

# 安全情報

平成 19 年(2007 年)3 月  
日本医学放射線学会  
日本磁気共鳴医学会

## ガドリニウム含有造影剤と Nephrogenic Systemic Fibrosis

ガドリニウム含有造影剤と腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis;NSF)について、U.S. Food and Drug Administration (FDA)および英国当局 UK Commission on Human Medicine (CHM)および欧州医薬品安全性監視作業部会(Pharmacovigilance Working Party;PhVWP)の Committee for Medical Products for Human Use (CHMP)より、以下の安全性情報が出ております。

腎性全身性線維症(NSF)とは、1997年に提唱された疾患です。皮膚が線維化する異常が腎不全患者のみに発症したことから、以前は腎性線維化性皮膚症(NFD)と呼ばれておりました。稀な疾患とされておりますが、皮膚の硬化が主体の多臓器繊維化性疾患であり、死に到ることもあります。現在、発症の機序や原因は不明ですが、重症腎障害患者のMRI検査におけるガドリニウム含有造影剤使用との関係が示唆されています。

現在、米国 FDA はガドリニウム含有造影剤に関して、医療従事者と患者に対し以下のように注意喚起しております。

- 中等度から末期の腎疾患患者がガドリニウム含有造影剤によるMRIもしくはMRAを受けると、NSF/NFDが発症し、衰弱から死に至ることもある。
- NSF/NFDの可能性が考えられる患者は主治医に連絡すること。NSF/NFDを発症している患者には、皮膚のつっぱりや硬化を認め、臓器の癒痕化が見られる場合もある。以下のような状態も、NSF/NFDの徴候である。

皮膚の灼熱、掻痒、腫脹、硬化、つっぱり、皮膚の赤色もしくは黒色斑。

白眼の黄色斑点。

腕、手、脚、足を動かすまたはその伸展に困難が伴う。関節の硬直。

寛骨もしくは肋骨の深部痛、筋力低下。

- 中等度から末期の腎疾患患者で画像検査が必要である場合、可能な限りガドリニウム含有造影剤によるMRIやMRA以外の画像法を選択すること。ガドリニウム含有造影剤を投与しなければならない場合は、MRIもしくはMRA後の即時透析を考慮すること。

また、欧州医薬品庁 MHRA は、現在分かっている根拠に基づき、添付文書の記載を次のように定めるよう推奨し、販売会社による検討が行われています。

## 1) オムニスキャン(ガドジアミド)

### 禁忌

ガドジアミドは、高度な腎障害患者( $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )および肝移植を受けた/待機中の患者には投与をしないこと。

### 使用にあたっての特別な警告および特別な使用上の注意

高度な腎障害患者および肝移植患者。

高度な腎障害患者( $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )および肝移植を受けた/待機中の患者において、ガドジアミドおよびいくつかの Gd 含有造影剤使用と関連のある NSF が報告されている。従って、このような患者ではオムニスキャンを投与しないこと。

新生児および乳児における使用。

新生児および 1 歳までの乳児における腎機能が未熟であるため、このような患者に対しては、綿密な検討後にのみ投与すること。

### 副作用

オムニスキャンによる NSF が報告されている。

## 2) オムニスキャン以外の Gd 造影剤

### 使用にあたっての特別な警告および特別な使用上の注意

高度な腎障害患者( $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )において、Gd 含有造影剤使用と関連のある NSF が報告されている。(製品名)投与により NSF が発現する可能性があるため、このような患者に対しては、綿密な検討後にのみ投与すること。

### 副作用 (NSF が報告されている製品)

NSF が報告されている。

### 参考リンク

- 1) <http://www.icnfd.org/>
- 2) [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium\\_agents.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm)
- 3) [http://www.esur.org/nephrogenic\\_Fibrosis.39.0.html](http://www.esur.org/nephrogenic_Fibrosis.39.0.html)

## 日本人e-GFR=30mL/min/1.73m<sup>2</sup>→血清クレアチニン値換算表

<b>男性</b>	日本人eGFR(男) = $186.3 \times (\text{血清Cr})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times 0.881$
<b>女性</b>	日本人eGFR(女) = $186.3 \times (\text{血清Cr})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times 0.881 \times 0.746$

