

医薬品情報

2013. 2. 12 No. 355

独立行政法人国立病院機構 盛岡病院 薬剤科

ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症について

今般当院では、MRIの導入に伴い、ガドリニウム造影剤である
「マグネビスト静注シリンジ(成分名:ガドペンテト酸ジメグルミン)」
「EOB・プリモビスト注シリンジ(成分名:ガドキセト酸ナトリウム)」
を新規採用しましたが、重篤な腎障害のある患者へのガドリニウム造影剤の使用に
関連して、腎性全身性線維症(NSF)の発症が報告されています。

現時点での確立された治療法はなく、死亡例も報告されていることから、これらの
造影剤の使用に際しては、別添資料のとおり腎機能(糸球体濾過量:GFR)を評価
の上、ご使用いただきますようお願いいたします。

別添資料

- ・ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症に係る安全対策について
(医薬品・医療機器等安全性情報 No.285より抜粋)
- ・腎機能障害患者における造影剤投与にあたっての注意事項 Q&A
(ちょっと役立つ造影検査に関する話題:日本放射線科専門医会・
医会/バイエル薬品 より抜粋)
- ・腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン
(日本医学放射線学会・日本腎臓学会)

1

ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症に係る安全対策について

| | 成分名 | 販売名 (会社名) |
|------------------|--|---|
| 成分名 販売名 (会社名) | ①ガドジアミド水和物 ②ガドベンテト酸ジメグルミン ③ガドキセト酸ナトリウム ④ガドテリドール ⑤ガドテル酸メグルミン | ①オムニスキャン静注32%、同静注32%シリンジ5mL、同静注32%シリンジ10mL、同静注32%シリンジ15mL、同静注32%シリンジ20mL (第一三共) 他 ②マグネビスト静注、同静注シリンジ (バイエル薬品) 他 ③EOB・プリモビスト注シリンジ (バイエル薬品) ④プロハンス静注5mL、同静注10mL、同静注15mL、同静注20mL、同静注シリンジ13mL、同静注シリンジ17mL (ブラッコ・エーザイ) ⑤マグネスコープシリンジ、マグネスコープ静注38%シリンジ10mL、同静注38%シリンジ15mL、同静注38%シリンジ20mL (ゲルベ・ジャパン) |
| 薬効分類等 | その他の診断用薬 | |
| 効能・効果 | ①磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ②磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ③磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影 ④磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ⑤磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 | |

1. はじめに

磁気共鳴コンピューター断層撮影 (以下、「MRI」という。) 検査に用いられるガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis, 以下、「NSF」という。) については、平成19年6月の本誌「医薬品・医療機器等安全性情報」No.237及び平成19年12月の同No.242で紹介してきた。

現在、国内で承認されているガドリニウム造影剤は、ガドジアミド水和物、ガドベンテト酸ジメグルミン、ガドキセト酸ナトリウム、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンの5成分であるが、今般、これら5成分について副作用の報告状況、海外における状況を評価し、平成23年9月20日、製造販売業

者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、その内容等について紹介する。

2. 腎性全身性線維症の副作用報告の状況等について

(1) 国内における状況

ガドリニウム造影剤について、各医薬品の販売開始から平成23年7月26日までの副作用報告のうち、「腎原性全身性線維症」(ICH国際医薬品用語集 (MedDRA) 日本語版) に該当するものの件数は下表のとおりであった。

| | 腎原性全身性線維症 (件) | うち、因果関係が否定できないと評価されたもの (件) |
|---------------|---------------|----------------------------|
| ガドジアミド水和物 | 13 | 12 |
| ガドペンテト酸ジメグルミン | 8 | 2 |
| ガドキセト酸ナトリウム | 0 | 0 |
| ガドテリドール | 1 | 0 |
| ガドテル酸メグルミン | 0 | 0 |

合計22件について因果関係を精査した結果、ガドジアミド水和物及びガドペンテト酸ジメグルミンの副作用報告のうち、それぞれ12件及び2件については医薬品とNSFとの因果関係が否定できないと評価され、これら因果関係が否定できないと評価された副作用報告の多くが、透析を要する重篤な腎障害のある患者であった。

なお、これら14件を含め、いずれの症例も平成19年の注意喚起以前にガドリニウム造影剤が投与されNSFを発症した症例であり、注意喚起が行われた以後、国内においてガドリニウム造影剤が投与され新規にNSFを発症した副作用報告はされていない。

