

Journal Club

造影剤腎症予防の 生理食塩水は有効か？

2017/05/30

Tomohiro Matsumoto PGY-2

練馬光が丘病院

本日の論文

Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial

Estelle C Nijssen, Roger J Rennenberg, Patty J Nelemans, Brigitte A Essers, Marga M Janssen, Marja A Vermeeren, Vincent van Ommen, Joachim E Wildberger

Lancet 2017; 389: 1312-22

Introduction



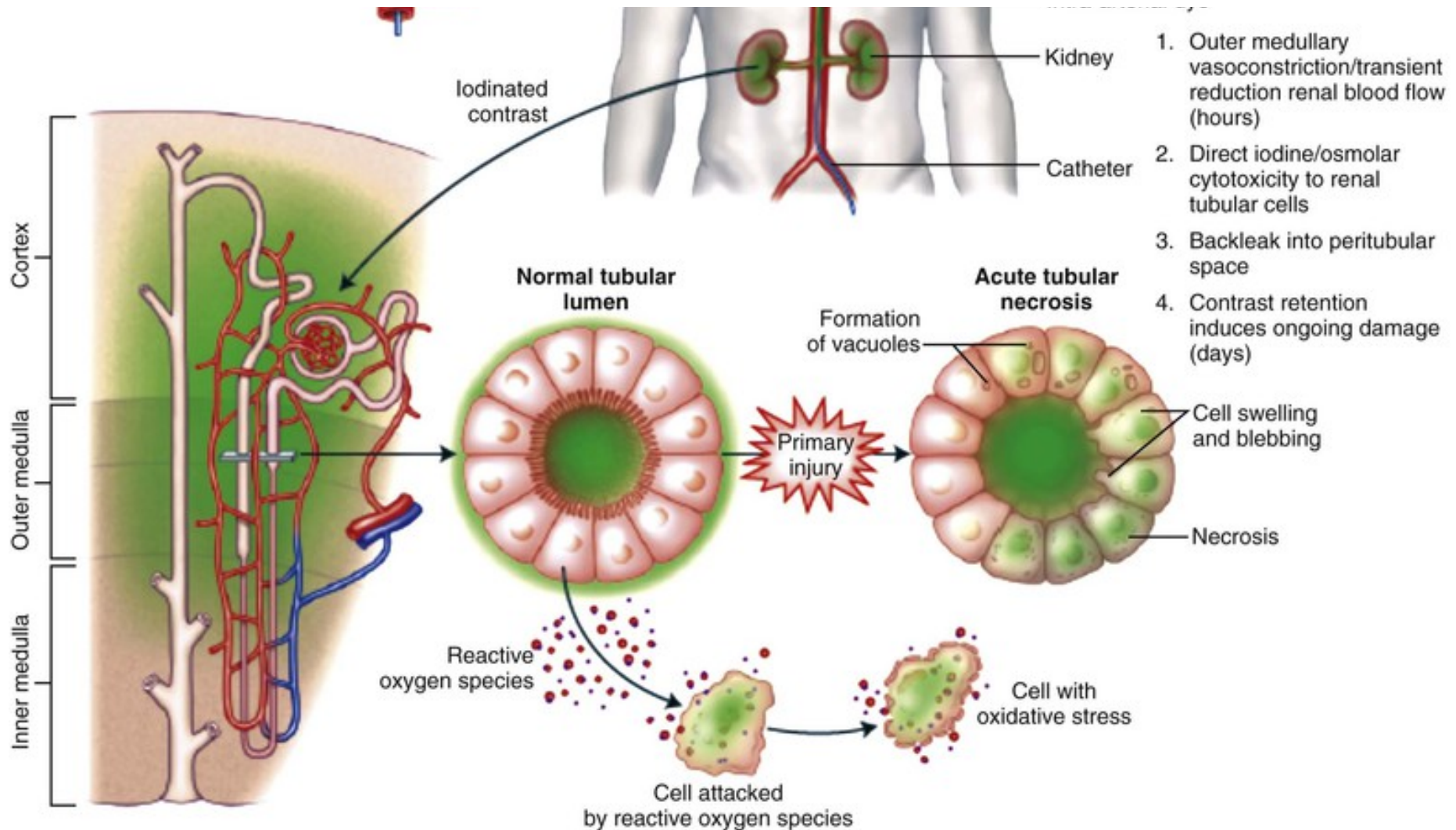
造影剤腎症

- 定義:

造影剤腎症(CIN)とは、造影剤の血管内投与後**3日**以内に**腎機能低下**が[”]発現し、他に原因となるものが[”]ない状態

血清クレアチニン値が[”] **25%**以上または、**44**μmol/L(**0.5**mg/dL)以上上昇した場合はCINが示唆される

造影剤腎症発生メカニズム



Pathogenesis of CI-AKI. (Modified from Brown JR, McCullough PA: Contrast nephropathy and kidney injury. In Thompson CA [ed]: Textbook of Cardiovascular Intervention. New York, Springer, 2011.)

