

ラットにおける NMS60 を使用したMR血管造影 ; Gd-DTPA との比較

(平成 18 年 6 月 日受付)

吉川宏起、嶋田守男¹⁾、井上優介²⁾、妹尾淳史³⁾、世利重実⁴⁾、林三進¹⁾

1)東邦大学医学部第1放射線科、2)東京大学医科学研究所附属病院放射線科、
3)都立保健科学大学保健科学部放射線学科、4)日本メジフィジックス㈱

抄録

この研究の目的は新しい MR 画像法用の細胞外液分布造影剤である Gd トリマー造影剤 (NMS60 ; 分子量 2158Da) のラットにおける MR 血管造影での有用性を従来の Gd モノマー造影剤である Gd-DTPA との比較により検討することであった。対象は 18 匹のラットで、造影剤の投与量によって 3 群 (1 群 ; 50 μ mol/kg, 2 群 ; 100 μ mol/kg, 3 群 ; 200 μ mol/kg) に分けた。両薬剤投与後 30 秒、75 秒、120 秒、210 秒、300 秒での腹部大動脈と門脈、肝、腎における CR (contrast ratio) を計測した。NMS60 によってラット腹部大動脈および門脈における良好な増強効果が得られ、とくに門脈における増強効果が良好であった。両者の造影剤による門脈における CR を比較すると、NMS60 による CR が Gd-DTPA による CR と比較して、50 μ mol/kg (1 群) で 96.4%、100 μ mol/kg (2 群) で 92.1%、200 μ mol/kg (3 群) で 131.6%それぞれ上昇を示した。また NMS60 の腎からの排泄は Gd-DTPA と同等に良好であった。

1. 緒言

細胞外液分布造影剤を用いた磁気共鳴血管造影 (contrast enhanced-magnetic resonance angiography ; 以下 CE-MRA) の臨床的有用性はすでに確立され、多くの領域における臨床応用が報告されている^{1~3)}。ヒトへの使用が規定されている非特異性細胞外液分布の Gd キレート剤が現在の CE-MRA の造影剤として選択されている。臨床使用が可能な Gd キレート剤は全て 1 分子に含まれる Gd 原子は 1 つの Gd モノマー造影剤であるが、わが国で 1 分子に 3 つの Gd 原子を含む細胞外液分布造影剤が新しく開発され、すでに臨床早期第 2 相試験が行われている。この新しい Gd トリマー造影剤 NMS60 (日本メジフィジックス㈱) の有効性を検討する研究は、犬における正常血管や家兎の VX2

腫瘍モデル、豚の大腿動脈狭窄モデル、豚の心筋虚血モデルにおいてなされ、分子量が 2158 の NMS60 が 547 のガドペンテト酸ジメグルミン (Gd-DTPA) と比較して高い増強効果を示し、また異なる血管透過性を有していることが示唆されている^{4~8)}。

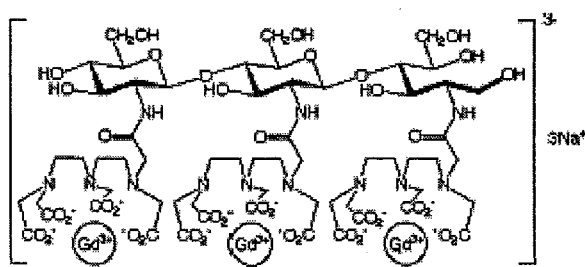
この研究の目的は、ラットを対象とする CE-MRA における NMS60 による大血管系や門脈系、腎、肝の増強効果を Gd-DTPA と比較検討することにある。

2. 実験

2.1 造影剤

この研究で使用した造影剤は 2 剤で、ともに細胞外液分布造影剤の NMS60 (日本メジフィジック

スル) および Gd-DTPA (日本シェーリング製) である。NMS60 は 1 分子に 3 つの Gd 原子を含む トリマーで、分子量は 2158、T1 緩和能 (R1) は $8.3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (37°C)、T2 緩和能 (R2) は $9.9 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (37°C)、ラットに対する LD50 は 10-20 mmol/kg である。Gd-DTPA における分子量は 547、T1 緩和能 (R1) は $3.1 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (37°C)、T2 緩和能 (R2) は $3.7 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (37°C)、ラットに対する LD50 は 6.9 mmol/kg である。図 1 に NMS60 の分子構造式を示す⁸⁾。



