総説

飲用鉄剤をいかに用いるか

高原太郎

杏林大学医学部放射線医学教室

はじめに

鉄を用いた経口消化管造影剤には，クエン酸鉄アンモニウムを主成分とする陽性造影剤のフェリセルツ（FerriSeltz，大塚製薬）がある．そのほか欧米では，陰性造影剤のAbdoscan（Nycomed）が販売されている．そのほかの，鉄以外の原料を用いる経口造影剤としては，ブルーベリージュース[1]などに多く含まれるマンガンを主成分とする陰性造影剤MMQ-01（明治乳業，協和発酵）が治験中である．本稿では，現在臨床に用いることのできるフェリセルツを中心に述べる．

本邦における開発と臨床応用の歴史

研究段階において，クエン酸鉄アンモニウムが広いpH（2.5～9.5）において安定したT_1短縮効果を示すことが示された[2),3)]．臨床治験（コード名OMR-12200）は平成3（91）年3月に終了し，有効な陽性造影効果のあること，および極めて副作用が少ないことが確かめられた[4),5)]．平成5（93）年に販売開始となり，陽性造影剤としての臨床応用が始まった．平成7（95）年に，高濃度においてT_2短縮効果を示すこと[6)]，およびMRCP（MR cholangiopancreatography）において消化管信号抑制（陰性造影）効果を示すこと[7)]が報告された．フェリセルツは胃・十二指腸に有効な造影剤であるが，牛乳と混和することで小腸まで造影可能であることが報告され[8)]，MRU（MR urography）およびMRCPにおける陰性造影剤としての応用も考えられている[9)]．平成9（97）年にはMRCPにおいて陽性・陰性両者の造影剤として使用する方法が報告されている[10),11)]．

陽性，陰性の使用比率についての調査結果はない．しかしFig. 1に示すごとく，陽性造影剤としてのみ使用されていた2年間は使用量が漸減傾向であったのに対し，陰性造影剤としての応用がなされるようになった後は単調に増加し，最近では最小時の15倍以上に達している．陽性造影剤としての使用方法には特に変化は見られないため，増加分の多くは陰性造影剤としての使用が増えてきたためと推察される．なお扇らの専門医会ワーキンググループによる調査の結果では，MRCPにおける陰性造影剤としてフェリセルツを原則投与している病院は，アンケート実施施設の半数であった[12)]．

この総説は，第27回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム「効率的なMR検査をもとめて—造影を中心に—」での講演をまとめたものである．

キーワード　ferric ammonium citrate, FerriSeltz, oral contrast agent, MRCP (MR cholangiopancreatography), MRU (MR urography)

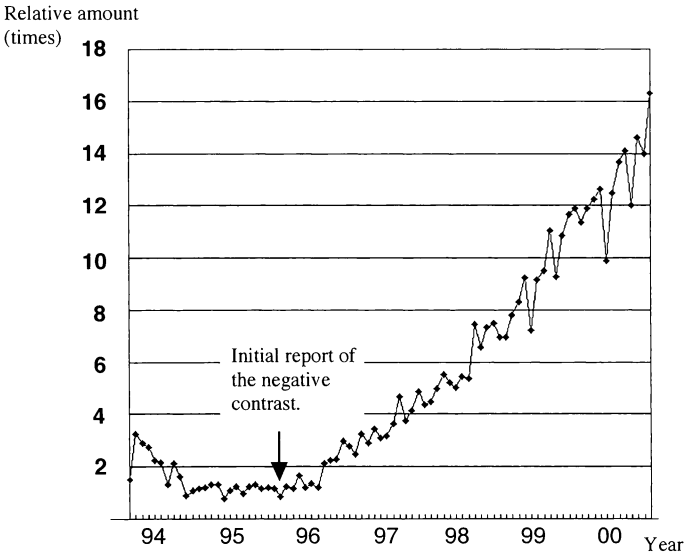


Fig. 1. The consumption of the FerriSeltz. Recent trends show approximately 15 times since the initial report of the usage as the negative contrast.

