

Title	低浸透圧濃度造影剤Ioxaglate, Iopamidol及びIohexolによる四肢動脈造影-特に被検者の訴え, 造影能及び結構動態への影響におけるDiatrizoateとの比較-
Author(s)	田島, 廣之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(11), p. 1407-1420
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18227
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

低浸透圧濃度造影剤 Ioxaglate, Iopamidol 及び Iohexol による四肢動脈造影

—特に被検者の訴え、造影能及び血行動態への影響に
おける Diatrizoate との比較—

日本医科大学放射線医学教室

田 島 廣 之

(昭和60年6月6日受付)

(昭和60年7月24日最終原稿受付)

Low Osmolality Contrast Media in Peripheral Arteriography —Clinical Comparison of Ioxaglate, Iopamidol, Iohexol and Diatrizoate—

Hiroyuki Tajima

Department of Radiology, Nippon Medical School

Research Code No. : 502.4

Key Words : Low osmolality contrast media, Peripheral ar-
teriography, Ioxaglate, Iopamidol, Iohexol

Three new intravascular contrast media of low osmolality (ioxaglate, iopamidol and iohexol) were compared with a conventional one of high osmolality (diatrizoate) in clinical practice. A total number of 232 injections were performed in 87 cases, and subjective reactions, angiographic opacification and hemodynamic alterations were analysed.

The intensity of local pain and heat sensation induced by the low osmolality contrast media were significantly milder than that caused by diatrizoate. Ioxaglate and iohexol were approximately identical in the degree of side reactions, but they were significantly less than iopamidol.

Diatrizoate was almost identical to that of iopamidol in the opacification quality, while ioxaglate and iohexol were statistically superior to diatrizoate.

The continuous monitorings of femoral blood pressure and electrocardiogram during 146 angiographic examinations revealed that three new low osmolality contrast agents induced significantly less effects on a decrease of both systolic and diastolic blood pressure and increase of heart rate, as compared with diatrizoate. No statistical difference was observed among ioxaglate, iopamidol and iohexol.

Finger plethysmographies were continuously recorded in total of 20 crossover studies in low osmolality compounds and conventional one. Three low osmolality agents induced less effects on a diminution of pulse wave height after the contrast injection.

Slight fluctuations of the cardiac output, stroke volume and peripheral vascular resistance were induced following contrast injection in selective peripheral arteriographies, while aortofemoral arteriography using diatrizoate produced dominant changes.

It is concluded that the new low osmolality contrast media are well suited for selective peripheral arteriography as they cause significantly less pain, good opacification quality and induce less hemodynamic effects than diatrizoate.

I. 緒 言

現行の四肢動脈造影検査における大きな問題点は、造影剤注入に伴う灼熱疼痛感をいかに軽減するかということと、いかにして末梢まで良好な造影像を得るかの2点にある¹⁾²⁾³⁾。疼痛を除去する目的では従来より全身麻酔、硬膜外麻酔、造影剤の稀釈、プロカインあるいはリドカインの動脈内注入等が試みられており⁴⁾、又、末梢造影能向上を目的として、プロスタグランディン E₁ をはじめとする各種血管拡張剤や交感神経節ブロックの併用などが報告されている⁵⁾⁶⁾。

近年この疼痛の大きな要因が高浸透圧濃度造影剤による血管床の急激な拡張にあるとの考えが有力になり⁷⁾、又、血管床の拡張により肢中極側の軟部組織で造影剤が不必要に消費される為末梢の造影能が低下するとの考えもあって³⁾、metrizamide⁸⁾をはじめとする所謂低浸透圧濃度造影剤が急速に注目されてきている。

日本医科大学放射線医学教室では各種低浸透圧濃度造影剤の臨床的有用性について検討を加えるとともにその一部を度々報告してきたが^{2)9)~12)}、今回著者はイオン性 monoacid dimer の ioxaglate¹⁾と、非イオン性 monomer の iopamidol²⁾及び iohexol¹⁰⁾を四肢動脈造影に使用し、被検者の訴え、造影能及び造影剤注入に伴う血行動態の

変動につき、高浸透圧濃度造影剤 diatrizoate と比較検討することにより新しい知見を得たので報告する。

II. 対象ならびに方法

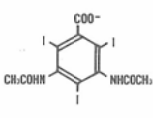
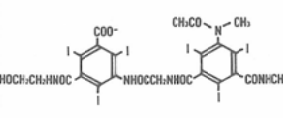
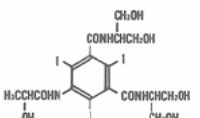
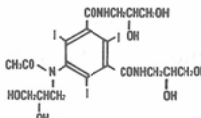
1. 対象

昭和56年6月より昭和59年11月までの3年6カ月の期間に、日本医科大学附属病院放射線科において四肢動脈造影を施行した87例を対象とした。内訳は男性62例、女性25例で、年齢は14歳から82歳に分布していた(平均42.8±17.6歳)。疾患別内訳は、軟部腫瘍15例、動脈損傷13例、骨腫瘍12例、A.S.O.・T.A.O.各9例、動脈損傷疑い4例、骨髄炎・特発性大腿骨頭壊死・T.A.O.疑い各3例、動

Table 1 Materials.

Soft tissue tumor	15 cases
Vascular injury	13
Bone tumor	12
A. S. O.	9
T. A. O.	9
Vascular injury, susp.	4
Osteomyelitis	3
Idiopathic necrosis of femoral head	3
T. A. O., susp.	3
A-V malformation	2
P. S. S.	2
Acute thrombosis, susp.	2
Miscell.	10
Total	87 cases

Table 2 Chemical structures and physical properties of contrast media.

Official name	Diatrizoate	Ioxaglate	Iopamidol	Iohexol
Trade name	Urografin	Hexabrix	Iopamiro	Omnipaque
Chemical structure	 C ₁₁ H ₉ I ₃ N ₂ O ₄	 C ₂₄ H ₂₁ I ₆ N ₅ O ₈	 C ₁₇ H ₂₂ I ₃ N ₃ O ₈	 C ₁₉ H ₂₆ I ₃ N ₃ O ₉
Molecular weight	614	1269	777	821
Salt	meglumine, sodium	meglumine, sodium		
I content(mg/ml)	292	320	300	300
Osmolality (mOsm/kg·H ₂ O)	1480	600	616	690
Viscosity (cp, at 37°C)	4.0	7.5	4.7	6.1

静脈奇形・P.S.S.・急性動脈血栓症疑い各2例、その他各1例である (Table 1)。

2. 方法

造影に先立ち、患者及び家族に検査の目的と方法を説明して承諾を得た。

先ず前投薬として検査前30分にpentazocine (Pentaglin®) 15mgとhydroxyzine pamoate (Atarax-P®) 25mgを筋注した。次いで1% procaine hydrochloride (塩酸プロカイン®) にてカテーテル挿入部位を局所麻酔した後、Seldinger法により逆流防止弁付8F. カテーテル・シースを大腿動脈に挿入した。カテーテルは側孔付6.6F. ポリエチレン直型を使用し、X線透視下に先端を上肢では上腕動脈まで、下肢では大腿動脈まで進め、その後少量造影剤を注入して先端部の位置を確認したのち造影を行なった。

