

# 8 造影剤腎症の予防法：薬物療法

## 背景

造影剤による腎障害の発症機序として、腎血管収縮、腎虚血、活性酸素による腎障害などが想定されている。そのため、血管拡張作用のある薬剤や抗酸化作用のある薬剤が造影剤による腎障害を予防、軽減するのではないかと期待され、多くの臨床研究が行われている。しかし現時点で CIN の予防効果が確立しているものはない。また、これまでの研究の大部分は CAG を対象としたものであり、造影剤を経静脈投与する造影 CT を対象にした研究はほとんどない。

### CQ⑧-1

N-acetylcysteine (NAC) 投与は CIN 発症のリスクを減少させるか？

#### ▶ 回答

CIN の発症予防としての NAC 投与は推奨しない。

エビデンスレベル：I

推奨グレード：C2

#### ▶

#### 解説

#### CQ⑧-1

### 1. N-acetylcysteine (NAC)

CIN の発症機序として、血管収縮による腎血流量の低下と腎髄質の低酸素状態、さらに活性酸素による傷害が想定されている。そのため、抗酸化作用のある NAC、アスコルビン酸、炭酸水素ナトリウム、スタチンや、血管拡張作用や腎血流増加作用のある hANP, dopamine, fenoldopam, prostaglandin, theophylline などによる CIN 発症予防効果が期待され、多くの臨床研究が行われてきた。残念ながら、現時点で高いエビデンスで有効性が証明されたものはない。

NAC は抗酸化薬であり、アセトアミノフェンによる肝障害に対する有効性が示され、日米ともに保険適用となっている。NAC は、抗酸化作用に加えて血管拡張作用も有する<sup>1)</sup>。さらに動物実験では心筋保護、腎障害保護作用があることも示されており<sup>2)</sup>、ヒトに対しても NAC の CIN 予防効果が期待された。Tepel らが、NAC (600 mg の NAC 1 日 2 回経口服用) の CIN 予防効果を報告して以降<sup>3)</sup>、多くの RCT ならびにメタ解析が実施された<sup>4~13),15)</sup>。

経口 NAC の効果に関して、26 件の RCT を対象にしたメタ解析では相対リスク 0.62 で、NAC の予防効果を支持する結論が示された<sup>8)</sup>。しかしメタ解析の対象となった論文間で異質性があり、結論の妥当性に疑問も呈されている<sup>14)</sup>。このメタ解析では、生理食塩水輸液単独よりも NAC 併用のほうがよいと結論づけているが、メタ解析の対象となった対象者数、サンプル計算などで研究の質が問われている。22 件の RCT を対象にした別のメタ解析では、18 件の RCT で無効であり、4 件の RCT が有効であったが、有効とした 4 件は古い研究であり、うち 3 件の Jadad スコアは 3 未満と研究の質が低いと指摘されている<sup>13,15)</sup>。現時点では、経口 NAC が CIN の発症予防に十分な効果があるとはいえない。NAC の静注投与の CIN 予防効果に関する 6 研究を対象にしたメタ解析は、NAC の CIN 発症予防の安全性、有効性に関して結論をひきだせないとしている<sup>15)</sup>。その後、約 2,300 例を対象にした多施設共同の RCT が実施され、NAC 1,200 mg 投与群と対照群を比較し、CIN の発症率、30 日後の生存率、透析実施率に差がないことが示された<sup>7)</sup>。

なお、NAC 投与後に SCr 値が上昇しないからといって、CIN 予防効果が示されたとは限らない。NAC は筋肉の creatinine kinase 活性を上昇させるとともに、腎尿細管からの creatinine の分泌を増加させることが知られている<sup>16,17)</sup>。そのため NAC 投与後に SCr 値が上昇しなかったとしても、腎保護効果を反映しているとは限らず、単にみかけ上 SCr 値が変わらないだけの可能性がある。

CIN の予防法としての NAC 投与は一般には推奨されないが、NAC は廉価で、副作用も少ないため、ハイリスク患者に対しての使用を推奨する専門家もいる<sup>18,19)</sup>。

