

尿中肝型脂肪酸結合蛋白排泄に及ぼす血管造影剤の影響

太田 智 石光俊彦 南 順一 小野英彦
松岡博昭

Effects of intravascular contrast media on urinary excretion of liver fatty acid-binding protein

Satoshi OHTA, Toshihiko ISHIMITSU, Junichi MINAMI, Hidehiko ONO,
and Hiroaki MATSUOKA

Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

Proximal tubules of the kidney produce liver fatty acid-binding protein(L-FABP) and the level of messenger RNA is increased by physical and chemical stimuli. In this study, changes in urinary excretion of L-FABP were examined in 18 patients without renal dysfunction and who had undergone angiography using iodinated contrast media. On the day following angiography, the urinary excretion of L-FABP was markedly increased by 578 % ($p < 0.001$) as compared with the value before the administration of contrast media. The urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase excretion was also increased by +93 %, however, the extent was less marked than for L-FABP. The urinary L-FABP excretion swiftly returned to the basal level on the second day after the angiography. No patient showed an increase in serum creatinine concentration, and the changes in urinary excretions of other microproteins, such as β_2 -microglobulin and α_1 -microglobulin, were not significant. These results suggest that the urinary excretion of L-FABP sensitively reflects the injurious stress on renal tubules. Monitoring of urinary L-FABP may be useful in detecting the development of contrast media nephropathy at an early stage.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 437-444.

Key words : liver fatty acid-binding protein, angiography, proximal tubule, contrast media nephropathy, N-acetyl- β -D-glucosaminidase

緒言

生体内において脂肪酸はエネルギー源、細胞膜構成、情報伝達物質の生成などに用いられるが、遊離脂肪酸は酸化を受けて過酸化脂質となると細胞障害性を示す。培養細胞や動物を用いた実験では、近位尿細管細胞に対する脂肪酸負荷はアポトーシスの誘導や尿細管間質障害をもたらすことが報告されている¹⁻⁴⁾。脂肪酸結合蛋白(fatty acid-binding protein : FABP)は、細胞内において脂肪酸を中心とする疎水性分子に結合し、その輸送・利用の役割を担う蛋白である^{5,6)}。FABPは脂肪酸を β 酸化、 ω 酸化が行われ

るミトコンドリアやマイクロゾームなどの細胞内小器官に輸送するとともに、細胞核のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(peroxisome proliferators-activated protein : PPAR)にリガンドを供給し、細胞の増殖・分化や糖・脂質代謝に関与する遺伝子の発現調節にも影響を及ぼす⁷⁻⁹⁾。

FABPには肝臓型、心筋型、脂肪細胞型、腸型などいくつかのアイソフォームが存在し、腎臓においては近位尿細管上皮細胞が肝型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)のmRNAを発現し、産生されたL-FABPは尿中にも排泄されることが示されている¹⁰⁾。実験的な研究では、腎毒性薬剤や虚血などのストレスによって近位尿細管細胞のL-FABP発

現が増加することが報告されており¹¹⁻¹⁴⁾、臨床の症例においても様々な腎疾患において尿中 L-FABP 排泄が増加することが観察されている¹⁵⁾。したがって、尿中 L-FABP 排泄の測定は、物理的あるいは化学的な刺激によりもたらされる腎障害を早期に検知するマーカーとなる可能性が期待される。

