

造影剤腎症

日本シエーリング株式会社
診断薬事業部 学術部 金澤敏幸

要約

造影剤腎症では検査前の腎機能低下の程度は重要な危険因子であり、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上になると造影剤腎症の発現頻度が高くなるとされている。造影 CT などでは患者の腎機能が悪い場合にはヨード造影剤の投与をしないなどの処置がとられることが多いが、心血管造影あるいは冠動脈形成術では腎機能低下例であってもヨード造影剤の使用を避けられない場合がある。造影剤腎症の危険因子を有する症例において、造影剤腎症の予防法としては十分な水分補給を行うことが基本となるが、近年アセチルシステインやアスコルビン酸の有用性が報告されている。また、緊急造影検査の場合、造影剤腎症の予防法として生理食塩液の代わりに炭酸水素ナトリウム溶液を使用する方法や造影剤投与直前の 5% グルコース溶液の急速動注などが提唱されている。

造影剤腎症の定義とその予後

造影剤腎症の定義は確定していないが、近年良く使われる定義は以下の様である。

検査前に比べ血清クレアチニン値(以下 sCr)が 0.5mg/dL 以上増加、あるいは 25%以上の増加 (造影剤投与後 48 ~ 72 時間後)

透析を必要とする急性腎不全

(造影剤投与後 5 日以内)

造影剤による腎障害の作用起点は尿細管と考えられているが、定義は sCr など糸球体機能を指標にしている。

瀬尾らⁱは冠動脈造影および血管形成術を施行した 617 症例で腎機能悪化例(造影剤投与後 sCr が 0.5mg/dL 以上増加と定義)における sCr の時間的推移を検討した結果、sCr の増加は主に 24 ~ 72 時間後に観察され、7 日後には前値に回復したと報告している。

造影剤腎症と定義される腎機能障害はその多くが一過性であり、腎障害そのものが問題になる事例は少ないと考えられるが、院内死亡率が高いことや長期予後が不良となることが知られている。Levy らⁱⁱは 1987 年から 1989 年に施行した造影検査 16,248 例(血管造影、造影 CT、その他の造影検査)で造影剤腎症(検査後 2 日以内に sCr 25%以上の増加または 2mg/dL 以上の増加と定義)を来した 183 例の予後について検討した。対照は年齢、造影剤投与前の腎機能が同じ程度で同様の造影検査後に造影剤腎症を来さなかった患者 174 例である。

院内死亡は造影剤腎症発現群で 34%と対照群の 7%に比し有意に高かった。そして、死亡原因は敗血症、出血、譫妄、呼吸不全等であった。造影剤腎症を契機として様々な合併症を引き起こすことが高い死亡率の原因であり、腎機能そのものが原因になることは少ないとしている。

造影剤腎症の発現機序

造影剤腎症の発現機序は必ずしも明確ではないが、造影剤の血管収縮作用などにより腎髄質が虚血に陥ること、および造影剤そのものの直接の細胞毒性による尿細管障害が原因とする説ⁱⁱⁱが支持されている。

造影剤腎症の発現頻度

造影剤腎症の発現頻度は造影剤腎症の定義、患者の腎機能の程度により大きく異なる。

Rosovsky ら^{iv}は造影剤投与前の sCr が 1.6mg/dL 以下の患者 228 例の血管造影後の造影剤腎症の発現頻度が『造影剤投与後 48 時間以内に sCr が投与前より 33%以上増加し、かつ、0.4mg/dL 以上増加したもの』という定義では 0%であるのに対して、『造影剤投与後 72 時間以内に検査前の sCr が 1.5mg/dL

未満の場合には投与後 25%を超える sCr の増加、1.5mg/dL 以上の場合には投与後 1.0mg/dL を超える sCr の増加』という定義では 4.3%であるとしている。

Davidson ら^vは造影剤腎症の定義を sCr 0.5mg/dL 以上の増加として、造影剤投与前の腎機能の程度で 2 つに区分して造影剤腎症の発現頻度を比較している。造影剤投与前の sCr が 1.2mg/dL 未満の患者 897 例では造影剤腎症の発現は 38 例 (4.2%) であるが、一方、造影剤投与前の sCr が 1.2mg/dL 以上の患者 247 例では造影剤腎症の発現は 27 例 (10.9%) であり、2 群間に有意差を認めたとしている。

