日腎会誌 2004；**46**(8)：810–814.

原　著

透析患者におけるガドリニウム造影剤の除去能および安全性についての検討

阿部雅紀　久野　勉　高橋佳子　奈倉勇爾
松本紘一

Evaluation of the elimination and safety of gadodiamide injection in patients with hemodialysis

Masanori ABE, Tsutomu KUNO, Yoshiko TAKAHASHI, Yuji NAGURA, and Koichi MATSUMOTO

Division of Nephrology and Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

We performed this study to evaluate the safety and elimination of gadodiamide injection in patients with hemodialysis(HD). The subjects were 10 patients on maintenance HD therapy, after receiving gadodiamide injection for magnetic resonance imaging(MRI) examination. The patients' mean age was 59.4±3.5 years, and their mean hemodialysis period was 70.6±20.4 months. Diseases for MRI examination were liver tumor(n=2), gallbladder tumor(n=1), renal tumor(n=3), pancreas tumor(n=1), abdominal aortic aneurysm(n=1), and arteriosclerosis obliterans(n=2). HD was performed routinely three times a week for 4 hours. Cellulose triacetate(CTA) membranes were used for 5 patients, polysulphone(PS) for 3 patients and polyester–polymer alloy(PEPA) for 2 patients. Serum levels of gadodiamide were analyzed before and after the first and second HD, and before the third and fourth HD. At the first HD, the concentration of gadodiamide in dialysate was analyzed every hour.

Gadodiamide was eventually eliminated over time；74.1 % of the gadodiamide was dialyzed after the first HD and 98.8 % after the third HD. There were no significant changes in the removal rate and laboratory parameters between each membrane. The present study suggests that gadodiamide could be removed by HD therapy efficiently thereby indicating that gadodiamide injection is possible in patients with HD.

Jpn J Nephrol 2004；46：810–814.

Key words：MRI, gadodiamide injection, chronic renal failure, hemodialysis

緒　言

近年，透析患者の増加と高齢化により様々な合併症の発現頻度が高くなってきており，これらの診断のためにCT, MRI検査などの画像診断法は欠かせないものとなってきている。また，造影剤を使用した画像診断も必要となるケースも増えてきている。これまで，CT用のヨード造影剤には腎障害という重大な副作用があるため，慢性腎不全患者においては使用した際には慎重な対応が必要とされてきた。慢性維持透析患者の場合も同様に，腎障害以外の毒性が問題となってくる。そのため，検査直後の透析が一般的に推奨されているのが現状である[1]。

一方，MRIはX線CTに比べ侵襲性が少なく，軟部組織間のコントラストが良好，任意の断層面の撮像が可能，などの特徴を有する。現在では中枢神経領域のみならず，躰幹部・四肢領域においても重要な診断的価値を有するに至っている。さらに，MRI検査で造影剤を用いることにより病変が明瞭化し，性状評価の点でも有用性が認められ

日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門

（平成16年9月21日受理）

てきている。また，血管造影同様に造影動脈像を描出することも可能となった。そのため，透析患者への造影MRI検査は今後さらに増加することが予測される。

しかし，血管内に投与されたガドリニウム(Gd)造影剤は腎排泄性であり，腎外排泄はわずか0.03％と微量である[2]。そのため，透析患者においては透析療法によってのみ除去可能となるため，透析によりGd造影剤をどの程度除去できるかは重要な問題となってくる。これまでは，Gd造影剤投与後，直ちに血液透析を行うこと，また，血液透析1回当たりの時間を延長するか，あるいは少なくとも連続3日間行うことが推奨[14,15]されていた。そこでわれわれは，週3日，1回4時間という通常の透析条件下で血液透析(HD)を施行し，慢性維持透析患者におけるGd造影剤の安全性と透析による除去能について調査を行ったので報告する。

対象および方法

1．対　象

当院にてGd造影によるMRI検査を施行し，透析液の調査および複数回の採血について書面で同意を得られた維持透析患者10例(男6例，女4例)を対象とした。いずれも乏尿あるいは無尿状態の患者で，平均年齢は59.4±3.5歳，平均透析歴は70.6±20.4カ月であった。原疾患は慢性糸球体腎炎6例，糖尿病性腎不全3例，腎硬化症1例であった。MRI検査の対象疾患の内訳は，腎腫瘍3例，肝・胆道系腫瘍3例，膵腫瘍1例，慢性閉塞性動脈硬化症2例，腹部大動脈瘤1例であった。透析条件は週3回各4時間の維持透析(HD)を実施。使用透析膜はセルロース系膜(いずれもcellulose triacetate：CTA)5例，合成高分子膜5例であった。合成高分子膜の内訳は，polysulphone(PS)3例，polyester polymer alloy(PEPA)2例であった。