ネフロンの**減少**（易傷害性）
関連因子：糖尿病、腎血流量の低下など

造影剤の腎血管への暴露
一過性の血管**拡張**（分単位）

マクラデンサからのアデノシンの放出（尿細管-糸球体フィードバック）

エンドセリンの放出

プロスタグランディン
制御不全

Decreased Nitric Oxide Synthesis/Release

腎内血管**収縮**の持続（時間単位）

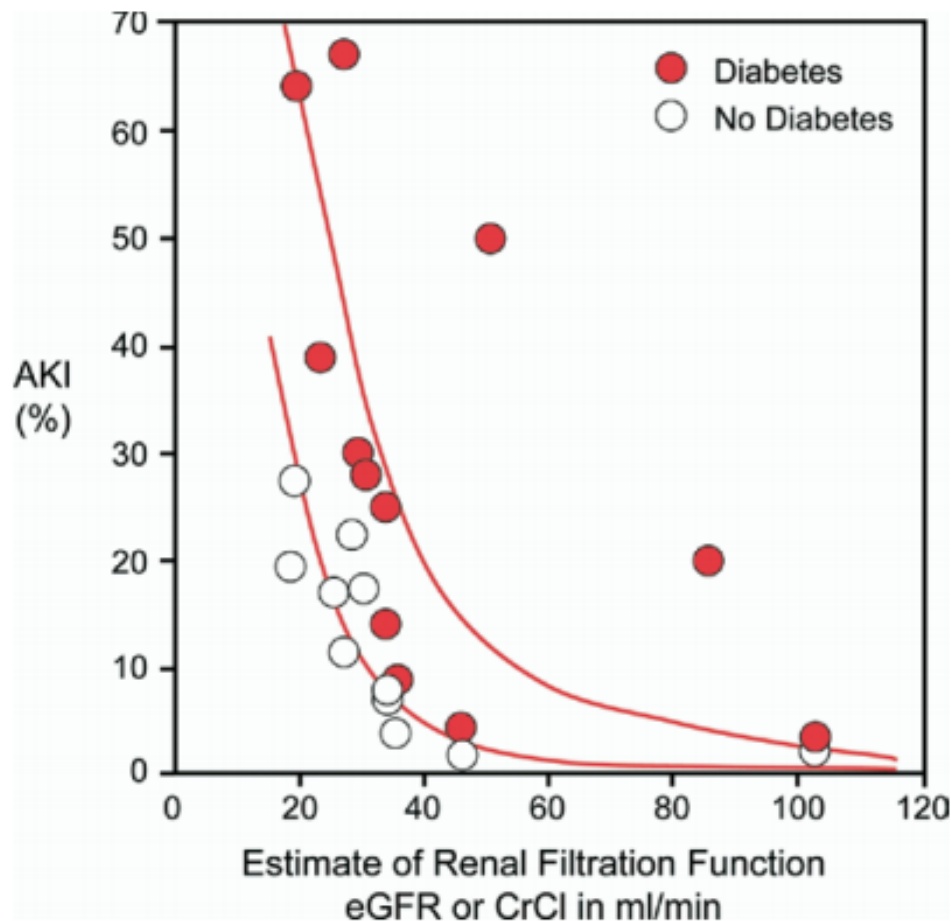
腎での造影剤滞留の延長
尿細管への造影剤暴露の増加

髄質の低酸素

直接的細胞傷害、虚血性障害、酸化ストレス、炎症

CI-AKI（造影剤腎症）

eGFRの低下は造影剤腎症のリスク



内的リスクファクター

- 動脈内投与： $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$
- 静脈内投与： $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/分/1.73m}^2$
- 以下の要因を複数有している場合
 - 糖尿病性腎症
 - 脱水
 - うっ血性心不全(NYHA分類III～IV度)および LVEF 低下
 - 心筋梗塞発症直後(< 24時間)
 - 大動脈内バルーンパンピング留置
 - 造影剤投与前後の低血圧
 - ヘマトクリット低値
 - 年齢>70歳
 - 腎毒性を有する薬剤の併用投与
 - 急性腎不全もしくはその疑い

外的リスクファクター

造影剤関連

- 造影剤の動脈内投与
- 高浸透圧造影剤
- 造影剤の大量投与
- 2～3日の短期間に複数の造影剤を投与

造影剤腎症自然経過

- 造影剤性腎症は60歳以上の患者が多い
- 入院患者の急性腎障害の3番目に多い原因
- 典型的にはヨード造影剤投与後2-5日後に腎機能低下
- 通常、寛解し完全に治癒する
- 罹患率、死亡率と相間
- 臨床的な後遺症は造影剤腎症の1%以下と報告されている

造影剤投与適用について

禁忌

- CKD 4およびCKD 5 (GFR< 30mL/分)の患者
- 急性腎機能不全の患者
- 妊婦
- 新生児

慎重投与

- **CKD 3(GFR 30～60mL/分)**の患者
投与間隔は7日以上とする。
- 1歳未満の乳児

造影剤腎症に対する治療

- 血圧の維持/腎血流量の維持
- 生食投与
- 腎毒性のある薬の中止
- ※ガイドラインに造影剤腎症に対する治療は明記されていない。

造影剤腎症予防は有効なのか？

予防法

- 造影剤投与前後 の少なくとも**6**時間にわたって生理食塩水を**1.0～1.5**mL/kg/時 間の速度で点滴投与
- または炭酸水素ナトリウム(154mEq/L 5%グルコース溶液)を造影剤投与1時間前に 3mL/kg/h
- 撮像後 は6時間にわたって1mL/kg/hを点滴投与する方法もある

