

Iohecol の尿路造影における至適用量の検討

社会保険中京病院泌尿器科 (部長 : 大島伸一)

大島 伸一, 松浦 治, 竹内 宣久

服部 良平, 橋本 純一

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 瀬川昭夫教授)

瀬 川 昭 夫

THE OPTIMUM DOSE OF IOHEXOL 399 IN EXCRETORY UROGRAPHY

Shinichi OHSHIMA, Osamu MATSUURA, Norihisa TAKEUCHI,
Ryouhei HATTORI and Junichi HASHIMOTO

From the Department of Urology, Shikaihoken Chukyo Hospital

Akio Segawa

From the Department of Urology, Aichi Medical University

A randomized clinical trial was conducted to determine the optimum doses of iohecol (iodine concentration 300 mgI/ml) as a contrast agent for excretory urography in screening outpatients. Cases were divided into two groups, 30 cases in Group A receiving 0.4 ml/kg of iohecol and 29 cases in group B receiving 0.8 ml/kg. Urography was performed at intervals of 5 minutes and 10 minutes following the injection. The diagnostic effectiveness of various X-ray images including nephrograms, the pyelocaliceal system, ureter and bladder were assessed.

There was a significant disparity between the two groups during pyelocaliceal urography after 5 minutes, with a fair diagnosis attainable for 73.3% of group A versus 89.6% for group B ($P < 0.05$), but after 10 minutes the rates for the two groups had evened out to 93.4% for group A and 96.6% for group B. During urography of the ureter after 5 minutes, only 16.6% of the cases in group A could be easily diagnosed against 51.7% of the cases in group B ($P < 0.05$). However, after 10 minutes the rate for group A was up to 56.7% while the rate for group B was 82.8% ($P < 0.1$). In the ureter after 5 minutes, non-diagnosable images constituted 26.7% of group A and 10.4% of group B, while after 10 minutes this had dropped to 16.6% for group A and 0% for group B.

A comprehensive study of these results suggests that for diagnostic screenings which use iohecol as a contrast agent in excretory urography, optimal results may be obtained using iohecol in amounts of between 0.4 ml/kg and 0.8 ml/kg.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1457-1462, 1989)

Key words: Iohecol 300, Excretory urography, Optimum dose

緒 言

Iohecol (オムニパーク®) は、非イオン化ヨード剤の造影剤として、すでに臨床に供され、広く尿路・血管領域、脳槽・脊髄領域などに使用されその有用性と安全性については従来のイオン化ヨード剤に比べて優れていることが知られている。泌尿器科領域における尿路造影剤においても、最近では、非イオン性ヨード

剤を使用する頻度が高まりつつあるが、その至適使用量について厳密に検討されているものがなく、現在臨床に使用されている量は従来のイオン化ヨード剤の量を参考にして決定されているようである。

今回、われわれは、尿路造影のうち、泌尿器科でもっとも汎用するスクリーニング検査としての排泄性尿路造影での iohecol の至適使用量を知る目的で、以下のような臨床試験を行ったので報告する。

対象および方法

1) 1988年6月6日から1988年7月2日までの1カ月間における、社会保険中京病院泌尿器科の外来を訪れた成人患者で Table 1 の基準にあり、使用前の iohexol による静脈内テストが陰性であった者を対象とした。

2) ヨウ素濃度 300 mgI/ml の iohexol の使用量を A 群 0.4 ml/kg, B 群 0.8 ml/kg の2つの群に分けた。

3) それぞれの群について、30例を目標症例数とした。

4) A 群, B 群の群分けは、封筒法により、無作為化した。すなわち、60枚の封筒の内に A 群, B 群と書かれた紙が入っており、それによって使用量が決められた。外来は月曜日から土曜日までを6人の医者が、それぞれ一日ずつ担当しており、使用症例の内訳については、試験の途中では検討せず初期の目標である60例の投与が完了してから行った。実際の投与、静脈注射の施行は、放射線科にて、医師の指示にしたがい、

担当の看護婦が行った。

5) iohexol の投与は肘側の静脈より、静脈注射し、注射終了後、5分、10分、10分立位での腎杯・腎盂、尿管、膀胱の撮影を行った。撮影は、相対感度が180のフィルムを使用し、条件を電圧 68 kV, 200 mA, 0.2 sec として各症例毎の体重、体格により適宜補正した。

