

Gd-DTPA のラット腎における Relaxivity 測定

Relaxivity Measurement of Gd-DTPA in Rat Kidney

青木 茂樹 (東京大学医学部放射線医学)

吉川 宏起 (同 上)

伊藤 正光 (同 上)

大友 邦 (同 上)

飯尾 正宏 (同 上)

渡辺 徳子 (放送大学教養学部)

新居田 知夫 (東京大学理学部)

荒田 洋治 (同 上)

キーワード

Gd-DTPA, MRI contrast material, relaxivity

要 旨

Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) is a potential MRI contrast agent that enhances T_1 weighted images. This study was designed to determine the relaxivity of Gd-DTPA about the kidney of rats *in vitro*, and to measure changes in relaxation parameters of some other tissues (liver, spleen and heart).

From the changes of T_1 and T_2 values we calculated the changes of signal intensities (SI) that are changed with both injection dose and pulse sequences. From those intensities we tried to determine appropriate dose and pulse sequences for Gd-DTPA-enhanced images.

1 はじめに

MRI の造影剤として現在注目されている Gd-DTPA^{1)~5)} の臨床応用のために、今回われわれはラットを用いて、腎を中心とした種々の臓器における Gd-DTPA の緩和時間に対する影響を、静注後の経時的变化および Gd-DTPA 投与量による変化の二つについて *in vitro* 測定装置で $T_1 \cdot T_2$ 値を測定することにより検討した。さらに臨床応用の際の至適濃度、パルス系列について検討した。

2 対象および方法

使用動物は 5 週齢の雄ラット (ウイスター系) で、造影剤は Gd-DTPA (SCHERING), 緩和時間測定装置は MINISPEC PC-20 (BRUKER) で、磁場強度 0.47 T (20 MHz), 測定法は、 T_1 値は IR (反転回復) 法, T_2 値は CPMG (Carr-Purcell-Melboom-Gill) 法で行った。

実験としては、まず第 1 に以後の実験のために、ラット屠殺後に摘出した臓器を室温に放置した場合の緩和時間の変化を、摘出直後から、摘出後 5, 10, 30, 60, 90, 140 分について測定した。

第 2 の実験として、Gd-DTPA 0.5 mmol/kg をラットに静注し、5, 10, 20, 35, 60, 90, 180 分後にラットを屠殺し、摘出した肝臓、脾臓、心臓、腎皮質および髄質の緩和時間を測定し、Gd-DTPA 静注後の各臓器の緩和時間の経時的变化を検討した。各時間につき 2 匹ずつのラットを屠殺し測定を行った。また、測定した緩和時間より、

$$\text{近似式 } SI = k \cdot \exp(-TE/T_2) \cdot [1 - \exp(-TR/T_1)] \quad (1)$$

(SI: 信号強度 TE: エコー時間 TR: 繰り返し時間)⁶⁾

を用いて SE (スピン・エコー) 法における信号強度の相対値を算出し、臨床的に有用と考えられる撮像パルス系列とその信号強度の経時的变化を検討した。

第 3 の実験として、静注する Gd-DTPA 濃度を 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 mmol/kg として、静注 10 分後にラットを屠殺し緩和時間を測定し、静注濃度と緩和時間の関係を検討した。各濃度につき 3 匹のラットを使用した。さらに、測定した腎臓の切片については、ICP (inducedly capped plasma) 法を用いて Gd-DTPA の含有量も測定し、静注濃度、臓器存在濃度、緩和時間の 3 者の関係を検討した。この結果および近似式 (1) を用いて MRI の TR および TE を変化させた場合の信号強度の相対値を求め、種々の Gd-DTPA 濃度における造影効果を検討した。

3 結 果

1 実験 1

図 1 のように 140 分まで各臓器の $T_1 \cdot T_2$ 値はほとんど変化していない。この結果より、以後の実験ではラット屠殺後から緩和時間測定までの時間は 5~30 分の間で行うこととした。

