

ラットを用いた新しいMRI用 肝胆道系造影剤の実験的検討

(平成 16 年 11 月 30 日受付)

吉川 宏起 井上 優介¹ 嶋田 守男² 妹尾 敦史³ 林 三進²
東京大学医科学研究所放射線科¹ 東邦大学医学部第 1 放射線科²、東京都立保健科学大学放射線学科³

要約

目的：Gd-DTPA-DeA(GN1140)は新しく開発された肝胆道系特異性造影剤である。この研究の目的はGd-DTPA-DeAの緩和能計測とラットにおけるT1強調脂肪抑制 SPGR法によるMR画像の特徴をgadoxetate disodium(Gd-EOB-DTPA)と比較、検討することである。**方法：**Gd-DTPA-DeAとGd-EOB-DTPA、gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA)が血漿中に0~2.5 mM濃度含まれるファントムのT1緩和能を臨床用1.5TMR装置で測定した。18匹のラットにGd-DTPA-DeAとGd-EOB-DTPAをそれぞれ5μmol/kg、10μmol/kg、25μmol/kg静注して、脂肪抑制3次元fast SPGR法(TR/TE/フリップ角；7.5msec/2.1msec/30°)の軸位断撮像を行った。静注後21分まで経時的に肝および大動脈の信号強度の測定を行った。**結果：**3剤の血漿中でのT1値は全ての濃度でGd-EOB-DTPAとGd-DTPA-DeAがGd-DTPAより短く、Gd-EOB-DTPAとGd-DTPA-DeAの両者のT1値には大きな差はなかった。いずれの濃度でも肝実質のピーク値はGd-DTPA-DeAの方がGd-EOB-DTPAより高かった。Gd-DTPA-DeAによる肝実質のCR(contrast ratio)のピークは17~21分後に見られ、Gd-EOB-DTPAでは3~7分後にピークを示し、そのあとは低下した。Gd-DTPA-DeAによる腹部大動脈のCRはGd-EOB-DTPAと比較して長く持続する傾向が見られた。肝外胆管への排泄はGd-EOB-DTPAがGd-DTPA-DeAより早期に見られ、Gd-EOB-DTPAで造影剤投与後3分[n=4]から5分[n=5]、Gd-DTPA-DeAで7分「n=5」から9分[n=4]であった。腎盂への排泄はGd-DTPA-DeAでは見られず、Gd-EOB-DTPAでは全例で造影剤投与後3分後から見られた。**結論：**Gd-DTPA-DeAはMR画像法の肝胆道系特異性造影剤として利用可能であった。Gd-DTPA-DeAの肝外胆管への排泄はEOBより遅れ、ラット肝の増強効果はGd-EOB-DTPAと比較して長く持続した。腎盂からの排泄は見られなかった。

キーワード： Magnetic resonance imaging; contrast media; gadolinium; liver; animal study

1. 緒言

様々な薬剤がMR画像法用の組織特異性造影剤

として検討されており、病変の検出や質的診断を補助することが期待されている。それらの中で、肝胆道系特異性造影剤は広く有用性が認められて

おり、gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)¹⁾、mangofodipir trisodium (Mn-DPDP)²⁾、gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA)³⁾といったものがある。これらの造影剤の使用による転移性肝腫瘍を中心とする肝腫瘍性病変の検出能の向上が報告されている⁴⁻⁶⁾。肝細胞機能を有する腫瘤(再生結節やdysplastic noduleや腺腫様過形成、focal nodular hyperplasia、腺腫など)には造影剤が取り込まれるため、肝腫瘍の鑑別診断にも貢献する⁷⁾。肝細胞癌においては、肝胆道系造影剤による増強効果は分化度の指標の補助的診断基準となる⁸⁻⁹⁾。