2．方　法

造影剤はガドジアミド水和物(オムニスキャン®)を使用した。投与量は，腎臓を対象とする場合は0.05 mmol/kg，腎以外の対象の場合は0.1 mmol/kgとした。MRI検査終了後にHDを施行した。

MRI検査前と検査後4回目透析まで，血清尿素窒素(s-UN)，クレアチニン(Cr)，尿酸(UA)，AST，ALT，Na，K，β_2-MG，総蛋白(TP)，Gd濃度を測定。また，1回目透析時に透析液を貯留・採取し，透析液中のUN，Cr，Gd濃度を1時間毎に測定した。

各検体は採取後−20°Cで凍結保存し，Gd濃度は誘導結合プラズマ発光分光分析装置を用いて定量を行った。

MRI検査前の最終HDから4回目透析終了後までvital signや浮腫の有無を含めた副作用の記録を行った。

測定値はmean±SEMで表示し，統計処理としてt検定を用い，$p<0.05$を有意と判定した。

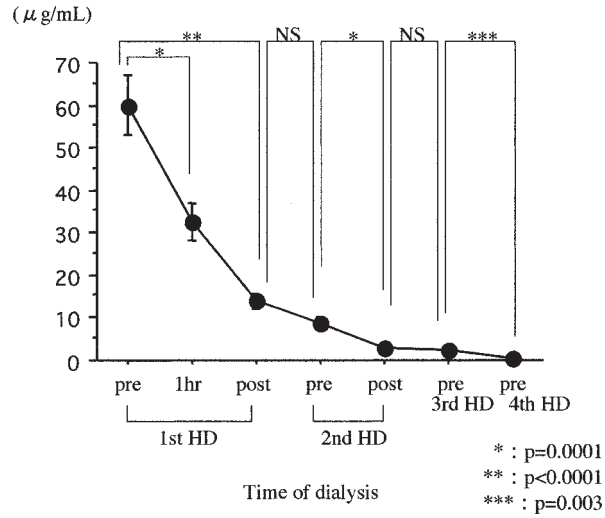

Fig. 1.　Concentration of serum gadolinium

結　果

1．血清Gd濃度の変化(Fig. 1)

1回目透析前の血清Gd濃度は造影剤投与量により変動が大きかったが(27.0〜93.0 μg/ml)，全例透析時間の経過とともに低下を認めた。1回目透析前値平均60.0±6.8 μg/mlから1回目透析1時間後値が32.0±4.6 μg/mlへの低下を認め($p=0.0001$)，さらに1回目透析後値は14.3±1.6 μg/mlへの低下を認めた($p<0.0001$)。2回目透析でも同様に，透析前値8.8±1.5 μg/mlから透析後値3.1±0.93 μg/ml($p=0.0001$)への低下を認めた。しかし，1回目透析後と2回目透析前のような透析間においては，いずれも有意な低下は認められなかった。

2．Gd除去率(Fig. 2)

各血清Gd濃度測定時毎の除去率を算出した。1回目透析1時間後で45.9±5.8％，1回目透析後で74.1±3.6％，2回目透析後で94.6±3.7％，4回目透析前で98.8±0.68％と経時的に除去されていた。また，セルロース系膜と合成高分子膜による除去能を比較したが，有意な差は認められなかった。

3．透析液中Gd濃度(Fig. 3)

