

腎性全身性線維症 (NSF) : ガドリニウム造影剤による新しい副作用

山田直明

国立循環器病センター放射線診療部

はじめに

ガドリニウム造影剤はヨード造影剤に比べて腎毒性やアレルギー反応性が弱く、比較的安全性の高い造影剤であると考えられてきた。特に腎毒性が低いと言う特性により腎機能障害患者においてCTA (computed tomography angiography) の代わりに用いられたり、DSA (digital subtraction angiography) におけるヨード造影剤代用品として用いられたりしてきた。しかし最近高度腎障害患者における皮膚の腫脹硬化を主体とする病態の原因としてガドリニウム造影剤が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。本疾患は Cowper らにより Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients として2000年に初めて公式に学術文献に報告された¹⁾。その中で最初の症例は1997年とされている。その後NFD (nephrogenic fibrosing dermopathy : 腎性線維化皮膚症) と呼ばれたが、剖検例において線維化が皮膚のみならず横紋筋、胸膜、心、腎などの多臓器におよぶことが認識され、NSF (nephrogenic systemic fibrosis : 腎性全身性線維症) という呼称が提唱された^{2),3)}。現在はNSFが一般的な呼称となっている。

NSFは重症腎障害患者、特に透析患者において皮膚の腫脹や発赤で急性ないし亜急性に発

症し、進行すると皮膚の硬化やこれに伴う関節の拘縮を生じて高度の身体機能障害に陥る。劇症例では死亡することもあるとの報告もある。病変はほぼ左右対称であり、下肢、上肢、体幹に分布し、顔面は含まない。上述した Cowper らの論題にあるように、膠原病性の皮膚硬化症との鑑別が最も重要である。確定診断は皮膚生検による。病変の主体は線維組織であり、皮膚のみならず皮下組織に、時に筋肉にまでおよぶ^{4),5)}。

NSFの疫学と発症機序

1. 腎障害の関与

NSFの発症は腎障害と密接に関連している。慢性腎障害はGFRを基準に分類されている(表1)。現在までに報告された症例はすべて中等度以上の腎障害を有していた(正常または軽度腎障害患者は1例もない)。その中でほとんどの症例は腎不全により透析中または高度腎障害を有していた。一方、急性腎不全は変動が激しいので1回の測定で腎機能を評価できない。中等度腎障害でもNSF発症例があるが、Sadowski らの報告では重篤な組織障害 (proinflammatory events) と急性腎不全を合併していた⁶⁾。

2. ガドリニウム造影剤の関与

キーワード MRI, NSF, gadolinium, side effect, fibrosis

表 1. 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の重症度分類³⁶⁾

重症度 (ステージ)	GFR (ml/分/1.73 m ²)	病 態
1	≥90	ほぼ正常の GFR を認める腎障害
2	60-89	軽度の GFR 低下を認める腎障害
3	30-59	中等度の GFR 低下を認める腎障害
4	15-29	高度の GFR 低下を認める腎障害
5	<15	腎不全

【GFR について】腎機能の指標として GFR (glomerular filtration rate : 糸球体濾過値) が用いられるが、これを正確に測るのは手間がかかる。そこで臨床的にはクレアチニンクリアランスが GFR の近似値として用いられるが、クレアチニンクリアランスも糞尿蓄積の手間がかかるので、さらに簡便化して血清クレアチニン値から推定したものが eGFR (estimated GFR : 推算 GFR) であり、大部分の臨床的文献は eGFR を用いている。eGFR の計算式にも変法がいくつかあるが、日本で多く用いられている酵素法で測定された血清クレアチニン値をそのまま用いるには改訂 MDRD 簡易式を用いるのがよい³⁶⁾。eGFR は性別と年齢をもとに計算され、同一のクレアチニン値でも年齢とともに低下し、女性は男性よりも低い。クレアチニン値から eGFR を求めるための表が日本腎臓学会から出されている³⁷⁾。日常臨床では腎機能の指標として eGFR が用いられるが、eGFR は簡易法であり、GFR のだいたいの目安に過ぎないと考えた方がよいであろう。

