

総説

第33回 日本小児放射線学会教育講演より

小児における造影剤 — 現況の分析と問題点および今後の展望 —

桑鶴良平, 片山 仁
順天堂大学医学部 放射線医学教室

Contrast Media for Children
— Analysis of current state, topics and future —

Ryohei Kuwatsuru, Hitoshi Katayama

Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine

Abstract Development, current state, topics and future of X-ray and MRI contrast media are described. Iodine contrast media have been used for about 60 years as intravenous X-ray contrast media.

Nonionic low osmolar contrast media are now used routinely and are safer than ionic high osmolar contrast media not only for adults but also for young patients. However, delayed reaction which is observed after patients leave the examination room, is another problem of contrast media. Pretesting is thought to be unreliable and not recommended before the examination using contrast media. Proper use of contrast media according to the drug information is important along with the provision of emergency care in the case of adverse reaction. Especially, bronchial asthma and a history of adverse reaction to contrast media are high risks of adverse reactions to contrast media.

New MR contrast media which are target hepatocytes or reticuloendothelial cells will be marketed soon. Some of them have begun to be sold recently. Both agents are anticipated to improve tumor detection. Evaluation of liver function using both contrast media may be possible and it is useful if we are able to detect acute rejection after liver transplantation, radiation hepatitis, and chronic liver disease such as liver cirrhosis by contrast enhanced MR imaging. Blood pool contrast medium will be the next to have a possibility for clinical use. Quantification of blood volume and permeability are possible advantages of this contrast medium as well as clear visualization of vessels.

Key words Contrast media, Pediatrics, Adverse reaction

はじめに

小児の画像診断の進歩は、超音波、X線CT、MRI等の診断機器の発達と安全な造影剤の開

発によるところが大きい。特に近年頻用されているX線CT、MRIにおける高速撮像法と造影剤の急速投与によるダイナミックスタディの組

み合わせは、時間分解能、コントラスト分解能を向上させた。その一方で、超音波検査は小児に対しては依然として非侵襲的で診断能の高い検査で、腹部・骨盤部や体表の病変の検査ではまず第一に行われる画像診断法である。さらにMRCPやMRUは強いT2強調画像を得る高速撮像法で、造影剤使用やX線被曝のない非侵襲的な検査でもあり、造影剤を使ったX線検査に今後置き換わる可能性もある。実際に新生児の水腎症や小児の膵胆管合流異常の検索等、疾患によっては既に超音波検査の次に行われる検査となっている。

本論文では、以上述べた点を踏まえて以下の3つの点を中心に述べる。

- 1) 造影剤の開発、特に尿路血管造影剤の進歩による現況の分析
- 2) 小児における造影剤投与の問題点
- 3) 新しい造影剤の展望

1) 造影剤特に尿路血管造影剤の進歩による現況の分析

X線検査に使用する尿路血管造影剤としては、1929年からヨード造影剤が用いられている (Fig. 1)。ベンゼン環の側鎖に付着するヨードの数を1ヨードから3ヨードまで増すことにより造影能が向上し、診断に耐えうるものとなった。現在使用されている尿路血管造影剤も、この3つのヨード原子を側鎖に持つベンゼン環を基本構造としている。造影能の問題が解決した

後は副作用の改善が問題となり、特に造影剤の高浸透圧による副作用が重視された。その解決法として、それまでイオン性であった造影剤の側鎖を改良し非イオン性とする方法と二つのベンゼン環を結合して一分子にする方法がある。

