

Title	Gd-DTPA倍量投与による造影MR imagingの中樞神経領域における有用性に関する検討
Author(s)	松本, 俊一; 蓮尾, 金博; 内野, 晃 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(5), p. 503-510
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17945
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Gd-DTPA 倍量投与による造影 MR imaging の中脳神経領域における有用性に関する検討

1) 九州大学医学部放射線科学教室

2) 同脳神経外科学教室

松本 俊一¹⁾ 蓮尾 金博¹⁾ 内野 晃¹⁾ 松浦 泰雄¹⁾
宜保 昌樹²⁾ 福井 仁士²⁾ 増田 康治¹⁾

(平成4年5月27日受付)

(平成4年9月18日最終原稿受付)

Contrast-Enhanced MR Imaging Using Double Doses of Gadolinium-DTPA in Evaluating Brain and Spinal Diseases

Shunichi Matsumoto¹⁾, Kanehiro Hasuo¹⁾, Akira Uchino¹⁾, Yasuo Matsuura¹⁾, Masaki Gibo²⁾, Masashi Fukui²⁾ and Kouji Masuda¹⁾

Departments of ¹⁾Radiology and ²⁾Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

Research Code No. : 503.9

Key Words : Brain tumor, Cerebral infarction, MR imaging, Gadolinium-DTPA

Forty-one lesions of intracranial and spinal diseases underwent magnetic resonance (MR) imaging at both standard-dose (0.1 mmol/kg) and double-dose (0.2 mmol/kg) levels of gadolinium (Gd)-DTPA in order to reassess the optimal dose of Gd-DTPA. Each patient received an initial injection of 0.1 mmol/kg and an additional dose of 0.1 mmol/kg 5 min later.

In quantitative analysis of contrast enhancement ratios of the enhancing part of the lesion, choroid plexus, cavernous sinus and pituitary stalk were significantly ($P < 0.01$) increased in double-dose studies. For visual comparison, we defined delineation as the extent to which the lesion may be defined; detectability was defined as the ability to visualize the lesion. With respect to delineation, double-dose studies were superior to standard-dose studies in nine of 20 intraaxial tumors (four of eight malignant gliomas, three of eight benign gliomas and two of four metastatic brain tumors) and five of six cerebral infarcts. The detectability of the lesion was improved in four cases (one astrocytoma, two metastatic brain tumors and one cerebral infarct) in double-dose studies.

It was concluded that contrast-enhanced MR imaging using double doses of Gd-DTPA may be useful in the detection and evaluation of the extent of intraaxial lesions enhanced by Gd-DTPA.

はじめに

Gd-DTPA を用いた造影 MRI は、中枢神経領域においては、現在必須の検査法と考えられている¹⁾。その投与量は臨床第 2 相、第 3 相試験の結果²⁾⁻⁴⁾ や初期の臨床応用報告⁵⁾ に従って、一般に 0.1 mmol/kg で行われているが、至適投与量については十分な検討は行われていない。症例数は多くはないものの Gd-DTPA の投与量の再評価を試みた報告⁶⁾⁻⁸⁾ があり、倍量以上の大量投与による有用性については、有用性はないとするもの⁹⁾ や、疾患によっては有用性があると論じているもの^{7),8)} がある。

我々は、Gd-DTPA の至適投与量を明らかにする検討の一つとして、標準量 (0.1 mmol/kg) と倍量投与による造影 MRI を同一患者 36 症例に施行し、正常部や病変部のコントラスト増強効果比、病変描出能、病変検出能について両者を比較し、倍量投与の臨床的有用性の有無について評価したので報告する。

対象と方法

1) 症 例 :

1991 年 9 月から 1992 年 1 月の間に、当院で標準量、続いて同量の Gd-DTPA 静注による造影 MRI を施行した 36 症例、41 病変を対象とした (Table 1)。対象病変数が 41 病変となったのは、脳梗塞の 6 例中 2 例は脳腫瘍に合併したもので、髄質静脈奇形の 3 例はいずれも他の疾患 (脳腫瘍 2 例、脳梗塞 1 例) との合併例であるためである。転移性脳腫瘍 3 例、転移性椎体腫瘍 1 例を除く腫瘍性病変 22 例では病理組織診断が得られているが、残りの症例は臨床的に診断されている。脳梗塞 6 例中 4 例は発症後 2 週間から 4 週間経過した病変で、脳腫瘍と合併した 2 例は 1 年以上経過した陳旧性の病変であった。多発性硬化症の 2 例、急性散在性脳脊髄炎の 1 例は、発症あるいは急性増悪から 1 カ月以上経過しステロイド治療開始後のものであった。検査部位は頭部の検査を行ったものが 32 症例 37 病変で、脊髄・脊椎領域の検査を行ったものが 4 例 4 病変であった。

