

主論文の要旨

**Effects of Carperitide on Contrast-Induced Acute Kidney  
Injury with a Minimum Volume of Contrast in Chronic  
Kidney Disease Patients**

〔 慢性腎臓病患者への少量造影剤使用下での、  
カルペリチドの造影剤腎症発症予防効果の検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

奥村 尚樹

## 【背景・目的】

冠動脈疾患の診断、治療の際に造影剤使用が必要であるが、稀に造影剤起因腎症（CIAKI：contrast-induced acute kidney injury）を発症することが知られている。CIAKI が起こるメカニズムについては、持続的な腎微小血管収縮に伴う低酸素状態、造影剤そのものの細胞毒性による血管内皮機能障害、尿細管障害、また活性酸素産生の関与などが言われているが詳細についてはまだ解明されていない点も多い。CIAKI を発症すると、その後の透析導入、心血管疾患合併症、死亡率が CIAKI を発症していない患者と比較し、増加することが知られている。特に慢性腎臓病（CKD：chronic kidney disease）患者は CIAKI の発症率が高率であり、約 10～20%前後との報告もあるため厳格な予防が必要である。CIAKI 予防として手技前の補液が有用とされているが、追加予防薬剤として確立された薬剤はないのが現状である。心房性ナトリウム利尿ペプチドであるカルペリチドは、血管拡張作用、利尿作用、心保護作用などを有し、心不全治療に広く用いられている薬剤である。また、炎症性サイトカイン産生抑制、輸入細動脈拡張による腎糸球体血流の保持などの報告もあり腎保護効果も期待できる薬剤である。CIAKI 発症予防を目的としたカルペリチドを導入した研究もいくつか過去に施行されており、予防効果を認めた報告もあるが、いまだその見解は一致していない。そこで今回我々は、CKD 患者に対し造影剤使用量を極力抑えた上でのカルペリチドの CIAKI 発症予防効果につき検討した。

## 【方法】

### 試験デザイン

PROBE 法（Prospective Randomized Open Blind Endpoint）

### 対象患者

2010～2011 年までの期間に冠動脈造影検査もしくは冠動脈形成術を施行した 20 歳以上、eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> の患者 125 名。造影剤やカルペリチドに対してアレルギーの既往のある患者、透析患者、収縮期血圧 110mmHg 未満、手技前の血管拡張剤使用、10 日以内の大手術もしくは造影剤使用、急性冠症候群、N アセチルシステイン、メトホルミン、重曹、フェノルドパム、マンニトールや NSAIDs 使用、造影剤使用量 150ml 以上 40ml 以下は除外とした。

### 測定項目・薬剤投与方法

対象患者については、手技前及び手技後 48 時間、1 週間後の臨床検査値を調査した。カルペリチドは手技前 12-18 時間前より 0.025  $\mu$ g/kg/min で持続点滴開始、手技後は 6 時間継続し終了とした。造影剤は全て非イオン性低浸透圧性造影剤であるイオヘキソール（商品名：オムニパーク 350）を使用した。

### エンドポイント

主要エンドポイントは CIAKI 発症率、代理エンドポイントは血清クレアチニン値（SCr）（mg/dl）、血清シスタチン C 値（Scys）（mg/l）、eGFR（ml/min/1.73m<sup>2</sup>）値の変化値とした。CIAKI の定義は造影剤投与後 48 時間以内にベースライン SCr 値か

ら 0.5mg/dl 以上の上昇もしくは、25%以上の上昇とした。

### 統計解析

正規性の検定には KS test を行い、正規性のある連続変数については Student t 検定を、非正規性の連続変数については Wilcoxon 検定を行った。カテゴリー変数についてはカイ二乗検定を行った。カルペリチド群において CIAKI 発症の規定因子を調べるために、ロジスティック回帰分析を行った。全ての解析で両側検定、有意水準 5% で判定した。

### **【結果】**

対象患者 125 名の内、7 名（2 名研究参加拒否、5 名クライテリア満たず）を除外、また CAG 後 4 名（造影剤使用量 150ml 以上：3 名、IABP 使用：1 名）とカルペリチド投与により症状を伴う血圧低下をきたした 2 名を除外した。最終的に、カルペリチド群（59 例）とコントロール群（53 例）で解析を行った（Figure 1）。

