



Title	低浸透圧ヨード造影剤の副作用(第1報)
Author(s)	片山, 仁; 桑鶴, 良平; 住江, 寛俊 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(6), p. 632-642
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16037">https://hdl.handle.net/11094/16037</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 低浸透圧ヨード造影剤の副作用（第1報）

1) 順天堂大学医学部放射線医学教室

2) 順天堂浦安病院放射線科

片山 仁<sup>1)</sup> 桑鶴 良平<sup>1)</sup> 住江 寛俊<sup>1)</sup> 住 幸治<sup>2)</sup>

（平成2年7月10日受付）

（平成2年10月11日最終原稿受付）

### Adverse Reactions to Low Osmolar Iodine Contrast Media

Hitoshi Katayama<sup>1)</sup>, Ryohei Kuwatsuru<sup>1)</sup>, Hirotoshi Sumie<sup>1)</sup> and Yukiharu Sumi<sup>2)</sup>

1) Department of Radiology, School of Medicine, Juntendo University

2) Department of Radiology, Juntendo Urayasu Hospital

---

Research Code No. : 502

---

Key Words : Adverse reaction, Contrast media,  
Low osmolar iodine contrast media

---

From January 1989 to December 1989, we performed a prospective survey of adverse reactions to contrast media at three institutes of Juntendo University. We collected a total of 4365 case cards during the period. Low osmolar iodine contrast media were given in all but one case. Procedures using contrast media included computed tomography, intravenous urography, arteriography, venography and myelography.

The overall incidence of adverse reactions was 6.6%, and there were no severe or fatal reactions. The incidence of adverse reactions was about the same in both sexes. However, in males, the incidence was higher in the fifth decade, and in females, it was higher in the third and seventh decades. There was no relation between the dose of contrast medium and adverse reactions. Intravenous bolus injections caused adverse reactions more often, followed by intra-arterial injections and then usual intravenous injections.

The incidence of adverse reactions in patients with a history of allergy or previous reactions was higher. Pretesting was performed in 48.9% of the cases.

#### 1. はじめに

造影剤に対する副作用調査は、以前より数多くの報告がある。しかしその多くが高浸透圧造影剤についてであり、低浸透圧造影剤に関する大規模な調査はわずかに Katayama ら<sup>1)</sup>の報告があるのみである。今回の低浸透圧造影剤に対する副作用調査では、総数が4,365例と少ない症例ではあるが、それらの症例に対して副作用の定義や大規模な調査の困難さも含めて様々な視点から副作用に関する考察を行った。

#### 2. 対象と方法

調査対象は、1989年1月より1989年12月までの1年間に順天堂大学附属順天堂医院本館、新館、及び浦安病院で施行した造影検査の内、調査可能であった4,365例である。この3施設では、放射線診療内容がかなり異なっており、特に新館では神経放射線学的検査が主である。

対象とした検査は、CT 3,408例、動脈造影162例、静脈造影149例、経静脈性尿路造影619例、脊髄造影16例、未記入16例である。造影剤は、CT で

Table 1 The examinations and different contrast media

	CT	IP	Arteriography	Venography	Myelography
iopamidol 370	19	0	5	96	0
iopamidol 300	3,383	533	98	26	0
iohexol 300	5	86	0	0	0
iohexol 240	1	0	0	0	0
ioxaglate 320	0	0	56	25	0
metrizamide	0	0	1	2	0
iotrolan 240	0	0	2	0	16
others	0	0	0	0	0
Total	3,408	619	162	149	16

Five cases were performed arteriography and venography at the same examination.

Drop out : 16 cases

は iopamidol 300を、血管造影では ioxaglate 320, iopamidol 300及び iopamidol 370を、経靜脈性尿路造影では iopamidol 300と iohexol 300を、脊髄造影では iotrolan 240を主に使用した(Table 1)。

調査方法は、調査用紙を作製し各造影検査毎に記入した。主な調査項目は、年齢、性、身長、体重、対象疾患、造影剤使用歴及び副作用の有無、アレルギー歴、造影剤テストの有無、前投与薬の有無、造影剤注入部位、注入法、造影剤の種類、投与量、副作用発現の有無、時間及び程度、副作用の自覚的及び多覚的症状、副作用に対する治療の有無などである。特に中枢神経系への副作用の有無についても項目を設け検討した。中枢神経系の副作用としては、頭痛、頸部痛、背部痛、めまい、意識障害、痙攣、脳波異常、しひれ感、麻痺などの項目を設けた。この調査用紙は、内容的に Katayama ら<sup>1)</sup>が全国調査で使用したものに一部変更を加えたものである。

調査データは、コンピュータに入力され解析を行った。使用したコンピュータは富士通 M760/4で、ソフトは ANALYST 統計パッケージを用いた。

### 3. 結 果

#### ① 副作用発生頻度について (Table 2, 3)

Table 2 に各施設毎及び、合計した副作用発生頻度を示した。Institute A は、順天堂大学附属順天堂医院本館を、Institute B は、順天堂大学附属順天堂医院新館を、Institute C は、順天堂浦安病

Table 2 Adverse reactions by each institute

	Total Cases	Adverse reaction(+)	Percentage
A	2,128	232	10.9%
B	533	31	5.8%
C	1,688	23	1.4%
Unknown	16	1	0.0%
Total	4,365	287	6.6%

