



Title	血管心臓撮影におけるIopamidolの臨床評価- diatrizoateとの多施設比較臨床試験-
Author(s)	曲直部, 寿夫; 小塚, 隆弘; 木村, 晃二 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(12), p. 1481- 1493
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19989">https://hdl.handle.net/11094/19989</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 血管心臓撮影における Iopamidol の臨床評価

## —diatrizoate との多施設比較臨床試験—

国立循環器病センター病院長（現総長）

曲直部 寿夫

国立循環器病センター放射線診療部

小塚 隆弘 木村 晃二

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器外科

小柳 仁

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科

鈴木 紳

慶応義塾大学医学部呼吸循環器内科

半田 俊之介 秋山 英明

慶応義塾大学医学部放射線診断部

平松 京一

虎の門病院循環器科

山口 洋 中西 成元 久津見恭典

大阪大学医学部放射線医学教室

重松 康 森本 静夫 有沢 淳

大阪府立成人病センター放射線科（コントローラー）

藤野 保定

（昭和59年3月19日受付）

（昭和59年5月25日最終原稿受付）

## Clinical Evaluation of Iopamidol in Angiocardigraphy

### —A Comparative Study with Diatrizoate—

Hisao Manabe<sup>1)</sup>, Takahiro Kozuka<sup>2)</sup>, Kohji Kimura<sup>2)</sup>, Hitoshi Koyanagi<sup>3)</sup>, Shin Suzuki<sup>4)</sup>,  
Shunnosuke Handa<sup>5)</sup>, Hideaki Akiyama<sup>5)</sup>, Kyoichi Hiramatsu<sup>6)</sup>, Hiroshi Yamaguchi<sup>7)</sup>,  
Shigemoto Nakanishi<sup>7)</sup>, Yasunori Kutsumi<sup>7)</sup>, Yasushi Shigematsu<sup>8)</sup>,  
Shizuo Morimoto<sup>8)</sup>, Jun Arisawa<sup>8)</sup> and  
Yasusada Fujino<sup>9)</sup>

1) Hospital Director (currently, President) National Cardiovascular Center

2) Department of Radiology, National Cardiovascular Center

3) The Division of Cardiovascular Surgery, Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College

4) The Division of Cardiovascular Internal Medicine, Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College

5) Cardiopulmonary Division, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

6) Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine

7) Division of Internal Medicine, Toranomon Hospital

8) Department of Radiology, Osaka University, Medical School

9) Division of Radiology, Osaka Center for Adult Diseases

---

 Research Code No. : 502
 

---

 KeyWords : Contrast medium, Angiocardiography, Iopamidol
 

---

Iopamidol (IP) was used for angiocardiography in 100 patients and its visualization, safety and usefulness were evaluated in a comparative clinical study at 5 hospitals jointly by double blind test using diatrizoate (UG) as reference drug.

In terms of visualization, there was no difference between IP and UG. However, IP demonstrated less effects on ECG and circulatory dynamics, milder heat sensation upon injection and lower incidence of side effects than with UG. Therefore, IP seems to be a contrast medium very useful for angiocardiography.

### はじめに

イオン性血管造影剤はすぐれたコントラストを持ち、以前から使用されてきたが、好ましくない循環動態の変化を示す<sup>1)2)</sup>欠点を指摘されている。新しく開発された非イオン性造影剤は注入に伴う不快感が少なく、循環動態に与える影響が軽微であることが報告された<sup>3)~8)</sup>。筆者らは非イオン性血管造影剤の一つである Iopamiron 370 (iopamidol) のパイロット試験を行い、造影能、診断能、安全性の上ですぐれた性質を示し、有用であることを認めた<sup>9)</sup>。それに引き続いて同じ5施設の共同による臨床研究で、今まで多用されてきた市販の Urografin 76% (diatrizoate) を対照薬として二重盲検法に準じて比較を行ったので報告する。

なお、本試験は昭和57年12月から昭和58年6月までの7カ月間にわたって筆者らの所属する5施設で同時期に実施された。

#### 1. 試験方法

##### 1) 対象患者

血管心臓撮影を必要とする原則として15歳から65歳までの患者を対象とし、一般に造影検査が不適当とみなされる患者は対象から除外した。

薬剤の使用にあたっては、予め患者または家族の承認を得ることとした。

##### 2) 試験薬剤と投与方法

###### (1) 試験薬剤と薬剤の割付け

治験薬 iopamidol (以下 IP と略) および対照薬 diatrizoate (以下 UG と略) として、それぞれヨード濃度 370mgI/ml の 100ml パイアルを用いた。

両薬剤の物理化学的性質を Table 1 に示した。両薬剤とも外観上同一の箱に入れ、10症例分(各薬剤5症例宛)を1組とした。

コントローラーが薬剤の無作為割付けを行い(本試験用として120症例分)、Key cord は開票までコントローラーが保管した。なお、薬剤の含量試験は、コントローラーが薬剤割付け中に抜き取ったものにつき第三者が行い、コントローラーが確認した。