使用造影剤は高浸透圧濃度造影剤の diatrizoate (Urografin® 292mgI/ml, 日本シエーリング) と、低浸透圧濃度造影剤の ioxaglate (Hexabrix® 320 mgI/ml, Guerbet), iopamidol (Iopamiro® 300 mgI/ml, Bracco) 及び iohexol (Omnipaque® 300mgI/ml, Nyegaard) であり (Table 2), いずれも1回注入量20~35mlを秒間3~10mlの速度にて自動注入した。対象のうち65例の検査に際しては2種類以上の造影剤を注入したが、これらの使用順序は任意とした。

撮影は直接連続撮影装置を使用し、1秒1枚の割合で15枚を原則とした。被検者の撮影体位は背臥位としたが、必要に応じて斜方向撮影あるいは拡大撮影を併用した。

1) 被検者の訴え

所謂 verbal rating scale²⁾¹⁶⁾に従い、特に熱感及び疼痛の頻度と程度について各々著明なものを(++)、中等度のものを(+), ほとんど認められないものを(-)として記載した。

2) 造影能

得られたフィルムを視覚的に検討し、コントラストが優れており診断が容易であると判断されたものを good, コントラストはやや劣るが診断は比較的容易なものを moderate, コントラストが明らかに劣っており診断が困難と思われるものを

poor として3段階に分類する評価法を採った。この際、明らかなプログラム・ミスや撮影条件の不相当と判断された例、あるいは造影剤の注入方法が適当でなかった例は造影能評価の対象から除外した。

3) 血行動態の観察

全身血圧と心拍数、指尖容積脈波及び心拍出量を指標とし、これに及ぼす各造影剤の影響について検索した。

全身血圧の変動は、大腿動脈に挿入されたシース側管より動脈圧トランスデューサを介し Mennen polycorder (Model 742) にて観察し、心拍数は同機種にて同時に測定された心電図第II誘導の R-R 間隔から換算したが、いずれも146回の造影において造影剤注入前15~30秒より造影後5分間にわたって連続的に記録した。評価にあたっては、それぞれ造影剤注入前の値に対する変化率を求め、造影剤注入中及び注入後5秒毎の値を1分後までプロットするとともに、経過中の最大値・最小値も各注入毎に算出し、各造影剤間で比較検討した。

指尖容積脈波は、今回試作した脈波計 (551-D) をフクダ・エム・イー社製指尖脈波トランスデューサ TP-101に接続し、更に cardisun 503F と連動させて造影剤注入に伴う波高の変化を記録した。観察にあたっては、造影剤注入直後より波高が最小になるまでの時間を initial time, 最小値を示した時点より注入前と同じ波高に戻るまでの時間を recovery time, 注入前の波高と最小値との比を minimal ratio, 最大値との比を maximum ratio とし、diatrizoate と他剤との crossover study が可能であった20例につき、各造影剤間の比を各々 initial index, recovery index, minimal index, maximum index として検討を加えた。

1例に Swan-Ganz サーモダイリュージョンカテーテル (モデル93A-131-7F) を使用し、心拍出量モジュール (Mennen Model 700) にて熱希釈法による心拍出量を測定し、同時に1回心拍出量及び末梢血管抵抗も算出したが、いずれも造影剤注入前の値に対する変化率として表示した。

以上の血行動態のパラメータについては、ほぼ

同時期に行なわれた腹大動脈造影についても併わせて検討を行なった。

Table 3 I. Frequency and intensity of heat (A) and pain (B) following the injection of contrast media.

II. Opacification quality of angiograms.

*: $p < 0.001$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.01$, ****: $p < 0.025$, N.S.: Not Significant.

I. A.

	(#)	(+)	(-)	U-test
Diatrizoate(n=100)	90	10	0]] N.S.]*
Ioxaglate (n=55)	1	43	11	
Iopamidol (n=29)	6	23	0	
Iohexol (n=49)	3	41	4	

B.

	(#)	(+)	(-)	U-test
Diatrizoate(n=100)	84	11	5]] N.S.]*
Ioxaglate (n=55)	0	18	37	
Iopamidol (n=29)	2	17	10	
Iohexol (n=49)	2	15	31	

II.

	Good	Moderate	Poor	U-test
Diatrizoate (n=98)	85	11	2]] N.S.]***
Ioxaglate (n=54)	53	1	0	
Iopamidol (n=27)	24	2	1	
Iohexol (n=48)	48	0	0	

統計処理にあたっては、StudentのT-test, Kruskal-WallisのH-test及びMann-WhitneyのU-testを適宜利用した。

III. 結 果

1. 被検者の訴え

造影剤注入に伴なう熱感・疼痛の頻度と程度は、Table 3に示されている。いずれもH-testにより有意水準0.1%にて4剤間に差が認められたため更にU-testを行なった。

1) 熱感

Diatrizoateで最も強く認められ、いずれの低浸透圧濃度造影剤とも $p < 0.001$ なる有意差を得ているが、低浸透圧濃度造影剤間ではioxaglateはiopamidolに対し $p < 0.001$ にて有意に熱感が軽度であり、又、iopamidolはiohexolに対し $p < 0.025$ で熱感が強度であった。Ioxaglateとiohexolとの間には有意差は得られなかった。

2) 疼痛

Diatrizoateで最も強く認められ、すべての低浸透圧濃度造影剤と $p < 0.001$ なる有意差を得ている。低浸透圧濃度造影剤間では、iopamidolは疼痛

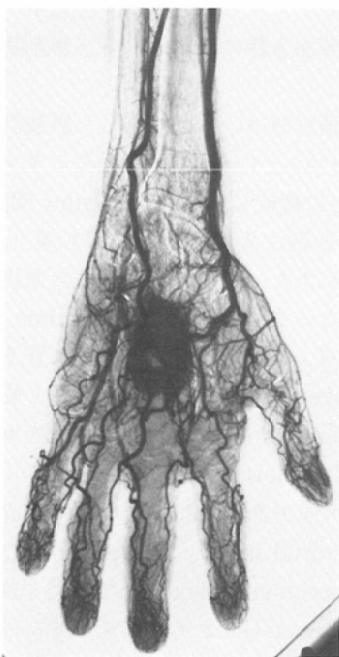
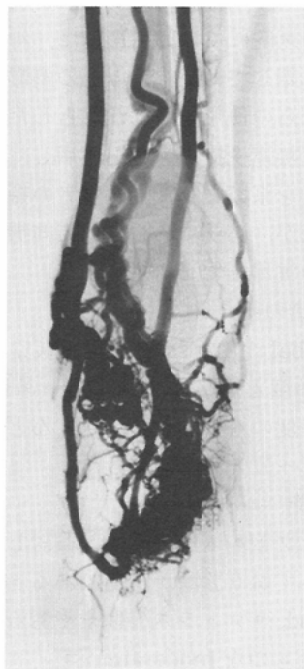
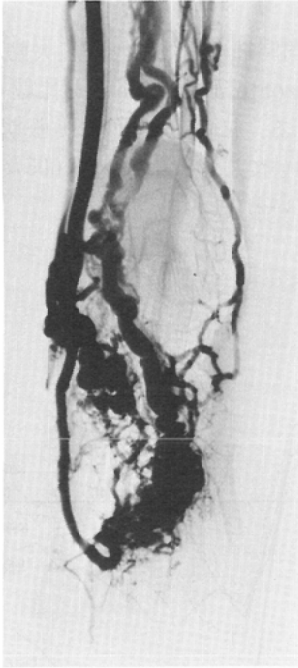