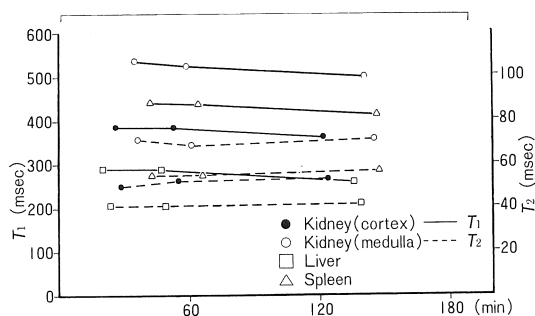


図 1 摘出後の T_1, T_2 の時間依存性

受 付 1986年3月10日
 最終稿受付 1986年4月25日
 別刷請求先 (〒113) 東京都文京区本郷 7-3-1
 東京大学医学部放射線医学教室
 青木茂樹

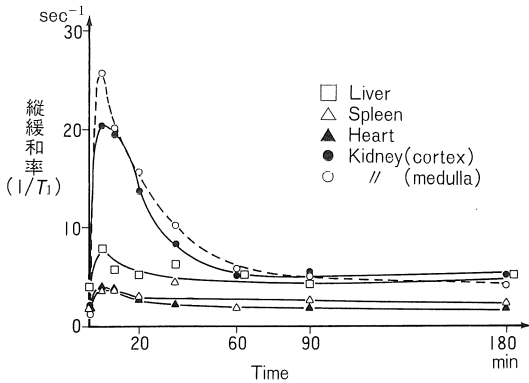


図 2 Gd-DTPA 静注 (0.5 mmol/kg) 後の縦緩和率 ($1/T_1$) の時間経過

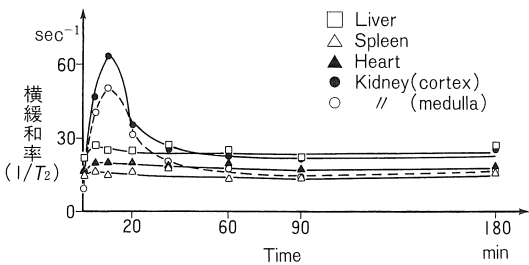


図 3 Gd-DTPA 静注 (0.5 mmol/kg) 後の横緩和率 ($1/T_2$) の時間経過

2 実験 2

測定した緩和時間の逆数つまり緩和率 (または緩和速度: relaxation rate) を縦軸に、横軸に Gd-DTPA 静注からラット屠殺までの時間をとって表すと図 2, 3 のようになる。緩和時間は測定した 2 匹のラットの値の平均値をとった。図 2 は $1/T_1$ の時間的変化を表し、腎皮質および腎髄質では 5 分で著明に $1/T_1$ の増加、すなわち T_1 の短縮が認められている。他の臓器においても、同時間で軽度の $1/T_1$ の増加が認められる。図 3 は $1/T_2$ の時間的経過を表し、図 2 とほぼ同様の結果となっている。さらに、緩和時間 $T_1 \cdot T_2$ 値と近似式 (1) を用いて、腎皮質における SE 30/400 の信号強度 (相対値) を算出した。SE 30/400 は

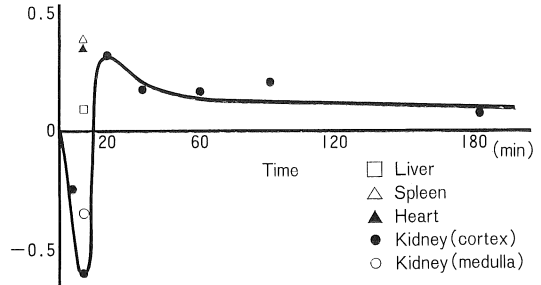


図 4 Gd-DTPA (0.5 mmol/kg) 静注時の腎皮質の造影効果 (SE 400/30)