###### (2) 投与方法

造影検査順に、予め無作為割付けされた薬剤番号順に薬剤を投与した。

使用薬剤は予め体温に暖めて用い、Seldinger 法または Sones 法により、原則として左心室撮影では 25~50ml (注入速度 7~15ml)、冠状動脈撮影では 3~8ml (用手) を使用することとした。

###### 3) 撮影条件

35mm cine camera を用いて撮影し、その他の撮影条件は各施設で行っている条件とした。

###### 4) 前投薬

各施設で現在ルーチンに行っている前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤は除く)以外は原則として用いないこととし、やむを得ずその他の薬剤を用いた場合にはその内容と理由を明記することとした。なお、全身麻酔は実施しないこととした。

###### 5) 評価項目および評価方法

###### (1) 造影効果

各症例の血管心臓撮影で得られた cine film を各施設毎に再度コントローラーが無作為割付けし、

Table 1 Physico-chemical properties of the tested drugs

Name of preparation	Iopamiron 370	Urografin 76%
Generic name	iopamidol	meglumine Na diatrizoate
Composition (per ml)	iopamidol 755.2 mg	megl. Na diatrizoate 760 mg
Presentation	100 ml bottle	100 ml bottle
Structural formula		
Iodine content (per ml)	370 mg	370 mg
Viscosity (CP, 37°C)	9.4	8.7 ~ 9.2
Ratio of osmotic pressure (to physiological saline solution)	2.7	9
pH	6.5 ~ 7.5	6.0 ~ 7.0

当核施設以外の参加施設の読影判定医が次の造影効果判定基準に従って、すべての撮影部位の造影効果を判定した。なお、各施設においても主治医が同判定基準に従って評価した。

卅：目的血管の末梢までコントラストよく造影されており、診断的価値の非常に高いもの（コントラストがよく、診断が容易なもの）

卍：コントラストはやや劣るが、目的血管の末梢までが造影されており、診断的価値を充分有するもの（コントラストはやや劣るが、診断は比較的容易なもの）。

十：末梢はやや不鮮明でコントラストもやや劣るが、診断的評価を有するもの（コントラストは劣るが、診断が可能なもの）。

一：コントラストが悪く、診断不可能なもの。

## (2) 心電図所見

血管心臓撮影毎に投与5秒前から投与30秒後まで心電図（第II誘導と胸部誘導V<sub>5</sub>）を記録し、投与後の最大変化時における下記項目について検討した。

(i) 不整脈（心室細動、心室粗動、心室性頻拍症、期外収縮、AVブロック等）の有無

(ii) ST部分およびT波の上昇、不変、低下な

いし逆転の種別と投与前との差（mm）

(iii) 投与前心拍数（投与前の5心拍の平均R-R間隔から換算：前値）、投与後の最大変化時の心拍数（最大変化時の1心拍のR-R間隔から換算：最大値）および平均心拍数（最大変化時の1心拍を含む5心拍の平均R-R間隔から換算：平均値）

## (3) 左心室圧、peak dp/dt

左心室撮影に際して、左心室内注入直前、注入後10～15秒、30秒、1分、3分に収縮期最高圧、拡張終期圧およびpeak dp/dtをtip transducer法またはwater-filled transducer法により測定した。

(4) 血漿浸透圧、ヘモグロビン値（Hb値）、ヘマトクリット値（Hct値）

左心室内注入5分後に末梢静脈血を採血し、血漿浸透圧、Hb値、Hct値を測定した。

## (5) 副作用

医師の間診・観察、患者の訴えにより副作用を調査し、その重症度を次の判定基準に従って評価し、副作用発現例について経過、処置および転帰を記入した。

卍：薬剤を必要としたもの

＋：薬剤を必要としないもの

－：なし

なお、造影剤注入時の一過性の熱感について、左心室内注入毎に次の判定基準に従って評価した。但し、冠状動脈内注入での熱感は、パイロット試験でほとんど発現をみなかったため、本試験では評価しなかった。

卅：高度(患者が叫ぶか、明らかに動いたもの)

卍：中等度(患者が訴えるが、がまんできるもの)

＋：軽度(問診により初めてわかったもの)

－：なし

#### (6) 血液および血清生化学的検査

血管心臓撮影前10日以内、後7±3日に下記検査を行った。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、GOT、GPT、Al-p、LDH、血清総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl

#### (7) 有用性

各撮影部位の造影効果、副作用の種類と重症度、心電図所見、左心室圧、血液生化学的検査および患者の病態などから総合的に試験薬剤の有用性を次のような判定基準に従って評価した。

卅：極めて有用(次回も是非使用したい)

卍：有用(次回も使用したい)

＋：やや有用(今回は特に使用したいとは思わない)

－：無用(今回は使用したくない)

×：有害(二度と使用したくない)

#### (8) 除外例、脱落例

除外基準、本試験実施基準にかかわる問題症例、造影剤注入不良時あるいは撮影・現像条件不良時の造影効果の評価、造影剤不完全注入時あるいはカテーテル操作不良時の心電図所見、心室圧測定等の評価項目について、開票前にコントローラー、試験責任者ならびに参加施設のメンバーによる問題症例検討会を開き慎重に検討し、除外、脱落理由の明確なものを除外例、各評価項目の脱落例と決定した。

