

造影剤使用後の血清クレアチニン濃度上昇の予防： 生理食塩水と重炭酸ナトリウム溶液を比較して

Intravenous Hydration for Prophylaxis of Contrast-Induced Nephropathy: Comparison of Sodium Chloride and Sodium Bicarbonate

浪打 成人* 杉江 正 高橋 務子 二瓶 太郎 加藤 敦 金澤 正晴

Shigeto NAMIUCHI, MD*, Tadashi SUGIE, MD, Chikako TAKAHASHI, MD, Taro NIHEI, MD, Atsushi KATO, MD, Masaharu KANAZAWA, MD

仙台市医療センター仙台オープン病院循環器内科

要 約

背景 造影剤腎症の予防に重炭酸ナトリウム溶液が有用という報告がされているが評価は一定ではない。本研究では造影剤使用時における生理食塩水と重炭酸ナトリウム溶液補液の効果について前向き無作為比較試験にて比較検討した。

方法 造影検査治療施行した連続176症例のうち推算糸球体ろ過量が60 ml/min/1.73 m²未満であった64症例を無作為に生理食塩水群と重炭酸ナトリウム溶液群に割り振り、術前と2日後の血清クレアチニン濃度を比較した。生理食塩水群では生理食塩水を術前後合わせて24時間1 ml/kg/hrで持続静注、重炭酸ナトリウム溶液群では重炭酸ナトリウムと5%糖液の混合液を術前1時間3 ml/kg/hrで、術中から術後にかけて6時間は1 ml/kg/hrで持続静注した。両群とも術前後にアセチルシステイン880 mgを4回内服した。

結果 生理食塩水群 ($n=33$) と重炭酸ナトリウム溶液群 ($n=31$) で術前クレアチニン濃度、推算糸球体ろ過量に差はなかったが (1.16 ± 0.34 vs 1.26 ± 0.27 mg/dl, $p=0.21$, 46.6 ± 9.7 vs 44.1 ± 10.6 , $p=0.33$)、術後クレアチニン濃度は生理食塩水群で有意に低く (1.12 ± 0.31 vs 1.36 ± 0.39 mg/dl, $p < 0.01$)、術前後で有意に低下していた ($p < 0.005$)。両群の患者背景には有意差を認めなかった。

結論 重炭酸ナトリウム溶液の補液と比較して生理食塩水の補液が造影剤使用後のクレアチニン濃度の上昇を有意に抑制し、重炭酸ナトリウム溶液の優位性は認められなかった。

<Keywords> Contrast media
Renal function
Angiography

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 178–185

はじめに

造影剤は心血管系疾患の診断と治療に広く用いられているが、造影剤腎症は造影剤使用症例の1%–9%に¹⁻⁴⁾、特に腎機能低下例では約40%に発症する⁵⁾ともいわれている。循環器領域で造影検査、治療が必要となる症例では慢性腎臓病⁶⁾、糖尿病⁷⁾、高齢者⁸⁾、心機能低下例^{9,10)}など腎機能悪化のリスクを有することが多い。造影剤腎症予防のために生理食塩水の補液が推奨されている¹¹⁾が、最近重炭酸ナトリウム溶液の補液がより効果的であるという報告がされて

いる¹²⁻¹⁵⁾。しかし日本人で慢性腎臓病に相当する症例においても重炭酸ナトリウム溶液の補液が腎機能維持に有利に作用するかどうかはまだ明らかではない。今回われわれは造影剤腎症予防に塩化ナトリウム溶液と重炭酸ナトリウム溶液のどちらが有効か比較するために前向き無作為比較試験により検討した。

対象と方法

1. 対象

本研究は仙台市医療センター仙台オープン病院の倫理委員会により承認された。すべての患者より無作為に割り振る前に書面による同意を得た。造影検査、治療を施行した連続176症例のうち術前の推算糸球体ろ過量 (eGFR) が60

* 仙台市医療センター仙台オープン病院循環器内科
983-0824 仙台市宮城野区鶴ヶ谷 5-22-1
E-mail: nami@openhp.or.jp
2008年6月23日受付, 2008年7月21日改訂, 2008年8月5日受理

