



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
Author(s)	田中, 卓雄; 片山, 仁
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(5), p. 681-692
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15129
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究

順天堂大学医学部放射線医学教室

田中卓雄 片山仁

（昭和60年10月4日受付）

（昭和60年12月10日最終原稿受付）

Biochemical Aspects of Adverse Reactions of the Contrast Media

Takao Tanaka and Hitoshi Katayama

Department of Radiology, School of Medicine, Juntendo University

Research Code No. : 502

Key Words : Contrast media, Histamine, Cyclic AMP,
Complement components, Adverse reaction

To prevent the adverse reactions of contrast media, we investigated time sequential changes of histamine, cyclic AMP and complements system in sera of humans and dogs. Following administration of the contrast media, amount of complement components (C_3 , C_4 , C_5 and CH_{50}) and cAMP decreased apparently. Histamine has no significant changes in humans, but elevated in the animals by a intravenous administration of large dose of contrast media.

The histamine level correlates to serum levels of all components of the complement at early time, whereas cAMP level correlates only to C_5 at early time. These results suggest that after contrast media injection, the complement components are initially activated and then production of membranous cAMP is induced and finally histamine release occurs.

緒言

ヨード系造影剤の副作用の頻度に関しては、Hobbs¹⁾は、1975年から1979年の間にオンタリオで施行された約47万例のIVP (intravenous pyelography)を集計し、死亡例は5例、血圧低下などの重篤例は239例、および心停止あるいは呼吸停止した例は81例であったと報告している。Shehadi²⁾は、水溶性ヨード造影剤を使用した約30万例で約5%に何らかの副作用を経験したと報告している。一方、我国でも片山³⁾の、全国9施設での約13,000例の集計では、副作用は1,100例(約8%)に認められたが、死亡はなかったとしている。

このように無視できないヨード造影剤を安全に使用するためには副作用の発現機序の解明と副作用に対する適切な処置法の開発が必要である。

現在、ヨード造影剤の副作用発生の機序として Lasser⁴⁾は2つに大別している。1つは造影剤自体の化学的毒性、他の1つはアレルギー反応である。アレルギー反応の原因としては、1) 抗原抗体反応、2) ヒスタミン遊離、3) 補体活性および凝固系の変化、4) 心因性要素などがあげられている。ヒスタミン遊離説は、1961年 Mann⁵⁾によりのべられた後、in vivo および in vitro の実験が行なわれ、ある一定の条件下では、1974年、Lasser⁶⁾の研究によって定説となった。

抗原抗体反応に関しては、Brasch⁷⁾により造影剤に対する抗体の発見により、抗原抗体反応の関与が示唆されている。

Lasser⁴⁾⁸⁾および Arroyave⁹⁾は、造影剤投与により補体系の活性化が生じ、補体成分の C_1 から C_9 までのうち $C_3 \rightarrow C_5 \rightarrow C_6 \rightarrow C_7 \rightarrow C_8 \rightarrow C_9$ の

順に活性化される, いわゆる alternative pathway が関与すると報告している。

われわれは造影剤による副作用発生機序をアレルギー反応の面より検討してきた。川口ら¹⁰⁾は人体においてヨード造影剤使用前後の経時的な血中ヒスタミン及び cyclic 3'5'-adenosine-monophosphate (以下 cAMP と略す) の変動について報告し, 富田ら¹¹⁾は人血清の補体価(以下 CH₅₀ と略す) の変動を報告してきた。今回われわれは, 補体成分である C₃, C₄, C₅ を検討するとともに, 動物犬を用いて, ヒスタミンと cAMP の変動を検討した。

対象と方法

点滴静注尿路造影が施行された患者58例を対象とした。年齢は45歳から93歳迄, 性別は男性22例, 女性36例の計58例である。体重は標準体重内の患者を対象とし, 特に心・腎機能にも異常のない患者を対象とした。なお用いた造影剤は60% meglumine iothalamate であり, 100ml を約10分間で注入した。

造影剤を一側の肘静脈より注入し, 対側肘静脈より各回12ml ずつ採血した。採血時間は注入前, 注入後3分, 5分, 10分, 20分の5回である。

また cAMP の関与の有無を調べるため15例の患者に対して, 10%塩酸パバペリン2ml を検査前に筋注し, その後, 造影剤を投与し採血した。投与方法, 採血方法は上記と同じにした。採血した血液の2ml は cAMP 測定のために EDTA (ethylene diamine tetra acetate) 加試験管に移し, 残りの10ml は, CH₅₀, C₃, C₄, C₅ およびヒスタミン測定のために血清分離し, -70℃のディープフリーザーに保存した。ヒスタミン定量は, Shore 法¹²⁾, および春名¹³⁾, 鈴木¹⁴⁾の方法に準じて測定した。cAMP 定量は血漿を用い, Cailla¹⁵⁾, 本間ら¹⁶⁾により開発され高感度 radioimmunoassay (ヤマサ製キット) 法にて測定した。CH₅₀ は, Mayer¹⁷⁾ 原法の2.5分の1スケールで測定した。

一方, 動物実験は, 成犬体重約10kg 位のものを用いた。先ず両ソ径部と右頸部をカットダウンし, 右頸部にて右頸静脈より右室迄カテーテルを挿入, 留置した。

右ソ径部は, 大腿動脈を確保し, カテーテルを挿入し大動脈弓部に留置した。左ソ径部よりは, 左大腿動脈にカテーテルを挿入し, 動脈圧を腹部大動脈で測定した。造影剤は60% iothalamate 2 ml, 5ml, 10ml, 20ml, 33ml/kg を注入し, 右ソ径部よりのカテーテルから, 前, 直後, 5分, 10分, 20分にて採血した。また対照として, それぞれ同量の生理食塩水を用い, 同じ時間で採血した。採血した血液は cAMP とヒスタミンの測定に用いた。測定法は前述の通りである。

C₃ の測定法は TIA (Turbi dimetric immunoassay) 法にて抗原抗体反応にて測定した。すなわち, C₃ は正常血清中に認められる β-グロブリンに相当するとされている。しかしながら β₁C-グロブリンは新鮮な血清中のみ存在し, 血清が古くなると徐々に不活性な β₁A-グロブリンに分解するので両者の総和を C₃ 量とした。検体分注は生理食塩水 0.5ml 中に正確にマイクロピペッターにて 25 μl をサンプリングし, 21倍希釈検体を作った。測定は日立吸光光度計 736 を用い, 測定波長は 340nm と 700nm の二波長測光で行ない, 標準液及び検体反応液の吸光度を測定した¹⁸⁾¹⁹⁾。C₄ も C₃ と全く同じ方法で測定した。