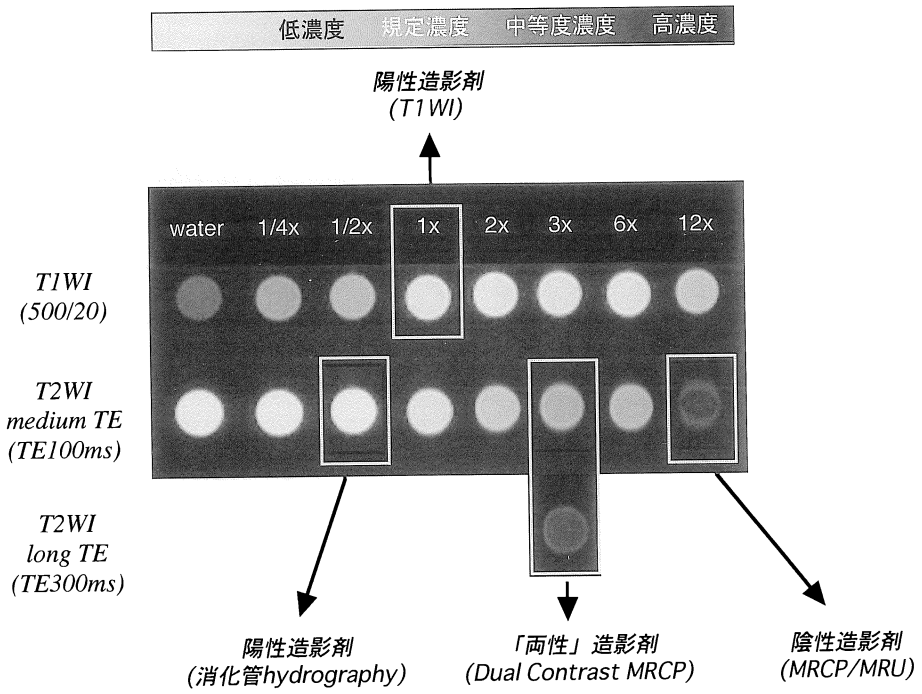


Fig. 2. Schema of the usage of FerriSeltz

2000年9月25日受理
別刷請求先　〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2　杏林大学医学部放射線医学教室　高原太郎

造影効果からみたフェリセルツの特徴

現在MRI用造影剤として用いられている造影剤は，静注，経口を問わず，低濃度では陽性造影効果を示し，高濃度では陰性造影効果を示す．造影効果は画像コントラストによっても左右され，T_1強調画像では陽性造影効果（T_1短縮効果）が目立ち，T_2強調画像では陰性造影効果（T_2短縮効果）が目立つ．したがってT_1強調画像は陽性造影効果強調画像，T_2強調画像は陰性造影効果強調画像と考えることができる．このため原則的には，陽性造影剤はT_1強調画像（陽性造影効果強調画像）とともに，陰性造影剤はT_2強調画像（陰性造影効果強調画像）とともに用いる[13]．

フェリセルツは水300 mlに対し1包（クエン酸鉄アンモニウム3 gを含有）の割合で調製する．これを最大で倍量投与（水600 mlに対し2包）できる．規定濃度液の緩和時間はT_1値は320 ms, T_2値は240 ms（1.0Td）である[10]．この濃度においてフェリセルツは十分なT_1短縮効果（T_1強調画像における陽性造影効果）を示し，T_2短縮効果（T_2強調画像における陰性造影効果）は無視できるほど小さい．このため，T_1強調画像，T_2強調画像共に高信号を呈する陽性造影剤として用いることができる．

フェリセルツは溶液の状態で用いるため，溶媒である水の量を少なくすることにより，溶質（クエン酸鉄アンモニウム）の量を増やさずに高濃度液を調製することが可能である．6倍濃縮液（水100 mlに対し2包）はmedium TE（100 ms程度）のT_2強調画像において十分な陰性造影効果を示す[6]．絶飲食時の胃液の量を50 mlと仮定すると，12倍濃度液（約50 ml）を投与すれば，胃内濃度は6倍程度となり陰性造影効果が得られることになる．より低い濃度においては，long TE（300 ms程度以上）で陰性造影剤として作用し，medium TE（100 ms程度）では陽性造影剤として作用する[10]．本剤の特徴はこのような「中庸性」であるといえる．造影効果とTEとの関係の概略をFig. 2に示す．以下，造影効果別に方法と適応について述べる．

1. 陽性造影剤としての用法

1）通常の用法：主にT_1強調画像における消化管の壁の性状の評価，消化管と実質臓器との識別目的に使用される[14]．診断に有用であった胃粘膜下腫瘍（Fig. 3），空腸平滑筋肉腫（Fig. 4）の例を示す．保険適用外であるが，下咽頭梨状窩癆の診断に有効であった例[15]

