

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15536

研究課題名（和文）ガドブトロールを使用した血管造影の有用性・安全性の基礎的検討

研究課題名（英文）Basic study and possibility of clinical application on angiography using Gadobutrol (Gd-BTD03A)

研究代表者

石戸谷 俊太 (Shunta, Ishitoya)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：50548873

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究のテーマは、血管造影検査時に使用されるヨード造影剤の代替としてMRI造影剤の一種であるガドブトロールを有効に、安全に使用することができるかを検討することである。先行研究としてファントムを用いた研究（特に視認性など有効性の検討）を行い学会発表を行いつつ患者に重度なインフォームドコンセント、同意のもと血管造影検査を行う必要があるヨードアレルギー患者に対してガドブトロールを用いた血管造影を行い、後方視的に薬剤の有効性および安全性の研究を行った。ヨードアレルギー患者に対して血管造影を行うことができ、有効性および安全性が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、一般に血管造影検査で使用されるヨード造影剤に対してアレルギーを有する患者に代替薬剤としてガドリニウム造影剤の一種であるガドブトロールを使用し十分な・安全な血管造影を行うことができるか研究することである。ヨード造影剤を使用できないが故に血管造影ができない、あるいは不十分な検査しかできず患者にとって不利益が生じている現状があるが、この研究結果からはガドブトロールを用いた血管造影検査は有効で安全であることが確認できた。これにより今まで不利益を受けていた患者に対してよりよい医療が提供できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The theme of this study is to investigate whether gadobutrol, which is a kind of MRI contrast agent, can be used effectively and safely as an alternative to the iodine contrast agent used in angiography. While conducting research using phantoms (especially examining effectiveness such as visibility) as a preceding study. We performed angiography with gadobutrol in patients with iodine allergy who needed to have angiography with consent, and conducted a retrospective study on the efficacy and safety of the drug. Angiography could be performed on iodine allergic patients, confirming the efficacy and safety.

研究分野：インターベンショナルラジオロジー

キーワード：血管造影 インターベンショナルラジオロジー IVR 造影剤 ガドブトロール

1. 研究開始当初の背景

経カテーテル的血管造影検査は検査を行うにあたってヨード造影剤を用いることがほぼ必須であるが、造影剤を使用できない患者に対しては検査の適応が限られる。代替として炭酸ガスや MRI で用いられるガドリニウム造影剤による造影検査が施行されるが、造影能がヨード造影剤には劣りしばしば検査は難渋する。本研究では、血管造影検査時に従来のガドリニウム造影剤より濃度の高い新たなガドリニウム造影剤であるガドプトロールを用い、ヨード造影剤および従来のガドリニウム造影剤との造影能の比較、安全性の検討を目的としたものである。

2. 研究の目的

新たな MRI の造影剤として、2015 年 6 月よりガドプトロール(商品名：ガドビスト®静注 1.0mol/L、バイエル)が本邦で市販された。この薬剤の特性の一つに MRI 造影剤に比して濃度が高い(同一量に対して 2 倍の濃度)、という利点がある。本研究では、元々 MRI 造影剤として研究・発売されたガドプトロールを用いてその特性である、従来品より「濃度が高い」という利点を生かし、血管造影検査において今までヨード造影剤の代替とされていた従来のガドリニウム造影剤や炭酸ガスで問題となる造影能の低さを補い、かつ安全な検査が施行できるか検討した。

3. 研究の方法

①ファントムを用いた視認性など有効性の検討

先行研究として、①-1) CT 機器を用いて CT 値(HU)を比較することでヨード造影剤とガドリニウム造影剤の定量的な差を検討した、①-2)血管造影装置を用いて実際の描出能を比較し、ガドプトロールによる血管造影が実臨床に応用できるか検討した。

①-1) CT 機器を用いて実際の CT 値を比較：ヨード造影剤として、イオヘキソール(300mgI/mL)(原液)、イオヘキソール(300mgI/mL)(10 倍希釈液)、ガドリニウム造影剤として、ガドプトロール(原液)、ガドプトロール(10 倍希釈液)、ガドテリドール(原液)、ガドテリドール(10 倍希釈液)の 6 種の薬剤を使用。撮像および評価方法：上記薬剤を 10ml シリンジ内に注入し CT を撮像、CT 値を測定。これらの薬剤間の CT 値の差を検討した。