本研究では、血管造影施行症例において、造影剤の使用が尿中 L-FABP 排泄に及ぼす影響を検討した。

対象および方法

2002 年 10~12 月に血管造影検査を行った循環器疾患患者で、腎疾患を合併せず、尿蛋白陰性、尿潜血陰性、かつ血清クレアチニン (Cr) 1.5 mg/dl 未満の症例 18 例 (男 15, 女 3, 47~70 歳) を対象とした。18 例中 16 例は冠動脈疾患の診断のため冠動脈造影および左室造影が行われ、1 例は大動脈弁閉鎖不全の病状評価のため左室・大動脈造影と冠動脈造影、1 例は下肢閉塞性動脈硬化症の診断および治療方針決定のため大動脈-下肢動脈の造影と冠動脈造影が行われた。血管造影にはいずれも非イオン性のヨード造影剤が用いられ、使用量は 110~230 ml であった。合併症の診断に関し、高血圧は降圧薬を服用中であるか、日の異なる複数回の診察時に収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上の場合、糖尿病は糖尿病治療薬を投与されているか空腹時血糖 126 mg/dl 以上あるいはヘモグロビン A_{1c} 6.5% 以上である場合、高脂血症は高脂血症治療薬を服用中であるか血清総コレステロール 220 mg/dl 以上あるいは中性脂肪 150 mg/dl である場合とした。

血管造影検査前日あるいは当日 (day 0) の早朝に採血と起床後第一尿の採取を行い、以後、血管造影後 24 時間以内の尿量を計量するとともに、血管造影の翌日 (day 1) および 5~7 日後 (day 5~7) に採血、早朝尿の採取は day 1, 2, 3, 5 および day 7~14 に行った。血清は遠心分離後、尿も遠心後上清を直ちに冷却し、測定まで -20°C で凍結保存した。血液検査では一般の生化学検査のほか、血清 β_2 -microglobulin (β_2 mG), α_1 -microglobulin (α_1 mG) および L-FABP を測定した。尿検査では、総蛋白、アルブミン、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), β_2 mG, α_1 mG および L-FABP を測定し、いずれもクレアチニン 1 g 当たりの数値に補正して表した。 β_2 mG と α_1 mG はラテックス免疫凝集法により、NAG は合成基質を用いた比色法により測定した。L-FABP の測定は特異的な抗体を

Table. Background characteristic of the study subjects

Variable	Value	Range
Age, year	60.2 ± 1.7	47~70
Gender, male/female	15/3	
Body mass index, kg/m ²	26.1 ± 0.7	18.9~31.3
Habitual smoking, yes/no	10/8	
Habitual alcohol intake, yes/no	7/11	
Clinical diagnosis		
Coronary artery disease	15	
Aortic regurgitation	1	
Arteriosclerosis obliterans	1	
Normal	1	
Complications		
Hypertension, yes/no	11/7	
Diabetes mellitus, yes/no	9/9	
Hyperlipidemia, yes/no	5/13	

Values are mean ± SE.

用いた酸素免疫吸着測定法により行った¹⁵⁾。血管造影前の血清 Cr 濃度より Cockcroft-Gault の式¹⁶⁾ を用い糸球体濾過値 (GFR) を算出した。また、血管造影後 day 1 の血清および尿中の Na, Cr 濃度より Na 排泄分画 (FE_{Na}) を計算した。

測定値は平均 ± 標準誤差で表し、経時的な変化は分散分析 (ANOVA) と Tukey 法による post-hoc 解析を用い検定した。2 変数の相関は直線回帰分析により、独立した 2 群の比較でパラメトリックデータには Student の t-test, ノンパラメトリックデータには Mann-Whitney の U-test を用い検定した。いずれも、p < 0.05 の場合に統計学的有意差ありとした。

結 果

Table に対象症例の背景因子を示す。心血管系の危険因子としては、喫煙習慣を有する者が 18 例中 10 例 (55.6%), 高血圧が 11 例 (61.1%), 糖尿病が 9 例 (50.0%), 高脂血症が 5 例 (27.8%) に認められた。16 例は冠動脈疾患に対し血管造影が行われたが、その診断は 11 例が陳旧性心筋梗塞、4 例が狭心症、1 例は正常冠動脈であった。

血管造影前の基礎データにおいて、尿中 L-FABP 排泄と年齢 ($r=0.375$, $p=0.137$), 血清クレアチニン ($r=-0.161$, $p=0.532$) や GFR ($r=-0.288$, $p=0.262$) などのパラメータとの間には有意な相関は認められなかった。

