The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	血管心臓造影におけるIoversol (MP-328)の有用性-Iopamidolとの多施設共同比較臨床試験-
Author(s)	森本, 静夫; 小塚, 隆弘; 高宮, 誠 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(9), p. 1087-1101
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20647
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：50（9），1087—1101，1990（平2）

血管心臓造影におけるIoversol（MP-328）の有用性

—Iopamidolとの多施設共同比較臨床試験—

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

森本　静夫[1)]　小塚　隆弘[1)]　高宮　誠[2)]　木村　晃二[2)]
松山　正也[3)]　栗林　幸夫[3)]　重田　帝子[4)]　梅村　純[5)]
原田　潤太[6)]　山田　哲久[6)]　鎌田力三郎[7)]　氷見　和久[7)]
小川　暢也[8)]　田中　豊[9)]　中野　重行[10)]

（平成2年5月14日受付特別掲載）
（平成2年7月24日最終原稿受付）

Usefulness of Ioversol (MP-328) in Angiocardiography

—A Multicenter Comparative Study with Iopamidol—

Sizuo Morimoto[1)], Takahiro Kozuka[1)*], Makoto Takamiya[2)**], Kohji Kimura[2)], Seiya Matsuyama[3)], Sachio Kuribayashi[3)], Akiko Shigeta[4)], Jun Umemura[5)], Junta Harada[6)], Tetsuhisa Yamada[6)], Rikisabro Kamata[7)], Kazuhisa Himi[7)], Nobuya Ogawa[8)***], Yutaka Tanaka[9)****] and Sigeyuki Nakano[10)****]

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

*: Chairman　　***: Controller
: Co-Chairman　　**: Co-Controller

Research Code No. : 502

Key Words : Ioversol, Iopamidol, Angiocardiography, Non-ionic low osmolality contrast medium

A randomized, controlled study was conducted to compare the radiographic efficacy, safety and usefulness of ioversol and iopamidol in 146 patients undergoing angiocardiography at six institutions.

The hemodynamic and electrocardiographic effects were clinically insignificant and comparable for both agents. Ioversol demonstrated lower incidence of adverse reactions and less heat sensation in

left coronary arteriography than those with iopamidol.

Overall radiographic efficacy with ioversol was slightly better than with iopamidol, according to the evaluation by both investigators and committee members. Ioversol appears to be very useful for angiocardiography. This comparative study demonstrated the value of safety and efficacy evaluation criteria suggested by the preceding clinical trial with ioversol.

はじめに

周知のように，血管心臓領域で第三世代の非イオン性低浸透圧造影剤は，形態学的診断法の主流を成す造影剤である[1)~3)]．しかし，非イオン性低浸透圧造影剤間の比較評価は本邦で未だ報告されていない．

今回我々は，新しく米国マリンクロット社で研究開発された非イオン性低浸透圧造影剤 ioversol（MP-328）の多施設共同比較臨床試験を行う機会を得た．本比較臨床試験に先立ち ioversol を用いて予備・探索試験[4)]を行い，安全性の確認とその評価因子並びに造影効果の客観的評価方法を検討した．

本比較臨床試験は，被験薬 ioversol と基準対照薬 iopamidol との盲検法に準じた無作為割付けによる比較試験であるが，予備試験で検索した評価因子が，本比較試験でその役割をどう果たしたかの検討もあわせて行ったので報告する．

I. 対象および試験方法

本試験の実施は，1989年6月から10月までの5カ月間に大阪大学，国立循環器病センター，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で下記の対象および方法で行った．

1）対象患者

血管心臓造影を必要とする入院患者とし，次の各項目に該当する患者は除外した．①ヨード過敏症，アレルギー疾患の患者，②心房細動・粗動，重症の弁疾患，房室ブロック，スパスム誘発試験を必要とする患者，③血清クレアチニン2.5mg/dl以上の患者，④2週間以内に心筋梗塞のあった患者，⑤以前に本薬剤（ioversol）の投与を受けた患者，または現在他の治験薬の投与を受けている患者，その他本試験の対象として好ましくないと医師が判断した患者．

尚，薬剤の使用にあたっては，試験目的・方法を説明し患者または家族の承諾を得た．

2）試験薬剤

被験薬 ioversol 350mgI/ml（以下V群）および基準対照薬 iopamidol 370mgI/ml（以下P群）であり，両薬剤の化学的構造および物理的性質を Table 1 に示す．基準対照薬は日本シエーリング社，被験薬は日本マリンクロット社より提供を受けた．

3）試験薬剤の割付け

試験薬剤は100ml 瓶2本ずつを同一外観包装の小箱に入れ封緘したものを1症例分とし，6小箱を1組とした．両薬剤は粘稠度が異なり薬剤の識別が可能なことから盲検法に準じた比較試験を行うため，コントローラーによってまず試験薬剤の包装外観の識別ができないことを確認し，無作為割付けがなされた．1組6症例分の無作為割付けは，V剤，P剤をそれぞれ3：3の割合の他4：2，または2：4のものも組み入れた．この割付表は開票時までコントローラーにより厳重保管された．

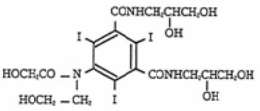
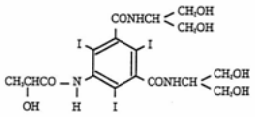
また，試験薬剤の規格試験は，コントローラーにより抜取りが行われ，第三者機関星薬科大学薬剤学教室で行い，規格に適合したことが確認された．

4）投与方法および注入量・注入速度

試験は造影検査順に，予め割付けられた薬剤組・番号順に薬剤を投与し，検査医が薬剤によって患者を選択する余地がないようにして行い，症例毎の包装の開封は検査直前に行った．試験開始時に試験薬剤による過敏症テストを行い，陰性であった患者を対象とした．

薬剤は予め体温（約摂氏37度）に温め，注入条件は予備試験で確認された注入適量，左心室造影（以下LVG）では20～50ml，注入速度は7～15ml/secを，左・右冠状動脈造影（以下LCAG・RCAG）