新しい細胞外液分布の 1 分子あたりに 3 つの Gd (3+) 原子を含む Gd トリマー造影剤で、分子量は 2158 である。

図 1 : NMS60 の分子構造式

2.2 造影 MR 血管撮像 (CE-MRA)

生体血管内での増強効果を評価するために 18 匹の雌ラット (Sprague-Dawley ラット、250-300g) を用いて、腹部の造影前および造影後 6 回の CE-MRA を施行した。麻酔はケタラルール 5mg/kg の筋注およびネンブタール 25mg/kg の腹腔内注入で行った。撮像開始前に尾静脈に 24G カテーテルを挿入し、ラインを確保した。ハンドメードのラット用バードケージ型コイルにラットを腹臥位で固定した。18 匹のラットを 9 匹ずつ NMS60 投与群と Gd-DTPA 投与群に分けて、各投与群において造影剤投与量で 3 匹ずつ 3 群に分けた。1 群では造影剤投与量を $50 \mu \text{ mol/kg}$ とし、2 群では $100 \mu \text{ mol/kg}$ 、3 群では $200 \mu \text{ mol/kg}$ とした。造影剤投与は手動的ボーラス投与で、2ml の生食でフラッシュを行った。全例で投与量が 1ml/kg となるよ

うに造影剤を希釈した。

撮像法は脂肪抑制 3 次元 fast SPGR (spoiled gradient-echo) 法で、撮像パラメータは TR/TE/フリップ角を 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。撮像は冠状断像を撮像し、投与前、投与 30 秒後、75 秒後、120 秒後、210 秒後、300 秒後の 6 回行った。使用した装置は 1.5T の MR 装置 (Signa Horizon, GE メディカルシステムズ) で、コイルは内径 5cm、長さ 7cm のハンドメードのラット用バードケージ型コイルであった。

2.3 解析法

造影剤投与後 30 秒後~300 秒後の 3 次元 MRA 元画像上で腹部大動脈、門脈、肝実質、腎皮質、腎髄質の信号強度の時間的変化を関心領域 3 箇所 (面積: $2 \sim 3.5 \text{ mm}^2$) を設定して測定して平均値を求め、下記の式に従って CR (contrast ratio) を算定した。雑音は周波数エンコード方向のバックグラウンド (面積 $> 50 \text{ mm}^2$) の標準偏差値を測定した。

$$\text{CR} = (\text{SI}_{\text{造影後}} / \text{SD}_{\text{造影後雑音}}) / (\text{SI}_{\text{造影前}} / \text{SD}_{\text{造影前雑音}})$$