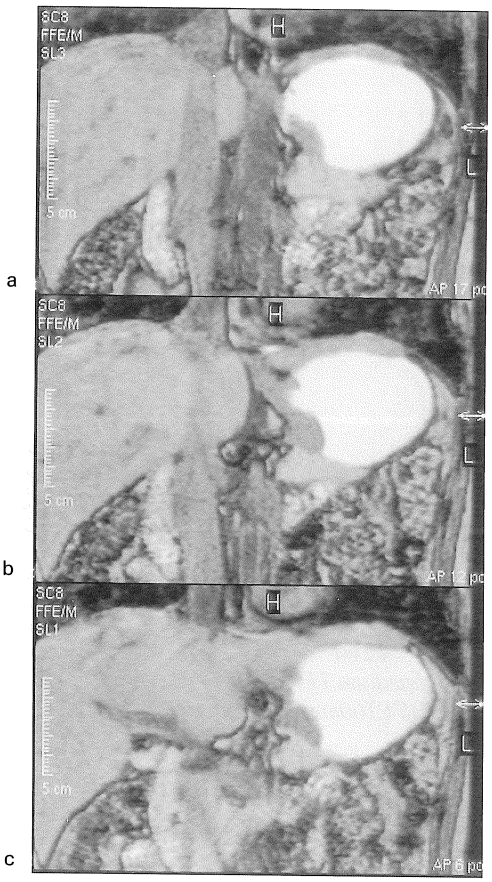
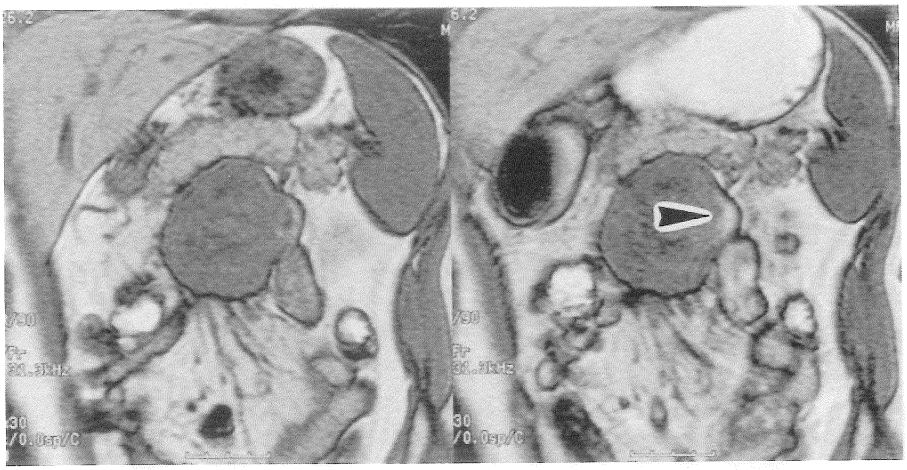
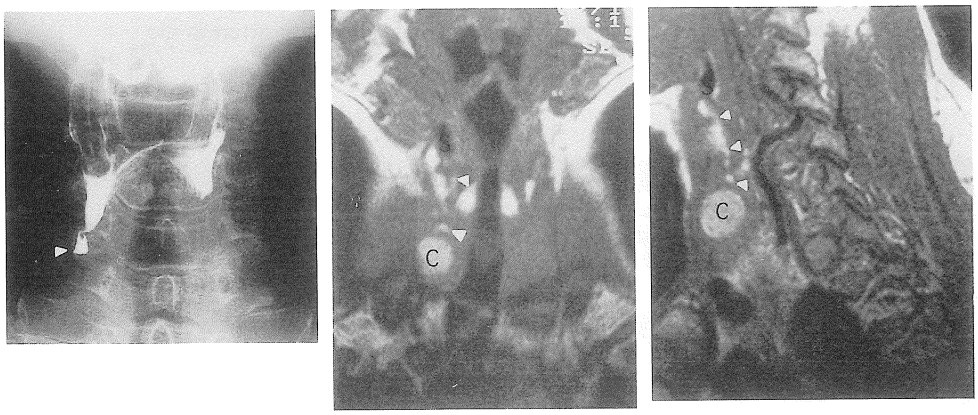


Fig. 3. T_1-weighted gradient echo images after oral administration of normal concentration FerriSeltz solution with submucosal tumor (SMT) of the stomach. Smooth margin of the mass is well demonstrated due to surrounding contrast agent.



a | b

Fig. 4. T_1-weighted gradient echo images in a patient with jejunal leiomyosarcoma
a : Precontrast image shows a round shaped mass just below the pancreas.
b : Postcontrast image with oral administration of normal concentration FerriSeltz solution. High signal intensity area appears at the peripheral of the mass, which indicates intestinal origin of the mass.



a b c

Fig. 5. The anteroposterior view of the hypopharyngogram (a) demonstrating the continuity between the fistula and the right piriform sinus. However, it is difficult to evaluate the relationship with the thyroid gland which is not visualized directly.
Coronal (b) and sagittal (c) T_1-weighted image after administration FerriSeltz. The fistula filling with FerriSeltz is clearly demonstrated as a high signal intensity band (arrowhead) that runs into the thyroid gland and reaches just above the cyst (C). S : Piriform sinus. (Reprinted from reference 15.)

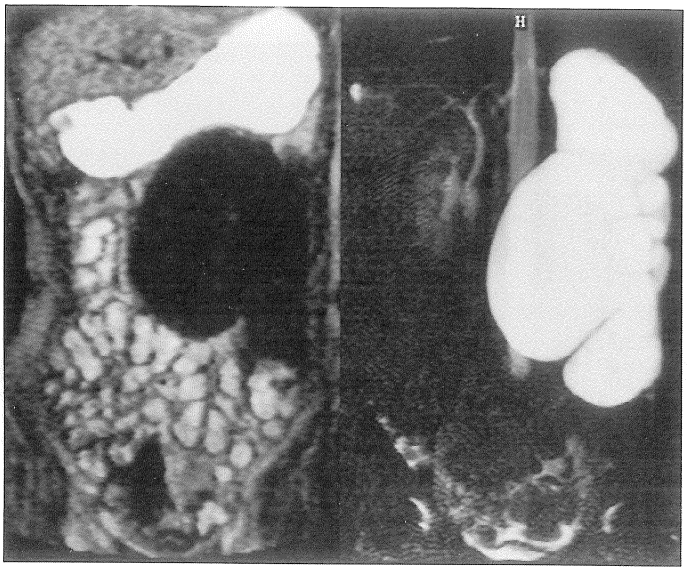


Fig. 6. Postcontrast MR images with oral administration of milk-FerriSeltz solution obtained in a 30 year-old-woman with left hydronephrosis.
a : 2D gradient echo T_1-weighted image show dilated renal pelvis which is clearly demonstrated by surrounding high intensity intestine.
b : MR urography clearly shows left hydronephrosis due to negative enhancement effect of the intestinal fluids. High intensity structure in the pelvis are ascites and urinary bladder.