Fig. 1 Metastatic tumor of the right third metacarpal bone in 51 years old male with primary lung cancer. The arteriography with ioxaglate revealed good opacification of digital vessels. There is a hypervascularity with clear staining in the tumor lesion. Neither heat sensation nor pain was complained during the examinations.



2A



2B

Fig. 2 Arteriovenous malformation of the left leg in 30 years old female. Arteriography of the left lower extremity with iopamidol. A large arteriovenous malformation supplied initially by the anterior and posterior tibial arteries is clearly opacified. Rapid venous return to the peroneal and posterior tibial venae is shown in arterial phase (A). The patient complained slight sensation of heat but no pain. (B) : venous phase.

がやや強く、ioxaglate に対し $p < 0.005$, iohexol に対し $p < 0.025$ にて有意であったが、ioxaglate と iohexol との間には有意差は得られなかった。

2. 造影能

Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3の如く、いずれの造影剤にても優れた造影像が得られているが、H-test で有意水準 1% にて 4 剤間に差が認められたため更に U-test を行なった (Table 3)。

Diatrizoate は ioxaglate と比較して、 $p < 0.025$, iohexol と比較して $p < 0.01$ にて有意に造影能が劣るという結果が得られたが、iopamidol との間には有意差は認められなかった。低浸透圧濃度造影剤間では、iohexol は iopamidol と比較して $p < 0.025$ なる有意差をもって造影能が優れてい

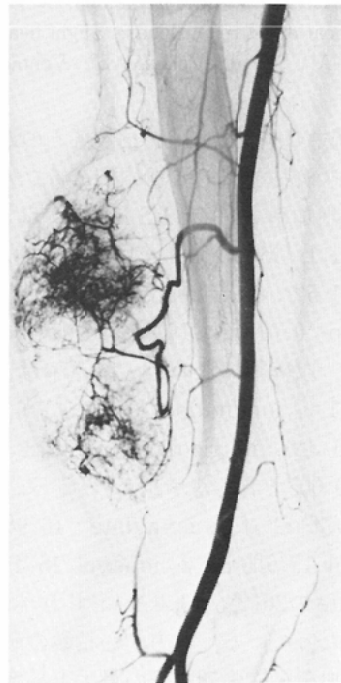
たが、ioxaglate との間には有意差は得られなかった。

3. 血行動態の観察

1) Fig. 4 は計 146 回の造影中に連続測定しえた大腿動脈圧と心拍数の変化率を経時的に平均値として示したものである。いずれの造影剤にても、収縮期血圧は造影剤注入に伴ないいったんわずかに上昇した後急激に低下しながら 10~25 秒の間で負のピークを示し、その後徐々に上昇に向かい 1 分後にはほぼ注入前値に戻る傾向を示した。Diatrizoate の変動は明らかに大きく、他の低浸透圧濃度造影剤の変動はいずれもより小さかった。

拡張期血圧もほぼ同様の推移を示したが、血圧の低下率が収縮期血圧のそれより著明で、血圧の回復も若干遅い傾向が認められた。

一方、心拍数はいったん減少した後急激に増加しながら 15~25 秒の間でピークを示し、その後ゆるやかな減少を示しながらほぼ 1 分後に注入前値に戻っている。この場合も diatrizoate の変動は他の 3 剤と比べ明らかに大きかった。尚、Fig. 5 に diatrizoate と ioxaglate を比較した 1 例を示す。



3A



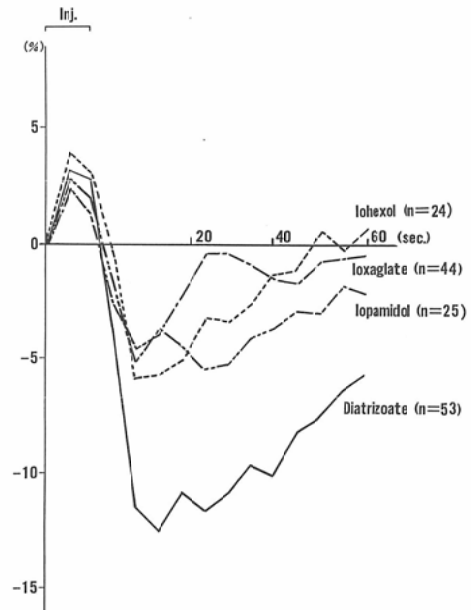
3B

Fig. 3 Schwannoma of the left arm in 35 years old male. Left brachial arteriography with injection of iohexol. Peripheral vascular change of the tumor is clearly demonstrated as well as good opacification of venous phase. Slight heat but not pain. (A): Arterial phase. (B): Venous phase.

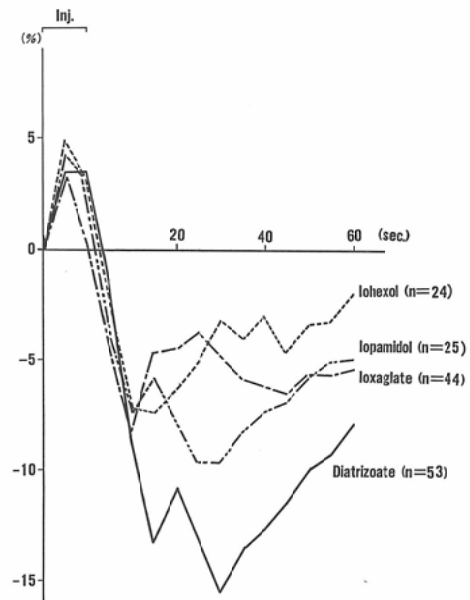
2) 経過中の全身血圧, 心拍数各々の最大値, 最小値につき検討を加えたのが Fig. 6である. 心拍数の最大増加率 (Mean±S.E., %) は ioxaglate $9.89\% \pm 1.1$, iopamidol $7.97\% \pm 1.3$, iohexol $10.2\% \pm 1.5$ で, diatrizoate の $16.9\% \pm 2.0$ と比較して各々 $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ の有意性を示していた. 収縮期血圧の最大降下率は ioxaglate $11.8\% \pm 1.0$, iopamidol $10.7\% \pm 1.0$, iohexol $13.9\% \pm 1.4$ で, diatrizoate の $23.3\% \pm 1.5$ といずれも $p < 0.005$ で有意差が認められ, 又, 拡張期血圧の最大降下率も ioxaglate $16.9\% \pm 1.2$, iopamidol $15.9\% \pm 1.2$, iohexol $15.4\% \pm 1.3$ で, diatrizoate の $26.2\% \pm 1.8$ といずれも $p < 0.005$ で有意となっている. 一方, 心拍数の最大減少率と収縮期血圧・拡張期血圧の最大上昇率に関しては, 高及び低浸透圧濃度造影剤間に差は認められ

なかった.

