

## 《研究速報》

## ガドリニウム DTPA による NMR-CT 腎動態 機能検査法の試み

池平 博夫\* 山根 昭子\* 福田 信男\* 鳥居伸一郎\*\*\*  
柴田 貞夫\*\* 松本 徹\* 飯沼 武\* 館野 之男\*

### I. はじめに

核医学的腎動態機能検査には現在主として  $^{123}\text{I}$  や  $^{131}\text{I}$  標識のヒプル酸塩や  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  (diethylenetriamine pentaacetic acid) が利用されているが、いずれによっても腎臓の断層像での経時的観察は事実上不可能である<sup>1,2)</sup>。

しかし、NMR-CT を利用すれば腎臓の断層像での動態機能検査が可能となるため、使用する薬剤と撮像法を適切に選択することによって腎動態機能の3次元的把握が可能となろう。

そこで今回われわれは、近年 NMR-CT 用の造影剤として高い評価を受けている Gd-DTPA を使用し<sup>3)</sup>、実験的に NMR-CT による経時的腎動態機能検査を試み腎動態機能の判定に有効であると考えられたので報告する。

### II. 対象と方法

撮像には常伝導型 NMR-CT (旭 Mark-J, 0.1 Tesla プロトン共鳴周波数 4.5 MHz) を使用し、頭部用コイル (直径 24 cm) とパルス系列として  $T_1$  測定系列および SR (saturation recovery) 系列を用いた<sup>4)</sup>。

$T_1$  値および SR 信号強度の測定は、各測定部

に定形 ROI (region of interest) 処理を行い ROI 内の平均値を求めた。

実験には生後 3 か月から 1 年までのオス家兎を用いた。

Gd-DTPA は Weinmann らの文献に示されている方法により  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  と DTPA から標識を行い<sup>5)</sup>、N-methylglucamine 塩として dimeglumine-Gd-DTPA 0.1 mol/l pH 8.0 と調整したものを注射剤として使用した。

Gd-DTPA の投与量はコントラスト造影剤として使用された例にならい、0.1 mmol/kg と 0.05 mmol/kg の 2 種について検討を行った<sup>3,6,7)</sup>。

検査はネンブタール 0.4~0.5 ml/kg で麻酔下にを行い、Gd-DTPA 投与前および耳静脈より投与後直ちに先に述べたパルス系列を用いて測定を開始し、連続的に 60 分間あるいは 120 分間計測を行った。

### III. 結 果

#### i) 0.1 mmol/kg 投与の場合

0.1 mmol/kg 投与例については  $T_1$  (300, 1,000) のパルス系列で撮像したが、Table 1 に示すように腎臓では投与後直ちに 488 msec から 174 msec へと、 $T_1$  値の急激な低下を認めた。しかしその後の経過では 60 分後の  $T_1$  値も 198 msec と投与前の値への回復傾向は見られなかった。

#### ii) 0.05 mmol/kg 投与の場合

0.05 mmol/kg 投与例については  $T_1$  (300, 1,000),  $T_1$  (300, 500) および SR (300) の 3 つのパルス系列を用いて、それぞれ  $T_1$  値および SR 信号強度の変化を追跡した。

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

\*\* 同 化学研究部

\*\*\* 慈恵会医科大学泌尿器科学教室

受付：59年9月18日

最終稿受付：59年11月30日

別刷請求先：千葉市穴川4-9-1 (番260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

池 平 博 夫

$T_1$  (300, 1,000) にて測定した例では、投与後  $T_1$  値が 461 msec から直ちに 242 msec へと低下し、Table 1 に示すように経時的に投与前の値への回復過程を捉えることができた。しかし、 $T_1$  (300, 500) では  $T_1$  値の変化を全く捉えることができなかつた。

