Osaka University Knowledge Archive

Title	血管心臓造影におけるIoversolの臨床予備試験と臨床評価法-安全性評価因子の探索と造影効果判定の客観的検討-
Author(s)	松山, 正也; 栗林, 幸夫; 井出, 満 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(6), p. 620-636
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20347
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

日本医放会誌：50（6），620—636，1990（平2）

血管心臓造影におけるIoversolの臨床予備試験と臨床評価法

—安全性評価因子の探索と造影効果判定の客観的検討—

1）東海大学医学部放射線医学教室
2）東海大学医学部第1内科
3）東京女子医科大学放射線医学教室
4）東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所循環器内科
5）東京慈恵会医科大学放射線医学教室
6）日本大学医学部放射線医学教室
7）大阪大学医学部放射線医学教室
8）国立循環器病センター放射線診療部
9）愛媛大学医学部薬理学教室
10）岡山大学教養部統計学教室
11）大分医科大学臨床薬理学講座

松山　正也[1)]　栗林　幸夫[1)]　井出　満[2)]　重田　帝子[3)]
梅村　純[4)]　原田　潤太[5)]　山田　哲久[5)]　氷見　和久[6)]
竹本　明子[6)]　森本　静夫[7)]　高宮　誠[8)]　木村　晃二[8)]
小川　暢也[9)]　田中　豊[10)]　中野　重行[11)]

（平成2年2月19日受付特別掲載）
（平成2年4月5日最終原稿受付）

Preliminary Study and Clinical Evaluation Method of Ioversol in Angiocardiography

—Establishment of Safety Evaluation Parameters and Reliability of Radiographic Quality Evaluation—

Seiya Matsuyama[1)], Sachio Kuribayashi[1)], Mitsuru Ide[2)], Akiko Shigeta[3)], Jun Umemura[4)], Junta Harada[5)], Tetsuhisa Yamada[5)], Kazuhisa Himi[6)], Akiko Takemoto[6)], Shizuo Morimoto[7)], Makoto Takamiya[8)], Koji Kimura[8)], Nobuya Ogawa[9)], Yutaka Tanaka[10)] and Shigeyuki Nakano[11)]

1) Department of Radiology, Tokai University School of Medicine
2) The First Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine
3) Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College
4) Division of Cardiovascular Internal Medicine, Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College
5) Department of Radiology, Tokyo Jikeikai Medical College
6) Department of Radiology, Nihon University Medical School
7) Department of Radiology, Osaka University Medical School
8) Department of Radiology, National Cardiovascular Center
9) Department of Pharmacology, Ehime University Medical School
10) Department of Statistics, Okayama University
11) Department of Clinical Pharmacology, Ohita Medical College

Research Code No. : 502

Key Words : Contrast medium, Angiocardiography, Ioversol

A multi-center clinical study of a new nonionic iodinated contrast medium (ioversol) was performed in 26 patients undergoing left ventriculography (LVG) and coronary angiography (CAG) at four centers. The aims of this study were to try to establish a clinical evaluation method on contrast media in angiocardiography and to determine radiographic efficacy and safety of ioversol.

The reliability of the method evaluating the radiographic quality of the contrast medium was also examined with statistical analysis. Excellent radiographic efficacy was observed with ioversol and morphological diagnosis was possible in all cases. The electrocardiograms (ST-segment deflection, T-wave amplitude, QT interval, corrected QT interval, arrhythmia and heart rate) and the hemodynamic parameters (left ventricular systolic and end diastolic pressures, left ventricular dp/dt max, aortic systolic and diastolic pressures) indicated no clinically significant changes. This study suggested that the monitoring of the ECGs and hemodynamic parameters for up to three minutes after injection of the contrast medium is sufficient for the evaluation in LVG and CAG, and that the monitoring in CAG during the first injection into each left and right coronary artery is also sufficient for the purpose.

Heat sensation during injection was mild. A patient had a symptom of nausea after ioversol administration, but it was mild and transient and resolved spontaneously. There were no abnormal clinical laboratory data related to ioversol.

The reliability of the radiographic quality evaluated by the individual clinical investigators was considered to be high and adoptable. However, the evaluation in the blinded cinefilms by the committee members involving all investigators would be more preferable for the higher objectivity. The study results suggest that ioversol is considered to be the efficacious and safe contrast medium for the cardiovascular angiography.

はじめに

近年，医療機器の技術進歩に伴う各種非侵襲的画像診断法が，心臓領域にも広く応用されているが，形態学的および動態学的な診断には，今なお血管心臓造影法は必要不可欠な検査法である．

本検査法の進歩は，装置の改良・手技機材の開発および造影剤の進歩に負うところが大きいが，特に近年の造影剤の進歩は著しく，イオン性造影剤に代わり，浸透圧が低く循環動態への影響が少ないとされている非イオン性造影剤が相ついで臨床応用されている[1)~3)]．今回，我々は米国マリンクロット社で開発された非イオン性低浸透圧造影剤 ioversol（MP-328）の予備・探索試験を行う機会を得た．本剤は，米国，英国，フランスなどの国々において，phase II および phase III 臨床試験ですでに安全性・有用性が確認され，報告されている[4)5)]．一方我国においては，脳血管，大動脈，四肢血管造影，頭部・体部 CT，IADSA，IVDSA などにおいては200余症例におよぶ phase II 臨床試験がすでに行われ，諸外国で実施された安全性・有用性が確かめられている．然しながら血管心臓領域における本剤の臨床的評価報告は我国においては未だ得られていない．

そこで血管心臓造影における多施設共同比較臨床試験に先立ち，試験実施要綱の検討を行うとともに，本剤の安全性とその評価因子の探索および有効性（造影効果）とその効果判定の客観的検討を行ったのでここに報告する．

対象および方法

1. 対象患者

平成元年３月より４月の間に東海大学，東京女子医科大学，東京慈恵会医科大学および日本大学

の4施設で血管心臓撮影を必要とした26例（男19例，女7例，年齢18～75歳，平均54歳）を対象とした．

対象患者は，心筋梗塞13例，狭心症6例，陳旧性心筋梗塞を伴う狭心症2例のほか，大動脈縮窄を伴う狭心症，静脈血栓を合併した心筋梗塞，僧帽弁狭窄症，心室性頻拍症，肥大型心筋症各1例の計26例であった．虚血性心疾患における冠動脈の病変は75％以上の狭窄を有意とすると一枝病変14例，二枝病変2例，三枝病変3例であった．