血清生化学検査値の経時的変化を Fig. 1 に示すが、血管造影検査前に比べ、血清総蛋白およびアルブミンは day 1

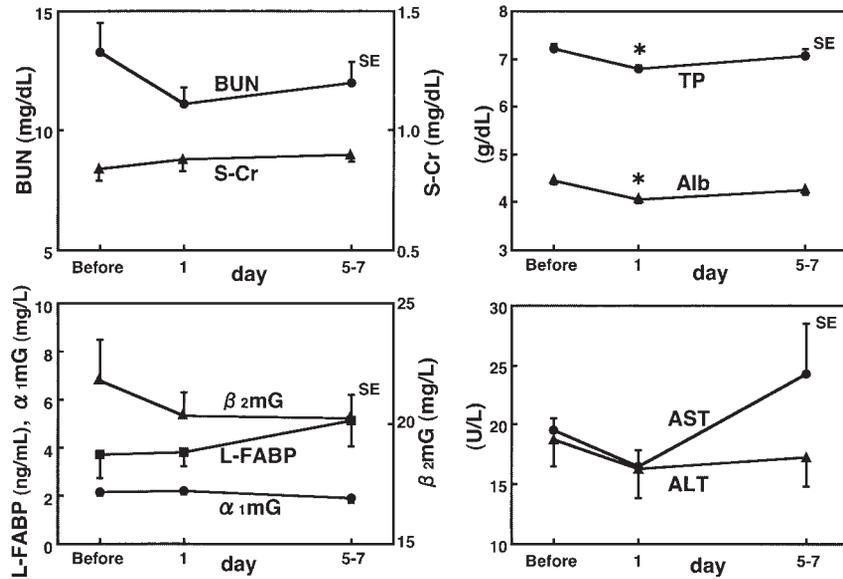


Fig. 1. Changes in serum biochemical parameters in patients who had undergone angiography
 BUN : blood urea nitrogen, S-Cr : serum creatinine, TP : total protein, Alb : albumin, β_2 mG : β_2 -microglobulin, L-FABP : liver-type fatty acid binding protein, α_1 mG : α_1 -microglobulin, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, * $p < 0.01$

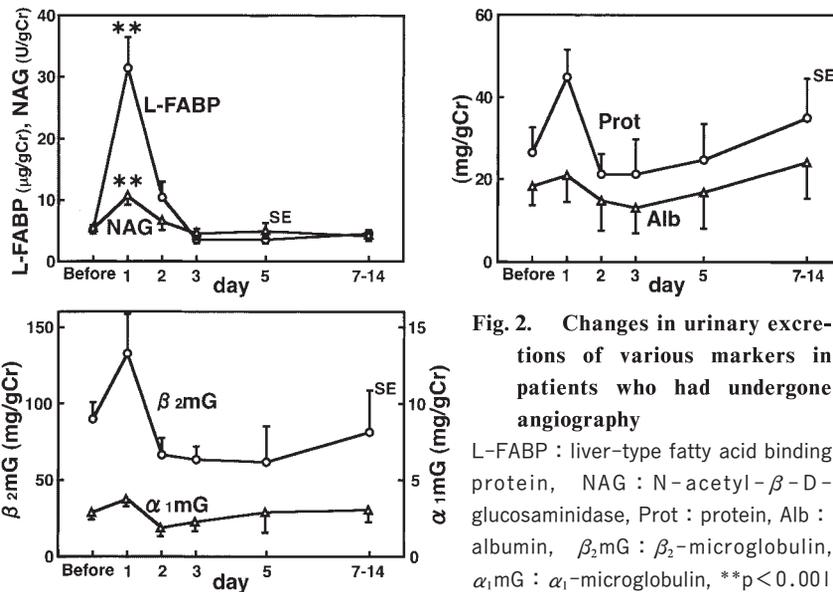


Fig. 2. Changes in urinary excretions of various markers in patients who had undergone angiography
 L-FABP : liver-type fatty acid binding protein, NAG : N-acetyl- β -D-glucosaminidase, Prot : protein, Alb : albumin, β_2 mG : β_2 -microglobulin, α_1 mG : α_1 -microglobulin, ** $p < 0.001$

