

# 腎機能正常例, 腎機能低下例における非イオン性 ヨード造影剤の腎に及ぼす影響

白谷佐和子

Contrast nephropathy with a non-ionic iodide medium in patients  
with normal and mildly impaired renal function

Sawako USUTANI

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Effects of infusion of a non-ionic contrast medium (iopamidol, 370 mg I/ml) on renal function in a normovolemic state were examined in patients with normal and mildly affected renal function who underwent coronary angiography (CAG). The patients were divided into three groups: group I (n=69) with serum creatinine (S-Cr) level < 1.0 mg/dl; group II (n=50) with S-Cr level of 1.0 to 1.3 mg/dl and group III (n=17) with S-Cr level of 1.3 to 2.0 mg/dl. Patients with S-Cr  $\geq$  2.0 mg/dl were subjected to 3-h hemodialysis immediately after CAG (group HD, n=11).

Serum (S) and urine (U) values of Cr, Na, K, Cl,  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ MG), and U-N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) were measured before and 24 h after CAG. U-NAG and U- $\beta_2$ MG were corrected for U-Cr, and fractional excretion of  $\beta_2$ MG ( $FE_{\beta_2MG}$ ) was determined. Basal U-NAG/Cr, U- $\beta_2$ MG/Cr and  $FE_{\beta_2MG}$  were increased in groups III and HD, suggesting the preexistence of tubular dysfunction. S-Cr was increased significantly only in group I, but there was no change in S- $\beta_2$ MG. U-NAG/Cr after CAG was elevated in all the groups, whereas U- $\beta_2$ MG/Cr (or  $FE_{\beta_2MG}$ ) was increased only in group III. Greater than two-fold increases of U-NAG/Cr were noted equally in groups I through III. In contrast, the greater than two-fold increase of U- $\beta_2$ MG/Cr (or  $FE_{\beta_2MG}$ ) occurred more frequently in group III as compared to the other groups. The incidences of such cases in group HD were similar to those of group III. The half life of serum iodide concentration was significantly shortened by 3-h HD ( $1.8 \pm 0.3$  h vs.  $15.9 \pm 3.8$  h without HD).

In conclusion, patients presenting S-Cr  $\geq$  1.3 mg/dl were at high risk of renal tubular dysfunction even when contrast media was administered in the absence of significant increase in S-Cr. Whether an increase in U-NAG/Cr indicates tubular damage or is merely the result of tubular reabsorption of the agent remains to be clarified. Post-CAG hemodialysis efficiently eliminates contrast medium from the circulation.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 338-345.

**Key words** : contrast media, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase,  $\beta_2$ -microglobulin, renal insufficiency, hemodialysis

## 緒 言

造影剤使用による画像診断は今日の臨床に欠かすことのできない検査であるが、造影剤による腎障害は現在でも院内で発生する医原性の急性腎不全の原因の一つであり

12%を占めるとの報告もある<sup>1)</sup>。近年開発された非イオン性低浸透圧性ヨード造影剤は、従来に比し腎障害の頻度は明らかに少ないという動物実験がある一方、臨床検討においては一定の結論は出ていない<sup>2-6)</sup>。しかし、1993年 Barrettらはメタアナリシスにより非イオン性低浸透圧性ヨ-

ド造影剤は腎障害の発生が有意に少ないと結論した<sup>7)</sup>。

造影剤による腎機能障害の成因として、腎血行動態の変化、尿細管毒性、尿細管腔内の閉塞、高粘稠性による微小循環障害、免疫学的反応の5つの機序が推測されている<sup>8)</sup>。造影剤による腎障害出現のリスクファクターとして、造影前の腎障害の存在、高齢、脱水、心不全、糖尿病、高尿酸血症、蛋白尿、造影剤用量などがあげられている<sup>8)</sup>。その予防対策として、造影剤使用前後に十分な輸液をすること、さらにフロセミド、マンニトールを併用することが推奨されている<sup>9,10)</sup>が、ときに心不全、肺水腫の出現・悪化をきたすこともあり、いまだ検討の余地がある。とくに、最大のリスクファクターである腎機能低下例では、循環血液中から直接造影剤を除去できる体外循環療法の有効性が期待できるが、どの程度の腎不全から施行すべきであるか、明らかな結論は出ていない。

そこで筆者は、冠動脈造影検査のために非イオン性ヨード造影剤を使用した症例において、腎機能への影響を前向きに調査し、得られた結果を血清クレアチニン濃度(S-Cr)によって層別して比較検討した。とくに尿細管障害の鋭敏なマーカーとされる尿 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (U-NAG) と  $\beta_2$ ミクログロブリン(U- $\beta_2$ MG)、および糸球体濾過値(GFR)が低下すると上昇するとされる血清  $\beta_2$ ミクログロブリン(S- $\beta_2$ MG)に注目して検討した。また S-Cr が 2.0 mg/dl 以上を示す慢性腎不全症例では造影検査直後に血液透析(HD)を施行し、腎機能に及ぼす影響について調べるとともに、造影剤の血中濃度を透析時、非透析時で比較した。