次に該当する患者は試験対象外とした．

1）ヨード過敏症またはアレルギー疾患の既往歴のあるもの

2）妊婦・授乳婦あるいは妊娠の疑いのあるもの

3）心房細動，心房粗動，重症の弁膜疾患，AVブロック（房室ブロック）を有するものおよびスパスム誘発試験を必要とするもの

4）重症の喘息，褐色細胞腫，多発性骨髄腫，肺気腫，急性膵炎，重症の肝疾患のあるもの

5）重症の腎疾患を有するもの，血清クレアチニン2.5mg/dl以上のもの

試験実施にあたっては，すべて予め患者またはその家族の承諾を得た．

2．試験方法

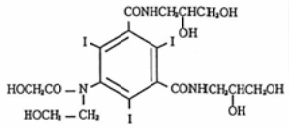
a．試験薬剤（造影剤）

今回試験に用いた非イオン性低浸透圧造影剤ioversolの物理化学的性質をTable 1に示す．その特徴は，従来の非イオン性低浸透圧造影剤の疎水性のCH_3基を親水性OH基で置換させることによって，分子全体の疎水性を減弱させ，親水性を高めた点にある．

b．造影剤の投与方法

本試験開始前に少量の試験造影剤による過敏症テストを行い，陽性反応を示す患者は除外することとした．造影にあたっては予め体温（約37℃）に加温した造影剤を用いた．期待する造影能を得るための注入量は，従来用いている非イオン性低浸透圧造影剤の適量（即ちヨード濃度で定まる用量）を用い，かつ注入速度も通常の注入速度を採用して試験を行うこととして，Seldinger法またはSones法により，左心室撮影では1回当たり注入量20～50mlを加圧注入し，その注入速度は7～15ml/secとし，冠状動脈撮影では3～10mlを用手注入した．続いて症例に応じて必要な造影を行った．1症例当たりの造影剤の最大使用量は200mlを限度とした．

Table 1　Physicochemical properties of investigative drug

Item	Investigative drug
Drug code	MP－328
Generic name	Ioversol
Structure	
Molecular weight	MW：807.12
Iodine concentration (mgI/ml)	350
Comparative osmolality (to physiological saline)	Approx.　2.7
Osmolality (mOsm／kg・H_2O)	790
Viscosity (C.P.S. at 37℃)	8.0
pH	6.0～7.4

c．前処置・前投薬・術中投薬

すべて局所麻酔にて行い，前処置としてステロイド剤，抗ヒスタミン剤および硫酸アトロピンなどの前投薬は原則として使用しないこととした．

d．撮影方法

撮影は35mm X線シネ撮影法を用い，原則として左心室，左冠状動脈，右冠状動脈の順に行った．また，左冠状動脈撮影については，第1回目右前斜位（RAO），第2回目左前斜位（LAO）の順で行い，右冠状動脈撮影ではLAO，RAOの順に行った．

3．観察項目，検査項目と判定基準

a．熱感・疼痛

造影剤注入直後（撮影時）の熱感・疼痛発現の有無および程度は下記の判定基準に従って評価し，処置を行った場合はその内容を記録した，

熱感の判定基準

卌：強度[(激しい熱感)例えば，患者が叫ぶか，明らかな熱感により体動があったもの]

卄：中等度[(中等度の熱感)例えば，熱感を訴えるが，患者が叫んだり，歯をくいしばったりしない程度のもの]

＋：軽度[(軽度の熱感)例えば，軽度の熱感で問診により初めてわかったもの]

－：なし

疼痛の判定基準

卌：強度[(激しい疼痛)例えば，激しい体動，強度の歪顔，叫び声]

卄：中等度[(中等度の疼痛)例えば，僅かな無意識の動き，中等度の歪顔]

＋：軽度[(軽度の疼痛)例えば，軽度の歪顔]

－：なし

b．心機能検査

造影剤による循環動態への影響を検討するため，薬剤注入前後の心電図変化(ST-segment，T波，QT-interval，QTc-interval，不整脈および心拍数)，左心室圧および左心室 dp/dt max または大動脈圧を測定した．なお，左心室撮影では第1回目注入時，冠状動脈撮影では第1回目および第2回目の注入時の値を測定した．

1）心電図

心電図は，肢誘導IIおよび胸部誘導 V_5を25 mm/sec で記録し，注入前および注入後10秒，30秒，1分，3分，5分の記録を5秒間行い各々についてST-segment，T波，QT-interval，QTc-interval を計測するとともに不整脈の発現の有無および心拍数を算出した．心電図の各項目の注入後の変化有の判定基準（変化量）は，下記の基準とした．

ST-segment：±1mm（0.1mV）以上の上昇又は下降

T波：±5mm（0.5mV）以上の上昇または下降，および逆転

QT，QTc-interval：±40msec（1mm 相当）以上の遅延または短縮

2）心室機能および大動脈圧

左心室撮影では，心室機能判定用として左心室収縮終期圧(LVSP)，拡張終期圧(LVEDP)，dp/dt max を，冠状動脈撮影では大動脈圧を，注入前，注入30秒後，1分後，3分後および5分後より各5秒間記録測定した．

c．血液学的検査，血液生化学的検査および尿検査

試験開始前3日以内および試験終了後可能な限り24時間後に下記の検査を行った．

血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数

血液生化学的検査：GOT，GPT，AL-P，LDH，総蛋白，総ビリルビン，BUN，クレアチニン，Na，K，Cl

尿検査：蛋白，糖，ウロビリノーゲン

d．副作用

1）注入直後の反応

造影剤注入ごとに副作用様所見・反応などが認められた場合には，造影剤の注入部位，発現時間，持続時間，造影剤との関係，他剤または原疾患・合併症などとの関係につき詳細に記録し，処置を要したものは記録することとした．

2）24時間経過観察

検査終了後に発現した副作用様症状については，特に前記1)の調査項目のほか，検査終了後の発現時期，異常反応の種類など詳細に記録することとした．

4．評価方法

a．造影効果の判定（注入ごとの造影能および全体的造影効果の判定）

まず注入ごとに得られた各造影フィルムの造影能を下記の判定基準に従い検査医が評価し，次いで同一患者における総合的な造影効果判定を行った．

卌：著効（コントラストがよく，診断が容易なもの）

卄：有効（コントラストはやや劣るが，診断は比較的容易なもの）

＋：やや有効（コントラストは劣るが，診断が可能なもの）

－：無効（コントラストが悪く，診断不可能なもの）

b．安全性の判定

造影剤の安全性の判定には，心機能検査結果や，副作用（熱感・疼痛を除く），臨床検査の異常所見の有無等を総合的に勘案し，下記の4段階で評価した．

卌：安全性には問題がなかった

卄：安全性にはやや問題があった

＋：安全性にはかなり問題があった

－：安全性には極めて大きい問題が残されている

c．有用性の判定（総合評価）

上記aの造影影果，bの安全性，および造影剤注入時の熱感・疼痛の程度ならびに対象患者の病態等を勘案し，総合的に下記の5段階に分類した．

卌：極めて有用

卄：有用

＋：やや有用

－：好ましくない

×：使用に耐えない

5．造影効果判定の客観的検討

造影能の評価は通常検査医の主観的判断により行われるが，そのような評価が造影能の比較に利用できるためには，その妥当性・信頼性・感度といった評価尺度としての基本的性質について検討されていなければならない．このため予備試験実施前（予め準備した標準フィルム）と試験完了後（実際の試験フィルム）に，2回の造影能評価読影をコントローラー立会いのもとで全施設の全検査医によって行った．この際用いた試験フィルムは予め無作為盲検化されたもので，これをスクリーンに投影して，各検査医は互いに相談することなく独立に評価し，その結果に統計的検討を加えた．

結　果

1．造影剤の投与方法と内訳

血管心臓造影における延べ注入回数は228回で，左心室注入26回，左冠状動脈注入121回，右冠状動脈注入57回，その他の血管の注入24回であった．

撮影部位別の造影剤1回当たり注入量，注入速度はTable 2に示す如くで，冠状動脈撮影は全て用手注入で行った．1例当たりの注入量はテスト注入を含めて総量84～195ml，平均131mlであった．

