



Title	CT脳槽撮影および頸部脊髄撮影における非イオン性水溶性造影剤iohexolとmetrizamideの多施設比較試験
Author(s)	小林, 直紀; 喜多村, 孝一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(4), p. 590-601
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17423
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

CT 脳槽撮影および頸部脊髄撮影における非イオン性水溶性造影剤 iohexol と metrizamide の多施設比較試験

東京女子医科大学脳神経センター神経放射線科

小林直紀

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

喜多村孝一

（昭和61年8月13日受付特別掲載）

（昭和62年2月18日最終原稿受付）

CT-Cisternography and Cervical Myelography with Iohexol and Metrizamide : A Comparative Multicenter Study in Japan

Naotoshi Kobayashi¹⁾ and Koichi Kitamura²⁾

¹⁾Department of Neuroradiology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

²⁾Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

Research Code No. : 502, 503

Key Words : Myelography, CT-Cisternography, Contrast material,

Non-ionic contrast material,

Low Osmolality contrast material

A multicenter comparative study was done about the usefulness of nonionic low osmolarity hydrosoluble contrast media in CT-cisternography and cervical myelography between iohexol and metrizamide. CT-cisternography was studied in 65 cases and cervical myelography in 117 cases. The difference between back ground distribution of iohexol and metrizamide cases was not significant. Overall quality of radiographic visualization was good and similar in two groups but the usefulness was graded as "excellent" in 72.8% of iohexol group and in 35.4% of metrizamide group, and was graded as "excellent" or "good" in 98.8% in the former and 80.5% in the latter ($p < 0.001$). This difference was based on the safety of the contrast media reflected with the low neurotoxicity.

はじめに

第2世代の非イオン性水溶性低浸透圧造影剤である iohexol の CT 脳槽撮影および脊髄撮影における造影能と安全性より見たその高い有用性に関しては既に欧米で多くの報告が見られている^{1~7)}。今回、我々はこの有用性をさらに確実に検討するために Table 1 に示す13施設において、放射線科医と脳神経外科医(一部整形外科医)がチームを組み、現在我国で市販されている唯一の非イオン性水溶性低浸透圧脳脊髄液腔造影剤である metrizamide との比較試験を行なったので、その結果を考察を加えて報告する。今回の検討は、両

造影剤の神経毒性の判定に特に重点を置くために、形態的診断を目的とした CT 脳槽撮影（脳脊髄液の流れを見るものを含まない）および頸部脊髄撮影のみを対象として行った。

I. 対象および方法

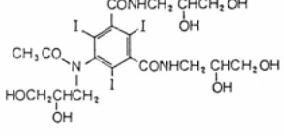
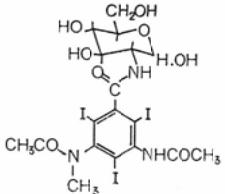
1. 対象患者：CT 脳槽撮影または頸部脊髄撮影を必要とする患者で、本人または家族により本試験の承諾が得られたもので、重症の呼吸器、腎あるいは肝疾患、褐色細胞腫や多発性骨髄腫などの水溶性ヨード造影剤の使用が禁忌とされる疾患有せず、検査中および検査後に薬剤の副作用を判定するに足る意識状態あるいは知能を有するも

Table 1 collaborating institutions and investigators

institutions	departments	
	radiology	neurosurgery
Hokkaido University	Kazuo Miyasaka, Satoru Abe	Hiroshi Abe**, Yoshinobu Iwasaki
Akita University	Yoshiharu Tamagawa, Takaharu Miyauchi	Masayoshi Kowada, Tatsuya Sakamoto
Tokyo Women's Medical College	Naotoshi Kobayashi**, Yuko Ono, Yosho Kakinoki, Reiko Ebihara	Koichi Kitamura**
Tokyo University	Tohru Machida, Kohki Yoshikawa	Kimitomo Takakura**
Keio University	Hayao Shiga**, Toshihiro Ouchi	Shigeo Toyama, Ryuzo Shiobara
Kitasato University	Takashi Matsabayashi, Shinichi Kan	Kiyoshi Hirabayashi*, Koichi Wakano*
Kanto Teishin Hospital	Tadayuki Maehara**, Kazunori Tanohata	Shigekuni Tachibana, Kimihiko Mii
Kyoto University	Kanji Torizuka, Yoshihisa Nakano	Hideaki Masuzawa**, Jinichi Sato
Osaka University	Masanori Mitomo**, Ryuji Kawai	Hajime Handa, Masatsune Ishikawa
Kobe University		Satoshi Matsumoto**, Norihiko Tamaki
Kyushu University	Kanehiro Hasuo, Shozo Tamura	Katsutoshi Kitamura, Masashi Fukui
Saga Medical school	Takashi Kishikawa, Sho Kudo	Hiroto Egami, Kiyotaka Fujii
Kumamoto University	Mutsumasa Takahashi**, Ryuichi Saito	Yoshifumi Hirata
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine		Mitsuyoshi Nakashima(Controller)

*Department of Orthopedic Surgery **committee members

Table 2 Chemical structures and physicochemical properties of contrast materials

general name	iohexol	metrizamide
chemical structure	 M. W. : 821.2	 M. W. : 789.1
content (ng/ml)	388	518
iodine content * (mgI/ml)	180	240
osmolarity (mol/kg · H2O)	0.40	0.50
viscosity (cps) (37°C)	2.0	3.3
specific gravity (g/ml) (37°C)	1.20	1.27
pH	6.8 ~ 7.6	6.9 ~ 7.9

