

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591799

研究課題名(和文) 軽度腎機能障害および糖尿病患者を対象とした造影CTにおける造影剤腎症の検討

研究課題名(英文) Evaluation of iodinate contrast induced nephropathy in contrast enhanced CT for patients with mild renal dysfunction and diabetes

研究代表者

五味 達哉 (GOMI, Tatsuya)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：90266966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヨード造影剤投与後の副作用としてアレルギー様反応は良く知られている。しかし近年、ヨード造影剤による造影剤腎症が問題視されている。これはヨード造影剤投与後に発症する腎機能障害であり、死亡率も高いとされる。しかし、ヨード造影剤を使用する頻度の高いCTでの検討は不十分である。今回、ヨード造影剤を用いたCTにおける造影剤腎症の検討を行った。今回の検討では実際に造影剤腎症の発症頻度は少ないのではないかと考えられた。このため造影剤の使用を過度に控えることがないように、注意する必要もあると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Acute adverse reactions are a known side effect of iodinate contrast media. Recently, iodinate contrast induced nephropathy (CIN) has become under scrutiny because it has been reported as renal dysfunction occurring after contrast medium administration, and the mortality is high. However, the evaluation of contrast induced nephropathy after contrast enhanced CT has been insufficient. This study evaluates the real incidence of contrast induced nephropathy for contrast enhanced CT. From the results of our study, the incidence of CIN seems to be low. Therefore we speculate that it is not necessary to refrain from using contrast media more than required.

研究分野：放射線医学

キーワード：造影剤腎症 腎機能障害 N-gal

## 1. 研究開始当初の背景

造影剤腎症は院内発症急性腎不全で3番目に多く、患者の生命予後に大きな影響を与える重要な造影剤による合併症である<sup>1)</sup>。この造影剤腎症は腎機能低下・糖尿病等のリスクファクターを持つ患者においては、その発現頻度が急激に高くなることが報告されている。しかしその予防に関しては、リスクファクターの排除・hydration・造影剤の減量・低浸透圧造影剤の使用等が有効であるとの報告はあるが、決定打がないのが現状である。

従来造影剤腎症の報告の多くは心臓カテーテル検査・PCI(経皮冠動脈インターベンション、percutaneous coronary intervention)等、動脈内投与によるものであり、CT等、静脈内投与による造影検査での報告は少ない。また造影剤の用量も、造影CTではPCI等に比べて少なく、従来報告を参考にはできない。造影剤腎症自体が新しい疾患概念であることから、CTにおける造影剤腎症の調査および予防法の確立は明らかに必要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

(1) 造影剤腎症とは「造影剤の血管内投与後3日以内に腎機能低下が発現し、他に原因となるものがない状態で、血清クレアチニン値の25%以上または $44 \mu\text{mol/L}$ ( $0.5\text{mg/dL}$ )以上の増加」と定義される。造影剤腎症の危険因子には腎機能障害、糖尿病性腎症、脱水、うっ血性心不全、心筋梗塞発症直後、造影剤投与前後の低血圧、ヘマトクリット低値、71歳以上、造影剤の動脈内投与、高浸透圧造影剤の投与、造影剤の大量投与、短期間に複数回の造影剤投与等がある<sup>2)</sup>。造影剤投与前に腎機能を測定することは必須であり、腎機能を測定せずに造影剤を投与することは通常はあり得ない。しかしそのほかの危険因子に関しては厳密に考慮されずに造影剤が投与されることは少なくない。特に入院症例では年齢、合併症に関わらず繰り返し造影剤が投与されることが多い。このため腎機能障害以外の危険因子に関し、造影剤腎症の発現との関連性に関し検討することを目的とする。また入院症例では抗生剤など様々な薬剤が投与されている場合が多い。この場合、造影剤投与3日以内の血清クレアチニンの測定では実際、腎障害の原因が造影剤であるのか、そのほかの薬剤であるのか鑑別は困難である。このため血清クレアチニンの測定のほかに造影剤投与後速やかに腎障害の有無の判断ができるバイオマーカーである Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-gal) も測定し、造影剤投与後の腎障害を検討する。

