

Title	肝特異性造影剤：現状と今後の展望
Author(s)	谷本, 伸弘
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(10), p. 525-533
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18460
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

肝特異性造影剤：現状と今後の展望

谷本 伸弘

慶應義塾大学医学部放射線診断科

Liver-Specific MR Contrast Agents: Current status and prospects

Akihiro Tanimoto

Liver-specific MR contrast agents include superparamagnetic iron oxide (SPIO) particles and hepatobiliary paramagnetic agents. SPIO particles are phagocytosed by reticuloendothelial cells in the liver, resulting in negative enhancement of the liver parenchyma on T2- or T2*-weighted images. Ferumoxides and related iron oxide formulations have been tested clinically throughout the world, and have been demonstrated to improve the detection and characterization of hepatic neoplasms.

Hepatobiliary paramagnetic agents are partially taken up by hepatocytes, yielding positive, sustained enhancement of the liver parenchyma on T1-weighted images. These agents are referred to as "value-added" versions of extracellular gadolinium compounds because they increase tumor-liver contrast in both the perfusion phase and hepatobiliary phase.

Although only ferumoxides are currently available for clinical use, many agents are in the pipeline. The possibility of "one-stop shopping" diagnosis by liver-specific MR contrast agents is an attractive alternative to the existing multistep diagnosis in liver imaging. Further studies to analyze the cost-benefit ratio will follow, to determine whether liver-specific MR contrast agents lead to change in patient treatment and whether such a decision would be reliable.

Research Code No.: 514, 502

Key words: MRI, Liver contrast media

Received July 18 2001

Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine

本論文は第58回日本医学放射線学会学術発表会(1999年4月)の一般教育講演において、「肝特異性MRI造影剤：今後の展望」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地
慶應義塾大学医学部放射線診断科
谷本 伸弘

はじめに

この数年で肝のMRI診断はハードウェアと撮像法両者の進歩によりhelical CTと伍する以上の成果を達成したといえる¹⁾。この間、細胞外液性Gdキレート製剤が肝MRI診断に果たした役割は非常に大きいものであった。しかし1997年に最初の肝特異性造影剤Feridexが認可され、現在いくつかの肝特異性造影剤が承認待ち、あるいは臨床治験が進行中である。医療費削減の声が高まる昨今、果たして肝特異性造影剤は今後、肝の画像診断においていかなる診断的価値を持ちうるのか。本稿では、国内で承認あるいは治験が進行中の肝特異性MRI造影剤の現状と今後の展望を述べてみたい。

わが国における肝特異性造影剤の現状

1. 超常磁性酸化鉄製剤SPIO (superparamagnetic iron oxide)

SPIOにはすでに上梓されているFeridexと、現在承認待ちのSH U 555A (Resovist)がある。SPIOは、酸化第一鉄FeO、第二鉄Fe₂O₃の混合物の結晶core(径5nm程度)がdextranやcarboxydextranを支持体として多数結合して全体の大きさが数10～数100nmの粒子を形成した構造をしている。静注されたSPIO粒子は血中のopsoninと結合して、投与量の約80%が肝網内系(Kupffer細胞)に貪食される²⁾。Kupffer細胞内ではSPIOはlysosome顆粒に集積してclusterを形成し、大きいclusterは局所磁場を擾乱してT2*を短縮して肝の信号強度を低下させる³⁾。また小さいclusterは水分子のmagnetic centerへの接近を容易とし、T1およびT2を短縮する⁴⁾。T2*, T2短縮効果は非常に強力で、通常はT2*, T2強調像で使用して肝の信号低下を得ることで腫瘍の検出能を向上させる。ただしT1短縮効果もGd系造影剤より強く、短いTEのパルス系列を用いれば肝の信号増強が得られる⁵⁾。肝の信号強度低下あるいは上昇が起こる結果、腫瘍-肝コントラストが向上し肝腫瘍の診断に寄与する(Fig. 1, 2)。

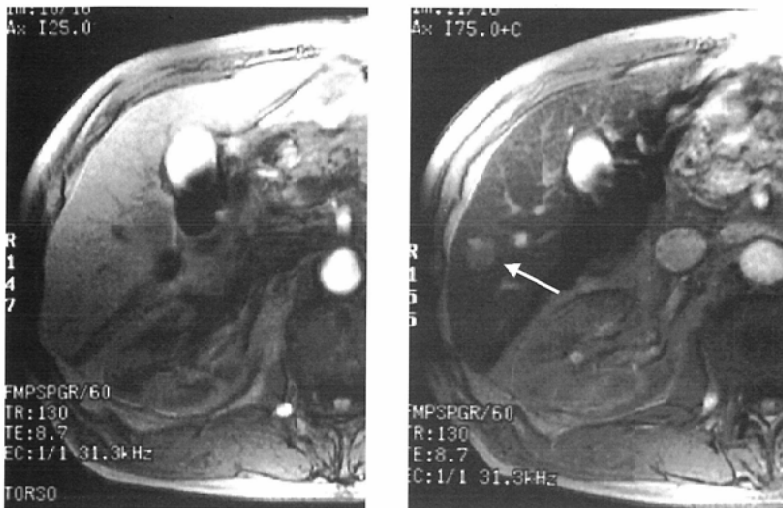


Fig. 1 A 60-year-old man with hepatocellular carcinoma. Fast SPGR (130/8.7/60°). Left: precontrast, right: post SPIO administration. Before contrast enhancement, the lesion was invisible. After SPIO administration, the lesion is clearly demonstrated (arrow).

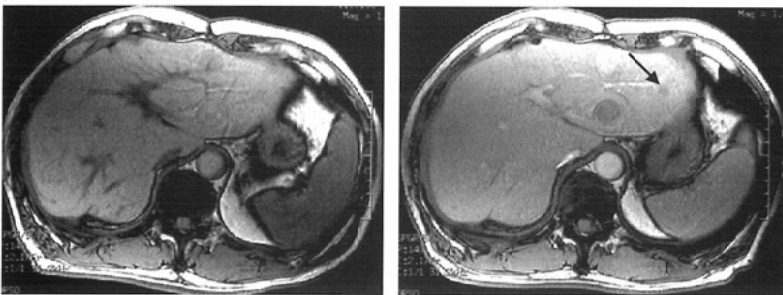


Fig. 2 A 52-year-old man with metastatic liver tumor. Fast SPGR (130/2/90°). Left: precontrast, right: post-SPIO administration. Before contrast administration, no lesion was noted. After SPIO administration, liver signal was increased and a small low-intensity lesion is noted in the lateral segment (arrow)

2. 常磁性肝細胞特異性造影剤 (paramagnetic hepatocyte-specific agent)