Institute A : Juntendo University Hospital Devision 1  
 Institute B : Juntendo University Hospital Devision 2  
 Institute C : Juntendo Urayasu Hospital

Table 3 Adverse reactions by gender

	Male	Female	Total
Total cases	2,369	1,965	4,334
Cases of A.R.	155	131	286
Percentages	6.5%	6.7%	6.6%
Sensation of warmth or heat	107(4.5%)	92(4.7%)	199(4.6%)
Nausea	23(1.0%)	19(1.0%)	42(1.0%)
Vomiting	11(0.5%)	5(0.3%)	16(0.4%)
Itching	5(0.2%)	9(0.5%)	14(0.3%)
Urticaria	8(0.3%)	10(0.5%)	18(0.4%)
Flushing	2(0.1%)	1(0.1%)	3(0.1%)
Vascular pain	2(0.1%)	2(0.1%)	4(0.1%)
Sneezing	9(0.4%)	5(0.3%)	14(0.3%)
Cough	1(0.0%)	3(0.2%)	4(0.1%)
Chest pain	1(0.0%)	0(0.0%)	1(0.0%)
Palpitation	1(0.0%)	2(0.1%)	3(0.1%)
Others	1(0.0%)	3(0.2%)	4(0.1%)

Drop out : 31 cases (1 adverse reaction case)

A.R. : Adverse Reaction

院を表わしている。3施設を合わせた副作用発生頻度は6.6%であるが、施設別では1.4%~10.9%とばらつきが見られた。

副作用の症状では、熱感が最も多く4.6%で次いで嘔気が1.0%，皮疹，嘔吐が0.4%，搔痒感，くしゃみが0.3%の頻度であった(Table 3)。中枢神経系への副作用は1例も認めなかった。又、入院を必要とする重度の副作用はなかった。

② 性、年齢別副作用発生頻度について(Table 3, 4)

性別の副作用の発生頻度は男性6.5%，女性6.7%で男女差は見られなかった。副作用の内、熱感が男性4.5%，女性4.7%と圧倒的に多く、これを除くと両者の副作用は各々2.0%，2.0%であった(Table 3)。又、男女により副作用の症状別発生頻度に大きな差はなかった。

年齢別の副作用の頻度は男女共、70歳以上で発生が少なく、男性では40歳代に、女性では20歳代、60歳代で副作用の発生頻度が多かった(Table 4)。

Table 4 Adverse reactions by age

	Male			Female		
	Total	Adverse reaction(+)	Percentage	Total	Adverse reaction(+)	Percentage
0-9	26	2	7.7%	23	0	0.0%
10-19	69	5	7.2%	74	6	8.1%
20-29	154	12	7.8%	164	15	9.1%
30-39	237	17	7.2%	221	9	4.1%
40-49	399	35	8.8%	380	23	6.1%
50-59	606	37	6.1%	447	30	6.7%
60-69	499	33	6.6%	390	38	9.7%
70-79	275	10	3.6%	188	10	5.3%
80-	62	3	4.8%	37	0	0.0%
unknown	42	1	2.4%	41	0	0.0%
Total	2,369	155	6.5%	1,965	131	6.7%

Drop out : 31 cases (1 adverse reaction case)

Table 5 Adverse reactions by radiologists

Radiologists*	T. T.	M. S.	A. H.	R. K.	T. M.	K. Y.	Y. S.	F. T.
Total cases	456	297	250	449	507	104	717	812
Cases of A.R.	8	115	4	90	12	0	10	11
Percentages	1.8%	38.7%	1.6%	20.0%	2.4%	0.0%	1.4%	1.4%
Sensation of warmth or heat	1(0.2%)	105(35.4%)	1(0.4%)	73(16.3%)	4(0.8%)	0(0.0%)	3(0.4%)	1(0.1%)
Nausea	3(0.7%)	4(1.3%)	3(1.2%)	7(1.6%)	3(0.6%)	0(0.0%)	3(0.4%)	5(0.6%)
Vomiting	0(0.0%)	1(0.3%)	1(0.4%)	3(0.7%)	2(0.4%)	0(0.0%)	5(0.7%)	1(0.1%)
Itching	1(0.2%)	1(0.3%)	0(0.0%)	2(0.4%)	1(0.2%)	0(0.0%)	1(0.1%)	0(0.0%)
Urticaria	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(0.7%)	3(0.6%)	0(0.0%)	1(0.1%)	4(0.5%)
Flushing	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vascular pain	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
Sneezing	0(0.0%)	2(0.7%)	0(0.0%)	4(0.9%)	4(0.8%)	0(0.0%)	1(0.1%)	3(0.4%)
Cough	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Chest pain	0(0.0%)	1(0.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
Others	0(0.0%)	2(0.7%)	0(0.0%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

\*Radiologists who recorded over one hundred sheets.