## 対象と方法

### 1. S-Cr < 2.0 mg/dl 未満での前向き研究

冠動脈造影検査(CAG)のため非イオン性ヨード造影剤(iopamidol, ヨード濃度 370 mg/ml, 日本シェーリング)を使用した症例の前向き研究を1996年3月～1998年8月に実施した(n=136)。いずれの症例も造影剤使用3h前より低張食塩液(Na濃度 35 mEq/l)を100 ml/hの速度で末梢静脈より輸液し、造影後は尿比重によって最大200 ml/hまでの速度で輸液量を調節し、尿比重1.015になるまで継続した。

造影前と造影24h後に以下の検査を施行した。血液検査項目は血液尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(S-Cr)、血清尿酸(S-UA)、血清ナトリウム(S-Na)、血清カリウム(S-K)、血清クロール(S-Cl)をオートアナライザー

(日立7350型)にて、血清  $\beta_2$ ミクログロブリン(S- $\beta_2$ MG)をラテックスネフェロメトリーにて測定した。尿検査は尿素窒素(U-UN)、クレアチニン(U-Cr)、尿酸値(U-UA)、 $\beta_2$ ミクログロブリン(U- $\beta_2$ MG)は血清と同様に測定し、ナトリウム(U-Na)、カリウム(U-K)は炎光光度計にて、クロール(U-Cl)はクロライドメーターにて、さらにNAGをシオノギキット(シオノギ, Osaka)を用いMCP比色法にて測定した。尿中パラメーターは同一サンプルのU-Crで補正した尿グラムクレアチニン(gCr)当たりの排泄量で表し、 $\beta_2$ MGの尿中排泄については部分排泄率(fractional excretion: FE)でも検討した。

得られた結果の解析は、S-Crによって、S-Cr < 1.0 mg/dl (I群)、1.0 mg/dl  $\leq$  S-Cr < 1.3 mg/dl (II群)、1.3 mg/dl  $\leq$  S-Cr < 2.0 mg/dl (III群)の3群に層別して行った。

### 2. S-Cr $\geq$ 2 mg/dl で HD 施行例(HD群)の前向き研究

この前向き研究では、S-Cr  $\geq$  2 mg/dl のCAGを施行例では、すべて造影検査後速やかにHDを行った(n=11)。HDは1.0 m<sup>2</sup>の polysulfone 膜のダイアライザー(川澄, 東京)を用い、血流量120 ml/min, 透析液流量500 ml/minにて3h施行した。血液検査と尿検査をHD前後に方法1と同じ項目を測定し、さらに11例のうち7例において血中造影剤濃度を高速液体クロマトグラフィーにてヨード濃度として測定した。造影剤使用直後からHD開始までは30分以内であるため、HD直前を0hとし、以後1.5, 3, 6, 12, 24, 48hにヨード濃度を測定した。

### 3. S-Cr $\geq$ 2.0 mg/dl で HD 未施行例(non-HD群)の後ろ向き研究

当施設では、1996年3月以前はS-Cr  $\geq$  2.0 mg/dl でもHDを施行しなかったため、この間にCAGを施行した症例(n=10)を後ろ向きに調査して、iopamidolの腎機能への影響を検討した。

### 4. 統計

値はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差(mean $\pm$ SD)で表し、一部中央値を併記した。統計解析はすべてノンパラメトリック法を用い、造影前後の比較にはWilcoxonのsigned-rank testを用いた。3群間の比較は連続変数についてはKruskal-Wallis testを用い、p < 0.05にて統計学的有意差が得られた場合の多重比較はMann-Whitney U testにて、p < 0.0167の場合を有意とみなした。割合の比較はchi-squared testで検定した。

HD群とI～III群との群間比較は、造影前値に関してはMann-Whitney U testを行い、第1種の過誤率を補正してp < 0.0167を有意と判断した。造影後の値についてはHD

**Table 1. Clinical data in groups I, II, III and HD prospectively studied**

	I	II	III	HD
n=	69	50	17	11
S-Cr(mg/dl)*	0.78±0.12(0.8)	1.06±0.07(1.0)	1.44±0.18(1.4)	4.15±1.93(3.9)
Age(years)	62.8±10.0(64)	64.6±9.80(65)	64.7±8.04(64)	59.0±12.5(58)
M:F**	39:30	43:7	17:0	5:5
Body weight(kg)	57.2±10.6(57.0)	60.7±9.7(63.0)	67.0±13.6(65.0)	58.6±12.0(57.0)
Diabetics	31.9%	40.0%	35.3%	44.4%
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.7±1.6(6.3)	7.0±1.4(6.7)	6.8±1.0(6.8)	6.8±1.7(6.6)
Contrast media(ml/kg)	2.64±1.44(2.14)	2.54±1.40(2.15)	2.53±1.31(2.60)	2.20±0.64(2.00)
Proteinuria**	3/69	6/50	6/17	8/11
S-TP(g/dl) before CAG	7.1±0.5(7.2)	7.1±0.5(7.1)	7.0±0.6(6.9)	6.4±0.7(6.2)
24 h after CAG***	6.9±0.5(6.9)	6.9±0.6(7.0)	6.9±0.6(7.0)	6.0±0.6(6.0)

