

MRI 造影剤の安全性と実際の使用法

吉川宏起¹, 井上優介¹, 浅井佐江¹, 大野敦彦²,
田崎晴海²

¹東京大学医科学研究所放射線科 ²日本シエーリング㈱

はじめに

最初のMRI造影剤である gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA, 商品名: マグネビスト[®])¹⁾が1988年6月に日本に登場してから満10年が経過した。その間, マグネビスト[®]と同様の細胞外液に分布するガドリニウム製剤 (Gd 製剤) である gadoteridol (Gd(HP-DO3A), 商品名: プロハンス[®])²⁾, gadodiamide (Gd-DTPA-BMA, 商品名: オムニスキャン[®])^{3)~5)} や経口用消化管造影剤のクエン酸鉄アンモニウム製剤 (商品名: フェリセルツ[®])^{6),7)}あるいは肝特異性造影剤の超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide: SPIO) (ferumoxides, 商品名: フェリデックス[®])⁸⁾が臨床の場に導入されてきている。今回は, 文献報告および市販後調査をもとに, Gd 製剤と SPIO 製剤の安全性について考察を行うとともに, 実際の使用法について考察を行う。また経口造影剤および近い将来, 臨床に応用される予定の新しい肝・胆道系分布 Gd 製剤についても言及する。

細胞外液分布陽性造影剤 (ガドリニウム (Gd) 製剤)

1. 概要

大部分の細胞外液分布造影剤は常磁性 (para-

magnetism) を示す希土類元素のランタノイドに属するガドリニウム (⁶⁴Gd) 製剤で, これに種々のキレート剤を結合させている薬剤である。我が国において現在, 使用されている Gd-DTPA と Gd(HP-DO3A), Gd-DTPA-BMA のほかにも Table 1 に示すような製剤が開発されている。Gd-DTPA がイオン性で非マクロ環構造であるのに対して, Gd-DTPA-BMA と Gadoversetamide では非イオン性で非マクロ環構造, Gd-DOTA⁹⁾ではイオン性でマクロ環構造, Gd(HP-DO3A) や Gd-DO3A-butriol などでは非イオン性でマクロ環構造を示すキレ-

Table 1. Extracellular Contrast Agents for MRI (GR-based agents)

	non-ionic	ionic
macrocyclic chelates	<u>Gd(HP-DO3A)</u> (ProHance [®])	Gd-DOTA (Dotarem [®])
	Gd-DO3A-butriol (Gadovist [®])	
non-macrocyclic chelates	<u>Gd-DTPA-bis-methylamide (BMA)</u> (Omniscan [®])	<u>Gd-DTPA</u> (Magnevist [®])
	Gadoversetamide (Optimark [®])	

Note: The agents with underlines have been used clinically in Japan.

キーワード MR imaging, contrast agent, safety, practical application

ト剤が用いられている。

2. 使用上の注意

一般状態の極度に悪い患者や重篤な腎機能障害を有する患者、妊婦あるいは妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者、気管支喘息やアレルギー体質の患者などへの投与は行わない。特に気管支喘息発作が最近あったかどうか、アレルギー性の呼吸器疾患がないかどうか、他の薬剤や造影剤で副作用が生じたことがあったかどうかなどを確認しておくことが重要である。過去にMRI造影剤で副作用を生じた症例やCTの造影剤で副作用のあった症例に副作用の出現率が高いため注意が必要である。

3. 種々の使用法と安全性

1) 通常の使用法における安全性

a) 副作用発現頻度

Gd製剤の通常投与量は体重1kg当たり0.1mmol、すなわち0.2ml (0.5mmol/ml)である。ヨード造影剤では非イオン化することにより明らかに安全性が向上した¹⁰⁾。一方、非イオン性のGd製剤はイオン性のGd-DTPAを対照にして開発治験が行われているが、いずれの試験においてもGd-DTPAとの間で安全性に差は認められていない^{2)~5)}。Gd-DTPAの開発治験における副作用発現頻度はヨーロッパおよび日本では1.0%以下であった。一方、アメリカの開発治験ではかなりの高い頻度で副作用が見られたとの報告があるが¹¹⁾、別にアメリカにおいて生理食塩水を対照にした二重盲検試験が行われ、Gd-DTPAと生理食塩水の副作用発現頻度がそれぞれ21.7%と21.4%と同等であったことから、Gd-DTPAの真の副作用発現頻度はヨーロッパおよび日本と同様に1%程度と推定された¹¹⁾。更に、ヨーロッパ、アメリカ、日本で承認後に行われた臨床試験(調査)におけるGd-DTPAの副作用発現頻度は1~2%台であった(Table 2)^{11)~13)}。これらのことから、実際の臨床の場で経験するGd製剤の

Table 2. Adverse Reactions(ARs) with Gd-DTPA in Clinical Studies and Experience Investigation

clinical studies and investigation	No. ARs/total patients incidence (%)	common symptoms
Phase III b-IV clinical studies ¹¹⁾ (Europe)	196/13,439 (1.46)	nausea/vomiting, local warmth/pain, headache, etc.
post-marketing clinical study ¹²⁾ (USA)	372/15,496 (2.40)	nausea, headache, dizziness, injection site reaction, etc.
clinical experience investigation ¹³⁾ (Japan)	105/ 8,009 (1.31)	nausea, vomiting, local warmth, etc.