③ 記入医師別副作用発生頻度について (Table 5)

100症例以上記入した放射線科医による副作用発生頻度を比較すると、0%から38.7%と各記入医師により副作用発生頻度に非常にバラツキがあった。しかし、副作用発生頻度が38.7%, 20.0%と高い2人の医師の副作用の内容を副作用の種類別に見ると熱感が圧倒的に多く、これを除くとそ

れぞれ3.4%と3.8%に減少し、他の医師とほぼ同程度になった。

④ 造影剤投与量と副作用発生頻度について (Table 6, 7)

造影剤の総投与量別の副作用の発生頻度は20ml以下で5.2%, 51~100mlで5.4%, 101~150mlで6.1%と低かったのに対し、21~50ml, 151~200ml, 201~250mlでそれぞれ14.2%, 15.0%,

Table 6 Adverse reactions by dose of contrast media

	-20ml	21-50ml	51-100ml	101-150ml	151-200ml	201-250ml	250ml-
Total cases	58	572	3,614	66	20	7	2
Cases of A.R.	3	81	195	4	3	1	0
Percentages	5.2%	14.2%	5.4%	6.1%	15.0%	14.3%	0%
Sensation of warmth or heat	0(0.0%)	54(9.4%)	139(3.8%)	2(3.0%)	3(15.0%)	1(14.3%)	0(0.0%)
Nausea	2(3.4%)	14(2.4%)	26(0.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vomiting	3(5.2%)	1(0.2%)	12(0.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Itching	0(0.0%)	7(1.2%)	6(0.2%)	1(1.5%)	0(0.0%)	0(0.1%)	0(0.0%)
Urticaria	0(0.0%)	6(1.0%)	11(0.3%)	2(3.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Flushing	0(0.0%)	2(0.3%)	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vascular pain	0(0.0%)	0(0.0%)	4(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Sneezing	0(0.0%)	2(0.3%)	12(0.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Cough	0(0.0%)	2(0.3%)	2(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Chest pain	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	0(0.0%)	0(0.0%)	3(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Others	0(0.0%)	2(0.3%)	2(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

Drop out : 26 cases

Table 7 Adverse reactions by ml/kg

	0.1-1.0	1.1-2.0	2.1-3.0	3.1-4.0	4.1-5.0	5.1-(ml/kg)
Total cases	614	2,582	623	27	8	4
Cases of A.R.	76	153	28	4	1	0
Percentages	12.4%	5.9%	4.5%	14.8%	12.5%	0.0%
Sensation of warmth or heat	56(9.1%)	107(4.1%)	19(3.0%)	4(14.8%)	1(12.5%)	0(0.0%)
Nausea	14(2.3%)	24(0.9%)	2(0.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vomiting	3(0.5%)	9(0.3%)	2(0.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Itching	6(1.0%)	3(0.1%)	2(0.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Urticaria	4(0.7%)	6(0.2%)	5(0.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Flushing	2(0.3%)	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vascular pain	1(0.2%)	1(0.0%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Sneezing	0(0.0%)	11(0.4%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Cough	0(0.0%)	2(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Chest pain	0(0.0%)	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	0(0.0%)	3(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Others	1(0.2%)	1(0.0%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

Drop out : 507 cases

14.3%と高い発生頻度を示した(Table 6)。体重比投与量別では、0.1~1.0ml/kg, 3.1~4.0ml/kg, 4.1~5.0ml/kgで各々12.4%, 14.8%, 12.5%と高かったが、1.1~2.0ml/kg, 2.1~3.0ml/kgで各々5.9%, 4.5%と低頻度であった。

しかし熱感を除くと0.1~1.0ml/kg投与で3.3%, 1.1~2.0ml/kg投与で1.8%, 2.1~3.0ml/kg

投与で1.4%, 3.1ml/kg以上の投与で0%と全体に低頻度になった(Table 7)。

⑤ 造影剤の注入方法と副作用発生頻度について(Table 8)

造影剤注入方法別では、急速静注法で8.1%と発生頻度が最も多く、動注法で5.9%, 静注法で4.0%の順であった。他の注入法では副作用発生頻度は

Table 8 Adverse reactions by mode of administration of contrast media

	Bolus	IV	DIV	Bolus+DIV	IA	SI	Others
Total cases	3,265	200	422	299	153	16	1
Cases of A.R.	264	8	4	3	9	0	0
Percentages	8.1%	4.0%	0.9%	1.0%	5.9%	0.0%	0.0%
Sensation of warmth or heat	189(5.8%)	2(1.0%)	0(0.0%)	1(0.3%)	8(5.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Nausea	38(1.2%)	3(1.5%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vomiting	13(0.4%)	2(1.0%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Itching	11(0.3%)	2(1.0%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Urticaria	13(0.4%)	1(0.5%)	2(0.5%)	2(0.7%)	1(0.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Flushing	1(0.0%)	1(0.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vascular pain	3(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Sneezing	14(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Cough	4(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Chest pain	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	3(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Others	4(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

Drop out : 9 cases Bolus : Bolus Injection,

IV : Intravenous Injection

DIV : Drip Intravenous Injection, IA : Intraarterial Injection

SI : subarachnoid Injection

Table 9 Different contrast media and incidence of adverse reactions

	iopamidol 370	iopamidol 300	iohexol 300	iohexol 240	ioxaglate 320	metrizamide	iotrolan 240	Others
Total cases	120	4,042	91	1	70	3	16	21
Cases of A.R.	3	233	32	0	18	0	0	1
Percentages	2.5%	5.8%	35.2%	0.0%	25.7%	0.0%	0.0%	4.8%
Sensation of warmth or heat	2(1.7%)	158(3.9%)	25(27.5%)	0(0.0%)	13(18.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(4.8%)
Nausea	0(0.0%)	36(0.9%)	1(1.1%)	0(0.0%)	5(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vomiting	0(0.0%)	15(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Itching	1(0.8%)	10(0.2%)	1(1.1%)	0(0.0%)	2(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Urticaria	1(0.8%)	14(0.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	3(4.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Flushing	0(0.0%)	2(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vascular pain	0(0.0%)	2(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Sneezing	0(0.0%)	12(0.3%)	2(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Cough	0(0.0%)	3(0.1%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Chest pain	0(0.0%)	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	1(0.8%)	2(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Others	0(0.0%)	3(0.1%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

High osmolar contrast media (meglumine diatrizoate) was given in one case.

