

## 冠動脈造影及び冠動脈形成術後の造影剤腎症に対する N-アセチルシステインの予防効果の検討

神山尚子,<sup>\*,a</sup> 小川竜一,<sup>a</sup> 浜田寛子,<sup>b</sup> 大野哲郎,<sup>b</sup>  
浅野竜太,<sup>c</sup> 梅村 純,<sup>c</sup> 吉田久博<sup>a</sup>

### Preventive Effect of *N*-Acetylcysteine on Contrast-induced Nephropathy Following Coronary Angiography and Angioplasty

Naoko KAMIYAMA,<sup>\*,a</sup> Ryuichi OGAWA,<sup>a</sup> Hiroko HAMADA,<sup>b</sup> Tetsuo OHNO,<sup>b</sup>  
Ryuta ASANO,<sup>c</sup> Jun UMEMURA,<sup>c</sup> and Hisahiro YOSHIDA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Course of Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose City, Tokyo 204-8588, Japan, <sup>b</sup>Department of Pharmacy, and <sup>c</sup>Department of Cardiology, Sakakibara Heart Institute, 3-16-1 Asahi-cho, Fuchu City, Tokyo 183-0003, Japan

(Received February 19, 2008; Accepted May 26, 2008; Published online June 19, 2008)

Contrast-induced nephropathy (CIN) is one of the serious side effects of contrast media. A few studies have suggested that *N*-acetylcysteine (NAC) is effective to prevent CIN, but the efficacy remains unclear in Japanese. Therefore, we retrospectively studied the preventive effect of NAC on CIN in Sakakibara Heart Institute. Patients who had been administered NAC for the purpose of preventing CIN before coronary intervention between February 2005 and November 2006 were included in the NAC group. In addition, age- and rate of diabetes mellitus-matched controls were randomly extracted. We retrieved and analyzed patient data including demographics, NAC dosage, and serum creatinine concentrations (Scr). NAC group ( $n=16$ ) showed significantly higher baseline Scr ( $p<0.01$ ) and a tendency toward a lower dose of contrast media ( $p=0.068$ ) compared with controls ( $n=48$ ). Since the occurrence of CIN was low, there was no significant difference in the proportion of CIN between the groups (NAC: 6%, controls: 4%). NAC group trended toward a decrease in Scr after the use of contrast media, while controls increased ( $-0.04\pm 0.25$  versus  $+0.03\pm 0.36$  mg/dl,  $p=0.096$ ). The multivariate analysis showed that the dosage of NAC is inversely correlated with Scr independent of baseline Scr and dosage of contrast media. Despite higher baseline Scr (*i.e.*, high-risk with CIN) in the NAC group, the real Scr value reflected a lower trend on average. In addition, this finding suggests that a larger dose of NAC results in a lower Scr value, we consider that the NAC dosage more likely prevented CIN.

**Key words**—*N*-acetylcysteine; contrast-induced nephropathy; preventive effect; retrospective study

## 緒 言

狭心症や心筋梗塞では冠動脈の狭窄、閉塞のため虚血に陥り、心筋に必要な酸素や栄養素が不足し胸痛発作が起こる。その冠動脈疾患の診断や治療で行う冠動脈造影又は冠動脈形成術では造影剤の使用が必要不可欠となっている。副作用には、熱感 (0.9%) や蕁麻疹 (0.5%), 悪心 (1.0%)・嘔吐 (0.4%) などのほか、腎障害が知られている。<sup>1,2)</sup> 造影剤の投与によって起こる腎障害は、造影剤腎症 (CIN: contrast-induced nephropathy) と呼ばれ、

造影剤使用後3日以内に血清クレアチニン (Scr) が 0.5 mg/dl 以上、又は 25% 以上増加する状態と一般的に定義されている。<sup>3-6)</sup> CIN 発症の詳細なメカニズムは不明であるが、腎血流低下、腎尿細管障害、活性酸素の関与が考えられている。<sup>4-6)</sup> CIN 発症の危険因子は、腎機能障害、糖尿病、脱水、高齢、慢性心不全、腎障害を有する薬物の使用、造影剤の過剰使用が報告されており、腎機能障害などの危険因子を有さない患者では発症率は 1-2% 以下とされているが、危険因子を有する患者では発症率はおよそ 4-12% と報告されている。<sup>2,4-7)</sup> 予後は、院内死亡率、合併症の増加、入院期間の長期化につながると言われている。<sup>4-6,8)</sup> Rihal らは、1996 年から 2000 年にかけて Mayo Clinic にて、冠動脈造影検査