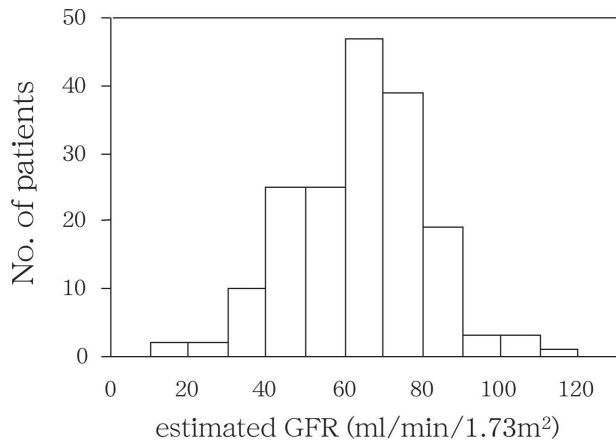


Fig. 1 Distribution of estimated glomerular filtration rate in all patients.

GFR: glomerular filtration rate.

ml/min/1.73 m²未満であった64症例を対象とした。術前血清クレアチニン濃度が5 mg/dl以上の症例、透析施行中の症例、多発性骨髄腫、肺水腫、緊急造影検査、2日以内に造影剤使用した症例、造影剤ないしアセチルシステインに対するアレルギーを有する症例、テオフィリン内服中、カテコラミン使用中、マンニトール使用中の症例は除外した。

2. 方法

同意取得後に対象症例を無作為に生理食塩水群と重炭酸ナトリウム溶液群に割り振った。術前の患者背景、血算、生化学検査値、内服薬、術中の造影剤量、造影剤腎症のリスクスコア、造影剤使用2日後の血清クレアチニン濃度について比較検討した。生理食塩水群では生理食塩水（ナトリウム濃度154 mEq/L）を術前後あわせて24時間、1 ml/kg/hrで持続静注、左室駆出率40%未満の症例では0.5 ml/kg/hrで持続静注した。重炭酸ナトリウム溶液群では7%重炭酸ナトリウム180 mlに5%糖液820 mlを混合した溶液（ナトリウム濃度150 mEq/l）を術前1時間は3 ml/kg/hr、術中から術後にかけて6時間は1 ml/kg/hrで持続静注した。低血圧時など術者が必要と判断した場合には晶質液の補液を追加した。両群ともアセチルシステイン880 mgを術前日昼、術前日夜、術当日朝、術後に内服した。全例において造影剤はイオヘキソール（非イオン性低浸透圧性）を使用した。割り振られた一部の症例で造影剤使用直前に血液ガスを測定し両群で比較した。

3. 推算糸球体ろ過量と造影剤腎症の定義

推算糸球体ろ過量は日本腎臓病学会により作成された日本人の糸球体ろ過量推算式 [eGFR = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female)] を用いた。造影剤腎症は造影剤使用48時間後に血清クレアチニン濃度が25%以上上昇あるいは0.5 mg/dl以上上昇した場合と定義した。

4. 造影剤腎症のリスクスコア

リスクスコアはMehranらの方法¹⁰⁾により造影剤腎症の危険因子をスコア化して算出した。低血圧、大動脈バルーンパンピングの使用、うっ血性心不全の存在は各5点、76歳以上の高齢者の場合4点、貧血、糖尿病では各3点、使用造影剤量は100 ml使用毎に1点、推算糸球体ろ過量は40以上60未満で2点、20以上40未満で4点、20未満で6点とし、加算してリスクスコアとした。造影時の低血圧は収縮期血圧80 mmHg未満でカテコラミンないし大動脈バルーンパンピングを1時間以上使用したものとした。大動脈バルーンパンピングの使用は検査から24時間以内に使用したものとした。NYHA III/IV度の症例を心不全と定義した。貧血は男性でヘマトクリット値39%未満、女性で36%未満と定義した。

5. 統計解析

統計学的処理として数値は平均±標準偏差で示し、2群間の比較にはStudentの*t*検定およびχ²検定を、血清クレアチニン濃度変化の比較にはANOVA (analysis of variance) を用い、*p* < 0.05を有意差と判定した。

