

腎性全身性繊維症(NSF)の最新の話題

平成22年6月26日 遠州総合病院 3F講堂にて テルモ株式会社

腎性漸進性繊維症(NSF)の最新の話題について

NSFの病態

※1997年に初めて特定。

※発症は腎機能障害患者のみ。

※全身性の疾患

最も顕著で目に見える影響は皮膚に現れる。

皮膚の病変は過剰な線維化によるもの。

通常四肢と体幹に左右対称に現れる。

※皮膚病変は肥厚、多くの場合関節の屈曲と伸展を妨げ、強い拘縮が起こる。

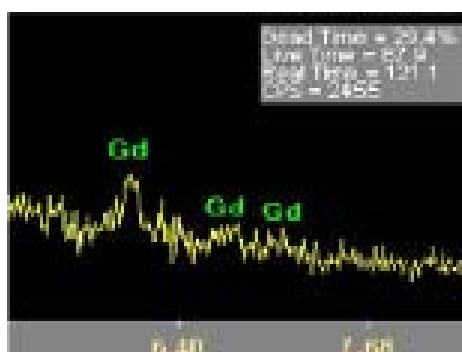
※線維症は皮下組織、横紋筋、横隔膜、胸膜、心膜、心筋に波及する事がある。

※診断が難しい。

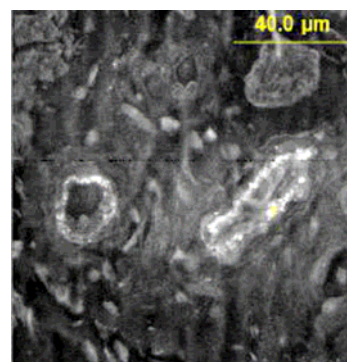
※類似疾患との鑑別のため、皮膚生検が必須。

※2006年初め、腎不全患者においてガドリニウム造影剤投与がNSF発症に関与するとの報告がなされた。また遊離性ガドリニウムがNSF症例の組織で検出されている。

※キレートリガンドから遊離したガドリニウムイオンがNSF発症における因子と考えられている。



エネルギー分散型X線スペクトル



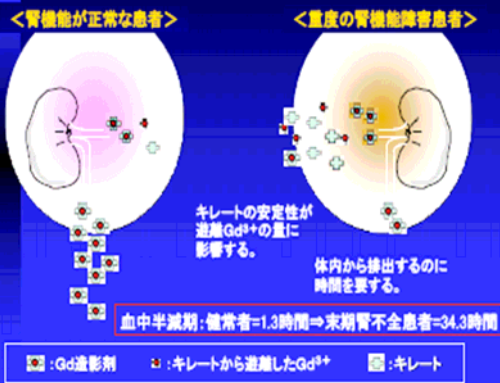
真皮血管壁

Gd造影剤投与によるNSF発症確率			
【透析患者】			
報告者		発生率	使用薬剤
Deo 等	(2007年)	2.4% (3/123)	Gadodiamide, Gadopentetate
Broome 等	(2007年)	4.0% (12/301)	Gadodiamide
Lauenstein 等	(2007年)	2.6% (8/312)	Gadodiamide
Todd 等	(2007年)	30% (16/54)	Gadopentetate
Rydahl 等	(2008年)	9.5% (18/190)	Gadodiamide
Shabana 等	(2008年)	2.9% (12/414)	Gadodiamide, Gadopentetate
Reilly 等	(2008年)	0% (0/141)	Gadoteridol

引用文献: 成人病と生活習慣病, 2008;38(7):784-790より改定
ACR Manual on Contrast Media V7, 2010

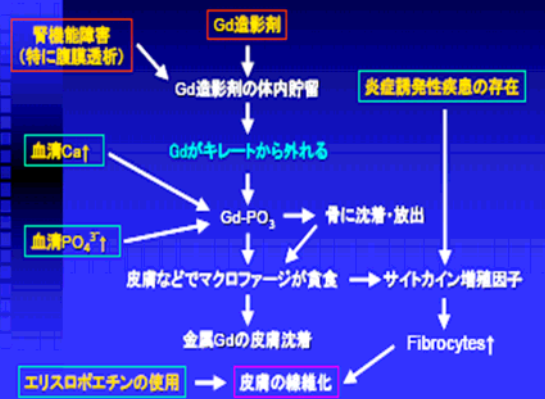
◆ 慢性腎臓病(CKD 4&5)の患者: 1 ~ 7%

NSF発症機序 - 腎機能の関わり -



Parashak MB, Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(10):1916-1924. doi:10.1093/cjn/2.10.1916