Table 10 Adverse reactions by each examination

	CT	IP	Arteriography	Venography	Myelography
Total cases	3,408	619	162	149	16
Cases of A.R.	207	59	10	12	0
Percentages	6.1%	9.5%	6.2%	8.1%	0.0%
Sensation of warmth or heat	136(4.0%)	48(7.8%)	9(5.6%)	7(4.7%)	0(0.0%)
Nausea	34(1.0%)	3(0.5%)	0(0.0%)	5(3.4%)	0(0.0%)
Vomiting	14(0.4%)	1(0.2%)	0(0.0%)	1(0.7%)	0(0.0%)
Itching	9(0.3%)	2(0.3%)	0(0.0%)	3(2.0%)	0(0.0%)
Urticaria	12(0.4%)	3(0.5%)	1(0.6%)	3(2.0%)	0(0.0%)
Flushing	2(0.1%)	0(0.0%)	1(0.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Vascular pain	2(0.1%)	0(0.0%)	1(0.6%)	1(0.7%)	0(0.0%)
Sneezing	13(0.4%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Cough	3(0.1%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Chest pain	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	2(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Others	3(0.1%)	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

Drop out : 11 cases

いずれも 1%以下であった。

#### ⑥ 造影剤の種類と副作用発生頻度について (Table 9)

造影剤の種類別副作用の発生頻度は、iohexol 300が35.2%, ioxaglate 320が25.7%と高かった。しかし、熱感を除いた発生頻度は、iohexol 300が7.7%, ioxaglate 320が7.1%と減少した。iopamidol 300は5.8%の副作用発生頻度で、熱感を除くと1.9%であった。これらの造影剤は検査による使い分けがあるため一概に論ずる事はできない。例えば順天堂大学附属順天堂医院本館では、経静脈性尿路造影では、iopamidol 300とiohexol 300の両者が使用されており、それぞれの副作用発生頻度は17.5% (25/143), 36.9% (31/84) であった。しかし、さらに医師別の要素を加味すると、iohexol 300はほとんど一人の医師により投与されており、その医師のiopamidol 300とiohexol 300の副作用の発生頻度は、41.5% (22/53) と39.7% (31/78) でほぼ同じ頻度であった。又、順天堂大学附属順天堂医院本館においてはioxaglate 320は主として血管造影で使用されており、静脈造影で40% (10/25), 動脈造影で15.6% (8/55) の副作用発生頻度であった。しかし他の造影剤は両検査共5例ずつしか使用されておらず比較

検討は難しい。

#### ⑦ 検査法と副作用発生頻度について (Table 10)

各検査法別の副作用発生頻度は、経静脈性尿路造影が9.5%と最も高く、次いで静脈造影が8.1%であった。これに対し脊髄達影は0%と低かった。

#### ⑧ 副作用発生時期について (Table 11)

副作用発生時期は、造影剤注入中に圧倒的に多く223例で、5分以内が36例、5~10分が10例、未記入が18例であった。それぞれの内訳では、造影剤注入中の副作用は熱感が圧倒的に多く80.7%で、次いで嘔気が9.4%を占めていた。造影剤注入後5分以内では、嘔気が41.7%と最も多く、皮疹が25.0%，熱感、嘔吐、くしゃみが16.7%であった。造影剤注入後5~10分では、蕁麻疹が60.0%と多く、嘔気が30.0%，嘔吐、搔痒感が20.0%の順であった。

#### ⑨ 造影剤使用歴及びアレルギー歴と副作用発生頻度について (Table 12, 13)

造影剤投与による副作用の既往のあったものは、今回の造影剤投与によっても33.8%と高い発生頻度であった。それに対し以前の造影剤投与により副作用のなかったものは6.1%で、初回投与の

Table 11 Onset time of adverse reactions of contrast media

	During Administration	Within 5 Minutes	5-10 Minutes
Total cases	223	36	10
Sensation of warmth or heat	180(80.7%)	6(16.7%)	0(0.0%)
Nausea	21(9.4%)	15(41.7%)	3(30.0%)
Vomiting	9(4.0%)	6(16.7%)	2(20.0%)
Itching	4(1.8%)	7(19.4%)	2(20.0%)
Urticaria	2(0.9%)	9(25.0%)	6(60.0%)
Flushing	2(0.9%)	1(2.8%)	1(10.0%)
Vascular pain	3(1.3%)	1(2.8%)	0(0.0%)
Sneezing	6(2.7%)	6(16.7%)	0(0.0%)
Cough	1(0.4%)	3(8.3%)	0(0.0%)
Chest pain	1(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	1(0.4%)	2(5.6%)	0(0.0%)
Others	4(1.8%)	0(0.0%)	1(10.0%)

Drop out : 18 cases

Many cases have several symptoms which developed either simultaneously or separately.