いずれの方法も理論的には浸透圧を1/2に低下させ、実測値は1/3である。低浸透圧造影剤の出現により造影剤の副作用は減少し、日本で行われた大規模な臨床調査では、低浸透圧造影剤である非イオン性モノマー造影剤と高浸透圧造影剤であるイオン性モノマー造影剤の急性の副作用の比較では、前者が3.1%、後者が12.7%と著明な改善を認められた¹⁾。その後非イオン性ダイマー造影剤が出現し、その浸透圧は血液とほぼ同じとなった。しかし、造影剤の副作用は単に浸透圧だけの問題ではなく様々な因子が関与しており、浸透圧の点では理想的な造影剤と思われた非イオン性ダイマー造影剤であるイオトロラン(イソビスト®)は皮疹を中心とする遅発性の副作用が多く見られたため、日本では尿路血管造影剤としての使用は中止され脊髄造影剤としてのみ使用されている。Table 1に現在尿路血管造影剤として使用されている各造影剤の基本骨格構造、理論的浸透圧、商品名を記した。

2) 小児における造影剤投与の問題点

小児における経静脈性造影剤使用量は通常2 ml/kg (300mgI/ml) で最大投与量の目安とし

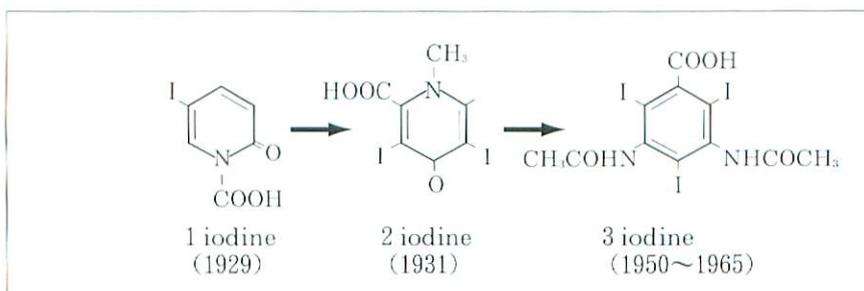
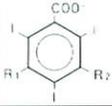
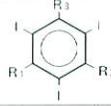
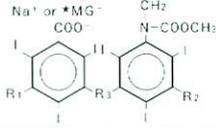
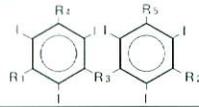


Fig. 1. Development of intravenous x-ray contrast media.

Initial compounds included one iodine atom and the number of the atoms had increased till three for about twenty years.

The compounds which include three iodine atoms has used for long time with minor changes.

Table 1. Conventional extracellular intravenous x-ray contrast media

	anion	cation	Number of iodine atoms (I)	Number of particles (P)	I / P	Osmolarity at same number of iodine atoms	Trade name
Ionic Monomers		Na ⁺ or *MG ⁺	3	2	1.5	1	Angiografin, Urografin, Urovison, Conray 400, Angio-conray, Conray, DIP Conray, Conraxis
Nonionic Monomers			3	1	3	1/2	Iopamiron, Omnipaque, Optiray, Iomeron, Proscope, Imagenil
Ionic Dimer		Na ⁺ or *MG ⁺	6	2	3	1/2	Hexabrix
Nonionic Dimers			6	1	6	1/4	Isovist (Visipaque)

*MG⁺ : meglumine

*1995. 9. 30 Isovist 280 stopped to sale

ては 5 ml/kg 以下もしくは総投与量 100 ml 以下が挙げられる。新生児や乳児では 4 ml/kg、場合によっては 5 ml/kg まで使用する。しかし生後 1 週間以内の新生児に対する投与はなるべく避けた方がよい。

造影剤投与にあたり常にその使用によるリスクベネフィットを考えることが必要で、副作用のリスクがあまりに高い場合は造影剤を使用しないで検査を行うか、他の検査で代替する。近年の臨床調査で、非イオン性造影剤の急性の副作用は 0.7²⁾ ~ 3.1¹⁾ %、遅発性の副作用は 4.5³⁾ ~ 8.0⁴⁾ %、若年者に限ると各々 1.9⁵⁾ ~ 7.7⁶⁾ %、6.2⁵⁾ ~ 6.7⁷⁾ % と報告されている。低浸透圧になり急性の副作用が減少した一方で遅発性の副作用が目立っており、その頻度も少なくない。Table 2、Table 3 に小児、成人を対象とする非イオン性造影剤投与における重篤な急性の副作用および遅発性副作用を示した。また、Table 4 に若年者のみを対象とする同様のデータを示す。造影剤投与における重篤な副作用は少ないものの皆無ではなく、特に小児においては遅発性副作用の中に重篤な副作用が含まれており、外来患者における造影剤使用後の遅発性副作用への対処が大切である。