2) 撮像手技 :

Table 1 Summary of the cases

Diagnoses	Number of lesions
Intraaxial tumors	20[2]
Glioblastoma multiforme (GBM)	6
Anaplastic astrocytoma (AA)	2
Astrocytoma	6[1]
Ependymoma	2[1]
Metastatic brain tumor	4
Extraaxial tumors	6[1]
Neurinoma	3
Meningioma	1
Epidermoid	1
Metastatic vertebral tumor	1[1]
Non-neoplastic diseases	15[1]
Cerebral infarct	6
Medullary venous malformation	3
Multiple sclerosis	2[1]
Acute disseminated encephalomyelitis	1
Adrenoleukomyeloneuropathy	1
Pachymeningitis	1
Neurofibromatosis	1
Total	41[4]

[] : Number of spinal lesions

MRI 装置は Signa 1.5 Tesla を用い、スピン・エコー法 T1 強調像を撮像した。TR/TE/excitation は、400 または 600 msec/20 msec/1 で行った。スライス厚は 5 または 7 mm で、スライス間ギャップは 0, 2.5, 3, あるいは 5 mm を適宜使い分けた。FOV は頭部では 20 cm, 脊髄では 24 または 32 cm で、マトリックスサイズは 256×192 で、コイルは頭部用または表面コイルを用いた。

単純の T1 強調像 (以下 Pre-T1 WI と略す) を撮像後、標準量 (0.1 mmol/kg) の Gd-DTPA 静注後の T1 強調像 (以下 S・Post-T1 WI と略す) を撮像し、更にその直後に同量の Gd-DTPA を追加静注後の T1 強調像 (以下 D・Post-T1 WI と略す) を撮像した。Pre-T1 WI と S・Post-T1 WI, および S・Post-T1 WI と D・Post-T1 WI の撮像終了から撮像開始の時間間隔はおおの約 5 分であった。

3) 検討項目:

① コントラスト増強効果比 (以下 CER と略す)

頭部の検査を行った症例について、正常構造部および病変部の Pre-T1 WI に対する S・Post-

T1 WI 及び D・Post-T1 WI の CER (以下それぞれ CER(S), CER(D) と略す) を関心領域 (以下 ROI と略す) を設定しその信号強度 (以下 SI と略す) を測定し算出した。CER は Yuh らの報告⁹⁾ に準じ次のように定義した。

$$CER = [SI \text{ of ROI (postcontrast)}/SI \text{ of normal white matter (postcontrast)}]/[SI \text{ of ROI (precontrast)}/SI \text{ of normal white matter (precontrast)}]$$

CER (S) と CER (D) の有意差検定はその差の符号順位和検定¹⁰⁾ により行った。正常構造部は側脳室脈絡叢 (n=30), 海綿静脈洞 (n=30), 下垂体茎 (n=27), 脳脊髄液 (n=32), 脂肪組織 (n=31), 骨髄 (n=30) について、病変部は明らかに増強される充実部 (n=27), ほとんど増強されない充実部 (n=9), 嚢胞または壊死部 (n=20), 浮腫部 (n=12) に分けて検討した。

