学位論文題名

Late adverse reactions of nonionic contrast media

(非イオン性造影剤の遅発型副作用)

学位論文内容の要旨

I 研究目的

今日のX線検査に必要不可欠なヨード造影剤には様々な副作用のあることは良く知られているが、検査中に出現する即時型副作用に関しては、いわゆる非イオン性造影剤は、従来のイオン性造影剤と比べ非常に軽減した。一方検査終了後数時間以上経てから発現する遅発型副作用は、検査室を出てから発生するという性質からその実態がとらえにくく、発生頻度や症状などの詳細はほとんどわかっていない。

造影CTを受けた患者を対象に、非イオン性造影剤の遅発型副作用の頻度症状、発生までの時間、継続時間などにつき、prospectiveに検討した。また、喘息などいわゆるアレルギー歴との関連についても検討を加えた。

II 対象と方法

1989年8月から1990年2月まで帯広厚生病院で造影CTを受けた2382人、男性1276人、女性1106人を対象にアンケート調査を行った。造影剤は月曜から水曜までは、iopamidol、木曜から土曜まではiohexolを用いた。造影剤の量は、体重40kg以上の患者のうち2060人が100ml、283人が150ml使用され、体重が40kg以下の39人は体重に2mlをかけた量が静注された。

検査に先立ち、過去のアレルギー歴や造影剤の副作用の有無について問診が取られ、検査中に生じた即時型の副作用も記録された。検査終了後、17の症状と自由記載欄、および症状発現の時期と継続時間を記入するアンケートを渡し、2日間の観察期間を経て提出するよう求めた。

本研究では遅発型副作用を以下の3つの条件を満たすものとした。即ち、検査終了後30分以降2日以内に発生し、検査以前には経験したことのない症状であり、薬、食物など他の要因が考えられないことである。副作用を訴えた患者に対しては電話または面接で条件を満たした症状か否か確認した。

Ⅲ 結 果

2382名の患者のうち1824名からアンケートが返却された。無回答の557名中228名は検査約1ヶ月後に電話で症状の有無を調べた。回答の得られなかった329名、および検査翌日に進行胃癌で死亡したと判断された74歳の男性は今回の検討から除外した。結局、2381名中2052名から回答が得られ、回答率は86.2%だった。191人が遅発型副作用を訴え、この内179名(93%)が電話または面接による確認が行われ、28名は基準により除外された。その主な理由は、検査前から症状があった、しばしば同様の症状を経験していたなどで、検査日前後に投与されていた抗癌剤が原因と判断された症例もあった。5名は2日目以降に症状を訴えたが、これらも今回の検討から除外された。結局、2052名中165名が遅発型副作用を訴え、その頻度は8.0%となった。

遅発型副作用は即時型(3.8%)よりも多く発生していた。また男性(5.7%)より女性(10.7%)に有意に多く認められた(Chi-square test, $P < 0.001$)。2種類の造影剤間や使用量による発生頻度の差はなかった。最も多い症状は頭痛と皮疹で、次いでかゆみ、悪心、めまい、全身倦怠感であった。いわゆるショックなど重篤と思われる訴えはなかったが、1週間以上も全身倦怠感と嘔吐が続いた症例、検査終了1時間後に強い頭痛と激しい睡魔に襲われそのまま院内で記憶がないほど眠った症例、また乏尿と全身浮腫が4日間続いた症例など、注意すべき患者もいた。患者の一部は近医に相談したが、いずれも発生時間が遅すぎるとの理由で造影剤との関係は否定されていた。

遅発型副作用の半数は6時間以内に発症していたが、皮疹は頭痛などと比べると6時間以降にも多く認められた。症状の60%は6時間以内に消失していたが、1週間以上続く症状もあった。副作用は、喘息、蕁麻疹などいわゆるアレルギー歴のある患者や造影剤の副作用の経験者に有意に多く発生していた(Mantel-Haenszel test, $P < 0.01$)。即時型副作用と遅発型副作用との発生には有意な関係はみられなかった(Mantel-Haenszel test)。

Ⅳ 考 察

造影剤の遅発型副作用が目立つようになったのは最近で、詳しい調査は余りない。英国での調査では、イオン性、非イオン性造影剤の遅発型副作用の頻度はいずれも27%前後で両者に差はないが、本調査と比べると約3倍の多さである。これはアンケートの回答を再確認せずに集計したことによる偽陽性の増加が一因と考えられる。一方、米国での調査では非イオン性造影剤を使用した患者の8.7%が検査後気分が悪くなったとしている。しかしこの調査は気分の変化しか述べておらず、回答率も50%と低い。今回の調査で非イオン性造影剤の遅発型副作用の内容がよ

り詳細にわかったといえる。

遅発型副作用の方が即時型よりも多いことは注目に値する。非イオン性造影剤はイオン性より即時型副作用の頻度、程度とも低く安全性が高いと言われているが、その評価には遅発型副作用も考慮すべきことが重要である。