造影剤腎症の危険因子

造影剤腎症の危険因子はかなり明らかになっており、危険因子がある場合はヨード造影剤を使用しない診断方法を選択することが基本とされる^{vi}が、必要な場合は色々な予防法を講じた上で検査することになる。

造影剤腎症の危険因子に関しては多くの報告があるが、Pannu ら^{vii}は 1966 年から 2006 年の関連文献をレビューして主な危険因子を抽出している(表 1)。

患者に起因する因子のうち糖尿病と慢性腎不全は最大の危険因子であり、これらの因子を持つ患者は持たない患者に比べて造影剤腎症の発現頻度が約 4 倍高くなるとしている。

また、循環血液量の減少は造影剤腎症の危険因子として広く認識されているが、臨床試験で直接評価されていない。間接的な証明として水分補給が造影剤腎症の低減に有効であることや利尿薬が有害な作用を示すことが挙げられるとしている。循環血液量の減少している状態として心原性ショック、大動脈内バルーンポンプ (IABP_Intraaortic Balloon Pumping) の使用、低血圧、慢性心不全、および 40%未満の左室駆出分画があり、造影剤腎症の危険因子とされている。

一方、患者に起因しない因子は造影剤の特性と使用量があるとしている。造影剤の特性の中で、浸透圧濃度あるいは粘稠度に関しては様々な研究があるが、造影剤腎症発現との関連性は低く、他の物理化学特性の違いが重要と考えられるとしている。

患者が複数の危険因子を有する場合の危険度の相加・相乗作用、あるいは危険因子個々の危険度の評価も関心がもたれており、危険因子のスコア化が試みられている。

Mehran ら^{viii}は 8,357 例のデータから危険因子を抽出しスコア化している。対象は過去 6 年間のコロンビア大学のデータベースから設定した基準に合致する冠動脈インターベンション症例である。該当した 8,357 例のうち 5,571 症例で造影剤腎症の予測スコアを設定し、残りの 2,786 例で作成したスコアの妥当性を検証した。多変量解析で 8 つの危険因子 (低血圧、大動脈内バルーンポンプ (IABP) の使用、慢性心不全、年齢>75 歳、貧血、糖尿病、造影剤量 100mL 毎、sCr または計算した GFR) が同定され、

表 1 造影剤腎症の危険因子

患者因子	非患者因子
<ul style="list-style-type: none"> 慢性腎不全 糖尿病 緊急/待機検査 IABPの使用 うっ血性心不全 年齢(高齢) 高血圧 貧血 低血圧 左室駆出分画40%未満 	<ul style="list-style-type: none"> 造影剤の物性 <ul style="list-style-type: none"> - 高浸透圧濃度 - イオン性 - 粘稠度 造影剤投与量

表 2 造影剤腎症の危険因子スコア

危険因子	点数
低血圧 <80mmHg(SBP)	5
IABP 検査前後24時間以内に装着	5
うっ血性心不全 NYHA /	5
高齢 >75歳	4
貧血症 Hマトリット;<39%(男)、<36%(女)	3
糖尿病	3
造影剤使用量	1/100mL
血清クレアチニン値 >1.5mg/dL	4
GFR計算値 <60mL/分/1.73 m ² :40-60,20-40,<20	2,4,6

各々点数化された(表2)

低血圧とは、収縮期血圧が80mmHg未満で、少なくとも1時間強心薬の治療を必要としたか、あるいは検査前後24時間以内に大動脈内バルーンポンプIABPを施行した患者と定義されている。うっ血性心不全とは、ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association: NYHA)が定めた基準で、と評価された場合あるいは肺水腫の既往のある患者と定義されている。造影剤使用量は、100mLごとに1点とされている。GFR計算値とは、血清クレアチニン値から計算式で算出した仮定の糸球体濾過値である。60mL/分/1.73m²未満を危険因子として、40-60 mL/分/1.73 m²は2点、20-40 mL/分/1.73 m²は4点、20 mL/分/1.73 m²未満は6点を割り当てている。スコアとしては血清クレアチニン値か計算したGFRかを選択することになる。