副作用発現頻度は1~2%台であることが推定できる。副作用症状としては嘔気・嘔吐、頭痛、めまい、注入部位の疼痛や熱感などが比較的多く見られている。

相対比較ではあるが、ヨーロッパでのGd-DTPA承認後の臨床試験における副作用発現頻度と“造影剤副作用調査委員会(日本)”により調査された非イオン性ヨード造影剤の副作用発現頻度¹⁰⁾を比較すると、Gd-DTPAは非イオン性ヨード造影剤に比べ総副作用発現頻度で1/2~1/3に、またアレルギー様反応に関しては1/8以下に減少し、Gd製剤の安全性は非イオン性ヨード造影剤に比べかなり高いと考えられている¹¹⁾。

b) ショックあるいはアナフィラキシー様症状などの重篤な副作用

極めてまれであるが、Gd製剤投与によりショックあるいはアナフィラキシー様症状などの重篤な副作用が発現することがある。Gd製剤による重篤なアナフィラキシー様症状の発現はWeiss¹⁴⁾により最初に報告された。喘息歴とヨード造影剤による呼吸困難の副作用歴を有した症例であった。Gd-DTPA (20ml) 静注後、呼吸困難、嘔声を伴った高度な発声困難、舌・口

1999年2月8日受理

別刷請求先 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 東京大学医学研究所放射線科 吉川宏起

蓋垂浮腫などが出現している。Gd 製剤によるショックあるいはアナフィラキシー様症状発現の報告では、喘息、ヨード造影剤副作用、Gd 製剤副作用、薬物過敏、アレルギーなどの既往歴を有する患者で多くみられている^{14)~21)} (Table 3) が、上述の既往歴を有さない患者でも重篤な症状発現が報告されている^{22)~26)}。

Gd 造影剤投与によるショックやアナフィラキシー様症状の発現頻度は明確にはされていないが、Gd-DTPA ではバイアル出荷本数から推定した使用例数と自発報告例数から推定して 20 万例に 1 例の頻度²²⁾あるいは 35 万例~45 万例に 1 例¹⁵⁾の頻度で発生するという報告がある。いずれにしても、Gd 造影剤でもショックあるいはアナフィラキシー様症状などの重篤な副作用の発現の可能性があることから、使用に際してはアレルギー体質などについての十分な問診と救急処置の準備 (検査室内の酸素や吸引設備、気管挿管の準備、薬剤の配備など) を行っておくことが重要である^{14),16)~26)}。

c) 副作用発現のリスクファクター

ヨード造影剤では、喘息歴やアレルギー性鼻

炎、花粉症、薬物過敏などアレルギー歴、あるいは造影剤副作用歴などが副作用発現のリスクファクターになることが知られている。特に喘息患者はアレルギー既往のない患者に比べ重篤な副作用を引き起こす危険性が約 10 倍高くなるとの報告がある²⁷⁾。日本における Gd-DTPA 市販後使用成績調査結果¹³⁾でもアレルギー歴のある患者はそうでない患者より有意に副作用発現率が高くなっている。その他、アレルギー歴のある患者の副作用発現率が、アレルギー歴のない患者より 3.7 倍高いか¹¹⁾、あるいはアレルギー反応と考えられる副作用は認められてはいないものの、喘息歴、アレルギー歴を有する患者は、そうでない患者よりそれぞれ 1.5 倍、1.9 倍、更にヨード造影剤副作用歴および Gd 製剤副作用歴のある患者は、そうでない患者よりそれぞれ 2.3 倍および 8 倍副作用発現率が高くなったという報告もある¹²⁾ (Table 4)。以上より、Gd 製剤もヨード造影剤と同様、喘息アレルギーおよび造影剤副作用の既往歴などを副作用発現のリスクファクターとして挙げる事ができ、十分な注意が必要である。

Table 3. Risk Factors be Supposed to Introduce Shock or Anaphylactoid Symptoms by Gd-based MRI Contrast Agents

history of asthma	history of allergy	history of adverse reactions to contrast agents	L
○	—	respiratory distress induced by iodine based contrast agent	14
○	aspirin	—	15
○	—	—	15
○	×	×	16
occasional asthma	seasonal rhinoconjunctivitis, aspirin, cephalosporin, penicillin	—	17
—	allergic rhinitis, mild nausea with intradermal testing of fluorescein	frequent sneezing and hoarseness for a half hour with Gd-DTPA	18
—	pollen allergy	anaphylactic shock induced by iodine based contrast agent	19
—	pyrine compounds	not adverse reaction with iodine based contrast agent	20
—	codeine, acetaminophen	—	21

○ : with, × : without, — : not described, L : literature No.

Table 4. Adverse Reactions (ARs) in Patients with History of Asthma, Allergy, or Reaction to Gd-based MRI Contrast Agent or Iodine Based Contrast Agent¹²⁾

factor		No. of ARs/ total patients (%)	
asthma	with	31/	831 (3.7)
	without	312/13,219	(2.4)
allergy	with	144/	3,860 (3.7)
	without	200/10,310	(1.9)
history of reactions to Gd-based MRI contrast agent		16/	75 (21.3)
history of reactions to iodine based contrast agent		54/	857 (6.3)

2) 高投与量の安全性

我が国では非イオン性マクロ環構造を呈する Gd(HP-DO3A) で、転移性脳腫瘍を対象に 2 倍量投与 (体重 1 kg 当たり 0.2 mmol, すなわち 0.4 ml (0.5 mmol/ml)) が承認されている。転移性脳腫瘍に対する非イオン性あるいはイオン性造影剤の 3 倍投与量では造影効果の上昇とともに同定される腫瘍数が 30~40% 増加することが報告されている^{28)~30)}。この高用量投与には非イオン性 Gd 製剤が好ましいとされているが、イオン性製剤である Gd-DTPA でも安全性が確認されている³⁵⁾。非イオン性造影剤では我が国における転移性脳腫瘍を対象とする Gd (HP-DO3A) の 2 倍量および 3 倍量投与臨床試験結果を参考にすると、副作用は 0.1 mmol/kg に 0.1 mmol/kg 追加投与の第 1 群では 70 例中に 2 例 (痙攣と嘔気) に、また 0.1 mmol/kg に 0.2 mmol/kg 追加投与の第 2 群では 69 例中に 1 例 (蕁麻疹) に見られている。いずれも軽度で処置を必要としないで軽快している³¹⁾。これは 15,496 例における Gd-DTPA の 0.1 mmol/kg 投与での 2.4% の副作用¹²⁾ と同等であることから、高投与量による副作用の増加はないものと考えられている。イオン性造影剤では 199 症例で Gd-DTPA の 0.1 mmol/kg 投与および 0.3 mmol/kg 投与を両者を行った臨床試験があり、生じた副作用は 0.1 mmol/

