



膵癌肝転移の検出におけるGd-EOB-DTPA造影MRI とマルチスライスCTの比較

Detection of Pancreatic Carcinoma and Liver Metastases with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging:
Comparison with Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT
Motosugi U et al. Radiology 2011 Aug; 260(2): 446-453.

線状型MRI用肝臓造影剤(ガドキセト酸ナトリウム注射液)

EOB・プリモビスト[®]注シリンジ

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

【「重要な基本的注意」の項参照】

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1) 一般状態の極度に悪い患者
- (2) 気管支喘息の患者[類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている]

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意につきましては、最終頁の製品基礎情報および添付文書をご参照ください。

EOB・Primovist[®]
Gadoxetic Acid

Point of Article

肝転移の診断では,転移性肝癌自体の状況のみならず,原発巣の種別や悪性度を把握することも重要となる。例えば,大腸癌の肝転移の場合,根治切除可能であれば肝切除が推奨されているが¹⁾,早期に遠隔転移を伴いやすい膵癌が原発巣である場合は,化学療法が有効とされる²⁾。このように,転移性肝癌とその原発巣の情報は,治療方針の決定に欠かせない判断材料であるため,画像診断などによりそうした情報

を得る臨床的意義は大きい。

本研究は,膵癌および膵癌肝転移の画像診断において,Gd-EOB-DTPA造影MRIと非イオン性ヨード造影剤による造影CTとを比較したレトロスペクティブ試験である。その結果,3名の読影医による評価において,Gd-EOB-DTPA造影MRIは造影CTと比べて,特に肝転移の検出感度に優れることが確認された(病変ベースの評価; $P=0.030-0.044$; McNemar検定)。

試験概要

対 象	2008年3月～2010年6月の間,膵癌ならびに膵癌肝転移の疑いにより,Gd-EOB-DTPA造影MRIと造影CTの両方の検査を1ヵ月の期間内に実施し,さらにその後Gd-EOB-DTPA造影MRIあるいは造影CTによる経過観察のための画像検査を行った100症例
試験デザイン	後ろ向き観察研究
試験方法	<p>本試験に登録された100症例は,膵癌の確定診断がついた群と膵癌と診断されなかった群とに分けられた。膵癌検出能の評価では100症例の全例を対象とし,肝転移の検出能の評価では,膵癌が検出された群のみに限定した(注)。</p> <p>装置 造影MRI: SIGNA EXCITE HD 1.5T (GE社製; 8-channel phased-array coilを使用) 造影CT: Aquilion 16 (東芝メディカルシステムズ社製)</p> <p>投与方法 造影MRI: Gd-EOB-DTPA (0.025mmol/kg) を1mL/秒の注入速度で,自動注入器を使用して静脈内ポータス投与した後,生理食塩液(20mL)による後押しを行った。 造影CT: 非イオン性ヨード造影剤(300mgI/mL)を,体重1kgあたり2.0mL(最大量150mL)で30秒以上かけ,自動注入器を使用して静脈内ポータス投与した(投与速度は2.6mL/秒～5.0mL/秒)。</p> <p>撮像法 造影MRI: 造影剤投与前,投与後20-30秒,60秒ならびに投与後2分,5分,10分,20分に脂肪抑制併用3D T1強調GRE法(LAVA法)で横断像を撮像するとともに,矢状断像(20分)の撮像も行った。なお,動脈相の画像は大動脈弓への造影剤到達後10秒後に撮像を開始したものとした。撮像パラメータを表1に示す。 造影CT: 造影剤投与後25秒(動脈相),45秒(膵実質相),70秒(門脈相),240秒(後期相)に撮像した。撮像パラメータを表2に示す。</p>
評 価	<p>3名の読影医が,造影MRIおよび造影CTの画像をもとに肝転移の有無について,下記の5ポイントスケールで判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかになし (definitely absent) 2. おそらくなし (probably absent) 3. どちらともいえない (equivocal) 4. おそらくあり (probably present) 5. 明らかにあり (definitely present) <p>5ポイントスケールの4あるいは5を「肝転移有り」とし,感度,特異度,陽性的中率(positive predictive value: PPV),陰性的中率(negative predictive value: NPV)を算出した。感度と特異度の比較ではMcNemar検定を行い,PPVとNPVの比較ではフィッシャーの正確確率検定を行った。想起バイアスを軽減させるため,造影MRIと造影CTの読影インターバルとして,1週間以上の期間がおかれた。肝転移の検出能の評価: 症例ベースの評価(patient by patient analysis)のほか,病変ベースの評価(lesion by lesion analysis)を行った。</p>