<sup>a</sup>明治薬科大学大学院臨床薬学専攻, <sup>b</sup>榊原記念病院薬劑科, <sup>c</sup>同循環器内科

\*e-mail: qq@my-pharm.ac.jp

を施行された 7586 人の患者では、CIN が 254 人 (3.3%) に発症し、うち 22% が院内死亡したのに対し、CIN 未発症群の院内死亡は 1.4% であったと報告している。<sup>8)</sup>

造影剤はイオン性と非イオン性、浸透圧の相違 (高浸透圧・低浸透圧・等浸透圧) に基づいて分類されている。CIN 予防に推奨される造影剤の選択については、非イオン性、等浸透圧又は低浸透圧の造影剤を使用すること、CIN の予防薬は、生理食塩液や重炭酸ナトリウムの補液、アスコルビン酸や *N*-アセチルシステイン (NAC: *N*-acetylcysteine) の投与が有用とされている。<sup>4-6)</sup>

NAC は、喀痰溶解薬、アセトアミノフェン中毒の解毒剤として本邦で承認済みであり、抗酸化剤としての作用を期待し、投与されている。

CIN 予防を目的とする NAC の海外での一般的な使用法は、造影剤検査の前日と検査当日に NAC を 1 回 600-1200 mg 1 日 2 回 経口投与 (2 日間で計 2400-4800 mg) となっている。<sup>4-6,9-11)</sup> NAC の最適な用量については明確ではないが、造影剤投与直前から造影剤投与後 48 時間までの総投与量として、標準投与量 3000 mg と高投与量の 6000 mg を比較した試験があり、高投与量の方が標準投与量よりも CIN 発症率が低く、NAC の用量依存的に CIN 発症を予防するとの報告がなされている。<sup>11)</sup>

本邦においても CIN 予防を目的とした NAC 投与が試みられているが、日本人を対象に NAC の有効性を検討した報告は少なく、NAC の総投与量は造影剤検査前日と造影剤検査当日の 2 日間で合計 2400 mg となっている。<sup>12)</sup>

そこで、NAC の CIN 予防効果及び NAC の用量依存性の効果を検討することを目的に、後ろ向き診療録調査を行った。

## 方 法

**1. 試験デザイン** 診療録調査に基づく後ろ向きコホート研究。

**2. 対象患者** 榊原記念病院において、2005 年 2 月-2006 年 11 月の期間に冠動脈形成術又は冠動脈検査時に造影剤の投与を受けた患者 5834 例を調査対象とした。20 歳未満、造影剤投与前及び、又は投与後の腎機能未測定患者、血液透析療法導入後の患者は除外した。

CIN 予防を目的として NAC を服用していた患者は 16 例存在し、NAC 群とした。NAC を服用していなかった患者のうち NAC 群の年齢幅 (54-78 歳)、Scr のレベル幅 (1.1-2.8) を逸脱している患者は除外した上で、対照群として CIN 発症の危険因子である糖尿病への罹患の有無でグループマッチングした 48 例を無作為に抽出した (Fig. 1)。なお本研究は、榊原記念病院の倫理委員会の承認を得て行った。

**3. 調査項目** NAC 群、対照群について、以下の情報を調査した。年齢、性別、身長 (cm)、体重 (kg)、CIN のリスク疾患 (糖尿病、高血圧、心不全、腎疾患) の有無、腎血流に影響を与える併用薬 [Ca 拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) 又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)] の有無、造影剤投与前及び投与後の臨床検査値 [Scr、血液尿素窒素 (BUN)]、NAC の 1 回の投与量、NAC の投与時期、造影剤の種類、造影剤の量、補液の種類、補液の速度、冠動脈造影又は冠動脈形成術について調査した。

**4. 評価方法** 主要エンドポイントとして CIN 発症率、代理エンドポイントとして Scr 値の変化値 (造影剤投与後-投与前) を求め、NAC 群と対照群について評価した。CIN の定義は造影剤投与 3 日以内に Scr 値が 0.5 mg/dl 以上増加とした。CIN の判定に用いる Scr 値は、投与前値 (ベースライン) は冠動脈造影 1 週間前から前日までのうち造影日に最も近い日の測定値を採用し、投与後は造影後 1-3 日間の測定値のうち、最も高い値を採用した。