#### (9) 開票および解析対象・方法

調査表の記載内容の確認ならびに不変更、症

例・評価項目の採否および解析対象・方法の確認を行った後、コントローラー、参加施設のメンバー立合いのもとでKey cordを開票した。

造影効果については撮影部位別に集計し、1症例で複数の同一撮影部位がある場合は、それらの中で最良の造影効果を採用し、集計解析対象とした。心電図所見については撮影部位別に集計し、1症例で複数の同一撮影部位での評価あるいは実測値がある場合には、初回のものを採用した。なお、血漿浸透圧については、その実測値のパラッキが大きいので、各施設での正常範囲を参考にし、260～310mOsmol/lの範囲のものを採用した。

さらに、造影剤注入時の熱感の評価は重症度の高いものを採用した。統計学的検定は広く用いられている $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確立計算法、Mann-WhiteyのU検定、paired t test、F検定およびWilcoxon検定を用いた。なお、 $\chi^2$ 検定で有意差のみられた心電図所見の分布において、いずれのカテゴリーの分布に起因したかを推測する目的でHabermanの調整済残差法を用いた。

有意水準はすべて両側5%と、危険率10%以下の場合優れる傾向を示すと記述した。

また、検定結果は次の略号を使用した。

\*\*：1%の危険率で有意差あり

\*：5%の危険率で有意差あり

＋：10%の危険率で有意の傾向あり

NS：有意差なし

## 2. 試験成績

### 1) 患者背景

本試験に組み入れられた症例は合計100例で、Iopamiron370群(以下IP群と略)Urografin76%群(以下UG群と略)とも各50例であった。除外・脱落例は両群とも全くみられなかったが、評価項目での脱落例は、血漿浸透圧の脱落例を除いて、両群とも9例であった。脱落したのは撮影条件不良、カテーテル手技の不備など明らかに造影剤以外の原因で画像が不良等であったものに限った。各評価項目での解析対象例数をTable 2, 3に示した。

患者の背景因子となる性、年齢、体重、診断名、既往症、合併症、前投薬、延べ回数、総投与量の

Table 2 No. of cases for statistical analysis (1)

Items of evaluation	Examined region	Group	No. of cases examined	No. of cases dropped out	No. of cases not examined	No. of cases for statistical analysis	
Visualization	LV	IP	49	4	0	45	
		UG	50	4	0	46	
	LCA	IP	50	0	0	50	
		UG	49	0	0	49	
	RCA	IP	48	0	0	48	
		UG	49	1	0	48	
Ventricular pressure	Systolic	LV	IP	49	2	2	45
		UG	50	2	0	48	
	Diastolic	LV	IP	49	2	1	46
		UG	50	2	0	48	
	dp/dt	LV	IP	49	2	2	45
		UG	50	2	0	48	
Osmotic pressure	LV	IP	49	6	1	42	
		UG	50	6	3	41	
Hematocrit	LV	IP	49	0	2	47	
		UG	50	0	0	50	
Hemoglobin	LV	IP	49	0	2	47	
		UG	50	0	0	50	
Heat sensation	LV	IP	49	0	0	49	
		UG	50	0	0	50	
Systemic side effects	-	IP	50	0	0	50	
		UG	50	1	0	49	
Usefulness	-	IP	50	0	0	50	
		UG	50	1	0	50	

LV : Left ventricle, LCA : Left coronary artery, RCA : Right coronary artery

分布について検討した。群間比較では、性、年齢などの分布は両群間に差はみられなかったが、両群とも狭心症、心筋梗塞等の虚血性心疾患を有する男性が大多数を占め、年齢も40、50歳代に多く分布していた。1症例当りの造影剤延べ注入回数は5～14回が多く、大半は10～14回に分布し、平均総投与量は130～140mlであった。

さらに、解析対象とした読影判定医の造影効果に対応する造影剤の注入速度、注入量および撮影方向についても両群間で全く差を認めず、平均1回注入量は左心室撮影で32ml、冠状動脈撮影で5～7ml、左心室内平均注入速度は10ml/秒であった。

## 2) 造影効果

読影判定医による造影効果の評価では、各撮影部位とも両群間に差はみられず、両群とも診断不可能な症例はみられなかった (Table 4)。なお、主治医による評価も同様の結果であった。両評価を比較すると読影判定医の方が厳しい傾向がみられた。

### 3) 心電図所見

#### (1) 不整脈

造影剤注入時の不整脈として、心室性頻拍症、期外収縮、AVブロックが左心室撮影(以下LVGと略)ないし、右冠状動脈撮影(以下RCAGと略)時にみられたが、左冠状動脈撮影(以下LCAGと略)時には認められなかった。その発生頻度はUG群にやや高い傾向がうかがえたが、統計学的には

Table 3 No. of cases for statistical analysis (2)