①-2)血管造影装置を用いて実際の描出能を比較：ヨード造影剤として、イオヘキソール(300mgI/mL)(原液)、ガドリニウム造影剤として、ガドプトロール(原液)、ガドテリドール(原液)の 3 種の薬剤を使用。撮像および評価方法：上記薬剤を注入器から同様の容量、速度でファントム内に注入し透視画像および DSA を撮像。撮像したものに対して放射線科診断医 2 名が 4 段階で視覚的評価(1：明らかに劣る、2：やや劣る、3：ほぼ同等、4：明らかに勝る)し、実臨床上で血管造影検査での使用に有効かを検討した。

②ヨードアレルギー患者にガドブトロールを使用し行った血管造影検査の有効性、安全性患者背景(表 1)

症例は延べ 4 症例(うち一例は本研究開始前の症例)。いずれの症例も以前に施行された造影 CT にてヨードアレルギー症状が確認されている。手技の内訳はいずれも径カテーテル的静脈造影で、検査目的は 2 症例は副腎静脈サンプリング、2 症例が副甲状腺静脈サンプリングであった。副甲状腺サンプリングを施行した症例は同一症例で計 2 回施行している。

| 症例 | 年齢 | 性別 | 検査目的 | 投与経路 | ヨード造影剤アレルギー症状 | 腎機能障害の有無 |
|----|-----|----|--------------|-------------|-------------------|----------|
| A | 40代 | 男 | 副腎静脈サンプリング | 径カテーテル的静脈造影 | 悪心、顔面の発赤腫脹 | - |
| B | 60代 | 女 | 副腎静脈サンプリング | 径カテーテル的静脈造影 | 咳嗽、くしゃみ(ステロイド投与下) | - |
| C | 60代 | 女 | 副甲状腺静脈サンプリング | 径カテーテル的静脈造影 | 皮疹 | - |
| D | 60代 | 女 | 副甲状腺静脈サンプリング | 径カテーテル的静脈造影 | 皮疹 | - |

※症例C,Dは同一症例、手術結果から再検査となる

表 1. 患者背景

②の方法

検査プロトコルは以下のものとした。

A. 造影剤は MRI の造影剤であるガドブトロールを使用、症例によっては炭酸ガスも併用、B. 使用量は添付文書に記載されている静脈注射時の投与量(0.1ml/kg=体重 50kg の場合は 5 ml)を上限とする、C. 薬剤濃度は原液あるいは、想定される投与量が上限量では足りないと考えられる症例の場合は 1.5 倍希釈(生理食塩水と 2 : 1 で混合)で使用。

有効性と安全性の検討(表 4、5)

有効性の検討としては、目的とする血管を描出することができたか、撮像した画像に対して放射線科診断医 2 名が 4 段階で視覚的評価(ヨード造影剤に対して、1 : 明らかに劣る、2 : やや劣る、3 : ほぼ同等、4 : 明らかに勝る)を後方視的に検討した。

安全性に関しては、検査中の副作用の有無、検査後のアレルギー症状発生の有無、腎機能障害の有無、その他ガドブトロールによる副作用と推定される症状の出現を検討項目とした。

4. 研究成果

①-1) の結果

| | 希釈倍率 | イオヘキソール | |
|------------------------|------|---------|-------------|
| | | HU | 10倍希釈に対する比率 |
| イオヘキソール (300mgI/mL) | 1 | 3071 | 4.54 ↑ |
| | 10 | 675 | 1 |
| ガドブトロール | 1 | 3071 | 4.54 ↑ |
| | 10 | 469 | 0.695 |
| ガトテリドール | 1 | 2035 | 3.01 |
| | 10 | 235 | 0.348 |

※本発表で使用したCT撮像機器のHU最大値は3071HUである
そのため10倍希釈したイオヘキソールを基準として
吸収値の比率を検討

表 2. ヨード造影剤とガドリニウム造影剤の CT 値と濃度の違い

CT 値の比較では、ヨード造影剤(イオヘキソール 300mgI/mL)に対して従来のガドリニウム造影剤(ガトテリドール)は 0.348 倍、ガドブトロールは 0.695 倍の CT 値が計測された従来のガドリニウム造影剤とガドブトロールの濃度差は 2 倍であり、CT 値も同様の差があったことからこの結果を支持するものと考えられる。