NSF は当初原因不明とされたが、2006 年 1 月にガドリニウム製剤との関係を示唆する報告⁷⁾があって以来同様の報告が相次いで^{8),9)}、NSF の発症にガドリニウムが関与していることは間違いないと考えられるようになった。NSF 症例の組織から Gadolinium が検出されたという報告もある^{10),11)}。報告されたすべての症例でガドリニウム造影剤投与の既往が確認されたわけではないが、その中には過去の診療録を見直して記載がはっきりしない場合や、ガドリニウム造影剤投与後 6 か月以上経過したも

のは除外された場合も含まれる。一方、全例でガドリニウム造影剤が投与されていたとする報告は数多く、最近の症例の 90% 以上は発症前数か月以内にガドリニウム造影剤を投与されているようである^{6),7),12)~14)}。FDA (U.S. Food and Drug Administration) と英国 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) はガドリニウム造影剤による NSF 発症の危険性を強く認めており^{15),16)}、ESUR (European Society of Urogenital Radiology) の指針では NSF をガドリニウム造影剤に対する遅発性の線維化反応と定義している¹⁷⁾。日本医学放射線学会および日本磁気共鳴医学会は連名で FDA および MHRA の警告の和文抄訳を広報している¹⁸⁾。

NSF がガドリニウム造影剤によって引き起こされるとすれば、ガドリニウム造影剤の発売開始時期との兼ね合いが問題になる。最初の NSF 症例は 1997 年 (米国) とされているのに対して、米国では Magnevist[®] が 1988 年より、Prohance[®] が 1992 年より、Omniscan[®] が 1993 年より発売されている⁵⁾。とすると、少し時間差があるように見える。ここで注意したいのは NSF を発症した症例のうち、造影 MRA のためにガドリニウム造影剤を大量使用された症例が大半を占めることである。造影 MRA は 1994 の論文¹⁹⁾に始まる。その後からガドリニウム造影剤の大量使用が広まっていったとすれば、1997 年に最初の患者が認められたのは合理的に見える。装置の性能の向上による撮像の高速化は TE (エコー時間) を短縮し、TE の短縮は S/N (信号雑音比) を低下させ、同時に造影剤による T₂ 減衰効果を弱めることにより大量造影剤の適応を拡大してきたと思われる。

3. ガドリニウム造影剤の種類と投与量と頻度

現在国内で使用されているガドリニウム造影剤は 4 種類あるが (表 2)、製剤により NSF の

2008 年 2 月 26 日受理

別刷請求先 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病センター放射線診療部 山田直明

表 2. 国内で販売されているガドリニウム造影剤の物理化学的性質^{23),38),39)}

一般名	Gadodiamide	Gadopentate dimeglumine	Gadoteridol	Gadoterate meglumine
記号	Gd-DTPA-BMA	Gd-DTPA	Gd-HP-DO3A	Gd-DOTA
製剤名	オムニスキャン	マグネビスト	プロハンス	マグネスコープ
販売会社	第一三共	バイエル	エーザイ	テルモ
分子構造	linear nonionic	linear ionic	cyclic nonionic	cyclic ionic
過剰キレート (mg/ml)	12	0.4	0.2	0
熱力学的安定定数 (log K)	16.9	22.1	23.8	25.8

発症頻度には相当な差があるようである。FDAのMedWatchの集計では2007年1月時点では85例でgadodiamide (Omniscan[®])が、21例でgadopentate dimeglumine (Magnevist[®])が、6例でgadoversetamide (Optimark[®], 国内未発売)が投与されていた²⁰⁾。その後症例数は増加しているが傾向は同様である。MedWatchは単純に症例報告を集計したもので、診断の正確さの評価や統計処理は施されていないが、市場占有率(米国ではMagnevist>Omniscan>Prohance。日本でも同様)も考慮するとgadodiamideの頻度が突出して高いことが明らかである。その後gadoteridol (Prohance[®])の大量反復投与後の発症が1例報告された。Gadoterate meglumine投与後の発症は今のところ報告されていないが、今後も生じないという保証はないので、引き続き注意が必要である。

頻度について、米国の大学における研究では、透析中の患者にgadodiamideを投与した301回の発症率は4% (12例)であり、0.1 mmol/kg投与群 (n=94)では発症せず、0.2 mmol/kg (n=207)で12例発症した¹³⁾。他の米国の大学における研究では、1年間にgadodiamideを投与されたGFR<30の393例中6例(1.5%)でNSFを発症した⁶⁾。Mayo Clinicの集計ではガドリニウム造影剤(OmniscanのほかにMagnevist, Prohanceも含まれる)投与後の透析患者のNSF発症は1.0%、