造影手技はSeldinger法23例，Sones法3例で，カテーテル挿入部位は大腿動脈17例，上腕動脈9例であった．使用カテーテルは主として5F，6Fを一部7Fまたは8Fサイズを用いた．

前投薬として鎮静を目的にセルシン，ネルボンが用いられたもの3例，術中にニトログリセリンをスパスムの予防のため投与したものが16例あったが，このうち13例は左心室撮影の後に，3例は右冠状動脈2回目撮影の後に投与されたもので

Table 2　Summary of injection volume and flow rate according to regions examined

Mean±SD (Range)

Regions examined	No. of injection	Injection volume [ml]	Flow rate [ml/sec]
LV	26	36.2±2.3 (30-40)	11.1±2.2 (7-13)
LCA	121	6.3±1.3 (4- 9)	Hand injection
RCA	57	4.8±1.5 (2- 8)	Hand injection
RV	3	35.0±0.0 (35)	9.3±0.6 (9-10)
ACBG	9	4.3±1.4 (2- 6)	2.0±0.0 (2)
AO	7	26.4±6.9 (15-35)	10.6±2.4 (7-15)
SA	1	10.0 (10)	Hand injection
IMA	3	5.0±1.0 (4- 6)	2.0±0.0 (2)
CIA	1	25.0 (25)	12.0 (12)

LV : Left ventricle　　LCA : Left coronary artery
RCA : Right coronary artery　　RV : Right ventricle
ACBG : Aortocoronary bypass graft　　AO : Aorta
SA : Subclavian artery　　IMA : Internal mammary artery
CIA : Common iliac artery

あった．

2．熱感・疼痛

熱感・疼痛は延べ注入回数228回について評価した．

強度の熱感を訴えた症例はなかったが，++（中等度）の熱感を訴えたものが9回（3.9%）みられ，全て左心室撮影時であった（Table 3）．

疼痛は＋（軽度）と判定されたものが左心室撮影時に1回（0.4%）のみ認められたが，その他の訴えは皆無であった．

Table 3　Heat sensation during injection

Regions examined	No. of injection	Assessment				No. of ++ and +++ (%)
		−	+	++	+++	
LV	26	1	16	9	0	9(34.6)
LCA	121	114	7	0	0	0(0)
RCA	57	55	2	0	0	0(0)
Others	24	14	10	0	0	0(0)
Total (%)	228	184 (80.7)	35 (15.4)	9 (3.9)	0 (0)	9(3.9)

−：None　＋：Mild　++：Moderate　+++：Severe

3．副作用

a．注入直後の嘔気

26症例中1例に嘔気が認められたのみであった．本例は左心室撮影のため造影剤を注入した直後に軽度の嘔気を発現したが，経過約5分間で自然回復した．経過を注意深く観察したが，血圧，脈拍等のバイタルサインも安定しており，二次的に悪化が懸念されることもなく，無処置で回復した．

b．24時間経過観察

検査終了後24時間まで全患者を細心の注意を払い観察したが，全く何らの変化も認められなかった．

4．心機能検査

a．心電図の変化

1）心拍数の変動（Fig. 1）

LV撮影での心拍数は，注入直後の10秒および30秒で若干の心拍数の上昇が認められたが，1分値ではほぼ注入直前に戻る傾向がみられ，以後5分値まで有意な変化は認められなかった．

LCA, RCA造影では，注入直後の10秒で心拍数がpeakとなり，以後下降し3～5分後に注入前値に復帰した．LCA, RCAの第1回目，第2回目注入時のパターンは，ほぼ同一形態をとり，いずれの造影でも心拍数の変化はわずかな変動であり，臨床的に問題とはならなかった．

2）不整脈の発現

注入後6例に不整脈の発現が認められた．その内3例は，原疾患により注入前より不整脈（心房性期外収縮：PACまたは心室性期外収縮：PVC）があり，造影剤注入後も同様の不整脈が持続したものであった．注入前不整脈を認めなかった残り3例のうち，1例はカテーテルの位置不良のために誘発されたPVCの発現例であり，1例は造影剤注入後30秒で単発の一過性PVCの発現例であり，また他の1例は造影剤注入3分後に一過性のPAC発現例であった．いずれも造影剤との関連はないと判断された．

3）ST，T波，QT-interval，QTc-intervalの変化

肢誘導II（以下Lead-II）および胸部誘導V_5（以下V_5）における各造影時のST，T波，QT-intervalおよびQTc-intervalの変化はTable 4に示したとおりである．

STについては注入後変化“有”と判定された症例は，LV撮影時Lead-IIで下降したもの1例，V_5で上昇したもの1例の計2例であった．また，LCAの第1回目注入時変化のみられたのは7例で内訳はLead-IIで下降したもの2例，V_5で下降がみられたもの5例であった．RCAの第1回目注入時ではLead-IIで上昇したもの1例，下降したもの4例，V_5で上昇したもの1例，下降したもの2例計8例に変化がみられた．

T波では，LV，LCA注入時には変化は認められなかった．RCA第1回目注入時Lead-IIで2例，V_5で1例に変化が認められた．

QT-intervalでは±40msecを越える変化を示したものは，LV造影時Lead-IIで4例，V_5で4例，LCA第1回目注入時Lead-IIで3例，V_5で3例，また，RCA第1回目注入時Lead-IIで4例，V_5で1例であった．

