

## PCI による造影剤腎症発生とその予防： 最小限造影剤使用による冠動脈インターベンション

高野 仁司, 山本 英世, 水野 杏一

Takano H, Yamamoto E, Mizuno K: **Prevention of contrast-induced nephropathy after PCI: PCI under the rigid restriction of contrast dose.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 236-240

### I. はじめに

現代人の食生活の欧米化、高度情報化社会への移行に伴うストレスにより、高血圧・糖尿病・高脂血症などいわゆる生活習慣病が増加し、それと並行し冠動脈疾患と腎機能障害を合併する患者も増加している。近年、慢性腎臓病(CKD)という概念が新たに出現し、これが冠動脈疾患患者の予後を規定する重要な因子であることが報告されている<sup>1,2)</sup>。Keithら<sup>3)</sup>の報告によれば、CKD患者の自然経過を追跡した結果、5年以内に心血管病で死亡する頻度は透析が導入される頻度を遥かに上回り、このことは透析導入を恐れて心血管病治療への介入を怠ってはいけないという警笛となった。言い換えれば、腎不全悪化を理由に冠動脈造影を先延ばしせず、積極的に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)や冠動脈バイパス術(CABG)を行い、心血管病死を防ぐべきということになる。

この環境の中で、PCIに携わるものとして、最も考慮すべき問題は、腎機能悪化をいかに防ぐかである。冠動脈再建により生命予後を伸ばすことができても、その代償として造影剤腎症により腎臓を犠牲にしては、一流の治療とはいえない。国家が負担する医療費は嵩む一方である。造影剤腎症を最大限に予防する意思をもってPCIに臨むべきである。

本編では、造影剤腎症の機序、予防対策の概論を述べた後に、当院で造影剤腎症予防対策として行っている最小限造影剤使用によるPCIの方法、コツとその成果について報告する。

### II. 造影剤腎症の機序と発症頻度

冠動脈造影、インターベンション時に使用するヨード造影剤は、造影剤腎症と呼ばれる急性の腎障害を引き起こすことが広く知られており、臨床現場における大きな問題の一つとなっている。造影剤腎症は一般的に「造影剤

投与後48時間ないし72時間以内に生じた血清クレアチニンレベルの0.5 mg/dlまたは25%以上の上昇」と定義されている<sup>4,5)</sup>。その発現機序は腎血流量の低下や腎実質への直接的な障害が考えられているが、完全には解明されていない。造影剤曝露後、造影剤流入により輸入細動脈の血流が低下することに加え、造影剤刺激によって放出されるエンドセリンやフリーラジカルの刺激により輸出細動脈が収縮し腎全体の血流が低下すると考えられており、その結果として直血管へ流れる血液量が減少すると考えられている<sup>6)</sup>。また、腎実質に対する直接障害は特に尿管細胞への傷害が有意である。

造影剤腎症の発現率は報告により大きく異なる。通常は30%以下であるが、糖尿病、心不全、高齢者、すでに腎障害を有している患者や、抗癌薬、抗菌薬、解熱鎮痛薬などを使用している患者においては、その発症頻度が上昇する。2000年から2004年まで当施設で心臓カテーテル検査・治療を施行した391例の腎機能低下患者における検討では、クレアチニン値が高値なほど造影剤腎症発症の頻度は上昇し、特に検査前のクレアチニン値が3.0以上の高度腎機能障害群では造影剤腎症発症頻度は40%以上となりその大半が不可逆性の腎障害へと発展した(図1)<sup>7)</sup>。造影剤腎症予防の問題は、患者QOLの低下のみならず、入院延長に伴う医療費増大の面でも解決されるべき問題である。

### III. 造影剤腎症の予防策

#### 1. PCI後の血液透析

本邦では腎機能障害患者の造影剤曝露後には血液透析により血中の造影剤除去を行うことが必要であると考えられ、慣習的に透析がルーチンとして施行されていた。確かに、血液透析を行うことにより血中造影剤濃度が速やかに低下することが証明されているが、それが腎症予防に直接反映することを示す論拠は少ない。1998年より造影剤腎症予防に対する予防的血液透析の無効性が欧米の施設より数多く報告され<sup>8,9)</sup>、一部では有害であるとの報告もある<sup>10)</sup>。2004年に発表された欧州泌尿生殖放射線学会の造影剤腎症予防のガイドラインでは、予防的血液

