The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究-ヒスタミン,cyclic AMP,cyclic GMPの変動について-
Author(s)	桑鶴, 良平
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(5), p. 477-489
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15050
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

日本医放会誌：50（5），477—489，1990（平2）

ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究

—ヒスタミン，cyclic AMP, cyclic GMP の変動について—

順天堂大学放射線医学教室（主任：片山　仁教授）
桑　鶴　　良　平

（平成元年9月19日受付）
（平成元年11月8日最終原稿受付）

In Vivo Biochemical Aspects of Adverse Reaction of the Contrast Media

—Sequential Changes of Histamine, Cyclic AMP, Cyclic GMP—

Ryohei Kuwatsuru
Department of Radiology, School of Medicine, Juntendo University

Resrarch Code No. : 502

Key Words : Contrast media, Adverse reaction, Histamine, Cyclic AMP, Cyclic GMP

The effect of conventional high-osmolality contrast media (diatrizoate) and new low-osmolality contrast media (iopamidol) on plasma histmine, cyclic AMP and cyclic GMP levels have been examined in a group of 37 mongrel dogs.

Plsma histamine levels have a tendency of elevation at five minutes after initiation of injection of diatrizoate and iopamidol in low dose (5 ml/kg). However, statistically no significant changes were found in either diatrizoate or iopamidol in low dose (5 ml/kg) or high dose (15 ml/kg). Plasma cyclic AMP levels have elevated significantly in twenty minutes after termination of injection of iopamidol in low dose (5 ml/kg) and in high dose (15 ml/kg). Also plasma cyclic AMP levels have elevated significantly in twenty minutes after termination of injection of diatrizoate in high dose (15 ml/kg). These findings indicate iopamidol has potential of elevating plasma cyclic AMP as compared with diatrizoate.

Plasma cyclic GMP levels have elevated significantly in twenty minutes after termination of injection of diatrizoate in low dose (5 ml/kg) and in high dose (15 ml/kg). Also plasma cyclic GMP levels have elevated significantly in twenty minutes after termination of injection of iopamidol in high dose (15 ml/kg). These findings indicate diatrizoate has potential of elevating plasma cyclic GMP as compared with iopamidol.

It is suggested that iopamidol has potential of elevation of plasma cyclic AMP that supresses histamine release and diatrizoate has potential of elevation of plasma cyclic GMP that enhances histamine release. And so iopamidol is though to be minor hitamine releaser than diatrizoate.

はじめに

造影剤は現在の画像診断において広く利用されており，欠く事のできないものである．しかし反面，副作用の問題があり低浸透圧造影剤が開発，普及された現在，副作用は激減したものの，全くなくなったわけではない．片山らが全国的に行なった35万例に及ぶ大規模な造影剤副作用調査では非イオン性低浸透圧性造影剤で約3％，イオン

性高浸透圧性造影剤で約13%の副作用が報告されている[1]．多くは熱感，疼痛，嘔気，蕁麻疹といった軽度の副作用であるが，中にはショック症状を呈しまれには死に至るものもある．これらの副作用はアナフィラキシー反応と類似する点がある．アナフィラキシー反応は，薬剤に対するIgE抗体が関与し，組織の肥満細胞や血中の好塩基球からヒスタミン，SRS-A，プロスタグランディンなどのケミカルメディエーターが遊離する事により起こる．同様に造影剤の副作用においてもヒスタミンを始めとするケミカルメディエーターの関与が考えられる．肥満細胞や好塩基球からのヒスタミン遊離は，cyclic AMPにより抑制され，cyclic GMPにより促進される．今回我々は，造影剤の副作用の解明のため，成犬を用い造影剤投与による血中のヒスタミン，cyclic AMP，cyclic GMPの変動を観察し検討を加えた．

対象と方法

対象は体重約10kgの成犬を用いた．右鼠径部と右頚部をカットダウンし，右頚静脈より右房までカテーテルを挿入し，造影剤を注入した．又，右大腿動脈より胸部下行大動脈までカテーテルを挿入し採血を行った．造影剤は，非イオン性低浸透圧性造影剤としてiopamidol（Iopamiron 370）5ml/kg，15ml/kgを，従来のイオン性高浸透圧性造影剤としてdiatrizoate（Urografin76%）5ml/kg，15ml/kgを使用した．ヨード含有量は両者共370mgI/mlで等しく，生理的食塩水に対する浸透圧比は，iopamidolが約4，diatrizoateが約9である．対照として生理的食塩水15ml/kgを用いた．造影剤はすべて10分間で注入し，注入開始前，開始後1分，3分，5分，10分，30分で採血測定した．ヒスタミンの定量は蛍光法で，cyclic AMP，cyclic GMPの定量はradioimmunoassay法（DDC法）で行った．得られたデータに対する統計学的処理は分散分析を使用した．

結　果

1）ヒスタミン値について（Table 1，2，3，4，5，Fig. 1，2）

Table 1にヒスタミン値の実測値を示した．ま

Table 1　Time sequential changes of histamine in dog before, during and after administration of contrast media.

	No. of dogs	Pre	1min.	3min.	5min.	10min.	30min.
iopamidol 5ml/kg	5	0.386±0.115	0.308±0.153	0.384±0.195	0.512±0.323	0.380±0.338	0.370±0.154
diatrizoate 5ml/kg	5	0.382±0.118	0.330±0.207	0.332±0.053	0.530±0.227	0.312±0.049	0.328±0.206
iopamidol 15ml/kg	8	0.500±0.379	0.372±0.156	0.451±0.276	0.564±0.346	0.301±0.115	0.385±0.288
diatrizoate 15ml/kg	9	0.433±0.243	0.386±0.121	0.343±0.093	0.343±0.151	0.340±0.117	0.383±0.156
saline 15ml/kg	7	0.576±0.468	0.370±0.089	0.409±0.135	0.431±0.223	0.331±0.174	0.359±0.205

Table 2　Analysis of variance for population single-effect model on time sequetial changes of histamine