QTc-intervalはBazettの式により補正を行っ

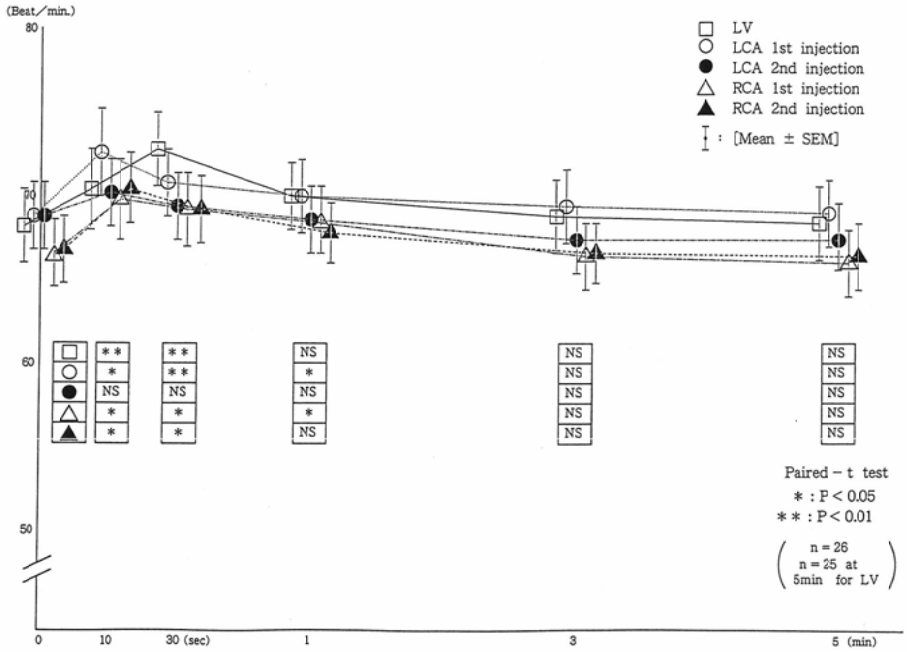


Fig. 1 Change in heart rate

Table 4 Electrocardiographic changes at 1st injection of LVG, LCAG and RCAG

Regions examined	ECG findings	No. of cases examined	Lead II				Lead V_5			
			ST Segment	T wave Amplitude	QT Interval	QTc Interval	ST Segment	T wave Amplitude	QT Interval	QTc Interval
Left Ventriculo-graphy	Elevation	26	0	0	—	—	1	0	—	—
	Depression	26	1	0	—	—	0	0	—	—
	Inversion	26	—	0	—	—	—	0	—	—
	Prolongation	26	—	—	0	2	—	—	2	5
	Reduction	26	—	—	4	1	—	—	2	0
Left coronary arteriography	Elevation	26	0	0	—	—	0	0	—	—
	Depression	26	2	0	—	—	5	0	—	—
	Inversion	26	—	0	—	—	—	0	—	—
	Prolongation	26	—	—	1	2	—	—	2	4
	Reduction	26	—	—	2	1	—	—	1	1
Right coronary arteriography	Elevation	26	1	0	—	—	1	0	—	—
	Depression	26	4	1	—	—	2	0	—	—
	Inversion	26	—	1	—	—	—	1	—	—
	Prolongation	26	—	—	1	1	—	—	1	3
	Redcution	26	—	—	3	4	—	—	0	1

The figures indicate the number of cases of ECG changes

た[6)7)]. LV 造影時 Lead-II で 3 例, V_5で 5 例, LCA 第 1 回目注入時 Lead-II で 3 例, V_5で 5 例, また, RCA の第 1 回目注入時 Lead-II で 5 例, V_5で 4 例にそれぞれ変化が認められた.

LCA および RCA 第 2 回目注入時の各 ST, T 波, QT-interval, QTc-interval の変化は, 第 1 回目と同様の傾向であった.

また冠状動脈撮影時の Lead-II, V_5での変化を

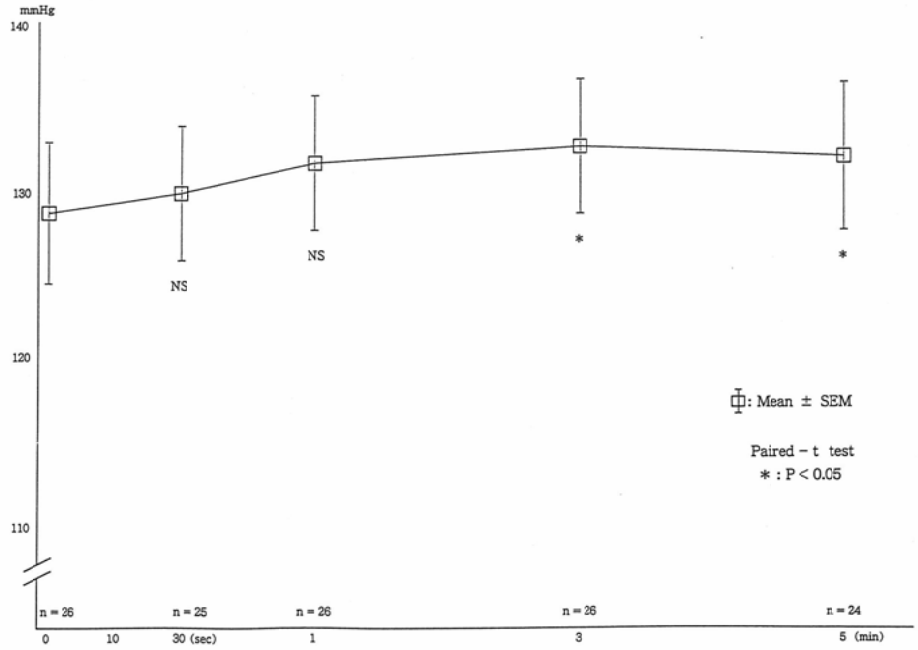


Fig. 2　Change in left ventricular systolic pressure(LVG)

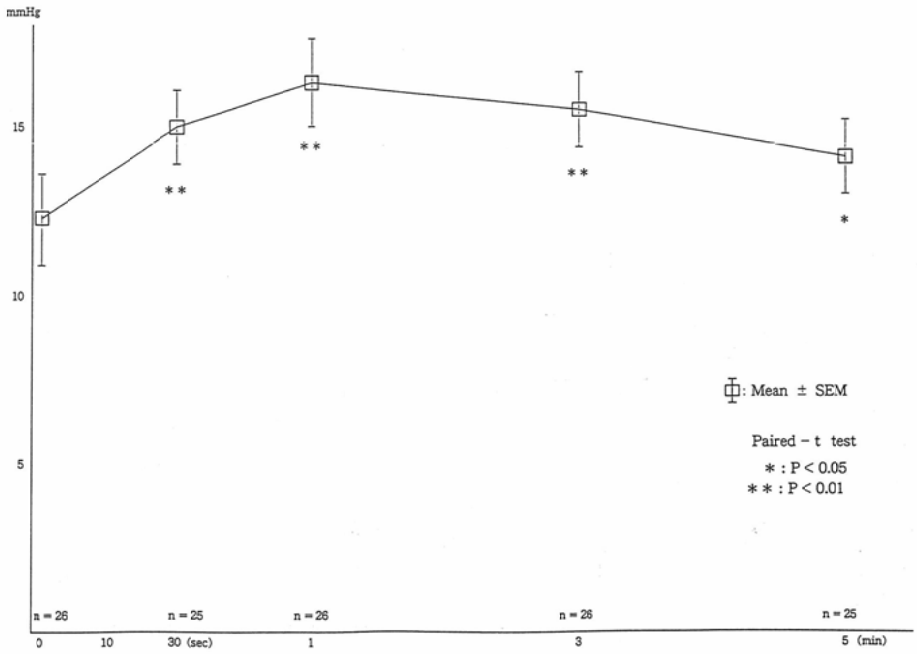


Fig. 3　Change in left ventricular end diastolic pressure (LVG)