Items of evaluation	Examined region	Group	No. of cases examined	No. of cases dropped out	Arrhythmia				ST segment				T wave				Heart rate	
					No. of cases not examined	No. of cases for statistical analysis	No. of cases not examined	No. of cases for statistical analysis	Lead II	Lead V <sub>5</sub>	Lead II	Lead V <sub>5</sub>	Lead II	Lead V <sub>5</sub>	Lead II	Lead V <sub>5</sub>	No. of cases for statistical analysis	No. of cases not examined
ECG	LV	IP	49	2	2	45	2	45	11	36	2	45	11	36	2	45	2	45
		UG	50	2	1	47	1	47	9	39	1	47	9	39	0	48	0	48
	LCA	IP	50	2	2	46	2	46	3	45	3	45	4	44	1	47	1	47
		UG	49	2	2	45	2	45	4	43	2	45	4	43	1	46	1	46
	RCA	IP	48	0	2	46	3	45	2	46	2	46	2	46	1	47	1	47
		UG	49	1	2	46	3	45	3	45	3	45	2	46	1	47	1	47

Table 4 Degree of visualization per examined region Evaluation by the doctor reading radiogram

Examined region	Group	No. of cases examined	No. of cases dropped out	No. of cases for statistical analysis	Degree of visualization*			U test
					+++	++	+	
LV	IP	49	4	45	28	15	2	NS
	UG	50	4	46	33	11	2	
LCA	IP	50	0	50	42	8		NS
	UG	49	0	49	46	3		
RCA	IP	48	0	48	39	9		NS
	UG	49	1	48	45	3		

\*  
 +++ : Good contrast and diagnosis is easy.  
 ++ : Slightly poor contrast but diagnosis relatively easy.  
 + : Poor contrast but diagnosis is possible.  
 - : Bad contrast and diagnosis is not possible.

Table 5 Episode of arrhythmia

Examined region	Group	No. of cases for statistical analysis	No	Arrhythmia			X <sup>2</sup> test
				Ventricular tachycardia	Extra-systole	AV block	
LV	IP	45	42	1	2	NS	
	UG	47	43		4		
LCA	IP	46	46			NS	
	UG	45	45				
RCA	IP	46	44		2	NS	
	UG	46	40	3	2 1		

Table 6 Effects on ST segment and T-wave—Frequency—  
(Left ventriculography)

Items examined	Lead	Group	No. of cases examined	No. of cases with ECG not examined	No. of cases dropped out	No. of cases for statistical analysis	ECG finding				X <sup>2</sup> test (ECG finding affected, Haberman's method)
							No change	Elevation	Depression	Inversion	
ST	II	IP	49	2	2	45					NS
		UG	50	1	2	47		1	1		
	V <sub>s</sub>	IP	49	11	2	36				1	NS
		UG	50	9	2	39					
T	II	IP	49	2	2	45				1	NS
		UG	50	1	2	47		2	2	1	
	V <sub>s</sub>	IP	49	11	2	36				3	NS
		UG	50	9	2	39		1	3	1	

Note) X<sup>2</sup> test performed considering the distribution of the number of cases with ECG not examined and dropped out.

Table 7 Effects on ST segment and T-wave—Frequency—  
(Left coronary arteriography)

Items examined	Lead	Group	No. of cases examined	No. of cases with ECG not examined	No. of cases dropped out	No. of cases for statistical analysis	ECG finding			$\chi^2$ test ECG finding affected, Haberman's method
							No change	Elevation	Depression	
ST	II	IP	50	2	2	46	44	2		NS
		UG	49	2	2	45	33	9	3	
	V <sub>s</sub>	IP	50	3	2	45	39	2	4	+
		UG	49	4	2	43	30	13		
T	II	IP	50	3	2	45	36	7	2	** (No change**, Elevation**, Depression**)
		UG	49	2	2	45	11	27	4	
	V <sub>s</sub>	IP	50	4	2	44	34	4	6	** (No change**, Inversion**)
		UG	49	4	2	43	15	3	12	

Note)  $\chi^2$  test performed considering the distribution of the number of cases with ECG not examined and dropped out.

Table 8 Effects on ST segment and T-wave—Frequency—  
(Right coronary arteriography)

Items examined	Lead	Group	No. of cases examined	No. of cases with ECG not examined	No. of cases dropped out	No. of cases for statistical analysis	ECG finding			$\chi^2$ test ECG finding affected, Haberman's method
							No change	Elevation	Depression	
ST	II	IP	48	3	1	45	37	8		NS
		UG	49	3	1	45	26	19		
	V <sub>s</sub>	IP	48	2	1	46	45	1		** (No change**, Elevation**)
		UG	49	3	1	45	34	9	2	
T	II	IP	48	2	1	46	31	2	12	** (No change**, Inversion**)
		UG	49	3	1	45	9	3	8	
	V <sub>s</sub>	IP	48	2	1	46	42	3	1	** (No change**, Elevation**, Inversion**)
		UG	49	2	1	46	16	21	3	

Note)  $\chi^2$  test performed considering the distribution of the number of cases with ECG not examined and dropped out.

両群間に有意差を認めなかった (Table 5).