(注)本試験ではGd-EOB-DTPA造影MRIおよび造影CTによる膵癌検出および肝転移検出の評価が行われていますが,前者を目的としたGd-EOB-DTPA造影MRIの施行は承認外であり,以降は肝転移検出の評価のみに関する情報についてご紹介します。

表1. MRIの撮像パラメータ

	T1強調像	T2強調像	造影MRI
シーケンス	グラジエントエコー	高速スピンエコー	3Dグラジエントエコー
脂肪抑制	あり	あり	あり
呼吸同期	なし	あり	なし
撮像時間	18秒	2-3分	18秒
TR (msec)	150	2,500-8,000	3.8
TE (msec)	1.4	64	1.9
FA(°)	60	90	12
Parallel Imaging factor	1.75	1.75	1.75
加算回数	1	1	1
FOV(cm)	(32-40) × (32-40)	(32-40) × (32-40)	(35-42) × (40-45)
Matrix	256 × 160	256 × 192	320 × 192
Slice厚(mm)	6	6	5
Slice Gap (mm)	0	0	-2.5

表2. 造影CTの撮像パラメータ

管電圧(kV)	120
管電流(mA)	280-400
X線管回転速度	0.5秒/回転
コリメーション(mm)	1
ヘリカルピッチ	11
Slice厚(mm)	5
Slice Gap (mm)	0

患者背景

解析対象となる100例のうち、男性は53例(平均年齢67.5歳±10.6)、女性は47例(平均年齢68.2歳±10.6)であった。経過観察のための画像検査の対象は、造影MRIが15例、造影CTが78例、いずれの検査も受けた患者が7例であった。

膵癌と診断された54例のうち、男性は30例(平均年齢67.5歳±10.0)、女性は24例(平均年齢69.5歳±7.7)であり、膵癌が確認されなかった46例の内訳は、男性23例(平均年齢67.4歳±11.6)、女性23例(平均年齢66.9歳±13.0)であった。

肝転移の検出状況

造影MRIおよび造影CTによる初回検査に加えて、経過観察のための画像検査(造影MRI/造影CT)の結果、膵癌症例54例中15例(62病変)において肝転移と診断された。これら62病変の

うち、6病変は病理検査により、残りの56病変は経過観察時の画像所見に基づき肝転移と診断された。なお、肝転移の平均腫瘍径は10mm±9(2-41mm)であった。

表3. 膵癌肝転移の検出能

	MRI	CT	p値
症例ベースの評価			
感度 (%)			
読影医 1	73 (11/15)	60 (9/15)	0.317
読影医 2	87 (13/15)	60 (9/15)	0.046
読影医 3	87 (13/15)	60 (9/15)	0.046
特異度 (%)			
読影医 1	95 (37/39)	95 (37/39)	>0.99
読影医 2	100 (39/39)	97 (38/39)	NA
読影医 3	100 (39/39)	97 (38/39)	NA
PPV (%)			
読影医 1	85 (11/13)	82 (9/11)	0.714
読影医 2	100 (13/13)	90 (9/10)	0.893
読影医 3	100 (13/13)	90 (9/10)	0.893
NPV (%)			
読影医 1	90 (37/41)	86 (37/43)	0.797
読影医 2	95 (39/41)	86 (38/44)	0.312
読影医 3	95 (39/41)	86 (38/44)	0.312
病変ベースの評価 (全病変)			
感度 (%)			
読影医 1	92 (57/62)	74 (46/62)	0.031
読影医 2	94 (58/62)	74 (46/62)	0.030
読影医 3	94 (58/62)	76 (47/62)	0.044
PPV (%)			
読影医 1	97 (57/59)	96 (46/48)	0.886
読影医 2	100 (58/58)	98 (46/47)	0.960
読影医 3	100 (58/58)	98 (47/48)	0.965
病変ベースの評価 (病変径10 mm未満)			
感度 (%)			
読影医 1	90 (38/42)	62 (26/42)	0.030
読影医 2	90 (38/42)	62 (26/42)	0.026
読影医 3	90 (38/42)	64 (27/42)	0.039
PPV (%)			
読影医 1	95 (38/40)	93 (26/28)	0.929
読影医 2	100 (38/38)	96 (25/26)	0.922
読影医 3	100 (38/38)	96 (27/28)	0.931