Gd-DTPA-DeA(GN1140)は新しい肝胆道系Gd製剤で、日本で前期臨床第2相試験が施行された¹⁰⁾。本研究において、我々は、in vitroでGd-DTPA-DeA、Gd-EOB-DTPA、gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA)の3剤のヒト血漿中での緩和能を計測した。さらに、ラットにおけるGd-EOB-DTPAとGd-DTPA-DeAの体内動態をT1強調脂肪抑制SPGR法によるMR画像で評価した。本研究の目的は、Gd-DTPA-DeAの肝胆道特異性造影剤としての性質をGd-EOB-DTPAとの比較で明らかにすることである。

2. 対象および方法

2.1 造影剤

この研究で使用した造影剤は、肝胆道系造影剤2剤(Gd-DTPA-DeAとGd-EOB-DTPA)と細胞外液分布造影剤1剤(Gd-DTPA)(Magnevist; Schering, Osaka, Japan)であった。Gd-DTPA-DeA(Gd-DTPA-DeA・Na (sodium 【N-[2-[(carboxymethyl)(4-decylphenyl)carbamoylmethyl]amino]ethyl]-N-[2-[(bis(carboxymethyl)amino)ethyl]glycinato(4-)] gadolinate(-)] 三菱ウエルファイド株式会社)は新しい肝胆道特異性Gd製剤で、lipophilic aromatic chainを2つ有していることが特徴である(Figure 1a)。イオン性水溶

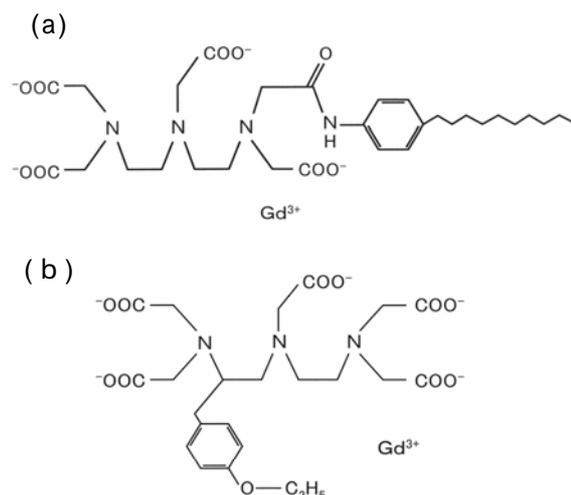


Figure 1. Chemical structures of the hepatobiliary agents (a) Gd-DTPA-DeA, (b)Gd-EOB-DTPA.

性造影剤であり、分子量は784.9である。Gd-EOB-DTPA(Eovist; Schering AG, Berlin, Germany)はanionic-transporter proteinを介して肝細胞に取り込まれる常磁性の肝胆道系造影剤で、イオン性水溶性造影剤であり、分子量は725.6である(Figure 1b)。

2.2 ファントム実験

ファントムを用いて、3種類の造影剤について、ヒト血漿中でのT1値とSPGR法での信号強度を評価した。使用したファントムは、24本の径10mmの試験管から構成され、いずれかの造影剤を異なる濃度(0.0, 0.05, 0.10, 0.25, 0.35, 0.5, 1.0, 2.5 mM)で含むヒト血漿で満たした。

使用した装置は1.5TのMR装置(Signa Horizon, GE Medical Systems, Milwaukee, WI)で、躯幹用コイルを使用した。T1値計測には反転回復法による撮像を行った。TRを3000msec、TEを14msecとし、TIを100 msecから1600 msecまで100 msecおきに16点変化させた。その他の撮像パラメータはスライス厚10mm、マトリックス128x128、FOV24cm、加算平均回数1回、1回の撮像時間は6.4分であった。さらに、MR画像上での増強効果

を評価する目的で、脂肪抑制3次元 fast SPGR 法による撮像を行った。撮像パラメータは TR/TE/フリップ角を 7.5msec/2.1msec/30°、スラブ厚/スラブ分割を 25mm/14、マトリックス 192x256、FOV10cm、加算平均回数 1 回、1 回の撮像時間は 33 秒であった。