予防法の経済効果

- 推奨は患者、病院の物流管理、医療経費などに
広く影響
- 高リスク患者は8-24hは予防的治療の行う前
後病院に入院する必要があるため
- 一年間で世界中で7500万以上のヨード造影剤
の血管内投与が行われている
- CKD慢性腎臓病の有病率が8-16%である事を考
慮しても、ガイドラインが提唱している予防が
必要なハイリスク患者は6-1200万人存在する

予防投与のコストパフォーマンスは
良くないとされている

合併症は評価されていない

- ガイドラインによって造影剤腎症のリスクを選択された患者は、腎機能低下、年齢、糖尿病、心臓病などの危険因子を伴う場合、特に静脈内投与の合併症に注意が必要
- この集団における予防投与のリスクは未だ明記されおらず、ガイドラインにも考慮されていない

予防に関する先行研究

Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention.

Jurado-Román A¹, Hernández-Hernández F², García-Tejada J², Granda-Nistal C², Molina J², Velázquez M², Albarrán A², Tascón J².

- P : STEMIでPCIが必要な患者 n=408
- I : 生食を投与しない (非予防投与群)
- C : 生食を投与する (予防投与群)
- O : 造影剤腎症の発症 (3日後の $\geq 25\%$, ≥ 0.5 mg/dL 以上の血清クレアチニン上昇)

Result

予防群 **11%** VS 非予防群 **21%** ($p = 0.016$)

- Jurado-Román A et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015; **115**: 1174–78.

**Remedial Hydration Reduces the Incidence
of Contrast-induced Nephropathy and Short-term
Adverse Events in Patients with ST-segment Elevation
Myocardial Infarction: A Single-center, Randomized Trial**

Yu Luo, Xiaodong Wang, Zi Ye, Yan Lai, Yian Yao, Jimin Li and Xuebo Liu

- P : STEMIでPCIが必要な患者 n=216
- I : 生食を投与しない（非予防投与群） n=108
- C : 生食を投与する（予防投与群） n=108
- O : 造影剤腎症の発症（3日以内の $\geq 25\%$, ≥ 0.5 mg/dL以上の血清クレアチニン上昇）

Result

予防群 **20.4%** (22/108) VS 非予防群 **35.2%** (38/108)
(**$p = 0.015$**)

ORIGINAL ARTICLE

Randomised trial of no hydration vs. sodium bicarbonate hydration in patients with chronic kidney disease undergoing acute computed tomography–pulmonary angiography

- P : PEで肺血管造影が必要なC K D患者 n=138
- I : 重炭酸塩を投与しない（非予防投与群） n=67
- C : 重炭酸塩を投与する（予防投与群） n=71
- O : 造影剤腎症の発症（48-96h以内の $\geq 25\%$, ≥ 0.5 mg/dL以上の血清クレアチニン上昇）

Result

- 血清クレアチニン上昇 非予防投与0.14% (15.1% -12.0%) VS 予防投与0.32% (9.7% -10.1%)

(difference 0.19%, 95%, CI : -5.88% to 6.25%, P-value non-inferiority < 0.001)

先行研究まとめ

- **STEMI**における**PCI**では生食予防投与は有効であった
- しかし造影剤**高容量**、血行動態**不安定**性、および腎毒性のある治療などの他の要因によって説明される可能性がある
- 急性肺塞栓症に対する造影CTでの重炭酸予防と、非予防では、非予防投与は非劣性であった
- しかし**非**予防群はガイドラインとは異なる予防法であった

本日の論文

Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial

Estelle C Nijssen, Roger J Rennenberg, Patty J Nelemans, Brigitte A Essers, Marga M Janssen, Marja A Vermeeren, Vincent van Ommen, Joachim E Wildberger

Lancet 2017; 389: 1312-22

AMACING研究の目的

- 現在までに、生理食塩水を用いた予防投与と非予防投与の比較研究は、PCIを受けた患者集団でしか行われていない
- その他のリスク集団における研究は行われていない
- 非予防群が、標準的な予防群に劣らないかどうかを、合併症を考慮した上で、造影剤腎症の発生率と医療費を比較し、評価することにある

Methods

- 地域：オランダ マーストリヒト大学
- 登録期間：2014/6/17～2016/7/17
- 観察期間：35日
- 前向き、無作為化、第3相、パラレルグループ、オープンラベル、非劣性試験

PICO

- P：ヨード造影剤を用いた検査・治療を行う予定の腎機能障害患者（eGFR30–59 CKD3）
- I：生食を投与しない（非予防投与群）
- C：生食を投与する（予防投与群）
- O：造影剤腎症の発症
（造影剤投与2–6日で、血清Crがベースラインから25%以上、または0.5mg/dl以上上昇すること）
と、非予防群の費用対効果

非劣性試験の選択について

- 生食予防投与のEVIDENCEは確立していない
 - 非予防投与は罹患率および死亡率の増加に関連する可能性はあるが、造影剤腎症のわずかな増加は通常数週間以内に解決される
 - また臨床関連有害事象は1%未満と報告
 - 予防投与を避ければ、患者負担と医療費を削減するという利点があるかもしれないという仮定に基づいて、非劣性試験を選択
- LaBounty TM, et al. Within-hospital and 30-day outcomes in 10 7994 patients undergoing invasive coronary angiography with different low-osmolar iodinated contrast media. *Am J Cardiol* 2012; **109**: 1594–99.
 - Katzberg R et al. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology* 2010; **256**: 21–28.
 - James MT, Samuel SM, Manning MA, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; **6**: 37–43.

