

排泄性腎盂造影における非イオン性低浸透圧水溶性 造影剤イオパミロン300の高齢者における使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

宮川美栄子・西尾 恭規・野々村光生

松田 公志・上田 真・郭 俊逸

岡本 圭生・七里 泰正・白波瀬敏明

中 村 健 一・吉 田 修

CLINICAL STUDIES WITH A NEW NON-IONIC CONTRAST MEDIUM (IOPAMIDOL) IN INTRAVENOUS PYELOGRAPHY IN THE AGED PATIENTS

Mieko MIYAKAWA, Yasunori NISHIO, Mituo NONOMURA,
Tadashi MATSUDA, Makoto UEDA, Shunitsu KAKU,
Yoshio OKAMOTO, Yasumasa SHITIRI, Toshiaki SHIRAHASE,
Kenichi NAKAMURA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

Iopamidol (IOPAMIRON 300) was examined for excretory urography on 21 patients, between 70 and 94 years old, with reference to visualization, safety and urinary excretion. The results about visualization and safety were compared with those obtained with 60% Urografin. Iopamidol was demonstrated visualization nearly equivalent to that with Urografin, and 19% better pyelogram. Especially, calix showed a clearer contrast than those obtained with Urografin. None of the 21 old patients experienced any side effects or adverse reactions. No abnormalities were noted in serum chemistries. Iopamidol was not quickly excreted into the urine, only 19% during the first 2 hours, in elder patients.

Key words: Non-ionic contrast medium, Iopamidol, Drip infusion pyelography, Urine excretion

はじめに

現在まで尿路造影剤として使用されてきた tri-iodobenzoic acid 系の薬剤は、優れた造影能のため1950年代から今日まで放射線科、泌尿器科で広く用いられてきた。しかし、イオン化や高浸透圧にもとずくと考えられる種々の副作用はさげられず、これをさらに改善するための研究がすすめられていた。1970年代

には非イオン化に成功し、イオン毒性と高浸透圧による問題点を改善したと考えられる iopamidol が開発された¹⁾。第3世代の造影剤として尿路・血管系に有用であることはすでに多くの報告がある²⁻¹²⁾。

今回は、高齢者の場合の排泄性腎盂造影における iopamidol (Iopamiron 300) の造影効果と安全性を検討し、造影剤の尿中排泄率を測定したので報告する。

対象症例

1986年7月に京都大学医学部泌尿器科外来を受診または入院中の男性16例、女性5例の21症例である。年齢は最低70歳、最高94歳で平均年齢78±7歳である。疾患別分布は Table 1 のごとくである。

方 法

イオパミロン 300 の 100 cc を 19 G の 静注針 を 用い て 全開 5 分 以 内 に 静 注 し、注 入 開 始 後 10 分、20 分、30 分 後 に 撮 影 し た。

21 症 例 の 中 16 例 に つ い て は、腎 機 能 そ の 他 の 背 景 因 子 に、こ の 間 明 ら か な 変 化 は 認 め ら れ ない と 判 断 し、イ オ パ ミ ロ ン 使 用 の 5 ~ 12 カ 月 前 に 撮 影 し た 60% ウ ロ グ ラ フ ィ ン に よ る 排 泄 性 腎 盂 造 影 と 比 較 し た。

外 来 患 者 15 症 例 に つ い て、造 影 剤 静 注 後 2 時 間、入 院 患 者 6 症 例 に つ い て は 6 時 間 (1 例 は 8 時 間) ま で 2 時 間 毎 に 採 尿 し、尿 中 の ヨ ウ 素 含 量 を 日 本 シ ョ ー リ ン グ K K 研 究 部 化 学 グ ル ー プ に 依 頼 し 測 定 し た。

評価方法

DIP 20 分 の フ ィ ル ム を 用 い、左 右 の 尿 路 系 を 各 々 単 独 に 評 価 し た。

1) 造 影 効 果 : Table 2 に 示 す 4 段 階 の 判 定 基 準 に 従 い 判 定 し た。つ ぎ に SAKURA densitometer PDA 65 を 用 い て Fig. 1 の 如 く ブ ラ ン ク a 又 は b と の 濃 度 差 を ブ ラ ン ク で 除 し た 値 を 仮 に コ ン ト ラ ス ト 値 と し て 計 算 し 比 較 し た。

Table 1. 疾患別分布

表在性膀胱腫瘍	4
膀胱全摘出術後	4
前立腺肥大症	3
前立腺摘出術後	3
膀胱機能障害	2
尿路結石	1
単腎尿管皮膚瘻術後	1
神経因性膀胱	1
慢性膀胱炎	1
前立腺癌	1

