(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
24(6) 665 — 672 (1998)

冠動脈造影検査に伴う低浸透圧ヨード造影剤の 副作用発現率とその危険因子の検索

三浦崇則*^{†1}, 小島良二^{†2}, 柁直田和正^{†1}, 水谷 勝^{†1}, 鷹津文磨^{†3}, 鈴木良雄^{†2}

愛知県厚生連更生病院薬剤科^{†1}

名城大学薬剤学部薬理学教室^{†2}

愛知県厚生連更生病院循環器内科^{†3}

The Incidence of Adverse Reactions to Low Osmolar Iodine Contrast Media Caused by Coronary Angiography Examination and the Detection of its Risk Factors

TAKANORI MIURA*^{†1}, RYOJI KOJIMA^{†2}, KAZUMASA NEGITA^{†1},
MASARU MIZUTANI^{†1}, FUMIMARO TAKATSU^{†3} and YOSHIO SUZUKI^{†2}

Department of Pharmacy Services, Kosei Hospital^{†1}

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University^{†2}

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kosei Hospital^{†3}

(Received February 5, 1998)
(Accepted July 16, 1998)

The purpose of this study was to assess the incidence of the adverse reactions of low-osmolar non-ionic contrast media and its risk factors in patients receiving this contrast media for coronary angiography. We investigated all clinical data of 1386 patients who received non-ionic contrast media (Iopamidol, Iomeprol) from September 1995 to August 1996 for coronary angiography. The overall incidence of the adverse reactions of the drug was 31.5%, but there were no severe or fatal adverse reactions. The predominant adverse reactions were nausea (20.8%) and vomiting (12.2%). The incidence of the adverse reactions in females (51.9%) was definitely higher than that in males (24.7%). In females in the menopause age period, the incidence of adverse reactions occurred at rate of 69.8%, while in females in the non-menopause age, its incidence occurred at a rate of only 43.2%. The incidence of the adverse reactions was much higher in the patients who had a history of allergy, renal impairment or previous adverse reactions to the contrast media. In addition, adverse reactions in the patients undergoing a coronary spasm test were also observed at a higher frequency. Furthermore, it was shown that the incidence of a delayed-reactions to the drug was 8.7% (12 patients). These findings suggest that the monitoring of the adverse reactions after patients ingest a low-osmolar iodine contrast media is a necessary in order to acute adverse reactions as nausea and vomiting, as well as any delayed-reactions that may be induced by this contrast media. Furthermore, we propose that the menopause, which is peculiar to females may also be one of the risk factors for an increased occurrence of adverse reactions to this contrast media.

Key words — contrast media, coronary angiography, adverse reactions, delayed-reactions, risk factors

緒 言

近年、画像診断法のめざましい発展とともに、造影剤の使用頻度や使用量の増加が見られる。冠動脈疾患における緊急検査においても、造影剤を用いた血管造影、左室造影などの検査を必要とする例が多くなってきている。造影剤による副作用にはさまざまなものがあるが、大別すると、造影剤の物理的特性や化学毒性によるもので投与量依存性の副作用と投与量に関係しない副作用の2つに分けられる。最近開発された非イオン性低浸透圧性造影剤は、従来のイオン性造影剤より副作用が少ないことから多用されるようになってきているが、副作用の問題は完全に解決されたわけではない。また、最近造影剤の副作用発現には、いくつかの危険因子の存在が大規模な疫学的調査¹⁾により明らかにされてきている。したがって、患者個々のもつ危険因子を造影剤使用前に把握しておくことは、副作用予防の処置をしたり、リスクの高い患者をより注意深くモニターしていくことで、重篤な副作用の予防と早期発見につながるのではないかと考えられている。

当院では年間約1600症例の冠動脈造影 (coronary angiography, 以下, CAG と略す) 検査が実施されているが、造影剤使用に伴う副作用の発現率の把握およびその危険因子に関して十分検討されてきていない。加えて、患者に対しても造影剤の副作用 (特に遅発性副作用) 等の説明が十分されてきていなかった。そこで今回、『造影剤モニター用紙』を作成し、当院での造影剤の副作用の発現率を調査した。さらに副作用発現の危険因子について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1995年9月1日から1996年8月31日の