Table 1　Physicochemical properties of investigative drug and control drug

	Investigative drug	Control drug
Generic name	Ioversol	Iopamidol
Structure Molecular weight	 MW : 807.12	 MW : 777.09
Iodine concentration (mgI／ml)	350	370
Comparative osmolality (to physiological saline)	Approx.　2.7	Approx.　4
Osmolality (mOsm／kg・H_2O)	790	—
Viscosity (C.P.S. at 37℃)	8.0	9.1
pH	6.0～7.4	6.5～7.5

では3～10mlを用手で注入した．1症例当りの総注入量は200ml以内とした．

5）撮影条件

原則として，撮影は左心室（以下LV），左冠状動脈（以下LCA），右冠状動脈（以下RCA）の順に行い，撮影方法は35mmX線シネ撮影法を用いた．

6）前投薬・術中投薬

全身麻酔は実施せず，前投薬としてステロイド剤，抗ヒスタミン剤，硫酸アトロピンは投与しないこととし，また術中投薬があった場合は，薬剤名，投与量，投与方法，投与理由を明記することとした．

II．観察・検査項目と判定基準

1）熱感および疼痛

造影剤注入時（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アナログスケール（Fig. 1）を参考として評価した．

熱感の判定基準の4分類：

（卌）：強度［叫ぶか，体動があった］，（卅）：中等度［叫んだり，歯をくいしばったり，様子でわかる程度］，（＋）：軽度［問診により初めてわかった］，（－）：なし．

疼痛の判定基準の4分類：

（卌）：強度［激しい体動，強度の歪顔，叫び声］，

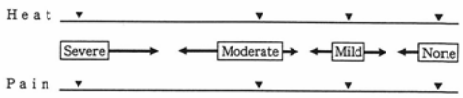


Fig. 1　Heat and pain scale.

（卅）：中等度［無意識の動き，中等度の歪顔］，（＋）：軽度［軽度の歪顔］，（－）：なし．

2）心機能検査

心機能への影響検討のため，造影剤注入前後の心電図変化（LVG，LCAG，RCAG時），左心室機能（LVG時），大動脈圧（LCAG，RCAG時）を各部位第1回目の造影時に注入直前，注入後10秒，30秒，1分，3分時に5秒間測定した．

心電図は，LVG，LCAGおよびRCAGに際し，肢誘導II（以下Lead II）および胸部誘導V_5（以下V_5）でペーパースピード25mm/secで記録し，ST-segment（以下ST），T波高（以下T），QT時間（以下QT），QTc時間（以下QTc），心拍数を計測し，不整脈の発現の有無を検討した．左心室機能はLVGで左心室収縮期最高圧（以下LVSP），左心室拡張終期圧（以下LVEDP），左心室dp/dt maxを，大動脈圧は左右のCAG時に測定した．

心電図の各項目の注入後の変化有の判定は，下記の基準（変化量）とした．ST：±1mm（0.1mV）

以上の上昇または低下，T：±5mm（0.5mV）以上の上昇または低下および逆転，QT，QTc：±40 msec（1mm 相当）以上の遅延または短縮．QTc は，Bazett の式により補正した．

3）副作用

副作用は造影剤注入開始から造影検査終了後24時間まで患者を観察し，愁訴・症状が認められたときはその内容，程度，発現・持続時間，試験薬・原疾患や治療薬との関係，転帰，処置を記録した．

4）臨床検査

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）を行った．

5）評価方法

ⓐ 造影能・造影効果の判定

注入毎に得られた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，その患者の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〕，（卄）：有効〔コントラストはやや劣るが診断は比較的容易〕，（＋）：やや有効〔コントラストは劣るが診断が可能〕，（－）：無効〔コントラストが悪く，診断が不可能〕．

ⓑ 安全性の判定

心機能検査結果や副作用（熱感・疼痛を除く），臨床検査所見等を総合的に判断し，下記の4段階で評価した．

（卌）：問題なし，（卄）：やや問題あり，（＋）：かなり問題あり，（－）：極めて問題あり．

ⓒ 有用性の判定（総合評価）

上記のⓐの造影効果，ⓑの安全性，造影剤注入時の熱感・疼痛の程度および対象患者の病態を総合的に判断し，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．

6）除外症例，脱落項目，症例固定・開票

除外・脱落の取扱いは，実施要綱に基づきチェアマン，コントローラー等，並びに委員で構成された委員会を開いて，除外基準に係るもの，使用薬剤，造影能の評価，注入量・速度，心機能・臨床検査など規定の不遵守，調査観察不備項目について慎重に検討決定した．チェアマンから各委員への確認を求めた後，症例の固定を行った．続いてコントローラーが薬剤割付表を開票した．

7）解析方法

試験結果の判定に用いた統計的方法は，コ・コントローラーにより下記の手法が選択された．

群間比較においてU検定，χ^2検定，Fisher の直接確率法および t-検定を用い，またV群およびP群の両群内での前値との比較においては paired t-検定法を用いた．

8）造影効果判定委員会における造影能評価

予備試験結果を踏まえ第三者による盲検下での客観的評価を行うため，造影効果判定委員会を組織し，検査医評価とは独立に評価を行った．委員会に供した症例毎の35mm シネフィルムは，他の施設の複数の評価者が委員となり，コ・コントローラーによって無作為割付けが行われ，この評価判定に立会い委員会評価を行った．評価に当り，標準的なシネフィルムを試写読影し，評価者間の偏りをなくす試みを行い，LVG，LCAG，RCAG の各第1回目の評価とそれらの総合評価を行った．

III．結　　果

1）患者背景

患者背景を Table 2 に示した．

総症例数はV群74例，P群75例で，V群に1例（スパスム誘発試験例），P群に2例（スパスム誘発試験例および同一患者に2回投与した例）の除外例があり，解析対象は両群ともに73例であった．性別，年齢，体重，診断名，冠状動脈病変等，両群間に差はみられなかった．また，両群の注入量・速度を Table 3 に示した．総投与量，1回注入量・速度などに両群間に有意差はなかった．