The presence of diabetes mellitus was defined on bases of the need for insulin or oral hypoglycemic agents or values of blood HbA<sub>1c</sub> ≥ 6.8%. Continuous values were expressed as mean±SD (median).

\* : p<0.05 by Kruskal-Wallis test among groups I, II and III

\*\* : p<0.05 by chi-squared test among groups I, II and III

\*\*\* : not significant vs. before by Wilcoxon signed-rank test in any group

**Table 2. Changes in parameters before and 24 h after CAG**

		I	II	III	HD
S-Cr(mg/dl)	before*	0.78±0.11(0.8)	1.06±0.07(1.0)	1.44±0.18(1.4)	4.15±1.93(3.9)
	after	0.85±0.17(0.8)**	1.09±0.16(1.1)	1.38±0.23(1.3)	3.57±1.53(3.0)**
S-UA(mg/dl)	before*	5.2±1.2(5.0)	5.5±1.2(5.3)	6.2±1.3(5.9)	6.7±1.3(6.6)
	after	4.8±1.3(4.7)**	5.2±1.3(4.9)**	5.9±1.4(6.1)	4.8±1.1(5.1)
S-β <sub>2</sub> MG(mg/l)	before*	1.3±0.4(1.2)	1.5±0.3(1.5)	2.2±0.6(2.2)	9.3±3.5(8.8)
	after	1.4±0.5(1.3)	1.6±0.4(1.5)	2.2±0.9(2.1)	9.2±2.7(10.1)
U-NAG/Cr(U/gCr)	before*	5.7±5.0(4.0)	6.3±4.8(5.6)	10.2±7.6(8.2)	13.5±12.2(7.8)
	after	8.0±10.8(5.6)**	8.5±7.3(6.0)**	12.0±7.6(10.6)**	32.0±38.8(12.3)**
U-β <sub>2</sub> MG/Cr(μg/gCr)	before*	172±347(74)	109±123(67)	460±1,285(52)	33,804±46,692(17,114)
	after	159±475(57)	111±174(60)	694±1,077(146)**	47,661±44,630(33,272)
FE <sub>β<sub>2</sub></sub> MG(%)	before*	0.10±0.19(0.05)	0.08±0.09(0.06)	0.40±1.20(0.03)	11.9±11.3(8.13)
	after	0.08±0.15(0.04)	0.08±0.14(0.04)	0.54±0.95(0.12)**	18.3±12.8(16.6)

Continuous values were expressed as mean±SD (median).

\* : p<0.05 by Kruskal-Wallis test among groups I, II and III

\*\* : p<0.05 vs. before by Wilcoxon signed-rank test

の有無という条件が異なるため、III群との比較のみ Mann-Whitney U test にて検討し p<0.05 を有意とした。

## 結 果

### 1. S-Cr<2.0 mg/dl での臨床所見の検討

造影前の S-Cr によって I 群 69 例、II 群 50 例、III 群 17 例に層別された (Table 1)。各群の臨床データの特徴は、III 群に女性を含まない ( $\chi^2=19.98$ ,  $p<0.0001$ ) ことを除けば 3 群間に有意な差は認められなかった。また、

iopamidol の使用量 (ml/kg) に差は認められず、糖尿病を含む割合も各群 30~50% と高率ではあったが群間差はなく、糖尿病の有無による前後の比較についても有意差は認められなかった。136 例中 15 例に造影前蛋白尿が認められたが、蛋白尿の有無によって検査値の変化に差異は認められなかった。

脱水の存在については身体所見、自覚症状にて明らかなものはなく、さらに補液施行前と造影検査 24 h 後の S-TP に変化はなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリットについては前後で比較を行っていない。

**Table 3. Cases showing more than two fold increase in urinary NAG/Cr, urinary  $\beta_2$ MG/Cr and fractional excretion of  $\beta_2$ MG after CAG**

	I	II	III	HD
(a/b)U-NAG/Cr $\geq 2$	12/66	11/49	5/16	4/9
	NS		NS	
(a/b)U- $\beta_2$ MG/Cr $\geq 2$	10/67	6/49	9/16	3/9
	*		NS	
(a/b)FE $\beta_2$ MG $\geq 2$	10/67	6/47	10/15	3/8
	*		NS	
(a/b)U-NAG/Cr $\geq 2$ and (a/b)U- $\beta_2$ MG/Cr $\geq 2$	3/65	2/44	4/15	2/9
	*		NS	
(a/b)U-NAG/Cr $\geq 2$ and (a/b)FE $\beta_2$ MG $\geq 2$	4/64	2/46	4/15	2/8
	*		NS	