①-2) の結果

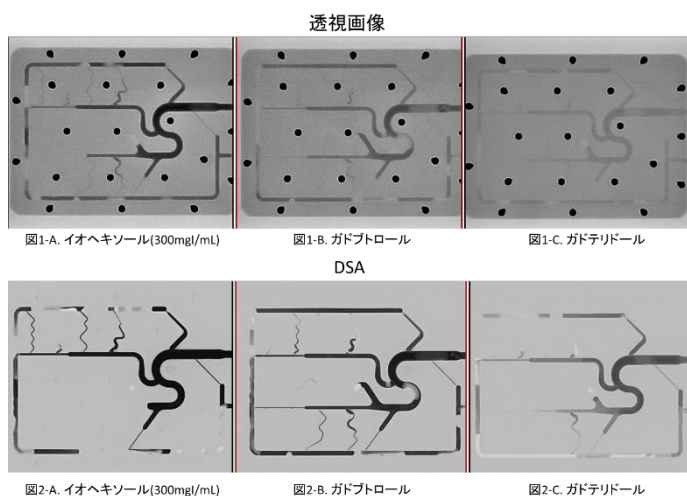


図1：各薬剤間における透視画像の比較、図2：各薬剤間における透DSA画像の比較

図1, 2表3：
 ファントムを用いた視覚的評価では、ヨード造影剤であるイオヘキソール(300mgI/mL)と比較すると透視画像ではヨード造影剤に対しガドリニウム造影剤の視認性は劣っていたが、DSAに関してはガドブトロールの視覚的評価がやや劣るものの、ガドテリドールとの比較では明らかに描出能に優れている結果となった(表3)。

| | 原液のmol濃度 | 評価者 | 透視画像 | | DSA | |
|---------|----------|-----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | イオヘキソールと比較した視覚的評価 | ガドブトロールと比較した視覚的評価 | イオヘキソールと比較した視覚的評価 | ガドブトロールと比較した視覚的評価 |
| ガドブトロール | 1.0mol/L | A | 1 | - | 2 | - |
| | | B | 2 | - | 3 | - |
| ガドテリドール | 0.5mol/L | A | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | B | 1 | 1 | 1 | 1 |

表3. ヨード造影剤(イオヘキソール 300mgI/mL)とガドリニウム造影剤(ガドブトロール、ガドテリドール)の血管造影装置による視認性の比較

これらの研究結果から、定量的にはヨード造影剤の0.7倍程度で、視覚的にもガドブトロールの描出能は実臨床に応用できると判断し、ヨードアレルギーを有する症例を対象にガドブトロールを用いた血管造影検査を施行し後方視的に有効性と安全性を検討した。この研究結果は第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会(平成30年度)で発表している。

| 症例 | 炭酸ガスの併用 | 造影剤希釈の有無 | 総投与量(原液相当) | 目的血管の描出 | 視覚的評価(評価者A) | 視覚的評価(評価者B) |
|----|---------|----------|------------|---------|-------------|-------------|
| A | + | - | 4mL | + | 3 | 3 |
| B | + | - | 3mL | + | 2 | 2 |
| C | - | + | 6mL | + | 3 | 2 |
| D | - | + | 6mL | + | 2 | 2 |

表4. 造影剤の内訳、投与量、有効性の視覚的評価

| 症例 | 検査中の副作用 | 検査後のアレルギー症状 | 腎機能障害の発生 | その他の副作用 |
|----|---------|-------------|----------|---------|
| A | - | - | - | - |
| B | - | - | - | - |
| C | - | - | - | - |
| D | - | - | - | - |

表5. 副作用の有無

いずれの症例もガドブトロールにより目的血管を描出し検査を完遂できた。視認性に関してはヨード造影剤より劣るものの、比較的良好に描出でき使用された造影剤量もいずれも上限内に収まった。図3はガドブトロールを使用した副甲状腺静脈サンプリングの1例であるが、このようにいずれの目的血管も描出することができ、視認性もヨード造影剤ほどではないが良好であることが確認できた。結果も図4のように算出され、それに基づき手術が施行されている。

