

## イオン性造影剤, 非イオン性造影剤の副作用に関する 臨床検討 (第1報)

梶原 康正, 今井 茂樹, 宗盛 修, 相馬 孝, 亀井 健, 井上久和子,  
西下 創一, 藤原 洋子\*, 藤原 君子\*

川崎医科大学附属病院では1986年8月より血管造影検査・排泄性尿路造影検査・CT造影検査には, 非イオン性低浸透圧水溶性有機ヨード造影剤の使用を開始している。

それ以前より使用していたイオン性(高浸透圧)造影剤とこの非イオン性造影剤とを, 副作用の発生頻度を中心にその安全性について検討した。

副作用の発生頻度はイオン性造影剤では1776例中16.50%で, 非イオン性造影剤では1588例中2.20%であり, 約1/7と著明な減少をみている。全国集計でもほぼ同様の傾向が得られている。

しかし, 非イオン性低浸透圧造影剤も水溶性有機ヨード造影剤であるという本質には変わりなく, 他の一般薬剤に比して高頻度の副作用の発生をみているので, 使用に際しては, その検査の必要性を十分検討するとともに, 使用量を最小限度におさえ, 副作用発生時に対する対応を十分整えた上で細心の注意で使用すべきである。(昭和63年10月27日採用)

### Clinical Survey on Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media —Ionic Contrast Media and Non-Ionic Contrast Media—

Yasumasa Kajihara, Shigeki Imai, Osamu Munemori, Takashi Soma,  
Tsuayoshi Kamei, Kuwako Inoue, Soichi Nishishita, Yoko Fujiwara\*  
and Kimiko Fujiwara\*

Iodine contrast media with a low osmotic pressure have been made available for clinical usage in our hospital since August 1986.

To contribute to the safe use of contrast media, adverse reactions to iodinated contrast media, including comparison of ionic contrast media and non-ionic low osmolar contrast media were clinically analysed.

The over-all incidence of adverse reactions in our hospital was 16.50% of 1776 cases of ionic contrast media and 2.20% of 1588 cases of non-ionic low osmolar contrast media.

However, it should be always kept in mind that the risk of side effects or severe adverse reactions including death is involved in the use of non-ionic low

川崎医科大学 放射線診断科  
〒701-01 倉敷市松島 577

\*川崎医科大学附属病院 看護部

Division of Diagnostic Roentgenology, Department of  
Radiology, Kawasaki Medical School: 577 Matsushima,  
Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan  
Nursing Department of Kawasaki Medical School  
Hospital

osmolar contrast media. (Accepted on October 27, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 15(1):72-79, 1989

**Key Words** ① Adverse reaction of contrast media ② Ionic contrast media  
③ Non-ionic low osmolar contrast media

## はじめに

従来から行われている経静脈性腎盂造影，血管造影などの各種造影検査法の症例数が増加するとともに，近年の computed tomography (CT) などに代表される新しいX線検査法の導入により画像診断面では目ざましい進歩がみられている。これに伴い水溶性有機ヨード造影剤を使用する頻度は著しく増加し，またその1回使用量も増加する傾向にある。

しかし，従来より使用されているいわゆる第2世代の造影剤である Amidotrizoic acid (ウログラフィンなど)，Iothalamic acid (コンレイなど)，Iodamide (コンラキシンLなど)などのイオン性（高浸透圧）ヨード造影剤は，レントゲン写真上での造影能の面からは十分に満足できるものではあるが，ヨード製剤であるためヨード過敏症としての副作用が出現することに加え，その高浸透圧であることなどによる種々の副作用を経験することが少なくはなかった。通常の日常診療で経験する副作用としては，蕁麻疹・悪心，ときに嘔吐などの比較的軽症なものが多く，特別な処置を必要とする重症なものはごく少ない。しかし，軽度なものでも検査を中止したり，不満足な造影で終了せざるを得ない場合もあり，日常診療に支障をきたしたこともあった。

このような状況のときに第3世代の造影剤として，副作用が少ないとされている非イオン性水溶性有機ヨード造影剤，Iopamidol (イオパミロン300など)，Iohexol (オムニパーク300など)などが，相次いで開発され発売された。川崎医科大学附属病院においても昭和61年8月よりその発売と同時にこの非イオン性造影剤の使用を開始している。