(a/b) : the ratio of the value 24 h after CAG over that before CAG

\* :  $p < 0.05$  by chi-squared test among groups I, II and III

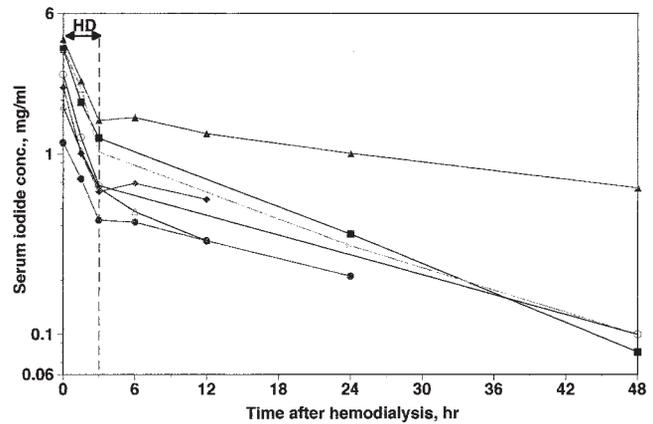
NS : not significant by chi-squared test between groups III and HD

**2. S-Cr < 2.0 mg/dl での腎機能の検討**

S-Cr が 25%以上上昇したものは、I 群で 17%、II 群 10%、III 群 0%であり、統計学的に有意でなかった ( $x^2 = 4.224$ ,  $p = 0.121$ )。S-Cr が 50%以上上昇した例は I 群の 1 例 (0.9 から 1.4 mg/dl) のみであった。群全体としては S-Cr は I 群において  $0.78 \pm 0.11$  mg/dl から 24 h 後  $0.85 \pm 0.17$  mg/dl と有意な上昇を認めたと、前記の 1 例を除いてすべて基準値内での変動であった (Table 2)。II 群全体では有意な上昇を認めず、1.4 mg/dl を超えたのは 2 例のみであった。造影検査前ですでに糸球体濾過値 (GFR) の低下が存在すると考えられる III 群でも有意な上昇を示したものはなかった。以上より、S-Cr の動きでみる限り、造影 24 h 後に病的に意味のある有意な上昇を示したものはわずか 3 例 (2.2%) であった。S- $\beta_2$ MG はいずれの群でも造影前後で変化を示さなかった。

U-NAG と U- $\beta_2$ MG の変動については Table 2 にまとめた。U-NAG/Cr は当施設での基準値の上限は 7 U/gCr であり、各群の前値の平均値および中央値をみると、I、II 群では基準値内にとどまり、III 群では高値を示した。造影検査によって I、II 群では基準値を超えて上昇し、III 群では更なる上昇をきたした。しかるに、U-NAG/Cr が前値の 2 倍以上に増加した症例の割合は 3 群間で有意差を示さなかった ( $x^2 = 1.362$ ,  $p = 0.506$ ) (Table 3)。

U- $\beta_2$ MG/Cr は 250  $\mu$ g/gCr が基準値の上限であり、I、II 群の平均値および中央値は、前後の値ともこの範囲



**Fig. Kinetics of contrast media during and after 3-h hemodialysis**

Half life :  $1.8 \pm 0.3$  h and  $15.9 \pm 3.8$  h during and after hemodialysis, respectively. Hemodialysis was performed immediately after CAG with a dializer of 1.0 m<sup>2</sup> wide polysulfone membrane with Q<sub>B</sub> of 120 ml/min and Q<sub>D</sub> of 500 ml/min. Each symbol in the figure corresponds to the patient no. in Table 4 as indicated below ; ● : Pt no. 1, □ : Pt no. 2, ▲ : Pt no. 3, ○ : Pt no. 4, ◆ : Pt no. 6, △ : Pt no. 7, ■ : Pt no. 11

内にとどまり有意な変動を示さなかったが、III 群ではすでに前値が基準値を超えて高く、しかも、造影後は有意に上昇した (Table 2)。前後比で 2 倍以上増加した症例の割合を 3 群間で比較すると、III 群で有意に高い割合を示した ( $x^2 = 16.64$ ,  $p = 0.0002$ ) (Table 3)。部分排泄率で表した FE $\beta_2$ MG も U- $\beta_2$ MG/Cr と同様の結果を示した (Table 2,

**Table 4. Follow-up data on the patients treated with hemodialysis after CAG (Group HD)**

Patient no.	Age (years)	Sex	S-Cr(mg/dl)		
			Before	24 h after	12 w after
1	52	M	8.9	7.3	10.9
2	51	M	3.9	3.6	4.0
3	65	F	3.0	2.8	—
4	70	M	4.1	3.2	3.0
5	58	F	5.2	4.3	—
6	59	F	5.1	5.2	6.6
7	86	M	2.4	2.8	—
8	72	M	5.2	3.0	6.1
9	53	F	2.8	2.4	4.0
10	43	M	2.9	2.8	2.1
11	49	F	2.2	1.9	2.0
Mean±SD	60±12		4.2±1.9	3.6±1.5*	4.9±2.9†

Patient nos. 3 and 5 died of acute myocardial infarction and of cholangitis, respectively.

