心臓血管造影剤による急性腎機能低下に対する アセチルシステインの予防効果および製剤の評価

清川真美^{*1}, 澤口利香¹, 須田範行¹, 武隈 洋², 菅原 満¹,
相馬孝光³, 川嶋 望³, 筒井裕之³, 井関 健^{1,2}

北海道大学病院薬剤部¹

北海道大学大学院薬学研究院²

北海道大学病院循環器科³

Protective Effect of Acetylcysteine against Acute Renal Dysfunction Caused by Radiographic Contrast Media and Evaluation of Acetylcysteine Jelly Preparation

Masami Kiyokawa^{*1}, Rika Sawaguchi¹, Noriyuki Suda¹, Yoh Takekuma², Mitsuru Sugawara¹,
Takamitsu Souma³, Nozomu Kawashima³, Hiroyuki Tsutsui³ and Ken Iseki^{1,2}

Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital¹

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University²

Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Hospital³

[Received March 16, 2007]
[Accepted October 26, 2007]

Though N-acetylcysteine (NAC), an antioxidant, has been used to prevent radio-contrast-induced nephropathy (RCIN), the effectiveness of using it remains unclear as the results of studies regarding its protective effect have been inconsistent. Since oral solutions of NAC have an unpleasant smell and taste, we previously developed a jelly preparation of NAC and in the present study, conducted a questionnaire survey to evaluate its user friendliness. The results of the survey indicated that the jelly preparation was effective in masking the unpleasant smell and taste. We also retrospectively examined the effectiveness of NAC in protecting against RCIN. Sixteen percent of patients in our control group (n = 81, no NAC) developed RCIN, whereas none of the patients in the NAC-treated group (n = 67) developed it. RCIN was defined as a greater than 25% increase in serum creatinine level occurring within 48 hours of exposure to a contrast medium. The results of this study showed that NAC has a protective effect against RCIN even in patients with a high risk of renal dysfunction, including those with diabetes or hypertension as well as those in whom high osmolarity contrast media are used.

Key words N-acetylcysteine, jelly, radio-contrast-induced nephropathy, acute renal failure

緒 言

ヨード造影剤は、血管造影やCT造影などで必要不可欠であるが、造影剤腎症と呼ばれる急性の腎不全を引き起こすことが知られている。その原因として、造影剤によるエンドセリンやアデノシンの放出の誘導、腎血行動態の変化や活性酸素生成による尿細管上皮細胞への直接毒性が報告されている^{1,2)}。造影剤による腎障害の最大の

治療は予防にあるといわれており、その方法の一つとして、活性酸素による組織障害を防ぐ酸化防止剤であるNアセチルシステイン(以下、NACと略す)が投与されてきた¹⁻⁵⁾。しかし、その予防効果については報告によって異なっており、有効性が明らかにされるに至っていない。また、NACには硫黄臭の特異なにおいがあり、味は塩辛くえぐみがある⁶⁾ことから、患者にとってその服用は苦痛であることが予想された。

われわれは以前、においや味を改善した服用しやすい

* 北海道札幌市北区北14条西5丁目; Kita-14 jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060 8648 Japan

製剤を開発した⁷⁾。今回は本製剤を服用した患者を対象にアンケート調査を実施し、服用感を評価するとともに、その造影剤腎症に対するNACの予防効果を、血清クレアチニン値の変化率や造影剤腎症の発症数などを用いて検討したので報告する。

対 象

2003年8月から2006年8月までに北海道大学病院循環器科に入院した患者において、2004年8月1日から2006年8月31日の間に造影剤投与による腎障害予防のためにNACを投与した67名をNAC群、それ以前の1年間に検査を施行した患者81名を対照群として評価した。なお、NACの腎障害予防を目的とした使用に関しては、北海道大学医学部医の倫理委員会での承認を得た上で、患者にはインフォームドコンセントを行い、同意を得ている。

方 法

1. 投与方法

NAC投与群は、検査(造影剤投与)当日に1回600mgを1日2回投与とし、1回目にゼラチンを基剤としたNACゼリー製剤を、2回目にNAC液を服用した。

NACゼリーおよびNAC液の製剤組成を表1に示す。NACは市販の内用液剤(アセチルシステイン内用液[®]17.6%, 千寿製薬(株))を、ゲル化剤はゼラチン(国産の豚皮、平均分子量約10万、ゼライス[®], マルハ(株))を用いた。矯味剤にはアミノレバン EN[®]専用フレーバーミックス(大塚製薬(株))を用いた。