kg 投与で 8 例, 0.3 mmol/kg 投与で 7 例と両者に有意な差異は認められていない²⁹⁾。

近年、高速映像法の進歩により呼吸停止下での三次元高分解能 T₁ 強調像が得られるようになり、造影剤の高投与量による胸・腹部領域における MR アンギオグラフィー、すなわち contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA) が行われるようになってきている。30~40 ml あるいは 0.3 mmol/kg の Gd 製剤を急速に静注して、造影剤が関心部位に到達する時間に合わせて撮像を開始する検査法で、血管像の三次元情報の詳細が得られるため従来の診断的血管撮影検査に変わる検査法となりつつある^{32),33)}。またエコープラナー法による脳を中心とする灌流検査でも磁化率効果が強い製剤が注目されている。高用量 Gd 製剤や Dysprosium (Dy) 製剤、後述の超常磁性酸化鉄粒子をこの目的に利用することが可能である。非イオン性の Gd-DO3A-butriol では高用量投与を目的とした通常の 2 倍の濃度 (1 mmol/ml) の造影剤の開発も進められている³⁴⁾。非イオン性 Gd 製剤の 3 倍量投与によるダイナミック検査の報告もあるが^{32)~35)}、今後使用する Gd 製剤の選択を含めた、Gd 製剤の高投与量、急速注入の安全性の詳細な検討が必要とされている。

3) 腎不全症例への投与

Gd 製剤は、ヨード造影剤と同様に腎臓が主たる排泄臓器である。健康成人男性における血中消失半減期は約 1~1.8 時間であり、24 時間で投与量のほぼ全量が尿中へ排泄される^{36)~38)}。尿中への排泄速度は、腎障害の程度が強くなるほど遅延するが (Table 5)、経肝の排泄はほとんど認められず (投与量の 0.4% 未満)、ほぼ全量が腎から排泄される。特にクレアチニンクリアランス値が 20 ml/分未満の重篤な腎障害がある場合は血中消失半減期が 30 時間まで延長するため、血液透析による除去が推奨されている³⁹⁾。血液透析における物質の除去率は、血流速度や血液透析膜の種類などで違いが見ら

Table 5. Half-life of Gd-DTPA* in Serum on the Patients with Impaired Renal Function³⁹⁾

degree of impaired renal function (Ccr)	half-life in serum (hours)
slight (60-80 ml/min)	1.5-2
moderate (40-60 ml/min)	4
severe (20-40 ml/min)	10
very severe (<20 ml/min)	30
nomal	1.56±0.19

Ccr: creatinine clearance

*: at a dose of 0.1 mmol/kg

れるが、Gd-DTPA の場合、1 回の血液透析（透析時間：3 時間，血流量：250 ml/分，血液透析膜：Fresenius F60）で投与量の約 70% が除去され，計 3 回の透析で約 97% が除去される⁴⁰⁾。種々の程度の腎機能障害を有する患者に Gd 製剤を投与して，いずれも臨床問題となるような腎機能への影響は認められなかったとの報告がある^{11),39),41)}。Prince ら⁴²⁾は Gd 製剤（Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd(HP-DO3A)）の投与量を 0.2~0.29 mmol/kg 群（73 例）と 0.3~0.4 mmol/kg 群（37 例）に分けて血清クレアチニン値への影響を比較してみたが，血清クレアチニン値の変動はほとんどなく，投与量群間でも違いは認められなかった。更に，31 例の腎機能不全患者（血清クレアチ

ニン値>1.5 mg/dl) を対象にして，30 g~60 gI 量のヨード造影剤と 0.2~0.4 mmol/kg の Gd 製剤を投与日を変えて同一患者に投与し，血清クレアチニン値への影響を比較している（Table 6）。Gd 製剤では，血清クレアチニン値が 0.5 mg/dl を超える増加は認められなかったのに対し，ヨード造影剤では 8 例（26%）に見られており，Gd 製剤はヨード造影剤より明らかに腎機能への影響が少ないとしている³⁹⁾。しかし，糖尿病性腎症患者に血管撮影の目的で 80 ml (0.44 mmol/kg) の Gd 製剤が動脈投与され，急性腎不全（2 週間以内で回復）が発症したとの報告⁴³⁾もある。腎障害患者に対する Gd 製剤投与は排泄遅延から急性腎不全など，症状の悪化を来すおそれがあるので検査後の慎重な経過観察や血液検査などの臨床検査も考慮する必要がある。

4) 妊婦・授乳婦への投与

妊婦に対して Gd 製剤を投与した場合，胎児への影響が考えられる。Gd-DTPA 投与で胎児の膀胱が造影されており，胎盤通過が認められている⁴⁴⁾。妊婦に Gd-DTPA を投与して，胎児への影響を出産児で確認した報告がある（Table 7）^{44)~47)}。いずれも健常児を出産しているが，症例数も少なく妊婦に対する Gd 製剤の安全性を示すものとしては不十分である。妊

