

原著論文

## 小児心血管造影におけるiopromideの使用経験

三沢正弘, 佐藤良行, 原 光彦, 唐澤賢祐  
能登信孝, 住友直方, 岡田知雄, 原田研介

日本大学医学部 小児科

### Use of Non-ionic Contrast Medium, Iopromide (Proscope® 370), in Pediatric Cardiovascular Angiography

Masahiro Misawa, Yoshiyuki Sato, Mitsuhiko Hara, Kensuke Karasawa,  
Nobutaka Noto, Naokata Sumitomo, Tomoo Okada, Kensuke Harada

Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

**Abstract** The purpose of this study was to determine the safety and usefulness in cardiovascular angiography with a non-ionic contrast medium, iopromide (Proscope® 370). From July 1996 to June 1997, 78 children were examined. Although heart rate, left ventricular end-diastolic pressure before and after contrast medium injection were statistically different, iopromide did not result in severe hemodynamic change or marked inhibitory action on cardiac contraction. The overall rate of acute adverse reaction was 5.0% (4 of 78 patients). No late adverse reaction was detected. In conclusion, non-ionic contrast medium, iopromide is safe and useful in pediatric cardiovascular angiography.

**Keywords** *Iopromide, Cardiovascular angiography, Adverse reaction, Contrast medium*

#### はじめに

心血管造影に用いられる造影剤は、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おり、非イオン性モノマー造影剤が開発され、急性の副作用は著明に改善した<sup>1,2)</sup>。小児科領域、特に乳幼児での心血管造影では、体重増加不良による低体重、心不全の合併や、複雑心奇形の合併のため1回の検査で頻回の造影を必要とする場合も多く、造影剤の使用量に対する配慮が常に必要である<sup>3)</sup>。今回、非イオン性モノ

マー造影剤のiopromide (Proscope® 370) の小児心血管造影における安全性と有用性について検討したので報告する。

#### 対象

1996年7月から1997年6月の期間に当科で心血管造影を施行した126例の内、計78例(男児42例・女児36例)を対象とした。心血管造影施行症例の内、重症の呼吸器、肝、腎、甲状腺、アレルギー疾患を有する症例、48時間以内のヨード造影剤使用症例、心不全増悪等により安全性

原稿受付日：1999年6月1日、最終受付日：2000年4月12日

別刷請求先：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部小児科 三沢正弘

の評価が困難な症例は対象から除外した。除外された48症例は、先天性心疾患39例（術前25例、術後14例）、先天性心疾患以外9例（川崎病4例、肺分画症2例、肥大型心筋症1例、原発性肺高血圧症1例、骨肉腫1例）であった。

患児の年齢は日齢17から18歳で、平均5.5歳であった。

対象疾患は、先天性心疾患が術前33例・術後33例の計66例、先天性心疾患以外が川崎病6例・その他6例の計12例であった。対象をTable 1, 2に示した。

## 方法

前投薬は、5歳以下の症例では、塩酸プロメタジン(1 mg/kg, 筋注)、塩酸ペチジン(1 mg/kg, 筋注)、チアミラールナトリウム(10mg/kg, 注腸)を併用し、6歳以上の症例では、ニトラゼパム(5 mg/dose)、塩酸ペチジン(1 mg/kg, 筋

Table 1. Congenital heart disease of the patients

Non operated	
VSD	16
ASD	6
ASR	2
PDA	2
TOF	1
Others	6
total	33
Operated	
VSD	8
TOF	7
PA	4
CoA	3
DORV	3
TAPVR	1
Others	7
total	33

VSD : ventricular septal defect

ASD : atrial septal defect

TOF : tetralogy of Fallot

ASR : aortic stenosis and regurgitation

PDA : patent ductus arteriosus

PA : pulmonary atresia

CoA : coarctation of the aorta

DORV : double-outlet of right ventricle

TAPVR : total anomalous pulmonary venous return

注)を併用した。術中の状態によりジアゼパム、塩酸ケタミンを追加投与した。

心血管造影施行にあたり、静脈ラインを確保した。輸液投与量は維持輸液量を原則とし、患児の状態により適宜増減した。

初回の心血管造影の前・30秒後・1分後・3分後に、心拍数・血圧・酸素飽和度を測定した。同時に心機能の評価として、左室造影後に左室収縮期圧・拡張末期圧、右室造影後に右室収縮期圧・拡張末期圧、大動脈造影後に大動脈収縮期圧・拡張期圧を測定した。

