

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	教育講演(第161回東邦医学会例会) ガドリニウムの沈着,視点を広くした場合
別タイトル	161st Regular Meeting of the Medical Society of Toho University Project Educational Lecture Gadolinium Deposition, with Broader Perspective
作成者(著者)	長谷川, 誠
公開者	東邦大学医学会
発行日	2023.12.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 70(4). p.146 148.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	総説
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2023 016
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD17351588">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD17351588</a>

## 総説

## ガドリニウムの沈着，視点を広くした場合

長谷川 誠

東邦大学医療センター大橋病院放射線科

**要約：**ガドリニウム造影剤 (GBCA) は、MRI 検査の診断能を向上させるために 30 年以上にわたって使用されてきた。GBCA は急性副作用の発生率が低く、安全であると考えられている。GBCA に含まれるガドリニウムはキレート化されているため、腎機能が正常な患者には安全に使用されている。しかし、GBCA には長期的な副作用が懸念されている。副作用のひとつに腎性全身性線維症 (NSF) があり、これは患者に障害を引き起こす可能性があり、腎機能が低下した患者に起こりうる。GBCA は脳、皮膚、骨のガドリニウム沈着とも関連しており、これは腎機能が低下した患者に限定されるものではない。沈着したガドリニウムの潜在的な毒性、沈着のメカニズム、沈着したガドリニウムの化学形態などを明らかにするためにはまだ多くの研究が必要である。

ガドリニウムは GBCA 以外にも電子工学、冶金学、磁石、原子炉の炉心など多くの用途がある。1988 年の承認以来、世界中で 4 億 5,000 万回以上の GBCA 注射が使用されており、GBCA のほとんどは尿中に排泄され、下水処理プラントに排水され、最終的には地表水に行き着く。ガドリニウムは世界各地の河川から検出されており、その濃度は時間とともに増加している。最近の研究では、下水処理場の下流でガドリニウムの濃度が高いことが判明したが、これはその地域で使用される MRI 装置の増加に起因している可能性がある。

GBCA は MRI 検査において有効である安全に患者に使用できる。しかし、ガドリニウム沈着の安全性をよりよく理解し、GBCA に代わるものを模索するためには、さらなる研究が必要である。

東邦医学会誌 70(4) : 146-148, 2023

索引用語：GBCA，ガドリニウム造影剤，ガドリニウム沈着，造影剤副作用

## ガドリニウム造影剤

ガドリニウム造影剤 (GBCA) は、1988 年に FDA によって初めて承認され、MRI の診断能力を向上させるために広く使用されており、他の検査では困難であった診断を可能にしている。GBCA は、ヨード系造影剤を含む他の薬剤と比較して急性副作用の発現率が低く (0.07~2.4%)、安全であると考えられてきた<sup>1)</sup>。

GBCA には有毒な希土類金属であるガドリニウム (Gd) が含まれている。しかし、GBCA に含まれるガドリニウ

ムはキレート化されているため、腎機能が正常な患者でも安全に使用できる。リガンド構造に基づいて分類すると、GBCA には直鎖型と環状型の 2 種類がある。環状型は直鎖型に比べて安定性が高いとされている。

GBCA は腎臓から尿中に排出される。ヒトでは、GBCA の 73~99% が最初の 24 時間以内に排泄される<sup>2,3)</sup>。最初の 24 時間以降の GBCA の排泄についてはほとんど知られていない。GBCA 投与後、長時間経過したあと採取された尿からガドリニウムが検出されたという報告があり、これは長い残存期を推測される。ガドリニウムは肝臓や骨など

の臓器に貯蔵されている可能性がある。骨中のガドリニウムは GBCA 注射後 8 年まで検出されており，貯蔵の説明になるかもしれない<sup>4)</sup>。

## ガドリニウムと NSF

NSF は GBCA の重症な副作用である。症状としては，皮膚の腫脹，こわばり，痛みなどがあり，GBCA 投与後数日から数ヶ月にわたって発症する。1988 年に GBCA が承認された後の初期段階では，GBCA は腎機能が低下している患者でも安全であると考えられていた。しかし，2006 年に腎機能が低下した患者における GBCA の使用に NSF が関連することが判明した<sup>5,6)</sup>。NSF の機序は不明であるが，GBCA からガドリニウムイオンが遊離し，ガドリニウムイオンがリン酸塩などの陰イオンと結合して皮膚などの組織に沈着し，これらの組織で線維化反応が起こるといふ仮説がある。この関連性が明らかになった後，NSF との関連性が高いことが判明している直鎖型の造影剤や，腎機能が低下している患者への GBCA の使用制限が，ほとんどのガイドラインで実施されるようになった。GBCA 注射の前に，透析を受けている患者，推定糸球体濾過量 (eGFR) が 30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の重症または末期の慢性腎臓病患者，AKI を含むリスクのある患者を特定することが重要である<sup>1)</sup>。

