

特集：薬剤性腎障害

# 造影剤による腎障害

Contrast-induced nephropathy

谷口義典 寺田典生

Yoshinori TANIGUCHI and Yoshio TERADA

## はじめに

正確な診断と的確な治療の重要性が高まる昨今において、ヨード造影剤を用いた画像検査は避けては通れない必須のものであると考えられている。しかし、ヨード造影剤は注入直後に紅斑や蕁麻疹といった過敏症状を惹起することがあり、時に重篤なショック症状を引き起こすこともある。また、投与後数日以内に紅斑や発疹などの遅発型過敏反応を引き起こすこともある。これらの過敏症状に加えて、ヨード造影剤の使用にあたって特に注意を要するのは、急性腎障害(acute kidney injury : AKI)の発症である。そこで、KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury<sup>1)</sup>(以下、KDIGO ガイドライン)では、造影剤曝露に続発して発症した AKI を造影剤に起因する急性腎障害(contrast-induced AKI : CI-AKI)と定義することが提案された。以前より造影剤腎症(contrast-induced nephropathy : CIN)と称される用語が広く使用されており、CI-AKI と CIN は同義語として扱われる。この CIN は、通常は1週間程度で回復する可逆的な機能障害であるが、時として不可逆的な腎機能障害、腎不全に至る症例も散見される。CIN は薬剤性腎障害全体の5.7%を占め、これは薬剤性腎障害の原因薬剤のなかで4番目に腎障害を引き起こしやすい薬剤である<sup>2)</sup>。そのため、CIN についての十分な理解、同症を生じた患者への的確な治療および十分なケア、さらにCIN への確固たる対策と予防が必要である。

## 造影剤腎症の定義

CIN の定義としては、血清クレアチニン(serum creati-

nine : sCr)濃度の上昇と尿量低下を用いた基準が KDIGO ガイドライン<sup>1)</sup>や European Society of Urogenital Radiology の造影剤腎症診断基準<sup>3)</sup>により提案されている。本邦でもこのような背景の下、日本腎臓学会、日本医学放射線学会、日本循環器学会の3学会合同で作成された「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012」<sup>4)</sup>により CIN の定義を定めている。すなわち、ヨード造影剤投与後、72時間以内に sCr 値が前値より 0.5 mg/dL 以上、または 25%以上増加した場合を CIN と定義されている。この際、できるだけ造影検査直近の sCr 値を用いて評価し、糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)の評価については推算 GFR (eGFR)を用いることが大切である。そして、CIN が疑われる場合には、より早期から、そして経時的な sCr 値の評価が必要である。なお、CIN の発症には蛋白尿の有無は関係しない。

## 造影剤腎症の発症頻度と機序

多くの場合、sCr 値は造影剤投与2~4日後にピークに達し、14日以内には投与前値に回復する。また、CI-AKI に急速に進行し、血液透析を要する症例も散見される。CIN の発症頻度は報告によりさまざまである。この理由として、患者背景、造影剤の種類、投与方法、定義の違いによるものなどが推察されている。糖尿病合併の有無にかかわらず、腎機能が正常な患者における CIN 発症率は1~2%である。これに対し、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)、糖尿病、うっ血性心不全、高齢、腎毒性薬剤服用中などの患者では、25%にまで増加することが報告されている<sup>5)</sup>。他の報告では、腎機能障害の歴を有さない患者においては CIN のリスクは1%以下とされる<sup>6)</sup>。

一方、造影剤による腎障害だけでなく、広く薬剤性腎症

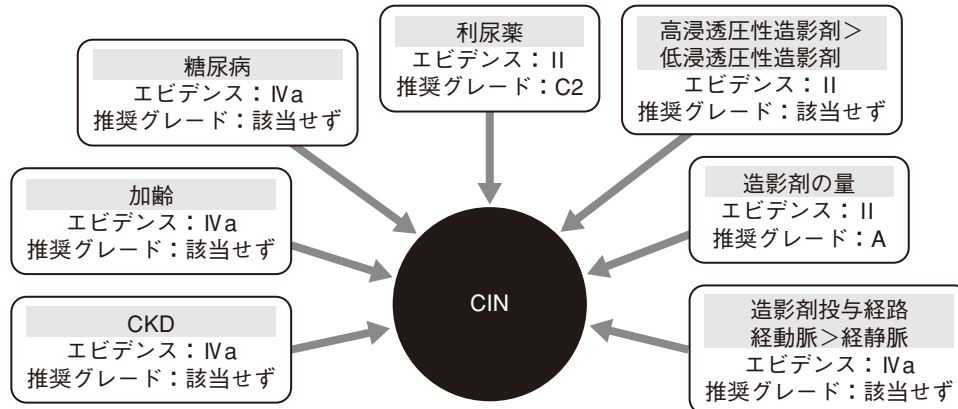


図 CIN のリスク因子

を考えた場合であるが、「薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016」<sup>2)</sup>によると、解析 183 例において薬剤性腎症の報告が最も多い原因薬剤は非ステロイド系抗炎症薬であり、全体の約 25.1% を占める。以下、抗腫瘍薬(18%)、抗菌薬(17.5%)と続き、造影剤は 4 番目(5.7%)であった。