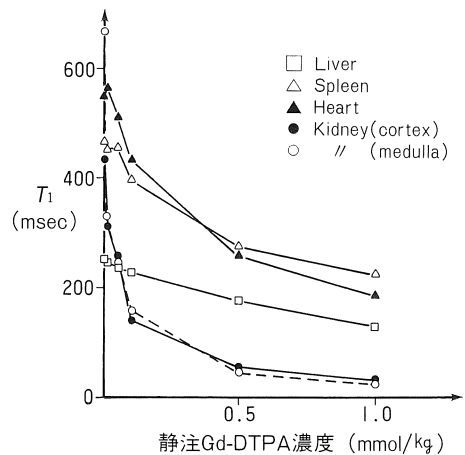


図 5 静注 Gd-DTPA 濃度と T_1 (静注 10 分後)

われわれの施設における MRI でルーチンに用いられている T_1 強調像のパルス系列である。そして、Gd-DTPA の画像上の造影効果の時間的経過を知るために、縦軸に、静注後の信号強度から静注前の信号強度を引いて、それを静注前値で割った値 (造影効果の指標となると考える) をとり、横軸に時間をとると図 4 のようになった。今回の Gd-DTPA 静注量 (0.5 mol/kg) では、腎皮質の信号強度の造影効果は 20 分以後で正の値を示すが、5~10 分後では T_2 短縮の影響が強く、正の造影効果はみられなかった。他の臓器は 10 分後のみ示した。肝臓、脾臓、心臓では正の造影効果

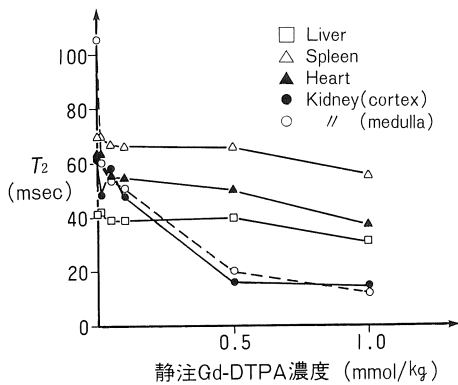


図 6 静注 Gd-DTPA 濃度と T_2 (静注 10 分後)

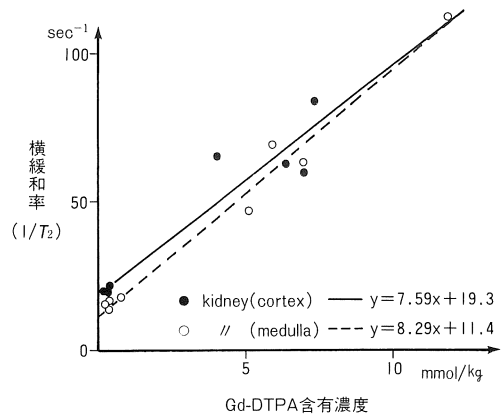


図 8 腎臓 Gd-DTPA 含有濃度と横緩和率 ($1/T_2$) (静注 10 分後)

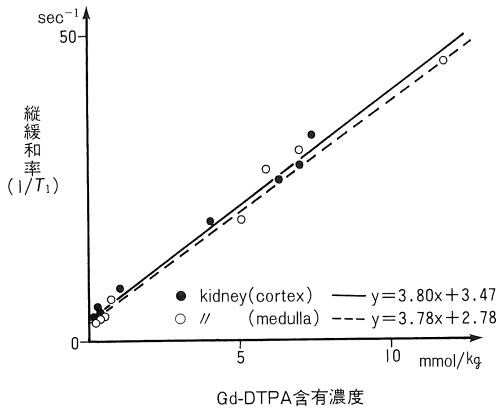


図 7 腎臓 Gd-DTPA 含有濃度と縦緩和率 ($1/T_1$) (静注 10 分後)

