



CTで切除可能と診断された膵癌患者での 肝転移検出におけるEOB-MRIの診断的利点

The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer.
Ito T, et al. Pancreatology. 2017; 17(3): 451-456.

利益相反：著者らに開示すべき利益相反はない。

線状型MRI用肝臓造影剤〈ガドキシ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〕

EOB・Primovist[®]
Gadoxetic Acid

Point of Article

Multidetector computed tomography (MDCT)は局所病変および遠隔転移の検出能が高く,膵癌の診断やステージングにおける有用なモダリティと考えられている。しかし,MDCTで検出されない肝転移が術中または術後に検出され,手術不適応であることが判明する場合がある。肝特異性造影剤であるEOB・プリモビスト®を用いたMRI(EOB-MRI)は,肝病変と正常肝組織を高いコントラストで描出することが可能で

あり,肝細胞癌,大腸癌肝転移の診断能が高いことが報告されている¹⁻⁶⁾が,膵癌肝転移の検出に関するエビデンスは十分ではない。

そこで本研究では,MDCTおよび超音波検査により切除可能と診断された膵癌患者を対象にEOB-MRIの肝転移診断における有用性を検討した。その結果,EOB-MRIは膵癌肝転移を高い精度で検出可能であることが明らかとなった。

試験概要

対 象	MDCTおよび超音波検査で切除可能膵癌と診断後,EOB-MRIが施行され,さらに開腹手術が実施された201例 ※切除可能な膵癌は,腫瘍が膵臓と領域リンパ節に局限し,かつ膵頭十二指腸切除術または遠位膵切除術によって切除可能な膵癌と定義した。
試験デザイン	後ろ向き観察研究
撮像条件	使用装置 MDCT:Aquilion(320列,東芝メディカルシステムズ) EOB-MRI:Achieva 3.0T dStream(3.0T,フィリップス・ジャパン) 造影剤投与方法 MDCT:非イオン性ヨード造影剤(630mgI/kg)を4mL/秒の注入速度で静脈内投与した。 EOB-MRI:Gd-EOB-DTPA(0.1mL/kg)を1.5mL/秒の注入速度で静脈内投与した。 撮像法 MDCT:早期動脈相(25秒),後期動脈相(40秒),門脈相(70秒),後期相(180秒)を撮影した。 EOB-MRI:早期動脈相(30秒),後期動脈相(70秒),門脈相(120秒),肝細胞造影相(15分)を撮像した。
評価方法	臨床評価とは関連しない複数の放射線科医が盲検下で読影を行った。なお,MDCTあるいはEOB-MRIによる画像所見で,血管腫やのう胞と診断したものを除外した後,肝細胞造影相で検出された肝内病変(増強効果の有無とは関係なし)を肝転移の可能性ありの病変,Possible lesion(PL)と定めた(図1)。 統計解析 EOB-MRIでPLと診断した病変に対し,術中検出あるいは術後の追跡調査に基づく“最終診断”と照合し,EOB-MRIによる肝転移検出の感度,特異度,正診率,陽性的中率,陰性的中率を算出した。 連続変数の一部はMann-Whitney U検定,カテゴリー変数および連続変数の一部はFisher's exact検定を用いて比較した。 術中の肝転移検出への影響因子の検討では,単変量解析で $p < 0.200$ であった因子について,ロジスティック回帰モデルを用いて多変量解析を行った。

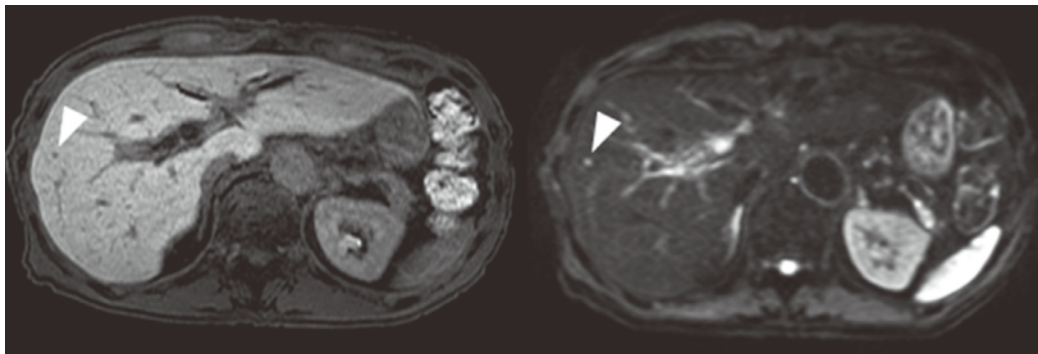
患者背景

対象患者201例は、男性111例、女性90例で、年齢中央値は70歳であった。膵癌の原発部位は膵頭部が137例、膵体部が64例で、開腹手術施行時に切除可能と判定されたのは179例(89%)、