また SR (300) で経過追跡を行った例でも、腎臓での Gd-DTPA 投与前および投与後の  $T_1$  値の

経時的変化を捉えることはできなかつた。

### iii) NMR-CT レノグラム

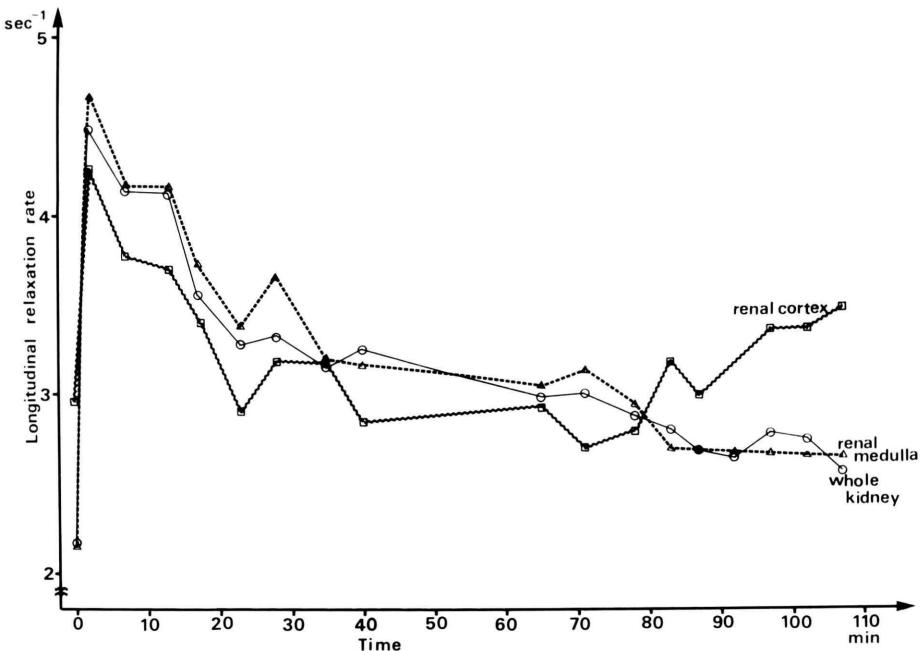
測定した  $T_1$  値は Gd-DTPA 濃度の変化との相關を見るために、縦緩和率 (longitudinal relaxation rate,  $1/T_1$ )<sup>8)</sup> で表示し横軸に時間経過 (min) をとり、縦軸に緩和率 ( $\text{sec}^{-1}$ ) をとつて経時的変化を Figs. 1, 2 に表示した。

Figure 1 には全腎、腎皮質および腎髄質部の縦

**Table 1** Changes in  $T_1$  values of kidney vs. time for the experimental rabbit. The injected doses of Gd-DTPA are 0.1 mmol/kg and 0.05 mmol/kg, using  $T_1$  sequences,  $T_d = 300$  msec,  $Tr = 1,000$  msec, 500 msec and also SR sequence,  $Tr = 300$  msec

(msec)

	Before injection	5 min post	10 min post	20 min post	30 min post	60 min post
0.1 mmol/kg $T_1$ (300, 1,000)	488	174	186	169	179	198
0.05 mmol/kg $T_1$ (300, 1,000)	461	242	282	306	318	337
0.05 mmol/kg $T_1$ (300, 500)	246	225	231	220	235	218
0.05 mmol/kg SR (300)	1,021	954	1,015	930	949	957 (signal intesity)



**Fig. 1** The change in longitudinal relaxation rates of the whole kidney, the renal cortex and the renal medulla, following intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in normal rabbit.