現在考えられているNSF発症機序・危険因子



片岡 隆久, 成人病と生活習慣病. 2008;38(7):704-710. doi:10.1007/s10162-008-0001-0

Gdキレート化合物の分類

キレート	電荷	イオン性	非イオン性
マクロ環型		ガドテル酸 (マグネスコープ/ Dotarem) 	ガドテリドール
		ガドペンテ酸 	ガドジアミド
直鎖型			

Parashak MB, Invest Radiol. 1992;27(suppl 1):S29-36

Gdキレート化合物の安定性

造影剤	熱力学的安定性 (logK)	条件安定度 (logK) (pH7.4)	0.1M HClの酸性溶液中での解離半減期
マグネスコープ	25.8	18.8	1か月以上
ガドテリドール	23.8	17.1	3時間
ガドペンテ酸	22.1	17.7	10分
ガドジアミド	16.9	14.9	30秒

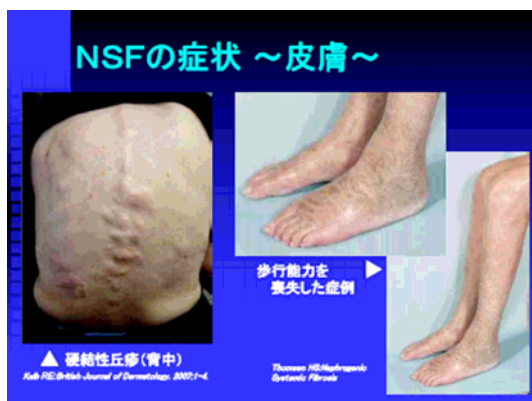
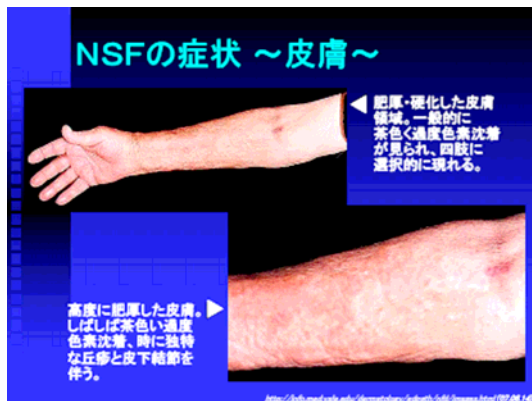
NSF発症を疑うべき症状

- 皮膚および眼
 - ・皮膚の腫脹、硬化、突っ張り感
 - ・皮膚の灼熱感、そう痒
 - ・皮膚の赤斑、暗斑
 - ・白眼の黄色く浮き出た斑点
- 骨および筋肉
 - ・関節のこわばり感、上腕、手、脚、足の動きや伸展の不具合
 - ・腰の骨や肋骨の深部の疼痛
 - ・筋力低下

<チェックポイント>

- ❖ GFR60mL/min未満の腎機能低下患者
- ❖ 発症前3ヶ月以内にGd造影剤の投与を受けた既往
- ❖ 四肢(下肢が多い)の皮膚隆起に始まり、強皮症に似た光沢を伴う皮膚硬化に進展
- ❖ 皮膚病変は発赤、疼痛、搔痒を伴う結節隆起、顔面病変は稀
- ❖ 血沈の亢進
- ❖ 末梢血好酸球数正常
- ❖ パラプロテイン血症がない
- ❖ 副甲状腺機能亢進症の合併(高頻度)

木村、市原ら・透析会誌. 2004;37(7):1519-1525.



