

排泄性尿路造影におけるイオパミロン® 370 の使用経験

—アレルギー歴あるいはイオン性造影剤による
副作用の既往を有する患者に対する有用性—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

近 藤 兼 安, 守 殿 貞 夫

県立尼崎病院泌尿器科 (医長: 濱見 学)

濱 見 学

A STUDY OF IOPAMIDOL (IOPAMIRON® 370) IN INTRAVENOUS UROGRAPHY IN THE PATIENTS WITH PREVIOUS ADVERSE REACTIONS TO CONTRAST MEDIA AND HISTORY OF ALLERGY

Kaneyasu KONDO and Sadao KAMIDONO

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kobe University
(Director: Prof. S. Kamidono)*

Gaku HAMAMI

*From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital
(Chief: Dr. G. Hamami)*

Iopamidol (Iopamiron 370) was examined for use in intravenous urography in 37 patients who previously developed adverse reactions to conventional ionic contrast media or had a history of allergy. The patients were divided into three groups (group A1: 22 patients with previous adverse reactions to contrast media, but without history of allergy, group A2: 8 patients with previous adverse reactions to contrast media and with history of allergy, group B: 7 patients with a history of allergy, but without experience of using contrast media. Adverse reactions to iopamidol were observed in 6 patients (one in group A1, four in group A2, one in group B) and there were no serious adverse reactions. In conclusion, iopamidol seems to be a safe contrast medium for the patients without history of allergy, but we should examine it carefully as in the case of conventional ionic contrast media.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1845-1851, 1988)

Key words: Iopamidol, Intravenous urography, History of previous adverse reaction and history of allergy

緒 言

排泄性尿路造影は、尿路系疾患のスクリーニング検査法の一つであるが、これに用いる造影剤には重篤な副作用発現の危険性があり、その施行における安全性にはまだ問題が残されている。現在まで尿路造影剤は、主としてイオン性造影剤の iodo-benzoic acid 系の diatrizoate または iothalamate などが使用されてきた。これらの薬剤は、 Na^+ あるいは meglumine⁺ 塩であり、また常用濃度では浸透圧が生食の 5

～11倍と高いことから、それによると思われる副作用も少なくない。それゆえ非イオン性低浸透圧性造影剤の一般臨床での使用が望まれていたところ、イタリア Bracco 社にて開発されたイオパミロン® (iopamidol) が日本にでも市販されるようになった。イオパミロンはすでに従来の造影剤と比べ毒性副作用も少なく、造影効果も勝るとも劣らない¹⁻³⁾と報告されている。しかしアレルギー歴や、イオン性造影剤における副作用の既往を有する患者でのまとまった使用経験はまだ報告されていない。今回われわれは、造影剤使用

Table 1. 造影効果の判定基準

判定基準	判定部位	ネフログラム	腎杯、腎盂	尿管	膀 胱
(+) excellent	腎実質、腎の輪郭とも鮮明	細部まで鮮明	全体が連続して造影	全体が濃く満たされる。	
(+) good	腎実質、腎の輪郭の一部がやや不鮮明	一部がやや不鮮明	一部がやや不鮮明	一部がやや不鮮明	
(+) fair	腎実質あるいは腎の輪郭の一部のみ造影	一部しか造影されない	一部のみ造影	一部のみ造影	
(-) poor	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	

に注意を要するこれらの患者に対してイオパミロン® 370を排泄性尿路造影に用いる機会を得たのでその有用性を報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は、1987年1月より1987年7月までの間に神戸大学泌尿器科にて、イオパミロン® 370で排泄性尿路造影を施行した37例である (Table 3)。その条件としては、過去にイオン性造影剤で副作用のあった患者あるいは造影剤の使用経験はないがアレルギー歴 (食物や薬剤によるアレルギー・喘息・アトピーなど) を有するもので、各担当医が排泄性尿路造影を必要と認めた患者である。検査にあたっては、過敏反応に対して即座に適切な処置が行われるように救急用器具や医薬品を準備した。患者条件として年齢、性別は問わず、腎機能についても特別な条件を設けなかった。しかし重篤な甲状腺疾患のある患者は除外した。年齢は14歳より79歳までで、平均年齢48.0、男女比 1.2:1であった (Table 4)。疾患別分布を Table 5に示す。37例中、既往にイオン性造影剤による副作用を経験した患者は Table 3の症例 No. 1より No. 30までの30例で、このグループをA群、造影剤の使用歴のないアレルギー歴を有する患者 No. 31より No. 37までの7例をB群とした。さらにA群を造影剤以外のアレルギー歴の有無により A1, A2 群に分類した (Table 6)。