2.3 動物実験

SPGR 法を用いて、Gd-DTPA-DeA と Gd-EOB-DTPA による増強効果をラットにおいて時間の関数として評価した。使用した MR 装置はファントム実験に用いたものと同じで、コイルは内径 5cm、長さ 7cm のハンドメイドのラット用バードケージ型コイルであった。18 匹の雌 Sprague-Dawley ラット(250-300g) を使用した。麻酔のために、ケタラル体重 1kg あたり 5mg の筋注およびネンブタール 25mg の腹腔内注入を行った。尾静脈に 24G カテーテルを挿入し、コイルにラットを腹臥位で固定した。造影前の撮像ののちに、1ml/kg の造影剤を留置カテーテルから手動的にボラス注入し、約 2ml の生食でフラッシュした。注入に要した時間は 10 秒以内であった。造影後の MR 像を投与開始から投与 1 分後、3 分後、5 分後、7 分後、9 分後、13 分後、17 分後、21 分後に収集した。投与された造影剤は、Gd-DTPA-DeA または Gd-EOB-DTPA, Gd-DTPA の 3 種類で、それぞれの投与濃度は 5 μ mol/kg、10 μ mol/kg、25 μ mol/kg であった。3 種類の造影剤の 3 種類の濃度について、3 匹のラットが使用された。脂肪抑制 3 次元 fast SPGR 法を用いて腹部の横断像を撮像した。撮像パラメータは TR/TE/フリップ角 7.5 msec/2.1 msec/30° とし、スラブ厚/スラブ分割を 25mm/14 とした。その他のパラメータとしてはマトリックス 192x256、FOV10cm、加算平均回数 1 回、1 回の撮像時間は 33 秒であった。

2.4 データ解析

ファントム実験では IDL ソフトウェア (IDL software; Research Systems, Boulder, Colo) を使用して、下記の式を用いてピクセルごとの最小自乗フィッティング法で T1 値を算定し、ファントムの T1 マップを作成した。

$$SI_{ir} = k \cdot \rho \cdot \{1 - 2\exp(-TI/T1)\}$$

ここで SI_{ir} は反転回復像上の信号強度、 k は定数、 ρ はプロトン密度、 TI は反転時間である。T1 マップ上で円形の関心領域(面積 > 60mm²)を設定して、各試験管の T1 値を測定した。同様に、SPGR 画像上で円形の関心領域を設定して、各試験管の信号強度を測定した。

動物実験について、MR 画像上で、アーチファクトの影響を避けながら、肝に 3 箇所(3 箇所)の円形の関心領域を設定し、それらの関心領域の平均信号強度を肝の信号強度と定義した。同様に腹部大動脈の信号強度を求めた。周波数エンコード方向のバックグラウンド領域に円形の関心領域を設定し、関心領域内の信号強度の標準偏差を雑音として決定した。同じ関心領域を一連の画像に設定して、下記の式によって contrast ratio(CR)を算定した。

$$CR(t) = \{SI(t)/N(t) - SI(0)/N(0)\} / \{SI(0)/N(0)\}$$

ここで、 $CR(t)$ は造影剤投与 t 分後の contrast ratio で、 $SI(t)$ は造影剤投与 t 分後の信号強度、 $SI(0)$ は造影剤投与前の信号強度、 $N(t)$ は造影剤投与 t 分後の雑音、 $N(0)$ は造影剤投与前の雑音である。CR の経時変化を検討し、各ラットにおけるそれぞれの領域の CR の最大値を最大 CR として決定した。さらに、ラットにおいて、胆道排泄、尿路排泄について検討した。造影後 MR 像における肝外胆管の信号強度を造影前のそれと視覚的に比較した。明らかな増強効果はじめて観察された画像を決