		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance
iopamidol	5ml/kg	5.	0.11	0.02	0.73	1.000
diatrizoate	5ml/kg	5.	0.17	0.03	1.12	0.366
Inside Cell(Cuvette)		40.		0.03		

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 3　Analysis of variance for split plot model on time sequential changes of histamine

Variation Factors	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance	Contribution
Inter-individual	9.	0.69				
Treatment Difference	1.	0.01	0.01	0.08	1.000	0.00
Individual Difference	8.	0.68	0.08	2.80*	0.015	100.00
Intra-individual	50.	1.49				
Time-point difference	5.	0.26	0.05	1.73	0.150	7.41
Treatment×Time-point	5.	0.02	0.00	0.12	1.000	0.00
Residual	40.	1.21	0.03			92.59
Total	59.	2.18				

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 4　Analysis of variance for population single-effect model on time sequetial changes of histamine

		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance
iopamidol	15ml/kg	5.	0.36	0.07	2.06	0.077
diatrizoate	15ml/kg	5.	0.05	0.01	0.31	1.000
saline	15ml/kg	5.	0.30	0.06	1.75	0.131
Inside Cell (Cuvette)		105.		0.03		

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 5　Analysis of variance for split plot model on time sequential changes of histamine

Variation Factors	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance	Contribution
Inter-individual	23.	3.00				
Treatment Difference	2.	0.08	0.04	0.30	1.000	0.00
Individual Difference	21.	2.92	0.14	4.00**	0.000	100.00
Intra-individual	120.	4.36				
Time-point difference	5.	0.46	0.09	2.67*	0.026	6.66
Treatment×Time-point	10.	0.25	0.02	0.72	1.000	0.00
Residual	105.	3.65	0.03			93.34
Total	143.	7.37				

*5% level of significance　**1% level of significance

た，Fig. 1に造影剤各5ml/kg投与時のヒスタミン値の経時的変化を，Fig. 2に造影剤及び生理的食塩水各15ml/kg投与時のヒスタミン値の経時的変化を示した．Table 2，4はiopamidol投与群，diatrizoate投与群，生理的食塩水投与群それぞれの単一効果による分散分析の結果であり，Table 3，5は採血時間及び投与した造影剤(もしくは生理的食塩水）の二つの要因を考慮した分割型分散分析の結果を示している．

造影剤5ml/kg投与では，iopamidol投与群，diatrizoate投与群共に造影剤投与開始5分後にヒスタミン値のピークをむかえ，10分後には造影剤投与終了直後であるのにもかかわらず投与前値に戻っている（Fig. 1）．しかし，統計学的にはiopamidol投与群，diatrizoate投与群各々の群内での各時間値に有意差はなく（Table 2），両群間

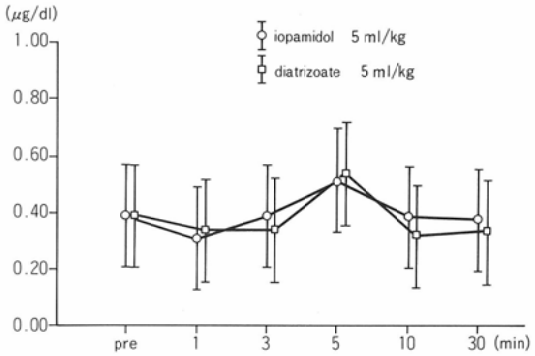

Fig. 1 Time sequential changes of histamine in dog before, during and after administration of contrast media

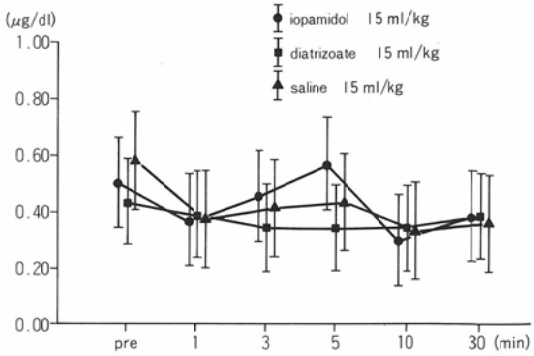

Fig. 2 Time sequential changes of histamine in dog before, during and after administration of contrast media

の比較でも，各時間値に有意差はなかった(Table 3).

造影剤及び生理的食塩水15ml/kg 投与では，各群共投与開始1分後にヒスタミン値が減少し，diatrizoate 投与群，生理的食塩水投与群では，以後ヒスタミン値は低値のままで30分値（投与終了20分後）でも投与前値まで回復していない．iopamidol 投与群では5分値でヒスタミン値が投与前値を上回りピークをむかえるものの，10分値，30分値では他の群と同様に再び減少している(Fig. 2). しかし，それぞれ群内での各時間値に有意差はなく（Table 4），3群間の比較でも各時間値に有意差はなかった（Table 5）．また，3群をあわせた各時間値の比較では，F 比は2.67で5%水

Table 6 Time sequential changes of cyclicAMP in dog before, during and after administration of contrast media

	No. of dogs	Pre	1min.	3min.	5min.	10min.	30min.
iopamidol 5ml/kg	6	17.667±6.346	18.000±6.484	18.000±7.152	18.500±6.829	17.168±6.170	20.833±6.521
diatrizoate 5ml/kg	5	15.480±9.222	14.538±8.077	14.298±5.950	14.144±6.896	13.600±6.062	14.400±2.702
iopamidol 15ml/kg	9	14.667±5.657	12.244±4.281	12.511±4.890	12.476±5.078	12.287±4.899	21.996±9.578
diatrizoate 15ml/kg	9	16.000±6.021	13.743±5.940	14.189±5.875	13.944±5.307	13.777±5.216	18.333±6.403
saline 15ml/kg	8	13.512±4.810	13.152±4.260	13.251±4.292	12.836±3.970	13.063±4.129	15.750±5.339

Table 7 Analysis of variance for population single-effect model on time sequetial changes of cyclicAMP

		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance
iopamidol	5ml/kg	5.	45.26	9.05	1.24	0.306
diatrizoate	5ml/kg	5.	10.37	2.07	0.28	1.000
Inside Cell(Cuvette)		45.		7.29		