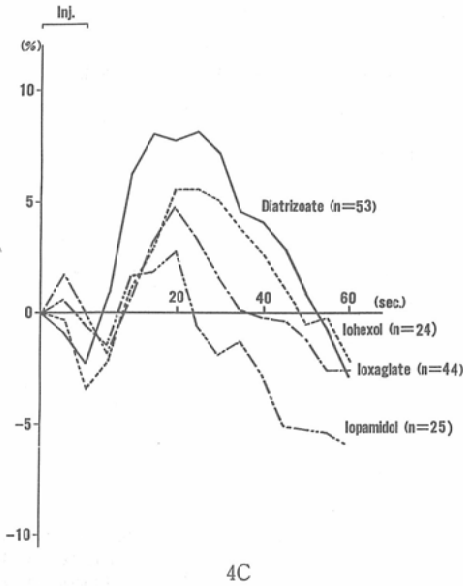
3) ほぼ同時期に行なわれた腹大動脈造影における diatrizoate と ioxaglate を比較した結果が table 4 である. 収縮期血圧及び拡張期血圧の最大降下率において, 2 剤間に $p < 0.005$ なる有意差が認められている.



4A



4B



4C
Fig. 4 Mean per cent change of systolic blood pressure (A), diastolic blood pressure (B) and heart rate (C) during and after the injection of contrast media into peripheral arteries. Inj.: Injection time.

4) 造影剤注入に伴う脈波の波高の変化をシェーマにして示したものが Fig. 7である。造影剤注入に伴ないその波高は著明に減少し、多くは

9~17秒の間に最小値を示す傾向が認められた。この際、著しい例では最小値はほぼ flat になり、その後徐々に回復に向うとともに、波高はむしろ注入前よりも高くなった後再び元の値に戻ることが多かった。Fig. 8に diatrizoate と ioxaglate 及び iopamidol を比較した 1 例を示す。

Table 5は ioxaglate と diatrizoate を比較した 6 例、iopamidol と diatrizoate の 3 例、iohexol と diatrizoate の 11 例について検討を加えたものであるが、いずれの群にても minimum index 及び recovery index は 1.0 以下となっている。一方、initial index は各造影剤間でばらつきが見られており、又、maximum index は 1.0 前後であった。

なお、腹大動脈造影における ioxaglate と diatrizoate の比較にてもほぼ同様の傾向が伺れた (Fig. 9)。

5) Fig. 10は、造影剤注入後の分時心拍出量、1 回心拍出量及び末梢血管抵抗につき検討したもので、各々の指標の変動を、注入前の値に対する変化率として表示した。選択的四肢動脈造影では、いずれの造影剤にても数値の変動はほとんど認められなかった。一方、所謂 Aortofemoral arteriography では diatrizoate 注入 1 分後に分時心拍

18 y/o. Male. Hemangioma

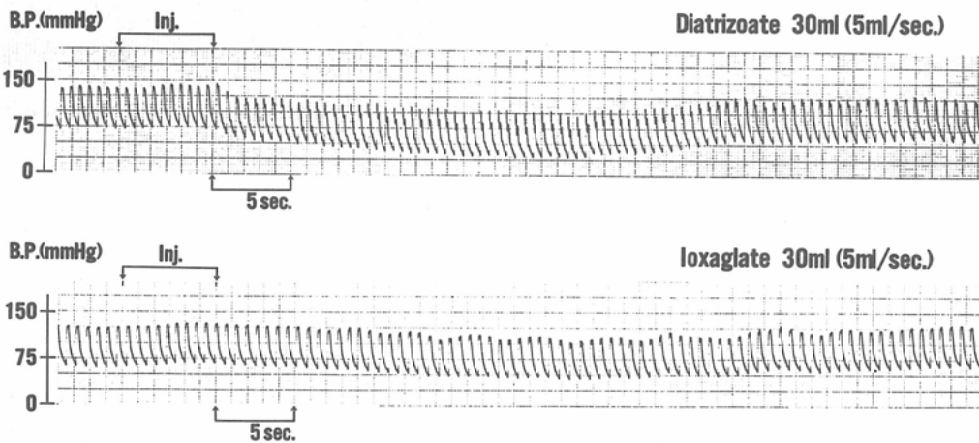


Fig. 5 Continuous monitoring of systemic blood pressure before, during and after the femoral injection of ioxaglate and diatrizoate in 18 years old male with lower extremity hemangioma. Ioxaglate (Lower) caused significantly less fluctuation of systemic blood pressure than diatrizoate (Upper).

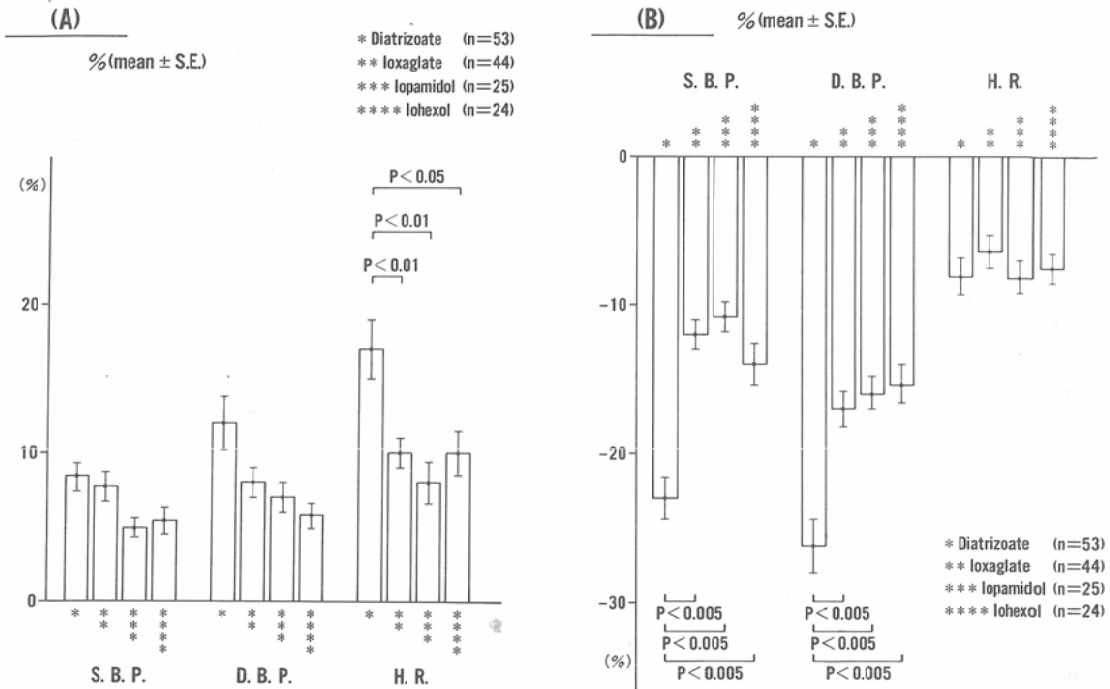


Fig. 6 Maximum increase (A) and decrease (B) of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) following selective peripheral arteriography.