推算クレアチニククリアランス (eCLcr) の計算には、Cockcroft-Gault の式を用いて算出した。<sup>13)</sup>

**5. 統計解析** 統計解析のうち正規性の連続データについては Student の *t* 検定を、非正規性のデータあるいは順序カテゴリーには例えば Mann-Whitney *U* 検定を、順序なしカテゴリーには例えば  $\chi^2$  検定を、また各群の期待度数が 5 未満の場合は Fisher の直接確率計算法で評価した。

Scr の変化に NAC が与える影響は Scr の変化に対して影響を及ぼし得る共変量を重回帰分析にて調整した上で評価した。いずれの場合も両側検定、有意水準 5% で判定した。解析ソフトは 4 Steps エクセル統計 Statcel 2 ソフトウェアを使用した。

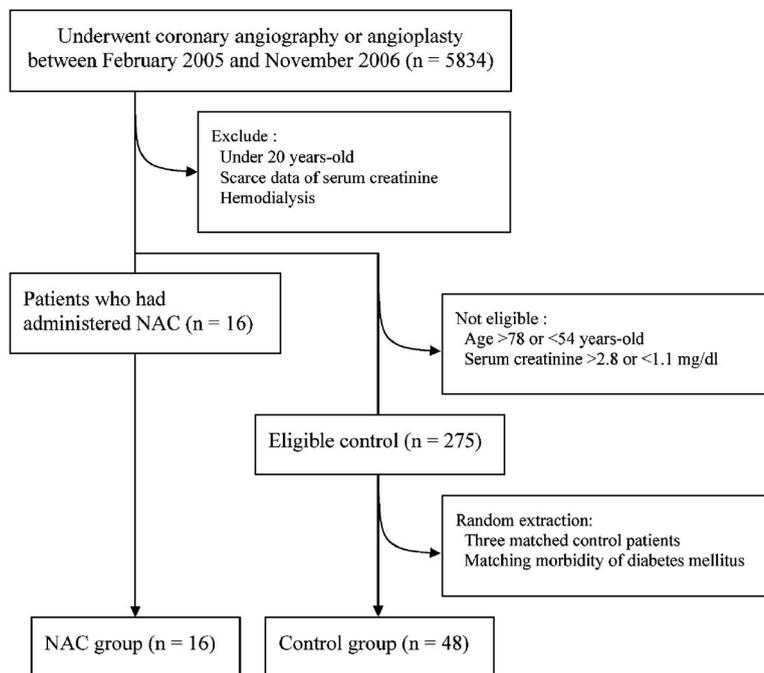


Fig. 1. Flow Chart of Retrieval from Past Medical Record in Present study  
Abbreviation: NAC, *N*-acetylcysteine.

## 結 果

**1. 患者背景** NAC 群 16 例と対照群 48 例の患者背景を Table 1 に示す。各群の平均年齢は、NAC 群が  $71 \pm 7$  歳 (mean  $\pm$  S.D.)、コントロール群が  $69 \pm 6$  歳であった。

2 群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) がみられたものは、高血圧有病率 [NAC 群：13 例 (81%)、対照群：24 例 (50%)], 腎疾患有病率 [NAC 群：7 例 (44%)、対照群：6 例 (13%)] であった。Scr 値 (NAC 群： $1.79 \pm 0.40$  mg/dl、対照群： $1.35 \pm 0.27$  mg/dl)、eCLcr (NAC 群： $33 \pm 9$  ml/min、対照群： $42 \pm 12$  ml/min)、BUN (NAC 群： $27 \pm 7$  mg/dl、対照群： $23 \pm 8$  mg/dl) にも有意差がみられた。

造影剤投与量 (NAC 群： $79 \pm 51$  ml、対照群： $104 \pm 52$  ml) は NAC 群で少ない傾向がみられた ( $p = 0.068$ )。なお、使用されていた造影剤はすべて非イオン性造影剤 [イオベルソール (350 mgI/ml)、イオパミドール (370 mgI/ml)、イオヘキソール (350 mgI/ml)、イオメプロール (350 mgI/ml)] であり、両群間で使用されていた造影剤の種類に有意な偏りは認められなかった。また併用薬や補液の種類についても有意差はなかった。