### 患者背景

各群の平均年齢は、カルペリチド群が 74±8.9 歳、コントロール群が 73±6.3 歳であった。性別、BMI、収縮期血圧、既往歴、服薬歴、左室収縮能（LVEF）、喫煙歴については両群間に差を認めなかった（Table 1）。造影剤投与量（カルペリチド群：67.4±38.2ml、コントロール群：64.8±20.5ml）で両群に差は認めなかった（p=0.661）。薬剤開始から 12 時間後の血圧の変化（カルペリチド群：-14（-20 to -8.5）mmHg、コントロール群：-3.5（-7 to -2）mmHg）は、カルペリチド群で有意に血圧低下がみられた。またベースライン値から -20mmHg 以上血圧の低下（低血圧発症と定義）をした割合（カルペリチド群：31%、コントロール群：2%）もカルペリチド群で有意に高率であった（Table 2）。

### カルペリチドの CIAKI 予防効果

#### 1. CIAKI 発症率比較（カルペリチド群 vs. コントロール群）

カルペリチド群で 5 例（8.5%）、コントロール群で 3 例（5.7%）であり、両群間に統計学的有意差は認めなかった（P = 0.56）（Figure 2）。

#### 2. 造影剤投与後 48 時間以内と 1 週間後の SCr、eGFR、Scys の変化値

カルペリチド群がコントロール群と比較して、SCr、Scys が上昇、eGFR は低下しておりまた統計学的にも有意であった。1 週間後の変化値は SCr、Scys、eGFR いずれも有意差を認めなかった（Table 3）。

#### 3. カルペリチド群の CIAKI 発症要因検索

カルペリチド群において単変量解析では、-20mmHg 以上血圧低下という要因が CIAKI 発症リスク上昇に関与しており（OR[95%CI]：15.6[1.58-154.28]）、また多変量解析後も同要因がリスク上昇に有意に関与していた（OR[95%CI]：31.87[1.93-525.58]）（Table 4）。

#### 4. CIAKI 発症率比較（カルペリチド群（血圧低下なし） vs. コントロール群）

カルペリチド群において血圧低下をきたさなかったグループ内での CIAKI 発症率は

2.4%と極めて低かったが、コントロール群（5.7%）と比較して統計学的有意差は認めなかった( $p=0.432$ ) (Figure 3)。

### 【考察】

本研究では、少量造影剤使用下で冠動脈検査・治療を施行された CKD 患者において手技前後のカルペリチド投与による CIAKI 予防効果は認められなかった。

今回、CIAKI 発症率は全体で 7%と過去の報告と比較して非常に低率であった。発症率が低かった原因としては、過去の報告と比較し（造影剤使用量 100ml 以上の報告が多い）造影剤使用量が極めて低量であったことが考えられる（カルペリチド群：67.4 ± 38.2ml、コントロール群：64.8 ± 20.5ml）。CIAKI は造影剤用量依存的に発症しやすいため、CKD 患者においては 100ml 以下になるようさらに厳格な造影剤使用が推奨されている。当施設では CKD ステージ G3a 以下の CKD 患者に対してはできる限り 2 方向同時撮影を行い、造影剤使用量を抑えることを徹底したため、CIAKI 発症抑制につながったものと考えられた。

カルペリチドの有効性を認めなかった理由は、手技前の血圧低下が要因の 1 つとして考えられた。カルペリチドの血管拡張作用により体血圧の低下が生じ、腎灌流低下の結果、糸球体濾過量の減少が生じたため、腎保護作用を打ち消してしまったのではないかと考えられた。今回我々はカルペリチド投与濃度を  $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と従来の報告と比べて比較的 low用量に設定したが、ベースラインから 20mmHg 以上血圧低下をきたした患者は降圧剤の内服、特にカルシウム拮抗薬を全患者で内服しており、元々の降圧剤内服に血管拡張作用のあるカルペリチド追加により大幅な血圧低下をきたしたものと思われた。カルペリチド投与量については、降圧剤内服の有無も考慮して調節する必要もあり、また腎保護作用を有しながら血圧低下をきたしにくいカルペリチドの用量設定の検討も今後必要であると考えられた。本研究では多くの採血が翌日 24 時間後採血であるため血清クレアチニン値の上昇が過少評価されている可能性もあり、本研究の限界として考慮すべきである。

### 【結論】

CKD 患者における手技前後のカルペリチド投与は、従来の輸液療法を上回る造影剤腎症発症抑制の有効性は認めなかった。カルペリチド投与群において手技前の血圧低下は造影剤腎症発症要因の 1 つであり、造影剤腎症予防におけるカルペリチド投与には、今後カルペリチド使用量や内服降圧剤併用の把握等十分な検討が必要であると考えられた。