

3. MRI造影剤

——ガドリニウム造影剤の開発の歴史と今後の使用

高橋 昌哉/A. Dean Sherry

テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター
アドバンストイメーシングリサーチセンター / 放射線科

1970～80年代、「その高い画像分解能・組織間コントラストのために、造影剤は必要ない」という宣伝文句が、高機能の画像診断装置であるMRIの導入時に使われた。しかし、周知のようにMRI造影剤の使用は、装置の機能を伸ばし、より高い診断能力を付加することから、日常の画像診断において重要な役目を果たしている。MRIにおける造影剤は、生体組織中の水の緩和時間(T1, T2)を変化(主に短縮)させて、異なる組織間のコントラストを増強し病態部位を検出すること、および血流や各器官の機能を知ることが目的として使用される。したがって、ほかの画像診断法における造影剤(あるいはトレーサー)のように造影剤そのものが直接検出されるわけではなく、周囲の水のプロトンの緩和時間の変化により間接的に検出される。

現在MRI画像診断において造影剤の使用が“当たり前”になり、MRI造影剤にはいくつもの選択肢がある。本稿ではMRI造影剤の歴史からもう一度振り返り、特に最も汎用されているガドリニウム(Gd)造影剤の現状での使用、また、今後の使用について考察する。

MRI造影剤の歴史

1970年代のMRI装置開発当初より、MRIの造影剤の開発は進められた。この時点でX線造影剤は、それまでに80年近くの開発・使用の経験があったため、MRIの造影剤の設計はX線造影剤の設計概念に基づいたものとなった¹⁾。一般に理想の造影剤は、投与後速やかに目的の造影効果を示し、生体との相互作用を示さず100%排出されるものである。このため、初期のMRI造影剤は、最も汎用されるX線造影剤同様に低分子化合物で、水溶性が高く、細胞外スペースに非特異的に分布し、腎臓より速やかに排泄される物質²⁾をめざすこととなった。

上述のように、MRI造影剤の効力のメカニズムは、造影剤が特定の組織に分布し、同部位の水の緩和時間を短縮させることに起因する。nuclear magnetic resonance (NMR)の緩和理論によると、次の条件を満たす物質が緩和時間(ここでは特にT1)短縮効果が強いことが知られている。

- ① 不対電子の数が多し(不対電子はプロトンに比較し、磁気モーメントが658倍高い)。
- ② 配位水分子の数が多し。
- ③ 電子スピン緩和時間が長い。
- ④ 配位水分子の交換速度や回転速度が磁場強度に適している。

最初に臨床使用されたT1短縮MRI造影剤の可能性を検討する初期の研究

では、不対電子が3d軌道にあるマンガ、クロム、鉄などの遷移金属イオンが用いられ、その緩和効果が示されたが、結局不対電子が4f軌道にあるランタノイド(希土類)金属イオンの一つであるガドリニウムイオン(Gd^{3+})が選択された。 Gd^{3+} は7つの不対電子を持つ常磁性(paramagnetism)物質であり、高いT1緩和能を持つ¹⁾。

しかし、遊離の Gd^{3+} は体内にとどまり毒性を示すことが知られており、ガドリニウム塩である $GdCl_3$ では臨床製剤となり得なかった³⁾。このため遊離 Gd^{3+} を抑え体内残留による毒性を減じる目的で各種キレート剤が試され、Gd造影剤はGd錯体化合物(Gd-キレート複合体)として臨床使用が可能となった⁴⁾。

MRI造影剤の緩和理論

いずれのMRI造影剤もT1およびT2の緩和を促進(短縮)するが、特にT1緩和を利用しT1強調画像上信号を増強する目的で使用されるものをT1短縮造影剤(あるいはpositive contrast agent)、T2緩和を利用しT2強調画像上信号を減衰する目的で使用されるものをT2短縮造影剤(あるいはnegative contrast agent)という。磁性体のT1、T2緩和の短縮効果の大きさは、緩和度(relaxivity:それぞれ r_1 , r_2 , $mM^{-1} \cdot s^{-1}$)として表され、磁性体の濃度と緩和時間の逆数($1/T_1$, $1/T_2$)をプロットしたときに得られる直線の傾きから計測される。ある物質の r_1 および r_2 は、