* 180mgI/ml for CT-cisternography

240mgI/ml for cervical myelography

のを対象とした。

2. 薬剤の割付け：試験薬剤として用いられた iohexol と metrizamide の物理化学的性質を Table 2 に示す。いずれもそのヨード濃度を一定とし、CT 脳槽撮影には 180mgI/ml、頸部脊髄撮影には

240mgI/ml のものを用いた。

CT 脳槽撮影および頸部脊髄撮影それぞれ iohexol 3 例分、metrizamide 3 例分の 6 例分が 1 組としてコントローラーによって無作為に割付けられ、番号が付された。これを各施設で検査予定

の順に薬剤番号の若いものより順に投与した。

3. CT 脳槽撮影と脊髄撮影の方法：前投薬はフェノチアジン系化合物などの抗精神病薬は投与しないこととし、他は各施設で従来使用されているものが用いられた。造影剤の投与はすべて腰椎穿刺によつた。造影剤の投与量はヨード量として、CT 脳槽撮影では1.8g以下、頸部脊髄撮影で3.0g以下を目標とした。

4. 観察項目：問診、観察、患者の訴えによる自覚症状と神経学的他覚症状を試験薬剤注入前から少なくとも48時間後まで調査し、それぞれ検査前後での変化の有無とその程度を（-）なし、（+）軽度、（++）中等度および（++）強度の4段階に分けて記載した。

5. 検査項目：以下の項目について検査を行なつた。

a) 一般検査(vital sign)：呼吸、体温、血圧、脈拍について本試験開始前、検査終了時、検査後(薬剤注入6時間、24時間および48時間後)に観察した。

b) 脳波：でき得るかぎりにおいて造影剤注入前後で脳波検査を行ない比較した。脳波の造影剤注入前後の変化については脳神経外科医5名を含

む委員会で判定した。

c) 脳脊髄液の検査：造影剤投与前に採取した脳脊髄液について検査し、撮影終了後、患者の承諾が得られた場合や髓液腔穿刺の必要性が生じた場合には再度検査をし、前後での変化を観察した。検査項目は色調、混濁の有無、赤血球数、白血球数、グルコース、総タンパク、 Na^+ 、 K^+ 、CPKの定量である。

d) 血液検査：血液一般検査(赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット)および血液生化学検査(GOT、GPT、Al-P、LDH、血清総ビリルビン、BUN、クレアチニン、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-)を造影剤注入前と注入後10以内に行ない前後での変化を観察した。尚、造影剤注入前10日以内あるいは注入後採血までに他の水溶性造影剤を血管内へ投与したものや手術が行なわれたものについては除外した。

e) 尿検査：尿中の糖、タンパクの有無を血液検査と同じ要領で検査した。

6. 評価方法

a) 造影効果：撮影されたフィルムのうち、CTに関してはその最も造影能の良いフィルムを、また脊髄撮影に関してはその側面および正面画像を

Table 3 Diagnosis

method of study	diseases	iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)
CT-cisternography	brain tumors	18	16	N.S.
	hydrocephaluses	1	5	
	subarachnoid cysts	2	3	
	empty sella turcica	2	2	
	cerebral vascular disease	0	1	
	syringo-bulbomyelias	3	0	
	degenerative disease	1	0	
	anomaly	0	1	
	others	4	4	
total		31	32	
cervical myelography	spondylosis deformans, disc herniation and others	35	30	N.S.
	spinal cord tumors	3	11	
	syringomyelias	1	1	
	degenerative diseases	3	3	
	traumas	2	4	
	vascular diseases	3	0	
	malformations	1	2	
	others	4	3	
	total	52	54	

施設および患者名を盲検化し放射線科医5名を含む委員会によって次の4段階に分けて判定した。(++)：著効(コントラストが良く診断が容易である), (++)：有効(コントラストはやや劣るが診断は容易である), (+)：やや有効(コントラストは劣るが診断可能である), (-)：無効(コントラストが悪く診断不可能である)。

b) 安全性の判定：自他覚所見その他より試験薬剤の総合的な安全性を個々の症例について下記の4段階に分けて評価した。(++)：安全性はきわめて高い, (++)：安全性は高い, (+)：安全性には問題がある, (-)：安全性は全く期待できない。

c) 有用性の判定：造影効果、安全性および患者の病態を全体的に勘案して総合的な造影剤の有用性を個々の症例について下記の5段階に分けて判定した。(++)：極めて有用, (++)：有用, (+)：やや有用, (-)：好ましくない, (×)：使用に耐えない。

II. 結 果

CT脳槽撮影65例、頸部脊髄撮影117例の検査結果が回収された。このうち、何らかの理由で頸部以上に造影剤の入らなかったものおよび投与造影

剂量のあまりにも多かった例(頸部脊髄撮影で20ml)の計13例(CT2例、脊髄撮影11例)を全解析対象から除外し、全身麻酔下で行なわれたCT例1例を安全性評価の母数より、また委員会にフィルムが撮出されなかつた脊髄撮影5例を造影効果評価の母数より除外した。これに基づき解析結果を述べる。