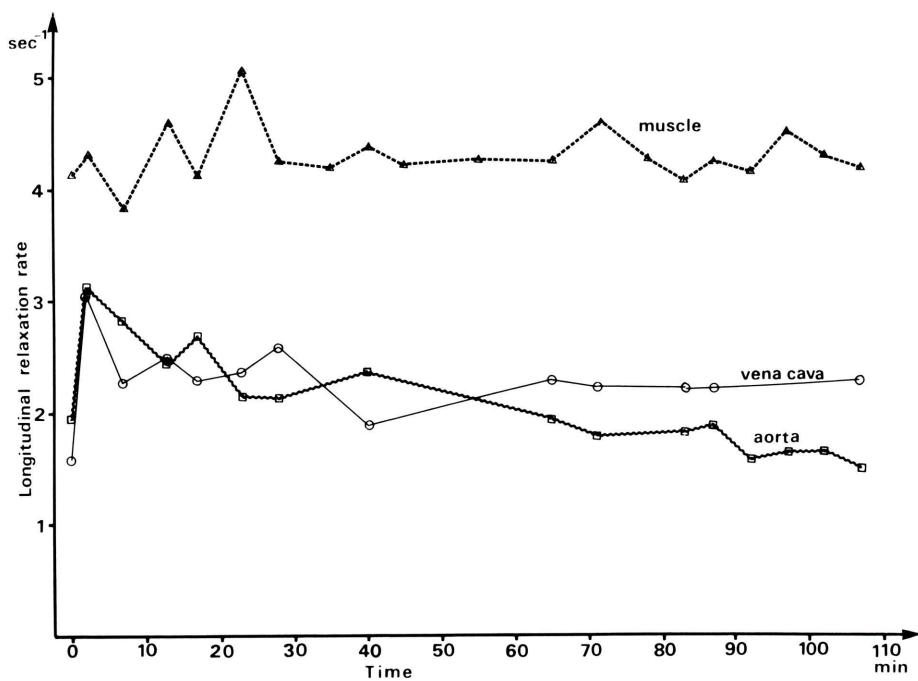


Fig. 2 The change in longitudinal relaxation rates of muscle, abdominal aorta and inferior vena cava, following intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in normal rabbit.

緩和率の経時的变化を示したが、いずれの領域でも投与後第1回目の測定すでにピークに達し、変化率は全腎で2.06倍、皮質部で1.48倍、髓質部で2.17倍であった。

さらに縦緩和率は、いわゆる半減期約20分で減少し、80分後に皮質部の縦緩和率が髓質部の値を上まわった。

Figure 2 には腹部大動脈および大静脈と筋肉の緩和率の変化を示したが、筋肉では全く Gd-DTPA の影響は見られなかった。

血管系では変化を捉えることができたが、目標が非常に小さいために ROI 設定が困難であるため、投与後の時間経過を追うことは十分にできなかった。

#### iv) $T_1$ 像の経時的变化

$T_1$  (300, 1,000) の画像の経時的变化を Fig. 3a～3d に示した。画像は白黒 16 階調で表示し、中央値を 300 msec、表示幅を 500 msec として標準化を行った。Fig. 3a～3d はそれぞれ投与前および

投与後 5 分、20 分、90 分の画像である。

Figure 3 では投与前の画像で右側腎臓の皮質部と髓質部の分離が明瞭で髓質部は皮質部に比べて  $T_1$  値が長いが、投与 5 分後では腎臓の  $T_1$  値は著明に短縮しており、特に髓質部の  $T_1$  値の低下が著しいので皮質部より髓質部への Gd-DTPA の影響が強いことがわかった。

## IV. 考 察

### i) Gd-DTPA および投与量について

$Gd^{3+}$  はプロトン緩和時間の非常に強い短縮効果が認められている。また Gd のキレート化合物の中では Gd-DTPA の安定性が高く、安全性についてもラットの LD 50 は Dimeglumine-Gd-DTPA で 10 mmol/kg であったと報告されている<sup>5)</sup>。

家兎に対する Gd-DTPA の投与実験は Wolf らによって、投与量を 0.017 mmol/kg, 0.051 mmol/kg, 0.17 mmol/kg と 3 種に変えて各組織での  $T_1$ ,