*5% level of significance **1% level of significance

準で有意である．これは，投与前値に対し1分値，10分値，30分値が有意に低値である事に起因する．

2）**cyclic AMP 値について**（Table 6，7，8，9，10，Fig. 3，4）

Table 6 に cyclic AMP 値の実測値を示した．また，Fig. 3 に造影剤各5ml/kg 投与時の cyclic AMP 値の経時的変化を，Fig. 4 に造影剤及び生理的食塩水各15ml/kg 投与時の cyclic AMP 値の経時的変化を示した．Table 7，9 は，iopamidol 投与群，diatrizoate 投与群，生理的食塩水投与群それぞれの単一効果による分散分析の結果であり，Table 8，10は採血時間及び投与した造影剤（もしくは生理的食塩水）の二つの要因を考慮した分割型分散分析の結果を示している．

造影剤5ml/kg 投与では，iopamidol 投与群で造影剤投与開始30分後（投与終了20分後）に cyclic AMP 値の増加を認めるが（Fig. 3），統計学的には，iopamidol 投与群，diatrizoate 投与群各々の

Table 8　Analysis of variance for split plot model on time sequential changes of cyclicAMP

Variation Factors	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Spuares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance	Contribution
Inter-individual	10.	2340.11				
Treatment Difference	1.	255.49	255.49	1.10	0.321	1.02
Individual Difference	9.	2084.62	231.62	31.78**	0.000	98.98
Intra-individual	55.	383.57				
Time-point difference	5.	28.66	5.73	0.79	1.000	0.00
Treatment×Time-point	5.	26.96	5.39	0.74	1.000	0.00
Residual	45.	327.94	7.29			100.00
Total	65.	2723.68				

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 9　Analysis of variance for population single-effect model on time sequetial changes of cyclicAMP

		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance
iopamidol	15ml/kg	5.	640.57	128.11	16.81**	0.000
diatrizoate	15ml/kg	5.	146.53	29.31	3.85**	0.003
saline	15ml/kg	5.	50.32	10.06	1.32	0.260
Inside Cell(Cuvette)		115.		7.62		

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 10　Analysis of variance for split plot model on time sequential changes of cyclicAMP

Variation Factors	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Spuares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance	Contribution
Inter-individual	25.	3367.65				
Treatment Difference	2.	51.22	25.61	0.18	1.000	0.00
Individual Difference	23.	3316.42	144.19	18.92**	0.000	100.00
Intra-individual	130.	1713.71				
Time-point difference	5.	649.88	129.98	17.06**	1.000	35.70
Treatment×Time-point	10.	187.53	18.75	2.46**	0.011	6.50
Residual	115.	876.30	7.62			57.80
Total	155.	5081.36				

*5% level of significance　**1% level of significance

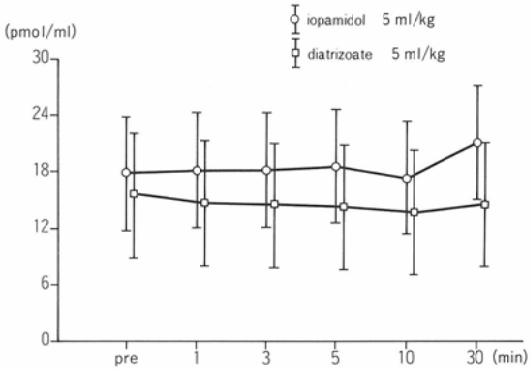

Fig. 3 Time sequential changes of cyclicAMP in dog before, during and after administration of contrast media

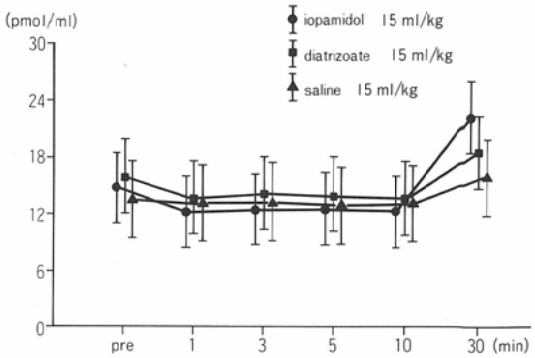

Fig. 4 Time sequential changes of cycyicAMP in dog before, during and after administration of contrast media

群内での各時間値に有意差はなく（Table 7），両群間の比較でも，各時間値に有意差はなかった（Table 8）.

造影剤15ml/kg 投与では，iopamidol 投与群，diatrizoate 投与群は造影剤投与中（1，3，5，10分値）に cyclic AMP 値が軽度減少し投与終了後（30分値）に逆に増加している（Fig. 4）．一方，生理的食塩水投与群では造影剤投与中の cyclic AMP 値に変化はないものの，投与終了後（30分値）はやはり増加している（Fig. 4）．統計学的に見ると，生理的食塩水投与群では各時間値に有意差がみられないものの，iopamidol 投与群，diatrizoate 投与群では，F 比がそれぞれ16.81，3.85で，共に1%水準で各時間値に有意差を認めた（Table 9）．これは，両群の30分値が，他の値に対して有意に増加している事による．また，3群をあわせた各時間値間の比較では，F 比は17.06で1%水準で有意である（Table 10）．これは，15ml/kg 投与では，3群をあわせた30分値が有意に増加している事を示している．各群間の比較では，F 比は2.46であり5%水準で有意である．これは，30分値のなかでも，iopamidol 投与群が，生理的食塩水投与群に比して有意に増加している事による．

3）cyclic GMP 値について（Table 11，12，13，14，15，Fig. 5，6）

Table 11 に cyclic GMP 値の実測値を示した．また，Fig. 5 に造影剤各5ml/kg 投与時の cyclic GMP 値の経時的変化を，Fig. 6 に造影剤及び生理的食塩水各15ml/kg 投与時の cyclic GMP 値の経時的変化を示した．

Table 11 Time sequential changes of cyclicGMP in dog before, during and after administration of contrast media