腎移植患者は0.9%であった²¹⁾。デンマークでは2006年5月までに重症腎不全患者にgadodiamide投与後に20例のNSFが発症した⁹⁾。デンマークでは2002年1月以来400例の重症腎不全患者(透析患者を含む)にgadodiamideが投与されていると推定され、重症腎不全患者のgadodiamide投与後のNSF発症率は20/400=5%となる^{9),20)}。国内ではまとまった報告はないが、1例はgadodiamide投与後にNSFを発症したことが組織学的検討も含めて報告され²²⁾、合計10例程度が報告されている。国内の発症報告が少ない原因の一つは欧米に比べてあまり大量投与されていないことにあるだろう。日本においては移植症例や重症腎不全患者への投与回数が少ないかもしれないが裏付ける資料がない。最も危惧すべきは、日本ではNSFに対する認識不十分であるために症例が気づかれていない可能性であり、そうであれば今後報告が増えるであろう。

4. NSFの発症機序

遊離したガドリニウムイオンは強い毒性を有するのでキレートにより安定化したものがガドリニウム造影剤である。そこで現在最も疑われているのは腎障害患者ではガドリニウムが遊離して皮膚などの組織に沈着し炎症や線維化を引き起こすという仮説である。試験管内ではマクロ環構造(circle)のキレートの安定度が高く、線形構造(linear)は低い。特にgadodiamideは熱力学的安定度が低く大量の過剰キレートが

用いられている (表 2)²³⁾。腎障害患者では造影剤が長時間体内にとどまるために遊離ガドリニウムが形成されやすいと推定されている。NSF 発症例において gadodiamide 投与後に血清鉄結合能が低下し血清鉄や血清フェリチンが増加したという結果はガドリニウムイオンの遊離を示唆する²⁴⁾。NSF を発症しなくても gadodiamide を投与された腎障害患者では OCP (ortho-cresolphthalein) 比色法による血清カルシウムの濃度が異常に低値を示すが、その原因は gadodiamide における結合の弱さが原因であると推定されている²⁵⁾。ガドリニウム造影剤使用量と検査回数 (総投与量) が多いほど危険が高まることは多くの論文で指摘されており、遊離ガドリニウムの蓄積が NSF 発症に関与することを示唆する。

ガドリニウム造影剤を投与された腎不全患者のうち発症するのは一部であることから、ガドリニウム以外の因子も関与すると考えられている

表 3. NSF 発症の危険因子

- | | |
|---|--|
| 1 | 中等度以上の腎障害 (大部分高度腎障害, 特に透析中の患者) |
| 2 | ガドリニウム造影剤の投与 <ul style="list-style-type: none"> • gadodiamide で症例報告が突出して多い, 次に gadopentate dimeglumine • 大量投与, 繰り返し投与で発症する傾向があり, 総投与量が重要 |
| 3 | 大きな組織障害 (肝移植, 肝腎症候群, 静脈血栓症, 血管手術等) |
| 4 | その他可能性が疑われているもの <ul style="list-style-type: none"> • 代謝性アシドーシス • エリスロポエチンの大量投与 • 高カルシウム, 高リン血症 • 甲状腺機能低下 |

1は確実。2も確実だが、現在のところ、報告された症例のすべてでガドリニウムの投与が確認されている訳ではない。3は多くの論文で指摘されており、1と2に3が加わることにより危険性が高まる。4は論文によりばらつきがある。【その他の未知の因子もあるかも知れない。また上記の因子が NSF を発症する正確な機序は不明である。】

(表 3)。NSF 症例では肝移植, 腎移植, 血栓症, 血管手術などの既往が多く報告されている^{6),14),26)}。肝機能障害あるいは肝腎症候群も危険因子と考えられている²⁶⁾。代謝性アシドーシスはガドリニウムイオンの遊離を促進する可能性がある⁷⁾。エリスロポエチンの投与^{12)~14),27)}、深部静脈血栓症^{6),14)}、甲状腺機能低下²⁷⁾、イオン化カルシウムやリン酸の増加¹²⁾なども報告されている。これらは疫学的に関連がある (ありそうだ) と述べられているのであり、機序は未確立である。少数ながら、病歴を徹底的に見直してもガドリニウム投与の既往のない NSF 症例もあることから、ガドリニウムを NSF の増悪因子とする考えもある^{28),29)}。

