症例報告

Gadodiamide 投与を確認しえた nephrogenic systemic fibrosis (NSF; 腎性全身性線維症) の 1 例

対馬 義人^{*1} 遠藤 啓吾^{*1} 岡部 和彦^{*2} 佐野 孝昭^{*3}群馬大学医学部附属病院核医学科^{*1} 島根県本島総合病院泌尿器科^{*2}群馬大学医学系研究科応用腫瘍病理学^{*3}

key words : nephrogenic systemic fibrosis, nephrogenic fibrosing dermopathy, ガドリニウム造影剤, 腎機能障害, 血液透析

〈要旨〉

症例は nephrogenic systemic fibrosis (NSF) 発症時に 44 歳の男性である。36 歳で糸球体腎炎と診断され、血液透析導入となった。44 歳で生体腎移植が行われたが、移植 2 日目より無尿となり、4 日目より血液透析を再開した。移植 23 日目に Gadodiamide 15 mL を用いて magnetic resonance angiography (MRA) が行われ、動脈吻合部狭窄と診断された。MRA 実施後約 1 か月にて左前腕の腫脹、疼痛、熱感、皮膚硬化が出現し、徐々に増悪、手指関節の拘縮も出現した。症状は次第に四肢に広がり、両側肩関節を含む上下肢関節も拘縮となった。数か月後にはほぼ症状が固定し、四肢の皮膚硬化と関節拘縮に改善はなく、50 歳の現在かろうじて歩行が可能な程度である。発症から約 7 年後に NSF の可能性に気づかれ、左前腕より皮膚生検を行い、真皮に炎症細胞浸潤の乏しい密な膠原線維の肥厚増生と、真皮樹状細胞や組織球の増生がみられ、NSF に矛盾しない所見であった。以上のような経過、臨床所見、病理所見は Gadodiamide 投与が契機となった NSF に合致するものと考えられた。NSF は、腎不全患者に生じる全身の皮膚硬化と関節拘縮を特徴とする疾患である。最近、核磁気共鳴検査 (magnetic resonance imaging [MRI]) に用いられているガドリニウム造影剤が原因であるとの報告が相次いでいるが、Gadodiamide 投与後に発症したとされる報告が圧倒的に多い。その発症機序には不明な点が多いが、キレートより遊離したガドリニウムが皮膚などに沈着し、線維化を生ずると考察されている。なんらかの大きな組織侵襲 (外科手術や感染症) が存在する場合に発症の可能性が高いともいわれる。いずれのガドリニウム造影剤でも生じ得る重篤な副作用であり、腎機能障害のある場合、あるいは透析患者には原則的に投与すべきではないと考えられる。

A case of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) possibly related to gadolinium-based contrast media (Gadodiamide) administration

Yoshito Tsushima^{*1}, Keigo Endo^{*1}, Kazuhiko Okabe^{*2}, Takaaki Sano^{*3}

Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Hospital^{*1}; Department of Urology, Motojima General Hospital^{*2}; Department of Tumor Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine^{*3}

A 44-year-old man with end-stage renal disease underwent renal transplantation, but four days after surgery, hemodialysis have been restarted due to anuria. Magnetic resonance angiography (MRA) using intravenous administration of Gadodiamide (15 mL) demonstrated arterial anastomotic stenosis. Approximately one month after MRA was performed, the patient complained of swelling, heat, induration, and pain of his left arm, and the skin manifestation gradually spreaded to both legs and arms, resulting in flexion contractures with limited range of motion and pain. After several months, the manifestation of the disease stabilized. NSF was clinically suspected seven years after exposure. Skin biopsy demonstrated irregularly distributed thickened collagen bundles and increased numbers of elastic fibers, along with conspicuous dermal dendritic cells admixed with

対馬 義人 群馬大学医学部附属病院核医学科 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Yoshito Tsushima Tel: 027-220-8401 Fax: 027-220-8409 E-mail: tyoshito@showa.gunma-u.ac.jp

〔受付日: 2007 年 5 月 8 日, 受理日: 2007 年 6 月 5 日〕

macrophages in the dermis. The diagnosis of NSF was made, and the Gadodiamide administration was suspected to be the trigger of disease onset.

Although the cause of NSF remains speculative, recent reports have suggested that a combination of factors, including altered kidney function, intense inflammatory burden and exposure to gadolinium-based contrast media may play a role in the development of NSF. We suppose that gadolinium-based contrast media is contraindicated in all patients with impaired renal function, particularly in cases demonstrating intense inflammatory burden.