2）熱感および疼痛

（卄）以上の熱感の発現は LVG のみで，V群17回（22.1%），P群19回（26.0%）に認められた（Table 4）．両群間の比較では，LVG，RCAG では統計的有意差は認められなかった．しかし，

Table 2　Patient background

Item			Ioversol	Iopamidol	Statistical test
No. of cases entered			74	75	
No. of cases excluded			1	2	
No. of cases for statistical analysis			73	73	
Patient demographic data	Sex	Male	56	60	0.539 (A)
		Female	17	13	
	Age	~19	1	0	0.947 (B)
		20~29	2	1	
		30~39	3	4	
		40~49	16	15	
		51~59	22	21	
		60~69	20	22	
		70~	9	10	
		Mean±SD	55.6±12.1	56.7±11.0	0.573 (C)
	Weight	Mean±SD (Range)	58.8± 9.1 (39.0~83.0)	61.0±10.5 (37.0~97.0)	0.181 (C)
Clinical diagnosis	Ischemic heart disease	Angina pectoris	21	34	0.845 (B)
		Myocardial infarction	33	33	
		Coronary arteriosclerosis	2	3	
		Coronary arteriostenosis	1	0	
	Valvular disease		4	3	
	Tachycardia		4	1	
	Cardiomyopathy		1	1	
	Others		7	8	
Coronary vessel disease	Normal		20	20	0.979 (B)
	One vessel disease		21	20	
	Two vessel disease		19	18	
	Three vessel disease		13	15	

(A)：Fisher's test　(B)：Chi square test　(C)：t-test

LCAGにおいては熱感(+)でV群45回(14.2%)，P群71回(20.9%)の発現があり，統計的に有意差が認められた（Fisher 検定 $p<0.05$）.

疼痛はLVGでP群に（+）が2回あり，V群では全く認められなかったが，統計的には両群間に有意差はなかった.

3）造影能（注入毎）

LVG, LCAG, RCAGでは両群間に有意差はなかった．尚，LCAGの脱落回数に両群間で有意差があった（Table 5）.

4）血行動態

A. LVG

① 心拍数（Fig. 2）

V群では注入前70.0±1.3ppmから10秒後には74.3±1.8ppmへと有意に増加した．しかし，3分後には70.7±1.5ppmと前値に回復した．P群でも同様の変化があり，両群間に統計的有意差はなかった.

② LVSP（Fig. 3）

V群では注入前135.3±3.2mmHgから10秒後に133.4±4.2mmHgへと低下したが，30秒後より1分にかけ上昇傾向を示し，3分後では1分値と

Table 3 Injection data

Item	Regions examined	Ioversol Mean±SD (Range)	Ioversol n [N]	Iopamidol Mean±SD (Range)	Iopamidol n [N]	Statistical test (t-test)
Total volume injected [ml]	—	113.3±26.6 (59.0～170.0)	73 [73]	113.6±28.5 (60.0～193.0)	73 [73]	0.960
Injection volume [ml]	LV	35.0± 4.8 (20.0～40.0)	77 [73]	35.1± 4.4 (25.0～45.0)	73 [73]	0.983
	LCA	6.2± 1.3 (3.0～10.0)	317 [72]	6.3± 1.2 (3.0～8.0)	339 [73]	0.822
	RCA	5.1± 1.5 (2.0～8.0)	162 [72]	5.0± 1.5 (1.5～12.0)	161 [70]	0.750
Flow rate [ml/sec]	LV	10.6± 1.8 (6.0～13.0)	77 [73]	10.6± 1.8 (7.0～13.0)	73 [73]	0.974

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

n : No of injections
N : No of cases

Table 4 Heat sensation during injection

Regions examined	Drug group	No. of injections examined	No. of injections with heat sensation: not examined	No. of injections with heat sensation: dropped out	No. of injections for statistical analysis	−	+	++	+++	Fisher's test ≧+	U-test
LV	V	77	0	0	77	17 (22.1)	43 (55.8)	16 (20.8)	1 (1.3)	0.703	0.975
	P	73	0	0	73	19 (26.0)	35 (47.9)	17 (23.3)	2 (2.7)		
LCA	V	317	0	0	317	272 (85.8)	45 (14.2)	0	0	* 0.025	* 0.024
	P	339	0	0	339	268 (79.1)	71 (20.9)	0	0		
RCA	V	162	0	0	162	133 (82.1)	29 (17.9)	0	0	0.575	0.555
	P	161	0	0	161	128 (79.5)	33 (20.5)	0	0		

( ) %　　* : $p<0.05$

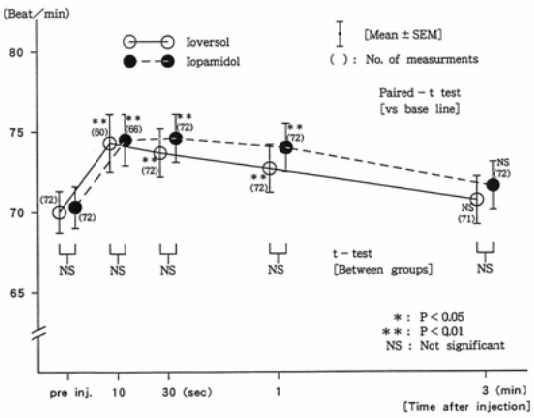


Fig. 2 Changes in heart rate (LVG)

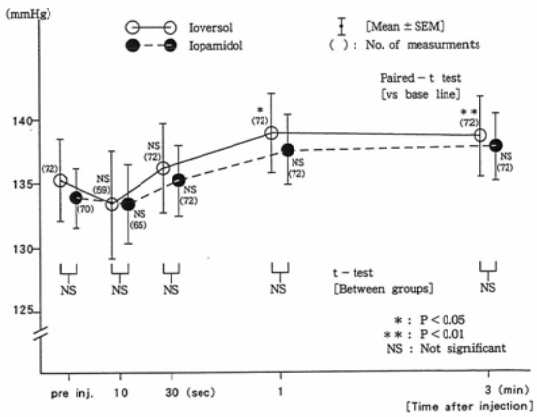


Fig. 3 Changes in left ventricular systolic pressure (LVG)

