

Gd 造影剤による即時型副作用の検討

氏田浩一¹, 天沼 誠², 松井聡美¹, 及川聡子¹,
幅野陽二¹, 尾崎大輔¹, 大竹英則¹, 遠藤啓吾²

¹群馬大学医学部附属病院放射線部 ²同医学部画像核医学科・画像診療部

はじめに

MRI で使用されるガドリニウム造影剤は、ヨード造影剤に比べ安全性の高い薬剤といわれており、軽度のものを含めると副作用発現率は0.6～2.4%程度とされている^{1),2)}。実際の臨床の現場において即時型の重篤な副作用を経験することはまれであり、その多くは悪心、嘔吐などの軽度の有害事象である。しかし2006年にGrobnierらが、重症腎障害患者へのガドリニウム造影剤投与と腎性全身性線維症（nephrogenic systemic fibrosis, 以下NSF）との関係性を報告して以来³⁾、その安全性についての関心が高まっている^{4),5)}。2008年に日本医学放射線学会・日本腎臓学会のNSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会から出されたガドリニウム造影剤使用のガイドラインにおいてはeGFRの値が30～60 ml/min/1.73 m²の症例においてはできるだけ造影MRI検査を避け、やむを得ない場合にはマクロ環構造の造影剤を使用することが推奨されている⁶⁾。

マクロ環構造は化学的に安定した構造であるため、造影剤としても安全な薬剤と考えられやすく、NSF発生頻度は鎖状構想の製剤に比較して頻度が低いことが示唆されている⁷⁾。一方でマクロ環構造の造影剤において即時型副作用の発生頻度は鎖状構造の造影剤と同等と考えら

れている。また、臨床の現場では一部のマクロ環構造の即時型副作用発生率はむしろ他剤より高い印象があり、その正確な実態は明らかでない。

今回我々は当院において2006年2月1日から2008年2月29日までにGd造影MRI検査を施行した、のべ6550件において4種類の異なる造影剤に即時型副作用発生状況について比較したのでその結果について報告する。

対象および方法

2006年2月1日から2008年2月29日までにGd造影MRI検査を施行した6550件を対象にした。なお、同一症例で複数回行われた場合もすべて個別の検査として扱った。使用した造影剤の内訳は、gadopentate dimeglumine（以下Gd-DTPA、商品名：マグネピスト）4299件、gadodiamide（以下Gd-DTPA-BMA、商品名：オムニスキャン）1612件、gadoteridol（以下Gd（HP-DO3A）、商品名：プロハンス）565件、gadoterate meglumin（以下Gd-DO-TA、商品名：マグネスコープ）74件である。全例通常投与量（0.2 ml/kg）で静脈内に投与された。造影剤は、体重別に10 ml, 13 ml, 15 mlのシリンジを0.2 ml/kgとなるように選択した。同容量の製剤は二つの検査室間において

キーワード MRI, contrast agent, Gd, adverse effect

隔週で交互に使用した。なお、使用装置は Siemens 社、および GE 社製の 1.5T 超伝導装置であり、装置間での造影剤使用、投与量、投与方法についての特別な使い分けはなされていない。

即時型副作用は造影剤投与時から検査終了時から退室、外来または病棟に戻るまでの時間（おおよそ 20 分～60 分）に本人から訴えのあったもの（悪心、掻痒感、咽頭違和感など）、または異常が他覚的に観察されたもの（膨疹、嘔吐、意識低下など）で処置または一定時間の観察を要したものとした。

副作用の発生率比較、統計解析には χ^2 二乗検定を使用した。

結 果

6550 件中 32 件（0.49%）に即時型副作用が出現した。副作用発生件数のうち過去のガドリニウム造影剤使用歴を有するものが 15 件（46.9%）、ないものが 17 件（53.1%）であった。過去のガドリニウム造影剤による副作用歴を有するものは 15 例中 3 件（20%）であった。

副作用の内訳を Table 1 に示す。発疹が 6 件（18.8%）、悪心が 13 件（40.6%）、嘔吐が 11 件（34.4%）、咽喉頭不快感が 2 件（6.3%）と全例が軽度～中等度であり、いずれもその場での観察もしくは投薬などの処置により改善、鎮静が得られ、入院治療を必要とする症例は見られなかった。

副作用発現率に関する男女別、部位別、年代別比較の結果をそれぞれ Tables 2, 3, 4 に示す。性差は男性 0.57%、女性 0.42% で両群間に有意な差は見られなかった。部位、年代別における発現率でも明らかな差異は認められなかった。

全検査の中で造影剤を自動注入器により急速静注したのは 873 件であった。通常の緩徐静

Table 1. Types of Adverse Effects

rash	6 cases (18.8%)
nausea	13 cases (40.6%)
vomiting	11 cases (34.4%)
unpleasant sensation in throat	2 cases (6.3%)