6) 造影効果の評価については、実施施設である社会保険中京病院には所属していない共同研究者の瀬川(愛知医科大学)が行った。

7) 造影効果についての評価判定¹⁾は、Table 2 に記す基準にしたがって行った。

8) 評価判定に際しては、施行された症例のフィルムのみを提示し、順次評価基準にしたがって評価した。判定者には、その他の情報は一切、知らせなかった。

9) 評価判定に際しては、原則として健側腎の造影効果を判定の対象とした。両側とも健康腎の場合には、造影効果の良い方を対象とした。

10) 安全性についての評価は、Table 3 に記す基準

Table 1. 対象疾患

泌尿器科外来のスクリーニング検査として、静脈性尿路造影を必要とする患者

ただし、次の項目に該当する患者は除外した。

- ①重症の喘息や肺気腫の既往のある患者
- ②ヨード過敏症患者、アレルギー疾患の既往歴のあるすべての患者および本造影剤陽性の患者
- ③褐色細胞種、多発性骨髄種の患者
- ④重症の腎疾患(血清クレアチニン1.6mg/dl、BUN21mg/dl以上)、重症の肝疾患のある患者
- ⑤妊婦あるいはその疑いのある患者と授乳中の患者
- ⑥近く甲状腺機能検査が予定されている患者
- ⑦その他本試験の対象として好ましくないと主治医が判断した患者

Table 2. 造影効果の診断基準

判定基準	判定部位			
	ネフログラム	腎杯・腎盂	尿管	膀胱
(卍) コントラストが良く 診断が容易なもの	腎実質、腎の輪郭とも鮮明である	腎杯、腎盂の細部まで鮮明である	尿管が非常に鮮明に造影されている	膀胱内部の全体が濃く満たされて造影される
(卍) コントラストはやや劣るが診断が比較的容易なもの	腎実質、腎の輪郭の一部がやや不鮮明である	腎杯・腎盂の一部がやや不鮮明である	尿管が鮮明に造影されている	膀胱内部の一部がやや不鮮明である
(+) コントラストは劣るが診断が可能なもの	腎実質あるいは腎の輪郭の一部しか造影されない	腎杯・腎盂の一部しか造影されない	尿管の造影がやや不鮮明である	膀胱内部の一部しか造影されない
(-) コントラストが悪く 診断不可能なもの	ほとんどないし全く造影されない	ほとんどないし全く造影されない	ほとんどないし全く造影されない	ほとんどないし全く造影されない

に従ったが、熱感(-)、疼痛(-)であれば、安全 (+) が一つでもあれば、安全性は高かった(++)と性はきわめて高かった(+++)と判定し、熱感、疼痛 判定した。

Table 3. 安全性の判定

副作用および臨床検査値を勘案し、本剤の総合的な安全性を下記4段階に評価する。

- +++ : 安全性はきわめて高かった
 ++ : 安全性は高かった。
 + : 安全性には問題があった
 - : 安全性は全く期待出来なかった

Table 4. 患者背景 (1)

		A群 (0.4ml/kg)		B群 (0.8ml/kg)	
性別	男	17		14	
	女	13		15	
	計	30		29	
年齢	19~68歳		平均46歳	18~78歳	平均47歳
	診断名	尿管結石(疑)	6	尿管結石	8
診断		腎結石	4	腎結石	5
		排尿障害	5	排尿障害	1
		血尿	4	血尿	2
		尿潜血	3	尿潜血	3
		VUR術後	1	重複腎盂尿管	1
		シスチン尿症	1	尿失禁	1
		萎縮腎	1	腎嚢胞	1
		尿道出血	1	尿道感染症	2
		頻尿	1	頻尿	2
		膀胱炎	1	膀胱炎	3
		腎盂炎(疑)	1	遊走腎	2
		遊走腎	1	腎出血	1
		腰痛	1		

Table 5. 患者背景 (2)

		A群 (0.4ml/kg)		B群 (0.8ml/kg)	
合併症	無	24		26	
		6		3	
	高血圧	2		狭心症	1
	萎縮腎	1		関節リウマチ	1
有症	胆石	1		肺結核	1
	甲状腺疾患	1			
	肝障害	1			
今までの造影剤歴	無	8		8	
	有	(副作用無8)		(副作用無7)	
	不明	18		(副作用有1(軽度))	
アレルギー歴	有	1		1	
		(薬物: エノキサシン)		(アレルギー体質)	
	無	16		17	
不明	13		11		
造影剤注入量	18~26ml (平均21ml)		33~52ml (平均43ml)		
注入時間	30~70秒 (平均43秒)		50~180秒 (平均99秒)		