② 病変描出能

増強される病変の大きさと定義し、全症例に関して S・Post-T1 WI と D・Post-T1 WI を肉眼で比較検討して、優劣を判定した。

③ 病変検出能

増強される病変数と定義し、全症例に関して S

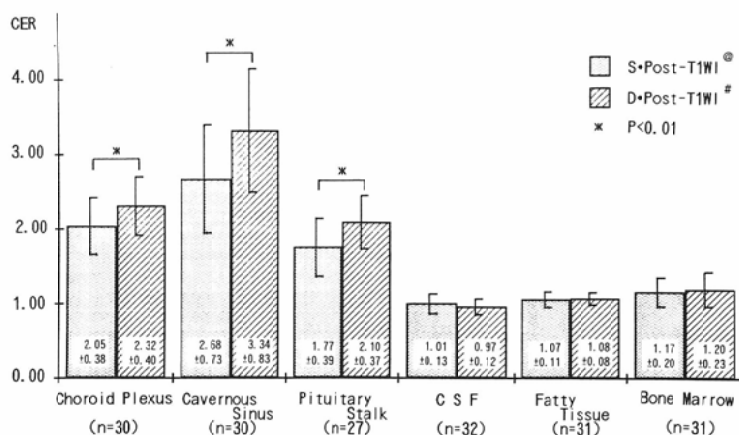


Fig. 1 Quantitative analysis of contrast enhancement ratio (CER) of various normal structures: CERs of choroid plexus, cavernous sinus and pituitary stalk increased significantly (P<0.01) between standard-dose studies and double-dose studies.

@: CER of post contrast-enhanced T1-weighted image (T1 WI) using standard dose of Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA)

#: CER of post contrast-enhanced T1 WI using double doses of Gd-DTPA

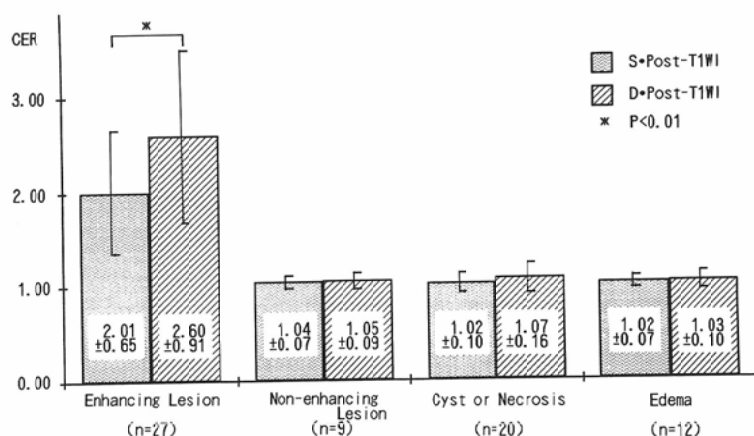


Fig. 2 Quantitative analysis of CER of various sites of the lesion : CER of enhancing part of the lesion increased significantly ($P < 0.01$) between standard-dose studies and double-dose studies

Table 2 Comparison of double-dose studies with standard-dose studies in forty-one lesions

Diagnoses	(No.)	Delineation		Detectability	
		D>S	D=S	D>S	D=S
Intraaxial tumors	(20)	9	11	3	17
C.E.+ (18)		9	9	3	15
C.E.- (2)		0	2	0	2
GBM, AA	(8)	4	4	0	8
C.E.+ (8)		4	4	0	8
C.E.- (0)		0	0	0	0
Astrocytoma, Ependymoma	(8)	3	5	1	7
C.E.+ (6) [2]		3[2]	3	1[1]	5[1]
C.E.- (2)		0	2	0	2
Metastatic brain tumor	(4)	2	2	2	2
C.E.+ (4)		2	2	2	2
C.E.- (0)		0	0	0	0
Extraaxial tumors	(6)	0	6	0	6
C.E.+ (5) [1]		0	5[1]	0	5[1]
C.E.- (1)		0	1	0	1
Non-neoplastic lesions	(15)	5	10	1	14
C.E.+ (9)		5	4	1	8
C.E.- (6)		0	6	0	6
Cerebral infarct	(6)	5	1	1	5
C.E.+ (5)		5	0	1	4
C.E.- (1)		0	1	0	1
Others	(9)	0	9	0	9
C.E.+ (4)		0	4	0	4
C.E.- (5) [1]		0	5[1]	0	5[1]