以前より使用しているイオン性造影剤とこの新しい非イオン性造影剤とを副作用の発現頻度

を中心に安全性について比較検討したので報告する。

## 対象および方法

### 1) 対象

昭和61年9月より昭和62年4月までに川崎医科大学附属病院において排泄性腎盂造影，もしくは造影CT検査を目的として，経静脈性に水溶性有機ヨード造影剤（イオン性および非イオン性）を投与された2074例を中心に，60年1月より61年8月までに，イオン性造影剤を使って行った排泄性腎盂造影の1290例を加えて，イオン性造影剤1776例，非イオン性造影剤1588例，合計3364例について検討した。

造影検査による手技上の問題より発生する合併症と，造影剤による副作用とを分離して考えることが困難なこともある動脈造影検査は，今回の検討から除き，純粋に造影剤による副作用のみを検討するために，末梢静脈より投与した症例のみに対象を限定した。選択的静脈造影検査も除外した。副作用の発生機序が異なるとされている経静脈性胆道造影検査も対象外とした。

### 2) 方法

昭和61年9月から昭和62年4月までの2074例については，造影剤副作用調査委員会（委員長 片山 仁 順天堂大学教授）の副作用調査表を用いて全国統一調査の一部として記入検討した。

年齢・性別・体重・造影剤使用歴の有無およびその際の副作用発現の有無，アレルギー歴の有無およびその内容，主な基礎疾患，施行検査の種類，使用造影剤の種類，注入部位，注入法，投与量，ヨード過敏症テスト施行の有無およびその反応，副作用の有無，その発現時期，症状とその程度，副作用の転帰について調査記入した。

60年1月より61年8月までのイオン性造影剤による排泄性腎盂造影1290例については、ほぼ同様の内容が以前から整理記録されているので、その記録を中心に必要に応じて患者カルテを検索し調査した。

## 結 果

この期間に経静脈性造影剤として使用した造影剤は、イオン性造影剤としてはウログラフイン60%(日本シェーリング社)、非イオン性造影剤としてはイオパミロン300(日本シェーリング社)が大部分である。

### 1) 副作用発現頻度

全体としての副作用発現頻度は、3364例中328例、9.75%であるが、Table 1のごとく、イオン性造影剤では16.50%、非イオン性造影剤では2.20%であり、非イオン性造影剤使用により副作用の発生頻度は1/7以下に減少している。今回の調査期間中に経験した副作用は、蕁麻疹・熱感・悪心などが大部分で、造影剤投与が原因と考えられる重篤な副作用には遭遇しなかった。

非イオン性造影剤による副作用発現頻度の減少は、造影剤副作用調査委員会による全国集計(119621例による中間報告)では約1/4となっている。

### 2) アレルギー歴と副作用発生頻度

アトピー・喘息・花粉症・薬物アレルギー(造影剤副作用を含む)・食物アレルギーなどのアレルギー歴を有する患者では、アレルギー歴のない患者に比して、イオン性造影剤、非イオン性造影剤ともに数倍の高頻度で副作用の発現をみている(Table 2)。

薬物アレルギーを有する患者では、イオン性造影剤に対しては43.6%の頻度で副作用が発現しているのに対して、非イオン性造影剤では8.1%の副作用発現をみたのみである。

非イオン性造影剤使用の1588例中で以前にイオン性造影剤使用時に蕁麻疹・悪心などの副作用が発現した患者で、非イオン性造影剤使用時には全く副作用が出なかった症例が96例の

多数にのぼった。しかし一方、以前にイオン性造影剤使用時に副作用があり、今回の非イオン性造影剤使用時にも蕁麻疹などの副作用をみたものが9例あった。全例非イオン性造影剤テストアンプルによる過敏症テストは、陰性例である。しかし、イオン性造影剤により副作用のた症例の9割以上に非イオン性造影剤では全く副作用が出なかったことは注目値する。

### 3) 造影剤使用歴と副作用発現頻度

Table 3に示すごとく、造影剤使用歴のある患者では、イオン性造影剤、非イオン性造影剤ともにごく軽度の副作用については、その発現頻度が高くなっているが、この程度の差では造影剤による副作用が感作性アレルギーであるとは言えないと考えている。