で有意に低下したが、day 5~7では day 0 と同等のレベルに復した。血中尿素窒素、血清クレアチニンなどの腎機能の指標や肝酵素には有意な変動は認められなかった。また、 β_2 mG、 α_1 mG および L-FABP の血中濃度は、造影剤の使用により、いずれも有意な変化を示さなかった。

Fig. 2 は、尿生化学検査値の経時的推移であるが、血管造影検査後 day 1 における蛋白、アルブミン、 β_2 mG およ

び α_1 mG の尿中排泄の増加は統計学的には有意ではなかった。これに対し、NAG および L-FABP の尿中排泄は造影剤使用後 day 1 において day 0 に比べ有意な増加を示し、その程度は L-FABP(+578%)のほうが NAG(+93%)よりも著明であった。この尿中 L-FABP および NAG の増加は、day 2 以降においては、day 0 と同等のレベルに復した。Fig. 3 は、day 1 および day 2 における尿

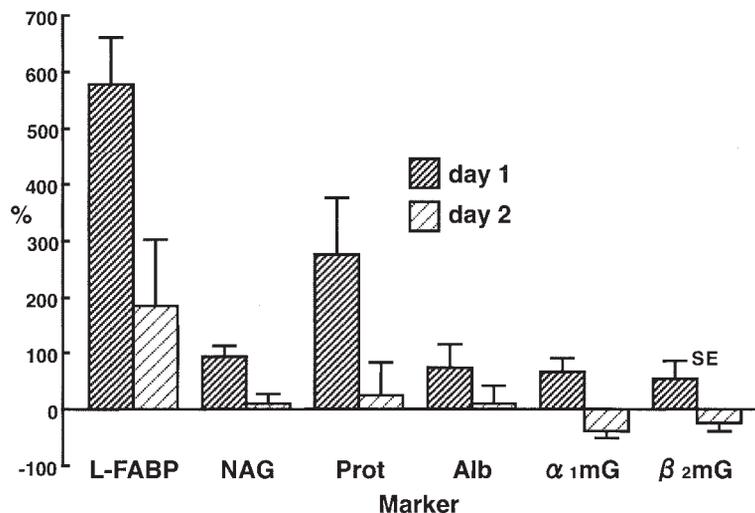


Fig. 3. Percent changes in urinary excretions of various markers on the first and the second days after performing angiography

L-FABP : liver-type fatty acid binding protein, NAG : N-acetyl- β -D-glucosaminidase, Prot : protein, Alb : albumin, β_2 mG : β_2 -microglobulin, α_1 mG : α_1 -microglobulin

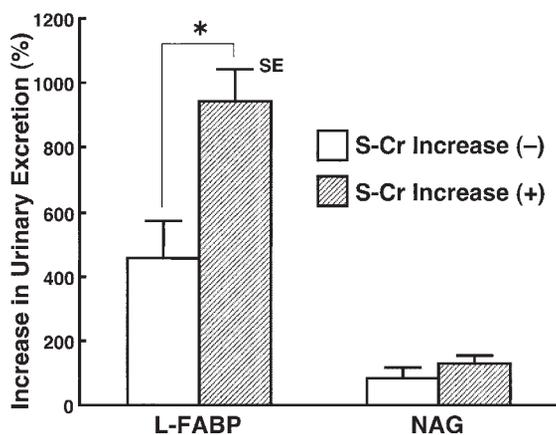


Fig. 4. Percent changes in urinary excretions of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) on the first day after performing angiography in patients with or without serum creatinine (S-Cr) increase * $p < 0.05$

