

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(第2報)

ビグアナイド系糖尿病薬(メトホルミン塩酸塩)服用者に対してヨード造影剤を投与する際に取るべき対応についての混乱は、医療現場において少しずつ沈静化しつつある。しかしヨード造影剤(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における具体的な休薬期間に関する記載は現在も異なっており、また新たなビグアナイド系糖尿病薬が認可されたことで、ビグアナイド系糖尿病薬間での禁忌等の基準にも格差が生じている。

近年、日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会の共同編集による「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン」が発行されたが、この中でビグアナイド系糖尿病薬の服用者に対するヨード造影剤投与時の注意点が取り上げられており、またビグアナイド薬の適正使用に関する委員会作成のビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation(2012年2月1日)も発表された。さらに欧米ガイドラインにおける対応法も改変された。

そこで、ビグアナイド系糖尿病薬服用患者においてにヨード造影剤投与時に注意が必要な理由と乳酸アシドーシス、国内外ガイドラインにおける対応法の比較、ビグアナイド系糖尿病薬間における添付文書の違い、などを再度整理してその現状を紹介する。

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	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	

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

乳酸アシドーシスはビグアナイド系糖尿病薬による最も重篤な副作用であり、発症することは極めて稀ではあるものの、一旦発症すると予後は不良であり、致死率も高い。乳酸アシドーシスを来しやすい病態に、腎機能障害(理由:未変化体で腎排泄されるため、腎機能が低下すると血中濃度も高くなる可能性がある)、肝機能障害(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)等が知られている。その程度に応じ、本邦ではビグアナイド系糖尿病薬の投薬は禁忌とされており、現在のところ、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されている。

また、ビグアナイド系糖尿病薬服用患者において、ヨード造影剤の投与により一過性に腎機能が低下した場合、ビグアナイド系糖尿病薬の腎排泄が減少し、乳酸の血中濃度が上昇することで、乳酸アシドーシスを起こす危険性があるとされている。乳酸アシドーシスを来しやすい病態を合併してい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た後、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^{1, 2)}や、過去の症例をレビューしたケースシリーズ³⁻⁵⁾が報告されている。

しかし、ヨード造影剤による腎障害は用量依存性であり、危険因子として既存の腎障害や糖尿病等が知られており、近年、静脈内投与の場合は動脈内投与の場合よりも影響は少なく、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とされている。

■ 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、欧米のガイドライン⁶⁻⁹⁾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。具体的な対応法は異なるものの、腎機能が正常である場合、ヨード造影剤を用いた検査の前にビグアナイド系糖尿病薬の休薬を勧めるものはほとんどない(表1:詳細はそれぞれのガイドラインをご確認ください)¹⁰⁾。

■ ビグアナイド系糖尿病薬服用患者の乳酸アシドーシス発症報告について(本邦事例)

2012年3月19日に出された医薬品医療機器総合機構の調査結果報告書によると、薬剤との因果関係が否定できない乳酸アシドーシスがメトホルミン塩酸塩投与例で27例(転帰死亡症例5例:2010年度以降)、ブホルミン塩酸塩投与例で4例(転帰死亡症例0例:直近3年間)報告されている。

また「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」作成の「ビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation(2012年2月1日)」において、以下のとおり記載されている¹¹⁾。

我が国のビグアナイド薬の投与患者において、諸外国と比べて必ずしも頻度は高くはないものの乳酸アシドーシスが報告されている。乳酸アシドーシスは、しばしば予後不良で、死亡例も報告されており、迅速かつ適切な治療を必要とする。ビグアナイド薬の投与患者における乳酸アシドーシス症例を検討したところ、以下の特徴が認められた。すでに各剤の添付文書において禁忌や慎重投与となっている事項に違反した例がほとんどであり、添付文書遵守の徹底がまず必要と考えられた。尚、投与量や投与期間に一定の傾向は認められず、低用量の症例や、投与開始直後あるいは数年後に発現した症例も報告されていた。

乳酸アシドーシスの症例に認められた特徴

- 1) 腎機能障害患者(透析患者を含む)
- 2) 過度のアルコール摂取、シックデイ、脱水など、患者への注意・指導が必要な状態
- 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者
- 4) 高齢者

■ 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報告について(本邦事例)