CIN の発症機序は、長年にわたる研究にもかかわらずいまだ解明されていない。仮説であるが、腎髄質内の血管収縮により酸素供給量が減少し、結果として尿管管の直接的毒性効果をきたすことが推測されている。これと同時に、アデノシン、エンドセリンの増加やプロスタサイクリン、一酸化窒素(nitric oxide: NO)の減少により腎血流量が低下することが加わり、CIN を引き起こしていると考えられている<sup>7)</sup>。

### 造影剤腎症のリスク因子

CIN のリスク因子は、患者側因子と非患者側因子とに分けて考えることができる。患者側因子としては、既存の腎機能障害(いわゆる CKD)、加齢、糖尿病(特に糖尿病性腎症)、利尿薬の使用、脱水、低血圧、24 時間未満の心筋梗塞の発症などがあり、非患者側因子としては、造影剤の特性(浸透圧、イオン性、粘度)、造影剤の投与量、造影剤の動脈内投与、数日以内に複数回の造影剤投与を行うことなどがあげられる<sup>3)</sup>。ここでは、「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012」<sup>4)</sup>で取り上げられているリスク因子について解説する(図)。

まずは患者側因子について述べる。このなかで特に重要なリスク因子と考えられているのは「既存の腎機能障害」、つまり「CKD」であり、既存の腎機能障害が進行しているこ

とと比例して、CIN の発症頻度が高くなることが示されている<sup>7,8)</sup>。CKD(eGFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)は CIN 発症のリスク因子であり、中等度の腎機能低下では 4 ~ 11% に、高度の腎機能低下では 50% に発症する。加齢も同様に CIN 発症のリスク因子である。糖尿病は必ずしも CIN のリスク因子ではなく、リスク増強因子であるとしている。実際、PCI 後の急性腎不全の発症は、sCr 値が<2.0 mg/dL では非糖尿病患者より糖尿病患者において高いが、sCr 値が>2.0 mg/dL では糖尿病の有無にかかわらず高リスクであったと報告されている<sup>9)</sup>。利尿薬の使用については、特にループ利尿薬を使用することにより脱水をきたすことに加え、ループ利尿薬が直接 CIN を起こす可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

次に非患者側因子について述べる。造影剤の種類に関しては、高浸透圧性造影剤は低浸透圧性造影剤に比べ、CIN の発症率が高いことが報告されており<sup>11)</sup>、これに伴い本邦では、2001 年より高浸透圧性造影剤に血管内投与の適応はない。造影剤の投与量に関しては、投与量の増加により CIN の発症頻度が増加することが報告されており<sup>12)</sup>、投与量が少ないほど CIN の発症が少ないことは明白である。造影剤投与経路に関しては、投与経路の違いによる CIN 発症リスクを検討した報告は少ないが、侵襲的な経皮的冠動脈形成術(PCI)や冠動脈造影(CAG)など経動脈投与は、非侵襲的な造影 CT など経静脈投与と比較して CIN の発症率が高い傾向にあることがガイドラインでも述べられている<sup>4)</sup>。

### 造影剤腎症の予防

CIN の予防方法についてはさまざまな議論があるが、残念ながらいまだ確立されていない。現在、CIN のリスクが

表 CIN の予防法

予防法	推奨の是非	推奨グレード	エビデンスレベル
生理食塩水	造影検査の前後に経静脈的投与を推奨	A	II
重炭酸ナトリウム	造影検査の前後に経静脈的投与を推奨	C1	I
N-acetylcysteine (NAC)	発症予防としての投与は推奨しない	C2	I
hANP	発症予防としての投与は推奨しない	C2	II
アスコルビン酸	発症予防としての投与は推奨しない	C2	II
スタチン	発症予防としての投与は推奨しない	C2	I
血液透析療法	エビデンスがないため、造影剤投与後の血液透析療法は推奨しない	D	I
生理食塩水 + NAC + スタチン	低浸透圧性造影剤を使用した患者においてCIN抑制効果あり(今後の可能性)	—	—