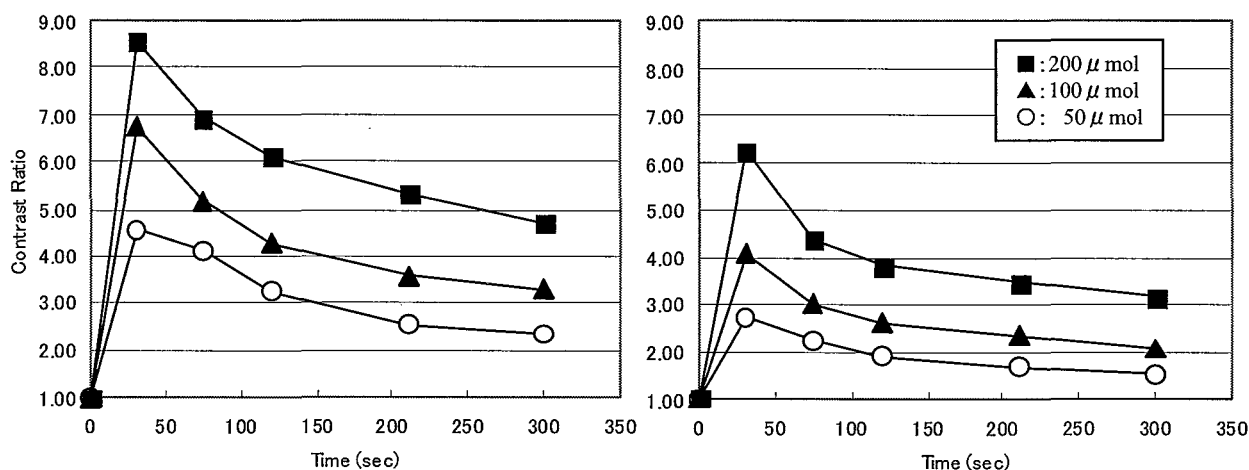
3. 結果

ラットの造影 MR 血管撮像における腹部大動脈および門脈の CR は図 2、3 に示すように、NMS60 と Gd-DTPA の両者の造影剤とも投与後 30 秒で最大値を示し、その後急速な減少を示した。腹部大動脈における CR は全ての時相で NMS60 が Gd-DTPA より大きかった (図 2、4)。両者の造影剤による CR を比較すると、1 群 ($50 \mu \text{ mol/kg}$) および 2 群 ($100 \mu \text{ mol/kg}$) では投与後 75 秒で、3 群 ($200 \mu \text{ mol/kg}$) では投与後 120 秒において NMS60 の対 Gd-DTPA の CR が最大値を示し、1

群で 86.7%、2 群で 73.1%、3 群で 61.3%の上昇を示した。門脈における CR も腹部大動脈と同様に全ての時相で NMS60 が Gd-DTPA より大きかった (図 3、5)。両者の造影剤による CR の比較では、1 群では投与後 30 秒で、2 群では投与後 120 秒で、3 群では投与後 75 秒において NMS60 の対 Gd-DTPA の CR が最大値を示し、1 群で 96.4%、2 群で 92.1%、3 群で 131.6%の上昇を示し、腹部大動脈における CR より高い傾向にあった。

肝実質における CR は図 6 に示すように、全ての時相で NMS60 が Gd-DTPA より大きく、NMS60 と Gd-DTPA の両者の造影剤とも投与後 30 秒で最大値を示し、その後徐々の減少を示した (図 5、6)。両者の造影剤による CR の比較でも、1 群、2 群、3 群とも投与後 30 秒において NMS60 の対 Gd-DTPA の CR が最大値を示し、1 群で 31.4%、2 群で 65.8%、3 群で 57.7%の上昇を示した。

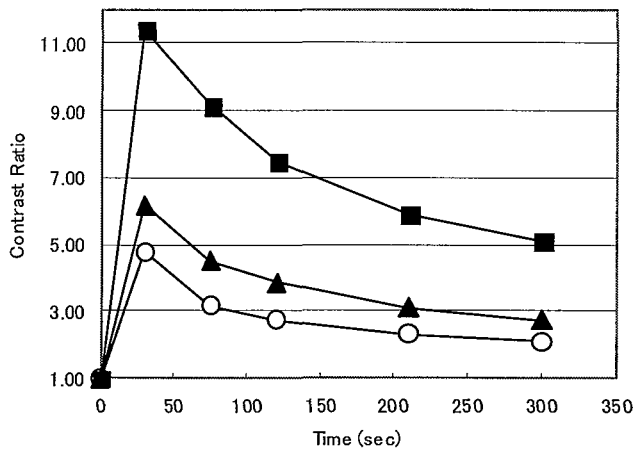
腎における CR は図 7 に示すように、腎髄質では持続性の CR が見られ、全ての時相で NMS60 が Gd-DTPA より大きかった (図 5)。両者の造影剤による CR の比較では、1 群で 75 秒後、2 群で 210 秒後、3 群で 120 秒後において NMS60 の対 Gd-DTPA の CR が最大値を示し、1 群で 29.8%、2 群で 34.5%、3 群で 54.4%の上昇を示した。腎皮質の CR は 3 群では全ての時相で NMS60 が Gd-DTPA より大きかったが (図 5、7)、1 群、2 群では Gd-DTPA の方が NMS60 より大きい傾向が見られた。両者の造影剤による CR の比較では、1 群では投与後 75 秒で、2 群では投与後 120 秒で、3 群では投与後 75 秒において NMS60 の対 Gd-DTPA の CR が最大値を示し、1 群で 8.2%、2 群で -6.3%、3 群で 47.5%の上昇を示した。腎盂からの造影剤の排泄では両者の造影剤とも良好であった。