常磁性肝細胞特異性造影剤には治験が終了したGd-BOPTA (MultiHance), 第III相臨床治験待ちのGd-EOB-DTPA (Eovist), Gd-DTPA-DeAがある。これらはGd-DTPA類似の基本骨格にベンゼン環と脂溶性の基が付加された構造式を有し、脂溶性が高くなり膜通過性が亢進して肝細胞内に取り込まれやすくなる。またGd-DTPAと比較して血漿蛋白との結合率が高くなり、血中T1緩和度が上昇する⁶⁾。肝細胞特異性造影剤は脂溶性と水溶性をとともに示すため肝と腎両方から排泄され、SPIOと比較して肝臓に対する特異性は劣る。ただし高度の肝機能障害があっても腎より排泄されるという代償が働くので安全性の点で意味がある。sinusoidに到達した造影剤は濃度勾配により血管内皮間を透過した後、抱合胆汁酸・脂肪酸の能動輸送あるいは濃度勾配に従う有機陽イオン・アルブミン結合陰イオンなどの受動輸送により肝細胞膜を通過して肝細胞に取り込まれる⁷⁾。肝細胞内ではミクロソーム分画の薬物代謝酵素により水酸化され、次いでグルクロン酸抱合・硫酸抱合を受けて適度な水溶性を持ち胆汁中に排泄される。肝臓に取り込まれ胆汁排泄される比率はGd-EOB-DTPAが約50%⁸⁾、Gd-BOPTAが約4%⁹⁾である。Gd-DTPA-DeAは非常に肝細胞親和性が高く、約90%が肝臓に取り込まれ排泄される¹⁰⁾。常磁性肝細胞特異性造影剤は、投与後早期から平衡相にかけては細

胞外液性造影剤同様にdynamic studyによる血流情報の評価が可能である。さらに肝胆道分布相 (hepatobiliary phase)では正常肝実質に造影剤が取り込まれ肝臓を高信号化することで腫瘍-肝臓コントラストを高め診断能を向上する^{11), 12)} (Fig. 3)。腫瘍-肝臓コントラストからみた最適な撮像タイミングはGd-BOPTA/Dimegで投与後40~90分⁹⁾、Gd-EOB-DTPAで投与後20~45分^{11), 12)}とされている。

肝細胞特異性造影剤の造影能は、水溶液中ではほぼGd-DTPAと同等であるが肝臓内ではおそらく細胞内での蛋白分子との相互作用により向上する。Gd-BOPTAの肝臓内でのr1 (T1緩和度)は30mmol⁻¹・sec⁻¹、Gd-EOB-DTPAは16.6μmol⁻¹・sec⁻¹と計算されている^{6), 13)}。Gd-BOPTAの高い組織内緩和度はGd-EOB-DTPAに比較して低い肝臓への移行率をある程度代償し、肝胆道分布相での十分な肝臓造影効果をもたらすものと考えられる。わが国における臨床治験で得られたGd-BOPTAの至適投与量は0.1μmol/kgである。Gd-EOB-DTPAの投与量は0.0125-0.05μmol/kgの間と予想され、Gd-BOPTAの1/8~1/2である¹²⁾。しかし0.0125μmol/kgの投与量ではGd-DTPAの0.1μmol/kgよりdynamic studyにおける造影効果が劣ることがヨーロッパでの第2相臨床試験で確認されている¹²⁾。一方、臨床投与量がGd-DTPAと同一であるGd-BOPTAは、多血性の肝細胞癌をdynamic studyによって診断する場合にGd-DTPAと同等であることがわが国における第3相臨床治験において確認され

た¹⁴⁾。肝細胞特異性造影剤を肝細胞癌を対象として用いる場合は、dynamic撮像での動脈相における「早期濃染」が従来の細胞外液性造影剤と同等かそれに近い程度に描出可能か否かの検討が必要である。また、間質を豊富に含む転移性肝癌や胆管細胞癌では、遅延相での非特異的造影効果がよく知られている。この点からは肝胆道分布相でも肝胆道への移行率が高く、非特異的造影効果の少ない造影剤が造影効果を単純に評価できると思われる。

肝腫瘍性病変の診断におけるMRI造影剤の使い分け

1. 細胞外液性Gd造影剤とSPIO

現在、肝臓の造影MRIの施行にあたっては、SPIOと細胞外液性Gd造影剤(Magnevist, Omniscan, ProHance, Magnescape)の選択がある。肝細胞癌では細胞外液性Gd造影剤によるdynamic MRIが非常に効果的で、特に多血性の肝細胞癌検出感度はdynamic CTを凌駕するとされている¹⁾。直ちに治療を要する多血性の肝細胞癌を診断するという意味では、dynamic MRIに先んじてSPIOを第一選択とするケースは少ないと思われる。Tangらは2cm以下の小さな肝細胞癌の検出能はGd-dynamic MRIのほうがSPIOより優

れると報告している¹⁵⁾。SPIOは肝硬変症例では網内系機能の低下により肝の信号低下が十分得られない場合がみられる¹⁶⁾。これに対し網内系機能に左右されない細胞外液性造影剤は肝硬変の有無にかかわらずほぼ一定した造影効果が得られ、また腫瘍血流情報が得られる点で有利である。しかしSPIOはdynamic studyにて偽病変として描出されるAP-shuntの否定などに有効である¹⁷⁾。TAEなどの治療後の肝細胞癌の局所再発の有無はdynamic studyにて時に偽病変と鑑別が困難であるが、SPIOが確信度を向上させる場合も多い(Fig. 4~6)。

SPIOはdynamic MRIで検出されないようなあまりvascularityの高くない肝細胞癌の検出や、腺腫様過形成(AH)・限局性結節性過形成(FNH)など網内系を保持している肝腫瘍の質的診断に有用である(Fig. 7, 8)。ただし腺腫様過形成では周囲肝よりも取り込みが亢進している傾向はあるものの、高分化肝細胞癌との間では網内系機能にある程度のoverlapがみられ、厳密な鑑別は難しい¹⁸⁾。近年、多くの施設で導入されているDSAとhelical CTがドッキングしたangio-CT(ACT)システムにより、容易にCTAP(CT during arterial portography)やCTHA(CT during hepatic arteriography)が施行されるようになってきた。しかし



Fig. 3 A 62-year-old man with hepatocellular carcinoma. Dynamic Fast SPGR(140/2/90°)images using Gd-BOPTA (0.1 mmol/kg). Before contrast enhancement, a hypointense lesion was noted in S6 (arrow). Thirty seconds after Gd-BOPTA injection, the lesion was markedly enhanced (arrow). Ninety-two minutes after Gd-BOPTA injection, liver signal was increased and the low-intensity lesion was demonstrated (arrow)

