

ESUR GUIDELINE: GADOLINIUM BASED CONTRAST MEDIA AND NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS (17 July 2007)

概観

腎性全身性線維症 (NSF) (以前は Nephrogenic Fibrosing Dermopathy, 腎性線維化性皮膚症と呼ばれていた) は 1997 年に報告されたが、2006 年に Gd を基にした MRI 造影剤の投与と関連づけられた。

NSF に関する情報は引き続き収集されている。

以下は非常に重要である。

- ・ 投与されたそれぞれの Gd 造影剤の量とタイプの記録はいつも保管されていること。
- ・ NSF の全症例は国の規制当局に報告されていること。

新しい情報が入手されれば、この概観とガイドラインを改訂する必要性が生じるかもしれない。

NSF の臨床的特徴

発病：投与日から最大 2 - 3 ヶ月。

初発症状：

- ・ 疼痛。
- ・ 掻痒感。
- ・ 腫脹。
- ・ 紅斑。
- ・ 通常下肢から発症する。

経過：

- ・ 皮膚と皮下組織の肥厚 - “木の様な” 質感と肥厚性の斑。
- ・ 筋肉、横隔膜、心臓、肝臓、肺など、臓器の線維化。

転帰：

- ・ 拘縮。
- ・ 悪液質。
- ・ 死亡、一定の率で起こる。

リスク患者

高リスク

- ・ CKD 4 と 5 (GFR < 30mL/min) の患者。
- ・ 透析患者。
- ・ 肝移植を行ったか、もしくは待機している患者で腎機能が低下している。

有リスク

- ・ CKD 3 (GFR 30-59mL/min) の患者。
- ・ 1 歳以下の小児 (腎機能が未成熟なため)。

注：1. GFRが60mL/min以上の患者にNSF症例の報告は無い。

2. NSFの発症について、関与する可能性のある様々な補助因子の果たす役割は証明されていない。

3. 妊娠中の患者については、具体的な情報が無いので、彼女たちの腎機能が何であっても胎児を守るため、1歳以下の小児と同じように取り扱うのが賢明であろう。

Gd造影剤投与前の血清クレアチニン測定について

- MRI受診患者の約40-50%がGd造影剤を受けている。
- CKD3、4、5の患者の割合は施設によって異なる。
- 血清クレアチニンと計算上のGFR(eGFR)は真のGFRの正確な指標であるとは限らない。特に、急性腎不全は一回のeGFR値では診断できない。
- Gd造影前の血清クレアチニン/eGFRの測定は、これまでNSFの発生と関係があった造影剤では必須である。
- Gd造影剤前の血清クレアチニンやeGFRの測定は、Gd造影剤を受けるすべての患者に必要というわけではない。

Gd造影剤の使用

全般的な要点

- NSFを発症するリスクは、患者管理のために重要であるGd造影検査を使用しない事によるリスクとのバランスの上で常に比較検討されなければならない。
- 腎機能の低下した患者、肝移植患者、新生児においては、特にGd造影の利点とリスクが慎重に考慮されるべきである。
- CKD4と5(<30mL/min)の患者。

常に、適切な診断検査を成し遂げるために必要な最小量の造影剤を使う。

- いかなるGd造影剤も0.3mmol/kg以上、使ってはならない。
- ヨード造影剤による腎症を避ける方法として、CTや血管造影といったX線検査のための造影剤としてGdを使用してはならない。

Gd造影剤の選択

Gd造影剤によってNSFの発症頻度に差があるが、それは物理化学的特性と安定性の違いに関連しているように思われる。Gdイオンを入れる、ほぼ至適サイズの強固なリングに合成されたマクロ環構造のGdキレートは高い安定性を持つ。造影剤ごとの特性と、それらがリスク患者に使われた際のNSFの発症についての最新の知識を以下に要約する。商品は一般名のアルファベット順に表示する。

Gadobenate dimeglumine (Multihance)

配位子：イオン性線形構造(BOPTA)。

NSF発症率：混用されていない症例*の報告はない。

特殊機能：2-3%の蛋白結合性によって少ない投与量で同等の診断結果が得られる。

血清クレアチニン(eGFR)測定：必須ではない。

Gadobtrol (Gadovist)

配位子： 非イオン性環状キレート（BT-DO3A）。
NSF発症率： 混用されていない症例*の報告はない。
血清クレアチニン（eGFR）測定： 必須ではない。

Gadodiamide (Omniscan ; 第一三共)

配位子： 非イオン性線形キレート（DTPA-BMA）。
NSF発症率： リスク患者の3 - 7%。
血清クレアチニン（eGFR）測定： 必須。
血液透析： 透析患者には禁忌である。

禁忌

- ・ 透析中を含むCKD4と5（GFR < 30mL/min）の患者。
- ・ 肝移植を行ったか待機している患者で腎機能が低下している。

慎重投与

- ・ CKD3（30 - 60mL/min）の患者。
- ・ 1歳未満の小児。

Gadofosveset trisodium (Vasovist)

配位子： イオン性線形キレート（DTPA-DPCP）。
NSF発症率： 混用されていない症例*の報告はないが使用経験が限られている。
特殊機能： アルブミン親和性による血液滞留造影剤である。診断結果は細胞外液性造影剤の50%の少ない投与量で達成することができる。生物学的半減期は細胞外液性造影剤（各々1.5時間に対して18時間）よりも12倍長い。
血清クレアチニン（eGFR）測定： 必須ではない。

Gadopentetate dimeglumine (Magnevist ; バイエル・シェーリングファーマ社)

配位子： イオン性線形キレート（DTPA）。
NSF発症率： リスク患者の0.1 ~ 1%と推定される。
血清クレアチニン（eGFR）測定： 必須。
血液透析： 透析中の患者には禁忌である。

