

糖尿病患者における経皮的冠動脈形成術後、造影剤腎症発症の危険因子

Factorial Analysis for Contrast Induced Nephropathy in Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention

古東 正宜^{1,*} 澤田 隆弘² 志手 淳也² 根宜 典行¹ 吉井 勝¹ 岡本 健吾¹ 新家 俊郎²

Masanobu KOTO^{1,*}, Takahiro SAWADA, MD², Junya SHITE, MD, FJCC², Noriyuki NEGI¹, Masaru YOSHII¹, Kengo OKAMOTO¹, Toshiro SHINKE, MD²

¹神戸大学医学部附属病院放射線部, ²神戸大学医学部附属病院循環器内科

要 約

目的 近年、罹患率が高い糖尿病 (diabetes mellitus; DM) 患者における造影剤腎症 (contrast induced nephropathy; CIN) の危険因子を検討した。

方法 2007年に当院にて施行した経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) 施行患者でデータが収集された201症例の中でDMと診断された93症例について検討した。PCI前血清クレアチニン値 (serum creatinin; S-Cr 値) とPCI施行後5日以内の最も高いS-Cr 値を調べ、前値より0.5 mg/dl以上の上昇、もしくは25%以上の上昇したものをCINと定義した。患者を2群 (CIN群, non-CIN群) に分類し、2群間での患者背景、臨床検査所見について比較し、CIN発症の危険因子を検討した。

結果 CIN群はnon-CIN群と比して、高齢で尿たんぱく陽性、緊急PCI症例の頻度が高かった。またCIN群ではPCI前S-Cr 値が高値で、糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; e-GFR) は有意に低値であり、使用造影剤量も有意に高値であった。多変量解析ではCINの独立した危険因子は高齢、尿たんぱく陽性、低e-GFRで、尿たんぱく陽性が最も強い危険因子であった。

腎機能の正常な患者 (e-GFR > 60 mg/dl) 群についてもサブ解析を行ったが、46例中7例にてCINを発症し、尿たんぱく陽性の頻度はCINを発症しなかった例に比して有意に高値を呈していた [57.1% (4/7), $p = 0.02$]。

結論 今回の検討ではDM患者のCINの強力な独立危険因子は尿たんぱく陽性であった。このような症例では腎機能の正常な時期でもCINを発症しやすくPCI時には、特に注意が必要と考えられる。

<Keywords> 糖尿病
造影剤腎症
経皮的冠動脈形成術

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 181 – 185

背 景

ヨード系造影剤は、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) に必要不可欠な薬剤である。使用する造影剤は、イオン性高浸透圧ヨード造影剤から非イオン性低浸透圧ヨード造影剤に変わり、心臓および循環器系検査に対する悪影響は明らかに低下した¹⁾。しかし副作用

は皆無になった訳ではなく、とくに造影剤腎症 (contrast induced nephropathy; CIN) はPCIや血管内治療後など日常臨床において遭遇する機会が多く、問題となっている。CINは、通常1週間程度で回復する可逆的な腎障害であるがまれに透析が必要な慢性腎不全に至ることがあり、長期予後にも関わるためその予測と予防はとくに重要である。

多くの報告ではCIN発症の危険因子としては、先行する腎機能低下、糖尿病、造影剤の使用量、うっ血性心不全、年齢、末梢血管病変、脱水などが挙げられている^{2,3)}。

今回われわれは現在患者数が増加し、遭遇する機会の多

* 神戸大学医学部附属病院放射線部

650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2

E-mail: koto@med.kobe-u.ac.jp

2010年2月24日受付, 2010年3月19日改訂, 2010年3月24日受理

表1 糖尿病患者 (DM) における CIN 群, non-CIN 群間の患者背景の比較.

変 量	non-CIN 群 (n = 66)	CIN 群 (n = 27)	p 値
年齢 (y.o)	67.6 ± 9.5	73.9 ± 10.8	0.008
性別 (男性; n)	55 (83.3%)	21 (77.8%)	0.74
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	23.3 ± 4.1	0.42
高血圧症 (n)	62 (93.9%)	22 (81.5%)	0.14
高脂血症 (n)	115 (72.8%)	30 (69.8%)	0.84
緊急 PCI 症例 (n)	15 (22.7%)	14 (51.9%)	0.012
造影剤使用量 (ml)	175.0 ± 58.6	208.3 ± 99.5	0.047
PCI 後血液透析 (n)	0 (0%)	2 (7.4%)	0.14
1 年後腎機能障害 (n)	3 (4.5%)	8 (29.6%)	0.002
院内死亡 (n)	0 (0%)	0 (0%)	—

CIN: 造影剤腎症, PCI: 経皮的冠動脈形成術.