Table 4 Maximum increase (A) and decrease (B) of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) following the injection of contrast media in abdominal aorta at a level of renal arteries. % (Mean ± S. E.).

A.	S. B. P.	D. B. P.	H. R.
Diatrizoate 370(n=17)	10.4 ± 1.0	16.1 ± 1.8	19.7 ± 2.6
Ioxaglate 320(n=13)	10.9 ± 2.5	14.4 ± 3.1	15.6 ± 1.8
T-test	N. S.	N. S.	N. S.

B.	S. B. P.	D. B. P.	H. R.
Diatrizoate 370(n=17)	-35.2 ± 3.4	-38.7 ± 3.3	-12.9 ± 3.7
Ioxaglate 320(n=13)	-19.0 ± 2.4	-18.8 ± 2.0	-3.91 ± 0.7
T-test	P < 0.005	P < 0.005	N. S.

出量で125%, 1回心拍出量で77%, 末梢血管抵抗で64%の変動を示したが, 低浸透圧濃度造影剤ではこれらの変動はより小さかった。

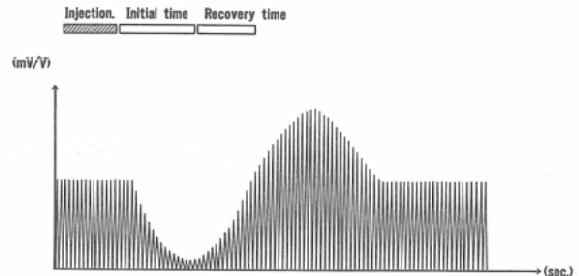


Fig. 7 The change of pulse wave height following the injection of contrast medium.

IV. 考 察

Alménによる metrizamide の開発⁹⁾を端緒として, 近年血管造影における低浸透圧濃度造影剤が急速に注目される様になっている。

これら新しく開発された造影剤の浸透圧濃度はいずれも現行の高浸透圧剤の約3分の1を示し, より正常血漿に近い。又, 安定水溶液の形で供給される点から metrizamide (Amipaque[®], 日本シエリング)⁹⁾より使用し易いとされている²⁾¹³⁾。Ioxaglate, Iopamidol 及び Iohexol はいずれも欧

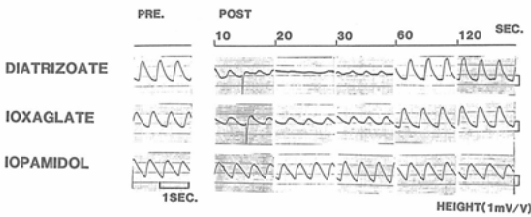


Fig. 8 Continuous monitoring of pulse wave in 50 years old male with leg trauma. Ioxaglate and iopamidol caused significantly less fluctuation of pulse wave height following femoral arteriography than diatrizoate.

Table 5 Five parameters analysed on pulse wave alterations. Initial time is a period between the end of injection and maximum diminution time, while recovery time is from the maximum diminution time to the time when wave alterations recovered to pre injection level. All casts were compared as a crossover study. % (Mean ± S.E.).

	Initial Time (Sec.)	Initial Index	Minimum Index	Recovery Index	Maximum Index
Ioxaglate / Diatrizoate (n=6)	16.8 ± 3.4 / 12.6 ± 2.3	1.42 ± 0.3	0.55 ± 0.1	0.47 ± 0.1	1.03 ± 0.1
Iopamidol / Diatrizoate (n=3)	9.70 ± 1.2 / 17.0 ± 3.2	0.62 ± 0.1	0.67 ± 0.2	0.77 ± 0.1	0.88 ± 0.3
Iohexol / Diatrizoate (n=11)	16.4 ± 0.8 / 17.7 ± 1.8	1.06 ± 0.2	0.66 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.83 ± 0.1

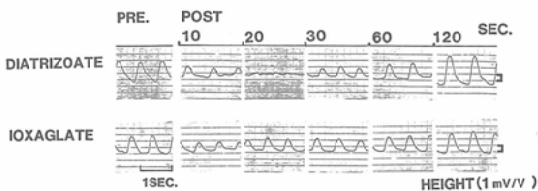


Fig. 9 Continuous monitoring of pulse wave in 59 years old male with renovascular hypertension. Ioxaglate (Lower) caused significantly less fluctuation of pulse wave height following abdominal arteriography than diatrizoate (Upper).

州では既に臨床に使用され、その有用性に関する報告も数多く認められるが^{11,14}、複数の低浸透圧剤間の比較は極めて稀であり^{4,7,15}、特に臨床例における血行動態への影響を詳細に論じた文献は数え

る程しか見られない^{16,17}。

今回著者が行なった比較法は厳密な意味での2重盲検法とは言い難い。しかしながら、造影剤個々の色調及び粘稠度の違い、あるいは造影剤注入に伴う被検者の反応を観察することによって、術者は容易に使用造影剤を識別可能となる。従って、血管造影に習熟した術者による完全な2重盲検法は、少なくとも臨床場における造影剤に関しては不可能と思われる。

本研究を進めるにあたり、被検者の訴え及び造影能の評価は術者以外の経験ある放射線科医が判定し、造影剤の注入順序は任意としたが、この方法にて得られた結果は臨床的に充分納得しうるものと考察された。

1. 被検者の訴えに関する考察

造影剤注入に伴う灼熱疼痛感は、主として浸透圧濃度に相関するといわれている³。その機序としては、高浸透圧濃度造影剤の血管内注入により形成される浸透圧勾配に伴う血管外からの大量の自由水の移動と、結果として引き起こされる末梢血管床の急激な拡張が重要視されている⁷。

一方、造影剤注入に伴って血管内皮細胞から遊離される化学伝達物質が血管外膜に分布する神経終末の脱分極を引き起こし、A-delta線維及びC線維を介しての痛覚反応を生ぜしめるとする、キニン類・ヒスタミン・セロトニン・プロスタグランディン類等の発痛物質を重視した報告も見られる¹³。然しながらこの報告にても、内皮細胞における透過性の亢進は、造影剤の浸透圧濃度に依存するという。又、イオン性造影剤においては、Naイオンが meglumine イオンより疼痛反応が強いともいわれているが¹⁸、今回使用した ioxaglate と diatrizoate はいずれも Na と meglumine を有している。従って、Na と meglumine からの問題は、むしろ両者の比率関係が関わっている様にも見受けられる。