NSF の発症は遅発性で、ガドリニウム造影剤投与の数日から 3 か月後のものが多いが、6 か月以上経過したものも少なからず報告されている。ある症例は 13 か月間に 5 回造影剤を投与され、最後の造影の 7 か月後に手術を受け、その 1 週間後に NSF を発症した。造影剤投与後 7 か月経過した症例に因果関係を認めるのか疑問もあるが、この例では組織に蓄積した遊離ガドリニウムが手術侵襲を機縁として発症したと推定されている¹⁴⁾。最近の報告では NSF 発症の 6 年前にガドリニウムが投与されていた透析患者も報告されている²⁸⁾。

発症の予防

現在治療法が確立していない以上、発症を予防するのが唯一の策である。前提として腎機能 (GFR) を知ることが必要である (表 4)。

1. 代換検査

腎障害を有する症例の造影 MRI 検査については CT, エコー, 核医学などの代換検査が可能かどうか検討する必要がある。最も問題になるのは造影 CT との比較であろう。既に透析が導入された症例では造影 MRI の代わりに造影 CT を検討する余地がある⁶⁾。透析に至ってい

表 4. 腎障害患者にガドリニウム造影剤を使用するときの指針 (参考)

(この指針は諸家の文献から筆者が共通項に近いものをまとめたものであり、公的な見解を表すものではない)

-
- 0 検査前に腎機能 (GFR) を評価する。高度の慢性腎障害 (GFR < 30 mL/min/1.73 mm²) があれば NSF を生じる危険性が高いので、以下の点に注意する。肝移植、肝腎症候群、血栓症、血管手術後などの重大な組織障害を合併する場合は一層危険性が高まる。急性腎不全では腎機能が急速に変動するので注意しなければならない。
 - 1 ガドリニウム造影剤を使う必要があるか、患者の利益と危険 (benefits and risks) を評価する。
 - 2 ガドリニウム造影剤を使用する場合は患者に情報を開示して同意を得る (informed consent)。
 - 3 非造影 MRA, CT, エコーなどの代換検査の可能性を検討する。
 - 4 できるだけ少ない量のガドリニウム造影剤を使用するよう努める。また、繰り返し投与による蓄積に注意する。
 - 5 透析中の患者ではガドリニウム造影剤投与後できるだけ速やかに透析を行うようにする。(有効性は証明されていない)
 - 6 造影剤の種類により NSF 発現頻度が異なることを考慮して造影剤を選択する。
-

ない重症腎障害の症例においてはヨード造影剤による腎障害の可能性との兼ね合いになる。

2. ガドリニウム造影剤使用量の抑制

腎障害患者にガドリニウム造影剤を投与する場合、必要最小限にするよう努める必要がある。通常の半量にするよう努めるという意見もあるが、半量で必要な診断が可能かどうか慎重に判断しなければならない。最近是非造影 MRA の発展が著しく、可能な限り非造影 MRA を用いるよう努めるべきである。ただし非造影 MRA は今のところ装置により可能な範囲が著しく異なるので施設により最適な方法を選択しなければならない。

3. ガドリニウム造影剤の選択

造影剤の種類により NSF 発症の危険性が異なることについて、現在まで証明された事実はない。しかし現在までの報告では gadodiamide の使用後に発症した症例が他の造影剤より突出して多いことは事実であり、現状では中等度以上の腎障害患者に gadodiamide を投与すべきではない。Gadopentate dimeglumine は gadodiamide より安全であるが、相当数の症例が報告されており、中等度以上の腎障害患者には使用しないことが望ましく、マクロ環 (circle) 構造を有する造影剤は最も安全と考えられている^{17),30)}。FDA は現時点ではすべてのガドリニウム造影剤に注意しなければならないと述べている¹⁵⁾。