Table 2. Adverse Effects According to Body Region Examined

	adverse effect (+)	adverse effect (-)
Brain	19	3528
Other	13	2990

$P=0.68$

Table 3. Adverse Effects According to Sex

	adverse effect (+)	adverse effect (-)
Male	17	2975
Female	15	3575

$P=0.49$

Table 4. Adverse Effects According to Age

	adverse effect (+)	adverse effect (-)
~30 y	7	1020
31~50 y	10	1619
51~70 y	10	2802
71 y~	5	1109

$P=0.49$

注法と急速静注法における副作用発現率はそれぞれ 0.48% (27/5573) および 0.57% (5/868) であり、両者の間に有意差は認められなかった。

使用造影剤別の集計を Table 5 に示す。Gd-DTPA-BMA は、1612 件中 2 件（0.12%）、Gd-DTPA は、4299 件中 17 件（0.40%）、Gd(HP-

Table 5. Adverse Effects According to Type of Contrast Media

	adverse effect (+)	adverse effect (-)
Gd(HP-DO3A)	13	552
Gd-DTPA	14	2867
Gd-DOTA	0	74
Gd-DTPA-BMA	2	1610

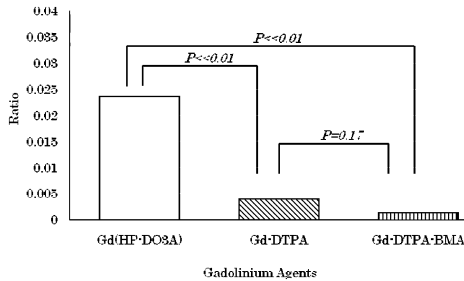


Fig. 1. Incidence of adverse effects by Gd(HP-DO3A) Gd-DTPA and Gd-DTPA-BMA

DO3A) は、565 件中 13 件 (2.30%) に副作用の出現が認められた。Gd-DOTA は、74 件中副作用の発現はみられなかった。症例数の少ない Gd-DOTA を除く 3 剤間の副作用発現率については Gd(HP-DO3A)-Gd-DTPA-BMA 間および Gd(HP-DO3A)-Gd-DTPA 間で有意差が見られた ($p < 0.000001$)。Gd-DTPA と Gd-DTPA-BMA の副作用発生には明らかな有意差は認められなかった ($P = 0.17$)。 (Fig. 1)。

考 察

ガドリニウム造影剤は臨床の現場における副作用発生率の低さから CT 検査に用いられるヨード造影剤と比較して腎機能障害例への投与を含めて安全性の高い薬剤と認識されてきた。実際にガドリニウム造影剤において発生する副作用の多くは軽度から中等度のものが多く、重症の副作用率は 0.0052%，死亡率は 0.00012%

とされている⁷⁾。このためこれまで特に腎機能の低下した例では造影剤腎症の発現を避けることを目的に造影 CT の代わりにガドリニウム製剤を用いた造影 MRI が施行される場合が一般的であった。

しかし、2006 年に Grobner らが NSF とガドリニウム造影剤の関連を示唆して以降³⁾、腎機能低下症例での NSF 発症とガドリニウム造影剤との関連が注目され、これまでの報告から両者の関係はほぼ確実と考えられている^{4),5)}。

2008 年に日本医学放射線学会・日本腎臓学会の NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会から出されたガドリニウム造影剤使用のガイドラインにおいては eGFR の値が 30 ~ 60 ml/min/1.73 m² の症例において造影 MRI を行う場合には利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定すべきことが明示され、さらに「NSF 発生報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けるのが賢明であろう」という文言が附帯している。NSF の発症例は鎖状構造の造影剤が高いため、この文章は事実上マクロ環構造の造影剤使用を推奨していることになる。マクロ環構造の造影剤はキレート結合の安定性が高くより安全な薬剤と考えられており、この点が NSF 発症率の低さと関連があることが推察されている^{7),8)}。

FDA の勧告後、世界的に腎機能障害例でのガドリニウム製剤投与の適応、使用方法が厳格に管理されるようになり、その後の報告からは承認容量を厳守している限り、eGFR の値 30 ~ 60 ml/min/1.73 m² の症例の副作用発生率は事実上 0 に近いと考えられる⁹⁾。これらの症例では代替検査として造影 CT を施行することによる造影剤腎症発生のリスクを再検討する必要がある¹⁰⁾。

マクロ環構造のガドリニウム製剤については NSF の発症頻度は低いものの即時型の副作用発生が低いわけではなく、初期の報告からはその発生率には鎖状構造のガドリニウム製剤と差はないとされている¹¹⁾。一方で実際の場合では