## ガドリニウムの体内沈着

神田らは，腎機能が正常な患者であっても，GBCA を繰り返し注射すると，非造影の T1 強調画像で歯状核と淡蒼球の信号が上昇することを報告している<sup>7)</sup>。その後，ICP-MS を用いた研究では，脳だけでなく，皮膚や骨などの他の臓器にもガドリニウムが沈着していることが確認されている。沈着は腎機能や肝機能が低下していない患者でも起こりうる<sup>8-10)</sup>。

これまでの報告では，沈着したガドリニウムによる組織学的変化の証拠は示されていない。また，沈着と症状との関連を確認する対照前向き研究も存在しない。沈着が患者や動物実験で症状を引き起こす可能性を示唆する研究もある<sup>11,12)</sup>。最近の研究では，造影剤の使用と認知症との間に統計的に相関があることが報告されている<sup>13)</sup>。

ガドリニウムは生体内で GBCA から分離し，他の陰イオンまたはタンパク質と結合することがある。ガドリニウムが沈着する化学成分を特定できた報告はほとんどない<sup>2,14)</sup>。しかしながら，沈着したガドリニウムの毒性を決定するためには，この分野における今後の研究が必要である。

ガドリニウム沈着に関して知られていないことは多く，沈着のメカニズム，沈着したガドリニウムの化学形態，沈着したガドリニウムの毒性の可能性などの分野でさらなる

研究が必要である<sup>15)</sup>。

## ガドリニウム造影剤の体外へ排泄されたあと

ガドリニウムは GBCA 以外にも，電子工学，冶金学，磁石，原子炉の炉心など多くの用途がある。1988 年の承認後，世界中で 4 億 5000 万回以上の注射が行われている。注射された GBCA のほとんどは尿中に排泄される。その後，GBCA は下水処理施設へ排出され，最終的には地表水へ辿り着く。Hatje らの研究ではサンフランシスコ湾の水中のガドリニウム濃度を 20 年間にわたって測定した。この研究では，20 年間でガドリニウム濃度が 8.27 pmol/kg から 112 pmol/kg に増加していることがわかった<sup>16)</sup>。

東京の河川水からガドリニウム濃度を記録した最近の研究では，廃水処理場の下流で濃度が高いことが判明しており，これはその地域で使用される MRI 装置の数が増加していることに起因している可能性がある<sup>23)</sup>。下水処理施設から得られたサンプルでは，高い割合の Gd-BT-DO3A が検出され，曜日変動があることが判明した。また，下水処理中にガドリニウムの約 10% が除去されることがわかった<sup>24)</sup>。これらの知見は，Gd には様々な工業用途があるが，河川中のガドリニウムの大部分は病院で使用される GBCA に起因することを示唆している。

地表水は，世界の多くの地域で飲料水として使用されている。ガドリニウムは，水道水や水道水を使用するファーストフード店の飲料から検出されている<sup>25)</sup>。表層水の分析では，Gd-DTPA，Gd-DOTA，Gd-BT-DO3A を含む GBCA が検出されている<sup>26)</sup>。これらの研究は，病院で使用された GBCA の一部が，飲料水として使用される地表水に流入していることを示している。

## Future directions

環境中に微量に存在するガドリニウムと同様に，沈着ガドリニウムによる副作用の報告はないが，GBCA の使用量を減らすための検討が必要である。GBCA は臨床 MRI の診断能を向上させるが，その使用は事前に慎重に検討されるべきである。GBCA 投与後の尿を処理することも選択肢の一つかもしれないが，この方法の実用性は不明確である<sup>27)</sup>。1つの方法は，gadopiclenol を含む新しい GBCA を使用することで使用量を減らすことである。Gadopiclenol は他の GBCA の 2~3 倍の T1 短縮効果を有する。また，鉄ベースの薬剤 (SPIO) やマンガノ薬剤など，ガドリニウム以外の薬剤を使用する研究も選択肢となりうる。その他のアプローチとしては，機械学習による仮想造影画像の作成がある<sup>28)</sup>。