(2) 海外における状況

ガドリニウム造影剤投与症例でのNSFに関しては、(i) 平成18年頃より海外において副作用報告が散見されていること、(ii) NSFが皮膚及び結合組織の線維化を伴うまれな疾患であり、関節の可動性障害や他の器官に影響を及ぼして死亡に至る可能性があること、(iii) 腎機能障害患者で発症していること、(iv) 確立した治療法が存在していないこと、などから、各国でNSFの発症リスクを最小化する動きがとられてきている。

欧州医薬品庁 (EMA) では、NSFの発症はガドリニウム造影剤の構造的な特性に依存するとして、ガドリニウムイオンの安定性及びNSFの症例集積等を総合的に判断した上で、各成分のNSFの発症リスクを以下のように3段階 (高リスク、中リスク、低リスク) に分類⁽²⁾ しており、米国食品医薬品庁 (FDA) でも、このEMAのリスク分類に準じた形で取り扱っている。

注) EMAにおけるリスク分類

高リスク：ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸ジメグルミン

中リスク：ガドキセト酸ナトリウム

低リスク：ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン

(3) ガドリニウム造影剤使用に関する関連ガイドラインについて

日本医学放射線学会・日本腎臓学会による「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン¹⁾」では、造影MRI検査にあたっての使用指針を示しており、「緊急検査などでやむを得ない場合を除き、腎機能（糸球体濾過量（Glomerular Filtration Rate, 以下、「GFR」という。))を評価すべきである。臨床的には、性別、年齢、及び血清クレアチニン値から推算GFR（推算糸球体濾過量（Estimated Glomerular Filtration Rate, 以下、「eGFR」という。))を算出して腎機能を評価することが推奨される。なお、血清クレアチニン値は、できるだけ造影MRI検査日直近のデータを使用する。」旨が明記されている。また、終末期腎障害、慢性腎不全、急性腎不全の患者については、「原則としてガドリニウム造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき」とされており、「やむを得ずガドリニウム造影剤を使用しなければならない場合には、NSF発症報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けることが望ましい」とされている。

更に、GFRが60mL/min/1.73m²以上の場合には、「ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が高いとする根拠は乏しい」ものの、GFRが30mL/min/1.73m²以上、60mL/min/1.73m²未満の場合には、「実際にNSF発症の報告もあり、ガドリニウム造影MRI検査による利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定する必要がある」とされている。

3. 検討結果と安全対策について

以上を踏まえ、専門家による検討を行った結果、警告欄にNSFに関する注意を設けるなど使用上の注意を改訂し、更なる注意喚起を行うことが適切と判断し、平成23年9月20日、製造販売業者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、医療関係者においても、適正使用の推進を通じた安全確保にご協力をお願いします。

ガドジアミド水和物

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[禁忌]

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能低下患者では、排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある。〕

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。

ガドベンテト酸ジメグルミン

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[禁忌]

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等、症状が悪化するおそれがある。〕

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。

ガドキセト酸ナトリウム

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[重大な副作用(類薬)]

腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis : NSF) : 類薬において、重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

Q3

腎機能障害のある患者さんへの
造影剤投与にあたって、
どんな注意が必要ですか？

A

重篤な腎機能障害のある患者さんは、Gd造影剤による腎性全身性線維症(NSF:Nephrogenic Systemic Fibrosis)の発症が報告されているので十分注意が必要です。
また、腎機能障害のある患者さんに投与する場合には、排泄遅延から急性腎不全など、症状が悪化するおそれがあるため注意が必要です。

▶ NSFとは何ですか？

NSFとは、重篤な腎機能障害患者さん、特に透析患者さんにおいて、Gd造影剤の投与数日から数ヶ月後、時に数年後に皮膚の腫脹、発赤、疼痛などが急性ないし亜急性に発症する疾患です。進行すると皮膚の硬化、筋肉表面や腱などに石灰化を生じ、関節が拘縮して高度の身体機能障害に陥り、時に死亡例も報告されています。一般的に左右対称に生じ、下肢から発症することが多く、上肢、体幹部に進展し、頭部、顔面への波及はないとされています。病変の主体は線維組織であり、皮膚のみならず皮下組織、筋肉まで及び、剖検例では横紋筋、胸膜、心、腎などの多臓器に及びます^{1,2)}。

最初の症例はCowperらにより1997年に発症したと報告され³⁾、2006年に初めてGrobnerらによりGd造影剤とNSFとの関連性が報告されました⁴⁾。国内外の規制当局や学会から警告・注意勧告、ガイドラインなどが発表され、その後、適正使用が推進されたため、NSFの発症は2005～2006年をピークに減少しており、現在では新たな症例はほとんど報告されていません。

