

# 腎性全身性線維症

対馬義人

群馬大学附属病院核医学科

key words : 腎性全身性線維症, ガドリニウム造影剤

## 要旨

腎性全身性線維症とは、ガドリニウム造影剤投与後に四肢の皮膚発赤、硬化等で発症し、進行すると線維化のために四肢関節の拘縮を生ずる疾患である。腎機能障害の存在は発症のために必須であり、多くは透析患者に発生している。最も NSF 発症報告が多い造影剤は Omniscan であり、ついで Magnevist であるが、ProHance および Magnescape にはほとんど報告がない。この副作用は、画像診断医のみならず MRI 検査を依頼するすべての臨床医に周知されるべきものである。

## はじめに

CT や血管造影に用いられるヨード造影剤による腎障害、すなわち造影剤腎症 (contrast-induced nephropathy; CIN) については広く知られている。また悪心や発疹などの軽微な副作用は珍しいものではなく、ショック等の重篤な副作用もまれながら経験する。ヨード造影剤を取り扱う機会の多い放射線科医は、日々の検査実施において非常な注意を払っている。

これに対し、MRI に用いられるガドリニウム造影剤は、従来きわめて安全性の高いものであると考えられてきた。したがって、腎障害患者にはヨード造影剤よりもガドリニウム造影剤の使用が好ましいとされてきたのである。ところが最近、腎障害患者に報告されている腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibro-

sis; NSF) が、ガドリニウム造影剤の副作用ではないかとの報告がなされ、両者の関連性はほぼ確実と考えられるに至っている<sup>1-3)</sup>。

NSF の最初の報告<sup>4)</sup>は 2000 年であり、この症例の発症は 1997 年である。これ以前に NSF と考えられる疾患の発生は確認されておらず、当初よりなんらかの医療行為あるいは薬剤等が原因ではないかと疑われていた。2006 年に Grobner<sup>1)</sup>らが最初にガドリニウム造影剤との関連性に気づき、その後多くの報告がなされている。Broome らの文献レビューによれば<sup>5)</sup>、現在までに 190 例の報告があるが、全世界での発症は 1,000~1,500 例程度ではないかと推定される。

## 1 どのような疾患か

正常腎機能の患者に NSF の報告は皆無であり<sup>2-3)</sup>、おおむね 80% は血液透析あるいは腹膜透析中の患者に発生している。10% 程度は透析されていない慢性腎障害患者に発生しており、急性腎不全患者に発生したとする報告もある。あらゆる年齢において報告があり、性差、人種差はない。ガドリニウム造影剤投与から NSF 発症までの期間については非常に幅があり、投与後数日から数カ月という報告が多いが、数年という報告もある。

NSF は疼痛やそう痒感を伴う四肢の皮膚腫脹、発赤、硬化として比較的急性に発症する<sup>2-4)</sup>。下腿から始まることが多く、通常左右対称性である。軽症例では皮膚所見が下腿のみに認められることがあり、見逃され

表1 NSFと診断するために必要と考えられる条件

1. ガドリニウム造影剤の投与歴があること <sup>†</sup>
2. 投与時に腎障害が存在すること（慢性、急性問わず）
3. 皮膚の自覚的、他覚的所見が従来の報告に合致すること
4. 皮膚病理組織所見が合致すること
5. 膠原病が否定されること

<sup>†</sup> 非常にまれだが投与歴が証明されない症例が報告されている。

表2 NSFの危険因子と考えられている要因

1. 腎障害の存在（必須の危険因子）
2. 透析患者、特に腹膜透析患者
3. 安定性の低いとされているガドリニウム造影剤の使用
4. ガドリニウム造影剤の過量投与、多い累積投与量
5. 炎症誘発性疾患（proinflammatory process） <sup>†</sup> の存在
6. 投与時の高カルシウム・高リン血症の存在
7. erythropoietin の併用

