

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17228

研究課題名（和文）腎血流と腎酸素飽和度の画像評価による造影剤腎症の病態解明と経動脈的治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology of contrast-induced nephropathy through imaging assessment of renal blood flow and renal oxygen saturation, and development of transarterial therapeutic methods.

研究代表者

奥村 健一郎（Kenichiro, Okumura）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：30743447

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：この研究は、造影剤の投与経路が腎障害のリスクにどう影響するかについての動物実験の知見を提供します。特に、動脈内投与は静脈内投与に比べて腎障害を強く引き起こすことが明らかになりました。また、生理食塩水によるハイドレーションは動脈内投与時の腎症の程度を軽減し、予後を改善する効果があることが示されています。これにより、造影剤の腎への影響を管理し、腎損傷を最小限に抑えるための治療戦略を改善するための一歩となります。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、広範囲に使用されているヨード造影剤の腎臓への影響を評価し、特に経腎動脈的な投与が腎機能に及ぼす直接的な影響を明らかにしています。高齢化社会の進展と共に腎機能障害を持つ人口が増加する中、異なる投与経路による腎障害のリスクを詳細に分析しました。この研究は、造影剤による腎障害を最小限に抑えるための臨床指針の改善に貢献し、安全で効果的な造影剤の使用法を開発することで、患者の安全を保ちながら医療の質を向上させることを目指しています。その結果、医師にとって重要な判断基準を提供し、患者の治療計画の策定を支援することが期待されています。

研究成果の概要（英文）：This study offers animal experiment insights on how contrast agent administration routes affect kidney damage risk. Intraarterial administration causes more severe kidney damage compared to intravenous routes. Hydration with saline mitigated the severity of nephropathy when administered intraarterially, improving outcomes. The findings suggest that the volume of contrast reaching the kidneys increases intratubular pressure and blood viscosity, leading to potential ischemia. Additionally, saline hydration proved more effective intraarterially, suggesting that targeted hydration strategies could enhance management of contrast media effects on kidneys, refining clinical protocols to minimize damage in contrast-enhanced diagnostic procedures.

研究分野：造影剤腎症

キーワード：選択的腎動脈造影

1. 研究開始当初の背景

造影剤腎症(PC-AKI)特にヨード造影剤(ICM)の経血管的投与後に見られる急性腎障害は、臨床診療において重大な問題となっています。過去の研究では、ICMの腎障害への影響が経静脈的に投与された場合と比較して、経腎動脈的に投与された場合に腎障害のリスクが顕著に高まることが示されていました。この「ファーストパス効果」による直接的な腎損傷は、血流動態の変化や尿細管圧の上昇を通じて、腎臓の低酸素状態を引き起こす主要な原因と考えられています。しかし、これまでの研究では、経腎動脈的投与によるリスク評価や具体的な腎損傷の機序に関する実験的証拠が不足しており、効果的な予防策や治療法の開発が求められていました。

2. 研究の目的

本研究の主目的は、ヨード造影剤の異なる投与経路が腎臓に与える影響を体系的に評価し、特に経腎動脈的な造影剤投与が腎機能に及ぼす直接的な影響を解明することです。この研究は、造影剤腎症(PC-AKI)の発生機序をより深く理解し、それに基づいた予防策を開発することを目指しています。

腎臓への直接的影響の評価

経腎動脈的な造影剤の投与が腎臓へどのような生理的および病理的影響をもたらすのかを明らかにします。これには、腎血流の変化、血管反応、尿細管への影響、および組織学的損傷の程度を評価することが含まれます。

造影剤腎症の予防法の開発

さらに、本研究は造影剤腎症の効果的な予防法を開発することを目的としています。特に、造影剤投与前後におけるハイドレーション(水分補給)の最適な方法とタイミングを特定し、経静脈的および経腎動脈的ハイドレーションの効果を比較します。このアプローチにより、腎損傷のリスクを最小限に抑えながら造影剤を安全に使用できる条件を設定することを目指します。