造影剤投与後の重篤な急性の副作用(呼吸困難、血圧低下、心停止、意識消失)の危険因子としては、気管支喘息、イオン性造影剤の使用、造影剤に対する副作用の既往歴、心臓病が挙げられ、それぞれ危険因子を持たない患者の 10.1 倍、5.6 倍、4.7 倍、3.0 倍の危険率を有する⁷⁾。一方、若年者に対する急性の副作用の危険因子は気管支喘息、造影剤に対する副作用の既往歴である⁵⁾。従って、主治医と造影検査担当医師は造影剤使用時の危険因子について熟知したうえで検査を施行しなければならない。そのためには、造影検査の前に一度添付文書をよく読んでから行うことが望ましい。医薬品を使用するにあたり添付文書に記載された注意事項に従わずに使用する場合は、確かな理由をもって使用することが近年求められている。1996年1月には麻酔薬を添付文書の注意事項に従わずに使用し医療事故が発生して、医師の過失が認められた最高裁判決があった。たとえ医療慣行に従って行った医療行為であっても医療水準に基づいた注意義務を尽くしたものではないとされた。造影剤の添付文書も改訂を重ね現在は、①ヨード過敏症の既往歴のある患者、②重篤な甲状腺疾患のある患者に対しては禁忌(投与しない)

Table 2. Incidence of acute adverse reactions to intravenous x-ray contrast media (severe cases)

	Ionic Contrast Media (169,285 cases)		Nonionic Contrast Media (168,363 cases)	
Palpitation	0.20%	(340)	0.06%	(109)
Facial Edema	0.11%	(187)	0.01%	(15)
Rigor/shivering	0.09%	(159)	0.03%	(45)
Dyspnea	0.17%	(288)	0.04%	(63)
Sudden drop-in blood pressure	0.10%	(175)	0.01%	(21)
Cardiac arrest	0.00%	(7)	0.00%	(1)
Loss of consciousness	0.02%	(30)	0.00%	(4)

modified reference¹³

Table 3. Incidence of late adverse reactions to intravenous x-ray contrast media

Headache	2.60%	Chills	0.40%	Arm pain	0.10%
Rash	2.40%	Chest discomfort	0.40%	Low back pain	0.10%
Itching	1.90%	Vomiting	0.30%	Sneezing	0.05%
Nausea	1.60%	Urticaria	0.20%	Sore throat	0.05%
Dizziness	0.90%	Palpitation	0.20%	Shivers	0.05%
General fatigue	0.70%	Parotid pain	0.20%	Hypouresis	0.05%
Abdominal pain	0.50%	Sleepiness	0.10%	Nosal bleeding	0.05%
Irritated throat	0.40%	Cough	0.10%	Fever	0.05%

modified reference⁴¹

Table 4. Incidence of adverse reactions to intravenous x-ray contrast media in the patients under 19 yo

	Acute reaction	Late reaction
Swelling of the eyelids	1 (0.31%)	4 (1.2%)
Redness of the eyes	—	1 (0.31%)
Congested nose	1 (0.31%)	2 (0.62%)
Sneezing	1 (0.31%)	1 (0.31%)
Limited urticaria	—	2 (0.62%)
Swelling of the injected arm	—	1 (0.31%)
Nausea	—	2 (0.62%)
Vomiting	—	1 (0.31%)
Headache	—	2 (0.62%)
Sensation of warmth	2 (0.62%)	—
Nature of reaction not reported	1 (0.31%)	—
Urticaria	—	1 (0.31%)
Edema of face	—	2 (0.62%)
Dyspnea	—	1 (0.31%)
Total	6 (1.9%)	20 (8.5%)