症状では頭痛と皮膚症状がもっとも多かったが、ほとんどのものは自制可能であった。重要なのは多くの患者が頭痛やめまい、倦怠感などの不快感を持ったことと、近医では造影剤との関係が否定されていたことである。注意すべき症状では、強い眠気は中枢神経系への効果が考えられ、全身浮腫と乏尿の女性は急性腎不全を思わせる。

今回の調査では過去の造影剤に対する副作用も含めたいわゆるアレルギー歴と遅発型副作用の発現に有意な関係を求めた。また即時型副作用の発生とは有意な関係がなかった。すなわち、即時型副作用の出現から遅発型副作用の発生を予測することはできないことになる。

以上、今回の検討から、非イオン性造影剤の遅発型副作用は稀ならず発生し、時に医療上注意を要する場合もあることがわかったが、このことは、放射線科医が周知しなければならないことはもちろん、患者及び臨床家へも情報が提供されるべきである。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 古 舘 正 徳

副 査 教 授 斎 藤 和 雄

副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

I 研究目的

x線検査に必要なヨード造影剤に出現する即時型副作用に関しては、いわゆる非イオン性造影剤は、従来のイオン性造影剤と比べ非常に軽減した。一方検査終了後数時間以上経てから発現する遅発型副作用は、検査室を出てから発生するという性質からその実態がとらえにくく、発生頻度や症状などの詳細はほとんどわかっていない。

造影CTを受けた患者を対象に、非イオン性造影剤の遅発型副作用の頻度、症状、発生時間、継続時間などにつき、prospectiveに検討した。また、喘息などいわゆるアレルギー歴との関連についても検討を加えた。

II 対象と方法

1989年8月から1990年2月まで帯広厚生病院で造影CTを受けた2382人、男性1276人、女性1106人を対象にアンケート調査を行なった。造影剤は月曜から水曜までは、iopamidol、木曜から土曜までは iohexol を用いた。造影剤の量は、体重40kg以上の患者のうち2060人が100ml、283人が150ml使用され、体重が40kg以下の39人は体重に2mlをかけた量が静注された。

検査に先立ち、過去のアレルギー歴や造影剤の副作用の有無について問診が取られ、検査中に生じた即時型の副作用も記録された。検査終了後、17の症状と自由記載欄、および症状発現の時期と継続時間を記入するアンケートを渡し、2日間の観察期間を経て提出するよう求めた。

本研究では遅発型副作用を以下の3つの条件を満たすものとした。即ち、検査終了後30分以降2日間以内に発生し、検査以前には経験したことのない症状であり、薬、食物など他の要因が考えられないことである。副作用を訴えた患者に対しては電話または面接で条件を満たした症状か否か確認した。

III 結 果

2382名の患者のうち1824名からアンケートが返却された。無回答の557名中228名は検査約1ヵ月後に電話で症状の有無を調べた。結局2381名中2052名から回答が得られ、回答率は86.2%だった。191人が遅発型副作用を訴えこの内179名(93%)が電話または面接による確認が行なわれ、28名は基準により除外された。結局、2052名中165名が遅発型副作用の訴え、その頻度は8.0%となった。

遅発型副作用は即時型(3.8%)よりも多く発生していた。最も多い症状は頭痛と皮疹で、次いでかゆみ、悪心、めまい、全身倦怠感であった。遅発型副作用の半数は6時間以内に発症していたが、皮疹は頭痛などと比べると6時間以降のも多く認められた。症状の60%は6時間以内に消失していた。副作用は、喘息、蕁麻疹などいわゆるアレルギー歴のある患者や造影剤の副作用の経験者に有意に多く発生していた。即時型副作用と遅発型副作用との発生には有意な関係はみられなかった。

IV 考 察

造影剤の遅発型副作用が注目されるようになったのは最近で、詳しい調査は余りない。米国の調査では非イオン性造影剤を使用した患者の8.7%が検査後気分が悪くなったとしている。しかしこの調査は気分の変化しか述べておらず、回答率も50%と低い。今回の調査で非イオン性造

影剤の遅発型副作用の内容がより詳細に分かったといえる。遅発型副作用の方が即時型よりも多いことは注目に値する。非イオン性造影剤はイオン性より即時型副作用の頻度、程度とも低く安全性が高いと言われているが、その評価には遅発型副作用も考慮すべきことが重要である。

症状では頭痛と皮膚症状がもっとも多かったが、ほとんどのものは自制可能であった。重要なのは多くの患者が頭痛やめまい、倦怠感などの不快感をもったことと、近医では造影剤との関係が否定されていた事である。

今回の調査では過去の造影剤に対する副作用も含めたいわゆるアレルギー歴と遅発型副作用の発現に有意な関係を認めた。また即時型副作用の発生とは有意な関係がなかった。すなわち、即時型副作用の出現から遅発型副作用の発生を予測することはできないことになる。

本研究の価値判定：本研究は非イオン性造影剤の遅発型副作用は稀ならず発生することを明らかにした。よって学位論文としての価値を認めるものである。