切除不能と判定されたのは22例(11%)であった。切除不能の理由は局所進行癌1例、遠位リンパ節転移2例、肝転移10例、腹膜播種10例(重複あり)であった。

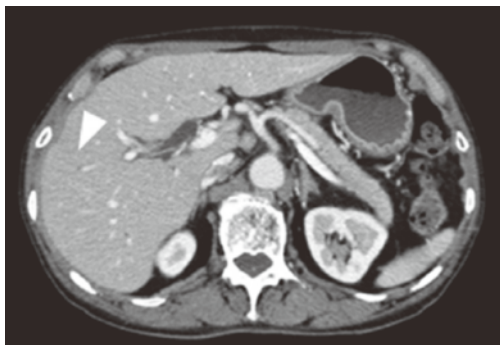
図1. EOB-MRIで肝転移の可能性ありと診断された病変(PL)

EOB-MRI



肝S5区域において、PLは肝細胞造影相(左図)で低信号に、拡散強調画像(右図)で高信号に描出された。

MDCT



MDCTで病変は描出されていない。

EOB-MRIによる肝転移診断能

EOB-MRI所見と最終診断結果とを比較し、EOB-MRIの肝転移検出能を評価した。その結果、EOB-MRIでは37のPL (17例) が検出され、そのうち最終診断で肝転移と診断されたのは31病変で、残りの6病変は良性腫瘍 (血管腫3病変, 膿瘍3病変) と診断された。また、EOB-MRIでは検出されず、術中検索または術後の追跡調査で検出された肝転移は9病変であった (図2)。

これらの結果からEOB-MRIによる肝癌肝転移

の検出能は、感度77.5%, 特異度94.7%, 正診率90.2%, 陽性的中率83.8%, 陰性的中率92.3%であった。

また、EOB-MRIによる肝癌肝転移検出に影響を及ぼす因子について、腫瘍のMRI所見、腫瘍径、肝表面からの距離が検討されたが、いずれもEOB-MRIによる検出との相関を示さなかった (表1)。