2. 使用薬剤

Fig. 1に示すような構造式をもつヨウ素含量 370 mgI/mlのイオパミロン®370 (日本シェーリング社製) を用いた。

3. 投与方法

撮影前に排尿させ、2管 40 ml を原則として 30 秒以内に、前腕静脈内に投与した。造影剤使用経験のない者に対しては、あらかじめ 1 ml の test dose にて過敏反応テストを実施したが、添付のテストアンブ

Table 2. 副作用の判定基準

副作用の種類	重症度
悪心	- + ++
嘔吐	- + ++
発熱	- + ++
発疹	- + ++
痒痒	- + ++
頭痛	- + ++
胸痛	- + ++
口渴	- + ++
咳嗽	- + ++
めまい	- + ++
頻脈	- + ++
顔面蒼白	- + ++
息苦しさ	- + ++
けいれん	- + ++
麻痺	- + ++
血圧低下	- + ++
ショック	- + ++

++: 処置を必要としたもの

+: 処置を必要としなかったもの

-: 副作用なし

ルは使用せず、注入予定の薬剤 40 ml の中から 1 ml を検査実施 5 分前に静脈内に投与した。X線撮影は 5 分、10分、15分に行い、すべて水平仰臥位で下腹部の圧迫などの処置は加えなかった。

4. 評価方法

①造影効果: Table 1 に示す判定基準に従いそれぞれの撮影時間ごとに判定した。

②副作用: 問診、観察、患者の訴えにより Table 2 の判定基準に従って評価した。

③臨床検査: 原則として入院患者を対象とし、血液検査 (RBC, WBC, Hb, Ht) および血液生化学検査 (GOT, GPT, ALP, LDH, T. Bil, BUN, Cr, K) を投与前10日以内、投与後 7 ± 3 日に施行した。

④有用性の判定: 造影効果、副作用の種類と重症度、臨床検査値および患者の状態などにより総合的に本薬

Table 3. 症例一覧表

症 例 No	年 齢	性 別	体 重 kg	疾 患 名	イオン性造影剤による 副作用の既往歴		アレルギー歴	イオパミロン370 の副作用	評価
					症 状	使 用 造 影 剤			
1	49	M	52	左腎結石術後	発疹	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
2	59	F	42	血尿	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
3	33	M	70	両腎結石	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
4	26	F	40	慢性腎盂腎炎	痒痒感	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
5	47	F	48	右腎結石	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
6	14	M	52	血尿	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
7	19	M	51	右腎結石	発疹	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
8	79	F	50	血尿	発疹	不明	(-)	(-)	+
9	23	M	62	両腎結石	発疹	不明	(-)	(+)痒痒感	+
10	39	M	64	右腎結核	悪心	不明	(-)	(-)	+
11	30	F	54	血尿	発疹	不明	(-)	(-)	+
12	55	M	58	右腎結石	悪心	Mgl.-Na.Diatrizoate	(-)	(-)	+
13	52	F	83	両側VUR	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
14	25	M	60	左腎結石	悪心	不明	(-)	(-)	+
15	59	M	61	右尿管結石	悪心	不明	(-)	(-)	+
16	39	F	46	腎盂腎炎	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
17	61	M	84	両腎結石	嘔吐	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
18	67	M	70	右腎盂腫瘍	発疹	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
19	48	M	66	左腎結石術後	悪心	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
20	67	F	48	血尿	発疹	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
21	56	M	65	左腎盂腫瘍	悪心・発疹	Mgl. Iothalamate	(-)	(-)	+
22	58	F	45	右尿管結石	嘔吐	Mgl. Iothalamate	薬剤	(-)	+
23	57	F	42	右腎結核	悪心	不明	薬剤	(+)発疹	+
24	22	M	45	左精巣腫瘍	痒痒感	Mgl. Iothalamate	SLE	(-)	+
25	59	M	70	右尿管結石	悪心	Mgl. Iothalamate	薬剤	(-)	+
26	20	M	60	左精巣腫瘍	呼吸困難	Mgl. Iothalamate	喘息	(+)鼻閉感	+
27	69	M	68	直腸癌	呼吸困難	Mgl. Iothalamate	輸血疹	(+)痒痒感	+
28	25	F	39	右VUR	悪心	Mgl. Iothalamate	薬剤	(+)悪心	+
29	58	M	57	肺癌	嘔吐	不明	薬剤	(-)	+
30	46	M	51	直腸癌	悪心	不明	食物	(-)	+
31	67	M	58	左腎結石	(-)		アトピー	(-)	+
32	62	F	52	血尿	(-)		薬剤	(-)	+
33	75	F	48	頻尿	(-)		薬剤	(-)	+
34	47	F	47	血尿	(-)		食物	(-)	+
35	42	F	50	血尿	(-)		食物	(-)	+
36	63	F	50	血尿	(-)		薬剤	(-)	+
37	59	F	56	右尿管結石	(-)		薬剤	(+)発疹	-