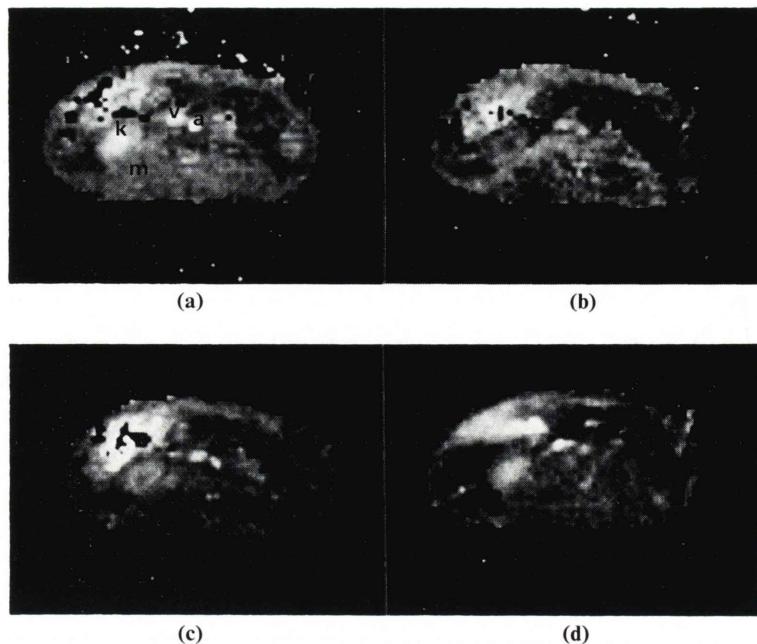


Fig. 3 a-d Transverse  $T_1$  images prior to (Fig. 3a) and 5 min (Fig. 3b) and 20 min (Fig. 3c) and 90 min (Fig. 3d) following the intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in normal rabbit. Renal  $T_1$  value decreased immediately and following the initial decrease,  $T_1$  recovered continuously with time.  
(k=kidney, m=muscle, a=aorta, v=vena cava)

$T_2$  の変化を測定しているが、変化は腎臓で最も大きく血液においては、0.017 mmol/kg では変化が少なく、0.17 mmol/kg では時間経過によっても緩和時間の回復が見られなかったという<sup>7)</sup>。つまり 0.051 mmol/kg が血液の緩和時間の変化を追うためには都合のよい条件と考えられる。

われわれの結果では、腎での緩和時間の変化も同様であり、0.1 mmol/kg 投与例では腎の  $T_1$  値が大きく変化するが、60分程度の観察では値の十分な回復は見られないが、0.05 mmol/kg 投与例では  $T_1$  値が大きく変化し、約20分の半減期で投与前値への回復傾向を見ることができた (Table 1, Fig. 1)。

同様にFoster らは Cr-EDTA を用いて、腎臓の  $T_1$  値の変化を経時的に観察しているが<sup>9)</sup>、腎機能の評価には従来核医学検査に使用され、生理的動態が比較的よく調べられている DTPA のキレー

ト化合物を利用した方が、結果の検討を行うのに有効であろうと考えられ、腎機能検査には有用であろうと思われる。

#### ii) NMR-CT レノグラムについて

Gd-DTPA の排泄は腎臓が中心となり、投与量の 85% 以上が尿中に排泄される<sup>5)</sup>。そのためには  $T_1$  値の変化も腎臓で最も大きいが<sup>7)</sup>、SR (300) 像では信号強度の変化として Gd-DTPA の排泄状態を捉えることができなかった、これは SE 法によっても同様であり<sup>6)</sup>、SR 像などでその変化を捉えるためには繰り返し時間を十分短くする必要があろう。

腎臓の  $T_1$  値などの変化を見るには、投与量 0.05 mmol/kg 程度が良いと思われるが、その動態計測には Gd-DTPA 濃度と対応がつく緩和率によるのが、データ解析に有効であろう<sup>8)</sup>。

また Fig. 3a~3d に示すように、断層画像によ

る局所虚血部の描出も可能となるであろう。

### iii) NMD-CT レノグラムの各相、および局所レノグラムについて

RI レノグラムと異なり、NMR-CT によるレノグラムでは局所のプロトンの緩和現象によって造影剤の動きを捉えているために、皮質部と髓質部を分離して観察することができ、それぞれの局所の緩緩和率の変化を知ることができる。

正常腎では Fig. 1 に示すように、局所レノグラムを合わせると、大きく 3 つの相にわけることができる。すなわち、血流分泌相、排泄相および皮髓緩和率逆転相の 3 相に分離することができる。

投与後の緩緩和率の急激な変化は、最初に腎臓へ流入する濃い造影剤が尿細管に出現するためと考えられ、RI レノグラムでいう血流相および分泌相に相当すると考えられる。

また排泄相は第 2 回循環以後の薄い濃度の造影剤を含んだ血流から、薄い造影剤が尿細管に分泌されるため、緩緩和率の減衰が生じており、主に血中からの造影剤のクリアランスを反映していると考えられ、RI レノグラムでいう排泄相に相当する部分と考えられる。

逆転相では腎皮質の固有緩緩和率より尿中へ排泄される造影剤が薄められて、髓質部の緩緩和率が小さくなつたためで、血中より造影剤が十分に排泄された時期と考えられ、一つの標準点とすることができるよう。

