

継続可能な造影剤腎症予防プロトコルの作成とその臨床的有用性—造影剤腎症予防方法の改善に向けて

山口嘉土 森田将史 妻鹿 旭 芳賀亮太
長山郁恵 山内 佑 岡 樹史 長門谷克之
山内 淳

Effectiveness of a practical protocol for the prevention of contrast-induced nephropathy :
improved prevention of contrast-induced nephropathy

Yoshito YAMAGUCHI, Masashi MORITA, Akira MEGA, Ryota HAGA, Ikuo NAGAYAMA,
Yu YAMANOUCHI, Tatsufumi OKA, Katsuyuki NAGATOYA, and Atsushi YAMAUCHI

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

要 旨

目 的 : 「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012」が公表されたが、具体的に継続可能な造影剤腎症(CIN)予防プロトコルは明示されていない。院内プロトコルを作成し、運用状況と腎保護効果につき検討した。

方 法 : 後方視的コホート研究。プロトコル施行により造影CT施行前原則3カ月以内のeGFR測定を義務化した。このうちCKDステージG3b~4(eGFR 15~45 mL/分/1.73m²)の成人患者を対象とし、予防的措置を主治医判断に任せたプロトコル運用前群と、造影CT前後に計500mL/4時間の生食輸液投与、もしくは2,000mL/1.5日の経口補液水の飲水を義務化したプロトコル運用後群とで、腎機能の推移を3カ月ごとに9カ月間観察した。

結 果 : プロトコル運用後において、全CT撮影症例数は5,450例、造影CT撮影症例数は2,037例あり、また造影CT撮影症例数のうち、eGFR 60 mL/分/1.73m²未満は310例(15.2%)、eGFR 45 mL/分/1.73m²未満は77例(3.8%)であった。eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の症例(310例)では、74.5%の症例が70歳以上であった。eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の症例での造影CT検査目的は、腫瘍精査が77%を占めていた。プロトコル運用前後の比較では、造影CT症例数はほぼ同数であり(運用前 vs 運用後 : 2,189例 vs 2,037例/3カ月)、患者背景も有意差を認めなかった。ただし、プロトコル運用前は4.8%の症例でeGFRが測定されていなかった。また、造影CTにおけるCKDステージG3b~4の患者の割合は、プロトコル運用前後で有意差は認めなかった(3.3% vs 3.7%, p=0.89)。運用後群は運用前群に比し、CT検査後3, 6, 9カ月目のeGFR値が有意に維持できていた(p<0.001)。eGFR値の維持と関連する因子を同定するために行った多変量解析においては、CIN予防プロトコルの有無のみが有意な関連因子であった。

総 括 : 無理なく継続可能なCIN予防プロトコルを作成することで、CKDステージG3b~4患者の造影CT件数を減らすことなく腎保護効果が得られた。

Background : In Japan, “Guidelines for iodinated contrast in a patient with chronic kidney disease(CKD)2012” was published, but preventive protocols for specific contrast-induced nephropathy(CIN) have not been specified. Therefore, we developed a CIN preventive protocol, and validated its operation and renal protective effect.

Methods : In a retrospective cohort study, we determined eGFR within 3 months before contrast-enhanced computed tomography (CECT). We evaluated CKD stage 3b ~ 4 adult patients (eGFR 15 ~ 45 mL/min/1.73m²) who underwent CECT. We observed changes in renal function over 9 months and compared the changes between the pre-protocol group, which received CIN preventive measures from clinicians, and the post-protocol group, which received 500 mL 0.9% saline intravenously over 4 hours or drank 2,000 mL water over 36 hours.

Results : The numbers of CT and CECT patients after validation of the protocol were 5,450 and 2,037, respectively. Among the CECT patients, 310 (15.2%) and 77 (3.8%) had eGFRs < 60 and 45 mL/min/1.73 m², respectively. Among the CECT patients whose eGFRs were < 60 mL/min/1.73 m², 74.5% were 70 years or older. Tumor scanning accounted for 77% of all CECT cases. The number of CECT patients after 3 months did not significantly differ between the groups (2,189 vs 2,037). The percentage of patients with CKD stage G3b ~ 4 showed no significant differences (3.3% vs 3.7%, p=0.89). The proportion of patients whose eGFR did not deteriorate at 3, 6 and 9 months was significantly higher in the post-protocol group than in the pre-protocol group (p<0.001), and the protocol was the only independently-significant predictor.

Conclusions : Our protocol prevented CIN and provided a renal protective effect without reducing the number of CECT patients.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 587-595.