(2) ST 部分, T 波

LVG では両群とも ST, T にほとんど変化なく, 両群間に有意差はみられなかった (Table 6).

LCAG では ST への影響 (頻度, 程度) は両群とも少なく, ほとんど差はみられなかったが, UG 群の  $V_5$  所見で軽度ではあるが「低下」が多くみられた. T の変化は IP 群で約20%にみられたに対し, UG 群で70%前後にみられ, 「上昇」(II), 「逆転」( $V_5$ ) が多く, UG 群に対して IP 群が有意に優れていた (Table 7).

RCAG においてもほぼ同様に, ST( $V_5$ ), T(II,  $V_5$ ) で IP 群が有意に優れ, IP 群に比し UG 群に「上昇」( $V_5$  の ST), 「逆転」(II の T) および「上昇」と「逆転」( $V_5$  の T) が有意に多くみられた (Table 8).

LCAG と RCAG で比較すると, 概して両群の ST, T とも第II誘導で LCAG では上昇, RCAG では低下,  $V_5$  で LCAG では低下, RCAG では上昇する傾向を示した (Table 7, 8).

(3) 心拍数

LVG では両群ともほとんど心拍数の変化を認めなかった.

LCAG および RCAG では, IP 群で 5 拍/分前後の減少であるのに対し, UG 群では約10~20拍/分の著明な減少をみ, IP 群が有意に優れていた.

LCAG と RCAG で比較すると, UG 群の RCAG でより強い減少を認めたが, IP 群ではその傾向は窺えなかった (Fig. 1).

4) 左心室圧, peak dp/dt

収縮期最高圧の変化は, IP 群ではほとんどみられないのに対し, UG 群では10~15秒後および30秒後で各々投与前に対して21, 11mmHg の有意の低下をみ, IP 群が UG 群に対して有意に優れていた (Fig. 2).

拡張終期圧は両群とも投与前に対して僅かではあるが有意の上昇をみたが, 3分後の上昇の程度が UG 群で有意に大きいことを除いて両群間に差はみられなかった (Fig. 3).

peak dp/dt では両群間に全く差を認めなかったが, UG 群の1分後で投与前に対して有意の上

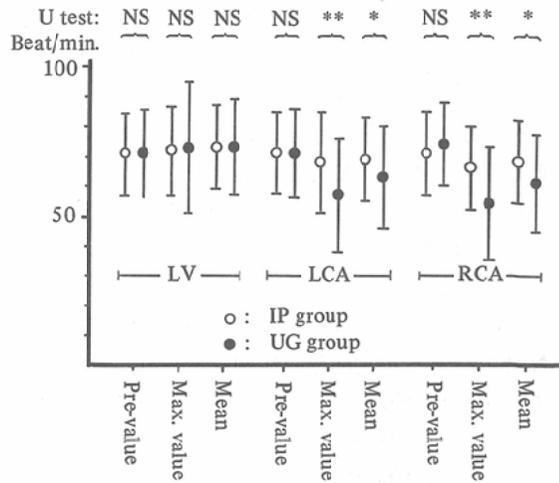


Fig. 1 Change of heart rate

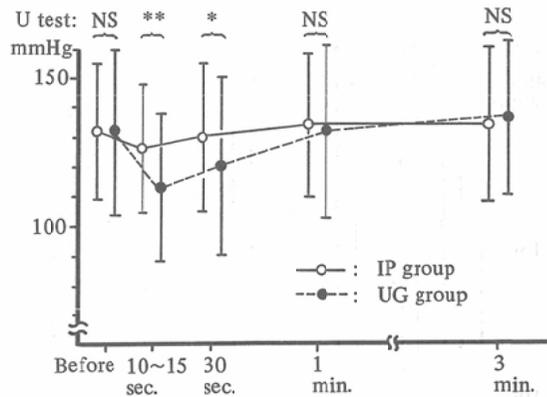


Fig. 2 Left ventricular pressure—Maximal systolic pressure—

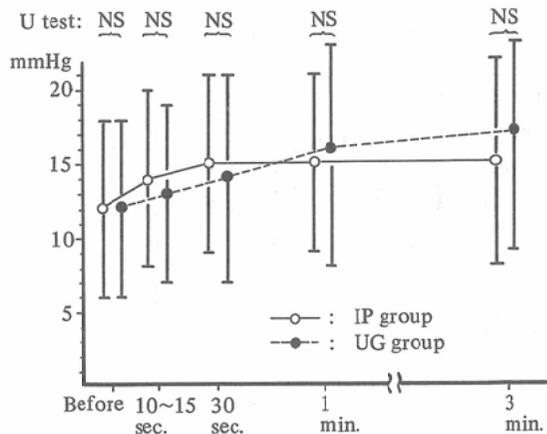


Fig. 3 Left ventricular pressure—End diastolic pressure—

昇をみた (Fig. 4).

5) 血漿浸透圧, ヘモグロビン値 (Hb 値) ヘマトクリット値 (Hct 値)

両群とも浸透圧の上昇, Hb 値および Hct 値の低下をみたが, その程度は軽度であり, 群間比較では有意差を認めなかった (Fig. 5).