Delineation : The extent to which the lesion may be defined

Detectability : The ability to visualize the lesion

D>S : Double-dose study is superior to standard-dose study

D=S : Double-dose study and standard-dose study are equivalent

C.E.+ : Enhanced lesion

C.E.- : Non-enhanced lesion

[] : Number of spinal lesions

・Post-T1WIとD・Post-T1WIとを肉眼で比較検討して、優劣を判定した。

④ 副作用

自覚的異常の有無について問診を行い、他覚的異常の有無について視診を行った。

結 果

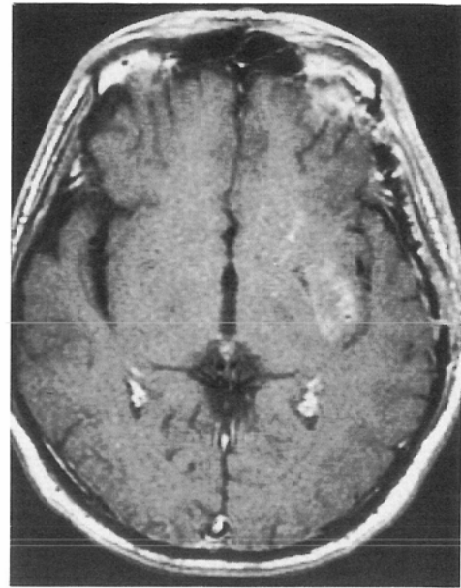
① 正常構造部及び病変部のCER

正常構造部のCERをFig.1に示す。CERは脈絡叢、海綿静脈洞、下垂体茎では、S・Post-T1WIに比しD・Post-T1WIにおいて有意に高かった。一方、脳脊髄液、脂肪組織、骨髄では両者の間に有意差を認めなかった。

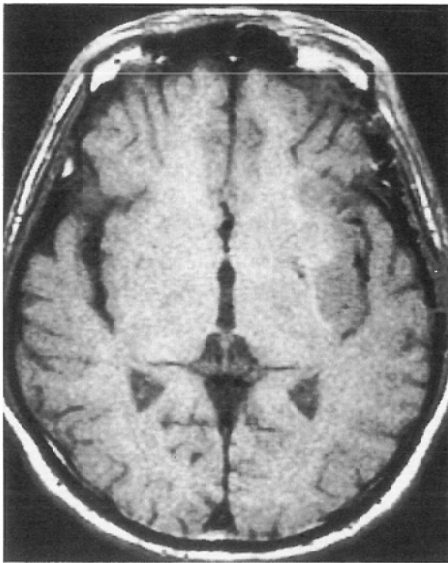
病変部のCERをFig.2に示す。明らかに増強される充実部ではS・Post-T1WIとD・Post-T1WIの間に有意差を認め、後者でCERは高かったが、ほとんど増強されない充実部、嚢胞または壊死部、浮腫部では両者に有意差を認めなかった。

② 病変描出能 (Table 2)

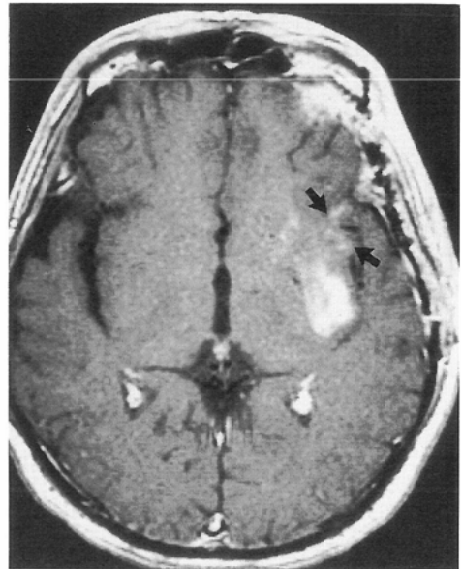
実質内腫瘍では、増強される病変の18例中9例でD・Post-T1WIがS・Post-T1WIに比し



(B)



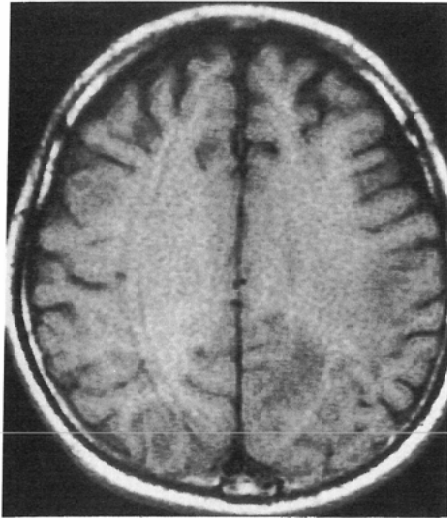
(A)