Table 6. Stratification of Patients by Change in Creatinine after Gd-based MRI Contrast Agents* and Iodine Based X-ray Contrast Agents**⁴²⁾

baseline Scr (patients no.)	contrast agent	influence to Scr				
		decrease	no change	increase by <0.25	increase by 0.25-0.5	increase by 0.5<
1.5-2.5 (n=16)	Gd	9	1	5	1	0
	Iodine	3	3	5	3	2
>2.5 (n=15)	Gd	11	2	1	1	0
	Iodine	1	3	1	4	6

Scr: serum creatinine (mg/dl)

*: 0.2 mmol/kg-0.4 mmol/kg (Magnevist, Omniscan, ProHance)

**: 30-60 gI (Hypaque, Conray, Renografin, Hexabrix, Omnipaque, Isovue)

Table 7. Conditions of Neonates Who were Administrated Gd-DTPA during the Fetal Life

gestation upon Gd-DTPA administration	No. of patients	dose (mmol/kg)	condition of neonates	L
approximately 9 days	1	0.2	a healthy girl was delivered	45
3 months	1	0.1	healthy infants were delivered at full-time	44
5 months	1	0.1		
32-34 weeks	1	unknown	a healthy boy was delivered	46
16-37 weeks	11	0.1	all neonates were healthy	47

L: literature

娠中における Gd 製剤投与の安全性は確立していないことから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみに限定して投与すべきである。

Gd-DTPA を授乳婦に投与した場合、そのうちの微量（投与量の 0.011%～0.023%）が乳汁中へ移行する^{48),49)}。たとえ乳児が母乳を摂取したとしても、ほとんど消化管から吸収されないことから、実際に乳児の血中への移行は極めて微量と考えられる。しかし乳汁中からごく微量の Gd-DTPA を経口的に摂取した際の乳児への影響については不明であることから、授乳婦へ Gd 製剤を投与した場合は積極的な搾乳を行うとともに、投与後 24 時間までは授乳を止めるように指示する必要がある⁴⁹⁾。

5) 高齢者、小児症例への投与

現在までのところ Gd 製剤を高齢者に投与した際の副作用発現頻度、副作用症状などの安全性に関して、高齢者以外の年齢層との間に相違は認められていない^{11),13),41),50)}。Gd-DTPA 市販後使用成績調査結果¹³⁾によると、副作用は 15～64 歳で 1.43%あったのに対して、65 歳以上の高齢者では 0.98%であった。また、Gd-DTPA-BMA の安全性を 65 歳未満群と 65 歳以上群に分けて meta-analysis した報告⁵⁰⁾でも副作用発現頻度、バイタルサイン、臨床検査値の変動共両群間に統計学的な有意差は認められなかった。これまで高齢者において特に副作用発現頻度が高くなるとの報告はないが、一般に

高齢者では生理機能が低下していることから、副作用症状が強く出る可能性もあり、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することが必要である。

Gd 製剤を小児に使用時の副作用発現頻度、副作用症状なども現在までのところ成人と変わるものは認められていない^{11),13),41)}。ただし、Gd-DTPA 投与 4 時間後の新生児頭部 MRI 検査で、新生児の腎機能が未熟による Gd-DTPA の腎からの排泄が遅延したため脳下垂体などの正常構造のコントラスト増強持続効果が認められている⁵¹⁾。新生児・乳児に Gd 製剤を投与する際には、腎からの排泄が遅延することを考慮し、慎重を期す必要がある。

6) 特殊な使用方法における安全性

細胞外液分布の Gd 製剤を関節内に投与して MR 関節造影を施行している。この場合の投与量は 0.5 mmol/ml の Gd 製剤を 250 倍程度に希釈して約 0.002 mmol/ml の溶液を膝関節腔や肩関節腔⁵²⁾、肘関節腔、足関節腔⁵³⁾に 10～15 ml 注入している。現在まで造影剤投与による副作用は報告されていない。

細網内皮系分布陰性造影剤 (SPIO 製剤)

(Table 8)

1. 概要と使用方法

超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) をデキストランで被覆した肝特異性 MRI 造影剤 (Ferumoxides, 商品名 : フ

Table 8. Superparamagnetic Iron Oxides (SPIO) Agents for MRI

contrast agents		hydrodynamic diameters (nm)	blood half lives (min)	T ₁ relaxivities (R ₁) (ms ⁻¹ /ml ⁻¹)	T ₂ relaxivities (R ₂) (ms ⁻¹ /ml ⁻¹)
SPIO	AMI-25 (Feridex®, Endorem®)	70-140	50	24	85
	SH U 555A (Resovist®)	62	<10	25.4	151
USPIO	AMI-227 (Code-7227) (Combidex®, Sinerem®)	17-21	>200	24.1	53.0

ェリデックス®；以下 AMI-25)⁸⁾が日本で 1997 年 9 月に市場導入された。AMI-25 の他に SH U 555A (商品名リゾピスト®)⁵⁴⁾も開発試験が進行中である。これらの製剤は主として肝の細網内皮系に取り込まれる陰性造影剤で、局所磁場(磁化率の分布)の揺動によって強い T₂あるいは T₂*緩和時間の短縮効果が生じ、正常肝の信号強度を低下させることで相対的に高信号強度を呈する肝腫瘍性病変の検出率を上昇させることを目的としている⁵⁵⁾。脾腫瘍性病変への有用性も報告されている⁵⁶⁾。

AMI-25 の静注量は 10 μmol/kg で 30 分程度の点滴注入を行う。SH U 555A の静注量は 8 μmol/kg でボラス注入が可能の予定である。撮像はプロトン密度強調像あるいは T₂強調像、T₂*強調像で施行し、注入直後から 1 時間後位の撮像が勧められている。