	No. of dogs	Pre	1min.	3min.	5min.	10min.	30min.
iopamidol 5ml/kg	6	10.817±5.024	10.547±5.065	10.467±5.076	10.852±5.447	10.883±4.924	11.132±4.746
diatrizoate 5ml/kg	5	9.940±1.673	10.120±2.500	10.200±3.033	11.000±3.536	12.100±4.853	13.440±3.445
iopamidol 15ml/kg	9	11.144±4.618	9.063±3.967	9.078±4.902	9.379±5.459	8.644±4.802	12.703±6.751
diatrizoate 15ml/kg	9	10.356±2.628	9.253±3.035	8.766±3.873	8.811±3.319	9.600±3.196	13.710±4.607
saline 15ml/kg	8	10.650±4.179	10.451±4.323	10.164±4.819	10.439±4.753	9.864±4.550	10.364±4.156

Table 12　Analysis of variance for population single-effect model on time sequetial changes of cyclicGMP

		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance
iopamidol	5ml/kg	5.	1.60	0.32	0.23	1.000
diatrizoate	5ml/kg	5.	52.34	10.47	7.41**	0.000
Inside Cell(Cuvette)		45.		1.41		

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 13　Analysis of variance for split plot model on time sequential changes of cyclicGMP

Variation Factors	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Spuares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance	Contribution
Inter-individual	10.	968.67				
Treatment Difference	1.	2.01	2.01	0.02	1.000	0.00
Individual Difference	9.	966.66	107.41	76.05**	0.000	100.00
Intra-individual	55.	117.49				
Time-point difference	5.	34.53	6.91	4.89**	0.001	23.38
Treatment×Time-point	5.	19.40	3.88	2.75*	0.030	10.51
Residual	45.	63.55	1.41			66.11
Total	65.	1086.16				

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 14　Analysis of variance for population single-effect model on time sequetial changes of cyclicGMP

		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance
iopamidol	15ml/kg	5.	108.60	21.72	8.70**	0.000
diatrizoate	15ml/kg	5.	151.24	30.25	12.12**	0.000
saline	15ml/kg	5.	3.24	0.65	0.26	1.000
Inside Cell(Cuvette)		115.		2.50		

*5% level of significance　**1% level of significance

Table 15　Analysis of variance for split plot model on time sequential changes of cyclicGMP

Variation Factors	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Spuares	F-ratio (Judgement)	Probability of Significance	Contribution
Inter-individual	25.	2420.38				
Treatment Difference	2.	2.87	1.43	0.01	1.000	0.00
Individual Difference	23.	2417.52	105.11	42.12**	0.000	100.00
Intra-individual	130.	550.02				
Time-point difference	5.	174.27	34.85	13.97**	0.000	29.42
Treatment×Time-point	10.	88.81	8.88	3.56**	0.000	11.61
Residual	115.	286.95	2.50			58.98
Total	155.	2970.40				

*5% level of significance　**1% level of significance

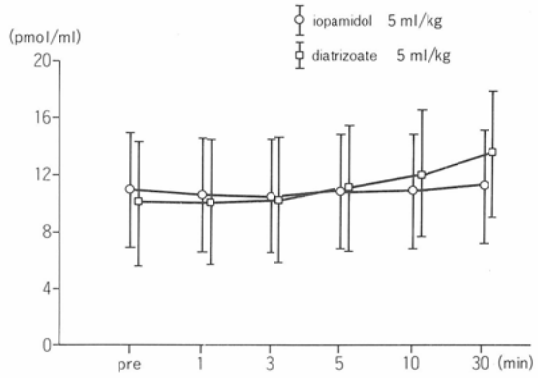

Fig. 5　Time sequential changes of cyclicGMP in dog before, during and after administration of contrast media

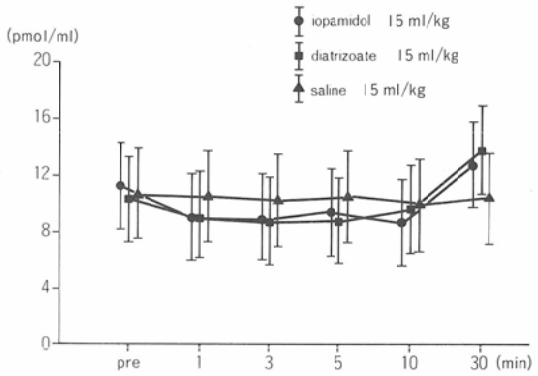

Fig. 6　Time sequential changes of cyclicGMP in dog before, during and after administration of contrast media

Table 12, 14 は iopamidol 投与群, diatrizoate 投与群，生理的食塩水投与群それぞれの単一効果による分散分析の結果であり，Table 13, 15 は採血時間及び投与した造影剤（もしくは生理的食塩水）の二つの要因を考慮した分割型分散分析の結果を示している．

造影剤5ml/kg 投与では，iopamidol 投与群で造影剤投与開始前後の cyclic GMP 値にほとんど変化を認めないのに対し，diatrizoate 投与群では造影剤投与前値に対し投与開始 1，3，5，10，30分後の各値で徐々に増加している（Fig. 5）．統計学的には，iopamidol 投与群では群内での各時間値に有意差はないが，diatrizoate 投与群では F比が7.41で 1％水準で有意である（Table 12）．これは diatrizoate 投与群では30分値が投与前値及び，1，3分値に比較して有意に増加していることによる．また，2群をあわせた各時間値の比較では，F比が4.89で 1％水準で有意である（Table 13）．これも30分値が投与前値及び，1，3分値に比較して有意に増加していることによる．また両群間における各時間値の比較では F 比は2.75で5％水準で有意である．これは，diatrizoate 投与群が，iopamidol 投与群と比較して30分値で有意に増加していることを示している．

