原 著

ガドリニウム造影剤を用いたDSA画像の基礎的検討

論文受付
2002年5月9日論文受理
2002年7月10日Code Nos. 252
734長島宏幸・坂本 肇¹⁾・佐野芳知¹⁾・白石明久・五十嵐均群馬県立医療短期大学診療放射線学科
1)山梨医科大学医学部附属病院放射線部

緒 言

近年, digital subtraction angiography(以下: DSA)検査に使用されている造影剤は, 非イオン性モノマー型ヨード造影剤(以下: ヨード造影剤)がほとんどであるが, ヨード禁忌疾患やアレルギー疾患を有している患者に対し使用すると重篤な副作用を招くことにな

る。このため陰性造影剤である炭酸ガスを用いたDSA検査¹⁻³⁾や他のモダリティであるMRI検査(MR angiography: MRA), 超音波検査が施行されてきた。しかし, ヨード造影剤を用いたDSA検査で得られる濃度分解能や空間分解能と比較して診断能が同等となる画像を提供することが難しかった。現在では, ヨード

Fundamental Study of DSA Images Using Gadolinium Contrast Agent

HIROYUKI NAGASHIMA, HAJIME SAKAMOTO¹⁾, YOSHITOMO SANO¹⁾, AKIHISA SHIRAISHI, and HITOSHI IGARASHI

Department of Clinical Radiology, Gunma Prefectural College of Health Sciences

1)Department of Radiology, Yamanashi Medical University Hospital

Received May 9, 2001; Revision accepted July 10, 2002; Code Nos. 252, 734

Summary

Most contrast agents used in digital subtraction angiography (DSA) are non-ionic iodinated contrast agents, which can cause severe side effects in patients with contraindications for iodine or allergic reactions to iodine. Therefore, DSA examinations using carbon dioxide gas or examinations done by magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound (US) were carried out in these patients. However, none of these examinations provided images as clear as those of DSA with an iodinated contrast agent. We experienced DSA examination using a gadolinium contrast agent in a patient contraindicated for iodine. The patient had undergone MRI examination with a gadolinium contrast agent previously without side effects. The characteristics of gadolinium and the iodinated contrast agent were compared, and the DSA images obtained clinically using these media were also evaluated. The signal-to-noise (SN) ratio of the gadolinium contrast agent was the highest at tube voltages of 70 to 80 kilovolts and improved slightly when the image intensifier (I.I.) entrance dose was greater than $300\mu\text{R}$ (77.4 nC/kg). The dilution ratios of five iodinated contrast agents showed the same S/N value as the undiluted gadolinium contrast agent. Clinically, the images obtained showed a slight decrease in contrast but provided the data necessary to make a diagnosis and made it possible to obtain IVR without any side effects. DSA examinations using a gadolinium contrast agent have some benefit with low risk and are thought to be useful for patients contraindicated for iodine.

Key words: Digital subtraction angiography(DSA)imaging, Gadolinium contrast agent, Side effects of contrast agent, Interventional radiology(IVR), Signal-to-noise ratio(SN ratio)

別刷資料請求先: 〒371-0052 群馬県前橋市上沖町323-1
群馬県立医療短期大学 診療放射線学科 長島宏幸 宛

造影剤の副作用発現に対し、前投与薬剤としてステロイドを使用する予防法も行われているが、副作用の発現頻度が減少するかについては明らかではない⁴⁾。また副作用の既往歴がある患者にヨード造影剤を再投与すると既往歴のない患者に比べ副作用の発現頻度が高くなるという報告もされている⁵⁾。

当施設にて、ヨード造影剤を使用した検査により重篤な副作用が生じた患者に対し、*interventional radiology* (以下：IVR)が必要となった症例を経験した。これらの患者の検査歴として、ガドリニウム造影剤 (以下：Gd造影剤) を使用したMRI検査を施行しており、造影剤による副作用は生じていなかった。