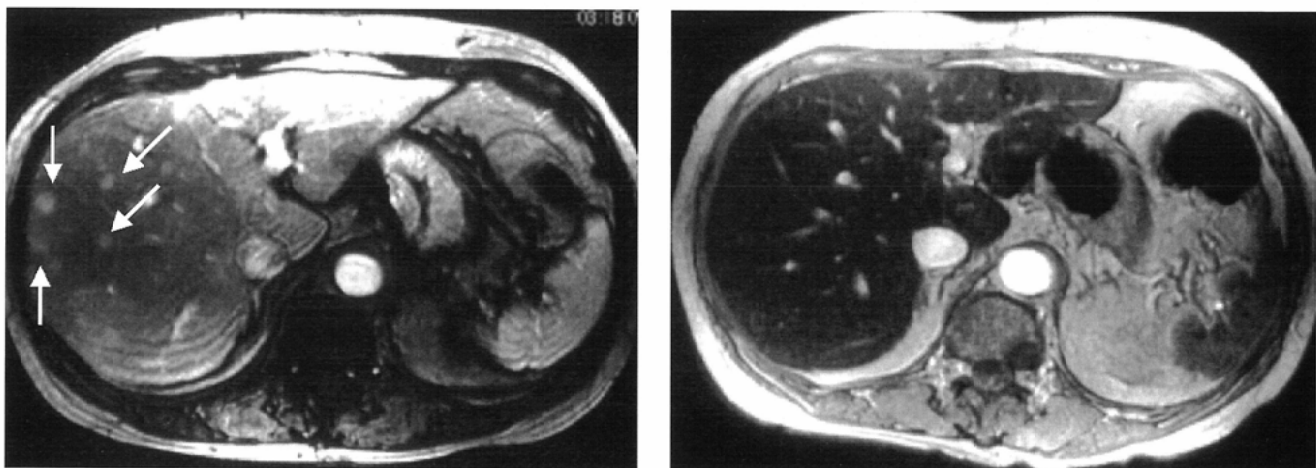


Fig. 4 A 69-year-old woman with pseudolesions due to intrahepatic AP shunt. Left: On dynamic MRI(Fast SPGR 130/2/90°), multiple early contrast enhancements were noted (arrows). Right: after SPIO administration(Fast SPGR 130/8.7/60°), there was no lesion that showing decreased phagocytic activity.

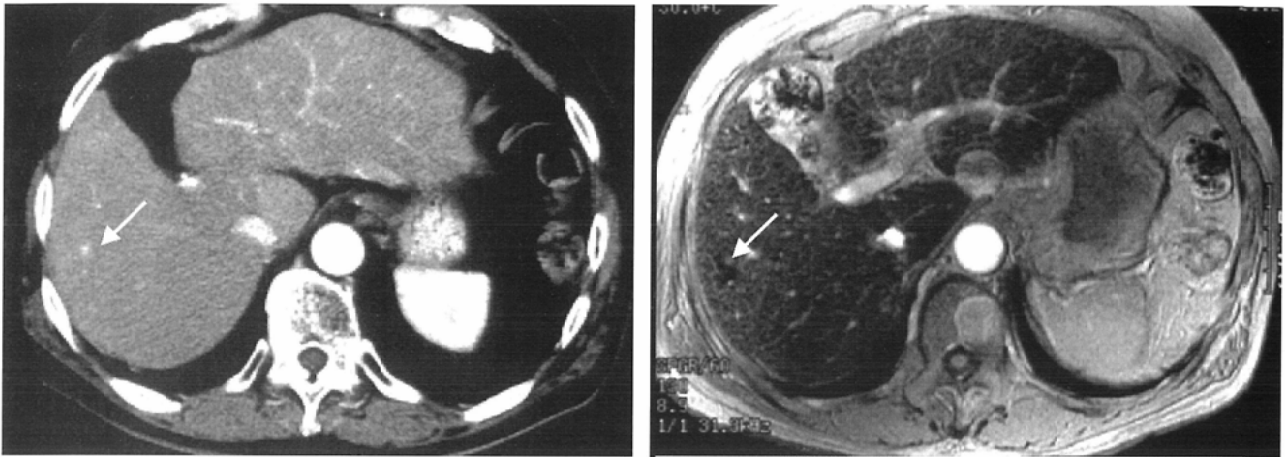


Fig. 5 A 64-year-old woman with recurrence of hepatocellular carcinoma
Left: on dynamic CT, tiny early contrast enhancement was noted in S7 (arrow).
Right: SPIO-enhanced Fast SPGR(130/8.7/60°) reveals that the tiny enhancement was a true recurrent lesion (arrow).