終わりに家兔を利用した実験では、大動脈や大静脈の緩緩和率を十分に計測することができなかつたが (Fig. 2)，ヒトへの応用に際しては血中の造影剤の変化を同時に画像上で追うことができ、必要によっては尿中への排泄経過も知ることができるので、造影剤の血中濃度を計るための採血をすることなく腎臓の局所動態機能の判定を行うことができる可能性がある。

## V. 結語

NMR-CT による Gd-DTPA を利用した腎動態機能検査では、Gd-DTPA の局所濃度の変化を

$T_1$  (300, 1,000) 像の連続撮像によって断層像にて、 $T_1$  値および緩緩和率の変化として把握することができた。

また DTPA は RI レノグラム用に使用されており、それらの検査と対応することによって、皮質および髓質に障害の生じる腎疾患への応用が期待される。

今後さらに、その理論的解析および各腎疾患への応用の有効性について詳細に検討する必要がある。

## 文 献

- 1) 久田欣一：核医学動態機能検査法、第 1 版、永井書店(株)、大阪、1979, pp. 216-236
- 2) 池平博夫、内山 晓、有水 昇、他： $^{123}\text{I}$ ヒプル酸ナトリウムによる移植腎機能検査—局所レノグラムおよび腎血流イメージについて—、核医学 **20**: 1163-1173, 1983
- 3) Carr DH, Brown J, Bydder GM, et al: Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients—. AJR **143**: 215-224, 1984
- 4) 池平博夫、福田信男、館野之男、他：NMR-CT, Mark-J の臨床使用経験(第一報)、核医学 **21**: 269-272, 1984
- 5) Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, et al: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. AJR **142**: 619-624, 1984
- 6) Brasch RC, Weinmann HJ, Wesbey GE: Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. AJR **142**: 645-630, 1984
- 7) Wolf GL, Fobben ES: The tissue proton  $T_1$  and  $T_2$  response to gadolinium DTPA injection in rabbits a potential renal contrast agent for NMR imaging. Invest Radiol **19**: 324-328, 1984
- 8) Gore JC, Doyle FH, Pennock JM: Relaxation rate enhancement observed in vivo by NMR imaging, Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging, Partain CL, James AE, Rollo FD, Price RR. eds. W.B. Saunders, Philadelphia, 1983, pp. 94-106
- 9) Runge VM, Foster MA, Clanton JA, et al: Contrast enhancement of magnetic resonance images by chromium EDTA: an experimental study. Radiology **152**: 123-126, 1984

## Summary

### The Trial of the Kinetic Study for the Renal Function, Using NMR-CT by Gadolinium-DTPA

Hiroo IKEHIRA\*, Teruko YAMANE\*, Nobuo FUKUDA\*, Shinichiro TORII\*\*\*,  
Sadao SHIBATA\*\*, Toru MATSUMOTO\*, Takeshi IINUMA\* and Yukio TATENO\*

\*Division of Clinical Research, \*\*Division of Chemistry, National Institute of Radiological Sciences, Chiba  
\*\*\*Department of Urology, Jikei University, Tokyo

The kinetic in vivo study of the renal function in rabbits, using NMR image by Gd-DTPA was examined. The changes of Gd-DTPA on  $T_1$  values, followed continuously for one to two hours by animal trials, in which the effects of intravenous injection of Gd-DTPA on calculated  $T_1$  images and SR images were determined.

Two different doses of Gd-DTPA were administered intravenously to rabbits. All images were obtained by the 0.1 Tesla resistive type NMR-CT imaging system. The nice pattern of renal kinetic function was got with calculated  $T_1$  (300, 1,000) images, in 0.05 mmol/kg Gd-DTPA administered rabbit.

The normal pattern of the NMR-CT renography

was able to be separated three phase, using regional renography also, they are what we call perfusion and secretory phase, excretory phase and inversive phase. Its half-life of the excretory phase was about 20 minutes.

$T_1$  images were useful for the detection of regional renal function in the NMR tomographic image.

It was concluded that the NMR renography, using stable paramagnetic metal ion chelate, Gd-DTPA as traceable intravenous contrast agents in NMR imaging would be able to use for the observation of local renal kinetic function.

**Key words:** NMR-CT, Contrast agents, Gadolinium DTPA, Renogram, Renal function.