Key words : chronic kidney disease (CKD), contrast-induced nephropathy (CIN), protocol, older patients

はじめに

ヨード造影剤を使用した画像診断は多くの有益な情報をもたらすが、慢性腎臓病(以下、CKD)の患者においては造影剤腎症(以下、CIN)の発症リスクが危惧される¹⁾。2012年に日本腎臓学会等3学会共同で「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン」²⁾が公開されたが、CINの予防方法に関して具体的なプロトコルなど一定の方法は示されていない。特に造影CT検査前後の輸液の有効性についてはある程度コンセンサスが得られつつあるものの、その投与量や投与時間に関して一定の見解は得られていない。European Society of Urogenital Radiology (ESUR)による造影剤安全委員会ガイドライン(2011)では、eGFR 45 mL/分/1.73m²未満ではCINの予防策を講じることが望ましいとされており³⁾、日本腎臓学会による「CKD診療ガイド2012」⁴⁾や「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」⁵⁾では検査前6~12時間、検査後4~12時間程度の長時間輸液が推奨されているが、外来患者での造影CTでは実現可能な対応とはいいいにくい。また逆に、比較的短時間(数時間程度)に大量の輸液により予防措置を行う施設も見られるが、高齢者などハイリスク患者⁶⁾では、その予防措置が心不全の誘因になりかねない。CKD患者に対する外来でのCIN予防措置をどこまで行うべきかの判断は現実的に非常に困難である。

このような状況において、当院ではCKDに対する造影検査でのCIN予防について各診療科および関連施設と協議のうえ、受け入れ可能なプロトコルを作成し、2013年7

月1日より造影CTを施行する全患者(入院/外来問わず)を対象とし、運用を開始した。約1年経過した時点で、造影CT施行の現状を評価することで、本プロトコルを当院で造影CTを受けるCKD患者全員に適応させ、問題なく運用できるかについて(本プロトコルの適応性)評価することと、また、本プロトコル運用による腎機能保持に関する影響につき評価を行う目的で検討を行った。

対象と方法

造影CT施行の現状と本プロトコルの適応性の評価に関しては、2013年7月1日から9月30日までの期間に造影CTを施行した全症例を対象に行った〈検討1〉。本プロトコルによる腎機能への影響の評価に関しては、2013年7月1日から12月31日までの期間に造影CTを施行した症例のうち、eGFR<45 mL/分/1.73 m²かつ70歳以上の症例で、さらに造影CT後にフォローアップ採血が行われていた症例を対象にプロトコル運用前と運用後の2群において造影CT施行後の腎機能の変化について評価した。また、副次評価項目として、同様の2群において造影CT施行後に腎機能を維持できていた症例の割合についてそれぞれ検討を行った〈検討2〉。いずれの検討も単施設・後方視的コホート研究を行い、前年の同時期の患者をコントロールとして両群を比較した。20歳未満、透析療法施行中の末期腎不全患者、フォローアップ中に死亡した症例は除外した。〈検討1〉に関しては患者背景、検査目的、CIN発症率について、〈検討2〉に関しては造影CT施行前の腎機能と比較し

3, 6, 9 カ月後の腎機能の変化について、性別、年齢、造影 CT 施行目的、輸液の有無、飲水の有無、入院/外来区分、血液検査データ [BUN (mg/dL), Cr (mg/dL), eGFR (mL/分/1.73 m²; eGFR_{creat}), Alb (g/dL), CRP (mg/dL), Hb (g/dL)], 造影剤使用量を基に検討した。腎機能の評価方法としての eGFR 値は「CKD 診療ガイド 2012」⁴⁾で定義される eGFR_{creat} (mL/分/1.73m²)にて算出した。なお、当院の腎機能低下患者に対する造影検査での CIN 予防プロトコールは以下の通りである。

● eGFR に基づき 3 群(①～③)に分け、

① eGFR 30 mL/分/1.73 m² 未満：放射線科と相談のうえ、原則入院対応とする。

② eGFR 30～45 mL/分/1.73m²：輸液指示(推奨)、もしくは飲水指示とする。なお輸液指示とは、外来患者では検査前に生理食塩液を検査前 2 時間で 300 mL、検査後 2 時間で 200mL 点滴、また飲水指示とは、OS-1(オーエスワン[®])などの経口補液水もしくはスポーツドリンクを検査前に 4～5 時間で 500 mL 以上、検査後 24 時間かけて 1,500 mL 以上摂取指示とする。また入院患者では、検査前 6～12 時間から検査後 6～12 時間まで生理食塩液 1 mL/kg/時で投与することとする。