造影剤15ml/kg 投与では生理的食塩水投与群が投与前後で cyclic GMP 値に変化がないのに対し iopamidol 投与群, diatrizoate 投与群では造影剤投与中（1，3，5，10分値）に cyclic GMP 値は軽度減少し投与後（30分値）に増加している（Fig. 6）．統計学的には，それぞれの群内での各時間値の分散分析をおこなうと，生理的食塩水投与群では群内での各時間値に有意差はないが，iopamidol 投与群，diatrizoate 投与群では，F 比がそれぞれ8.70，12.12で両群共1％水準で有意である（Table 14）．これは iopamidol 投与群では30分値が 1，3，5，10分値に対して有意に増加している事により，diatrizoate 投与群では30分値が投与前値及び 1，3，5，10分値に対して有意に増加している事による．

3群をあわせた各測定値間の比較では F 比は13.97で1％水準で有意であった（Table 15）．これは，iopamidol 投与群，diatrizoate 投与群の30分値が他の値に比べ非常に増加している事による．3群間の比較では，F 比は3.56で1％水準で有意である．これは，diatrizoate 投与群の30分値が生理的食塩水投与群に比して有意に増加している事による．

考　　察

1）造影剤によるヒスタミン遊離について

造影剤によるヒスタミン遊離については，1961年に Mann[2]が提唱しており，造影剤投与による副作用の症状と，ヒスタミンやヒスタミン遊離物質投与による症状の類似点を比較している．肥満細胞，好塩基球からのヒスタミンの遊離の機序としては，免疫学的刺激によるものと，非免疫学的刺

激によるものに分けられる[3].

造影剤の非免疫学的刺激によるヒスタミン遊離については, Rockoff ら[4]がラットの腹水肥満細胞と4種の造影剤を incubate する事により証明している. そして sodium iodipamide が最もヒスタミン遊離が多く sodium acetrizoate と sodium diatrizoate は中間群で sodium iothalamate が最もヒスタミン遊離が少なかったと報告している. Ring ら[5]は造影剤投与による副作用の既往のある者と正常人の白血球を用い, in vitro における造影剤に対するヒスタミン遊離能を比較検討した. 少量投与においては, 副作用既往者のヒスタミン遊離が正常人よりも有意に多いが, 大量投与では両者のヒスタミン遊離に差は認めなかった. これは, 造影剤の非免疫学的刺激によるヒスタミン遊離は細胞障害によるものであり[3]副作用既往者の細胞が障害されやすい事を示していると考えられる. Rioe ら[6]も, diatrizoate でアナフィラキシーショックを起こした10人とコントロール10人の白血球を造影剤と incubate した in vitro の実験で全く同様の結果を得ている. すなわち, ヒスタミン遊離は用量依存性でありアナフィラキシーショック群ではコントロール群に比べより多くのヒスタミンを遊離した.

更に Assem ら[7]は, 高浸透圧造影剤 (sodium iothalamate, meglumine iothalamate, sodium meglumine diatrizoate) と低浸透圧造影剤 (sodium meglumine ioxaglate, iohexol, iopamidol) を使用し正常ボランティアの好塩基球からのヒスタミン遊離を比較している. 彼らによると, 低浸透圧造影剤は中～高濃度においては高浸透圧造影剤よりヒスタミン遊離が少ないが, 低濃度ではヒスタミン遊離のピークが存在する. すなわち, 二相性のパターンを呈している. 又, 高浸透圧造影剤間ではメグルミン塩がナトリウム塩よりもヒスタミンを遊離しやすいと述べている. 犬を用いた Lasser ら[8)~9)]の実験でもメグルミン塩がナトリウム塩よりもヒスタミンを遊離しやすい結果を得ておりメグルミン塩がナトリウム塩より Bronchospasm の副作用が約4倍多かった Ansell[10]の臨床調査とも一致する.

一方, 免疫学的刺激によるヒスタミン遊離の機序については IgE の関与する以下の3種類の刺激がある[11].

①抗原による IgE 分子の bridging

②抗 IgE 抗体分子を用いての IgE 分子の bridging

③抗 IgE 受容体抗体により IgE 受容体の bridging

しかし造影剤投与による抗原抗体反応については, 以下の理由で否定的であった[12].

①薬剤アレルギーは同じ薬剤の以前の投与により引き起こされ獲得された状態であるのに対し, 造影剤投与による副作用は, 初回投与によってもしばしば起こる.

②副作用の発生は以前に造影剤を投与された者に多いわけではない.

③造影剤は化学的に反応性に乏しいのでハプテンとして働きにくい.

これに対し Brasch ら[13]は, 兎に造影剤を投与した結果, 造影剤がハプテンとして作用しそれに対する IgG 抗体を生成し得たと報告している. 又, 造影剤を投与された人の血清中に造影剤に対する IgE 抗体を発見したという報告[14]や造影剤投与によりアナフィラキシー反応を呈した患者において IgE 抗体の関与を示唆する報告[15]もある. 従って造影剤投与によるヒスタミン遊離に抗体が関与する例もあると考えられる.

IgE の関与しない肥満細胞や好塩基球からのヒスタミン遊離機序に補体の活性産物, 特に C_{3a}, C_{5a} によるものがある[16)~19)]. これら C_{3a}, C_{5a} によるヒスタミン遊離は, IgE の関与するヒスタミン遊離と類似点もあるが, 相違点が多く異なった機序によると考えられているがそのメカニズムの詳細は不明である. 又, C_{3a}, C_{5a} によるヒスタミン遊離反応は非常に早い事が知られている.

造影剤投与による補体の活性化については, in vitro[20]及び in vivo[20)~22)]の報告がある. 当教室においても富田ら[23]は人に造影剤を投与し CH50の有意な低下を, 田中ら[24]も人に造影剤を投与し C_3, C_4, C_5 の有意な低下を認めており, 補体の活性化を示唆している, 従って, 造影剤投与によっ

て起こる免疫学的刺激によるヒスタミン遊離の一因として補体の活性産物(C_{3a}, C_{5a})が考えられている.