剤の有用性を下記5段階に評価した。

卅:極めて有用(次回も是非使用したい。)

+: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。)

結 果

1. 造影効果

結果を Table 7 に示す。ネフログラム、腎杯、腎盂、尿管の造影に左右差がある場合には、造影の良好な側の造影度を採用した。今回の調査では、対象の選択にあたって腎機能障害や、尿路通過障害などがある患者を、特に削除しなかったが、最高造影度卅と+を加えた場合は、ネフログラム、腎盂、腎杯、尿管、膀胱とも89%以上であり、良好と考えられた。

2. 副作用

今回調査した37例におけるイオパミロン® 370 の副

Table 4. 対象年齢分布

	男	女	計
10-19	2		2
20-29	4	2	6
30-39	2	2	4
40-49	3	3	6
50-59	5	5	10
60-69	4	3	7
70-79		2	2
計	20	17	37

平均年齢48.0歳、男女比1.2:1

Table 5. 対象疾患別分布

腎結石	11
血尿	9
腎盂腎炎	2
腎結核	2
尿管結石	3
膀胱尿管逆流症	2
精巣腫瘍	2
直腸癌	2
腎盂腫瘍	2
肺癌	1
頻尿	1
計	37

Table 6. 造影剤の副作用およびアレルギー歴別患者背景

群	症例No. (症例数)	イオン性造影剤による 副作用の既往歴	アレルギー歴
A 1 群	1~22 (22)	あり	なし
A 2 群	23~30 (8)	あり	あり
B 群	31~37 (7)	造影剤の使用歴なし	あり

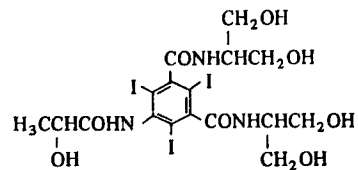


Fig. 1. 使用薬剤 Iopamiron® 370 (iopamidol)

Table 7. 部位別造影効果

撮影部位	造影効果	5 分 後	10 分 後	15 分 後	最高造影度
ネフログラム	+	23 } 34	30 } 34	27 } 35	30 } 35
	++	11 (91.9%)	4 (91.9%)	8 (94.6%)	5 (94.6%)
	+	2	3	2	2
	-	1	0	0	0
腎 杯	+	16 } 34	22 } 35	19 } 35	25 } 36
	++	18 (91.9)	13 (94.6)	16 (94.6)	11 (97.3)
	+	2	2	2	1
	-	1	0	0	0
腎 盂	+	15 } 33	25 } 35	24 } 34	27 } 35
	++	18 (89.2)	10 (94.6)	10 (94.6)	8 (94.6)
	+	3	1	3	2
	-	1	1	0	0
尿 管	+	2 } 18	9 } 28	8 } 32	11 } 33
	++	16 (48.6)	19 (75.7)	24 (86.5)	22 (89.2)
	+	11	8	4	3
	-	6	1	1	1
膀 胱	+	1 } 1	10 } 27	28 } 34	28 } 34
	++	0 (2.7)	17 (73.0)	6 (94.6)	6 (94.6)
	+	8	5	2	2
	-	28	5	1	1

作用 (Table 9) は全体で 6 例みられ、発現率は 16.2 %で痒痒感が 2 例、発疹が 2 例、鼻閉感が 1 例、悪心が 1 例であった。症例 No. 37 以外の 5 例全例ともいずれも極軽微な副作用で薬剤などによる処置を要しなかった。

4. 臨床検査

7 例に対して血液一般検査、血液化学検査を施行し得たが、イオパミロン静注後による検査値の異常は認めなかった。

5. 有用性の判定

Table 8. 水溶性ヨード造影剤の歴史と LD 50 の改善⁵⁾

世代	物性	造影剤(開発年)	LD50(gI/kg)										
			2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
第1世代	高浸透圧	イオン性	ヨードナトリウム(1923)										
			フロセレクトタン(1930)										
			ジオドン(1931)										
第2世代	高浸透圧	イオン性	アセトリゾアート(1951)										
			ジアトリゾアート(1954)										
			イオサラメート(1962)										
			イオダミド(1964)										
第3世代	低浸透圧	非イオン性	イオキサグレート(1979)										
			メトリザミド(1973)										
			イオパミドール(1980)										