(2) 造影剤腎症のリスクファクターに脱水がある。近年、地球温暖化にともない夏の最高気温が35を超える日が続くようになっ

ている。このような状況では、造影CTを受ける外来患者が来院する過程で脱水になっている可能性が危惧される。しかし外来患者の場合、造影剤投与前の腎機能は確認されているものの、検査を受ける当日の検査値ではないことが多く、実際に造影剤が投与される直前の脱水の有無の確認はされていないことが多い。このため外来患者を対象に造影剤投与前に採血を行い、脱水の有無を確認するとともに腎機能障害の有無を確認する。

(3) 造影剤投与前に腎機能を測定することは必須である。しかし造影剤投与前の腎機能の測定に関しては造影剤投与前から逆算してどの程度前までの値を有効値とするかの判断は明確にされていない。実際には造影剤投与前7日以内の腎機能測定が理想であるが、外来患者すべてに適用するのは困難である。このため造影剤投与前の腎機能と投与前の腎機能がどの程度異なるかを比較検討する。

(4) N-galは造影剤投与後速やかに腎障害の有無を判断できるが、外来患者の場合、造影剤投与4時間後に採血するのは難しい。このため造影CT直前のN-galの測定で腎障害が推測できるかを検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 造影CT検査を受ける入院患者を対象に年齢、糖尿病、ヘマトクリット値、検査前の造影剤投与、手術の有無に関係なく造影剤投与前および造影剤投与4時間後にN-galを、造影剤投与前、造影剤投与48時間後および14日以降に血清クレアチニンを測定し、造影剤腎症の発症の有無およびN-galと血清クレアチニン値の関連性に関して検討した。使用した造影剤は非イオン性低浸透圧ヨード造影剤であるイオヘキソール $300\text{mgI/mL}$ 、あるいはイオメプロール $350\text{mgI/mL}$ 、投与する造影剤量は $600\text{mgI/kg}$ とした。また除外基準は、ヨードまたはヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者、重篤な甲状腺疾患のある患者、重篤な腎障害で担当医が造影検査不可と判断した患者、全身状態の悪い患者、当該造影剤での副作用の既往のある患者、その他担当医が造影検査不適切と考えた患者とした。

(2) 夏から冬にかけて造影CTを受けた患者のなかで造影CT直前の採血が可能であった症例を対象とした。方法は造影CT前と造影CT直前の血清クレアチニン、blood urea nitrogen (BUN)、ヘマトクリット、ヘモグロビンの測定を行い、それぞれの値の変化および造影CT直前の脱水の有無を検討した。また検査後の腎機能障害の有無を検討した。

(3) (2) の検討と同じ症例で造影 CT 検査前と造影 CT 検査直前の血清クレアチニン値を比較し、腎機能に差があるかを比較検討した。

(4) 造影 CT 直前に N-gal を測定し、造影剤投与後の腎機能の程度と造影剤投与直前の N-gal の値に相関があるかを検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 今回の検討では 10%に造影剤腎症が認められた。しかしいずれの症例でも造影剤投与後に N-gal の上昇はみられなかった。このため腎機能低下が造影剤の影響とは考えにくいと考えられた。今回の検討では悪性腫瘍が含まれ、なかには手術症例および抗がん剤を使用されている症例が含まれた。このため実際には腎機能低下の原因が造影剤なのかその他の要因なのか、造影剤投与 48 時間後の血清クレアチニンの測定では判断が難しいと考えられた。これに対し N-gal を用いることにより腎機能低下の原因が造影剤なのか否かの判断ができると考えられた。今回の検討では癌症例が多く、貧血の症例が多く含まれた。このためヘマトクリット値が低下した症例が多かったが N-gal の測定では腎障害はみられなかった。また糖尿病、軽度の腎機能障害、手術および短期間の複数回の造影剤投与症例であっても N-gal の測定による腎障害はみられなかった。このため実際には危険因子があっても造影剤腎症の発症は低いのではないかと考えられた。造影剤腎症が広く認知されるようになり、造影検査前に血清クレアチニンを測定することが基本となってきた。また造影検査前に造影剤腎症の高危険群を同定することは必須であると考えられる。しかし造影剤腎症を懸念するあまり本来実施されるべき検査・治療が保留されることが少なからず存在する。これは医療の質の低下につながると考えられる。これらの状況は renalism と呼ばれている。実際、造影剤を使用しなければ同定できないかもしれない病変において、造影剤腎症の危険群ではどのように対応するべきか、対応に苦慮する場面は多々存在するが、renalism を考慮して検査を組み立てる必要があると考えられた。