1回目透析の際，透析液を1時間毎に全量採取しGd濃

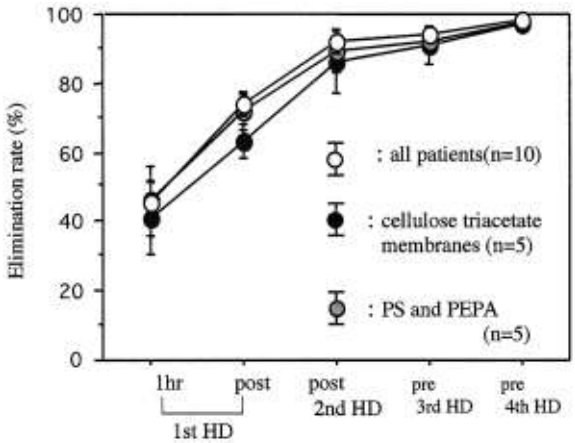

Fig. 2. Elimination rate of serum gadolinium concentration

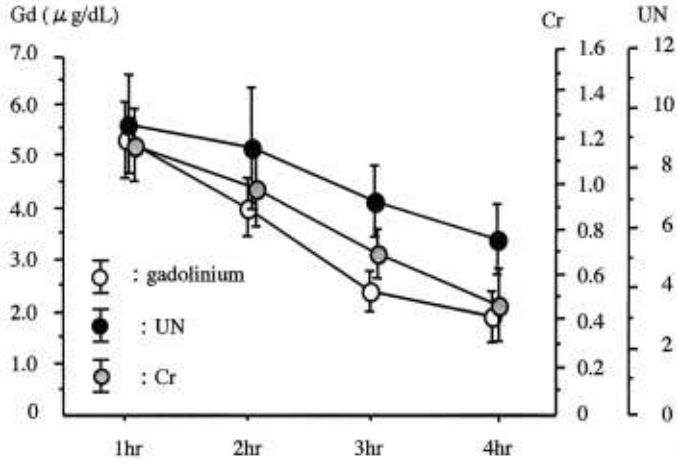

Fig. 3. Concentration of gadolinium, UN and creatinine in dialysate at the 1st HD

度を測定したが，時間依存性に濃度の低下を認めた。これは同時に測定した UN および Cr と同様の変化を示していた。

4．血清 UN および Cr 値の変化

今回の観察期間(MRI 検査時より 4 回目透析後まで)において，血清 UN および Cr 値については有意な変化は認められなかった。

5．血清 UA・TP・β_2-MG 値の変化

観察期間中，血清 UN，Cr 値同様に有意な変化は認められなかった。

6．血清 Na・K 値の変化

観察期間中，これらも同様に有意な変化は認められなかった。

7．AST・ALT 値の変化

肝・胆道系腫瘍による肝機能障害例が 1 例含まれていたため，特に AST 値において高値を示している。しかし，その 1 例を除けばいずれも基準値内での変動であった。また，前記の肝障害の患者 1 例においても MRI 検査後は増悪傾向は認められなかった。

8．副作用について

MRI 検査後 4 回目透析までの約 10 日間の観察期間内で，副作用と思われる症状の訴えは全例において認められなかった。検査後も透析は順調に施行され，血圧，脈拍，心電図，体重にも大きな変動は認められず，また浮腫の出現なども認められなかった。

考　察

MRI 用造影剤であるガドジアミド(Gd-DTPA-BMA)は，常磁性金属ガドリニウムのキレート化合物である(分子式：$C_{16}H_{28}GdN_5O_9 \cdot 3H_2O$，分子量：645.72)。ガドジアミドは，同様のガドリニウム系造影剤であるガドペンテト酸ジメグルミン(Gd-DTPA)がイオン性であるのに対し，非イオン性の化学構造を特徴とし，低浸透圧，低粘稠度の性状から高い安全性と易使用性が期待されている[3,4]。また，優れたコントラスト増強効果，画像の質的診断における有用性についても報告[5]されている。

これまで Gd-DTPA-BMA の腎毒性についての報告はなく，動物実験レベルにおいては，尿量には影響しないが Cl^-排泄の減少あるいは Na^+/K^+比の減少が報告[6]されている。腎機能正常者では，Gd-DTPA-BMA が体内に投与されると 2 相性の消失パターンを示して速やかに減衰し，投与 12～24 時間後には検出限界以下まで低下する[7]。血漿中からの速やかな消失に対応して非常に速い尿中排泄が認められ，投与後 6 時間までに投与量の 90 %以上が，48 時間までに 97 %以上が尿中へ排泄され，Gd-DTPA-BMA は腎排泄主導型の薬剤であり，主に糸球体濾過による排泄と考えられている[3,8]。これまでの臨床試験においては，臨床的に問題となるような検査値への影響はなく，副作用についても特に処置を必要とするようなものも認められていない。動物実験においても臨床用量の約 8～25 倍相当量によっても自律神経系，消化器系，摘出臓器，腎機能および骨格筋収縮系に対して臨床上特に問題となる一般薬理作用を示さないことが示唆されている[6]。また，LD_{50} 値は 20 mmol/kg より高いと推定され，Gd の毒性症状として，自発運動低下，眼瞼下垂，呼吸抑制，血様流涙，GOT，GPT の一過性上昇などが報告されている[9]。*in vitro* では高濃度の Cu^{2+}共存下かつ pH 6.8 の条件で Gd イオンが遊離するとの報告がある。しかし，生体内ではそのような条

