

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 29 日現在

機関番号：35303
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791458
 研究課題名（和文） 腎性全身性線維症（NSF）とガドリニウム系 MRI 造影剤に関する基礎的研究
 研究課題名（英文） Fundamental investigation about nephrogenic systemic fibrosis (NSF) and gadolinium-based MRI contrast agents
 研究代表者
 渡部 茂 (WATANABE SHIGERU)
 川崎医科大学・医学部・講師
 研究者番号：20368640

研究成果の概要（和文）：各ガドリニウム系 MRI 造影剤を投与した腎障害ラットモデルを応用して、主要臓器におけるガドリニウム沈着について、定量や可視化に成功しており、病理組織学的検討を含めて、腎性全身性線維症と各種 MRI 造影剤の関連についても検討できている。肝腎障害ラットを用いた追加実験では、肝特異的 MRI 造影剤について主要臓器におけるガドリニウム沈着や病理組織学的検討を含めて腎性全身性線維症のリスクに関する検討を行っている。

研究成果の概要（英文）：We have succeeded in quantification and visualization for gadolinium deposition in major organs by applying renal impaired rats were administered each gadolinium-based MRI contrast agent. Also, we can assess the association between nephrogenic systemic fibrosis and each MRI contrast agent including histopathological examination. In additional experiments using hepatorenally impaired rats, and investigated about the risk of nephrogenic systemic fibrosis, including the histopathological examination and gadolinium deposition in major organs for liver-specific MRI contrast agent.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射性医薬品・造影剤、腎性全身性線維症

1. 研究開始当初の背景

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF：腎性全身性線維症) は腎不全患者、特に透析患者において、皮膚の腫脹や硬化、疼痛などで

比較的急性に発症し、進行すると四肢関節の拘縮を生ずる疾患である。患者の約 5% は急速に進行し、死亡する場合もある。

2000 年に Scleromyxedema-like cutaneous

diseases として最初に報告され、その後 Nephrogenic fibrosing dermopathy (NFD) とも呼ばれている。特に欧米において多くの報告があるが、原因は不明とされてきた。その後、磁気共鳴画像 (MRI) 検査において広く用いられているガドリニウム (Gadolinium: Gd) 造影剤が原因あるいは発症のきっかけになっているとの報告が相次いでおり、ガドリニウム投与後に発症したとされる報告が圧倒的に多い。その発症機序には、キレートより遊離したガドリニウムが皮膚などに沈着し、線維化を生じると考察されているが、詳細は不明である。

MRI は身体各部の詳細な画像を入手できるが、体内の異常構造や病変の視認性を高めるためにガドリニウム含有 MRI 造影剤が一般的に使用される。ガドリニウムは生体内では非常に毒性が強いため、造影剤溶液中では可逆的ではあるが他分子とのキレートの形で安定保持されており、投与後は速やかに腎から尿中へ排泄される。

重度の腎機能障害患者では、造影剤が体内から消失するのに長時間を要するため、遊離したガドリニウムイオンが組織および器官に沈着することによって、線維症を誘導し、NSF の発症に至る可能性があることが示唆されている。しかしながら、NSF 患者の病理組織学的検査では微量のガドリニウム検出は困難である。組織に沈着した造影剤由来の Gadolinium を可視化・定量を行うことで NSF との関連性を解析するという方法を着想するに至った。

2. 研究の目的

磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) に用いられるガドリニウム系造影剤との関連が示唆されている腎性全身性線維症 (NSF) について、ラットモデルを応用し、全身臓器におけるガドリニウム沈着部位の優位性を明らかにし、その沈着量を定量化することで、NSF の原因や病態とガドリニウム製剤との関連性を究明する。

一部のガドリニウム含有造影剤が他の造影剤に比べて NSF を誘発しやすいと報告されており、構造式の違いが原因と推測されているが、いまだ明確ではない。また胆道排泄と腎排泄の二経路を有する新しい肝 Gd 系造影剤である Primovist (Gd-EOB-DTPA) については遊離ガドリニウムイオンの組織内沈着の危険性に関するデータは皆無であり、これらの点を解明することは MRI 用ガドリニウム製剤の安全性と有用性を高め、NSF の発症を予防する意味でも重要である。

3. 研究の方法

5/6 腎摘を施行した慢性腎不全モデルラットに高容量の Gd 造影剤を 2day/week、total 12 回投与し、NSF モデルラットを作成した後、皮膚、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、横隔膜、筋肉における Gd 沈着について質量分析 (ICP-MS) を用いて定量化を行った。同時に組織学的評価を行い、Gd 分布については高分解能蛍光 X 線を用いて解析を試みた。

組織については、一部をパラフィン包埋し、H-E 染色後に観察した。一部は ICP 質量分析法を用いて、各組織の Gd 沈着量を定量的に測定した。

ICP 質量分析装置 (ICP-MS) : 誘導結合プラズマ質量分析計
(コバルコ科研, 使用装置: パーキンエルマー社製 ELAN DRC-II)

組織における Gd 沈着の分布や優位性については、大型放射光施設 (SPring-8) にて、高分解能蛍光 X 線分析を用いて解析を試みた。
(BL37XU 分光分析: 蛍光 X 線)

