

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791308

研究課題名(和文) ガドキセト酸ナトリウム造影肝MRIにおける抗癌剤の腫瘍描出能への検討

研究課題名(英文) Effect of anticancer drug on hepatic parenchymal enhancement on gadoxetate disodium-enhanced MRI scans

研究代表者

中村 優子 (Nakamura, Yuko)

広島大学・大学病院・病院助教

研究者番号：40598984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓は癌が転移しやすい臓器の1つである。転移性肝癌の数やサイズによって治療方針が異なることがあるため、画像で転移性肝癌の状況を正確に判断することは重要である。現在転移性肝癌をもっとも正確に診断することができる画像診断は、肝臓特異性の造影剤であるガドキセト酸ナトリウムを使用した造影MRI(EOB-MRI)であるが、我々は乳癌の抗癌剤であるラパチニブの投与によってEOB-MRI画像が変化した症例を経験した。このため抗癌剤によるEOB-MRI画像の変化について、動物・臨床例での検討を行った。結果ラパチニブ投与のみでなく、様々な因子がからみ合った場合にEOB-MRI画像が変化することがわかった。

研究成果の概要(英文)：Liver is a common site of tumor spread. Accurate assessment of the exact number, size, and location of hepatic metastases with imaging is important because it may affect the choice of therapy. Liver MRI using gadoxetate disodium as a liver-specific contrast agent (EOB-MRI) is best utilized for liver metastases detection. However, we observed changes on EOB-MRI in a patient undergoing lapatinib therapy which is one of the anticancer drugs for breast cancer. Therefore, we investigated the effect of lapatinib on EOB-MRI in rat and clinical cases. As a result, not only lapatinib but also various factors may play a role in the changes on EOB-MRI.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：ガドキセト酸ナトリウム造影肝MRI 転移性肝腫瘍 抗癌剤

1. 研究開始当初の背景

ガドキセト酸ナトリウム (Gd-E0B-DTPA 以下 E0B) は肝特異性の MRI 造影剤である。E0B は従来の造影剤で得られる細胞外液性イメージングに加え、正常肝細胞に取り込まれることにより、肝細胞イメージングを撮影することが可能であり、この肝細胞イメージングでは正常肝細胞が欠落している悪性肝腫瘍の検出能力が高い。このため E0B 造影 MRI 検査は、現在肝腫瘍の診断に不可欠となっている。特に転移性肝腫瘍の検出率は他の画像診断モダリティよりも高いことが報告されており、転移性肝腫瘍診断には必須の検査となっている。一方で転移性肝腫瘍の患者は化学療法を受けていることが多い。E0B は肝細胞内へ膜トランスポータにより取り込まれるが、一部の薬物はこのトランスポータを抑制することが知られており、このような薬物を投与された患者では薬物相互作用により E0B 造影肝 MRI の診断能が低下する可能性があると考えられる。実際に申請者は乳癌に対する抗癌剤の一つであるラパチニブが投与されることによって E0B 造影 MRI 画像が変化した症例を経験し、その原因としてラパチニブが E0B の肝細胞への取り込みに関与していると報告されているトランスポータの一つである OATP1B1 を阻害する薬剤であり、薬物相互作用が起因としていたと考えた。転移性肝腫瘍を正確に診断することは治療方針の決定にかかわるため重要である。E0B 造影 MRI は現時点でもっとも転移性肝腫瘍の診断に有用と考えられているため、抗癌剤による E0B 造影 MRI 画像の変化を検討し、その詳細を明らかにすることは臨床的に意義が高いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では抗癌剤等の薬物投与による E0B 造影肝 MRI の診断能の変化を確認することを目的とする。特に申請者はラパチニブが E0B の

肝細胞への取り込みを阻害する可能性について症例報告をしており、ラパチニブを中心に薬物が E0B 造影 MRI 画像へ与える影響を検討する。検討は動物実験 (病理学的検討もあわせて行うため)、臨床例の双方で行う。

3. 研究の方法

(1) ラットによる検討：健常雄ラットに対し、1 週間にわたってラパチニブを投与した群 (ラパチニブ群) とコントロール群 (溶媒のみを投与したラット) の 2 群を準備した。1 週間の処置後に平和クリニック 廣川裕院長の協力のもと、平和クリニックに設置してある MRI 装置を使用し、E0B 造影 MRI を撮影し、その造影効果に差があるかを検討した。また E0B 造影 MRI の造影効果は肝障害によっても左右されると報告されているため、ラットに肝障害が起こっていないかどうかを確認するために、上述の 1 週間の処置前と下述のラット屠殺直前に採血を行った。本検討の造影効果に変化があった場合、その原因が造肝障害ではなく薬物相互作用であることを裏付けるため、MRI 撮影後にラットを屠殺し、肝の状態を病理学的に検索した。その検索方法としては、背景肝に炎症が惹起されていないか、また肝に E0B を取り込むとされているトランスポータが正常に発現されているかどうかを検討した。