そこで今回、Gd造影剤を使用したIVRの施行を検討するにあたり、Gd造影剤とヨード造影剤を用いたDSA画像の評価を行った。また臨床にてGd造影剤を使用したDSA画像についても検討した。

1. 方法および結果

1-1 ヨード造影剤とGd造影剤の比較

本研究にて使用した造影剤の性状についてTable 1に示す⁶⁾。Gd造影剤はヨード造影剤に比べ主成分濃度が約46%、分子量が約72%であるため、X線吸収を利用した物理的作用において不利であることが分かる。しかし、造影剤による副作用の発現因子である浸透圧、粘稠度においては低値を示しており、副作用の軽減が期待される。

ヨードとガドリニウムに対する光子エネルギーの関数である質量減弱係数についてFig. 1に示す⁷⁾。ヨードとガドリニウムのK吸収端における質量減弱係数はヨードの方が約2倍高く、各造影剤のK吸収端間 (ヨード：33.2keV、ガドリニウム：50.2keV) のエネルギー範囲でもヨードの方が著明に減弱される。しかし、それ以外のエネルギー (33.2keVより低く50.2keVより高い) では、ガドリニウムの減弱が大きい。

1-2 使用装置および機器

DSA装置：DFP2000A (株式会社東芝製)

X線高電圧装置：KXO-80C 総濾過 2.6mmAl (株式会社東芝製)

ヨード造影剤：非イオン性造影剤 Iopamidol 300
Gd造影剤：非イオン性造影剤 Gadoteridol Gd (HP-DO3A)

ファントム：アクリル樹脂30×30cm²ファントム
線量計：ラドコン線量計 500-101 (ビクトリン社製)
プローブ：3.3cc指頭形電離箱 550-5-T (ビクトリン社製)

Table 1 Characteristics of iodinated contrast agent and gadolinium contrast agent.

	Iodine	Gadolinium
General name	Iopamidol	Gadoteridol
Chief ingredient concentration (%)	61.24	27.90
Content (mg/mL) or Mol concentration (mmol/mL)	300	0.5
Osmotic pressure ratio*	About 3	About 2
Viscosity (37°CmPa·s)	4.4	1.3
Specific gravity (20°C)	1.328 (37°C)	1.140 (25°C)
pH	6.5~7.5	6.5~8.0
Molecular formula:	C ₁₇ H ₂₂ I ₃ N ₃ O ₈	C ₁₇ H ₂₉ GdN ₄ O ₇
Molecular weight	777.09	558.69

*Ratio compared with isotonic sodium chloride solution

Fig. 1 Relationship between photon energy and mass attenuation coefficient in iodine and gadolinium.

幾何学的条件は、source image receptor distance (SID) 100cm, I.I.サイズ10inch, 散乱線除去用グリッド10:1 (60本/cm, 中間物質アルミニウム), 被写体はアクリルファントム10cmとした。撮影条件は、I.I.入射線量300μR (77.4nC/kg) 一定にて管電圧56kV, 60~120kVまで10kVずつ計8種類変化させ、更に管電圧70kV一定にてI.I.入射線量50~1,000μR (12.9~258nC/kg) まで計7種類変化させて比較検討した。

1-3 実効エネルギー

管電圧56kV, 60~120kVまで10kVずつ計8種類変化させてアルミニウム半価層を測定し、これから実効エネルギーへ変換した。換算にはSeltzer & Hubbellの表を用いた⁷⁾。

各管電圧における実効エネルギーをTable 2に示す。管電圧56~120kV (総濾過2.6mmAl当量) にて実効エネルギーは32.2keVから43.1keVまで上昇した。管電圧

Table 2 Half-value layer and effective energy for each tube voltage.

Tube voltage (kV)	56	60	70	80	90	100	110	120
Half value layer (mm)	2.92	3.06	3.42	3.72	4.01	4.50	5.03	5.40
Effective energy (keV)	32.2	32.7	34.2	35.7	37.7	39.9	41.7	43.1

Fig. 2 Effect of change in tube voltage or I. I. entrance dose on contrast ratio.