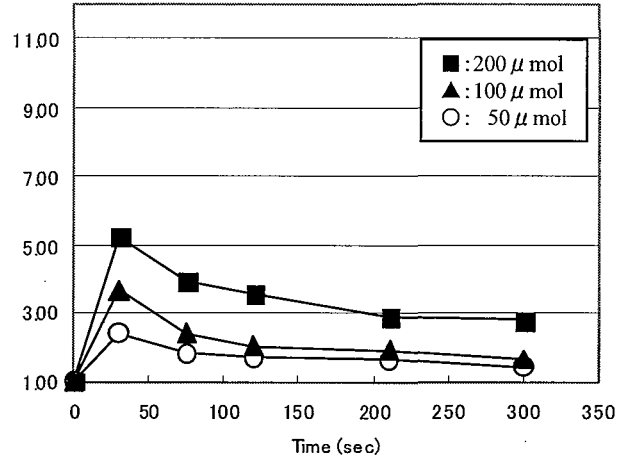
2-a : NMS60 による CR の経時的変化

2-b : Gd-DTPA による CR の経時的変化

図 2 : 腹部大動脈における CR (contrast ratio)

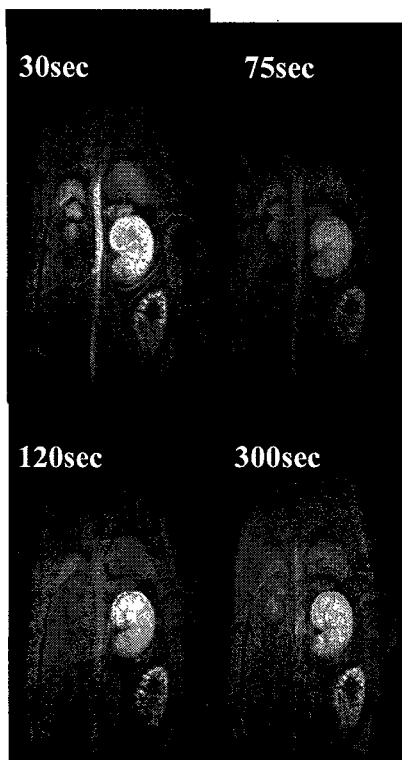


3-a : NMS60 による CR の経時的変化

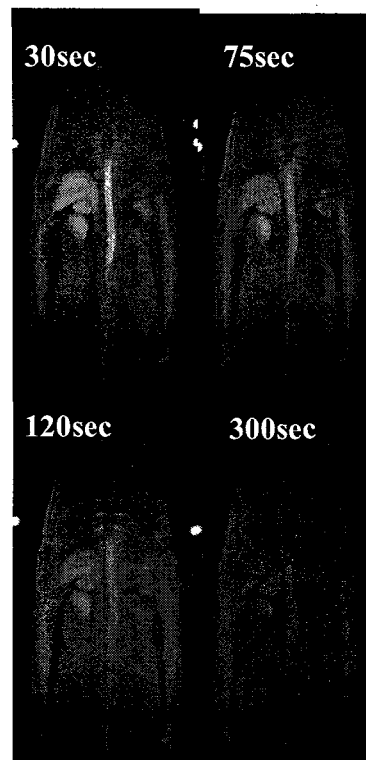


3-b : Gd-DTPA による CR の経時的変化

図 3 : 門脈における CR (contrast ratio)

