

臨床応用から25年の歴史と展望

吉川 宏起 駒澤大学医療健康科学部

磁気共鳴撮像法 (magnetic resonance imaging : MRI) における造影剤の臨床応用の歴史は、1984年のAJR誌に発表されたHanns-Joachim Weinmann先生の“Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex : A potential NMR Contrast Agent”¹⁾に始まっている(図1)。この論文は、発表から24年を経た2008年の時点において、同誌における最大の引用件数を記録していた。世界で最初にMRI用Gd造影剤が人体に投与されたのは、当時の西ドイツにおけるベルリン自由大学で本剤の臨床第1相試験が開始された時で、1983年11月10日であった。わが国でもほぼ同じ時期に、東京大学医学部附属病院で臨床第1相試験が施行され、1988年に中枢神経系疾患への臨床応用が開始され、翌年には脳幹部領域への応用も開始された。2013年は、このイオン性で線状型キレート構造を示すGd-DTPA(マグネビスト)が臨床応用されてから25周年にあたっているが、全世界における細胞外液分布Gd製剤を使用したMRI検査件数は総数で3億件に達している。

本稿では、このMRI用Gd造影剤に焦点を当てて、2012年までに1億2000万件に達したGd-DTPA造影検査の安全性の集計結果を中心に、Gd造影剤のこれまでの臨床応用の経緯とこれからの展望について、筆者の経験を交えながら概説していく。

MRI造影剤とMRI技術の進歩

希土類金属であるガドリニウム (gadolinium : Gd^{3+}) がMRI造影剤として選択された理由は、その高い緩和度 (relaxivity) によるもので、相対的T1緩和度で Mn^{2+} や Fe^{3+} と比較しても2倍弱と大きいためである。Gd造影剤の臨床応用が開始された1988年当時、東京大学医学部附属病院放射線科では、核磁気共鳴現象 (NMR) や緩和剤 (造影剤) の勉強会を物理系や化学系の先生方を交えて定期的に行っていたが、その席で、化学のA先生が、「医学ではGdのような猛毒を人体に投与しているのですか?」と言われたことが今でも記

憶に残っている。MRIは、そもそも造影剤がなくとも軟部組織コントラストが大きく、さらに、当時は緩和時間の解析で悪性腫瘍が識別できる可能性があるという報告もあり、造影剤の必要性は疑問視されていたのである。しかし、先の化学の先生の目には野蛮と映ったわれわれ放射線科医は、投与量が体重1kgあたり0.1mmol(体重60kgで総投与量12mL)と水溶性ヨード製剤に比して少量で、しかも強い増強効果が得られることに感動した。特に、CTでは見ることのできなかった後頭蓋窩や下垂体窩、内耳道、脊柱管内での鮮明な増強効果には驚愕したものだ(図2)。

造影剤の臨床応用とともに、装置のハードウェアとソフトウェアの目覚ましい発展があった。ハードウェアでは、静磁

Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent

Chelation of the rare-earth element gadolinium (Gd) with diethylenetriaminepenta-acetic acid (DTPA) results in a strongly paramagnetic, stable complex that is well tolerated in animals. The strongly paramagnetic gadolinium complex reduces hydrogen-proton relaxation times even in low concentrations (less than 0.01 mmol/L). The pharmacokinetic behavior of intravenously delivered Gd-DTPA is similar to the well known iodinated contrast agents used in urography and angiography; excretion is predominately through the kidneys with greater than 90% recovery in 24 hr. The intravenous LD₅₀ of the meglumine salt of Gd-DTPA is 10 mmol/kg for the rat; in vivo there is no evidence of dissociation of the gadolinium ion from the DTPA ligand. The combination of strong proton relaxation, in-vivo stability, rapid urinary excretion, and high tolerance favors the further development and the potential clinical application of gadolinium-DTPA as a contrast enhancer in magnetic resonance imaging.



Hanns-Joachim Weinmann先生

Weinmann, H.J., et al. AJR, 142, 619~624, 1984.

図1 Weinmann先生の近影と1984年のAJR誌に掲載されたGd-DTPAの最初の論文