60～70kVの実効エネルギーがヨードのK吸収端(33.2keV)に近い値となった。

1-4 画質の評価

1-4-1 コントラストの測定

ヨード造影剤を生理食塩水にて1～10倍に、Gd造影剤も同様に1～3倍に希釈した造影剤を内径8mmのチューブ内に充填した。希釈した各造影剤を10cm厚のアクリルファントム上に配置し、管電圧、I.I.入射線量を変化させ収集時ピクセル値3,000(飽和ピクセル値4,095)にてDSA撮影を行った。画像は1,024×1,024マトリクス、10ビットで収集し、X線量子ノイズの影響を少なくするため8画像の加算平均で行った⁸⁾。コントラスト比(ΔC)の算定は式(1)で行った。

$$\Delta C = \{(a-b)/a\} \times 100 \quad \dots\dots\dots (1)$$

なお、式(1)の a は造影剤の信号部分、 b は周辺部分のピクセル値である。

管電圧、I.I.入射線量の変化によるコントラスト比の測定結果をFig. 2に示す。Fig. 2aより管電圧の変化

にて、ヨード造影剤のコントラスト比は、管電圧60～70kV間でほとんど変化はみられず、管電圧70～90kV間で低下し、それ以上の管電圧ではほとんど変化がみられなかった。Gd造影剤のコントラスト比は、管電圧70kVにおいてコントラストの上昇がみられ、管電圧90kVまで低下し、それ以上の管電圧ではほぼ一定となった。Fig. 2bよりI.I.入射線量の変化によるコントラスト比は、X線量の上昇により造影剤の種類、希釈率に関係なくコントラスト比はほぼ一定となった。コントラスト比が同等となる各造影剤の希釈率は、ヨード造影剤の5倍希釈とGd造影剤の原液、ヨード造影剤10倍希釈とGd造影剤2倍希釈がほぼ一定となった。

1-4-2 SN比(signal-to-noise ratio)の測定

測定条件は1-4-1のコントラスト測定時と同様であり、SN比の算定は式(2)で行った。

$$SNR = (a-b)/SD \quad \dots\dots\dots (2)$$

なお、式(2)の a は造影剤の信号部分、 b は周辺部分のピクセル値であり、 SD は信号周辺部分における50×50ピクセルの標準偏差値(DSA装置のソフトウェアにより得られた値)を表している。

Fig. 3 Effect of change in tube voltage or I. I. entrance dose on signal-to-noise ratio.

管電圧, I.I.入射線量の変化によるSN比の測定結果をFig. 3に示す. Fig. 3aよりヨード造影剤は, 管電圧の変化によりSN比の低下がみられるが, Gd造影剤は70~80kVにおいて上昇し, それ以上の管電圧では徐々に低下した. また, 管電圧の上昇によるヨード造影剤とGd造影剤のSN比の変化率が異なった. Fig. 3bよりI.I.入射線量の変化によるSN比は, X線量の上昇により造影剤の種類, 希釈率に関係なくSN比は改善された. またI.I.入射線量300 μ R (77.4nC/kg) までは著明にSN比の改善がみられるが, 300 μ R (77.4nC/kg) 以上になるとSN比の改善される割合が低下した. SN比が同等となる各造影剤の希釈率は, コントラスト比と同様, ヨード造影剤5倍希釈とGd造影剤の原液, ヨード造影剤10倍希釈とGd造影剤2倍希釈がほぼ一定となった.

1-5 臨床応用

以上より, 基礎的実験の検討から最適であると思われる撮影条件, およびGd造影剤の希釈率にてDSA撮影を行い, IVRが施行された. なお, Gd造影剤の使用にあたり, 術者の医師より患者へのインフォームドコンセントが十分に行われていることを確認している.