図2. EOB-MRI所見と最終診断の関係

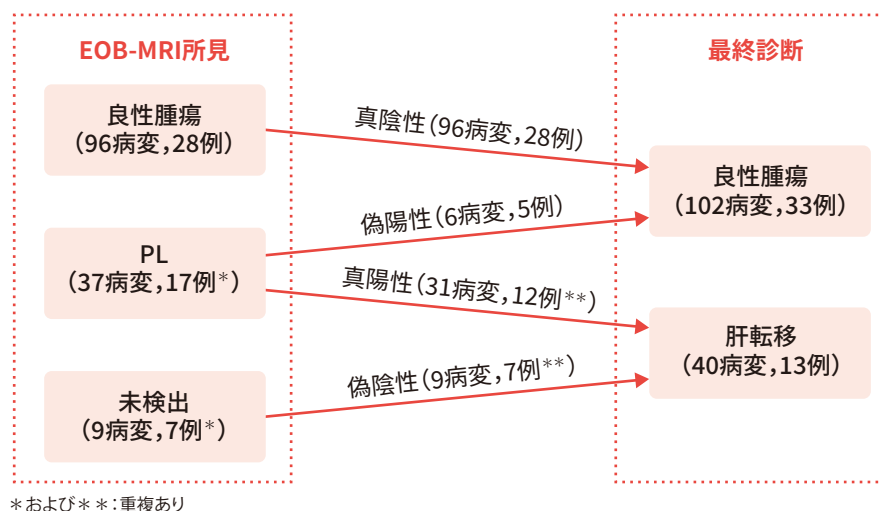


表1. EOB-MRIによる肝転移検出に影響を及ぼす因子の評価

	病変の分類			p値
	偽陽性 (6病変)	真陽性 (31病変)	偽陰性 (9病変)	
腫瘍のMRI所見				
リング状の増強	3	14	n.a.	0.828
肝細胞造影相で低信号	6	31	n.a.	n.a.
拡散強調画像で高信号	6	29	n.a.	0.427
腫瘍径 (mm) ^a	5.1 (3.3-5.7) ^b	4.6 (3.2-9.2) ^c	5.0 (3.0-6.0) ^c	0.953
肝表面からの距離				
≤5mm	4 ^b	20 ^b	8 ^c	0.327
>5mm	1 ^b	11 ^b	1 ^c	

a 中央値 (範囲)

b EOB-MRI所見に基づく距離

c 術中超音波画像所見に基づく距離

Mann-Whitney U検定またはFisher's exact検定

EOB-MRIでPLと診断された患者 あるいは術中に肝転移と診断された 患者の特徴

EOB-MRIでPLと診断,あるいは術中に肝転移と診断された患者(計18例)の腫瘍マーカー値, 黄疸の有無,病変数などに関する特徴を表2に示す.

表2. EOB-MRIでPLと診断または術中に肝転移と診断された患者の特徴

患者	CEA (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)	黄疸 ^a	PL数	肝転移数	病変の分類		
						偽陽性	真陽性	偽陰性
1	4.9	678	有	1	0	1	0	0
2	3.1	15	無	1	2	0	1	1
3	23.2	5	無	8	10	0	8	2
4	33.1	4	有	2	0	2	0	0
5	2.7	42	無	1	2	0	1	1
6	25.7	13,451	無	2	2	0	2	0
7	21.4	4,419	有	1	0	1	0	0
8	12.7	2,496	有	4	5	0	4	1
9	1.3	51	無	1	0	1	0	0
10	4.2	474	有	1	2	0	1	1
11	3.9	711	無	1	1	0	1	0
12	2.1	25	無	0	1	0	0	1
13	2.1	15	無	2	2	0	2	0
14	1.9	208	有	1	3	0	1	2
15	0.6	43	無	1	0	1	0	0
16	2.8	4	無	5	5	0	5	0
17	2.5	182	無	4	4	0	4	0
18	6.7	2	無	1	1	0	1	0
合計				37	40	6	31	9

a 総ビリルビン値>2.0mg/dL

術中の肝転移検出への影響因子

術前の腫瘍マーカー値，腫瘍部位，T分類，腫瘍径，門脈への浸潤，リンパ節転移，EOB-MRIによる病変検出の各因子について単変量および

多変量解析を行い，術中の肝転移検出への影響因子を検討した結果，EOB-MRIによるPLのみが，その予測因子として同定された(表3)。

表3. 術中の肝転移検出への影響因子の検討

手術前因子	術中肝転移		単変量解析	多変量解析
	無	有	p値	p値, 相対危険度 (95%信頼区間)
CEA				
<10ng/mL	168	7	0.099	0.809
≥10ng/mL	23	3		1.00
				1.27 (0.17-9.14)
CA19-9				
<100U/mL	95	6	0.527	
≥100U/mL	96	4		
腫瘍部位 ^a				
膵頭部	132	5	0.206	
膵体部/膵尾部	59	5		
T分類 (UICC第7版) ^a				
T1/T2	10	0	0.458	
T3/T4	181	10		
腫瘍径 ^a				
<30mm	59	5	0.206	
≥30mm	132	5		
門脈浸潤 ^a				
無	109	6	0.855	
有	82	4		
リンパ節転移 ^a				
無	154	7	0.412	
有	37	3		
EOB-MRIで検出されたPL				
無	183	1	<0.001	<0.001
有	8	9		1.00
				197.79 (21.82-1,792.74)

a CT検査の所見

ロジスティック回帰モデル

まとめ

本研究の結果から、EOB-MRIは膵癌肝転移の検出において感度、特異度、正診率、陽性的中率、陰性的中率が高く、MDCTおよび超音波検査で切除可能と診断された膵癌患者の肝転移検出に有用なモダリティであることが示された。