modified reference⁵¹

となっており、①一般状態の極度に悪い患者、②気管支喘息のある患者、③重篤な心障害、肝障害、腎障害、急性膵炎のある患者、④マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、テタニー、褐色細胞腫のある患者に対しては原則禁忌となっている。その他慎重投与例や併用薬との相互作用の注意が必要である。禁忌患者に対して造影検査は施行せず単純検査で置き換える、もしくは他の検査を行うことが望まれる。原則禁忌患者に対しては症例毎の検討が必要で、主治医と検査担当医が密に連絡をとりあって造影検査に臨み、造影剤使用が必要と判断した場合は、副作用対策を整えたくて検査を施行することが好ましい。原則禁忌症例に対し軽率に造影検査を行ったり、反対に無条件に造影検査を中止することは避けるべきである。検査時の問診の手間を省くために問診用紙を用意する施設も増えている。また、透析を行っている腎機能障害患者に対しては造影検査後に透析を行うようにすれば、一回の血液透析で70～80%の造影剤が体内から除去される。

小児への造影剤投与の適応に関しては成人に準ずるが、安全性についての基準は確立していないので全例で慎重投与が必要で、必要最小限の造影剤使用が望ましい。

予備テストについては、現在も予備テストを施行している施設が散見される。日本医学放射線学会のヨード造影剤予備テストの妥当性について検討する委員会が、今までの報告と日本における大規模な副作用調査の結果をまとめ、予備テストは有用性に乏しいと報告している^{8,9)}。予備テストの施行よりも重篤な副作用に対する適切な処置を迅速に行えるかどうかの方が重要である。

他に、造影剤使用時の血管外漏出は、小児に多く見られる合併症で造影剤の急速静注を行うX線CTで増加している。注意点としては、翼状針ではなくテフロンカテーテルを使用する、長期留置針は使用しない、足背、手背、足首、手首などの皮下の可動性の少ない部位はなるべく避ける、等の注意が必要である。造影剤血管

外漏出の治療は一定していないが、漏出部位を心臓より高くする。湿布については、直接濡れたタオル等を皮膚に当てず、ビニールなどで包んで治療することが大切である。冷湿布、温湿布のどちらが効果的かは結論がでていない。

3) 新しい造影剤の展望

今後の尿路血管造影剤の動向としては、X線造影剤では現時点で新しい造影剤の具体的な開発はなく、当分の間は市販されている造影剤が使用されていくと思われる。一方、MRIでは肝細胞に取り込まれるものと、クッパー細胞に取り込まれるものの2種類の肝特異性造影剤が臨床治験中である。特にクッパー細胞特異性造影剤は1997年9月に市販された。両者とも、肝腫瘍の検出率と質的診断の向上が期待されるとともに、肝細胞障害とクッパー細胞障害の程度を分離して評価できる可能性がある。ラットを使用した研究では、放射線障害モデル¹⁰⁾、肝移植後の急性の拒絶反応モデル¹¹⁾、びまん性肝疾患モデル¹²⁾でそれらの可能性が示唆されており、今後の臨床における有用性が期待できる。他には血管内造影剤の開発が進行中である。この造影剤は長く血管内にとどまることにより血管系の描出を良好にしたり、種々の病態における血管の透過性の計算をしたり^{13,14)}、炎症性疾患¹⁵⁾や腫瘍¹⁶⁾等の病変の活動性の評価が可能で、次代の造影剤として期待できる。他に臓器特異性造影剤の開発、腫瘍特異性造影剤の開発が行われている。

最後に超音波の造影剤については、肺血管床を通過する造影剤の市販が目前となっている。この造影剤は経静脈性に動脈の血流信号の振動の増幅が可能で、特に血管の狭窄性病変や腫瘍の血流の評価に有用である¹⁷⁾。また、低血流の血管では血流以外の組織の運動(クラッタ)との鑑別のために高調波信号を用いて信号処理を行うハーモニックイメージングと造影剤との併用による血流検出の向上が期待される。一方で、造影剤の使用は超音波の大きな特徴である非侵襲性が失われること、検査時間が長くなること、