Table 5　Radiographic efficacy

Regions examined		Drug group	No. of injections examined	No. of injections with radiographic efficacy: not examined	dropped out	No. of injections for statistical analysis	+++	++	+	−	Fisher's test ≧++	U-test
LV	RAO	V	77	2	2	73	64 (87.7)	9 (12.3)	0	0	−	0.170
		P	73	0	1	72	57 (79.2)	15 (20.8)	0	0		
	LAO	V	77	1	3	73	64 (87.7)	8 (11.0)	1 (1.4)	0	0.617	0.107
		P	73	1	1	71	55 (77.5)	14 (19.7)	2 (2.8)	0		
LCA		V	317	0	4(*)	313	297 (94.9)	16 (5.1)	0	0	1.000	† 0.074
		P	339	0	17(*)	322	294 (91.3)	27 (8.4)	1 (0.3)	0		
RCA		V	162	0	4	158	147 (93.0)	10 (6.3)	1 (0.6)	0	1.000	0.247
		P	161	1	0	160	143 (89.4)	15 (9.4)	2 (1.3)	0		

RAO : Right anterior oblique　LAO : Left anterior oblique　　( ) %　　† : p<0.1
* : Statistical significance in number of injections dropped out (p<0.01)

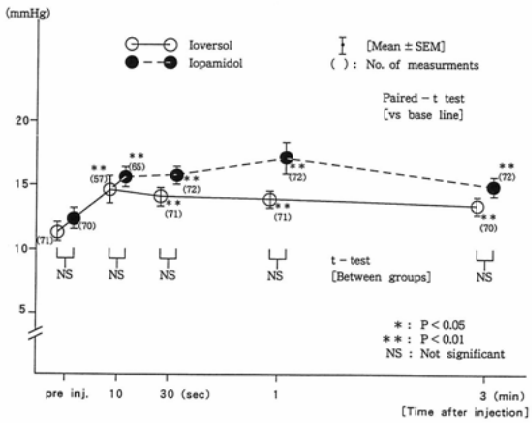


Fig. 4　Changes in left ventricular end diastolic pressure (LVG)

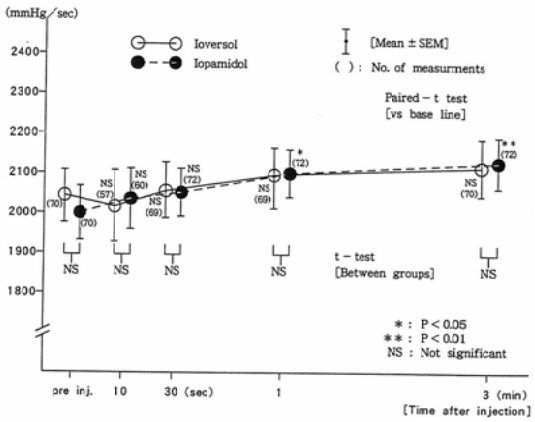


Fig. 5　Changes in left ventricular dp/dt max (LVG)

ほぼ同様の値138.6±3.1mmHgを示した．P群でもV群と同様の傾向であった．V群は注入前に対して1分値と3分値に統計的な有意差があったが，P群では有意差はなかった．両群間では統計的有意差はなかった．

③ LVEDP (Fig. 4)

両群ともに，注入前に対して10秒，30秒，1分，3分で有意に上昇したが，V群は10秒以後，P群は1分以後徐々に低下する傾向であった．両群間では有意差はなかった．

④ 左心室 dp/dt max (Fig. 5)

V群では注入直後に低下し，その後上昇傾向を示した．P群では注入直後より上昇傾向を示し，1分，3分では統計的に有意な上昇であった．両群間では有意差はなかった．

B. LCAG

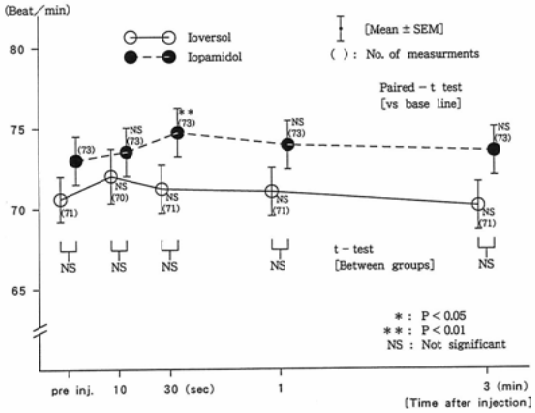


Fig. 6 Changes in heart rate (LCAG)

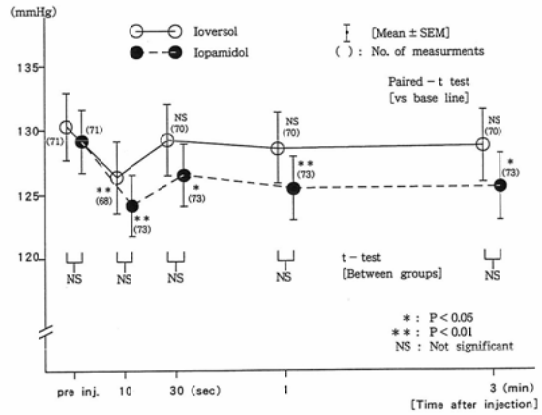


Fig. 7 Changes in systolic aortic pressure (LCAG)

① 心拍数 (Fig. 6)

V群では，10秒から3分まで統計的有意な変化は認められなかった．P群では，30秒で有意な上昇を示したが1分で前値に回復した．両群間で有意差はなかった．

② 大動脈収縮期圧 (Fig. 7)

V群では注入前の130.3±2.6mmHgから10秒後には126.3±2.8mmHgと有意な低下を示したが，30秒後には回復した．その後有意な変動はなかった．P群も同様な傾向の変化であったが，10秒から3分まで低下を示し有意な変化であった．しかし両群間には有意差はなかった．