## 2. NAC の CIN 予防効果

**2-1. CIN 発症率** NAC 群と対照群の CIN 発症率は、NAC 群では 1 例 (6%)、対照群では 2 例 (4%) であったが、NAC 群、対照群ともに発症率が低く、2 群間に差は認められなかった ( $p = 0.585$ )。

**2-2. 造影剤投与後の Scr の変化値 (造影剤投与後一投与前)** 造影剤投与前後の Scr 値の変化は、NAC 群の投与前値は  $1.79 \pm 0.40$  mg/dl、後値は  $1.74 \pm 0.47$  mg/dl、対照群の投与前値は  $1.35 \pm 0.27$  mg/dl、後値は  $1.38 \pm 0.53$  mg/dl であり、両群ともに、投与前後の Scr 値に有意差は認められなかった ( $p = 0.482$ ,  $p = 0.470$ )。造影剤投与後の Scr の変化値 (造影剤投与後一投与前) を Fig. 2 に示す。NAC 群では  $-0.04 \pm 0.25$  mg/dl、対照群では  $0.03 \pm 0.36$  mg/dl であり、NAC 群に低下傾向を認めたが、有意差は得られなかった ( $p = 0.096$ )。

## 3. NAC の用量依存性の効果

**3-1. NAC 投与量と投与時期** NAC の総服用量は 6.8–18 ml (1198–3172 mg) であり、造影剤投与前日から翌日までの間に服用していた。1 例は前日から当日までに 12 ml 服用、3 日前の夕に 3 ml 服用、2 日前の朝に 3 ml 服用しており、計 18 ml 服用していた。

**3-2. NAC の標準投与量と低投与量の比較** 海

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients who Had Been Administered NAC for the Purpose of Preventing CIN (NAC group) and the Age-and Diabetes Mellitus-matched Controls (Control group)

Characteristic	NAC group (n=16)	Control group (n=48)	p value
Age, years-old	71±7	69±6	0.270
Male sex, n (%)	15 (94)	42 (88)	0.435
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23±2	24±3	0.442
Blood pressure, mmHg			
Systole	147±14	141±22	0.270
Diastole	79±12	79±10	0.952
Blood urea nitrogen, mg/dl	27±7	23±8	0.032
Serum creatinine, mg/dl	1.79±0.40	1.35±0.27	<0.001
Estimated creatinine clearance, ml/min	33±9	42±12	0.006
Co-morbidities, n (%)			
Type 2 diabetes mellitus	9 (56)	27 (56)	1.000
Hypertension	13 (81)	24 (50)	0.028
Congestive heart failure	3 (19)	9 (19)	0.656
Chronic kidney disease	7 (44)	6 (13)	0.013
Concomitant drugs, n (%)			
Calcium channel antagonists	9 (56)	19 (40)	0.244
ACEIs or ARBs	7 (44)	24 (50)	0.665
Diuretics	3 (19)	18 (38)	0.167
NSAIDs	1 (6)	10 (21)	0.171
Indication of contrast medium, n (%)			0.842
Angiography	11 (69)	37 (77)	
Angioplasty	5 (31)	11 (23)	
Total volume of contrast medium, ml	79±51	104±52	0.068
Fluid replacement, n (%)			0.715
Physiologic saline	13 (81)	34 (71)	
Other	2 (13)	9 (19)	
Unclear	1 (6)	5 (10)	
Rate of fluid replacement, ml/h	63±17	67±35	0.618

Data are mean±S.D. or the number of patients (%). Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NAC, N-acetylcysteine.

外で通常用いられている NAC の投与量：1 回 600 mg を 1 日 2 回，2 日間（計 2400 mg）より，NAC の投与量：2400 mg を基準として 2 群に分け，標準投与量群（2467–3172 mg：9 例），低投与量群（1198–1410 mg：7 例）について評価した。

標準投与量群（2467–3172 mg：9 例），低投与量群（1198–1410 mg：7 例）における造影剤投与前後の Scr 値の変化を Fig. 3 に示す。標準投与量群の投与前値は 1.78±0.48 mg/dl，後値は 1.67±0.48 mg/dl であり有意に低下していた ( $p<0.001$ )。しかし低投与量群の投与前値は 1.80±0.30 mg/dl，後値は 1.84±0.49 mg/dl であり，有意差は認められなかった ( $p=0.752$ )。