1-5-1 小児心血管撮影

対象は先天性心疾患(単心房・単心室)の手術後の4歳男児(体重9.5kg)である. 過去に心血管撮影を施行するが, 検査後重篤な副作用が生じた. 今回, MRI検査にて肺動脈の大きさなどの画像データの収集を試みたが, 根治手術前に必要な情報を得ることができなかったため, Gd造影剤3ccを2倍希釈の6ccにて術者の

手注入によりDSA検査を行った. 基礎的実験においてGd造影剤の原液とヨード造影剤の5倍希釈が同等なSN比となり, Gd造影剤の原液使用も検討したが, 物理的半減期(体内蓄積)が長く, 体重に対するGd造影剤の使用量に制限があるため⁹⁾, Gd造影剤を2倍希釈して使用した. 撮影条件は管電圧76kV, 撮影時間を短縮するためI.I.入射線量200 μ R (51.6nC/kg)とした.

Gd造影剤を使用した3回の検査によるDSA画像をFig. 4に示す. 右総頸静脈からカテーテルを挿入し, 肺動脈主幹にカテーテルを進めて造影したDSA画像(Fig. 4a)にて, 左肺動脈狭窄症が診断された. 1回目の検査から約1カ月後, 左肺動脈の狭窄部に対しバルーンカテーテルにて経皮経血管性血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty, 以下: PTA)を行い(Fig. 4b), PTA後に造影(Fig. 4c)して2回目の検査が終了となった. それから1カ月後に経過観察として造影(Fig. 4d)を行った. PTA前の画像に比べ左肺動脈狭窄部の拡張と左上葉部への血流がみられ, Gd造影剤を使用したDSA検査による診断とIVRは終了となり, 根治手術となった. 計3回でのGd造影剤を使用したDSA検査において, 造影剤による副作用は生じなかった.

1-5-2 腹部血管撮影

対象は肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, 以下: HCC)の男性で, 過去にX線CT造影検査を施行するが重篤な副作用が生じ, 以後CT検査を施行することができなかった. 経過観察として, 超音波・MRI検査が施行されHCCの指摘があり, 経カテーテル動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization, 以下: TAE)が必

Fig. 4 Cardioangiographic images obtained using gadolinium contrast agent in an infant.

要となり、Gd造影剤原液 5ccを使用して術者の手注入によりDSA検査を行った。撮影条件は管電圧76kV, I.I.入射線量300 μ R(77.4nC/kg)である。

DSA画像をFig. 5に示す。上腸間膜動脈(Fig. 5a)、腹腔動脈(Fig. 5b)のDSA画像は、ヨード造影剤に比べコントラストは劣るが、分岐する細血管まで認識することが可能であった。Gd造影剤 3ccを希釈し、上腸間膜動脈から置換する右肝動脈造影(Fig. 5c)を行った結果、腫瘍濃染像を認め、マイクロカテーテルによる選択的血管造影が行われた。Gd造影剤 1ccを希釈し造影した腫瘍濃染像(Fig. 5d)はヨード造影剤と異なる所見を示すが、右前下区域に対しTAEを施行し(Fig. 5e)治療終了となった。Gd造影剤を計35cc使用したが副作用は生じなかった。

2. 考 察

ヨード造影剤の禁忌疾患であるアレルギー既往歴、気管支喘息、心・腎疾患などを伴っている患者に対し、炭酸ガスを用いたDSA検査の報告は過去にされている¹⁻³⁾。しかし、Fig. 6に示すように炭酸ガスを用いたDSA画像はヨード造影剤やGd造影剤に比べコントラストが低下しており超選択的なカテーテル手技が要

求される。超音波検査では血流情報は得られるが、観察視野が狭く全領域の血管を把握することができない欠点を有している。MRI検査は確定診断に耐える画質に至っておらず、現在のところDSA検査に代用できる検査法はないと考えられ、施行する意義は大きいといえる。DSA検査にて副作用発現の危険因子を有する患者にヨード造影剤を投与する場合、前投与薬剤ステロイドなどで副作用発現が抑えられ有用であるという報告⁴⁾もされているが、副作用既往歴のある患者への使用については重篤な合併症の発現頻度が減少するか明らかでない。本研究にて用いたGd造影剤は、ヨード造影剤に比べ副作用発現因子である浸透圧や粘稠度が低く、またGd造影剤を用いたMRI検査を施行し副作用発現がみられないことを確認しておくことにより危険性は回避でき安全に使用できると考えられる。そこで今回、Gd造影剤のX線吸収における物理的作用をヨード造影剤と比較検討し、臨床にてIVRが適応となった副作用既往歴のある患者に対しGd造影剤を使用したDSA画像についても検討を行った。