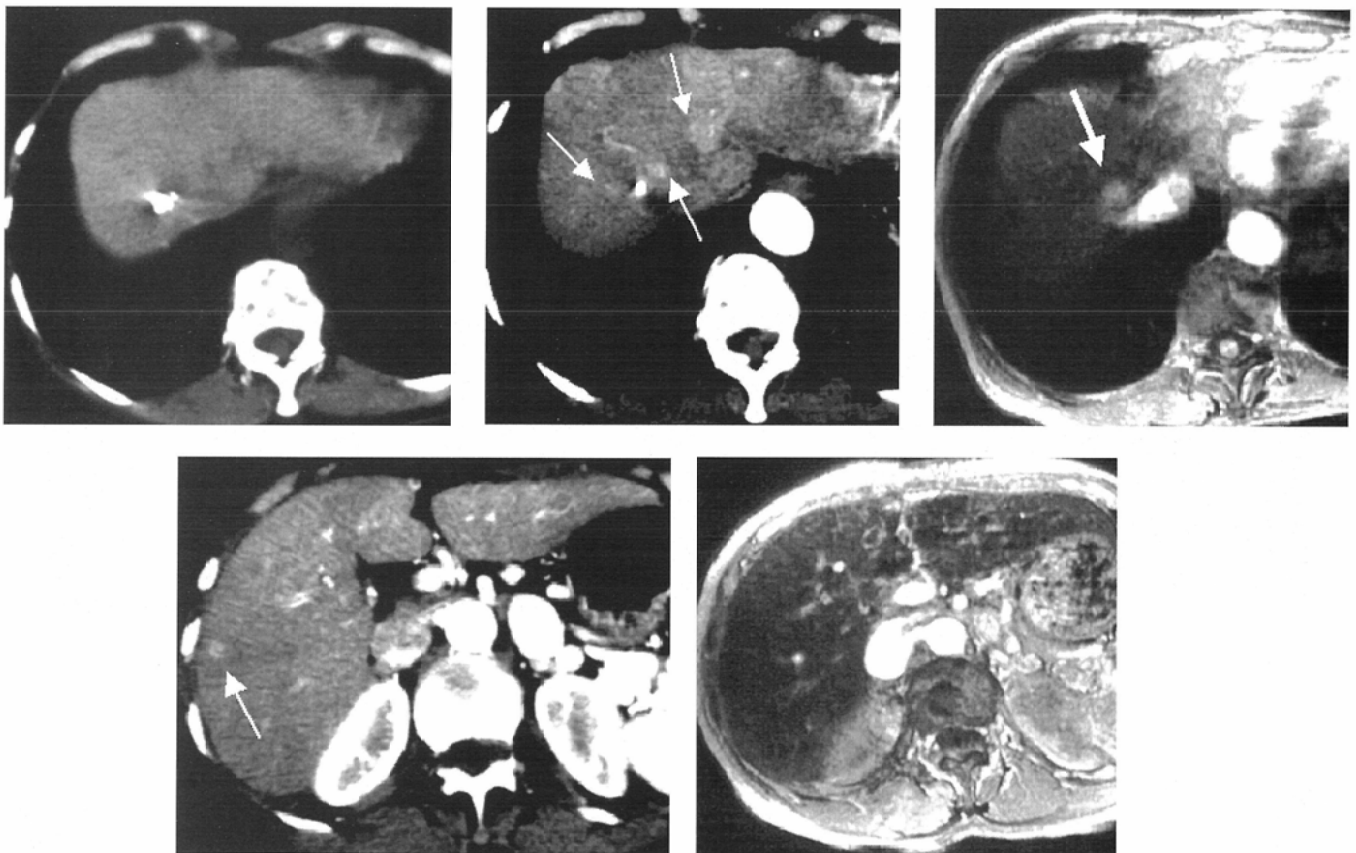


Fig. 6 A 70-year-old woman with local recurrence of hepatocellular carcinoma after chemoembolization and pseudolesions due to AP shunt.
Upper row, left: plain CT post lipiodol TAE; middle: on dynamic CT, multiple early contrast enhancements were noted in S4 and S8 (arrows); right: SPIO-enhanced Fast SPGR reveals that only one lesion adjacent to the lipiodol accumulation was a true recurrent lesion.
Lower row, left: on dynamic CT, an early enhancement was noted in S5 (arrow); right: SPIO-enhanced Fast SPGR showed no lesion with decreased phagocytic activity.

CTAP・CTHAはsensitivityが高いものの所見に偽陽性が多い傾向があり、読影には注意を要する。偽陽性が少なくspecificityの高いSPIO併用MRIは病変の有無の確認に有用と思われる(Fig. 6)。最近の報告では、肝細胞癌の診断におけるSPIO併用MRIとACTを比較して、SPIOはACTと同等のsensitivityを示し、より高いspecificityを示したという¹⁹⁾。

筆者は日常MRI検査業務のなかでの肝細胞癌患者の検査

にあたって、3カ月以内にCTあるいはMRIでのdynamic studyが施行されているか否かを一応の造影剤選択の基準としている。dynamic studyがされていなければGd併用dynamic studyを原則として施行する。また患者throughputの面からの解決案として、同一の患者に対し細胞外液性Gd造影剤とSPIOを同一検査日に使用したという報告がされている^{20,21)}。1～3時間以後に次の造影剤を使用し

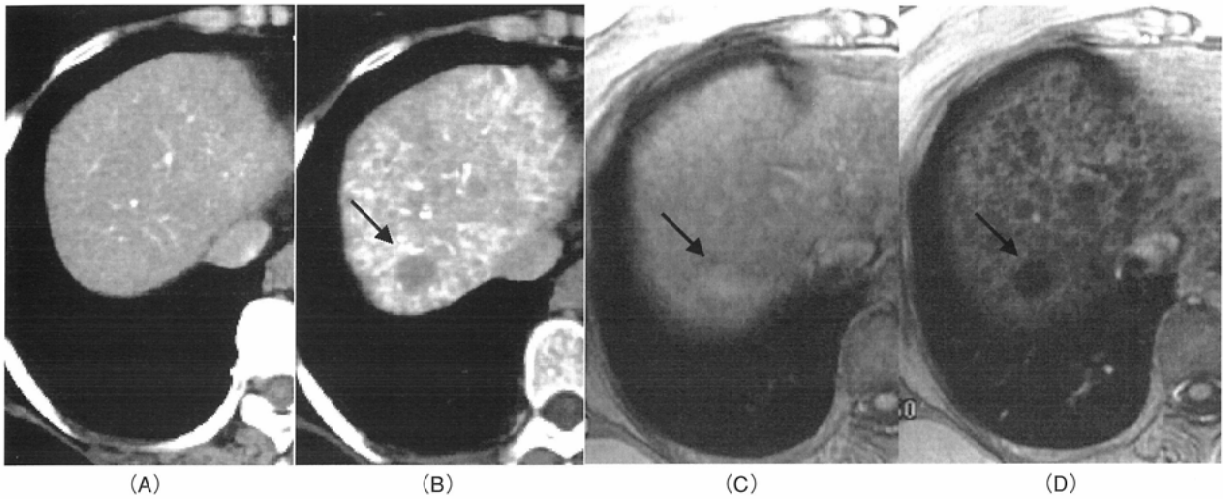


Fig. 7 A 64-year-old woman with adenomatous hyperplasia. A: On CTAP, there was no perfusion defect. B: On CTHA, a hypovascular nodule is noted in S7 (arrow). C: On unenhanced Fast SPGR (130/2/90°), the lesion was slightly hyperintense (arrow). D: On SPIO-enhanced Fast SPGR (130/9/60°), the lesion took up SPIO and became hypointense compared to the surrounding liver (arrow).