4. 研究成果

Gadodiamide (Omniscan) 投与群では、組織への Gd 沈着が強く、腎臓、皮膚、肝臓、肺、脾臓、筋肉、横隔膜、心臓の順で優位に認められる。

ProHance や Primovist 投与群では組織によっては微量の Gd 沈着を認め、Omniscan 投与群と比較して有意に低値であった。主要組織における Gd 沈着の分布に関しては、全体的に沈着を認め、一部に強い沈着が可視化できた。病理組織学的には、Omniscan 投与群で NSF に特徴的な皮膚所見と考えられる像が得られた。

Omniscan 投与群では、多臓器に強い Gd 沈着が認められ、組織全体に Gd 分布が確認でき、病理組織学的にも NSF モデルとして矛盾しない所見が得られた。

ProHance 及び肝 Gd 系造影剤である Primovist 投与群では、NSF 発症の risk は低いと考えられるが、一部の組織に微量の Gd 沈着が確認された。NSF 発症の risk, 組織への Gd 沈着は Gd 系 MRI 造影剤の分子構造や排泄経路が影響している。

各結果を以下の図表に示す。

表 1

ICP-MS による組織のガドリニウム含有量 (n=5) : 数値は Min-Max, (Mean±SD), ppm ($\mu\text{g/g}$) * <1 \approx 0 (検出感度以下)

	Omniscan	ProHance	Primovist (EOB)	Control
Kidney	700-2400 (1306±605.7)	55-300 (128.6±89.1)	11-20 (13.8±3.3)	<1*
Skin	250-580 (394±114.6)	<1-2	<1-1	<1
Liver	94-170 (124.8±25.5)	6-17 (10.8±3.8)	1-3 (2.6±1.0)	<1
Lung	71-160 (101.6±30.7)	3-9 (5±2.1)	<1-3	<1
Spleen	40-110 (68.6±23.5)	4-10 (6.2±2.0)	2-8 (5.2±2.1)	<1
Femoral muscle	16-27 (22.2±3.9)	<1	<1	<1
Diaphragm	15-26 (20.4±3.6)	<1-1	<1	<1
Heart	12-17 (15.8±2.1)	<1	<1	<1

図 1

造影剤投与後の組織内ガドリニウム含有量

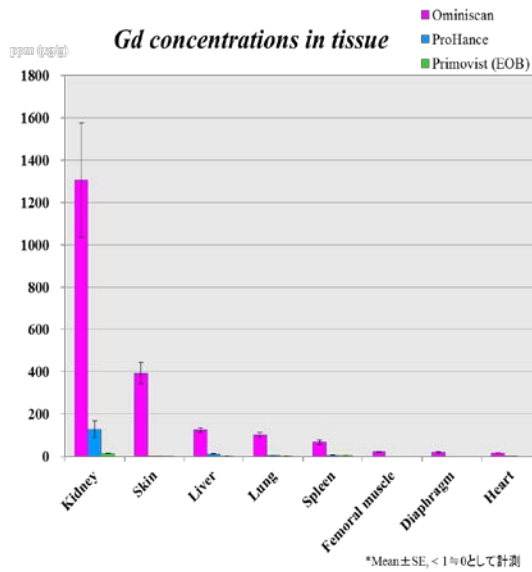
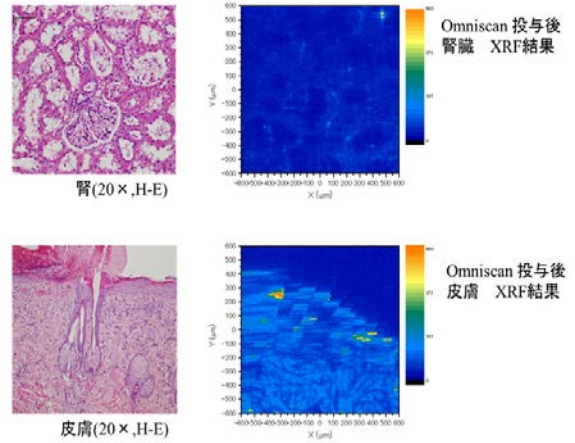


図 2 蛍光 X 線分析による組織のガドリニウム分布結果

Gd distribution in tissue



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 佐藤朋宏、肝腎障害ラットにおける Gd-EOB-DTPA 曝露後の組織内 Gd 沈着に関する基礎的検討、第 40 回日本磁気共鳴医学会大会、平成 24 年 9 月 7 日、京都府京都市左京区宝が池
- ② 佐藤朋宏、Tissue gadolinium deposition in renally impaired rats exposed to Gd-EOB-DTPA and other gadolinium-based MRI contrast agents: Evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) and high resolution synchrotron fluorescent X-ray、第 97 回北米放射線学会、平成 23 年 11 月 30 日、アメリカ、シカゴ
- ③ 佐藤朋宏、腎性全身性線維症 (NSF) とガドリニウム系 MRI 造影剤に関する基礎的検討、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、平成 23 年 9 月 30 日、福岡県北九州市小倉

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 茂 (WATANABE SHIGERU)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：20368640