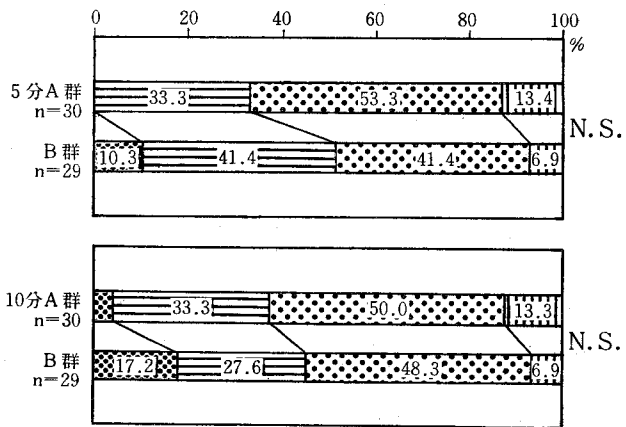


Fig. 1. ネフログラム

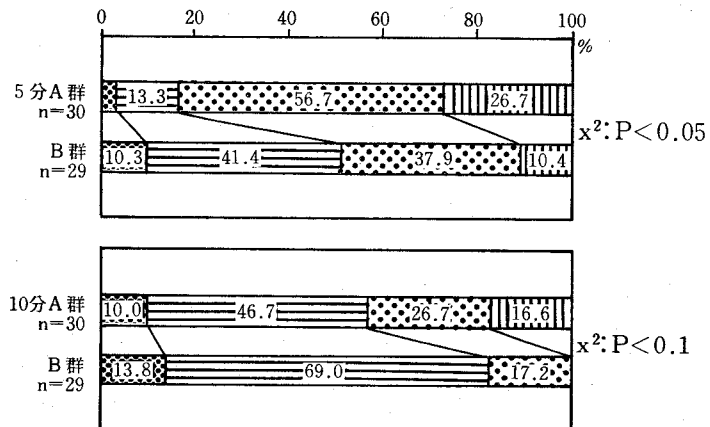


Fig. 3. 尿管

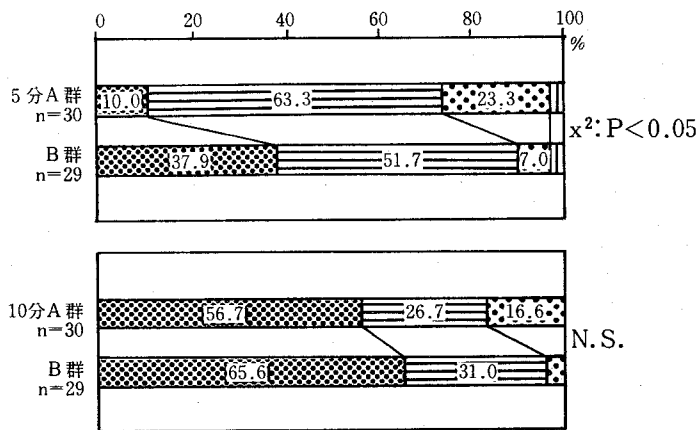


Fig. 2. 腎盂・腎杯

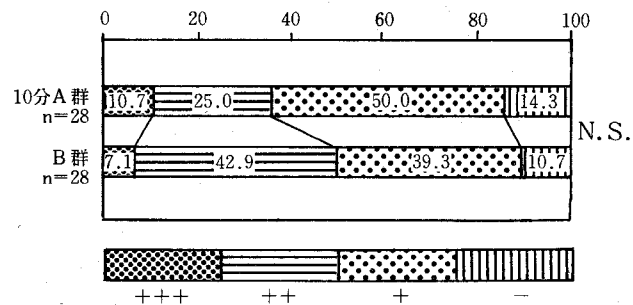


Fig. 4. 膀胱

患者背景

対象となった患者は Table 4, 5 のとおりであり A 群30例, B 群29例である。目標としたのは, 1 群30例であったが, B 群では, 登録した患者が直前になって撮影を拒否したために脱落した結果29例となったものである。Table 4 は, 対象の性別, 年齢, 基礎疾患について表わしたものである。A 群: 男17例, 女13例, 年齢19~68歳, 平均46歳, B 群: 男14例, 女15例, 年齢18~78歳, 平均47歳で両群間に差はない。