Primary endpoint

- 造影剤暴露2～6日以内に血清クレアチニンの**25%**または**0.5mg/dL**の増加とする**造影剤腎症の発生率**
- 造影剤腎症の予防投与と比較した非予防の**費用対効果**

Secondary endpoint

- 造影剤投与後2～6日および26～35日でのベースラインからの血清クレアチニンの平均変化ならびに主要有害事象

主要有害事象

- 全死亡率、腎代替療法、集中治療入室、および輸液投与の後遺症
- 26～35日の時点での、腎不全（ $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/m}^2/1.73 \text{ m}^2$ ）、 10 eGFR 以上の腎機能低下、 30 mL/分/1.73m^2 未満の腎機能低下、またはこれら2つの合併
- 輸液投与後遺症：**心不全**、高尿酸血症、低ナトリウム血症、および不整脈

Inclusion criteria

- eGFR 30～45mL /分/1.73m² (CKD G3b)
(MM、MUGSも含む)
- eGFRが45～59mL /分/1.73m²(CKD G3a)かつ
糖尿病または少なくとも2つの危険因子
(年齢> 75歳、貧血、心血管疾患、
NSAIDs、腎毒性のある利尿薬) があるもの

これらの基準は、のガイドラインに基づいて、高リスク患者を特定する基準に対応している。

Exclusion criteria

- eGFR<30mL/min/1.73m²の人（CKD G4以下）
- 腎透析患者
- ICU入室患者
- ICが取れない人
- プライマリエンドポイントの収集にあらかじめ不可能とわかっている患者
- 他の無作為抽出試験に参加しているもの
- 感染症により隔離されているもの

予防法

- プロトコールは現在のガイドラインを使用。
- 標準的プロトコール：経静脈的に0.9% NaCl 3–4 mL/kg /hを投与前後4時間
- 長時間プロトコール：は0.9% NaCl 1 mL/kg / hを投与前後12時間（一泊以上の入院）

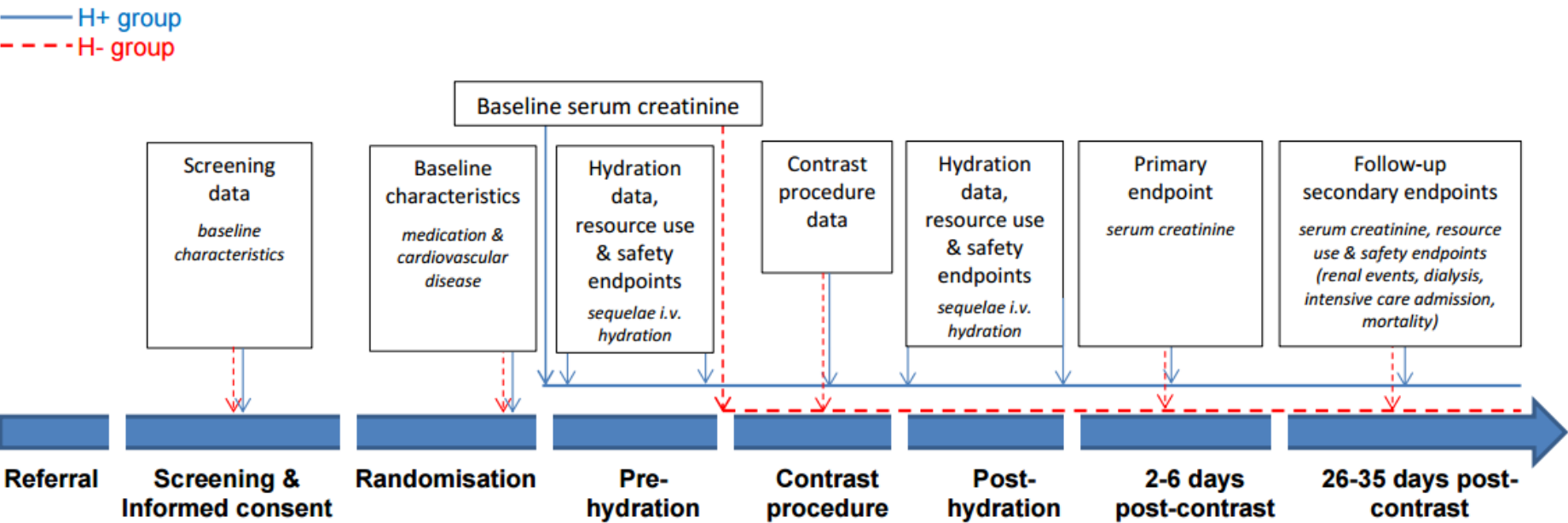
Randomisation and masking

- 予防投与が行われた群を H+ group
- 非予防投与群を H- Groupに割り付け
- 割り付けはコンピューターによる
(ALEA screening and enrolment application software)
- 糖尿病の有無、eGFR (<45 vs ≥ 45 mL per min/
1.73 m²), 投与経路 (静脈vs動脈) 手段のタイプ
(診断的 VS 介入的)

Randomisation and masking

- 盲検化：オープンラベル。解析者は盲検化。
- 必要症例数：生食投与群で造影剤腎症が2.4%発症し、非劣性マージン2.1%、power80%、one-sided alpha5%と仮定して1300例と算出。
- 症例数：660例（非予防群332例、生食投与群328例）
- 追跡率：非予防群307/332例（92%）、生食投与群296/328例（90%）
- 解析：ITT解析とper-protocol解析
- スポンサー：企業の関与なし

Appendix 1: Timeline AMACING data collection.