事実、等浸透圧濃度に調製した iohexol の動脈内注入に際して、熱感・疼痛がほとんど認められなかった報告からも¹²、造影剤注入に伴うこれらの反応は造影剤の浸透圧濃度に大きく依存し、浸透圧濃度が正常血漿に近い程小さいと考えられ

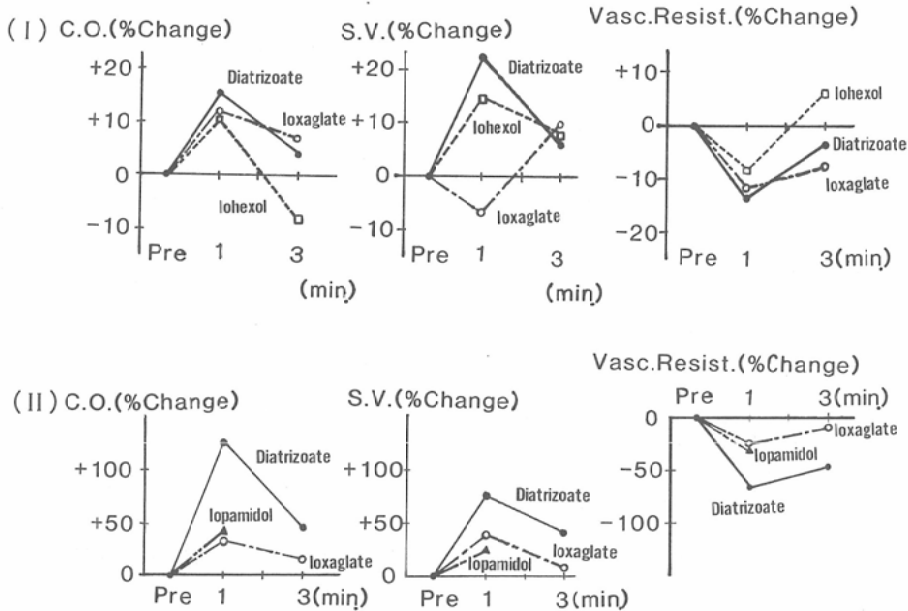


Fig. 10 The change of cardiac output (C.O.), stroke volume (S.V.) and peripheral vascular resistance (Vasc. Resist.) with time in two cases. I: Peripheral arteriography. 27 years old male, osteosarcoma. II: Aortofemoral arteriography. 30 years old male, T.A.O.

る。

今回の結果では、熱感・疼痛のいずれも diatrizoate で最も強く認められ、すべての低浸透圧剤と有意差を示していた。これは浸透圧濃度 (mOsm/kg \cdot H₂O) が diatrizoate で 1480, ioxaglate で 600, iopamidol で 616, iohexol で 690 (Table 2) となっていることから納得できることである。

文献的には iopamidol は ioxaglate よりやや疼痛が強く²⁷⁾, iohexol と ioxaglate は浸透圧濃度の更に低い metrizamide とほぼ同等であるという報告が多く¹³⁾¹⁶⁾, 今回の結果もこれを支持できるものであった。しかしながら、浸透圧濃度はいずれも 600~700mOsm 前後であり、その間に臨床的に有意差を生ぜしめる程の差異も考えにくいことから、化学特性など他の要因も関与しているものと考えられるべきかもしれない。

熱感、疼痛の評価に際しては、その客観性に問題点が多い。文献的には visual analogue scale の試用もみられるが¹⁴⁾¹⁶⁾実際にはその値に偏りが大きいと思われたため、今回著者は所謂 verbal rat-

ing scale²⁾を使用するにとどめたものである。

2. 造影能に関する考察

四肢動脈造影に際して、超選択的なカテーテリゼーションは一般に不要とされる。然しながら、通常の方法にて末梢に至るまでの十分な造影像を得る事は必ずしも容易でない。その主たる理由としては、四肢末梢においては一般に血管抵抗が高く、末梢へ行く程血流速度が緩徐となることが挙げられている⁶⁾。

従来より、末梢の造影能を向上させる為に、撮影装置の改良、加温の併用、反応性充血の利用、交感神経節ブロックの併用、あるいは血管拡張剤の使用による薬理血管造影などの報告が見られているが⁴⁾⁵⁾⁶⁾, いずれも必ずしも満足できる造影像が得られるとは限らない。

近年開発された低浸透圧濃度造影剤は、末梢血管床の拡張が少ないため、むしろ末梢において従来の造影剤とくらべてより良好な造影像が得られるとの報告も見られる³⁾. 今回の結果では diatrizoate も確かに良好な造影能を示したが、ioxaglate 及び iohexol とくらべるとやや劣り、iopa-

midol とほぼ同等であった。又、低浸透圧剤間では iopamidol が iohexol よりやや劣る以外、特に有意差は認められなかった。Diatrizoate が劣る原因としては、ヨード含有量が少ないことと浸透圧濃度が高いことが挙げられるが、iopamidol が iohexol より劣った理由は明らかでない。おそらくは、個々の病態をも含めた個人差が大きな因子となったものと思われる。

適切なプログラムの選定も、良好な造影像を得る為には重要な問題である。Suzukiらの serial whole-limb angiography を用いた検討によれば¹³⁾、ioxaglate は動脈の長い segment をゆるやかに満たす様に存在することが証明され、従来よりやや遅い相に重みを置いたプログラミングも必要であるとしている。

著者による今回の検討では特にこの様な撮影プログラムを組まなかったが、明らかなプログラム・ミスは殆んど無く、又、各造影剤間における時間差もはっきりしなかった。

低浸透圧濃度造影剤では、造影剤注入に伴う熱感・疼痛が軽度であるため体動も少なく、従ってサブトラクションが容易であることは従来より強調されている⁹⁾。今回は全例でサブトラクション法を併用しているわけでは無いので造影剤間の比較は不可能であるが、低浸透圧剤では確かにサブトラクションは容易であり (Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3)、この意味からも造影能の向上に寄与しているものと考えられた。

3. 血行動態の変動に関する考察

1) 血圧、心拍数の変化

四肢動脈造影に際し、造影剤注入に伴う血圧、心拍数の変動に触れた記載は従来いくつか見られている¹⁶⁾¹⁹⁾。然しながら、これらはすべて造影カテーテルを介する測定法乃至はマンシェットを使用した方法である為、その測定値は造影剤注入後1分を経過した時点のものが殆んどであった。

著者は、四肢の循環時間や高圧注入に伴う反射性徐脈などを考慮すれば、造影剤の注入開始直後より注入終了後1分以内の血行動態の変動を知る事がむしろ重要であると考え、既に述べた方法により連続的な血圧測定を行なった。その結果、