副作用頻度は一部のマクロ環造影剤で他剤よりも高いことが体感される。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の各薬剤の副作用報告と現在の市場での使用頻度を考慮すると、アナフィラキシーショックやアナフィラキシー様ショックなどの重篤な即時型副作用の頻度には薬剤間の頻度が大きいことが示唆され、その差は3倍から数倍以上に及ぶ可能性が推察される¹²⁾。

今回このような背景にもとづき我々の施設で経験された即時型副作用の頻度の集計を行った。副作用発現に性差、年齢差は認められなかった。過去の造影剤で副作用歴を有する例が再度の副作用を示した頻度は20%(3/15)であり、Nelsonらの報告(21.3%)と一致していた¹³⁾。Gd(HP-DO3A)での発生率が他の薬剤に対して優位に高い傾向を示した($p < 0.000001$)。

本検討では、副作用発現の有無の決定は検査後の患者自身の訴えによるものが大部分であり、患者背景を厳密に調整したものではない。Retrospectiveな検討であり、発生例における原疾患や使用薬剤、血液生化学データなども考慮されたものではない。実際に軽微な副作用があったが本人がこれを口にしなかったために見逃されているものや、逆に造影剤に起因したものではない悪心の訴えなどが包含されている可能性も否定できないため厳密性、客観性に欠ける。また、今回経験された副作用の程度はいずれも軽度であり、臨床における重要性を考えると発生機所が異なるであろうNSFはもちろんアナフィラキシーショックなどの重度の副作用も同列に論じることには問題がある。

これらの問題点はあるものの今回の結果からはGd(HP-DO3A)での即時型発生率は他の薬剤と比較して高いことが推察される。今後より多くの症例数で厳密な比較検討が行われることが望まれるが、各造影剤メーカーも自発的に自社の副作用の頻度報告を進んで公開していくべきと思われる。

結 語

過去2年間における本院のガドリニウム造影剤の即時型副作用発生率について報告した。副作用の発生率において性差、年齢差、検査部位、造影剤投与方法による差異はみとめられなかった。副作用の有無の判定の正確性には問題があるもののGd(HP-DO3A)はGd-DTPAとGd-DTPA-BMAに対して優位に高い発生率を示した($p < 0.000001$)。

文 献

- 1) 鳴海善文, 中村仁信: 非イオン性ヨード造影剤およびガドリニウム造影剤の重症副作用および死亡例の頻度調査. 日医放会誌 2005; 65: 300-301
- 2) Shellock FG, Kanal E: Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. J Magn Reson Imaging 1999; 10: 477-484
- 3) Grobner T: Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1104-1108
- 4) Saab G, Abu-Alfa A: Nephrogenic systemic fibrosis-implications for nephrologists. Eur J Radiol 2008; 66: 208-212
- 5) Chrysochou C, Buckley DL, Dark P, et al.: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for renovascular disease and nephrogenic systemic fibrosis: critical review of the literature and UK experience. J Magn Reson Imaging 2009; 29: 887-894
- 6) 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン. NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会. 2008
- 7) Reilly RF: Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 747-751
- 8) Perazella MA: Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4: 461-469
- 9) Prince MR, Zhang H, Morris M: Incidence of

- nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* 2008 ; 248 : 807-816
- 10) Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA : Contrast-media-induced nephrotoxicity : a consensus report. *European Radiology* 1999 ; 9 : 1602-1613
- 11) VM Runge, WG Bradley, MN Brant-Zawadzki, et al. Clinical safety and efficacy of gadoteridol : a study in 411 patients with suspected intracranial and spinal disease. *Radiology* 1991 ; 181 : 701
- 12) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品医療機器情報提供 HP: <http://www.info.pmda.go.jp/>
- 13) Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, et al. : Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995 ; 196 : 439

Incidence of Immediate Adverse Effects of Gadolinium Contrast Media

Kouichi UJITA¹, Makoto AMANUMA², Satomi MATSUI¹,
Satoko OIKAWA¹, Youji HABANO¹, Daisuke OZAKI¹,
Hidenori OOTAKE¹, Keigo ENDO²

¹*Department of Radiology, Gunma University Hospital
3-39-15, Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511*

²*Department of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology,
Graduate School of Medicine, Gunma University*

We investigated the adverse effects of intravenous injection of one of 4 types of gadolinium contrast media in 6550 patients: Gd-DTPA, 4299 patients; Gd-DTPA-BMA, 1612; Gd(HP-DO3A), 565; and Gd-DOTA, 74.

Thirty-two (0.49%) patients experienced adverse effects, which included rash (18.8%), nausea (40.6%), vomiting (34.4%), and an unpleasant sensation in the throat (6.3%). No patient required hospitalization.

We compared the incidence of adverse effects from the 4 types of contrast media and found no difference in sex, age, body region examined, or method of contrast administration. Incidence was significantly higher for Gd(HP-DO3A) than Gd-DTPA and Gd-DTPA-BMA ($P < 0.000001$).