緒 言

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF；腎性全身性線維症)は腎不全患者において、皮膚の腫脹や硬化、疼痛などで発症し、進行すると四肢関節の拘縮を生ずる疾患である。原因は不明とされてきており、治療法も確立されていない^{1,2)}。何らかの毒性物質や医薬品の関与、未知の感染症、新たな医学的処置の関与などが疑われてきたが²⁾、最近になって核磁気共鳴検査(magnetic resonance imaging [MRI])において広く用いられているガドリニウム(Gadolinium)造影剤投与が原因あるいは発症のきっかけになっているのではないかと報告がある。

I. 症 例

症例は NSF 発症時に 44 歳の男性である。30 歳頃から高血圧、高尿酸血症、高脂血症があり、36 歳で糸球体腎炎と診断され血液透析導入となった。透析用シャントは左前腕に作製された。44 歳にて母親をドナーとして生体腎移植が行われたが、移植 2 日目より無尿となり、4 日目には血液透析を再開した。移植 23 日目に Gadodiamide 15 mL (オムニスキャン[®], Omniscan, 第一三共)を用いて magnetic resonance angiography (MRA) が行われ動脈吻合部狭窄と診断された。当時の体重は 62 kg であり、15 mL という投与量はほぼ通常投与量である。移植腎の機能改善はなく、その後移植腎は摘出されている。

移植後約 2 か月、Gadodiamide 投与後約 1 か月にて左前腕の腫脹、疼痛、熱感、皮膚硬化が出現し、徐々に増悪、その後左手指関節拘縮も出現した。症状は次第に四肢に広がり、両側肩関節を含む上下肢関節も拘縮となった。関節単純写真では変形や石灰化などは認めなかった。数か月後にはほぼ症状が固定し、皮膚の硬化と四肢拘縮に改善はなく、50 歳の現在かろうじて歩行が可能な程度である。顔面、頸部、体幹部には明らかな異常はない。

発症から種々の検討が行われてきたが、皮膚、関節症状の原因は不明とされており、種々の臨床検査などより膠原病の可能性は否定されている。欧米での NSF とガドリニウム造影剤の関連性の報告より、NSF の可能性に気づかれたものである。発症から約 7 年経過した現時点では、左前腕の腫脹と皮膚硬化、手指関節と肘関節の拘縮が最も目立つ所見であり、著しい可動制限がある(図 1)。右上肢の所見は左よりも軽度である。両下肢には明らかな腫脹はないが、皮膚は硬く、光沢がある。膝関節の屈曲はわずかに可能な程度である(図 2)。

左前腕より皮膚生検を行った(図 3)。組織学的には表皮に著変はなく、真皮に炎症細胞浸潤の乏しい密な膠原線維の肥厚増生と弾性線維の増生がみられた。また、真皮への軽度の粘液沈着がみられ、真皮浅層を中心に組織球の増生と紡錘形細胞の増生がみられた。紡錘形細胞の一部は免疫組織染色で CD34 が陽性であり(図 4)、真皮樹状細胞と考えられた。これらは NSF に矛盾しない所見であった。現時点の検査所見でも膠原病の存在を示唆する所見はない(表 1)。

以上のような経過、臨床所見、病理所見は欧米において報告されているガドリニウム造影剤投与が契機と考えられる NSF に合致するものと考えられた。

II. 考 察

NSF は腎不全患者において発症する全身性疾患である。2000 年に Scleromyxedema-like cutaneous diseases として最初に報告され¹⁾、その後 nephrogenic fibrosing dermopathy (NFD) とも呼ばれている。特に欧米において多くの報告があるが、原因は不明とされてきており、治療法も確立されていない²⁾。

通常、疼痛や搔痒感を伴う四肢の皮膚発赤、腫脹、硬化として発症するが、顔面と頸部を侵すことは少なく、通常は左右対称性である。多くの例で皮膚病変は数か月間進行し、関節の拘縮へと進展する。その後皮膚病変は不変あるいはやや改善する例もあるようであるが、疼痛が残存することが多いとされる¹⁻³⁾。病変は