Table 2. 造影効果の判定基準

+++	コントラストが良く診断が容易なもの
++	コントラストはやや劣るが診断が比較的容易なもの
+	コントラストは劣るが診断が可能なもの
-	コントラストが悪く診断不可能なもの

2) 副作用 : 問診、視診により副作用の有無を判定した。

3) 臨床検査 : 排泄性腎盂造影施行前後2週間以内に生化学的検査を行なった。なお入院患者の場合は、Ccr を計算した。

結 果

1. 造影効果

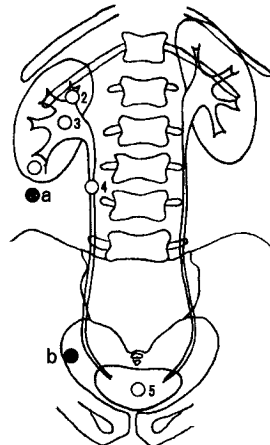
1) 20分時撮影のフィルムについて、造影部位別にイオパミロンとウログラフィンと比較すると、+++と判定された症例は Fig. 2 のようにネフログラム、腎盂、尿管、膀胱像については両者間にほとんど差を認めないが、腎杯像ではイオパミロンが68.8%であるのに対してウログラフィンは21.9%であった。

2) Densitometer による部位別コントラスト値で見ると Fig. 3 にしめすごとく、ネフログラム : 0.38 ± 0.15, 腎杯像 : 0.61 ± 0.15, 腎盂像 : 0.59 ± 0.14, 尿管像 : 0.37 ± 0.14, 膀胱像 : 0.63 ± 0.14 である。

3) 部位別コントラストをウログラフィンと比較すると Fig. 4 の如くである。イオパミロンは上から順に 0.42 ± 0.13, 0.63 ± 0.15, 0.62 ± 0.13, 0.41 ± 0.12, 0.63 ± 0.14, ウログラフィンは、0.37 ± 0.14, 0.57 ± 0.18, 0.55 ± 0.14, 0.38 ± 0.15, 0.56 ± 0.13 となった。