中の各種パラメータの day 0 に対する変化率を示したグラフであるが、day 1 における尿中 L-FABP 排泄の増加が最も著明であった。

血管造影後、18 例中 5 例では血清 Cr が 0.1~0.2 mg/d/l 上昇し、13 例では不変あるいは低下した。Fig. 4 に示すごとく、この上昇群では不変・低下群に比べ day 1 の尿中 L-FABP 増加率が有意に大きかった ($944 \pm 98\%$ vs. $455 \pm 119\%$, $p = 0.021$)。これに対し、尿中 NAG の増加率に関して

は、上昇群と不変・低下群で有意な違いがなかった ($127 \pm 28\%$ vs. $82 \pm 33\%$, $p = 0.275$)。

Fig. 5 は年齢、造影剤の使用量、血管造影後 24 時間以内の尿量あるいは FE_{Na} と day 1 における尿中 L-FABP 排泄の増加率との関係をプロットしたグラフである。年齢、造影剤使用量および FE_{Na} は尿中 L-FABP の増加と有意な相関を示さなかったが、血管造影後 24 時間以内の尿量と尿中 L-FABP 排泄増加との間には有意な負の相関が認められた ($r = -0.522$, $p = 0.037$)。Fig. 6 は、喫煙、高血圧、糖尿病および高脂血症の有無により day 1 における尿中 L-FABP 排泄増加率を比較したものであるが、これらの心血管系危険因子の有無により、尿中 L-FABP の増加に有意な影響は認められなかった。

考 察

人口構成の高齢化と高血圧、糖尿病、高脂血症を代表とする生活習慣病の進展により、脳梗塞、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化に基づく心血管疾患の発症が増加しつつある。それに伴い、これらの動脈硬化性疾患の診断、病態評価、治療のために、血管造影剤を用いた検査が行われる機会も多くなっている。血管造影に使用されるヨード造影剤は急性尿細管壊死を主体とする腎障害を起こすことがあり、この副作用のリスクを軽減するため非イオン性低浸透圧性のものが中心的に用いられるようになった

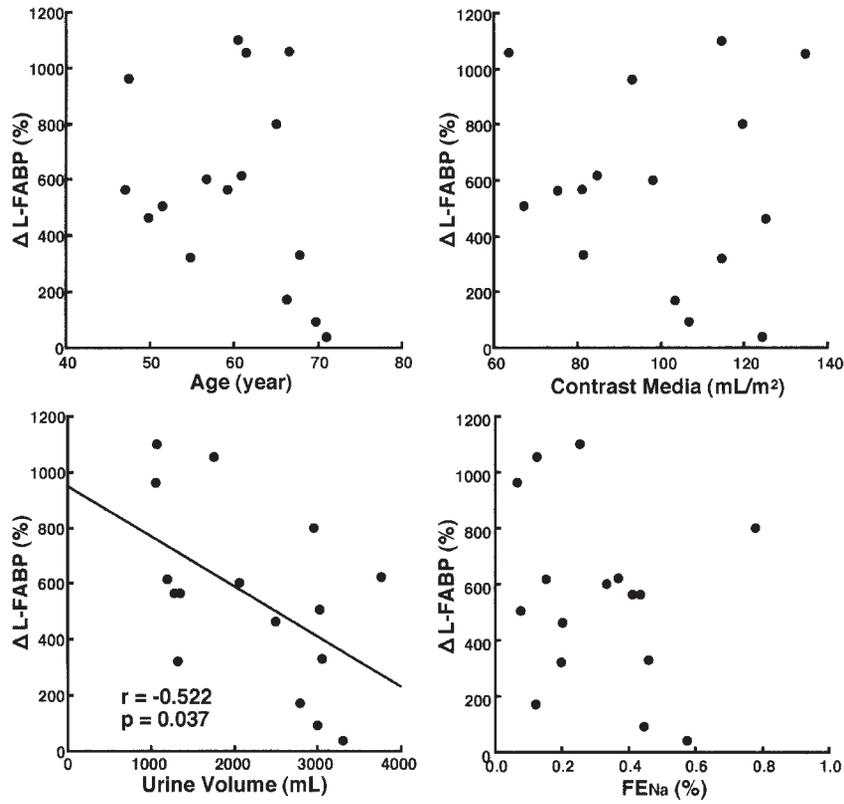


Fig. 5. Relations of age, use of contrast media, urine volume within 24 hours after angiography and fractional excretion of sodium (FENa) to increase in urinary liver-type fatty acid binding protein ($\Delta L-FABP$)