1. 背景因子：iohexol(IH)、metrizamide(MT)各群での疾患の内訳はTable 3に示す通りであり、その性別、年齢、体重、穿刺針の太さ、脳脊髄液除去量、造影剤注入量をTable 4、Table 5に示すが、これら全てに関して統計上両群間で症例数に偏りは見られなかつた。前投薬が用いられたものはIH群で35例、MT群で36例であったが、これらでもその種類および量に両検査で両群での偏りは見られなかつた。また、これらすべての背景因子には参加施設間での大きな差は見られなかつた。

2. 自他覚症状：各検査、各群における自他覚症状の発現例数と再発率をTable 6に、そのうちわけをTable 7に示す。各群でその発現率に違いが見られ、IH群で有意に低かった。IH群ではCT

Table 4 Background of Patients—Characteristics of Patients—

item		all cases			CT-cisternography			cervical myelography		
		iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)	iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)	iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)
sex	male	54	55	N.S.	18	21	N.S.	36	34	N.S.
	female	29	31		13	11		16	20	
age (years)	~<15	1	2		1	2		0	0	
	15≤~<20	4	5		3	1		1	4	
	20≤~<30	9	7		5	4		4	3	
	30≤~<40	12	14	N.S.	6	4	N.S.	6	10	
	40≤~<50	18	13		3	4		15	9	N.S.
	50≤~<60	22	25		8	9		14	16	
	60≤~<70	13	18		4	7		9	11	
	70≤~	4	2		1	1		3	1	
mean±S.D.		46.1±15.7	46.7±16.0	N.S.	40.7±17.2	45.9±17.9	N.S.	49.3±13.9	47.1±14.9	N.S.
min ~ max		6~78	9~75		6~76	9~74		15~78	15~75	
body weight (kg)	~<40	3	2		1	1		2	1	
	40≤~<60	43	53	N.S.	18	22	N.S.	25	31	N.S.
	60≤~	36	31		11	9		25	22	
	mean±S.D.	58.0±11.3	56.8±10.5	N.S.	56.7±12.6	54.4±9.2	N.S.	58.7±10.5	58.3±11.1	N.S.
min ~ max		17~88	31~88		17~88	31~72		35~84	35~88	

Table 5 Methods of examination

item		all cases			CT-cisternography			cervical myelography		
		iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)	iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)	iohexol	metrizamide	statistical analysis (χ^2 -test)
width of needle (G)	~≤19	2	0		2	0		0	0	
	20	30	27		11	10		19	17	
	21	21	30	N.S.	9	12	N.S.	12	18	N.S.
	22	28	24		8	8		20	16	
	23≤~	2	5		1	2		1	3	
	min ~ max	18~23	20~23		18~23	20~23		20~23	20~23	
volume of evacuated CSF (ml)	~< 3	16	18		5	3		11	15	
	3≤~< 6	35	40	N.S.	16	20	N.S.	19	20	N.S.
	6≤~< 9	28	23		8	6		20	17	
	9≤~	4	5		2	3		2	2	
	mean±S.D. min ~ max	4.8±2.5 0~13	4.5±2.9 0~13	N.S.	5.0±2.4 0~10	5.3±2.6 0~13	N.S.	4.7±2.6 0~13	4.1±3.0 0~13	N.S.
	mean±S.D. min ~ max	2.29±0.63 0.90~3.60	2.25±0.61 0.90~3.12	N.S.	1.61±0.26 0.90~1.80	1.58±0.28 0.90~1.80	N.S.	2.69±0.39 1.68~3.60	2.65±0.33 1.92~3.12	N.S.

Table 6 Changes of subjective and objective symptoms before and after examinations

method of study	contrast material	No. of cases	changes of symptoms		statistical analysis (χ^2 -test)
			negative cases	positive cases	
CT-cisternography	iohexol	30	27	3 (10.0)	$P < 0.001$
	metrizamide	32	12	20 (62.5)	
cervical myelography	iohexol	52	46	6 (11.5)	$P < 0.01$
	metrizamide	54	33	21 (38.9)	
total	iohexol	82	73	9 (11.0)	$P < 0.001$
	metrizamide	86	45	41 (47.7)	

と脊髄撮影での差が殆どなかったのに対し、MT群では脊髄撮影での発現率に比してCTでの発現率が高かった。個々の症状では頭痛が最も多く、嘔気、嘔吐がこれに次いだ。これらの症状もMT群で多かった。これら個々の症状の発現率もCTと頸部撮影でIH群では差が見られなかったのにに対しMT群ではCTの方が高かった。その他の症状の発現率には両群で有意な差はみられなかった。頭痛の発現率は、いずれの群でも女性が男性より高かった(IH群：男5.6%，女10.7%，MT群：男29.1%，女41.9%)。両群とも、全身や四肢の痙攣を呈するものはなかった。

