

“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”
改訂のお知らせ(2009年9月2日)

NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会
(日本医学放射線学会・日本腎臓学会)

平成20年7月25日に、NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会(日本医学放射線学会・日本腎臓学会)から、“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”を公表いたしました。その後、当委員会までいくつかのご意見をいただき、また新たな研究結果なども報告されたことにより、一部改訂すべきと考えられる点ができました。

今回の改訂における主な変更点は以下の通りです。

1. ガドリニウム造影剤は、本来の目的以外に使用してはならない点を明確にしました。
2. 原則としてガドリニウム造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき病態を明確にしました。
3. 透析症例、GFR が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の慢性腎不全症例、あるいは急性腎不全症例で、やむを得ずガドリニウム造影剤を使用する場合における対応を記載しました。
4. 付表を追加し、ガイドライン理解の助けとしました。

なお、本ガイドラインに対するご意見ならびにご質問は、日本医学放射線学会・日本腎臓学会 NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 (nsfguideline@radiology.or.jp) までお寄せ下さい。

以上

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 (第2版:2009年9月2日改訂)

NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 (日本医学放射線学会・日本腎臓学会)

【はじめに】

重篤な腎障害のある患者へのガドリニウム造影剤使用に関連して、腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis:以下、NSF)の発症が報告されている。NSFはガドリニウム造影剤の投与数日から数ヶ月後、時に数年後に皮膚の腫脹や硬化、疼痛などにて発症する疾患であり、進行すると四肢関節の拘縮を生じて活動は著しく制限される。現時点での確立された治療法はなく、死亡例も報告されている。本ガイドラインはNSFのさらなる発生を防ぐことを目的としたものであり、ガドリニウム造影剤の使用にあたっては、以下の方針を推奨する。

【本文】

1. ガドリニウム造影剤は、腎障害の有無にかかわらず、診断のために不可欠と考えられる場合にのみ使用されるべきであり、投与にあたっては各々の医薬品添付文書に則り、用法、用量を厳守すること。また、CTや血管造影などのX線検査のための造影剤として、ガドリニウム造影剤を使用してはならない。
2. 造影MRI検査にあたっては、緊急検査などでやむを得ない場合を除き、腎機能(糸球体濾過量:GFR)を評価すべきである。臨床的には、性別、年齢、および血清クレアチニン値から推算GFR(推算糸球体濾過量:以下、eGFR)を算出して腎機能を評価することが推奨される(参考1)。なお、血清クレアチニン値は、できるだけ造影MRI検査日直近のデータを使用する。
3. 原則としてガドリニウム造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき病態として以下のものがある。
 - 長期透析が行われている終末期腎障害
 - 非透析例でGFRが30mL/min/1.73m²未満の慢性腎不全
 - 急性腎不全
4. 上記3に該当するが、やむを得ずガドリニウム造影剤を使用しなければならない場合には、NSF発症報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けるのが賢明である

う(参考2)。

5. GFRが30 mL/min/1.73m²以上、60mL/min/1.73m²未満の場合には、ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が必ずしも高くないとする意見もあるが、実際にNSF発症の報告もあり、ガドリニウム造影MRI検査による利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定する必要がある。なお、使用に当たっては必要最少量を投与すべきである(参考2)。

6. GFRが60mL/min/1.73m²以上の場合には、ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が高いとする根拠は乏しい。

7. 既にNSFと診断されている症例には、ガドリニウム造影剤は投与すべきではない。

8. NSFならびにNSFとガドリニウム造影剤使用との関連については、いまだ十分に説明されておらず、本ガイドラインは現時点で知り得た事実に基づくものである。今後新たな知見が得られることにより、本ガイドラインの内容は適宜変更されるものである。

【参考】

1. eGFRに関する諸注意

1) 日本人を対象とした以下の推算式を用いるのが望ましい。

$$\text{男性: eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

$$\text{女性: eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$$

2) 急性腎不全では腎機能が安定していないので、eGFRによる評価は行うべきではない。

3) GFR推算式は成人用であり、18歳未満には適応されない。

4) GFR推算式は妊娠中には適応されない(妊娠時の実測GFR データがない)。

5) eGFRの正確度はGFR実測値の±30%の間に75%の症例が含まれる程度である。正確な腎機能評価が必要な場合にはGFR(イヌリンクリアランス)、Ccr(クレアチニンクリアランス)を実測する。CcrはGFRより高値となるので×0.715で補正し、1.73m²の体表面積補正值で評価を行う。