結 果

推算糸球体ろ過量が60 ml/min/1.73m²未満の症例は176症例中64症例36%、50 ml/min/1.73m²未満の症例は39症例22%であった (Fig. 1)。

造影剤使用直前に採血した血液ガスでは生理食塩水群に比較して重炭酸ナトリウム溶液群で重炭酸イオン濃度、ベースエクセスが高い傾向にあったが、有意差は認めなかった (Table 1)。

推算糸球体ろ過量 < 60 ml/min/1.73 m²の症例について生理食塩水群 (*n* = 33) と重炭酸ナトリウム溶液群 (*n* = 31) の患者背景を Table 2 に示す。両群に有意差は認められなかったが、生理食塩水群で術前の血清クレアチニン濃

Table 1 Blood gas analysis immediately before contrast administration.

	Sodium chloride group (n = 8)	Sodium bicarbonate group (n = 6)	p value
pH	7.43 ± 0.04	7.42 ± 0.01	0.87
PaCO ₂ (mmHg)	37.8 ± 6.3	40.8 ± 2.9	0.31
PaO ₂ (mmHg)	88.0 ± 16.7	90.1 ± 22.6	0.84
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24.1 ± 2.2	26.0 ± 1.4	0.09
BE (mmol/L)	-0.01 ± 1.42	1.48 ± 1.07	0.052
SaO ₂ (%)	97.0 ± 1.0	97.3 ± 1.9	0.68

Values are given as mean ± SD.

pH: acidity of blood, PaCO₂: partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, PaO₂: partial pressure of oxygen in arterial blood, HCO₃⁻: bicarbonate ion, BE: base excess, SaO₂: oxygen saturation.

Table 2 Clinical and biochemical characteristics of the patients.

	Sodium chloride group (n = 33)	Sodium bicarbonate group (n = 31)	p value
Age (yr)	71 ± 9	73 ± 10	0.42
Sex (male)	21 (64)	25 (81)	0.22
Height (m)	1.58 ± 0.85	1.60 ± 0.80	0.53
Weight (kg)	60 ± 13	60 ± 12	0.98
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.5	23.2 ± 3.2	0.61
Creatinine (mg/dl)	1.16 ± 0.34	1.26 ± 0.27	0.21
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	46.6 ± 9.7	44.1 ± 10.6	0.33
Risk score for prediction of CIN	7.6 ± 3.5	8.7 ± 4.7	0.32
Hemoglobin (g/dl)	13.4 ± 1.7	13.0 ± 2.1	0.32
Hematocrit (%)	39.7 ± 4.3	38.3 ± 5.7	0.28
Proteinuria (%)	9 (27)	9 (29)	0.99
HbA1c (%)	5.9 ± 0.9	5.6 ± 0.7	0.16
LVEF (%)	61 ± 35	60 ± 13	0.75
Diabetes mellitus (%)	11 (33)	7 (23)	0.50
CHF (%)	2 (6)	6 (19)	0.22
ACEI/ARB use (%)	28 (85)	23 (74)	0.45
Diuretics use (%)	5 (15)	9 (29)	0.30
Statins use (%)	11 (33)	13 (42)	0.65

Values are given as mean ± SD. (): %.

BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HbA1c: glycosylated hemoglobin, LVEF: left ventricular ejection fraction, CHF: congestive heart failure, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin II receptor blocker.

Table 3 Procedures, contrast volumes and biochemical responses in patients.

	Sodium chloride group (n = 33)	Sodium bicarbonate group (n = 31)	p value
Performed procedure			0.53
Diagnostic procedure	27 (82)	22 (71)	
Coronary intervention	4 (12)	7 (23)	
Peripheral intervention	2 (6)	2 (6)	
Volume of contrast (ml)	144 ± 33	134 ± 35	0.27
Volume of intravenous hydration (ml)	1392 ± 447	866 ± 648	<0.0005
Creatinine after 2 days (mg/dl)	1.12 ± 0.30	1.36 ± 0.39	<0.01
Change in creatinine (mg/dl)	-0.04 ± 0.16	0.10 ± 0.20	<0.005
Increase rate of creatinine (%)	-2.3 ± 10.5	7.0 ± 14.5	<0.005
Contrast-induced nephropathy (%)	0 (0)	3 (9.7)	0.22

Values are given as mean ± SD. (): %.