個々の患者の危険因子を合計して危険因子スコアとして便宜上4つのグループ(危険度が低い=点数5点以下、中等度=6-10点、高い=11-16点、大変高い=16点以上)に分け、グループ毎の造影剤腎症発現頻度と相関付けを行った(表3)

危険因子スコアを検証用の2,786例に当てはめると、相関係数0.67と良い相関が得られ、冠動脈インターベンション後の造影剤腎症を予測する簡便なツールになるとしている。この研究の限界は、検査前後の水分補給量、タンパク尿、尿量、腎毒性のある薬剤に関しては評価していないことが挙げられている。

造影剤腎症の予防法

Morcos⁶は造影剤腎症の予防法を造影剤の種類と用量、水分補給、血液濾過、薬理学的方法にまとめているので、他の文献も参考にして各項目の最近の情報を紹介する。

1 造影剤の用量

Cigarroaら^{ix}は使用する造影剤量を計算式で算出して造影剤総量を制限することが造影剤腎症の予防に有効であることを示した。対象は1978年から1988年に心血管造影を施行された3,322例のうち、検査前のsCrが1.8mg/dL以上で透析をされていない患者115例である。

造影剤の最大使用量を以下の計算式で求めた。

$$\frac{5\text{mL (造影剤)} / \text{kg 患者体重 (上限は 300 mL)}}{\text{血清クレアチニン値 sCr (mg/dL)}}$$

例えば、体重が50kgでsCrが1.5mg/dLの患者では、5mL×50kg÷1.5mg/dL 167mLと計算される。

計算した造影剤以下で検査を終えたのは86例(グループ1)で平均造影剤使用量は107±39mL、超えたのは29例(グループ2)で平均造影剤使用量は172±36mLであった。使用した造影剤はジアトリゾ酸(イオン性造影剤)で患者は十分な水分補給を受けた。造影剤腎症(検査後5日間までにsCrが検査前に比べ1.0mg/dl以上の増加と定義)の発現頻度は、グループ1では2%とグループ2の21%に比べ有意に低く、造影剤使用量の制限が造影剤腎症の予防に有効としている。

2 造影剤の種類

Morcos⁶は推奨する造影剤として等浸透圧濃度または低浸透圧濃度の非イオン性造影剤としている。

表3 危険因子スコアと造影剤腎症

スコア	腎症頻度	透析頻度
5	7.5%	0.04%
6から10	14.0%	0.12%
11から16	26.1%	1.09%
16	57.3%	12.6%

最近、造影剤腎症に関して一定の基準で研究された論文を集めて解析する手法を用いて、造影剤の種類によって造影剤腎症の発現頻度に差がないかどうか検討されている。

Sharma ら^xは一定の基準を満たす 9 試験 (9 文献) 560 例で造影剤間の造影剤腎症発現頻度を比較している。採用された試験のほとんどは薬理学的方法 (細胞保護薬) で紹介するアセチルシステイン (ムコフィリンなど) の有効性を確認する試験である。解析対象はアセチルシステインの投与されていない対照群の症例を使用している。

9 つの試験で使用された造影剤はイオパミドール、イオヘキソール、イोजキサノール、イオプロミド、イオキシラン、イオメプロールで、このうち症例の多いイオパミドール、イオヘキソール、イोजキサノールの 3 製剤について製剤間の違いを解析している。

造影剤腎症 (検査後 48-72 時間の sCr 0.5 mg/dL 以上または 25%以上の増加と定義) の発現頻度はイオパミドールおよびイोजキサノールが他剤に比べ有意に低かったとしている。

Solomon^{xi}は一定の基準を満たす 17 試験 (17 文献) 1,365 例で造影剤間の造影剤腎症発現頻度を比較している。結論は Sharma らの報告¹⁰と同様で、造影剤腎症の発現頻度はイオパミドールおよびイोजキサノールが他剤に比べ有意に低かったとしている。