ほぼ全例に造影剤使用前にヨードテストを施行している点を考慮すれば、いわゆる感作性アレルギーとする考えはまず成立しない。

### 4) その他の調査項目別比較検討

性別副作用発現頻度は、イオン性造影剤・非イオン性造影剤ともに有意差を認めていない。

Table 1. Over-all incidence of adverse reactions

	イオン性造影剤	非イオン性造影剤
川崎医大	293/1776 (16.50%)	35/1588 (2.20%)
全国集計 (中間報告)	10429/77040 (13.53%)	1789/42581 (4.20%)

Table 2. Incidence of reactions: Effect of history of allergy

	イオン性造影剤	非イオン性造影剤
アレルギー歴あり	43.59%	8.09%
アレルギー歴なし	13.42%	1.49%

Table 3. Incidence of reactions: Effect of history of previous examinations

	イオン性造影剤	非イオン性造影剤
造影剤使用歴あり	19.08%	2.26%
造影剤使用歴なし	13.55%	2.16%

年齢別副作用発現頻度は，両造影剤ともに9歳以下の年少者では副作用発生をみず，70歳以上の高齢者では他の年齢層に比して著明な低率を示し，従来から報告されているとおり年少者，高齢者では副作用発現が低率であるとするデータに一致している。

造影CT検査では，造影剤の約半量を手圧にて急速静注した後に残りの造影剤を（全開で）点滴静注する方法をとっているが，副作用発現頻度は，最初から最後まで点滴静注で注入する排泄性腎盂造影時の副作用発現頻度と有意差を認めていない。

造影剤注入開始より副作用発現までの時間も，イオン性造影剤，非イオン性造影剤ともに注入中発現が約50%，注入終了後5分以内発現が約30%と両者の間には差がない。

発現している副作用の内訳は，両造影剤ともに悪心・熱感・かゆみ・蕁麻疹の順である。イオン性造影剤に比して非イオン性造影剤では，注入時に熱感を訴える割合がやや多くなっており，造影剤の粘稠度が非イオン性造影剤の方がやや高いのが原因ではないかと考えている。

## 考 察

### 1) 副作用の発現頻度について

造影剤の副作用発現頻度に関する調査は，海外では相当大規模な調査が行われ，報告されている。イオン性造影剤時代の調査結果として，Shehadiら<sup>1)</sup>は20万例以上の排泄性尿路造影検査の調査で4.80%の症例に何らかの副作用をみたと報告している。Ansellら<sup>2)</sup>は9.17%で何らかの反応をみたと報告している。

わが国での報告としては，木本ら<sup>3)</sup>は3000例の排泄性尿路造影で，造影剤による副作用は10.5%であったと報告しており，Katayamaら<sup>4)</sup>は選択的血管造影検査を含めた33440例のイオン性造影剤使用例のうち2523例(7.5%)に副作用の発現をみたことを報告している。

現在調査集計中の造影剤副作用調査委員会(委員長 片山 仁 順天堂大学教授)の調査は，昭和61年9月より昭和63年6月までの全国調

査として，造影剤静脈内投与例のみの調査であり，イオン性造影剤および非イオン性造影剤を合わせて合計30万例以上の症例の調査結果が近日報告される予定である。昭和62年4月までの症例の中間報告によると，副作用の発現率は，イオン性造影剤が13.54%であり，非イオン性造影剤が4.2%であると集計されている。

昭和63年10日以降にまとめられる最終集計でも，イオン性造影剤では10%以上の頻度が予想され，非イオン性造影剤では5%以下の副作用発現頻度が報告されるものと予想している。

今回われわれがまとめた集計もその一部であり，症例数としては3364例にすぎないが，単一施設内でほぼ同様の方法で施行された検査を，全く同じ判定基準で集計したデータとして報告するものである。

われわれの症例ではイオン性造影剤による副作用発現頻度は16.50%であり，非イオン性造影剤では2.20%となり，非イオン性水溶性有機ヨード造影剤の使用開始以降は明らかに副作用発現頻度は減少している。

他施設における副作用発現頻度との比較検討は，造影剤注入速度との関係，その施設でとっている判定基準との関係を見ることができると考え，今回は行っていないが，全国集計のデータから判断すると，他施設と大差のないものと考えている。