③ eGFR 45 mL/分/1.73 m² 以上では、検査前に水、お茶などを 500 mL 程度の飲水指示とする。

● 上記の eGFR 算出に必要な採血データは原則造影検査前 3 カ月以内に採取することとする(主治医判断により 6 カ月以内も可とする)。

なお、当院では造影剤はイオパミドール[オイパロミン[®] 370 注：非イオン性造影剤、ヨード含有量 370 mg/mL(低浸透圧性)]を採用している。

データは二分変数を実数(%), 連続変数を平均 ± 標準偏差(mean ± SD)および平均 ± 標準誤差(mean ± SE)で表記した。2 群間の比較は χ^2 検定, Welch の t 検定, Mann-Whitney の U 検定を用いた。また(検討 2)において、造影 CT 後 9 カ月までの群内における開始時と各測定ポイントとの比較を行った。比較検定は時間(測定ポイント)を固定効果、被検者を変量効果とする線形混合効果モデルにより推定された推定平均値を、また腎機能変化の寄与因子の決定には線形回帰分析を用いて実施した。副次評価項目での腎機能維持の寄与因子の決定にはロジスティック回帰分析を用いて評価し、多重性は考慮していない。すべてのデータは STATA[®] version12 ソフトウェアならびに JMP[®] version11 ソフトウェアを用いて解析した。有意水準は両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

本研究は大阪労災病院倫理委員会の審査を受け、承認を得て実施された(承認番号:26-36)。また、後方視的コホート研究であり、同倫理委員会にてインフォームド・コンセントの免除を確認している。

結 果

1. (検討 1) 造影 CT 撮影の現状と本プロトコールの適応性の評価

プロトコール運用後の全 CT 施行患者の内訳を Table 1 に示す。全 CT 撮影症例数 5,450 例のうち、造影 CT 撮影症例数は 2,037 例あり、また造影 CT 撮影のうち、eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満は 310 例(15.2%), eGFR 45 mL/分/1.73 m² 未満は 77 例(3.8%)であった。また、プロトコール運用後での造影 CT の緊急オーダーは散見されたが、いずれのオーダーにおいても造影 CT の 2 時間前から輸液を行っており、造影 CT 前の輸液に要する 2 時間が待てないほどの超緊急事態などで輸液負荷なく造影 CT を施行した患者は今回の検討においては認めず、プロトコール逸脱例は 1 例も認めなかった。また、eGFR 60 mL/分/1.73m² 未満の症例では、平均年齢は 74.0±8.3 歳であり、74.5% の症例が 70 歳以上であった。eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満の症例での造影 CT 検査目的に関しては、腫瘍精査が 77% を占め、続いて血管系病変精査、炎症性疾患精査、疼痛精査と続いた(Fig. 1)。

前年同月(2012 年 7 月 1 日～9 月 30 日)との比較をしたところ、全 CT 撮影症例数、造影 CT 撮影症例数は大差なく、造影 CT 施行症例のうち eGFR 45 mL/分/1.73 m² 未満の患者割合も有意差を認めなかった(Table 2)。なお、プロトコール運用前の 2012 年では 108 例(4.8%)で造影 CT 施行前 6 カ

Table 1. Details of patients who underwent CT and CECT (July 1 ~ September 31, 2013)

Patients who underwent CT	5,450
Patients who underwent CECT	2,037
Patients with an eGFR < 60 (% *)	310 (15.2%)
(inpatient : outpatient	30 : 280)
Patients with an eGFR < 45 (% *)	77 (3.8%)
(inpatient : outpatient	12 : 65)
(intravenous hydration : oral hydration	47 : 30)
(amount of contrast media (mL) 75.2±10.5)	
(dose range (mL) 53 ~ 92)	

* Percentage of patients who underwent CECT
CT : computed tomography, CECT : contrast-enhanced computed tomography, eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

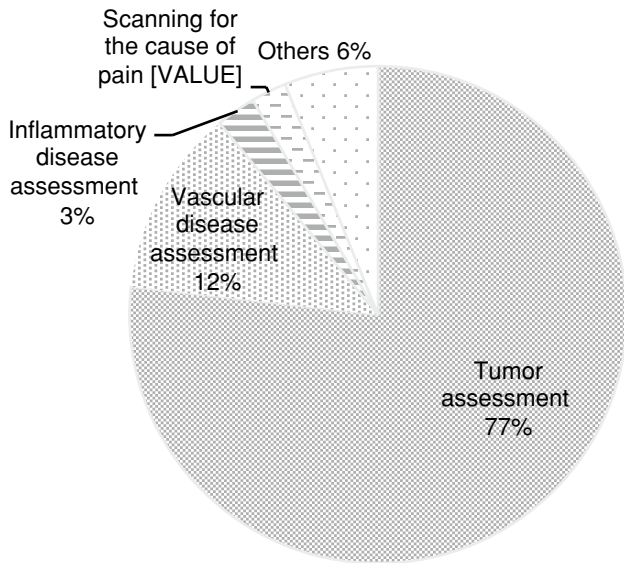


Fig. 1. Purpose of contrast-enhanced computed tomography in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² after introducing the CIN prophylaxis protocol (n=310)