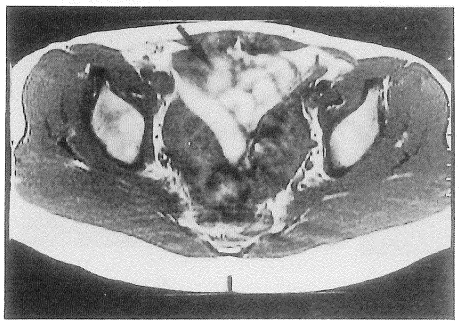


Fig. 7. T_1-weighted image in a 30 year-old-woman with didelphic uterus. The uterus is clearly demonstrated by the surrounding small intestine which is enhanced by milk-FerriSeltz solution. (Reprinted from reference 18.)

（Fig. 5）や，MR注腸用の造影剤として用いる方法[16),17)]も報告されている．

2）ミルクフェリセルツ法[8),9)]：水のみを溶媒とする通常の用法では，空腸において水分が吸収される結果，それ以遠（肛側）では有効な造影効果を発揮しない．本剤＋水50 mlの溶液に牛乳250 mlを混和することで回腸まで到達させ得る．本法を用いることにより消化管自体の存在が明瞭になるほか，消化管に囲まれた構造物の認識が容易になる．水腎症例（Fig. 6）および双角子宮例（Fig. 7）[18)]で診断に有効だった例が報告されている．

3）低濃度法：single shot SE法の連続撮影では，消化管液のsaturationが生じる．規定濃度より低濃度の溶液を用い，T_1値を少し短縮することでsaturationを抑制し得る（Figs. 8,

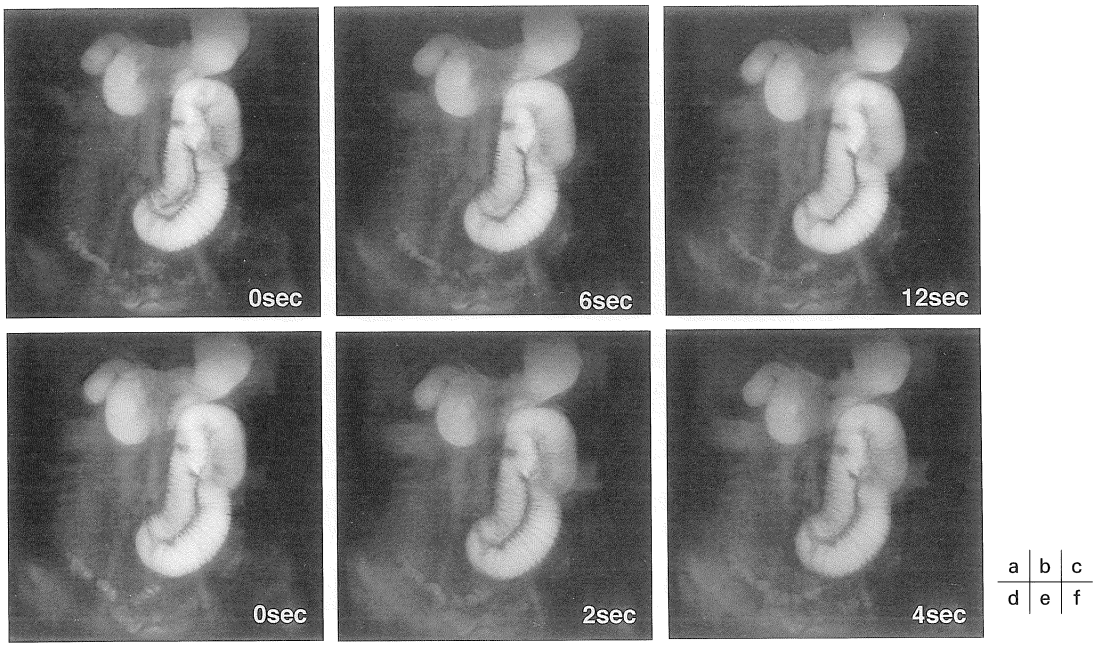


Fig. 8. Coronal multiphase cine MR imaging (TE 193 ms) obtained with fat suppressed FR-SSFSE (fast recovery-single shot fast spin echo) sequence in a 59-year-old woman with small bowel obstruction.
a-c : Sequential images with 6 s interval.
d-f : Sequential images with 2 s interval. Significant saturation effect is seen even fast recovery sequence.

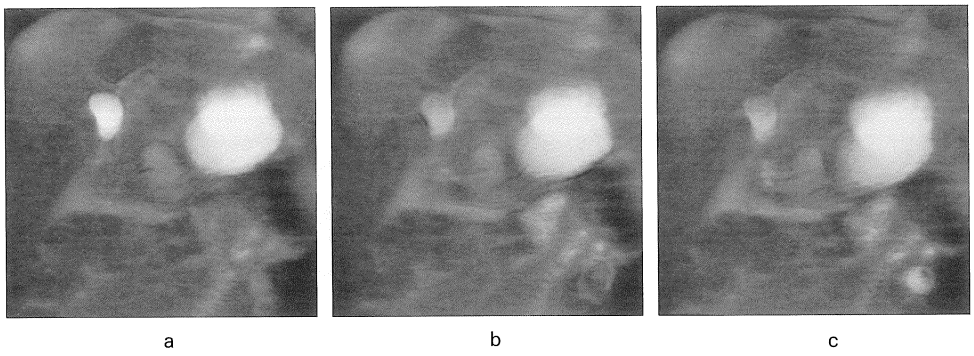


Fig. 9.
a-c : Coronal multiphase cine MR imaging (TE 190 ms) obtained with fat suppressed SSFSE (single shot fast spin echo) sequence in a volunteer with 200 ml oral administration of half concentration FerriSeltz solution. Saturation effect is not evidence although 2 s interval acquisition.