間に、当院循環器内科病棟に入院し、CAG・経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, 以下, PTCA と略す) 等の検査または治療を受けた患者1386例 [男性1039例 (75.0%) 平均年齢62.5歳, 女性347例 (25.0%) 平均年齢65.3歳] 全例である。検査治療別症例の内訳は、CAG 検査 1072例 (77.3%), PTCA 治療 236例 (17.0%) および PTCA+stent 治療78例 (5.6%) である。

方法は、造影剤使用前日に Fig. 1 に示す『造影剤モニター用紙』をもとに薬剤師がベッドサイドにおいて問診を実施した。すなわち、①患者データ：性別、年齢、それまでの造影剤使用歴および副作用歴、アレルギー歴、基礎疾患、②造影検査、治療および造影剤の種類：手技、用いる造影剤と投与量、前投薬の有無、③発生した副作用：発生、その症状、重症度、転帰等についてモニターを行った。さらに、造影剤使用直後から退院時まで症状のモニターを続行するとともに、退院時には遅発性副作用の説明を行った。

すべてのデータは、Fisher's exact test を用いて統計学的検討を行った。危険率5%以下を統計的に有意とし、検定結果には次の略号を使用した。

***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, N.S.: 有意な差なし

結 果

1. 造影剤使用後の副作用の総発現率

Fig. 2 に造影剤使用後の副作用の発現率とその内訳を示す。症状の総発現率は、31.5% (436/1386例) と高頻度に認められた (各症例には重複例がある)。特に嘔気・嘔吐といった消化器症状は、20.8%とその大部分を占め、そのうち激しい嘔吐のために退院延期となった症例が2.1% (29例) 認められた。一方、血圧低下や心停止および不整脈といった循環器症状は、11.1% (154例) であることが明らかとなった。また今回の調査では、死亡例は認められなかった。

†1,3 愛知県安城市御幸本町12-38; 12-38, Miyuki-Honmachi, Anjo, 446-8602 Japan

†2 名古屋市天白区八事山150; 150, Yajiyama, Tenpaku-ku, Nagoya, 468-8503 Japan

造影剤モニター

カテNo. _____ (CAG・PTCA)

検査時間 分 [: ~ :]

造影剤の種類と使用量

イオパミ370・100ml () V

_____歳 イオメロン400・100ml () V

コンレイ400・20ml () A

1) アレルギー体質又は、アレルギー性の病気の有無 (有・無)

1. 薬物アレルギー []

2. 食物アレルギー []

3. 喘息 4. アトピー性皮膚炎 5. アレルギー性鼻炎 6. 花粉症

7. その他 ()

2) 閉経 (未・済)

3) 腎機能 検査前 (/) 検査後 (/)

BUN (mg/dl) →

クレアチン (mg/dl) →

4) 甲状腺機能亢進症(バセドウ氏病)の既往歴の有無 (有・無)

5) 以前に造影検査を受けたことがあるか (有・無)

1. 血管造影 2. その他 ()

又、その際に何か症状はあったか (有・無)

1. 嘔気 2. 嘔吐 3. 掻痒感 4. 蕁麻疹 5. くしゃみ 6. 咳 7. 頭痛

8. その他 ()

6) 今回、副作用予防のための前処置として薬剤を使用したか (使用 ・ 使用せず)

投与時間 [:] 薬剤名 []

7) スパズム誘発テストを試行したか (試行 ・ 試行せず)

イソトリン 投与時間 [:] ナイコリンエー 投与時間 [:] 結果 (+・-)

8) 検査中又は、検査後に何か症状はあったか (有・無)

1. 嘔気 2. 嘔吐 3. 重度の嘔吐 4. 掻痒感 5. 蕁麻疹 6. くしゃみ 7. 咳

8. 頭痛 9. その他 ()

時刻 []

処置 []

9) 検査後に飲水できているか (できた ・ できず)

10) 検査後の排尿 (有・無)