<sup>†</sup> 大きな外科手術、肺炎等の感染症、動静脈血栓症、など。

やすい。皮膚病変は数カ月間進行し、体幹部へ進展することがあるが、頸部や顔面を侵すことはない。慢性期の皮膚の様子は様々であるが、一般に硬く、光沢があり、しばしばオレンジの皮様、あるいは木の皮様などと表現される。褐色の色素沈着を見ることがあり、体毛は乏しく、あるいはまったく無毛となる。これら皮膚所見は、病理組織像にて皮下組織に認められる線維化を反映したものである。進行すると線維化は筋肉表面や腱に至り、しばしば石灰化する。四肢関節の拘縮を生ずることにより、患者の行動は著しく制限される。剖検例の報告によれば、線維化は内臓にも認められるが、臨床的に前面に出ることは比較的まれである。

現在のところ確固とした診断基準はないが、現時点では表1に示す5点を満たすことが必要と考えられる。血液生化学検査等に特徴的な所見は知られていない。予後は一般に不良である。現在までに様々な治療が試みられているが、その効果については評価が一定せず、推奨できる治療法はない。

## 2 発症機序についての仮説および危険因子

ガドリニウム（Gd）とはいわゆるレアメタルの一種であり、工業的にも広く利用されている。そのままでは非常に毒性が強いことがわかっており、DTPAなどを用いてキレートとすることによって、安全に人体に投与できるように工夫されている。通常はほとんどが数時間以内に尿中に排泄される。

腎障害患者では、投与されたガドリニウム造影剤が体内に長時間残留する。そのためキレートから遊離した金属ガドリニウムが皮膚などに沈着、これが線維芽細胞を活性化し、線維化をもたらすというのが最も有力なNSF発症機序仮説である<sup>2-3</sup>。NSF患者の皮膚にガドリニウムの沈着が証明されたとする報告も多い。遊離したガドリニウムは、おそらくリン酸ガドリニウム（GdPO<sub>4</sub>）あるいは水酸化ガドリニウム（Gd(OH)<sub>3</sub>）を生成する。これらは水に難溶であり、マクロファー

ジに貧食され、線維芽細胞（創傷治癒過程）を活性化するのではないかと考えられている。いまひとつの仮説は、血中の線維芽細胞にガドリニウム造影剤がそのままの形で取り込まれ、細胞内でガドリニウムが遊離し、それによって線維芽細胞が活性化するというものである<sup>6</sup>。

しかし腎障害患者にガドリニウム造影剤が投与されても、NSFの発症確率は高く見積もっても10%程度である<sup>7-13</sup>。したがって、他になんらかの発症要因あるいは危険因子があるはずであり、発症機序の解明とともに精力的に研究されている。現時点でNSFの危険因子と考えられている要因について表2にまとめる<sup>2,3,14,15</sup>。

## 3 腎障害の程度と危険性

透析患者が最も危険な一群であることには異論がない。ガドリニウム造影剤は容易に血液透析によって除去可能であるが、投与後、早期の透析がNSFの発症を予防するとの具体的証拠はない。腹膜透析では血液透析よりもNSF発症の確率が高いとされている。これは、腹膜透析ではガドリニウム造影剤の除去効率が悪いためであろう。日本における報告では、特に腹膜透析患者に多く発生している（表3）。国内における腹膜透析患者は全体にわずか3.38%に過ぎないこと<sup>16</sup>を考えると、非常に重要な危険因子ではないかと考えられる。

透析前の腎障害の場合、どの程度の腎障害であれば危険であるかについては異論もあるが、おおむねGFR<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>程度と考えられている。また慢性腎障害のみならず、投与時に急性腎不全が存在した場合にも、NSF発症の報告がある点には特に注意しておく必要がある。

