

Kidney International Vol.68(2005), pp.2256-2263

**The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy:
A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients**

Richard Solomon

Fletcher Allen Health Care, Burlington, Vermont

造影剤誘発性腎症発現における浸透圧の役割：
高リスク患者に対する血管造影剤の系統的再検討

山形大学医学部附属病院放射線部 山田 金市

この論文は、高リスク患者に心血管または抹消血管造影が行われた場合の造影剤誘発性腎症 (CIN) の発現に、造影剤の浸透圧や粘調度、他の要因がいかに関係しているか統計的な資料から再検討したものである。

この論文を解説する前に予備知識として、少し基礎的なことを述べたいと思う。最初に浸透圧の測定には氷点降下法を用いる。式は省略する。浸透圧の単位はオスモル (Osm) であり、1 Osm は 6.022×10^{23} 個の粒子 (イオン又は分子) が水 1 kg 中に存在する濃度である。浸透圧比は日本薬局方では 0.9w/v % 塩化ナトリウム溶液の浸透圧 (約 280mOsm/kg H₂O) に対する試料の浸透圧比をいう。粘調度とは液体が一定方向に運動し、その流れに垂直な方向に速度の差があるとき、その流れに平行な平面の両側に内部摩擦力が生じることをいう。粘調度の単位は通常ミリパスカル秒 (mPa・s) で表す。(以上造影剤要覧より、SCHERING 編)

ここで比較された造影剤は特に、非イオン性モノマー型造影剤イオパミドール (商品名イオパミロン)、同型造影剤イオヘキソール (商品名オムニパーク)、非イオン性ダイマー型造影剤イオディキサノール (商品名ビジパーク) である。以下、本文を紹介する。

背景：高リスク患者に心血管または末梢血管造影が行われた場合の造影剤誘発性腎症 (CIN) に、造影剤 (CM) の浸透圧が関与することが、高浸透圧性 CM (>1500mOsm/kg) と低浸透圧性 CM (550~850mOsm/kg) の比較試験、および最近行われた血漿と等張の CM (イオディキサノール、290mOsm/kg) と低浸透圧性 CM (イオヘキソール、844mOsm/kg) との比較試験の結果から示唆されている。

方法：等浸透圧または低浸透圧性非イオン性 CM の動脈内投与を受けた腎機能障害例における CIN に関する比較試験を系統的に調べ、それらの試験から収集したデータの系統的再検討を行い、CM 浸透圧が CIN 発現に対する予測因子であるか否かを決定した。

結果：17 の比較試験が選択基準を満たし、合計 1365 例が解析対象となった。全般的な CIN 発現頻度は 16.8% であった。多変量ロジスティック回帰モデルから、CIN リスクは等浸透圧性のイオディキサノールと低浸透圧性のイオパミドール (796mOsm/kg) とでほぼ等しいことが示された。イオディキサ

ノールおよびイオバミドールの CIN リスクは、イオヘキソールと比較して有意に低かった。イオヘキソールによる CIN 発現頻度は、イオバミドールと比べて有意に高かったが、その浸透圧はほぼ等しい。

以上のデータから、少なくとも浸透圧が 800mOsm/kg 以下の造影剤の場合、CIN の原因に浸透圧以外の要素が重大な役割を果たしていることが示唆される。

[本文]

造影剤誘発性腎症 (CIN) は、ヨード造影剤投与後、急性に腎機能が低下する。CIN 発症は、血清クレアチニン (SCr) 値が、ベースライン値に対して一過性に上昇することにより定義づけられる。患者の CIN 発症点の定義は、臨床試験によって異なる。大多数の臨床試験で、CIN は SCr のベースラインから 25% 以上の相対的上昇または 0.5mg/dL 以上の絶対的增加によって定義されている。この定義に基づくと、CIN の全般発現頻度は 0.6% ~ 2.3% と推定される。心血管疾患患者が血管造影を受ける場合、CIN の発現頻度は高く、3.3% ~ 14.5% に及ぶ。大多数の症例で、SCr はヨード造影剤 (CM) 使用から 24 ~ 48 時間以内に上昇し、7 ~ 10 日後までにベースライン値またはベースライン値付近まで回復する。血管造影を受ける患者の 0.3% ~ 0.7% は、CIN のため透析が必要となる。透析を要する急性腎不全を発症する患者のほとんどで、ヨード造影剤使用の 24 時間後には、既に SCr が有意に上昇している。造影剤誘発急性腎不全を発症する患者は、入院中および 1 年後の死亡リスクが、いずれも有意に高い。既に腎機能低下のある患者は、特に予後不良である。