ある場合には、腎毒性を有する薬剤を中止あるいは変更し、十分な補液を行ったうえで、低浸透圧非イオン性ヨード造影剤を可能な限り少量用いて造影検査を行うのが最良の対応と考えられ、本邦のガイドラインでも推奨されている<sup>4)</sup>(表)。特に、GFR<45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>の患者においてはCINの中等度のリスクを有しているため、CINの予防的処置が推奨されている<sup>7)</sup>。このような患者に造影剤使用前後で十分な補液を行うことは、CINの発現予防に最も効果的であると考えられているが、具体的な補液法はいまだ確立された状況とはいえない。一般的には等張性輸液である0.9%生理食塩水を、注入速度1 mL/kg/時として造影検査前6～12時間、造影検査後は12～24時間、補液することが多い<sup>13)</sup>。ただし、この場合も画一的に施行するのではなく、患者個々に調整する必要がある。最近では、重炭酸ナトリウム液を補液する場合もある。これは、生理食塩水よりも重炭酸ナトリウム液のほうがCINの発現リスク低下において優れた効果を示したとするメタアナリシスが発表されたことによる<sup>14)</sup>。その後の検討では、生理食塩水と重炭酸ナトリウム液との予防効果に差があるかどうかの結論は出ていないが、Zhangら<sup>15)</sup>は、重炭酸ナトリウム液による補液はCKD患者におけるCIN予防に対しては効果的でありうるが、CINを有する患者の臨床的予後は改善しないだろうと報告している。重炭酸ナトリウム液の補液法としては、造影1時間前から3 mL/kg/時で行い、造影終了後1 mL/kg/時で3時間行うことが推奨されている。

他の予防法に関しても、「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2012」<sup>4)</sup>で言及されている。N-acetylcysteine (NAC)、hANP、アスコルビン酸、スタチンなどの薬剤もCIN発症リスクの減少に対して効果が期待さ

れたが、いずれもCIN発症予防としての投与は推奨されていない<sup>4)</sup>。血液透析療法についても同様で、エビデンスがないため、造影剤投与後の血液透析療法は推奨されていない<sup>4)</sup>。

最も新しいメタアナリシスの結果によると、低浸透圧性造影剤を使用した患者において、生理食塩水とNAC、スタチンの補液を組み合わせることで最もCINの抑制効果を認めたと結論づけられており<sup>16)</sup>、今後の予防法の確立の礎となることが期待されている。

### 造影剤腎症の治療

CINの治療に関しては、有効な治療法は確立されていない。そのため、「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2012」においても、CIN発症後のループ利尿薬、低用量ドーパミン、hANPなどの使用はいずれも推奨されていない<sup>4)</sup>。輸液についても、CIN発症後の輸液療法には注意が必要であり、過剰な体液増加は死亡率を上昇させる危険性があることから、輸液量は体液量を慎重に評価したうえで決定することが重要であるとされている<sup>4)</sup>。血液浄化療法については、CIN発症後に血液浄化療法を行うことで、腎機能予後を改善するというエビデンスはないが、乏尿を伴う全身状態不良なCIN患者では、早期の急性血液浄化療法導入が死亡率もしくは腎機能障害を含む主要合併症を減少させる可能性があり、推奨されている(エビデンスレベル：I，推奨グレード：B)<sup>4)</sup>。

## おわりに

ヨード造影剤が実臨床に多大な恩恵をもたらしたことは言うまでもない。そのなかで腎機能低下などのリスク因子を有する患者においても造影検査を実施せざるをえないことも多い。そのような場合、十分な予防策を取ったうえで検査を実施し、リスクを最小限にとどめるよう努力することが肝要である。それでも検査に伴う重篤な副作用の発現を回避できない場合もあり、CINの発現機序の解明により、さらに有効な予防法や治療法が早期に確立されることに期待する。

利益相反自己申告：寺田典生；奨学寄附金(第一三共，アステラス製薬，中外製薬，小野薬品工業)

## 文 献

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Section 4 : Contrast-induced AKI. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2(1) : 69-88.
2. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. *日腎会誌* 2016 ; 58(4) : 477-555.
3. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 181(6) : 1463-1471.
4. 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会(編). 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京 : 東京医学社, 2012.
5. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy : is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3(1) : 261-262.
6. Thomsen HS, Bush WH Jr. Adverse effects of contrast media : incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998 ; 19(4) : 313-324.
7. Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, et al. Contrast-induced nephropathy : identifying the risks, choosing the right agent, and reviewing effective prevention and management methods. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015 ; 44(6) : 501-504.
8. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002 ; 105(19) : 2259-2264.
9. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51(15) : 1419-1428.
10. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54(4) : 602-609.
11. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993 ; 188(1) : 171-178.
12. Brown JR, Robb JF, Block CA, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv* 2010 ; 3(4) : 346-350.
13. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy : randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002 ; 162(3) : 329-336.
14. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review : sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009 ; 151(9) : 631-638.
15. Zhang B, Liang L, Chen W, et al. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency : a meta-analysis. *BMJ Open* 2015 ; 5(3) : e006989.
16. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016 ; 164(6) : 406-416.