4) 肉眼的に全体をみてウログラフィンよりもイオパミロンのほうが、明らかに造影効果が良い例は、16例中3例(19%)で、81%は造影効果に差はなかった。

2. 副作用



$$C = \frac{a \text{ or } b - (N)}{a \text{ or } b}$$

Fig. 1. コントラスト値計算方法

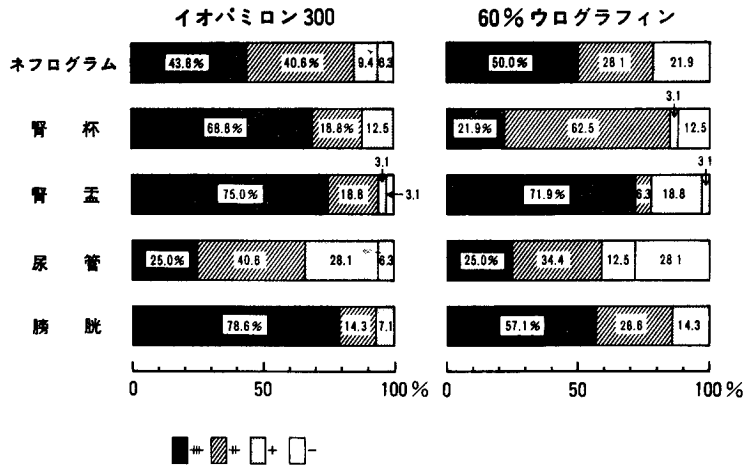


Fig. 2. DIP 20分像における部位別造影効果の比較

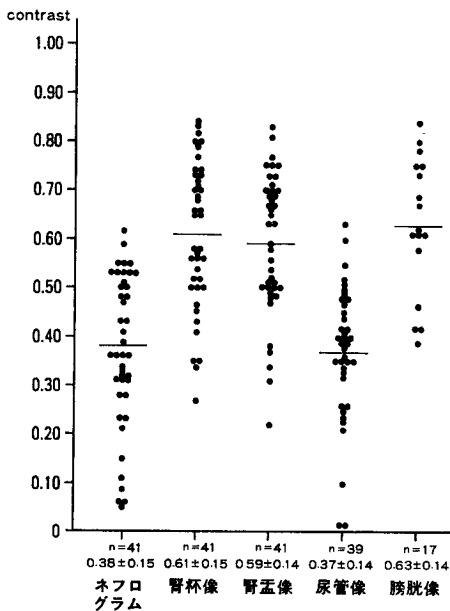


Fig. 3. DIP 20分像における部位別コントラスト値

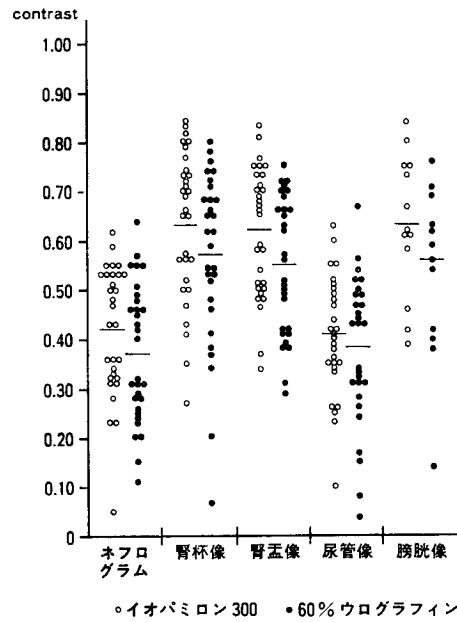


Fig. 4. イオパミロン300と60%ウログラフィンの部位別コントラストの比較

ウログラフィン静注時によく認められる軽度の副作用悪心、嘔吐、発赤、発疹、尋麻疹などは1例も認められなかった。

造影剤使用前後における臨床検査成績の結果も異常は認められなかった。BUN、Cr 値の変化は Fig. 5 にしめすごとくである。

3. 造影剤静注前および静注後2時間の尿の比重、浸透圧は Table 3 のごとくである。

4. イオパミロン300 (300 mgI/ml) 100 ml を静注

後の尿中総排泄量を経時的にみた結果を Fig. 6 にしめす。2時間で18.9%、4時間で30.7%、6時間で38.9%であった。

考 察

造影剤の優劣を判定する因子として、一般に検討されているのは造影効果と副作用およびその重症度である²⁻¹³⁾。造影効果は造影剤の投与量、含有するヨード濃度、尿中排泄率などのほかに患者側の要因として腎

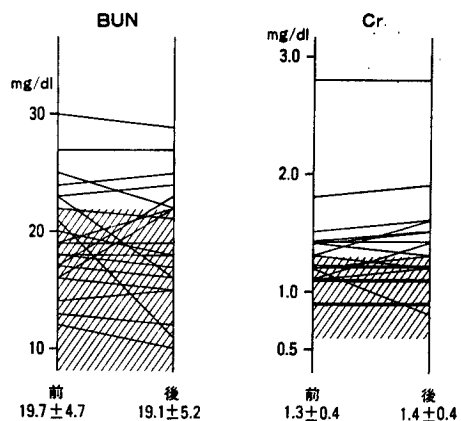


Fig. 5. イオパミロン使用前後の BUN, Cr 値

Table 3. 造影剤静注前および静注後2時間の尿比重, 浸透圧

	静注前	静注後2時間
尿比重	1,016 ± 5.2 (1,009 ~ 1,022)	1,046 ± 10.0 (1,024 ~ 1,050 ≤) 1,050 < ; 12/21 (57%)
尿浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	504 ± 130 (299 ~ 787)	510 ± 153 (204 ~ 811)

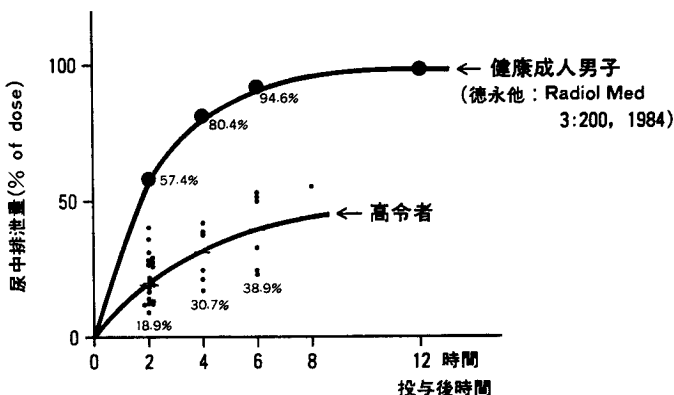


Fig. 6. 高齢者にイオパミロン300 (300 mgI/ml) 100 ml 投与後の尿中総排泄量

機能をはじめ腸ガス充満の程度や体格, 疾患の種類や程度, その他フィルム感度や撮影条件, X線装置の性能など, さまざまな要素によって決まってくる。したがって厳密に造影効果を判定しようとする場合にはこれらの要素についてそれぞれ分析できるだけの症例数が必要となり容易なことではない。これらの要素を考慮したうえで, 肉眼的に判断するのが一般にもちいられている4段階の判定基準である。即ち, (++++) コントラストが良く診断が容易なもの, (++) コントラストはやや劣るが診断が比較的容易なもの, (+) コントラストは劣るが診断が可能なもの, (-) コントラストが悪く診断不可能なもの, とされている。