#### **CQ⑧-2** hANP 投与は CIN 発症のリスクを減少させるか？

**▶ 回答** CIN の発症予防としての hANP 投与は推奨しない。

エビデンスレベル：Ⅱ

推奨グレード：C2

#### **▶ 解説** CQ⑧-2

hANP は Na 利尿作用、糸球体輸入動脈拡張作用<sup>20)</sup>、抗レニン、抗アルドステロン作用など<sup>21)</sup>を有する内因性のペプチドで、心臓外科術後の急性腎障害に対する有用性が報告されている<sup>22)</sup>。CIN に対する予防効果に関しては否定的な報告が多い<sup>23~25)</sup>が、これらの報告では hANP 投与により血圧が低下したことが悪影響した可能性もある。血圧低下をきたさない低用量の hANP は CIN 予防効果があるという日本の報告がある<sup>26)</sup>。しかし、hANP の CIN 予防効果は明確ではないため、現時点では CIN に対する標準的予防法としては推奨されない。今後、高リスク群に対する適応などに関する研究が期待される。B-type natriuretic peptide (BNP) の CIN 予防効果も期待されるが、有効性については今後の研究が待たれる<sup>27)</sup>。

#### **CQ⑧-3** アスコルビン酸投与は CIN 発症のリスクを減少させるか？

**▶ 回答** CIN の発症予防としてのアスコルビン酸投与は推奨しない。

エビデンスレベル：Ⅱ

推奨グレード：C2

#### **▶ 解説** CQ⑧-3

アスコルビン酸は、種々の活性酸素に対し抗酸化作用を有するとともに、ほかの抗酸化剤の増強効果もある<sup>28,29)</sup>。CIN の予防効果に関しては、Spargias らが有効性を報告している<sup>28)</sup>。REMEDIAL 研究は CKD 患者で造影剤を投与される 326 例を、生食+NAC、生食+NAC+アスコルビン酸、炭酸水素 Na+NAC の 3 群に割付けた RCT であるが、アスコルビン酸の有効性は示されなかった<sup>30)</sup>。現時点ではアスコルビン酸投与は、標準的予防法としては推奨しない。

#### **CQ⑧-4** スタチン投与は CIN 発症のリスクを減少させるか？

**▶ 回答** CIN の発症予防としてのスタチン投与は推奨しない。

エビデンスレベル：Ⅰ

推奨グレード：C2

#### **▶ 解説** CQ⑧-4

スタチンは抗酸化作用、抗炎症作用など多面的な作用があるため<sup>31)</sup>、CIN に対しても予防効果が期待されている。スタチンの腎保護効果を報告した観察研究はあるものの<sup>32,33)</sup>、6~7 件の RCT に対する 2 件のメタ解析では、有用とする報告と、スタチンの CIN 予防効果については結論づけられないとする報告があり、結論が一致しない<sup>34,35)</sup>。現時点ではスタチン投与は、CIN に対する予防法としては推奨されない。