NSF類似疾患との鑑別

疾患名	皮膚所見	顔面	四肢	検査所見	病理所見
Nephrogenic fibrosing dermatopathy*	皮膚硬化、結節硬化	×	○ 下肢優位	Cr高値、末梢血好酸球正常、甲状腺機能正常、パラプロテイン血症なし、血沈高値、副甲状腺機能亢進症	びまん性の線維芽細胞の増殖、ムチン沈着軽度、炎症細胞軽度、厚い膠原線維と弾性線維が平行して走行する。CD34、CD68陽性細胞散見
強皮症	浮腫軽度、毛細血管拡張、レイノー症状	○	○	抗核抗体、抗Scl-70抗体、抗RNA-polymeraseIII抗体、抗セントロメア抗体	血管周囲のリンパ球、形質細胞の浸潤、軽度の線維芽細胞の増殖
硬化性粘液水腫	乳頭様結節	○	○	パラプロテイン血症	びまん性の線維芽細胞の増殖、ムチン沈着著明、血管周囲の慢性炎症あり。形質細胞浸潤あり。
好酸球性筋膜炎	Peau d'orange skin, groove sign	×	○	好酸球高値、血沈高値、ガンマグロブリン高値	筋膜に局限した好酸球を伴う慢性炎症像
前脛骨粘液水腫	黄色斑、結節	○	○	甲状腺機能異常、Thyroid stimulator antibody陽性	線維芽細胞の増加なし。炎症なし。膠原線維の間にムチン沈着を認める。
水腫性硬化症	Peau d'orange skin	○	○	パラプロテイン血症	線維芽細胞の著明な増殖はない。ムチンと膠原線維の増加を認める。
Spanish toxic oil syndrome	発疹、浮腫、萎縮斑	○	○	好酸球高値、全病期にわたり血清蛋白高値	慢性血管周囲の炎症、内皮の肥厚と過形成、血管閉塞、汗腺、毛包の萎縮
好酸球性筋痛症	浮腫、紅斑性発疹、peau d'orange	○	○	好酸球高値(1×10 ³ /μL以上)	血管周囲の好酸球、単核球を伴う炎症像

*NSFの旧疾患名

出典：木村、市原ら、透析会誌37(7):1519~1525,2004

NSF治療法の選択肢（※現時点で確立された治療法はない。）

- 経口ステロイド（プレドニゾン）投与
- 血漿交換（Plasmapheresis）
- 体外循環光療法
- 物理療法（PT）
- 免疫グロブリン大量療法
- 腎移植 など

ICNFDR (The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research) が紹介する治療より、一部抜粋。

Manual on Contrast Media⁷(ACR) (2010年6月改訂) Chapter 11 Nephrogenic Systemic Fibrosis

【造影剤の分類】

グループ I：多数のNSF症例に関連している造影剤

ガドジアミド、ガドペンテト酸、ガドベルセタミド

グループ II：混用されていないNSF症例が殆どない造影剤

ガドベネート、ガドテリドール、ガドテル酸、ガドプトロール

グループ III：米国市場に最近でできた造影剤

ガドフォスベスト、ガドキセト酸

(現在までこれらの造影剤に関して限られたデータしかない。

混用されていないNSF症例の報告は殆どない)