3. Vital sign：両群で呼吸数、体温、脈拍数は

検査前後での有意な変化を示さなかった。血圧の検査前後での有意な変化はIH群71例で全く見られなかったのにに対しMT群では75例中5例、6.7%に見られた($p < 0.1$)。血圧上昇の見られたものは脊髄撮影1例とCT2例の計3例(4.0%)で収縮期圧30~36mmHgの上昇でいずれも造影剤注入後6時間の測定で認められ、24時間後の測定では既に復していた。また、この3例では、頭痛、嘔気あるいはその両者を伴っていた。血圧低下がみられたものは2例(2.7%)で55歳と57歳の男性の脊髄撮影の例であった。前者は164/98mmHgより6時間後の測定で90/50mmHgとなり24時間後では114/66mmHg、48時間後では158/

Table 7 Frequency and summary of adverse reaction

reactions	CT-cisternography										cervical myelography									
	iohexol			metrizamide			statistical analysis (χ^2 -test)	iohexol			metrizamide			statistical analysis (χ^2 -test)						
	+	#	total	incidence (%)	+	#	total	incidence (%)	+	#	total	incidence (%)	+	#	total	incidence (%)	+	#	total	incidence (%)
headache	2	2	6.7	8 5 1 14	43.8	P < 0.01	3 1	4	7.7	8 4 3 15	27.8	P < 0.05								
nausea	1	1	3.3	8 3 11	34.4	P < 0.01	1	1	1.9	6 1 7	13.0	P < 0.1								
nausea・vomiting	0	0	2 2 2 6	18.8	P < 0.05		0	0		4 1 5	9.3	P < 0.1								
motor function↓	0	0	1 1	3.1	N.S.		0	0		1 1	1.9	N.S.								
sensory disturbance	0	0	1 1 2	6.3	N.S.		0	0		0	0	—								
residual urine feeling	0	0	0	0	—		0	0		1 1 2	3.7	N.S.								
skin eruption	0	0	0	0	—	1	1	1.9		1 1	1.9	N.S.								
vertigo	0	0	1	3.1	N.S.		0	0		1 1	1.9	N.S.								
reflex↑	1	1	3.3	0 0	N.S.		0	0		0	0	—								
Babinski reflex	0	0	0	0	—		0	0		1 1	1.9	N.S.								
gloomy feeling	0	0	1 1	3.1	N.S.		0	0		0	0	—								
lateral nystagmus	0	0	0	0	—		0	0		1 1	1.9	N.S.								
nuchal stiffness	0	0	0	0	—		0	0		1 1	1.9	N.S.								
dysarthria	0	0	0	0	—		0	0		1 1	1.9	N.S.								
ripple sensation in ear	0	0	1 1	3.1	N.S.		0	0		0	0	—								
cold sweat	0	0	0	0	—		0	0		1 1	1.9	N.S.								

80mmHg を示した。頭痛、嘔気、嘔吐、冷汗を伴い preshock の状態であった。後者は 144/80mmHg より 6 時間後の測定で 118/70mmHg, 9 時間後で 80/54mmHg を示し、10 時間後に 129/71mmHg となつた。激しい嘔気、嘔吐、めまい、水平眼振を伴っていた。いずれも昇圧剤、ステロイド剤などが投与された。

4. 脳波：脳波検査が撮影の前後で行なわれたものは 72 例で、このうち造影剤投与後 72 時間以内に検査されたものは 67 例であった。そのうちわけと異常の発現例数と頻度は Table 8 および Table 9 に示した通りであった。変化のあったもの 8 例は

すべて 24 時間以内に検査されたものであり、CT では 38 例中 6 例、脊髄撮影で 29 例中 2 例であった。IH 群で変化の見られたものは CT の 1 例のみで他はすべて MT 群であった。CT および脊髄撮影各々では両群に統計上差は認められなかつたが、全体では IH 群でその発現頻度は有意に低かった ($p < 0.05$)。これらの脳波変化のうちわけを Table 10 に示すが MT 群の中でも CT の方に頻度が高く、その変化もより目立つものが多かつた。これら 8 例のうち自他覚所見に変化の見られなかつたものは IH 群の 1 例のみで、他はすべて頭痛や嘔気、嘔吐などの症状が見られた。

Table 8 Changes of EEG classified into the time of EEG after X-ray study
(Changes between EEG study before contrast material injection and first EEG study after that)

contrast material	changes	time of EEG after X-ray study			
		~≤24hr	24<~≤48hr	48<~≤72hr	72hr<~*
iohexol	negative	28	5	1	2
	positive	1	0	0	0
metrizamide	negative	19	4	2	3
	positive	7	0	0	0

* all cases recorded more than 7 days later

Table 9 Changes of EEG (cases recorded up to 72 hours after X-ray study)

method of study	contrast material	No. of cases	No. of cases		statistical analysis (χ^2 - test)
			unchanged	changed	
CT-cisternography	iohexol	20	19	1 (5.0)	N. S.
	metrizamide	18	13	5 (27.8)	
cervical myelography	iohexol	15	15	0 (0.0)	N. S.
	metrizamide	14	12	2 (14.3)	
total	iohexol	35	34	1 (2.9)	$P < 0.05^*$
	metrizamide	32	25	7 (21.9)	

* Fisher's test

Table 10 EEG findings in cases with positive changes between EEG before and after contrast material injections

1) iohexol

method of study	before	after	time of EEG after X-ray study	remarks
CT-cisternography	slight θ + sporadic spikes	spike and slow wave↑ FIRDA (+)	24hr	—