## 【文 献】

- 1) Barret BJ, Parfrey PS : Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 379-386. [VI]
- 2) DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R : N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : F292-F298. [VI]
- 3) Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W : Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 180-184. [II]
- 4) Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, Sutander A, Williams T, Fox RS, Levin A : A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization : lack of effect. *Am Heart J* 2004 ; 148 (3) : 422-429. [II]
- 5) Azmus AD, Gottschall C, Manica A, Manica J, Duro K, Frey M, Bulcão L, Lima C : Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2005 ; 17 (2) : 80-84. [II]
- 6) Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL : N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006 ; 29 : 354 (26) : 2773-2782. [II]
- 7) ACT Investigators : Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography : main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011 ; 124 : 1250-1259. [II]
- 8) Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC : Meta-analysis : effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 284-294. [I]
- 9) Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G : High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009 ; Sep ; 122 (9) : 874. e9-15. [I]
- 10) Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH : N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy : a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006 ; 151 (1) : 140-145. [I]
- 11) Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M : Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 (4) : 1366-1374. [I]
- 12) Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Magnus Ohman E, Finn WF : N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy : a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 (3) : 761-769. [I]
- 13) Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, Natanson C, Danner RL : A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity : unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007 ; 5 : 32. [I]
- 14) Trivedi H : Is there enough evidence to support use of N-acetylcysteine in contrast-induced nephropathy? *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 213. [VI]
- 15) Anderson SM, Park ZH, Patel RV : Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy. *Ann Pharmacother* 2011 ; 45 : 101-107. [I]
- 16) Hoffmann U, Fischereider M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK : The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 407-410. [VI]
- 17) Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, Sarasin FP, Becker CD, Martin PY : (2007) Iv. N-acetylcysteine and emergency CT : use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 189 : 687-692. [VI]
- 18) McCullough PA : Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 1419-1428. [I]
- 19) Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB : Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Specialty-Specific Protocols for Interventional Radiology, Diagnostic Computed Tomography Radiology, and Interventional Cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84(2) : 170-179. [VI]
- 20) Lanese DM, Yuan BH, Falk SA, Conger JD : Effects of atriopeptin III on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : F1102-1109. [VI]
- 21) Meyer-Lehnert H, Bayer T, Predel HG, Glanzer K, Kramer HJ : Effects of atrial natriuretic peptide on systemic and renal hemodynamics and renal excretory function in patients with chronic renal failure. *Klin Wochenschr* 1991 ; 69 : 895-903. [VI]
- 22) Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, Lundin S : Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 230-236. [IVa]
- 23) Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB : Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1990 ; 116 : 27-36. [II]
- 24) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR : Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 259-265. [II]
- 25) Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS : Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 674-680. [II]
- 26) Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Morita Y, Numaguchi Y, Okumura K, Murohara T :

- Renal Protective Effects and the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Atrial Natriuretic Peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 1040-1046. [ II ]
- 27) Zhang J, Fu X, Jia X, Fan X, Gu X, Li S, Wu W, Fan W, Su J, Hao G, Jiang Y, Xue L : B-type natriuretic peptide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with heart failure undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2010 ; 6 : 641-648. [ II ]
  - 28) Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV : Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004 ; 110 : 2837-2842. [ II ]
  - 29) Naidu KA : Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J* 2003 ; 2 : 7-16. [ VI ]
  - 30) Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A : Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL) : a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007 ; 115 : 1211-1217. [ II ]
  - 31) Agarwal R : Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 82 : 1381-1390. [ VI ]
  - 32) Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M : Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy : an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005 ; 118 : 843-849. [ IVa ]
  - 33) Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetovec GW, Di Sciascio G : Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 : 279-285. [ IVa ]
  - 34) Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B : Statins for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2011 ; 33 : 344-351. [ I ]
  - 35) Takagi H, Umemoto T : A meta-analysis of randomized trials for effects of periprocedural atorvastatin on contrast-induced nephropathy. *International Journal of Cardiology* 2011 ; 153 : 323-337. [ I ]