③ 大動脈拡張期圧 (Fig. 8)

両群とも測定変動の範囲内でほぼ不変であった．

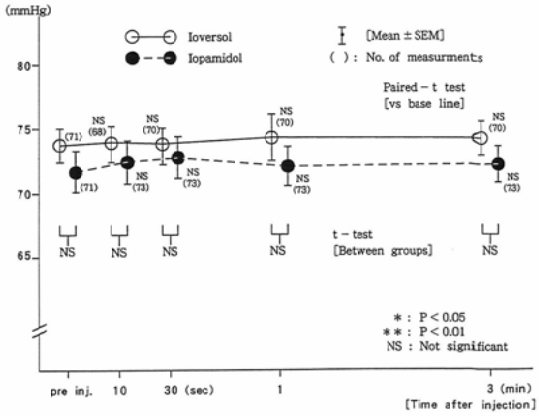


Fig. 8 Changes in diastolic aortic pressure (LCAG)

C. RCAG

心拍数，大動脈圧変化はLCAGと同様の傾向がみられ，両群間に有意差はなかった．

5) 心電図の変化

A. LVG (Table 6)

① ST，Tの変化

造影剤注入後STに変化「有」と判定された症例は，V群ではLead II，V_5ともに認められず，P群ではLead IIで上昇，下降が各1例，V_5では低下が4例であった．Tの変化は，V群ではLead IIで上昇が1例，V_5で上昇が2例あり，P群ではLead IIで上昇が1例，V_5で逆転が1例であった．

② QT，QTcの変化

V群ではLead IIでQTの遅延，短縮が各1例に認められ，V_5ではQTの遅延1例，短縮が2例認められた．P群ではV_5でQTの短縮が1例認められ，QTcはV群でLead IIに遅延が3例，V_5で遅延が2例，短縮が1例認められた．P群ではLead II，V_5ともに遅延が各々4例に認められた．

ST，T，QTおよびQTcに両群間の有意差はなかった．

B. LCAG (Table 7)

① ST，Tの変化

STの変化はV群ではLead IIで2例，V_5で4例に認められ，P群ではLead IIで2例，V_5で6例が認められた．Tの変化は，P群のV_5で1例に認められたのみであった．

Table 6　Electrocardiographic changes at left ventriculography

ECG	Parameter	Drug group	No. of cases examined	No. of cases with ECG: not examined	No. of cases with ECG: dropped out	No. of cases for statistical analysis	No change	Elevation	Depression	Inversion	Prolongation	Reduction	Changes in total	Fisher's test
Lead II	ST Segment	V	73	2	0	71	71	0	0	—	—	—	0	0.497
		P	73	1	0	72	70	1	1	—	—	—	2	
	T Wave	V	73	2	0	71	70	1	0	0	—	—	1	1.000
		P	73	1	0	72	71	1	0	0	—	—	1	
	QT Interval	V	73	2	0	71	69	—	—	—	1	1	2	0.245
		P	73	1	0	72	72	—	—	—	0	0	0	
	QT_c Interval	V	73	2	0	71	68	—	—	—	3	0	3	1.000
		P	73	1	0	72	68	—	—	—	4	0	4	
Lead V_5	ST Segment	V	73	1	0	72	72	0	0	—	—	—	0	0.120
		P	73	1	0	72	68	0	4	—	—	—	4	
	T Wave	V	73	1	0	72	70	2	0	0	—	—	2	1.000
		P	73	1	0	72	71	0	0	1	—	—	1	
	QT Interval	V	73	1	0	72	69	—	—	—	1	2	3	0.620
		P	73	1	0	72	71	—	—	—	0	1	1	
	QT_c Interval	V	73	1	0	72	69	—	—	—	2	1	3	1.000
		P	73	1	0	72	68	—	—	—	4	0	4	

Table 7　Electrocardiographic changes at left coronary arteriography

ECG	Parameter	Drug group	No. of cases examined	No. of cases with ECG: not examined	No. of cases with ECG: dropped out	No. of cases for statistical analysis	No change	Elevation	Depression	Inversion	Prolongation	Reduction	Changes in total	Fisher's test
Lead II	ST Segment	V	73	3	0	70	68	2	0	—	—	—	2	1.000
		P	73	0	0	73	71	1	2	—	—	—	2*	
	T Wave	V	73	3	0	70	70	0	0	0	—	—	0	—
		P	73	0	0	73	73	0	0	0	—	—	0	
	QT Interval	V	73	3	0	70	69	—	—	—	1	0	1	1.000
		P	73	0	0	73	72	—	—	—	0	1	1	
	QT_c Interval	V	73	3	0	70	67	—	—	—	3	0	3	0.677
		P	73	0	0	73	71	—	—	—	2	0	2	
Lead V_5	ST Segment	V	73	2	0	71	67	2	2	—	—	—	4	0.745
		P	73	0	0	73	67	1	6	—	—	—	6*	
	T Wave	V	73	2	0	71	71	0	0	0	—	—	0	1.000
		P	73	0	0	73	72	0	1	0	—	—	1	
	QT Interval	V	73	2	0	71	71	—	—	—	0	0	0	1.000
		P	73	0	0	73	72	—	—	—	0	1	1	
	QT_c Interval	V	73	2	0	71	69	—	—	—	2	0	2	1.000
		P	73	0	0	73	71	—	—	—	1	1	2	