### 2) 副作用の発生要因について

造影剤投与による副作用の発生要因としては，患者側の要因(患者の基礎疾患・全身状態・特異体質など)と造影剤側の要因に分けて考える必要がある。

患者側の要因のうち，最も重要と考えられるものに，患者自身の特異体質があげられる。アレルギー歴のある患者(集計としては造影剤に対する反応を含む)では，アレルギー歴のない患者に比して極めて高い副作用発現率を示しており，薬物アレルギーのない食物アレルギー歴のみの患者において，特に高い副作用発現率をみていることは，患者側要因の占める大きさを示すものと考えている。

患者側要因のもう一つとして患者の基礎疾患との関係について、佐古ら<sup>5)</sup>は頭部疾患の患者群より、肝硬変および肝硬変に肝細胞癌の合併した患者などを含む腹部疾患の患者群の方が副作用発症頻度が高いことを報告しており、われわれの経験でも同様の傾向がみられている。

造影剤そのものによる要因としては、イオン負荷によるもの、その高浸透圧性によるものおよびその他の化学毒性によるものが考えられており、各々単独で副作用を発現することは少なく、患者側の要因とも相まって複雑にからみあって反応の発現をみるようである。

造影剤がイオン負荷している場合には、生体の電解質バランスを乱す可能性があるとしており、このため特に全身状態不良な患者に使用する際には、非イオン性造影剤が望ましいと考えられる。

従来の造影剤の高浸透圧性は、循環動態を変化させるとともに、血管内皮細胞に直接作用してそれを損傷させ血栓形成を助長したり、赤血球を変形させることも強いとされている。

いわゆる第3世代の非イオン性低浸透圧性造影剤は、従来の造影剤に比較して1/3の浸透圧となっており、この高浸透圧による作用は著明に軽減されるとともに、造影剤分子の蛋白結合能が著しく低いために、アレルギー反応誘発因子への影響が弱いことが実験的にも示されており、このことから副作用発現頻度が当然少なくなることが期待できる。

われわれの集計データでも、イオン性造影剤による副作用発現頻度が16.50%であるのに比し、ほぼ同様の症例群に対して使用した非イオン性造影剤では2.20%と約1/7に減少している。また以前にイオン性造影剤を使用した際に、何らかの副作用発現をみた患者の90%以上で、非イオン性低浸透圧造影剤使用時には副作用の発現をみなかったことも、副作用発現に造影剤そのものが極めて大きな関係を持っていることを示しているものと考えられる。

3) レントゲン写真上での造影能について  
非イオン性低浸透圧造影剤の登場以来、造影

剤の化学特性に関する多くの検討がなされ、非イオン性低浸透圧造影剤が、化学特性の面からは極めて優れた造影剤であることが報告されている。その反面、造影剤の物理特性、特にレントゲン写真上での造影能についての検討はほとんど報告をみない。川崎医科大学附属病院中央放射線部 久保田<sup>6)</sup>らは、希釈した造影剤を用いてそのX線吸収能を、X線写真コントラスト、透過X線線質および線量の面から測定し、従来のイオン性造影剤と新しい非イオン性造影剤がほぼ同様のX線吸収能を持ち、レントゲン写真上で極めて良好な造影能を呈することを、第7回アジア放射線技師学術会議(1988年、宮崎)で報告している。

ヨード含有量が同一であればほぼ同様のX線吸収能を持つのは当然とは考えられるが、非イオン性造影剤はイオン性造影剤に比してその分子量が相当大きくなっているため、希釈による造影能の低下が心配された。しかし、臨床のレントゲン写真上では全く問題にならないことが判明した。

伊藤ら<sup>7)</sup>は dynamic CT による腹大動脈、腎皮質、肝実質の density を経時的に測定することにより、腹大動脈では非イオン性造影剤の方が高い density を保つ時間が長く、血管の観察がより容易になることを報告している。われわれもほぼ同様の印象を持っている。

#### 4) 非イオン性造影剤使用上の留意事項

新しく登場した水溶性非イオン性低浸透圧造影剤は、化学特性の点で、イオン性造影剤に比して多くの優れた点を持っており、そのため副作用の発現頻度は著明に減少し、造影能の面からの検討でもイオン性造影剤に優るとも劣らない造影剤であることが判明している。しかし、その使用に際しては2, 3の注意が必要であると考えている。