6) 副作用

(1) 熱感

LVG における造影剤注入時の熱感は, 両群とも軽度ではあるが大部分の症例にみられ, 群間比較では IP 群が優れる傾向を認めた (Table 9).

(2) その他の副作用

IP 群では UG 群に比較して, 悪心, 嘔吐, 発疹の発現頻度が低く, 薬剤投与を必要とした副作用

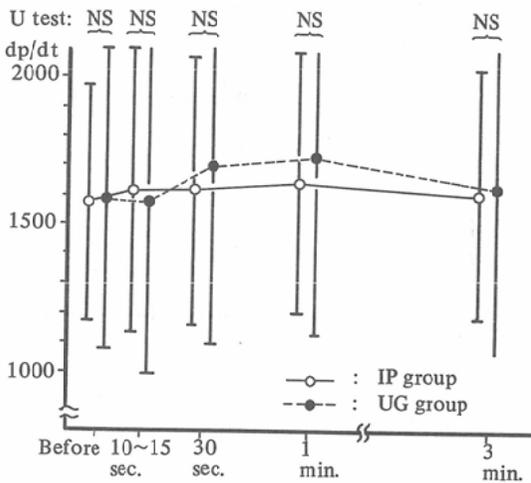


Fig. 4 Left ventricular pressure—Peak dp/dt—

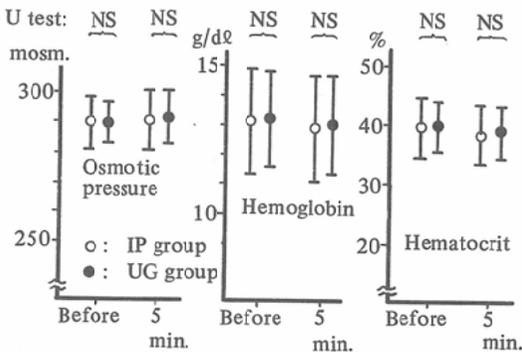


Fig. 5 Osmotic pressure, hemoglobin and hematocrit values

Table 9 Heat sensation (Left ventriculography)

Group	No. of cases	Degree of heat sensation*				U test
		+++	++	+	-	
IP	49		10	38	1	+
UG	50		18	32		

\*  
 - : No  
 + : Mild (Found out only after the question by the doctor)  
 ++ : Moderate (Not to the degree that the patient cries, clenches teeth or shows appearance that the patient endures the reaction)  
 +++ : Severe (To the degree that the patient cried or obviously moved)

はみられなかった. UG 群では薬剤投与を必要としたものが4例にみられ, 内1例は造影検査終了2時間30分後に悪寒, チアノーゼ, 血圧低下を認め, 副腎皮質ホルモン静注により回復した症例である. 副作用発現例数では, IP 群2例(4%)に対し UG 群10例(20%)と UG 群に多くみられ, IP 群が有意に優れていた (Table 10).

7) 血液および血清生化学検査

両群とも血液および血清生化学的検査に特異的な一定の傾向を認めなかった.

IP 群3例に GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン値の上昇をみたが, 臨床上特に問題となるものではなかった.

8) 有用性

心電図所見における ST, T および心室圧に及ぼす影響が少ないこと, 熱感, 副作用の頻度および程度の低いことを反映して, IP 群は UG 群に比較して有用性で有意に優れ, IP 群の大部分は「極めて有用」であると評価された.

考 察

造影剤を用いた血管造影は, 循環動態に好ましくない影響を与えることが知られていて, その原因は大部分高い浸透圧と陽イオンに帰せられ, ヨード含量, 構造式は大した問題ではない<sup>10)</sup>.

非イオン性造影剤は浸透圧を下げることを目的として作られたものであり, 副作用の軽減に役立っているが, イオン性造影剤との優劣を検討す

Table 10 Kind of side effects and their incidence

Kind of side effect	IP group		UG group		$\chi^2$ test
	Frequency of side effects	Incidence (%)	Frequency of side effects	Incidence (%)	
Nausea	1	2	5 (1)	10	NS
Vomiting			3 (1)	6	NS
Cough	1	2	1	2	NS
Exanthema	1	2	5 (2)	10	NS
Cold and shiver			1	2	NS
Cyanosis			1	2	NS
Blood pressure depression			1 (1)	2	NS
No. of cases with side effects	2	4	10 (4)	20	*
No. of cases examined	50	—	49	—	—

Note: The figures in brackets indicate the number of concurrence of side effects for which drugs are needed.