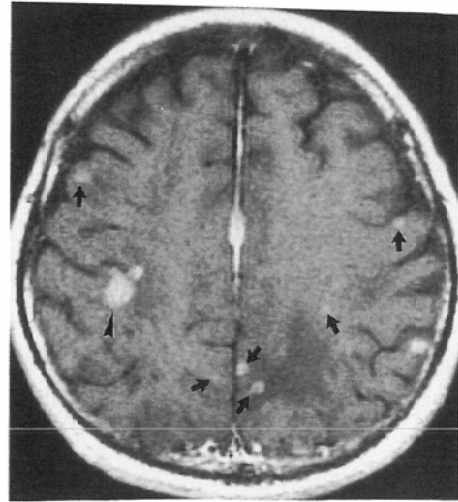
(C)

Fig. 3 Astrocytoma in left insular cortex after irradiation and intraarterial infusion chemotherapy : Axial precontrast-enhanced T1-weighted image (A) shows a hypointense mass in left insular cortex. The mass is mildly enhanced after intravenous administration of standard-dose Gd-DTPA (B).

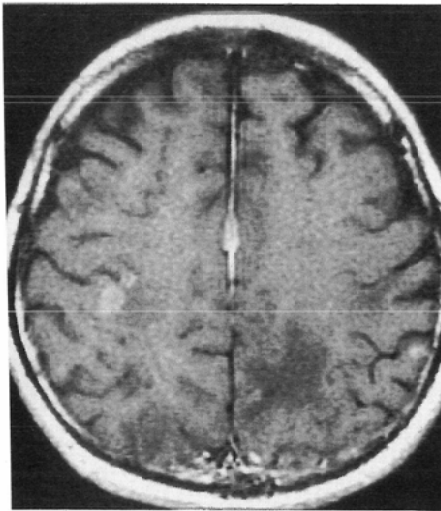
Double-dose contrast-enhanced T1-weighted image (C) shows better contrast enhancement and delineation of the mass (arrows) compared with standard-dose study.



(A)



(C)



(B)

Fig. 4 Multiple metastatic brain tumors from bronchogenic carcinoma: Axial precontrast-enhanced T1-weighted image (A) shows a hypointense edema in left parietal region, however metastatic nodules are not obvious. Standard-dose contrast-enhanced T1-weighted image (B) demonstrates two metastatic nodules in right frontal and left parietal regions. Double-dose contrast-enhanced T1-weighted image shows better contrast enhancement, delineation of the metastatic nodule in right parietal region (arrow head) than the standard-dose study does. Multiple tiny lesions located in bilateral frontal and parietal regions are demonstrated only by the double-dose examination (arrows).

優れており、神経膠腫 (Fig.3)、転移性脳腫瘍とともに半数の症例で有用であった。実質外腫瘍ではS・Post-T1WIとD・Post-T1WIは同等であった。非腫瘍性病変では脳梗塞のうち増強される5例でD・Post-T1WIが優れていた。増強されない病変では両者に差を認めなかった。

③ 病変検出能 (Table 2)

病変検出能についてはS・Post-T1WIとD・Post-T1WIの間にほとんど差を認めなかったが、星細胞腫1例、転移性脳腫瘍2例 (Fig.4)、

脳梗塞1例の計4例において、増強される病巣数の増加がみられD・Post-T1WIが有用であった。

④ 副作用

自他覚的異常は認められなかった。

考 察

中枢神経領域におけるGd-DTPAによる増強効果は、ヨード性造影剤と同様に血液脳関門の破綻した病巣あるいはもともと関門のない組織にGd-DTPAが分布することにより得られるとき

れ、Gd-DTPA を用いた造影 MRI の有用性はすでに確立している¹⁾。その投与量は一般に 0.1 mmol/kg で行われていることが多いが、至適投与量については十分な検討が行われていない。