第1点としては、その血液凝固性である。造影剤を入れた注射器に血液が逆流し混入した際には、従来使用していたイオン性造影剤よりはるかに血塊を形成しやすい。血塊ができた際にも、注射器をよく振れば血塊は完全に造影剤と

混和されるとされてはいるが、選択的血管造影、特に選択的脳血管造影、および選択的気管支動脈造影で脊髄動脈が関係している可能性のある場合などは、以前にまして十分な注意が必要である。

第2点は非イオン性造影剤の粘稠度の高さにより、造影剤注入の所要時間が延長する点である。造影剤の添付資料によると、数字上では非イオン性造影剤の粘稠度は、わずかに高いのみとされているが、臨床使用時の手圧注入時には相当差があるように思われる。

注入量設定式の自動注入器では問題とはならないが、われわれの使用している注入圧設定式の自動注入器では、若干ではあるが注入圧を上げるようにしている。

#### 5) 造影剤プレテストの意義について

現在のところ、川崎医科大学附属病院では造影剤使用時には、使用前に、添付されたテストアンプルを用いて造影剤過敏症に対するプレテストがほぼ全例に施行されている。しかし、Fischerら<sup>8)</sup>はテスト注射のみでの死亡例を報告しており、造影剤プレテストの必要性および施行するならばその方法について、再検討する時期にきていると思う。

片山<sup>9)</sup>は造影剤プレテストの信頼性は低いので、テストアンプルの添付をやめるよう提言している。また、プレテストの信頼性は低いということで、海外では本邦ほどには施行されていないのが現状のようである。しかし、造影剤の添付書類にヨード過敏症テストを行うことが望ましいと明記されている本邦では、それを否定して、行わないとするのは、法律上困難なのが現状である。

理想的なプレテストの方法としては、検査直前に静脈ルートを確認した上で、使用する造影剤を三方活栓でつなぎ、その1mlを注入し、5分間以上観察して、反応がなければ検査を開始し、全量を注入する方法が安全で理論的にも正しい方法と言える。更にこのプレテスト時の重篤な副作用に対応するために、プレテストも救急用備品のある場所で施行すべきものである。

副作用発生時の訴訟の際にプレテストが施行されていることが“逃げ道”になることを期待するのは困難なようである。訴訟対策としては、検査前に患者に検査の目的、その必要性、副作用の可能性につき十分説明しておくことは当然のことながら、必要最小限の造影剤を使用し、不幸にも副作用が発生した場合は、最も適切な処置を迅速に施すことが重要である。日頃よりの十分な対応が必要とされる。

造影剤の副作用発生には dose dependent な面があることも確実であるので、1mlのプレテストで陰性であった患者に対しても、検査としての量を使用する際には十分な注意が必要である。プレテストの結果を過信しすぎることは極めて危険であり、検査中はごく軽度の副作用の初期症状にも細心の注意を払うべきである。この副作用の初期症状を見落とさないために、われわれは不用意な前投薬の投与をさけるようにしている。<sup>10)~15)</sup>

#### 6) イオン性造影剤使用のすすめ

非イオン性造影剤はイオン性造影剤に比して極めて副作用発生頻度の低い優れた造影剤であることは事実であるが、イオン性造影剤の約7倍と高価である。昭和63年4月の薬価基準によれば、イオン性造影剤（ウログラフィン60% 100ml 1瓶）は3,245円に対して、非イオン性造影剤（イオバミロン300 100ml 1瓶）は21,933円となっている。

患者負担額の面からも、国民総医療費の面からも、造影剤を血管外で使用する検査では、イオン性造影剤の使用で十分と考えている。すなわち、PTC・ERCP・RP・UCGなどの造影剤が血管内に吸収されることなく完全に排泄されると考えられる検査では、イオン性造影剤の使用で十分と考えられる。また、イオン性造影剤を使用した経験があり前回使用時に副作用が発現しなかった患者には、イオン性造影剤を注意深く使用すれば重篤な副作用発現の可能性は極めて低いものと考えられる。