検討すると，LCA 注入時では V_5に，RCA 注入時では Lead-II に変化がやや多く認められる傾向があった．

しかし，これらの ECG 変化は軽度でかつ一過性であった．

b．心室機能

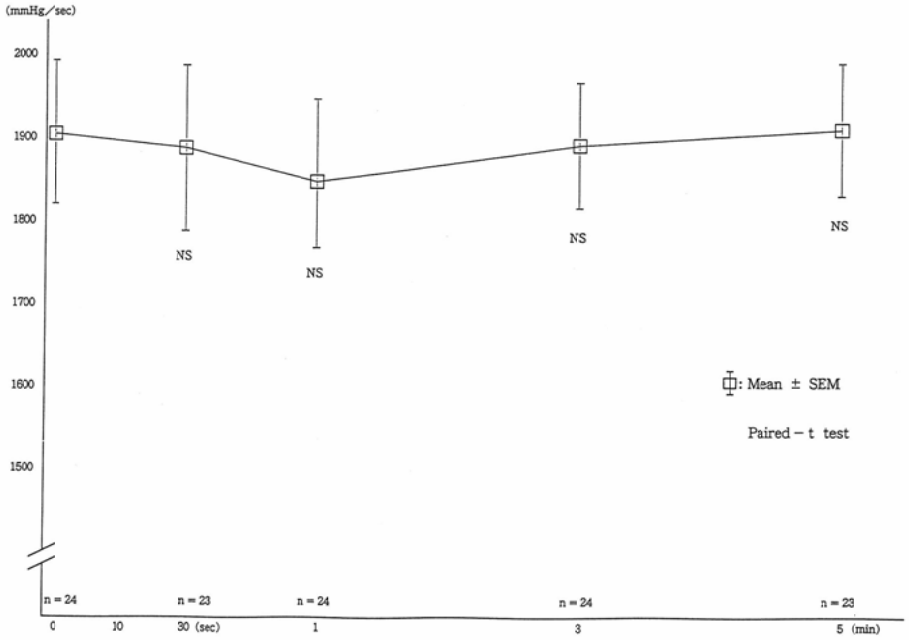


Fig. 4 Change in left ventricular dp/dt max (LVG)

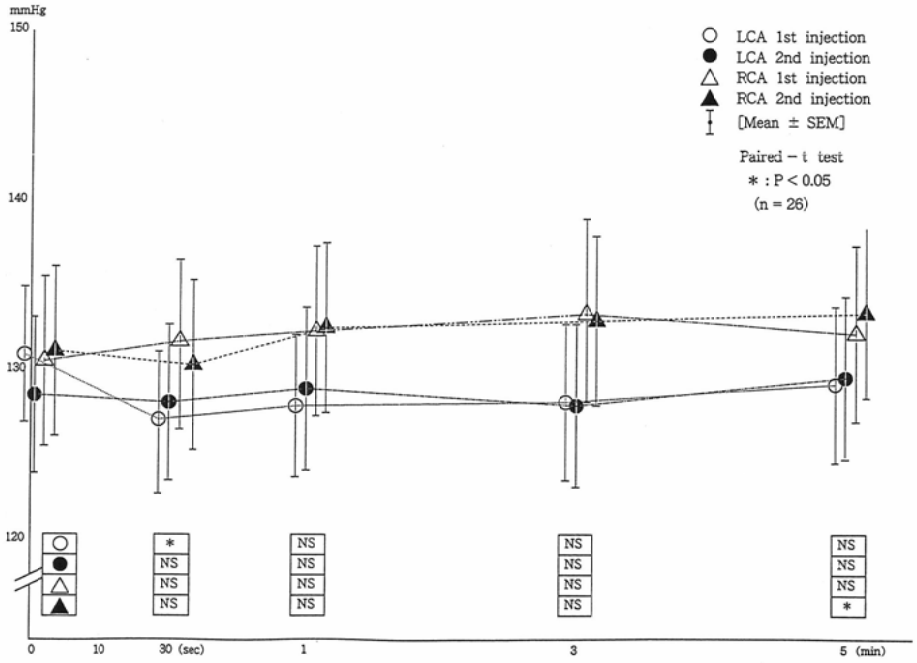


Fig. 5 Change in systolic aortic pressure (LCAG, RCAG)

左心室撮影時における左心室圧（LVSP, LVEDP）および dp/dt max の経時的変化を Fig. 2, 3, 4 に示した.

LVSP では，注入後30秒値～3分値までゆるやかな上昇を示し，5分値に下降する傾向を示した. 各測定値と注入前値を比較して検定した結果，注

入後3分および5分値で有意(Paired-t 検定, $p<0.05$) な上昇が認められたが，その変動はわずかであった．

LVEDPについても同様のPaired-t検定を行った結果，注入後30秒，1分，3分および5分のいずれにおいても統計的に有意(Paired-t 検定, $p<0.01$または0.05) な上昇がみられたが，LVSPと同様に得られた個々の測定値そのものは，臨床的に何ら問題とはならない程度であった．

dp/dt max では，注入前値に対して注入後統計的に有意な変動はなかった．

c．大動脈圧

左・右冠状動脈撮影時の各1回目と2回目注入時の経時的変化をFig. 5，6に示した．

収縮期圧（SP）は左・右冠状動脈注入各2回の測定で同様な経時的変化を示した．左冠状動脈注入の第1回目では，注入直後，30秒で他と比較してやや大きな変動（下降）(Paired-t 検定, $p<0.05$) がみられたが，これは冠状動脈注入の第1回目でもあり，患者の緊張状態など精神的な要因によるものと考えられ，臨床的に問題となるほどの下降ではなかった．また右冠状動脈撮影の2回目注入後5分でも統計的に有意（Paired-t 検定, $p<0.05$）な上昇を示した．

拡張期圧（DP）は左・右冠状動脈撮影時において殆ど重なり合った経時的変化を示したが，右冠状動脈撮影の2回目の注入後1分値で統計的に有意（Paired-t 検定，$p<0.05$）な上昇を示したが，その変動幅はわずかなものであった．

5．血液学的検査，血液生化学的検査および尿検査

試験開始前および終了後の臨床検査は，全26症例について行われ，症例ごとにその成績の検討がなされた．

その結果，検査前後の平均値でWBC（上昇：5,775→7,010)，LDH(下降：259→239)，BUN(下降：17.4→15.1）で若干の変化があった．精査した結果，臨床的には何ら問題となる変化とは認められず，本剤に起因する臨床検査値の変動では無く，対象患者の素因に由来する変動によるものと考えられた．また，尿検査でも本剤投与に起因する異常所見は認められなかった．

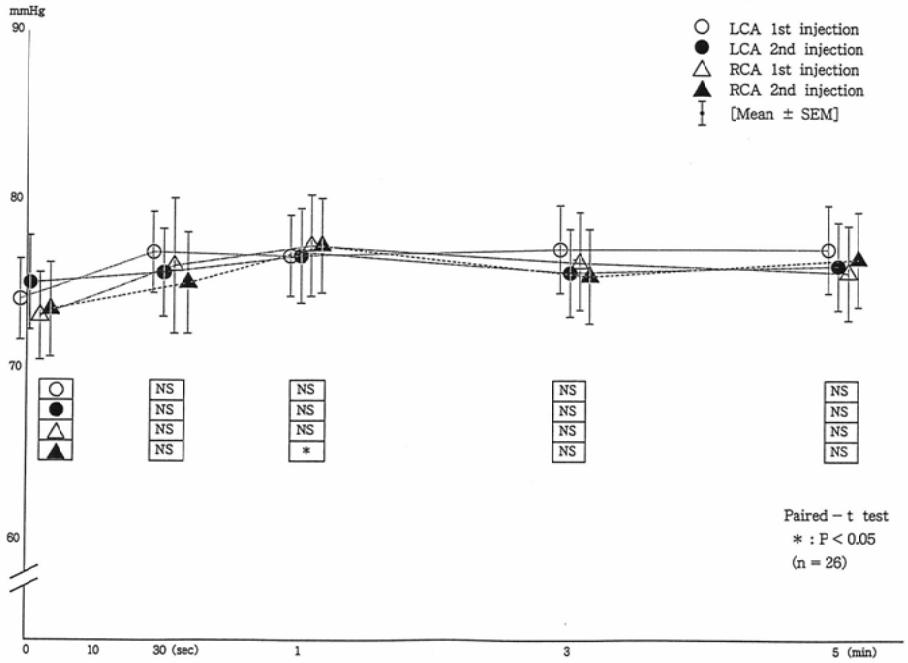


Fig. 6　Change in diastolic aortic pressure (LCAG, RCAG)

