The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヨード造影剤の副作用に関する臨床調査(続報)
Author(s)	片山, 仁; 石田, 修; 大澤, 忠 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(11), p. 1267-1273
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19607
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：46（11），1267—1273，1986（昭61）

ヨード造影剤の副作用に関する臨床調査（続報）

1）順天堂大学医学部放射線医学教室
2）近畿大学医学部放射線医学教室
3）自治医科大学放射線医学教室
4）神戸大学医学部放射線医学教室
（前名古屋市立大学医学部）
5）金沢大学医学部放射線医学教室
6）慈恵会医科大学放射線医学教室
7）九州産業医科大学放射線医学教室
8）九州大学医学部放射線科学教室
9）杏林大学医学部放射線医学教室
10）慶応大学附属病院放射線診断部
11）佐賀医科大学
（前九州大学医学部放射線科学教室）
12）山形大学医学部放射線医学教室

片山　仁[1)]　石田　修[2)]　大澤　忠[3)]　河野　通雄[4)]
高島　力[5)]　多田　信平[6)]　田中　卓雄[1)]　中田　肇[7)]
西谷　弘[8)]　蜂屋　順一[9)]　平松　京一[10)]　松浦　啓一[11)]
山口　昂一[12)]

（昭和61年6月23日受付）

Clinical Survey on Adverse Reaction of the Contrast Media (2nd Report)

Hitoshi Katayama[1)], Osamu Ishida[2)], Tadashi Osawa[3)], Michio Kono[4)], Tsutomu Takashima[5)], Shinpei Tada[6)], Takao Tanaka[1)], Hajime Nakata[7)], Hiromu Nishitani[8)], Junichi Hachiya[9)], Kyoichi Hiramatsu[10)], Keiichi Matsuura[11)] and Koichi Yamaguchi[12)]

1) Department of Radiology, Juntendo University, School of Medicine
2) Department of Radiology, Kinki University, School of Medicine
3) Department of Radiology, Jichi Medical College
4) Department of Radiology, Kobe University, School of Medicine (former Nagoya-city University, School of Medicine)
5) Department of Radiology, Kanazawa University, School of Medicine
6) Department of Radiology, Jikeikai University, School of Medicine
7) Department of Radiology, Kyushu-Sangyo Medical College
8) Department of Radiology, Kyushu University, School of Medicine
9) Department of Radiology, Kyorin University, School of Medicine
10) Department of Diagnostic Radiology, Keio University, School of Medicine
11) Saga Medical College (former Department of Radiology, Kyushu University, School of Medicine)
12) Department of Radiology, Yamagata University, School of Medicine

Research Code No. : *502*

Key Words : *Contrast media, Iodinated contrast media, Adverse reaction, Side-effect*

Clinical survey on adverse reaction of the contrast media was performed in 23, 101 Japanese population during October 1983—October 1985.

Cases investigated were originated from 9 institutions and checked symptoms following intravascular administration of the iodinated contrast media, using preset form (check-list). The present series included cases we reported in 1985 (Nippon Acta Radiologica 45 (9): 1198—1205 1985).

Over-all incidence of adverse reactions of the contrast media was 8.0% (1,883/23,101). There were no severe reactions, nor contrast media death in this series. Pretestings of the contrast media were performed in 86% (19,948) of the cases.

Positive pretests were observed in 105 out of 19,948 cases.

Incidence of adverse reaction in positive pretest group was 48.6% (51 cases). Whereas that of negative pretest group was 7.8%.

Edema of the upper air way and hypotension were observed slightly more in pretest positive group.

However, no severe reaction was seen. Diatrizoate showed slightly higher incidence of the adverse reaction than iothalamate.

However, this was by no means conclusive. As far as clinical symptoms concern, incidence of adverse reaction was not dose dependent.

Bolus injection showed slightly higher incidense of edema of the upper air way and hypotension.