日本医科大学内科循環器部門(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)

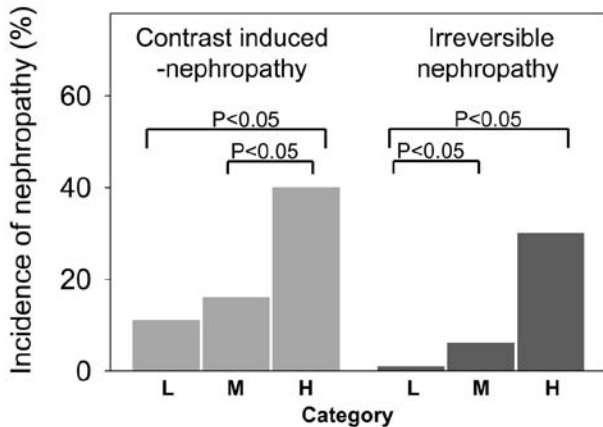


図1 腎機能障害の程度別の造影剤腎症(左側)と不可逆性腎症(右側)の発症頻度

Category L:  $1.3 < \text{血清クレアチニン値(sCr)} \leq 2.0 \text{ mg/dl}$ , Category M:  $2.0 < \text{sCr} \leq 3.0 \text{ mg/dl}$ , Category H:  $\text{sCr} \geq 3.0 \text{ mg/dl}$   
 造影剤腎症: 造影剤曝露後72時間以内にsCrがベースライン値から $0.5 \text{ mg/dl}$ または25%以上上昇, 不可逆性腎症: 造影剤腎症発症後sCrがベースライン値から $0.5 \text{ mg/dl}$ または25%の基準値以下に戻らないもの(文献7より引用)

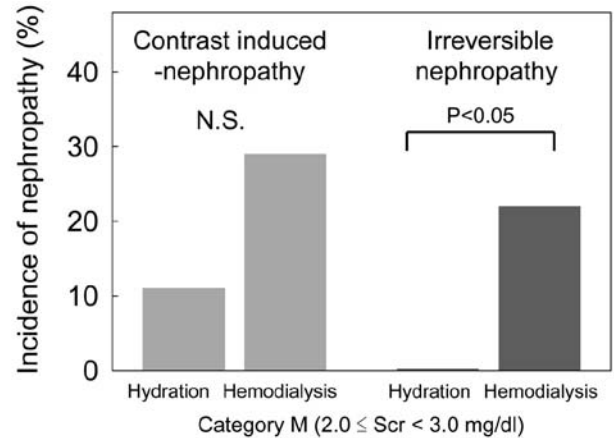


図2 中等度腎機能障害合併(血清クレアチニン値2.0以上3.0未満)の心臓カテーテル検査・経皮的冠動脈インターベンション前後に補液療法のみを行った場合と造影剤曝露後に予防透析を行った場合の造影剤腎症ならびに不可逆性の腎機能障害の発症頻度の比較(文献7より引用)

透析は無効であると明記されている<sup>11)</sup>。当施設における血清クレアチニン値2.0以上3.0未満の中等度腎障害患者を対象とした後ろ向き研究でも、造影剤曝露後の予防透析は造影剤腎症発症頻度を低下できず、むしろ血清クレアチニン値を増加させ不可逆的腎障害を増加させたことが明らかとなった(図2)<sup>7)</sup>。以前は、造影剤使用後には透析さえしておけば良いと考えられていたが、その無効性が明らかとなりそれに変わる予防方法を検討していかなければならなかった。

## 2. 薬剤による介入

これまで、造影剤腎症の保護薬としては腎血流量改善薬に目が向けられ、ドパミン、カルシウムチャネルブロッカー、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、エンドセリンアンタゴニスト、テオフィリン等による保護作用の報告が数多くなされてきたが、これらは有用な保護薬として使用されるまでには至っていない。