Table 11 Usefulness

Group	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Harmful	Dropout	Very useful & useful (Cases of dropout are considered)		U test
								%	$\chi^2$ test	
IP	50	33	15	2				96	**	**
UG	50	8	19	18	4		1	54		

るためには厳密な比較試験が必要である。

比較試験では厳密には二重盲検試験を実施しなければならないが、両造影剤に粘稠度の差があるため、完全に盲検試験を行うことは困難であり、本研究では次善の策として次のような方法をとった。すなわち施設毎に任意の順で検査される患者にコントローラーが2種の造影剤に割付けることとし、どの患者にどの造影剤を用いるかは術者を選択の余地がないようにした。さらにシネフィルムの評価は当該施設以外の医師が使用薬剤を知らされることなく、実施することにした。以上の方法で公正さは保たれたものと考えた。

シネフィルムの画質はiopamidolのヨード含量、パイロット試験の結果などからも予想された通り、UG群と比較して変わらないという結果を得

た。これは造影剤としての基本的な条件を満たすものである。

イオン性造影剤は不整脈や心電図変化の原因となることは周知のことである。洞房結節の自律性と房室伝導性に直接作用するといわれている<sup>12)</sup>、延髄の血管運動神経を介して迷走神経の緊張を招くことも示唆されている<sup>13)</sup>。

この点を考慮し、本研究ではiopamidolとdiatrizoateの厳密な比較を行うために第II誘導と胸部誘導V<sub>5</sub>で細かく観察した。その結果、冠状動脈造影においてIP群に心電図変化が少なかった。このことはこれまでの報告とよく一致する<sup>3)6)</sup>。しかし、中には冠状動脈造影で有意の変化をみなかったとする報告もある<sup>9)</sup>。

本研究では冠状動脈造影でIP群に心拍数の変

化が有意に少なかったが、同様の結果を文献上にもみることができる<sup>7)15)</sup>

こういった現象には Na 塩が重要な役割を果たしている<sup>7)</sup>ので Na 塩が含まれない iopamidol では心電図変化が少ないのは当然といえる。しかし、一方で76%diatrizoateのNa塩を一定以上に減少させると、心室細動を生じやすいとされ<sup>14)~16)</sup>IP群でその発生が少ないという事実と相反する。Na塩以外にも影響を与える因子が存在するものと考えるのが妥当であろう。

本研究では左室造影の際の左室収縮期最高圧の低下がIP群に比しUG群で有意に強かった。一方、左室拡張終期圧は両群ともに上昇をみた。これはiopamidolによる左室拡張終期圧の上昇が軽度であったとする報告<sup>9)</sup>と異なり、さらに改善の必要があることを示す。造影後の左室拡張終期圧の上昇は左室コンプライアンスの低下に基づくものである<sup>17)</sup>。

造影剤による心筋抑制作用には浸透圧による影響が大きい<sup>18)~20)</sup>。非イオン性造影剤は浸透圧が低いので心筋収縮力に対して最も影響が少ない<sup>21)~23)</sup>のは当然といえる。非イオン性造影剤が血圧を抑制させることが少ない<sup>9)</sup>のはそのためといえよう。

浸透圧が高いと赤血球の鋸歯状変形を来した<sup>24)25)</sup>、粘稠度を増加させ肺動脈圧を上昇させることにつながる。この現象は肺血管抵抗が高い疾患群には不利であることは明らかである。

イオン性造影剤が様々な主観的副作用を惹起することはよく知られている。中でも頻度の高い熱感には被験者には最も不快感を与えるがIP群で少なかった。しかし、皆無とはいえない点はまだ改良の余地があることを示す。しかし、熱感以外の悪心、嘔吐などの副作用の発現率はUG群に比し有意に少なく、その点でiopamidolはすぐれた造影剤といえることができる。造影剤による副作用の発生については補体活性が関与していることが述べられており<sup>26)~28)</sup>iopamidolでは構造的に特に低いといわれる<sup>27)</sup>。

iopamidolはdiatrizoateに比し、心電図・循環動態に与える影響が少ない上、自覚的、他覚的な

副作用の発現率も低く、血管心臓造影剤としてより有用といえることができる。したがって本造影剤を始め低浸透圧造影剤が血管造影剤の主流となるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Braunwald, E. and Swan, H.J.C. (Ed.): Cooperative study on cardiac catheterization. *Circulation*, 37 & 38 (Suppl. III): 1-113, 1968
- 2) 門間和夫, 中沢 誠: 造影剤の心臓血管作用. 時間経過と注入部位による差. *心臓*, 6: 1003-1010, 1974
- 3) Cucchini, F., Di Donato, M., Baldi, G., Effendy, F.N., Bongrani, S., Colla, B. and Visioli, O.: Left ventriculography and selective coronary arteriography with a new nonionic contrast medium—Hemodynamic, metabolic, and ECG comparison with an established contrast medium. *Giorn. It. Cardiol.*, 9: 744-754, 1979
- 4) Di Guglielmo, L.: Use of iopamidol in coronary arteriography. *Radiol. Med.*, 67 (Suppl. 1): Tomo 1: 401, 1981
- 5) Oberson, R.: Die Koronarographie mittels IOPAMIDOL. *Medicine et Hygiene*, 38: 2687-2689, 1980
- 6) Partridge, J.B., Robinson, P.J., Turnbull, C.M., Stoker, J.B., Boyce, R.M. and Morrison, G.W.: Clinical cardiovascular experiences with iopamidol: A new non-ionic contrast medium. *Clinical Radiology*, 32: 451-455, 1981
- 7) Selin, K., Wallin, J. and Björk, L.: Coronary angiography with iopamidol. *Acta Radiol. Diag.*, 23: 545-548, 1982
- 8) Weikl, A. and Hubmann, M.: A survey of contrast media used in coronary angiography. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 5: 202-210, 1982
- 9) 由直部寿夫, 小塚隆弘, 木村晃二, 小柳 仁, 鈴木 紳, 半田俊之助, 秋山英明, 平松京一, 山口洋, 中西成元, 重松 康, 森本静夫, 有沢 淳: 血管心臓撮影における非イオン性血管造影剤 Iopamidol の造影能, 診断能および安全性について. *日本医放会誌*, 44: 1470-1480, 1984
- 20) 渡辺 寛: 選択的冠動脈造影法の研究—特に虚血性心疾患の冠動脈像および安全性の検討—. *日胸外会誌*, 19: 511-524, 1971
- 11) Higgins, C.B. and Feld, G.K.: Direct chronotropic and dromotropic actions of contrast media: Ineffectiveness of atropine in the prevention of bradyarrhythmias and conduction disturbances. *Radiology*, 121: 205-209,