緒　言

特筆すべき最近の造影剤の進歩は低滲透圧性ヨード造影剤（非イオン性およびダイマー型）の出現と磁気共鳴画像用の造影剤の研究・開発である．一方，従来から広く使用されている造影剤(低滲透圧性に対し高浸透圧性と呼ばれる）はX線CTとDSA（digital subtraction angiography）の普及と相俟って，その使用の総量は増加している．

ヨード造影剤による副作用は頻度的には高いといえないまでも避けて通れない問題である．注目すべきは，米国FDA（Jan. 1. 1869～Mar. 30. 1981）の報告にも見られるように薬剤の副作用としての死亡率はヨード造影剤が第2位である．

国際的に最も精力的に副作用調査を行っているのはShehadiら[1)2)3)]であり，ヨード造影剤の副作用発現率として300,000例で5％と報告している．

われわれは1983年10月以来，ヨード造影剤の副作用調査を行ってきたが，その第一回の報告は日本医学放射線学会雑誌45巻9号1198―1205，1985に掲載された[4)]．その後もこの調査は継続されてきたが，今回症例23,101例の分析が終了したので第二次報告としてその結果を報告する．

対象および調査方法

1983年10月より1985年10月までに調査できた9施設23,101例である（なお，現在11施設において調査は継続されている）．男12,845，女9,958，不明（記載もれ）298例である．この症例数は第一次報告の症例を含んでいる．年齢分布は0～90歳であり，40～60歳の年齢層が多かった．検査別にみると血管造影1,164例（5％），X線CT 15,867例（69％），尿路造影6,013例（26％），その他57例である．

造影剤のプレテストは19,948例（86％）に実施されていた．使用された造影剤はdiatrizoate系とiothalamate系がほとんどである．投与量は最大300mlを越えたものもあったが，50～100mlの範囲のものが48％を占めていた．注入方法では動注1,089例（5％），静注（通常の速度）7,002例（31％），点滴静注8,374例（37％），ボーラス静注（急速静注）2,774例（12％），その他3,306例（15％）であった．

なお，調査方法，データ処理などは前回に示したものと全く同一である．使用したコンピュータは米国バロス社製B7800型である．

結　果

1）副作用発現率（Table 1）

23,101例中何らかの副作用がみられたのは1,883例（8％）であった．症状としては悪心呕気，発疹発赤，呕吐，血管痛の順であった．

2）施設別副作用発現率（Table 2）

9施設それぞれの副作用発現率をみると最低5.1％～最高15％におよぶ．この差は施設による検査種目の特殊性（量的質的な差），造影剤の種類，量，投与法の差異，症状の拾いあげの閾値の高低などの諸因子が影響している可能性がある．

3）造影剤プレテストからみた副作用の発現（Fig. 1）

Table 1 Incidence of Adverse Reaction of Iodinated Contrast Media

1,837/23, 101cases(8%)

symptoms		
nasues	1,003	(4.3%)
rash, skin reddening	561	(2.4%)
vomiting	397	(1.7%)
vasc, pain	177	(0.8%)
cough, sneezing	114	
itching	56	
edema, upper air way	47	
shock	23	

Table 2 Incidence of Adverse Reactions by Each Institution (%)

A	294 cases	(7.1%)
B	93	(7.4)
C	278	(10)
D	115	(6.2)
E	224	(7.5)
F	217	(15.0)
G	58	(13.3)
H	358	(5.1)
I	200	(14.4)

