

ヨード造影剤(尿路・血管用)とビグアナイド系糖尿病薬との併用注意について

ビグアナイド系糖尿病薬の添付文書改訂に伴い、ビグアナイド系糖尿病薬(メトホルミン塩酸塩)服用者に対するヨード造影剤投与時の対応について、医療現場において少なからぬ混乱が生じている。ヨード造影剤(尿路・血管用)の添付文書とビグアナイド系糖尿病薬の添付文書とを比較すると、下記のとおりヨード造影剤使用時におけるビグアナイド系糖尿病薬の具体的な休薬期間に関する記載が異なっているが、ビグアナイド系糖尿病薬の休薬の必要性、具体的な休薬期間、腎機能との関係、ならびに緊急検査・治療における対応などについて、十分なコンセンサスが得られていないのが実情である。そこで、ビグアナイド系糖尿病薬による乳酸アシドーシスとヨード造影剤に関する考え、欧米ガイドラインにおける対応、国内外の症例の紹介を通じて、その現状を整理して紹介する。

ヨード造影剤(尿路・血管用)添付文書			メトホルミン塩酸塩添付文書			
2.重要な基本的注意 ー関連の記載なしー			2.重要な基本的注意 (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照)			
3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)			3.相互作用 併用注意(併用に注意すること)			
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビグアナイド系糖尿病用剤 塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン等	乳酸アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、本剤を使用する場合は、ビグアナイド系糖尿病用剤の投与を一時的に中止するなど適切な処置を行うこと。	ビグアナイド系糖尿病用剤の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。	(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。(「重要な基本的注意」の項参照)	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
				腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	略	

(社)日本医学放射線学会 医療事故防止委員会

2009年7月

ヨード造影剤(尿路・血管用)とビグアナイド系糖尿病薬との併用注意について

■ ビグアナイド系糖尿病薬による乳酸アシドーシスとヨード造影剤

ビグアナイド系糖尿病薬による最も重篤な副作用に乳酸アシドーシスがある。国内の通常用量で発症することは極めて稀であるが、一旦発症すると致死率は高く、予後不良である。乳酸アシドーシスを来しやすい病態に、腎機能の低下(理由:未変化体で腎排泄されるため、体内に蓄積される可能性がある)、肝機能の低下(理由:肝における乳酸の代謝能が低下する)、その他に心不全や心筋梗塞、呼吸不全(理由:低酸素血症を伴いやすく、嫌氣的解糖が亢進し、乳酸産生が増加する)等が知られており、このような患者には投薬禁忌とされている。現在では適応を遵守すれば、乳酸アシドーシスを来す可能性はきわめて低いと考えられている。

また、乳酸アシドーシスを来しやすい病態を合併している患者に対し、ヨード造影剤の投与後に急激な腎機能の悪化を来し、乳酸アシドーシスに至った症例が報告されている。このため、ビグアナイド系糖尿病薬の服用者にヨード造影剤を投与する場合、ビグアナイド系糖尿病薬を一時的に休薬するなど適切な処置を行うことが推奨されている。

一方、ヨード造影剤による腎障害は、用量依存性であること、危険因子に既存の腎障害のある患者や糖尿病等が知られているが、近年、静脈内投与の場合は動脈内投与の場合よりも影響が少なく、腎機能正常例に造影剤を静脈内投与した場合、臨床的に腎障害を来す頻度は極めて低いことが報告されている。

■ 欧米のガイドラインにおける対応

国内のビグアナイド系糖尿病薬の添付文書では、緊急検査における検査前対応のみを不要としているが、待機的検査と緊急検査との区別は必ずしも明確ではない。一方、以下に紹介する欧米のガイドラインでは、いずれにおいても腎機能等に応じた対応指針を示している。造影検査に際し、腎機能に注意することの重要性が再確認できる。なお、国内において「腎機能障害(軽度障害も含む)」患者へのメホルミン塩酸塩投与は禁忌である。

(詳細はそれぞれのガイドラインをご確認ください)