近年注目されている薬剤としてN-アセチルシステインがある。本剤はグルタチオン合成を促進し抗酸化作用を発揮することから解毒剤として用いられていたが、造影剤腎症発症予防にも有効であることが報告されている<sup>12)</sup>。その有効性に関する報告には一貫性がなく、さらなる検討が必要であるが、すでに安全性が確立された安価な薬剤で、投与方法も簡便なことから本邦でもオプション的に用いられていることが多い。

## 3. 補液

現時点において、有効性が確立された最も有効な予防法は排泄促進を目的とした輸液療法である。造影剤曝露後に造影剤は速やかに腎臓へと移行し蓄積され腎毒性が発揮される。その状況下で腎毒性をいかに最小限に抑え

るかを考えた際、造影剤を尿として速やかに排泄させることが重要となる。検査前からの輸液療法により腎血流を維持し排泄を促すことは、先に述べた造影剤腎症発症機序を考えた上でも最も合理的な予防法であるといえる。特に、尿をアルカリ化させる重炭酸ナトリウム水による補液が造影剤腎症発症を抑制する報告が散見され<sup>13, 14)</sup>、その有用性が注目されている。

## 4. 持続的血液濾過法

造影剤曝露後の血液透析に代わる手段として、持続的血液濾過法の造影剤曝露前後での施行の有効性が報告されている<sup>15)</sup>。これは、通常の予防的血液透析の抱える導入時の脱血による血行動態の変動が腎血流の低下・虚血を助長し尿排泄を低下させるという問題を緩徐な脱血により克服できる点と、持続的血液濾過法が心不全のコントロールを容易にして十分な補液量の確保により腎血流の維持を可能にできることの2点が本治療法の恩恵の主因であると考えられている。しかし、その効果は単一施設からの報告に留まっており、多施設での裏付けが得られていない点、通常ICU管理を要し労力・費用が高む本治療法をどのような患者に応用していくかに関する問題点の克服が今後の課題となる。

## IV. 造影剤を最少限に抑えたPCI

PCI時に使用する造影剤量を極力少なくすることは、術者の努力により到達し得る最も有効な造影剤腎症予防である。一次的に多枝の病変を治療すれば必然的に使用造影剤は増加するが、1回当りの使用造影剤を最少に抑えるために、診断カテーテルと治療を分けて行いまた病変が多枝におよぶときには回数を分けて治療することによ

表1 造影剤使用量を制限したPCIのコツ

---

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 Fr のガイドイングカテーテルを用い、PCI デバイスと側枝選択用マイクロカテーテルや血栓吸引カテーテル等のモノレールと over the wire のダブルルーメンカテーテルを同時に挿入しておくことを可能にする   |
| ガイドイングカテーテルの冠動脈入口部への連結の確認は、造影せずガイドワイヤーをゆっくり進めて確認する(Puff の禁止)                                                   |
| 前もって施行した診断造影時から、適切な造影角度を予め設定しておく                                                                               |
| 2～5 cc の造影剤をガイドイングカテーテルの中に満たしておき、生食で後押しして冠動脈全体の造影を行う(カテーテル内に余計な造影剤を残さないようにすることができる)                            |
| 標的病変近傍の側枝にもう1本ガイドワイヤーを挿入し目印にする                                                                                 |
| 側枝のガイドワイヤーに這わせてモノレールと over the wire のダブルルーメンカテーテルを挿入し、その over the wire ルーメンの先端より1～1.5 cc の造影剤を用い選択的造影を適時行う(図3) |
| IVUS も適時行い、補足的情報を得る                                                                                            |
| 造影剤制限下では、カテーテル内で血液の血栓化が起きやすいので、定期的にヘパリン入り生理食塩水でガイドイングカテーテル内をフラッシュ(当院ではフラッシュデバイスで持続的に灌流させている)                   |

