

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Comparison of human tissue gadolinium retention and elimination between gadoteridol and gadobenate
別タイトル	ガドテリドールとガドベネートのガドリニウム体内貯留と排泄の比較
作成者（著者）	小林, 正周
公開者	東邦大学
発行日	2023.05.26
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 6.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：五味達哉 / タイトル：Comparison of human tissue gadolinium retention and elimination between gadoteridol and gadobenate / 著者：Masahiro Kobayashi, Swati Rane Levendovszky, Daniel S.Hippe, Makoto Hasegawa, Nozomu Murata, Kiyoko Murata, Desiree A.Marshall, Luis F.Gonzalez Cuyar, Kenneth R.Maravilla / 掲載誌：Radiology / 巻号・発行年等：300(3): 559 569, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2978号
学位記番号	乙第2813号
学位授与年月日	2023.05.26
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD83542260

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小林正周より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2813 号

学位申請者 : 小 ばやし まさ ひろ
林 正 周

学位論文 : Comparison of human tissue gadolinium retention and elimination between gadoteridol and gadobenate

(ガドテリドールとガドベネートのガドリニウム体内貯留と排泄の比較)

著 者 : Masahiro Kobayashi, Swati Rane Levendovszky, Daniel S.Hippe, Makoto Hasegawa, Nozomu Murata, Kiyoko Murata, Desiree A.Marshall, Luis F.Gonzalez-Cuyar, Kenneth R.Maravilla

公表誌 : Radiology 300(3): 559-569, 2021
DOI: 10.1148/radiol.2021204320

論文内容の要旨 :

背景・目的: ガドリニウム造影剤は、画像診断において欠かせない造影剤の一つである。従来、ガドリニウム造影剤は正常の腎機能を有する患者においては一般的に安全であると考えられていたが、最近の研究では、脳組織に貯留していることが確認された。2014年にガドリニウム造影剤への複数回の曝露歴がある患者において、MRIのT1強調像で淡着球と小脳歯状核が高信号を呈することが報告された。後に、剖検例を用いた研究で、この信号変化がガドリニウムの貯留によるものと確認された。それ以来、ガドリニウム造影剤の体内貯留に関して様々な検討がなされ、マクロ環状型のガドリニウム造影剤は、線形のガドリニウム造影剤と比較して、より安定性が高く、体内貯留も低いことが示された。また、ラットなどの動物を用いた研究では、投与されたガドリニウム造影剤の多くは早期に急速に除去され、続いて緩やかに除去される二相性の排泄プロセスが示唆されているが、ヒトにおける除去のプロセスはまだ明らかではないことが多い。本研究の目的は、ガドリニウム造影剤曝露歴のある剖検例を用いて、マクロ環状型である gadoteridol と、線形の gadobenate の体内貯留と、その投与後の除去のプロセスを比較することである。

対象・方法: 本研究はワシントン大学倫理審査委員会の承認を得て、すべての症例において、主に相続人から研究目的で組織を

使用する許可を含む検死同意書を得た。対象は、ワシントン大学で2014年8月から2019年7月までに神経病理脳解剖に提出されたすべての症例で、電子医療記録を用いて、ガドリニウム造影剤使用歴、投与量、及び最終ガドリニウム投与日から死亡日までの日数などを収集した。病理医の監督の下、皮膚及び骨組織を剖検時に、淡蒼球、歯状核、白質などの脳組織を脳切除時に得た。これらの組織におけるガドリニウム貯留量を、質量分析器 (inductively coupled plasma mass spectrometry: ICP-MS) を用いて測定した。ガドリニウム排泄率は、このガドリニウム貯留量を最終ガドリニウム投与日から死亡までの日数に関連付ける線形モデルを使用して推定した。

結果：神経病理脳解剖に提出されたすべての症例をスクリーニングし、腎機能低下症例や脳腫瘍患者などを除外し、最終的に28例の gadoteridol 投与患者と、9例の gadobenate 投与患者を特定した。Gadobenate のガドリニウム貯留の中央値は、脳では gadoteridol の3.0~6.5倍 ($p < 0.02$)、骨では4.4倍 ($p = 0.002$)、皮膚では2.9倍 ($p = 0.05$) であった。すべての組織において、ガドリニウム貯留量は、最後の投与からの経過時間とともに減少し、推定排泄率は gadobenate (淡蒼球：-3%、歯状核：-2%、大脳白質：-20%、骨：-22%、皮膚：-47%) および gadoteridol (淡蒼球：-17%、歯状核：-16%、大脳白質：-30%、骨：-11%、皮膚：-24%) であった。