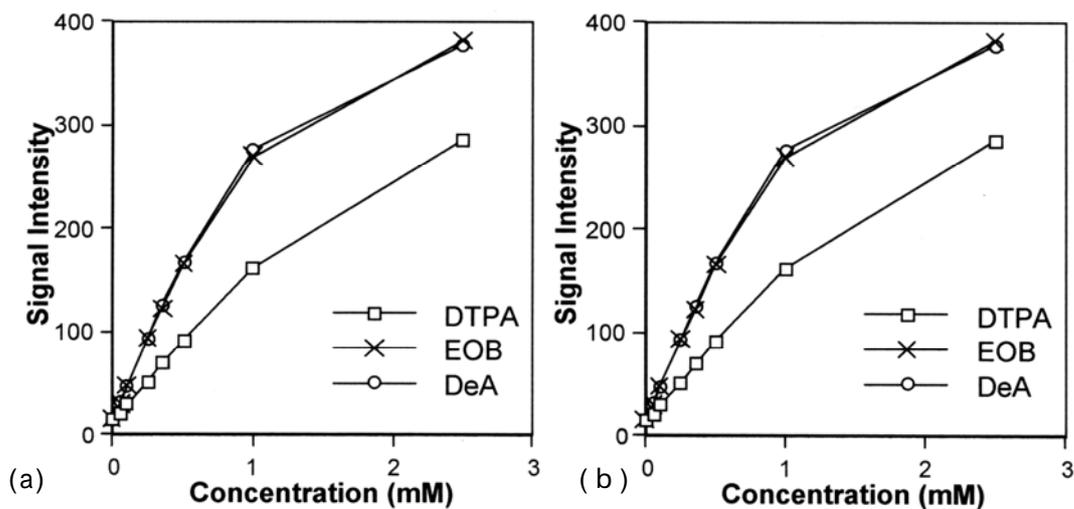


Figure 2. T1 relaxation times (a) and signal intensities on SPGR images (b) of the phantom containing Gd-DTPA-DeA(DeA), Gd-DTPA-EOB, or Gd-DTPA(DTPA).

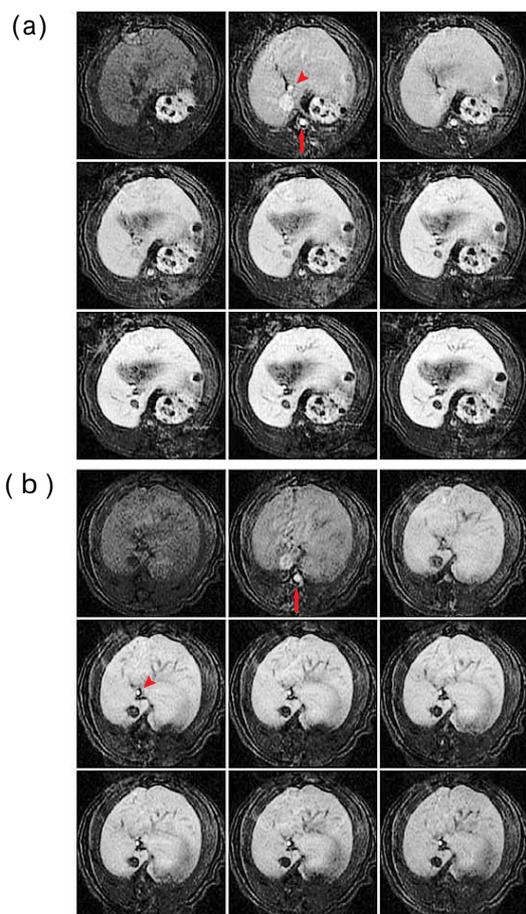


Figure 3. Example of MR images of the rat with Gd-DTPA-DeA(a) and Gd-DTPA-EOB(b) Transverse images using a fat-suppressed three-dimensional SPGR sequence before and at 1,3,5,7,9,13,17, and 21min after contrast injection (25 μ mol/kg) are demonstrated at the level of the liver, Arrows and arrowheads indicate the abdominal aorta and extrahepatic bile duct, respectively.