## 8章 アブストラクトテーブル

論文著者/研究デザイン エビデンスレベル	対象・対照	検査法/評価時期・方法	結 果
3. Tepel M, et al : N Engl J Med. 2000 ; 343 : 180-184. [II]	<p><b>対象</b> : 83 例, CKD Cr 2.4 ± 1.3 mg/dL, 非イオン性低浸透圧性造影剤によるCTを受ける患者</p> <p><b>介入</b> : 41 例 介入群は NAC 600 mg 経口 1 日 2 回 + 0.45% 食塩水輸液</p> <p><b>対照</b> : 42 例 対照群は偽薬と食塩水輸液</p>	<p><b>評価時期</b> : 造影剤投与 48 時間後</p> <p><b>評価方法</b> : SCr の 0.5 mg/dL 以上増加</p>	<p><b>介入群</b> : 1/41 (2%) で Cr が 0.5 以上増加. Cr は 48 時間後に 2.5 ± 1.3 から 2.1 ± 1.3 に有意に低下. <math>p &lt; 0.001</math></p> <p><b>対照群</b> : control : 9/42 (21%) で Cr が 0.5 以上増加. Cr は 48 時間後に有意ではないが 2.4 ± 1.3 から 2.6 ± 1.5 に増加. <math>p = 0.18</math></p> <p><b>統計的な有意差の有無</b> : CIN の発症は NAC 群で有意に抑制された. RR 0.1, 95%CI 0.02-0.9</p> <p><b>備考</b> : NAC と食塩水輸液併用は CIN を予防する</p>
4. Webb JG. Am Heart J. 2004 ; 148 : 422-429 [II]	<p><b>対象</b> : CAG または PCI を実施する腎障害患者 (GFR &lt; 50 mL/min). ただし SCr &gt; 4.5 mg/dL は除く. 合計 487 例.</p> <p><b>介入</b> : 242 例. NAC 500 mg を静脈投与. 生理食塩水の輸液併用.</p> <p><b>対照</b> : 245 例. 偽薬と生理食塩水輸液</p>	<p><b>評価方法</b> : Cockcroft-Gault 式で計算した CCr が 5 mL/min 以上低下</p>	<p><b>介入群</b> : 23.3% が CIN 発症</p> <p><b>対照群</b> : 20.7% が CIN 発症</p> <p><b>統計的な有意差の有無</b> : 両群間に有意差なし (<math>p = 0.57</math>)</p>
5. Azmus AD. J Invasive Cardiol 2005 ; 17 : 80-84 [II]	<p><b>対象</b> : CAG または PCI を実施する患者. SCr 1.3 mg/dL 以上.</p> <p><b>介入</b> : 196 例. NAC 600 mg を 1 日 2 回, 造影剤投与前日と当日. 生理食塩水を造影剤投与の前後に各 1000 mL 輸液.</p> <p><b>対照</b> : 201 例. 偽薬と生理食塩水の輸液.</p>	<p><b>評価時期</b> : 造影剤投与 24~48 時間後.</p> <p><b>評価方法</b> : SCr の 0.5 mg/dL 以上ないし 25% 以上の増加</p>	<p><b>介入群</b> : 14 例 (7.1%) が CIN 発症</p> <p><b>対照群</b> : 17 例 (8.4%) が CIN 発症</p> <p><b>統計的な有意差の有無</b> : 両群間に有意差なし (<math>p = 0.62</math>)</p>
6. Marenzi G. 2006 New Engl J Med 2006 ; 354 : 2773-2782 [II]	<p><b>対象</b> : ST 上昇型急性心筋梗塞に対して PCI を実施した 354 例</p> <p><b>介入</b> : 標準 NAC 群 (116 例) : PCI 前に NAC 600 mg を静注, その後 48 時間は経口 NAC 600 mg を 1 日 2 回 (合計 3000 mg), 高用量 NAC 群 (119 例) : PCI 前に NAC 1200 mg を静注, その後 48 時間は経口 NAC 1200 mg を 1 日 2 回 (合計 6000 mg). 両群とも生理食塩水の輸液あり.</p> <p><b>対照</b> : 119 例. 偽薬と生理食塩水の輸液</p>	<p><b>評価時期</b> : PCI 実施 72 時間後.</p> <p><b>評価方法</b> : SCr の 25% 以上の増加</p>	<p><b>介入群</b> : 標準 NAC 群で 17 例 (15%) が CIN 発症, 高用量 NAC 群で 10 例 (8%) が CIN 発症</p> <p><b>対照群</b> : 39 例 (33%) が CIN 発症</p> <p><b>統計的な有意差の有無</b> : NAC 投与は有意に CIN の発症を低下させる (<math>p &lt; 0.001</math>).</p>