造影剤投与によるヒスタミン遊離に関するin vivoの報告については, Petersら[25], Braschら[26]の人における実験では, ヒスタミン値の変化に一定の傾向を認めていない. 一方, Lasserら[8)9)]による犬の実験や, Seidelら[27], Robertsonら[28], Herdら[29]における人の実験では造影剤投与により血中ヒスタミンの増加を認めている. 両群の違いは, 造影剤の注入速度及び, 測定時期によると思われる. Braschらは造影剤をゆっくりと投与し投与5分後にヒスタミンを測定しているのに対し, Lasserらは, 造影剤を2秒もしくは39秒で投与し投与後1, 2, 3, 4, 5分後に測定, Seidelらは, 造影剤を1分間で投与し投与後3, 6, 10, 20, 30, 40分で測定, Robertsonらは, 造影剤を1分間で投与し投与後1, 2, 5, 10, 20分で測定している. そしてLasserらは投与後1分, Seidelらは投与後6分, Robertsonらは投与後1分, 2分でヒスタミン値のピークを得ている. しかし, ヒスタミン値と副作用との相関はいずれも認めていない. 当教室の川口ら[30], 富田ら[23]も人の点滴静注尿路造影時のヒスタミン値の変化を観察しているが, 投与時間が約10分で, 測定開始時間も投与開始約10分後と遅いためヒスタミン値の変化に一定の傾向を認めていない. 犬に種々の量の高浸透圧造影剤(iothalamate)を10分間で投与し投与終了後にヒスタミン値を測定した田中ら[24]の実験では, 2ml/kg, 5ml/kg, 10ml/kg, 20ml/kg投与ではヒスタミン値の変化に一定の傾向を認めないものの, 33ml/kgという大量投与でヒスタミン値の有意な増加を認めている. 従って20ml/kg投与と33ml/kg投与の間に生体のホメオスターシスを保つ限界があるのであろう. 同様に犬に高浸透圧造影剤(iothalamate)5ml/kg, 33m/kgと低浸透圧造影剤(iopamidol, iohexol)4ml/kg, 26.4ml/kgを10分間で投与し投与終了後にヒスタミン値を測定した白形ら[31]の実験ではヒスタミン値の増加はiothalamate 33ml/kg投与群のみで, iopamidol, iohexol投与群ではヒスタミン値の有意な変化は見られなかった. 田中ら, 白形らの実験でも採血時期が遅かったためヒスタミンの鋭敏な変化を捕えられなかったと思われる.

前述した様に, 造影剤を数秒から1分で投与しヒスタミンの変化を測定した報告や当教室の研究も含め造影剤を5分から10分で投与し投与後にヒスタミンの変化を測定した報告はあるが, 10分間と比較的ゆっくり造影剤を投与し投与中早い時期からヒスタミン値の測定を行った報告はない. 今回, 我々は犬に高浸透圧造影剤(diatrizoate)及び, 低浸透圧造影剤(iopamidol)を10分間で投与し, 投与開始1, 3, 5, 10, 30分後という比較的早い時期にヒスタミン値を測定した. 犬では, 肺にヒスタミン含量が多いため[32]右房に造影剤を注入し胸部大動脈で採血した. その結果, ヒスタミン値は5ml/kg投与ではiopamidol, diatrzoate投与群共に投与開始5分後に増加傾向を認め, 10分後には投与終了直後にもかかわらず投与前値に戻った. しかし, 15ml/kg投与では一定の傾向が得られなかった. ヒスタミン値に有意な増加を認めなかった原因としては, 5ml/kg投与では測定時間は投与開始から早い時期であるが, 造影剤投与時間が10分間と長かったためにヒスタミン自身による肥満細胞や好塩基球からのヒスタミン遊離阻害など[33]の生体の防御機構が働いたため投与開始5分後までは増加傾向にあったものが, その後, 造影剤投与中であるにもかかわらず投与前値に戻ったと考えられる. しかし, 15ml/kg投与では5ml/kg投与と異なり造影剤及び生理的食塩水投与によりヒスタミン値はむしろ減少している. これは, 投与開始から多量の造影剤及び生理的食塩水の投与により1分以内にヒスタミンの増加がありその反動によりヒスタミン遊離阻害が働き逆にヒスタミン値は減少したとも考えられるが詳細は不明である. やはり今後は秒単位から数分間の造影剤投与後早い時期でのヒスタミン値の変動の検討が必要であろう.

又, 今回の実験から点滴静注尿路造影等の数分から数十分にわたる造影剤投与においては, 通常ヒスタミン値は有意な増加がない事が予測される.

2）ヒスタミン遊離と cyclic AMP, cyclic GMP について

前述した様に C_{3a}, C_{5a} によるヒスタミン遊離のメカニズムについては C_{3a}, C_{5a} が好中球に働き，ライソゾーム酵素を放出させそれが好塩基球に作用するという説もあるがその詳細はまだ解明されていない[16]．おそらく細胞膜のあるレセプターを介してヒスタミン遊離反応を起こすのであろう．実際に CR1～4, C1qR 等の補体成分に対するレセプターについての報告がある[34]．我々は C_{3a}, C_{5a} のヒスタミン遊離の一つの可能性として細胞膜の adenyl cyclase 及び guanyl cyclase に対する影響を考えている（Fig. 7）．

好塩基球，肥満細胞からのヒスタミン遊離は exocytosis による．exocytosis は，通常 cyclic AMP により促進されるか影響をうけないが，ヒスタミン遊離は cyclic AMP により阻害され cyclic GMP により促進される[3),35]．細胞膜の adenyl cyclase の活性化により細胞内 cyclic AMP が増加しヒスタミン遊離が抑制され，guanyl cyclase の活性化により細胞内 cyclic GMP が増加しヒスタミン遊離が促進される．造影剤投与により C_{3a} や C_{5a} が guanyl cyclase を活性化し adenyl cyclase を不活性化すれば，細胞内の cyclic GMP が増加し