11) 最終食事摂取時間 検査前日 時 分

検査当日 時 分 絶食時間 () hr

Fig. 1. 造影剤モニター用紙

Fig. 2. 冠動脈造影検査後の症状とその発現率

2. 各危険因子別の副作用の発現率

各危険因子別の副作用の発現率の比較を Fig. 3 に示す。Fig. 3 A は性別による比較である。女性 (51.9%) の方が男性 (24.7%) に比べ、有意に高い副作用の発現率を示した。腎機能低下の有無による比較では、血清クレアチニン値 1.5mg/ml 未満の群 (30.3%) よりも血清クレアチニン値 1.5mg/ml 以上の群 (53.6%) の方がより高い副作用の発現率を示した (Fig. 3 B)。アレルギー歴のある群 (31.1%) では副作用の発現率がアレルギー歴のない群 (24.6%) に比しやや高い傾向にあった (Fig. 3 C)。さらに、Fig. 3 D は造影剤副作用歴別の発現率を示す。造影剤の副作用歴のある群 (50.8%) での副作用の発現率は、副作用の経験のない群 (28.9%) と比較し、有意に高かった。

3. 検査や処置方法の相違による副作用の発現率

検査や処置法の違いによる副作用の発生頻度を Fig. 4 に示す。検査方法および治療方法の違いによる副作用の発生頻度の違いでは、CAG 検査群 (28.7%) に比較し、PTCA あるいは stent 治療群 (32.2%) では、副作用の発現率がやや高い傾向

にあることが示された (Fig. 4 A)。Fig. 4 B は冠動脈スパズム誘発テストの試行・未試行の違いによる副作用の発生頻度を示す。未試行の群 (27.3%) に比し、試行した群 (38.0%) では、副作用の発生頻度が有意に高いことが認められた。さらに、冠動脈スパズム誘発テスト陽性例 (45.1%) では、陰性例 (35.8%) と比較して高頻度に副作用が発生していた (Fig. 4 C)。

4. 副作用の発現率に及ぼす閉経の影響

閉経前後における副作用の発生頻度の違いを Fig. 5 に示す。Fig. 5 A は閉経前後による副作用の発生頻度の比較である。閉経前 (69.8%) の方が閉経後 (43.2%) に比し、有意に高い副作用の発現率を示した。さらに、閉経後 5 年以上の群 (31.5%) に対し、閉経後 5 年未満の群 (69.9%) では、副作用の発生頻度が有意に高いことが認められた (Fig. 5 B)。

考 察

造影剤は、物理的作用 (造影能) のみであれば理想的であるが、実際はその化学的毒性により嘔気・嘔吐、蕁麻疹、血圧低下等の悪影響を及ぼす

Fig. 3. 危険因子別の症状発現率の比較

Fig. 4. 検査・処置の相違による症状発現率の比較

Fig. 5. 症状発現率に及ぼす閉経の影響

ことがある。また、造影検査に伴って発生する嘔気・嘔吐、蕁麻疹、血圧低下等の症状は必ずしも造影剤の副作用によるものだけではなく、検査手技や検査による精神的ストレスによっても引き起こされると考えられている²⁾。したがって、これらの症状を総括して造影検査に伴う症状として認識する必要があると思われる。また、以前からこれらの症状は、ある特定の因子を持った人に起こりやすいのではないかと考えられてきている。1990年 Katayama ら¹⁾は、造影剤副作用発現の危険因子の大規模な調査を行った結果、造影剤の副作用歴、アレルギー歴、基礎疾患（心疾患）の因子を持つ患者で副作用が起こりやすいことを報告している。また、副作用の発現率についても Katayama らをはじめ、その他数多く報告³⁻⁶⁾されてきているが、CAG 検査による報告はなされてきていない。