2) metrizamide

method of study	before	after	time of EEG after X-ray study	remarks
cervical myelography	At rest ; slight θ HV ; θ ↑	monorhythmic δ + θ	24hr	background activity different before and after X-ray study before : 9Hz α after : irregular θ
cervical myelography	At rest ; np HV ; irregular slow burst, marked 3Hz slow burst	accentuation of previous findings	22hr	significantly abnormal EEG before X-ray study
CT-cisternography	Irregular θ + IRDA At rest ; irregularity of frequency & voltage	accentuation of previous findings	8hr	—
CT-cisternography	Occipital slow Marked HV build up (immature EEG)	At rest ; diffuse δ burst HV ; marked continuous & diffuse δ	4hr	—
CT-cisternography	WNL	slightly accentuated θ	24hr	WNL in study after 7 days
CT-cisternography	slightly irregular θ	Frequent IRDA (marked change)	23hr	improved in study after 9 days
CT-cisternography	Diffuse low	Diffuse low sudden multiple IRDA	24hr	—

Table 11 Changes of CSF and laboratory findings

item	contrast material	No. of cases	No. of cases		statistical analysis (χ^2 - test)
			unchanged	changed	
CSF analysis	iohexol	10	9	1 (10.0)	N. S.
	metrizamide	8	8	0 (0.0)	
laboratory findings	iohexol	60	59	1 (1.7)	$P < 0.1^*$
	metrizamide	57	51	6 (10.5)	

* Fisher's test

5. 脳脊髄液、血液生化学検査：脳脊髄液および血液検査の造影剤注入前後での変化のあった症例数と頻度を Table 11に示した。

脳脊髄液検査で変化の見られたIH群の1例は6時間後に再検査されたものでタンパク32→54mg/dl, リンパ球2/3→106/3, 分葉球0/3→531/3の

Table 12 Abnormal laboratory findings

item	iohexol			metrizamide		
	No. of cases		No. of cases			
	examined	changed (%)	examined	changed (%)		
increase of WBC	60	1 (1.7)	55	1 (1.8)		
decrease of platelet	57	0 (0.0)	52	1 (1.9)		
elevation of GOT	58	0 (0.0)	56	1 (1.8)		
elevation of GPT	58	0 (0.0)	56	4 (7.1)		
elevation of LDH	58	0 (0.0)	52	2 (3.8)		
elevation of total bilirubin	58	0 (0.0)	52	2 (3.8)		

Table 13 Image quality of contrast material

method of study	contrast material	No. of cases	image quality				efficacy rate(%)		statistical analysis		
			#	#	+	-	#	≥#	χ^2 - test		Wilcoxon test
			#	#	+	-	#	≥#	#	≥#	
CT-cisternography	iohexol	31	22	9	0	0	71.0	100.0	N.S.	N.S.	N.S.
	metrizamide	32	22	8	1	1	68.8	93.8			
cervical myelography	iohexol	51	22	24	4	1	43.1	90.2	N.S.	N.S.	N.S.
	metrizamide	50	16	24	10	0	32.0	80.0			
total	iohexol	82	44	33	4	1	53.7	93.9	N.S.	N.S.	N.S.
	metrizamide	82	38	32	11	1	46.3	85.4			

: excellent

: good

+ : fair

- : poor

Table 14 Safety of contrast material

method of study	contrast material	No. of cases	safety				safety rate(%)		statistical analysis		
			#	#	+	-	#	≥#	χ^2 - test		Wilcoxon test
			#	#	+	-	#	≥#	#	≥#	
CT-cisternography	iohexol	30	26	4	0	0	86.7	100.0	P<0.001	P<0.01*	P<0.001
	metrizamide	32	13	11	7	1	40.6	75.0			
cervical myelography	iohexol	52	45	5	2	0	86.5	96.2	P<0.001	N.S.	P<0.001
	metrizamide	54	29	18	6	1	53.7	87.0			
total	iohexol	82	71	9	2	0	86.6	97.6	P<0.001	P<0.01	P<0.001
	metrizamide	86	42	29	13	2	48.8	82.6			

* Fisher's test

: very high

: high

+ : questionable

- : none

Table 15 Multiple regression analysis —Relation of safety to items for safety evaluation—

dependent variable (y)	independent variable (x)	evaluator	Partial correlation coefficient(Pr)	multiple correlation coefficient(mr)	statistical analysis
safety	Vital signs (x ₁)	physician	0.074	0.865	P<0.001
	subjective & objective symptoms (x ₂)	physician	0.743		
	BEG (x ₃)	physician	0.546		
	laboratory findings (x ₄)	physician	0.242		

$$y = 0.118x_1 + 0.555x_2 + 0.461x_3 + 0.381x_4 + 2.564$$

Table 16 Usefulness of contrast materials

method of study	contrast material	case numbers	usefulness					utility rate(%)		statistical analysis		
			#	#	+	-	×	#	≥#	χ^2 -test		Wilcoxon test
CT-cisternography	iohexol	30	24	6	0	0	0	80.0	100.0	P<0.001	P<0.1*	P<0.001
	metrizamide	32	11	16	4	0	1	34.4	84.4			
cervical myelography	iohexol	51	35	15	1	0	0	68.6	98.0	P<0.01	P<0.01	P<0.001
	metrizamide	50	18	21	8	3	0	36.0	78.0			
total	iohexol	81	59	21	1	0	0	72.8	98.8	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	metrizamide	82	29	37	12	3	1	35.4	80.5			