度が低い傾向にあった (1.16 ± 0.34 vs 1.26 ± 0.27 mg/dl, $p = 0.21$)。術前の推算糸球体ろ過量およびリスクスコアは両群に差を認めなかった。造影剤使用時から使用後に得られたデータについて **Table 3** に示す。冠動脈形成術ないし血管形成術など治療が施行された割合、使用造影剤量とも両群に差を認めなかった。術中の一時的な低血圧などにより術者が必要と判断して施行された追加補液量は重炭酸ナトリウム溶液群で多かったが、総補液量は生理食塩水群で有意に多かった ($p < 0.0005$)。重炭酸ナトリウム溶液群と比較して生理食塩水群で術後2日後の血清クレアチニン濃度は有意に低値であり (1.12 ± 0.30 vs 1.36 ± 0.39 mg/dl, $p < 0.01$)、血清クレアチニン濃度の上昇率は有意に低く (-2.3 ± 10.5 vs $7.0 \pm 14.5\%$, $p < 0.005$)、血清クレアチニン濃度は術前から術後にかけて有意に低下していた ($p < 0.005$; **Fig. 2**, **Fig. 3**)。造影剤腎症の発症は生理食塩水群には認められず、重炭酸ナトリウム溶液群に3例認められたが有意差には至らなかった。

考 察

1. 腎機能保護の必要性

今回の検討では造影剤検査ないし治療を必要とした連続症例のうち推算糸球体ろ過量 60 ml/min/ 1.73 m² 未満、

50 ml/min/ 1.73 m² 未満の症例はそれぞれ 36% 、 22% であった。日本人の疫学調査では推算糸球体ろ過量 60 ml/min/ 1.73 m² 未満は人口全体の 18.7% 、 50 ml/min/ 1.73 m² 未満は 4.1% とされており¹⁶⁾、心血管系疾患では中等度以上の腎機能低下を有する症例が多いことが示唆された。高齢化と生活習慣の変化に伴う心血管系疾患の増加とともに今後は更に造影検査の必要性が増すものと考えられる。しかし日本人における慢性腎臓病の比率は近年増加しており、基礎疾患に慢性腎臓病が存在すると造影剤腎症の発症リスクは高くなる¹⁷⁾。造影剤腎症は血清クレアチニン濃度の 25% 以上上昇あるいは 0.5 mg/dl 以上上昇した場合と定義されることが多く、この定義に相当する血清クレアチニン濃度の変化は軽度ではあるが、臨床的には短期予後、長期予後とも不良であることが報告されている^{1,3,18)}。Jujoら¹⁹⁾ は日本人においても心筋梗塞後の造影剤腎症発症は遠隔期予後を不良にするとして報告している。また院内で発症する腎不全の原因の 11% は造影剤に由来する²⁰⁾ とも報告されており、安全な検査治療のために造影剤使用時には腎機能保護について十分な対応をとる必要がある。