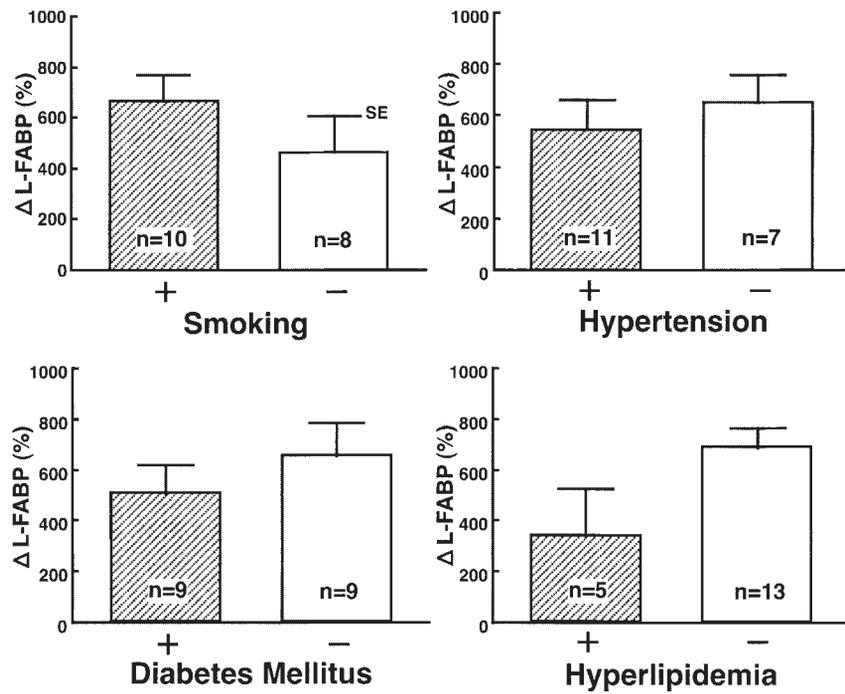


Fig. 6. Influences of co-existing cardiovascular risk factors on increase in urinary liver-type fatty acid binding protein ($\Delta L-FABP$)

が、検査数が増加しているため、造影剤による腎障害の予防は依然として重要な問題である。

造影剤による腎障害が発症するメカニズムは完全には解明されていないが、血管内皮細胞のエンドセリン産生が増加するとともに NO およびプロスタサイクリン産生が減少する結果、血管収縮が起こり腎組織血流の低下が起こることが重要な要因であると考えられている¹⁷⁻¹⁹⁾。近位尿細管細胞は、ミトコンドリアに富み、様々な物質の産生・代謝や排泄・再吸収などの能動輸送を行うため酸素の需要が多く、虚血に陥った状態で造影剤の化学毒性に晒されると障害を受けやすい。このような病態が継続・悪化すると尿細管壊死が起こり、腎不全へ進展すると考えられる。