また、Solomon ら^{xii}は基準を少し変えて 22 文献、3,112 例でデータを解析している。全体の造影剤腎症発現頻度は 13.5% (421 例/3,112 例) で、イオパミドールの造影剤腎症発現頻度は 9.0% (59 例/652 例) と最も低かったとしている。

また、米国食品医薬品局 FDA の副作用報告制度のデータの解析も行っており、イオパミドールが他の造影剤に比べて造影剤腎症を引き起こしにくいことが示されたとしている。

) - 水分補給

Morcos⁶は造影剤腎症の予防法として水分補給の有用性は確立しているが、投与量・投与期間に関しては定まったものがないとしている。

これまでの報告から根拠の明確なものとして、投与経路は静脈内投与 (経口投与は効果を確認した試験がない) 投与量は明確でないが 1 時間当たり 1mL/kg 以上、投与期間は検査の数時間 (少なくとも 4 時間) 前から検査後 12 時間までよりも長く、輸液の種類は 0.45%食塩液よりも 0.9%食塩液の方が良く、利尿薬との併用はしない等が挙げられている。

生理食塩液を使用する水分補給法の欠点として心不全、緊急時には適応できないことを指摘している。

Trivedi ら^{xiii}は生理食塩液による水分補給が造影剤腎症の予防に有効であると立証されていないとして、心臓カテーテル検査を施行した 53 例 (平均 sCr 1.2±0.3mg/dL) で水分補給の効果を検討した。水分補給群 27 例は生理食塩液を検査の 12 時間前から 24 時間、1 時間当たり 1mL/kg 投与した。対照 26 例は水分の静脈内投与なしで経口による水分摂取を制限しない群とした。急性腎不全 (検査後 48 時間以内に sCr が 0.5mg/dL 以上の増加と定義) の発現は、水分補給群では 27 例中 1 例 (3.7%) であり、対照群の 26 例中 9 例 (34.6%) に比べ有意に低かった。

Mueller ら^{xiv}は輸液の種類の違いによる造影剤腎症予防効果を検討している。対象は、腎機能が正常な冠動脈インターベンション症例で、685 例は生理食塩液を投与され、698 例は 0.45%食塩液 + 5%グルコース溶液を投与された。輸液は 1 時間当たり 1mL/kg を造影剤投与前後 24 時間行っている。造影剤腎症 (造影剤投与後 24 時間または 48 時間以内の sCr0.5mg/dL 以上の増加と定義) は生理食塩液投与群で 5 例 (0.7%) に対し 0.45%食塩液 + 5%グルコース溶液群で 14 例 (2.0%) の発現で群間に有意差を認めている。

Solomon ら^{xv}は、輸液と利尿薬の併用効果について検討している。対象は、心血管造影検査を受けた慢性腎不全患者 (sCr が 1.6mg/dL を超える) 78 例である。輸液は 0.45%食塩液を 1 時間当たり 1mL/kg を造影剤投与前後 24 時間行っている。

輸液単独群は 28 例、マンニトール併用群は 25 例、フロセミド併用群は 25 例で造影剤腎症 (造影剤投与後 48 時間以内の sCr0.5mg/dL 以上の増加) の発現頻度を比較している。造影剤腎症は輸液単独群で 3 例 (11%)、マンニトール併用群で 7 例 (28%)、そしてフロセミド併用群で 10 例 (40%) に発現した。輸液単独群の造影剤腎症発現頻度は利尿薬併用群に比べ有意に低く、この輸液プロトコールでは利尿薬の併用は有用性がないとしている。

) - 血液濾過

Morcos⁶ は血液透析に関しては「循環血液量を減少させ、造影剤による腎虚血障害を悪化させる」としているが、血液濾過に関しては造影剤腎症の予防に有用であるという報告がある^{xvi}と紹介している。対照は生理食塩液投与群で、血液濾過群は造影剤投与前 4-8 時間、造影剤投与後 18-24 時間にわたって補充液 1 時間当り 1,000mL で血液濾過を行った。造影剤腎症（造影剤投与前に比べ sCr が 25% を超えて増加と定義）の発現頻度は血液濾過群では 3 例（5%）、対照群では 28 例（50%）で有意差を認めている。また、院内死亡も血液濾過群では 1 例（2%）、対照群では 8 例（14%）であり、有意差を認めている。