各種の血液・生化学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総ビリルビン、直接ビリルビン、血清総蛋白、血清アルブミン、血清尿素窒素、血清クレアチニン、AST、ALT、LDH、アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、CPK、CPK-MB、Na、K、Cl、血清総コレステロール、トリグリセライド）を心血管造影の前後7日以内に施行し、比較検討した。また、年齢別に、1ヵ月未満、1ヵ月以上12ヵ月未満、1~6歳、7~12歳、12歳以上に分けて以上の項目について検討した。

造影能は、コントラストと診断の容易さについて、1) コントラストが良く診断が容易なもの、2) コントラストはやや劣るが診断は比較的容易なもの、3) コントラストは劣るが診断が可能なもの、4) コントラストは不良で診断不能の4段階に分類し、複数の当科循環器医師が判定した。

また、心血管造影施行時の医師の観察（体動

Table 2. Disease of the patients without congenital heart disease

Kawasaki disease	6
myocarditis	1
PFO	1
renovasucular hypertension	1
ALL	1
dilated cardiomyopathy	1
immotile cilia syndrome	1
total	12

PFO : patent foramen ovale

ALL : acute lymphocytic leukemia

や表情の変化など)を含めた造影剤投与後3日以内の有害事象の内、心血管造影の施行が直接の原因と考えられた反応を副作用とし、その有無について検討した。遅発性副作用については、心血管造影施行後の入院期間中(通常3日間)の経過観察において異常の有無を確認した。

造影剤使用にあたり、造影前に患児の保護者より承諾書を得た。

測定値は原則として平均値±標準偏差で示し、正規性の確認できなかった項目については中央値を示した。統計処理には、repeated-measurementsの分散分析を行い、時点間で有意差がみられた場合、造影前との有意差の検定をpaired-t検定により行い、多重性の調整にはBonferroniの方法を用いた。危険率5%未満を有意とした。

結果

造影部位は、左室造影28例、右室造影24例、大動脈造影8例であった(Table 3)。造影剤投与量は中央値で1.2ml/kg(0.3~1.9ml/kg)、投与速度は中央値で1.0ml/kg/sec(0.2~1.9ml/kg/sec)であった(Table 4, 5)。

心拍数は、造影前104±20/分、造影30秒後

109±19/分、1分後102±19/分、3分後102±20/分であり、造影前後で有意の変化を認め、造影前と30秒後で有意差を認めたが、造影前値と以後の値では有意差は認めなかった(Fig. 1)。造影部位別には、左室造影(造影前99±24/分、造影30秒後106±23/分、1分後98±23/分、3分後97±23/分)で有意の変化を認め、造影前と30秒後で有意差を認めた(Fig. 2)。右室造影(造影前107±20/分、造影30秒後109±14/分、1分後103±15/分、3分後103±15/分)と大動脈造影(造影前113±19/分、造影30秒後116±22/分、1分後112±21/分、3分後111±21/分)では各時点での有意差は認めなかった。

左室造影症例(n=28)で測定された左室収縮期圧/拡張末期圧は、中央値で造影前104/10mmHg、造影30秒後107/12mmHg、1分後109/12mmHg、3分後107/12mmHgと変化した。左室拡張末期圧で造影前後の有意の変化を認め、造影前と30秒後、1分後、3分後で有意差を認めた(Fig. 2)。

右室造影症例(n=24)では、収縮期圧/拡張末期圧が、中央値で造影前31/6mmHg、造影30秒後36/8mmHg、1分後37/8mmHg、3分後39/9mmHgと変化した。各時点での有意差は認め