C₅ は SRID (Single Radial Immunodiffusion) で測定した。C₅ は β₁F-グロブリンであり, 易熱性で非働化により活性を失うオイログロブリンであり, 正常血清中の β-グロブリン分画に存在する。C₅ は C₁₄₂₃ やトリプシンの作用により C_{5a} と C_{5b} に分解する。測定方法は免疫反応を用いた SRID 法である²⁰⁾。すなわち, 寒天に抗体を混合しゲル平板とし, その中に作った孔に抗原資料を入れ放射状に拡散させ孔の周囲にできる沈降輪を観察する。

2次元の方向に拡散が進行するため抗原濃度と沈降輪の面積が比例し, 沈降輪の直径とは対数比例関係を示す。この原理に従い, C₅ のプレートを確認し 5 μl を針付ピペットにサンプリングした。室温にて24時間放置して反応させ, スケールにて沈降輪を読み標準血清の沈降輪を縦軸にとり検量線を作成した。検体の沈降輪により濃度を算出した。用いた Immunoviewer は Nissui Seiyaku VR-N 型であり, Meloy human C₅ 試薬を用いた。

結果

個々のデータについて各時間毎の変動と平均値および標準偏差 (SD) を求め、有意差検定については t 検定と sign test を用いた。

1) ヨード造影剤投与と患者の血中 C₃, C₄, C₅ および実験に用いた犬の cAMP, ヒスタミンの造影剤投与前後の変動

イ) 各時間ごとの変動

おのおのの投与前値と比較して各採血時間での変動を検討した。有意差検定は sign test を用いた。C₃, C₄, C₅ とヒスタミン, cAMP, CH₅₀, の時間毎の変動を Table 1 に示した。投与前値に対して ±10% 以内を stable, 10% 以上の高値を示したものを increased, 10% 以下の低値を示したものを decreased に分類した。

C₃ は全 58 例中投与前と比較して高値を示したのは 3 分値では 4 例 (6.8%), 5 分値で 2 例 (3.4%), 10 分値で 2 例 (3.4%), 20 分値で 1 例 (1.7%) であり、低値を示した例は、3 分値で 54 例 (93%), 5 分値で 55 例 (94.8%), 10 分値と 20 分値では 56 例 (96.5%) であった。C₃ では投与前に比べ危険率 0.1% 以下で各時間で統計学的に有意の低下を示した。

C₄ も投与前に比べ各時間で有意の低値を示した。すなわち 3 分値, 5 分値では 56 例 (96.5%), 10 分値で 57 例 (98.3%), 20 分値で 53 例 (91.4%) であり、危険率 0.1% 以下で統計学的に有意な低下を示した。

C₅ も C₃, C₄ と同じく投与前に比べ各時間で有意の低値を示した。3 分値で 47 例 (81%), 5 分値で 53 例 (91.4%), 10 分値で 57 例 (98.3%), 20 分値で 54 例 (93.1%) で危険率 0.1% 以下で有意な低下を示した。これらのことはヨード造影剤投与により補体系 (C₃, C₄, C₅) が投与前に比べて投与後全測定時間にて統計学的に有意に低下していることを示している。また CH₅₀ も各測定時間で有意な低下を示し、cAMP は 3 分, 5 分で低下を示したもののヒスタミンは各時間で統計学的に有意を認めなかった。

ロ) 各時間ごとの平均値と前値の平均値との差の検討

Table 1 Statistical analysis of time sequential changes in man

		3 min. (case)	5 min. (case)	10 min. (case)	20 min. (case)
Histamine	increased	34	31	35	27
	decreased	24	26	22	30
	stable	0	1	1	1
cAMP	increased	11	15	16	22
	decreased	38***	33 *	34 *	27
	stable	9	10	8	9
CH ₅₀	increased	10	8	5	3
	decreased	47***	50***	53***	55***
	stable	1	0	0	0
C ₃	increased	4	2	2	1
	decreased	54***	55***	56***	56***
	stable	0	1	0	1
C ₄	increased	1	1	1	3
	decreased	56***	56***	57***	53***
	stable	1	1	0	2
C ₅	increased	2 *	2	0	1
	decreased	47***	53***	57***	54***
	stable	9	3	1	3

*: p<0.05 **: p<0.01 ***: p<0.001 (%)
 increased (110 % >)
 decreased (90 % <)
 stable (90 ~ 110 %)

Table 2 Average and standard deviation of histamine in man

	Pre	3 min.	5 min.	10 min.	20 min.
Histamine μg/ml	0.65±0.50	0.72±0.48	0.73±0.66	0.72±0.55	0.64±0.41
cAMP pmol/ml	22.9± 7.1	20.5± 6.5 ***	21.5± 8.0 **	21.2± 7.4 **	21.3± 6.4 *
CH ₅₀ pmol/ml	39.4± 6.2	36.0± 6.0 ***	35.1± 5.9 ***	33.3± 5.3 ***	34.9± 5.8 ***
C ₃ pmol/ml	63.5±12.2	55.4±11.6 ***	55.1±10.6 ***	52.2±10.3 ***	54.6±10.7 ***
C ₄ pmol/ml	12.2± 2.2	11.0± 2.2 ***	10.4± 1.9 ***	9.8± 1.7 ***	10.4± 1.9 ***
C ₅ pmol/ml	28.9± 6.2	24.7± 7.9 ***	24.0± 7.2 ***	22.4± 6.5 ***	23.3± 6.6 ***

*: p<0.05 **: p<0.01 ***: p<0.001 (%)

58 DIP 症例の C₃, C₄, C₅ とヒスタミン, cAMP, CH₅₀ の経時的変動の平均値および標準偏差 (SD) を Table 2 に示した。有意差検定は t 検定を用いた。

C₃ は投与前 63.5±12.3, 3 分値では, 55.4±11.6, 5 分値では, 55.1±10.6, 10 分値で 52.2±10.3, 20 分値で 54.6±10.7 を示した。各時間とも前値に比べて危険率 0.1% 以下で統計学的に有意の低下を示した。C₄ は投与前 12.2±2.2, 3 分値で 11.0±2.2, 5 分値で 10.4±1.9, 10 分値で 9.8±1.7, 20 分値で 10.4±1.9 を示し、各時間とも危険率 0.1% 以下で統計学的に有意な低下を示した。