Fig. 4に示される様な連続的な変化が認められたものである。

造影剤注入時にみられる一過性の血圧上昇にはそれぞれの造影剤間でほとんど差が認められなかった事より、むしろ機械的な注入圧によって血管壁が伸展され、varoreceptor を介する血管収縮神経の緊張が亢進し、結果として末梢血管が収縮したために生じたものと推察される。この変化に伴って、心拍数は造影剤注入直後に代償性一過性に減少したものであろう。

初期上昇に続いて生ずる血圧の低下に関しても、血管壁の過剰な伸展に伴う末梢血管の一時的な虚脱が原因として先ず挙げられる。しかしながら、血圧低下の割合は造影剤間で著しく異なっており、造影剤注入局所において高浸透圧濃度造影剤と組織との間に大きな浸透圧勾配が出来、周囲の自由水が血管内に移動するために血管が拡張するという、所謂 Fischer model の関与が強く考えられる²⁰⁾。心拍数は先に述べた機序とは逆に、血圧低下に対し代償的に増加したものと思われる。

特に経過中に測定しえた全身血圧、心拍数の最大値、最小値各々の検討にては、心拍数の最大増加率及び収縮期血圧、拡張期血圧の最大降下率において、高及び低浸透圧濃度造影剤間に有意差が認められ (Fig. 6) この説を裏付けるものと考えられた。又、浸透圧濃度のほぼ等しい低浸透圧剤間では有意差が得られなかったことも、Fischer 説を支持するものである。ところで欧米における四肢動脈造影では、カテーテル先端を大動脈分岐部直上に置き大量の造影剤を高圧で注入する aortofemoral arteriography が主体であり¹³⁾¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾、血行動態の変動に関する報告もほとんどが、この方法に含まれる。この意味から、今回選択的四肢動脈造影とはほぼ同時期に施行された腹大動脈造影についても、ioxaglate と diatrizoate の比較検討を加えた (Table 4)。

大動脈内注入による収縮期血圧及び拡張期血圧の最大降下率は ioxaglate で有意に小さかった。Aortofemoral arteriography は大量の造影剤を高圧にて注入する為、全般に血圧・心拍数の変動は大きく、むしろ選択的四肢動脈造影が循環動態

の面からは望ましいと考えられた。又、いずれの造影方法にても血圧・心拍数の変動が小さい点より、低浸透圧濃度造影剤の優位性が示された。

2) 血流量の変化

四肢末梢の血流量を測定する方法としては、電磁血流計、超音波血流計、静脈閉塞性プレチスモグラフィ、R.I.プレチスモグラフィ等が報告されている²¹⁾²²⁾。今回著者は指尖容積脈波計を使用しその波高の変化につき検討を加えたが、造影剤注入時における脈波の変化についての検討は過去見られていない。

Fig. 7に示される様に、造影剤注入に伴ない波高は一過性に急激に減少し、いったんむしろ増大した後回復に向うことが多かったが、これらの変化は一過性の末梢血管抵抗の増大に伴う血流量の減少と、それにひきつづく急激な増加を示唆する。Boijssenらによる静脈閉塞性プレチスモグラフィの検討では²³⁾、metrizoate注入後10秒~15秒の間に血流量の初期低下が見られ、その後著明な増大が認められるという。又、Schröderらによれば¹⁷⁾、この血流量の減少は造影剤溶液の粘稠度に由来するとしており、更にNymanらは¹⁶⁾、低浸透圧濃度造影剤の方が一般に粘稠度が高いことから、この血流量の低下もより著明であろうと推論している。

今回の検討にて血流量の初期低下に相当すると思われる initial time は9秒~18秒前後であり、これは各造影剤間に差は認められず、又、著者が設定した initial index も、iopamidol/diatrizoate群の0.62からioxaglate/diatrizoate群の1.42までばらつきを示していた(Table 5)。然しながら、波高減少の相対比を示す minimum index は diatrizoate と比較して低浸透圧剤群ではいずれも1.0以下であり、その波高の減少は極めて小さいという結果が得られている。このことは、高浸透圧剤における血流量の初期低下の程度がむしろ著しいことを意味すると考えられ、Nymanらの推論と逆の結果が導かれたことになる。即ち、血流量の初期低下に関しては、むしろ粘稠度以外の因子の関与により、一過性に循環障害がひきおこされたものと考えている。又、recovery index 及び

maximum index の検討より、低浸透圧剤にて血流回復がはやいことも示唆された。

なお、腹大動脈造影に際してのioxaglateとdiatrizoateとの比較にても同様の傾向が伺われたが(Fig. 9)、これも以上に述べた機序によるものと思われた。

3) 心拍出量の変化

脈波の波高の変化をひきおこす主たる機序は確かに末梢血管抵抗の変動であるが、同時に1回心拍出量の変化もその要因になりうる²¹⁾。今回測定した分時心拍出量、1回心拍出量及び末梢血管抵抗の変動率は選択的四肢動脈造影ではいずれも±20%以内であり、全体として分時心拍出量の増加、1回心拍出量の増加及び末梢血管抵抗の減少傾向は見られたものの、高及び低浸透圧剤間に差は認められなかった。これに対し、aortofemoral arteriographyではdiatrizoate注入後1分における分時心拍出量の増加、1回心拍出量の増加及び末梢血管抵抗の減少が認められ、いずれも低浸透圧剤よりその変動が著明であった。従って、注入後3分でこれらの値の回復傾向は見られるものの、以上に述べた推論は裏付けられたものと考えている。

翻って本研究を総括してみると、四肢動脈造影に対する低浸透圧濃度造影剤は、被検者の訴え及び血行動態への影響が軽度であり、しかも、造影能が良好である事から、従来の高浸透圧濃度造影剤と比較して有意に優れているものであった。高浸透圧濃度造影剤を使用する事により生ずる種々の反応に対し、現在臨床の場に於てこれを除去する工夫がいくつか試みられているが、その多くは低浸透圧濃度造影剤の出現によって自ずから解決されていくと思われる。今回著者が検討した低浸透圧剤群のうちではioxaglate及びiohexolがやや優れているとの印象を受けたが、確たる裏付けを得るためには更に厳密な検討が必要とも考えている。いずれにしても低浸透圧濃度造影剤の有効性は明らかであり、近い将来現行の造影剤にかわるものと結論された。

V. 結 語

1. 高浸透圧濃度造影剤 diatrizoate と低浸透

圧濃度造影剤 ioxaglate, iopamidol 及び iohexol を使用した選択的四肢動脈造影87例232回を対象とし、造影剤注入に伴う被検者の訴えの検討、造影能の評価及び血行動態への影響の観察を行った。

2. 熱感は diatrizoate で有意に強かった。次いで iopamidol, iohexol, ioxaglate の順であったが、iohexol と ioxaglate との間には有意差は得られなかった。