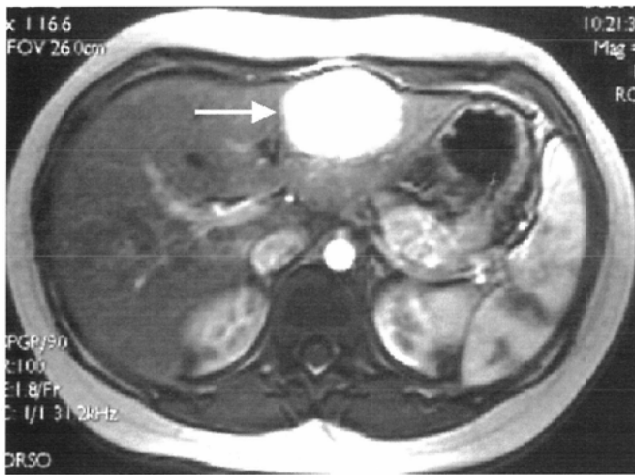
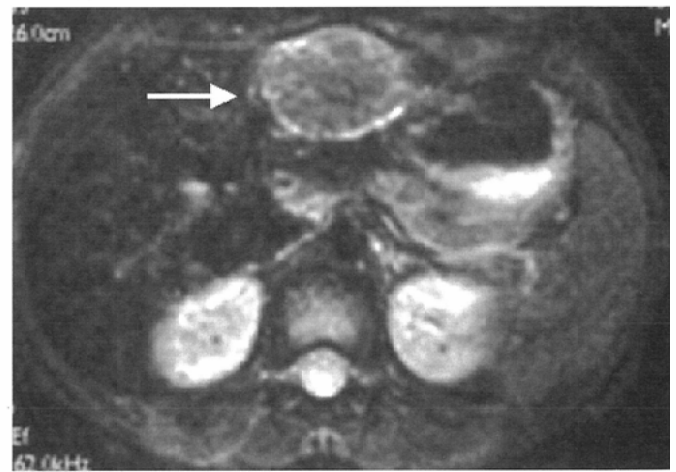


Fig. 8 A 6-year-old girl with focal nodular hyperplasia. Upper row: on dynamic MRI, a large hypervascular tumor is noted in the lateral segment (arrow). Lower row, left: On unenhanced EPI (2000/60), the lesion is hyperintense (arrow). right: After SPIO enhancement, the lesion signal intensity decreased, suggesting the lesion phagocytosed SPIO (arrow).



た場合、Gd造影剤とSPIOのいずれを最初に用いても、最初の造影剤は後から使用される造影剤の診断的有用性を損なわない。ただしSPIOはGd造影剤よりも造影効果が遅延するので、両方使用するとすればGd造影剤を最初に用いるべきである²¹⁾。当然予想されることではあるが、WardらはGd造影剤とSPIOの両者を併用したdouble contrast MRIにより、SPIO単独より肝細胞癌の診断能は向上すると報告してい

る²¹⁾。造影剤コストの問題はクリアされなくてはならないが、肝細胞癌の多いわが国でもdouble contrast MRIの診断的有用性の検討が必要であろう。

現在臨床治験が進行中のSPIO製剤SH U 555Aでは急速静注が可能である。T1強調GRE (FLASH)にてdynamic撮像を施行すると少なくとも30秒間、肝臓の信号増強が起こると報告されており、腫瘍検出能向上に期待される²²⁾。しかし

この現象はperfusion phaseに限られ、時間経過とともに肝は黒化に転ずる。SPIOの別の使用法としては、急速静注が可能でSH U 555Aは血管系の描出能を向上させることができる²³⁾。ただし肝細胞癌など多血性腫瘍がGd製剤のdynamic撮像と同様にSPIOの急速静注により高信号として描出されるかについては否定的で、むしろSPIOの急速静注は転移など乏血性腫瘍を肝臓と脈管を高信号化することでコントラストを上昇させることに有効である。多血性腫瘍に対しGd系造影剤を使用したdynamic法で観察される腫瘍濃染は、腫瘍血管床内の血液信号上昇のみならず造影剤分子が透過性の亢進した腫瘍血管から間質に漏出して常磁性を発揮することで認められる。これに対し、血管外に漏出しないSPIOでの腫瘍内信号上昇は、T1短縮効果による腫瘍血管床内の血液信号上昇が主体となるにとどまるためと推定される(Fig. 9)。今後はSPIOのbolus投与方法にも工夫がなされることと予想される。

転移性肝癌ではSPIO併用MRIは最も効果的な非侵襲的診断法であり、造影剤としてSPIOは第一選択である(Fig. 10)。またSPIOのT1強調効果を利用することで、血管腫などの良性疾患と転移との鑑別診断が可能である²⁴⁾(Fig. 11, 12)。ROC解析によりSPIO造影MRIはdual phase

のdynamic CTより肝転移の検出能は優れると報告されている²⁵⁾。Gd系造影剤を用いたMRIやCTでは検出できない微小肝転移の診断に期待されるという点で、転移性肝癌ではUSに次いで施行されて然るべきである。かつてはSPIOの検出能はほぼCTAPに匹敵すると報告された²⁶⁾。最近StrotzerらはCTAPの転移性肝癌検出能はSPIOより優れており、手術を前提とした場合にはCTAPを省略できないと報告しているが、SPIOはCTAPの特異度の低さをカバーして偽陽性を少なくする検査法でもある²⁷⁾。ただし微小肝転移巣を検出する意義は、原発悪性腫瘍の種類により大きく異なることを放射線科医は知っておくべきである。外科医が積極的に手術する肝転移はほぼ大腸癌由来に限定され、この他の癌由来の転移では生物学的悪性度が高いため多くは肝切除の適応外となる²⁸⁾。したがってSPIOによる肝転移の有無の診断は、生物学的悪性度の比較的低い癌では肝切除の具体的指針を与え、生物学的悪性度の高い癌では肝切除以外の補助的療法を示唆する点で意義を持つ。

2. 常磁性肝細胞特異性造影剤とSPIO

今後、Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA, Gd-DTPA-DeAなどGd系肝細胞特異性造影剤が臨床使用されるようになれば、