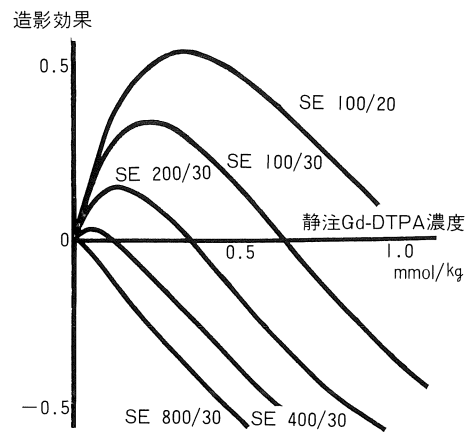


図 9 静注 Gd-DTPA 濃度と造影効果 (腎皮質) (静注後信号強度-静注前信号強度)/静注前信号強度

がみられた。

3 実験 3

実験 2 で、Gd-DTPA 0.5 mmol/kg 静注 10 分後では正の造影効果が得られなかったため、主に腎臓において正の造影効果を得やすい Gd-DTPA の静注濃度を調べる目的で、静注 10 分後について種々の濃度における緩和時間の変化を測定した。測定した 3 匹のラットの緩和時間の平均を用いて、縦軸に緩和時間、横軸に静注濃度をとると図 5、6 のような結果を得た。 T_1 値に関しては、Gd-DTPA の静注濃度が高くなるに縦い、腎臓では T_1 値が著明に短縮し、他の臓器でも程度は小

さいが T_1 値短縮の傾向が見られた。 T_2 値についても、腎臓では T_1 値同様著明な短縮が認められたが、他臓器では T_1 値より短縮の程度は小さかった。

さらに Gd-DTPA の含有量を ICP 法を用いて測定し、縦軸に緩和時間の逆数、すなわち緩和率 (緩和速度 relaxation rate)、横軸に Gd-DTPA の含有量をとると、図 7、8 のように両者の間には有意な相関が認められた。この直線の傾きが Gd-

表 1 SE 法各種パラメータにおいて最大の造影効果を示す Gd-DTPA 静注量

	Gd-DTPA (iv)
SE 100/20	0.32 (mmol/kg)
SE 100/30	0.22
SE 200/30	0.13
SE 400/30	0.04
SE 800/30	—

DTPA の腎臓における relaxivity となり、 T_1 値に関しては腎皮質、髄質がそれぞれ 3.80, 3.78 kg/mmol/sec であり、 T_2 値に関しては、それぞれ 7.59, 8.29 kg/mmol/sec であった。

以上の結果を用いて SE 法の各種パルス系列における信号強度 (相対値) を、近似式 (1) を用いて算出し、Gd-DTPA 静注量と造影効果の関係をグラフ化すると図 9 のようになった。各パラメータにおける造影効果が最大となる静注 Gd-DTPA 量を表 1 に示す。TR, TE が短い時造影効果が大きく、TR を長くすると造影効果は徐々に減少して行き、SE 30/400, 30/800 では正の造影効果 (positive enhancement) はほとんど見られなくなる。

4 考 察

MRI の positive enhancement を得る造影剤としては近似式 (1) より、 T_2 値を変えずに (または延長し) T_1 値を短縮するものが理想的である。今回われわれが実験に用いた Gd-DTPA は、 $T_1 \cdot T_2$ 値ともに短縮するため²⁾、SE 法で positive enhancement を得るには適切な濃度およびパラメータで撮像する必要がある。

今回われわれは、Gd-DTPA の臨床応用のための基礎的実験として Gd-DTPA 静注後の緩和時間の変化、および Gd-DTPA の静注濃度と緩和時間の関係を求め、緩和時間より算出した SE 法における信号強度 (相対値) より positive enhancement

を得る撮像のタイミング、静注濃度、SE 法のパラメータについて検討した。あわせて Gd-DTPA の relaxivity を測定した。

Gd-DTPA の静注後の緩和時間の変化は図 2, 3 に示したが、DTPA が腎臓より排出される²⁾ ことから予想される通り、腎臓でその影響がもっとも強く、5~10 分で影響が最大となった。腎皮質における SE 30/400 での信号強度 (相対値) に対する影響は、図 4 のように緩和時間の短縮効果が最大であった 5~10 分では T_2 値短縮の影響の方が強くなり、positive enhancement を得られない結果となった。腎髄質および他臓器では、図 4 には 10 分後の値しか示していないが、腎髄質では皮質とほぼ同様であった。他の臓器ではこの条件 (Gd-DTPA 0.5 mmol/kg, SE 30/400, 静注 10 分後) で脾臓、心臓で約 40%、肝臓で約 10% の positive enhancement を示している。