* Fisher's test

: very useful

#: useful

+ : slightly useful

- : not desirable

× : not suitable

変化であった。この症例では自他覚症状、vital sign、脳波に変化は見られず、脳脊髄液中の細胞増加と関連したと考える症状の発現はなかった。血液生化学検査の変化はMT群に多い傾向があった($p<0.1$)。これらの変化のうちわけをTable 12に示したが、これらの変化はいずれも軽度なものであり、これと関連したと考えられる症状の発現はなく、すべて造影剤との因果関係は不明と判定された。

6. 尿検査：尿はIH群で52例、MT群で49例で調べられたが、いずれも造影剤注入の前後で変化の見られたものはなかった。

7. 造影効果：委員会により判定された造影効果の結果はTable 13に示す通りであり、統計学

上、両薬剤間に有意な差は見られなかった。尚、造影効果判定は、撮影条件など、造影剤以外のコントラストに影響を与える条件にも十分考慮を払って行われたが、各施設間での大きな差は見られなかった。

8. 安全性：術者および受持医が個々の症例で総合的に判断した安全性の集計結果をTable 14に示す。IH群がMT群に比し有意に高い安全性を示した($p<0.001$)。

判定者が安全性を判定するのにどこに重きを置いたかを見るために、ケースカードに記載された事項よりその重相関関係を見たのがTable 15である。「自他覚症状」により重点を置いて判定したことがわかった。

9. 有用性：造影剤の総合的有用性の集計結果を Table 16に示した。安全性をほぼ反映し, IH 群でより高い有用性を示した ($p < 0.001$)。

III. 考 察

metrizamide は脊髄液腔造影剤として開発された最初の非イオン性低浸透圧造影剤であり⁸⁾, Greiz の発表以来⁹⁾CT 脳槽撮影や脊髄撮影にも有効に使用されて来た。metrizamide はそれ以前のイオン性の水溶性脊髄腔造影剤に比し神經毒性が小さく、クモ膜瘻着の原因とならず、頸部や胸部にも使用できる。また油性造影剤と異なりすみやかに腎より排泄され、しかも神經根嚢などの微細な構造の描出も可能である。髓腔内へ投与された水溶性造影剤は大脳正中部表面のクモ膜絨毛や神經根嚢内のクモ膜増成部 (arachnoid proliferation) で血中へ吸収される¹⁰⁾が、この間、軟膜を自由に通過して神經細胞間へ移行する¹¹⁾。この際、metrizamide の持つ 2-deoxy-D-glucose が D-glucose と拮抗し、脳の糖代謝に影響を及ぼし、脳波異常や各種神經精神症状を惹起させるといわれる¹²⁾。metrizamide 髓腔内注入後の棘波や徐波の出現などの脳波上の変化は metrizamide の開発当初より報告されており¹³⁾¹⁴⁾めまい、髓膜刺激症状、意識混濁、記憶力障害、失語症、皮質盲あるいは幻覚などの神經症状や精神症状の出現が報告されている^{15)~18)}。Hauge ら¹⁸⁾は metrizamide 脊髄撮影後の意識混濁は 6% に、幻覚は 4% に見られたと述べておあり、CT 脳槽撮影後の全身痙攣は Nickel ら¹⁶⁾によれば 0.4%, Roberson ら¹⁵⁾によれば 2.3% に見られたといわれる。これらの出現の頻度と程度は大脳表面に達する metrizamide の量と関係がある。

iohexol は metrizamide と同じくノルウェーの Nyegaard 社で新たに開発された非イオン性低浸透圧水溶性造影剤であり、そのマウス静注 LD₅₀ は metrizamide の 18.1g/kg に対し 24.3g/kg と大きく¹⁹⁾、その構造に glucose を含まず、神經毒性に基づく副作用は metrizamide に比し非常に小さい^{1)~7)}。In vivo および in vitro のラットの海馬に対する影響の研究においても iohexol が metrizamide に比し、その痙攣誘発作用が小さいこと

が証明されている²⁰⁾²¹⁾。我々の今回の検討では、意識障害や全身痙攣などの重篤な副作用は metrizamide, iohexol ともに見られなかった。これは脳槽撮影では使用造影剤のヨード量を上限 1.8g と限定したことと、頸部脊髄撮影では各施設が既に多くの経験を持っており、撮影中および撮影後の造影剤の大量頭蓋内流入を避け得たことによると考えられる。また撮影後に頭痛、嘔気、嘔吐を除いて新たに出現した神經症状もやや MT 群で多かったとはいえ両群で総計学上の差は認められなかったことも同様の理由によると考えられる。しかし、脳波所見では明らかな差が見られ、その異常発現の頻度は MT 群で IH 群の 7 倍であった。しかも、頸部脊髄撮影では IH 群で 15 例中 1 例も異常は見られなかった。水溶性造影剤による CT・脳槽撮影および脊髄撮影の副作用で最も頻度の高いものは頭痛であり、嘔気、嘔吐がこれに次ぐ。これらの症状は腰椎穿刺のみによっても起こり得、腰椎穿刺のみによって頭痛は 36% に見られるともいわれ²²⁾、穿刺時の排除髓液体量の多寡によっても影響を受ける。しかしこれらの症状は MT 群において脊髄撮影よりも CT・脳槽撮影で頻度が高いことは造影剤の頭蓋内侵入と関係のある一種の神經学的症状といえる。今回の検討では頭痛あるいは頭痛と嘔気または嘔氣・嘔吐を訴えたものは MT 群では CT 脳槽撮影で 43.8%, 頸部脊髄撮影で 27.8% であったのに対し、IH 群ではそれぞれ 6.7% と 7.7% で非常に低かった。さらに IH 群で CT と脊髄撮影に殆ど差がなかったことは iohexol の催頭痛性として神經毒性の低いことを示していると考えられる。