---

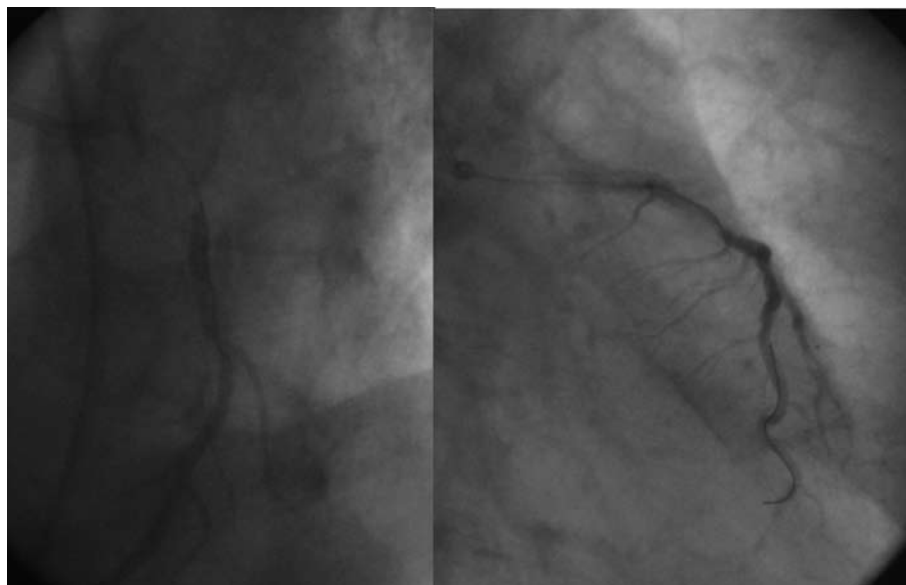


図3 側枝選択用のダブルルーメンカテーテルを用い、造影剤1 cc で選択的に左前下行枝を造影

り造影剤腎症発症の危険を少なくできる。また、カテーテルを冠動脈入口部に挿入する際に汎用される試験的造影いわゆる“puff”を行わず、造影回数を必要最小限に留め血管内超音波(IVUS)を併用していくことにより、さらに少なくできる。これらは、特殊な技術や道具を必要とせず、術者の気遣いで達成できる。

筆者らの施設では、造影剤腎症発症のリスクが高い慢性腎臓病患者や造影剤腎症既往患者に対し待機的にPCIを行うときには、一手技に使用する造影剤を20 cc 以下に抑えて治療を行っている。IVUS の活用と標的血管の選択的造影を特徴とした本方法のコツを表に示す<sup>16)</sup>。

一部の施設では、ガイドワイヤー操作時または拡張前後に造影を行わない手法をとっているようだが、この場合手技中に冠動脈穿孔や解離などの合併症出現への対応

が遅れるといった欠点やステントの場所決めの不正確性が危惧される。その点に関して筆者らが行っている本方法では、手技中に血栓吸引カテーテルなどの monorail タイプと over the wire タイプのダブルルーメンのカテーテルを冠動脈内に留置し必要に応じ少量の造影剤にて標的血管を選択的に造影することにより、造影剤使用量を少なく抑えたまま、より安全に治療を行うことができるように工夫している(図3)。

注意すべき点として、長時間造影を行わないでいるとガイドイングワイヤー内に血栓が形成され、その血栓がバルーンなどの出し入れにより冠動脈内に迷入し冠閉塞を来す可能性が挙げられる。一定時間ごとにカテーテル内をフラッシュすることにより、そのリスクは防げるが、安全を確実にするため筆者らの施設では、ガイドワ