▶ NSFの危険因子にはどのようなものがありますか？

「腎障害患者におけるGd造影剤使用に関するガイドライン」⁵⁾では、以下の危険因子があげられています。

〈原則としてGd造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき病態〉

- ・ 長期透析が行われている終末期腎障害
- ・ 非透析例でGFRが30mL/min/1.73m²未満の慢性腎不全
- ・ 急性腎不全

〈その他〉

- ・ Gd造影剤の大量投与、反復性投与
- ・ 大きな組織障害(活動性感染症、動静脈血栓症、大きな外科手術など)
- ・ 肝移植後または肝移植待機中の腎機能低下患者
- ・ エリスロポエチンの併用
- ・ 腹水や羊水など体腔内に液体貯留が認められる場合

Q3-1

NSFの発症を防ぐには、腎機能障害の重症度に応じて、どのような対応を取ればよいですか？

A

「腎障害患者におけるGd造影剤使用に関するガイドライン」⁵⁾では、下表のように推奨されています。

■ 腎障害患者におけるGd造影剤使用に関するガイドライン⁵⁾

| 透析患者 | 急性腎不全患者 | 慢性腎臓病患者 | | |
|--|---------|----------------------------------|----------------------|-----|
| | | GFR (mL/min/1.73m ²) | | |
| | | 0~29 | 30~59 | 60≤ |
| 原則としてGd造影剤は使用しない (やむを得ず使用する場合には、NSF発症報告の多い 造影剤の使用を避ける) | | 利益と危険性とを 慎重に検討し、 最小量を使用する | 危険性が高いとする 根拠には乏しい | |
| 5 or 4 | | 3 | 2 or 1 | |
| CKD stage | | | | |

▶ NSFの発症率はどのくらいですか？

NSFの発症確率を正確に推計することは容易ではなく、Gd造影剤間におけるNSF発症リスクの差は明確ではありません。しかし、現在までに入手可能なデータを見る限りにおいては、Gadodiamideに最も報告が多く、腎障害患者さんあるいは透析患者さんに投与された場合の発症確率は概ね5%以下と推定されます。次いで、Gadopentetate dimeglumineに報告が多く、Gadoteridol、GadoterateによるNSF発症の報告はほとんどない⁵⁾とされています。

Q3-2

NSFを治療するにはどのような方法がありますか？

A

腎移植などによる腎障害の改善がNSFの進行を遅らせたり改善したりしたという報告はありますが、それ以外には現在までのところ有用性が確認された治療法はありません。ひとたび発症すると不可逆的で有効な治療法がないことから、ガイドラインを遵守することが重要です⁵⁾。

第2版：2009年9月2日改訂

腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン

NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会
(日本医学放射線学会・日本腎臓学会)

【はじめに】

重篤な腎障害のある患者へのガドリニウム造影剤使用に関連して、腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis:以下、NSF)の発症が報告されている。NSFはガドリニウム造影剤の投与数日から数ヶ月後、時に数年後に皮膚の腫脹や硬化、疼痛などにて発症する疾患であり、進行すると四肢関節の拘縮を生じて活動は著しく制限される。現時点での確立された治療法はなく、死亡例も報告されている。

本ガイドラインはNSFのさらなる発生を防ぐことを目的としたものであり、ガドリニウム造影剤の使用にあたっては、以下の方針を推奨する。

【本文】

1. ガドリニウム造影剤は、腎障害の有無にかかわらず、診断のために不可欠と考えられる場合のみ使用されるべきであり、投与にあたっては各々の医薬品添付文書に則り、用法、用量を厳守すること。また、CTや血管造影などのX線検査のための造影剤として、ガドリニウム造影剤を使用してはならない。
2. 造影MRI検査にあたっては、緊急検査などでやむを得ない場合を除き、腎機能(糸球体濾過量:GFR)を評価すべきである。臨床的には、性別、年齢、および血清クレアチニン値から推算GFR(推算糸球体濾過量:以下、eGFR)を算出して腎機能を評価することが推奨される(参考1)。なお、血清クレアチニン値は、できるだけ造影MRI検査日直近のデータを使用する。
3. 原則としてガドリニウム造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき病態として以下のものがある。
 - 長期透析が行われている終末期腎障害
 - 非透析例でGFRが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の慢性腎不全
 - 急性腎不全
4. 上記3に該当するが、やむを得ずガドリニウム造影剤を使用しなければならない場合には、NSF発症報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けるのが望ましい(参考2)。
5. GFRが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上、 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の場合には、ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が必ずしも高くないとする意見もあるが、実際にNSF発症の報告もあり、ガドリニウム造影MRI検査による利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定する必要がある。なお、使用にあたっては必要最小量を投与すべきである(参考2)。
6. GFRが $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上の場合には、ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が高いとする根拠は乏しい。
7. 既にNSFと診断されている症例には、ガドリニウム造影剤は投与すべきではない。
8. NSFならびにNSFとガドリニウム造影剤使用との関連については、いまだ十分に解明されておらず、本ガイドラインは現時点で知り得た事実に基づくものである。今後新たな知見が得られることにより、本ガイドラインの内容は適宜変更されるものである。