件になることはないため，体内においてGdイオンが遊離する可能性は非常に低い。このようにGd-DTPA-BMAは安全性が確立された造影剤であるが，これまで慢性腎不全患者，維持透析患者に対する安全性についての報告は少ない。透析患者においては透析療法によってのみ除去可能となるため，透析によりGd造影剤をどの程度除去できるかは重要な問題である。そこで，Gd造影剤の安全性と透析による除去能について調査を行った。

今回の検討から，透析患者ではHDにより効果的にGdを除去することが可能であり，3回のHDを行うことにより約98.8％を除去することが可能であった。Gd-DTPA-BMAは分子量645.72であることからも透析により除去可能であることが推察される。透析液中のGd濃度の変化からも，s-UNやCr同様，透析膜を介しての血液および透析液間の濃度勾配の高い初期透析時に除去率が高くなったものと考えられた。

Lacknerら[10]は，ガドペンテト酸ジメグルミンの初濃度の70％が3時間の血液透析中に血中より除去され，連続3日間の3回の血液透析で初濃度の97％が除去されることを報告している。今回の検討では，4時間の透析後の除去率は平均74％で，血液透析の通常のペースである3日/週での3回の血液透析で初濃度の98.8％が除去されており，結果は酷似していた。このことから，連続3日間でHDを施行する必要性はなく，HD条件を変更しなくても，除去率に差はないことが明らかとなった。また，片桐ら[11]の報告では，維持透析患者11例での検討で尿量のある症例においては除去率に特に差は認められず，von Th Krahe ら[12]の報告では，最初の24時間で投与量のわずか0.1％が尿中から検出されたとしている。よって，維持透析患者においては，このような残存腎機能については除去能にほとんど影響を及ぼさず，血液透析のみにより除去が可能と考えてもよいと思われる。

血清Gd濃度の変化であるが，1回目透析後から2回目透析前and/or 2回目透析後から3回目透析前でGd濃度が増加している例がみられた。同様のことをvon Th Krahe ら[12]も報告している。血管内に投与されたGdは細胞外液のみに分布することをPreben ら[13]が報告していることから，このことは，一部血管外（細胞外液）へ移行したものが，透析後に血管内と平衡に達するためと考えられる。今回の調査において透析間で血清Gd濃度が上昇している例と低下している例を比較検討したが，1日尿量，HD歴，適正体重（dry weight），透析間の体重増加量，Gd総投与量のいずれも有意な規定因子とはなりえなかった。また，2例に胸水貯留が認められていたが，非胸水貯留例と比較し透析間での血清Gd濃度の変化に有意差は認められなかった。細胞外液貯留症例でのGd動態や透析間における血清Gd濃度の変化についてはplasma refillingの影響も考えられるため，今後更なる検討が必要である。

次に透析膜による除去能の差について調査したが，セルロース系膜と合成高分子膜とでは差が認められなかった。透析膜については様々な種類があり，膜面積やクリアランス，限外濾過量などそれぞれの特徴で，患者個々により使い分けられている。今日では膜孔径を50Å前後とし，アルブミンをほとんどリークさせずに分子量30,000程度の低分子蛋白質領域の高い除去能を有するハイパフォーマンス膜が主流をなしている。セルロース系膜でもβ_2-MGのふるい係数が臨床で60～80％以上，UFRが10 m*l*/mmHg/hr以上のハイパフォーマンス膜もある。今回使用したセルロース系膜はFB-Uであり，クリアランスやUFRも合成高分子膜と同等であり，これもハイパフォーマンス膜にはいると考えられる。そのため，Gdの除去能において差が認められなかったのも当然の結果と考えられる。血流量と膜面積に個人差はあったが，いずれの膜においても造影剤の良好な排泄が認められた。これまでは，Gd造影剤投与後直ちに血液透析を行うこと，また，血液透析1回当たりの時間を延長するか，あるいは少なくとも連続3日間行うことが推奨[14,15]されていた。しかし，今回の検討からは，検査後即座にGd除去目的でのHDを施行する必要性はなく，透析条件の変更などの必要性もないと考えられた。