Results

A

28803人の造影剤投与を受ける人

26970人は $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/m/1.73m}^2$ およびリスク因子なし

1833人は $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/m/1.73m}^2$

713人はinclusion criteriaに適合せず
460人はICとれず

660人がIC取得、ランダム割付

328人が 予防投与群

332人が 非予防投与群

造影剤使用した人の内訳

Appendix 2. Referrals for elective procedures with iodinated contrast material at MUMC between 17th June, 2014, and 17th July, 2016.

診断的介入

Contrast enhanced computed tomography	21 136
Peripheral angiography	706
Peripheral intervention	1 773

Coronary angiography or percutaneous coronary intervention	5 188
--	-------

治療的介入

B Inclusion in renal function analyses 2-6 days and 26-35 days post-contrast

328人が 予防投与群

32人が2-6日後の採血できず

296人が2-6日後の採血施行

68人が26-35日後の採血できず

260人が26-35日後の採血施行

332人が 非予防投与群

25人が2-6日後の採血できず

307人が2-6日後の採血施行

72人が26-35日後の採血できず

260人が26-35日後の採血施行

造影剤投与後 35日での安全性の解析 死亡率、透析導入率、ICU入室

C Inclusion in safety endpoint analysis: mortality, dialysis, and intensive care admission within 35 days post-contrast

328人が 予防投与群

除外は0人

328人が死亡率と罹患率の解析

332人が 非予防投与群

除外は0人

332人が死亡率と罹患率の解析

	H+ group given standard prophylactic treatment (n=328)	H- group given no prophylactic treatment (n=332)
Men	194 (59%)	213 (64%)
Age at time of contrast administration	71.9 (9.3)	72.6 (9.3)
BMI (kg/m ²)	28.64 (4.96)	28.73 (4.91)
Inpatient	30 (9%)	27 (8%)
Intra-arterial contrast	159 (48%)	160 (48%)
Referral for an interventional procedure	53 (16%)	50 (15%)
Baseline renal function		
eGFR (mL per min/1.73 m ²)	47.30 (7.95)	47.59 (8.01)
Serum creatinine (μmol/L*)	118.78 (27.63)	117.71 (24.62)
Guideline risk groups		
eGFR 45–59 mL per min/ 1.73 m ² and two risk factors	138 (42%)	151 (45%)
eGFR 45–59 mL per min/ 1.73 m ² and diabetes	74 (23%)	65 (20%)
eGFR <45 mL per min/1.73 m ²	114 (35%)	115 (35%)
Multiple myeloma or lymphoplasmacytic lymphoma	2 (1%)	1 (0%)

	H+ group given standard prophylactic treatment (n=328)	H- group given no prophylactic treatment (n=332)
Guideline risk factors		
Diabetes	106 (32%)	109 (33%)
Age >75 years	140 (43%)	146 (44%)
Prescribed diuretic medication	152 (46%)	155 (47%)
Prescribed non-steroidal anti-inflammatory drug	157 (48%)	162 (49%)
Anaemia†	81 (25%)	103 (31%)
Cardiovascular disease	236 (72%)	257 (77%)
Administered volumes (mL)		
300 mg iodine per mL contrast	92 (41)	89 (41)
Intravenous 0.9% NaCl		
Pre-hydration	822 (486)	0
Post-hydration	809 (539)	0
Total	1637 (950)	0

Data are n (%) or mean (SD). eGFR=estimated glomerular filtration rate.
 * To convert to mg/dL, divide by 88.4. †Anaemia is defined as haematocrit value
 <0.36 L/L for women and <0.39 L/L for men.

ベースラインは同等
比較的高齢者が多い
入院患者はともに10%弱

Primary outcome

ベースラインからの血清クレアチニンの25%または $44\mu\text{mol/L}$ （単位mg）増加（造影剤腎症は発症）

- H + 群の8/296人（2.7%）
- H- 群の8/307人（2.6%）
- (no hydration vs hydration) absolute difference -0.10% (one-sided 95% CI -2.25 to 2.06 ; one-tailed $p=0.4710$).