表3 日本におけるNSFの報告

年齢/性	ガドリニウム造影剤使用	投与量	投与回数	発症までの期間	初発部位	関節拘縮	透析	危険因子	投与時期
1	51/F	不明	—	—	—	下肢	あり	血液	—
2	59/F	不明	—	—	—	下肢	NR	血液	—
3	49/M	不明	—	—	—	下肢	NR	NR	—
4	81/F	不明	—	—	—	下肢	NR	血液	—
5	29/F	なし	—	—	—	下肢	NR	なし	—
6	61/F	なし	—	—	—	下肢	あり	血液	—
7	57/M	あり†1	NR	NR	NR	下肢/上肢	あり	腹膜	2000.4
8	44/M	Omniscan	15 ml	1	1 カ月	上肢	あり	血液	腎臓移植後 2000.7
9	58/M	Omniscan	NR	5	NR	上肢	あり	血液	2003-2004
10	66/M	Omniscan & Magnevist †2	NR	4	NR	下肢/上肢	なし	血液	2001.12-2003.4
11	52/F	Omniscan & Magnevist †3	10~15 ml	10	1 カ月	下肢	あり	腹膜	2003.5-2005.12
12	14/M	Omniscan	10 ml	3	4 日	下肢/上肢	あり	腹膜	2006.9-2007.1
13	24/M	Omniscan	10 ml	1	1 週間	下肢/上肢	あり	腹膜	2006.11
14	71/F	Omniscan	NR	2	NR	下肢	あり	腹膜/血液	深部静脈血栓症 2007

NR: 記載なし。

1~7の症例はガドリニウム造影剤がNSFの原因であると示唆される前の報告。

†1 ガドリニウム造影剤の種類は不明。

†2 Omniscanを3回, Magnevistを1回。

†3 Omniscanを6回, Magnevistを8回投与されており, 10回目の投与後に発症。

#### 4 発症例が多いガドリニウム造影剤

欧米で報告されているNSFの多くはOmniscan(第一三共)投与後に発症しており(文献報告されているものでは90%程度), ついでMagnevist(バイエル薬品)による報告が多い<sup>2,3)</sup>。ProHance(エーザイ),あるいはMagnescope(テルモ)によると考えられる症例はほとんど報告がない。これらの報告頻度の差は, いわゆるマーケットシェアの差などではとても説明できない<sup>2,3,17)</sup>。

薬剤間に見られるNSF発症確率の大きな差は, ガドリニウム造影剤の安定性(金属ガドリニウムのキレートからの遊離のしにくさ)の差によると考えられている。最も安定性の低い造影剤はOmniscanであり, ついでMagnevist, ProHance, Magnescope(欧米名Dotarem)の順である<sup>2,3)</sup>。ProHanceを投与された腎機能障害患者141名について調査し, NSF発症が1例もなかったとする報告も注目される<sup>13)</sup>。このような安定性の違いはそのキレート構造に由来するものであり, 安定性の低いとされるOmniscanとMagnevistは直線キレートであり, 安定性の高いとされるProHance, Magnescopeは環状キレートである。

日本国内において, ガドリニウム造影剤の投与を確認しえたNSF報告はわずかに8例のみであるが, そ

のうち7例にOmniscanの投与が確認されており, 5例はOmniscanの単独投与である(表3)<sup>17,18)</sup>。日本国内には約27万人の透析患者がいることを考えても, 国内におけるNSFの報告は欧米に比べてあまりに少ない。その理由は必ずしも明確ではないが, NSFという疾患がまだまだ広く知られておらず, 特に軽症例が見逃されている可能性があること, ガドリニウム造影剤の過剰投与が一般的でないことなどによるのであろう<sup>17,19)</sup>。

#### 5 臨床現場での対処法

欧州当局は, 直線キレート(OmniscanとMagnevist)を重度腎障害患者に禁忌としている<sup>20)</sup>。European Society of Urogenital Radiology(ESUR)のガイドラインでも, Omniscan(発症確率3~7%)とMagnevist(発症確率0.1~1%)を腎障害患者に禁忌としているが, 環状キレートの造影剤には危険はないとして, 投与前の腎機能スクリーニングすら必須でないとしている<sup>21)</sup>。

日本医学放射線学会および日本腎臓学会が共同でガドリニウム造影剤使用に関するガイドラインを発表しているので参照されたい<sup>22)</sup>。このガイドラインは欧米のものとは比べてやや厳しいものとなっている。欧米ではGFR=30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>を一応の目安としている