感度, 特異度: McNemar検定
PPV, NPV: フィッシャーの正確確率検定

膵癌肝転移の検出能の評価

「症例ベースの評価」の比較では、読影医3名のうち2名において、造影MRIの検出感度は造影CTよりも有意に高かった (P=0.046, 0.046; McNemar検定)。一方、PPVおよびNPVについては3名の読影医でいずれも両モダリティ間に有意な差は認められなかった。

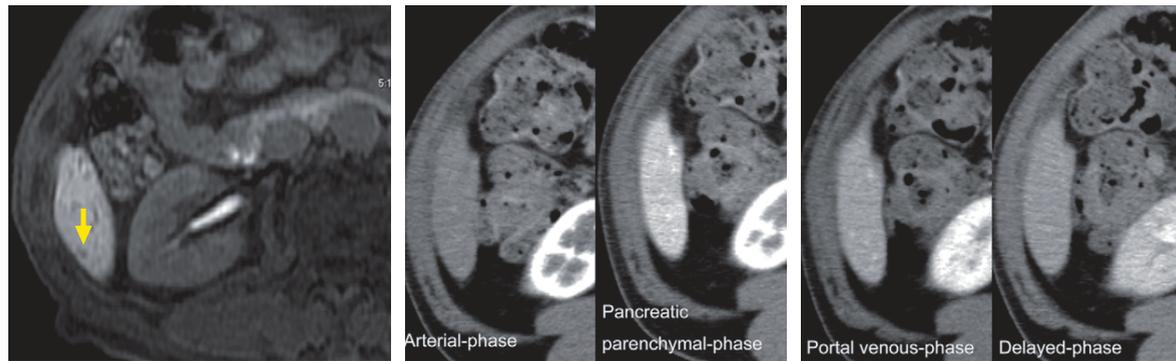
また、「病変ベースの評価」の比較では、いずれの読影医においても、造影MRIによる病変の検出感度は造影CTよりも有意に高く (92%, 94%, 94% vs. 74%, 74%, 76%, P=0.031, 0.030, 0.044; McNemar検定)、特に、10mm未満の小さな病変に限定した場合、その傾向は顕著であった (90%, 90%, 90% vs. 62%, 62%, 64%, P=0.030, 0.026, 0.039; McNemar検定, **表3**, **図1**)

なお、全ての読影医が偽陰性と診断した病変は、いずれも10mm未満の病変であった [但し、1名の読影医による造影MRIの評価で検出されなかった1病変を除く (門脈に隣接していたため血管と診断)]。

また、全ての読影医が偽陽性と診断した病変も同様に、いずれも10mm未満の病変であった。

造影CTによる評価で、全ての読影医が肝内胆管に隣接する炎症性変化を転移性肝癌と診断した病変に対し、造影MRIによる評価では、読影医1名のみが転移性肝癌と診断した。また1名の読影医が造影MRIおよび造影CTによる評価で腫瘍径5mmの血管腫を転移性肝癌と診断した病変が見られた。

図1. 膵癌肝転移の画像比較 (EOB造影MRI vs. 造影CT)



図A: Gd-EOB-DTPA造影MRI
(肝細胞造影相)

図B: 造影CT
(動脈相, 膵実質相)

図C: 造影CT
(門脈相, 後期相)

