

第 32 章 造影剤による腎障害予防

ポイント

放射線診断に造影剤を使用するが、これによる腎障害は患者安全管理の点から重要な問題になる。造影剤使用の適応やその選択、腎障害になるリスク因子は何で、それをもつ患者を如何に同定するか、さらには腎障害予防のために何をすべきかを、この章では調査研究結果の疫学データをもとに概説したい。

背景

造影剤による腎障害（Radiocontrast-induced nephropathy：以下 RCIN）とは、治療に関連した腎不全の原因として増加しつつあり、他の危険因子から独立して死亡率を上昇させる[1-4]。RCIN の主な危険因子として、慢性腎機能障害、糖尿病、循環血液量の減少、大量の造影剤使用がある[2,3,5,6]。このようなハイリスク患者に対し医師は造影剤検査の代用となる他の画像診断技術がないか、検証しなくてはならないさらに RCIN は明らかなリスクをもたない患者に発生することがある。従って RCIN 防止の戦略概念として、リスク因子の同定、リスク因子の修正、RCIN を惹起しにくい造影剤の選択、RCIN リスクをさらに減少させるための治療的薬剤の投与、などがある。

診療行為の内容と実践

RCIN 防止のため高浸透圧性、低浸透圧性イオン化造影剤のどちらが良いか検討する[7]。RCIN のリスクをもつ患者に対しては標準的に輸液経静脈あるいは経口水分補給プロトコールを実施する[8-10]。典型的な輸液プロトコールは、検査前後各々12時間毎時75mlの速度で生理食塩水を静注する。経口水分投与プロトコールは、検査前10時間に1,000ccの水分を摂取させた後、検査後最初の30～60分に生理的食塩水を時間300mlの速度で輸液した後6時間続ける。他に、テオフィリンによる前処置後の標準的水分補充療法や、N-アセチルシステイン前処置（検査の前前日および当日に600mgで投与）後の標準的水分補充療法がある[11-16]。心房性ナトリウム利尿製ペプチド、プロスタグランジン E1[17]、カプトリル[18]を評価した研究は RCIN のリスク減少の可能性が示唆されたものの、非常に予備的なデータであった。カルシウムチャンネル拮抗剤の RCIN 予防効果は既存の研究により否定的なので今回はレビューしなかった。

RCIN の頻度と重大性

RCIN の定義は様々であるが、殆どの研究は「血清クレアチニン値の 25%以上の増加および（または）造影剤投与後 48 時間以内の 0.5mg/dl 以上の血清クレアチニン増加」と定義している。この定義を用いた 1826 例の心カテテル検査を対象にした大規模な研究によると、RCIN 発生率は 14.5%であった[2]。頭部造影 CT 検査後の糖尿病や慢性腎機能障害のない低リスク患者における RCIN 発生率が 2.1%であるのに対し、造影剤を使わない場合では 1.3%であった (p=NS)[24]。一方糖尿病や肝機能障害血清クレアチニン値が 1.7mg/dl 以上をもつ患者を対象とした前向き比較対照試験によると RCIN 発生率は 9%であった[1]。

造影剤による腎障害の危険因子[3]として、200ml 以上の造影剤、血清アルブミン値 <3.5g/L、糖尿病、血清 Na 値 135nmol/L、血清クレアチニン値 >1.5mg/dl などがあり、複数の危険因子は RCIN のリスクを増大させる。5 つの危険因子が全て存在する場合の RCIN 発生率は 100%である（一つもなければ 1.2%）。ほとんどの RCIN は通常 7~10 日で回復する（一時的な透析が必要となることはほとんどない）。二つの研究が RCIN は在院日数を延長させることを示している[8,11]。ある大規模な後向き研究によると、RCIN を発症した入院患者の合併症調整後の死亡率は 34%であった。（対照群 7%）RCIN の発症は腎疾患以外の原因による死亡（敗血症、出血、呼吸不全、せん妄などによる死亡）のリスクを増加させる[4]。