(2) 臨床例における検討：研究協力者である広島大学乳腺外科の協力のもと、ラパチニブによる化学療法が施行されている患者に E0B 造影 MRI を実施し、造影効果の変化の有無について検討した。

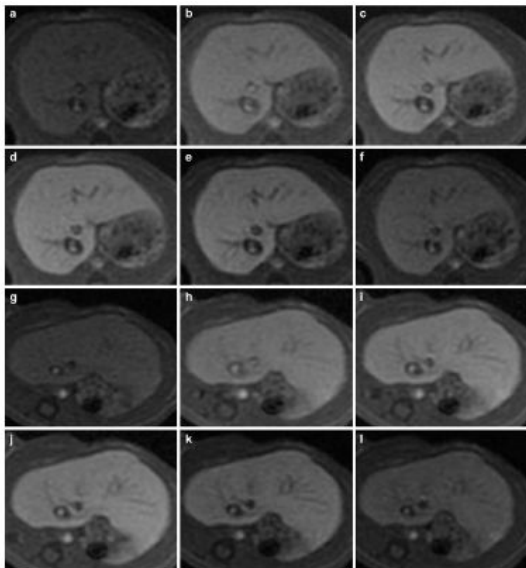
4. 研究成果

(1) ラットによる検討：ラパチニブを投与したラット (ラパチニブ群) とコントロール群 (溶媒のみを投与したラット) の E0B 造影 MRI 撮影を行った。結果としてラパチニブ群、コントロール群において E0B 造影 MRI の造影

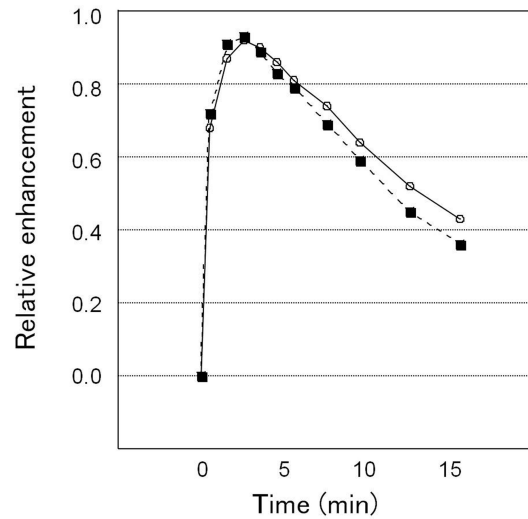
効果に差は認められなかった。また MRI 撮影後の病理学的検索では、肝に炎症は惹起されていないこと、またトランスポータは正常に発現されていることを確認した。以上の結果から、健常ラットに対しラパチニブを1週間投与しても EOB 造影 MRI 画像に変化がないことが確認された。画像に変化がなかった原因としては、ラットとヒトのちがい、背景肝における炎症の有無など、ラパチニブ投与だけでなく様々な因子が絡み合った場合に EOB 造影 MRI の画像が変化する可能性があるのではないかと考察した。
本検討内容は論文にまとめ報告した。

ラットの EOB 造影 MRI 画像

a-f: ラパチニブ群 (順に造影前, 造影直後, 1分後, 2分後, 3分後, 15分後)
g-l: コントロール群 (順に造影前, 造影直後, 1分後, 2分後, 3分後, 15分後)
両者の造影効果に視覚上差は認められない。



ラットにおける EOB 造影 MRI の肝造影効果の time intensity curve。 : ラパチニブ投与ラット, : コントロールラット。



ラパチニブ投与群とコントロール群の time intensity curve に差は認められない。

(2) 臨床例における検討: 臨床検討はラパチニブによる化学療法を施行されている患者 10 例に EOB 造影 MRI を実施したが、ラパチニブの投与により EOB 造影 MRI 画像が変化したものは 1 例であり、ラパチニブのみならず、種々の複合的な臨床的条件でのみ、EOB による肝造影効果の減弱が起こると推察され、その複合的要因について考察した。

(3) そのほかの検討: 上記について EOB 造影 MRI の造影効果が肝障害によっても影響されることに注目し、原発性肝細胞癌に対し定位放射線治療を行った患者を対象に臨床検討を行った。結果として EOB 造影 MRI の造影効果は 30Gy/4 分割以上の照射で有意に低下することが判明した。また現在定位放射線治療前における EOB 造影の有用性も検討しており、あわせて現在論文を投稿中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Nakamura Y, Hirokawa Y, Kitamura S,

Yamasaki W, Arihiro K, Tatsugami F, et al.
Effect of lapatinib on hepatic parenchymal
enhancement on gadoxetate disodium
(EOB)-enhanced MRI scans of the rat liver.
Jpn J Radiol 2013;31(6):386-92. doi:
10.1007/s11604-013-0208-6 査読有

〔学会発表〕(計 1件)

1. Nakamura Y, Understanding hepatic
transporters for a better interpretation
of gadoxetate disodium-enhanced MRI, 98th
Scientific Assembly and Annual Meeting
RSNA2012, 2012/11/25-30, Chicago, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 優子 (NAKAMURA YUKO)
広島大学・大学病院・病院助教

研究者番号：40598984