

細胞外液分布 Gd 造影剤

多々井 久徳
吉瀬 哲

表 1 細胞外液分布 Gd 造影剤

分類	イオン性		非イオン性		
	直鎖構造	マクロ環	直鎖構造		マクロ環
略号	Gd-DTPA	Gd-DOTA	Gd-DTPA-BMA	Gd-DTPA-BMEA	Gd-HP-DO3A
分子式	$C_{14}H_{20}GdN_9O_{10} \cdot C_7H_{17}NO_5$	$C_{16}H_{26}GdN_4O_9 \cdot C_7H_{17}NO_5$	$C_{16}H_{28}GdN_5O_9 \cdot 3H_2O$	$C_{20}H_{34}GdN_5O_{10}$	$C_{17}H_{29}GdN_4O_7$
分子量	742.79	753.86	645.72	661.77	558.69
一般名	meglumine gadopentetate	meglumine gadoterate	gadodiamide hydrate	gadoversetamide	gadoteridol
商品名	マグネビスト マグネビストシリンジ (Magnevist)	マグネスコープシリンジ (MAGNESCOPE)	オムニスキャン オムニスキャンシリンジ (Omniscan)	N/A	プロハンス注 プロハンスシリンジ (ProHance)
R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	4.9 †	4.3 †	4.6 †	N/A	4.6 †
R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	6.3 †	5.1 †	5.0 †	N/A	5.3 †
開発状況(国内)	市販	市販	市販	承認申請後中止	市販

† R1 and R2 in human plasma † at 0.47 T¹⁾

2004年5月現在

体内動態・造影メカニズム

細胞外液分布Gd造影剤は、通常0.2ml/kg(0.1 mmol/kg)の静脈内投与により、尿路血管用ヨード造影剤と同様、血中および細胞外液に分布し、ほぼ24時間以内には経腎的に尿中に排泄される。

細胞外液分布Gd造影剤は、それ自体が直接MRIで画像化されるわけではなく、造影剤が分布した周囲組織のプロトンの緩和を促進(主としてT1短縮効果)させることにより、T1強調画像で造影効果を発揮する(信号が増強される)。しかしながら、造影剤濃度が高くなると、T2、T2*短縮効果により信号は逆に減衰する(図1)²⁾。

したがって、造影剤濃度と信号強度は単純な比例関係を示さないため、撮像(造影)目的に応じた至適濃度が存在する。

- 1) RSNA:McCormick Place, Chicago, November 26-December 1, 2000.
- 2) 高原太郎著: MRI 自由自在。メジカルビュー社, 1999.

図 1 T1 強調画像における MR 造影剤の濃度信号曲線

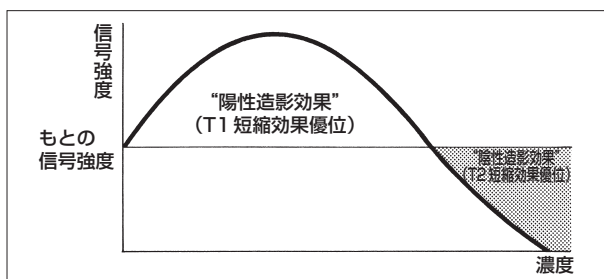
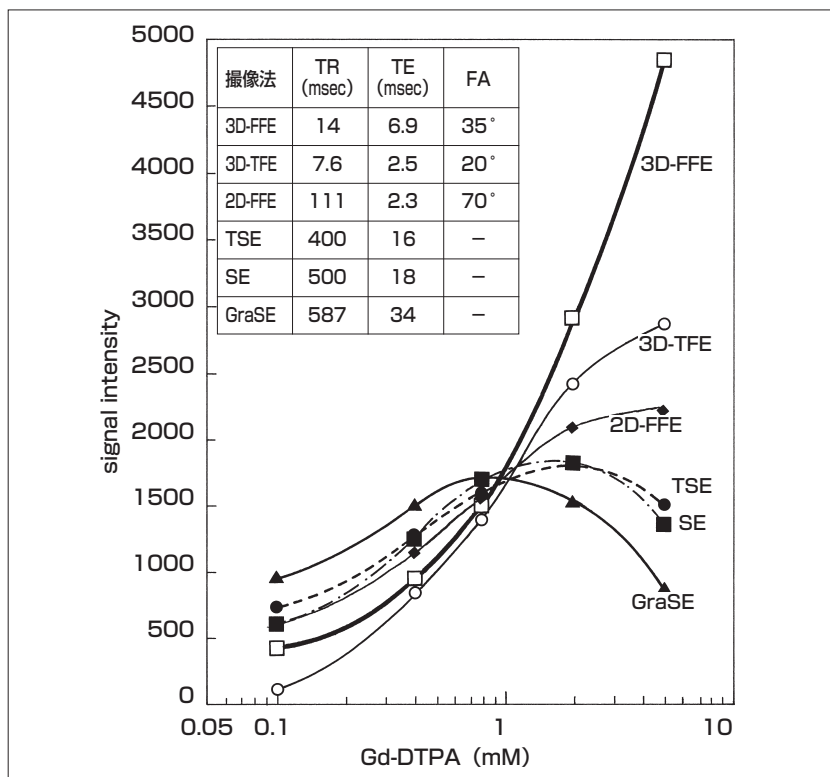