定し、胆管出現時間を得た。同様に、腎盂の信号強度を視覚的に評価し、腎盂出現時間を求めた。

3. 結果

3.1 ファントム実験

3 剤とも検討した範囲の濃度において造影剤濃度の上昇とともに T1 値は短縮した(Figure 2a)。Gd-DTPA-DeA と Gd-EOB-DTPA の T1 値はほぼ同等で、Gd-DTPA のそれよりも短かった。SPGR 画像における信号強度は、3 剤とも造影剤濃度の上昇とともに増強した(Figure 2-b)。全濃度で Gd-DTPA-DeA と Gd-EOB-DTPA の信号強度がほぼ同等で、Gd-DTPA のそれよりも高かった。

3.2 動物実験

代表的な画像を Figure 3 に示す。Gd-DTPA-DeA と Gd-EOB-DTPA のいずれも、造影剤投与後に肝の CR が上昇した(Figure 4)。CR の上昇は、投与量が多い方が顕著であった。両薬剤による肝の CR の経時的変化には明らかな違いがあっ

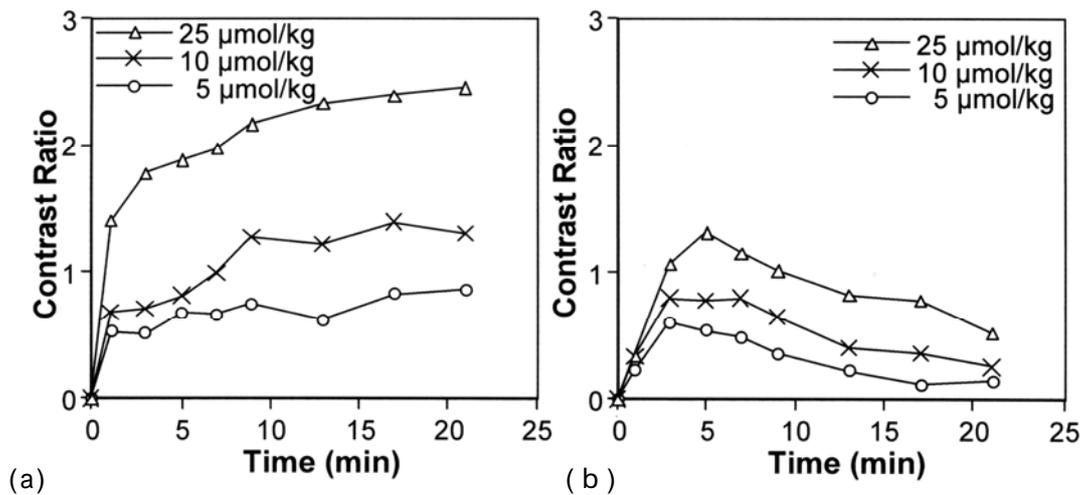


Figure 4. Temporal profiles of the contrast ratio for the liver of the rat (a) Gd-DTPA-DeA, (b) Gd-DTPA-EOB.