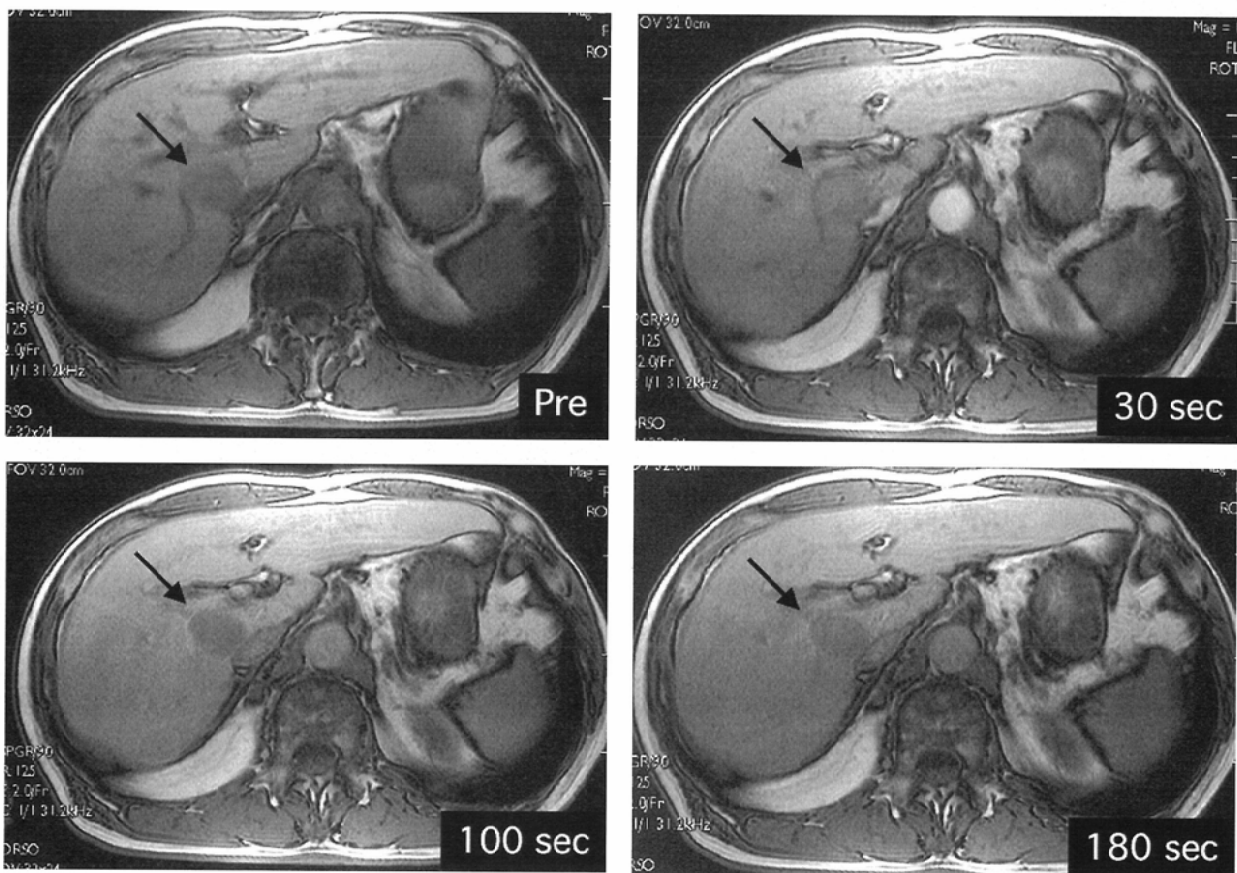


Fig. 9 A 77-year-old man with hepatocellular carcinoma. Fast SPGR (130/2/90°). Dynamic MRI using SPIO (Resovist). Before contrast enhancement, a hypointense lesion was noted in S1. Thirty seconds after SPIO injection, the lesion showed a slight signal increase, but so-called "tumor stain" was not recognized (arrow). One hundred seconds after SPIO injection, the liver became brighter, and lesion-liver contrast was increased (arrow).

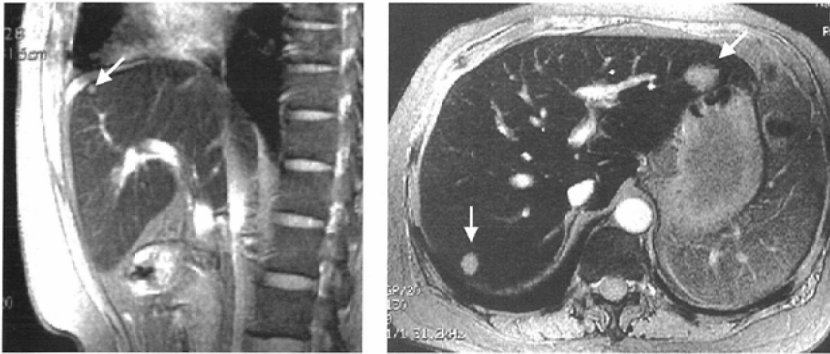


Fig. 10 A 63-year-old woman with metastatic liver tumor from colon cancer. Fast SPGR (130/8.9/60°) post SPIO administration. Multiple metastatic lesions were noted (arrows).

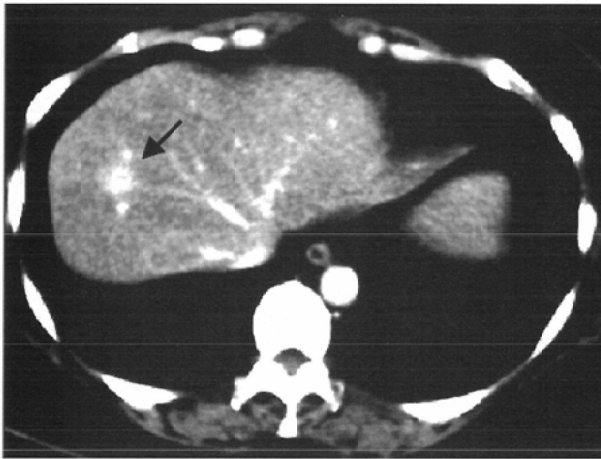
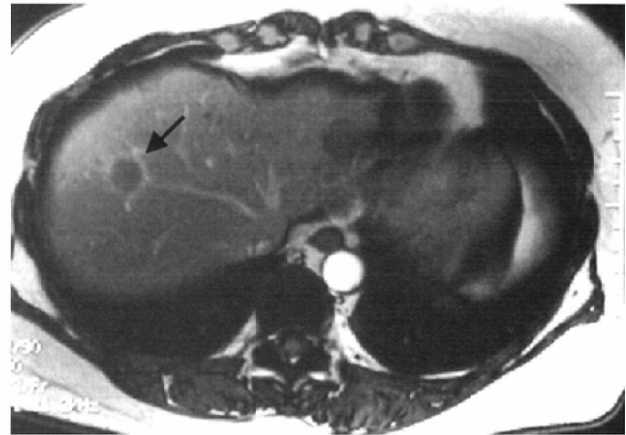


Fig. 11 A 52-year-old woman with metastatic liver tumor. Upper row: contrast enhanced CT. A well-enhanced lesion noted in S8 was indistinguishable from liver hemangioma. Lower row: Fast SPGR (130/2/90°). Left: precontrast, right: post SPIO administration. Before contrast enhancement, a hypointense lesion was noted in S8. After SPIO administration, the liver signal was increased and the lesion was noted as a more hypointense mass (arrow). Ring enhancement was also seen, suggesting the lesion was malignant.