今井圓裕ほか: 臨床検査 50(5): 499-503, 2006

値は四捨五入

年齢	Scr(mg/dL,eGFR=30,♂)	Scr(mg/dL,eGFR=30,♀)	年齢	Scr(mg/dL,eGFR=30,♂)	Scr(mg/dL,eGFR=30,♀)
1	4.36	3.38	51	2.18	1.69
2	3.86	2.99	52	2.18	1.69
3	3.59	2.79	53	2.17	1.68
4	3.42	2.65	54	2.16	1.68
5	3.29	2.55	55	2.15	1.67
6	3.18	2.47	56	2.15	1.67
7	3.10	2.40	57	2.14	1.66
8	3.02	2.35	58	2.13	1.66
9	2.96	2.30	59	2.13	1.65
10	2.91	2.26	60	2.12	1.65
11	2.86	2.22	61	2.12	1.64
12	2.82	2.19	62	2.11	1.64
13	2.78	2.15	63	2.10	1.63
14	2.74	2.13	64	2.10	1.63
15	2.71	2.10	65	2.09	1.62
16	2.68	2.08	66	2.09	1.62
17	2.65	2.06	67	2.08	1.61
18	2.62	2.03	68	2.08	1.61
19	2.60	2.02	69	2.07	1.61
20	2.57	2.00	70	2.07	1.60
21	2.55	1.98	71	2.06	1.60
22	2.53	1.96	72	2.06	1.59
23	2.51	1.95	73	2.05	1.59
24	2.49	1.93	74	2.05	1.59
25	2.48	1.92	75	2.04	1.58
26	2.46	1.91	76	2.04	1.58
27	2.44	1.89	77	2.03	1.58
28	2.43	1.88	78	2.03	1.57
29	2.41	1.87	79	2.02	1.57
30	2.40	1.86	80	2.02	1.57
31	2.38	1.85	81	2.01	1.56
32	2.37	1.84	82	2.01	1.56
33	2.36	1.83	83	2.00	1.55
34	2.35	1.82	84	2.00	1.55
35	2.33	1.81	85	2.00	1.55
36	2.32	1.80	86	1.99	1.55
37	2.31	1.79	87	1.99	1.54
38	2.30	1.78	88	1.98	1.54
39	2.29	1.78	89	1.98	1.54
40	2.28	1.77	90	1.98	1.53
41	2.27	1.76	91	1.97	1.53
42	2.26	1.75	92	1.97	1.53
43	2.25	1.75	93	1.96	1.52
44	2.24	1.74	94	1.96	1.52
45	2.23	1.73	95	1.96	1.52
46	2.22	1.73	96	1.95	1.52
47	2.22	1.72	97	1.95	1.51
48	2.21	1.71	98	1.95	1.51
49	2.20	1.71	99	1.94	1.51
50	2.19	1.70	100	1.94	1.50

# 腎疾患例におけるガドリニウム系 MRI 造影剤と腎性全身性線維症(NSF)の関連性について

2007年5月

## 1. 腎性全身性線維症(NSF)とは

腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis; 以下NSF)は、1997年に同定され、2000年に文献報告された比較的新しい疾患です<sup>1)</sup>。透析患者をはじめとする腎障害を有する患者に発現し、皮膚の肥厚・拘縮をとめない、関節の可動域低下により歩行困難となることもある疾患です(図1)。当初皮膚疾患と考えられていたことから腎性線維化皮膚症(Nephrogenic Fibrosing Dermopathy: NFD)と呼ばれていましたが、その後症状が全身臓器に及ぶことが判明し、NSFと呼ばれるようになりました。以下にその主な特徴を挙げます<sup>2)-6)</sup>。

**【症状】** 組織中のコラーゲン沈着が増加し、皮膚組織の肥厚、硬化、時に変色が認められる。この皮膚症状は四肢遠位側に初発することが多いが、躯幹部へ波及することもある。患者の愁訴としては痛み、搔痒がある。また、皮膚の肥厚・硬化により関節の拘縮に陥り、可動範囲が狭まる為に(下肢の場合)歩行困難となる場合もある。症状(線維化)は、皮膚以外の臓器(肺、肝、筋、骨、横隔膜、腎、心臓等)にも波及することが剖検所見などから近年明らかとなった。患者の最大5%程度が急速な病状進展と劇症化の経過をたどるとされ、死亡に至る例も報告されている。