図2 造影剤濃度と各撮像シーケンスの信号強度の比較



また、至適濃度については、MRIの撮像シーケンスやパラメーターによって異なることも知られている(図2)³⁾。

安全性

①副作用発現率

細胞外液分布Gd造影剤による副作用発現率については、およそ1~2%とされており、日・米・欧で実施された大規模調査⁴⁾⁶⁾においても同程度の副作用発現率を示している。

②副作用症状

細胞外液分布Gd造影剤による一般的な副作用症状として、嘔気・嘔吐などが報告されている⁶⁾。

表2 Gd-DTPAによる副作用発現率

	発現率(発現数/8009例中)
嘔気・嘔吐	0.37%(30)
蕁麻疹	0.05%(4)
潮紅	0.04%(3)
注入部位反応	0.01%(1)

- 3) 道家雅子ほか:日獨医報. 43 (3):45-62,1998.
 4) Niendorf HP, et al.:Eur J Radiol,13:15-20, 1991.
 5) Nelson KL, et al.:Radiology, 196(2):439-443, 1995.
 6) 日本シエーリング社内資料:マグネリスト使用成績調査。

③重篤な副作用

細胞外液分布Gd造影剤による重篤な副作用として、ショックあるいはアナフィラキシー様症状の発現が報告されている。

これらのGd造影剤による重篤な副作用の発現頻度に関しての一定の見解は得られていないが、販売に基づくGd-DTPAの使用本数から推定された使用例数と副作用報告件数から換算すると、重篤なアナフィラキシー様症状の発現頻度は**20万回～45万回に1回**(0.00022～0.0005%)とする報告⁷⁻⁸⁾がみられる。

副作用発現の頻度は、現在使用されているX線ヨード造影剤と比べて極めて低いものの、造影検査を行う際にはショックなどの発現に備え救急処置の準備を行うとともに、投与後も患者の状態を十分に観察することが重要である。

7) Tishler S, et al.:AJNR, 11:1167, 1990.

8) Carr JJ : Neuroimaging Clinics of North America, 4(1):43-54, 1994.

④副作用発現の危険因子

造影検査の際には、予め患者への問診を以下の因子の有無について確認することが重要である。

- 喘息
- アレルギー歴
- MRI 造影剤 副作用歴
- X線造影剤 副作用歴

⑤その他

Gd造影剤は尿路血管用ヨード造影剤と比べて投与量が少ないため、腎機能に対する影響は少ないとされている。

肝特異性造影剤

①SPIO(Super Paramagnetic Iron Oxide)造影剤

表3 AMI-25とSH U 555 Aとの比較

略号	AMI-25	SH U 555 A
基本構造	$(\text{Fe}_2\text{O}_3)_m(\text{FeO})_n + \text{dextran}, 0 < n/m < 1$	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 + \text{carboxydextran}$
一般名	fermoxides	ferucarbotran
商品名	フェリデックス(Feridex)	リゾビスト注(Resovist Inj.)
製剤濃度	0.2mol Fe/l (11.2mg Fe/ml)	0.5mol Fe/l (27.9mg Fe/ml)
投与量	0.05ml/kg (10 μ mol Fe/kg, 0.56mg Fe/kg)	0.016ml/kg (8 μ mol Fe/kg, 0.45mg Fe/kg)
投与方法	0.05ml/kgを5%ブドウ糖注射液100mlに用時混合し30分以上かけて静脈内に点滴投与	静注
平均粒子径(nm) ⁹⁾	70-140	57
R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	23 †	24.7 †
R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	> 62 †	168.3 †
開発状況(国内)	市販	市販
開発状況(海外)	市販	市販