Table 3. Portion of angiography

LV	28
RV	24
Ao	8
total	60

LV: left ventricle  
RV: right ventricle  
Ao: aorta

Table 4. Injected amount (bolus) of contrast media

Age of patients	Injected amount(ml/kg)	Body weight(kg)
	Median (Range)	Median (Range)
<1m(n=2)	(1.4~1.6)	(2.9~3.1)
1m~12m(n=10)	1.3(1.0~1.9)	5.4(3.1~8.7)
1y~6y(n=45)	1.2(0.3~1.7)	13.3(6.6~22.6)
7y~12y(n=12)	0.9(0.5~1.4)	34.0(17.4~47.8)
>12y(n=9)	0.8(0.5~0.9)	45.0(34.7~61.0)
Total(n=78)	1.2(0.3~1.9)	14.7(2.9~61.0)

Table 5. Injected amount (bolus) of contrast media

chamber/vessel	Injected amount	
	(ml/kg)	(ml/sec)
	Median (Range)	Median (Range)
RV(n=24)	1.2(0.8~1.7)	12.0(5.0~25.0)
LV(n=28)	1.0(0.3~1.9)	16.0(6.0~25.0)
Aorta(n=8)	1.2(0.9~1.6)	10.0(5.0~18.0)

RV: right ventricle  
LV: left ventricle

なかった。

大動脈造影症例(n=8)でも、収縮期圧/拡張期圧が、中央値で造影前87/52mmHg、造影30秒後98/54mmHg、1分後101/60mmHg、3分後101/60mmHgと変化した。各時点での有意差は認めなかった。

造影剤の直接の影響によると思われる不整脈や心電図上のST-T変化は認められなかった。また、肺高血圧症合併例では肺高血圧の増悪は

認めなかった。

1歳から6歳の症例において、赤血球数(造影前 $468 \times 10^4 \pm 44 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、造影後 $434 \times 10^4 \pm 39 \times 10^4 / \mu\text{l}$ )、血小板数(造影前 $34 \times 10^4 \pm 12 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、造影後 $30 \times 10^4 \pm 10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ )、ヘモグロビン値(造影前 $12.8 \pm 1.4 \text{g/dl}$ 、造影後 $11.7 \pm 1.1 \text{g/dl}$ )、ヘマトクリット値(造影前 $38 \pm 4\%$ 、造影後 $35 \pm 3\%$ )は、造影前後で有意の減少を認めた。また、1歳から6歳の症例では、尿素

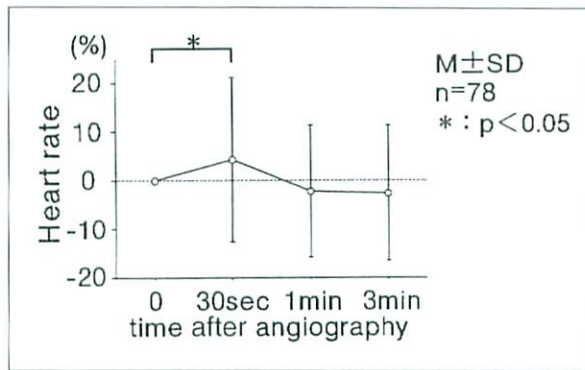


Fig.1 Heart rate following bolus injection of the contrast media (n=78)

Percent changes of each parameter have statistic difference between pre and post angiography. Statistical analysis was made on the basis of repeated-measures ANOVA and Bonferroni method with  $p < 0.05$  considered statistically significant.