9). 使用するTRが2000 ms, 静磁場強度1.0Tの場合, fast recovery SSFSE (single shot fast spin echo) 法では1/2濃度のフェリセルツ (水300 mlに対しフェリセルツ1/2包を溶解) の飽和防止効果が最も高かった[19].

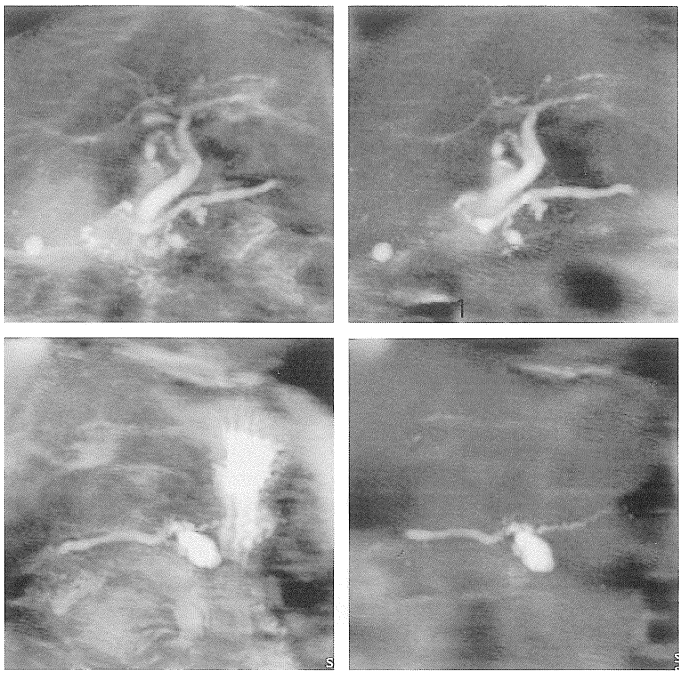


Fig. 10. Single thick slice MRCP with long TE (500 ms) obtained with in a 85-year-old woman with cystic neoplasm of the pancreas.
a, c : Precontrast images.
b, d : Postcontrast images with oral administration of 300 ml of triple times concentration of FerriSeltz solution.
On the precontrast images, duodenal fluids mimic cystic lesions. Two cystic lesions are confirmed on the postcontrast images due to suppression of the duodenal fluids.
The pancreatic duct superimposed in gastric fluids are also clearly demonstrated on the postcontrast images.

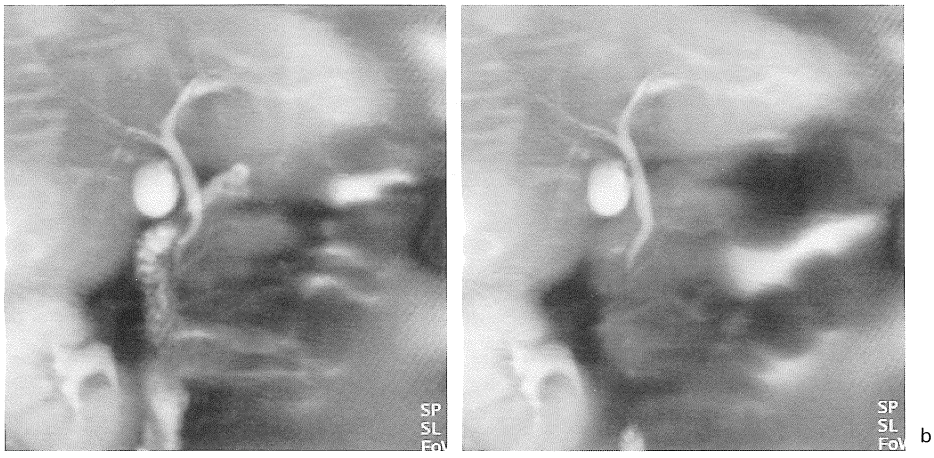
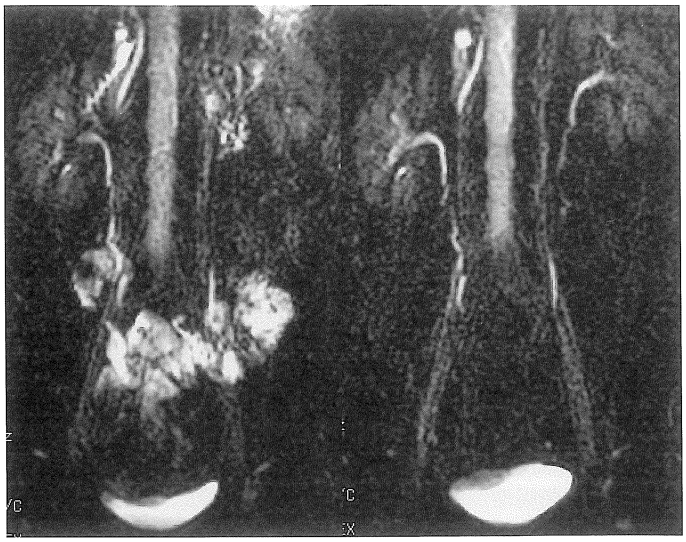


Fig. 11. Single thick slice MRCP with medium TE (87 ms) before (a) and after (b) oral administration of MMQ-01. The intestinal fluids are suppressed on the postcontrast image.



a | b

Fig. 12. Single thick slice MR urography with long TE (1100 ms) before (a) and after (b) oral administration of the milk-FerriSeltz mixture obtained in a healthy volunteer. The intestinal fluids superimposed on the ureter are suppressed on the postcontrast images. Note increased signal intensity of the ureter and distended urinary bladder because of hydration effect of the oral contrast agent.