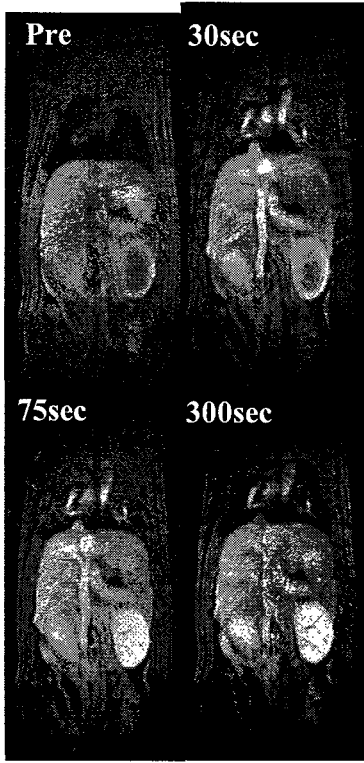


4-a : NMS60 (100 μ mol/kg) 投与後

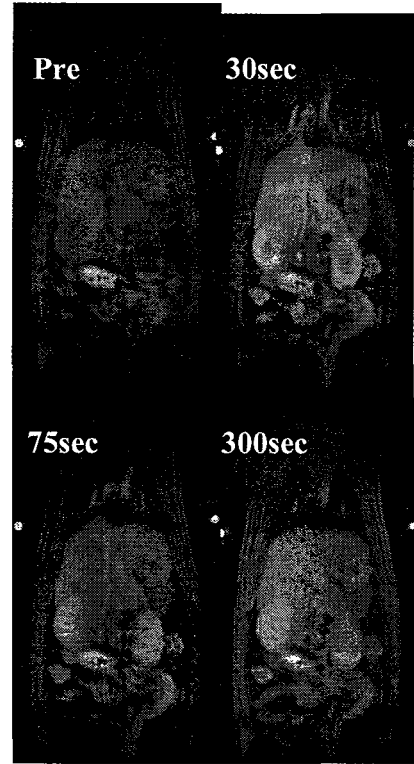


4-b : Gd-DTPA (100 μ mol/kg) 投与後

図 4 : ラットの腹部大動脈における造影 MR 血管撮像

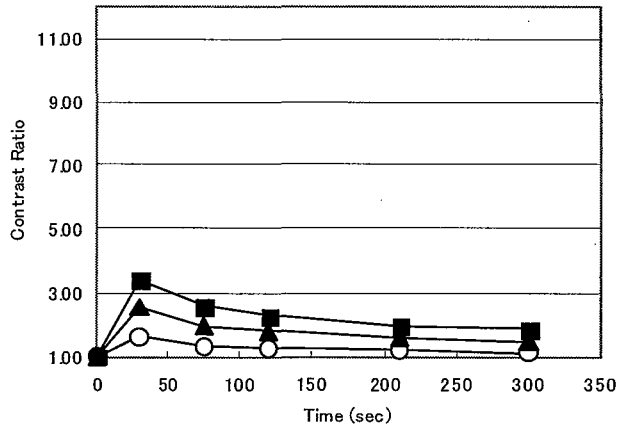


5-a : NMS60 (100 μ mol/kg) 投与後

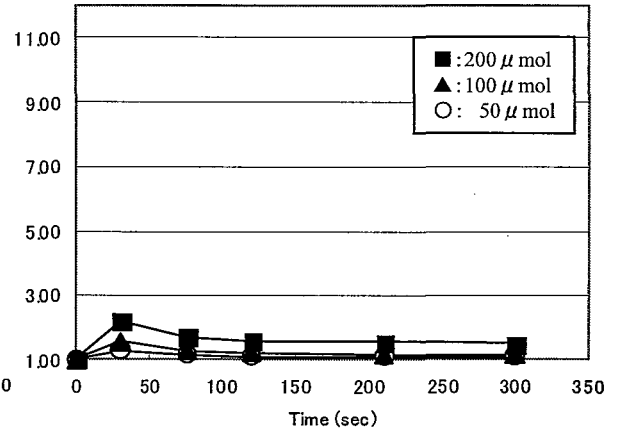


5-b : Gd-DTPA (100 μ mol/kg) 投与後

図5 : ラットの門脈における造影 MR 血管撮像

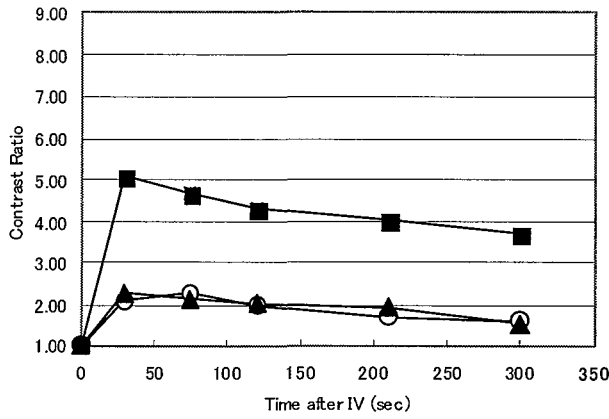


6-a : NMS60 による CR の経時的変化

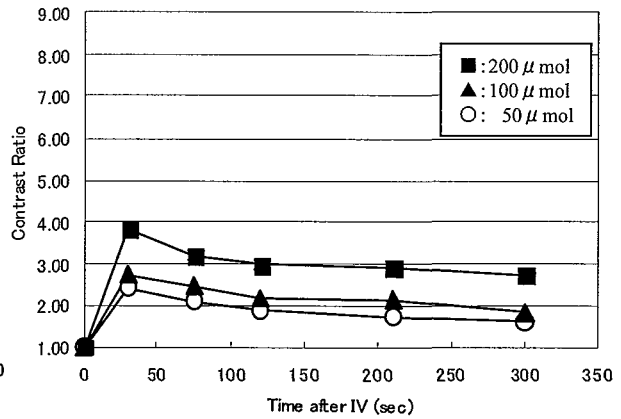


6-b : Gd-DTPA による CR の経時的変化

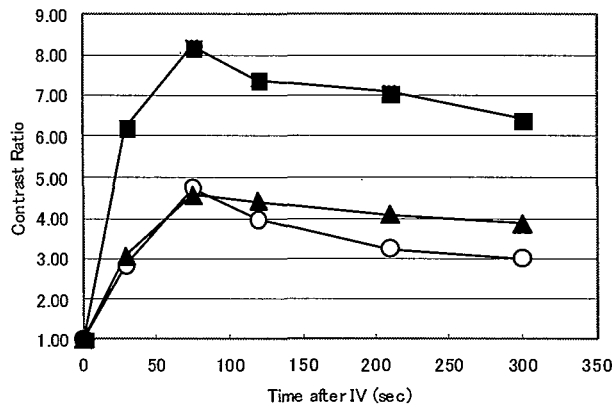
図6 : 肝実質における CR (contrast ratio)



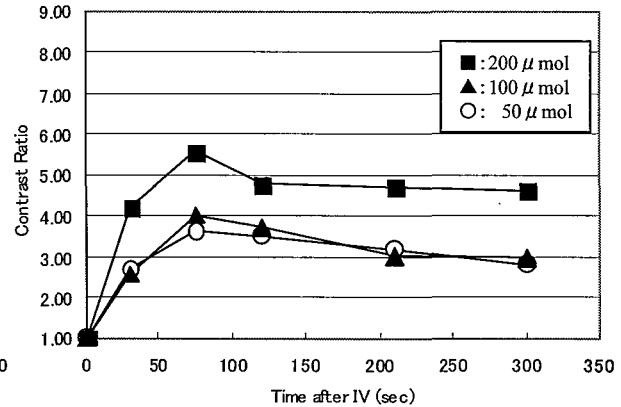
7-a : NMS60 による腎皮質における CR の経時的変化



7-b : Gd-DTPA による腎皮質における CR の経時的変化



7-c : NMS60 による腎髄質における CR の経時的変化



7-d : Gd-DTPA による腎髄質における CR の経時的変化

図 7 : 腎における CR (contrast ratio)

4. 考察