M±SD : mean ± standard deviation

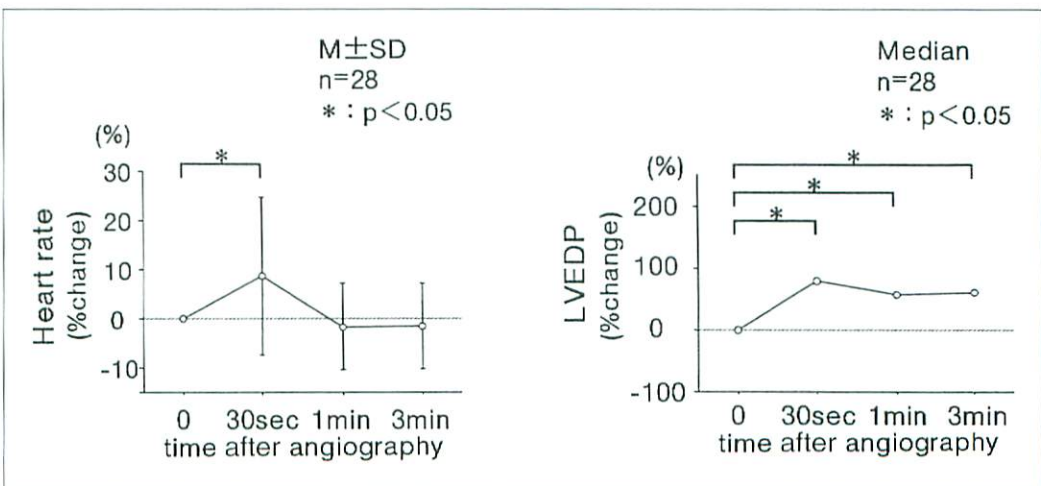


Fig.2 Heart rate and LVEDP following bolus injection of the contrast media (n=28)

Percent changes of each parameter have statistic difference between pre and post left ventricular angiography. Statistical analysis was made on the basis of repeated-measures ANOVA and Bonferroni method with  $p < 0.05$  considered statistically significant.

LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure

M±SD : mean ± standard deviation

窒素（造影前 $12.4 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$ ，造影後 $9.1 \pm 4.1 \text{ mg/dl}$ ），血清総蛋白（造影前 $6.9 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ ，造影後 $6.5 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$ ），血清アルブミン（造影前 $4.8 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ ，造影後 $4.3 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ ）でも，造影前後で有意の減少を認めた。

白血球数やその他の生化学検査では，造影前後での有意の変化は認めなかった。また，全年齢を通じて有意差を認めた血液・生化学的検査

項目はなかった（Table 6）。

副作用は4例（5.0%）に認められた（Table 7）。いずれも造影直後に出現し，一過性でステロイド剤投与等により改善した。心血管造影施行後の入院期間中（通常3日間）の経過観察において，遅発性副作用は認められなかった。

造影能は，1. コントラストが良く診断が容易（17例，22%），2. コントラストはやや劣る

Table 6. Laboratory data

	Pre-angiography	Post-angiography
WBC ( $/\mu\ell$ )	$8200 \pm 3340$	$8120 \pm 3100$
RBC ( $\times 10^4/\mu\ell$ )	$473 \pm 65$	$442 \pm 66$
Hb. (g/dl)	$13.4 \pm 1.7$	$12.4 \pm 1.8$
Ht. (%)	$39.8 \pm 5.3$	$37.6 \pm 5.3$
Platelets ( $\times 10^4/\mu\ell$ )	$32.9 \pm 11.8$	$28.6 \pm 10.4$
Serum bilirubin (mg/dl)	$10.2$ (~1m.o.)	$8.2$ (~1m.o.)
	$0.48 \pm 0.22$ (1m.o.~)	$0.61 \pm 0.43$ (1m.o.~)
Direct bilirubin (mg/dl)	$0.66$ (~1m.o.)	$0.94$ (~1m.o.)
	$0.28 \pm 0.13$ (1m.o.~)	$0.28 \pm 0.19$ (1m.o.~)
Serum protein (g/dl)	$6.8 \pm 0.7$	$6.3 \pm 0.7$
Albumin (g/dl)	$4.8 \pm 0.4$	$4.3 \pm 0.4$
BUN (mg/dl)	$13.2 \pm 5.0$	$10.9 \pm 4.9$
Cr (mg/dl)	$0.4 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.2$
AST (IU/l)	$21 \pm 9$	$24 \pm 12$
ALT (IU/l)	$8.6 \pm 4.9$	$8.5 \pm 5.2$
LDH (IU/l)	$550 \pm 264$	$555 \pm 238$
ALP (IU/l)	$474 \pm 195$	$410 \pm 163$
$\gamma$ -GTP (IU/l)	$13 \pm 5$	$11 \pm 8$
CPK (IU/l)	$88 \pm 39$	$112 \pm 81$
CPK-MB (IU/l)	$18 \pm 9$	$26 \pm 16$
Na (mEq/l)	$139 \pm 3$	$138 \pm 3$
K (mEq/l)	$4.3 \pm 0.6$	$4.3 \pm 0.5$
Cl (mEq/l)	$103 \pm 4$	$102 \pm 4$
Serum total cholesterol (mg/dl)	$138 \pm 59$	$133 \pm 13$
Triglyceride (mg/dl)	$74 \pm 28$	$85 \pm 31$