6) 筋萎縮のみられる患者(長期臥床などによる廃用性萎縮や筋ジストロフィー症、多発性筋炎、筋萎縮性側索硬化症などの筋萎縮性疾患)などクレアチニン産生量低下が認められる症例では、GFRが高く推算される。

7) 極端な体型、低栄養状態の症例、浮腫、胸水、腹水などの体液貯留時には誤差が大きくなる可能性がある。

8) 血清クレアチニン値の変動に関する以下の点に留意する。

血清クレアチニン値には10%程度の日内変動がある。

血清クレアチニン値は、激しい運動時や肉の大量摂取時には上昇し、タンパク摂取制限時には低下する。

シメチジン、トリメトプリムは尿細管のクレアチニン排泄を減少させ、血清クレアチニン値を上昇させる可能性がある。

2. NSFの発症確率を正確に推計することは容易ではなく、ガドリニウム造影剤間におけるNSFのリスクの差は、はっきりしない。しかし、現在までに入手可能なデータを見る限りにおいては、Gadodiamide (Omniscan) に最も報告が多く、腎障害患者あるいは透析患者に投与された場合の発症確率は概ね5%以下と推定される。次いで、Gadopentetate dimeglumine (Magnevist) に報告が多く、Gadoteridol (ProHance)、Gadoterate (Magnescope) によるNSF発症の報告はほとんどない。

3. NSF発症の確率を高める可能性のある因子として、ガドリニウム造影剤の大量投与あるいは反復性投与などがあげられる。そのほか、大きな組織障害(活動性感染症、動静脈血栓症、大きな外科手術など)、肝移植後または肝移植待機中の腎機能低下患者、エリスロポエチンの併用なども報告されている。

4. 腹水や羊水など体腔内に液体貯留が認められる場合には、ガドリニウム造影剤が長期間滞留する可能性があるため、ガドリニウム造影剤の使用については慎重であるべきである。

【参考文献】

1. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; Collaborators developing the Japanese equation for estimating GFR. Revised equations for estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992.
2. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 日本腎臓学会編. 東京医学社 2009
3. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. Eur J Radiol 2008; 66:230-234.
4. Penfield JG, Reilly RF. Nephrogenic systemic fibrosis risk: is there a difference between gadolinium-based contrast agents? Semin Dial 2008; 21:129-134.
5. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2:264-267.

6. 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* 2008; 43:141-144.
7. Reilly RF. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:747-751.
8. Wertman Ba R, Altun E, Martin DR, et al: Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis: Evaluation of Gadolinium Chelate Contrast Agents at Four American Universities. *Radiology* 2008; 248: 799-806.
9. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000 1001.
10. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 209 212.
11. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, et al. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647 649.
12. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148 157.
13. Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* 2008; 248:807-816.
14. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Incidence, Associations, and Effect of Risk Factor Assessment: report of 33 cases. *Radiology* 2009; 250: 371-377.
15. Hope TA, Herfkens RJ, Denianke KS, et al. Nephrogenic systemic fibrosis in patients with chronic kidney disease who received gadopentetate dimeglumine. *Invest Radiol* 2009; 44: 135-139.
16. Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, et al. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 3179 3185.
17. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 856-863.

付表

透析患者	急性腎不全患者	慢性腎臓病患者		
		GFR (mL/min/1.73m ²)		
		0-29	30-59	60 ≤
<p>原則としてガドリニウム造影剤は使用しない (やむを得ず使用する場合には、 NSF 発症報告の多い造影剤の使用を避ける)</p>			<p>利益と危険性とを 慎重に検討し、 最小量を使用する</p>	<p>危険性が高いとする 根拠には乏しい</p>
		5 or 4	3	2 or 1
		CKD stage		