C₅ も C₃, C₄ と同様に各時間にて危険率 0.1% 以

Table 3 Average and standard deviation of histamine in dog using with CM

CM	case	Pre	Post	5 min.	10 min.	20 min.
2ml/kg	14	100.00±0.00	68.43±16.36 ***	90.21±37.05	105.93±50.86	121.71±69.44
5ml/kg	8	100.00±0.00	141.00±92.11	108.88±38.55	125.00±50.99	120.25±54.69
10ml/kg	14	100.00±0.00	125.21±56.77	117.64±62.93	128.57±83.27	121.79±74.13
20ml/kg	8	100.00±0.00	112.25±44.24	127.88±68.99	117.88±51.50	111.63±53.97
33ml/kg	27	100.00±0.00	165.19±35.25 ***	156.59±94.54 **	145.33±93.24 **	151.37±84.98 **

*: p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Table 4 Average and standard deviation of cAMP in dog using with CM

case	Pre	Post	5 min.	10 min.	20 min.
2ml/kg 14	100.00±0.00	101.50±32.01	113.07±25.18	110.07±21.93	113.14±23.56
5ml/kg 8	100.00±0.00	107.50±27.51	96.25±21.97	90.38±16.29	88.63±20.40
10ml/kg 14	100.00±0.00	102.93±18.43	103.36±21.54	107.50±28.71	101.07±16.88
20ml/kg 8	100.00±0.00	93.38±20.76	99.53±26.97	106.38±27.86	105.25±27.56
33ml/kg 27	100.00±0.00	85.52±18.42 **	103.93±21.65	110.07±25.21	113.04±23.35 *

*: p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Table 5 Average and standard deviation of histamine in dog using with Saline

CM	case	Pre	Post	5 min.	10 min.	20 min.
2ml/kg	15	100.00±0.00	112.53±47.37	110.33±51.54	121.93±60.84	166.13±144.09
10ml/kg	4	100.00±0.00	97.00±15.38	114.50±20.50	118.50±53.73	170.75±89.95
15ml/kg	22	100.00±0.00	91.00±34.03	111.41±39.39	90.00±40.57	127.77±159.10
20ml/kg	11	100.00±0.00	119.36±39.88	98.36±50.30	88.00±33.45	92.91±37.34
33ml/kg	12	100.00±0.00	83.83±44.07	94.25±43.16	87.17±52.02	82.50±34.00

(%)

下で統計学的に有意な低下を示した。すなわち、投与前で28.9±8.2, 3分値で24.7±7.8, 5分値で24.0±7.2, 10分値で22.4±6.5, 20分値で23.3±6.6であった。

犬に実験的に造影剤を投与した結果を Table 3, 4に示した。また犬に生理食塩水を投与した時得た結果を Table 5, 6に示した。ヒスタミンは前値を100%として、各時間毎の値を求めた。造影剤2ml/kgの投与直後でヒスタミンは前値に対して、68.43と低値を示し、統計学的に危険率0.1%以下で有意であったが、5ml/kg, 10ml/kg, 20ml/kg投与では有意差を認めなかった。33ml/kgでは直後、5分、10分、20分の各時間で有意な上昇、すなわち、ヒスタミン遊離を認めた。直後で165.19±85.25を示し、危険率0.1%以下で統計学

Table 6 Average and standard deviation of cAMP in dog using with Saline

case	Pre	Post	5 min.	10 min.	20 min.
2ml/kg 15	100.00±0.00	97.87±15.35	98.67±29.85	107.13±17.01	111.60±23.11
10ml/kg 4	100.00±0.00	100.00±4.24	99.75±4.50	104.50±10.25	112.50±17.64
15ml/kg 22	100.00±0.00	160.82±293.02	160.27±253.86	138.73±183.58	146.50±193.96
20ml/kg 11	100.00±0.00	97.91±32.61	95.91±37.51	101.91±33.51	84.00±41.79
33ml/kg 12	100.00±0.00	96.92±23.20	103.50±44.82	109.83±26.86	114.92±38.76

(%)

Table 7 Papaverin effect on cAMP changes following CM injections

	Pre	3 min.	5 min.	10 min.	20 min.
Pap. (+) 15	21.7±4.5	20.8±5.9	22.0±6.4	21.9±6.7	21.5±5.8
Pap. (-) 43	23.3±7.8	20.4±6.8 ***	21.3±8.6 **	21.0±7.7 ***	21.3±6.7 *

(%)

*: p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

的に有意な増加を、5分で156.59±94.54を示し、危険率0.1%以下、10分で145.33±93.24を示し、危険率5%以下、20分で151.37±84.98を示し、危険率1%以下で有意差を認めた。

一方、cAMPは33ml/kg投与群で投与直後で85.52±18.42と危険率0.1%以下で統計学的に有意な低下を示した。また同量の10分で110.07±25.21を示し危険率5%以下で統計学的に有意な上昇を示し、20分値では、113.04±23.35を示し危険率1%以下で有意な上昇を認めた。すなわち、cAMPは造影剤投与に伴ない最初低下すなわち消費され、その後もとに戻っていくことが示唆された。対照として用いた食塩水投与によるcAMP, ヒスタミンの値は全時間を通して統計的に有意差がなかった。