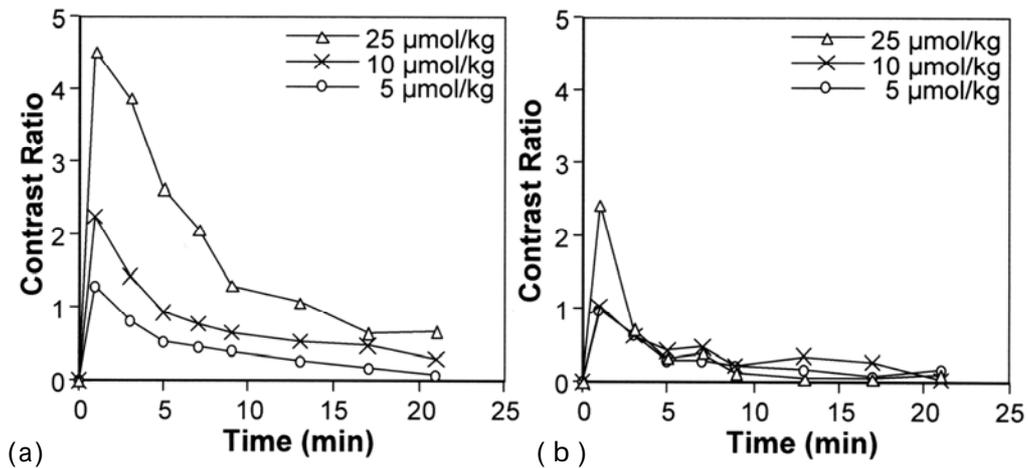


Figure 5. Temporal profiles of the contrast ratio for the abdominal aorta of the rat. (a) Gd-DTPA-DeA, (b) Gd-DTPA-EOB.

た。Gd-EOB-DTPA では、CR は投与後約 5 分にピークに達し、その後徐々に減少した。これに対し、Gd-DTPA-DeA では、静注後速やかに CR が上昇した後、観察された時間内において持続的で緩徐な上昇が続いた。Gd-DTPA-DeA 投与後の最大 CR の平均値は、5 μmol/kg で 1.85、10 μmol/kg で 2.40、25 μmol/kg で 4.45 であった。Gd-EOB-DTPA 投与後の最大 CR の平均値は、5 μmol/kg で 1.59、10 μmol/kg で 1.79、25 μmol/kg で平均 2.32 であった。最大 CR は Gd-DTPA-DeA の方が Gd-EOB-DTPA よりも高

い傾向があった。

大動脈の CR も、投与量の増加とともに上昇した (Figure 5)。両造影剤とも投与 1 分後に CR はピークに達した。Gd-DTPA-DeA 投与後の最大 CR の平均値は、5 μmol/kg で 2.30、10 μmol/kg で 3.24、25 μmol/kg で 5.52 であった。Gd-EOB-DTPA 投与後の最大 CR の平均値は、5 μmol/kg で 1.98、10 μmol/kg で平均 2.02、25 μmol/kg 投与群で平均 3.43 であった。Gd-EOB-DTPA では投与 9 分後には増強効果はほとんどみられなかったが、Gd-DTPA-DeA 投

与後には投与量依存性の増強効果が静注 21 分後でも明らかであった。

全ラットで肝外胆管の明らかな増強効果が視覚的に観察された(Figure 3)。Gd-DTPA-DeA の胆管出現時間は、5 匹(5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 2 匹、10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 2 匹、25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 1 匹)で 7 分、4 匹(5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 1 匹、10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 1 匹、25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 2 匹)で 9 分であった。Gd-EOB-DTPA の胆管出現時間は 4 匹(5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 2 匹、25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 2 匹)で 3 分、5 匹(5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 1 匹、10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 3 匹、25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で 1 匹)で 5 分であった。胆管は Gd-EOB-DTPA の方が Gd-DTPA-DeA よりも速やかに描出された。

Gd-DTPA-DeA 投与後には、どのラットでも腎盂の明らかな増強効果は観察されなかった。Gd-EOB-DTPA 投与後には、腎盂の増強効果が観察され、腎盂出現時間は全ラットで 3 分であった。

4. 考 察

Gd-EOB-DTPAはGd-DTPAと比べて血漿中でT1値短縮能が大きいことが示されており、これはGd-EOB-DTPAの血漿蛋白との結合と関連していると考えられている^{3,11)}。我々の検討でも、Gd-EOB-DTPAはGd-DTPAよりもT1値短縮能は大きく、この結果、脂肪抑制3D-SPGR法での信号強度もより高かった。新しいGd-DTPA-DeAのT1短縮能およびSPGR法での信号強度はGd-EOB-DTPAと同等であった。高いT1値短縮能は少ない投与量で十分な増強効果を得ることを可能にする¹²⁾。Gd-DTPA-DeAの蛋白結合能については報告されていないが、Gd-EOB-DTPAのそれに匹敵する結合能があると推定される。