Table 9. イオパミロンの副作用およびその頻度

	A 群		B 群	
	A1 群	A2 群	B 群	
症例数	22例	8例	7例	
イの	悪 心	1例	痒 疹	1例
オ		痒疹感	2例	
バ		発 疹	1例	
副		鼻閉感	1例	
ミ				
作	計	計	計	計
ロ	1例	4例	1例	1例
ン	(1/22, 4.5%)	(4/8, 50%)	(1/7, 14.3%)	
用				

有用性は、37例中33例を $\equiv$ 、3例を $\equiv$ 、1例を $\equiv$ と判定した。6例に副作用発現を認めたが、このうち5人の患者は、前回の造影検査の時と比べると今回の副作用はいずれも軽微なものであったと述べている。特に症例 No. 26 は、前回のイオン性造影剤により、喘息発作が誘発されたが、今回は鼻閉感のみで有用性の判定は $\equiv$ とした。

考 察

排泄性尿路造影は泌尿器科領域において、必要不可欠な検査法で、尿路系に異常が疑われる患者に routine に実施されている。しかし過去の造影剤検査で副作用を経験した者やアレルギー歴保有者に対する排泄性尿路造影の適応は、ショック発現などの問題点からその施行にあたっては慎重にならざるを得ない。Witten ら⁴⁾は、これらの危険因子を有する患者に対しても、重篤な副作用の発生頻度は必ずしも高くなく厳重な監視下に造影すれば禁忌とはならないと考察している。今回著者は造影剤に対する副作用の既往歴やア

ルギー歴を有する患者群に対して厳重な監視下に、イオパミロンによる排泄性尿路造影を施行し、その安全性および有用性を検討した。

造影剤が開発された当初は安全性に問題があったが、その後、造影効果の向上および副作用の発現頻度や軽減を目標に新しい造影剤が開発されてきた。その開発の歴史からみて、造影剤は3つの世代に分類される (Table 8)⁵⁾。尿路造影剤の最初は感染治療の目的で無機ヨード剤を静脈内に投与した後、偶然に撮影した腹部X線写真に尿路系が造影されたことから始まった。第一世代の造影剤としては有機ヨード剤である uroselectan や diiodone などである。第二世代とされている tri-iodo 系造影剤は、1分子中に3個のヨード原子を持つことによって、造影効果を増している。現在でもよく使用されている diatrizoate, iothalamate, iodamide は、すべて第二世代の造影剤でありそれ自体水溶性でないため、Na 塩あるいはメグルミン塩として使用される。これらは水溶液中で電離してイオンとなるため、イオン性造影剤と言われている

第二世代のイオン性造影剤の副作用は、2群に大別できる⁹⁾。第1群は、やや大量に投与した際にみられる副作用で、造影剤注入直後の高浸透圧に由来する熱感、頭痛、嘔気、嘔吐で多くはこの群に分類できると思われる。第2群は、アレルギー様反応、蕁麻疹、痒痒感などがそれで、ヒスタミン遊離と関係があるとされている⁷⁾。

イオハミロンは、第三世代の造影剤に分類され、ヨード原子を含む分子に強い親水性原子団を共有結合させることにより、水溶性となった造影剤で、イオン解離しないため第二世代の造影剤と比べ浸透圧が低い。

これら第1群と第2群の副作用とを区別できない場合も少なくないが、今回イオハミロンで副作用発現のあった6例のうち、5例の副作用症状はアレルギー様反応によるものと考えられた。また、悪心症状を発現した1例もイオハミロン投与後20分後に訴えており、高浸透圧による副作用発現とは考えにくい。したがってイオハミロンの副作用は浸透圧による反応よりも、イオハミロン自身の物性構造によるアレルギー様反応が主であると思われた。

静脈性ヨード造影剤に対する過敏反応の発生メカニズムは現在のところ明らかではないが、水溶性原子団によって疎水基を覆ったことがイオハミロンの副作用を減少できた一つの理由と考えられる。

自験例では37例中6例に副作用の発現を認めたが、そのうち5例は他の造影剤による副作用を経験しており、その時の症状と比べると今回の副作用は極く軽微なものであったと患者は述べている。残りの1例は、抗生剤などの多種の薬剤に対してアレルギー歴を有しており、イオハミロン投与直後は副作用発現を認めなかったが、約5時間後に全身に痒痒感を伴った発疹が出たという。本例では、他に誘因が考えられないのでイオハミロンによる副作用と判定した。