これより腎臓に関しては、0.5 mmol/kg の Gd-DTPA 静注量は positive enhancement を得るためには過多で、もっと少量の投与で十分と考えられた⁷⁾。心臓、脾臓に関してはこの量で positive enhancement を示すため、今回は腎臓を中心に検討したが、それ以外の臓器での影響も検討する必要があると考える。

一方、Gd-DTPA の静注量を変え、静注からラット屠殺までの時間を一定とした実験 3 では、腎臓における Gd-DTPA の存在量と Gd-DTPA 静注量と、緩和時間の逆数 (緩和率または緩和速度) の 3 者の間には有意な相関を認めた。これは Gd-DTPA が腎臓から排出されることによる。それより腎臓における Gd-DTPA の relaxivity を求めた。この値は、他の paramagnetic な MRI 用の造影剤と Gd-DTPA との比較をする上で有用となるであろう。また、今回の実験で認められた relaxivity の値では、Gd-DTPA の腎臓における緩和時間の短縮効果は T_2 に対するものが T_1 に対するものに比較して約 2 倍高い。Weinmann ら²⁾ の水溶液での報告でも T_2 に対する方が高くなっ

ているが、腎臓について同様の傾向が認められた。これは positive enhancement を得るための造影剤として Gd-DTPA が T_1 強調像で有用であることを意味する。

臨床応用の際の Gd-DTPA 静注量とその時のパラメータについても、今回の実験で予想がつけられた(ただし、MRI 装置と *in vitro* の今回の装置での組織パラメータ測定値には差違がみられることがあることをはじめにことわる)。腎臓に関しては TR, TE とも短くし (T_1 強調像), 0.1~0.3 mmol/kg 程度の Gd-DTPA を投与するのがよいと考えられた。腎臓以外の臓器(心臓, 脾臓, 肝臓)では、それより多量の投与で positive enhancement を得やすい。また、腎臓に関しては positive enhancement ばかりでなく、negative enhancement を利用することも可能で、これからの課題といえよう。

5 結 語

1) Gd-DTPA の影響は腎臓でもっとも強く、ラットに静注後 5~10 分で最大となった。

2) 腎における Gd-DTPA 濃度と緩和率(緩和速度)はよく相関し、relaxivity は下記のようになった。

	cortex	medulla
$1/T_1$	3.80	3.76
$1/T_2$	7.59	8.29

(kg/mmol/sec)

3) 腎臓において、Gd-DTPA により positive enhancement を得る適切な条件は、Gd-DTPA 静注量 0.1~0.3 mmol/kg で、SE 法のパルス系列はできる限り TR および TE を短縮した T_1 強調像とすることと考えられた。

文 献

- 1) G. Wolf: Tissue specific nuclear magnetic resonance contrast agents, *Invest. Radiol.*, 19[Suppl.]: S148-149, 1984.
- 2) H.J. Weinmann, R.C. Brasch, W.R. Press, et al.: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent, *A.J.R.*, 142: 619-624, 1984.
- 3) R.C. Brasch, H.J. Weinmann & G.E. Wesbey: Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex, *A.J.R.*, 142: 625-630, 1984.
- 4) R.A. Slutsky, T. Peterson, J.J. Brown, et al.: Hemodynamic effects of rapid and slow infusions of Manganese Chloride and Gd-DTPA, *Radiology*, 154: 723-735, 1985.
- 5) G. Strich, P.L. Hagan, K.H. Gerber, et al.: Tissue distribution and magnetic resonance spine lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA, *Radiology*, 154: 723-726, 1985.
- 6) L. Crooks, M. Arakawa, J. Hoenninger, et al.: Nuclear magnetic resonance whole-body imager operating at 3.5 k gauss, *Radiology*, 143: 169-181, 1982.
- 7) 池平博夫, 山根昭子, 福田信男, 他: ガドリニウム DTPA による NMR-CT 腎動態機能検査法の試み, *核医学*, 22: 219-223, 1985.