Events are counted separately.

Table 12 Adverse reactions in relation to the history of previous contrast media

	Total cases	Adverse reaction(+)	Percentage
Previous CM(+)	2,357	162	6.9%
Adverse reaction(+)	77	26	33.8%
Adverse reaction(-)	2,214	134	6.1%
Unknown	66	2	3.0%
Previous CM(-)	1,796	112	6.2%
Unknown	212	13	6.1%
Total	4,365	287	6.6%

CM : Contrast Media

6.2%とほぼ同じ発生頻度であった(Table 12)。又、アレルギー歴のないものは5.6%、アレルギー歴のあるものは25.0%の副作用発生頻度であり、アレルギー歴のあるものの副作用発生頻度が高かった。アレルギーの種別の発生頻度は、食物

Table 13 Adverse reactions in relation to allergy

	Total Cases	Adverse reaction(+)	Percentage
Allergy(-)	3,985	222	5.6%
Allergy(+)	240	60	25.0%
Atopy	9	0	0.0%
Asthma	24	4	16.7%
Hay Fever	37	11	29.7%
Drug	77	21	27.3%
Food	55	22	40.0%
The other	44	7	15.9%
Unknown	140	5	3.6%
Total	4,365	287	6.6%

40.0%、花粉症29.7%、薬27.3%、喘息16.7%、及びその他（内容不明のもの）15.9%であった。アレルギーの有無が不明の人の副作用発生頻度は3.6%と少なかった（Table 13）

⑩ プリテストと副作用発生頻度について（Table 14, 15）

プリテストを施行した症例は2,048例でその内176例（8.6%）に副作用を認めた。これに対しプリテストを施行しなかった症例は2,146例で105例（4.9%）に副作用を認めた。施設別に見ると順天堂大学附属順天堂医院本館では、全体に副作用発生頻度が高くテスト施行例で9.4%、テスト未施行例で21.1%とテスト未施行例の方が副作用発生頻度が高かったが、順天堂大学附属順天堂医院新館、順天堂浦安病院では、プリテストの有無による副作用発生頻度に顕著な差はなかった（Table 14）。

又、プリテスト陽性の7例については本試験では1例も副作用を認めなかった（Table 15）。

⑪ 副作用とその処置について（Table 16）

287例の副作用症例の内、263例（91.6%）が治療の必要のない軽度のものであり、23例（8.0%）

Table 14 Incidence of adverse reactions by pretest performed in each institute

Institute	Pretested	Adverse reaction(+)	Not Pretested	Adverse reaction(+)	Unknown	Adverse reaction(+)
A	1,686	158(9.4%)	323	68(21.1%)	119	6(5.0%)
B	317	18(5.7%)	198	13( 6.6%)	18	0(0.0%)
C	45	0(0.0%)	1,625	24( 1.5%)	18	0(0.0%)
Total	2,048	176(8.6%)	2,146	105( 4.9%)	155	6(3.9%)

Drop out : 16 cases

Table 15 Adverse reactions in pretested population

	Pretest-negative	Pretest-positive
Total Cases	2,041	7
Cases of A.R.	176	0
Percentages	8.6%	0.0%
Sensation of warmth or heat	128(6.3%)	0(0.0%)
Nausea	20(1.0%)	0(0.0%)
Vomiting	7(0.3%)	0(0.0%)
Itching	6(0.3%)	0(0.0%)
Urticaria	7(0.3%)	0(0.0%)
Flushing	2(0.1%)	0(0.0%)
Vascular pain	0(0.0%)	0(0.0%)
Sneezing	8(0.4%)	0(0.0%)
Cough	2(0.1%)	0(0.0%)
Chest pain	1(0.0%)	0(0.0%)
Palpitation	2(0.1%)	0(0.0%)
Others	4(0.2%)	0(0.0%)

Table 16 Adverse reactions and treatments

adverse reactions	
Mild	263
Moderate	23
Severe	0
Fatal	0
Unknown	1
Total	287

Mild: No treatment

Moderate: Some treatment was given and patient recovers in short time.

Severe: Hospitalization was required.

が現場での処置だけのものであった。入院を必要とする症例や死亡例は認めなかった。

#### 4. 考 察

##### 副作用の定義について

造影剤の副作用には様々な臨床症状があり、その分類は報告によりまちまちであるが、副作用の重症度による分類<sup>2)3)</sup>とアレルギーまたは特異体質性反応と非アレルギー反応に分ける分類<sup>4)5)</sup>の2つに大別される。

副作用の重症度による分類では、1) 軽度(治療の必要なないもの), 2) 中等度(現場での処置だけのもの), 3) 重度(入院の必要があるもの), 4) 死亡に分類するのが一般的であるが、今回の調

査では287例の副作用症例の内、1)が263症例、2)が23症例、1例未記入であり、3), 4)の重篤な副作用は認められなかった。Katayamaらの報告<sup>1)</sup>も168,363例の非イオン性造影剤使用症例で死亡例はわずかに1例のみ\*であり、重症例は76例であった。