5) - 薬理学的方法（細胞保護剤）

造影剤腎症の予防法として各種の血管拡張剤や細胞保護剤（抗酸化作用を有する薬剤）が検討されている。血管拡張剤は予防効果が証明されている薬剤がなく、細胞保護剤も効果ありとする報告と効果なしとする報告がある。

Tepel ら^{xvii} はアセチルシステインによる造影剤腎症(sCr が造影剤投与 48 時間後に 0.5mg/dL 以上増加と定義)の予防効果を確認するために腎機能障害のある患者(平均の sCr 2.4±1.3 mg/dL)を対象とし、イオプロミド 75mL を静注して、造影 CT を施行した。水分補給は、0.45%食塩液を 1 時間当り 1mL/kg を検査前後に各々 12 時間静注している。造影剤腎症の発現はアセチルシステイン投与群の 41 例中 1 例（2%）に対して、プラセボを投与された対照群は 42 例中 9 例（21%）で、有意差を認めたとしている。

この報告以降多くの追試があり、複数のメタアナリシスがある。最近のメタアナリシス^{xviii}では短期的な予防効果はあるが、長期予後の改善効果に関しては十分な検討がされていないと評価されている。他の抗酸化作用を有する薬剤に関しても研究が行われている。アスコルビン酸（ハイシーなど）はその 1 つである。炭酸水素ナトリウム溶液（メイロン）は尿細管の環境をアルカリ化することで活性酸素の産生を抑制すると考えられている。

Spargias ら^{xix} は sCr が 1.2mg/dL 以上で冠動脈造影あるいは冠動脈インターベンションが施行された患者 231 例を対象としてアスコルビン酸による造影剤腎症予防効果を検討した。アスコルビン酸は 118 例に投与され（遅くとも検査 2 時間前までに 3g、当日夜と翌日朝にそれぞれ 2g を経口投与）、対照群は 113 例でプラセボを投与された。造影剤腎症（検査後 2 日から 5 日の間に sCr 0.5mg/dL 以上の増加あるいは 25% 以上の増加と定義）の発現頻度はアスコルビン酸群では 11 例（9%）であり、対照群の 23 例（20%）に比べ有意に低かったとしている。

) 緊急検査での予防法

造影剤腎症の予防の基本は生理食塩液による水分補給であるが、少なくとも造影剤投与 4 時間前から開始しないと効果がなく、緊急検査には適応できない⁶としている。最近、緊急時に適応できる方法がいくつか検討されている。

Merten ら^{xx} は生理食塩液の代わりに炭酸水素ナトリウム溶液を用いることで、検査 1 時間前からの水分補給で有効としている。対象は造影剤投与前の sCr が 1.1mg/dL 以上で安定している患者で、心臓カテーテル検査 97 例、造影 CT 9 例、その他の検査あるいはインターベンション症例 13 例の 119 例である。炭酸水素ナトリウム溶液はメイロン 84 154mL を 5% グルコース溶液 846mL に加え調整した。対照は 0.9% の濃度で塩化ナトリウムを含む 5% グルコース溶液である。水分補給のプロトコールは、造影剤投与前 1 時間は 1 時間当り 3mL/kg、造影剤投与中から造影剤投与後 6 時間は 1 時間当り 1mL/kg を点滴投与としている。造影剤腎症（造影剤投与後 2 日以内に sCr が 25% 以上増加と定義）は、炭酸水素ナトリウム群では 60 例中 1 例（1.7%）、対照群では 59 例中 8 例（13.6%）に発現し有意差を認めたとしている。