#### 4. NAC の Scr の変化に与える影響 今回の

研究の NAC 群と対照群の患者背景において，腎機能，高血圧に有意差があり，造影剤の量も NAC 群で低い傾向を認めたため ( $p=0.068$ )，研究目的の NAC の Scr の変化に与える影響について，他の因子の影響を取り除くため重回帰分析を行った。

目的変数を Scr の変化 (mg/dl)，説明変数をベースライン Scr (mg/dl)，造影剤の量 (ml)，糖尿病の合併，高血圧症の合併，NAC 投与量 (ml) とし，これらの説明変数をすべて用いる強制投入法にて解析を行った (Table 2)。その結果，NAC 投与量の増加がベースライン Scr，造影剤の量，糖尿病や高血圧の合併とは独立して Scr の低下に寄与することが示唆された [回帰係数：-0.021, (95%信頼区間：-0.038, -0.004),  $p=0.016$ ]。

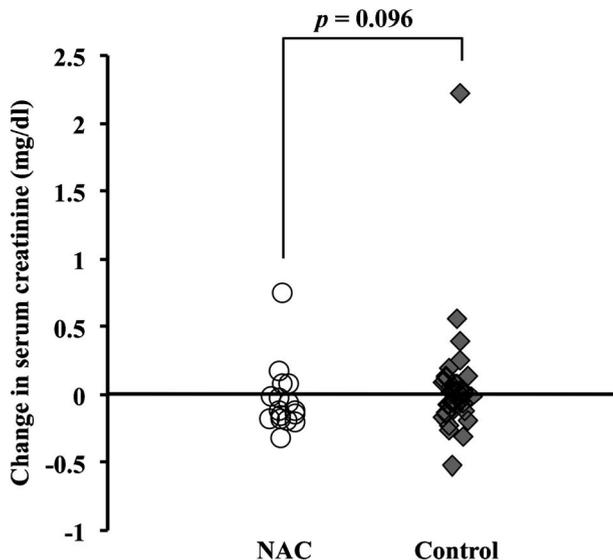


Fig. 2. Comparison of NAC and Control Groups for Changes in Serum Creatinine Concentration after the Exposure of Contrast Medium  
Abbreviation: NAC, N-acetylcysteine.

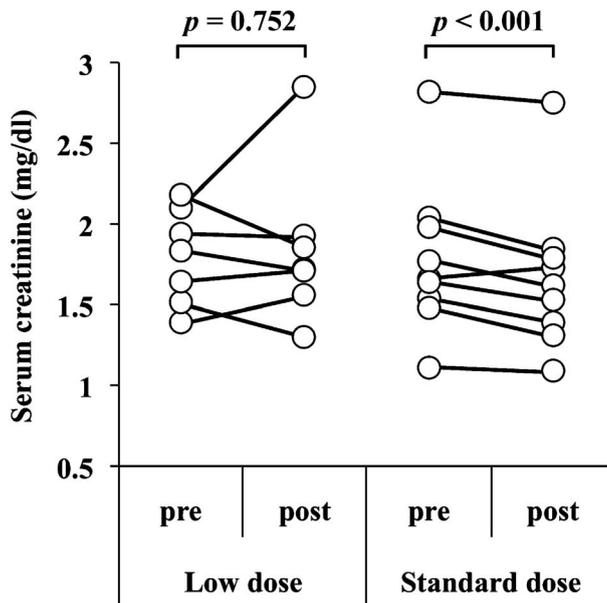


Fig. 3. NAC Dose-associated Response in Serum Creatinine Concentration after the Exposure of Contrast Medium  
Definitions of standard and low dose of NAC are described in text. Abbreviation: NAC, N-acetylcysteine.

Table 2. Result of Multivariate Regression Analysis

Explanatory variable [unit]	RC	SRC	p value	95% CI
Baseline serum creatinine [per 0.1 mg/dl]	0.037	0.384	0.012	0.008 to 0.065
Volume of contrast medium [per 50 ml]	0.032	0.098	0.468	-0.056 to 0.120
Type 2 diabetes mellitus <sup>a)</sup>	0.038	0.056	0.649	-0.129 to 0.205
Hypertension <sup>a)</sup>	0.149	0.217	0.099	-0.029 to 0.326
Dose of NAC [per ml] <sup>b)</sup>	-0.021	-0.354	0.016	-0.038 to -0.004

<sup>a)</sup> Categorical variable (present=1, absent=0). <sup>b)</sup> Oral NAC preparation (ACETYLCYSTEINE ORAL SOLUTION 17.6% [SENJU®]) contains 176.2 mg of NAC per ml. Abbreviations: CI: confidence interval, NAC: N-acetylcysteine, RC: regression coefficient, SRC: standard regression coefficient.