Gd-DTPA-DeAとGd-EOB-DTPAの両者とも投与量に依存する肝の顕著な増強効果が認められ、

両者の肝胆道系の造影剤としての特徴的性質が示された。しかし、両者の造影剤による肝のCR(contrast ratio)の経時的变化には相違が認められた。Gd-EOB-DTPA静注後には、肝のCRは速やかに上昇し、その後緩徐に低下したが、これは既報と同様であった¹²⁻¹⁴⁾。これに対し、Gd-DTPA-DeA静注後には、21分間の検査時間中CRは持続に上昇し、Gd-EOB-DTPAのそれよりも高い最大CRに到達した。肝外胆管への到達は、Gd-DTPA-DeAではGd-EOB-DTPAよりも遅く、Gd-DTPA-DeAの肝からの排泄がより遅いことが示唆された。肝からの排泄速度の違いが、少なくとも部分的に、CRの経時的变化の違いを生じさせていると思われる。Gd-EOB-DTPAを用いると至適撮像タイミングが限定されるが、Gd-DTPA-DeAを用いると静注後の広い範囲の時間で撮像が可能になり、遅い時相で撮像すれば、強い増強効果が得られると考えられる。その一方、肝内での遷延した滞留が、肝障害を生じないかどうかについて、検討が望まれる。また、胆道の描出についてはGd-DTPA-DeAはGd-DTPA-EOBよりも劣るかもしれない。

Gd-DTPA-DeAとGd-EOB-DTPAの両者とも投与後1分で腹部大動脈の信号強度はピークに達したが、同じ投与量での腹部大動脈の最大CRはGd-DTPA-DeAがGd-EOB-DTPAより高い傾向を示した。Gd-EOB-DTPAでは静注後後期には増強効果はほとんど消失したが、Gd-DTPA-DeAでは増強効果が持続した。Gd-DTPA-DeAは血管の描出にGd-EOB-DTPAよりもすぐれているかもしれない。ラットにおいて、投与されたGd-EOB-DTPAの約30%が腎から排泄されることが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。今回の検討でも、Gd-EOB-DTPA静注後早期に腎盂の増強効果が観察され、速やかな腎排泄が示唆された。これに対し、Gd-DTPA-DeAでは腎盂増強

効果は観察されず、腎排泄が乏しいことが示唆された。Gd-DTPA-DeA静注後の高い大動脈増強効果は、腎排泄が乏しいことによる血中滞留に関連しているかもしれない。この長い血中滞留が肝の持続的な取り込みを可能にし、肝のCRの持続的な上昇にも関連しているかもしれない。

5. 結論

Gd-DTPA-DeA は血漿中で Gd-EOB-DTPA と同等の T1 緩和能を示した。ラットにおける動態は Gd-EOB-DTPA と明らかに異なり、持続的で強い肝の増強効果が見られた。Gd-DTPA-DeA の MR 画像法用の肝胆道系造影剤としての有用性が示唆された。また、Gd-DTPA-DeA は腹部大動脈の増強効果が Gd-EOB-DTPA より大きく、種差による相違を考慮に入れる必要があるが、この造影剤が同時に血管系を描出することに有効である可能性を示している。

