

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) ガドリニウム造影剤の安全性と今後の展望について
別タイトル	161st Regular Meeting of the Medical Society of Toho University Project Educational Lecture Safety and future perspectives of gadolinium based contrast agents
作成者(著者)	小林, 正周
公開者	東邦大学医学会
発行日	2023.09.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 70(3). p.102-104.
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.2023-015
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD25824003

総説

ガドリニウム造影剤の安全性と今後の展望について

小林 正周

東邦大学医療センター大森病院放射線科

要約：ガドリニウム造影剤は1988年にFDAに認可されて以降、これまでに広く用いられてきた。2006年に腎不全患者において、腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）との関連性が指摘されるまで、非常に安全と考えられてきた。その後も、正常腎機能患者においては副作用出現率が低く、安全と考えられ、多くの患者に使用されてきたが、2014年に正常腎機能患者においても脳内への微量の残留が報告された。剖検例を用いた研究では、このガドリニウムの残留は、マクロ環状型と比較して、線状型の造影剤で有意に高く残留することが示され、残留後も緩徐に排出される可能性が示唆されている。この残留したガドリニウムの臨床的意義は、現時点では明らかではないが、その安全性について考えながら日常臨床において使用するのが重要である。

東邦医学会誌 70(3)：102-104, 2023

KEY WORDS：gadolinium, Contrast Agent

はじめに

MRI用造影剤のガドリニウム造影剤は、1988年にFDAに認可されて以降、これまでに世界中で広く用いられてきた。CT用の造影剤であるヨード造影剤と比較して、急性期の副作用出現率は低く、非常に安全と考えられてきたが、2006年に腎不全患者において腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）との関連性が指摘された。本邦でのNSF報告例はすべて透析患者であり、正常腎機能患者に対しては安全と考えられ、その後も多くの患者に用いられてきた。2014年に、Kandaらがガドリニウム造影剤投与歴と非造影MRIのT1強調画像での小脳歯状核の信号上昇の関連性をはじめて報告し¹⁾、後に剖検例での研究からこの信号上昇がガドリニウムの残留によることが報告された²⁾。本稿では、このガドリニウム造影剤の安全性、体内残留の現状と、今後の展望について概説する。

ガドリニウム造影剤の安全性

ガドリニウム造影剤の主成分であるガドリニウムは、重金属であり、通常では人体に毒性をもつと考えられている。よって、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で、人体に安全に投与され、主に尿路系から排泄される。ガドリニウム造影剤は、このキレートの構造によって、gadoteridolをはじめとするマクロ環状型と、gadopentetate meglumineなどの線状型に分類される。急性期の副作用の出現リスクにおいては、両者に大きな違いはないが、マクロ環状型の方が線状型と比較して化学的に安定とされている。これらのガドリニウム造影剤の急性期の副作用出現率はCT用の造影剤であるヨード造影剤と比較して低いとされ、その副作用発生率は0.07%-2.4%と報告されている。また、ほとんどの副作用は治療・処置を要さない軽症とされ、アナフィラキシーショックなどの致死的副作用出現率は0.001%-0.01%と低い。

これらの急性副作用発現の患者側のリスク因子としては、まず、造影剤に対するアレルギー歴が挙げられる。このアレルギー歴は、ガドリニウム造影剤使用時において、ガドリニウム造影剤に対するアレルギー歴のみならず、ヨード造影剤に対するアレルギー歴も、ガドリニウム造影剤の副作用出現リスクとなりえる。その他に、治療を要する気管支喘息、アトピー性疾患などが挙げられる。

これらの危険因子が存在する場合には、急性期の副作用の一部はアレルギー性機序によるものであるとの考えから、前処置としてステロイドの前投薬が広く行われてきた。しかし、欧州泌尿生殖器放射線学会 (European Society of Urogenital Radiology : ESUR) から 2018 年に発表されたガイドライン Ver.10 では、明確なエビデンスがないことから、ステロイドの前投薬は推奨しないとされた。しかし、本邦では、日本医学放射線学会の造影剤安全性管理委員会からは、急性副作用発症の危険性低減を目的としたステロイド前投薬に関する提言があり、米国放射線医会 (American College of Radiology) が 2018 年に公開した ACR Manual on Contrast Media に基づき、アレルギー予防としてステロイドの経口投与を推奨している。このように、ステロイドの前投薬には両者で対応に相違が見られる一方で、造影剤の種類の変更は、副作用率低減に対して、有効な対策である。また、造影剤を必要としない代替検査を検討しつつ、造影剤使用の可否は、そのリスクとベネフィットに関して症例ごとに個別に判断するべきである。