Clavijo ら^{xxi} は造影剤投与直前に 5% グルコース溶液 1L を動脈内投与する方法が造影剤腎症の予防に有効としている。対象は冠動脈インターベンションを施行したクレアチンクリアランス 60mL/分以下の患者 976 例である。144 例は造影剤投与直前に大腿動脈のシースから 5% グルコース溶液 1L を 5 分で急速注入された。残り 832 例は主治医が選択した造影剤腎症予防法を施行された（内容は不明）。

造影剤腎症（造影剤投与後 24-72 時間の sCr0.5mg/dL 以上の増加と定義）は、5%グルコース溶液投与群では 2 例（1.4%）、対照群では 47 例（5.7%）に発現し、有意差を認めている。造影剤投与前に十分な水分補給ができない症例に対して 5%グルコース溶液の動注が有用であるとしている。

参考文献

-
- i 瀬尾俊彦、林孝浩、小竹親夫：腎不全患者における造影剤の安全性に関する検討、*Jpn J Interv Cardiol* 9 : 666-670, 1994
- ii E. M. Levy, C. M. Viscoli, R. I. Horwitz : The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275,19:1489-1494, 1996
- iii J.-M. Idée, E. Lancelot, E. Pines : Prophylaxis of iodinated contrast media-induced nephropathy A pharmacological point of view. *Invest Radiol* 39 : 155-170, 2004
- iv M. A. Rosovsky, H. Rusinek, A. Borenstein : High-dose administration of nonionic contrast media : A retrospective review. *Radiol* 200 : 119-122, 1996
- v C. J. Davidson, M. Hlatky, K. G. Morris : Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 110,2 : 119-124, 1989
- vi S. K. Morcos : Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. *Clin Radiol* 59 : 381-389, 2004
- vii N. Pannu, N. Wiebe, M. Tonelli, : Prophylaxis strategies for contrast- induced nephropathy. *JAMA* 295,23 : 2765-2779, 2006
- viii R. Mehran, E. V. Aymong, E. Nikolsky, : A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44,7 : 1393-1399, 2004
- ix R. G. Cigarroa, R. A. Lange, R. H. Williams : Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 86 : 649-652, 1989
- x S. K. Sharma, A. Kini : Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: Pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc* 65,3 : 386-393, 2005
- xi R. Solomon : The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy : A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int.* 68 : 2256-2263, 2005
- xii R. Solomon, W. DuMouchel : Contrast Media and Nephropathy: Findings From Systematic Analysis and Food and Drug Administration Reports of Adverse Effects. *Invest.Radiol.*41,8 : 651-660, 2006
- xiii H. S. Trivedi, H. Moore, S. Nasr : A Randomized Prospective Trial to Assess the Role of Saline Hydration on the Development of Contrast Nephrotoxicity. *Nephron*93,1 : c29-c34, 2003
- xiv C. Mueller, G. Buerkle, H. J. Buettner : Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch.Intern.Med.* 162,3 : 329-336, 2002
- xv R. Solomon, C. Werner, D. Mann : Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *New Eng.J.Med.*331, 21 : 1416-1420, 1994
- xvi G. Marenzi, I. Marana, G. Lauri : The prevention of radiocontrast -agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N.Engl.J.Med.* 349,14 : 1333-1340, 2003
- xvii M. Tepel, M. V. D. Giet, C. Schawarzfled : Prevention of radiographic-

contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine.

N Eng J Med 343 : 180-184, 2000

^{xviii} R. Liu, D. Nair, J. Ix : N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy . A Systematic Review and Meta-analysis.

J Gen Intern Med. 20, 2 : 193-200, 2005

^{xix} K. Spargias, E. Alexopoulos, S. Kyrzopolos : Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. Circulation 110 : 2837-2842, 2004

^{xx} G. J. Merten, W. P. Burgess, L. V. Gray : Prevention of contrast -induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 291,19 : 2328-2334, 2004

^{xxi} L. C. Clavijo, T. L. Pinto, P. K. Kuchulakanti : Effect of a rapid intra-arterial infusion of dextrose 5% prior to coronary angiography on frequency of contrast-induced nephropathy in high-risk patients.

Am. J.Cardiol.97,7 : 981-983, 2006