\* :  $p < 0.05$  vs. before by Wilcoxon signed-rank test

† : not significant vs. before by Wilcoxon signed-rank test

3)。なお、造影剤使用量は前述したように3群間で差がなかった。

### 3. S-Cr $\geq$ 2.0 mg/dl で HD 施行した群(HD 群)での検討

S-Cr は HD 施行のため、24 h 後には有意に低下した (Table 2)。HD 群での U-NAG/Cr, U- $\beta_2$ MG/Cr, FE $\beta_{2MG}$  の基礎値は I ~ III 群と比較して有意に高値であった (Table 2) が、U-NAG/Cr よりも U- $\beta_2$ MG/Cr, FE $\beta_{2MG}$  の上昇がとくに顕著であった。

造影前後の変化では U- $\beta_2$ MG/Cr, FE $\beta_{2MG}$  に変化は認められなかったが、U-NAG/Cr は有意に上昇した (Table 2)。U-NAG/Cr, U- $\beta_2$ MG/Cr および FE $\beta_{2MG}$  が前値の2倍以上に増加した症例の割合は、S-Cr の差異および HD の有無という2つの条件の違いはあるものの、III 群との間に有意差はなかった (Table 3)。

3h の HD により血中造影剤濃度は HD 前の約  $31 \pm 2.3\%$  に低下し、この間の血中半減期は  $1.8 \pm 3.0$  h と計算された。これに対し HD 後での血中半減期は  $15.9 \pm 3.8$  h と約9倍に延長していた (Fig.)。24 h 後の血中濃度はさらに低下し、HD 前値の  $14.8 \pm 3.6\%$  であった。HD 施行中の気分不快、血圧低下などを示した例はなかった。

これら HD 群の予後は、12 週以内に腎死に至った例は全くなく、2 例が急性心筋梗塞 (Pt 7, 3 カ月) や化膿性胆管炎 (Pt 3, 2 カ月) で死亡した。12 週後の S-Cr を追跡し

**Table 5. Retrospective follow-up data on the patients with chronic renal failure not receiving immediate hemodialysis after CAG (Group non-HD)**

Patient no.	Age (years)	Sex	S-Cr(mg/dl)		
			Before	24 h after	12 w after
12	76	M	2.8	3.3	—
13	68	M	2.5	2.8	6.2
14	70	M	5.6	5.8	5.5
15	62	M	2.0	2.0	—
16	61	M	2.2	2.6	2.6
17	60	F	2.0	2.2	2.3
18	78	M	2.0	2.1	—
19	58	M	2.3	2.4	3.0
20	58	F	2.5	3.3	—
21	68	F	4.4	5.2	—
Mean±SD	66±8		2.8±1.2	3.2±1.3*	

Patient nos. 12, 18, 21 developed acute renal failure requiring hemodialysis after CAG.

\* :  $p < 0.05$  vs. before by Wilcoxon signed-rank test

得たのは 11 例中 8 例であったが、前値との比較では有意な上昇は示さなかった (Table 4)。

### 4. S-Cr $\geq$ 2.0 mg/dl で HD 未施行例(non-HD 群)での後ろ向き検討

後ろ向き調査のため造影前後の S- $\beta_2$ MG, U- $\beta_2$ MG, U-NAG, U-Cr などの検査は行っておらず、S-Cr のみの検討が可能であった。non-HD 群の造影剤使用 24 h 後の S-Cr は  $2.8 \pm 1.2$  mg/dl から  $3.2 \pm 1.3$  mg/dl と有意な上昇 ( $p = 0.0077$ ) が認められたが、12 週後の S-Cr を測定し得たのは 10 例中 5 例であり、統計学的検討は行わなかった (Table 5)。

non-HD 群では 3 例が急性腎不全のため 1~10 日以内に血液透析を必要とした (Pt 12, 18, 21)。このうち 1 例は 4 回の透析治療の後離脱可能であった (Pt 12) が、1 例は維持透析へ移行し (Pt 18)、他の 1 例は乏尿に肺うっ血、肺炎を併発し死亡した (Pt 21)。