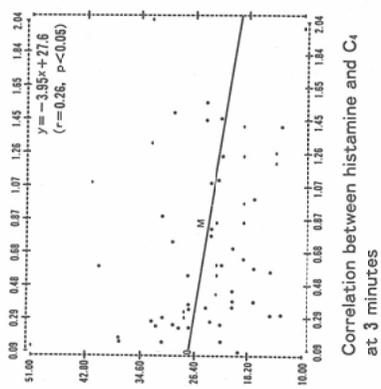
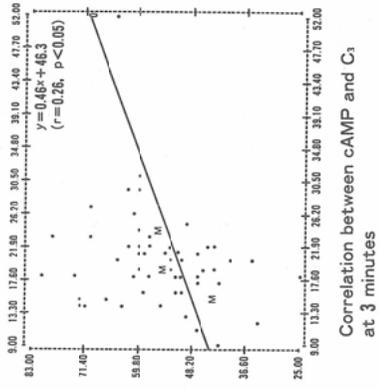
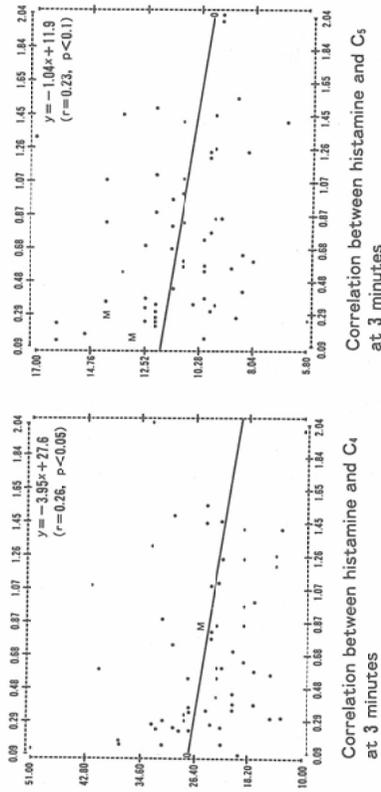
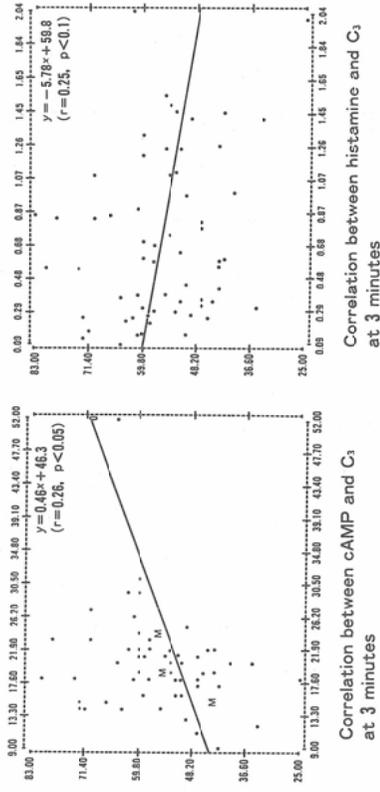
cAMPの拮抗薬であるパバペリンの処置群15例と非処置群42例において各時間毎の平均値と標準偏差を Table 7に示した。パバペリン非処置群43例では平均値と標準偏差が各時間毎に全て統計学的に有意な低下を示した。すなわち3分値で20.4±6.8で危険率0.1%以下、5分値で21.3±8.6で危険率0.1%以下、10分値で21.0±7.7で危険率0.1%以下、20分値で21.3±6.7危険率5%以下であった。それに対してパバペリン処置群では全時間で統計学的に有意差を認めなかった。このこと

Table 8 Correlation among cAMP, Histamine, CH₅₀, C₃, C₄, and C₅ in man

	Pre	3 min.	5 min.	10 min.	20 min.	(%)
cAMP and Histamine	(1) 0.180	0.019	0.065	0.029	0.071	
	(2) 16.1%	88.3%	61.4%	82.2%	30.2%	
	(3) (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
cAMP and CH ₅₀	(1) 0.078	0.200	0.279	0.259	0.069	
	(2) 54.9%	12.2%	2.8%	4.2%	59.7%	
	(3) (-)	(-)	*	*	(-)	
	(4)					
cAMP and C ₃	(1) 0.069	0.261	0.177	0.134	0.194	
	(2) 59.5%	4.1%	17.0%	30.0%	13.1%	
	(3) (-)	*	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
cAMP and C ₄	(1) 0.105	0.065	0.011	0.072	0.001	
	(2) 41.4%	61.8%	93.4%	57.9%	99.5%	
	(3) (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
cAMP and C ₅	(1) 0.028	0.087	0.015	0.009	0.060	
	(2) 82.8%	50.3%	91.0%	94.7%	64.0%	
	(3) (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
Histamine and CH ₅₀	(1) 0.162	0.380	0.033	0.101	0.071	
	(2) 20.8%	0.2%	79.7%	43.7%	58.5%	
	(3) (-)	**	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
Histamine and C ₃	(1) 0.136	0.249	0.067	0.092	0.075	
	(2) 29.1%	5.1%	60.2%	47.5%	56.2%	
	(3) (-)	*	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
Histamine and C ₄	(1) 0.033	0.255	0.061	0.033	0.020	
	(2) 79.5%	4.6%	63.9%	80.0%	87.9%	
	(3) (-)	*	(-)	(-)	(-)	
	(4)					
Histamine and C ₅	(1) 0.008	0.227	0.041	0.006	0.033	
	(2) 95.1%	7.6%	75.2%	96.3%	79.8%	
	(3) (-)	*	(-)	(-)	(-)	
	(4)					

*: p<0.05 ** : p<0.01

- (1) Correlation coefficient
- (2) Ratio of risk
- (3) Judgement
- (4) Regression line



により cAMP が造影剤投与により変動していることを示したものと考えられた。

2) 各コンポーネント間の相関について (Table 8)

補体系成分とヒスタミン, cAMP についての相関を検討した。ヒスタミン, cAMP の値は富田らの報告にて行なった血清, 血漿を保存したものをを用いた。

イ) C_3 とヒスタミンの相関

各時間毎に C_3 とヒスタミンとの相関を検討した。投与後 3 分で, 相関係数 $r=0.249$, 危険率 5.1% で $y=-0.25x+59.8$ に回帰される有意化傾向を示す負の相関を認めた。すなわち, ヒスタミンが高値を示す程, C_3 は低値を示すことになる。

ロ) C_4 とヒスタミンの相関

各時間毎の C_4 とヒスタミンとの相関を検討した。投与後 3 分で相関係数 $r=0.255$, 危険率 4.6% で $y=-0.25x+27.6$ に回帰される有意の負の相関を認めた。

ハ) C_5 とヒスタミンの相関

各時間毎の C_5 とヒスタミンとの相関を検討した。造影剤投与後 3 分にて相関係数 $r=0.227$, 危険率 7.6% で $y=-0.23x+11.9$ に回帰される負の相関傾向を示す値を得た。

ニ) C_3 と cAMP との相関

各時間毎の C_3 と cAMP との相関をみると造影剤投与後 3 分で相関係数 $r=0.261$, 危険率 4.1% で $y=0.26x+46.3$ に回帰される統計学的に有意の正の相関を示した。

しかし, C_4, C_5 と cAMP の間には相関は認められなかった。

ホ) ヒスタミンと cAMP の相関 (動物犬)

