

2. ガドリニウム造影剤の使用に 関する国内外の動向

高橋 昌哉/菊地 一史

Advanced Imaging Research Center/Radiology University of Texas Southwestern Medical Center

1946年のnuclear magnetic resonance (以下、NMR)現象の発見以来、NMRはタンパク質をはじめとした有機化合物の化学構造解析に欠かせない手法となった。MRIは、このNMR現象を臨床応用する際に、被ばくのイメージのある“nuclear”という単語を除き、命名された画像診断装置である。装置の開発の過程では、「その高い画像分解能、組織間コントラストにより造影剤は必要ない」と宣伝されたが、そのほかの画像診断装置同様に、MRI診断において造影剤の使用は、装置の機能を伸ばし、より高い検出能および機能の評価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。このように、物理学・化学の分野で応用が先行していたことで、NMR現象を修飾する、すなわち造影剤につながる化合物の研究は早くから行われていた¹⁾。その時点で、X線造影剤は80年近くの開発・臨床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²⁾。理想的な造影剤は、生体との相互作用を避けるため、水溶性が高く(脂溶性を軽減)、生体膜同様にマイナス電荷を持ち、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ための低分子化合物(通常、分子量<1000)^{3), 4)}である。MRI造影剤の可能性を検討する初期の研究では、マンガン、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、最終的に(4f)⁷電子配置に7個の対電子を持ち、強力なT1短縮効果を示す重金属であるガドリニウム(以下、Gd)が選択され

た。しかし、遊離のGdイオン(Gd³⁺)は、体内にとどまり毒性を示すことが知られていたため、ガドリニウム塩であるGdCl₃では臨床製剤となり得なかった^{1), 5), 6)}。このため、Gd³⁺の遊離を抑え、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、適当なキレート剤とGdの錯体化合物(Gd-キレート複合体)として臨床使用が可能となった⁷⁾。

非特異的Gd造影剤の 比較

現在、本邦において臨床で使用可能な細胞外液分布型である非特異的Gd造影剤には、1988年に世界初のMRI造影剤として承認されたガドペンテ酸メグルミン[Gd-DTPA][Gadopentetate dimeglumine(マグネピスト)]をはじめ、ガドジアミド水和物[Gd-DTPA-BMA][Gadodiamide(オムニスキャン)], ガドテリドール[Gd-HP-DO3A][Gadoteridol(プロハンス)], ガドテル酸メグルミン[Gd-DOTA][Gadoterate(マグネスコープ)], 近年導入されたガドブトロール[Gd-DO3A-butrol][Gadobutrol(ガドピスト)]があり(表1)、さらに海外で承認販売されているGd造影剤にガドベルセタミド[Gd-DTPA-BMEA][Gadoversetamide(OptiMARK)], ガドベン酸メグルミン[Gd-BOPTA][Gadobenate dimeglumine(MultiHance)]がある。これらはいずれも、Gd-キレート複合体である。これらのGd造影剤は、その分子構造(キレート構造)

により「直鎖型」および「マクロ環型」、化学的特性により「非イオン性」および「イオン性」に大別可能である。遊離のGd³⁺と比較し、Gd-キレート複合体では緩和能が低下するのは、キレート剤の構造により周囲の水分子が緩和を受ける距離までGdイオンへ接近することが、物理的に制限されるためである¹⁾。キレート剤の構造の描写法は文献によりさまざまであるが、直鎖型・マクロ環型にかかわらず同様の緩和効果が得られることからわかるように、既存の造影剤では立体構造は似通っている¹⁾。さらに、X線造影剤の使用経験では、イオン性から非イオン性になり浸透圧が低下することで、副作用の顕著な軽減が実現されたことから、MRI造影剤においても各種非イオン性造影剤が開発された¹³⁾。しかし、X線造影剤の場合と比較し、投与容量が1/10程度であるMRI造影剤の場合、イオン性・非イオン性にかかわらず副作用の発現率に大きな差はないと考えられた¹⁾。すなわち1990年代までは、各Gd造影剤の①体内動態は、一部の特殊領域^{14), 15)}以外ではほぼ等しく^{16), 17)}、投与後24時間以内に腎臓より尿中に未変化体のまま“ほぼ”すべて排泄される、②造影効果はT1緩和能(r1)およびT2緩和能(r2)共に造影剤間の大きな差は認められない^{18), 19)}、と考えられていた。MRI造影剤の効力のメカニズム・開発過程、およびGd³⁺と各キレート剤の結合安定性の理論の詳細は既報²⁰⁾を参照していただきたいが、ここでは特に、腎性全身性線維症(nephrogenic systemic