## 結 論

ガドリニウム沈着とそのメカニズムや影響を理解するた

めにさらなる研究が必要である。

**Conflicts of interest** : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

## 文 献

- 1) ACR Manual On Contrast Media 2023. [https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast\\_media.pdf](https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast_media.pdf) (cited 2023 May 7).
- 2) Tweedle M.F. Gadolinium deposition: Is it chelated or dissociated gadolinium? How can we tell? *Magn Reson Imaging*. 2016; 34: 1377-82.
- 3) Aime S., Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging*. 2009; 30: 1259-67.
- 4) Darrah T.H., Prutsman-Pfeiffer J.J., Poreda R.J., Ellen Campbell M., Hauschka P.V., Hannigan R.E. Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metalomics*. 2009; 1: 479-88.
- 5) Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1104-8.
- 6) Marckmann P., Skov L., Rossen K., Dupont A., Damholt M.B., Heaf J.G., et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2359-62.
- 7) Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. 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; 270: 834-41.
- 8) Murata N., Gonzalez-Cuyar L.F., Murata K., Fligner C., Dills R., Hippe D., et al. Macrocytic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol*. 2016; 51: 447-53.
- 9) McDonald R.J., McDonald J.S., Kallmes D.F., Jentoft M.E., Murray D.L., Thielen K.R., et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015; 275: 772-82.
- 10) Kanda T., Fukusato T., Matsuda M., Toyoda K., Oba H., Kotoku J., et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology*. 2015; 276: 228-32.
- 11) Semelka R.C., Ramalho J., Vakharia A., AlObaidy M., Burke L.M., Jay M., et al. Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging*. 2016.
- 12) Alkhunizi S.M., Fakhoury M., Abou-Kheir W., Lawand N. Gadolinium Retention in the Central and Peripheral Nervous System: Implications for Pain, Cognition, and Neurogenesis. *Radiology*. 2020; 297: 407-16.
- 13) Yu T.M., Chuang Y.W., Huang S.T., Huang J.A., Chen C.H., Chung M.C., et al. Risk of Dementia after Exposure to Contrast Media: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Biomedicine*. 2022; 10.
- 14) Frenzel T., Apte C., Jost G., Schockel L., Lohrke J., Pietsch H. Quantification and Assessment of the Chemical Form of Residual Gadolinium in the Brain After Repeated Administration of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparative Study in Rats. *Invest Radiol*. 2017; 52: 396-404.
- 15) McDonald R.J., Levine D., Weinreb J., Kanal E., Davenport M.S., Ellis J.H., et al. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018; 289: 517-34.
- 16) Hatje V., Bruland K.W., Flegal A.R. Increases in Anthropogenic Gadolinium Anomalies and Rare Earth Element Concentrations in San Francisco Bay over a 20 Year Record. *Environ Sci Technol*. 2016; 50: 4159-68.
- 17) Song H., Shin W.J., Ryu J.S., Shin H.S., Chung H., Lee K.S. Anthropogenic rare earth elements and their spatial distributions in the Han River, South Korea. *Chemosphere*. 2017; 172: 155-65.
- 18) Brünjes R., Hofmann T. Anthropogenic gadolinium in freshwater and drinking water systems. *Water Res*. 2020; 182: 115966.
- 19) Bau M., Dulski P. Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters. *Earth and Planetary Science Letters*. 1996; 143: 245-55.
- 20) Lawrence M.G., Bariel D.G. Tracing treated wastewater in an inland catchment using anthropogenic gadolinium. *Chemosphere*. 2010; 80: 794-9.
- 21) Möller P., Paces T., Dulski P., Morteani G. Anthropogenic Gd in surface water, drainage system, and the water supply of the city of Prague, Czech Republic. *Environ Sci Technol*. 2002; 36: 2387-94.
- 22) Nozaki Y., Lerche D., Alibo D.S., Tsutsumi M. Dissolved indium and rare earth elements in three Japanese rivers and Tokyo Bay: Evidence for anthropogenic Gd and In. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 2000; 64: 3975-82.
- 23) Inoue K., Fukushi M., Furukawa A., Sahoo S.K., Veerasamy N., Ichimura K., et al. Impact on gadolinium anomaly in river waters in Tokyo related to the increased number of MRI devices in use. *Mar Pollut Bull*. 2020; 154: 111148.
- 24) Telgmann L., Wehe C.A., Birka M., Künemeyer J., Nowak S., Sperling M., et al. Speciation and Isotope Dilution Analysis of Gadolinium-Based Contrast Agents in Wastewater. *Environmental Science & Technology*. 2012; 46: 11929-36.
- 25) Schmidt K., Bau M., Merschel G., Tepe N. Anthropogenic gadolinium in tap water and in tap water-based beverages from fast-food franchises in six major cities in Germany. *Sci Total Environ*. 2019; 687: 1401-8.
- 26) Birka M., Wehe C.A., Hachmoller O., Sperling M., Karst U. Tracing gadolinium-based contrast agents from surface water to drinking water by means of speciation analysis. *J Chromatogr A*. 2016; 1440: 105-11.
- 27) Niederste-Hollenberg J., Eckartz K., Peters A., Hillenbrand T., Maier U., Beer M., et al. Reducing the Emission of X-Ray Contrast Agents to the Environment: Decentralized Collection of Urine Bags and Its Acceptance. *GAIA - Ecological Perspectives for Science and Society*. 2018; 27: 147-55.
- 28) Wang Y., Wu W., Yang Y., Hu H., Yu S., Dong X., et al. Deep learning-based 3D MRI contrast-enhanced synthesis from a 2D noncontrast T2Flair sequence. *Med Phys*. 2022; 49: 4478-93.