Table 5 Radiographic quality

Regions examined	No. of inj.	Right anterior oblique					Left anterior oblique					Anteroposterior					Lateral					Total				
		+++	++	+	−	++ and +++	+++	++	+	−	++ and +++	+++	++	+	−	++ and +++	+++	++	+	−	++ and +++	+++	++	+	−	++ and +++
LV	26	23	3	0	0	26	23	3	0	0	26											46	6	0	0	52
LCA	121	57	4	1*	0	61	46	5	0	0	51	6	0	0	0	6	3	1	0	0	4	112	10	1*	0	122
RCA	57	25	1	0	0	26	30	1	0	0	31						2	0	0	0	2	57	2	0	0	59
Others	24	11	0	0	0	11	8	0	0	0	8	8	1	0	0	9	2	0	0	0	2	29	1	0	0	30
Total	228	116	8	1*	0	124 (99.2)	107	9	0	0	116 (100)	14	1	0	0	15 (100)	7	1	0	0	8 (100)	244 (92.4)	19 (7.2)	1* (0.4)	0 (0)	263 (99.6)

The figures indicate the number of assessments with percentage in parentheses
* : Recoil of catheter tip from LCA during injection
+++ : Excellent ++ : Good + : Fair − : Poor

Table 6 Overall assessment

Item	No. of cases	+++	++	+	−	×	No. of +++ (%)	No. of ++ and +++ (%)
Radiographic quality	26	25	1*	0	0		25(96.2)	26 (100)
Safety	26	25	1**	0	0		25(96.2)	26 (100)
Usefulness	26	24	2	0	0	0	24(92.3)	26 (100)

*Obesity **Nausea

6. 造影能

延べ注入回数228回，総撮影回数264回（二方向撮影36回を含む）について，各撮影部位別また撮影方向別の造影能判定の結果を Table 5 に示した．

左冠状動脈撮影時に，カテーテル先端が冠状動脈口よりはずれているために＋（やや有効）と判定されたものが1回であったが，これ以外は+++(著効) 244回（92.4%），++（有効）19回（7.2%）であり，有効以上の評価が得られたものが99.6%であった．虚血性心疾患の全症例について形態学的診断が可能で，造影による確定診断の目的は達成された．

7. 総合評価

造影剤の血管心臓撮影における総合的な造影効果，安全性および有用性についての評価を Table 6 に示した．

造影効果と安全性を考慮した有用性の総合判定では，+++（極めて有用）24例（92.3%），++（有用）が2例（7.7%）となり，++以上の有用性は100%となった．

8. 造影効果判定に関する統計的検討

a. 第1回目の読影判定評価結果

標準のシネフィルム数本を試写した後に，代表的な8例のシネフィルムをそれぞれ LV，LCA，RCA の順で投影して全員で各自独立に評価した．その総合判定の結果を Table 7 に示す．

まず，評価者間の一致性の度合を調べたところ，順位相関係数の一般化に相当する Kendall の一致性係数 W[18]は，W＝0.789(すべての評価者の対の間の Spearman の順位相関係数[18]の平均 ave (rs)に換算すると0.768)と1に近く，また，カイ2乗検定を行うと，$\chi^2=52.1^{**}>\chi^2(6;0.01)=16.812$となり，1%水準で有意に評価者間の一致性が認められた．続いて，主成分分析[19]を適用した．全評価者の評価を最もよく代表する総合指標としての意味をもつ第一主成分得点と各医師の評価との相関係数を Table 8 に示す．評価者⑤で相関係数 r＝0.678とやや低くなっている以外は，r＞0.88と高く，全員の評価は第一主成分得点とよ

Table 7　Score of radiographic quality evaluated by individual examiner

(1st evaluation committee)

Examiner	Film No.						
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7
①	3	2	2	3	3	3	3
②	3	2	3	3	3	3	3
③	3	1	2	3	3	3	3
④	3	2	2	3	3	3	3
⑤	3	2	2	3	2	3	3
⑥	3	2	2	3	3	3	3
⑦	3	2	3	3	3	3	3
⑧	3	1	2	3	3	3	3
⑨	3	2	3	3	3	3	3
⑩	3	2	3	3	3	3	3
⑪	3	2	3	3	3	3	3

3：卌　2：卄　1：＋　0：－

Table 8　Standard deviation and correlation coefficients with 1st principal component and average score

(1st evaluation committee)

Examiner	Standard deviation	correlation coefficients	
		1st principal component	Average score
①	0.488	0.880	0.911
②	0.378	0.928	0.898
③	0.787	0.992	0.996
④	0.488	0.880	0.911
⑤	0.535	0.678	0.715
⑥	0.488	0.880	0.911
⑦	0.378	0.928	0.898
⑧	0.787	0.992	0.996
⑨	0.378	0.928	0.898
⑩	0.378	0.928	0.898
⑪	0.378	0.928	0.898

く一致しており信頼性が高いことを示した．全体を代表する簡便的指標として全員の評価の単純平均による平均評点をとり，その平均評点と各評価の相関係数をTable 8の中に示したが，第一主成分の場合と同じ傾向が見られた．また，第一主成分と平均評点との間の相関は$r=0.997$ときわめて高く，全体を代表する指標として第一主成分の代りに平均評点を用いてもよいことを意味している．

これは総合評価の結果であり，LV, LCA, RCAの個別の評価についても類似の結果が得られた．Table 8の中には各評価者の評価の標準偏差を示した．この値が大きいことは評価の感度が高く，より細かい差まで検出していることを表わしてい

Table 9 Score of radiographic quality evaluated by individual examiner

(2nd evaluation committee)

Examiner	Film No. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
(1)	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(2)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(3)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(4)	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(5)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(7)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(8)	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(10)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

3：卌　2：卄　1：＋　0：－

る．標準偏差は0.378から0.787までばらつき，細かい差まで検出するものとそうでないものが混ざっていることがわかる．

以上の結果から各読影者の評価は比較的一致性が高いが，評価の感度は評価者によりかなりばらつくことがわかった．

b．第2回目の読影判定評価結果

第2回目の読影会では予備試験完了後4施設全26症例のシネフィルムについてを全検査医10名によって造影能の評価を行った．その総合判定の結果をTable 9に示す．

Kendallの一致性係数W＝0.515（順位相関係数に換算するとave(rs)＝0.496）は第1回目よりは小さいが，カイ2乗検定を行うと$\chi^2=103.05^{**}>\chi^2(25;0.01)=44.314$となり，1％水準で有意に一致性が認められた．第一主成分と各医師の評価との相関係数を求め結果をTable 10に示した．どのフィルムにも3をつけた2名を除く合計8名のうち5名でr>0.82と比較的大きいが，残りの3名では相関が低かった．また，第一主成分の代わりに平均評点を用いてもほぼ同じ傾向が見られ，両者間の相関係数はr＝0.987と高かった．各評価者の評価の標準偏差は0.196から0.430の範囲にばらつき，第1回目に比べて全体的に値が小さかった．このことは，各施設の代表的シネフィルムを集めた1回目のデータには造影能のよいものから悪いものまで広く含まれていたのに対し，この予備試験で得られたデータでは，そのばらつきが小さく，造影能2以下のものがあまり含まれていなかったことを反映している．

