

## 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

日本シエリング株式会社

## 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>。



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.icnldr.org>. Accessed 05/02/2007.

〔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、掻痒がある。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的新しい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してい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。



## 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 例の終末期腎疾患患者のうち、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 例とあわせた計 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。

またこれまでに、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る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。

### 3. マグネビストご使用にあたって

マグネビスト製剤の添付文書において、従来より「重篤な腎障害のある患者」を【原則禁忌】の項に記載しております(表2)。

本剤においても重篤な腎障害のある患者においてNSFが発症した報告がありますので、投与のご判断ならびに、特に投与を必要とする場合のご使用にあたっては十分ご留意いただきますようお願い申し上げます。

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はガドリニウム系造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

(1) 一般状態の極度に悪い患者

(2) 気管支喘息の患者

[ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。]

(3) 重篤な肝障害のある患者

[肝機能に影響を及ぼすおそれがある]

(4) 重篤な腎障害のある患者

[本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等、症状が悪化するおそれがある]

#### 【使用上の注意】

##### 8. その他の注意

外国で、重篤な腎障害のある患者において本剤使用後に腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF)を発現した症例が報告されている。

表 2. マグネビスト製剤の禁忌・原則禁忌および【使用上の注意】8. その他の注意

(マグネビスト・マグネビストシリンジ添付文書:2007年5月改訂)

■ 効能・効果、用法・用量、警告・禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照下さい

お断わり: 本文書は文献・学会報告、規制当局発信情報などをもとに事実関係をまとめたものですが、「ガドリニウム系造影剤とNSF」に関しては次々に新しい情報・知見が発表されておりますので、論旨は執筆時点でのものとしてご了解下さい。また内容の判断および引用には文献等原文をご参照下さいますようお願い申し上げます。

## 【参考資料】

---

- 1) Cowper SE et al. : Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. **Lancet** 356(9234):1000-1001(2000)
- 2) Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. Available at <http://www.icnldr.org>. Accessed 05/02/2007.
- 3) Daram SR et al. : Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. **Am J Kidney Dis** 6(4):754-759(2005)
- 4) Cowper SE et al. : Nephrogenic systemic fibrosis - an update. **Curr Rheumatol Rep** 8(2):151-157(2006)
- 5) Mendoza FA et al. : Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. **Semin Arthritis Rheum** 35(4):238-249(2006)
- 6) Kanal E et al. : ACR guidance document for safe MR practices: 2007. **AJR** 188(6) (*in press*) [http://www.ajronline.org/aheadofprint/06\\_06\\_1616.pdf](http://www.ajronline.org/aheadofprint/06_06_1616.pdf)
- 7) Grobner T : Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? **Nephrol Dial Transplant** 21(4):1104-1108(2006); *Erratum in: Nephrol Dial Transplant* 21(6):1745(2006)
- 8) Danish Medical Agency : Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan®. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8931>
- 9) U.S. Food and Drug Administration (FDA) : Information on gadolinium-containing contrast agents. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>
- 10) The UK Commission on Human Medicines and the European Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Gadolinium-containing MRI contrast agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF). [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2030231&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2030231&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
- 11) Marckmann P et al. : Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **J Am Soc Nephrol** 17(9):2359-62(2006)
- 12) Broome DR et al. : Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. **AJR** 188(2):586-592(2007)
- 13) Kuo PH et al. : Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. **Radiology**. 242(3):647-649(2007)
- 14) Radiological Society of North America : Press Releases: MRI contrast agent linked to rare disease. released January 25, 2007 <http://www2.rsna.org/pr/target.cfm?ID=310>
- 15) 吉川宏起ほか: MRI 造影剤 Gd-DTPA (dimeglumine gadopentetate) の臨床第 I 相試験. **画像診断** 6(9):959-969(1986)
- 16) Schuhmann-Giampieri G et al. : Pharmacokinetics and safety of Gd-DTPA in patients with impaired renal function. in **Contrast Media in MRI**, Bydder G et al (Eds.), Medicom Europe, pp313-319(1990)
- 17) High WA et al. : Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. **J Am Acad Dermatol** 56(1):21-26(2007)
- 18) Boyd AS et al. : Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. **J Am Acad Dermatol** 56(1):27-30(2007)
- 19) Sadowski EA et al. : Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. **Radiology** 243(1):148-157(2007)