ヒスタミンと cAMP の相関をみると Table 9 に示すように, 10ml/kg 投与直後で相関係数 $r=0.533$, 回帰直線 $y=0.002x+32.809$ で危険率 5% 以下で統計学的に有意の正の相関を示し, 同 5 分値も相関係数 $r=0.710$, 回帰直線 $y=0.224x+13.023$ で危険率 0.1% 以下で有意の正の相関を, 10 分目でも相関係数 $r=0.495$, 回帰直線 $r=0.309x+11.266$ で危険率 5% 以下で正の相関を認めた。また, 33ml/kg 注入時にも直後と 10 分にてそ

Table 9 Correlation between cAMP and Histamine in dog

	No	Post	5 min.	10 min.	20 min.
2ml/kg	14	(1) -0.216	-0.300	0.087	-0.297
		(2) (-)	(-)	(-)	(-)
		(3)			
5ml/kg	8	(1) 0.475	0.613	0.613	0.220
		(2) (-)	(-)	(-)	(-)
		(3)			
10ml/kg	19	(1) 0.533	0.710	0.495	0.203
		(2) *	***	*	(-)
		(3) $Y=0.002X+32.809$	$Y=0.224X+13.023$	$Y=0.309X+11.266$	
33ml/kg	32	(1) 0.368	0.197	0.449	0.220
		(2) *	(-)	**	(-)
		(3) $Y=0.129X+8.046$		$Y=0.130X+11.934$	

*: $p<0.05$ **: $p<0.01$ ***: $p<0.001$

(1) Correlation coefficient

(2) Judgement

(3) Regression line

(%)

れぞれ正の相関を認めた。すなわち, 直後で相関係数 $r=0.368$, 回帰直線 $y=0.129x+8.046$ で危険率 5% 以下, 10 分では相関係数 $r=0.449$, 回帰直線 $y=0.130x+11.934$ で危険率 1% 以下の相関であった。このことによりヒスタミンと cAMP が造影剤投与に何らかの関係をもっていることが強く示唆された。

考 案

ヨード造影剤の副作用について Lasser らは 2 つに大別している。すなわち, 1) chemotoxic or local reactions, 2) Systemic or idiosyncratic or anaphyroid reactions である。

1) の化学的毒性とは高濃度造影剤や大量の造影剤を投与したことによっておこる反応であり, その原因については未だ解明されていないが, 造影剤の浸透圧と疎水性変化が主原因であろうとしている。

一方, 2) については, ほんの少量の造影剤を注入してもおこる反応である。これに関しても 4 つに分けて考えている。

すなわち, 1) mediator release, 2) antigen-antibody reactions, 3) psychogenic factor, 4) involvement of acute activation system (complement system, kinin releasing system, fibrinolytic system) としている。

1) の mediator release のうちもっとも有名な chemical mediator はヒスタミンである。1961年, Mann ら⁷⁾はヨード造影剤投与によりヒスタミンが遊離することを報告した。この報告は造影剤の

副作用とヒスタミンの遊離による反応がよく似ていること、またアレルギー体質の人は造影剤により副作用が生じやすいことを根拠としている。

1966年、Petersら²¹⁾が methyl glucamine iodipamide を10症例に投与し、投与前後の血中ヒスタミン値を測定した。10人のうち3人が前値に比べ減少し、4人が増加し、副作用発現例ではヒスタミン値が2倍になったと報告している。さらに1970年、Braschら²²⁾がラット腹水肥満細胞を造影剤とともにインキュベートし、ヒスタミンが遊離することを確かめている。さらに肥満細胞からヒスタミン遊離は造影剤の浸透圧や含有するNaイオンの量には関係なかったとしている。

Siegelら²³⁾は、9名の副作用発現例に造影剤を再投与し、投与後15分から30分に採血しその白血球内のヒスタミン量を測定した。さらに同一患者から3週間から4週間後の測定では注入時の測定に比べ1.5から2倍のヒスタミン量であったと報告している。このことは造影剤注入により白血球内から血中に有意のヒスタミン遊離が生じ、3週から4週間後に白血球内のヒスタミン値が増加したものである。

またSimonら²⁴⁾は、43例にIVPを施行し、末梢静脈血から採血し、40%に有意のヒスタミン増加を認め、注入後3分から5分で、血中のヒスタミンはピークに達したが、重篤な副作用例と血中ヒスタミン値との間には明らかな相関がなかったと報告している。

川口ら、富田らの報告ではヒスタミン値は造影剤投与により有意な上昇は認められなかった。しかし、経過中少なくとも一度は投与前値より高値を示した例は80%以上であったと報告している。この原因としては、Braschら²²⁾の報告にもあるように使用した megulumine iothalamate が他の造影剤に比べてヒスタミン遊離が少ないことおよび末梢静脈血からサンプリングのため拡散、希釈の要素が入り十分に組織中のヒスタミン量を反映していない可能性があること、また、ヒスタミン遊離がおきても血中にてヒスタミンを破壊するMAO (mono amine oxydase) の存在により、遊離したヒスタミンが壊されることなどがあげられ

ている。

われわれの今回の検討では、犬を用いて、33ml/kg という大量の造影剤を注入してみた。2ml, 10ml, 20ml/kg 量ではヒスタミンの上昇を殆んど認めなかったものの、33ml/kg では対照として用いた生理食塩水と比べても有意なヒスタミン上昇を認めた。

しかも、3分、5分とも遊離する量は投与前値に比べ50%以上の上昇を示すものが多く、明らかにヒスタミンが遊離していると考えられた。Rockattら²⁵⁾が in vitro で肥満細胞を培養し、ヒスタミン遊離を直接に証明しており、また、西木ら²⁶⁾は灌流肺を用いヒスタミンの遊離を証明しているが我々の結果は犬を用いた Lasser⁷⁾²⁷⁾の結果と類似している。

2)の抗原抗体反応に関しては、動物に acetrisoate sodium を加えても抗体産生は認められない。副作用は初めての投与でも出現する、繰返し投与しても副作用の頻度は増加しない。造影剤は haptens として働かない、特異的 IgE は発見されないという事実より否定的であった。しかし Braschら²⁸⁾は3症例に対して各々造影剤による抗体を見つけたこと、また動物実験では haptens の存在があったことより、抗原抗体反応が造影剤投与によって生じるとしている。

また3)の psychogenic factor としては、Lalli²⁹⁾は造影剤副作用の発生機序について、最も重要な因子は患者の恐怖感および不安感であるとし、すべての造影剤副作用は中枢神経系を介する機序によって説明することが出来ると述べている。