Gd-EOB-DTPA造影MRIにより、微小肝転移が検出された (図A)。

本病変は術中超音波検査でも確認され、切除された。病理検査の結果、転移性腺癌と確定された。

一方、造影CTでは、動脈相、膵実質相、門脈相、後期相のいずれにおいても確認できなかった (図B,C)。

まとめ

本研究では、膵癌肝転移の診断において、Gd-EOB-DTPA造影MRIの感度が非イオン性ヨード造影剤による造影CTの感度を有意に上回った (病変ベースの評価; $P=0.030-0.044$; McNemar検定)。この結果は、大腸癌の肝転移や原発性肝癌の局所転移といった、膵癌以外の肝転移を対象とした造影MRIの診断能についての報告^{3,4,5}と矛盾しない。

この結果は、Gd-EOB-DTPAによる病変-肝コントラストと、3Dグラジエントエコーシーケンスによる空間分解能に由来すると考え

られる^{6,7}。

読影医3名のうち2名が同じ施設で患者のケアに携わっていたため、想起バイアスが評価に影響するという懸念は否定できない。しかしながら、今回の研究期間は2年以上であったため、バイアスは最小限にとどまったものと考えられる。

本試験の結果は、MRIがCT検査のような低線量被ばくのリスクを有さないという元来のベネフィットとともに、膵癌患者の肝転移の検出におけるGd-EOB-DTPA造影MRIの有用性を示唆するものと結論づけられる。

References

- 1) 大腸癌治療ガイドライン 医師用2014年度版 大腸癌研究会編 金原出版 2014.
- 2) 膵癌診療ガイドライン 2016年版. 日本膵臓学会編. 金原出版, 2016.
- 3) Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Invest Radiol 2010; 45(3): 133-141.
- 4) Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. J Magn Reson Imaging 2010; 32(5): 1132-1140.
- 5) Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, et al. Radiology 2010; 256(3): 806-816.
- 6) Park HS, et al. J Magn Reson Imaging 2009; 30(3): 586-595.
- 7) Clemént O, Mühler A, Vexler VS, et al. J Magn Reson Imaging 1993; 3(1): 71-77.

処方箋医薬品^{注)}

EOB・プリモビスト[®]注シリンジ

(ガドキセト酸ナトリウム注射液)

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

商品名	和名	EOB・プリモビスト [®] 注シリンジ	使用期限	外箱等に表示	日本標準商品分類番号	87729																														
	洋名	EOB・Primovist [®] Inj. Syringe	承認番号	21900AMY00041																																
般名	和名	ガドキセト酸ナトリウム	承認年月	2007年10月																																
	洋名	Gadoxetate Sodium	薬価収載	2007年12月																																
警告	和名	重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。【重要な基本的注意】の項参照	販売開始	2008年1月																																
	洋名		国際誕生	2004年3月																																
禁忌	和名	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者	*再審査結果	2017年3月																																
	洋名		製造販売元(輸入)	バイエル薬品株式会社																																
原則禁忌	和名	(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) (1) 一般状態の極度に悪い患者 *(2) 気管支喘息の患者[類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている。]	組成・性状	<table border="1"> <tr> <th>販売名</th> <th colspan="2">EOB・プリモビスト注シリンジ</th> </tr> <tr> <td>内容量(mL)</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>成分・含量</td> <td colspan="2">1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有</td> </tr> <tr> <td>1シリンジ中の成分量(mg)</td> <td>907.15</td> <td>1814.30</td> </tr> <tr> <td>トロメタモール(mg/mL)</td> <td colspan="2">1.211</td> </tr> <tr> <td>カロキセト酸三ナトリウム(mg/mL)</td> <td colspan="2">1</td> </tr> <tr> <td>pH調整剤(2成分)</td> <td colspan="2">適量</td> </tr> <tr> <td>色・性状</td> <td colspan="2">無色～微黄色澄明の注射液</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比(生理食塩液に対する比)</td> <td colspan="2">約2</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td colspan="2">6.8~8.0</td> </tr> </table>			販売名	EOB・プリモビスト注シリンジ		内容量(mL)	5	10	成分・含量	1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有		1シリンジ中の成分量(mg)	907.15	1814.30	トロメタモール(mg/mL)	1.211		カロキセト酸三ナトリウム(mg/mL)	1		pH調整剤(2成分)	適量		色・性状	無色～微黄色澄明の注射液		浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約2		pH	6.8~8.0	
	販売名			EOB・プリモビスト注シリンジ																																
内容量(mL)	5	10																																		
成分・含量	1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有																																			
1シリンジ中の成分量(mg)	907.15	1814.30																																		
トロメタモール(mg/mL)	1.211																																			
カロキセト酸三ナトリウム(mg/mL)	1																																			
pH調整剤(2成分)	適量																																			
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液																																			
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約2																																			
pH	6.8~8.0																																			
効能・効果	和名	磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影																																		
	洋名	**効能・効果に関連する使用上の注意 ガドリニウム造影剤を複数回投与した患者において、非造影T1強調MR画像上、小脳歯状核、淡蒼球等に高信号が認められたとの報告や脳の前角組織からガドリニウムが検出されたとの報告があるので、ガドリニウム造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断すること。																																		
用法・用量	和名	通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。																																		
貯法	和名	室温保存																																		