非予防は予防に対して非劣性

Secondary outcome

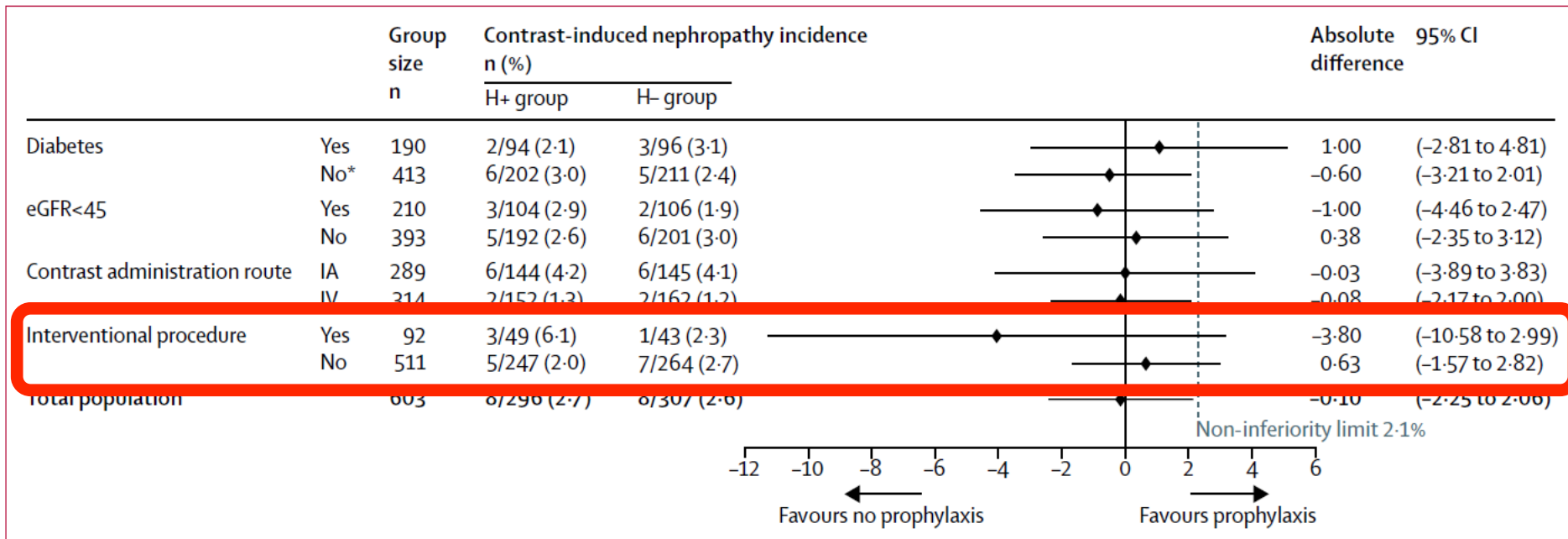


Figure 2: Incidence of contrast-induced nephropathy in the total study population and by patient subgroup

The dashed line indicates the non-inferiority margin of 2.1%. Error bars indicate two-sided 90% CIs. Bullets indicate the absolute difference (no hydration minus hydration) in proportion with contrast-induced nephropathy. eGFR=estimated glomerular filtration rate. IA=intra-arterial. IV=intravenous. *The no diabetes subgroup represents the guideline high-risk group with eGFR <60 mL per min/1.73 m² and two risk factors. p values for interaction: diabetics vs non-diabetics, 0.88; eGFR <45 vs ≥45, 0.88; contrast administration route, 0.98; interventional procedure, 0.28.

血管内治療をした群ではばらつきが多い、使用造影剂量の違いベースの違いを考慮するべき

	H+ group	H- group	Absolute difference: H-group minus H+ group (95% CI)	p value
Renal events within 26–35 days post-contrast				
Renal failure (eGFR <15 mL per min/1.73 m ²)	0	0	0	1.0000
>10 eGFR unit renal function decline from baseline	7/260 (2.7%)	11/260 (4.2%)	1.5 (–1.60 to 4.68)	0.3512
Renal function decline to eGFR <30 mL per min/1.73 m ²	7/260 (2.7%)	8/260 (3.1%)	–0.4 (–3.07 to 2.30)	0.7661
Both >10 eGFR unit decline from baseline and a decline to eGFR <30 mL per min/1.73 m ²	2/260 (0.8%)	2/260 (0.8%)	0.0 (–1.50 to 1.50)	>0.9999
Mortality, dialysis, and intensive care admission within 35 days post-contrast				
All-cause mortality	0/328	3/332 (0.9%)	0.9 (–0.11 to 1.92)	0.1267
Dialysis	0/328	0/332	0	1.0000
Intensive care admission	0/328	0/332	0	1.0000
Sequelae of intravenous hydration in the standard prophylactic treatment group				
Symptomatic heart failure	13/328 (4.0%)	0/332	–4.0 (–6.08 to –1.85)	0.0001
Hypernatraemia	0/328	0/332	0	1.0000
Hyponatraemia	1/328 (0.3%)	0/332	–0.3 (–0.90 to 0.29)	0.4970
Arrhythmia	4/328 (1.2%)	0/332	–1.2 (–2.41 to –0.03)	0.0604

eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Table 3: Incidence of major adverse events in the standard prophylactic treatment (H+) and no prophylactic treatment (H-) groups

非予防群でeGFR
が10以上低下し
ている傾向

予防群で心不全
の発症が4%

H+ group given standard prophylactic treatment (n=296)		H- group given no prophylactic treatment (n=307)		€ Difference in costs: H- group minus H+ group* (95% CI)
Resource use	Mean costs (€)	Resource use	Mean costs (€)	

In-hospital costs

Duration of hospitalisation

None	..	..	50%	0†	
Day care (0 nights)	45%	162	27%	82	-80 (-105 to -55)
24 h (including 1 night)	27%	174	12%	76	-98 (-137 to -60)
Long stay (including ≥2 nights)‡	18%	257	3%	49	-208 (-275 to -137)
Long stay inpatients (including ≥2 nights)§	9%	765	8%	560	-205 (-833 to 245)