われわれの今回の研究では、抗原抗体反応、psychogenic factor に関しては検討していない。

4)の acute activation system のうち、今回我々は補体系の変動について検討を加えた。前回富田ら¹¹⁾は、補体系のうち CH₅₀について検討を行ない、CH₅₀は造影剤注入開始後、3分、5分、10分、20分のいずれの時間でも統計学に前値に比べて有意に低下しかつヒスタミンとの相関をみると、造影剤注入後3分にて負の相関を示したと報告した。

Arroyaveら⁹⁾は造影剤を投与した9例のうち

5例で明らかな CH_{50} の低下を認め Simon ら²⁴⁾ は造影剤を投与した40例の患者のうち25例 (63%) で CH_{50} の有意の低下, すなわち消費を認め, 注入後2分から4分で最も低値を示すとしている。

Till ら³⁰⁾ は造影剤注入により副作用の認められた5例で CH_{50} が注入後20分間で20%から40%低下したと報告している。また一般に補体系の活性化は EDTA により阻止されるが, 造影剤による補体活性化作用は EDTA を加えても阻止されず, Mg^{2+} , Ca^{2+} を必要としない反応とされている。更に造影剤の補体活性化は,

- 1) 造影剤そのものが補体を直接に活性化させる。
- 2) 造影剤がまず trypsin や plasmin などの酵素を活性化させてその後補体が活性化される。
- 3) 造影剤が補体活性化の抑制物質である C_1 inhibitor, C_3 inhibitor, C_5 inhibitor を阻止しその結果補体の活性化がおこっている。以上の3つの可能性について報告している。

Kolb ら³¹⁾ は造影剤注入により補体の蛋白構成の変化により補体の活性化が生ずるとしている。また Arroyave, Schatz ら⁹⁾ は C_3 の分解産物である C_{3a} , C_5 の分解産物である C_{5a} の生成が造影剤注入後認められており, 補体系の活性化が事実であると報告している。

今回われわれは補体成分である, C_3, C_4, C_5 の経時的変動とヒスタミン, cAMP との相関について検討した。結果で述べたように, C_3, C_4, C_5 は各時間とも明らかに低下しており, 造影剤の注入により補体系の関与すなわち消費がおこっていることが考えられた。このことは, Touraine らの実験結果とも全く同じと云える。すなわち, Touraine ら³²⁾ は造影剤注入後90秒にて C_3, C_4, C_5, CH_{50} とともに低下の極値を示し30分迄の間に徐々に回復傾向にあるとしている。ヒスタミンとの相関をみてみると, C_3, C_4, C_5 とともに3分値にてそれぞれ負の相関を得ている。これは富田らの CH_{50} とヒスタミンの相関を検討した時と同じである。すなわち CH_{50} とヒスタミンとの相関も3分値のみに負の相関を示していた。

Arroyave ら⁹⁾ も CH_{50} を測定し, 低下のピーク

は注入後3分としている。Simon ら²⁴⁾ は造影剤注入後ヒスタミン値は3分から5分で最高値を示すとしている。またわれわれの動物実験でもヒスタミンの遊離は3分から5分であった。

以上からヒスタミンと補体の関係を考えると造影剤注入後まず補体系の変化がおこり, 少し遅れてヒスタミン遊離がおこるものと考えられる。

一方 cAMP と C_3, C_4, C_5 の相関をみてみると3分値で, C_3 のみが cAMP と正の相関を有することを認めた。このことは造影剤投与により補体系の活性化がおこり補体は消費され C_3 が低下し, 補体系の活性化により細胞内の cAMP が低下したことが考えられる。

近藤³³⁾ は補体系が classical pathway あるいは, alternative pathway を介して, あるいは蛋白分解酵素の作用を受けるとそれに伴って C_{3a}, C_{5a} (anaphylatoxin) が生じるとし, 補体の活性化が進んでいく途中で生じた補体成分の fragment である C_{3a}, C_{5a} の作用で肥満細胞や好塩基球よりヒスタミンが遊離するとしている (Fig. 1)。われわれにもこれに沿った考え方をしている。

C_{3a}, C_{5a} が造影剤投与後に血中に存在することは Arroyave ら⁹⁾ により報告されている。

アレルギー反応における肥満細胞, 好塩基球からの mediator であるヒスタミンの遊離は, 細胞

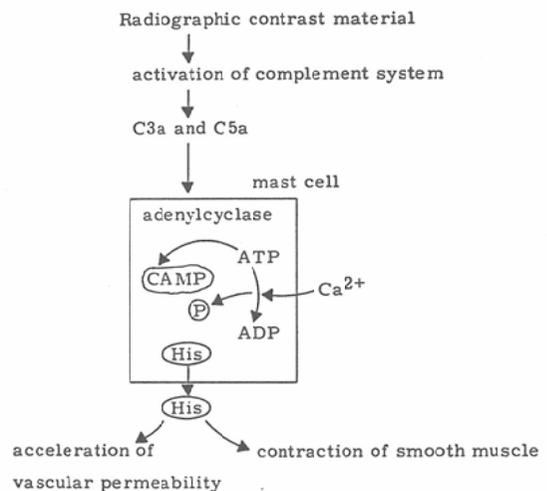


Fig. 1 Conceptual model of mechanism of the adverse reaction of the contrast material.

障害による細胞構成成分の放出によるものとして考えられていた。しかし、近年になって能動的なエネルギーによる放出と考えられるようになり、cAMPとATPの関与が考えられるようになった。cAMPは1957年、Sutherland³⁴⁾により発見され、1958年にはSutherland³⁵⁾によってcAMPの構造決定がなされた物質である。cAMPはATPに匹敵する高エネルギー化合物で、ATPがすべての生物にエネルギー供給物質となっているのに対し、cAMPは生物共通の代謝調節物質として様々な作用を行なっている³⁶⁾。cAMPは広範囲の生物においてその存在が知られ、ホルモンの作用のみならず、種々の物質代謝や核酸の合成、蛋白質の合成系における調節、更には分泌、運動、神経の刺激伝達、あるいは脳の働き、組織形成や分化現象、また癌にまで関連していることが明らかにされつつある。