Table 10 Standard deviation and correlation coefficients with 1st principal component and average score

(2nd evaluation committee)

Examiner	Standard deviation	correlation coefficients: 1st principal component	correlation coefficients: Average score
(1)	0.196	0.147	0.260
(2)	0.272	0.869	0.888
(3)	0.402	0.825	0.750
(4)	0.430	0.846	0.820
(5)	0.272	0.869	0.888
(7)	0.272	0.869	0.888
(8)	0.272	0.546	0.632
(10)	0.196	0.595	0.615

Remark: Assessments of examiners (6) and (9) were excluded because all of their assessments on 26 different films were score 3

このようにばらつきの小さいデータは評価の一致性を検討するのに最適とは言い難く，このことが，1回目に比べて2回目の一致性が低いという結果となった一つの理由であるとも考えられる．

以上は総合評価の結果であり，LV, LCA, RCAの個別の評価についても同様であった．

2回の読影会のデータ解析の結果を要約すると

(1) 各医師の評価は，Kendallの一致性係数が1％有意であり，一応一致性があるといえる．このことは各医師の評価がほぼ同じ方向を向いているという意味で妥当性をもつことを示し，評価の

一致性が比較的よいことは信頼性が十分とはいえないまでも，ある程度高いことを意味している．

(2) 一致性の程度は，第1回目のデータではかなり高かったが，第2回目のデータでは1回目ほど高くなかった．この理由の一つとして，1回目に比べて2回目のデータのばらつきの幅が小さかったことが考えられる．また，不一致例は卅評価（極めて有用）を廿評価（有用）としたものが多く，注入手技や肥満など撮影結果に影響を及ぼす要因が読影評価に関与しているとも考えられ，その違いは小さなものと思われる．

(3) 全員の評価を代表する指標としては，第一主成分がある意味で最良といえるが，単純平均を用いた平均評点でも十分な役割をはたし得ることもわかった．

考　察

血管心臓撮影に使用される造影剤に必要なことは，冠状動脈や心腔内の形態学的診断に必要な画像情報を提供するに十分な造影効果を有するとともに，安全に検査手技を行えるように重篤な副作用が少ないことである．従来から血管心臓撮影に広く使用されてきたイオン性造影剤は，造影効果に優れている反面，注入時の熱感・疼痛，副作用の発現頻度，心筋への生理作用などの循環動態への影響など，造影剤の高浸透圧に起因するものや，化学毒性等が問題とされてきた．近年では，イオン性造影剤に代わってイオパミドール，イオヘキソールなどの非イオン性造影剤が相次いで導入されているが，これらは造影剤を非イオン性とすることにより分子数を減少させ浸透圧を低くするとともに，さらにヨードを含む分子を親水性側鎖で包囲された構造にすることで化学毒性を減少させている．

これら低浸透圧性造影剤の出現によって，頻度の高かった熱感・疼痛は激減し，患者の不快感の軽減が可能となった．また，副作用の発現や循環動態への影響も少なくなっており，より安全性が高まったといえる[1)~5)]．

非イオン性造影剤であるioversolの血管心臓領域における多施設比較臨床試験に先立ち今回施行した探索予備試験では，本造影剤の安全性を確認するとともに，その評価因子特に血管心臓領域で重要な循環動態への影響を判断しうるパラメータの探索を主たる目的の一つとし，さらに病変の形態学的診断能に影響を及ぼす造影効果の評価を行った．造影効果判定は検査医の評価を基準としたが，その信頼性・妥当性を検討するため，評価法に統計的手法を活用し客観性を検討した．

造影剤が循環動態へ影響を及ぼす主たる原因はその高浸透圧にあり，これは心筋収縮力を抑制し，拡張期コンプライアンスを低下させる．この結果心臓のポンプ機能は抑制され体血圧の変動をきたすに至る．これらの心機能は造影剤注入後早期に抑制され，続いて亢進する傾向があるが，イオン性造影剤に比して非イオン性造影剤では心機能の変動の程度が軽度であることが報告されている[1)~5)8)]．今回の予備試験では心機能の評価指標として左心室圧（LVSP，LVEDP），左心室dp/dt max，大動脈圧（SP，DP）を用いて評価したが，いずれの変化も軽度であり，試験薬剤の心機能に及ぼす影響が少ないことが示され，安全性は極めて高いことが判明した．

今回の予備試験でのこれらの指標は，造影剤注入後30秒から5分まで測定したが，多くの指標で3分値，5分値の間に統計的有意差（Paired-t検定）は認められなかった．わずかに左心室撮影時のLVEDPについて3分値，5分値が15.5±1.1，14.4±1.1と統計的に有意（$p<0.05$）であり，また左冠状動脈撮影の第1回目注入時に大動脈圧（SP）の30秒値（下降），右冠状動脈第2回目注入後5分値（上昇）が有意（$p<0.05$）であったが，その差は極めて小さく臨床的に問題になるほどではなかった．従って続いて行われる比較本試験では左心室撮影，左・右冠状動脈撮影における指標の測定時間は注入後3分までで良いと考えられた．ただ，今回注入後10秒値については，測定が困難なことから省略したが，造影剤注入直後心機能は早期に抑制され，続いて亢進される傾向から，比較本試験では評価因子の一つとして出来得る限り測定することが好ましいと考えられた．造影剤の刺激伝導系に与える影響を評価する指標としては，心電図ST-segment，T波，QT-interval，

QTc-intervalを経時的に計測し，また心拍数の変動や不整脈の有無を検討した．イオン性造影剤は洞房結節の自律性と房室伝導系に対して直接作用を有するとともに，延髄の血管運動中枢に作用して迷走神経の緊張亢進をもたらすことが知られている[9)~11)]．イオン性造影剤では溶液中のイオン特にNaイオンの濃度および造影剤の有する浸透圧が心電図変化に影響することも知られているが[11)~14)]，非イオン性造影剤ではイオン性造影剤に比し心電図変化が少なく[2)4)5)15)16)]，心室細動の閾値も高いことが報告されている[17)]．本造影剤の検討結果でも心電図変化を来した症例は少なく，変化の程度も軽度で一過性であった．同様に心拍数の変化もわずかであり一過性であった．今回の予備試験では，心電図は肢誘導IIと胸部誘導V_5で記録し判定したが，冠状動脈造影時の変化を検討すると，左冠状動脈造影時にはV_5誘導が感度良く変化を捕える傾向があり，逆に右冠状動脈造影時の心電図変化は肢誘導IIにより良く反映されることが明らかとなった．このため，続いて行われる比較本試験でもこの点に留意して両者の記録が必要と考えられた．

また，今回の予備試験では，冠状動脈造影時の刺激伝導系，大動脈圧への影響に関して，左・右冠状動脈とも各々2回の造影において検討されたが，左・右冠状動脈造影の第1回目と第2回目における変化は，心電図，大動脈圧，心拍数ともほぼ同様の変化を示し両者の間に何ら臨床的に差はないと考えられ，比較本試験の際には第1回目の注入時の評価で十分であると考えられた．