Table 7. Side effect of contrast media

case	symptom of reaction	age	sex	disease of the patient	portion of angiography
1	urticaria, wheeze, hyperemic conjunctiva	13	M	ASD	LV
2	wheeze	4	F	VSD	LV
3	nausea	6	F	KD	LV
4	urticaria	16	F	ASD (operated)	RV

ASD : atrial septal defect VSD : ventricular septal defect

KD : Kawasaki disease RV : right ventricle LV : left ventricle

が診断は比較的容易(61例, 78%)で全例を占め、3. コントラストは劣るが診断が可能な症例、および4. コントラストは不良で診断不能であった症例は認めなかった。

## 考 察

非イオン性造影剤は、イオン性造影剤に比べ、心筋収縮力をはじめ心機能に与える影響は少ないといわれている<sup>4,5)</sup>。右心系・左心系を問わず、造影剤の浸透圧による血管拡張作用・循環血液量増加作用のため、心拍数は増加することが多く<sup>6,7)</sup>、Na塩が心筋収縮力を抑制するため、造影後の拡張末期圧の上昇と収縮期圧の低下を生じるといわれている<sup>8-10)</sup>。今回の検討では、心拍数・左室拡張末期圧は造影後に上昇し、統計学的には有意の変化を示したが、いずれもその程度は軽度であり、臨床的には問題にはならず、血行動態的には大きな影響はないと考えられた。

一方、左室収縮期圧の低下は認めず、造影後に上昇傾向を認め、iopromideの心筋収縮力の抑制作用は弱いと思われ、血行動態への影響は少ないと思われた。

成人症例では、iopromideの投与後に血流速度低下による心筋内微少循環障害からの虚血性変化の可能性を示唆する報告がある<sup>11)</sup>。今回は、血流速度は検討していないが、不整脈や心電図上のST-T変化は出現せず、iopromideによる明らかな虚血性変化は認められなかった。

腎機能への影響については、Kavukcuらがその安全性を報告している<sup>12)</sup>が、今回も血液検査でみる限りは明らかな障害は認められなかった。

血液検査における赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・血小板数・血清尿素窒素・血清総蛋白・血清アルブミンの有意の変化は、いずれも減少傾向を示しており、出血・採血の影響、輸液による希釈、若干の絶食期間が関与している可能性が考えられた。しかし、それらの変化に対する処置は不要であり、造影剤に由来する病的な変化とは考えられなかった。

造影剤の副作用には様々な因子が関与しているが、その要因として高浸透圧による副作用が重視されている。浸透圧の低下のために、1) イオン性であった造影剤の側鎖を非イオン性に改良する(iohexol “オムニパーク”, iopamidol “イオパミロン”など)、2) 二つのベンゼン環を結合し一分子にする、すなわち一分子の造影剤に結合するヨウ素を従来の2倍の6個にする(ioxaglate “ヘキサブリックス”など)などの手法が用いられている。Iopromideは、非イオン性であると同時にベンゼン環のC-5位に低分子置換基としてメトキシ酢酸を導入し、低浸透圧となっている。急性副作用の頻度は従来の非イオン性造影剤とほぼ同様であった<sup>1,13-16)</sup>。また、非イオン性造影剤でも遅発性の副作用を認めることがある<sup>17)</sup>が、今回の検討では明らかな遅発性の副作用は認められず、比較的安全と考えられた。