造影効果についての報告をみると, 従来の造影剤より数段にすぐれ極めて鮮明で逆行性腎盂造影に匹敵する像であるとする例¹¹⁾をのぞき, そのほとんどは少ない症例での判断で結論はだせないとし, 明らかな差があるとするものはない。その多くは全体的にみて良好な造影効果であるが, 従来の造影剤とほぼ同じかやや

良いとみるものである^{8-10, 12, 13)}。共通している点は, 腎杯・腎盂像が特に鮮明でウログラフィンと比較して明らかにコントラストが良いという結果である^{3, 4, 6, 8-13)}。われわれの場合にも同じ傾向が出ていた。これは, イオパミロンが従来の造影剤と異なり尿中排泄量が多いことに加え, 浸透圧利尿作用が少ないためと説明されている¹⁰⁾。一方尿管・膀胱像は利尿効果が少ないことに起因して尿量が少なく充満像がえられない, したがってコントラストが悪くなるといわれている¹⁰⁾。これは造影剤の量にも関係があり 40 ml 投与や¹⁰⁾, 点滴静注で 100 ml 使用した場合^{11, 13)}には十分な充満像がえられている。

腎機能が良好な場合, 従来の造影剤と比べ造影効果の上での差はない^{4, 6)}とするのが, 一般的な見方のようである。泌尿器科を受診する患者の年齢は年々高齢化し, 京大における外来統計によると1983年には全体の3.1%であった70歳以上の患者の割合が, 1984年には14.8%に増加している¹⁴⁾。高齢に伴う腎の排泄機能

の低下はさげられず、利尿作用の少ない非イオン性低浸透圧の造影剤が高齢者にどのような造影効果をしめすかを知る目的で、70歳以上94歳までの症例に使用した。イオン性造影剤とはほぼ同じ造影効果を示したのが91%であるが、明らかに優れていた例が19%認められ、造影効果の劣る例は1例もなかった。

造影効果の判定には様々な要素が絡みあい、結論をだすことは困難である上かなり主観的な判定方法が用いられている。外国文献にみられる Kelsey Fry rating system^{3,4,6)} も同じことで、単に score 化しているにすぎない。濃度計を利用してコントラスト値を計算することを検討したが、いくらか客観的に判定しうるものの効果判定に関与する多くの要素を無視することは出来ず、肉眼的判定方法に勝るものとは言いがたい。

副作用は^{5,15~17)} 造影剤の優劣を判定する重要な因子である。国内の報告ではいずれも軽度の発疹や掻痒感、口渴、悪心が6~8%^{8,10,11)} 程度である。致命的な合併症はまだ1例も報告されていない。ウログラフィンの場合、軽度の副作用は5~6%といわれている¹⁵⁾。頻度の比較では明らかな差はないが、いずれの報告でも述べられているように副作用の程度は軽い。われわれの21例については全く副作用が認められなかった。このなかにはウログラフィンで反応した症例も含まれる。肝・腎機能検査を含む一般血液検査結果にも造影剤にもとずくと考えられる異常はなかった。

造影剤の尿中排泄速度や造影剤による利尿効果が造影能に関与することは先にのべた通りである。日本人健康成人男子についてイオパミロン静注後の薬物動態を検討した徳永ら⁸⁾の報告によると2時間までに投与量の約60%が、24時間後には全量が尿中に排泄され、ウログラフィンよりも尿中排泄率が高いと述べている。血漿中のイオパミロンの半減期を調べた Thompson ら⁹⁾は Ccr 40 ml/min 以上の場合は2.53 ± 0.69時間、Ccr 23 ml/min の場合は7.6時間としている。Ccr の平均が46.6 ± 10.3、平均年齢79歳のわれわれの症例では、2時間の尿中排泄量は19%にすぎずやや低めである。

造影剤の排泄状態を検討するために、尿浸透圧および尿比重を測定してウログラフィンとイオパミロンを比較した町田ら¹¹⁾は、浸透圧と比重でみるかぎりイオパミロンが従来の造影剤よりも排泄率が良いことは証明されなかったとのべている。われわれの症例では静注後2時間の尿比重が1.050以上のものは57%にすぎず43%がこれ以下で、最低1.015と低く静注前とほとんどかわらない例もみられた。浸透圧も低く、尿中排