文献

- Vittadini G, Felder E, Musu C, Tirone P. Preclinical profile of Gd-BOPTA: a liver-specific MRI contrast agent. *Invest. Radiol.*, **25**, Suppl 1, S59(1990).
- Young SW, Simpson BB, Ratner AV, Matkin C, Carter EA. MRI measurement of hepatocyte toxicity using the new MRI contrast agent manganese dipyridoxal diphosphate, a manganese / pyridoxal 5-phosphate chelate. *Magn. Reson. Med.*, **10**, 1(1989).
- Weinmann HJ, Schuhman-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn. Reson. Med.*, **22**, 233(1991).
- Caudana R, Morana G, Pirovano GP, et al. Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadoliniumbenzyloxypropionictetra -acetate (BOPTA)--preliminary results of phase II clinical application. *Radiology*, **199**, 513(1996).
- Torres CG, Lundby B, Sterud AT, McGill S, Gordon PB, Bjerknes HS. Mn-DPDP for MR imaging of the liver: results from the European phase III studies. *Acad. Radiol.*, **38**, 631(1997).
- Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology*, **200**, 59(1996).
- Grazioli L, Morana G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology*, **221**, 731(2001).
- Murakami T, Baron RL, Peterson MS, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*, **200**, 69(1996).
- Manfredi R, Maresca G, Baron RL, et al. Delayed MR imaging of hepatocellular carcinoma enhanced by gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). *J. Magn. Reson. Imaging*, **9**, 704(1999).
- Tanimoto A, Kadoya M, Kawamura Y, Kuwatsuru R, Gokan T, Hirohashi S. Results of an early phase II clinical trial with GN-1140 (Gd-DTPA-DeA), a novel hepatobiliary MR contrast agent for Imaging liver tumors In Japan (abstr). *Radiology*, **217(P)**, 586(2000).
- Schuhman-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology*, **183**, 59(1992).
- Muhler A, Clement O, Vexler V, Berthezene Y, Rosenau W, Brasch RC. Hepatobiliary enhancement with Gd-EOB-DTPA: comparison of spin-echo and STIR imaging for detection of experimental liver metastases. *Radiology*, **184**, 207(1992).
- Clement O, Muhler A, Vexler V, Berthezene Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest. Radiol.*, **27**, 612(1992).
- Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al. Optimal dose of hepatobiliary contrast agent for MR cholangiography: experimental study in rats. *J Magn. Reson. Imaging*, **8**, 847(1998).
- Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Frenzel T, Schmitt-Willich H. Biliary excretion and pharmacokinetics of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging in the rat. *J. Pharm. Sci.*, **82**, 799(1993).

Phantom and Animal Studies of a New Hepatobiliary Agent for MR Imaging, Gd-DTPA-DeA: Comparison with Gd-EOB-DTPA

Kohki YOSHIKAWA, Yusuke INOUE, Morio SHIMADA
Atsushi SENO, and Sanshin HAYASHI

Summary

The purpose of this article is to investigate the characteristics of Gd-DTPA-DeA as a hepatobiliary contrast agent for MR imaging in comparison with Gd-EOB-DTPA.

Phantom experiments were undertaken to assess T1 relaxation times and signal intensities on SPGR images for Gd-DTPA-DeA, Gd-EOB-DTPA, and Gd-DTPA in human plasma. For Gd-DTPA-DeA and Gd-EOB-DTPA, contrast effect was evaluated in the rats using a SPGR sequence. The contrast ratios of the liver and abdominal aorta were measured up to 21 minutes after intravenous administration. Visualization of the bile duct and renal pelvis was also assessed.

In human plasma, T1 relaxation times were similar for Gd-DTPA-DeA and Gd-EOB-DTPA and shorter than for Gd-DTPA. Whereas the contrast ratio of the liver reached the peak at about 5 minutes after the injection of Gd-EOB-DTPA with a subsequent fall, continuous rise was shown for Gd-DTPA-DeA, resulting in larger maximal contrast effect. Contrast ratios of the abdominal aorta was larger for Gd-DTPA-DeA. Biliary excretion was observed for both agents and was earlier for Gd-EOB-DTPA. While renal excretion was shown for all rats 3 minutes after the injection of Gd-EOB-DTPA, it was not observed for Gd-DTPA-DeA.

In conclusion, Gd-DTPA-DeA may be used as a hepatobiliary contrast agent and shows different pharmacokinetics from Gd-EOB-DTPA.

KEY WORDS. Magnetic resonance imaging; contrast media; gadolinium; liver; animal study