European Society of Urogenital Radiology 「Guidelines on Contrast Media Ver.7.0」

http://www.esur.org/Guidelines_gallery.46.0.html

検査依頼時
メホルミン服用糖尿病患者の同定 eGFR・血清クレアチニンに応じて、造影剤投与前または投与時にメホルミン服用を中止する。
待機検査
eGFR が 60mL/min/1.73m ² 以上:ヨード造影剤を用いた検査を行う際に、メホルミンの投与を継続できる。 eGFR が 30~60mL/min/1.73m ² 未満:ヨード造影剤投与 48 時間前~投与後 48 時間はメホルミンの投与を中止する。ヨード造影剤投与 48 時間後に血清クレアチニンに変化がない場合のみ、メホルミンの投与を再開する。 eGFR が 30mL/min/1.73m ² 未満:ほとんどの国において、メホルミンの投与は認められていない。ヨード造影剤の投与は可能であれば避けるべきである。
緊急
eGFR が 60mL/min/1.73m ² 以上(又は血清クレアチニン正常):待機的検査の方法に従う。 eGFR が 30~60mL/min/1.73m ² 未満(又は血清クレアチニン上昇)又は不明:造影剤投与によるリスク・ベネフィットを比較検討し、他の造影方法を検討する。ヨード造影剤の投与が必要と判断した場合には、以下の注意を払うこと。 <ul style="list-style-type: none">メホルミン投与を中止水分負荷の実施(少なくとも体重 1kg あたり 1mL/hr の生理食塩液を造影剤投与 6 時間後まで静脈内投与。暑い地域では液量を増やす)腎機能(eGFR/血清クレアチニン)、血清乳酸、血液 pH をモニターする乳酸アシドーシスの徴候(嘔吐、傾眠、嘔気、上腹部痛、食欲不振、過呼吸、倦怠感、下痢、口渇)を確認。血液 pH≤7.25、血漿乳酸値≥5mmol/L で乳酸アシドーシス。
検査後
eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満のメホルミン服用糖尿病患者:ヨード造影剤投与 48 時間後に eGFR(又は血清クレアチニン)を測定し、悪化していなければ、メホルミンを再開可能である。ほとんどの国において、メホルミンは腎機能障害のある患者には認められていない。

American College of Radiology 「MANUAL ON CONTRAST MEDIA Ver.6.0」

http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/contrast_manual.aspx

メホルミン服用患者のマネジメント

1. 腎機能の正常な患者において、造影剤の静脈内投与によって臨床的な造影剤腎症が起こるとは稀か、無いとするエビデンスがある。
2. ヨード造影剤自体がメホルミン服用患者にとっての単独の危険因子ではなく、メホルミンの腎排泄を遅らせる、乳酸代謝を低下させる、嫌氣的代謝を亢進させる基礎疾患があることが関与している。
3. 適切に選択された患者においては、造影剤静脈内投与での乳酸アシドーシスの報告は無い。
4. 高齢者における血清クレアチニン値による腎機能の推定は誤りを招き、過大評価する可能性がある。

カテゴリーI: 腎機能が正常で、明らかな合併症*がない場合

ヨード造影剤の血管内投与前にメホルミンを中止する必要はなく、48 時間後、患者にメホルミンの再開を指示する前に検査や処置の後のクレアチニンのチェックを行う必要もない。

カテゴリーII: 腎機能が明らかに正常であるが、複数の合併症*をもつ患者

ヨード造影剤を血管内投与する検査時又は手技時にメホルミンの投与を中止し、48 時間は投与を控える。造影剤投与後の腎機能の再評価とメホルミン再開のための手順を構築するためには、放射線科医、主治医、患者間のコミュニケーションが必要であろう。適切な対処法(例: 血清クレアチニンの測定、経過観察、水分補給)は診療の状況に応じて異なるであろう。血清クレアチニン値の繰り返しての測定は強制的なものではない。ベースラインの腎機能が正常で、臨床的に安定しており、腎障害のリスクファクター(アミノグリコシド系薬剤の投与、大手術、心不全、敗血症、大量の造影剤の反復投与)がない場合は、血清クレアチニン値の測定を繰り返すことなくメホルミンの投与を再開することができる。

カテゴリーIII: メホルミン服用中の患者で、腎機能障害があることが分かっている場合

メホルミンは造影剤投与時に一時的に中止し、メホルミンを安全に再開できることが確認されるまで、腎機能の注意深いフォローアップを行うべきである。

*メホルミン使用下の乳酸アシドーシスの誘因となる合併症

乳酸代謝の低下: 肝機能障害、アルコール乱用

嫌氣的代謝の亢進: 心不全、心筋又は末梢筋虚血、敗血症又は重症感染症

Royal College of Radiologists

「Standards For Iodinated Intravascular Contrast Agent Administration To Adult Patients」

<http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/IVcontrastPrintFinal.pdf>

メホルミン

メホルミンは全て腎臓を介して排泄されるため、腎障害を伴う糖尿病患者への投与は推奨されない。メホルミンの蓄積は重大な副作用である乳酸アシドーシスを来す可能性がある。メホルミン服用患者における造影剤投与後のアシドーシスの頻度は極めて低いが、これらの患者は特に注意を要する。