**【疫学的背景】** 全世界においてこれまでに数百例程度報告されている比較稀な疾患であるとされている。男女差は認められず、一般に中年年齢域の患者が多いが、高齢者や小児においても認められている。症例の多くは北米・ヨーロッパを中心に報告されているが、現在のところ明確な人種差は認められていない。全例が腎疾患を有し、その多くが透析患者および高度腎障害例である。

**【原因】** 透析患者において多く認められることから透析液の影響の他、凝固能異常、エリスロポエチン高用量投与、血管手術、リン脂質抗体異常などが原因として検討されてきたが、これまでのところ、病因として明確な単一の因子は明らかとなっていない。腎機能の回復(内科的治療や腎移植等)により、症状が緩解あるいは進行が停止する場合があるため、腎機能が何らかの形で関与しているものと考えられており、腎排泄される内因性あるいは外因性の物質が関与する可能性も疑われている。近年、ガドリニウム系造影剤との関連が指摘された。

**【診断】** 最終的な診断は皮膚の外観所見・触診に加えて皮膚生検が必要とされている。特異的な病理組織所見としては、肥厚したコラーゲン束、ムチン沈着、線維芽細胞と弾性線維の増殖、CD34/プロコラーゲン I 陽性細胞の増加等が認められ、炎症所見は一般に乏しいとされている。

**【治療】** 種々の治療法が試みられているが、有効な治療法は現在のところ確立していない。これまでに報告されている治療法としては、体外循環光療法(photopheresis)、サリドマイド、ステロイド、シクロスポリン、インターフェロン- $\alpha$ 、腎機能回復処置(腎移植等)などがある。



図1. NSF患者における広範な皮膚の肥厚; たびたび肥厚性の色素沈着を伴い、著明な丘疹や皮下結節を呈する例もある

*Extensive thickening of the skin, often associated with brawny hyperpigmentation, and in some cases, distinct papules and subcutaneous nodules.*

Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. Available at <http://www.icnfd.org>. Accessed 05/02/2007.

## 2. ガドリニウム系 MRI 造影剤と NSF の関連性について

### ■ガドリニウム系 MRI 造影剤と NSF

2006年4月、オーストリアの泌尿器科医Grobnerは、自施設において約2年間に造影MRI検査を施行した9例の終末期腎疾患例のうち、5例において検査約2~4週間後にNSF/NFDの症状を示す皮膚変化が出現したことを報告しました<sup>7)</sup>。腎機能低下以外にはガドリニウム系造影剤が患者に共通する因子であったため、ガドリニウム系造影剤がNSF発症に関連する可能性を初めて示唆したものです。

2006年5月、デンマークの厚生当局(Danish Medical Agency)は自国で最近4年間にガドリニウム系造影剤を投与された重篤な腎障害患者において、NSF発症が20例報告されているとして、先述のオーストリアからの文献報告<sup>7)</sup>における5例とあわせて計25例について情報を発出しました<sup>8)</sup>。

また2006年6月、米国FDAは「Gadolinium-containing Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance」と題する公衆衛生勧告を発表し、ガドリニウム系造影剤を用いて造影MRIを受けた重篤な腎障害患者におけるNSF/NFD発症についてFDAに報告するよう医療関係者・患者に求めました。さらにFDAは同年12月に、「ガドリニウム含有造影剤とNephrogenic Fibrosing Dermopathyに関する公衆衛生勧告」、「ガドリニウム含有造影剤に関するQ&A」、「MRI用ガドリニウム系造影剤に関する医療専門家向け情報」を更新して発表しました<sup>9)</sup>。この更新情報には同年12月21日時点で、ガドリニウム系造影剤を用いたMRI検査後にNSFを発症した中等度~終末期腎疾患患者90例の報告を受けていることが記載されています。