Materials

1 L 0.9% NaCl intravenous bags	1.60	4.50	0	0	-4.50 (-5 to -4)
--------------------------------	------	------	---	---	------------------

Sequelae of intravenous hydration

Extra hospitalisation days (24 h)	0.06	37	0	0	-37 (-72 to 11)
Extra in-hospital specialist consultations	0.04	2.31	0	0	-2.31 (-4 to -1)
Extra in-hospital diagnostics (ECG, ultrasound, laboratory)	0.02	0.88	0	0	-0.88 (-1 to 0)

H+ group given standard prophylactic treatment (n=296)		H- group given no prophylactic treatment (n=307)		€ Difference in costs: H- group minus H+ group* (95% CI)
Resource use	Mean costs (€)	Resource use	Mean costs (€)	

Outside hospital costs within 35 days

Renal diagnostics

Blood tests	0.14	0.88	0.13	0.78	-0.01 (0 to 0)
Urine tests	0.13	2.26	0.09	1.38	-0.88 (-2 to 0)
Ultrasound exams	0.07	4.30	0.04	1.30	-4 (-5 to -1)
Other					
General practitioner consultation	0.19	3.67	0.25	6.13	2.5 (0 to 6)
Productivity loss (h)¶	1.3	50.50	0.44	16.80	-34 (-77 to 0)

非予防は、予防と比較して大幅なコスト節約はなかった。最大の節約は入院の減少によるものであった

Appendix 6. Unit prices

	€ Unit price	Source*
In-hospital costs, university hospital		
Day care without prophylactic hydration	305	Manual for cost research
Day care with prophylactic hydration, including 2 hours nursing care (excl. premium pay)	360-48	Manual for cost research
University hospital day (24-hours, including 1 night)	650	Manual for cost research
1L 0.9% NaCl iv bag	2.80	MUMC
30-minute specialist consultation	57	Manual for cost research
Diagnostics costs		
Echo lower extremities	80	Manual for cost research
ECG	24	MUMC
Laboratory analysis serum	7.30	MUMC
Laboratory analysis urine	20.30	MUMC
Outside hospital costs		
Consultation general practitioner	33	Manual for cost research
Visit general practitioner at home	50	Manual for cost research
Telephone consultation general practitioner	17	Manual for cost research