Tumor assessment : preoperative evaluation and metastasis scanning, Vascular disease assessment : aortic aneurysm, postoperative evaluation etc. Inflammatory disease assessment : acute pancreatitis, acute cholecystitis etc. Others : search for the causes, etc.

eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

Table 3. Characteristics of patients with eGFR < 45 mL/min/1.73 m² who underwent contrast-enhanced computed tomography before and after introducing the CIN prophylaxis protocol

	2012 (before) (n=73)	2013 (after) (n=77)	p value
Sex, % male	39.0	50.6	0.47
Age in years, mean (SD)	75.1±8.5	76.6±6.3	0.71
Age ≥70 years	57 (78%)	62 (85%)	0.71
Cr (mg/dL)	1.25±0.24	1.23±0.19	0.54
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	37.7±5.5	39.1±4.1	0.07
BUN (mg/dL)	23.9±7.9	23.8±8.4	0.99
Alb (g/dL)	3.8±0.6	3.8±0.5	0.62
CRP (mg/dL)	1.5±3.5	0.7±1.4	0.08
Hb (g/dL)	11.6±2.0	11.6±2.0	0.99
Hb < 11 (g/dL)	25 (34%)	25 (32%)	0.82

CIN : contrast-induced nephropathy

Table 2. Number of patients who underwent CT before and after introducing CIN prophylaxis protocol (July 1 ~ September 31, 2012 and July 1 ~ September 31, 2013)

	2012 (before)	2013 (after)
Patients who underwent CT	5,288	5,450
Patients who underwent CECT	2,189	2,037
Patients with untested blood (% *) (within 6 months before the date of CECT)	108 (4.8%)	-
Patients with an eGFR < 45 (% *)	73 (3.3%)	77 (3.7%)

* Percentage of patients who underwent CECT

CT : computed tomography, CECT : contrast-enhanced computed tomography, eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

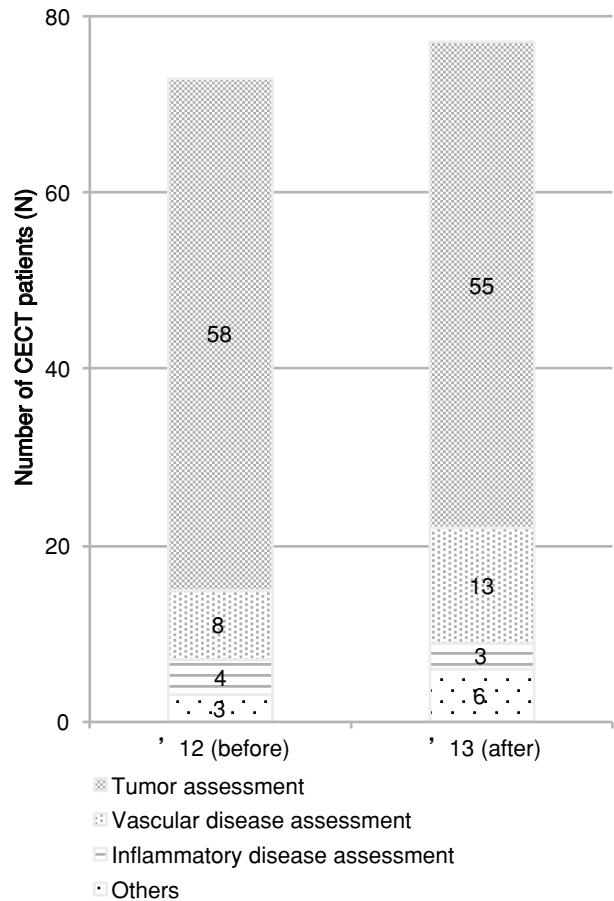


Fig. 2. Purpose of contrast-enhanced computed tomography in eGFR < 45 patients before and after introducing CIN prophylaxis protocol

Tumor assessment : preoperative evaluation and metastasis scanning, Vascular disease assessment : aortic aneurysm, postoperative evaluation etc. Others : search for the causes, etc.

eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

月以内の腎機能が確認できなかった。

さらに、前年同月での比較では造影 CT 前の患者背景の各項目で有意差を認めず (Table 3), また造影 CT 施行目的でも検査目的の各割合も大きく変わらなかった (Fig. 2)。また造影剤投与量も有意差を認めなかった ($78.4 \pm 9.8 \text{ mL}$ (2012 年) vs 75.2 ± 10.5 (2013 年), $p=0.15$)。

なお、2012 年、2013 年ともに、 $\text{eGFR } 45 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 未満で入院にて造影 CT を施行した症例 (21 例) では CIN を認めなかった。

Table 4. Characteristics of patients aged ≥ 70 years with $\text{eGFR} < 45 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ who underwent contrast-enhanced computed tomography before and after introducing the CIN prophylaxis protocol

	2012 (before) (n=91)	2013 (after) (n=93)	p value
Sex, % male	35.2	57.0	0.003
Age in years, mean (SD)	78.2 ± 4.7	78.3 ± 4.4	0.98
Inpatient	11 (12%)	31 (33%)	<0.001
Intravenous hydration	26 (29%)	77 (83%)	<0.001
Oral hydration	—	16 (17%)	
Cr (mg/dL)	1.19 ± 0.23	1.25 ± 0.22	0.06
eGFR (mL/min/1.73m ²)	38.6 ± 5.3	38.8 ± 4.7	0.84
BUN (mg/dL)	22.8 ± 6.9	24.5 ± 7.6	0.09
Alb (g/dL)	4.2 ± 3.3	3.8 ± 0.5	0.26
CRP (mg/dL)	1.2 ± 2.7	1.0 ± 2.1	0.65
Hb (g/dL)	11.3 ± 1.9	11.5 ± 1.8	0.74

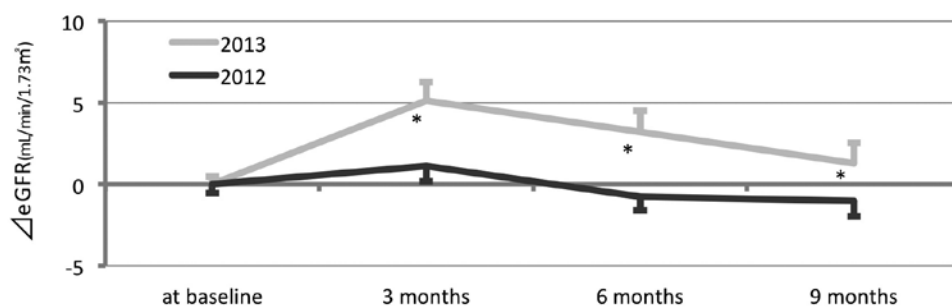
2. 〈検討 2〉本プロトコルによる腎機能の影響の評価

プロトコル運用前 (2012 年 7 月 1 日～12 月 31 日) と運用後 (2013 年 7 月 1 日～12 月 31 日) で、造影 CT を施行された $\text{eGFR } 45 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 未満かつ 70 歳以上の症例での患者背景を Table 4 に示す。そのなかで性別、入院/外来別、輸液指示については有意差があり、また飲水指示は 2013 年から始めている。その他、血液検査では有意差を認めなかった。

続いて、主要評価項目である造影 CT 後の腎機能変化について、プロトコル運用前後での比較を行った。評価方法として、造影 CT 施行前から 9 カ月目までの腎機能変化をみるため、 ΔeGFR ($\Delta \text{eGFR} = (x \text{ カ月目の eGFR}) - (\text{造影 CT 前 eGFR})$, $x=3, 6, 9$) で評価した (Fig. 3)。結果、3, 6, 9 カ月後のいずれも 2013 年のほうが有意に ΔeGFR が高く、プロトコル運用後のほうがより腎機能が保持できている

Table 5. Contribution to change in eGFR [multilinear regression analysis of eGFR change 6 months after contrast-enhanced computed tomography (dependent variable: ΔeGFR)]

	Coef.	[95% CI]	p value
CIN prophylaxis protocol	4.195	[1.05 ~ 7.33]	0.009
Age	-0.137	[-0.48 ~ 0.21]	0.44
Inpatient	-2.215	[-6.13 ~ 1.70]	0.27
Sex, % male	-0.672	[-3.73 ~ 2.38]	0.66
CRP	0.103	[-0.55 ~ 0.75]	0.76
Hb	0.486	[-0.33 ~ 1.30]	0.24
Alb	0.082	[-0.46 ~ 0.62]	0.77