A, B, C, …… I ; alphabetical line-up of the institutions

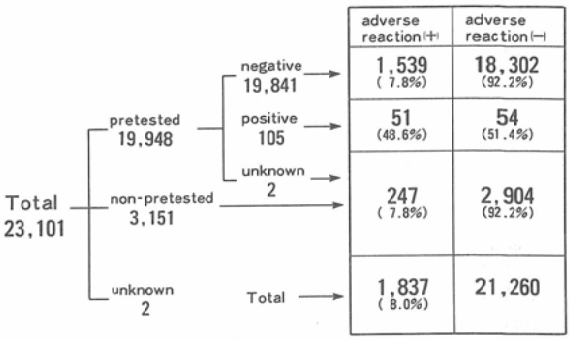

Fig. 1 Incidence of Adverse Reaction—case analysis by pretesting

Table 3 Clinical Symptoms of Adverse Reactions in Pretested and Non-Pretested Groups (%)

	non-pretested (3,151 cases) Reaction ⊕ in 247 cases	pretested (19,948 cases) Reaction ⊕ in 1,590cases
nausea	65.1	52.8
rash, skin reddening	21.0	32.0
vomiting	20.6	21.8
vasc. pain	10.5	9.5
cough, sneezing	2.0	6.9
itching	0.4	3.5
edema, upper air-way	4.9	2.2
shock	1.6	1.2

前項でのべたごとくプレテストが行われたのは19,948例（86%）であった．このうちテスト陰性は19,841例，テスト陽性は105例，不明２例であった．陰性群19,841例の副作用発現は1,539例（7.8%），陽性群105例の副作用発現は51例(48.6%)であった．

4）造影剤プレテスト実施の有無による副作用の発現（Table 3）

プレテスト実施群19,948例には1,590例（80%）にプレテスト未実施群3,151例には247例（7.8%）に副作用の発現がみられた．副作用の症状には若干の差がみられるもののプレテスト実施群に重篤な副作用が特に多いという結果は得られなかった．

5）造影剤プレテスト陰性・陽性群別の副作用の発現（Table 4）

陰性群19,841例には1,539例（7.8%）に，陽性群105例には51例(48.6%)に副作用の発現をみた．血管痛を除いて各症状とも陽性群で症状発現率が高ったが，行われた処置から判断して重篤な副作用が特別，陽性群に多いと云うことはなかった．

6）副作用発現例における造影剤プレテスト陰性群と陽性群の症状の差異（Table 5）

同じ副作用発現例でもプレテスト陰性群からの副作用発現例と陽性群からの副作用発現例に症状の差があるかどうかみたものである．プレテスト陰性群，陽性群とも悪心呕気，発疹発赤，呕吐などはほぼ同率に認められた．しかし，気道浮腫(声

Table 4 Clinical Symptoms of Adverse Reactions in Pretest-negatives and-positives (%)

	pretest-negative (19,841 cases)	pretest-positive (105 cases)
nausea	4.9	30.4
rash, skin reddening	2.7	16.2
vomiting	2.0	12.4
vasc. pain	0.9	0
cough, sneezing	0.5	6.7
itching	0.3	2.0
edema, upper air way	0.2	2.0
shock	0.1	3.8
hypotension	0.04	1.0

Table 5 Clinical Symptoms of Adverse Reactions in Pretest-negatives and positives (%) who Developed Reactions to Procedure Dose of Contrast Media

	pretest-negative (1,539 cases)	pretest-positive (51 cases)
nausea	63.0	62.7
rash, skin reddening	35.3	33.3
vomiting	25.0	25.5
vasc. pain	11.5	0
cough, sneezing	7.0	13.7
itching	3.5	3.9
edema, upper air way	2.9	3.9
shock	1.2	7.8
hypotension	0.5	1.9

が少しかれたような例も含まれる），ショック，血圧低下はプレテスト陽性群にやや高いい傾向が認められた．ただし，入院治療まで行われた例はない．

7）造影剤の種類別にみた副作用発現

今回の集計には新しい低滲透圧性ヨード造影剤の使用例は入っていない．従来からのイオン性ヨード造影剤のみである．diatrizoate 系は iothalamate 系に比べてやや副作用発現率が高い傾向がみられた．特に diatrizoate 系メグルミン塩およびメグルミン・ナトリウム塩の濃度が高いものに症状発現が多い傾向があった．なお，症状発現と投与量の間にははっきりとした関係はみられなかった．少くとも臨床症状に関するかぎり dose-dependent といえる結果は得られなかった．