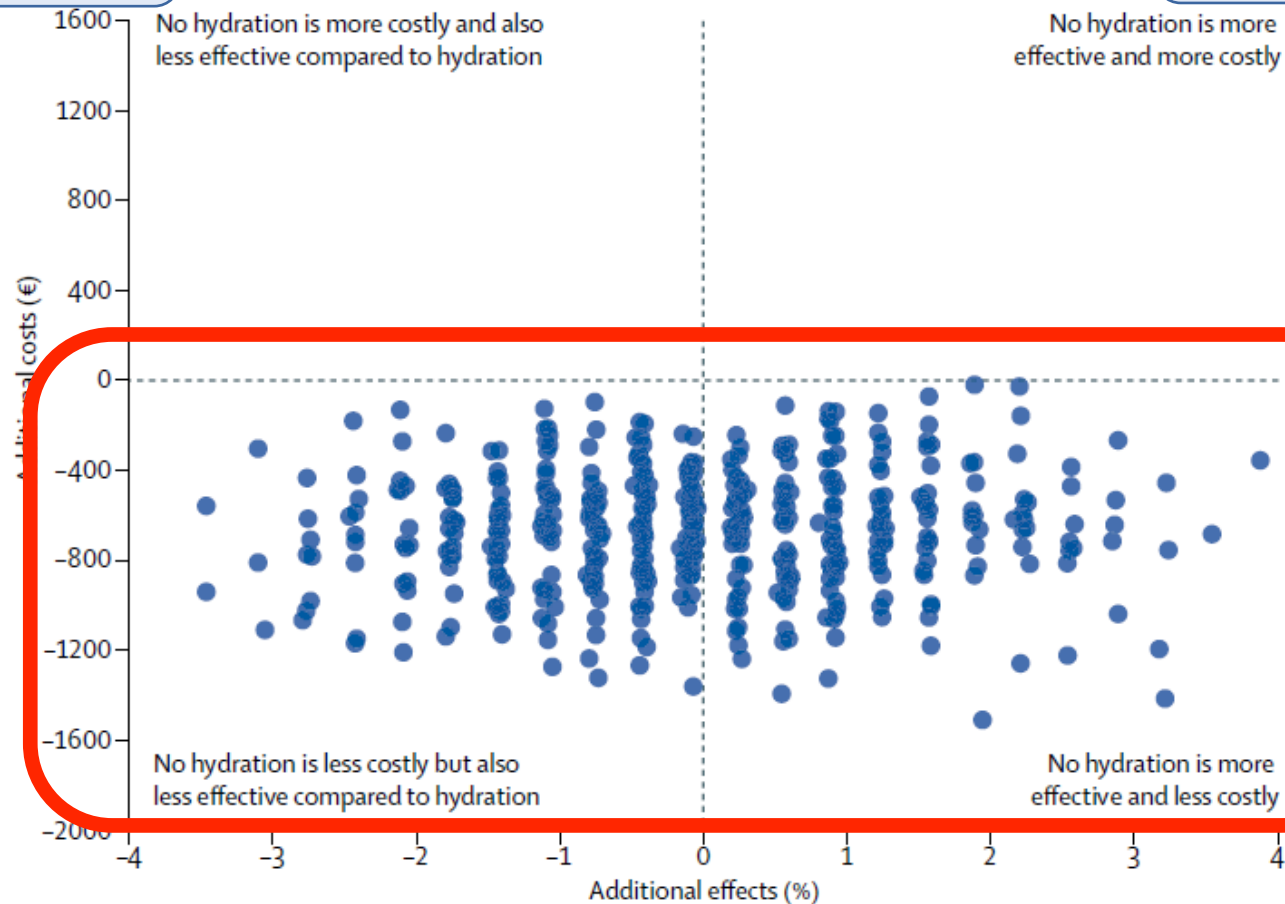
*Manu

入院費用がコストの大半を占める

非予防投与の費用対効果

費用は高く
効果は低い

費用が多く
効果も高い



費用が少なく
効果も低い

費用が少なく
効果が高い

結果まとめ

- 造影剤腎症の非予防投与は予防投与に対して**非劣性**だった。
- 予防投与は**合併症**を招くこともある。
- 毎年、造影剤投与を受ける高リスク患者は**600～1200万人**と多く、費用が莫大にかかる重大な問題。
- 本研究から、最適な造影剤投与を前提として、eGFRが30～60mL /分/1.73m²のリスク患者に対する非予防投与は、患者安全を犠牲にすることなく考慮される。

Discussion

非劣性試験CONSORT声明確認

- Title：非劣性試験とわかるか⇒**わかる**
- Background and objectives：非劣性試験を用いた根拠があるか⇒ある
- Participants：非劣性試験の参加者は対象の治療が確認された試験と類似しているか。⇒一部を含む
- Interventions:非劣性試験の対象となる治療はその有効性が確認された試験と同等か⇒同等
- Outcome：非劣性のOutcomeは事前に述べられているか⇒述べられている。
- Sample size: 非劣性基準を用いてサンプルサイズが計算されているか。非劣性マージンは何か。⇒計算されている。
- Statistical methods: 1 もしくは2side confidential approrch⇒1 side
- Outcome and estimation:信頼区間と劣性マージンが示された表はあるか⇒ある
- Interpretation:非劣性を仮説に結果を解釈しているか⇒している。

予防投与による有害事象がある

- 造影剤腎症の予防におけるに非予防投与は予防投与に対して非劣性であることを見出した。
- 予防投与は、**18人（5.5%）**の患者が合併症を経験したため、リスクがないわけではなかった。

内訳

心不全 13例 4%

低ナトリウム血症 1例 0.3%

不整脈 4例 1.2%

対象集団について

- 緊急事態および集中治療患者を研究集団から除外した。
- 造影剤量や血行力学的不安定性のような他の要因が関与し、予防投与の利点が見出された場合は一般化することはできない。
- Jurado-Román A et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015; **115**: 1174–78.
- Luo Y et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. *Intern Med* 2014; **53**: 2265–72.

造影剤の種類について

- 入院患者はわずか9%であり、AMACING研究に含まれるすべてに対して、**予め温められた、低浸透圧の、モノマー、非イオン性、最小量**の造影剤を使用した。
- 造影剤の種類は、AMACING試験で造影剤腎症の発生率が低い理由（2.6-2.7%）を説明する可能性がある。

サブグループ解析について

- 特定のグループの患者が特に予防投与を受けやすいかどうかを調べるために、サブグループ分析を事前計画した。
- これらのデータは、造影剤腎症との比の群間の差が小さいことを示唆している。
- サブグループのサンプルサイズが小さいため、信頼区間が広く、非劣性マージンが2・1%を超える。
- しかし結果は有意ではなく、サブグループのいずれも予防なしで不利益はない傾向がある。

造影剤腎症の定義について

- 造影剤腎症の定義が異なる
- 血清クレアチニンの増加の基準を25%または0.5mg/dL以上に維持。
- 広く受け入れられた48-72時間ではなく、造影剤投与後2～6日間のより長い時点だった。
- 測定は入院患者群で48～72時間。
- 外来患者では2～6日がより現実的。
- 血清クレアチニンは48時間以内に上昇するが、平均して4～5日後のピークがある。
- 初期または後期の測定によって見逃されている場合がある。

コストについて

- コスト分析で使用する原価はオランダの状況に固有であり、国によっては価格によって異なる場合がある。

LIMITATION

- 単施設研究
- サンプルサイズは計画よりも小さい
- 造影剤腎症の患者の割合の差異を記録した不確実性を表す95%CIの上限は、既定の非劣性マージン2.1%を下回った
- マスキングがほとんど不可能であったため、研究はオープンラベルのデザイン
- 試行のオープン性が結果に影響するとは考えていません。造影後の血清クレアチニン測定は全患者で行われていない
- しかし含まれる患者のベースラインと、含まれていない集団は類似していた

結局予防投与するのか？

- 本研究から言えることは、
- 外来セッティングでのCKD1-3患者の診断的造影検査での予防投与は必要ない
- 一般的なプラクティスとしては、
- PCIやangioなどの造影剤が高容量になる場合、血行動態が不安定で腎血流量が減少している場合は、予防投与は必要と考える
- 心不全のリスクがある場合は、非予防投与を考慮