造影剤の選択に関してさらに新たな展開が予想される。Gd-BOPTAは臨床投与量がMagnevistなど細胞外液性Gd系造影剤と同等の0.1 μmol/kgであり、dynamic撮像では細胞外液性Gd系造影剤に匹敵する造影効果が期待される。Gd-BOPTAの臨床第3相試験の結果、同薬がGd-DTPAのvalue-added versionであることが確認された^{14, 29)} (Fig. 3)。すなわち肝細胞癌ではdynamic撮像での情報が非常に有効であるが、40~120分でのdelayed phaseの撮像がさらに付加的情報を与えると評価された症例が28%にみられた²⁷⁾。今後肝臓では、従来の細胞外液性Gd系造影剤に替わり、これら肝細胞特異性造影剤が用いられる可能性は高い。特に肝硬変では線維化によりKupffer細胞の分布が不均一化し、また門脈

血流の低下が加わりSPIOの肝造影効果が減弱しかつ不均一となることも多い。したがって多血性の肝細胞癌に対しては、肝機能や網内系機能に影響されないdynamic studyが可能で、かつ肝胆道分布相での腫瘍検出の向上が期待される肝細胞特異性造影剤がSPIOより好まれるかもしれない。ただしGd-BOPTAと比較してGd-EOB-DTPA、Gd-DTPA-DeAは肝臓への移行率が高いだけに造影剤投与量も少くなると予想され、肝細胞癌に関して最も重要なdynamic撮像での早期濃染として描出される造影効果が保障されるかどうかの検討が重要である。ちなみに肝細胞特異性造影剤は蛋白結合率が高いため、血中でのT1緩和度はGd-DTPAより若干高いので、低用量による早期造影効果の減殺をある程度代

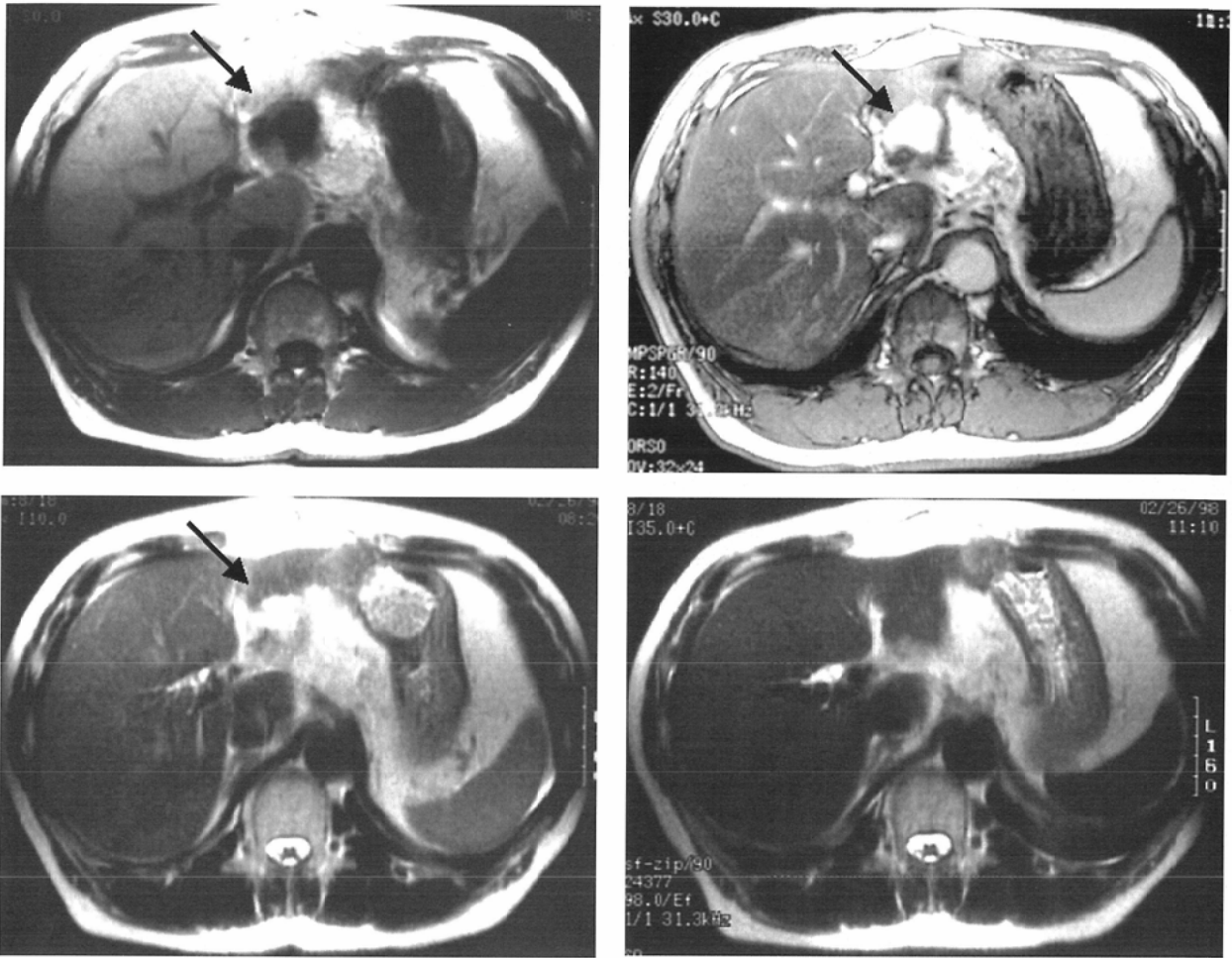


Fig. 12 A 63-year-old man with liver hemangioma.
 Upper row: Fast SPGR (130/2/90°). Left: precontrast, right: post SPIO administration.
 Before contrast enhancement, a low intensity lesion was noted in the lateral segment (arrow). After SPIO administration, the lesion was noted as a hyperintense mass compared with the liver (arrow).
 Lower row: T2-weighted single shot Fast SE (24377/98).
 Left: precontrast, right: post SPIO administration.
 Before contrast enhancement, a high intensity lesion was noted in the lateral segment (arrow). After SPIO administration, the lesion became as dark as the surrounding liver (arrow).