2. 副作用発現頻度

アメリカ、日本およびヨーロッパで実施された AMI-25 の幾つかの開発治験では、総症例数 2,240 例のうち 197 例 (8.8%) に副作用が見られている⁵⁷⁾。2,240 例のうち controlled clinical trials の 1,535 例では、疼痛 65 例 (4.2%)、過敏症状 53 例 (3.4%)、嘔気 11 例 (0.7%) が比較的高頻度で発現している。日本での多施設共同第Ⅲ相臨床試験⁸⁾は 163 例を対象にして AMI-25 (10 μmol/kg の投与で) の有効性と安全性が検討されており、副作用が 10 例 (6.1%) に認められている。そのうち 6 例が腰・背部痛であった。この腰・背部痛の発現

頻度は、基礎疾患として肝硬変が疑われた患者 689 例で検討されており、肝硬変のない患者の発現率が 1.8%であったのに対して、肝硬変患者では 12.5%に認められている⁵⁷⁾。腰・背部痛の発現機序は明確にはされていないが、このような疼痛が他の高分子製剤でも発現することが報告されていることから、AMI-25 の高分子が関係していることが示唆される⁵⁸⁾。AMI-25 の 15 μmol/kg の投与で 20 症例中 1 例で不隠感を訴えたほかは副作用は見られなかった。血清プロテインや血清鉄やフェリチンの上昇、トランスフェリンの低下が有意に見られた⁵⁹⁾。SH U 555A のドイツにおける臨床第Ⅱ相試験で 33 症例でも 4, 8, 16 μmol/kg の投与で投与後 24 時間を最高値とする血清鉄やフェリチンの上昇と総鉄結合能の低下が見られたが、副作用としては 1 例に本剤とは無関係の湿疹が顔面に生じたのみであった⁵⁴⁾。

3. アナフィラキシー様反応, 血圧低下

まれにはあるが静注用鉄剤やデキストラン製剤でアナフィラキシー様反応やショックあるいはアレルギー反応が発現することがある。AMI-25 でもアナフィラキシー様症状や血圧低下、アレルギー様副作用の報告が見られる⁵⁷⁾。超常磁性酸化鉄製剤の使用に当たっては、鉄あるいはデキストランに対する過敏歴、アレルギー歴やその他の過敏症歴を有する患者などにおいて、まれとはいえアナフィラキシー様症状や血圧低下などの重篤な副作用の発現の可能性があることを常に考慮すべきである⁵⁷⁾。

肝・胆道系分布陽性造影剤

肝・胆道系に選択的に取り込まれる陽性造影剤として開発が進められているものに Mn-DPDP (テスラスキャン®)⁶⁰ や Gd-BOPTA (マルチハンス®)⁶¹, Gd-EOB-DTPA (エオビスト®)⁶²がある。これらの中で Gd-BOPTA と Gd-EOB-DTPA は我が国において既に臨床応用が開始されている。Gd-BOPTA はその造影効果の高いことより中枢神経系や躯幹部における細胞外液造影剤としての臨床試験も同時に進められている。Mn-DPDP も欧米では既に使用可能となっていて、肝のみならず脾⁶³や副腎⁶⁴の造影剤としての有用性が報告されている。それぞれの造影剤の投与量と撮像時間を Table 9 にまとめる。

Gd-BOPTA のイタリアにおける臨床第Ⅱ相試験では 34 例中 1 例 (2.9%) に 0.1 mmol/kg の投与 24 時間後に軽度の下痢が生じ、72 時間後には軽快している⁶⁵。Gd-EOB-DTPA のドイツにおける臨床第Ⅰ相試験では 32 例中 7 例 (22%) 注入部疼痛、嗅覚錯誤、味覚異常、吐き気などの軽い副作用が生じているが、同時に行っているプラセボ (生食) の注入試験でも 17% の軽度の副作用が生じている⁶⁶。Mn-DPDP では投与速度と副作用の出現率の相関が見られている。3, 5, 8, 10 μmol/kg を半量は毎秒 0.25 ml, 残り半量は毎秒 1 ml の急速投与

にすることで副作用は全量の急速投与⁶⁷と比較して減少したが、それでも 76 例中 53 例に顔面紅潮, 5 例で頭痛, 9 例で吐き気の副作用が見られた⁶⁷。更に Mn-DPDP の 10 μmol/kg の 30 分かけての点滴投与では顔面紅潮や吐き気, 血圧低下などの副作用は見られなくなっている⁶³。

経口造影剤 (Table 10)

この造影剤の目的は経口投与によって消化管の識別をより確実なものとして、脾腫瘍性疾患や消化管腫瘍性疾患、腸間膜リンパ節腫脹などの診断の精度を上げることである。経口陽性造影剤としてはクエン酸鉄アンモニウム (商品名: フェリセルツ®)^{6),7)}や Gd-DTPA, ブルー

Table 10. Oral Contrast Agents for MRI

contrast agents	
positive agents (T ₁ type)	<u>ferric ammonium citrate</u> (<u>FerriSeltz®</u>) blueberry juice Gd-DTPA
negative agents (T ₂ type)	SPIO perfluorochemicals (PFCs) barium-kaolin suspension

Note: The agent with underlines has been used clinically in Japan.