RCIN 予防策の可能性

放射線科や心臓専門医が造影検査をオーダーする際のクレアチニン値の閾値を厳密に評価した研究はほとんどない。大学病院あるいは施設医療機関を対象にした調査によると、造影検査前にクレアチニン値をルーチンに検査する施設はわずか 20%であるという[25]。興味深いことに糖尿病などのリスク因子をもつ患者の 60%に対して、同じ施設が造影検査前の検査をオーダーしているという。従って多くのハイリスク患者が造影検査前に同定されず、造影検査前にどれくらいの頻度で医師が水分補給療法を施行しているかに関する施行調査もない。概して、医師や医療機関は造影検査前に RCIN の発症リスクを持つ患者を一貫してスクリーニングしていない、もし RCIN のリスクをもつ患者が厳密なエビデンスに基づいて同定され、さらに効果的な標準的予防手段が確立・施行されれば、合併症が減少する可能性があるだろう。

研究デザインと結果

表 32.1 には、RCIN 予防策を検討した研究を示す。高浸透圧および低浸透圧ヨード造影剤の腎毒性を比較したメタ分析[7]、ハイリスク患者に対するアセチルシステイン前処置のランダム化比較試験[16]、同じくハイリスク患者に対するプロスタグランジン E1 前処置

のランダム化比較試験[17]、RCIN 予防に対するラオファリンの効果を評価したランダム化比較試験[11-15]などがある。水分補充療法を入院患者と外来患者で比較した研究はあるが[26]、検査前の水分負荷を水分負荷しない場合と比較した研究はなかった。従って検査前水分負荷を標準的に行うことの効果は、生理的食塩水負荷と食塩水に加えてさらにマンニトールフロセミドやドパミンなどを負荷した場合を比較したランダム化試験の結果[8 - 10]や、その他の観察研究の結果[6,27,28]から外挿して推測した。これらの研究はレベル 2 のアウトカム（血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、糸球体濾過量の変化、および造影剤注入後の急性腎不全発症を評価している。RCIN の定義は、クレアチニン値 25% 上昇、および（あるいは）投与後 48 時間以内のクレアチニンの 0.5mg/dl 上昇である。

表 32.1.造影剤による腎障害（RCIN）予防法に関する研究*

研究設定	研究デザインと結果	結果
低浸透圧性造影剤		
腎毒性の相対リスク比に関するメタ分析（高浸透圧性造影剤と低浸透圧性造影剤）[7]	レベル 1A, レベル 2	低浸透圧造影剤は高浸透圧造影剤より腎毒性は少ない（p=0.02） ARF のオッズ比：0.61 (95% CI: 0.48-0.77) 患者が腎不全を基礎疾患として持っている場合 ARF のオッズ比 0.5 (CI: 0.36-0.68).
検査前水分負荷に利尿剤を加える		
血清 Cr 値 1.8mg/dl 以上の患者を 3 群にランダムに割り付ける IVF、IVF+フロセミド、IVF+フロセミド+低容量ドパミン静注+/-マンニトール(心臓カテーテル検査後 PCWP <20 mmHg)の場合[9]	レベル 1, レベル 2	各群間に腎不全発生率に差なし。 RCIN 発生率：尿量>150 mL/h の場合 21.6% 尿量<150 mL/h の場合 45.9%