- 1976
- 12) Katzberg, R.W., Morris, T.W., Schulman, G., Faillace, R.T., Boylan, L.M., Foley, M.J., Spataro, R.F. and Fischer, H.W.: Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model. *Radiology*, 147: 327—330, 1983
  - 13) Smith, R.F., Harthorne, J.W. and Sanders, C. A.: Vectrocardiographic changes during intracoronary injections. *Circulation*, 36: 63—76, 1967
  - 14) Paulin, S. and Adams, D.F.: Increased ventricular fibrillation during coronary arteriography with a new contrast preparation. *Radiology*, 101: 45—50, 1971
  - 15) Snyder, C.F., Formanek, A., Frech, R.S. and Amplatz, K.: The role of sodium in promoting ventricular arrhythmia during selective coronary arteriography. *A.J.R.*, 113: 567—571, 1971
  - 16) Simon, A.L., Shabetai, R., Lang, J.H. and Lasser, E.C.: The mechanism of production of ventricular fibrillation in coronary angiography. *A.J.R.*, 114: 810—816, 1972
  - 17) Slutsky, R., Higgins, C., Costello, D., Hooper, W. and Le Winter, M.: Mechanism of increase in left ventricular end-diastolic pressure after contrast ventriculography in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 106: 107—113, 1983
  - 18) Almén, T.: Effects of metrizamide and other contrast media on the isolated rabbit heart. *Acta Radiol. Suppl.*, 335: 216—222, 1973
  - 19) Trägårdh, B., Almén, T. and Lynch, P.R.: Addition of calcium or other cations and of oxygen to ionic and nonionic contrast media: Effects on cardiac function during coronary arteriography. *Invest. Radiol.*, 10: 231—238, 1975
  - 20) Trägårdh, B., Lynch, P.R. and Vinciguerra, T.: Effects of metrizamide. A new non-ionic contrast medium on cardiac function during coronary arteriography on the dog. *Radiology*, 115: 59—62, 1975
  - 21) DiDonato, M., Bongrani, S., Cucchini, F., Baldi, G., Fappani, A., Colla, B. and Visioli, O.: Cardiovascular effects induced by the injection of a new nonionic contrast medium (Iopamidol): Experimental study in dogs. *Invest. Radiol.*, 14: 309—315, 1979
  - 22) Sink, J.D., Wechsler, A.S., Pellom, G.L. and Thompson, W.M.: Effect of B-15,000 (Iopamidol). A new nonionic contrast agent, on cardiac function of the isolated rat heart. *Invest. Radiol.*, 14: 508—512, 1979
  - 23) Bongrani, S., Baldi, G., Cucchini, F., DiDonato, M. and Visioli, O.: Influence of contrast media osmolality on isolated rabbit heart performance. *Acta Radiol. Diag.*, 20: 769—778, 1979
  - 24) Morris, T.W., Kern, M.A. and Katzberg, R.W.: The effects of media viscosity on hemodynamics in selective arteriography. *Invest. Radiol.*, 17: 70—76, 1982
  - 25) 山川隆司, 新見英幸, 石川雄一, 中山 龍, 山本明美: 心臓血管造影剤の血液のレオロジー的性質に及ぼす影響. *心臓*, 13: 768—774, 1981
  - 26) Lasser, E.C., Walters, A.J. and Lang, J.H.: An experimental basis for histamine release in contrast material reactions. *Diagnost. Radiol.*, 110: 49—59, 1974
  - 27) 山川和夫, 佐伯文彦, 尾形悦郎: ヨウ素系造影剤の構造と副作用. *医学のあゆみ*, 123: 843—850, 1982
  - 28) 富田 貴, 片山 仁, 田中卓雄, 川口 隆: ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究—ヨード造影剤投与時の血中 cyclic AMP とヒスタミン及び補体の変動—. *日本医放会誌*, 43: 1114—1130, 1983