新しい Gd トリマー造影剤である NMS60 の T1 緩和能 (R1) は $8.9 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (37°C) で R1 が従来の Gd モノマー造影剤である Gd-DTPA と比較して約 2.9 倍である。このため NMS60 による組織の増強効果は同じ投与量の Gd-DTPA と比較して高い。R. Bammer らは犬の動脈において、投与量 $100 \mu\text{mol/kg}$ で Gd-DTPA より 44% 高い増強効果が得られることを示している⁵⁾。H.E. D'Arceuil らも豚の大腿動脈で Gd-DTPA と比較して投与量 $100 \mu\text{mol/kg}$ で 47.5%、 $200 \mu\text{mol/kg}$ で 14.0% の増強効果の増加を示し、大腿動脈の狭窄モデルの描出能の上昇を示している⁶⁾。我々のラットにおけ

る検討でも腹部大動脈および門脈、肝実質、腎髄質において NMS60 は Gd-DTPA と比較して良好な増強効果が見られ、とくに門脈における増強効果は顕著で、NMS60 と Gd-DTPA との CR (contrast ratio) の比較で、投与量が $50 \mu\text{mol/kg}$ (1 群) で 96.4%、 $100 \mu\text{mol/kg}$ (2 群) で 92.1%、 $200 \mu\text{mol/kg}$ (3 群) で 131.6% の上昇を示した。この門脈における増強効果の顕著な上昇の理由として NMS60 の分子量が Gd-DTPA と比較して約 3.9 倍と大きいことが毛細血管透過性に影響を及ぼしていること、門脈血中でのタンパク濃度上昇や脂質濃度の上昇による粘度上昇が造影剤の緩和能に影響を及ぼしていることが推察できる。A.J. de Crespigny らは家

兎の大腿筋に移植した VX2 腫瘍で、H.E. D'Arceuil らは豚心筋虚血モデルにおける検討で、分子量が大きい NMS60 の毛細血管透過性の相違による病巣における高い造影効果を示している^{4,7)}。実験対象数を増やしていくとともに、NMS60 の蛋白結合能⁹⁾を含めた今後の検討が必要とされる。