泌尿器科の疾患は Table 4 のとおりである。基礎疾患に合併症をもつものは, A 群で6例, B 群では3例であり, 内容は Table 5 に記したとおりである。造影剤の使用歴, アレルギー歴についても Table 5 に記したが, アレルギー歴がA 群, B 群とも1例ずつあった。造影剤の注入量は, A 群で 18~26 ml, 平均 21 ml, B 群で 33~52 ml, 平均 43 ml, また, 注入時間はA 群で30~70秒, 平均43秒, B 群で50~180秒, 平均99秒であった。

結果

結果の判定は, 方法の項で述べたとおり, 共同研究者ではあるが, 同一施設に属さない瀬川が対象に関するあらゆる情報を得ない状況下で, 撮影したフィルムを Table 2 の造影効果の診断基準にしたがって読影し, 調査用紙に記載することによって行った。

1) ネフログラム像

5分でのネフログラム像は, A 群で(++) 10例(33.3%), B 群で(++) 3例(10.3%), (+) 12例(41.4%) であり, 診断不可能はA 群で4例(13.4%) B 群で2例(6.9%) であった。

10分でのネフログラム像は, A 群で(++) 1例(3.3%), (+) 10例(33.3%) で合わせると11例(36.7%) で, 5分像に比べ, わずかに良い程度であり, 診断不可能例も4例(13.3%) と変わらない。B 群では(++) と(+) を合わせると13例(44.8%) であり, これも5分のネフログラム像と変わらず, 診断不可能も2例(6.9%) と5分像との間に差を認めず, かつ, A 群との間に差を認めなかった (Fig. 1)。

2) 腎盂腎杯像

5分での腎盂腎杯像は, A 群では(++) が3例(10.0%), (+) が19例(63.3%) で合わせて22例(73.3%) で診断が容易であると判定された。一方, 診断不可能例は1例(3.3%) に認められた。B 群では, (++) と(+) を合わせると, 26例(89.6%) が診断容易であり, 診断不可能例は1例(3.3%) 認められた。10分

での腎盂腎杯像は, A 群では(++) と(+) の診断が容易であったと判定されたものが, 25例(83.4%), B 群では28例(96.6%) であり, A, B 両群のいずれにも診断の不可能例はなかった (Fig. 2)。

3) 尿管像

5分での尿管像は, A 群で(++) が1例(3.3%) (+) が4例(13.3%) であり, 合わせると5例(16.6%) が診断が容易と判定され, B 群では(++) が3例(10.3%), (+) が12例(41.4%) 合わせて15例(51.7%) が診断が容易であった。診断不可能例はA 群で8例(26.7%) に認められたが, B 群では3例(10.4%) であった (Fig. 3)。

10分での尿管像は, A 群では(++) と(+) を合わせて17例(56.7%), B 群では24例(82.8%) であったが, 診断不可能例はA, B 両群のいずれにも認められなかった。

4) 膀胱像 5分像では, 原則として四ツ切サイズのフィルムで撮影したために, 膀胱像の観察ができえた症例が少数であったため, 10分像のみを検討対象とした。10分像においても撮影されたフィルムのサイズのために検討対象より外れた症例がA 群で2例, B 群で1例であり, したがって, 膀胱像についての対象例はA 群28例, B 群28例である。10分での膀胱像は, A 群で(++) が3例(10.7%), (+) が7例(25.0%) で(++) と(+) を合わせると10例(35.7%) が診断が容易と判定された。B 群では(++) が2例(7.1%), (+) が12例(42.9%) であり, 合わせて50.0% であった。診断不可能例すなわち膀胱に造影剤の排泄の認められなかった例はA 群で4例(14.3%), B 群3例(10.7%) であり両群間に差はなかった (Fig. 4)。

副作用

副作用については, 静注時に熱感を訴えたものがA 群で3例, B 群で2例であったが, いずれも軽度であり, 临床上は全く問題にならなかった。また, B 群の1例で注射部位の軽い疼痛を訴えた。ほかには副作用としては特記すべきものはなかった。