1964年、Sutherland³⁷⁾らは細胞膜表面にあるレセプターがホルモン (first messenger) の種類と量を感じ、ホルモンが細胞内に入ることなく細胞膜に存在する adenylyl cyclase にその情報が伝わり、adenylyl cyclase の活性化は適当な量の cAMP (second messenger) が合成を促す。この cAMP が標的細胞内で特異的な生物反応を生ずるという second messenger theory を提唱している。この theory によりアレルギー反応での chemical mediator の遊離が説明できるようになった。

Lichtenstein³⁸⁾らは好塩基球や肥満細胞の形態と機能より内・外分泌腺との関係を検討し種々の分泌現象で second messenger である cAMP がヒスタミン遊離でも second messenger として関与している可能性があるとしている。更に内分泌腺と同一機序とすれば、細胞内 cAMP の上昇はヒスタミン遊離を促すと想像されるが、コレラゲンという物質を用いて adenylyl cyclase を長期間活性化させると細胞内 cAMP 濃度が上昇しヒスタミン遊離がかえって抑制されることが証明された。好塩基球や肥満細胞の細胞膜に種々の刺激が作用して細胞膜に変化が生じ、膜の構造変化によって細胞膜に結合している adenylyl cyclase の働きが阻害され、その結果 cAMP 濃度の低下を来

たし、ヒスタミンが放出すると考えられる。

造影剤と cAMP に関する論文としては、1975年に Patrick³⁹⁾が mouse lymphoma L5178Y cell に sodium diatrizoate を加えた際に細胞内の cAMP 濃度の増加が認められたと報告している。川口ら、富田らは cAMP の経時的変動について血漿 cAMP を測定した。これは兼子⁴⁰⁾、塩津⁴¹⁾は血漿中の cAMP 濃度は細胞内濃度を反映していると報告していることにもとづいた。

川口らでは、cAMP の変動は全体として一定していなかったのに対し、富田らは cAMP 濃度は造影剤投与により3分値で危険率0.1%以下の統計学的に有意な低下を報告している。

われわれの今回の犬を用いた結果でも cAMP は低下を示していた。また cAMP の阻害物質であるババベリンを投与した DIP 症例における cAMP 濃度と非投与群の比較では、非投与群が各時間において統計学的に有意なる低下を示したのに対し、投与群はどの時間でも変動を示さなかった。また全時間を通しての解析でも、非投与群が3分、5分、10分で有意な低下を示したのに対して、投与群は統計学的に有意差を認めなかった。このことは、造影剤投与により、cAMP が何らかの形で変動すなわち、cAMP 濃度が低下していることを示唆するものと考えられた。

ヒスタミンと cAMP の相関については、川口らの富田らのなかったとしているが、今回我々の結果では、造影剤10ml/kg と33ml/kg 投与群で正の相関を認めた。20ml/kg では相関がなかったのは例数が少なかったためと思われる。

このことより、造影剤を投与することにより、cAMP とヒスタミンが同一の系で何らかの関係をもって変動していることが考えられた。

前述した補体系と cAMP との関係と今回著者が得た実験成績を合わせて考えると、造影剤投与により補体系が活性化され、C₃が肥満細胞や好塩基球の細胞膜に働き、細胞膜の構造変化により adenylyl cyclase の活性化が抑制され、細胞内 cAMP 濃度の低下を来し、それに伴ないヒスタミン遊離が生ずる可能性が造影剤による副作用の1因子として考えられる。

総 括

1) 58症例に60% meglumine iothalamate 100 mlを約10分間にて点滴静注し C₃, C₄, C₅ を点滴開始前, 直後, 3分, 5分, 10分, 20分後に測定した。

また15例に cAMP 阻害物質であるババペリンを用い, 非投与群との比較検討を行なった。

動物犬を用い, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 33ml/kg の造影剤を用いて, cAMP とヒスタミンについて測定した。

2) C₃, C₄, C₅ は投与前に比べ全経過を通して有意に低下した。

ババペリン投与群では cAMP の変動を認めなかった。ババペリン非投与群では全経過を通して cAMP 濃度の低下を認めた。

動物犬では, 33ml/kg の用量の造影剤を注入するとヒスタミンの著明な上昇が認められた。

3) C₃, C₄, C₅ とヒスタミンは投与後3分にて負の相関を得た。

4) cAMP と C₃ は投与後3分にて, 正の相関を認めた。

5) cAMP とヒスタミンの間に相関を認めた。即ち, 10ml/kg の造影剤投与により, 直後, 5分, 10分に相関を認めた。また33ml/kg 注入時にも直後と10分にて相関を認めた。

6) 造影剤の副作用発生機序としては, 補体系が活性化され, 肥満細胞や, 好塩基球の細胞膜に働き, 細胞膜の構造変化により adenylyl cyclase の活性化を抑制し, その結果細胞内 cAMP の低下を来たし, ヒスタミンが遊離すると云うことが示唆された。

本論文の主旨は第41回, 42回, 43回, 44回日本医学放射線学会の総会において発表した。

なお本論文は文部省科学研究費総合研究 A59370030による。

稿を終るに臨み, 終始御指導いただいた順天堂大学細菌学教室 横田健教授, 大阪大学理学部 池中徳治教授, 明治薬科大学衛生化学 高橋英喜教授に謹んで感謝の意を表すとともに, 実験に協力してくれた川口博士, 富田博士をはじめとする教室員に感謝します。

文 献

1) Hobbs, B.B.: Adverse reactions to intra-

venous contrast agents in Ontario, 1975—1979, Journal de l'association canadienne des Radiologistes, 31: 8—10, 1981.