このほか N-gal と癌との関連が知られている。今回の検討でも N-gal が 200ng/mL 以上であった症例はいずれも進行癌であった。このため N-gal は腫瘍マーカーとして使用できると推測された。しかし逆に癌症例では造影剤腎症の判断に N-gal は使用できない可能性があり、注意する必要があると考えられた。

(2) 造影 CT 直前の脱水の発症はみられなかった。しかし最高気温が 30 を超えた日では造影 CT 前血清クレアチニン値と比べ検査当日の血清クレアチニン値は優位に上

昇していた ( $p < 0.01$ )。しかし検査後に新たに腎機能障害を発症した症例はみられなかった。

外来患者では 2-3 日後に造影剤腎症の発症の確認をするためだけに来院して採血を行うことは難しく、造影剤腎症の有無を確認することは困難である。また外来患者では検査前 3 か月以内の血清クレアチニン値を参考に造影剤使用の判断をすることが多い。しかし検査前 3 ヶ月以内の血清クレアチニン値では、特に気温上昇に伴う脱水の有無の判断は難しい。今回の我々の検討では気温が高い日では、血液データ上、脱水はみられなかったものの、血清クレアチニン値が有意に上昇していた。このため気温の高い日では、血液データがなくとも脱水に注意しなければならないと考えられた。

(3) 今回の検討では全体で造影 CT 前と造影 CT 直前の血清クレアチニン値に有意差はみられなかった。このため造影検査前の血清クレアチニンの測定は検査当日から逆算して、いつまで有効であるかの判断は難しいと考えられた。

(4) 造影剤投与直前の N-gal 値と造影剤投与後の腎機能に相関はみられなかった。このため N-gal は造影剤投与前後での測定が必須であると考えられた。

#### <引用文献>

Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 39: 930-936, 2002  
European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media. <http://www.esur.org/guidelines/>

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計 3 件)

五味達哉, 長谷川誠, 益田春香, 岩崎美樹子, 村田望, 角尾美果, 長基雅司, 飯塚有応: 造影剤腎症. 泌外, 査読無, 27, 2014, 83-86

#### [学会発表](計 2 件)

Gomi T, Hasegawa M, Nagamoto M, Masuda H, Tsunoo M, Iizuka Y, Sekiguchi R: Analysis of risk factors for contrast medium-induced nephropathy using neutrophil gelatinase-associated lipocalin. 27th European Congress of Radiology. Vienna, Austria, 2015.3.4-8

Gomi T, Sugiyama M, Hasegawa M, Iwasaki M, Murata N, Tsunoo M, Nagamoto M, Iizuka Y, Sekiguchi R: Evaluation of changes in serum creatinine due to the seasonal temperature immediately before contrast-enhanced CT. 26th European Congress of Radiology. Vienna, Austria, 2014.3.6-10

〔図書〕(計 2 件)

Gomi T, Hasegawa M: Radiological contrast agents and radiopharmaceuticals. Side Effects of Drugs Annual 36, 794 (695-706). ELSEVIER, The Netherlands, 2014

Gomi T, Hasegawa M: Radiological contrast agents and radiopharmaceuticals. Side Effects of Drugs Annual 35, 1044 (863-871). ELSEVIER, The Netherlands, 2014

6. 研究組織

(1)研究代表者

五味達哉 (GOMI, Tatsuya)  
東邦大学・医学部・准教授  
研究者番号：90266966

(2)研究分担者

村田 望 (MURATA, Nozomu)  
東邦大学・医学部・助教  
研究者番号：90516270

長基雅司 (NAGAMOTO, Masashi)  
東邦大学・医学部・講師  
研究者番号：10172561

甲田英一 (KOHDA, Ehiichi)  
東邦大学・医学部・教授  
研究者番号：80101989

常喜信彦 (JOKI, Nobuhiko)  
東邦大学・医学部・准教授  
研究者番号：40349882