論文著者/研究デザイン エビデンスレベル	対象・対照	検査法/評価時期・方法	結 果
7. ACT Investigators Circulation 2011 ; 124 : 1250-1259.	<p><b>対象</b> : 予定 CAG ないし PAD に対する検査, 処置をうける患者でリスク因子が一つ以上あるもの (70 歳以上, Cr&gt;1.5, DM, CHF, LVEF&lt;0.45, 低血圧). 2,308 名</p> <p><b>介入</b> : 1,172 名 1,200 mg NAC ないしプラセボ</p>	<p><b>評価時期</b> : ①48~96 時間後の Cr 上昇 ②30 日後の死亡, 透析</p> <p><b>評価方法</b> : ①基礎値から 25%以上の増加</p>	<p><b>介入群</b> : CIN 発症率 12.7%</p> <p><b>対照群</b> : CIN 発症率 12.7%</p> <p><b>統計的な有意差の有無</b> : NAC の効果なし. (RR, 1.00 ; 95% CI, 0.81 to 1.25 ; P0.97)</p> <p><b>備考</b> : 30 日時点の死亡, 透析のリスクにも差なし (2.2%対 2.3%, NAC 対対照 ; HR, 0.97 ; 95% CI, 0.56 to 1.69 ; P0.92).</p>
[II]	<b>対照</b> : 1,136 名		
8. Kelly AM, et al : Ann Intern Med 2008 ; 148 : 284-294.	<p>NAC の効果を検討した 26 個の RCT. 総患者数 3431 例.</p> <p><b>介入</b> : 1,771 例</p>	<b>評価方法</b> : CIN 発症率	<b>結果</b> : NAC は CIN の発症を低下させる. R.R. 0.62, 95% CI 0.44-0.88
[I]	<b>対照</b> : 1,660 例		
9. Trivedi H. Am J Med. 2009 ; 122 : 874. e9-e15.	<p><b>対象</b> : 高用量 NAC (1200 mg/日以上) の効果を検討した RCT</p> <p><b>介入</b> : 842 例</p>	<b>評価方法</b> : CIN 発症率	<b>結果</b> : 高用量 NAC は CIN の発症を低下させる. O.R. 0.52 (95% CI. 0.34-0.78)
[I]	<b>対照</b> : 835 例		
10. Zagler A. Am Heart J. 2006 ; 151 : 140-145.	<p><b>対象</b> : NAC の効果を検討した RCT で, Cr&gt;1.2 mg/dL 以上の腎障害患者を対象として, 非イオン性低浸透圧造影剤使用. 13 研究, 1892 名.</p>	<b>評価方法</b> : CIN 発症率	<b>結果</b> : 一定の結論はひきだせない. アウトカムが臨床的に意義ある多数例の RCT が必要
[I]			
11. Pannu N.Kidney Int 2004, 65(4) : 1366-1374.	<p><b>対象</b> : NAC の効果を検討した RCT</p> <p>15 個の RCT, 総数 1,776 例.</p>	<b>評価方法</b> : CIN 発症率	<b>結果</b> : NAC は CIN の発症を抑制する可能性があるが, 統計学的には境界域であり, 研究には重大な異質性が認められるので, 標準的な処置として推奨するためには新たな RTC が必要.
[I]			
12. Kshirsagar AV. J Am Soc Nephrol. 2004 ; 15 : 761-769.	<p><b>対象</b> : NAC の効果を検討した 16 個の RCT, 総患者数 1539 例</p> <p><b>介入</b> : 718 例</p>	<b>評価方法</b> : CIN 発症率	<b>結果</b> : 異質性が認められ, 確定的な結論を引き出すことはできない
[I]	<b>対照</b> : 821 例		
13. Gonzales DA. et al : BMC Med 2007, 5 : 32.	<p><b>対象</b> : RCT で適切なアウトカムデータを有する報告</p> <p><b>介入</b> : 22 の研究, 総数 2,746 例. Significant heterogeneity が認められた.</p> <p><b>対照</b> : NAC の有効性は支持されない.</p>	<b>評価方法</b> : CIN 発症率	<b>結果</b> : 異質性が認められ NAC の有効性は支持されない.
[I]			