NACゼリー製剤は以前の報告に従って調整した⁷⁾。すなわち、約60℃に加熱した精製水にゼラチンを溶解し、NAC内服液を加え混和した。次にフレーバーを添加して溶解し、精製水にて全量を合わせた後、冷暗所にてゲル化させた。

矯味剤には、ゼリー、液ともに、以前の調査⁷⁾によりミルクコーヒー味、抹茶味に比べて最も服用しやすいとされたアップル味を選択した。

2. アンケート調査

「におい」「味」「後味」「量(大きさ)」「飲みやすさ」の5項目について、NACゼリーの調整を始めた2005年6月から2006年8月までの間に服用した患者35名(男性32名、女性3名、平均年齢70.8歳)に対してアンケート調査を実施した。

評価は、NACゼリーの方がとても飲みやすい、NACゼリーの方がやや飲みやすい、どちらもほぼ同じ、NAC液の方がやや飲みやすい、NAC液の方がとても飲みやすい、の5段階とした。

3. 評価項目

NACの造影剤腎症に対する予防効果を評価するための項目としては、造影剤投与後48時間以内の血清クレアチニン値の変化率、造影剤投与後48時間以内に血清クレアチニン値の25%以上の上昇が生じた状態と定義されている造影剤腎症(RCIN; radio-contrast-induced nephropathy)の発症数、ARF(acute renal failure)の発症数、すなわち、造影剤腎症により造影剤投与後120時間以内に透析が必要だった症例数とした。

統計解析は、患者背景では、年齢など2群の平均値の比較に対しては対応のないt検定、男女比に対しては²⁾独立性の検定、合併症、クレアチンクリアランス値別の人数、検査の種類に対しては、マン・ホイットニー検定を用い $p < 0.05$ をもって有意な差とした。また、造影剤投与後48時間以内の血清クレアチニン値の変化率に対しては対応のないt検定を、RCINの発症数には²⁾検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意な差とした。

結果および考察

1. 患者背景

今回の検討の対象となったNAC群、対照群の背景を表2に示した。年齢、男女比、合併症において、NAC群と対照群との間に有意差はなかった。また、補液によるハイドレーションは全症例に対して乳酸あるいは酢酸リンゲル液を用いて行われており、投与量にも2群の間に有意差はなかった。体重あたりの造影剤の投与量も2

表1. NACゼリーおよびNAC液の製剤組成

NACゼリー		NAC液	
組 成	含有量	組 成	含有量
NAC	600mg	NAC	600mg
ゼラチン	1.0g	フレーバー (アップル味)	1.2g
フレーバー (アップル味)	1.2g	精製水	適量
精製水	適量	全 量	10mL
全 量	10mL		

表 2 . 患者背景

	NAC群 n=67 mean±S.D.	対照群 n=81 mean±S.D.	
平均年齢(year)	70.1±8.6	65.7±9.0	
性別 男/女	61/6	68/13	
合併症(人)			
糖尿病	29	27	
高血圧	17	12	
慢性心不全	8	2	
SCr(mg/dL)	1.53±0.96	1.02±0.30	p<0.01
BUN(mg/dL)	27.2±10.5	18.0±6.4	
CLcr(mL/min)	43.4±15.5	70.5±24.0	p<0.01
CLcr(mL/min)別の人数(人)			
>91	1	15	p<0.01
71~90	1	21	
51~70	18	20	
31~50	33	22	
11~30	13	3	
10<	1	0	
造影剤投与量(mL/kg)	2.15±1.17	2.82±1.63	
補液投与量(mL)	650±246	624±217	
検査の種類(人)			
心臓カテーテル	39	38	p<0.01
経皮的冠動脈形成術	18	41	
血管拡張形成術			
腎臓造影	0	1	
CT	8	1	
EPS	2	0	

群の間に有意差はなかった。

2. アンケート調査

アンケート調査の結果(表 3), においの項目では 100%, 味の項目では 91%, 後味の項目では 88% の被験者が, NAC 液に比べて NAC ゼリーの方が飲みやすいと答えた。これらは, NAC 特有の硫黄臭の口腔内での拡散を, ゼリー化することによって抑えることができ, さらにはアップル味の酸味によりえぐみをマスクできた結果だと考えられ, 健常成人を被験者とした以前の調査⁷⁾を裏付ける結果となった。