臨床指針への応用

この研究から得られる知見は、造影剤を使用する際の臨床指針の改善に寄与することが期待されます。具体的には、異なる腎機能を持つ患者に対して、最も安全で効果的な造影剤の投与経路と予防策を提案することができるようになります。

研究の実用性と長期的影響

研究結果は、放射線技師や医師が造影剤を使用する際の判断基準を提供し、患者の安全を最優先する治療計画の策定を支援します。また、腎臓病のある患者や高リスク患者への造影剤の使用が増加する中で、この研究が提供するエビデンスは特に価値があります。

以上のように、この研究は造影剤による腎障害を理解し、予防するための新しい方法を提案することを目的としています。これにより、より安全な医療実践への貢献が期待されます。

3. 研究の方法

本研究では、腎障害の発生と造影剤の投与経路の関係を調査するために、詳細に設計された二つの実験を行いました。使用された実験動物は、軽度の腎損傷を持つラットで、この腎損傷はインドメタシンとN-ニトロ-L-アルギニンメチルエステルによって誘発しました。

実験1(Exp.1): 造影剤の投与経路による腎障害の比較

この実験では、造影剤の投与経路が腎機能に与える影響を評価するために、ラットを複数のグループに分けて実験しました。各グループには異なる投与経路を用いました：

右腎動脈への直接投与

腎上大動脈への投与

右大腿静脈からの全身循環を介した投与

コントロールグループでは、右大腿静脈から生理食塩水を注入

造影剤の投与量は、それぞれの動物の体表面積を考慮して、臨床で承認されている人間の用量(HED; Human Equivalent Dose)に相当する量に設定しました。造影剤としてはiopamidolを使用し、投与後の腎機能の変化を評価しました。