い糖尿病 (diabetes mellitus; DM) 患者に注目し, DM 患者における CIN の発症の危険因子について検討した.

方 法

当院での PCI 後の DM 患者における CIN の発症状況を検証するために後ろ向き調査を行った. 対象は, 2007 年に当院にて施行された PCI 患者連続 278 例のうち臨床検査値や使用造影剤量の詳細が不明な患者や慢性透析患者は除外した計 201 例中, DM と診断された 93 症例である. なお DM の診断基準は, ヘモグロビン A1c が 6.4% 以上あるいは血糖降下剤, インスリンを使用している者とした.

DM 患者 93 症例について, 患者背景 (年齢, 性別, BMI [Body Mass Index], 冠動脈危険因子, 緊急 PCI 症例か否か, 造影剤使用量, 術後血液透析が必要となったか否か, 院内死亡の有無), 臨床検査所見 (血清クレアチニン値 [serum creatinin; S-Cr], ヘモグロビン A1c, 糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; e-GFR), コレステロール値, 尿たんぱく定性, 脳性ナトリウム利尿ペプチド) を検討した. 血液透析は乏尿, もしくは高カリウム血症 (血清カリウム値 > 6.5 mEq/ml), アシドーシスの進行した場合で担当医師の判断にて施行した.

1999 年に発行された ESUR (欧州泌尿生殖器放射線医学会) のガイドラインでは CIN の定義は「造影剤投与後にその他の誘因なく, S-Cr 値が造影剤使用前値より 0.5 mg/dl 以

上の上昇, もしくは 25% の上昇を示したとき」とされているため⁴⁾, PCI 前の S-Cr 値と PCI 施行後 5 日以内の最も高い S-Cr 値とを測定し, PCI 後の S-Cr 値が 0.5 mg/dl 以上もしくは 25% 以上の上昇を示した患者を CIN 群, それ以外の患者を non-CIN 群とした.

サブ解析として腎機能の正常な患者 (e-GFR > 60 mg/dl) においても上記項目を比較検討した. また腎機能に関する長期予後として 1 年後の S-Cr 値を測定し, 慢性期に CIN の定義を満たす腎機能障害が残存した症例についても, 上記項目を比較した.

なお, 統計解析法として数値は平均 ± 標準偏差にて表示し, 名義変数の比較は χ^2 検定を用い, 連続変数の 2 群間の比較には Student の *t* 検定を用いた. また CIN 群の独立危険因子は多変量ロジスティック回帰分析で求めた. 性別は例外として, 単変量の *p* 値が 0.05 未満の変量は多変量モデルに含めた. 年齢に関する交絡因子を除外するため, 70 歳をカットオフ値として患者群を層別化し, CIN の危険因子を検討した.

結 果

- DM 患者 93 例中 CIN は 27 例 (29%) に認められた.
- CIN 群, non-CIN 群間の患者背景の比較については表 1 に示した. CIN 群では平均年齢が 73.9 ± 10.8 歳で non-CIN 群より高齢であった (*p* = 0.008). また緊急 PCI 症例も 14 例 (51.9%) で, non-CIN 群に比し高頻度

表2 糖尿病患者におけるCIN群, non-CIN群間の臨床検査所見の比較.

変 量	non-CIN群 (n = 66)	CIN群 (n = 27)	p 値
ヘモグロビンA1c (%)	6.7 ± 1.0	6.4 ± 1.1	0.19
総コレステロール (mg/dl)	169.0 ± 28.8	154.8 ± 40.4	0.15
低比重リポ蛋白コレステロール (mg/dl)	101.8 ± 30.3	94.6 ± 27.4	0.46
高比重リポ蛋白コレステロール (mg/dl)	53.5 ± 31.5	45.2 ± 12.3	0.36
中性脂肪 (mg/dl)	151.0 ± 70.5	175.4 ± 88.5	0.14
PCI前S-Cr値 (mg/dl)	0.91 ± 0.23	1.25 ± 0.60	0.02
糸球体濾過量 (e-GFR) (ml/min/1.73 m ²)	65.4 ± 17.4	52.3 ± 26.0	0.006
尿たんぱく陽性 (n)	8 (12.1%)	19 (70.3%)	< 0.0001
脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/ml)	122.5 ± 172.8	152.7 ± 196.9	0.66

CIN: 造影剤腎症, PCI: 経皮的冠動脈形成術, S-Cr: 血清クレアチニン, e-GFR: 糸球体濾過量. (ml/min/1.73 m²) = 194 × (Age)^{-0.287} × (S-Cr)^{-1.094} × (0.739 if female).

