細木拓野, 他: 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, 日本医放会誌, 47: 1273-1277, 1987
 - 20) Havron A, Selzer SE, Davis MA, et al: Radioopaque liposomes: A promising new contrast material for computed tomography of the spleen. *Radiology* 140: 507-511, 1981
 - 21) Cohen Z, Seltzer SE, Davis MA, et al: Iodinated starch particle: New contrast material for computed tomography of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 5: 843-846, 1981
 - 22) Teplick JG, Berk JE, Safran L, et al: Experimental hepatosplenography using barium sulfate. *AJR* 78: 328-332, 1957
 - 23) Ishikawa M, Munechika H: Fundamental study of positive contrast media of hepatic CT by micro-barium sulphate particles. *Nippon Act Radiol* 47: 1478-1488, 1987
 - 24) Mattrey RF, Long DM, Mutler F, et al: Perfluorooctylbromide: A reticuloendothelial specific and tumor-imaging agent for computed tomography. *Radiology* 145: 755-758, 1982
 - 25) Hellekant C, Olin T, et al: Effect of emulsified iodo-lipids: A toxicologic investigation in the rabbit. *Acta Radiol [Diagn]* 17: 223-234, 1976