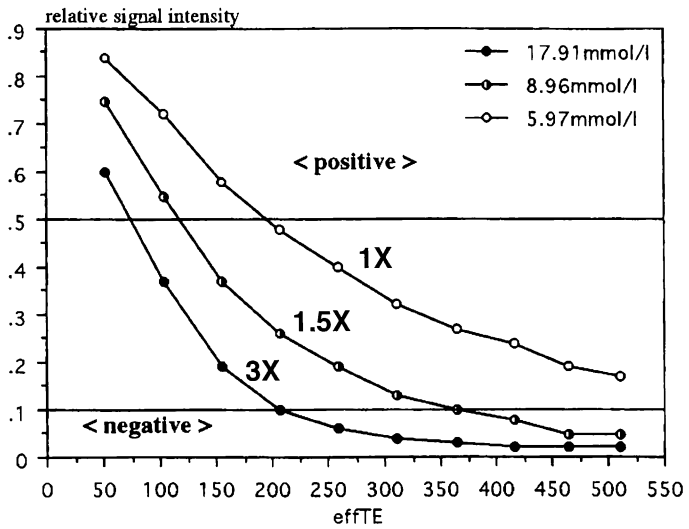
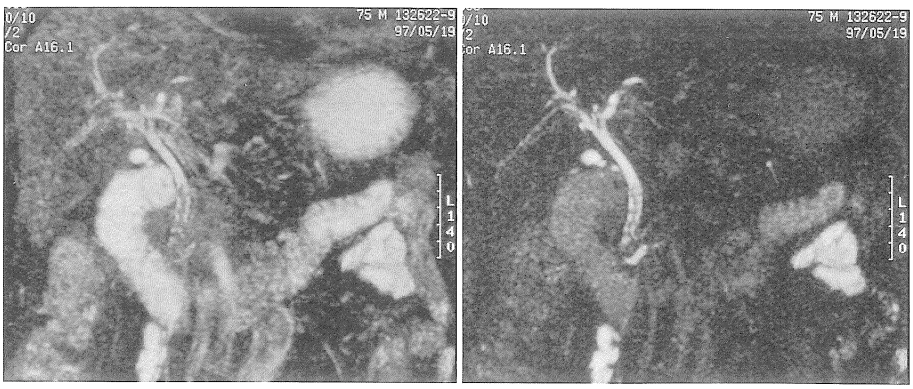


Fig. 13. Relative signal intensity of various FerriSeltz solution for saline on fast SE sequence. The 〈positive〉 zone is higher than 0.5, and 〈negative〉 zone in lower than 0.1 in relative signal intensity. (Reprinted from reference 10.)

2. 陰性造影剤としての用法

1）高濃度法：6～12倍濃度溶液を投与することにより，消化管内容液のT_2値を短縮させ，T_2強調画像における消化管信号を抑制することができる[6]（Fig. 10）．本法はsingle slice法のMRCPにおける胆管膵管系と消化管との重なりの回避に有効である[7]．なお本剤を用いることにより乳頭の形状が分かりにくくなる結果，診断に悪影響を与える可能性が指摘されている[20),21)]．しかしMRCPの大部分を占める胆石症の診断，総胆管結石症の除外診断等においては，これが問題となることはむしろまれである．逆に，実際の症例では胃液はほとんどの例で認められるのに対し，十二指腸液が僅少で乳頭の形状を指摘し得ない例はまれでなく認められるにもかかわらず，この十二指腸液非描出を問題として積極的に水などの陽性造影剤を投与しようという考え方はほとんど認められない．陰性造影剤の使用量が単調増加を続けている事実はこのような背景によるものと推察される．しかし論理的には非描出が診断に悪影響を及ぼす可能性も考え得るので，初期には造影前後の2回撮影が理想的であると考えられた．一方，後述する3倍濃度法ではmedium TE（100 ms程度）のmultislice MRCPでは十二指腸は陽性描画されるため，フェリセルツ投与によるこの潜在的弊害は発生しない．さらにセクレチン静注と併用する場合には乳頭から分泌されたfreshな膵液はすぐにはフェリセルツと混ざらず高信号を示す。このため乳頭の形状の描出と，総胆管/尾側膵管と重なる胃・十二指腸球部の信号抑制という，背反する問題を克服した理想的なsingle sliceのMRCPが得られる．なお陰性造影剤としてのフェリセルツの効果が不安定であるという記述が散見されるが[20),21)]，飲水直後や，BillrothⅡ法再建後の症例など，もともと適応外と考えられるものを除けばそのような事実はない．そのほか，飲用鉄剤には該当しないが他の陰性造影剤としてはマンガンを主成分とするMMQ-01（明治乳業，協和発酵）が治験中（第Ⅱ相前期終了）であり，MRCPにおける有効性が確かめられつつある（Fig. 11）．