本造影剤による患者への不快感は少なく，強度の熱感は皆無であり，軽度の疼痛が1例にあったものを除いて訴えはなかった．左心室造影での熱感は，＋（中等度）が9例（約1/3）であるが，注入量・注入速度より考えて臨床的に問題となるものではない．また，左・右冠状動脈注入での熱感も殆どなかったことから，1例に発生した軽度の副作用（嘔気）と考え合わせても本造影剤は非常に安全性が高いことが確認された．血管心臓造影における造影能は，前述した如く造影剤のヨード含量（注入量）と注入速度に影響されることが大であるが，今回の試験では通常臨床的に用いられている注入量と注入速度を用いて評価を行い，その造影能は各撮影部位，各撮影方向で非常に鮮明であり診断に要する必要な情報が得られ，形態学的診断に寄与したものと判断した．

今回の予備試験では造影能の判定は検査医の評価を基準としたが，この評価の妥当性，信頼性および感度を検討するため，予備試験前と試験完了後に2回の造影能評価読影会を開き，その結果を統計的に解析した．この検討結果から，各検査診断医の判定が，評価の妥当性・信頼性（一致性）・感度などの条件を一応満たしてはいるものの十分とは言い難いことが分かった．これらの検討結果を踏まえ，次の本試験における多施設共同比較臨床試験では，検査を行った個別の医師の評価だけでなく，共通の尺度で比較するため何らかの形の第三者による委員会評価を行う必要があると判断した．この方法が造影剤の造影効果の評価判定における妥当性，信頼性の高い方法と考えられる．

以上，ioversolの予備試験では，本薬剤の全般的安全性をも勘案して既存の非イオン性低浸透圧造影剤に比べ優るとも劣らない結果が得られたと判断したが，引き続き実施される比較本試験によってさらに確かめられるものと思われる．

まとめ

非イオン性低浸透圧造影剤ioversolの血管心臓撮影における安全性と有効性についての予備的検討を行うとともに，その循環動態への影響を判断し得る評価因子の探索を目的とし，これらを厳正に評価するため，4施設共同で臨床試験を行い以下の結果を得た．またその造影効果判定における検査読影医の評価の客観性について統計的側面からも検討を行い，併せて造影剤の有効性評価の信頼性を検討した．

1）造影効果では99.6%が非常に優れた造影効果（＋以上）を示し，形態学的診断が全例可能であった．

2）心拍数，心電図の変化はごく軽度であり，左心室圧，大動脈圧の変動も軽微であり，臨床的に問題となるものはなかった．不整脈が6例に認められたが，いずれも薬剤と関連はないと判断され

た.

3) 熱感・疼痛は全体的に軽度であり，副作用として一過性かつ軽度の嘔気が1例認められたにすぎなかった.

4) ioversolに起因する臨床検査値の異常は認められなかった.

5) 血管心臓造影での重要な安全性評価因子である心機能評価の指標としては，左心室および左・右冠状動脈のいずれの造影でも注入後3分間の継続心機能測定で十分であり，また左・右冠状動脈撮影時の測定は第1回目の造影剤注入時で十分に評価可能と判断された．然しながら比較本試験では造影剤注入直後の10秒値について出来る限り測定値の確保が望ましいと考えられた.

6) 造影効果の判定は，各検査医個人の判定でほぼ十分であると考えられ，一応一致性（客観性）がみられたが，より高い客観性の追求には委員会評価を行うことが望ましいと考えられた.

以上を総合すると，ioversolは血管心臓造影において安全かつ有用な優れた造影剤であるといえる．本論文において検討した造影剤臨床評価諸因子と客観的手順が，引き続き行われる比較本試験においてどのように応用され，その成果があげられるか大いに期待するものである.

本予備試験実施にあたって総括責任者としてご指導並びに試験実施を統括下さった，大阪大学医学部放射線医学教室小塚隆弘先生及びご尽力下さった下記の施設の諸先生方に対し深甚なる謝意を表明します.

大阪大学医学部放射線医学教室　有沢　淳，国立循環器病センター放射線診療部　斉藤　春夫，東海大学医学部放射線医学教室　大滝　誠，東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科　上田　哲郎，東京慈恵会医科大学放射線医学教室　多田　信平，栗栖　康寿，貞岡　俊一，日本大学医学部放射線医学教室　鎌田力三郎，河守　次郎

文　献

1) 曲直部寿夫，小塚隆弘，木村晃二，他：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

2) 曲直部寿夫，小塚隆弘，木村晃二，他：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—，日本医放会誌，44：1481—1493, 1984

3) 小塚隆弘，高宮　誠，木村晃二，他：血管心臓造影におけるIohexolの臨床研究，脈管学，27：25—31, 1987

4) Reagan K, Bettman MA, Finkelstein J, et al: Double-blind study of a new nonionic contrast agent for cardiac angiography. Radiology 167: 409—413, 1988

5) Hirshfeld JW Jr, Wieland J, Davis CA, et al: Hemodynamic and electrocardiographic effects of ioversol during cardiac angiography. Comparison with iopamidol and diatrizoate. Invest Radiol 24: 138—144, 1989

6) Ahnve S: Correction of the QT interval for heart rate: Review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. Am Heart J 109: 568—574, 1985

7) Bazett HC: An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 7: 353—370, 1920

8) Piao ZE, Murdock DK, Hwang MH, et al: Hemodynamic effects of contrast media during coronary angiography: A comparison of three nonionic agents to Hypaque-76. Cath Cardiovasc Diag 14: 53—58, 1988

9) Higgins CB, Feld GK: Direct chronotropic and dromotropic actions of contrast media: Ineffectiveness of atropine in the prevention of bradyarrhythmias and conduction disturbances. Radiology 121: 205—209, 1976

10) Katzberg RW, Morris TW, Schulman G, et al: Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model. Radiology 147: 327—330, 1983

11) Fischer HW, Thomson KR: Contrast media in coronary arteriography: A review. Invest Radiol 13: 450—459, 1978

12) Snyder CF, Formanek A, Frech RS, et al: The role of sodium in promoting ventricular arrhythmia during selective coronary arteriography. AJR 113: 567—571, 1971

13) Simon AL, Shabetai R, Lang JH, et al: The mechanism of production of ventricular fibrillation in coronary angiography. AJR 114: 810—816, 1972

14) Abe S, Itoh M, Kamei T, et al: Effects of coronary arteriography on atrioventricular conduction. Studies with His bundle electrography. Am Heart J 91: 203—209, 1976

15) Selin K, Wallin J, Björk L: Coronary angiography with iopamidol. Acta Radiol Diag 23: 545—548, 1982
16) Selin K, Emanuelsson H, Renaa T: Iohexol in coronary angiography. A comparison of ionic and non-ionic contrast media. Acta Radiol (Suppl) 366: 115—120, 1983
17) Wolf GL, Mulry CS, Kilzer K, et al: New angiographic agents with less fibrillatory propensity. Invest Radiol 16: 320—323, 1981
18) Siegel S, Castellan NJ: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2nd ed, McGraw-Hill, 1988
19) 田中　豊, 脇本和昌：多変量解析法. 現代数学社, 1983