■使用上の注意■

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
 - 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者[排泄が遅延するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。
- ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用(発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等)があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。
- 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。
- 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR(estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過値)が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

3. 副作用

総症例1,755例中76例(4.33%)に副作用が認められた。主な副作用は、血管拡張(熱感、潮紅)16例(0.91%)、悪心12例(0.68%)、味覚倒錯9例(0.51%)、頭痛8例(0.46%)等であった。(承認時: 国内及び海外臨床試験の合計)

*使用成績調査において、1995例中67例(3.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、ビリルビン上昇10例(0.5%)、悪心3例(0.2%)、呼吸困難2例(0.1%)、注射部位反応(疼痛等)2例(0.1%)、発疹2例(0.1%)等であった。(再審査終了時)
生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において、12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

*ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシー(血圧低下、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、蕁麻疹、咳嗽、蒼白等)があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF): 類薬において、重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚の痒痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

* 過 敏 症	0.1%～1%未満*		頻度不明
	発疹、痒痒	蕁麻疹、紅斑	
精神神経系	頭痛、めまい		
循環器	血圧上昇		
呼吸器	呼吸困難	くしゃみ	
消化器	悪心、嘔吐、下痢		
感覚器	味覚倒錯、嗅覚錯誤		
投与部位	注射部位反応(疼痛等)		
その他	血管拡張(熱感、潮紅)、錯感覚	不快感、異常感、ビリルビン上昇	

*: 発現頻度は承認時までの国内外臨床試験の成績に基づく。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【使用経験がない】
- 本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。【動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている】

6. 小児等への投与

* 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。【低出生体重児又は新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児には使用経験が少ない。】

7. 適用上の注意

- 投与経路: 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- 投与前:
 - 動物実験でリファンピシン類の投与により本剤の肝細胞への取込みが阻害され、肝実質の信号増強効果が低下することが示されている。
 - 血清フェリチン値が顕著に高い患者では、本剤による肝実質の信号増強効果が減弱する可能性がある。【肝臓のフェリチンが磁化率効果を示す。】
 - 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者において、本剤投与後の肝実質の信号増強効果が減弱したとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。このような患者で信号増強効果の減弱がみられた場合であっても、追加投与はしないこと。【本剤は有機アニオン輸送担体により肝細胞に取り込まれるため、ビリルビンと競合すると考えられる。】
- 投与时:
 - 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。
 - 誤って血管外に造影剤を漏らした場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。
- 撮影時:
 - 本剤をボラス投与後にダイナミック撮像(動脈相、門脈相、平衡相)を行うことにより、造影パターンによる質的診断の情報が得られる。
 - 肝細胞造影相は、本剤投与20分後から撮影可能で、信号増強効果は少なくとも2時間持続する。
- 閉封後: 1回の検査にのみ使用すること。

■薬効薬理■

本剤中のガドリニウムイオン(Gd³⁺)は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核(プロトン)の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT₁強調MR画像上でコントラストが増強する。本剤は血管及び細胞間隙に分布するだけでなく、エトキシベンジル基があるため肝細胞にも取り込まれる。このため、肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣は造影されず、肝実質と病巣とのコントラストが増強する。

■包装■

注射液 シリンジ 5mL×5、10mL×5

詳細は、製品添付文書をご参照ください。
使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

**2017年11月改訂(第7版)
*2017年8月改訂

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

https://byl.bayer.co.jp/

【コンタクトセンター】

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)