そこで今回我々は、CAG 検査による副作用の発現率、さらに我々が予備検索により選択した因子に関して、副作用との関連性を調査した。

今回の調査における造影剤の副作用の発生頻度は、1386例中436例で31.5%であった (Fig. 2)。使用した造影剤は全例非イオン性低浸透圧造影剤

である。非イオン性低浸透圧造影剤の副作用の発生頻度については、Wolf ら⁷⁾が0.69% (50/7170例)、Kuwasuru ら⁸⁾が8.0% (248/3085例) 並びに Katayama ら¹⁾が3.13% (5276/168363例)と報告している。これらの報告と比較して、我々の今回の副作用の発現率はやや高い値という結果となった。従来の大規模な報告のほとんどは、レトロスペクティブな研究であり、カルテ上に記載された副作用（出現した症状の対処療法を実施したもの）が論じられていると考える。我々も過去のデータ（カルテ）を基に副作用の発現率を予備的に調査したところ、その発現率は他の報告とほぼ同程度であった。今回我々は、冠動脈造影検査を施行した全例に対してベッドサイドで、詳細に造影剤の副作用モニタリングを実施したことにより、カルテに記載されない軽度の副作用（対処療法を実施しない症状）である嘔気・嘔吐をより高頻度に検出でき、このことが従来の報告と差を生じた原因であると考えている。事実、Wolf ら⁷⁾は副作用の種類についての詳しい分析は行っていないが、Katayama ら¹⁾および Kuwasuru ら⁸⁾の調査では、嘔気・嘔吐の頻度はそれぞれ1.4%および1.6%であるのに対し、今回の調査ではそれぞれ

20.8%および12.2%と高頻度に発生している (Fig. 2). 嘔気・嘔吐自体は軽度な副作用で、今回も血圧低下によるものは4例であった。さらに、その発生頻度に関して担当医による大きな違いが認められることから、造影剤以外の他の要因の関与も否定できない。また、重篤な副作用との関連も指摘されていないことから、他の副作用とは別に考えた方がよいと思われる。

他方、危険因子の検索では「性別」「腎機能」「造影剤の副作用歴」「冠動脈スパズム誘発テストおよびその結果」の4つの因子が副作用の発現との間に因果関係を認めた。すなわち、腎機能と副作用の発生頻度は、血清クレアチニン値1.5mg/ml未満の群 (30.3%) に比べて血清クレアチニン値1.5mg/ml以上の群 (53.6%) に高頻度に発生していることが示された (Fig. 3 B)。非イオン性低浸透圧造影剤においても、腎臓に対する安全性は、従来のイオン性高浸透圧造影剤とほぼ同等であるとの見解⁹⁻¹²⁾もあり、非イオン性低浸透圧造影剤の時代を迎えても、腎障害に留意して適切な処置を忘れてはならないことが再認識された。加えて、脱水も腎障害の危険因子の1つであり、一般にヨード造影剤使用時の前処置として禁食にしていることが多く、この際に水分制限も同時に行われてしまうことがあるので注意を要する。特に乳幼児や高齢者は脱水になりやすい傾向があるので、造影剤の影響を受けないようにするためには、十分な水分補給が必要となる。

造影剤副作用歴と副作用の発生頻度の関係において、造影剤の副作用歴のある群 (50.8%) では、副作用の経験のない群 (28.9%) に比べ、より高い副作用発生頻度が示された (Fig. 3 D)。この傾向は従来の報告と一致する。また、Wittenら¹³⁾は、造影剤に対する副作用に関して、蕁麻疹等のアレルギー反応の既往のある患者の方が、嘔気・嘔吐等の非アレルギー反応の既往のあるものより、造影剤再投与時により高い副作用の発生頻度を示すと指摘している。

従来の報告では、アレルギー歴のある症例で

は、ない症例に比し、副作用の発生頻度が高く、約2倍から7倍という報告¹³⁻¹⁶⁾が見られる。しかしながら、今回の調査ではアレルギー歴のある症例では若干副作用の発現率が高かったものの有意な差は認められなかった (Fig. 3 C)。このことは、アレルギー歴の中でも、特に気管支喘息が比較的副作用とよく相関するという報告³⁾があり、我々の今回の調査においてもアレルギー歴のほとんどが、食物・花粉症・鼻炎であり、気管支喘息の患者はわずかに7例であったことに関係があるかもしれない。今後アレルギー歴に関しては、さらに詳細な検討を追加していく予定である。

加えて、最近では遅発型副作用におけるショックが報告¹⁷⁾されてきており、遅発型副作用への対応が問題視されてきている。今回のモニター開始以前には、1件も報告されなかった当院での遅発型副作用が12件 (0.8%) 検出された。これらはいずれも軽症から中等症であったが、当院では通常CAG検査であれば検査当日、PTCA治療であれば治療翌日退院となっているため、特に今回のような遅発型副作用に対する啓蒙活動は重要であると思われる。