## 考 察

今回、筆者は非イオン性低浸透圧性ヨード造影剤使用症例における腎への影響を造影前の S-Cr により群分けし、腎機能別に比較検討した。当施設の S-Cr の基準値は  $0.5 \sim 1.3$  mg/dl であることより、この範囲内である I 群 (S-Cr  $< 1.0$  mg/dl)、明らかに軽度 GFR 低下があると思われる

るIII群( $1.3 \text{ mg/dl} \leq \text{S-Cr} < 2.0 \text{ mg/dl}$ ), およびそれらの境界群としてII群( $1.0 \text{ mg/dl} \leq \text{S-Cr} < 1.3 \text{ mg/dl}$ )に分類した。II群は $\text{S-Cr} < 1.3 \text{ mg/dl}$ であっても, 年齢, 体格などにより軽度なGFR低下を含む可能性がある。造影前後の比較ではII, III群の $\text{S-Cr}$ は有意な変化を示さず, I群においては平均9.0%であるが $\text{S-Cr}$ の有意な上昇を認めた。I, II群併せて解析をしても有意な上昇は認められた。これらの理由について明確な説明を行うことは困難であるが,  $\text{S-Cr}$ が $1.4 \text{ mg/dl}$ 以下で, 非イオン性造影剤の影響をみた他の研究では, 24 h後の $\text{S-Cr}$ は基準値内ではあるが平均12.5%と有意な上昇を認めたと報告されており<sup>11)</sup>, このような結果は,  $\text{S-Cr}$ の変化がGFRの変化に対する鋭敏度によるものと思われる。一方, GFRに相関するとされている $\text{S-}\beta_2\text{MG}$ <sup>12)</sup>の動きでみる限り, I群でも造影前後で有意な上昇がなかった。また, III群でも有意な $\text{S-Cr}$ の上昇を認めず,  $\text{S-Cr}$ が $2.0 \text{ mg/dl}$ 未満であれば, 造影剤による病的な $\text{S-Cr}$ の上昇は極めて少ないと思われるが, GFRについてはこの限りではない。なぜなら, 造影剤使用24 h後では $\text{S-Cr}$ は変化せずとも,  $\text{Ccr}$ はすでに低下していたとの報告もあるからである<sup>13)</sup>。 $\text{S-Cr}$ とGFRとの関連性については以前より疑問の点が多く, 中等度GFR低下例における尿細管からの $\text{Cr}$ 排泄増加, さらに $\text{S-Cr}$ とGFRは直接関係を有さず, GFRが約2/3に低下した後に $\text{S-Cr}$ が上昇することが広く知られており, 造影剤によるGFRへの影響については他のGFRマーカーの検討が必要である。また, 本研究で調査したのは造影検査後24 hであり, これを48~96 hまで観察できれば, 有意な $\text{S-Cr}$ の上昇を検出しえた可能性はある。しかし, 本研究では対象患者がCAG目的のみで入院しているため,  $\text{Ccr}$ を測定することも, 24 hを超えて症例を観察することも不可能であった。

しかしながら, 尿細管障害マーカーとされるNAGと $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ は興味ある変動を示した。まずNAGであるが, I, II, III群のすべてにおいて造影24 h後に有意な上昇を示した。 $\text{U-NAG/Cr}$ が前値の2倍以上に上昇した例の割合でみると, かならずしも $\text{S-Cr}$ 上昇群で多いという関係は得られず, NAGの上昇が尿細管障害として意味のあるものかどうか疑わしい面もある。むしろ, 造影剤再吸収による非特異的な近位尿細管のリソゾームの反応を捉えているだけという可能性もある<sup>14)</sup>。すなわち, 蛋白尿がいわゆるlysosomal ruptureを引き起こして尿細管・間質障害を招くという仮説とは趣を異にし, 造影剤の場合は $\text{U-NAG/Cr}$ の尿中増加は一過性の負荷による単なる

pinocytosisの結果である可能性は捨てきれない。

別の尿細管再吸収能のマーカーである $\text{U-}\beta_2\text{MG/Cr}$ については $\text{U-NAG/Cr}$ と異なった挙動を示した。すなわち,  $\text{S-Cr}$ 正常例では造影後にむしろ低下した。 $\text{S-Cr}$ 低下群の基礎値は $\text{U-NAG/Cr}$ と同様に基準値を超えて上昇していたが, 造影後有意に上昇した。これらの群ではGFR低下によるものと思われるが,  $\text{S-}\beta_2\text{MG}$ も基礎値が上昇していることより, それを加味した部分排泄率で検討しても同様の結果であった。 $\text{S-Cr}$ 正常例で $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ を観察した他の報告ではやはり有意な変化は示されていない<sup>15)</sup>。前値の2倍以上に上昇した例の割合でみると,  $\text{U-NAG/Cr}$ と異なり $\text{S-Cr}$ 上昇を示すIII群でより多く認められた。