Number of patients evaluated through blood testing

	66	75	52
2012			
2013	77	70	59

Fig. 3. Changes in eGFR at x months ($x=3, 6,$ and 9 months) after contrast-enhanced computed tomography

$\Delta \text{eGFR} = (\text{eGFR at } x \text{ months}) - (\text{eGFR at baseline})$

Mixed model pairwise comparison test * $p < 0.001$

eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

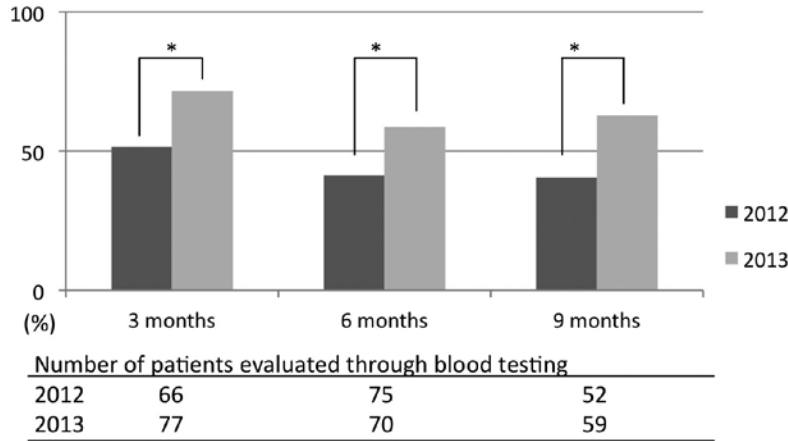


Fig. 4. Percentage of patients whose eGFR were preserved in x months ($x=3, 6,$ and 9 months) after contrast-enhanced computed tomography

* : $p < 0.05$

eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

Table 6. Contribution to maintaining eGFR (multivariate logistic regression analysis of eGFR preservation 6 months after contrast-enhanced computed tomography)

	OR	[95% CI]	p value
CIN prophylaxis protocol	2.339	[1.10 ~ 4.99]	0.03
Age	0.964	[0.89 ~ 1.05]	0.40
Inpatient	0.604	[0.23 ~ 1.57]	0.30
Sex, % male	0.772	[0.37 ~ 1.60]	0.49
CRP	0.959	[0.79 ~ 1.16]	0.67
Hb	1.016	[0.87 ~ 1.19]	0.84
Alb	1.122	[0.92 ~ 1.37]	0.26

ことが示唆された。さらに、6カ月目において、腎機能悪化に関する各因子の寄与を多変量解析にて調べた結果をTable 5に示した。線形重回帰分析(従属変数: Δ eGFR)において、CIN予防プロトコルのみが有意に Δ eGFRに寄与していた。さらに、どれだけの患者が造影CT後も造影CT前の腎機能を保持できているかを評価するため、 $x(=3, 6, 9)$ カ月後のeGFRが造影CT前eGFRと同値、もしくはそれ以上となっている症例の割合を2012年、2013年とで比較検討した(Fig. 4)。結果、3、6、9カ月後いずれも有意に2013年のほうが腎機能保持できている患者の割合が高かった。さらに、上記同様6カ月後で腎機能悪化に関する各因子の寄与につき多変量解析を行ったところ(Table 6)、ロジスティック回帰分析においてCIN予防プロトコルのみが有意に腎機能保持率に寄与していた。なお、患者背景(Table 4)で有意差のあった入院/外来別、性別に関しては、

いずれもこの多変量解析において腎機能保持率に寄与していなかった。

考 察

経静脈造影CTにおけるCIN発症に関して、Weisbordら⁷⁾は、経静脈造影CT検査を受けた外来患者においてeGFRが45mL/分/1.73m²未満ではCINのリスクが有意に上昇したと報告しており、またStaculら³⁾は造影CT検査後のCINの発症はeGFR 45 ~ 49 mL/分/1.73 m²で0%、eGFR 30 ~ 44 mL/分/1.73 m²で2.9%、eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満で12.1%であったと報告しており、本邦ガイドライン²⁾においては、eGFR 45 mL/分/1.73 m²未満ではCINの予防策を講じることが望ましいとされている。当院においても、eGFR 45 mL/分/1.73 m²未満のCKD患者は73 ~ 77例/3カ月で造影CTを施行されており、年間では相当数のCKD患者が造影CTを受けていることが予想され、十分な対策が必須と考えられる。