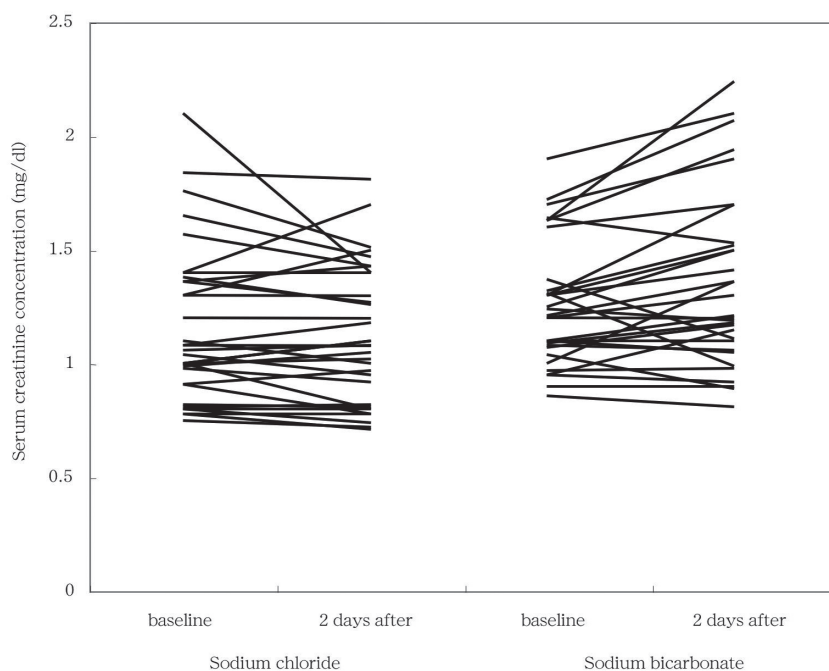


Fig. 2 Serum creatinine concentrations before and after contrast administration.

2. 推算糸球体ろ過量の評価と慢性腎臓病のステージについて

日本人の場合MDRD簡易式による計算では糸球体ろ過量を過大評価するといわれており、日本人係数をかけて評価していた。より正確に糸球体ろ過量を算出するために日本腎臓病学会では日本人のGFR推算式を作成しており、本研究では日本人のGFR推算式により推算糸球体ろ過量を算出した。本研究の症例群は血清クレアチニン濃度が比較的低く、推算糸球体ろ過量は平均 45.4 ± 10.1 ml/min/1.73 m²とほとんどの症例が慢性腎臓病ステージ3に相当する。造影剤腎症のリスクスコアでは平均 8.1 ± 4.1 点でありMehranらの解析¹⁰⁾によると造影剤腎症の発症リスクが14.0%程度の症例群と考えられる。しかし造影剤腎症発症率は全体で4.7%と低く、透析を必要とした症例はなかった。慢性腎臓病ステージ4、5の症例は造影剤腎症のハイリスク群であり、心疾患、高齢者など他の要因も重なるため造影剤を使用する検査、治療の選択にはさらに慎重さが求められる。日本腎臓病学会では、造影検査により得られるメリットが造影剤腎症を起こすリスクより高いと判断したときのみ造影剤による検査を行うべきである、としている。個々の症例の病態を評価したうえで必要であれば腎保護のために補

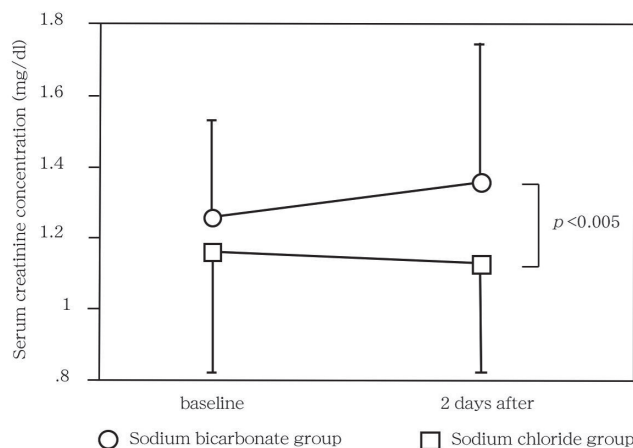


Fig. 3 Change of serum creatinine concentration between sodium chloride group and sodium bicarbonate group.

液、造影剤量、利尿剤や非ステロイド性抗炎症剤などの中止、検査治療後の腎機能のモニタリングなど十分考慮したうえでの施行が必要と考える。

3. 重炭酸ナトリウムの造影剤腎症予防効果

最近塩化ナトリウム溶液に比較して重炭酸ナトリウム溶液の補液が造影剤腎症の発症を抑制するという報告がなされている。造影剤の使用により腎髄質に虚血が引き起こさ

れフリーラジカルが産生されることが腎機能を増悪させる要因とされている。重炭酸ナトリウムは尿細管内をアルカリ化し、フリーラジカルによる傷害を減少させて腎保護作用をもたらす可能性があるが、重炭酸ナトリウム溶液の効果に対する評価はまだ一定していない。Mertenら¹²⁾、Briguoriら¹³⁾は重炭酸ナトリウムの補液は塩化ナトリウムの補液に比較して有意に造影剤腎症の発症を抑制したと報告している。Schmidtら²¹⁾、Brarら²²⁾は塩化ナトリウムと重炭酸ナトリウムの補液で造影剤腎症の発症に差はなかったと報告している。反対にFromら²³⁾は後向き研究であるが重炭酸ナトリウムの補液は造影剤腎症のリスクを増やす可能性がある」と指摘している。