Gd造影剤はヨード造影剤に比べ主成分濃度が約46%、K吸収端における質量減弱係数が約50%と低くなっており、各造影剤のK吸収端間(ヨード:33.2keV,

Fig. 5 Abdominal angiographic images obtained using gadolinium contrast agent.

Fig. 6 Comparison of DSA images between iodinated contrast agent, carbon dioxide gas, and gadolinium contrast agent.

ガドリニウム(50.2keV)のエネルギー範囲における質量減弱係数もヨードの方が著明に減弱されていることが分かる。Fig. 2, Fig. 3から管電圧70kVにおけるコントラスト比, SN比が同等となる各造影剤の希釈率は, ヨード造影剤の5倍希釈とGd造影剤の原液, ヨード造影剤10倍希釈とGd造影剤2倍希釈がほぼ一定となり, 各造影剤の同一信号となる希釈率を算定できたことは今後の臨床応用につながると考えられる。

ヨード造影剤のコントラスト比は, 管電圧60~70kV間でほとんど変化はみられず, 管電圧70~90kV間で低下した。実効エネルギーは管電圧70kVでヨードのK吸収端(33.2keV)に近い値となった。よってヨード造影剤を使用するDSA検査では管電圧70kV(総透過2.6mmAl当量)にて撮影することが最適であると考ええる。

一方, ガドリニウムの質量減弱係数は, ヨードに比べ低エネルギー領域で高く, K吸収端(50.2keV)以上のエネルギーにおいても高くなっていることから線質を変化させてコントラストの向上が図れると予測された。コントラスト比は, 管電圧70~80kVにおいて上昇がみられ, それ以外の管電圧ではヨード造影剤と同様な傾向を示した。ガドリニウムのK吸収端はヨードに対し17keVほど高く, 管電圧70~80kVのエネルギー分布においてK吸収端に特異的に吸収される割合が増加したためと考えられる。SN比では管電圧70~80kVにて上昇がみられ, Gd造影剤を使用するDSA検査には管電圧76kVが最適であると考えられた。

管電圧の上昇によるヨード造影剤とGd造影剤のSN比の変化率に差異がみられた。これは診断領域におけるX線エネルギーと物質との相互作用はおもに光電効果であり, 実効原子番号の3乗に比例する¹⁰⁾ためと考えられる。

I.I.入射線量の変化によるSN比は, X線量の上昇によりX線量子ノイズが軽減され, SN比は改善されたが, I.I.入射線量300 μ R(77.4nC/kg)以上になるとSN比の改善される割合が低下した。このためGd造影剤を使用するDSA検査において, I.I.入射線量300 μ R(77.4nC/kg)が適当であると考えられる。

当施設にて経験した2症例に対しGd造影剤を使用した結果, ヨード造影剤と比較しコントラストの低下がみられたが, ウインドウ幅の調整により対処することが可能であった。また副作用も生じることなく診断に支障のない必要な情報を提供することができ, IVR

を施行することにより治療目的が達成された。本症例ではGd造影剤による副作用は発現しなかったが, ヨード造影剤に比べ生物学的半減期が長く使用量に制限が加わるなどの注意が必要となり, 特に検査対象が小児である場合は重要な問題となる。

本研究にて, 重篤なヨード造影剤の副作用症例において, Gd造影剤を用いてのDSA検査により診断に必要な情報を提供することができ, 更にIVRを施行できたことは最良の結果であり, 大変有用であると考ええる。しかし, Gd造影剤はMRI検査を対象として保険適応になっているため, DSA検査に用いる場合には患者へのインフォームドコンセントが重要である。今後の課題としてヨード造影剤を用いた検査と同等な診断情報が得られる他の検査法や造影剤の開発, ヨード造影検査で得られる利益と危険性について検討し適応を正しく判断して, 安全に検査が施行できることを期待する。