近年、その投与量の再評価を行った報告^{7),8),11)}や、現在第2相、第3相の臨床試験が行われている Gd-HPDO 3 A を用いた投与量の報告^{9),12),13)}が散見され、下垂体疾患では半量投与が良く、転移性脳腫瘍などでは大量投与が有用なことがあると述べられている。今回の我々の検討では、Gd-DTPA により明らかに増強される病変や脈絡叢、海綿静脈洞、下垂体茎においては標準量投与後の T1 強調像に比べ倍量投与後の T1 強調像で CER は有意に高く、コントラスト増強効果の点では大量投与の有用性が確認された。我々の方法による倍量投与では、標準量投与後の T1 強調像と倍量投与後の T1 強調像の間には約5分間の時間間隔があり、delayed enhancement の影響を全く否定できない。しかし、我々と同様に多段階静注による大量投与を行った報告では、標準量静注後 20 分の間に CER は高くはなるものわずかであり、追加静注により一挙に高くなると述べられている¹³⁾。すなわち、CER は造影剤投与後の時間より投与量により大きく影響されるものと考えられる。

病変描出能および検出能については、実質内腫瘍では増強される病変の半数の例で、脳梗塞では亜急性期の4例全例、および陳旧性のもので2例中1例で増強される領域の拡大があり、転移性脳腫瘍では4例中2例に増強される病変数の増加が確認された。病変描出能や検出能が向上する理由として、Yuh らはファントム実験から大量投与によりバックグラウンドに対し検出可能な画素数が増加することによると述べている⁹⁾。このことは血液脳関門の破綻が軽微な病変でも Gd-DTPA を大量投与することにより増強される領域として MR 画像上捉え得ることを示したものと考えられる。

本検討では有用性が確認されなかったが、多発性硬化症などの脱髄疾患でも Gd-DTPA を用いた造影 MRI で活動性の病変が増強されるという

報告がある¹⁴⁾。我々の症例はいずれも治療開始後のものであり増強される病変がなく、造影 MRI の有用性が得られなかったものと思われ、これらの疾患でも Gd-DTPA の大量投与により活動性病変の描出および検出能が向上することが期待される。

一方、実質外腫瘍では増強される病変の CER は倍量投与により標準量に比べて高くはなるものの、これらは標準量投与後の T1 強調像で十分に周囲脳組織と識別可能であった。また、病変描出能、検出能については両者に差はなく、今回の検討からは実質外腫瘍では倍量投与の有用性はあまりないものと考えられた。

大量投与における問題点としては以下のことが考えられる。第一に、大量投与によって T2 短縮がおり、そのため信号強度が低下する可能性がある¹⁵⁾。この点については諸家の報告^{7),8),13)}によると臨床的には Gd-DTPA では倍量 (0.2 mmol/kg)、Gd-HPDO 3 A では3倍量 (0.3 mmol/kg) の投与においても T2 短縮による信号強度の低下はなく問題ないと思われる。

第二に、下垂体腫瘍において報告されているように¹¹⁾ 造影剤が少ない方が有利な場合が問題となる。今回対象とした症例では、描出能、検出能のいずれについても標準量に比べ倍量投与が劣った例はなかったものの、さらに疾患によって細かく検討する必要があると思われる。

第三に、投与量の差により病変の増強の程度が異なるため経過観察において前回の検査と単純に比較できない点が挙げられる。従って、経過観察においては倍量投与に限らず、投与量を一定とするのが望ましいと思われる。

第四に、副作用の増加が考えられるが、Gd-DTPA を正常人に投与した検討では 0.25 mmol/kg で問題がなかったとされ¹⁶⁾、患者に対する倍量投与による報告でも副作用の増加はなく⁷⁾、本検討でも明らかなのは認められなかった。臨床上位量投与による副作用の問題はないものと思われた。

以上、Gd-DTPA 倍量投与による造影 MRI の有用性について検討したが、中枢神経領域では実

質内病変が疑われる際に有用であり、本法は積極的に試みてよい検査法であると考えられる。さらに、我々は検討しなかったが、CTで行われていた high volume delayed scan を MRI に応用することが考えられる¹⁷⁾。CT に比べ組織コントラスト分解能の高い MRI により、病変描出、検出能が向上することが期待されるが、今後の検討が必要と思われる。