このように,  $\text{S-Cr}$ 正常群において $\text{U-NAG}$ と $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ が異なった挙動を示した理由として,  $\text{U-NAG}$ がリソゾーム逸脱酵素であるためではないかと考えられる。造影剤でみられる腎病理所見は古典的に“osmotic nephrosis”と呼ばれ, 近位尿細管の空胞変性が主たる変化であり, リソゾームが造影剤を取り込んで反応している所見と考えられている<sup>14,16)</sup>。この形態学的変化が腎障害といえるか否かについては議論の残るところである。また, この変化は低用量でも24 hは残存しているとの報告が多く<sup>17,18)</sup>, 造影剤の浸透圧には関係せず, ヨード量に依存するという<sup>17)</sup>。一方の $\beta_2\text{MG}$ は糸球体から濾過された後, 近位尿細管の機能により再吸収された後はリソゾームに運ばれて分解・処理されると考えられている<sup>12)</sup>。GFRが正常で二次的な尿細管の再吸収機能が障害されていないときの再吸収能に関しては, 造影剤が影響しないのかもしれない。

このような理由より,  $\text{S-Cr}$ が正常の群において $\text{U-NAG}$ と $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ が異なった反応を示したと思われる。したがって, 造影剤による尿細管機能障害のマーカーとしては $\text{U-NAG}$ より $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ が適していると考えられる。一方,  $\beta_2\text{MG}$ の尿中排泄はGFRと尿細管再吸収能に影響され,  $\text{Cr}$ の排泄に関しても尿細管性因子が腎障害時には変化するため,  $\beta_2\text{MG/Cr}$ についても解釈は慎重にすべきである。また,  $\beta_2\text{MG}$ の排泄は尿流量によっても影響されるといわれており, 飲水や生食負荷により利尿をつけた状態では, 尿流量と $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ 濃度は逆相関にあるが, これは希釈のためであり, 時間当たりの排泄量は一定であったと報告されている<sup>19)</sup>が,  $\text{FE}\beta_{2\text{MG}}$ は検討されていない。 $\text{FE}\beta_{2\text{MG}}$ は $\text{U-}\beta_2\text{MG}$ と比較して, 特に解離は見出せなかったが,  $\text{S-Cr}$   $1.4 \text{ mg/dl}$ 以上では $\text{S-}\beta_2\text{MG}$ が大きく上昇しており,  $\text{Cr}$ の尿細管性排泄も関与していることを考慮すると, 理論的には尿細管障害の変化は部分排泄率で評

価するほうが望ましいと思われる。

S-Cr が 2.0 mg/dl 以上の腎不全症例では、前向き研究と後ろ向き研究を比較した。S-Cr が 2.0 mg/dl 以上の保存期腎不全で造影剤使用後、HD による造影剤の除去を施行した症例(HD 群)では、一度の HD により約 69%の造影剤が除去されていても 24 h 後に U-NAG/Cr が上昇していたが、U- $\beta_2$ MG、FE $\beta_2$ MG は不変であった。これらのパラメーターが 2 倍以上に増加した例の割合も III 群と有意差なく、HD は尿細管障害の進展に予防効果がある可能性が示唆された。次に、S-Cr が 2.0 mg/dl 以上で HD を施行した群と非施行群の比較では、急性腎不全を発症した例が HD 群ではみられなかったのに対し、non-HD 群では 3 例認められたが、有意差は認められなかった。しかし、長期的な腎予後に及ぼす影響についての症例数を増やした更なる検討が必要と思われた。

今日、造影剤による腎障害促進のリスクファクターとして脱水、心不全、造影前の腎機能障害、糖尿病腎症、大量の造影剤使用が知られている<sup>8)</sup>。糖尿病が存在しても、S-Cr が正常な場合は造影剤投与後の S-Cr の上昇は軽度で<sup>5)</sup>、糖尿病に S-Cr 上昇が伴うと 25~50%以上の S-Cr の上昇が認められるという<sup>3,6)</sup>。また、S-Cr が 2.0 mg/dl を超える症例では、造影剤使用後、40%以上の症例に腎機能障害の増悪が認められており、透析治療を必要とした報告もある<sup>20)</sup>。過去の報告例では 1 回の血液透析により本研究と同様の非イオン性低浸透圧性造影剤は 70~80%と有効に除去されており<sup>21,22)</sup>、透析療法により保存期腎不全症例の腎障害進展を予防しえたとの報告もある<sup>22)</sup>。本研究において注目すべきことは、S-Cr が 2~3 mg/dl の症例で、ヨード濃度の半減期は 11~16 h と健常人の 1~1.5 h<sup>23)</sup>を大きく上回っていたことであり、造影剤の血中濃度は GFR が半分弱に低下した程度でも腎からの排泄が大幅に遅延することがうかがえた。本研究では HD 施行 24 h 後の血中濃度が前値の約 10%残存していた(健常人では消失)が、腎不全の急性増悪を示したものは 1 例もなく、造影剤除去の条件としては十分であったと考えられた。