【参考】

1. eGFRに関する諸注意

1)日本人を対象とした以下の推算式を用いるのが望ましい。

$$\text{男性:eGFR(mL/min/1.73m}^2\text{)}=194\times\text{Cr}^{-1.094}\times\text{Age}^{-0.287}$$

$$\text{女性:eGFR(mL/min/1.73m}^2\text{)}=194\times\text{Cr}^{-1.094}\times\text{Age}^{-0.287}\times 0.739$$

- 2)急性腎不全では腎機能が安定していないので、eGFRによる評価は行うべきではない。
- 3)GFR推算式は成人用であり、18歳未満には適応されない。
- 4)GFR推算式は妊娠中には適応されない(妊娠時の実測GFRデータがない)。
- 5)eGFRの正確度はGFR実測値の±30%の間に75%の症例が含まれる程度である。正確な腎機能評価が必要な場合にはGFR(イヌリンクリアランス)、Ccr(クレアチニンクリアランス)を実測する。CcrはGFRより高値となるので×0.715で補正し、1.73m²の体表面積補正值で評価を行う。
- 6)筋萎縮のみられる患者(長期臥床などによる廃用性萎縮や筋ジストロフィー症、多発性筋炎、筋萎縮性側索硬化症などの筋萎縮性疾患)などクレアチニン産生量低下が認められる症例では、GFRが高く推算される。
- 7)極端な体型、低栄養状態の症例、浮腫、胸水、腹水などの体液貯留時には誤差が大きくなる可能性がある。
- 8)血清クレアチニン値の変動に関する以下の点に留意する。
- ①血清クレアチニン値には10%程度の日内変動がある。
 - ②血清クレアチニン値は、激しい運動時や肉の大量摂取時には上昇し、タンパク摂取制限時には低下する。
 - ③シメチジン、トリメトプリムは尿細管のクレアチニン排泄を減少させ、血清クレアチニン値を上昇させる可能性がある。
2. NSFの発症確率を正確に推計することは容易ではなく、ガドリニウム造影剤間におけるNSFのリスクの差は、はっきりしない。しかし、現在までに入手可能なデータを見る限りにおいては、Gadodiamide(Omniscan)に最も報告が多く、腎障害患者あるいは透析患者に投与された場合の発症確率は概ね5%以下と推定される。次いで、Gadopentetate dimeglumine(Magnevist)に報告が多く、Gadoteridol(ProHance)、Gadoterate(Magnescape)によるNSF発症の報告はほとんどない。
3. NSF発症の確率を高める可能性のある因子として、ガドリニウム造影剤の大量投与あるいは反復性投与などがあげられる。そのほか、大きな組織障害(活動性感染症、動静脈血栓症、大きな外科手術など)、肝移植後または肝移植待機中の腎機能低下患者、エリスロポエチンの併用なども報告されている。
4. 腹水や羊水など体腔内に液体貯留が認められる場合には、ガドリニウム造影剤が長期間滞留する可能性があるため、ガドリニウム造影剤の使用については慎重であるべきである。

【参考文献】

1. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; Collaborators developing the Japanese equation for estimating GFR. Revised equations for estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992.
2. エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2009. 日本腎臓学会編. 東京医学社 2009
3. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. Eur J Radiol 2008; 66: 230-234.
4. Penfield JG, Reilly RF. Nephrogenic systemic fibrosis risk: is there a difference between gadolinium-based contrast agents? Semin Dial 2008; 21: 129-134.
5. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 264-267.

6. Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol* 2008; 43: 141-144.
7. Reilly RF. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoterido(I ProHance)in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 747-751.
8. Wertman Ba R, Altun E, Martin DR, et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis: Evaluation of Gadolinium Chelate Contrast Agents at Four American Universities. *Radiology* 2008; 248: 799-806.
9. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1001.
10. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermatopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 209-212.
11. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, et al. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647-649.
12. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-157.
13. Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* 2008; 248: 807-816.
14. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Incidence, Associations, and Effect of Risk Factor Assessment: report of 33 cases. *Radiology* 2009; 250: 371-377.
15. Hope TA, Herfkens RJ, Denianke KS, et al. Nephrogenic systemic fibrosis in patients with chronic kidney disease who received gadopentetate dimeglumine. *Invest Radiol* 2009; 44: 135-139.
16. Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, et al. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3179-3185.
17. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 856-863.