

ガドリニウム造影剤の新たな潮流

Key Point

- 腎性全身性線維症 (NSF) は、腎機能低下患者にガドリニウム造影剤を投与することで死に至る病態である。
- 正常腎機能でもガドリニウム造影剤は人体に残留し、小脳歯状核などに MRI にて確認できる。
- ガドリニウム造影剤の残留量は線状型キレートの方が環状型キレートより多い。

ガドリニウム造影剤の安全性

ガドリニウム造影剤は 1984 年に発表されて以降、世界中で使用される造影剤となった。特に脳の領域では血液脳関門 (blood brain barrier ; BBB) が存在することから、これを破壊する腫瘍や炎症を検出する目的で非常に多用されている。ガドリニウムは重金属であり、人体に毒性をもつといわれている。そこでガドリニウム造影剤はガドリニウムイオンにキレート構造を付与することにより、人体に安全に投与され、排泄されるように設計されている。現在、日本国内では 5 種類のガドリニウム造影剤 (オムニスキャン、マグネビスト、プロハンス、マグネスコープ、プリモビスト) が販売されているが、それぞれキレート構造が異なる。化学的な安定性からは環状型キレート (マグネスコープ・プロハンス) が線状型キレート (オムニスキャン・マグネビスト・プリモビスト) より安定、イオン性造影剤が非イオン性造影剤より安定とされているが、人体内でのふるまいはいずれの造影剤も十分安定であるといわれてきた。

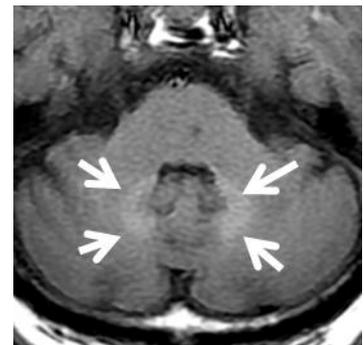
2006 年、腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis ; NSF) の原因がガドリニウム造影剤であると報告され、ガドリニウム造影剤の安全神話は崩れ去った。NSF は、腎機能障害患者にガドリニウム造影剤を投与することで全身の皮膚・臓器の線維化を生じ、四肢の運動障害や多臓器不全を生じる病態である。ほとんどの NSF は線状型造影剤で生じていたため、ガドリニウム造影剤のキレートの安定性で発症頻度が異なることは明らかであった。US Food and Drug Administration (FDA) や European Society of Urogenital Radiology (ESUR) の勧告では、線状型造影剤は NSF のリスクの高い薬剤として腎機能低下例の使用は禁忌とされ、環状型造影剤は原則禁忌という扱いとなった。日本でも 20 数例の NSF が報告されたが、腎機能低下例 (eGFR \uparrow <30) ではガドリニウム造影剤は使用禁忌というガイドラインが公表された後、NSF は報告されていない。[1,2]

ガドリニウムの人体残留

日本ではあまり知られていなかったが、正常腎機能でもガドリニウム造影剤が体内に残留するという報告は、ガドリニウム造影剤発売時期より研究されていた。Wedeking ら[3]は、ガドリニウムのアイソトープを使ってマウスにガドリニウムが 1 週間以上残存することを確認しており、造影剤の種類により残存量が異なることを 1988 年に報告している。Kasokat ら[4]は 1992 年、2 種類の核種を用いてガドリニウムイオンとキレートにそれぞれマーキングを行い、マウスの体内でキレートが外れたということを証明している。2006 年には、人体でもガドリニウム造影剤の残留が ICP 質量分析 (inductively coupled plasma-mass spectrometry ; ICP-MS) を使って報告[5]されている。ガドリニウム造影が行われた 3~8 日後に股関節置換術を行い、得られた骨組織からガドリニウムを検出している。検出されたガドリニウムは造影剤のキレートの種類 (線状型と環状型) で沈着量が異なっていた。NSF が知られるようになり、これらの研究成果は若干注目を浴びたが、ガドリニウムの沈着は極微量で症状も出ていなかったことから、あまり重要視されていなかった。

その後も、正常腎機能のマウスに造影剤の多量投与を行うことで NSF 様の皮疹が生じたという報告[6]や、脳腫瘍からガドリニウムが検出されたという報告[7]が次々となされたが、ほとんど注目されていなかった。

2013 年に我々のグループがガドリニウム造影剤投与歴と MRI 所見の関連を初めて報告[8]し、Errante らが追試を報告[9]している。図に典型的症例を提示するが、単純 T1 強調像で小脳歯状核の信号が高信号であることが確認できる。当初は造影剤以外の要素との関連が問題となったが、統計処理の結果、化学療法、放射線治療、脳腫瘍の有無、肝機能、腎機能などと相関せず、過去の造影剤の使用回数のみと相関する結果となった。小脳歯状核が T1 強調像で高信号を呈する病態は 2 次進行型の多発性硬化症[10]や放射線治療歴[11]と関連するとされていたが、我々の検討では放射線治療歴との相関を認めず、Errante らの報告でも多発性硬化症との関連は否定的であった。ガドリニウムの蓄積が起こっているのか、ガドリニウムの薬理作用により生じ



ているのが問題となったが、線状型造影剤では信号上昇がみられるが、環状型造影剤では確認できないという研究結果 (in press), および剖検された脳組織より ICP-MS でガドリニウムが検出されたという検討結果 (論文投稿中) から、ガドリニウムの蓄積で信号変化が生じていることが、ほぼ決定的になったといえる。

おわりに

微量のガドリニウムが人体に沈着した時の副作用は現時点では報告されていないため、少量のガドリニウムが蓄積したとしてもガドリニウム造影剤は基本的に安全な薬であることは間違いない。ガドリニウム造影剤はすでに世界で数億本使用されており、NSF とアレルギー以外に大きな有害事象は生じておらず、人体に害が及ばなければ使用制限をする必要はないと考えられる。ただし、ガドリニウム造影剤は投与する毎に蓄積しており蓄積量が多くなっても安全であるかといえば、その保証は現時点ではない。線状型造影剤が環状型造影剤より 4 倍程度ガドリニウムの残留が多いことは複数の報告から推測されており、環状型造影剤の使用はガドリニウムの蓄積を減少させる効果が期待される。しかし環状型造影剤でもガドリニウムの沈着は報告されており、残留量を減らす効果にとどまるため、過大な信頼は禁物である。

参考文献

1. Hao D, et al. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*, 2012.
2. Runge VM, et al. The developmental history of the gadolinium chelates as intravenous contrast media for magnetic resonance. *Invest Radiol*, 2011.
3. Wedeking P, Tweedle M. Comparison of the biodistribution of ^{153}Gd -labeled $\text{Gd}(\text{DTPA})_2$ - $\text{Gd}(\text{DOTA})$ -, and $\text{Gd}(\text{acetate})_n$ in mice. *Int J Rad Appl Instrum B*, 1988.
4. Kasokat T, Urich K. Quantitation of dechelation of gadopentetate dimeglumine in rats. *Arzneimittelforschung*, 1992.
5. White GW, et al. Comparison of $\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})$ (Omniscan) versus $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol*, 2006.
6. Sieber MA, et al. Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions. *Eur Radiol*, 2008.
7. Xia D, et al. Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy. *Acta Radiol*, 2010.
8. Kanda T, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*, 2014.
9. Errante Y, et al. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol*, 2014.
10. Roccatagliata L, et al. Multiple sclerosis: hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with the secondary progressive subtype. *Radiology*, 2009.
11. Kasahara S, et al. Hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with a history of brain irradiation. *Radiology*, 2011.