禁忌

- ・ 透析中を含むCKD4と5（GFR < 30mL/min）の患者。
- ・ 肝移植を行ったか待機している患者で腎機能が低下している。

慎重投与

- ・ CKD3（30 - 60mL/min）の患者。
- ・ 1歳未満の小児。

Gadoterate meglumine (Dotarem , マグネスコープ ; テルモ)

配位子： イオン性環状キレート（DOTA）。
NSF発症率： 混用されていない症例*の報告はない。
血清クレアチニン（eGFR）測定： 必須ではない。

Gadoteridol (Prohance ; エーザイ)

配意子： 非イオン性環状キレート(HP-D03A)。

NSF発症率： 混用されていない症例*の報告はない。

血清クレアチニン(eGFR)測定： 必須ではない。

Gadoversetamide (Optimark)

この造影剤はヨーロッパでは承認されていない。

配意子： 非イオン性線形構造(DTPA-BMEA)。

NSF発症率： 不明、しかし混用されていない症例*が報告されている。

血清クレアチニン(eGFR)測定： 必須。

血液透析： ガドベルセタミドは透析患者に禁忌である。

禁忌

- ・ 透析中を含むCKD4と5(GFR<30mL/min)の患者。
- ・ 肝移植を行ったか待機している患者で腎機能が低下している。

慎重投与

- ・ CKD3(30-60mL/min)の患者。
- ・ 1歳未満の小児。

Gadoxetate disodium (Primovist)

配意子： イオン性線形構造(EOB-DTPA)。

NSF発症率： 混用されていない症例*の報告はないが使用経験が限られている。

特殊機能： 10%がタンパク質と結合し50%が肝細胞によって排泄される臓器特異性の造影剤。診断結果は細胞外液性Gd造影剤よりも少ない投与量で達成される。

血清クレアチニン(eGFR)測定： 必須ではない。

* 以下の記述を参照

Gd造影剤投与後の迅速な血液透析

- ・ 少なくとも9時間の血液透析(3セッション)がGd造影剤の除去に必要とされる。血液透析の有効性は多くの因子によって変わりやすい。
- ・ 迅速な血液透析がNSFを防ぐという証拠は無い。
- ・ 既に透析されている患者にはGd造影剤検査後の透析を予定することは役立つ可能性がある。しかし、これはオプションであり、重要な診断情報の取得を遅れさせるべきではない。
- ・ Gd除去の単一の目的のための透析の開始は、すでに代償療法としての透析が安定していない患者には推奨されない。その治療自体によって深刻な病的状態になることもあり、それは最も安定なGd造影剤によるNSF発症のリスクよりも高い。

定義

混用されていない(Unconfounded)： ‘混用されていない’症例については、単一のGd造影剤がNSF発症前に投与されている。

混用されている (Confounded) : もし2つの異なった種類のG d造影剤がそれぞれ8週間以内 (それよりも長いかもしれない) に注射されていたならば、どちらの造影剤がNSF発症を引き起こしたかを確実に決定することができないので、その状況は混用されている (Confounded) と記載されている。しかしながら、原因となったであろう造影剤は、他の混用されていない状況でNSFを引き起こしている造影剤である可能性が高い。

原因造影剤 (Triggering agent) : NSFの原因造影剤として記述されるためには、G d造影剤投与後の深部の皮膚生検など、適切な記録によって立証されたNSF症例が少なくとも5から10例なければならない。

慢性腎疾患 (Chronic kidney disease: CKD)

CKD 1 : $GFR > 90 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$

CKD 2 : $GFR > 60 - 90 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$

CKD 3 : $GFR > 30 - 60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$

CKD 4 : $GFR > 15 - 30 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$

CKD 5 : $GFR < 15 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ and/or 血液透析もしくはその可能性

ガイドライン : Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)

定義	NSFは一部のガドリニウム造影剤 (Gd-CM) に対する重篤な遅発型の身体組織の線維化反応である。
臨床的特徴	<ul style="list-style-type: none"> NSFは投与後2 - 3ヶ月以内に発症するかもしれない。 足や手の発赤、疼痛や、掻痒を伴う、手足の腫脹に始まる。 皮膚と皮下組織、時には内臓の線維化病巣へ進展する。 致命的な症例もある。
患者に関連したリスクファクター	<ul style="list-style-type: none"> 透析患者を含む腎不全。 1歳未満, 腎機能が未成熟なため。 <p>注 :</p> <ol style="list-style-type: none"> NSFはGFR $60 \text{ mL} / \text{min}$以上の患者には報告されていない。 その他の可能性のある補助因子の役割は証明されていない。
造影剤との関連性	<ul style="list-style-type: none"> 安定性の低いGd造影剤。 NSFはGadodiamide、Gadopentetate Dimeglumine、Gadoversetamideの投与後に起こっている。
Gd造影剤投与前の血清クレアチニン値の測定	<ul style="list-style-type: none"> すべての患者において必要なわけではない。 もしもNSF発症に関連したGd造影剤を使用するならば必須。
リスク患者へのNSFのリスク軽減のために	<ul style="list-style-type: none"> NSFの発症に関連していない造影剤の使用。 診断検査を達成するために可能な最小限の投与量の投与。 次のGd造影剤投与まえに少なくとも1週間は間隔を開ける。 Gadodiamide、Gadopentetate Dimeglumine、Gadoversetamide は使用しない。

	注： リスク患者に対して、臨床的に重要なMRI検査を否定するものではない。
X線検査	・ X線検査にGd造影剤を使用しないこと。
妊娠中の患者	もしGd造影剤の使用が必要不可欠な場合、妊婦の腎機能がどうであれ、胎児を守るため最も少ない投与量で最も安定性の高いGd造影剤を選択すること。