実験2 (Exp.2): ハイドレーションの経路による腎障害への影響

Exp.2 では、造影剤投与後のハイドレーションが腎障害の予防に与える影響を評価しました。ラットは以下のサブグループに分けられました：

右大腿静脈から造影剤を投与し、その後のハイドレーションを大腿静脈または腎動脈から行う
左腎動脈から直接造影剤を投与し、同様にハイドレーションを行う

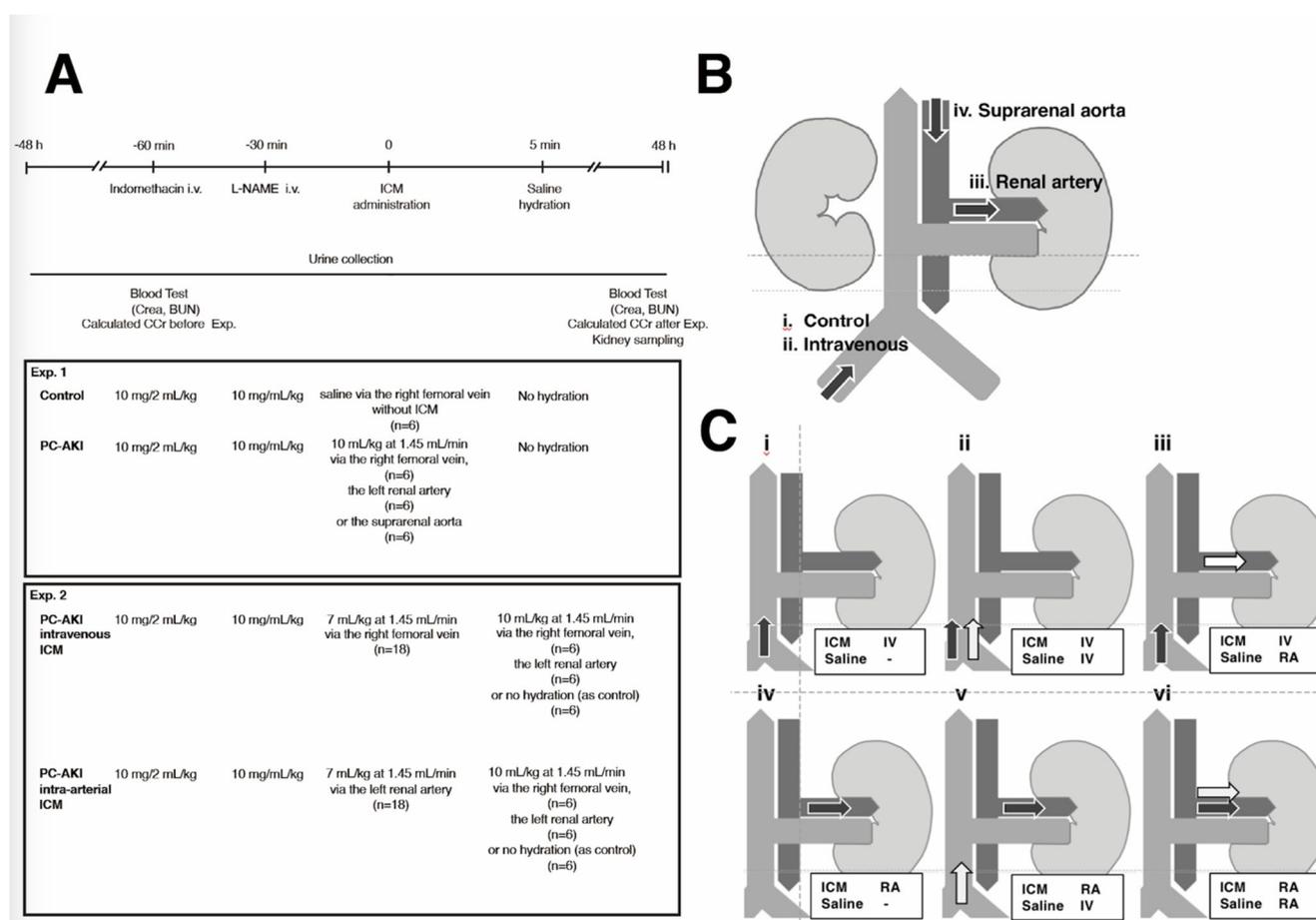
ハイドレーションを行わないコントロール群

ハイドレーションとしては生理食塩水を使用し、造影剤の投与直後に開始しました。ハイドレーションの目的は、造影剤による腎臓内の尿細管圧の上昇と血管収縮を緩和し、腎障害の発生を抑えることにあります。

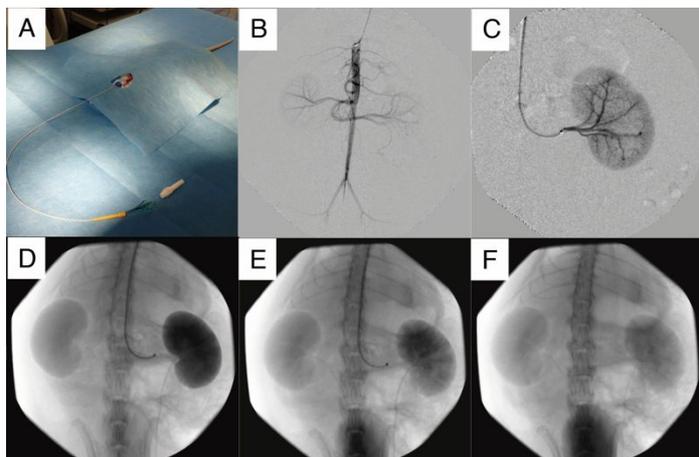
実験手順と評価

両実験において、全ての侵襲的手順は一般麻酔下で行われ、麻酔は 2%のイソフルランを使用しました。ラットの血圧、酸素飽和度、脈拍数を継続的にモニタリングし、造影剤投与前後の腎機能評価のために血液および尿のサンプルを収集しました。腎機能は、クレアチニンクリアランス (CCr)、血中尿素窒素 (BUN)、血中クレアチニン (Cr) などで評価しました。