図 1 左前腕皮膚所見
前腕の腫脹と皮膚硬化，肘関節，手関節の拘縮が認められ，可動制限は著しい。

図 2 両下肢皮膚所見
皮膚は硬く，光沢がある。体毛は全く認められない。膝関節の屈曲はわずかに可能な程度である。

皮膚のみならず肺，心筋，横隔膜，肝臓，腎臓などに認められる場合もあり，死に至る例もある。生存の場合には関節拘縮による可動制限が最も問題となる。

皮膚生検病理像では真皮の膠原線維増生を主体とし，強皮症や scleromyxedema との鑑別が問題となる。しかしながら，本例の組織像は炎症細胞浸潤が軽微であることと，真皮の紡錘形細胞の増生が目立つ点が強皮症とは異なる。臨床的にも，顔面に全く異常が

図 3 左前腕部皮膚生検像 (H. E.)
a (弱拡大)：表皮直下から深部にかけて，真皮には膠原線維の肥厚増生が目立ち，汗腺は萎縮している。b (真皮の強拡大)：膠原線維間に紡錘形細胞の錯綜増生がみられる。

図 4 左前腕部皮膚生検像 (CD34 に対する免疫染色；真皮)
膠原線維に介在して，CD34 陽性の紡錘形細胞が増生する。

表 1 主な臨床検査結果

	結果	基準値
抗 Scl-70 抗体 (ELISA)	7.0 以下	10.0 以下
抗 Jo-1 抗体 (ELISA)	7.0 以下	10.0 以下
抗核抗体 (ANA)	40 未満	40 未満
抗 ds-DNA IgG 抗体	5 以下	10 以下

認められない，舌小帯短縮がない，レイノー現象も認められないなど，強皮症には合致せず，また臨床検査によっても膠原病は否定される。Scleromyxedema も類似の組織像を呈する疾患であるが，NSF では粘液沈着や炎症細胞浸潤が軽度であること，scleromyxedema は顔面に好発し，paraproteinemia を伴うなど，臨床症

表 2 国内で使用されているガドリニウム造影剤

	Gadodiamide* ¹	Gadopentetate dimeglumine* ²	Gadoteridol* ³	Gadoterate meglumine* ⁴
分子構造	linear nonionic	linear ionic	cyclic nonionic	cyclic ionic
熱力学的安定度定数 (対数)	16.9	22.1	23.8	25.8
条件安定度定数 (対数；pH=7.4)	14.9	17.7	17.1	18.8
過剰キレート (mg, in 1 mL)	12	0.4	0.2	0

*¹Omniscan, *²Magnevist, *³ProHance, *⁴Magnescape

Gadodiamide の安定性はほかの 3 剤にくらべて低く、そのため過剰キレートが添加されている。熱力学的安定度は *in vitro* での、条件安定度定数は *in vivo* での安定度の目安である。ただし、ガドリニウム造影剤の安定性はさまざまな因子に影響されるので、*in vivo* での状態を予測することは容易でない。

状がまったく異なることから鑑別は可能である。また、scleromyxedema ではしばしばムチン沈着による神経、腸管などの内臓病変を伴うが、本症例においては全経過を通じてそのような兆候がない。

2000 年以前には全く報告がなかったことなどから¹⁾、全く新たな何らかの毒性物質や医薬品の関与、未知の感染症、新たな医学的処置の関与などが疑われてきた²⁾。2006 年に、Grobner⁴⁾が、MRI において広く用いられているガドリニウム造影剤投与が原因あるいは発症のきっかけではないかと初めて報告した。その後も両者の関連性を示唆する報告が相次ぎ^{3,5-7)}、Danish health authorities(DMA)は 2006 年 5 月に、US Food and Drug Administration (FDA) は 2006 年 6 月に、ガドリニウム造影剤に関して注意喚起をしている^{8,9)}。Yale 大学のデータベースには現在約 215 例の NSF 患者が登録されており、FDA も 57 例の患者を把握しているという¹⁰⁾。UK の Commission on Human Medicine (CHM) および Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) の Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) は、2007 年 2 月にガドリニウム造影剤と NSF の関連性について詳細な報告を行っている¹¹⁾。

詳細な発症機序はいまだ不明であるが、ほとんどの NSF 症例がガドリニウム造影剤投与後数週間から数か月で発症している。ガドリニウム造影剤が重度腎機能障害のために体内に長時間残存し¹²⁾、キレートから遊離したガドリニウムが皮膚などに沈着、これが線維化をもたらすというのが、現在考えられているおそらく最も有力な NSF の発生機序仮説である。患者皮膚にガドリニウムの沈着を証明したとする報告もある^{13,14)}。それによると、ガドリニウムは組織中ではマクロファージに貪食された形で細胞内に存在しており、