論文著者/研究デザイン エビデンスレベル	対象・対照	検査法/評価時期・方法	結 果
15. Anderson SM, et al : Ann Pharmacother 2011 ; 45 : 101-107. [ I ]	対象 : 静注 NAC の効果を検討した 6 個の RCT. 総数 1,068 例.	評価方法 : CIN 発症率	結果 : 確定的な結論を引き出すことはできない
23. Kurnik BR, et al : J Lab Clin Med 1990 ; 116 : 27-36. [ II ]	対象 : 20 例, CKD 患者で心臓カテーテル検査を施行する患者, 60% が糖尿病  介入 : カテーテル検査 2 時間前から ANP を投与する群 (50 $\mu$ g ボーラス投与, 1 $\mu$ g/min で持続投与) とマンニトールを投与する群 (15% 100 mL/hr)	評価時期 : カテーテル後 24 時間以内  評価方法 : SCr 0.5 mg/dL 以上の上昇	介入群 : CIN 発症は糖尿病患者で 50%, 非糖尿病患者では 0%  対照群 : CIN 発症は糖尿病患者で 30%, 非糖尿病患者では 0%  備考 : ANP, マンニトールは腎血流量 165% $\pm$ 28% (DM), 96% $\pm$ 8% (non DM) 上昇させる (p<0.05)
24. Weisberg LS, et al : Kidney Int 1994 ; 45 : 259-265 [ II ]	対象 : 50 例, CKD 患者で心臓カテーテルを施行する患者 24 例が糖尿病患者  介入 : 介入群はカテーテル中にドパミン, ANP, マンニトールのいずれかの輸液, control 群は生食投与	評価時期 : カテーテル後 48 時間以内  評価方法 : SCr がベースラインから 25% 以上の上昇	介入群 : 糖尿病患者では 83% (ドパミン), 83% (ANP), 75% (マンニトール) 非糖尿病患者ではそれぞれ 0%  対照群 : 糖尿病患者では 43%, 非糖尿病患者では 38%  備考 : 非糖尿病患者において血管拡張薬は CIN のリスクを減らす
25. Kurnik BR, Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 674-680. [ II ]	対象 : 247 例, CKD (SCr 1.8 mg/dL 以上 または eGFR 65 mL/min 以下). 50% は糖尿病患者  介入 : 介入群は造影剤開始 30 分前から終了後 30 分まで ANP を 0.01 $\mu$ g/kg/min, 0.05 $\mu$ g/kg/min, 0.1 $\mu$ g/kg/min の量で投与 対象 : プラセボ投与	評価方法 : SCr 0.5 mg/dL 以上の増加またはベースラインから 25% 以上の増加	介入群 : CIN 発症は 0.01 $\mu$ g/kg/min 群で 23%, 0.05 $\mu$ g/kg/min 群で 23%, 0.1 $\mu$ g/kg/min 群で 25%  対照群 : 19%  統計的な有意差の有無 : 有意差なし 備考 : ANP 投与は糖尿病罹患に関わらず CIN を減少させない.
26. Morikawa S, et al : J Am Coll Cardiol 2009 ; 53 : 1040-1046. [ II ]	対 象 : 254 例, SCr 1.3 mg/dL 以上で冠動脈造影を受ける患者  介入 : 126 例 介入群は ANP (0.042 $\mu$ g/kg/min) 輸液投与, 対照群はリンゲル輸液のみ  対照 : 128 例	評価時期 : 造影剤投与 48 時間後  評 価 方 法 : CScR の 0.5 mg/dL 以上増加, 25% 以上の増加	介入群 : CIN 発症は 3.2%  対照群 : CIN 発症は 11.7%  統計的な有意差の有無 : CIN の発症は介入群で有意に減少 (p=0.015) 備考 : Cr 0.5 mg/dL 以上の上昇, 25% 以上の上昇は造影剤使用 1 カ月後においても ANP 投与群で少ない (p=0.006)
27. Zhang J, et al : Acta Radiol 2010 ; 6 : 641-648. [ II ]	対象 : 149 例, 心不全ある急性心筋梗塞 (STEMI) で初回 PCI を受ける患者  介入 : 74 例 介入群は BNP (1.5 $\mu$ g/kg 静注後に 0.0075~0.030 $\mu$ g/kg/min で持続輸液) kg/min) 輸液投与, 対照群はリンゲル輸液のみ  対照 : 75 例.	評価時期 : 造影剤投与 48 時間後  評価方法 : SCr 0.5 mg/dL 以上または 25% 以上増加	介入群 : CIN 発症は 16.2% (12 例)  対照群 : CIN 発症は 32% (24 例)  統計的な有意差の有無 : BNP 群で有意に CIN の発症が減少 (p=0.024).