Table 6 Clinical Symptoms of Adverse Reactions by Mode of Injections (%)

	IA (98 cases)	IV (658 cases)	DIV (542 cases)	Bolus (257 cases)
nausea	30.6	65.2	40.8	58.4
rash, skin reddening	24.5	26.7	40.2	28.4
vomiting	9.2	27.2	17.7	20.6
vasc. pain	38.8	4.1	12.9	5.8
cough, sneezing	0	6.4	7.2	9.7
itching	0	2.4	5.0	1.9
edema, upper air-way	2.0	2.0	2.0	2.7
shock	0	1.2	1.2	1.5

8）注入法による副作用の発現（Table 6）

ボールス注入，静注，動注でほぼ同率の副作用発現をみた．動注の血管痛を除いて静脈内投与の方が副作用の発現率は高い．通常の静注で悪心呕気・呕吐など一般的な症状が多い傾向がみられたが，気道浮腫，血圧低下などやや重い症状はボールス注入で多い傾向がみられた．

考　案

諸家によるヨード造影剤による副作用の発現率は（Table 7）の通りである．発現率は5～10%の範囲内にあるものと考えられる．臨床的に副作用の症状の有無をみる場合，時期（例えば調査の初めと終り），当該施設や観察者の副作用に対する閾値の高低などによって，その発現率は影響されるが[5]，母集団が大きいほど発現率は低い傾向にあるのが一般的である．

われわれは23,000例で8%という副作用発現率をみたわけである．今回のシリーズにおいても死亡例は，もちろん無く，入院治療を必要とした重篤例もなかった．造影剤の副作用には Panto[6]などの報告にもあるように delayed reaction もあるが，今回の調査では被検者が検査室を離れて以後のことは無視されている．

Table 7 Incidence of Adverse Reactions of Iodinated Contrast Media.

Author(year)		Total Cases	Incidence of Adverse Reaction
Coleman[16]	(1964)	10,000 cases	8.53%
Witten[17]	(1973)	32,964	6.90
Shehadi[1]	(1980)	300,000	5.00
Kimoto[18]	(1980)	3,000	10.50
Katayama[4]	(1985)	13,000	8.50
Katayama	(1986)	23,000	8.00

副作用の発現は施設によりかなり異ったが，最高15%の発現率を示した施設は血管造影を主な調査対象とした施設であり，血管痛を訴えた例が多く，これが集計のなかに入ってきたためと考えられる．なお，血管痛は造影剤の高滲透圧性に大きく関係するとともにメグルミン塩に比べてナトリウム塩で強いことが知られている[7)8)]．

今回の調査で造影剤プレテストが86%もの多くの症例で行われていることが明らかになった．識者の間では造影剤プレテストの不合理性が理解されているにも拘ず[9)10)]，この結果であることは，わが国の造影剤使用の対応の後進性ないし保守性を示しているものと考える．

今回の調査例で造影剤プレテストが行われ，陽性であったものは105例であった．この105例は造影剤のテスト量静注後，何らかの症状が発現した例であるからヨード造影剤に対して副作用がみられた例である．しかし，105例のうち54例では本検査で副作用はみられれていない．この事実をどう説明したらよいであろうか？　一方，テスト陽性群では本検査においても明らかに陰性群に比較すれば副作用の発現は高率である．症状をみるとテスト陽性群ではテスト陰性群に比べてやや重い症状がみられたというものの，入院はもちろん，強力な治療を必要とした例はなかった．治療内容からみれば重篤な副作用発現例とはいえない．

テストが陽性であっても検査を中止する確かな根拠にもなりえず，また，重篤な副作用の予知にも大した力となりえず，報告にもあるように，プレテストだけでの重篤な副作用例[11)]や死亡例もあるとなれば，ヨード造影剤プレテスト実施の合理性は認めがたいといわざるをえない．