イオン性造影剤による排泄性尿路造影における副作用の発現頻度は、軽度の反応を含めると Witten ら⁴⁾は6.9%、Coleman ら⁸⁾は8.53%、木本ら⁹⁾は10.5%であったとしている。イオハミロンの副作用発現頻度はイオン性造影剤よりやや低い^{10,11)}との報告とほぼ同等¹²⁾との報告があるが、double blind 法によるイオハミロンとウログラフィンの比較試験ではイオハミロンの方が低い³⁾とされている。今回の調査では副作用発現頻度 (Table 9) は、A群 (イオン性造影剤による副作用の既往を有する群) では30例中5例 (16.7%) であった。A群中 A1 群のイオハミロンによる副作用発現頻度は22例中1例 (4.5%)、A2 群は8例中4例 (50.0%) であり、イオン性造影剤による副作用

を経験した患者におけるイオハミロンの副作用発現率は、アレルギー歴のない患者群では低くアレルギー歴を有する患者群では高い傾向があると考えられた。この結果よりイオハミロンを投与する際において、造影剤による副作用の既往に比べ、アレルギー歴の有無が重要であることが示唆された。特にアレルギー歴と既往に造影剤による副作用の両方を有する患者の副作用発現頻度は50.0%と高く、これらの患者には本剤といえども慎重に投与すべきと考えられた。イオン性造影剤の副作用発現率もアレルギー歴を有する患者では高いとされており⁹⁾、今回の結果と一致している。B群 (造影剤使用の既往はないがアレルギー歴を有する群) の副作用発現率は14.3%で、従来報告されている造影剤の初回投与のものを対象としているイオハミロンの副作用発現率^{3,10-12)}よりも高かったが、今回は症例数が少なかったことからさらに症例数を増やし検討する予定である。造影効果に関しては今回は対象の腎機能を正確に評価していないことおよび対照の造影剤をいっていない点などから正確に判定できないのが他の報告¹⁻³⁾と同様良好であった。

処置を要する副作用が、今回1例に認められたことから、使用の際にはイオン性造影剤と同様、十分な問診と救急処置の準備が必要である。

ま と め

1. イオン性造影剤の使用にて副作用の既往を有する者やアレルギー歴を有する者37例に対して、イオハミロンを用いた排泄性尿路造影を施行し、6例に副作用の発現を認めた。
2. それら副作用を認めた者は、薬剤や喘息などのアレルギー歴のない者が1例で、アレルギー歴を有する者に多かった。
3. イオハミロンには造影剤の高浸透圧によると思われる副作用は明らかに少なく、アレルギー様反応によると思われる副作用の程度も軽減していた。
4. イオハミロンの使用により排泄性尿路造影施行時の安全性の向上が期待されるが、本剤といえどもイオン性造影剤と同様慎重に投与すべきである。

文 献

- 1) 赤座英之, 岸 洋一, 梅田 隆, 岩動孝一郎, 新島端夫: イオハ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
- 2) 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, 七里泰生, 白波瀬敏明, 中村健一, 吉田 修: 排泄性腎盂造影に

- 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. 泌尿紀要 33 : 465-470, 1987
- 3) 徳永 仰, 重松 康, 御供政紀, 打田日出夫, 松尾尚樹, 石田 修, 浜田辰己, 三浦貴士, 中尾宣夫, 大西光典, 藤野保定, 園山 明, 米虫節夫 : 排泄性尿路造影による 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
- 4) Witten, DM, Hirsch, FD and Hartman GW : Acute reactions to urographic contrast medium. Incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity status. Am J Roentgenol 119 : 832-840, 1975
- 5) 西木克脩, 中元和也 : 低浸透圧造影剤の薬理と有用性. 画像診断 4 : 190-194, 1984
- 6) 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
- 7) 田中卓雄, 片山 仁 : ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究. 日本医放会誌 46 : 681-692, 1986
- 8) Coleman, WP, Ochsner, SF and Watson, BE : Allergic reactions in 10,000 consecutive intravenous urographies. Southern Med J 57 : 1401-1404, 1964
- 9) 木本龍也, 中田 肇, 西谷 弘, 大野正人, 松浦啓一 : 排泄性尿路造影における副作用. 臨放 25 : 821-825, 1980
- 10) Grainger RG : Intravascular contrast media. The past, the present, and the future. Br J Radiol 55 : 1-18, 1982
- 11) Spataro RF, Fischer HW and Boylan L : Urography with low-osmolality contrast media comparative urinary excretion of iopamidol, hexabrix, and diatrizoate. Invest Radiol 17 : 494-500, 1982
- 12) 本田 浩, 西谷 弘, 鬼塚英雄, 川平幸三郎, 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

(1988年4月1日受付)