これまでの報告でも、頭痛を含めたすべての神經症状の出現は metrizamide では 60~75% といわれる¹⁶⁾¹⁷⁾²³⁾²⁴⁾のに対し iohexol では 15~32.5%¹⁾²⁾と低く、我々の検討でも MT 群では CT 脳槽撮影で 62.5%, 頸部脊髄撮影で 38.9% であったのに対し、IH 群ではそれぞれ 10.0%, 11.5% とより低かった。自他覚症状全体の出現の頻度にも IH 群で CT 脳槽撮影と頸部脊髄撮影の間で差が見られなかったことも iohexol の神經毒性が metrizamide に比し著明に低いことの現れでもある。しかし

Lam ら⁴は軽いとはいえる、頭痛を除く神経症状が iohexol による脊髄撮影後に 14% に見られたと述べており、我々の検討でも iohexol による CT 脳槽撮影後に 20 例中 1 例に脳波異常が見られた。同じく iohexol で、Latchaw ら⁶は頸部脊髄撮影で 15 例中 1 例の脳波異常を報告しており、Kieffer ら²は腰部脊髄撮影 74 例中 8 例に軽度の徐波出現を、4 例に非特異的な変化を見たと述べている。これらの脳波変化は頻度や程度は低く、持続時間も短かいといわれる^{3,5)}が、iohexol の神経毒性が皆無ではないことを示しており、metrizamide に比し数段安全とはいえ、その使用にあたっては充分な注意を要することも示している。

今回の比較試験では小数例に脳脊髄液および血液生化学検査で軽度の変化が見られたが、その程度は軽度で、特に処置の必要はない、この変化に起因すると考えられる症状の発現はなく、いずれも造影剤との関係の有無は不明とされた。また IH 群、MT 群との間に明瞭な差は見られず、尿検査の結果を含めて、これらの面で両造影剤の使用に不安を感じさせるものはなかった。

自他覚症状や脳波その他の検査所見より個々の症例について見た総合的な安全性については iohexol の metrizamide 対する優位性が明瞭に示された。特にその「安全性がきわめて高い」と判定されたものでは iohexol は metrizamide を圧倒していた。また MT 群では CT 脳槽撮影と脊髄撮影で差が見られたのに対し IH 群ではその両者に差が見られなかったことは自他覚所見や脳波所見での考察と同じ理由でその神経毒性の低さを示すものと考えられる。

安全性の判定には造影剤注入前後で脳波検査や血液あるいは脳脊髄液の検査の行なわれていない例も含まれており、この安全性の判定には、安全性の定義も含めて問題のあるところもある。しかし、脳波異常の見られた例の大部分には頭痛などの自他覚所見の変化が見られたこと、重相関関係より安全性の判定に血液検査所見が重きを置かれていないことより全ての例で血液生化学検査が行なわれたとしても殆ど同じ結果になったと考えられる。

造影能では CT 脳槽撮影、頸部脊髄撮影とともに IH 群と MT 群の間で統計上の有意な差は見られなかった。これは両造影剤の分子量および浸透圧に差はあるもののその程度は小さく、使用された両造影剤のヨード含量が等しく、その粘稠度および比重もほぼ等しいことによるものと考えられる。

上記安全性と造影効果の双方を加味して判定された総合的有用性的判定では主に安全性が反映され 0.1% の危険率で iohexol が metrizamide よりも優れていることが認められた。

尚、今回用いられた iohexol と metrizamide はパイアルの外形が異なっており、完全な二重盲検法を行なう事が不可能であったため、本試験では外箱は同じ外観にし、番号順に箱をあけることとし、調査表には番号のみを記し、薬品名は記載しないことにし、委員会での除外、脱落の決定は薬品名不明で行い、さらに、造影効果の判定もフィルムを盲検化し、判定委員には施設・患者名などをふせたままで行なわれ、客観的評価が十分なされた。また、フィルム上で判定されたかぎりでは、各施設間における撮影技術の差は認められなかつた。

IV. まとめ

CT 脳槽撮影および頸部脊髄撮影における iohexol の有用性をその造影能および安全性の面より検討するために metrizamide を対照薬として無作為割付け法により多施設比較試験を行なった。iohexol 群と metrizamide 群で症例に偏りは見られなかった。両群でその造影能に明瞭な差は見られなかったが、iohexol はその神経毒性の低さを反映して metrizamide に比して安全性が高く、これらを反映した有用性も 0.1% の危険率で iohexol が metrizamide に比しより優れた造影であると判定された。

文 献

- 1) Kendall, B., Schneidau, A., Stevens, J. and Harrison, M.: Clinical trial of iohexol for lumbar myelography. Brit. J. Radiol., 56: 539-542, 1983
- 2) Kieffer, S.A., Binet, E.F., Davis, D.O., Gabriel-sen, T.O., Kido, D.K., Latchaw, R.E., Turski, P.