† R1 and R2 in water at 0.47T⁹⁾

2004年5月現在

体内動態

SPIO造影剤は投与後、主として肝臓に存在する細網内皮系組織(Kupffer細胞)に特異的に取り込まれ、肝悪性腫瘍とKupffer細胞を有する周囲肝組織との間にコントラストを生じさせることにより、病巣検出能を向上させる。

SPIO造影剤の肝への取り込みは、細網内皮系組織の機能(Kupffer細胞数、肝機能や門脈血流量)に影響されることが知られている¹⁰⁾。また、取り込みの程度については、動物実験により肝臓に80%、脾臓に8~9%分布し、残りは骨髓、リンパ節などに分布すると報告されている(ferucarbotran)¹¹⁾。

9) 谷本伸弘:日獨医報,43 (suppl):135-150, 1998.

10) 廣橋伸治ほか:画像診断,20 (7):767-773, 2000.

11) Lawaczeck R, et al.:Acta Radiol,38:584-597,1997.

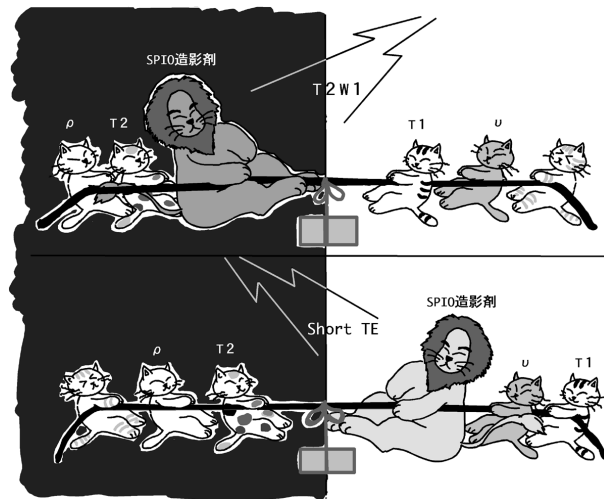
造影効果

強いT2, T2*短縮効果

SPIO造影剤は強いT2, T2*短縮効果により画像の信号を低下させるため、陰性造影剤としての作用が強い。したがって、これを鋭敏に検出するための撮像条件が必要である。

T1 強調造影剤としての効果

- ・ SPIO 造影剤はGd造影剤と比べ、より強いT1短縮効果を有するため、**陽性造影剤として用いることも可能**である。
- ・ 陽性造影剤として使用するためGRE法T1強調撮像法を用いた場合、肝の信号強度をより上昇させるためにはTEを非常に短くすることが重要である⁹⁾ (例えば、1.5 Tの場合にはTE = 2 msec以下とする)。
- ・ SPIO 造影剤によるT1短縮効果については、低磁場にてその短縮効果がより大きいことが知られている。



期待される臨床応用

転移性肝腫瘍と良性病変との鑑別

- ・ SPIO 造影剤はKupffer細胞に特異的に取り込まれるため、Kupffer細胞をもたない転移性肝腫瘍とKupffer細胞を有するFNHなどの良性腫瘍やAP-shuntなどの偽病変との区別がより明瞭となる。
- ・ TE時間を非常に短くしたT1強調画像など、パルスシーケンスやパラメータを工夫することにより、**転移性肝腫瘍と嚢胞性病変あるいは肝血管腫⁹⁾との鑑別が可能**となるとされている。

T2強調画像(Axial像)で高信号を呈する微小肝転移と微小血管の鑑別

T2強調画像ではスライス面と直行する微小血管と微小肝転移の区別が困難な場合がある。こうした場合、TE時間の短いT1強調画像を使用することで両者の鑑別が容易となる(血管は等～高信号、転移巣は低信号)。

■ 低磁場機種での有用性

ferucarbotranの低磁場装置によるT2短縮効果は高磁場装置と同等であるものの、**T1短縮効果**については高磁場装置より**低磁場装置のほうが強い**ことが知られており¹²⁾、今後、低磁場装置での臨床応用が期待されている。

12) Reimer P., et al.:Radiology, 209:831-836, 1998.

13) Earls JP, et al.:MRI CLINICALS OF NORTH AMERICA, 7(2):255-273, 1999.