造影能は、過去に使用していた非イオン性造影剤と比較して同等であり、良好と判定された。造影能は、造影剤の単位容積内に含まれるヨード含有量に比例するが、iopromideのヨード含有量は370mgI/mlと十分な含有量を有しており、良好な造影能が得られていると考えられた。

以上の結果より、iopromideは小児の心血管造影に有用であり、比較的安全と考えられた。

## まとめ

Iopromideの小児心血管造影における安全性と有用性を検討した。1996年7月から1997年6月に当科で心血管造影を施行した78例を対象とした。心血管造影の前後で、心拍数、左室拡張末期圧、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、血清アルブミン、血中尿素窒素で有意の変化を認めた。しかし、以上の心拍数、圧測定値、血液・生化学的検査値の変化に対する処置は不要であり、臨床的には問題にはならず、血行動態的に大きな影響はないと考えられた。

一過性の急性の副作用を4例(5.0%)に認めた。

血行動態への影響は小さく、心筋収縮力の抑制作用は弱いと思われた。

Iopromideは、小児の心血管造影に有用であり、比較的安全と考えられた。

### ●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) 門間和夫, 中澤 誠 : 造影剤の心臓血管作用, 各種造影剤の比較. *心臓* 1974 ; 6 : 1011-1018.
- 3) 大塚正弘, 能登信孝, 住友直方, 他 : 小児の心血管造影におけるイオキサゲル酸 (ヘキサブリックス320) の使用経験. *小児内科* 1989 ; 21 : 949-953.
- 4) Bettmann MA, Higgins CB: Comparison of an ionic with a nonionic contrast agent for cardiac angiography. Result of a multicenter trial. *Invest Radiol* 1985 ; 20 : s70-74.
- 5) Higgins CB, Sovak M, Schmidt WS, et al : Direct myocardial effects of intracoronary administration of new contrast materials with low osmolality. *Invest Radiol* 1980 ; 15 : 39-46.
- 6) Tonkin ILD : A double-blind randomized clinical study of the use of Hexabrix in pediatric angiocardiology. *Invest Radiol* 1984 ; 19 : s344-349.
- 7) 富田 齊, 相羽 純, 里見元義, 他 : 新しい低浸透圧造影剤 ioxaglate (Hexabrix320) の使用経験. *小児科臨床* 1988 ; 41 : 1385-1390.
- 8) Gootman N, Rudolph AM, Buckley NM : Effects of angiographic contrast media on cardiac function. *Am J Cardiol* 1970 ; 25 : 59-65.
- 9) Wolf GL : A double-blind clinical comparison of the electrophysiologic adverse effects of Hexabrix and Renografin-76. *Invest Radiol* 1984 ; 19 : s328-332.
- 10) Svenson RH : Comparison of the hemodynamic effects of Hexabrix and Renografin-76 following left ventriculography and coronary arteriography. *Invest Radiol* 1984 ; 19 : s333-334.
- 11) Bach R, Jung F, Scheller B, et al : Influence of a non-ionic radiography contrast medium on the microcirculation. *Acta Radiologica* 1996 ; 37 : 214-217.
- 12) Kavukcu S, Tavit V, Fadiloglu M, et al : Urinary enzyme changes in children undergoing cine-angiographic evaluation using iopromide. *International Urology and Nephrology* 1995 ; 27 : 131-135.
- 13) Wolf GL, Arenson RL, Cross AP : A prospective trial of ionic versus nonionic contrast agents in routine clinical practice. *AJR* 1989 ; 152 : 939-944.
- 14) Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L : Late and acute adverse reactions to iohexol in a pediatric population. *Pediatr Radiol* 1995 ; 25 : 350-352.
- 15) Jacobsson BF, Jorulf H, Kalantar MS, et al : Nonionic versus ionic contrast media in intravenous urography : clinical trial in 1000 consecutive patients. *Radiology* 1988 ; 167 : 601-605.
- 16) Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L : Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiologica* 1995 ; 36 : 72-76.
- 17) Yoshikawa H : Late adverse reaction to nonionic contrast media. *Radiology* 1992 ; 183 : 737-740.