- 2) Shehadi, W.H. and Toniolo, G.: Adverse reactions to contrast media. Diagnostic Radiology, 137: 299—302, 1980
- 3) 片山 仁, 田中卓雄, 松浦啓一, 高島 力, 河野通雄, 平松京一, 多田信平, 蜂屋順一, 石田 修, 山口昂一, 池中徳治, 横田 健, 高橋英喜: ヨード造影剤の副使用に関する臨床調査報告. 日本医放会誌, 45(9): 1198—1205, 1985
- 4) Lasser, E.C., Lang, J.H., Hamblin, A.E., Lyon, S.G. and Howard, M.: Activation system in contrast idiosyncrasy. Investigative Radiology, 15: S2—S5, 1980
- 5) Mann, M.R.: The pharmacology of contrast media. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 54: 476, 1961
- 6) Lasser, E.C., Walters, A.J. and Lang, J.H.: An experimental basis for histamine release in contrast material reactions. Radiology, 110: 49—59, 1974
- 7) Brasch, R.C., Caldwell, J.L. and Fudenberg, H. H.: Antibodies to radiographic contrast agents. Investigative Radiology, 11: 1—9, 1976
- 8) Lasser, E.C., Lang, J.M., Hamann, A.E., Lyon, S. G. and Howard, M.: Activation system in contrast idiosyncrasy. Investigative Radiology, 15: S1—S5, 1980
- 9) Arroyave, C.M., Schatz, M. and Simon, R.A.: Activation of the complement system by radiographic contrast media: Studies in vivo and in vitro. J. Allergy. Clin. Immunol., 63(4): 276—280, 1979
- 10) 川口 隆, 片山 仁, 田中卓雄, 富田 貴: 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(9): 874—889, 1982
- 11) 富田 貴, 片山 仁, 田中卓雄, 川口 隆: 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系の変動—. 日本医放会誌, 43(9): 114—1130, 1983
- 12) Shore, P.A., Burkhalter, A. and Cohn, V.H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 127: 182—186, 1959
- 13) 春名英彦, 遠藤了一, 恩田幸昌: 血中ヒスタミン測定法の検討. アレルギー, 19: 193—198, 1970

- 14) 鈴木 修: 血漿 Histamine 測定法—Shore 法の改良について—。慶応医報, 50: 263—270, 1973
- 15) Cailla, H.L., Racine-Weisbuch, M.S. and Delaage M.A.: Adenosine 3',5' cyclic monophosphate assay at 10^{-15} mole level. Analytical Biochemistry, 56: 394—407, 1973
- 16) Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J. and Ui, M.: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. Biochemical medicine, 18: 257—273, 1977
- 17) Mayer, M.M.: Experimental immunoochemistry, and Ed., Charles, C. Thomas, Springfield, Illinois, 133—240, 1961
- 18) 西宮達也: Centrifichem400による補体タンパク C₃, C₄, の免疫比濁的測定法。機器試薬, VI(1): 23—32, 1983
- 19) Van Munster, P.J.J.: A turbidimetric immunoassay (TIA) with automated individual blank compensation. Clinica Chemica Acta, 76: 377—788, 1977
- 20) 大谷英樹: 血漿蛋白とその臨床。中外医学社, pp. 77—87, 1978
- 21) Peters, G.A., Hodgson, J.R. and Donovan, R.J.: The effect of premedication with chlorpheniramine on reactions to methylglucamine iodipamide, The Journal of Allergy, 38: 74—83, 1966
- 22) Brasch, R.C., Rockoff, S.D., Kuhn, C. and Chraplyvy, M.: Contrast media as histamine liberators. II. Histamine release into venous plasma during intravenous urography in man. Investigative Radiology, 5: 510—513, 1970
- 23) Siegel, R.L. and Lieberman, P.: Measurement of histamine, complement components and immunocomplexes during patient reactions to iodinated contrast material. Investigative Radiology, 11: 98—101, 1975
- 24) Simion, R.A., Schatz, M., Stevenson, D.D., Curry, N., Yamamoto, F., Ring, P.E.J. and Arroyave, C.: Radiographic contrast media infusion measurement of histamine, complement and fibrin split products and correlation with clinical parameters. J. Allergy. Clin Immunol., 63(4): 281—288, 1979
- 25) Rockatt, S.D., Crepleyvy, K.M.: (1972) contrast media as histamine liberators. V. Comparison of in vitro mast cell histamine release by sodium and methylglucamine salts. Investigative Radiology, 7: 177—181, 1972
- 26) 西木克尙, 有田 茂, 工藤大悟, 押野 臨: Iopamidol の血管内皮障害作用。灌流ラット胸部大動脈による検討。薬理と治療, 12: 57—63, 1984
- 27) Lasser, E.C., Walter, A., Reuter, S.R. and Lang, .: Histamine release by contrast media. Radiology, 100: 683—686, 1971
- 28) Brash, R.C.: Allergic reaction to contrast media accumulated evidence. American Journal of Roentgenology, 134: 797—801, 1980
- 29) Lalli, A.F.: Contrast media reactions. Data analysis and hypothesis. Radiology, 134: 112, 1980
- 30) Till, G., Rother, U. and Gemsa, D.: Activation of complement by radiographic contrast media: Generation of chemotactic and Anaphylatoxin activities Int. Archs Allergy Appl Immunology, 56: 543—550, 1978
- 31) Kolb, W.P., lang, J.H. and Lasser, E.C.: Nonimmunologic complement activation in normal human serum induced by radiographic contrast media. The Journal of Immunology, 121(4): 1232—238, 1978
- 32) Toulaine, J.L., Freyria, A.M., Pinet, A., Thevenin, P. and Amiel, M.: Immunobiological effects of contrast media with special reference to "Nonsequential Activation" of complement contrast media in Radiology: Springer-Verlag, 1982
- 33) 近藤元治: 補体学入門。pp. 52—54, 南江堂, 東京, 1980
- 34) Rall, T.W., Suther, E.W. and Berthet, J.: The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. IV. Effect of epinephrine and glucagon the reactivation of phosphorylase in liver homogenates. The Journal of Biological Chemistry, 224: 463—475, 1957
- 35) Fractionation and Characterization of a Cyclic Adenine Rebonucleotide Formed by Tissue Particles. Earl W. Sutherland and T.W. Rall, J. Biol. Chem., 232: 1077—1091, 1957
- 36) 西塚泰美, 兼子俊男: Cyclic AMP—基礎と臨床, pp. 113—115, 1977, 中外医学社, 東京
- 37) The Role of Cyclic-3',5'-AMP in Responses to Catecholamines and Other Hormones. Earl W. Sutherland and G.A. Robinson, Pharmacol Rev, 18: 45—161, 1966
- 38) Lichtenstein, L.M. and Margolis, S.: His-

- tamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science*, 161: 902-903, 1968
- 39) Patrick, J.C., Rengachary, S. and Melnykovch, G.: Elevation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate in established mammalian cell strains by hypaque in vitro, 11: 04-408, 1975
- 40) 兼子俊男, 加来浩平: サイクリック AMP: 血液, 尿, 化学検査—その数値をどう読むか, *日本臨床*, 1982年秋季増刊: 812-814
- 41) 塩津初壽, 小川宏一: 正常者および心不全患者における血漿 cyclic nucleotides の意義について, *日本内科学会誌*, 68(7): 16-27, 1979
-