Table 9. Hepatobiliary Contrast Agents for MRI

	contrast agents	doses of IV injection	imaging time (minutes after IV)
positive agents (T ₁ type)	Gd-BOPTA (MultiHance®)	0.05-0.1 mmol/kg	30-90
	Gd-EOB-DTPA (Eovist®)	0.0125-0.05 mmol/kg	25-45
	Mn-DPDP (Teslascan®)	0.005-0.01 mmol/kg	25-30
negative agents (T ₂ type)	AMI-25 (Feridex®, Endorem®)	0.01 mmol/kg	40-
	SH U 555A (Resovist®)	0.004-0.016 mmol/kg	10-

ベリージュース (Mn を主成分とし, 3~4 mg/dl 含まれている)⁶⁸⁾がある. いずれも高濃度にする事で陰性造影剤としても応用できる. 経口投与陰性造影剤には超常磁性酸化鉄粒子とプロトンを含まないフッ素化合物⁶⁹⁾, カオリンベントナイト⁷⁰⁾が挙げられる. カオリンベントナイトは層構造の中に消化管内の水分を吸着して水分量を減らすとともに吸着した水の運動性を低下させて緩和時間を短縮することで信号強度を低下させている.

ブルーベリージュースでは5名の正常者で600 ml の投与で吐き気や嘔吐などの副作用は見られていない⁶⁸⁾. フッ素化合物である Perflubron (perfluorooctyl bromide) の第Ⅲ相臨床試験の報告では127症例で, 600~1000 ml の投与で吐き気あるいは嘔吐が20%に見られたが, 安全性に問題はなかったと報告されている⁶⁹⁾.

おわりに

MRI 造影剤を含めた検査薬の必須条件は安全性が高いことであるが, 上記のように頻度は少ないが, 重篤な副作用例も報告されている. 検査室とオペレータ室が隔離されているMRI検査においては救急医薬品を備えていることは言うまでもなく, 可能な限り強磁場下でのモニターを備え, 緊急の場合の医療処置が的確にかつ速やかに行われることが必要とされる.

文 献

- Weinmann H-J, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR* 1984; 142: 619-624
- 吉川宏起, 谷岡久也, 大久保敏之, 他: 静注用MRI造影剤 Gadoteridol の臨床第Ⅲ相試験: Gd-DTPA (Dimeglumine gadapentetate) との比較. *診療と新薬* 1992; 29: 1119-1137
- 大澤 忠, 古瀬 信, 河野通雄, 他: 非イオン性MRI造影剤 DV-7572 の第Ⅲ相臨床試験: 脳幹部・四肢疾患を対象としたガドペンテト酸ジメグルミンとの比較臨床試験. *診療と新薬* 1994; 31: 523-542
- 小塚隆弘, 小林直紀, 宮坂和男, 志賀逸夫, 町田 徹, 安里令人, 原田貢士, 中野重行: MRI造影剤ガドジアミドの中樞神経系領域における第Ⅲ相臨床試験: ガドペンテト酸ジメグルミンとの比較. *薬理と治療* 1994; 22: 1467-1488
- 谷本伸弘, 平松京一, 宮坂和男, 他: MRI造影剤ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の磁気共鳴コンピュータ断層撮影における第Ⅲ相臨床試験: ガドペンテト酸ジメグルミン注射液を対照とした多施設比較臨床試験. *診療と新薬* 1996; 33: 1367-1389
- 古賀けい子, 中村順二, 中村利夫, 三浦 巖: クエン酸鉄アンモニウムを主成分とした新しい経口消化管造影剤のMRI信号強度増強効果について. *日医磁誌* 1990; 10: 114-121
- 廣橋伸治, 入江五朗, 原田潤太, 他: 臨床第Ⅲ相試験成績からみたMRI用経口消化管造影剤 (OMR) の診断的有用性. *診断と治療* 1992; 80: 168-178
- 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也, 佐久間貞行: MR imaging 用造影剤 AMI-25 (superparamagnetic iron oxide) の肝腫瘍疾患に対する有効性, 安全性, および臨床的有用性の検討: 他施設による第Ⅲ相比較臨床試験. *日医放会誌* 1994; 54: 137-153
- Bousquet JC, Saiani S, Stark DD, et al.: Gd-DOTA: Characterization of a new paramagnetic complex. *Radiology* 1988; 166: 693-698
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-628
- Niendorf HP, Dinger JC, Hausteiner J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W: Tolerance data of Gd-DTPA: a review. *Eur J Radiol* 1991; 13: 15-20
- Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA: Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995; 196: 439-443
- マグネビスト®の使用成績調査結果 (日本シエ