2007年2月、欧州医薬品庁(EMA)の医薬品安全性監視ワーキングパーティー(European Pharmacovigilance Working Party: PhVWP)は、重篤な腎障害患者におけるNSFとガドリニウム系造影剤との間に因果関係があることが示唆される、として勧告情報を発表しました<sup>10)</sup>。この中でPhVWPは製造業者に対しガドリニウム系造影剤に伴うNSF発症に関して、すべての製品の添付文書に注意喚起の記載を追加するよう勧告しております。

またこれまで、ガドリニウム系造影剤投与後のNSF発症に関して症例・研究報告が文献、学会等で相次いで発表されています。現在までに得られている主要な知見・見解を表1にまとめました。

- ガドリニウム系造影剤投与を受けていない透析患者において、NSFの発症は認められなかった<sup>11)12)</sup>
- 米国エール大学が管理する国際的なNSF Registry (<http://www.icnfd.org>; 2007年3月時点で215症例以上)に登録されているNSF症例の殆どにガドリニウム系造影剤投与歴が確認された(投与歴不明例を除く)<sup>6)9)</sup>
- 現在報告されているNSF症例のほとんどは高度~終末期腎不全患者であり、その多くは透析患者である<sup>6)9)14)</sup>
- 造影剤投与後、NSF症状が認められるまでの期間は数日~数カ月の例が多いが、それ以上の期間経過後の報告もある<sup>6)9)</sup>
- ガドリニウム系造影剤の種類により報告されているNSF症例数に違いがあるものの、これまでに投与後発症報告のないガドリニウム系造影剤製剤に関してもNSF発症の可能性があると考えられるため、同様の注意を払うべきであると考えられている(米国FDAほか)<sup>6)9)10)13)</sup>
- ガドリニウム系造影剤投与に関して特に注意を払うべき患者腎機能の基準に関しては現在のところ当局・研究者間で相異がある<sup>6)9)10)13)</sup>。特に中等度の腎障害患者においては、造影MRIによる画像診断の便益とリスクを考慮すべきとの意見も示されている<sup>6)13)14)</sup>。
- 造影剤投与後に透析(HD)を行って造影剤を除去することによりNSF発症を予防・低減することが可能か否かについては専門家間の議論があり、一定の見解を得ていない<sup>6)9)10)12)13)</sup>。また、透析用血液アクセスのない患者において造影剤除去のみを目的として透析を導入することのリスク・便益評価についても議論がある<sup>6)13)</sup>。

表 1. 文献・学会発表, その他情報における主要な知見・見解

## ■推定機序と危険因子

腎機能正常例においてガドリニウム系造影剤は静脈内投与後 24 時間で投与量の 90%以上が尿中排泄されます<sup>15)</sup>。一方、透析患者、腹膜透析患者、腎障害例では造影剤の排泄が遅延し、血中消失半減期が延長するとされています<sup>16)</sup>。NSFが腎障害患者においてのみ認められることから、体内に残存する造影剤の含有成分が原因と考えられていますが、現在のところ、造影剤分子(ガドリニウム-キレート複合体)、ガドリニウム単体、キレート単体(あるいはこれらの組み合わせ)のいずれが原因となっているかは完全には明らかになっていません。しかしながら、造影剤分子(ガドリニウム-キレート複合体)の物理化学的安定性に関する考察<sup>6)10)-12)</sup>や、NSF患者においてガドリニウム系造影剤投与数カ月後の患部生検組織中にガドリニウム含有沈着物が検出された事実<sup>17)18)</sup>などから、遊離した単体のガドリニウムの影響によるものとの意見があります<sup>6)</sup>。単体のガドリニウム(特に3価イオン)はカルシウムイオンが関与する生体反応(神経・筋活動、凝固系等)に影響を及ぼすこと等が知られています。

腎障害例においてガドリニウム系造影剤投与後のNSF発現率は現在のところ約 3~5%程度と推測されている<sup>6)8)11)</sup>ことから、腎障害・造影剤以外の因子も関与している可能性も考えられています。これまでのところ、アシドーシス<sup>7)</sup>、炎症/血栓傾向(外科的手術後、既存の感染、血管イベント、血栓症等)<sup>19)</sup>、肝障害の並存(肝腎症候群)<sup>12)</sup>などが報告されていますが、完全には実証されていません。