表3 多変量ロジスティック解析による糖尿病患者におけるCINの予測因子の検討.

変 量	オッズ比 (95%CI)	p 値
年齢	1.076 (1.008-1.148)	0.028
性別	2.428 (0.542-10.876)	0.25
糸球体濾過量 (e-GFR)	0.968 (0.939-0.997)	0.03
緊急PCI症例	2.833 (0.142-9.531)	0.09
PCI前S-Cr値	4.918 (0.713-33.952)	0.11
造影剤使用量	1.003 (0.995-1.012)	0.45
尿たんぱく陽性	21.252 (3.877-116.459)	0.0004

e-GFR: 糸球体濾過量, PCI: 経皮的冠動脈形成術, S-Cr: 血清クレアチニン.

であった ($p = 0.012$). 造影剤の使用量はCIN群の方がnon-CIN群よりも有意に高値を呈していた (208.3 ± 99.5 ml vs 175.0 ± 58.6 ml, $p = 0.047$).

- 院内死亡は両群ともに認めなかったが, CIN群の2例において乏尿となりPCI後に血液透析が必要となった. その2症例ともに尿たんぱく陽性を呈していた. 血液透析が必要になった2例では腎機能障害が改善せず, 維持血液透析導入となった.
- CIN群, non-CIN群間の臨床検査所見の比較については表2に示した. CIN群ではnon-CIN群に比しPCI前

S-Cr値が有意に高値であり 1.25 ± 0.60 mg/dl vs 0.91 ± 0.23 mg/dl, $p = 0.02$), e-GFRはCIN群で有意に低値であった (52.3 ± 26.0 mg/dl vs 65.4 ± 17.4 mg/dl, $p = 0.006$). CIN群の19症例 (70.3%) にて尿たんぱく陽性を呈し, non-CIN群よりも有意に高頻度を呈していた ($p < 0.0001$). ヘモグロビンA1c値に関しては有意な差を認めなかった ($p = 0.19$).

- 多変量ロジスティック回帰分析では, 尿たんぱく陽性が最も強力な危険因子であった ($p = 0.0004$) (表3). 年齢で層別化した群での検討にても尿たんぱく陽性は強い危険

因子であった。(70歳未満48例; $p = 0.0002$, 70歳以上45例; $p = 0.0006$).

- 今回、われわれが検討を行ったDM患者群で腎機能正常患者 (e-GFR < 60 mg/dl) は46例であった。このうち7例にてCINを発症したが、高齢で尿たんぱく陽性患者が有意にCINを発症していた(年齢: $p = 0.02$, たんぱく尿: $p = 0.002$).
- PCI年後にCINの定義を満たす腎機能障害が残存もしくは進行した症例は、non-CIN群で3例、CIN群では8例とCIN群で有意に高値を呈していた ($p = 0.002$)。腎機能障害が残存した11例中、9例にてたんぱく尿は陽性を呈していた ($p = 0.002$)。

考 察

CIN発症の危険因子としては、先行する腎機能低下、糖尿病、造影剤の使用量、脱水などがあげられており²⁾、われわれが以前に行った検討でも同様の結果であった³⁾。健康人に非イオン性低浸透圧ヨード造影剤を用いた場合のCINの発症率は2%未満とされるが、何らかの危険因子を有する場合には発症率は増加し12%–50%といわれている。とくにハイリスク群ではPCI後、14.5%にCINを発症すると報告されており²⁾、造影剤使用時には造影剤量を極力減量し、術前の補液を行うなどのなんらかの対策が講じられるべきである。

CIN危険因子の一つであるDMは現在世界規模で増加しており、日本でも2007年の調査によると700万人を超すといわれる。またHisayama Study⁵⁾やJapan Diabetes Complication Study⁶⁾などで報告されているようにDM患者では2–4倍の危険率で冠動脈疾患や脳血管障害、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患を合併し、日常臨床にて造影剤を使用する機会が非常に多い。このため、今回われわれはDM患者についてCIN発症の危険因子を検討した。多変量ロジスティック回帰分析にて判明したCINの独立危険因子は高齢、尿たんぱく陽性、低e-GFRであった。とくに尿たんぱく陽性は強力な危険因子であった。

一般にDM患者では非DM患者に比しe-GFRの低下に伴いCINを発症するリスクが明らかに増加し、さらに同じe-GFRでみた場合もDM患者の方がCINを発症しやすいといわれている⁷⁾。今回のわれわれの検討でも同様にDM患者におけるCINの危険因子の一つは低e-GFRであり、51.1% (24/47) にCINを発症していた。