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。

表1: ビグアナイド系糖尿病薬服用患者のヨード造影剤使用に関するガイドラインの比較

	JDS	ACR	CAR	ESUR	RCR	RANZCR
腎機能評価基準	言及せず	血清クレアチニン値	eGFR	eGFR(または SCr 値)	eGFR, SCr 値	eGFR(または SCr 値)
腎機能異常値	言及せず	>1.5mg/dL	<45mL/min	<60mL/min	eGFR<60mL/min SCr 言及せず	言及せず
腎機能正常患者におけるビグアナイド系糖尿病薬投与中止時期	造影剤使用前	腎機能正常で、合併症がない場合: 静注前に中止の必要はない。 腎機能正常で、複数の合併症がある場合: 静注時およびその後の48時間は中止する。	腎機能正常で、通常用量(100mL未満)の造影剤を使用する場合: 中止の必要はなく、腎機能の再検査の必要もない。 重症、急性腎不全患者には注意を要する。	腎機能正常の場合: 通常どおりに続ける。	腎機能正常の場合: 中止の必要はない。	腎機能正常で、造影剤≤100mLの場合: 中止の必要はない。
腎機能障害患者におけるビグアナイド系糖尿病薬投与中止時期	腎機能障害患者は、ビグアナイド系糖尿病薬禁忌	腎機能異常の場合: 注射時に中止する。	eGFR<45の場合: 注射時に中止し、少なくとも48時間は再開すべきではない。 eGFR<30又は急性腎不全で緊急でない検査の場合: 検査48時間前からの中止	45≤eGFR<60 造影剤静注の場合: 通常通りに続ける。 30<eGFR<59で造影剤動注の場合、30<eGFR<44で静注の場合: 注射前48時間に中止。 eGFR<30または肝機能低下や低酸素症を合併している場合: メトホルミンは禁忌であり、造影剤の投与を避ける。 救急患者 造影剤投与時に中止し、検査後に乳酸アシドーシスの兆候をモニタする。	腎機能異常の場合: 48時間の中止を処方医にコンサルテーションする。	腎機能異常の場合: 造影剤注射日から少なくとも48時間は中止する。
造影剤投与前の腎機能検査時期	言及せず	言及せず	安定した外来患者: <6ヶ月 入院患者及び不安定な患者、急性腎不全患者: <1週間	造影剤投与が予定される前7日以内	安定した患者: <3ヶ月 急性疾患や腎疾患のある患者: <7日	安定した外来患者: <3ヶ月 安定した腎機能の入院患者: <7日 SCr上昇している入院患者 腎障害後の安定した7-10日間
造影剤投与後の腎機能再検査時期	言及せず	腎機能正常で、合併症がない場合: 再検査の必要なし。 腎機能正常で、複数の合併症がある場合: 再評価の手順の構築は必要であるが、繰り返しSCrを測定する必要はない。	元の腎機能正常の場合: 全く必要なし。 腎機能異常のため、中止した場合: 48時間またはそれ以降に時に再検査する。	造影剤投与48時間後		腎機能正常: 必要なし 腎機能異常の場合: メトホルミン再開前に測定
ビグアナイド系糖尿病薬投与再開時期	検査後2日間は投与禁忌	元の腎機能、乳酸アシドーシスになりやすい合併症による。 i) 元の腎機能正常の場合: 48時間後の再開前に再検査の必要なし。 ii) 腎機能正常、複数の合併症がある場合: 48時間後の再開前に再検査は必要ない(臨床的な判断に応じで)。 iii) 元の腎機能異常の場合: メトホルミンが安全に再開できるまで腎機能を慎重にフォローする。	少なくとも48時間は再開すべきでなく、腎機能が安定(元のSCrと比べ25%未満の増加)した場合: 再開する。	30<eGFR<50で造影剤動注の場合、30<eGFR<44で静注の場合: 腎機能が悪化していなければ、48時間後に再開する。 救急患者 SCr/eGFRが検査前と変化しなければ、48時間後に再開する。		

JDS: Japanese Diabetes Society (日本糖尿病学会編集 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010), ACR: American College of Radiology (Manual on Contrast Media version 7 2010), CAR: Canadian Association of Radiologists (Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy June 17 2011), ESUR: European Society of Urogenital Radiology (updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines October 2010), RCR: The Royal College of Radiologists (Standards for intravascular contrast agent administration to adult patients Second edition 2010), RANZCR: The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (RANZCR Guidelines for Iodinated Contrast Administration March 2009)

添付文書によるビグアナイド系糖尿病薬の禁忌の比較(抜粋および改変。詳細は製品の添付文書をご確認ください)

メトグルコを除くビグアナイド系糖尿病薬	メトグルコ錠250mg
<p>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。〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>4) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者</p> <p>8) 高齢者〔「高齢者への投与」*¹⁾の項参照〕</p> <p>3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>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」*²⁾の項参照〕</p>	<p>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。〕</p> <p>1) 同左</p> <p>2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕〔重要な基本的注意〕の項参照〕</p> <p>3) 同左</p> <p>4) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕〔重要な基本的注意〕の項参照〕</p> <p>5) 同左</p> <p>6) 同左</p> <p>7) 同左</p> <p>← 記載なし(高齢者は「慎重投与」)</p> <p>3. 同左</p> <p>5. 同左</p>

*1: 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。

*2: 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(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕(メホルミン塩酸塩の記載)

参考文献

- Jain V, Sharma D, Prabhakar H, Dash HH. Metformin-associated lactic acidosis following contrast media-induced nephrotoxicity. Eur J Anaesthesiol 25:166-167, 2008
- Safadi R, Dranitzki-Elhalel M, Popovtzer M, Ben-Yehuda A. Metformin-induced lactic acidosis associated with acute renal failure. Am J Nephrol 16:520-522, 1996
- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. J Intern Med 255:179-187, 2004
- McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD. Metformin and contrast media-a dangerous combination? Clin Radiol 54:29-33, 1999
- Rasuli P, Hammond DI. Metformin and contrast media: where is the conflict? Can Assoc Radiol J 49:161-166, 1998
- Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. Radiology 254:261-269, 2010
- Khurana R, Malik IS. Metformin: safety in cardiac patients. Heart 96:99-102, 2010
- Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health-is metformin a case in point? Diabetologia 48:2454-2459, 2005
- Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G; on behalf of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. Eur Radiol. 21:2527-2541, 2011
- 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン。日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会(共同編集)。東京医学社。2012
- ビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation(2012年2月1日)。
http://www.nittokyo.or.jp/pdf/kinkyu/kinkyu_jj120206.pdf