## 結 語

新しく登場した非イオン性低浸透圧の水溶性有機ヨード造影剤は、従来使用していたイオン性造影剤に比して、副作用発現頻度が1/4~1/7に減少した優れた造影剤であり、レントゲン写真上の造影能の低下はなく、血管内投与検査ではほぼ全例に使用すべき造影剤である。しかし、水溶性有機ヨード造影剤であることには変わりなく、他の薬剤に比して相当高頻度の副作用があることは事実で、使用に際してはその検

査の必要性を十分検討するとともに、使用量を最小限度におさえ、万一の副作用発現時に対する対応を十分整えた上で使用すべきものである。

稿を終えるにあたり、今回の調査に御協力いただいた川崎医科大学附属病院看護部の中川弘美様はじめ中央放射線部の歴代の看護婦諸姉、中央放射線部診療放射線技師諸兄および臨床各科の先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Shehadi, W. H. and Toniolo, G.: Adverse reactions to contrast media. A report from the committee on safety of contrast media of the international society of radiology. *Radiology* 137: 299—301, 1980
- 2) Ansell, G., Tweedie, M. C. K., West, C. R., Priceevans, D. A. and Couch, L.: The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest. Radiol.* 15: S 32—S39, 1980
- 3) 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. *臨放線* 25: 821—825, 1980
- 4) Katayama, H., Ishida, O., Osawa, T., Kono, M., Takashima, T., Tada, S., Tanaka, T., Nakata, H., Nishitani, H., Hachiya, J., Hiramatsu, K., Matsuura, K. and Yamaguchi, K.: Clinical survey on adverse reaction of contrast media. (Final report). *Nippon Acta Radiol.* 48: 423—432, 1988
- 5) 佐古正雄, 長谷川正和, 大槻修平, 渡辺英明, 坂本一夫, 松井律夫, 長谷川玲子, 奥野育子: 各種造影検査における造影剤の副作用. 2, 895件の検討. *日独医報* 29: 383—390, 1984
- 6) 久保田寿一: Personal communication
- 7) 伊藤勝陽, 森 正樹, 内藤 晃, 佐藤友保, 伊藤祥子, 福岡治仁, 藤川光一, 山口敏夫, 内藤久美子, 斉藤知子, 速水恭子, 花栗勝郎, 仙波真弓, 栗井和夫, 大島孝江, 浦島正喜, 前沖智子, 桐生浩司, 柏戸宏造, 和田崎晃一, 勝田静知, 小野千秋, 中西 正, 西岡康二, 戸谷公明, 榎殿洋子, 櫻本和樹, 山根浩介, 市木敏夫: 造影剤と副作用. 非イオン性造影剤の有用性. *広島医* 41: 616—621, 1988
- 8) Fischer, H. W. and Doust, V. L.: An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. *Radiology* 103: 497—501, 1972
- 9) 片山 仁: 信頼性薄い造影剤プレテスト. やめようテストアンプルの添付. *Mod. Med.* 16: 79—81, 1987
- 10) Lalli, A. F.: Contrast media reactions: Data analysis and hypothesis. *Radiology* 134: 1—12, 1980
- 11) Lasser, E. C., Lang, J. H., Hamblin, A. E., Lyon, S. G. and Howard, M.: Activation systems in contrast idiosyncrasy. *Invest. Radiol.* 15: S 2—S 5, 1980
- 12) Lasser, E. C., Lang, J., Sovak, M., Kolb, W., Lyon, S. and Hamlin, A. E.: Steroids: Theoretical and experimental basis for utilization in prevention of contrast media reactions. *Radiology* 125: 1—9, 1977
- 13) 西谷 弘, 鬼塚英雄, 川平幸三郎, 小野 稔, 松浦啓一: 造影剤使用の現状と問題点. 造影剤テストと救急体制に関する実態調査報告. *日医放射線会誌* 44: 796—799, 1984

- 14) Katzberg, R. W., Morris, T. W., Schulman, G., Caldicott, W. J. H., Boylan, L. M., Foley, M. J., Spataro, R. F. and Fischer, H. W.: Reactions to intravenous contrast media. Part II : Acute renal response in euvoletic and dehydrated dogs. *Radiology* 147 : 331—334, 1983
- 15) Katayama, H.: Clinical survey on adverse reactions of iodinated contrast media. *Advance and Future Trends of Contrast Media. Proceedings of the International Symposium on Contrast Media, Tokyo. 1987, pp. 145—151*