われわれは造影剤使用後の腎機能維持という観点から生理食塩水と重炭酸ナトリウム溶液とを比較した。造影剤使用前の患者背景、造影剤使用時の状況に差は認めなかったが、重炭酸ナトリウム溶液に比較して生理食塩水の補液により術後48時間後の血清クレアチニン濃度は有意に低く、術前から術後にかけての血清クレアチニン濃度の上昇は有意に抑制された。少数例ではあるが本研究は使用造影剤を統一した前向き無作為比較試験である。しかし今回のわれわれの検討では重炭酸ナトリウムの優位性は示されなかった。重炭酸ナトリウムの優位性を報告している文献と本研究で生理食塩水群と重炭酸ナトリウム溶液群の補液内容を比較すると、補液の浸透圧と量の相違がある。本研究ではナトリウム濃度を154 mEq/l、150 mEq/lでほぼ同濃度に調整しているが、重炭酸ナトリウム溶液の浸透圧は5%糖液に重炭酸ナトリウムを混合しているため528 mOsm/lと生理食塩水の308 mOsm/lに比較して高くなっており、この相違が結果に影響した可能性もある。しかしMertenら¹²⁾、Ozcanら¹⁵⁾の報告は重炭酸ナトリウム溶液を本研究と同様に5%糖液により調整し、両群の補液量を等しくした前向き研究で重炭酸ナトリウム溶液が造影剤腎症の発症を抑制したとしており、補液の浸透圧が高くても重炭酸ナトリウムの生理食塩水に対する優位性を示唆した報告である。Masudaら¹⁴⁾の報告では浸透圧、補液量を一致させて検討しているが、重炭酸ナトリウムの造影剤腎症予防効果が優れているという結果だった。次に補液量であるが、生理食塩水と重炭酸ナトリウム溶液を比較したいくつかの無作為前向き研究では補液量が等しい場合も^{12,14,15)}、補液量が少量の場合も¹³⁾、重炭酸ナトリウム溶液は生理食塩水と同等

以上の造影剤腎症予防効果を有すると報告している。重炭酸ナトリウム溶液が少量の補液で同等以上の造影剤腎症予防効果が期待できるのであれば心疾患症例に対して有利と考え、本研究ではBriguoriら¹³⁾と同様の補液方法で2つの補液の効果を比較した。その結果本研究での補液量は生理食塩水群で約1,400 ml、重炭酸ナトリウム溶液群で約900 ml、両群の補液量の差は約500 mlであった。Briguoriら¹³⁾の補液量は生理食塩水群で約1,600 ml、重炭酸ナトリウム溶液群で約1,100 mlであり、両群の補液量の差は本研究の補液量の差と一致する。しかし本研究では補液量の多い生理食塩水の補液がより有用という結果であった。造影剤使用前の血清クレアチニン濃度は本研究ではBriguoriら¹³⁾と比較して低いレベルという相違もあるが、補液量の差が結果に影響した可能性がある。重炭酸ナトリウムによるアルカリ化が造影剤腎症の予防から臨床予後の改善に有利にはたらく可能性は考慮すべきであるが、今回の検討の結果は造影剤検査後の血清クレアチニン濃度上昇の予防において、血液をアルカリ化して得られる効果よりも補液量を十分多くすることで得られる効果がより大きいかもしれないことを示唆している。どのような種類の補液を選択するにしても補液の十分な絶対量が腎機能の保護のためには必要と考えられる。しかし現時点では造影検査時の適切な補液量、補液速度についてもまだ明らかとはなっていない¹⁷⁾。今後は重炭酸ナトリウム溶液の有用性だけでなく、適正な補液量、補液速度についても検討すべきと考える。さらにより多い症例数の前向き研究において血液透析を要する急性腎障害や死亡などの臨床予後による比較が必要であろう。