The Response variable is absolute change in serum creatinine from baseline (i.e., before taking contrast medium).

また、ベースライン Scr 値は Scr の変化に有意な影響を与えることが示唆されたが [回帰係数: 0.037, (95%信頼区間: 0.008, 0.065),  $p=0.012$ ], 造影剤, 糖尿病及び高血圧は有意ではなかった。

### 考 察

造影剤投与による腎障害のメカニズムについては十分に解明されていないが, 腎臓の微小血管の収縮や造影剤のレオロジー特性が原因となって尿細管の低酸素状態が起こる機序と活性酸素が関与する直接傷害が主な原因として考えられている。<sup>14)</sup> 一方, NAC は強力な抗酸化物質であり種々のフリーラジカルを取り除く作用があるため, 腎臓における活性酸素を介した直接傷害を抑制することで造影剤腎症

の予防に貢献していると考えられていることに加え,<sup>15)</sup> 欧米人を対象とした試験によって有効性を示唆する報告も一部存在しており,<sup>16)</sup> 本邦においても臨床の現場で腎機能低下例を対象に NAC の予防投与が行われることがある。今回の研究では, 日常臨床の現場において冠動脈造影検査及び冠動脈形成術施行時に造影剤腎症の予防を目的として NAC が投与された症例を後ろ向きに調査することによって, 日本人においても NAC の投与が CIN の予防に有効であるか否かを評価することを試みた。

今回対象とした集団における CIN 発症率は 4-6% と両群ともに低く, Scr 値の変化もわずか (NAC 群:  $-0.04 \pm 0.25$  mg/dl, 対照群:  $0.03 \pm 0.36$  mg/dl) であったことから, NAC 投与による CIN 発症

の予防効果について有意な結果は得られなかった。

既報の文献と比較して、今回の患者集団における Scr の変化及び CIN 発症率が少なかった原因としては、実際に用いられていた造影剤の量が少なかったことが理由の1つとして考えられる（今回の研究で使用されていた造影剤の量：NAC 群  $79 \pm 51$  ml, 対照群  $104 \pm 52$  ml）。造影剤の過剰使用は腎毒性発現の危険因子の1つとして考えられており、造影剤投与限界量 [造影剤投与限界量 (ml) =  $5$  (ml)  $\times$  体重 (kg)  $\div$  Scr 値 (mg/dl), 最大 300 ml] を超えた使用量では CIN 発症率が高くなるという報告や、<sup>17)</sup> 推算糸球体ろ過速度 (eGFR)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者では、造影剤の量を 100 ml 以下にすることで腎毒性の危険性を低減することが可能であるとの理由から造影剤の少量使用が推奨されている。<sup>17,18)</sup> すなわち、これらの報告は、造影剤の使用量はより少ない方が腎毒性の危険性は低いことを示しており、岡本ら<sup>12)</sup> (NAC 群 :  $174.0 \pm 75.6$  ml, 対照群 :  $190.1 \pm 59.5$  ml), Kay ら<sup>10)</sup> [NAC 群 :  $130$  (75–320) ml, 対照群 :  $120$  (70–380) ml], Marenzi ら<sup>11)</sup> (NAC 群 :  $264 \pm 146$  ml, 対照群 :  $274 \pm 113$  ml) の研究は、本研究と比較して、腎毒性発現の危険性がより高い患者集団であったものと推測される。また、Tepel ら<sup>9)</sup> の研究では全例において造影剤が 75 ml 使用されており、造影剤の量としては本研究と同程度であるが、Tepel ら<sup>9)</sup> の患者集団は Scr が両群ともに平均 2.5 mg/dl と高値であったため造影剤使用後の腎機能悪化が起り易い集団であったと考えられる。