<p>血清 Cr >1.6mg/dL またはクレアチンクリアランス <60mL/min の患者を 2 群にランダムに割付け IVF、IVF + マンニトールあるいはフロセミドまたは(心臓カテテル検査前) [8]</p>	<p>レベル 1, レベル 2</p>	<p>3 群間で RCIN 発生率に差は無かった。</p> <p>血清 Cr > 3mg/dl 以上の患者を除外した場合の RCIN 発生率は</p> <p>IVF 単独 4%</p> <p>IVF+マンニトール 24% (p=0.02) 、IVF +フロセミド 25% (p=0.02)</p> <p>在院日数は RCIN 群で 4 日延長した</p>
<p>血清 Cr >1.7 またはクレアチンクリアランス <60mL/min の患者を 2 群にランダム割付 IVF +フロセミド vs. 造影検査中の主治医の判断[10]</p>	<p>レベル 1, レベル 2</p>	<p>血清クレアチニン値は</p> <p>治療群で、0.42 mg/dL +/- 0.20 増加</p> <p>対照群で、0.023 mg/dL +/- 0.073 増加 (p<0.01)</p> <p>治療群で有意な体重減少が見られた (p<0.03)</p>
<p>高リスク群患者(血清 Cr 値 >1.9 mg/dL)を対象にしたの心臓カテテル検査の観察研究 [6]</p>	<p>レベル 3, レベル 2</p>	<p>RCIN の有意な危険因子として、</p> <p>使用造影剤量 (168+/- 11 vs. 122+/-16 mL, p=0.001) 検査前輸液療法 (24 時間以内に 500mL 以上の 0.9%生理的食塩水負荷、p<0.01)</p>
<p>N-アセチルシステイン</p>		
<p>血清 Cr 値 >1.2 mg/dL あるいは CrCl <50 mL/min 患者を造影 CT 検査前に 2 群にランダムに割り付け</p> <p>経口アセチルシステイン + 検査前水分負荷(2VF) プラセボ+検査前水分負荷 [16]</p>	<p>レベル 1, レベル 2</p>	<p>RCIN 発生率は、治療群で 2%、対照群で 21% (p=0.01)</p> <p>血清 Cr 値 >2.5 mg/dL の患者において RCIN 発生率は、治療群で 0%、対照群で 42% (p=0.02)</p>

テオフィリン		
造影検査前に、患者 2 群にランダムに割付 テオフィリン(165mg IV x 1) プラセボ[12]	レベル 1, レベル 2	GFR 減少量： 群で 107 ± ml/min に対し、群で 5.4 ± 3.8ml/min(p<0.001)
高浸透圧性または低浸透圧性造影剤検査前に、患者を 2 群に割り付け テオフィリン(12 時間毎 2.8 mg/kg 経口投与 x 2 日間) プラセボ [13]	レベル 1, レベル 2	低浸透圧性造影剤投与後の CrCl： 対照群で 24 時間後に 18%まで減少したのに対し、治療群では 48 時間後まで変化なし 高浸透圧性造影剤投与後の CrCl： 対照群では 24 時間後に 40%まで減少し、48 時間後も依然として低下したままであったのに対し (p<0.01)、治療群では 24 時間後 / 48 時間後に 24%まで減少(p<0.05) 高浸透圧性造影剤使用後の CrCl は対照群において治療群と比較して有意に低下する (p<0.01)
造影 CT 検査または DSA 検査前に患者を 2 群に割り付け 検査前水分負荷+テオフィリン(5mg/kg IV)、 プラセボ[14]	レベル 1, レベル 2	プラセボ群で GFR が減少 (4 時間後 88 ± 40 mL/min から 75 ± 20 mL/min、二日後 89 ± 41 mL/min から 66 ± 32 mL/min) したのに対し (p<0.01), 治療群の CrCl に有意な変化なし。
心臓カテーテル検査前に血清 Cr ≥1.5mg/dL の患者を 2 群にランダムに割り付け 検査前水分負荷 検査前水分負荷 + 低容量ドパミンあるいはアミノフィリン[11]	レベル 1, レベル 2	RCIN 発生率は全体で 38%、2 群間で有意差なし 在院日数は RCIN 患者群で長かった (7.1 日対 3.1 日、 p=0.02)
造影 CT または DSA 検査前に患者を 2 群にランダムに割り付け 検査前水分負荷+テオフィリン(検査前 2 日間お	レベル 1, レベル 2	血清 Cr あるいは CrCl に群間の有意差なし (RCIN 発生率は 3.4%、 5.7%、 p=NS)