造影剤の臨床検査値に与える影響であるが，これまでは腎機能正常者においてAST, ALT, ALP, K, Feなどに変動がみられたが，いずれも軽度で用量依存性ではないため，臨床上問題になることはないと報告[5,16]されている。腎不全患者を対象とした今回の検討においては，s-UN，Cr, UA, TP, Na, Kに変動は認められなかった。β_2-MGにおいては透析歴や使用透析膜により若干の個人差はみられたが，有意な変化は認められなかった。また，肝機能障害例が1例含まれていたが，その1例を除けばいずれも基準値内の変動であった。副作用については，今回の調査では全例に認められなかったが，今後症例を増やしての更なる検討が必要と考えられた。

結　語

透析を施行することによりGdの除去が可能であり，透

析患者でもGd造影剤は使用可能と考えられた。また，造影剤使用後は透析条件などの変更の必要性はないと考えられた。

文　献

1. 黒崎敦子，原　茂子．保存期腎不全患者と透析患者の造影CTについて．透析フロンティア2003；55：6-8.
2. 吉川宏起，西川潤一，小坂　登，他．MRI造影剤Gd-DTPA(dimeglumine gadopentetate)の臨床第Ⅰ相試験．画像診断1986；6：959-969.
3. Van Wagoner M, O'Tolle M, Worah D, Leese PT, Quay SC. A phase I clinical trial with gadodiamide injection, a nonionic magnetic resonance imaging enhancement agent. Invest Radiol 1991；26 980-986.
4. Harpur ES, Worah D, Hals PA, Holtz E, Furuhama K, Nomura H. Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent. Invest Radiol 1993；28：S28-S43.
5. 大澤　忠，古瀬　信，湯浅祐二，荒木　力，河野　敦，宗近宏次，足立秀治，中野重行．MRI用造影剤ガドジアミドの躰幹部・四肢領域における第Ⅱ相臨床試験―躰幹部・四肢疾患における造影効果，安全性，有用性ならびに臨床至適用量の検討―．診療と新薬1993；30：2236-2263.
6. 高砂　浄，笠井義男，北野　裕，森　和彦，高橋真理子，碓井千春，広橋正章．新規非イオン性MRI造影剤DV-7572注の一般薬理作用(第2報)―呼吸循環器系，自律神経系，消化器系，摘出臓器およびその他―．薬理と治療1993；21：S733-S753.
7. 松木茂樹，新井重紀，小林美苗，柴田久雄，草野正一，野村　寿，村山恵美子，伯水英夫．MRI用造影剤DV-7572(GdDTPA-BMA：Gadodiamide)の第Ⅰ相臨床試験．診療と新薬1992；29：2510-2527.
8. Reinton V, Berg KJ, Svaiand M, Andrew E, Normann PT, Rootwelt K. Pharmacokinetics of gadodiamide in patients with moderately impaired renal function. Acad Radiol 1994；1：56-61.
9. 源田百合，山村　久，西澤理江，石島奈美，古濱和久，柿畑耕司，高山　敏．MRI造影剤DV-7572注のラットおよびサルにおける単回静脈内投与毒性試験．薬理と治療1993；21：S757-S763.
10. Lackner K, Krahe T, Gotz R, Haustein J. The dialysability of Gd-DTPA. In：Bydder G, Fellx R, Bücheler E (eds) Contrast media in MRI. Bussum, Netherlands：Medicom Europe 1990：321-326.
11. 片桐究代，岡田　進，隈崎達夫，坪井成美．透析によるガドリニウム造影剤の除去―基礎的および臨床研究―．日本医放会誌1998；58：739-744.
12. von Th Krahe, Gotz R, Lackner K, et al. Pharmakokinetick von Gadlinium-DTPA bei dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz. Fortschr Rontgenstr 1992；156：523-526.
13. Preben J, Henrik ST, Monika M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acad Radiol 1998；5：491-502.
14. Schumann-Giampieri G, Krestin GP. Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure. Invest Radiol 1991；26：975-979.
15. Moon SS, Back SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. Nephron 1995；70：430-437.
16. 小塚隆弘，小林直紀，宮坂和男，町田　徹，志賀逸夫，安里令人，原田貢士，中野重行．非イオン性MRI用造影剤DV-7572の後期第Ⅱ相臨床試験―中枢神経疾患―．薬理と臨床1993；21：289-306.