■ 腺腫様過形成および高分化型肝癌の鑑別

Kupffer細胞への**取り込まれ方**を評価することにより、**腺腫様過形成および高分化型肝癌の鑑別**などの検討が期待されている。

■ 急速静注投与による first pass の評価

ferucarbotranによる**first pass**の評価について可能性が期待されている^{12, 13)}。

● 安全性

① 副作用発現率・副作用症状

表4 SPIO 造影剤の副作用発現率^{14, 15)}

	フェリデックス(承認時)	リゾビスト注(承認時)
対象例数	623例	542例
副作用発現症例数(件数)	31例(41件)†	15例(21件)*
副作用発現率	5.0%	2.8%

各副作用症状発現率

†：熱感6件(1.0%)、背部痛5件(0.8%)、腰痛4件(0.6%)、悪寒3件(0.5%)、発疹、血圧上昇、動悸、疼痛、頭痛、頭重感各2件(0.3%)などであった。

*：鼻出血、熱感、倦怠感各2件(0.4%)、発疹、発赤、痒感、蕁麻疹、嘔気、後頭部痛、灼熱感、頭痛、手のしびれ、下肢のしびれ、冷汗、血圧上昇、腰痛、背部痛、胸膜刺激症状各1件(0.2%)であった。

② 重篤な副作用

SPIO造影剤による重篤な副作用として、**ショックあるいはアナフィラキシー様症状**が報告されている。

重篤な副作用の発現については、細胞外液分布Gd造影剤と同様、現在、使用されているX線造影剤と比べて極めて低いとされているが、造影検査を行う際にはショックなどの重篤な副作用発現に備え、救急処置の準備を行うとともに、投与後も患者の状態を十分に観察することが重要である。

14) 承認時 栄研化学集計結果

15) 日本シエーリング社内集計(承認時)

②肝細胞特異性 Gd 造影剤

表5 肝細胞特異性 Gd 造影剤

略号	Gd-EOB-DTPA	Gd-BOPTA	Gd-DTPA-DeA
分子式	$C_{23}H_{28}GdN_3Na_2O_{11}$	$C_{36}H_{62}GdN_5O_{21}$	$C_{30}H_{44}GdN_4NaO_9$
分子量	725.7	1058.2	784.9
一般名	gadoxetic acid, disodium	gadobenate dimeglumine	N/A
製剤濃度	0.25mol/l	0.5mol/l	N/A
投与量	0.025mmol/kg	0.1mmol/kg	N/A
R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	5.3 †	4.6 †	2.4 *
R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	6.1 †	5.6 †	N/A
排泄率(ヒト) ¹⁷⁾	(胆道系排泄)	約50%	約90%
	(腎排泄)	約50%	約1%~
開発状況(国内)	Phase III	承認申請後中止	開発中止
開発状況(海外)	承認(スウェーデン)	市販(ただし, 投与量は0.05mmol/kg)	N/A

† R1 and R2 in water at 0.47T⁹⁾,

* R1 in water(その他測定条件不明)¹⁶⁾

2004年5月現在

16) 吉川宏起ほか:INNERVISION, 15(9):67-71, 2000.

17) 谷本伸弘:日獨医報, 45(2):133-146, 2000.

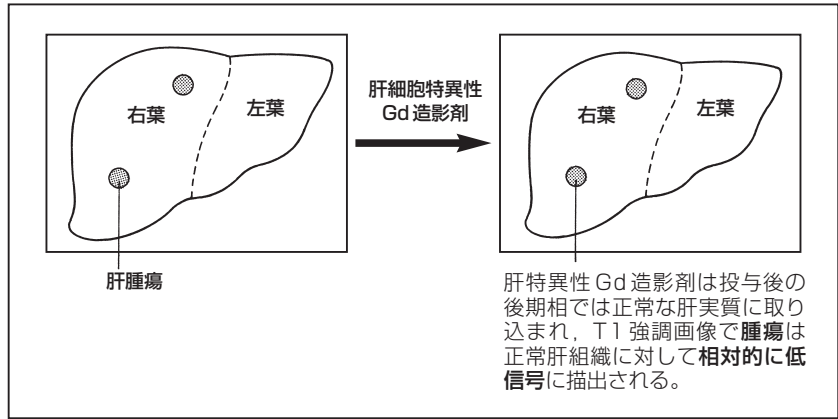
●体内動態・造影メカニズム

肝細胞特異性 Gd 造影剤は、主として濃度勾配による受動拡散により血液中から正常肝細胞へ移行すると考えられており、その後、毛細胆管から胆汁を経て糞便中に排泄される。