今回のデータは従来から，特に外国において一般的通念となっているヨード造影剤プレテスト実施の不合理性を再確認させる何ものでもないが，わが国でもこの面での行政的指導を急がなければならないと考える．とにかく，1）プレテストで副作用の予知は可能か？　2）プレテストは安全か？　3）ヨード造影剤の副作用はアレルギー反応か？　などの点に関し，多くのデータを出し合ってわが国におけるコンセンサスを得る必要がある．

注入法による副作用ではボーラス注入でやや重い症状がみられた．ボーラス注入の診断的価値は高く，最近ではボーラス注入（急速静注）の方が通常の速度での静注より副作用が少いという報告がある[13)]．しかし，一般通念からすれば，ゆっくり注入した方が副作用は少いというべきであるので，この点の結論はあまり急がない方がよい．Ansell ら[1)]は注入時間20分を基準にしてまとめているが，20分以上かけて注入した例で軽症な副作用の発現は明らかに低いが中等度，重症の副作用の発現には大きな影響はみられなかったといっている．

造影剤の種類による副作用の発現およびその症状は決して画一的ではない．ある造影剤の副作用から他の造影剤の副作用を予測することは危険であろう．したがって，色々な造影剤の副作用をまとめてしまうことは論理的におかしいことかも知れない．特に低滲透圧性造影剤との比較においては，はっきり区別しなければならない[13)]．

今回のわれわれの調査では副作用の発現は dose-dependent ではなかった．しかし，腎機能が大量の造影剤で低下することは一般に認められていることであり，何をみるかによって副作用発現と用量との関係は異ってくることは当然である．Ansell ら[5)]はむしろ dose-dependent 説をとっている．彼らはヨード量20g で線をひくと，20g 以下でも重篤な副作用がみられたが，それらは心疾患やアレルギー歴をもつ例であり，20g 以上の投与例では2.5倍の重篤例や死亡例があったといって

いる．軽症な副作用については彼らもわれわれ同様 dose-dependency を認めていない．更に Ansell らは重篤な副作用の risk factor としてアレルギー歴(特に喘息)，心疾患，人種的因子(インド人)などをあげている．

年齢別にみた副作用の発現で明確なものは出なかったが，60歳を越えた年齢層で率は低い傾向がみられた．これは今回のシリーズでは重篤な副作用例がなかったことにもよると考えられる．一般に軽症（minor）な副作用は若年者（20～29歳）に多く，小児や老人には少く，また，死亡例や重篤な副作用は60歳以上の高齢者に多いとされているが，われわれの調査結果はこれを否定する材料にはなりえないものと考える．

Davies ら[14]は，ヨード造影剤について次のような問題提起をしている．われわれもこれらに答えられるよう対応しておかなければならない．

1）排泄性尿路造影は危険か？　Is Excretion Urography Dangerous ?

2）使用量の増量は危険を増すか？　Does an Increase in Dose Increase the Risk ?

3）アレルギー歴の意義は何か？　What is the Significance of a History of Allergy ?

4）ある種の患者は特別な危険を示すか？ What Other Patients Present Special Risk ?

5）プレテストは行われるべきか？　Should the Patient be pretested ?

6）造影剤は急速に注入されるべきか？ Should the Contrast Medium be Injected Rapidly ?

7）大きな反応をみたとき，重要なのはどんなことか？　What is the Importance of Major Reactions ?