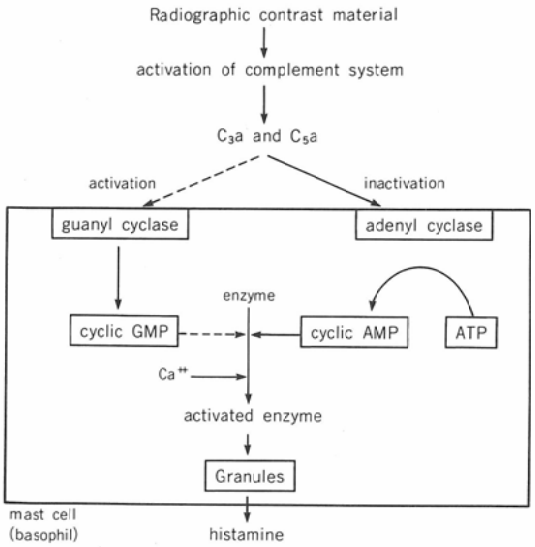

Fig. 7　Conceptual model of mechanism of the adverese reaction of the contrast material

cyclic AMP が減少する事によりヒスタミン遊離が起こる．

今回，我々は血漿 cyclic AMP, cyclic GMP 濃度が細胞内の cyclic AMP, cyclic GMP 濃度を反映することから[36)~37)]，血漿ヒスタミンに加え血漿 cyclic AMP, cyclic GMP を測定した．前述の様に cyclic AMP, cyclic GMP の変化はヒスタミンの変化に先立って起こるので，iopamidol, diatrizoate 5ml/kg 投与では，ヒスタミンが増加する投与開始後 5 分値より前に変動すると思われたが，実際には cyclic AMP, cyclic GMP 値の変動は見られなかった．この事より造影剤投与によるヒスタミン遊離は細胞内の cyclic AMP, cyclic GMP 濃度に関与していない，すなわち adenyl cyclase, guanyl cyclase に影響を及ぼさない，もしくは細胞内の cyclic AMP, cyclic GMP が血中に放出されるのに時間がかかる事を意味していると思われる．造影剤投与が adenyl cyclase, guanyl cyclase に影響を及ぼさないと考えると今回造影剤15ml/kg で cyclic AMP, cyclic GMP が増加したのは，大量の造影剤の細胞障害による結果と考える事もできる．しかし，造影剤5ml/kg 投与では cyclic AMP, cyclic GMP の変動に解離があり細胞障害だけでは説明が難しく他の因子も加わっていると思われる．細胞内から血中への放出に時間がかかるためと考えると，iopamidol 5ml/kg 投与では cyclic AMP 値が30分値で増加を，diatrizoate 5ml/kg 投与では cyclic GMP 値が30分値で増加を示した事は，iopamidol が細胞内 cyclic AMP 濃度を高めヒスタミン遊離抑制に働き，diatrizoate が細胞内 cyclic GMP 濃度を高めヒスタミン遊離促進に働くとも考えられ興味深い．造影剤15ml/kg 投与では，前述の様に生体の防御機構あるいは feedback mechanism によりヒスタミンの変化に一定の傾向は見いだせなかったが，30分値で対照群と比較して cyclic AMP, cyclic GMP 値が明らかに増加している．モルモットの腹腔内へのヒスタミン，アセチルコリン，セロトニン，ブラジキニン投与により気管の cyclic AMP, cyclic GMP が共に増加するという報告もあり[38)]，cyclic AMP と cyclic GMP は必ず

しもどちらかが減少しどちらかが増加するのではなく造影剤により adenyl cyclase, guanyl cyclase 両者の活性化が何らかの形で起こっている可能性がある．今後は in vitro での造影剤，C_{3a}，C_{5a} 投与による肥満細胞，好塩基球もしくはヒスタミン含量の多い組織，例えば肺からのヒスタミン遊離のメカニズムの検討と造影剤投与による細胞内や組織内の cyclic AMP, cyclic GMP の変化の検討が必要であろう．それにより造影剤の adenyl cyclase, guanyl cyclase に対する影響とそれに引き続くヒスタミン遊離のメカニズムが一層明らかになると思われる．

又 cyclic AMP についてはその細胞内総量に変化を来す事なく細胞内局在により second messenger の役割を果たす可能性も示唆されており[39)~40)]，免疫組織化学的アプローチも必要と思われる．

最後に造影剤の副作用の研究には良い実験モデルがないことが大きな問題であり，造影剤のみでなく一般のショックに対する実験モデルの開発が望まれる．

まとめ

1）犬に高浸透圧造影剤（diatrizoate）と低浸透圧造影剤（iopamidol）を投与し血漿ヒスタミン，cyclic AMP，cyclic GMP の変動を測定した．

2）ヒスタミン値は造影剤5ml/kg 投与では高浸透圧造影剤，低浸透圧造影剤共に投与開始５分後で増加傾向を認め10分後では造影剤投与終了直後にもかかわらず投与前値に戻った．従ってヒスタミン値の変動については造影剤投与開始５分以内が重要であると思われた．しかし，15ml/kg 投与では一定の傾向は見られなかった．

3）cyclic AMP 値は低浸透圧造影剤5ml/kg，15 ml/kg 投与及び高浸透圧造影剤15ml/kg 投与で投与開始30分後（投与終了20分後）で有意な増加を認めた．cyclic AMP については低浸透圧造影剤の方が増加傾向が強いと思われた．

4）cyclic GMP 値は高浸透圧造影剤5ml/kg，15 ml/kg 投与及び低浸透圧造影剤15ml/kg 投与で投与開始30分後（投与終了20分後）で有意な増加を認めた．cyclic GMP については高浸透圧造影剤の方が増加傾向が強いと思われた．

稿を終えるにあたり御指導，御校閲を賜りました順天堂大学細菌学教室　横田　健教授に深謝致します．又，終始御指導頂きました順天堂大学放射線医学教室　片山　仁教授に深甚なる謝意を表します．