2）ミルクフェリセルツ法：前項1.2）の溶液はlong TEのT_2強調画像では低信号を示し，かつ回腸まで分布する．このため，T_2強調



a | b

Fig. 14. Maximum intensity projection images of the multislice MRCP with 200 ml oral administration of three times concentration FerriSeltz solution obtained in a healthy volunteer.
a : TE 78 ms. Stomach and duodenum are shows high signal intensity. Note the duodenum is well distended than normal appearance because of the administration of oral contrast agent. It may be helpful for the visualization of the pathological lesion in the duodenum.
b : TE 364 ms. The duodenum reveals low intensity.

MR urography における消化管信号の重なりの抑制に有効である（Fig. 12）[9),22)]．本法は，ミルクと水を投与することにより尿量を増加させ，尿管の描出能を向上させる効果もある．ただし造影剤を用いて脂肪抑制 T_1 強調画像で撮影する contrast enhanced MR urography[23),24)] の場合には，逆に消化管信号を上昇させるので注意が必要である．本法は MRCP においても

a	b	c
d	e	f
g	h	i

Fig. 15. A 35-year-old man with mutliple stones in the gall bladder, cystic duct and common bile duct.
a-c : Single thick slice MRCP with long TE (250 ms). Anatomical overview is demonstrated without superimpose of intestinal fluid.
d-f : Multiple thin slice MRCP with medium TE (6000/80 ms)
g-i : Multiple thin slice MRCP with medium TE (6000/80 ms) and fat suppression. Three times concentration FerriSeltz solution enhance the duodenal lumen positively.

陰性造影効果を発揮するが，牛乳により胆嚢を収縮させる効果がある点に注意が必要である．

3.「両性」造影剤としての用法（中等度濃度法）

3倍濃度溶液は，medium TE（100 ms程度）では高信号を示し，long TE（300 ms以上）では低信号を示す[10]．このため，MRCPにおいて消化管内腔を描出および抑制した画像が一度の検査で得られる(dual contrast MRCP法)[11]．Medium TEのmultislice MRCPにおいては十二指腸病変のスクリーニングに有効であり，long TEのsingle slice MRCPにおいては胆管系と消化管信号の重なりの回避に有効である．具体的な撮影方法と結果をFigs. 13～15に示す．筆者は現在この方法で投与している．Gd製剤静注により造影後T_1強調画像を得ようとする場合には，フェリセルツは同画像で高信号を示し，アーチファクトの原因となり得る．したがって表のようにGd造影を前提とするかどうかにより，適応を明確に分けて投与するとよい．

表．Gd造影の有無に応じたフェリセルツ投与法

- Gd造影検査を行わない場合（胆石症の診断など）
  - —両性造影剤として3倍濃度のフェリセルツを検査前に立位で服用．
  - —single slice MRCP（long TE；消化管信号抑制）とmultislice MRCP（medium TE；消化管信号描出）を施行．
- Gd造影検査を行う場合（膵癌の診断など）

方法1）鎮痙剤を投与できない場合．
- —ダイナミック撮影を行う．
- —フェリセルツを投与しないMRCPを撮影（消化管液は非抑制）．

方法2）鎮痙剤を投与できる場合．
- —両性造影剤として3倍濃度のフェリセルツを検査前に立位で服用．
- —single slice MRCP（long TE；消化管信号抑制）とmultislice MRCP（medium TE；消化管信号描出）を施行（ダイナミック撮影の後でも可）．
- —鎮痙剤投与（Buscopan 1A iv.）．
- —ダイナミック撮影を行う．

おわりに

現在本法で唯一臨床応用可能な飲用鉄剤であるクエン酸鉄アンモニウム（フェリセルツ）について解説した．本剤は溶解する水の量と，撮影するシーケンスのTEにより，様々な造影効果が得られる中庸性が特徴である．使用にあたってはその性質を理解することで広い臨床応用が可能となる．

文　献

1）Hiraishi K, Narabayashi I, Fujita O, et al.: Blueberry juice: preliminary evaluation as an oral contrast agent in gastrointestinal MR imaging. Radiology 1995; 194: 119–123

2）渡部徳子，中村順二，中村利夫，飯塚利明：MRI用経口消化管造影剤の開発のための基礎研究：クエン酸第二鉄アンモニウムによる緩和効果．日磁医誌 1990; 10: 521–527

3）古賀けい子，中村順二，中村利夫，三浦　巌：クエン酸鉄アンモニウムを主成分とした新しい経口消化管造影剤のMRI信号強度増強効果について．日磁医誌 1990; 10: 114–121

4）吉川宏起，大友　邦，河村泰孝，他：MRI経口造影剤（OMR-12200）の臨床第Ⅱ相試験成績．診断と治療 1991; 79: 1913–1922

5）廣橋伸治，打田日出夫，田中三世子，他：臨床第Ⅲ相試験成績からみたMRI用経口消化管造影剤（OMR）の診断的有用性．診断と治療 1992; 80: 168–178