一方, 量の項目では 86%, 飲みやすさの項目では 77% の被験者が, 両製剤に差はないと答えており, さらに 14% の被験者は NAC 液の方がやや飲みやすいと答えた。これらは, 被験者に高齢者や男性が多く, “甘みが気になる”; ゼリーだとお菓子のように感じる”との意見もあったことから, アップル味やゼリーの食感が嗜好に合わなかったことが原因と考えられた。

これらのことから, NAC をゼリー化することにより, 特異性のある硫黄臭やえぐみを改善することはできたが, 嗜好による差も認められたため, 今後は, 患者に合

わせて矯味剤を変更するなどの工夫も必要だと考えられる。

3. 造影剤投与後の血清クレアチニン値の変化

造影剤投与後 48 時間以内の血清クレアチニン値の変化率を比較したところ, NAC 群が $1.91 \pm 8.47\%$, 対照群が $6.85 \pm 13.83\%$ と, NAC 群が有意に低値を示した($p < 0.01$; 図 1)。しかし, 造影剤投与前の平均血清クレアチニン値は, NAC 群が $1.53 \pm 0.96 \text{ mg/dL}$, 対照群が $1.02 \pm 0.30 \text{ mg/dL}$ と NAC 群の方が有意に高かった($p < 0.01$; 表 2)ことから, この値を, 実測された CLcr(mL/min)を用いて腎機能別に比較した。

その結果, 図 2 に示したように, CLcr 31 ~ 50 mL/min と CLcr 11 ~ 30 mL/min の患者群においては, 血清クレアチニン値の変化率は, NAC 群が対照群に比べ有意に低値を示した。CLcr 51 mL/min 以上の患者においては, NAC 群と対照群との間に血清クレアチニン値の変化率に差は認められなかった。なお, CLcr 10 mL/min 未満の患者は, NAC 群 1 名のみだったため, 図 2 には示さなかった。

表 3 . アンケート集計結果(%)

	①NACゼリーの方がとても飲みやすい	②NACゼリーの方がやや飲みやすい	③どちらも同程度	④NAC液の方がやや飲みやすい	⑤NAC液の方がとても飲みやすい
におい	100	0	0	0	0
味	91.4	2.9	5.7	0	0
後味	31.5	57.1	11.4	0	0
量(大きさ)	0	2.9	85.7	11.4	0
飲みやすさ	2.9	5.7	77.1	14.3	0

4. RCIN 発症数

RCIN の発症は、NAC 投与群においては認められなかったのに対し、対照群においては 81 名中の 16% にあたる 13 名が発症しており、さらにそのうち 3 名は透析を必要とする結果となった(図 3)。

また、RCIN を引き起こす因子を検討したところ、腎機能による差は認められなかったものの、CLcr 31～50 mL/min の患者群においては、糖尿病患者の 36% にあたる 4 名および高血圧患者の 67% にあたる 4 名が RCIN を発症した。CLcr 11～30 mL/min の患者群においては、発症者全例において糖尿病、高血圧が認められた(表 4)。

これらのことから、糖尿病・高血圧は RCIN 発症のリスクファクターになると考えられた。また、低心機能(LVEF 40% 未満)も RCIN 発症のリスクファクターになる可能性があると考えられた。一方、血清クレアチニン

値の変化率は CLcr 30 mL/min 以下の患者群で大きな傾向があったものの(図 2)、発症する腎機能障害の重症度と造影剤投与前の腎機能の程度との間に明らかな関係は認められなかった。

NAC 群においては、糖尿病・高血圧・低心機能を合併している患者においても RCIN の発症は認められず(表 4)、リスクファクターがある患者においても予防効果があることが示唆された。

5. 造影剤の浸透圧の違いによる血清クレアチン値の変化率の比較

使用された造影剤を、低浸透圧造影剤(0.7 Osmol/kg・H₂O)、高浸透圧造影剤(>0.7 Osmol/kg・H₂O)に分けて NAC 群、対照群での血清クレアチニン値の変化率を比較したところ、低浸透圧造影剤においては、両群間での有意差は認められなかったものの、高浸透圧造影剤

図 1. 造影剤投与後の血清クレアチニン値の変化率
箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25% 点、50% 点(中央値)、75% 点を表す。垂直線(ひげ)は箱の両端から四分偏差(25% 点から 75% 点までの距離)の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引いている。