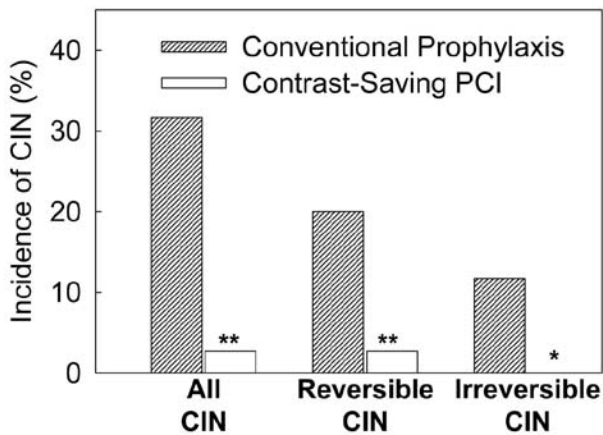


図4 従来より行われている補液のみの造影剤予防を施行した場合と、造影剤使用量を制限し20 ml以内でPCIを施行した場合の、造影剤腎症、可逆性造影剤腎症、不可逆性造影剤腎症発症の頻度の比較(文献19より引用)

\*\*p<0.01, \*p<0.05

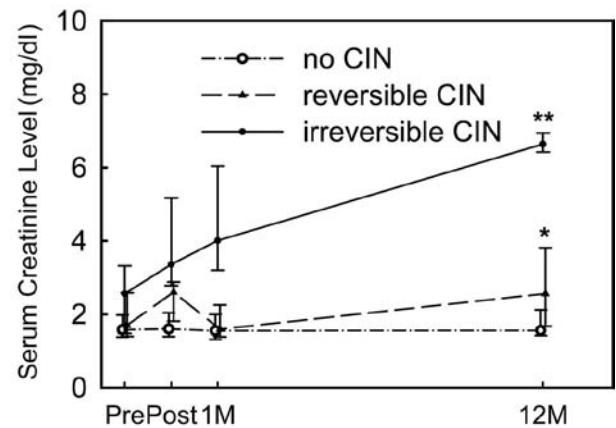


図5 PCI後に造影剤腎症(CIN)から免れた群(no CIN, 破線)可逆性CINを発症した群(reversible CIN, 点線), 可逆性CINを発症した群(irreversible CIN, 実線)における血清クレアチニン値の経時的変化の比較(文献19より引用)

\*\*p<0.01 vs no CIN, \*p<0.05 vs no CIN

イヤー操作中はフラッシュデバイスを用いてガイディングカテーテル内を絶えず少量のヘパリン入り生理食塩水が流れるように工夫している。

一般にPCIでは、造影後にガイディングカテーテルに残る造影剤が無駄に体内に入り、不必要に使用量を多くしていることが多い。当院では自動注入機を用いずにマニュアルで注入しているが、造影剤使用量を最少限に抑える工夫として、冠動脈を入口部から造影する際には、まずカテーテル内に必要な造影剤を満たし(右なら2~3 cc, 左なら4~5 cc程度)、それを生食で後押しをして造影を行っている。細いガイディングカテーテルを使用する場合には2~3 cc程度しかカテーテル内には造影剤が満たされないが、必要に応じ延長チューブを中に挟むことで、造影剤量が調整できる。これにより、無駄に体内に造影剤が注入されることがなくなり、体内に注入された造影剤量を計算しながら治療を進めることができる。この方法は、特殊な用具や手間を必要としないので、緊急PCIなどにも応用することができ、一手技において数十ccの造影剤が節約できるので、是非行って欲しい。

#### V. 最小限造影剤使用によるPCIの造影剤腎症予防効果

後ろ向き試験による多変量解析では、確かに造影剤使用量が造影剤腎症発症に関与していることが報告されているが<sup>17, 18)</sup>、人為的に造影剤を少なくすることにより、造影剤腎症の発症を抑えることができるか否かに関し検討した報告は少ない。筆者らは、前述の方法で造影剤使用量を制限した後の腎症の発症頻度と、造影剤制限を開始する前のPCI後の頻度を比較検討した。造影剤制限により、一過性の血清クレアチニン値上昇のみの可逆性造影剤腎症、持続的に血清クレアチニン値が上昇した不可逆性造影剤腎症ともに、造影剤量の制限を行った場合の