まず、造影CTを施行する患者にどれだけCKD患者が存在し、さらにどれだけハイリスクの患者がいるかを把握することが重要と考えられ、本邦ガイドライン²⁾ではできるだけ直近での腎機能評価をすることが重要と記載されている。しかし、Schilpらの報告では⁸⁾、造影CTを受ける患者のうち、約3.6%の患者は造影CT前1年の間にeGFRの確認がされていなかったとされている。本検討においても、院内ルールとして義務化する以前(2012年)では約4.8%の患者で造影CT前の半年間のeGFRが確認できておらず

(Table 2), 既知の報告と同様, CKD 患者の拾い上げが不十分であると考えられる。その背景を検討する目的で造影 CT 施行目的を確認してみたところ, eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満では腫瘍精査が 77% を占め, 普段から CKD 患者を必ずしも意識していない可能性のある診療科からのオーダーであり, 造影 CT 前の腎機能が十分評価されていなかった可能性が考えられる。また CKD 患者であったとしても, プロトコル運用前は CIN の予防策が十分とられていなかった例が多く存在したことが判明した (Table 4)。院内プロトコルが運用開始となったことで, 造影 CT 前に eGFR の確認が義務化され, 事前に CKD の有無が確認できるようになったことに加え, CKD 患者にもれなく対策が行われるようになることで, 安全性の向上につながる可能性があると考えられた。

また特に, CIN のリスクファクターとして本邦ガイドライン²⁾では糖尿病, 脱水, うっ血性心不全, 高齢者 (70 歳以上), 貧血 (Hb 11 g/dL 未満), NSAIDs などの腎毒性物質などをあげている。〈検討 1〉において, eGFR 45 mL/分/1.73m² 未満で造影 CT 施行した患者のうち, 70 歳以上の高齢者が 78 ~ 85% 程度を占め, また貧血患者 (Hb 11 g/dL 未満) も 32 ~ 34% 程度含まれており, eGFR 45 mL/分/1.73 m² 未満の造影 CT 施行患者において, リスクファクターを有する患者は潜在的にきわめて多いことが明らかとなった。

このように, 病院統一プロトコルが作成されたことで, CKD 患者をもれなく拾い上げ対応することができるにはなった。一方で, 造影 CT をオーダーする医師が輸液のオーダーや飲水指示をしなければならない手間や, 検査室スタッフの仕事が増えることから, 造影 CT オーダーの忌避や検査数の減少につながる可能性が予想された。しかし, 今回の検討において, 造影 CT を受けた eGFR 45 mL/分/1.73m² 未満の患者の割合は減少しておらず, また患者背景や検査目的も概ね変わりなく, 実質的には大きな変化はなかったことから, 今後も十分継続可能なプロトコルであると考えられた。むしろ, プロトコルの作成の際に, 輸液や飲水の患者用説明用紙も合わせて作成していたことや, 輸液オーダーがある程度画一化されたことにより医師による対応の違いが少なくなったことで, 造影 CT をオーダーする医師の手間を減らした側面もあったと考えられる。

CIN 予防プロトコルによる腎不全への影響については, Kim らの報告⁹⁾では, CKD ステージ 3 以上の外来患者に対し生理食塩水 1L 投与での予防プロトコルを作成し, CIN の発症率に関し, コントロール群は設定せずに他の報告と比較することで, CIN 発症率が低かったことを示して

いる。われわれの研究デザインでは, あくまで造影 CT を受けた CKD 患者のデータを後ろ向きに拾い上げているため, 造影 CT 後 72 時間以内の血液検査は全例必須とはしていない。そのため, 72 時間以内の腎不全増悪と定義する CIN²⁾に関しては, 今回検討した症例のなかでは認めなかったが, 72 時間以内に血液検査を受けていた症例数が少なかったために十分評価ができておらず, retrospective cohort study の限界と考えられた。しかし, 経静脈造影 CT において, CKD 患者においては一定の確率で CIN のリスクがあることが報告されており⁷⁾, また CIN の発症は入院のリスク上昇や長期予後不良の因子となる可能性が複数の報告において議論されている^{10~13)}。さらに, 他の CIN の予防に関する報告においては, 造影剤投与後 72 時間以内の腎不全増悪のみならず, 造影剤投与 1 ~ 6 カ月後などでの腎機能変化を用いて, 予防方法の適正について評価されている^{14~16)}。そこで, 〈検討 2〉を追加し中期的腎予後に関して検討したが, 高齢者, CKD 患者において, 当 CIN 予防プロトコルが造影剤投与 3 ~ 9 カ月後の腎機能に関して保護的に働いたことが示唆され, 当院 CIN プロトコルが安全性向上に役立っていると考えられた。また, CIN の発症と CKD 患者の生命予後との関連については, 多数の報告があるものの^{17~20)}, CIN を合併することが予後規定因子となるかどうかについてはコンセンサスが得られていない。しかし Coresh らの報告²¹⁾では, 2 年程度の観察での eGFR 軽度低下も末期腎不全や死亡リスクと関連することが報告されており, 本報告はそれよりも短い観察であったにもかかわらず造影剤予防プロトコルの有無にて腎機能低下に差を認めている。より長期的観察を予想すれば, 生命予後への影響にも関与する可能性も示唆され, 今後の更なる検討が必要と考えられた。