6）高原太郎，吉川達夫，佐伯光明，他：MRI用経口陰性造影剤としての高濃度フェリセルツの研究．日医放会誌 1995; 55: 425–426

7）高原太郎，佐伯光明，野坂俊介，他：陰性造影剤としての高濃度フェリセルツを用いたMR cholangiographyの画質改善．日医放会誌 1995; 55: 697–699

8）廣橋伸治，廣橋里奈，打田日出夫，他：牛乳混合MR imaging経口造影剤による小腸造影．日医放会誌 1994; 54: 784–788

9）Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al.: MR

cholangiopancreatography and MR urography : improved enhancement with a negative oral contrast agent. Radiology 1997 ; 203 : 281–285
10）高橋光幸，高原太郎，徳田政道，栗原泰之：MRI 用経口「両性」消化管造影剤としてのフェリセルツを用いた dual-contrast MRCP の基礎的検討．日磁医誌 1997 ; 17 : 377–381
11）高原太郎，栗原泰之，高橋光幸，他：陰性および「両性」造影剤としてのフェリセルツ経口投与の MRCP における有用性―高濃度（12 倍）法および Dual contrast MRCP（3 倍）法―．日本臨床 1998 ; 56 : 2865–2869
12）扇　和之：MRCP の撮像法に関する指標―アンケート調査結果を踏まえて―．放射線科専門医会ニュース 1999 ; 111 : 29–31
13）高原太郎：MRI 自由自在．造影剤の使い方．メジカルビュー社，1999 ; 35–57
14）腹部 MRI 経口造影剤症例集．奈・阪・和 MRI 用経口消化管造影剤研究会編．1997
15）高原太郎，浅賀英世，笠原利之，石川牧子，塚本　浩，今村惠子，中島康雄，石川　徹：クエン酸鉄アンモニウムが診断に有用であった下咽頭梨状窩癆の 1 症例．日磁医誌 1997 ; 17 : 268–272
16）水口昌伸，松尾義朋，深堀哲弘，他：クエン酸鉄アンモニウム製剤注腸による大腸癌の MRI．日医放会誌 1995 ; 55 : 1063–1065
17）Yoshio T : Intraluminal contrast study of the colon by MRI. Jpn J Med maging 1997 ; 16 : 2–11
18）下山田和裕，佐伯光明，高原太郎，岡本英明，北川あず真，中島康雄，石川　徹，萩庭一元：牛乳–フェリセルツ混合液による下部消化管造影能の検討―MRI 用経口造影剤の有用性―．日磁医誌 1995 ; 15 : 298–305
19）高橋光幸，高原太郎，山之口稔，宮坂実木子，山口敏雄，若菜雅幸，高橋良行：T_2 強調高速 cine MRI における飽和効果防止の基礎的検討―FRFSE とフェリセルツについて―．日磁医誌 2000 ; 20（Suppl）: 202
20）小池晋司，本城和光，藤田岳史，他：MRCP の特徴と問題点．INNERVISION　1997 : 12（9）: 15–19
21）小池晋司，本城和光，安井正泰，松永尚文：HASTE 法 Multidirection MRCP の有効性．日本臨床 1998 ; 56 : 2808–2812
22）廣橋伸治，廣橋里奈，尾野　亘，他：MR urography の撮像法と閉塞性尿路疾患への臨床応用．画像診断 1999 ; 19 : 775–781
23）大渕真男，高原太郎，高橋光幸，他：呼吸停止下三次元造影 MR Urography―少量（2 ml）造影剤による試み―．日医放会誌 1998 ; 58 : 163–165
24）Nolte-Ernsting CC, Buker A, Adam GB, et al. : Gadolinium-enhanced MR urography after low-dose diuretic injection : comparison with conventional excretory urography. Radiology 1998 ; 209 : 147–157

How to Use Ferric-based Oral Contrast Agent?

Taro TAKAHARA

Department of Radiology, Kyorin University School of Medicine
6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611

FerriSeltz (Otsuka Pharmaceutical, Tokushima, Japan) is a ferric ammonium citrate-based positive oral contrast agent, also known as OMR in preclinical studies. FerriSeltz application is characterized by dramatic contrast changes related to concentration. The mechanism of contrast, usage and illustrative cases will be described.

In ordinary concentrations, FerriSeltz exhibits a predominant T_1 shortening effect, which results in a positive contrast on T_1-weighted images. In this case there is no significant T_2 shortening or significant signal loss on T_2-weighted images. Therefore, it produces a high signal intensity on both T_1- and T_2-weighted images (a positive contrast agent). Low concentrations of FerriSeltz solution may be useful in avoiding signal loss due to the saturation effect on cine MR imaging with single shot T_2-weighted images.

In high concentrations, such as a twelve-fold higher than normal concentration, significant T_2 shortening is caused. In such cases FerriSeltz can be used as a negative contrast agent to black out the signal from intestinal fluid. It is also useful in single thick slice MRCP, which is potentially affected with a superimposing of intestinal fluid. Milk-FerriSeltz emulsion can also be used as a negative contrast agent. As this emultion is distributed even in the jejunum, it works as a negative contrast agent in T_2-weighted MR urography.

At a slightly high concentration, such as a three fold higher than normal concentration, unique characteristics can be noted. In this case it can be used as both a positive contrast agent (less T_2 shortening) in short TE MRCP. It can also be used as a negative contrast agent (predominant T_2 shortening) in long TE MRCP.