CIN 予防には補液が有用であり、中でも生理食塩水が最も効果的とされている。<sup>19)</sup> 投与時間は、通常造影剤投与 12 時間前より、造影剤投与 12 時間後までの時間、速度は 1 ml/kg/h が一般的となっている。<sup>4–6)</sup> Tepel ら<sup>9)</sup> は、造影剤投与前 12 時間及び投与後 12 時間、1 ml/kg/h の速度で 0.45% NaCl を投与、Kay ら<sup>10)</sup> は、造影剤投与前 12 時間及び投与後 6 時間、1 ml/kg/h の速度で生理食塩水を投与、Marenzi ら<sup>11)</sup> は、造影剤投与後 12 時間、1 ml/kg/h の速度で生理食塩水を投与しており、岡本ら<sup>12)</sup> の補液の投与の詳細は不明であった。今回ほぼ全例 [NAC 群 : 13 例 (81%), 対照群 : 34 例 (71%)] に生理食塩水の補液又は、その他の補液 [NAC 群 : 2 例 (13%), 対照群 : 9 例 (19%)] が行われ

ていたことも、CIN 発症率が低かった原因の1つと考えられた。

今回の研究は後ろ向き診療録調査のため Scr 値の測定時間が不規則であり、ベースライン Scr の正確な評価や造影剤投与後の Scr の変化を捉え切れなかった可能性も考えられた。

NAC 群については、医師が患者の腎機能の低下をみて NAC の投与を行ったと考えられること、また医師が冠動脈造影を行った際、腎機能低下患者には造影剤の使用量を控えた可能性が考えられ、バイアスの存在を否定できないことも考えられた。

対照群を選定する際に、NAC 群と同じ Scr の幅の患者を対照としたが、実際に抽出した対照群では NAC 群と比較し Scr が低い患者が多く (NAC 群 :  $1.79 \pm 0.40$  mg/dl, 対照群 :  $1.35 \pm 0.27$  mg/dl), Scr の分布が異なっており、有意差がみられた。既報の文献のベースライン Scr 値は、Tepel ら<sup>9)</sup> (NAC 群 :  $2.5 \pm 1.3$  mg/dl, 対照群 :  $2.4 \pm 1.3$  mg/dl), 岡本ら<sup>12)</sup> (NAC 群 :  $1.57 \pm 0.43$  mg/dl, 対照群 :  $1.38 \pm 0.16$  mg/dl), Kay ら<sup>10)</sup> [NAC 群 :  $1.24$  (0.77–2.99) mg/dl, 対照群 :  $1.26$  (0.75–3.64) mg/dl], Marenzi ら<sup>11)</sup> [NAC 群 : 1.01 mg/dl (標準投与量群), 1.02 mg/dl (高投与量群), 対照群 : 1.06 mg/dl] といずれも偏りを認めていない。それに対して、今回の研究では結果として NAC 群と対照群で腎機能が異なる集団を比較しており、これは本研究の結果の解釈に注意を要する点である。それゆえ、CIN 発症の前段階と想定される造影剤投与後の Scr の上昇と NAC との関連を重回帰分析にて検討する際にはベースライン Scr 値も考慮に入れた。今回の重回帰分析の結果からはベースライン Scr が高いほど造影剤投与後の Scr が上昇し、NAC の用量依存的に造影剤投与後の Scr が低下することが示唆された。このことは、ベースライン Scr 1.5 mg/dl 以上で CIN 発症率が増加し、NAC の用量依存的に CIN 発症率が低下するという報告<sup>11,20)</sup> や、Efrati らの研究<sup>21)</sup> で認められている NAC 投与後の一過性のクレアチニンクリアランス増大とも合致している。NAC には強力な抗酸化作用のほかにも血管内皮細胞依存性の血管拡張作用が存在し、<sup>22)</sup> 本研究で認められた Scr の低下は腎血管拡張に伴う腎血流量の増大に起因している可能性が考えられる。しかしながら一方で、血清シスタチン C 濃度は NAC 投与後で

も不変であり Scr 変化との間に解離があるという報告<sup>23)</sup>も存在するため、NAC の投与によって真に糸球体ろ過速度が亢進するか否か、及び糸球体ろ過速度の一過性の亢進と CIN 予防効果との関連性については更なる検討が必要である。