ガドリニウム造影剤の体内残留

正常腎機能患者において、体内に静脈投与されたガドリニウム造影剤の 98-99% は、24 時間以内に尿中より排泄されるが、微量のガドリニウムが体内に残留していることが最近明らかになった。2014 年に、Kanda らがガドリニウム造影剤投与歴と非造影 MRI の T1 強調画像での小脳歯状核、淡蒼球の信号上昇の関連性をはじめて報告した¹⁾。後に、剖検例による研究で、この信号上昇がこれらの組織におけるガドリニウム残留によることが報告された²⁾。また、この信号上昇はマクロ環状型の造影剤では見られず、線状型の造影剤で見られることが報告された。

Murata らは、2016 年にガドリニウム造影剤投与歴のある剖検例を検討し、ICP-質量分析装置を用いてガドリニウムが小脳歯状核、淡蒼球、大脳白質などの脳組織のほか、皮膚、骨にも残留していることを報告した。また、マクロ環状型と比較して線状型で有意に高く残留し、それぞれの組織における残留量はガドリニウム総投与量と相関すること、脳組織と骨組織の残留量は相関することも報告された。このほかにも、ガドリニウムの残留に関する研究が多く報告され、欧州では間もなくして、線状型の造影剤の使用は禁止された。

脳における残留量を測定する研究の多くは、Rat などの動物を用いた研究か、剖検例を用いた研究であり、実際の患者で組織を採取して測定することは困難である。実際の患者で脳内の残留量を非侵襲的にモニタリングする方法として、Hasegawa らは、毛髪におけるガドリニウム残留量を測定する方法を提案した³⁾。この研究では、ガドリニウム投与歴のある剖検例において、毛髪における残留量と脳内における残留量は相関することが示され、実際の患者における応用も期待される。また、Kobayashi らは、28 例のマクロ環状型造影剤である gadoteridol と、9 例の線状型造影剤である gadobenate 投与歴のある剖検例の計 37 例を用いて、この脳や皮膚、骨に残留した造影剤が、造影剤投与後に緩徐に排出される可能性を、ガドリニウム残留量とガドリニウム最終投与から死亡までの日数を対比することによって示した⁴⁾。

この、体内に残留したガドリニウム造影剤の臨床的意義は、現時点では明らかではない。Rat を用いた研究では、痛覚過敏の可能性が示唆されたが⁵⁾、この結果をそのまま臨床現場に適用することはできないであろう。また、この残留の長期予後はまったく不明である。よって、この体内に残留したガドリニウムの臨床的意義に関しては、更なる検討が必要である。また、より少ないガドリニウム投与量で同等の造影効果を得られる新しい造影剤や撮影方法、ガドリニウム以外の成分を用いた新しい造影剤の開発が今後期待される。

おわりに

ガドリニウム造影剤の安全性に関して、急性副作用のほか、体内残留に関しても、最新の知見を交えて概説した。この体内残留の臨床的意義は現時点では明らかではないが、その安全性について考えながら日常臨床において使用する必要があると考えられる。

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) 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.
- 2) Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al. Macrocyclic 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.
- 3) Hasegawa M, Duncan BR, Marshall DA, Gonzalez-Cuyar LF, Paulsen M, Kobayashi M, et al. Human Hair as a Possible Surro-

- gate Marker of Retained Tissue Gadolinium: A Pilot Autopsy Study Correlating Gadolinium Concentrations in Hair With Brain and Other Tissues Among Decedents Who Received Gadolinium-Based Contrast Agents. *Invest Radiol.* 2020; 55: 636-42.
- 4) Kobayashi M, Levendovszky SR, Hippe DS, Hasegawa M, Murata N, Murata K, et al. Comparison of Human Tissue Gadolinium Retention and Elimination between Gadoteridol and Gadobenate. *Radiology.* 2021; 300: 559-69.
- 5) Alkhunizi SM, 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.