*：including biphasic change

② QT，QTc の変化

V 群では Lead II で 1 例，P 群では Lead II，V_5 で各々 1 例に QT の変化が認められた．

QTc の変化は，V 群では Lead II で 3 例，V_5 で 2 例に認められた．P 群では Lead II，V_5 で各々 2 例に認められた．

ST，T，QT および QTc に両群間の有意差はなかった．

Table 8 Electrocardiographic changes at right coronary arteriography

ECG	Parameter	Drug group	No. of cases examined	No. of cases with ECG: not examined	No. of cases with ECG: dropped out	No. of cases for statistical analysis	No change	Elevation	Depression	Inversion	Prolongation	Reduction	Changes in total	Fisher's test
Lead II	ST Segment	V	73	4	0	69	64	1	4	—	—	—	5	1.000
		P	73	3	0	70	64	2	5	—	—	—	6*	
	T Wave	V	73	4	0	69	65	0	0	4	—	—	4	1.000
		P	73	3	0	70	66	1	0	3	—	—	4	
	QT Interval	V	73	4	0	69	66	—	—	—	3	0	3	0.681
		P	73	3	0	70	68	—	—	—	1	1	2	
	QT_c Interval	V	73	4	0	69	65	—	—	—	4	0	4	0.441
		P	73	3	0	70	68	—	—	—	1	1	2	
Lead V_5	ST Segment	V	73	3	0	70	65	5	0	—	—	—	5	0.718
		P	73	3	0	70	67	3	0	—	—	—	3	
	T Wave	V	73	3	0	70	69	0	0	1	—	—	1	1.000
		P	73	3	0	70	68	2	0	0	—	—	2	
	QT Interval	V	73	3	0	70	69	—	—	—	1	0	1	1.000
		P	73	3	0	70	70	—	—	—	0	0	0	
	QT_c Interval	V	73	3	0	70	65	—	—	—	2	3	5	0.209
		P	73	3	0	70	69	—	—	—	1	0	1	

*: Including one biphasic change

C. RCAG (Table 8)

RCAGにおける変化はLCAGと同様の傾向で，両群間に有意差はなかった．

D. 不整脈の発現

両造影剤注入後発現した新たな不整脈は心室性期外収縮で，LVGではV群に6例，P群に2例，LCAGではV群にはなく，P群に2例に認められたが，RCAGでは両群ともに発現はなかった．しかし，これらはいずれも薬剤に起因するものではなかった．

6) 副作用

LVGの直後にV群で発現した副作用症例は，73症例中1症例に嘔吐があり，約2分後には自然回復し，検査は引続き行われた．P群では，73症例中3症例に嘔気がみられ，これらはいずれもLVG直後に発現し，数分間続いた．この内1症例は続いて嘔吐を伴い，コハク酸メチルプレドニゾロンNa 500mg静注処置により回復したが，薬剤処置を必要としたので中等度と判定された．他の2症例は処置を必要とすることなく自然回復した．両群間の副作用発現には有意差はなかった．

7) 臨床検査

造影終了後可能な限り24時間後に検査を行うこととなっていたが，各施設の実情を考慮し，試験前後7日以内の臨床検査値を評価対象とした．血液学的検査の白血球数においてV群に13例（21.7%），P群に17例（27.0%）の検査前・後値での変動が認められたが，薬剤に関連すると考えられる変動は何ら認められなかった．また他の血液学的・血液生化学的検査でわずかな変動が見られたが，特異的なものではなく臨床上何ら問題となる変動ではなかった．

8) 造影効果・安全性および有用性

各症例毎に総合的に造影効果を判定した結果をTable 9に示した．両群ともに(+++)が殆どでありV群で（++）が2症例，P群で（++）が4症例であった．

心機能検査，臨床検査値，副作用等を総合的に判定した安全性では，V群で(++)が7症例，P群で（++）が10症例であり他は全て（+++）であった．

造影効果，安全性および熱感・疼痛並びに病態を勘案した有用性は，両薬剤とも(++)以上が100%であった．

以上造影効果・安全性・有用性において両群間

Table 9　Overall evaluation

	Drug group	No. of cases examined	No. of cases dropped out	No. of cases for statistical analysis	卅	廿	+	−	×	Fisher's test ≧廿	U-test
Radiographic effibacy	V	73	0	73	71 (97.3)	2 (2.7)	0	0	−	−	0.406
	P	73	0	73	69 (94.5)	4 (5.5)	0	0	−		
Safety	V	73	0	73	66 (90.4)	7 (9.6)	0	0	−	−	0.440
	P	73	0	73	63 (86.3)	10 (13.7)	0	0	−		
Usefulness	V	73	0	73	64 (87.7)	9 (12.3)	0	0	0	−	0.631
	P	73	0	73	62 (84.9)	11 (15.1)	0	0	0		

( )%

Table 10　Radiographic efficacy evaluation by the Committee members

Regions examined	Drug group	No. of cases examined	No. of injections with 1st injection: not examined	No. of injections with 1st injection: dropped out	No. of cases for statistical analysis	卅	廿	+	−	Fisher's test ≧廿	U-test
LV	V	73	0	3	70	64 (91.4)	6 (8.6)	0	0	−	0.320
	P	73	0	1	72	62 (86.1)	10 (13.9)	0	0		
LCA	V	73	1	0	72	69 (95.8)	3 (4.2)	0	0	0.493	0.963
	P	73	0	3	70	67 (95.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	0		
RCA	V	73	1	0	72	67 (93.1)	5 (6.9)	0	0	−	0.721
	P	73	3	0	70	64 (91.4)	6 (8.6)	0	0		
Overall radiographic efficacy assessment	V	73	0	3	70	69 (98.6)	1 (1.4)	0	0	−	†0.094
	P	73	0	4	69	64 (92.8)	5 (7.2)	0	0		

( )%　　†p<0.1

に統計的有意差はなかった．

9）造影効果判定委員会における造影能評価

造影効果判定委員会における造影能・造影効果の判定結果をTable 10に示した．

LVG，LCAG，RCAGのそれぞれは，両群間で統計的に有意差はなかった．

しかし造影効果の総合判定では，V群の方が良い傾向がみられた（U検定 $p<0.1$）．

考　察

血管心臓造影における造影剤の評価にあたっては，心腔・冠状動脈に直接造影剤を投与するので，心電図の変化，心室圧，大動脈圧の変動等の心機能を注入直後より観察することが重要である．