それが線維化を促進するサイトカインや増殖因子の産生に関与するのではないかと考えられている。NSF の確固とした診断基準はいまだ存在しないが、ガドリニウム造影剤の投与歴を証明できない NSF 症例がほとんどないことから^{3-5,7-11)}、投与歴の確認が診断のために最も重要と考えられる。

世界で 7 種類発売されているガドリニウム造影剤のうち、NSF の発症が特に Gadodiamide に多く認められる点は注目に値する。Yale 大学のデータベースなどによれば、ガドリニウム造影剤の投与歴のない NSF の症例は非常にまれであり、報告された投与造影剤のほとんどが Gadodiamide であるという^{10,15)}。CHMP, FDA の報告もほぼ同様である^{8,11,16)}。

国内で使用されているガドリニウム造影剤は表 2 に示す 4 種類がある¹⁷⁾。ガドリニウム造影剤のキレートの安定性には大きな差があり、Gadodiamide は最もガドリニウムの遊離が起こりやすい薬剤と考えられる。そのため、Gadodiamide には大量の過剰キレートが添加されている。過剰キレートは投与前の製剤の安定性には寄与するであろう。しかし、投与後は体内のほかのイオン（銅、亜鉛、カルシウムなど）とも強く結合するので、*in vivo* での安定性にはほとんど寄与しないと考えられる³⁾。Gadopentetate dimeglumine (Magnevist；マグネビスト[®]、日本シェーリング) は Gadodiamide よりもはるかに安定性が高いと考えられるが、少数の NSF 発症の報告がある。Gadoteridol (ProHance；プロハンス[®]、エーザイ) および Gadoterate meglumine (Magnescape；マグネスコープ[®]、テルモ) ではまだ報告がないようであるが、おそらく投与患者がかなり少ないためであろう。今回報告の症例は Gadodiamide 投与後約 1 か月で NSF を発症している。CHMP はハイリスク患者には Gadodiamide

を使用すべきではないと結論しており、そのほかのガドリニウム造影剤の使用も不可欠と考えられる場合に限るとしている¹¹⁾。さらに、通常使用量を超えないこと、1週間以内に繰り返し使用しないことも求めている。

Deo ら⁷⁾は、最近 population-based study の結果を報告し、腎不全患者にガドリニウム造影剤を投与した場合の一検査あたりの NSF 発症確率を 2.4% と見積っており、同時に両者の強い関連性を示唆している。国内における報告は、確認しえた範囲内で 2004 年に 1 例あるが¹⁸⁾、ガドリニウム造影剤使用の有無については記載がない（ほかに学会抄録に 5 例の報告がある）。日本国内には約 25 万人の透析患者がいる。国内でのガドリニウム造影剤の年間使用量は約 150 万本といわれており、おおむね 100 人に 1 人がガドリニウム造影剤を投与されている。仮に透析患者も同様の確率で造影 MRI 検査が行われているとして、上記発症確率を適応すると、1 年間に約 60 人の NSF 患者が発生していると推定される。しかし Deo らの報告した症例は、ガドリニウム造影剤の投与量がかなり多い。投与量が多ければ NSF 発症の可能性は高まるであろうが、国内では通常投与量を超えて投与することは比較적まれと考えられるので、60 人という推定値はやや大きめかもしれない。ただし、従来両者の関連性が全く知られていなかったことを考えれば、副作用としての報告がないことは驚くにあたらない。

Sadowski ら¹⁹⁾は、自験例 (13 例) について詳細に検討し、proinflammatory condition or event の存在が NSF 発症の重要な危険因子としている。Proinflammatory condition or event とは、大きな組織侵襲、たとえば血管外科手術、臓器移植などの大きな外科手術、敗血症、肺炎、骨髄炎、そのほか重症感染症、動静脈血栓症などをさすものである。このような状況下では腎機能障害がさほど進行していなくても NSF を発症する可能性があるとしており、GFR が 60 mL/min/1.73 m² 以下の場合には投与を避けるべきとしている。Pryor ら⁶⁾も、自験例 (6 例) すべてが、投与前後に何らかの外科的処置を受けており、外科手術が NSF 発症に関与すると考察している。大きな組織侵襲によって何らかのサイトカイン遊離が生じ、線維化を促すという機序が提示されているが、推察の域を出ない。今回の症例は、生体腎移植後に行われたものであり、proinflammatory condition or event に相当するものと考えられる。このほか、erythropoietin の使用や高カルシウム血症、高リン酸血症の存在が NSF 発症の危険因子である可能性があり、また総投与量が多い場合