4. 透析

血液透析がガドリニウムを投与された患者の NSF の発症を予防するという証拠はない。ある文献では NSF を発症した 12 例中 11 例はガドリニウム投与後 1~2 日以内に透析を施行されていた¹³⁾。しかし正常腎機能患者での発症例はなく、ガドリニウムを速やかに排泄することは望ましいと思われる。ゆえに FDA などはやむを得ずガドリニウムを投与した透析中の患者には投与後すみやかに血液透析を行うことを推奨している^{15),17),31)}。MHRA はガドリニウム造影剤投与後に速やかに透析を行えば有用かもしれないと述べている³⁰⁾。現在透析していない患者にガドリニウム造影剤排泄だけを目的として透析することは推奨されていない。透析中の腎不全患者において 1 回の血液透析でガドリニウム造影剤の 3/4 以上が除去され、3 回行えば 99% 以上除去されたとする報告がある^{15),32)}。一方、腹膜透析の効果は血液透析より著しく低く、ある報告では 2/3 を除去するのに 3 週間を要した²⁷⁾。ゆえに腹膜透析は、血液透析よりも NSF の発症を抑制する効果に乏しいと思われる。血液透析を行う場合ガドリニウム造影剤投与後できるだけ速やか (数時間以内に) に行うよう努めるべきである。

治療法

現在のところ有効性が確立した治療法は存在しない。腎機能の回復（自然経過あるいは腎移植による）は有効であったという報告はいくつかある^{7),26)}。ゆえに腎移植予定患者では速やかに移植することで症状の進行の抑制あるいは改善が期待できるかもしれない。そのほか photopheresis³³⁾, plasmapheresis³⁴⁾, thalidomide 投与³⁵⁾, pentoxifyllin 投与⁷⁾により NSF が改善したことが報告されている。しかし症例数は少なく、分析も十分とは言えない。

おわりに

本論文は現時点での知見をまとめたものである。現在原因の究明が精力的に進められており、今後新しい指針が得られることが期待される。現状ではガドリニウム造影剤に広く警戒しながら患者の利益と危険を測りながら造影検査を行うべきである。発症後の治療法が確立していないということは深刻な問題である。NSF に対する認識は日本では不十分と思われ、広く皮膚科、泌尿器科、内科、外科等にも周知して見逃さないことも重要である。

本論文は日本磁気共鳴医学会安全性講習会のテキスト（2008年版）を加筆修正したものである。本論文は安全性評価委員会の活動の一端であり、執筆に対しご助力いただいた中井敏晴先生はじめ安全性評価委員会の先生方のご協力に感謝いたします。

文 献

- 1) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE : Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000 ; 356 : 1000-1001
- 2) Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K : Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 903-906
- 3) Daram SR, Cortese CM, Bastani B : Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis : report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 754-759
- 4) Cowper SE, Boyer PJ : Nephrogenic systemic fibrosis : an update. *Curr Rheumatol Rep* 2006 ; 8 : 151-157
- 5) Cowper SE : Nephrogenic systemic fibrosis : a review and exploration of the role of gadolinium. *Adv Dermatol* 2007 ; 23 : 131-154
- 6) Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A : Nephrogenic systemic fibrosis : risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007 ; 243 : 148-157
- 7) Grobner T : Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006
- 8) 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* 2006 ; 17 : 2359-2362
- 9) Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan® ; 2006 updated 07 January 2008 : <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8931>
- 10) 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* 2006
- 11) Boyd AS, Zic JA, Abraham JL : Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 56 : 27-30
- 12) Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS : Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 3174-3178
- 13) Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA : Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis : why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol*