比較試験に用いられる心機能および造影効果の評価因子の設定に当り，先ず予備試験[4]を行い，そのパラメーターの検討・抽出がなされ，その結果

次のような提言を得た．

①心機能評価は，注入後3分間で評価できる．②注入直後の心機能評価は重要であり，可能な限り10秒後の測定を行うことが望ましい．③LVG, LCAG, RCAG時の心機能の変化は各々の第1回目のみで評価できる．④現在使われている非イオン性低浸透圧造影剤と同様の注入量・注入速度で造影効果は十分である．⑤造影効果判定には，第三者による委員会判定も併せて行うことが望ましい．これらを踏えて比較試験に移行した．

かつて，イオン性造影剤が主流であった時には，高浸透圧や水溶液中での解離イオンなどの影響[5)6)]で，心筋収縮力を抑制し，コンプライアンスを低下させ心室機能に変動を与える[7)~9)]など，循環動態にかなりの影響を及ぼしていた．高浸透圧の造影剤では，心筋収縮力，心ポンプ機能は造影剤注入後早期に短時間抑制され，直ちに亢進する．これらの作用機序は解離イオンよりも，主として高浸透圧によるとされており，非イオン性低浸透圧造影剤でもその傾向を示すが，その変化の程度はさほど大きなものではないと言われている[10)11)]．

本試験においてもLVSP, LVEDP, LV dp/dt max，大動脈圧ともに変動は軽度で，左心室機能や大動脈圧に与える影響は低いことが示された．

一方，非イオン性造影剤であっても，従来のイオン性造影剤で現われる洞房結節の自律性や房室伝導系に対する作用，延髄の血管運動中枢を介する迷走神経の緊張亢進など，循環動態に影響を及ぼす作用[12)13)]を無視することはできない．また，NaイオンやCaイオンが刺激伝導系や心筋細胞膜の活動電位に変化を与え[14)15)]，心電図に変化を及ぼす．本試験での結果，ST, T, QT, QTcの心電図パラメーターの変化は軽度であり，心室細動などの危険性の高い心電図変化はみられなかった．少数例でQTcの延長や短縮がみられたが，変化の程度は，測定変動の範囲であった．

本試験に用いた両薬剤は，心筋抑制作用や刺激伝導系への作用が少ないことがこれによって裏付けられた．このことは，予備試験の提言を受け本試験でLVG, LCAG, RCAGでの心機能検査は各々初回注入時としたが，造影剤の血中蓄積残存による影響を少なくするよう配慮したことで，両群の比較は1回の測定値および注入後3分間で評価ができることを示した．

極めて稀に造影剤によるアナフィラキシー様症状と思われる副作用の報告がある[16)~18)]．この原因は完全には明らかにされていないが，ヒスタミン，補体系，凝固線溶系が関与して気管支痙攣，肺水腫，呼吸・心停止などの重篤な副作用発現につながる恐れがあると言われている[19)20)]．

本試験での副作用の発現は重篤なものはなく，嘔気・嘔吐のみであった．Ioversolは，Table 1に示すように三ヨードベンゼン環に親水性側鎖をつり合い良く配位した造影剤であるが，第5位側鎖末端のCH_3基がOH基となっている点に特徴があり，疎水性部分を親水性のOH基で包囲することによって親水性を高めた[21)]．造影剤による副作用発現の機序は，親水性と密接に関係することが予想されるが[22)23)]，ioversolはこの点でも有利な分子構造と考えられる．

非イオン性低浸透圧造影剤が用いられる現在は，熱感・疼痛の発現は激減した．本試験での熱感の発現は，強度（卅）はV群で1回，P群で2回でそ，の他は軽度または中等度であり，疼痛の発現はP群に軽度（＋）が2回のみであり，（卄）以上の発現はみられなかった．

臨床検査値の変動は，両群ともに白血球数の上昇がみられたが，原疾患，合併症などに起因するものか，または心臓カテーテル法に伴う物理的な侵襲によるものと考えられ，臨床的に問題となる変動とは考えられなかった．

検査医による注入毎の造影効果判定では，Table 5で示されているようにLVG, LCAG, RCAGでは両群間に有意差はなかった．一方造影効果判定委員会の結果は，Table 10で示されたようにLVG, LCAG, RCAGで，両群間に統計的に有意差はなかったものの，症例毎の造影効果の総合判定では，V群が良い傾向であった（U検定$p<0.1$）．

この検査医判定と造影効果判定委員会の結果を，コ・コントローラーの提案に従ってLVG,

Table 11　Correlations between the scores of radiographic efficacy evaluated by investigators and committee members

		11-A: LVG					11-B: LCAG					11-C: RCAG				
		Committee evaluation				Total	Committee evaluation				Total	Committee evaluation				Total
		卌	廿	+	−		卌	廿	+	−		卌	廿	+	−	
Investigators' evaluation	卌	115	4			119 (81.5)	134	4	1		139 (95.9)	121	8			129 (90.8)
	廿	12	13			25 (17.1)	2	1	1		4 (2.8)	10	3			13 (9.2)
	+		1	1		2 (1.4)			2		2 (1.4)					0 (0)
	−					0 (0)					0 (0)					0 (0)
Total		127 (87.0)	18 (12.3)	1 (0.7)	0 (0)	146 (100)	136 (93.8)	5 (3.4)	4 (2.8)	0 (0)	145 (100)	131 (92.3)	11 (7.7)	0 (0)	0 (0)	142 (100)
		$r_s=0.6123$ [$p<0.01$]					$r_s=0.5353$ [$p<0.01$]					$r_s=0.1821$ [$p<0.05$]				

r_s: Spearman's rank correlation coefficient
[　]: Statistical significance
(　): %
卌: Excellent, 廿: Good, +: Fair, −: Poor

LCAG, RCAG においてスピアマンの順位相関[24]を用いて検討した．その結果，LVG, LCAG および RCAG において有意な相関があり，検査医および委員会判定とも同一方向であることが統計的に裏付けられた（Table 11）．血管心臓造影検査では，動的な左心室形態や，冠状動脈狭窄の部位と程度の判定が出来ることが重要で，これらの評価で検査医判定と委員会判定の間に有意な相関が統計的に認められたことは，臨床上意義深いことである．