3. 結 語

- 1) Gd造影剤を用いたDSA画像について基礎的実験を行った。コントラスト・SN比は, 管電圧70~80kVにて最大となり, 管電圧の上昇によるSN比の低減率はGd造影剤が小さくなった。管電圧70kVにおいて, ヨード造影剤5倍希釈とGd造影剤原液でのコントラスト・SN比が同等になった。I.I.入射線量は300 μ R(77.4nC/kg)以上にてSN比の増加率(改善率)が低くなった。以上より, X線吸収における物理的特性を把握することができた。
- 2) 基礎的実験にて最適であると考えられた管電圧76kV, I.I.入射線量200~300 μ R(51.6~77.4nC/kg)において, 2症例に対しGd造影剤によるDSA検査を施行した。その結果, 副作用が起きることなく診断上必要な情報を提供でき, 更にIVRの施行を可能にしたことは有用である。

本論文の要旨は日本放射線技術学会第30回秋季学術大会において発表した。

注)臨床応用にて患者に対し検査内容を詳細に説明し, 十分に理解していただいたうえで同意を得た。なお, 撮影した画像は検査過程でのものであり, 撮影枚数および線量はこの研究のために増えていない。

参考文献

- 1) 石川一郎, 佐々木康夫, 高橋邦尚, 他: CO₂-DSAを応用した骨転移に対する塞栓術の1例. *Interventional Radiology*, 11(1), 103-107, (1996).
- 2) 四方裕夫, 松原純一, 小畑貴司, 他: 造影剤アレルギー・慢性腎不全患者に行った炭酸ガス血管造影の経験. *日本血管外科学会雑誌*, 9(5), 575-583, (2000).
- 3) Hawkins IF and Caridi JG: Carbon dioxide(CO₂)digital subtraction angiography: 26-year experience at the University of Florida. *European radiology*, 8(3), 391-402, (1998).
- 4) 片山 仁編: 造影検査実践マニュアル 副作用対策を中心に. pp.45-46, 医科学出版社, 東京, (1999).
- 5) 永田 保, 今宿 泰, 前田清澄, 他: 静脈性尿路撮影における造影剤の副作用発生頻度調査. *映像情報(M)*, 30(12), 767-772, (1998).
- 6) 片山 仁編: 造影検査実践マニュアル 副作用対策を中心に. pp.181, 医科学出版社, 東京, (1999).
- 7) Seltzer SM and Hubbell JH: 前越 久監修: 光子減弱係数データブック. 日本放射線技術学会, 京都, (1995).
- 8) 坂本 肇, 中村 修, 相川良人, 他: DSAシステムにおけるビデオレベルの検討. *日放技学誌*, 52(7), 823-828, (1996).
- 9) アレン・D・エルスター: 荒木 力監訳: MRI「超」講義 Q&Aで学ぶ原理と臨床応用. pp.176-178, 医学書院 MYW, 東京, (1996).
- 10) 川島勝弘, 山田勝彦: 放射線測定技術. pp.15-19, 通商産業研究社刊, 東京, (1990).

図表の説明

- Fig. 1 ヨードとガドリニウムにおける光子エネルギーと質量減弱係数の関係.
Fig. 2 管電圧, I.I.入射線量の変化によるコントラスト比の結果.
Fig. 3 管電圧, I.I.入射線量の変化によるSN比の結果.
Fig. 4 ガドリニウム造影剤を使用した小児心血管撮影の写真.
Fig. 5 ガドリニウム造影剤を使用した腹部血管撮影の写真.
Fig. 6 DSA画像によるヨード造影剤, 炭酸ガス, ガドリニウム造影剤の比較.

Table 1 ヨード造影剤とガドリニウム造影剤の性状.

Table 2 各管電圧における半価層と実効エネルギー.