- 2007 ; 188 : 586-592
- 14) 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 ; 57 : 105-111
 - 15) Information for healthcare professionals, Gadolinium-based contrast agents ; 2007 updated 5 /2323 May 2007 : http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705HCP.pdf
 - 16) MHRA. Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) with gadolinium-containing magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents 2007 Update 26 June 2007 : http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2030229&ssSourceNodeId=2030221&ssTargetNodeId=2030221
 - 17) Thomsen HS. ESUR guideline : gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 2692-2696
 - 18) 日本医学放射線学会, 日本磁気共鳴医学会. 【安全情報】ガドリニウム含有造影剤と Nephrogenic Systemic Fibrosis (2007年3月) ; 2007 : <http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=491>
 - 19) Prince MR : Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 1994 ; 191 : 155-164
 - 20) Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. : ACR guidance document for safe MR practices : 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 188 : 1447-1474
 - 21) Lee C, Hesley G, Hartman R, Williamson E, Lund J, Bridges M, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis : A Multidisciplinary, Multi-Site Retrospective Review and Educational Exhibit from Mayo Rochester, Mayo Scottsdale, and Mayo Jacksonville. In : RSNA, 2007 : LL-PP6503
 - 22) 対馬義人, 遠藤啓吾, 佐野孝昭. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF : 腎性全身性線維症) — MRI 用造影剤ガドリニウム製剤による新しい副作用一. *CLINICIAN* 2007 ; 54 : 112-121
 - 23) Ersoy H, Rybicki FJ : Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007 ; 26 : 1190-1197
 - 24) Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, Abul-Ezz S, Bornhorst JA, Viswamitra S, Shah SV : Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 720-722
 - 25) Prince MR, Erel HE, Lent RW, Blumenfeld J, Kent KC, Bush HL, Wang Y : Gadodiamide administration causes spurious hypocalcemia. *Radiology* 2003 ; 227 : 639-646
 - 26) Cowper SE : Nephrogenic fibrosing dermopathy : the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ; 15 : 785-790
 - 27) Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents—St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007 ; 56 : 137-141
 - 28) Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST, Simpson K, Roditi GH : Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis : retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007 ; 245 : 168-175
 - 29) Abraham JL, Thakral C, Skov L, Rossen K, Marckmann P : Dermal inorganic gadolinium concentrations : evidence for *in vivo* transmetalation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. *Br J Dermatol* 2008 ; 158 : 273-280
 - 30) Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) with gadolinium-containing magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents 2007 updated 26 June 2007 : http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2030229&ssSourceNodeId=2030221&ssTargetNodeId=2030221
 - 31) Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE : Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007 ; 242 : 647-649
 - 32) Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, Yokoyama H : Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiol* 2001 ; 42 : 339-341
 - 33) Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO : Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005 ; 152 : 531-536
 - 34) Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ,

- Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion W: Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003 ; 25 : 204-209
- 35) Moschella SL, Kay J, Mackool BT, Liu V : Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 35-2004. A 68-year-old man with end-stage renal disease and thickening of the skin. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2219-2227
- 36) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド ; 2007.5.23 修正 : http://www.jsn.or.jp/jsn_new/news/CKD-web.pdf
- 37) 日本腎臓学会. eGFR 男女・年齢別早見表 : http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryoku/kaiin/free/primers/pdf/mikaesi2.pdf
- 38) Bongartz G : Imaging in the time of NFD/NSF : do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *Magma* 2007 ; 20 : 57-62
- 39) Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB : Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents : structure, dynamics, and applications. *Chem Rev* 1999 ; 99 : 2293-2352

Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) : A Newly Emerging Complication after Administrating Gadolinium Agents

Naoaki YAMADA

*Department of Radiology, National Cardiovascular Center
5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565*

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is newly emerging as an unexpected side effect of the use of gadolinium-containing contrast agents in patients with kidney disease. NSF is associated with increased tissue deposition of collagen, which often results in thickening and tightening of the skin, and may involve other parts of the body. We review reports of NSF to focus on its epidemiology and etiology and recommendations to prevent NSF.

Agents containing gadolinium play a critical role in the development of NSF. All study patients with NSF had moderate to severe kidney disease, many requiring dialysis, and most had been administered gadolinium-based contrast agents. Lag time between onset of NSF and gadolinium administration varied widely, from a few days to several years. Free gadolinium is extremely toxic ; low stability of contrast agents is an important characteristic in making them likely to induce NSF. There seems to be a large difference in such likelihood among the agents ; large amounts and repeated use of the agents increase risk of NSF, as do severe tissue injuries, such as hepatic transplantation, hepatorenal syndrome, and thrombosis. The mechanisms by which gadolinium use results in fibrosis have not been detailed, and gadolinium is not the only trigger for NSF.

NSF has no definitive cure. Some data suggest that symptoms may be slowed or even reversed as renal function improves, especially after transplantation. The Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, and European Society of Urogenital Radiology have issued guidelines for the use of gadolinium agents in patients with kidney disease. We should avoid their use in patients with known risks for developing NSF unless the diagnostic information is essential and cannot be obtained with non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging or other diagnostic procedures.