最後に今回の研究において、NAC の CIN 予防効果をまとめて考えてみると、NAC 群のベースライン Scr は対照群より有意に高く (NAC 群:  $1.79 \pm 0.40$  mg/dl, 対照群:  $1.35 \pm 0.27$  mg/dl,  $p < 0.01$ ), CIN 発症においてハイリスクであったにも係わらず実際の Scr 値は対照群と同程度を維持していたことから、NAC は CIN を予防していた可能性があるかと推察された。

今後の課題として患者背景を揃え前向きの研究を行うこと、さらに NAC の CIN 予防効果が最も高くなるよう NAC の投与量の検討を行う必要があると考える。

## REFERENCES

- Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T., Takashima T., Seez P., Matsuura K., *Radiology*, **175**, 621–628 (1990).
- Nash K., Hafeez A., Hou S., *Am. J. Kidney Dis.*, **39**, 930–936 (2002).
- Morcos S. K., Thomsen H. S., European Society of Urogenital Radiology, *Abdom. Imaging*, **28**, 187–190 (2003).
- Barrett B. J., Parfrey P. S., *N. Engl. J. Med.*, **354**, 379–386 (2006).
- Pannu N., Wiebe N., Tonelli M., Alberta Kidney Disease Network, *JAMA*, **295**, 2765–2779 (2006).
- Stacul F., Adam A., Becker C. R., Davidson C., Lameire N., McCullough P. A., Tumlin J., CIN Consensus Working Panel, *Am. J. Cardiol.*, **98**, 59K–77K (2006).
- Kihara T., Touma H., *Jin to Toseki*, **35 Suppl.**, 522–527 (1993).
- Rihal C. S., Textor S. C., Grill D. E., Berger P. B., Ting H. H., Best P. J., Singh M., Bell M. R., Barsness G. W., Mathew V., Garratt K. N., Holmes Jr. D. R., *Circulation*, **105**, 2259–2264 (2002).
- Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W., *N. Engl. J. Med.*, **343**, 180–184 (2000).
- Kay J., Chow W. H., Chan T. M., Lo S. K., Kwok O. H., Yip A., Fan K., Lee C. H., Lam W. F., *JAMA*, **289**, 553–558 (2003).
- Marenzi G., Assanelli E., Marana I., Lauri G., Campodonico J., Grazi M., De Metrio M., Galli S., Fabbicchi F., Montorsi P., Veglia F., Bartorelli A. L., *N. Engl. J. Med.*, **354**, 2773–2782 (2006).
- Okamoto H., Miyauchi M., Nishiyama M., Miyake T., Sakurada M., Ohtake K., Kobayashi J., Ogihara M., Kimura M., Natsume H., *Shinzo*, **38**, 915–923 (2006).
- Cockcroft D. W., Gault M. H., *Nephron*, **16**, 31–41 (1976).
- Persson P. B., Tepel M., *Kidney Int. Suppl.*, **100**, S8–S10 (2006).
- Briguori C., Marenzi G., *Kidney Int. Suppl.*, **100**, S30–S38 (2006).
- Kelly A. M., Dwamena B., Cronin P., Bernstein S. J., Carlos R. C., *Ann. Intern. Med.*, **148**, 284–294 (2008).
- Cigarroa R. G., Lange R. A., Williams R. H., Hillis L. D., *Am. J. Med.*, **86**, 649–652 (1989).
- Davidson C., Stacul F., McCullough P. A., Tumlin J., Adam A., Lameire N., Becker C. R., CIN Consensus Working Panel, *Am. J. Cardiol.*, **98**, 42K–58K (2006).
- Mueller C., Buerkle G., Buettner H. J., Petersen J., Perruchoud A. P., Eriksson U., Marsch S., Roskamm H., *Arch. Intern. Med.*, **162**, 329–336 (2002).
- Mehran R., Aymong E. D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G. S., Lansky A. J., Moses J. W., Stone G. W., Leon M. B., Dangas G., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **44**, 1393–1399 (2004).
- Efrati S., Dishy V., Averbukh M., Blatt A., Krakover R., Weisgarten J., Morrow J. D., Stein M. C., Golik A., *Kidney Int.*, **64**, 2182–2187 (2003).
- Zhou Z. H., Jiang J. L., Peng J., Deng H. W., Li Y. J., *Eur. J. Pharmacol.*, **439**, 129–134 (2002).
- Hoffmann U., Fischeder M., Krüger B., Drobnik W., Krämer B. K., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 407–410 (2004).