胆汁移行については各造影剤でその排泄率が異なることが知られており、肝細胞へ取り込まれなかった残りの造影剤は尿中から排泄されるため、尿中への排泄率も各造影剤により異なる¹⁷⁾。

肝細胞特異性 Gd 造影剤が取り込まれた正常肝細胞は、T1 強調画像にて高信号に描出される。一方、取り込みがみられない悪性腫瘍などは相対的に低信号に描出されるため、正常組織-病変間のコントラストが改善し、診断能を向上させる(図3)。

図3 造影効果



しかしながら、正常肝細胞に肝細胞特異性Gd造影剤が取り込まれる時間にバラツキがあること、および後期相で細胞外液スペースに分布する造影剤の量、腫瘍へのプール効果などを考慮した最適な撮像タイミングの設定などに関する検討が必要であると思われる。

期待される臨床応用

dynamic MRI による評価

Gd-DTPAなどの細胞外液分布Gd造影剤と同様に、Gd-EOB-DTPAおよびGd-BOPTAは投与後、first passから平衡相にかけてのdynamic studyによる肝腫瘍の血流情報の評価が可能であると報告されている¹⁸⁾

18) Vogl TJ, et al.:Radiology, 200(1):59-67, 1996.

後期相(hepatobiliary phase)による造影評価

肝臓各部位における信号の高低を評価することにより、既存の臨床検査では困難な部分肝機能評価の可能性も期待される。



血液プール造影剤

現在、臨床開発中のMRI用の血液プール造影剤はGd造影剤とUSPIO造影剤に大別することができる。

さらにGd造影剤については、Gd-DTPAと同様に低分子ではあるものの、血中でアルブミン(径約10nm, 分子量69000)と結合するために高分子化様になるまうタイプの造影剤と、高分子タイプの造影剤に分類することができる。

一方、超常磁性酸化鉄粒子で粒子径の小さなUSPIOについても血液プール造影剤としての有用性が報告されている。

血液プール造影剤の特徴は、細胞外液分布Gd造影剤と比べて長いイメージングウィンドウと高い緩和度があげられる。

① Gd造影剤

表6 血液プール造影剤—Gd造影剤

分類	低分子Gd造影剤		高分子Gd造影剤	
	略号	MS-325	B-22956/1	Gadomer
分子量	957	N/A	17453	6473
一般名	Gadofosveset	Gadocoletic acid	N/A	N/A
製剤濃度(mol/L)	N/A	N/A	0.5	N/A
R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	42.0 †	27 * ¹	18.7 * ²	39.0 * ³
R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	N/A	N/A	29.0 * ²	N/A
開発状況(国内)	N/A	N/A	N/A	N/A
開発状況(海外)	承認申請中	Phase II	Phase II	Phase III

† R1 in human 4.5% albumin at 0.47T¹⁹⁾ 2004年5月現在

* 1 測定条件不明²⁰⁾

* 2 R1 and R2 in human plasma at 0.47T(40℃)²¹⁾

* 3 R1 in water at 0.47T(37℃)²⁰⁾

② USPIO(Ultrasmall Super Paramagnetic Iron Oxide)造影剤

表7 血液プール造影剤—USPIO造影剤

分類	coated with carboxy-dextran	coated oxidized starch	coated with dextran
略号	SH U 555 C	NC100150	AMI-227
粒子径	N/A	約20nm ²²⁾	17~20nm ²³⁾
一般名	N/A	Feruglose	Ferumoxtran
R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	24 †	20 * ¹	24 * ²
R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	60 †	35 * ¹	53 * ²
開発状況(国内)	N/A	N/A	N/A
開発状況(海外)	Phase III	Phase III	Preregistration

† R1 and R2 in human plasma at 0.47T(40℃)²¹⁾ 2004年5月現在

* 1 R1 and R2 at 0.5T²²⁾

* 2 R1 and R2 in 0.5% agar at 0.47T²³⁾

19) Lauffer RB, et al.:Radiology, 207(2):529-538, 1998.

20) XII International Workshop on Magnetic Resonance Angiography, Lyon, France October 4-7, 2000.

21) Clarke SE, et al.:Radiology, 214(3):787-794, 2000.

22) Bremerich J, et al.:JMRI, 11:622-628, 2000.