このように、綿密に設計された実験プロトコルを通じて、造影剤腎症における異なる介入が腎機能に与える影響を詳細に解析し、より効果的な予防策を探求しました。



4. 研究成果



Exp 1 では右腎動脈から造影剤を注入した6匹中1匹 (16.7%) が死亡、大動脈から造影剤を投与した6匹中2匹 (33.3%) が死亡した。Exp 2 では死亡したラットはいなかった。Fig.2 で代表的な画像が示すように、左腎動脈選択的造影で造影剤が腎臓に集積したが、直接ハイドレーションを行うと造影剤の集積が減弱した。

Results of Exp. 1

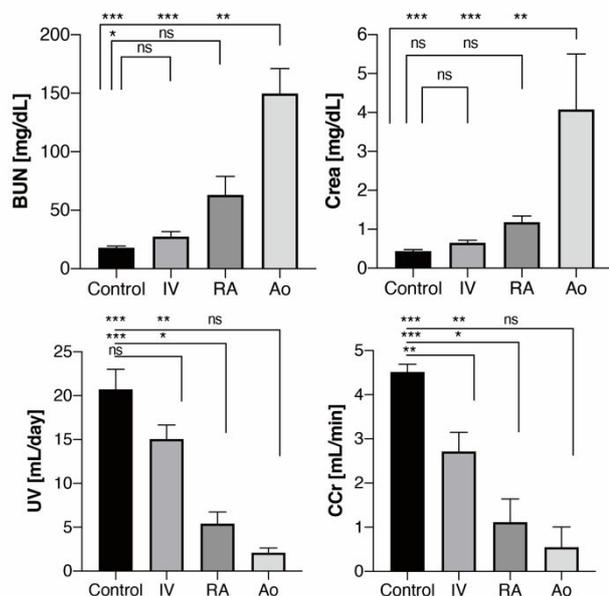


Fig.3,4 と Table 1 は Exp.1 における Cr、BUN、UV、CCr、病理学的スコア、経過観察中の脱落個体の数を表す。

腎機能は経静脈投与群で対照群と同程度に比較的保たれており、経腎動脈投与群、大動脈投与群で高度の腎障害を認めた。

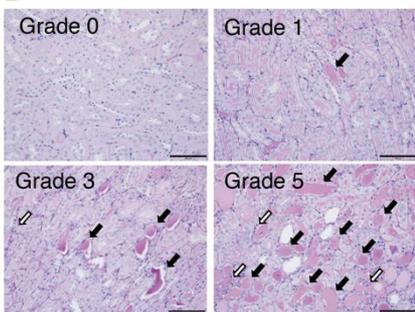
one-way ANOVA を用いた多重比較解析では、多くの項目で経動脈投与群と経静脈投与群との間で有意差を認めた (Cr; Ao vs RA, Ao vs FV, Ao vs cont; BUN; Ao vs RA, Ao vs FV, Ao vs cont, FV vs cont; UV; Ao vs FV, Ao vs cont, RA vs FV, RA vs cont; CCr; Ao vs FV, Ao vs cont, RA vs FV, RA vs cont, FV vs cont)。特に suprarenal aorta からの投与群では Cr、BUN で他のいずれの群と比較し有意な差を認めた ($p < 0.01$)。

対照群の値は Cr 0.44 ± 0.042 mg/dL, BUN 17.86 ± 1.49 mg/dL, UV 20.71 ± 2.30 mL/day, CCr 4.52 ± 0.18 mL/min であった。

A Right



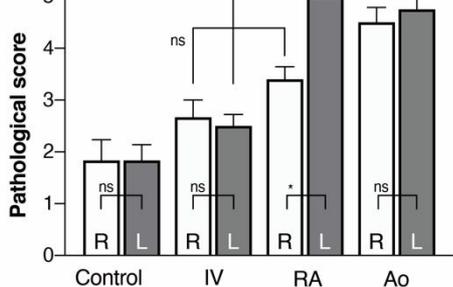
B



Left



C



ICM 経静脈的投与群

経静脈的に投与群では対照群と比較し軽度の腎機能障害を認め (Cr 0.65 ± 0.068 mg/dL, BUN 27.33 ± 4.45 mg/dL, UV 15.06 ± 1.59 mL/day, CCr 2.71 ± 0.43 mL/min) CCr では統計学的に有意差を認めた ($p = 0.0076$)。