考察

現時点における尿路造影を造影剤の造影効果という面からのみみれば, 放射線撮影装置の高性能化, あるいは CT 等多種多様な診断機器の発明, 発展と相まってほぼ満足できる水準に達しているといえよう。したがって, 臨床医にとって造影剤を使用しての尿路造影上の最大の問題は, ヨード剤による副作用であり, 特に, 時に致命的となるアナフィラキシーを含む重篤

な副作用である。造影剤による副作用は、造影剤そのもののもつ化学毒性と、ヨード剤のもつ高浸透圧性によることが原因と考えられており、造影効果を減じることなくこれらを軽減あるいは、なくすことができる造影剤の開発は積年の夢とするところであった。

Iohexol は、非イオン性の造影剤であり^{2,3)}、従来のイオン性の造影剤に比べ、その浸透圧が低く、また副作用の発現頻度も低く、かつ重篤な合併症が少ないことが確かめられており⁴⁾より理想的に近づいた造影剤であるといえる。iohexol のような低浸透圧の造影剤は、高浸透圧利尿が得られないために、尿路造影剤としてその造影効果について疑問視されたこともあるが、実際には、尿路造影に関して検討された報告で^{1,5)}、従来のイオン性のものに比べ、何ら遜色ない造影効果が得られている。また、薬物動態について検索された検討でも全身クリアランスと腎クリアランスが、ほぼ一致しており、その大半が糸球体より濾過されて速やかに尿中に排泄されるようであり、尿路造影剤として必要な要素は十分に備えているものと考えられる⁶⁾。今回、われわれは、日常の診療の内で、使用されている造影剤の量についての指標と根拠に確としたものがないという単純な疑問を抱き、それを解決する一助とするために、本臨床試験を行った。使用量の設定にあたっては、日本人の平均的な体重を 60 kg 前後、かつ、従来の60~70%のイオン性ヨード剤の外来のスクリーニング検査としての排泄性静脈造影に使用する量が 20 ml 平均であることから、これを参考にして 0.4 ml/kg と 0.8 ml/kg の 2 群に分けることを決めて、無作為試験を行った。今回得られた結果から当初の目的であった iohexol の外来患者のスクリーニングとして使用する至適用量を考えると、ヨード含量

300 mgI/dl の iohexol 0.4 ml/kg では、やや少なく、0.8 ml/kg では、充分すぎるというのがわれわれの得た結論である。したがって、この中間あたりがスクリーニングとしての iohexol の至適用量ではないかと推察する。

文 献

- 1) 池 克志, 広瀬政寛, 鈴木孝成, 兼坂直人, 麦島清純, 赤田壮市, 石田二郎, 若林ゆかり, 井上真吾, 網野三郎: Iohexol 300 の経静脈性尿路造影の使用経験. 基礎と臨床 20: 731-736, 1986
- 2) 姜 栄樹, 平松京一, ほか: 低浸透圧造影剤. 呼吸と循環 33: 515-524, 1985
- 3) 田島なつき: 対血漿低浸透圧非イオン造影剤 (Iohexol 140) の基礎および臨床応用に対する研究—1. 赤血球の形態変化に及ぼす作用—. 日本医放会誌 46: 469-477, 1986
- 4) 伊藤勝陽, 森 正樹, 内藤 晃, 佐藤友保, 伊藤祥子, 福岡治仁, 藤川光一, 山口敏夫, 内藤久美子, 斎藤智子, 速見恭子, 花栗勝郎, 仙波真弓, 粟井和夫, 大島孝江, 浦島正喜, 前沖智子, 桐生浩司, 柏戸宏造, 和田崎晃一, 勝田静知, 小野千秋, 中西 正, 西岡康二, 戸谷公明, 楨殿洋子, 樫本和樹, 山根浩介, 市木敏夫: 造影剤と副作用—非イオン性造影剤の有用性—. 広島医学 41: 612-621, 1988
- 5) 飯泉達夫, 秦 亮輔, 雨宮 裕, 友 政宏, 金子昌司, 村松弘志, 狩場岳夫, 矢崎恒忠: 排泄性尿路造影における Iohexol の使用経験. 泌尿器外科 1: 801-804, 1988
- 6) 桜井 昴, 中新井邦夫, 園田孝夫: 腎盂造影剤 iothalamate (Conray) の糸球体濾過と点滴静注性腎盂撮影 (DIP). 泌尿紀要 16: 251-280, 1970

(1989年 3月17日受付)