造影剤の使用後に血清 Cr が上昇するまでに数日が経過する場合があります。早期に腎障害を察知し予防的な治療を行うことが、予後を改善するうえで望まれる。各種の腎疾患において尿中に排泄される腎障害のマーカーとしては、アルブミン、 β_2 mG、 α_1 mG、IV型コラーゲン、レチノール結合蛋白などが測定されている。これらの低分子量の蛋白は、糸球体より漏出し近位尿細管で再吸収されるため、その尿中排泄の増加は尿細管の障害とともに糸球体の内皮細胞や基底膜の異常を反映する。これに対し NAG は近位尿細管細胞のライソゾーム内に存在する酵素であり、MW 約 120,000 と分子量がより大きく糸球体ではほとんど濾過されない。したがって、NAG の尿中への逸脱は尿細管障害のマーカーとしてより特異的であると思われる。腎臓において L-FABP は近位尿細管細胞により産生され、その mRNA 発現は様々な物理的・化学的刺激により増加することが報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。L-FABP は肝臓においても産生され、その分子量は 14,000 と比較的小さいが、肝疾患患者では尿中 L-FABP 排泄は増加しておらず、尿中 L-FABP の 97% は尿細管に由来すると推測されている²⁰⁾。

本研究において、血管造影剤使用後に尿中総蛋白を含め β_2 mG、 α_1 mG、NAG、L-FABP などの尿中排泄が増加したが、有意な変化を示したのは尿細管に特異性が高いと考えられる NAG と L-FABP であった。さらに、L-FABP は平均して NAG の 6 倍以上もの高い変化度を示し、造影剤使用後の血清 Cr の変化や尿量との間にも関係が認められた。尿中 L-FABP と FE_{Na} の間には有意な相関が認められなかったが、 FE_{Na} が全例正常範囲であったのに対し、尿中 L-FABP は血管造影後 18 例中 13 例が健常人の上限である $17 \mu\text{g/gCr}^{21)$ を超える値を呈したことから、 FE_{Na} に比べ L-FABP のほうがより軽度の尿細管障害を反映する指標である可能性が推測される。本研究では血

管造影後の補液に一定のプロトコールは設けられなかったが、十分な補液が行われた症例において尿細管の障害が少なく、尿中 L-FABP の上昇も少なかったのかもしれない。また、本研究では尿中 L-FABP の測定値をクレアチニン濃度で補正して評価したが、尿細管に由来するとともに再吸収も受ける L-FABP と糸球体濾過を反映し、尿細管でほとんど再吸収されないクレアチニンで尿量増加による希釈の程度に差が生じ、尿量の多い症例でクレアチニンに対し相対的に L-FABP が低値となった可能性も考えられる。慢性糸球体腎炎においても腎機能の予後には尿細管間質病変の有無が大きく影響し²²⁾、長期的に腎機能低下が進行する慢性糸球体腎炎患者では尿中 L-FABP 排泄が多かったことが報告されている¹⁵⁾。これらのことから、尿中 L-FABP 排泄の変動は、近位尿細管に対するストレスや障害を鋭敏かつ特異的に反映するマーカーとなる可能性が期待される。

造影剤による腎障害に対する積極的な治療としては、十分な輸液による尿量の維持^{23,24)} のほかに、透析による造影剤の除去²⁵⁾、ドーパミンやプロスタグランジン E₁ 投与による血管拡張²⁶⁻²⁹⁾、アセチルシステイン投与による酸化ストレスの軽減³⁰⁾ などが試みられているが、現時点では治療効果として満足すべき成績は示されていないようである^{31,32)}。治療成績を向上させるためには、造影剤の使用後に腎障害が進展する症例を早期に検知し、積極的な治療を開始することが重要であると思われる。本研究において尿中 L-FABP は造影剤使用後著明に増加したが、2 日後には使用前に比べ有意差のないレベルに戻っており、尿中 L-FABP 排泄が造影剤の尿細管に対する影響を鋭敏かつ迅速に反映したと考えられる。したがって、造影剤使用後 2 日を経ても尿中 L-FABP 排泄の増加が遷延する場合には、尿細管に対する造影剤の影響が持続しており、急性尿細管壊死を主体とする腎障害、腎不全へと進展する可能性が推測される。