ICM 経腎動脈投与群・ICM 腎上大動脈投与群

経腎動脈投与 (Cr 1.18 ± 0.16 mg/dL, BUN 63.00 ± 15.84 mg/dL, UV 5.40 ± 1.33 mL/day, CCr 1.11 ± 0.53 mL/min) や経大動脈投与 (Cr 4.08 ± 1.43 mg/dL, BUN 149.80 ± 21.37 mg/dL, UV 2.09 ± 0.54 mL/day, CCr 0.54 ± 0.46 mL/min) ではより高度の腎機能障害を認め、手技後 48 時間の経過観察中に腎動脈投与群で 1 匹 (36 時間) 大動脈投与群で 2 匹 (24 時間と 30 時間) 無尿による脱落が見られた。

病理学的評価

Fig.4 が病理学的な評価を示している。病理学的には造影剤が 1st pass で腎臓に流入した RA 群の左腎 (5.00 ± 0.00)、Ao 群の両腎 (R: 4.50 ± 0.28 , L: 4.75 ± 0.25) が尿細管障害の程度が高度で、経

静脈的に造影剤を投与した群は軽度であった (R: 2.67 ± 0.33 , L: 2.50 ± 0.22)。RA 群の左腎、Ao 群の両腎では対照群 (R: 1.83 ± 0.40 , L: 1.83 ± 0.31) や経静脈的に造影剤を投与した群と比較し有意に大きかった ($p < 0.0001$, $p = 0.0039$, $p = 0.0003$)。一方で、経静脈的に造影剤を投与した群の腎臓は対照群と比較し軽度スコアが高かったが、有意な差は見られなかった。

Results of Exp. 2

造影剤腎症予防法の為のハイドレーションとしての生理食塩水の投与箇所を検討

Exp. 2 の結果は Fig.5, Table 2 に示されている。two-way ANOVA を用いた統計学的な解析では、各項目で造影剤の投与経路とハイドレーションの為の生理食塩水投与経路との間に Interaction が見られた (Crea-1; $p = 0.048$; BUN; $p = 0.014$; UV; $p = 0.0012$; CCr; $p = 0.034$)。また、造影剤の投与経路間 (Intravenous vs Intraarterial) 生食投与経路間 (control vs intravenous vs intraarterial) のいずれにも有意差を認めた (ICM site: $p < 0.01$, Saline site: $p < 0.02$)。