論文著者/研究デザイン エビデンスレベル	対象・対照	検査法/評価時期・方法	結 果
28. Spargias K, et al : Circulation 2004 ; 110 : 2837-2842. [II]	対 象 : 231 例 CKD 1.2 mg/dL 以上 CAG または coronary intervention 施行  対照 : 113 例  介入 : 118 例 介入群はアスコルビン酸 3 g を造影の 2 時間前に内服 また造影の夜と翌朝に 2 g 投与	評価時期 : 造影剤投与後 2~5 日  評価方法 : SCr 0.5 mg/dL 以上の増加または 25% 以上増加	介入群 : CIN 発症は 9% (11 例)  対照群 : CIN 発症は 20% (23 例)  統計的な有意差の有無 : アスコルビン酸投与群で CIN 予防ができた SCr の上昇は対照群で有意と高い ( $p < 0.001$ )
30. Briguori C, et al : Circulation 2007 ; 115 : 1211-1217. [II]	対象 : 326 例 (Cr 2.0 mg/dL 以上 eGFR 40 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以下)  対照 : ①生食+NAC (111 例) ②炭酸水素 Na+NAC (108 例)  介入 : ③生食+NAC+アスコルビン酸 (107 例)	評価時期 : 造影剤投与後 48 時間  評価方法 : SCr が 25% 以上増加	対象群 : ①生食+NAC 群では CIN 発症は 9.9% (11 例) ②炭酸水素 Na+NAC 投与群では CIN 発症は 1.9% (2 例)  介入群 : ③生食+NAC+アスコルビン酸投与群では CIN 発症は 10.3% (11 例)  統計的な有意差の有無 : 介入群は生食+NAC 群と CIN 発症に有意差なし ( $p = 1.00$ )
34. 27. Zhang T, et al : Am J Nephrol 2011 ; 33 : 344-351. [I]	対象 : 長期的スタチン服用と CIN の関連を検討した 6 個のコホート研究 (31, 174 例) と, 短期スタチン服用と CIN の関連を検討した 6 個の RCT (1194 例).  介入 : 591 例 (RCT)  対照 : 603 例 (RCT)	評価時期 : 造影剤投与後 48 時間  評価方法 : SCr が 25% ないし 0.5 mg/dL 以上増加	結果 : 6 個のうち 4 個のコホート研究がスタチンの CIN 抑制効果を示した. RCT ではスタチン投与が CIN 発症を低下させる傾向があるものの統計学的には有意ではない (R.R. 0.70, 95% CI 0.48-1.02). 現時点ではスタチンの CIN 予防効果に関して確定的な結論は引き出せず, 大規模 RCT が必要.
35. Takagi H, et al : International Journal of Cardiology 2011 ; 153 : 323-337. [I]	対象 : CAG, PCI を受ける患者で短期 atorvastatin 投与の効果を検討した RCT. 7 個の RCT, 総患者数 1251 例.  介入 : 630 例  対照 : 631 例	評価時期 : 造影剤投与後 48 時間  評価方法 : SCr が 25% ないし 0.5 mg/dL 以上増加	結果 : atorvastatin は対照に比べ CIN 発症を 44% 低下させる (O.R. 0.56, 95% CI 0.33-0.95, $p = 0.03$ )