なお, 本研究の限界として, 背景疾患, 内服薬につき検討していないこと, 飲水指示症例が少なく, 輸液/飲水のどちらがより腎保護に寄与したかは明らかとなっていないこと, また長期予後 (腎予後, 生命予後) に関して評価できていないことなどがあげられる。また, CIN に関しては統計学的パワー不足もあり, 十分な評価に至っていない。本検討の対象症例では造影剤投与後に血液透析導入に至った症例はなかったが, これは, 症例数が少なかったことやフォローアップ期間が短かったことによるものと考えている。さらに, 今回の検討では超緊急的に輸液負荷なく造影 CT を行った症例は認めなかったが, 場合によっては輸液負荷を待てない症例に出合う可能性は十分予想され, そういった症例は本プロトコルの適応とならない。本プロトコル

ルはあくまで待機的に対応できる症例に限られているため、本結果の解釈にはその点も注意を要すると考えられる。

また Kim らの報告⁹⁾では、コントロール群との比較はされず、既報との比較から CIN の発症について論ぜられているが、われわれの報告ではコントロール群との比較にて腎保護効果について検討を行っている。本報告のように、造影 CT 施行数を減らすことなく、継続可能な CIN 予防プロトコルが運用できたことを証明したうえで腎保護効果を示した報告はわれわれの検索しえた限りでは存在せず、このことは本研究の新規性であると考えられる。

結 語

当院で造影 CT を受ける CKD 患者においては、高齢者、貧血などの CIN リスクファクターを有する患者が多く含まれているにもかかわらず、造影 CT 施行目的は腫瘍精査目的などが多く、造影 CT の前後で腎臓内科が関与しない場合が多数あると考えられた。本プロトコルは十分継続可能な方法であると同時に、腎臓内科がかかわらない状況でも造影 CT の安全性を向上させる点で臨床的有用性が高い可能性が示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 (Suppl) : 21K-26K.
- 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会(編). 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
- Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G ; . Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy : updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011 ; 21 (12) : 2527-2541.
- 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
- 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京: 東京医学社, 2012
- Chong E, Poh KK, Liang S, Tan HC. Risk factors and clinical outcomes for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with normal serum creatinine. *Ann Acad Med Singapore* 2010 ; 39 : 374-380.
- Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 (5) : 1274-1281.
- Schilp J, de Blok C, Langelaan M, Spreeuwenberg P, Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol* 2014 ; 15 : 2. doi : 10.1186/1471-2369-15-2.
- Kim SM, Cha RH, Lee JP, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Lim CS, Kim S, Kim YS. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD : a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 (6) : 1018-1025.
- 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 (5) : 368-375.
- Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 (1) : 13-19.
- Rudnick M, Feldman F. Contrast-induced nephropathy : what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 (1) : 263-272.
- Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, Sharma SK, Labinaz M, Gelormini JL, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events : cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 (7) : 1162-1169.
- Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, Abbott JD, Kereiakes DJ, Jeremias A, Kim M, Dauerman HL ; BOSS Trial Investigators. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 (9) : 1519-1524.
- Jo SH, Hahn JY, Lee SY, Kim HJ, Song YB, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC. High-dose atorvastatin for preventing contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015 ; 16 (3) : 213-219.
- Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AY, Jorgensen M, Dua A, Short L, Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury : the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014 ; 383 (9931) : 1814-1823.
- Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity : is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology* 2010 ; 256 : 21-28.
- Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury : Is there a risk after intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1242-1243.
- Matsushima K, Peng M, Schaefer EW, Pruitt JH, Kashuk JL, Frankel HL. Posttraumatic contrast-induced acute kidney

- injury : minimal consequences or significant threat? *J Trauma* 2011 ; 70 : 415-419.
20. Rashid AH, Brieva JL, Stokes B. Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerised tomography and prevalence of risk factors. *Anaesth Intensive Care* 2009 ; 37 : 968-975.
21. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. CKD Prognosis Consortium. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 (24) : 2518-2531.