泄率の値と良く一致していた。イオパミロンは尿中排泄率が高く、利尿作用が少ないことから子供や高齢者、腎機能の低下している人に良いのではないかと考えられている⁷⁾。しかし実際には高齢者のヨード排泄率は予想以上に低く、造影効果に関し従来のものと比べ明らかに優れているとは言いがたい。しかし、副作用発現頻度が低くかつ軽度であり致命的なものがないことが症例の積み重ねにより明らかとなれば、短時間に多量の造影剤を注射可能となりより良好な造影効果が期待出来るであろう。

ま と め

1) 平均年齢78歳(最低70歳, 最高94歳)の高齢者について排泄性腎盂造影における iopamidol (Iopamiron 300) の造影効果と安全性を検討し、造影剤の尿中排泄率を測定した。

2) 造影効果についてウログラフィンと比較すると腎杯像がより鮮明であった。濃度計によるコントラスト値では有意差はなかった。イオパミロンのほうが明らかに良い例は19%で、81%は差はなかった。

3) 副作用は1例も認められなかった。

4) Iopamiron 300 (300 mgI/ml) 100 ml 静注後の尿中総排泄量は2, 4, 6時間で各々18.9, 30.7, 38.9%であった。

文 献

- 1) Spataro RF: Newer contrast agents for urography. *Rad Clin N Amer* 22: 365~380, 1984
- 2) Bettmann MA: Angiographic contrast agents: conventional and new media compared. *AJR* 139: 787~794, 1982
- 3) Dawson P, Heron C and Marshall J: Intravenous urography with low-osmolality contrast agents: theoretical considerations and clinical findings. *Clin Radiol* 35: 173~175, 1984
- 4) Thompson WM: Excretory Urography; A comparison of iopamidol aneglumine diatrizoate. *Invest Radiol* 19 suppl 229~233, 1984
- 5) Smaltino F, Brancati A, Muto M and Romano L: Urography with B 15000 (Iopamidol), a nonionic watersoluble organic iodine contrast. *RAYS (Roma)* 6: 95~104, 1981
- 6) Thompson WM, Foster Jr WL, Halvorsen

- RA, Dunnick NR, Rommel AJ and Bates M : Iopamidol ; New, nonionic contrast agent for excretory urography. *AJR* **142** : 329~332, 1984
- 7) Vincenzoni M, Consalvo G, Fusco A, Tagliaferri G, Valentini AL and LaVecchia G : The use of nonionic contrast medium (Iopamidol) in the study of the excretory urinary system during early childhood. *RAYS (Roma)* **8** : 53~56, 1983
- 8) 徳永 仰・重松 康・御供政紀・打田日出夫・松尾尚樹 : 排泄性尿路造影における iopamidol の臨床試験—diatrizoate との多施設比較臨床試験. *放射線科* **3** : 200~213, 1984
- 9) 赤座英之・岸 洋一・梅田 隆・岩勤孝一郎・新島端夫 : イオパミロンの静脈性尿路撮影における使用経験. *薬理と治療* **12** : suppl 1, 225~230, 1984
- 10) 本田 浩・西谷 弘・鬼塚英雄・川平幸三朗・小野 稔・松浦啓一 : 排泄性尿路造影剤としてのイオパミロンの使用経験. *臨床と研究* **61** : 3039~3041, 1984
- 11) 町田豊平・小寺重行・小野寺昭一・増田富士男 : 新しい尿路造影剤 Iopamidol の使用経験. *西日本泌尿* **46** : 703~710, 1984
- 12) 宮川美栄子・吉田 修 : 排泄性腎盂造影における非イオン性低浸透圧水溶性造影剤イオパミロン 370の使用経験. *泌尿紀要* **30** : 431~435, 1984
- 13) 三田迪哉・伊藤晴久・永井 純 : 新尿路系造影剤 Iopamiron 370 (Iopamidol) の造影能と安全性. *薬理と治療* **12** : Suppl. 1, 231~235, 1984
- 14) 吉田 修・桐山奮夫・ほか : 京都大学医学部付属病院泌尿器科外来患者の臨床統計 (1983年, 1984年). *泌尿紀要* **32** : 1319~1326, 1986
- 15) Shehadi WH : Adverse reactions to intravascularly administered contrast media ; a comprehensive study based on prospective survey. *AJR* **124** : 145~152, 1975
- 16) Shehadi WH : Contrastmedia adversereactions: occurrence, recurrence, and distribution patterns. *Radiology* **143** : 11~17, 1982
- 17) Dawson P, Pitfield J and Britton J : Contrast media and bronchospasm: a study with iopamidol. *Clin Radiol* **34** : 227~230, 1983

(1986年10月28日迅速掲載受付)