のであるが、臨床現場では血清クレアチニン値から求める推定 GFR (eGFR) を利用せざるをえない。しかしながら、eGFR は非常に大まかな指標であり、 $eGFR = 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  をそのまま基準値とすることは危険ではないかとの意見から、 $eGFR = 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  をひとつの基準とした。これ以下の場合には、より安全である可能性が高い環状キレート (ProHance と Magnescape) を用いることとし、 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  の場合にはすべての造影剤を禁忌としたものである。eGFR が  $30 \sim 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  の場合には、造影検査の適応について特に慎重に吟味すべきである。また、腎臓専門医には当然のことと思うが、eGFR を用いる腎機能評価の方法は、急性腎不全の場合には利用できないことには特に注意すべきである。急性腎不全状態にある可能性のある患者には、原則としてガドリニウム造影剤を投与すべきではなく、どうしても必要な場合には環状キレートを用いるべきである。

## まとめ

NSF はその正しい知識さえあれば、ほぼ確実に防ぎうる副作用である。ガドリニウム造影剤使用にあたっては、症例ごとにその必要性和危険性について十分に吟味する必要がある。また、ガドリニウム造影剤の副作用として NSF が起こりうるという事実は、画像診断医のみならず MRI 検査を依頼するすべての臨床医に周知されるべきものである。

## 文献および参考 URL

- Grobner T : Gadolinium : a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*, 21; 1104-1108, 2006.
- Shellock FG, Spinazzi A : MRI safety update 2008 : part I, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *AJR*, 191; 1-11, 2008.
- Bhave G, Lewis JB, Chang SS : Association of gadolinium based magnetic resonance imaging contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Urol*, 180; 830-835, 2008.
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. : Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*, 356; 1000-1001, 2000.
- Broome DR : Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents : a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol*, 66; 230-234, 2008.
- Kuo PH : NSF-active and NSF-inert species of gadolinium: mechanistic and clinical implications. *AJR*, 191; 1961-1963, 2008.
- Deo A, Fogel M, Cowper E : Nephrogenic systemic fibrosis : a population study examining the relationship of disease development to Gadolinium exposure. *Clin J Am Nephrol*, 2; 264-267, 2007.
- Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. : Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis : why radiologists should be concerned. *AJR*, 188; 586-592, 2007.
- Lauenstein TC, Salman K, Morreira R, et al. : Nephrogenic systemic fibrosis : center case review. *J Magn Reson Imaging*, 26; 1198-1203, 2007.
- Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, et al. : Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis : predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum*, 56; 3433-3441, 2007.
- Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P : High Prevalence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Chronic Renal Failure Patients Exposed to Gadodiamide, a Gadolinium-Containing Magnetic Resonance Contrast Agent. *Invest Radiol*, 43; 141-144, 2008.
- Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, et al. : Nephrogenic systemic fibrosis : a report of 29 cases. *AJR*, 190; 736-741, 2008.
- Reilly RF : Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3; 747-751, 2008.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. : Nephrogenic systemic fibrosis : risk factors and incidence estimation. *Radiology*, 243; 148-157, 2007.
- Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. : Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis : retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology*, 245; 168-175, 2007.
- (社)日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況, <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- Tsushima Y : Nephrogenic systemic fibrosis in Japan. (submitted)
- 対馬義人, 遠藤啓吾, 岡部和彦, 他 : Gadodiamide 投与を確認しえた Nephrogenic systemic fibrosis (NSF: 腎性全身性線維症) の一例. *透析会誌*, 40; 805-810, 2007.
- Tsushima Y, Taketomi-Takahashi Y, Endo K : Nephrogenic Systemic Fibrosis in Japan: advisability of keeping the administered dose as low as possible. *Radiology*, 247; 915-916, 2008.
- The Commission on Human Medicines (CHM) together with the European Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) : Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) with gadolinium-containing magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents—Update. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/>

Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessages-formedicines/CON2031543

- 21) Thomsen HS : ESUR guideline : gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. Eur Radiol, 17; 2692-2696, 2007. および, <http://www.esur.org/fileadmin/NSF/>

ER-publication\_News\_from\_the\_ESUR.pdf

- 22) NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 : 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン, <http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=675>