結 語

Gd-DTPA 倍量投与による造影 MRI を中枢神経疾患 36 症例 41 病変に施行し以下の結論を得た。

- (1) コントラスト増強効果比は、増強される病変部、正常構造部（脈絡叢、海綿静脈洞、下垂体茎）において標準量投与後の T1 強調像に比し倍量投与後の T1 強調像で有意に高かった。
- (2) 病変描出能は、実質内腫瘍（神経膠腫、転移性脳腫瘍）の 20 例中 9 例、脳梗塞の 6 例中 5 例において倍量投与後の T1 強調像が標準量投与後の T1 強調像に比し優れていた。実質外腫瘍では両者に差はなかった。
- (3) 病変検出能は、神経膠腫 1 例、転移性脳腫瘍 2 例、脳梗塞 1 例において倍量投与後の T1 強調像が有用であった。
- (4) 以上より、Gd-DTPA 倍量投与による造影 MRI は中枢神経領域では実質内病変に対して積極的に施行する価値があるものと考えられた。

文 献

- 1) Runge VM, Carollo BR, Wolf CR, Nelson KL, Gelblum DY : Gd-DTPA : A review of clinical indications in central nervous system magnetic resonance imaging. *Radiographics* 9 : 929-958, 1989
- 2) Carr DH, Brown J, Bydder, et al : Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI : Initial clinical experience in 20 patients. *AJR* 143 : 215-224, 1984
- 3) Claussen C, Laniado M, Kazner E, Schorner, Felix R : Application of contrast agents in CT and MRI(NMR) : Their potential in imaging of brain tumors. *Neuroradiology* 27 : 164-171, 1985
- 4) 吉川宏起, 青木茂樹, 町田徹, 他 : Gd-DTPA (dimeglumine gadopentetate, SHL 451 A) の臨

床第 2 相試験 : 脳腫瘍および脳梗塞症例への応用. *画像診断* 8 : 745-757, 1988

- 5) Felix R, Schorner W, Laniado M, et al : Brain tumors : MR imaging with Gadolinium-DTPA. *Radiology* 156 : 681-688, 1985
- 6) Stack JP, Antoun NM, Jenkins JPR, Metcalfe R, Isherwood I : Gadolinium-DTPA as a contrast agent in magnetic resonance imaging of the brain. *Neuroradiology* 30 : 145-154, 1988
- 7) Niendorf HP, Laniado M, Semmler W, Schorner W, Felix R : Dose administration of Gadolinium-DTPA in MR imaging of intracranial tumors. *AJNR* 8 : 803-815, 1987
- 8) Schubeus P, Schorner W, Hausteijn J : Dosing of Gd-DTPA in MR imaging of intracranial tumors. *Magn Reson Med* 22 : 249-254, 1991
- 9) Yuh WTC, Fisher DJ, Engelken JD, et al : MR evaluation of CNS tumors : Dose comparison study with gadopentetate dimeglumine and gadoteridol. *Radiology* 180 : 485-491, 1991
- 10) Iman RL : Use of a t-statistic as an approximation to the exact distribution of the Wilcoxon signed ranks test statistic. *Communication in Statistics* 3 : 795-806, 1974
- 11) Davis PC, Gokhale KA, Joseph GJ, et al : Pituitary adenoma : Correlation of half-dose gadolinium-enhanced MR imaging with surgical findings in 26 patients. *Radiology* 180 : 779-784, 1991
- 12) Runge VM, Gelblum DY, Pacetti ML, Carolan F, Heard G : Gd-HP-DO 3 A in clinical MR imaging of the brain. *Radiology* 177 : 393-400, 1990
- 13) Yuh WTC, Engelken JD, Muhonen MG, et al : Experience with high-dose gadolinium MR imaging in the evaluation of brain metastasis. *AJNR* 13 : 335-345, 1992
- 14) Grossman RI, Braffman BH, Brorson JR, et al : Multiple sclerosis : Serial study of Gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 169 : 117-122, 1988
- 15) Engelstad BL, Wolf GL : Contrast agents, in *Magnetic Resonance Imaging*, ed. by Stark DD, Bradley WG Jr, 161-181, 1988, CV Mosby, St. Louis
- 16) Niendorf HP, Seifert W : Serum iron and serum bilirubin after administration of Gd-DTPA-dimeglumine : A pharmacologic study in healthy volunteers. *Invest Radiol* 23(Suppl) : S 275-S 280, 1988
- 17) 江口隆彦, 森本哲也, 竹嶋俊一, 他 : 脳腫瘍における delayed enhanced MRI—造影パターンと輪郭の変化について—, *CT 研究* 13 : 261-267, 1991