膵癌は、診断時に肝転移をはじめとする遠隔転移のため治癒切除不能であることが多く、遠隔転移が確認されれば手術は適用とならない。しかし、現在標準的に用いられている高解像度MDCTでも、潜在する微小肝転移を見逃す可能性があり、不要な手術を避けるためには、肝転移をより精度の高い方法で術前に検出することが重要である。

本研究では、対象患者201例中10例(4.9%)で開腹手術下に肝転移が検出されたが、うち9例はEOB-MRIでもPLと診断されており、これらを肝転移と診断すれば、不要な手術を約5%の症例で避けることが可能であった。また術中肝転移検出の予測因子の評価では、単変量・多変量解析の結果、EOB-MRIによるPLの検出のみが独立した予測因子であることが示され、EOB-MRIは膵癌患者の肝転移検出において有用と考えられた。

一方、本研究では5例で偽陽性病変(肝膿瘍

3病変、血管腫3病変)がみられた。こうした偽陽性病変と真の陽性病変を鑑別することが必須である。膵癌患者では、胆道狭窄や胆道閉塞から胆管炎が生じるため、術前に肝膿瘍の形成が認められることが多い。今回、肝膿瘍の偽陽性3病変はいずれも膵頭部癌症例で黄疸がみられ、うち2病変は胆管炎を合併していた。胆管炎の有無は肝転移と肝膿瘍を術前に鑑別する上で重要な情報である。血管腫も膵癌患者の5-20%でみられる良性腫瘍である。比較的大きな良性腫瘍はMDCTで容易に診断可能であるが、今回そうした肝膿瘍や血管腫は評価から除外されていたため、微小な肝膿瘍や血管腫と肝転移とを鑑別するのは困難であったと考えられる。

EOB-MRIで疑わしい病変が検出された場合、造影超音波検査、腹腔鏡検査などを併せて実施することなどが推奨される。

本研究の結論として、EOB-MRIを施行することで手術不適応例を除外し、術後の死亡および不要な膵切除による患者負担を最小限にすることができれば、手術および術後治療の医療費が軽減され、本来必要な治療をより多くの患者で行うことが可能になると考えられる。

References

- 1) Hammerstingl R, et al. Eur Radiol. 2008; 18(3): 457-467.
- 2) Ichikawa T, et al. Liver Cancer. 2014; 3(2): 97-107.
- 3) Ooka Y, et al. Magn Reson Imaging. 2013; 31(5): 748-754.
- 4) Zech CJ, et al. Br J Surg. 2014; 101(6): 613-621.
- 5) Löwenthal D, et al. Eur Radiol. 2011; 21(4): 832-840.
- 6) Koh DM, et al. Br J Radiol. 2012; 85(1015): 980-989.

EOB・プリモビスト®注シリンジ

(ガドキシ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		
一般名	和名	ガドキシ酸ナトリウム	承認年月	2007年10月		
	洋名	Gadoxetate Sodium	薬価収載	2007年12月		
警告		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		
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	国際誕生	2004年3月		
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。〕	*再審査結果	2017年3月		
効能・効果		磁気共鳴コンピュータ断層撮影における肝腫瘍の造影 **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剖検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。	組成・性状			
用法・用量		通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。				
貯法		室温保存				

■使用上の注意■

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) 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

- (1) 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。
- *(2) 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。
- (3) 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。
- *(4) 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に行い、皮膚の痒疹、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、観察を十分にに行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

* 0.1%～1%未満*	頻度不明
過敏症	発疹、痒疹
精神神経系	頭痛、めまい
循環器	血圧上昇
呼吸器	呼吸困難
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

*: 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ので、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

- (1) 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〕
- (2) 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

(1) 投与経路: 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。

(2) 投与前:

- 1) 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。
- 2) 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。〕
- 3) 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。〕

(3) 投与时:

- 1) 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。
- 2) 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、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。

(4) 撮影時:

- 1) 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。
- 2) 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。

(5) 開封後: 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■

注射剤 シリンジ 5mL×5、10mL×5

製造販売元〔資料請求先〕

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)

**2017年11月改訂(第7版)

*2017年 8月改訂



Bayer

2019年7月作成

(201907)EOB-10.0(RM/HH)

PP-PRIM-JP-0062-24-06

資料記号

RAD190110