勧告

- 血清クレアチニン値が正常であり、少量の造影剤(100mL 以下)が静脈内投与されるのであれば、特別な注意は要さない。
- 血清クレアチニン値は正常であるが、100mL 以上の造影剤または動脈内投与される場合、検査後 48 時間はメホルミンの服用は控える。
- 血清クレアチニン値が上昇している場合、造影剤の必要性を再評価すべきである。造影剤投与が必要であれば、造影検査前後の 48 時間はメホルミンの服用を控え、メホルミンの服用再開前に腎機能の再評価を行う。

いずれにせよ、腎機能障害がある場合、メホルミンは禁忌であるから処方がおそらく変更される

従来、上記の内容であったが、2009 年 6 月 19 日に ESUR のガイドラインを受け、下記への変更が承認された。

[http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR\(09\)7_Metformin.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR(09)7_Metformin.pdf)

血清クレアチニン値正常または、eGFR > 60 mL/min の患者において、造影後にメホルミンを休薬する必要はない。血清クレアチニン値が正常値より高い、または eGFR ≤ 60 mL/min の場合、主治医にコンサルテーションの上、48 時間休薬すべきである。

■ ビグアナイド系糖尿病薬服用患者にヨード造影剤を投与し、乳酸アシドーシスを来した症例について

http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_new_attention.html

2004年以降の医療用医薬品メーカーや医療機関等からの自発報告を医薬品医療機器総合機構が公表している「副作用が疑われる症例報告に関する情報」において、ビグアナイド系糖尿病薬服用患者にヨード造影剤を投与し、乳酸アシドーシスを来した1例が掲載されている。ただし、本例は心筋梗塞を生じており、国内でのビグアナイド系糖尿病薬の投与禁忌に相当する。経過としては主に左心不全の治療が行われ、回復している。

また、海外の文献から1998年までに報告された症例一覧表を一部改変して紹介する。71歳・男性の1例を除く全ての症例は造影剤投与前に腎機能障害を合併しており、国内においてビグアナイド系糖尿病の投与禁忌に当たる。また、高齢者(添付文書における高齢者は特別な記載がない限り、65歳以上とされている)も、ビグアナイド系糖尿病薬の投与禁忌に該当する。

Rasuli, P. et al.: Can Assoc Radiol J 49:161-166(1998)

年齢・性別	血清クレアチニン値 or クレアチニンクリアランス	メホルミンの 継続	手技	治療	転帰
74歳・男	30mL/min	?	IVP	腹膜透析	回復
49歳・男	2.0mg/dL	2日間	IVP	血液透析	回復
52歳・男	3.6mg/dL	5日間	IVP	腹膜透析	回復
67歳・女	2.4mg/dL	>1日	血管造影	血液透析	回復
59歳・男	1.7mg/dL	10日間	IVP	腹膜透析	死亡
66歳・女	高値	?	IVP	腹膜透析	回復
74歳・女	30mL/min	?	IVP	腹膜透析	回復
48歳・男	7.8mg/dL	継続	IVP+手術	血液透析	回復
80歳・女	2.0mg/dL	4-5日間	血管造影	血液透析	回復
76歳・女	1.7mg/dL	?	CT	血液透析	死亡
72歳・女	2.2mg/dL	継続	血管造影	?	死亡
75歳・女	1.7mg/dL	継続	血管造影	?	死亡
71歳・男	正常:1.29mg/dL	継続	CT	?	回復
69歳・女	軽度上昇:1.07mg/dL	4日間	血管造影	?	回復
68歳・男	10.6mg/dL	継続	CT	血液透析	回復

<参考> ビグアナイド系糖尿病薬の禁忌等

(詳細は製品の添付文書をご確認ください)

禁忌(抜粋)
1. 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 腎機能障害(軽度障害も含む)〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕 3) 透析患者(腹膜透析を含む)〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 4) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕 6) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 7) 脱水症 8) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
高齢者への投与
一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。
妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

参考文献 1. Misbin RI et al.: N Engl J Med 338:265-266(1998)
 2. 植木彬夫: 日本臨床 66(増7):274-278(2008)
 3. 武藤達也: 薬局 58(12):3117-3121(2007)
 4. McCullough, P.A. et al.: Am.J.Cardiol. 98(6A):27K-36K(2006)
 5. Katzberg R.W. et al.: Radiology 243(3):622-630(2007)