CAG を必要とする症例の多くは中高年者で、糖尿病を合併しており、CAG 以外の目的にも造影剤を使用する機会もあると思われる。したがって、S-Cr が 2.0 mg/dl を超える腎機能低下を示す例で、非イオン性ヨード造影剤使用時においても、更なる腎機能障害の増悪を防ぐため HD による造影剤除去が有用であると思われた。

## 結 語

1) 24 h 後の血清クレアチニンが基準値を超えて上昇を示すのは 2%であった。

2) 随時尿の NAG、 $\beta_2$ MG の上昇は 20%にみられ、両者が上昇したのは 7%であった。これら上昇例に S-Cr が上昇するという関係は認められなかった。

3) 尿細管障害のマーカーとしては、S-Cr 正常例では随時尿の U- $\beta_2$ MG/Cr と  $\beta_2$ MG の部分排泄率は変わらず、前者は後者に代用できると思われた。S-Cr 上昇例では  $\beta_2$ MG の部分排泄率を求めるのが望ましい。

4) 血清クレアチニン 2.0 mg/dl 以上では造影直後に血液透析を 1 回施行するのが望ましい。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました長瀬光昌教授、内田俊也助教授に深謝致します。また、本研究にご協力頂きました内科腎研究室および循環器病棟、内科病棟諸兄姉に篤く感謝致します。

本論文の要旨は、第 43 回日本透析医学会総会(1998 年 5 月)および第 15 回国際腎臓学会(1999 年 5 月)にて報告した。

## 文 献

- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.
- Cavaliere G, Arrigo G, D'Amico G, Bernasconi P, Schiavina G. Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1987; 46: 128-33.
- Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramiti N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish E, Sprayregen S, Belizon I. Radiocontrast-associated renal dysfunction: A comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 59-65.
- Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM: Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul DM, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast media-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal

- insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 143-9.
6. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function : high vs. low osmolar media. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1274-9.
  7. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993 ; 188 : 171-8.
  8. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989 ; 36 : 730-40
  9. Swartz RD, Runbin JE, Leeming BW, Silva P. Renal failure following major angiography. *Am J Med* 1978 ; 65 : 31-7.
  10. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol* 1981 ; 136 : 859-61.
  11. Jakobsen JA, Berg KJ, Brodahl U, Laake B, Moxness A. Renal effects of nonionic contrast media after cardioangiography. *Acta Radiologica* 1994 ; 35 : 191-6.
  12. Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE : beta 2-microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1980 ; 154 : 27-37.
  13. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, Womack KA, Katholi CR, McCann WP, Moses HW, Dove JT, Mikell FL, Woodruff RC, Miller BD, Schneider JA. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media : a prospective double-blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993 ; 186 : 183-7.
  14. Hofmeister R, Bhargava AS, Gunzel P. The use of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase(NAG) for the detection of contrast-media-induced 'osmotic nephrosis' in rats. *Toxicology Letters* 1990 ; 50 : 9-15.
  15. Lundqvist S, Holmberg G, Jakobsson G, Lithner F, Skinningsrud K, Stegmayr B, Hietala SO. Assessment of possible nephrotoxicity from iohexol in patients with normal and impaired renal function. *Acta Radiologica* 1998 ; 39 : 362-7.
  16. Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, Virtanen I, Standerstskjold-Nordenstam CG. Contrast media-induced renal tubular vacuolization. A light and electron-microscopic study on rat kidneys. *Invest Radiol* 1991 ; 26 : 882-7.
  17. 牛 弘明. 高浸透圧性, 低浸透圧性ヨード造影剤による腎障害の実験病理学的研究. *日医大誌* 1993 ; 6 : 22-31.
  18. Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980 ; 15 : 54-60.
  19. Wibell L, Karlsson A. Urinary excretion of beta 2-microglobulin after the induction of a diuresis. A study in healthy subjects. *Nephron* 1976 ; 17 : 343-52.
  20. Martin-Paredero V, Dixon SM, Baker JD, Takiff H, Gomes AS, Busuttil RW, Moore WS. Risk of renal failure after major angiography. *Arch Surg* 1983 ; 118 : 1417-20.
  21. 原沢博文, 山崎親雄, 増子和郎. 透析患者における非イオン性ヨード剤の副作用と薬物動態. *日医放会誌* 1990 ; 50 : 1524-31.
  22. Moon SS, Back SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron* 1995 ; 70 : 430-437.
  23. 徳永 仰, 重松 康, 御共政紀, 打田日出男, 松尾尚樹, 石田 修, 浜田辰巳, 三浦貴士, 中尾宣夫, 大西光典, 藤野保定, 園山 明, 米虫節夫. 排泄性尿路造影におけるiopamidolの臨床試験—diatrizoateとの多施設比較臨床試験—. *放射線科* 1984 ; 3 : 200-13.