PCIで有意に発症率が低いことが判明した(図4)<sup>19)</sup>。さらに、その後の血清クレアチニン値の推移を検討した結果、造影剤腎症を免れた場合には1年後の血清クレアチニン値はPCI前と比較し有意な上昇を見せなかったが、不可逆性の腎症後は当然のことながら、一過性の腎障害に留まった場合においても1年後の血清クレアチニン値は上昇しており(図5)、腎症は一過性の場合でも遠隔期の腎機能に影響し得る可能性を示唆した<sup>19)</sup>。

#### VI. 本方法の問題点と今後の展望

米国のガイドラインでは造影剤腎症発症予防のために造影剤使用量は5 ml×体重(kg)/血清クレアチニン値(mg/dl)以下に抑えるように指導している。この数値は、体重60 kgで血清クレアチニン値が2.0 mg/dlの患者に対し150 ccまで造影剤使用が可能であることになる。本当に20 cc以下といった厳しい制限が必要かといった点が疑問として挙がるのが予想される。われわれが、今回用いた量は平均で12 ccであり、ガイドライン推奨量の十分の一に抑えることで造影剤腎症発症がさらに抑制できることを示した。何故20 ccかと聞かれると答えはないが、慢性閉塞病変などの複雑病変を含めて過去に20 ccで不十分であった経験がないことから、20 ccを目標値と設定している。

本方法の限界点としては、選択的造影用のカテーテルと治療用の装具を同時に冠動脈内に留置するために、8 Frのガイディングカテーテルを用いる必要がある点、治療時間が長くなることから緊急PCIでは応用しにくい点が挙げられる。太いガイディングカテーテルを使用する点に関しては、選択的造影用のモノレールとオーバー・ザ・ワイヤーのダブルルーメンカテーテルを0.010 ワイヤー用にするなど選択的造影を念頭にしたマイクロカテーテルが開発されれば、ガイディングカテーテルも細くする余

地は十分ある。また、緊急PCIへの応用に関しては、造影剤制限に拘らずに迅速に再灌流させることが大原則であるが、先述のガイディングカテーテル内に必要量の造影剤をいったん貯め、それを生理食塩水で後押しする造影法は、時間を無駄にせずに総造影剤使用量を減少できる極めて有用な方法であり、実際に50 cc程度で造影から治療までの手技を完了できる。

## VII. 終わりに

CKD患者の予後が心血管病によって決定することが解り、心臓カテーテル検査、PCIを受けるCKD患者は今後増加する。これらの患者に対するPCIにあたり絶対に造影剤腎症を起こさないという強い意志をもつことが必要で、術中の造影剤使用量を極力減らすことは、他力本願ではない自らの努力で到達し得る最強の造影剤腎症予防と成り得ることから、多くの術者に遂行していただきたい手技だと考えている。日本の心血管インターベンションが、慢性完全閉塞病変や複雑病変に対するPCIの技術という面で世界をリードしてきたのと同様に、その高い技術力で造影剤腎症を起こさないPCIという点に関しても世界をリードしていくことを期待している。

## 文 献

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296-1305
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1285-1295
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 659-663
- Barret BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O' Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; **41**: 1274-1279
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; **47**: 254-261
- Persson PB, Hansell P, Liss P: Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; **68**: 14-22
- Kawashima S, Takano H, Iino Y, Takayama M, Takano T: Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency. *Circ J* 2006; **70**: 553-558
- Dehnart T, Keller E, Gondolf K, Schiffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P: Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 358-362
- Frank H, Werner D, Lorusso V: Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; **60**: 176-182
- Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; **111**: 692-698
- Thomsen HS: How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20** (Suppl 1): i18-i22
- Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2773-2782
- Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A: Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; **115**: 1211-1217
- Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F: Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 599-604
- Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattini D, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1333-1340
- Yamamoto E, Takano H, Takayama M: Percutaneous coronary intervention under the rigid restriction of contrast media dose in patients with chronic renal insufficiency. *J Invasive Cardiol* 2006; **18**: E169-E172
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1393-1399
- Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T: Incidence of and risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Japanese patients. *Circ J* 2009; **73**: 1518-1522
- Takano H, Yamamoto E, Takano M, et al. Economical benefit of the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2009; **31** (Suppl): Abstract 1491