造影剤を経静脈的に負荷した際の造影剤腎症に対するハイドレーション

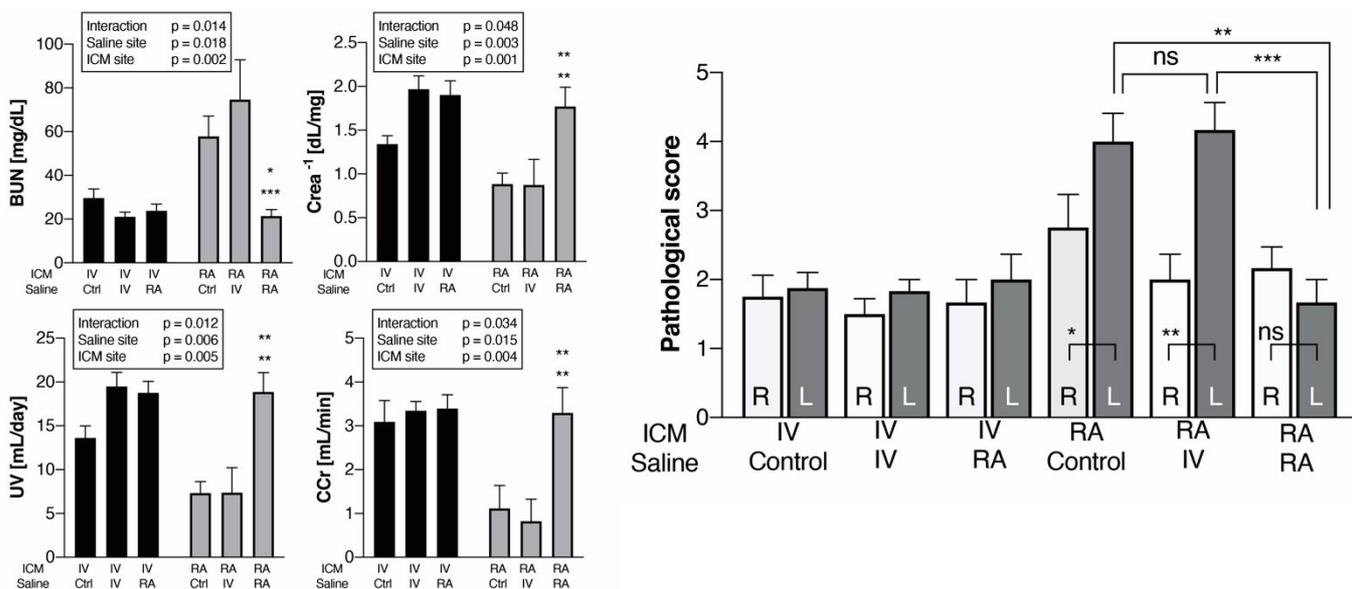
生食投与により Cr、BUN が軽度低下し、CCr が軽度改善した (Control/FV/RA, Cr: $0.76 \pm 0.051 / 0.76 \pm 0.051 / 0.76 \pm 0.051$, BUN: $0.76 \pm 0.051 / 0.76 \pm 0.051 / 0.76 \pm 0.051$, UV: $13.61 \pm 1.38 / 13.61 \pm 1.38 / 13.61 \pm 1.38$, CCr: $3.09 \pm 0.49 / 3.09 \pm 0.49 / 3.09 \pm 0.49$)

0.49)。多重比較試験で、ハイドレーションを経静脈的全身輸液として行った場合と経腎動脈的に施行した場合との間には有意差は認めなかった。Kruskal-Wallis 検定では各群の腎障害の程度に有意な差は明らかではなかった。

造影剤を経動脈的に負荷した際の造影剤腎症に対するハイドレーション

生食投与により Cr、BUN が低下し、CCr が改善した。特に、生食を動脈から直接投与することで生食を静脈から投与するよりもいっそう Cr、BUN は低下し、CCr は改善した (Control/FV/RA, Cr: $1.16 \pm 0.15 / 1.16 \pm 0.15 / 1.16 \pm 0.15$, BUN: $1.16 \pm 0.15 / 1.16 \pm 0.15 / 1.16 \pm 0.15$, UV: $7.30 \pm 1.31 / 7.30 \pm 1.31 / 7.30 \pm 1.31$, CCr: $7.30 \pm 1.31 / 7.30 \pm 1.31 / 7.30 \pm 1.31$)。

Fig.6 に示される通り、病理学的な検討においても、ハイドレーションを経腎動脈的に施行した場合 (R: 2.17 ± 0.75 , L: 1.67 ± 0.33) において他の群と比較し有意に腎障害の程度が小さかった (vs Control: $p = 0.0015$, vs FV: $p < 0.0001$)。ハイドレーションを経静脈的全身輸液として行った場合 (R: 2.00 ± 0.37 , L: 4.17 ± 0.40) には対照群 (R: 2.00 ± 0.37 , L: 4.17 ± 0.40) との差は確認できなかった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kenichiro Okumura
2. 発表標題 Effect of contrast agent on renal artery first-pass for contrast agent nephropathy
3. 学会等名 第48回日本IVR学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichiro Okumura
2. 発表標題 The first pass effect on contrast-induced nephropathy (CIN) with transcatheter intraarterial injection of contrast media via renal artery and the prevention even after administration: an experimental study in rats
3. 学会等名 Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	岩田 恭宣 (Iwata Yasunori) (90432137)		
研究協力者	松本 純一 (Matsumoto Junichi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------