考察：本研究では、異なるタイプの2つのガドリニウム造影剤のガドリニウム貯留量と排泄率の相対的な違いを定量化した。マクロ環状型の gadoteridol 投与群と比較して、線形の gadobenate 投与群において、ガドリニウム貯留量は有意に高かった。また、gadoteridol 群の方が gadobenate 群と比較してガドリニウムの排泄率は高い傾向にあった。両群ともに皮膚組織において排泄率が高かった。本研究では、今までラットなどの動物を用いて報告されていたガドリニウムの二相性の排泄プロセスを、剖検例を用いて、ヒトの組織で間接的ではあるが、初めて示した。本研究の limitation として、サンプルサイズが小さいこと、複数回の造影剤投与例では、累積投与量は考慮されたが、排泄率の推定においては、統計的方法において以前の造影剤の投与を完全には考慮していなかった点、利用可能なすべての医療記録を2人以上の著者によって注意深く確認したが、我々の記録で特定されていない別の造影剤に曝露された可能性を完全には否定できない点が挙げられる。また、ヒトにおけるガドリニウム貯留の臨床的重要性はまだ不明であり、この点においても更なる検討が望まれる。

結論：線形の gadobenate は、マクロ環状型の gadoteridol と比較して、脳と骨に数倍高いガドリニウム貯留を起こす。また、貯留したガドリニウムの長期にわたる排泄が、両群において、大脳白質と皮膚で検出された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2813 号	氏 名	小 林 正 周
学位審査担当者	主 査	五 味 達 哉
	副 査	寺 田 一 志
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	船 戸 弘 正
	副 査	松 田 尚 久

学位論文の審査結果の要旨 :

MRI で用いられるガドリニウム造影剤は安全性が高いと考えられている。しかし、ガドリニウムの淡蒼球、小脳歯状核への貯留が報告され、このほか様々な部位への貯留も報告されるようになった。この体内へのガドリニウムの貯留に関しては線形のガドリニウム造影剤よりマクロ環状型のガドリニウム造影剤の方が貯留が少ないことも報告されている。また貯留したガドリニウムは二相性に排泄されると報告されているが、人体での排泄に関する検討は今まで報告されていない。今回、線形のガドリニウム造影剤とマクロ環状型のガドリニウム造影剤の曝露歴のある剖検例を用いて、ガドリニウムの体内貯留と排泄率を検討した。対象は線形のガドリニウム造影剤である gadobenate の投与症例 9 例とマクロ環状型のガドリニウム造影剤である gadoteridol 投与症例 28 例である。ガドリニウム貯留の測定部位は脳の淡蒼球、小脳歯状核、大脳白質および皮膚、骨である。いずれの症例も造影剤投与量および最終ガドリニウム造影剤投与日から死亡日までの日数を収集した。ガドリニウム貯留量は質量分析器を用いて測定した。またガドリニウムの排泄率はガドリニウム貯留量を最終ガドリニウム造影剤投与日から死亡日までの日数に関連付ける線形モデルを使用して推定した。結果として、いずれの部位においてもガドリニウムの貯留は認められた。特に骨への貯留が最も多かった。また gadoteridol に比べ gadobenate の貯留量が多かった。いずれの部位でもガドリニウムは排泄しており、特に大脳白質および皮膚で排泄率は高い結果となった。間接的ではあるが剖検例において人体で初めてガドリニウムの排泄率を推定した結果となった。人体におけるガドリニウム貯留の臨床的意義はまだ不明であるが、今後のガドリニウムの体内貯留の指標になるものであり、臨床的に有用であると考えられた。

2023 年 3 月 28 日に開催された学位審査会において、申請者より研究報告があった後に、ガドリニウム貯留の機序について、ガドリニウム貯留の臨床的意義について、質量分析器について、ガドリニウム貯留の報告以降のガドリニウム造影剤の使用方法の変化について、ガドリニウム造影剤に代わる造影剤について、ガドリニウム貯留の排泄を促進する方法について、などの質問がなされた。申請者はそれらすべての質問に適切に回答した。

本研究はガドリニウム造影剤使用後に体内に貯留されたガドリニウムの排泄率を人体で初めて推定したもので、今後のガドリニウムの体内貯留の指標になる重要な研究であり、出席した審査委員全員一致のもとで学位に値するものと判断された。