よび検査後 3 日間、朝 270 mg、午後 540 mg) プラセボ[15]		
---	--	--

*ARF：急性腎不全；CI：信頼区間；CrCl：クレアチニクレアランス；CT：コンピュータ断層撮影；DSA：サブトラクション血管造影検査；GFR：糸球体濾過量；IVF：輸液療法；NS：統計的有意差なし；PCWP：肺動脈楔入圧；SCr：血清クレアチニン値

効果のエビデンス

低浸透圧性と高浸透圧性の造影剤による RCIN のメタ分析によると、低浸透圧性造影剤は高浸透圧製造影剤と比べて腎毒性が少ない。RCIN のオッズ比は 0.61；血清 Cr > 1.4mg/dl の腎機能不全患者では 0.5[7]。造影検査前に、水分負荷単独群と水分負荷に他の前処置（マニトールやドパミンまたはフルセミド）を加えた群を比較した 3 つのランダム化比較試験では、両者は同等の効果をもつか、あるいは前者の法が優れていた[8 - 10]。心臓カテーテル検査前に水分負荷を受けた Scr > 1.6mg/dl あるいはクレアチニクレアランス < 60mg/min の患者では RCIN 発生率が 11%であったのに対し、3mg/dl 以上の患者を除けば、RCIN 発生率は 4%に過ぎなかった[8]。心臓カテーテル検査を受けるハイリスク患者の観察研究によると、造影検査前の水分負荷は RCIN 発生減少効果があった[6]。腎機能不全のあるハイリスク患者に検査前水分負荷に経口アセチルシステインを組み合わせると、RCIN 予防効果がみられるが[16]、90%の相対リスク減少はあまりにも大きいため、バイアスが存在する可能性や他の解釈が成り立つ可能性が否定できない。テオフィリンの使用に関してはさらに議論が多い。腎機能が正常の低リスク患者においては、投与量や投与経路にかかわらず腎機能保護効果が示されているが[12 - 14]、3 つのランダム化比較試験でテオフィリンが GFR あるいは CrCl 低下例に対して腎機能保護効果をもつことを示したのに大抵、2 つの検 y 空では効果が全くみられなかった[11、15]。

潜在的な害

ハイリスク患者を造影検査前に同定し、積極的な RCIN 予防策を実施するシステムの影響はまだ研究されていない。大部分の患者は造影剤による害を被らないため、検査延期や中止による弊害の可能性が、RCIN の危険因子のスクリーニング、検査前水分負荷や術前処置による RCIN 予防の便宜を上回る可能性がある。

コストと実践

高浸透圧性と低浸透圧性の造影剤を比較検討した費用効果性の研究が4つあり[29 - 32]、すべての研究において低浸透圧性造影剤をハイリスク患者に選択的に使用する方が、全ての症例に使用するよりも費用効果的だと結論している[29-31]。その他の方法として、ハイリスク患者を同定し、単純な水分負荷療法実施を標準化するシステムが RCIN 減少に効果的かもしれない。これを実施するには、主治医と検査担当者（放射線科、放射線医、診断 / 治療担当心臓医）の密接な連携が必要であり、病院ベースのクリニカルパスの一部として実施することも可能である（第 52 章参照）。ハイリスク患者を同定して、標準的な水分負荷を積極的に実施する費用効果性研究はない。腎機能が正常な患者(Scr > 1.7mg/dl)は、問診により容易に同定できるために、（血液検査の無駄を省き、コスト節約に繋がることを示した2研究がある）[33,34]。

コメント

RCIN ハイリスク患者に造影検査を施行する場合、検査前に水分負荷を行い、低浸透圧性造影剤を使用すべきである。低浸透圧性造影剤の使用により RCIN の頻度は減少するがコストが高いため、複数の危険因子をもつ患者に適用すべきである。N アセチルシステイン、プロスタグランジン E1、カプトリルなど使った前処置に効果が期待できそうだが、今後さらなる研究が必要である。またクリニカルパスによるハイリスク患者の同定は、多くの病院に便益をもたらすと考えられる。適切な検査前水分負荷と低浸透圧性造影剤の臨機応変な使用のガイドライン（第 51 章参照）が RCIN 発生減少に有意かもしれない。