一方、副作用をアレルギー反応と非アレルギー反応に分類すると、副作用を呈した287症例中46症例(16.0%)がアレルギー反応を呈した。その内訳は皮疹18例、搔痒感14例、くしゃみ14例であった。これに対し非アレルギー反応を呈したのは276例(96.2%)で、非アレルギー反応が圧倒的に多かったが、その中でも熱感が199例(69.3%)と約2/3を占めていた。熱感は、低浸透圧造影剤においてもその程度は減少したものかなりの症例で認められ最も多い副作用と考えられる。しかし、そのカテゴリーが曖昧であるのに加え患者及び調査医の主観に作用される面も多く、他の副作用とは一線を画して論ずるべきであろう。

以上の分類は造影剤投与後の急性反応に関してであるが、近年は投与後しばらくして生じる遅延型の反応が問題になっている<sup>6)~10)</sup>。それらは造影剤投与後1時間後から数日後にかけて発症するもので、皮疹、血管痛、感冒様症状、頭痛、嘔気、嘔吐、腹痛、耳下腺炎などの比較的軽い症状から、ショックをきたし稀には死に至る重篤なものまである。特に、皮疹や耳下腺炎は従来の高浸透圧造影剤よりも低浸透圧造影剤の方が発生頻度が高いという報告<sup>7)</sup>もあり今後より大規模な調査が望まれる。

##### 副作用発生頻度について

今回の調査による副作用の発生頻度は4,365中287例で6.6%であった。使用した造影剤は1例のみイオン性高浸透圧造影剤で、他は低浸透圧造影剤であり、ほぼ低浸透圧造影剤の副作用発生頻度を示していると思われる。イオン性高浸透圧造影剤の副作用頻度については、木本ら<sup>11)</sup>が10.5%(315/3,000), Colemanら<sup>5)</sup>が8.53% (853/10,000), Wittenら<sup>4)</sup>が6.8% (2,251/32,964),

\* 担当医により造影剤との因果関係は否定されている

Katayama ら<sup>12)</sup>が7.5% (2,523/33,440), Shehadi ら<sup>13)</sup>が4.73% (14,301/302,083)と報告している。対象症例が増える程、副作用発生頻度が減少する傾向がある。一方、非イオン性造影剤とイオン性造影剤を比較した Katayama ら<sup>11)</sup>の報告では、イオン性造影剤で12.66% (21,428/169,284), 非イオン性造影剤で3.13% (5,276/168,363)の副作用を認めており非イオン性造影剤の方が約1/4の発生率である。今回の調査では低浸透圧造影剤の副作用頻度としてはやや高い感がある。症例数が少ないが、現在も調査を継続中で、更に症例数を増やして検討したいと考えている。又、今回の調査では中枢神経系に対する副作用の有無についても検討したが、現時点では1例も経験していない。協力施設毎の副作用発生頻度を比較すると、各々10.9%, 5.8%, 1.4%と施設によりかなりの差が見られる。11施設が参加した Katayama ら<sup>12)</sup>の報告でも4.7%~15.2%と約10%の違いがあり多施設間による調査の難しさを表わしている。又、調査表を100例以上記入した医師別の副作用発生頻度は医師によりかなり差があり副作用の判定には記入医師の主観がかなり反映される事を示している。Shehadi<sup>14)</sup>は、副作用調査の成功のために政府関係機関、造影剤を使用する医師、病院、学会、製薬会社の協力が必要であるとしている。一方、Ansell<sup>2)</sup>はこのような調査の限界について言及し、大規模な調査により結果が正当化されるかどうか、及び充分な協力が得られたかどうかを知ることは難しいと述べている。長期にわたる調査においては副作用判定基準についての定期的な確認及び統一が必要であり、統計学的信頼性を高めるにはそれに加えやはり多くの症例を脱落少なく調査する必要があろう。今回の調査期間中に詳細な副作用用紙記入率は検討していないが、参考として調べた順天堂大学附属順天堂医院本館のCT検査における副作用調査用紙記入率は56.9% (1,792/3,145) であり、満足すべき数字とは言い難い。

#### 性・年齢別副作用発生頻度について

性別の副作用は男6.5%, 女6.7%で性差はなかった。その内訳についても性差はなかった。これは女性にやや発生頻度が多かった木本ら<sup>11)</sup>の報

告を除き、従来の報告<sup>1)~3)12)13)</sup>と同様である。

年齢別では男性で40歳代に、女性で20歳代及び60歳代に多かった。Shehadi ら<sup>13)</sup>は20~30歳代に多いと報告し、Katayama ら<sup>12)</sup>は40~60歳代に、木本ら<sup>11)</sup>は男性は40歳代、女性は20歳代、40歳代に多いと報告している。非イオン性造影剤とイオン性造影剤を比較した Katayama ら<sup>11)</sup>の報告では両群共20歳代に多く見られる。又、Ansell<sup>2)</sup>は中等度の副作用に年齢差はないが重篤な副作用は高齢者に多いとしている。これらの報告から年齢と副作用発生とに明瞭な関係はないと思われる。