図 3. RCIN(造影剤投与後 48 時間以内に血清クレアチニン値の 25% 以上の上昇が生じた状態)発症数および ARF (造影剤腎症により造影剤投与後 120 時間以内に透析が必要となった状態)の発症数

図 2. 腎機能別における造影剤投与後の血清クレアチニン値の変化率

箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25% 点、50% 点(中央値)、75% 点を表す。垂直線(ひげ)は箱の両端から四分偏差(25% 点から 75% 点までの距離)の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引いている。

表 4 . 腎機能・合併症別の RCIN の発症数(人)

CLcr値 (mL/min)	NAC群				対照群						
	合併症			RCIN発症数 (症例数)	合併症			RCIN発症数 (症例数)	RCIN発症者の合併症		
	糖尿病 (症例数)	高血圧 (症例数)	低心機能 (症例数)		糖尿病 (症例数)	高血圧 (症例数)	低心機能 (症例数)		糖尿病例 (症例数)	高血圧例 (症例数)	低心機能 (症例数)
<10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11~30	7	4	2	0	2	2	1	2	2	2	1
31~50	17	8	4	0	11	6	0	6	4	4	0
51~70	4	5	2	0	6	2	0	1	1	0	0
71~90	0	0	0	0	3	1	1	4	1	0	0
91<	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0

図 4 . 造影剤の浸透圧の違いによる血清クレアチニン値変化率の比較
箱の下端, 中央, 上端の水平線は, それぞれ 25% 点, 50% 点(中央値), 75% 点を表す. 垂直線(ひげ)は箱の両端から四分偏差(25% 点から 75% 点までの距離)の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引いている.

においては, NAC 群が対照群に比べ, 血清クレアチニン値の変化率は有意に低値を示した($p < 0.01$; 図 4).

一般的に, RCIN は, 高浸透圧造影剤により発症しやすいと報告されており⁸⁾, 本検討においてもその傾向が認められ, 対照群の高浸透圧造影剤使用患者に高頻度で発症した. 一方, NAC 群においては, いずれの造影剤でも RCIN の発症は認められなかった(図 4).

これらの結果より, NAC は RCIN 発症リスクが高い高浸透圧造影剤に対しても, 予防効果を有することが示唆された.

今回の検討の結果, NAC 群において, 腎障害のリスクは有意に減少したことから, NAC は造影剤による有害事象を抑え, 腎機能低下を予防することが示唆された. また, 腎機能の低下した患者, 糖尿病患者, 高血圧患者, 低心機能患者, 高浸透圧造影剤の使用は RCIN の

リスクファクターになり, NAC はこれらに起因する腎機能悪化を予防できる可能性があることも示唆された.

引用文献

- 1) M. Tepel, M. van der Giet, C. Schwarzfeld, U. Laufer, D. Liermann, W. Zidek, Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine, *N. Eng. J. Med.*, **343**, 180-184 (2000).
- 2) H.S. Thomsen, S.K. Morcos, Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines, *Br. J. Radiol.*, **76**, 513-518 (2003).
- 3) J. Kay, W.H. Chow, T.M. Chan, S.K. Lo, O.H. Kwok, A. Yip, L. Fan, C.H. Lee, W. Flam, Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention, *JAMA*, **289**, 553-558 (2003).

- 4) R. Birck, S. Krzossok, F. Markowetz, P. Achnulle, F.J. Woude, C. Braun, Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy, *Lancet*, **362**, 598-603 (2003).
- 5) S. Efrath, V. Dishy, M. Averbukh, A. Blatt, R. Krakover, J. Weisgarten, J.D. Morrow, M.C. Stein, A. Golik, The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography, *Kidney Int.*, **64**, 2182-2187 (2003).
- 6) アセチルシステイン内服液 17.6% 「センジュ®」, インタビューフォーム, 千寿製薬株式会社(2002).
- 7) 須田範行, 新里利香, 清川真美, 金内美妃, 菅原満, 郡修徳, 宮崎勝巳, 造影剤による腎機能低下の予防を目的としたアセチルシステインゼリーの調製と評価, *医療薬学*, **31**, 355-359 (2005).
- 8) B.J. Barrett, E.J. Carlisle, Metaanalysis of the Relative Nephrotoxicity of High- and Low- Osmolality Iodinated Contrast Media, *Radiology*, **188**, 171-178 (1993).