3. 疼痛も diatrizoate で有意の差をもって強かった。低浸透圧剤間では iopamidol でやや強かったが、ioxaglate と iohexol との間には有意差は得られなかった。

4. いずれの造影剤にても優れた造影能が得られたが、diatrizoate は ioxaglate 及び iohexol よりやや劣り、iopamidol とはほぼ同等であった。Ioxaglate と iohexol との間には有意差は得られなかった。

5. 造影剤注入に伴う全身血圧の低下及び心拍数の増加は diatrizoate で著しく、いずれの低浸透圧剤に対しても有意性が認められた。一方、低浸透圧剤間では有意差は得られなかった。

6. 指尖容積脈波の波高は、造影剤注入に伴って一過性に減少し、その後いったん増大した後回復に向った。これらの変動は diatrizoate にて有意に大きかった。

7. 四肢動脈造影の1例に検討し得た分時心拍出量、1回心拍出量及び末梢血管抵抗の変動は、高及び低浸透圧剤ともに著しいものではなかった。

8. 腹大動脈造影における血行動態の変動に関する検討にても、diatrizoate による変動は低浸透圧剤に比較して有意に大きなものであった。又、これらの変動は、選択的四肢動脈造影におけるそれよりも大きかった。

9. 以上より、四肢動脈造影においては今後低浸透圧濃度造影剤を使用すべきであると考察された。なお、血行動態の変動が小さい点からは所謂 aortofemoral arteriography よりもむしろ選択的四肢動脈造影が望ましいと考えられ、又、低浸透圧濃度造影剤間の比較では ioxaglate 及び io-

hexol が使用し易く、次いで iopamidol の順であるとの結論が得られた。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恵畑欣一教授に衷心より深謝致します。又、直接御指導頂いた隈崎達夫助教授に深い謝意を表します。更に、脈波解析に御助言を頂いた野本宏講師並びに御援助下さった放射線医学教室の諸先生、血管造影室の皆様にご心より感謝致します。

尚、本研究に使用した造影剤は、いずれも Paris, Guerbet 社, Millano, Bracco 社及び Oslo, Nyegaard 社より供給乃至購入したものであり、御尽力頂いた関係各位にあらためて御礼を申し上げます。

本論文の要旨は、第42回・第43回日本医学放射線学会総会、第19回日本医学放射線学会秋季臨床大会及び第24回・第25回日本脈管学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Suzuki, S., Mine, H. and Iwai, T.: Clinical experience of ioxaglate in femoral angiography. *Acta Radiol. Diagn.*, 23: 87-92, 1982
- 2) 田島廣之, 隈崎達夫, 伊利なつき, 大矢 徹, 有賀長規, 菅原謙三, 青海川秀敏, 宮下次廣, 沢野誠志, 細井盛一, 本多一義, 恵畑欣一: Iopamidol による四肢動脈造影. *臨放*, 28: 1557-1561, 1983
- 3) 鈴木宗治: 低浸透圧造影剤による末梢動脈造影. *脈管学*, 23: 193-201, 1983
- 4) Bettmann, M.A.: Angiographic contrast agents: Conventional and new media compared. *A.J.R.*, 139: 787-794, 1982
- 5) Levy, J.M., Joseph, R.B., Bodell, L.S., Nykamp, P.W. and Hessel, S.J.: Prostaglandin E₁ in hand angiography. *A.J.R.*, 141: 1043-1046, 1983
- 6) 沢野誠志: 交感神経節ブロックの併用による四肢血管撮影に関する研究. *脈管学*, 23: 57-69, 1983
- 7) Grainger, R.G.: Intravascular contrast media—the past, the present and the future. *Brit. J. Radiol.*, 55: 1-18, 1982
- 8) Almén, T., Boijesen, E. and Lindell, S.E.: Metrizamide in angiography. I. Femoral angiography. *Acta Radiol. Diagn.*, 18: 33-38, 1977
- 9) 隈崎達夫, 細井盛一, 奥山 厚, 青海川秀敏, 菅原謙三, 田島廣之: 肺脈管造影下の全身血圧と心拍数—diatrizoate と ioxaglate の比較—. *脈管学*, 23: 153-159, 1983
- 10) 隈崎達夫, 田島廣之: Iohexol による血管造影. *臨放*, 29: 471-475, 1984
- 11) Kumazaki, T., Hosoi, S., Sugawara, K. and Honda, K.: Bronchial and intercostal angiography with ioxaglate and diatrizoate in man. A comparative investigation. *Acta Radiol. Diagn.*, 25: 49-53, 1984
- 12) 隈崎達夫, 田島なつき, 大矢 徹, 田島廣之, 有

- 賀長規, 細井盛一, 本多一義, 恵畑欣一: 対血漿比等浸透圧性非イオン造影剤による経動脈的 digital subtraction angiography (IADSA). 日本医放会誌, 45: 660—662, 1985
- 13) Whitehouse, G.H. and Snowdon, S.L.: A comparison between iohexol and metrizamide, two non-ionic contrast media, in aorto-femoral angiography. *Brit. J. Radiol.*, 57: 39—42, 1984
- 14) Fletcher, E.W.L.: A comparison of iopamidol and diatrizoate in peripheral angiography. *Brit. J. Radiol.*, 55: 36—38, 1982
- 15) Dawson, P., Grainger, R.G. and Pitfield, J.: The new low-osmolar contrast media: A simple guide. *Clinical Radiology*, 34: 221—226, 1983
- 16) Nyman, U., Nilsson, P. and Westergren, A.: Pain and hemodynamic effects in aortofemoral angiography. Clinical comparison of iohexol, ioxaglate and metrizamide. *Acta Radiol. Diagn.*, 23: 389—399, 1982
- 17) Schröder, J., Keller, H., Terwey, B. and Mittmann, U.: Hämodynamische Effekte der intraarteriellen Kontrastmittel injektion. *RöFo.*, 135: 143—151, 1981
- 18) Hagen, B. and Klink, G.: Contrast media and pain: Hypotheses on the genesis of pain occurring on intra-arterial administration of contrast media. *RöFo. Suppl.* 118: 50—56, 1983
- 19) Delius, W. and Erikson, U.: Effect of contrast medium on blood flow and blood pressure in lower extremities. *A.J.R.*, 107: 869—876, 1969
- 20) Fischer, H.W.: Hemodynamic reactions to angiographic media. *Radiology*, 91: 66—73, 1968
- 21) 塩野谷恵彦, 大原 到, 阪口周作: 末梢血管疾患の無侵襲診断法. 永井書店, 41—95, 1983
- 22) 中元和也: 低浸透圧造影剤の血行動態に及ぼす影響に関する実験的研究—犬大腿動脈の血流量の変動. 日本医放会誌, 44: 1085—1090, 1984
- 23) Boijesen, E., Dahn, I. and Hallböök, T.: Hemodynamic effect of contrast medium in arteriography of legs. *Acta Radiol. Diagn.*, 11: 295—309, 1971