肝実質と腎髄質における CR も全ての時相で NMS60 が Gd-DTPA より高く、肝実質では 2 群で 210 秒後での 65.8% が最大で、腎髄質では 3 群で 120 秒後での 54.4% が最大であった。NMS60 の腎からの排泄は Gd-DTPA と同様に良好であった。腎皮質で 1 群と 2 群における CR が Gd-DTPA で NMS60 より高い傾向が見られた原因として、1 回の撮像時間が 33 秒と長いことで腎皮質の増強効果評価の精度が低下したこと、実験対象数が各群 3 匹と少なかったことと、小さな腎皮質での関心領域設定が不正確になることなどが挙げられる。

5. 結語

新しい Gd トリマー造影剤である NMS60 によってラット腹部大動脈および門脈における良好な増強効果が得られ、とくに門脈における増強効果が良好であった。また NMS60 の腎からの排泄は Gd-DTPA と同等に良好であった。

References

- 1) M.R. Prince, *Radiology*, 191, 155(1994).
- 2) M. Volk, M. Strotzer, M. Lenhart, J. Seitz, C. Manke, S. Feuerbach, and J. Link, *Radiology*, 220, 484(2001).
- 3) S.G. Ruehm, M. Goven, J. Barkhausen, K. Kroger, S. Bosk, M.E. Ladd, and J.F. Debatin, *Lancet*, 7;357(9262), 1086(2001).
- 4) A.J. de Crespigny, D. Howard, H. D'Arceuil, H. Muller, A.T. Agoston, S. Seri, Y. Hashiguchi, C. Fujimoto, A. Nakatani, and M.E. Moseley, *Magn. Reson. Imaging*, 17, 1297(1999).

- 5) R. Bammer, A.J. de Crespigny, D. Howard, S. Seri, Y. Hashiguchi, A. Nakatani, and M.E. Moseley, *Magn. Reson. Imaging*, 22, 619(2004).
- 6) H.E. D'Arceuil, A.J. de Crespigny, L. Pelc, D. Howard, M. Alley, S. Seri, Y. Hashiguchi, A. Nakatani, and M.E. Moseley, *Magn. Reson. Imaging*, 22, 1243(2004).
- 7) H.E. D'Arceuil, A.J. de Crespigny, L. Pelc, D. Howard, S. Seri, Y. Hashiguchi, A. Nakatani, and M.E. Moseley. *Int. J. Cardiovasc Imaging*, 21, 539(2005).
- 8) Y. Liu, H. D'Arceuil, J. He, M. Duggan, S. Seri, Y. Hashiguchi, A. Nakatani, R.G. Gonzalez, J. Pryor, and A. de Crespigny, *J Magn Reson Imaging*, 22, 461(2005).
- 9) F.M. Cavagna, F. Maggioni, P.M. Castelli, M. Dapra, L.G. Imperatori, V. Lorusso, and B.G. Jenkins, *Invest. Radiol.*, 32, 780(1997).

Contrast-enhanced MR Angiography using NMS60 in Rats in comparison with Gd-DTPA

Kohki YOSHIKAWA, Morio SHIMADA, Yusuke Inoue, Atsushi SENO, Shigemi SERI, and Sanshin HAYASHI

Summary

The aim of this study was to evaluate the utility of a new medium weight extracellular MRI contrast agent, NMS60 containing three Gd(3+) atoms in one molecule (2158 Da), compared to Gd-DTPA for contrast-enhanced MR angiography in rats. The contrast ratios (CRs) of the abdominal aorta, portal vein, liver, and kidney were measured at 30, 75, 120, 210, 300 sec post-injection of eighteen rats divided into three groups by injection dose for each

agent (50 μ mol/kg, 100 μ mol/kg, and 200 μ mol/kg), The maximum CRs of the abdominal aorta and the portal vein were seen at 30 sec after injection of two agents and the CRs using NMS60 were higher than those using Gd-DTPA for both vessels, especially in the portal vein. The CRs of the portal veins using

50 μ mol/kg, 100 μ mol/kg, and 200 μ mol/kg of NMS60 were 96.4% , 92.1%, and 131.2% , respectively, greater than those using the same doses of Gd-DTPA. The renal excretion of these two agents were equally seen.