一方、今回e-GFRが正常なDM患者 (46例) においても7例 (15.2%) にCINを発症した。DM患者の腎機能障害は微小アルブミン尿から始まるといわれており、微小アルブミン尿が出現した時点で早期腎症 (Ⅱ期) と診断される⁸⁾。早期腎症 (Ⅱ期)、顕性腎症前期 (ⅢA期) にはe-GFRやS-Cr値は正常であるかむしろ高値を呈す場合があり、e-GFRやS-Cr値の測定のみではⅡ期やⅢA期の糖尿病性腎症を見逃す可能性がある。今回のわれわれの検討でも早期糖尿病性腎症患者 (e-GFR > 60 mg/dl・尿たんぱく陽性) の44.4% (4/9) にCINを認め、また尿たんぱく陽性がe-GFR低値よりも強力なCINの危険因子であった。今回のわれわれの検討が示すようにDM患者ではe-GFRが低下する以前の早期糖尿病性腎症でも造影剤使用後にはCINを生じる可能性が高く、尿たんぱく定性検査はこれらの患者をスクリーニングし、CINを予測する検査としては非常に重要であると考えられる。

CINは非乏尿性かつ可逆的で血液透析を必要としない症例が大半を占める。今回の検討においては、血液透析が必要になった症例は、CIN27例のうち2例 (7.4%) であった。これは以前の報告 (0.77%) に比し明らかに多い²⁾。しかし、両例ともに術前のS-Cr値は3.0 mg/dl程度であり、かなり腎機能障害が進行した症例であり、さらに1例では複雑病変のため最大造影剤使用量を超える造影剤使用量であったためと考えられる。

また、全DM患者中、11例にて1年後の腎機能障害が残存、もしくは進行しており、とくにCIN群で8例と有意に高値を呈していた。これはコレステロール塞栓症の影響も推測されるが、CINが慢性期の腎機能に影響を与える可能性も十分に考えられる結果である。また、この群においても尿たんぱく陽性は強力な危険因子であり ($p = 0.002$)、尿たんぱく陽性は長期的な腎機能障害の予測因子にもなりうると思われる。

CINの予防としては、排泄促進を目的とした輸液療法が唯一の有効な予防法として一般的に行なわれている⁷⁾。当院ではとくにハイリスクな糖尿病性腎症や慢性腎不全の患者では心臓カテーテル検査前日より生理食塩水の補液を十分に行っている。また造影剤使用後も24時間後まで同様に補液を行っており、CIN発症の予防に努めている。また今回の検討では、緊急PCI症例も有意差を呈していた。緊急PCI症例では、腎機能は把握できても補液時間がないために重篤なCINを起こす可能性が高く、注意が必要である。

最後に今回の検討の限界であるが、今回、後ろ向きの検討であったため全例に微量アルブミン尿の定量が行えていないことである。今回、われわれは試験紙法で尿たんぱく陽性と判定したが、試験紙法では300 mg/ℓ以上のたんぱく量からしか検出できず、30-300 mg/ℓの微量アルブミン尿は原則同定できない。このため糖尿病性腎症のⅡ期である早期腎症の全ては診断できていない可能性がある。早期の糖尿病性腎症におけるCINの予防という面では微量アルブミン尿の測定なども必要になってくると思われ、今後さらなる検討が必要である。

まとめ

今回の検討では患者のCINの強力な独立危険因子は尿たんぱく陽性患者であった。このような症例ではCINを発症しやすくPCI時には、特に注意が必要である。

文 献

- 1) 林宏光, 早川克己, 鳴海善文, 桑鶴良平. 造影剤が臓器に及ぼす影響②心臓. 臨床画像 2007; 23: 820-825.
- 2) 興梠征典, 高橋睦正. これだけは知っておきたい造影剤使用上の注意. 画像診断 1998; 18: 642-648.
- 3) 古東正宜, 根宜典行, 志手淳也, 澤田隆弘, 新家俊郎, 川森裕之, 吉井勝, 上野博之, 川光秀昭. PCI時の造影剤腎症発症の予測因子: 血清クレアチニン値の計測を基に. Japanese Journal of Interventional Cardiology 2009; 24: 262-265.
- 4) Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol 1999; 9: 1602-1613.
- 5) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 2003; 34: 2349-2354.
- 6) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; JD Study Group. Effect of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. Horm Metab Res 2002; 34: 509-515.
- 7) 野入英世. 造影剤による腎症について. 日本医事新報 2006; 4298: 63-67.
- 8) (社)日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKDガイドライン, 東京: 東京医学社; 2009. p.1-29.