また、安全性に関しては、いずれの症例に関しても研究期間内においてガドブトロールによる副作用と考えられる合併症は発生していない。

これらの研究結果は第55回日本医学放射線学会秋季臨床大会(令和元年度)、第32回北日本インターベンショナルラジオロジー研究会(令和元年度)で発表している。

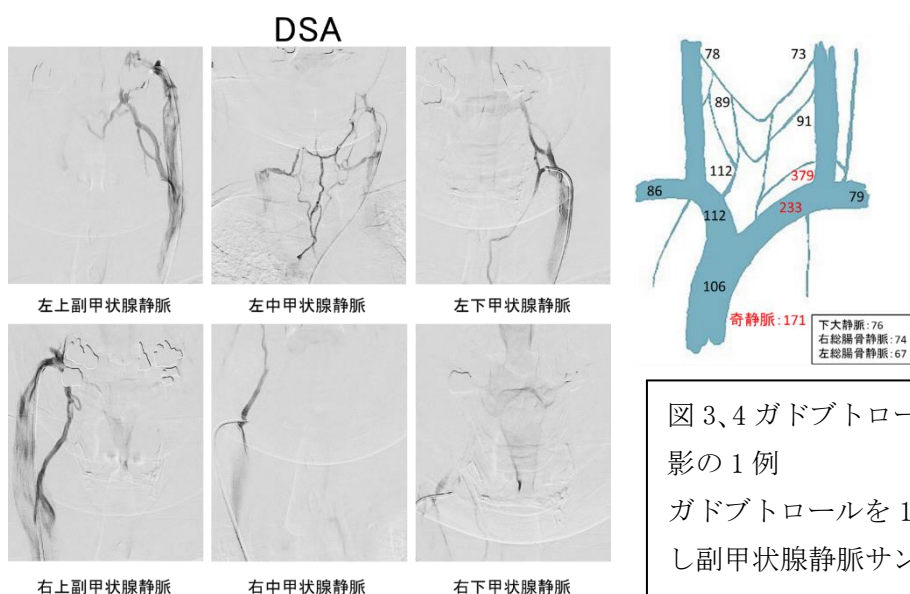


図3、4 ガドブトロールによる血管造影の1例

ガドブトロールを1.5倍希釈で使用し副甲状腺静脈サンプリングを行った症例。ヨード造影剤ほどの濃度は得られないが全ての甲状腺静脈と一部で吻合を確認でき、1.5倍希釈でも検査が遂行可能と考えられた。

以上の結果から後方視的研究で症例数も限られ実臨床上の問題点もあるが、本研究の有効性および安全性が確認できた。また、この結果を踏まえ今後も当院ではヨードアレルギー患者に対してガドブトロールを用いた血管造影を継続する予定である。また、本研究の結果をまとめた研究を第49回日本IVR学会総会で発表予定である。

参考文献

- 1) Wagner HJ, et al. The use of gadolinium chelates for X-ray digital subtraction angiography. Invest Radiol. 2001 May;36(5):257-65.
- 2) Schmitz SA, et al. Evaluation of gadobutrol in a rabbit model as a new lanthanide contrast agent for computed tomography. Invest Radiol. 1995 Nov;30(11):644-9
- 3) Sasamura H, et al. Use of gadolinium contrast adrenal venography for the assessment of primary aldosteronism in a patient with iodine allergy. Endocr J. 2004 Oct;51(5):487-92.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 石戸谷俊太 |
| 2. 発表標題 ガドブトロールを用いた血管造影検査における造影能の基礎的検討 |
| 3. 学会等名 第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石戸谷俊太 |
| 2. 発表標題 ガドブトロールを使用し静脈系血管造影を行った2症例の検討 |
| 3. 学会等名 第55回日本医学放射線学会秋季臨床大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石戸谷俊太 |
| 2. 発表標題 ヨードアレルギー患者にガドブトロールを使用し副甲状腺静脈サンプリングを行った一例 |
| 3. 学会等名 第32回北日本インターベンショナルラジオロジー研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石戸谷俊太 |
| 2. 発表標題 Gadobutrolを用いた血管造影に関する基礎的検討と臨床応用の可能性 |
| 3. 学会等名 第49回日本IVR学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|