- ーリング社集計), 1995
- 14) Weiss KL : Severe anaphylactoid reaction after iv Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging* 1990 ; 8 : 817-818
 - 15) Carr JJ : Magnetic resonance contrast agents for neuroimaging : safety issues. *Neuroimag Clin North Am* 1994 ; 4 : 43-54
 - 16) 加藤 明, 岸川 高, 工藤 祥, 松林路花, 高木紀人, 西原学宣 : Gd-DTPA 静注によるアナフィラキシー様反応 : 症例報告と文献例の検討. *日医放会誌* 1993 ; 53 : 973-975
 - 17) Meuli RA, Maeder P : Life-threatening anaphylactoid reaction after iv injection of gadoterate meglumine. *AJR* 1996 ; 166 : 729
 - 18) 野村昌代, 竹下 元, 片田和廣, 中村元俊, 木造大夏, 小倉祐子, 安野泰史, 古賀佑彦 : ガドペンテト酸ジメグルミン (Gd-DTPA) に起因するアナフィラキシーショックの1例 : 症例報告と文献的考察. *日医放会誌* 1993 ; 53 : 1387-1391
 - 19) Tardy B, Guy C, Barral G, Page Y, Ollagnier M, Bertrand J : Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine. *Lancet* 1992 ; 339 : 494
 - 20) 平間正規, 辻本文雄, 豊田圭子, 他 : Gd-DTPA 投与によりショック状態となった1例. *日医放会誌* 1993 ; 53 : 1357
 - 21) Shellock FG, Hahn HP, Mink JH, Itskovich E : Adverse reaction to intravenous gadoteridol. *Radiology* 1993 ; 189 : 151-152
 - 22) Tishler S, Hoffman JC, Jr. : Anaphylactoid reactions to iv gadopentetate dimeglumine. *AJNR* 1990 ; 11 : 1167
 - 23) Takebayashi S, Sugiyama M, Nagase M, Matsu- bara S : Severe adverse reaction to iv gadopentetate dimeglumine (letter). *AJR* 1993 ; 160 : 659
 - 24) Campos A, Giner A, Garcia I, Hernandez D, Alamar R, Basomba A : Shock induced by gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance imaging. *Allergy* 1993 ; 48 (suppl 16) : 145
 - 25) Witte RJ, Anzai LL : Life-threatening anaphylactoid reaction after intravenous gadoteridol administration in a patient who had previously received gadopentetate dimeglumine. *AJNR* 1994 ; 15 : 523-524
 - 26) Omaohundro JE, Elderbrook MK, Ringer TV : Laryngospasm after administration of gadopentetate dimeglumine. *JMRI* 1992 ; 2 : 729-730
 - 27) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Matsuura K, Nakata H, Tanabe M, Brunger C : Full-scale investigation into adverse reaction in Japan : risk factor analysis. *Invest Radiol* 1991 ; 26 : S33-S36
 - 28) Yuh WTC, Fischer DJ, Mayr-Yuh NA, et al. : Review of the use of high-dose gadoteridol in the magnetic resonance evaluation of central nervous system tumors. *Invest Radiology* 1992 ; 27 : S39-S44
 - 29) Hausteijn J, Laniado M, Niendorf H, et al. : Triple-dose versus standard dose gadopentetate dimeglumine : a randomized study in 199 patients. *Radiology* 1993 ; 186 : 855-860
 - 30) Runge VM, Kirsch JE, Burke VJ, Price AC, Nelson KL, Thomas GS, Dean BL, Lee C : High-dose gadoteridol in MR imaging of intracranial neoplasms. *JMRI* 1992 ; 2 : 9-18
 - 31) 興梠征典, 山口昂一, 前原忠行, 高橋睦正, 吉川宏起 : 静注用MRI造影剤ガドテリドール (Gd(HP-DO3A)) の臨床MR相試験 : 高用量試験. *診療と新薬* 1994 ; 31 : 1361-1376
 - 32) Shidow JJ, Johnson MS, Harris VJ, et al. : Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography for aortoiliac inflow assessment plus renal artery screening in a single breath hold. *Radiology* 1996 ; 198 : 725-732
 - 33) Hany TF, Debatin JF, Leung DA, Pfammatter T : Evaluation of the aortoiliac and renal arteries : comparison of breath-hold, contrast-enhanced, three-dimensional MR angiography with conventional catheter angiography. *Radiology* 1997 ; 204 : 357-362
 - 34) Heiland S, Benner T, Reith W, et al. : Perfusion-weighted MRI using gadobutrol as a contrast agent in a rat stroke model. *JMRI* 1997 ; 7 : 1109-1115
 - 35) Vogl TJ, Mack MG, Juergens M, et al. : Skull base tumors : gadodiamide injection-enhanced MR imaging : drop-out effect in the early enhancement pattern of paragangliomas versus different tumors. *Radiology* 1993 ; 188 : 339-346
 - 36) 吉川宏起, 西川潤一, 小坂 登, 岡田吉隆, 青