4. アセチルシステインの造影剤腎症予防効果

アセチルシステインの造影剤腎症予防効果については一定の見解が得られていない。アセチルシステインはフリーラジカルの除去²⁴⁾、NOの血管拡張作用を増強する²⁵⁾ことで腎保護に有利にはたらく可能性がある」とされている。Marenziら²⁶⁾は用量依存性に造影剤腎症の発症と院内死亡を抑制したと報告しており、メタ解析においても同様の結果が報告されている^{27,28)}。その一方で、アセチルシステインはクレアチニンの代謝に対して直接作用するため血清クレアチニン濃度を見かけ上減少させているだけとの指摘もある²⁹⁾。アセチルシステインの効果については今回の検討では判断することができないが、内服は全例に行ったため両群の比較

には影響していないと考えられる。

5. 造影剤量について

造影剤腎症の発症を予防する方法として使用造影剤量の減量がある。造影剤使用量は造影剤腎症発症の独立危険因子であることを多くの研究が示している^{9,10,30)}。ごく少量の造影剤しか使用しなくても腎機能低下につながることはあるが、可能な限り造影剤の量を減らす努力をすべきである。Laskeyら³¹⁾は造影剤使用後に血清クレアチニン濃度が上昇する独立危険因子として使用造影剤量がクレアチニンクリアランス値の3.7倍を越えることと報告している。クレアチニンクリアランスはeGFRより高値を示すことが多く、クレアチニンクリアランスとeGFRを直接比較することはできないが、本研究では評価対象となった64症例中13症例20%がeGFR値の3.7倍以上の造影剤を使用しており造影剤腎症のリスクを高めている。腎機能保護のためには補液方法、内服薬に加えて造影剤使用量も十分留意する必要がある。

6. 本研究の限界

本研究は単一施設による少数例の検討である。当初は症例数をさらに重ねる予定であったが、途中経過として解析したところ造影剤使用後の血清クレアチニン濃度に有意差が出ており、研究を継続することで腎機能保護について不利になる症例が出てくる可能性を考慮して少ない症例数ではあるが終了としている。対象となった症例の血清クレアチニン濃度は比較的低いものであり、さらに血清クレアチニン濃度の高い症例群での結果を反映しない可能性がある。造影剤腎症の発症も低率であり十分な考察が困難であった。また急性期のみでの評価であり、慢性期の腎機能評価がまだなされていない。

結 論

今回の検討においては重炭酸ナトリウム溶液の補液と比較して生理食塩水の補液が造影剤使用後のクレアチニン濃度の上昇を有意に抑制し、重炭酸ナトリウム溶液の優位性は認められなかった。

文 献

1) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494.

2) Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605-610.

3) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.

4) Weisbord SD, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky P. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 879-885.

5) Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-1548.

6) McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 27K-36K.

7) Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-149.

8) McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692-699.

9) Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068-1073.

10) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399.

11) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336.

12) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.

13) 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 Follow-

- ing Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL) : a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-1217.
- 14) Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, Okuda K, Iwasaki Y, Hori M, Fukunami M. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 781-786.
 - 15) Ozcan EE, Guner S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007; 154: 539-544.
 - 16) Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 156-163.
 - 17) McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419-1428.
 - 18) McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 5K-13K.
 - 19) Jujo K, Yamaguchi J, Obayashi K, Suzuki K, Sekiguchi H, Nagashima M, Tsurumi Y, Kasanuki H. Clinical impact of nephropathy induced by contrast medium in patients with acute myocardial infarction undergoing emergent coronary angiography. *J Cardiol* 2006; 48: 9-16.
 - 20) Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
 - 21) Schmidt P, Pang D, Nykamp D, Knowlton G, Jia H. N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 46-50.
 - 22) Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038-1046.
 - 23) From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 10-18.
 - 24) Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. *Circulation* 1995; 92: 2855-2862.
 - 25) Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343: 210-212.
 - 26) Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbiochi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-2782.
 - 27) Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
 - 28) 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.
 - 29) Hoffmann U, Fischereider M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407-410.
 - 30) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-375.
 - 31) Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR, Jr. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584-590.