尚，本論文の要旨は第48回日本医学放射線学会総会に於て発表した．

文　献

1）片山　仁，小塚隆弘，高島　力，他：ヨード造影剤副作用の臨床調査報告(1)，日本医放会誌，49：s145, 469, 1989
2）Mann MR: The pharmacology of contrast media. Proc Royal Society Med 54: 473—476, 1961
3）富岡玖夫：肥満細胞・好塩基球のケミカルメディエーター，代謝，15：9—19, 1978
4）Rockoff SD, Brasch R, Kuhn C, et al: Contrast media as histamine liberators I. Mast-cell histamine release in vitro by sodium salts of contrast media. Invest Radiol 5: 503—509, 1970
5）Ring J, Simon RA, Arroyave CM: Increased in vitro histamine release by radiographic contrast media in patients with history of incompatibility. Clin Exp Immunol 34: 302—309, 1978
6）Rioe M, Lieberman P, Siegel R, et al: In vitro studies of reactions to radiocontrast agents (ICM). J Allergy Clin Immunol 67: 71, 1981
7）Assem ESK, Bray K: The release of histamine from human basophils by radiological contrast agents. Br J Radiology 56: 647—652, 1983
8）Lasser EC: Histamine release by contrast media. Radiology 100: 683—686, 1971
9）Lasser EC, Walters AJ, Lang JH: An experimental basis for histamine release in contrast material reactions. Diag Radiology 110: 49—59, 1974
10）Ansell G: Adverse reactins to contrast agents. Scope of problem. Invest Radiology 5: 374—384, 1970
11）高津聖志：IgE とその産生調節機構，代謝，15：578—580, 1978
12）Lasser EC: Basic mechanisms of contrast media reactions. Radiol 91: 63—65, 1968
13）Brasch RC, Caldwell JL, Fudenberg HH: Antibodies to radiographic contrast agents. Induction and characterization of rabbit antibody. Invest Radiology 11: 1—9, 1976
14）Sweeney MJ, Klotz SD: Frequency of IgE mediated radio contrast dye reactions. J Allergy Clin Immunol 71: 147, 1983

15) Wakkers-Garritsen BG, Houwerziji J, Nater JP, et al: IgE-mediated adverse reactivity to a radiographic contrast medium. Ann Allergy 36: 122—126, 1976
16) Siraganian RP, Hook WA: Complement-induced histamine release from human basophils. II. Mechanism of the histamine release reaction. J Immunol 116: 639—646, 1976
17) Hook WA, Siraganian RP, Wahl SM: Complement-induced histamine release from human basophils. I. Generation of activity in human serum. J Immunol 114: 1185—1190, 1975
18) Grant JA, Dupree E, Goldman AS, et al: Complement-mediated release of histamine from human leukocytes. J Immunol 114: 1101—1106, 1975
19) Glovsky MM, Hugli TE, Lichtenstein LM: Studies of C_{3aHU} on human leucocyte binding and histamine release. Fed Proc 36: 1264, 1977
20) Kolb WP, Lang JH, Lasser EC: Nonimmunologic complement activation innormal human serum induced by radiographic contrast media. J Immunol 121: 1232—1238, 1978
21) Cogen FC, Norman ME, Dunsky E: Histamine release and complement changes following injection of contrast media in humans. J Allergy Clin Immunol 64: 299—303, 1979
22) Simon RA, Schatz M, Stevenson DD, et al: Radiographic contrast media infusions. Measurement of histamine, complement, and fibrin split products and correlations with clinical parameters. J Allergy Clin Immunol 63: 281—288, 1979
23) 富田　貴，片山　仁，田中卓雄，他：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究—ヨード造影剤投与時の血中 cyclic AMP とヒスタミン及び補体の変動—，日本医放会誌，43: 1114—1130, 1983
24) 田中卓雄，片山　仁：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究—造影剤投与によるヒスタミン，cAMP，補体系の変動—，日本医放会誌，46: 681—692, 1986
25) Peters GA, Hodgson JR, Donovan RJ, et al: The effect of premedication with chlorphenirramine on reactions to methylglucamine iodipamide. J Allergy 38: 74—83, 1966
26) Brasch RC, Rockoff SD, Kuhn C, et al: Contrast media as histamine liberators II. Histamine release into venous plasma during intravenous urography in man. Invest Radiol 5: 510—513, 1970
27) Seidel G, Groppe G: Contrast media as histamine liberators in man. Agents Actions 4: 143—150, 1974
28) Robertson PW, Frewin DB, Robertson AR, et al: Plasma histamine levels following administration of radiographic contrast media. Br J Radiol 58: 1047—1051, 1985
29) Herd CM, Robertson AR, Frewin DB, et al: Adverse reactions during intravenous urography: Are these due to histamine release? Br J Radiol 61: 5—11, 1988
30) 川口　隆，片山　仁，田中卓雄，他：ヨード造影剤投与時の血中 cyclic AMP とヒスタミンの変動，日本医放会誌，42: 874—889, 1982
31) 白形彰宏，直居　豊，田中卓雄，他：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究，日本医放会誌，47: 103—115, 1987
32) 大和谷厚，渡辺建彦：ヒスタミンの生体内分布，代謝，23:（目でみるページ）262, 1986
33) 山地幸雄：炎症と好塩基球，臨床免疫，11: 575—586, 1979
34) 高橋浩文，広瀬俊一：s. 補体レセプター：Receptor，日本臨床，47(増刊号): 543—547, 1989
35) Robison GA, Butcher RW, Sutherland EW: Cyclic AMP. p377—380, 1971, Academic Press, New York and London
36) 兼子俊男，加来浩平：サイクリック AMP，日本臨床，40(秋期増刊号): 812—814, 1982
37) 兼子俊男，矢賀　健，加来浩平：サイクリック GMP，日本臨床，40(秋期増刊号): 815—816, 1982
38) 野村利夫，佐竹辰夫：Chemical Mediator と Cyclic nucleotide. 臨床免疫，8: 399—406, 1976
39) Dufau ML, Tsuruhara T, Horner KA, et al: Intermediate role of adenosine 3′,5′-cyclic monophosphate and protein kinase during gonadotropin-induced steroidogenesis in testicular interstitial cells. Proc Natl Acad Sci USA 74: 3419—3423, 1977
40) Defau ML, Horner KA, Hayashi K, et al: Actions of choleragen and gonadotropin in isolated Leydig cells. J Biol Chem 253: 3721—3729, 1978