- A. and Shaw, D.D.: Lumbar myelography with iohexol and metrizamide. A comparative multicenter prospective study. *Invest. Radiol.* (Suppl.), 20: 22-30, 1985
- 3) Gonsette, R.E. and Liesenborghs, L.: Iohexol: A new nonionic contrast medium for myelography and cisternography with markedly reduced neurotoxicity. *Invest. Radiol.* (Suppl.), 20: 32-36, 1985
- 4) Lamb, J.T.: Iohexol vs iopamidol for myelography. *Invest. Radiol.* (Suppl.), 20: 37-43, 1985
- 5) Shaw, D.D., Bach-Gansmo, T., Dahlstrom, K.: Iohexol: Summary of north American and european clinical trials in adult lumbar, thoracic, and cervical myelography with a new nonionic contrast medium. *Invest. Radiol.* (Suppl.), 20: 44-50, 1985
- 6) Latchaw, R.E., Sackett, J.F., Turski, P.A. and Shaw, D.D.: Iohexol for cervical myelography via C₁-C₂ puncture: Study of efficacy and adverse reactions. *A.J.N.R.*, 6: 927-930, 1985
- 7) Latchaw, R.E., Hirsch, W.L., Horton, J.A., Bissonette, D. and Shaw, D.D.: Iohexol vs metrizamide: Study of efficacy and morbidity in cervical myelography. *A.J.N.R.*, 6: 931-933, 1985
- 8) Almén, T.: Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolarity. *J. Theoret. Biol.*, 24: 216-226, 1969
- 9) Greiz, T. and Hindmarsh, T.: Computer assisted tomography of intracranial CSF circulation using a water-soluble contrast medium. *Acta Radiol. Diag.*, 15: 497-507, 1974
- 10) Potts, D.G., Gomez, D.G. and Shaw, D.D.: Cranial and spinal cerebrospinal fluid absorption and the clearance of watersoluble myelographic contrast media. *Invest. Radiol.* (Suppl.), 20: 51-54, 1985.
- 11) Drayer, B.P. and Rosenbaum, A.E.: Metrizamide brain penetrance. *Acta Radiol.* (Suppl.), 355: 280-293, 1977
- 12) Ekholm, S.E., Reece, K., Coleman, J.R., Kido, D. K. and Fischer, H.W.: Metrizamide—a potential in vivo inhibitor of glucose metabolism. *Radiology*, 147: 119-121, 1983
- 13) Gonsette, R.E.: Metrizamide as contrast medium for myelography and ventriculography. Preliminary clinical experiences. *Acta Radiol. (Suppl.)*, 335: 346-358, 1973
- 14) 益澤秀明, 清水弘之, 佐野圭司: Metrizamide 髓腔内投与の有用性と副作用. 脳神經, 31: 843-854, 1979
- 15) Roberson, G.H., Ellis, G., Brismar, J. and Taveras, J.M.: Cisternography with metrizamide and hypocycloidal tomography. *Acta Radiol. (Suppl.)*, 355: 314-322, 1977
- 16) Nickel, A.R. and Salem, J.J.: Clinical experience in North America with metrizamide. Evaluation of 1850 subarachnoid examinations. *Acta Radiol. (Suppl.)*, 355: 409-416, 1977
- 17) Baker, R.A., Hillman, B.J., McLennan, J.E., Strand, R.D. and Kaufman, S.M.: Sequelae of metrizamide myelography in 200 examinations. *A.J.R.*, 130: 499-502, 1978
- 18) Hauge, O. and Falkenberg, H.: Neuropsychologic reactions and other side effects after metrizamide myelography. *A.J.N.R.*, 3: 229-232, 1982
- 19) Salvesen, S.: Acute intravenous toxicity of iohexol in the mouse and in the rat. *Acta Radiol. (Suppl.)*, 362: 73-75, 1980
- 20) Siefert, H.-M., Press, W.-R. and Speck, U.: Tolerance of iohexol after intracisternal, intracerebral and intraarterial injection in the rat. *Acta Radiol. (Suppl.)*, 362: 77-81, 1980
- 21) Bryan, R.N., Centeno, R.S., Hershkowitz, N., Poelstra, R.J. and Osato, M.S.: Neurotoxicity of iohexol: A new non ionic contrast medium. *Radiology*, 145: 379-382, 1982
- 22) Tourtellotte, W.W., Henderson, W.G., Tucker, R.P., Gilland, O. and Walker, J.E.: A randomised double-blind clinical trial comparing the 22 versus 26 gauge needle in the production of the postlumbar puncture in normal individuals. *Headache*, 12: 73-78, 1972
- 23) Sackett, J.F., Strother, C.M., Quagliere, C.E., Manucher, J.J., Levin, A.B. and Duff, T.A.: Metrizamide CSF contrast medium. *Radiology*, 123: 779-782, 1977
- 24) Gulati, A.N., Guadagnoli, D.A., Quigley, J.M.: Relationship of side effects patient position during and after metrizamide lumbar myelography. *Radiology*, 141: 113-116, 1981