また，検査医による有用性評価の妥当性を重回帰分析[25]に基づいて検討した．評価要因としては，造影効果，安全性，熱感・疼痛，副作用の有無，臨床検査値変化の有無，心電図異常の有無，心室圧および大動脈圧変化の有無を用いた．回帰係数は造影効果，安全性，副作用について有意であった．この3要因のみを用いた場合の決定係数 $R^2=0.8909$ は全要因を用いた場合の0.8916と同様に大きかった．また，上記の全要因を用いて判別分析[26]を行った結果，誤判別は僅か1例のみであり，いずれも有用性評価の妥当性を示す結果であった．従って，有用性の評価は，造影効果，安全性並びに副作用の評価を良く反映しており，評価の妥当性が裏付けられた．また血管心臓造影検査の重要項目である循環動態や心電図変化の回帰係数が低かったことは，両薬剤ともにこれらの変動は臨床上有用性評価に影響しない軽微なものであったことを逆説的に示したものと考えられた．

以上，本比較試験は ioversol の予備・探索試験結果から提言された方法に従って実施されたが，その結果は総合判定としての有用性に現われた．その有用性の結果は，Table 9 で示されているように両群とも（廿）以上が100%であり統計的には有意差はなかった．

造影効果，安全性を総合的に考察すれば，ioversol は iopamidol に比して優るとも劣らない有用な造影剤と言える．

結　語

1）本比較臨床試験の目的は，ioversol と iopamidol との客観的・妥当な評価因子で心機能への影響を含む安全性，造影効果および有用性の評価を行うことであった．また，造影効果の客観的評価を行うため，フィルムの盲検無作為割付による委員会判定もあわせて行った．

2）予備試験の結果に基づいて実施した心機能の比較評価方法の妥当性が確認され，本領域における造影剤の有効な比較臨床評価の一方法が得られたと考えられた．

3）両薬剤とも，血行動態・心電図に及ぼす影響は軽度で，臨床的に問題となるような変動はなかった．

4）両薬剤の熱感は，LVG で散見された程度で

軽度であった．しかし LCAG で（＋）の発現に有意差がみられ，ioversol は iopamidol に比べ有意に少なかった．

5）Ioversol の副作用症例は，軽度一過性で嘔吐の発現が1例に認められたのみであった．また薬剤に起因する臨床検査値の異常変動もなかった．

6）造影効果は両群ともに優れ，形態学的診断に十分寄与できるものであった．

7）Ioversol は iopamidol との比較評価諸因子で統計的有意差は認められなかったが，造影効果と熱感の発現で優れた結果が得られ，高い安全性とともに臨床的有用性が確認され，この有用性評価の妥当性は統計的にも裏付けられた．

本試験実施にあたって，下記施設諸先生方の尽力に対し深甚なる謝意を表します．

大阪大学医学部放射線医学教室　有沢　淳，山上英利，国立循環器病センター放射線診療部　斉藤春夫，柴　信幸，松本　滋，東海大学医学部放射線医学教室　大滝　誠，東海大学医学部第一内科学教室　井出　満，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　多田信幸，貞岡俊一，日本大学医学部放射線医学教室　竹本明子，河守次郎

また，基準対照薬 iopamidol をご提供下さった日本シエーリング株式会社に深謝します．

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 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

2）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

3）木村晃二，小塚隆弘，重田帝子，他：血管心臓造影における ioxaglate（ER-60）の臨床的評価—diatrizoate（Urografin 76%）との比較試験—，放射線科，5：57—66, 1985

4）松山正也，栗林幸夫，井出　満，他：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—，日本医放会誌，50：620—636, 1990

5）Piao ZE, Murdock K, Hwang MH, et al: The effect of sodium on fibrillatory propensity of nonionic contrast media. Invest Radiol 22：895—900, 1987

6）Paulin S, Adams DF: Increased ventricular fibrillation during coronary arteriography with a new contrast medium preparation. Diagn Radiol 101：45—50, 1971

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

8）Slutsky R, Higgins C, Castello D, et al: 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

9）Trägårdh B: Coronary angiography with iohexol and other contrast media in the dog. II. Left ventricular contractility and work. Acta Radiol Suppl 362：21—24, 1980

10）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

11）Hirshfeld JW, 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

12）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

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

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）Trägårdh B, Almén T, Lynch P: Addition of calcium or other cations and of oxygen to ionic and non-ionic contrast media. Effects on cardiac function during coroary arteriography. Invest Radiol 10：231—238, 1975

16）厚生省薬務局安全課：解説—1．X 線造影剤による副作用，医薬品副作用情報，98：9—10, 1989

17）Shehadi WH, Toniolo G: Adverse reactions to contrast media. A report from the committee on safety of contrast media of international society of radiology. Diagn Radiol 136：299—302, 1980

18）Bourassa MG, Noble J: Complication rate of coronary arteriography. A review of 5250 cases studied by a percutaneous femoral technique. Circulation 53：106—114, 1976

19）富田　貴，片山　仁，田中卓雄，他：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

20) Lasser EC, Lang JH, Hamblin AE, et al: Activation systems in contrast idiosyncrasy. Invest Radiol 15: S2—S5, 1980

21) Ralston WH, Robbins MS, Coveney J, et al: Acute and subacute toxicity studies of ioversol in experimental animals. Invest Radiol 24(Suppl 1): S2—S9, 1989

22) 佐古正雄：画像診断に必要な造影剤の知識，特に水溶性ヨード造影剤について，画像診断，9：1206—1213, 1989

23) 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

24) Siegel S, Castellan NJ: Nonparametric statistics for the behavioral sciences, 2nd ed, McGraw-Hill, 1988

25) 田中　豊，垂水共之，脇本和昌：パソコン統計解析ハンドブック II 多変量解析編，共立出版株式会社，1984

26) 田中　豊，脇本和昌：多変量解析法，現代数学社，1983