- 木茂樹, 伊藤正光, 飯尾正宏 : MRI 造影剤 Gd-DTPA (dimeglumine gadopentetate) の臨床第 I 相試験. 画像診断 1986 ; 6 : 959-969
- 37) 吉川宏起, 塩野孝博, 西川潤一, 佐々木康人, 飯尾正宏 : MRI 造影剤 SQ 32, 692[Gd(HP-DO3A)] の臨床第 I 相試験. 診療と新薬 1991 ; 28 : 803-812
- 38) 松木茂樹, 新井重紀, 小林美苗, 柴田久雄, 草野正一, 野村 寿, 村山恵美子, 伯水英夫 : MRI 用造影剤 DV-7572 (Gd-DTPA-BMA : Gadodiamide) の第 I 相臨床試験. 診療と新薬 1992 ; 29 : 2510-2527
- 39) Schuhmann-Giampieri G, Krestin G : Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure. Invest Radiol 1991 ; 26 : 975-979
- 40) Lackner K, Krahe Th, Götz R, Hausteiner J : The dialysability of Gd-DTPA. Contrast Media in MRI, International Workshop Berlin, ed. by Bydder G, Felix R, Bücheler E, Drayer BP, Niendorf HP, Takahashi M, Wolf K-J, Medicom Europe BV, 1990; 321-326
- 41) Yoshikawa K, Davis A : Safety of ProHance in special populations. Eur Radiol 1997 ; 7 : S246-250
- 42) Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK : Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. JMRI 1995 ; 5 : 162-166
- 43) Gemery J, Idelson B, Reid S, Yucel EK, Pagan-Marin H, Ali S, Casserly L : Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent. AJR 1998 ; 171 : 1277-1278
- 44) Shoenuit JP, Semelka RC, Silverman R, Yaffe CS, Micflikier AB : MRI in the diagnosis of Crohn's disease in two pregnant women. J Clin Gastroenterol 1993 ; 17 : 244-247
- 45) Barkhof F, Heijboer RJJ, Algra PR, et al. : Inadvertent iv administration of gadopentetate dimeglumine during early pregnancy. AJR 1992 ; 158 : 1171
- 46) Peschgens Th, Stollbrink-Peschgens CI, Merz U, Schneider B, Maurin N, Kutta T, Hornchen H : Primärer hyperparathyreoidismus und schwangerschaft : aspekte der neugeborenenmorbidity. Z Geburtsh Perinat 1994 ; 198 : 96-99
- 47) Marcos HB, Semelka RC, Worawattanakul S : Normal placenta : gadolinium-enhanced, dynamic MR imaging. Radiology 1997 ; 205 : 493-496
- 48) Schmiedl U, Maravilla KR, Gerlach R, Dowling CA : Excretion of gadopentetate dimeglumine in human breast milk. AJR 1990 ; 154 : 1305-1306
- 49) Rofsky NM, Weinreb JC, Litt AW : Quantitative analysis of gadopentetate dimeglumine excreted in breast milk. JMRI 1993 ; 3 : 131-132
- 50) Högröm B, Kristoffersen DT, Lundby B, Svaland MG : Safety of gadodiamide injection in two different age groups. JMRI 1996 ; 6 : 255-257
- 51) Elster AD : Cranial MR imaging with Gd-DTPA in neonates and young infants : preliminary experience. Radiology 1990 ; 176 : 225-230
- 52) Palmer WE, Brown JH, Rosenthal DI : Fat-suppressed MR arthrography of the shoulder : evaluation of the rotator cuff. Radiology 1993 ; 188 : 683-687
- 53) Chandnani VP, Harper MT, Ficke JR, et al. : Chronic ankle instability : evaluation with MR arthrography, MR imaging, and stress radiography. Radiology 1994 ; 192 : 189-194
- 54) Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. : Clinical results with resovist; a phase 2 clinical trial. Radiology 1995 ; 195 : 489-496
- 55) Tsang YM, Stark DD, Chen MC-M, et al. : Hepatic micrometastases in the rats : ferrite-enhanced MR imaging. Radiology 1998 ; 167 : 21-24
- 56) Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, et al. : The diagnosis of splenic lymphoma by MRI : value of superparamagnetic iron oxide. AJR 1989 ; 152 : 175-180
- 57) Feridex i. Viv. TM drug information (Berlex Laboratories : January 1997)
- 58) Denys A, Arrive L, Servois V, Dubray B, Najmark D, Silbert A, Menu Y : Hepatic tumors : detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. Radiology 1994 ; 193 : 665-669
- 59) Bellin M-F, Zaim S, Auberton E, et al. : Liver metastases : safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. Radiology 1994 ; 193 : 657-663
- 60) Rofsky NM, Weinreb JC, Bernardino ME, et al. :

- Hepatocellular tumors : characterization with Mn-DPDP-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993 ; 188 : 53-59
- 61) Pavone P, Patrizio G, Buoni C, et al. : Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR imaging of rat liver. *Radiology* 1990 ; 176 : 61-64
- 62) Hamm B, Staks T, Muhler A, et al. : Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent : safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995 ; 195 : 785-792
- 63) Gehl H-B, Vorwerk D, Klose K-C, Gunther RW : Pancreatic enhancement after low-dose infusion of Mn-DPDP. *Radiology* 1991 ; 180 : 337-339
- 64) Mitchell DG, Outwater EK, Matteucci T, et al. : Adrenal gland enhancement at MR imaging with Mn-DPDP. *Radiology* 1995 ; 194 : 783-787
- 65) Caudana R, Morana G, Pirovano GP, Nicoli N, Portuese A, Spinazzi A, Rito RD, Pistoletti GF : Focal malignant hepatic lesions : MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionic-tetra-acetate (BOPTA) : preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 1996 ; 199 : 513-520
- 66) Lim KO, Stark DD, Leese PT, et al. : Hepatobiliary MR imaging : first human experience with Mn-DPDP. *Radiology* 1991 ; 178 : 79-82
- 67) Bernardino ME, Young SW, Lee JKT, et al. : Hepatic MR imaging with Mn-DPDP : safety, image quality, and sensitivity. *Radiology* 1992 ; 183 : 53-58
- 68) Hiraishi K, Narabayashi I, Fujita O, et al. : Blueberry juice : preliminary evaluation as oral contrast agent in gastrointestinal MR imaging. *Radiology* 1995 ; 194 : 119-123
- 69) Mattrey RF, Trambert MA, Brown JJ, et al. : Perflubron as an oral contrast agent for MR imaging : results of a phase III clinical trial. *Radiology* 1994 ; 191 : 841-848
- 70) Mitchell DG, Vinitzki S, Mohamed FB, et al. : Comparison of kaopectate with barium for negative and positive enteric contrast at MR imaging. *Radiology* 1991 ; 181 : 475-480

Safety and Practical Applications of the Contrast Agents for MR Imaging

Kohki YOSHIKAWA¹, Yusuke INOUE¹, Sae ASAI¹,
Atsuhiko OHNO², Haruumi TASAKI²

¹*Department of Radiology, Institute of Science Medicine, University of Tokyo
4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639*

²*Medical & Scientific Affairs Hdqrs., Nihon Schering K. K., Osaka*

It has passed just ten years since gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA, Magnevist®), the first extracellular-distributed contrast agent for MRI, was firstly available for clinical use in Japan at June in 1988. Thereafter two extracellular-distributed contrast agents of gadoteridol (Gd(HP-DO3A), ProHance®) and gadodiamide (Gd-DTPA-BMA, Omniscan®), one oral agent of ferric ammonium citrate (FerriSeltz®), and one reticuloendothelial-distributed agent of superparamagnetic iron oxide (ferumoxides, Feridex®) have been brought in clinical use in Japan. In this article we would review the clinical use and the safety of the contrast agents composed of Gd-based agents and SPIO-based agent with reference to the literatures and the post-marketing researches. Furthermore we would also refer about the oral contrast agents and Gd-based hepatobiliary contrast agents.