今回の研究において興味深い知見は、副作用の発現率が男性より女性に高く認められた (Fig. 3 A) ことである。一般的に造影剤による副作用の発現率には性差はないという報告^{1,3,5,14)}が多いが、我々の研究において冠動脈造影検査における造影剤による副作用の発生率は、明らかに性差を認めた。そこでさらにこの点について検討した結果、閉経後の群に比し、閉経前の群では副作用の発生率は有意に高いということが示された (Fig. 5 A)。さらに閉経後5年未満の群は、閉経後5年以上の群に対し、著しく高い副作用の発現率を示した (Fig. 5 B)。また、閉経後5年以上の群における副作用の発現率は、男性のそれとほぼ同程度であることが認められた (Fig. 5 B)。本研究において対象となった女性は44歳以上で、そのほとんどが更年期に入っているものと考えられ

る。この閉経を伴う更年期は、女性の一生の中でライフステージに組み込まれた事象である。加齢による卵巣重量の減少は40歳を境として生じると言われ、これに伴って機能的にも卵巣性ステロイド、すなわちエストロゲンは急激に低下する。このエストロゲン欠乏状態の不安定な時期は、様々な身体的変化をもたらすことが報告されてきている¹⁸⁻²¹⁾。興味深いことに、今回の研究において特に女性に顕著に発生した副作用の各症状は、嘔気・嘔吐・頭痛・熱感・動悸・発汗亢進・のぼせ等であり、これらは更年期の症状とほぼ一致するものであった。事実、冠動脈造影検査における年齢分布において、特に女性はその対象のほとんどが閉経直前あるいは閉経後に集中している。したがって、ホルモンバランスが不安定な状態にあると考えられる閉経を含む更年期が、女性における造影剤による副作用の発生頻度を高くする危険因子であると推察される。この点に関しては、今後さらに更年期の各種女性ホルモンの変化と副作用の発現との関係についての詳細な検討が必要と考える。

以上、本臨床研究は、当院における造影剤モニタリングが、造影剤によって引き起こされるかもしれない副作用や遅発型副作用の発見に対して有用であるということを示唆するものである。加えて、腎機能低下、造影剤の副作用歴、冠動脈スパスム誘発テストなどに加え、女性特有の更年期が、造影剤による副作用の発現率を増加させる危険因子として考えられる。

引用文献

- 1) H. Katayama, et al., *Radiology*, **175**, 621-628 (1990).
- 2) C. M. Arroyave, et al., *J. Immun.*, **117**, 1866-1869 (1976).
- 3) G. Ansell, *Invest Radiol.*, **5**, 374-384 (1970).
- 4) G. Ansell, et al., *Invest. Radiol.*, **15**(Suppl), 32-39 (1980).
- 5) W. H. Shehadi and G. Toniolo, *Radiology*, **137**, 299-302(1980).
- 6) F. G. Palmer, et al., *Australas Radiol.*, **32**, 426-428 (1988).
- 7) G. L. Wolf, et al., *A. J. R.*, **152**, 939-944 (1989).
- 8) R. Kuwatsuru, et al., 順天堂医学, **39**(1), 79-87 (1993).
- 9) F. Stacul, et al., *A. J. R.*, **149**, 1287-1289 (1987).
- 10) A. Nygren and H.R.Ulfendahl, *Acta Radiol.*, **30**, 383-389 (1989).
- 11) N. B. Aron, et al., *A. J. of Kidney Disease*, **3**, 189-193 (1989).
- 12) G. Deray, et al., *Am. J. Nephron*, **11**, 78-79 (1991).
- 13) D. M. Witten, et al., *A. J. R.*, **119**, 832-840 (1973).
- 14) 東澄典, 片山通夫, 日本医放会誌, **50**, 1359-1366 (1990).
- 15) 木本龍也ほか, 臨放, **25**, 821-825 (1980).
- 16) H. Katayama, et al., 日本医放会誌, **48**, 423-432(1988).
- 17) P. N. Panto, et al., *Brit. J. Radiol.*, **59**, 41-44 (1986).
- 18) Aso T. and Aso K., *Hormone Frontier in Gynecology*, **2**, 215-221(1995).
- 19) Yanihara T. and Akamatsu T, *Clinical Endocrinology*, **46**, 411-416 (1998).
- 20) Grady D. et al., *Ann. Int. Med.*, **117**, 1016-1037(1992).
- 21) 赤松達也ほか, 日本更年期医学会誌, **2**, 106-111 (1994).