一定の時間に多くの部位を検査できないため検査部位が限られること等の欠点もあり、使用に際しては適応と目的を明確にして行うべきである。

おわりに

尿路血管造影剤の進歩、現況の分析、問題点について述べた。また、最近市販された新しいMRI造影剤と、現在開発中、臨床治験中もしくは臨床治験を終え近々市販されるMRI造影剤、超音波造影剤の動向について現況をまとめた。造影剤の使用にあたり適応と投与する用量に注意し、救急体制を整えて検査を行うことを再度強調したい。

●文献

- 1) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al : Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990 ; 175 : 621-628.
- 2) Wolf G, Arenson R, Cross A : A prospective trial of ionic versus nonionic contrast agents in routine clinical practice : comparison of adverse effects. *AJR* 1989 ; 152 : 939-944.
- 3) Beyer-Enke SA, Zeitler E : Late adverse reactions to non-ionic contrast media : a cohort analytic study. *Eur Radiology* 1993 ; 3 : 237-241.
- 4) H Yoshikawa : Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 1992 ; 183 : 737-740.
- 5) Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L : Late and acute adverse reactions to iohexol in a pediatric population. *Pediatr Radiol* 1995 ; 25 : 350-352.
- 6) Jacobsson BF, Jorulf H, Kalantar MS, et al : Nonionic versus ionic contrast media in intravenous urography : clinical trial in 1,000 consecutive patients. *Radiology* 1988 ; 167 : 601-605.
- 7) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al : Full-scale investigation into adverse reaction in Japan.-risk factor analysis- *Invest Radiol* 1991 ; 26 : S33-36.
- 8) Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, et al : Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan : evaluation of pretesting. *Radiology* 1991 ; 178 : 363-367.
- 9) 山口昂一, 片山 仁, 小塚隆弘, 他 : ヨード造影剤予備テストの妥当性について検討する委員会 -委員会報告-. *日本医放会誌* 1989 ; 49 : 1439-1444.
- 10) Clement O, Muhler A, Vexler VS, et al : Evaluation of radiation-induced liver injury with MR imaging : comparison of hepatocellular and reticuloendothelial contrast agents. *Radiology* 1992 ; 185 : 163-168.
- 11) Muhler A, Freise CE, Kuwatsuru R, et al : Acute liver rejection: evaluation with cell-directed MR contrast agents in a rat transplantation model. *Radiology* 1993 ; 186 : 139-146.
- 12) Kuwatsuru R, Brasch RC, Muhler A, et al : Definition of liver tumors in the presence of diffuse liver disease : comparison of findings at MR imaging with positive and negative contrast agents. *Radiology* 1997 ; 202 : 131-138.
- 13) Shames DM, Kuwatsuru R, Vexler V, et al : Measurement of capillary permeability to macromolecules by dynamic magnetic resonance imaging : a quantitative noninvasive technique. *Magn Reson in Med* 1993 ; 29 : 616-622.
- 14) Kuwatsuru R, Shames DM, Muhler A, et al : Quantification of tissue plasma volume in the rat by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson in Med* 1993 ; 30 : 76-81.
- 15) Brasch RC, Berthezene Y, Vexler V, et al : Pulmonary oxygen toxicity : demonstration of abnormal capillary permeability using contrast-enhanced MRI. *Pediatr Radiol* 1993 ; 23 : 495-500.
- 16) Cohen FM, Kuwatsuru R, Shames DM, et al : Contrast-enhanced magnetic resonance imaging estimation of altered capillary permeability in experimental mammary carcinoma after x-irradiation. *Invest Radiol* 1994 ; 29 : 970-977.
- 17) 平井都始子, 吉川公彦, 大石 元, 他 : 超音波造影剤SH/TA-508の四肢・骨盤領域における有用性の検討. *脈管学* 1996 ; 36(1) : 21-33.