造影剤は尿細管細胞への直接毒性および腎髄質虚血によって腎毒性を引き起こす。CM に関するこれまでの解析から、高リスク患者では、イオン性高浸透圧造影剤の方が非イオン性低浸透圧造影剤を使用することによって CIN リスクが高いことが示された。このことから、浸透圧が CM による腎毒性を引き起こす、いわゆる「浸透圧毒性 (osmotoxicity)」という一般的概念が生まれた。被験者は軽度 ~ 中等度の腎不全 (平均 SCr ベースライン値 1.5 ~ 1.6mg/dL) 糖尿病患者で、心血管または末梢血管造影を受けた。CIN 発現頻度は、等浸透圧性造影剤のイオディキサノール (290mOsm/kg) の場合、低浸透圧性造影剤のイオヘキソール (844mOsm/kg) と比べて有意に低かった。この試験結果に基づくと、既に腎機能低下のある患者に対して、等浸透圧性造影剤は低浸透圧性 CM よりも腎傷害を引き起こしにくいということが示唆される。

方法

医用データベースの電子検索および我々の選択基準を満たす総説からの参考文献リストの再検討により、試験を特定した。「造影剤」、「腎毒性」、「総説」のキーワードを用いて MEDLINE のオンライン検索を行い、ヨード CM の血管内投与後の CIN に関する合計 81 報の総説を特定した。さらに、引用された参考文献を検討し、このうち 7 報を選択した。

その抽出方法、基準は省略する。

結果

CIN 発現頻度はイオヘキソールで 10% ~ 37%、イオバミドールで 6% ~ 25%、イオキシランで 45%、イオプロミドで 11% ~ 13%、イオメプロールで 20%、イオペンツールで 50% であった。

非イオン性モノマー群から、その造影剤を使用した試験のサンプルサイズが限られているという理由で、イオプロミド、イオメプロールまたはイオキシランを除いたところ、CIN 発現頻度 (16.8%) に大差は生じなかった。また、イオヘキソールによる CIN 発現頻度は、その他全ての非イオン性モノマーと比べて高かった。

イオバミドールによる CIN 発現頻度は 11.3% であった。イオバミドールを解析から除外すると、残る全ての非イオン性造影剤による CIN 発現頻度は 19.2% (185 / 965) に上昇した。イオバミドールによる CIN 発現頻度は、他の全ての造影剤による CIN 発現頻度と比べて、有意に低かった。また、イ

オバミドールによる CIN 発現頻度は、その他全ての非イオン性モノマーによる CIN 発現頻度と比べて有意に低かった。

イオバミドールとイオヘキソール、イオディキサノールとイオヘキソールの間でも、有意差が認められた。

考察

我々の解析結果から、造影剤間でみられる CIN 発現頻度の違いは、CM の浸透圧の差だけで説明できるものではない。先に行われた解析において、既に腎不全（クレアチニン > 1.35mg / dL または推定 GFR < 70mL / 分）を発症している患者を除き、浸透圧の異なる造影剤間で CIN 発現頻度の差を検出しなかった。

CIN の機序は多元的である。実験から、CIN は、腎尿細管上皮細胞への直接毒性作用と造影剤による腎髄質虚血の双方に起因することが示唆されている。浸透圧以外の要素（例えば粘性、親水性）が CM の毒性作用に関与する可能性が考えられる。イオヘキソールは、他の非イオン性モノマーよりも近位尿細管空胞化および毛細血管うっ血に対する毒性が強かったという所見は注目に値する。これらの組織学的変化と RBF および GFR における機能的変化との関係は不明である。

我々の解析から、等浸透圧性造影剤（290mOsm/kg）のイオディキサノールによる CIN 発現頻度はイオヘキソール（844mOsm/kg）より低いことが示唆されている。しかし、イオディキサノールによる腎毒性が、もう一つの低浸透圧性 CM であるイオバミドール（796mOsm/kg）より有意に低いようには思われない。異なる CM 間で観察された CIN 発現頻度の差は、患者年齢、ベースラインにおける腎機能または投与された CM の容積の差によっては説明されなかった。このことから、浸透圧に加えて、個々の造影剤の特徴が腎毒性の誘発において重要であると考えられる。この結論は、動物実験でイオヘキソールの直接尿細管毒性が、同様の浸透圧を示すイオバミドールをはじめとするその他の CM よりも有意に大きいことが認められた。我々の解析において、イオヘキソールによる CIN 発現頻度は、他の全ての低浸透圧性造影剤の場合と比べて実際に高かった。

造影剤溶液の粘性も糸球体濾過率低下および腎髄質血流量低下を引き起こしていると考えられる。イオディキサノールの粘性が大きいため、これら造影剤の腎尿細管内通過時間が短縮され、それによって尿細管圧が亢進し、糸球体濾過率の低下が引き起こされうるということが提唱されている。腎毒性の原因は、浸透圧および粘性の両方にあると考えられる。このことによって、ヒト血漿と等張であるが粘性の高い CM であるイオディキサノールが、血漿よりも高張であるが粘性の低い CM であるイオバミドールと同等の CIN 発現頻度を示す理由が説明されると考えられる。イオヘキソールがイオバミドールより CIN 発現頻度が高い理由もこれにより説明されると考えられる。

本論文より、造影剤によりこれほど多くの CIN が発生しているということは、驚きである。今年度の医学放射線秋期大会で、「造影剤の腎への影響」と題するランチョウセミナーが開催されている。その中で、造影剤による腎障害の原因や予防に関して討論されている。多用される造影剤に警鐘を鳴らしている。これからの注目される話題になりそうである。