造影剤による腎不全が起こりやすい状況としては、造影剤の大量、反復投与のほかに既存の腎機能低下、糖尿病、高齢などの危険因子があげられるが、本研究では血管造影後に血清 Cr の上昇を示した症例がなく、年齢や造影剤用量と尿中 L-FABP 排泄増加度との間に有意な相関は認められなかった。また、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙などの心血管系の危険因子と造影剤使用後の尿中 L-FABP 増加との関係も明らかではなかった。しかし、尿中 L-FABP 排泄が、近位尿細管における各種の物理的・化学的ストレスに対し鋭敏に反応し、慢性糸球体腎炎患者に

において腎機能低下の予測因子として有用である可能性が報告されていることを考慮すると¹⁵⁾, 血管造影検査後の腎障害, 腎不全発症のリスクが高い症例のスクリーニングにおいても有用性が示される可能性が期待される。

結 論

尿中 L-FABP 排泄は造影剤による尿細管に対するストレスの存在を鋭敏かつ敏速に反映する指標として優れ, 腎不全の進展を予測するうえで有用である可能性が推測される。

文 献

1. Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ. Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 17-27.
2. Thomas ME, Schreiner GF. Contribution of proteinuria to progressive renal injury : consequences of tubular uptake of fatty acid bearing albumin. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 385-398.
3. Thomas ME, Morrison AR, Schreiner GF. Metabolic effects of fatty acid-bearing albumin on a proximal tubule cell line. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : F1177-F1184.
4. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, Hirata Y, Goto A, Fujita T, Omata M. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1628-1637.
5. Veerkamp JH, Peeters RA, Maatman RG. Structural and functional features of different types of cytoplasmic fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1991 ; 1081 : 1-24.
6. Schroeder F, Jolly CA, Cho TH, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms : structure and function. *Chem Phys Lipids* 1998 ; 92 : 1-25.
7. Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha- and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein : a signaling path to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 2323-2328.
8. Mandard S, Muller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *Cell Mol Life Sci* 2004 ; 61 : 393-416.
9. Corton JC, Anderson SP, Stauber A. Central role of peroxisome proliferator-activated receptors in the actions of peroxisome proliferators. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000 ; 40 : 491-518.
10. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver- and heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J* 1992 ; 288 : 285-290.
11. 菅谷 健. 脂肪酸結合蛋白に着目した腎疾患治療薬開発の試み. *細胞* 2001 ; 33 : 24-27.
12. Walker PD, Shah SV. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 334-341.
13. Meunier-Durmort C, Poirier H, Niot I, Forest C, Besnard P. Up-regulation of the expression of the gene for liver fatty acid-binding protein by long-chain fatty acids. *Biochem J* 1996 ; 319 : 483-487.
14. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* 2004 ; 143 : 23-30.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
16. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 125-137.
17. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997 ; 17 : 15-26.
18. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 230-242.
19. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Goto A, Fujita T, Omata M. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein(L-FABP) is a new clinical marker for prognosis of chronic glomerular disease. (abstr) *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12(Suppl) : 74A.
20. Ishimitsu T, Ohta S, Saiyo M, Teranishi M, Inada H, Yoshii M, Minami J, Ono H, Hikawa A, Shibata N, Sugaya T, Kamijo A, Kimura K, Ohru M, Matsuoka H. Urinary excretion of liver fatty acid-binding protein in health-check participants. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 34-39.
21. Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968 ; 2 : 363-366.
22. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol* 1981 ; 136 : 859-861.
23. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy : results of the P. R. I. N. C. E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 403-411.

24. Moon SS, Back SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron* 1995 ; 70 : 430-437.
25. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998 ; 64 : 432-436.
26. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj R. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure—a randomised study. *Int J Cardiol* 1996 ; 53 : 233-236.
27. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, Brinker J. Prostaglandin E1 Study Group. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1 : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001 ; 8 : 155-162.
28. 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.
29. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity—the story so far. *Clin Radiol* 2004 ; 59 : 381-389.
30. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy : what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2004 ; 44 : 327-337.