#### 体重・投与量別副作用発生頻度について

投与量別副作用発生頻度は21~50ml, 151~200ml, 201~250mlの投与量で副作用発生頻度が高かった。151~200ml, 201~250ml投与症例では、例数が少なく詳細な検討は難しいが、21~50ml投与症例で副作用が多いのはこれらの症例の多くは急速静注する経静脈性尿路造影症例であり、投与量だけでなく投与速度も関係していると思われる。体重比投与量による比較でも同様の結果であり、0.1~1.0ml/kg, 3.1~4.0ml/kg, 4.1~5.0ml/kgの投与量で発生頻度が高かった。Witten ら<sup>4)</sup>の報告では投与量と副作用発生頻度の間に明らかな相関はなく、Katayama ら<sup>12)</sup>の報告では造影剤投与量が少ない程副作用が多い。又、投与量が多い方が副作用が多い報告もある<sup>11)</sup>。しかし重篤な副作用は少量投与によっても出現しており<sup>2)15)</sup>、投与量が少ないからといって安心することはできない。

#### 造影剤の投与法及び検査法と副作用発生頻度

造影剤の投与法による副作用の発生頻度は急速静注で8.1%と最も高く、動注が5.9%, 静注が4.0%, 点滴静注が0.9%であった。特に急速静注と動注は他の検査法に比べて熱感が多かった。静注の速度についての比較では、急速静注の方が副作用が多くいたという報告<sup>1)2)12)</sup>と点滴静注の方が副作用が多くいたという報告がある<sup>3)11)</sup>。一般に点滴静注の方が造影剤の投与量が多いためその因子も考慮に入れなければいけないが、注入速度が速い方が副作用、特に熱感の発生頻度が高いようである。検査法別でも、急速静注を行う事の多い

経静脈性尿路造影、静脈造影で熱感を主とする副作用発生が多く、少量の造影剤をゆっくりと投与する脊髄造影では、副作用発生が少なかった。

#### 造影剤の種類と副作用発生頻度

各造影剤毎の副作用発生頻度は、iopamidol 300 を除いては症例数が少ない事および、iopamidol 370はDSAに、iopamidol 300はCTに、iohexol 300はIPに、ioxaglate 320は血管造影に、iotrolan 240は脊髄造影に使用されるという使い分けもあり、現在の段階でははっきりとした違いを論ずる事はできない。しかし、経静脈性尿路造影検査におけるiopamidol 300とiohexol 300の副作用発生頻度はほぼ同程度であった。今後更に症例を積み重ねて検討していく予定である。

#### 副作用の発生時期

今回調査した造影剤投与後の急性の副作用の発生時期については、287例中223例(77.7%)が造影剤投与中に発生している。木本ら<sup>11)</sup>も、副作用発生は造影剤注入中ないし注入後5分以内に発生するものが多いとしている。又、Ansell<sup>2)</sup>は、造影剤による死亡例の多くは注入中もしくは5~10分後で心停止によるものが多いとしている。従って、造影剤投与中の注意深い観察が重要である。

#### 造影剤使用歴と副作用について

造影剤使用歴のある症例の副作用発生頻度は6.9%で、これを副作用なしと副作用ありに分けると、副作用のなかった症例では今回の副作用の発生頻度は6.1%であるのに対し、副作用のあった症例では33.8%と著明に増加している。この結果は、従来の報告<sup>3)4)11)</sup>と一致する。又、副作用発生は回数を重ねるにつれ重篤になるという報告<sup>2)</sup>と、必ずしもそうではないという報告<sup>4)</sup>がある。造影剤に対し重篤な副作用の既往のある症例に対しての造影剤の再投与に関するFisherらの調査<sup>15)</sup>では、殆どの放射線科医が副作用を経験していないが、稀に重篤な副作用の経験もある。死亡例は認めていない。これに対し、蕁麻疹や嘔気、嘔吐などの比較的軽症の副作用の既往のある症例に対する造影剤の再投与に関してのWittenら<sup>4)</sup>の報告では、121例中24例に副作用を認めている。121例中66例が蕁麻疹等アレルギー様の反応の既往で、そのう

ち23例に副作用を認めているのに対し、55例は嘔気、嘔吐の既往で、そのうち1例にのみ副作用を認めている。それらの副作用の中には重篤な副作用はない。今回の調査でも重篤な副作用は認めなかった。従って、軽症の副作用の既往のある症例に関しては、特に蕁麻疹等のアレルギー歴を有する場合は再投与により副作用を来す可能性が高いが、嘔気、嘔吐などの副作用歴のある症例では再投与により副作用を来す可能性が低いと思われた。又、軽度の副作用歴のある症例では再投与により重篤な副作用を呈する事は少ないが、重篤な副作用歴のある症例では、再投与により重篤な副作用を呈する可能性もあり十分な注意を要する。

#### アレルギー歴と副作用について

アレルギー歴と副作用の関係についてはWittenら<sup>4)</sup>の報告では約2.5倍、Shehadiの報告<sup>3)</sup>では約2.4倍、Katayamaらの報告<sup>12)</sup>では約7.2倍、木本ら<sup>11)</sup>の報告では約2.3倍の割合でアレルギー歴のある症例に副作用が多く、今回の調査では約4.5倍の割合であった。しかしアレルギー歴は、軽度から中等度の副作用とよく相関があるが、重篤な副作用とは気管支喘息を除きあまり相関がないという報告<sup>2)15)</sup>があり、今回の調査でも重篤な副作用は認めなかっただ。アレルギーの種類別の副作用は、あまり差がない報告<sup>4)</sup>や、食物に対するアレルギーで副作用が多く、薬物に対するアレルギーで副作用が少ない報告<sup>3)</sup>がある。我々の調査では、食物に対するアレルギー歴のある症例に副作用が多く、アトピーや気管支喘息では副作用が少なかつた。