や腎機能障害が重度である場合に NSF 発症の可能性が高いとも報告されている²⁰⁾。今回の症例では erythropoietin 使用の記録はなかった。

ガドリニウム造影剤は血液透析によって比較的容易に除去可能であることが知られているが¹²⁾、投与後の血液透析が NSF 発症を防止しえるという証拠はない¹¹⁾。また、チオ硫酸ナトリウム静注が、NSF の皮膚症状を劇的に改善したという報告があるが²¹⁾、検証されていない。

NSF の原因がガドリニウム造影剤投与によると確定しているわけではない。しかしながら多くの状況証拠から非常に強い疑いがもたれており、NSF 発症に重要な役割を持っていることは間違いないと考えられる。少なくとも Gadodiamide については腎機能障害のある場合、あるいは透析患者には禁忌とすべきであろう。特に proinflammatory condition or event の存在する患者は要注意であり、ほかの画像診断法の利用が可能かどうかなど、慎重な対応が求められる。

文献

- 1) Cowper SE, Robins HS, Steinberg HM, Su LD, Gupta PE : Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 356 : 1000-1001, 2000
- 2) Cowper SE, Boyer PJ : Nephrogenic systemic fibrosis : an update. *Curr Rheumatol Rep* 8 : 151-157, 2006
- 3) Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene JF, Nickel AE : Nephrogenic systemic fibrosis : a review of 6 cases temporally related to Gadodiamide injection (Omniscan). *Invest Radiol* 42 : 139-145, 2007
- 4) Grobner T : Gadolinium : a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21 : 1104-1108, 2006
- 5) Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS : Nephrogenic systemic fibrosis : suspected causative role of Gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 17 : 2359-2362, 2006
- 6) Pryor JG, Poggioli G, Galaria N, Gust A, Robison J, Samie F, Hanjani NM, Scott GA : Nephrogenic systemic fibrosis : a clinicopathologic study of six cases. *J Am Acad Dermatol* 2007 Apr 3 [published online]
- 7) Deo A, Fogel M, Cowper E : Nephrogenic systemic fibrosis : a population study examining the relationship of disease development to Gadolinium expo-

- sure. Clin J Am Nephrol 2 : 264-267, 2007
- 8) Stenver DI : Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan®. Danish Medicines Agency. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8931>. [published May 29, 2006]
 - 9) FDA. Public Health Advisory : Gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI) : Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm. [published June 8, 2006]
 - 10) Kuo P, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE : Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. Radiology 242 : 647-649, 2007
 - 11) CHMP. Public assessment report : increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. http://www.mhra.gov.uk/home/idc.plg?IdcService=GET_FILE&dID=30398&noSaveAs=0&Rendition=WEB [published February 7, 2007]
 - 12) Joffe P, Thomsen HS, Meusel M : Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acad Radiol 5 : 491-502, 1998
 - 13) Boyd AS, Zic JA, Abraham JL : Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. J Am Acad Dermatol 56 : 27-30, 2007
 - 14) High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE : Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. J Am Acad Dermatol 56 : 21-26, 2007
 - 15) The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR). <http://www.pathmax.com/dermweb/>
 - 16) FDA. Questions and Answers on Gadolinium-Containing Contrast Agents. http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/qa_20061222.htm. Published December 22, 2006 [updated January 8, 2007]
 - 17) Kirchin MA : Gadolinium contrast agents for MR imaging : safety update. Highlights in MRI Vol. 1. No. 8, 2003
 - 18) 木村雄弘, 市原淳弘, 滝本千恵, 高瀬 敦, 井太家美晶, 小西孝之助, 林 松彦, 猿田亨男 : 末期腎不全に合併した nephrogenic fibrosing dermopathy が疑われた 1 例. 透析会誌 37 : 1519-1525, 2004
 - 19) Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali AD : Nephrogenic systemic fibrosis : risk factors and incidence estimation. Radiology 243 : 148-157, 2007
 - 20) Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS : Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2007 May 4 [published online]
 - 21) Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R : Nephrogenic systemic fibrosis : a mysterious disease in patients with renal failure : role of Gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. Clin J Am Soc Nephrol 2 : 258-263, 2007