23) Saini S, et al.:AJR, 164:1147-1152, 1995.

● 造影メカニズム

■ 低分子 Gd 造影剤

血中アルブミンと結合し、高分子化することにより、細胞外液腔に分布せず血液プール造影剤としての効果を発揮する。MS-325は、アルブミンと可逆的に結合することにより血中に長く分布し、アルブミンとの結合が外れて腎から排泄される(アルブミンとの結合後の緩和能はGd-DTPAのおよそ6~10倍)¹⁶⁾。

■ 高分子 Gd 造影剤

投与後、高分子化Gd造影剤は細胞外液スペースに分布せず、血液プール造影剤としての造影効果を発揮する。

■ USPIO 造影剤

USPIO 造影剤の粒子サイズは50nm未満と小さいことから、細網内皮系に取り込まれにくく、血中半減時間が長いので、長時間造影効果が持続する。

● 期待される臨床応用

■ 低侵襲的手法による高分解能 MRA の可能性

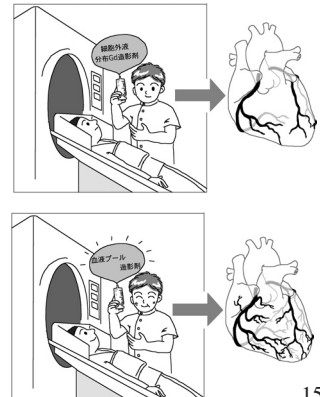
血液プール造影剤は血中に長時間滞在し、一定の血中濃度が維持される。したがって、イメージングウィンドウの延長により、低侵襲的に高分解能なMRA画像を得ることが可能となる。

■ 低磁場装置による高分解能 MRA の可能性

血液プール造影剤によるイメージングウィンドウの延長という利点以外に、USPIOなどの血液プール造影剤は高磁場装置に比べ低磁場装置を用いたほうがT1短縮効果(R1値)が高いことが知られており、低磁場装置においても十分なSNRを有するMRA画像が得られると考えられる。

■ MR coronary angiography

血液プール造影剤はNavigator Echo技術などとの併用により、低侵襲に高コントラスト・高分解能な冠動脈MRAの描出の可能性が期待されている。



リンパ特異性造影剤

表8 リンパ特異性造影剤

略号	AMI-227	Gadofluorine-8
一般名	Ferumoxtran	N/A
分子量	N/A	1180
粒子径(nm)	17~20nm ²³⁾	N/A
R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	24 †	23*
R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	53 †	28*
開発状況(国内)	N/A	前臨床
開発状況(海外)	Preregistration	N/A

24) Misselwitz B. et al.:JSMRM, 1998.

† R1 and R2 in 0.5% agar at 0.47T²³⁾

2004年5月現在

* R1 and R2 in water(その他測定条件不明)²⁴⁾

体内動態・造影メカニズム

AMI-227¹³⁾

- ・ AMI-227 は粒子サイズが微小であり、静注投与後すぐには細網内皮系細胞に認識されないため、血中半減期はおよそ200分といわれている。
- ・ 本剤は血中に長く分布するため、持続的にリンパ節への蓄積がみられる。
- ・ 本剤のリンパ節における取り込み量は多いものの、取り込みの速度が遅いためMR検査は投与24時間後に行われる。
- ・ 本剤は正常リンパ節で蓄積がみられ、T2, T2*強調画像で低信号を呈するとされている。

Gadofluorine-8¹⁷⁾

- ・ Gadofluorine-8 はマクロ環構造を有するGd造影剤であり、溶液中では凝集し、ミセル(数分子から数十分子が会合してコロイド次元の大きさをもつ集合体)を形成する。
- ・ 本剤は皮下から投与することで注入部位近傍のリンパ管を經由してリンパ節に到達し、T1強調画像で高信号を呈するという報告がみられる。

その他(Permeability Imaging)

Gadomerなどの高分子造影剤を利用して組織の毛細管の量と透過性の差を検出することが検討されている。

分子量数万程度の高分子造影剤は正常組織では毛細管を透過しないが、異常組織の血管系では透過性がある程度亢進するため高分子造影剤が透過し得ることから、腫瘍の血管新生能から悪性度を推定することが期待されている。

表9 その他MRI造影剤

Indication	Permeability Imaging
略号	Gadomer
一般名	N/A
開発状況(国内)	N/A
開発状況(海外)	N/A

2004年5月現在