#### プリテストについて

3施設を合わせたプリテストの実施率は48.9%で、久保田らの1983年の調査<sup>16)</sup>で必ず実施している施設が86.4%、Katayamaら<sup>11)</sup>の1986年9月から1988年6月の調査で80.3%の実施率であったのに比べると明らかに低い。プリテストについては、山口ら<sup>17)</sup>が従来の報告をまとめて詳しく述べているように、その信頼性に乏しく、テスト量でも重大な副作用を呈することもあり、プリテストの意義をもっと医学的見地から考える必要がある。

### 5. まとめ

① ヨード造影剤、特に低浸透圧造影剤の急性の副作用について中枢神経系の副作用を含め調査した。

② 全体の副作用発生頻度は6.6%で、重篤な副作用及び中枢神経系の副作用は1例もなかった。

③ 副作用発生に性差はなく、男性で40歳代に、女性で20歳代及び60歳代に副作用発生が多かった。

④ 投与量と副作用の関係は、投与量が多くなっても必ずしも副作用発生頻度は増加せず、これは投与速度が関係しているためと思われた。

⑤ 投与法と副作用については、急速静注で最も副作用が多く次いで、動注、静注の順であった。

⑥ 造影剤の種類別の副作用は、検査による造影剤の使い分けもあり、今後の検討が必要と思われた。

⑦ 検査法と副作用については、経靜脈性尿路造影、静脈造影で発生頻度が高く、脊髄造影で低かった。

⑧ 副作用の発生時期については、造影剤注入中が最も多く見られた。

⑨ 造影剤使用歴と副作用については、造影剤投与により副作用の既往のある症例で高い副作用発生頻度を認めた。

⑩ アレルギー歴と副作用については、アレルギー歴のある症例で副作用が多かった。アレルギーの種類別副作用については、食物に対するアレルギー症例に副作用が多くアトピーや気管支喘息症例に副作用が少なかった。

⑪ プリテストについては、その実施率が減少傾向にあった。

本研究は、医薬品副作用被害救済・研究振興基金委託事業「医薬品の副作用に起因する神経障害の治療等に関する研究」班及び文部省科学研究費一般研究B「ヨード造影剤のリスク因子に関する研究」より援助をうけた。

### 文 献

- 1) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. Radiology 175: 621-628, 1990
- 2) Ansell G: Adverse reactions to contrast agents. Scope of problem. Invest Radiol 5: 374-384, 1970
- 3) Shehadi WH: Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. AJR 124: 145-152, 1975
- 4) Witten DM, Hirsh FD, Hartman GW: Acute reactions to urographic contrast medium. Incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. AJR 119: 832-840, 1973
- 5) Colemann WP, Ochsner SF, Watson BE: Allergic reactions in 10,000 consecutive intravenous urographies. Souther Med J 57: 1401-1404, 1964
- 6) Panto PN, Davis P: Delayed reactions to urographic contrast media. Brit J Radiol 59: 41-44, 1986
- 7) McCullough M, Davis P, Richardson R: A large trial of intravenous Conray 325 and Niopam 300 to assess immediate and delayed reactions. Brit J Radiol 62: 260-265, 1989
- 8) 浜 六郎, 坂上章子, 森久美子, 他: 低浸透圧ヨード造影剤によるI型過敏反応に類似した遅発性反応について, Jpn J Clin Pharmacol Ther 20(1): 243-244, 1989
- 9) 宮本裕二, 建井 務, 一鳥茂樹, 他: 非イオン性造影剤による遅発性発疹について, 日本医学会誌, 50(3): 295-297, 1990
- 10) 朝野さとえ, 池田美智子, 市川栄子, 他: イオヘキソール(オムニパーク)による薬疹. 臨放, 35(4): 533-536, 1990
- 11) 木本龍也, 中田 肇, 西谷 弘, 他: 排泄性尿路造影における副作用, 臨放, 25: 821-825, 1980
- 12) Katayama H, Ishida O, Osawa T, et al: Clinical survey on adverse reaction of contrast media (final report). 日本医学会誌 48(4): 423-432, 1988
- 13) Shehadi WH, Toniolo G: Adverse reactions to contrast media. Radiology 137: 299-302, 1980
- 14) Shehadi WH: Opinion. Comments on the incidence and reporting of adverse reactions to contrast media. Radiology 113: 219-222, 1974
- 15) Fischer HW, Doust VL: An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. Radiology 103: 497-501, 1972
- 16) 久保田恒, 山口昂一: ヨード造影剤の副作用対策に関するアンケート調査—ヨードテストと予防薬投与について—, 日本医事新報, 3132: 44-49, 1984
- 17) 山口昂一, 片山 仁, 小塚隆弘, 他: ヨード造影剤予備テストの妥当性について検討する委員会. 委員会報告, 日本医学会誌, 49(11): 1439-1444, 1989