→ 高リスク患者に対しては、グループ I の造影剤の使用を避ける

ESURガイドライン ESUR:欧州泌尿生殖器放射線学会

■ESURガイドライン：ガドリニウム含有造影剤と腎性全身性線維症（2007年7月17日）

定義	NSFは一部のガドリニウム造影剤(Gd-CM)に対する重篤な遅発型の身体組織の線維化反応である。
臨床的特徴	<ul style="list-style-type: none"> ●NSFは投与後2～3ヶ月以内に発症するかもしれない。 ●足や手の発赤、疼痛、掻痒を伴う、手足の腫脹に始まる。 ●皮膚と皮下組織、時には内臓の線維化病巣へ進展する。 ●致命的な症例もある。
患者に関連したリスクファクター	<ul style="list-style-type: none"> ●透析患者を含む腎不全 ●1歳未満、腎機能が未成熟なため。 <p style="text-align: right;">注： 1. NSFはGFR60mL/min以上の患者には報告されていない。 2. その他の可能性のある補助因子の役割は証明されていない。</p>
造影剤との関連性	<ul style="list-style-type: none"> ●安定性の低いGd造影剤。 ●NSFはGadodiamide, Gadopentetate Dimeglumine, Gadoversetamide の投与後に起こっている。
Gd造影剤投与前の血清クレアチニン値の測定	<ul style="list-style-type: none"> ●すべての患者において必要なわけではない。 ●もしもNSF発症に関連したGd造影剤を使用するならば必須。
リスク患者へのNSFのリスク軽減のために	<ul style="list-style-type: none"> ●NSFの発症に関連していない造影剤の使用。 ●診断検査を達成するために可能な最小限の投与量の投与。 ●次のGd造影剤投与まえに少なくとも1週間は間隔を空ける。 ●Gadodiamide, Gadopentetate Dimeglumine, Gadoversetamide は使用しない。 <p style="text-align: right;">注： リスク患者に対して臨床的に重要なMRI検査を否定するものではない。</p>
X線検査	<ul style="list-style-type: none"> ●X線検査にGd造影剤を使用しないこと。
妊娠中の患者	もしGd造影剤の使用が必要不可欠な場合、妊婦の腎機能がどうであれ、胎児を守るため最も少ない投与量で最も安定性の高いGd造影剤を選択すること。

出典:日本医学放射線学会ホームページ掲載 ESURガイドライン「ESUR GUIDELINE :GADOLINIUM BASED CONTRAST MEDIA AND NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS (17 July 2007)」和訳

Gd含有造影剤のNSF発症リスク分類

欧州医薬品庁(EMA)の医薬品委員会(CHMP)は、EUで承認されているガドリニウム含有造影剤9製剤について、腎性全身性線維症(NSF)発症リスクをレビューし、NSFリスクに応じて3グループに分類

- ◆高リスクーガドジアミド、ガドベルセタミド、ガドペンテト酸
- ◆中リスクーガドベン酸、ガドキセト酸、ガドフォスベスト
- ◆低リスクーガドブトロール、ガドテリドール、ガドテル酸[マグネスコープ]

EMA勧告(2009/11/20通知)

高リスク

- ・重度の腎障害患者、肝移植前後の患者、生後4週未満の新生児ー禁忌
- ・中等度の腎障害患者と1歳以下の乳児ー用量を最低推奨用量に制限
投与間隔を7日以上あける
- ・授乳婦ー予防のため、造影剤投与後少なくとも24時間は授乳を中止すべき
- ・すべての患者ー臨床検査による腎障害のスクリーニングをすべき

中・低リスク

- ・重度の腎障害患者と肝移植を受けた患者への使用について、警告を処方情報に追加
- ・重度の腎障害患者、肝移植前後の患者、一用量を最低推奨用に制限
1歳以下の新生児と乳児投与間隔を7日以上あける
- ・医師及び母親は投与後少なくとも24時間の授乳について、継続か中止かを定める
- ・すべての患者ー臨床検査による腎障害のスクリーニングを推奨

全製剤 以下の事項について処方情報へ追加する

- ・高齢者ではGdを排出する腎機能が低下しているため、特にNSFリスクが高い可能性があることを示す警告
- ・NSFの防止や治療のため、まだ血液透析を受けていない患者に対する血液透析実施を支持するエビデンスがないことを示す記述
- ・各Gd造影剤で報告されたNSF症例に関する情報

腎障害患者における ガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン (第2版:2009年9月10日改訂)				
透析患者	急性 腎不全 患者	慢性腎臓病患者 GFR (mL/min/1.73m ²)		
		0-29	30-59	60 ≤
原則としてガドリニウム 造影剤は使用しない (やむを得ず使用する場 合には、NSF発症報告の 多い造影剤の使用を避ける)		利益と 危険性とを 慎重に検討し 最小量を 使用する	危険性が 高いとする 根拠には 乏しい	
		5 or 4	3	2 or 1
CKD stage				