さて，1960年代までの造影剤開発は造影能力（コントラスト）を上げる方向で進められてきたが，1970年代に入って，更に安全性を高めるため造影剤の副作用を軽減させる方向に向けられるようになった．造影剤の副作用発現機序は解明されていないが，高滲透圧性，イオン毒性および化学毒性に分けて考えられている．滲透圧は溶液中の粒子数に比例するため，従来のイオン性造影剤から新しい非イオン性造影剤やダイマー型造影剤の開発が進められ一部はすでに実用化されている．

確かに，造影剤の高滲透圧性，イオン毒性は解決されつつあるが，従来のイオン性造影剤に比べて極めて高価である（日本約6倍，欧州4倍，米国20倍と聞いている），副作用が少いからといって，すべてを新しい造影剤に置きかえるならば，医療費を圧迫することは明白である．今，早急に解決されなければならないことは，1）新しい造影剤（非イオン性，ダイマー型）はどの程度安全な造影剤であるか？　2）もし，患者を選別して投与するとすれば，その選別はどのようにして行えるか？（例えばハイリスクの患者とはどのような例をさすか？）などの点であろう[15]．これらの問題に答えるためにも，更に規模が大きい，継続的な副作用調査が必要であろう．

文　献

1）Shehadi, W.H. and Tonilo, G.: Adverse reaction to contrast media. Radiology, 137: 299—302, 1980

2）Shehadi, W.H.: Contrast media adverse reactions: Occurrence, recurrence, and distribution patterns. Radiology, 143: 11—17, 1982

3）Shehadi, W.H.: Death following instravascular administration of contrast media. Acta Radiologica. Diagnosis., 26(4): 457—461, 1985

4）片山　仁，池中徳治，石田　修，河野通雄，高島力，高橋英喜，多田信平，田中卓雄，蜂屋順一，平松京一，松浦啓一，山口昂一，横田　健：ヨード造影剤の副作用に関する臨床調査．日本医放会誌，45(9): 1198—1205, 1985

5）Ansell, G., Tweedie, M.C.K., West, C.R., Price, Evans, D.A. and Couch, L.: The current status of reactions to intravenous contrast media. Invest. Radiology, 15(6): s32—s39, Nov.-Dec., 1980

6）Panto, P.N. and Davies, P.: Delayed reactions to urographic contrast media. Brit. J. Radiol., 59: 41—44, 1986

7）Mersereau, W.A. and Robertson, H.R.: Observation on venous endothelial injury following the injection of various radiographic contrast media in the rat. J. Neurosurgery, 18: 289—294, 1961

8）Penry, J.B. and Livingston, A.: A comparison of diagnostic effectiveness and vascular side-effects of various diatrizoate salts used for

intravenous pyelography. Clinical Radiology, 23 : 362—369, 1972

9) Fischer, H.W. and Doust, V.L. : An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. Radiology, 103 : 497—501, 1972

10) 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結果—ヨードテストと予防薬投与について—．日本医事新報，No. 3132, 44—49, 1984

11) 郭　隆璨：血管造影剤テストアンプル静注によるショック例．臨床放射線，30 : 407—409, 1985

12) 綾部善治，西谷　弘，鬼塚英雄，馬場博己，川平幸三郎，内野　晃，松浦啓一：排泄性尿路造影の注入時間からみた副作用．日本医報会誌，42(8) : 766—772, 1982

13) Davies, P., Panto, P.N., Buclkey, J. and Richardson, R.E. : The old and the new : A study of five contrast media for urography. Brit. J. Radiol., 58 : 593—597, 1985

14) Davies, P., Robert, M.B. and Roylance, J. : Acute reactions to urographic contrast media. Brit. Med. J., 2 : 434—437, 1975

15) Wolf, G.L. : Safer, more expensive iodinate contrast agents : How do we decide? Radiology, 159 : 557—558, 1986

16) Coleman, W.P., Ochsner, S.F. and Watson, B. E. : Allergic reactions in 10,000 consecutive intravenous urographies. South. Med. J., 57 : 1401—1404, 1964

17) Witten, D.M., Hirsch, F.D. and Hartman, G.W. : Acute reaction to urographic contrast medium. Incidence to clinical characteristics and relationships to history of hypersensitive states. A.J.R., 119 : 832—840, 1973

18) 木本龍也，中田　肇，西谷　弘，大野正人，松浦啓一：排泄性尿路造影における副作用．臨床放射線，25 : 821—825, 1980