償できると思われる。

一方転移性肝癌は肝由来の結節と異なり網内系機能を全く持たないので、SPIOのような造影剤が診断を単純化できる点で有利である。肝細胞特異性造影剤は時として、転移性肝癌内に蓄積して周囲肝臓とのコントラストが低下して検出が困難になる場合もあり、SPIOより診断的明快さは劣ると予想される。ただし、乳癌など原発巣の評価にdynamic studyが有用で、かつ肝転移を来しやすい悪性腫瘍では、肝細胞特異性造影剤により1回の検査で原発巣と肝臓の両者を評価できる可能性がある。

今後の展望

現時点ではSPIO造影MRIが肝の画像診断で果たす役割は、肝細胞癌においてはproblem-solving modalityであり、転移性肝癌においては第一選択の非侵襲的検査法と考えてよいと思われる。ただし画像診断に要するコストの一括化

は今後必至であり、検査法の取捨選択を迫られるようになることは自明である。海外ではすでに多くの診断領域でmodality間での診断能やcost-performanceの比較のマクロ的考察が進んでいる。たとえばSPIO造影MRIはdouble-phase dynamic CTよりも肝悪性腫瘍の検出能が優れていたという報告がされている³⁰⁾。村上はclinical value (CV)とestimated cost (EC)という概念を導入し、CT、Gd-MRI、SPIO-MRI、CTAP/CTHAの各modalityを比較している³¹⁾。これによると肝転移では単独の検査としてはSPIO-MRIがCVが最も高く、ECもCT、Gd-MRIと大差なく、最も有効な検査法であることが示唆された。また検査の組み合わせではGd-MRI + SPIO-MRIがCVが最も高い結果を示し、ECもCT + SPIO-MRIとほぼ同等であった。一方肝細胞癌では単独検査としてはCTAP/CTHAが最もCVに優れるが、ECについてはCV第2位のGd-MRIの2倍以上高コストであった。検査の組み合わせではGd-MRI + CTAP/CTHAがCVが最も高い結果を示したが、ECもSPIO-MRI + CTAP/CTHAに

次いで高コストであった。ここに細胞外液性Gd製剤+ α である常磁性肝細胞特異性造影剤が加われば、Gd-MRIのcost-performanceの改善が期待される。

日本と海外では保険請求の制度や造影剤や検査料の相違

があり、一概にcost-performanceだけから結論を出すことは難しい。しかし今後の肝特異性MRI造影剤の開発が肝の画像診断に及ぼす役割の評価とコスト削減への努力は、真剣に取り組むべき問題である。

文 献

- 1) Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H.: Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR* 166: 369-374, 1996
- 2) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al: Superparamagnetic iron oxide: Pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 152: 167-173, 1989
- 3) Oswald P, Clement O, Chambon C, Schouman-Claeys E, Frijia G: Liver positive enhancement after injection of superparamagnetic nanoparticles: respective role of circulating and uptaken particles. *Magn Reson Imaging* 15: 1025-1031, 1997
- 4) Chambon C, Clement O, Blanche AL, Schouman-Claeys E, Frijia G: Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: In vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging* 11:509-519, 1993
- 5) Reimer P, Muller M, Marx C, et al: T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: dependence on field strength and plasma concentration -preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. *Radiology* 209:831-836, 1998
- 6) Schumann-Gianpieri G: Liver contrast media for magnetic resonance imaging: interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 28: 753-761, 1993
- 7) Cavagna F, Tirone P, Felder E, et al: Hepatobiliary contrast agents for MRI. Liver imaging: Ferrucci JT and Stark DD eds., Andover Medical Publishers, Boston, Massachusetts (USA), 1990, 384-393, 1990
- 8) Hamm B, Staks T, Müller A, et al: Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: Safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 195: 785-792, 1995
- 9) Caudana R, Morana G, Pirovano GP, et al: Focal malignant lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypoinictetra-acetate (BOPTA) -Preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 199: 513-520, 1996
- 10) Welfide社内資料.
- 11) Reimer P, Rummney EJ, Shamsi K, et al: Phase II clinical trial of Gd-EOB-DTPA: Dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 199: 177-183, 1996
- 12) Vogl TJ, Kümmell S, Hammerstingl R, et al: Liver tumors: Comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 200: 59-67, 1996
- 13) Vittadini G, Felder E, Tirone P, Lorusso V: B-19036, a potential new hepatobiliary contrast agent for MR proton imaging. *Invest Radiol* 123: S246-S248, 1988
- 14) Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, et al: Phase III comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine for the MR imaging of liver tumors in Japan. *Invest Radiol*, in press.
- 15) Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, et al: Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* 172: 1547-1554, 1999
- 16) Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al: Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* 174:797-801, 1990
- 17) Beets-Tan RG, Van Engelshoven JM, Greve JW. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: MR findings with superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Clin Imaging* 22: 211-215, 1998
- 18) 伊藤直紀, 小竹文雄, 齊藤和博, 阿部公彦. 肝細胞癌における Ferumoxides造影MRIによる検出と腫瘍結節内血流に関する検討. *日医放会誌* 60: 520-525, 2000
- 19) Choi D, Kim SH, Lim JH, et al: Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: Ferumoxides-enhanced MR imaging versus combined helical CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *AJR* 176: 475-482, 2001
- 20) Semelka RC, Lee JK, Worawattanakul S, Noone TC, Patt RH, Ascher SM: Sequential use of ferumoxide particles and gadolinium chelate for the evaluation of focal liver lesions on MRI. *JMRI* 8: 670-674, 1998
- 21) Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, et al: Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology* 216:154-162, 2000
- 22) Reimer P, Muller M, Marx C, et al: T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: dependence on field strength and plasma concentration--preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. *Radiology* 209: 831-836, 1998
- 23) Reimer P, Allkemper T, Matuszewski L, Balzer T: Contrast-enhanced 3D-MRA of the upper abdomen with a bolus-injectable SPIO (SH U 555A). *J MRI* 10: 65-71, 1999
- 24) Poeckler-Schoeniger C, Koepke J, Gueckel F, Sturm J, Georgi M: MRI with superparamagnetic iron oxide: efficacy in the detection and characterization of focal hepatic lesions. *Magn Reson Imaging* 17: 383-392, 1999
- 25) Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ: Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 210: 459-466, 1999
- 26) Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, et al: Detection of hepatic metastases: Ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 200: 785-792, 1996
- 27) Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, Fellner C, Seitz J, Albrich H, Zirngibl H, Feuerbach S: Diagnosis of liver metastases from colorectal adenocarcinoma. Comparison of spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR imaging. *Acta Radiol* 38: 986-992, 1997
- 28) 幕内雅敏, 高山忠利編, 今村 宏, 川崎誠治: 3.転移性肝臓癌. 肝臓外科の要点と盲点. 文光堂, 東京, 56-58.1998.
- 29) Tanimoto A, Kuwatsuru R, Kadoya M, et al: Evaluation of gadobenate dimeglumine in hepatocellular carcinoma: Results from phase II and phase III clinical trials in Japan. *JMRI* 10: 450-460, 1999,9.
- 30) Muller RD, Vogel K, Neumann K, et al: SPIO-MR imaging versus double-phase spiral CT in detecting malignant lesions of the liver. *Acta Radiol* 40: 628-635, 1999
- 31) 村上卓道: 医療経済からみた肝のCT, MR診断. *日磁医誌* 20: 64-72, 2000