



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-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-
Author(s)	富田, 貴; 片山, 仁; 田中, 卓雄 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(9), p. 1114-1130
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18341
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 —ヨード造影剤投与時の血中 cyclicAMP とヒスタミン及び補体の変動—

順天堂大学医学部放射線医学教室

富田 貴 片山 仁 田中 卓雄 川口 隆

(昭和57年11月24日受付)

(昭和58年1月24日最終原稿受付)

Biochemical Aspects of Adverse Reactions of the Contrast Materials —Sequential Changes of Cyclic AMP, Histamine and Complement—

Takashi Tomita, Hitoshi Katayama, Takao Tanaka and Takashi Kawaguchi
Department of Radiology, School of Medicine, Juntendo University

Research Code No.: 502

Key Words: *Contrast media, Cyclic AMP, Histamine, Serum complement, Drip infusion pyelography*

Although histamine theory is one of the suggested mechanisms of the adverse reaction of the contrast material, they have not been fully understood. In this series of experiments, estimation of histamine release, cyclic AMP and serum complement hemolytic activity (CH_{50}) were performed and their correlation was considered.

Serum histamine, cAMP and CH_{50} were determined before and at 3, 5, 10, 20 minutes after drip infusion of 60% meglumine iothalamate (100 ml) in 58 cases.

Results obtained were as follows:

- 1) CH_{50} and cAMP decreased during the examination period compared with that of pre-administration of iodinated radiographic contrast material.
- 2) Statistical analyses showed no significant change in serum histamine levels before and after infusion of contrast material, although at least, one measurement during experimental period showed elevated value in each cases.
- 3) Correlation between cAMP and CH_{50} at 5, 10 minutes was directly proportional.
- 4) Correlation between histamine and CH_{50} at 3 minutes was inversely proportional.

We would like to support histamine theory. From results mentioned above, we reached to such a conclusion that radiographic contrast material activates complement system and its split products (C3a, C5a) suppress activity of adenylyl cyclase. As the result of lower activity of adenylyl cyclase, cAMP level is decreased and then, histamine is released.

緒言（研究目的）

対象と方法

結果

1) ヨード造影剤投与による血中ヒスタミン, cAMP

および CH_{50} の投与前に比較した投与後の変動

イ) 各時間ごとの変動

ロ) 全時間を通しての変動

ハ) 各時間ごとの平均値と前値の平均値との差の検討

2) ヒスタミンと CH_{50} との相関

3) cAMP とヒスタミンとの相関

4) cAMP と CH_{50} との相関

5) 副作用例の変動

考察

- 1) ヨード造影剤のヒスタミン遊離作用について
- 2) 造影剤投与による CH_{50} の変動
- 3) ヒスタミンと CH_{50} との関係
- 4) cAMP とヒスタミンとの関係
- 5) cAMP と CH_{50} との関係
- 6) 補体と cAMP およびヒスタミンとの関係

総括

文献

緒　　言

近年、Computed Tomography (CT) をはじめとする新しい画像診断装置の出現に伴ない、ヨード造影剤の使用は増加している。ヨード造影剤を使用することにより、単純像では得られない情報が得られることも多く、画像診断を行う上でヨード造影剤は必要不可欠な存在となっている。よい造影剤の条件として、1) 充分なコントラストが得られること、2) 吸収、排泄がその検査対象臓器に適していること、3) 使用が簡単であること、4) 患者に対して安全に投与できることなどが挙げられる¹⁾。現在使用されているヨード造影剤は、1)～3)に関してはほぼ十分に満足できるが、安全性に関しては十分とは言えず、少なからず副作用を生ずる。副作用にも軽度なものから重篤なものまで存在し、死亡例の報告もみられる。

Hobbs²⁾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例で約10万人に1人の割合であったとしている。

血圧低下などの重篤な副作用例は239例であり、約2,000人に1人の割合であったとしている。さらに Hobbs は病院の規模別に副作用の頻度を集計しているが、とくに差はなかったと報告している。心停止あるいは呼吸停止した症例は81例であったが死に至った症例は5例で救急処置が適切であったためとしている。Shehadi³⁾らは、水溶性ヨード造影剤を使用した約30万例で約5%に何らかの副作用が経験されたと報告した。検査別の検討によれば胆道造影が8%と最も頻度が高く、尿路造影が4.8%，静脈造影が2.7%，大動脈造影が2.6%，心血管造影が2.3%，脳血管造影が2%であり、血管系では静脈系に比べて動脈系の造影の方が、造

影剤自体による副作用は少ない傾向があったとしている。さらに性、年齢、体重別の詳細な検討がなされているが、それらには特に有意な差を認めなかったと報告している。

ヨード造影剤の副作用の出現の要素の1つとして、造影剤の注入速度が関与しているとの報告がある。綾部ら⁴⁾は、2878例の尿路造影を施行し、造影剤40mlを静脈より注入した場合は注入時間81秒以上の群と、それ以下の群の間には有意の差があり、81秒以上の群では副作用の発生頻度は2倍以上であったと報告している。点滴静注法についても同様の検討をしており、それによると注入時間7分以上の群では、それ以下の群に比較して副作用の頻度が高かったと報告している。このようにヨード造影剤を使用するにあたり常に副作用の出現を予想し、十分な対応ができるように心がける必要がある。

そこでヨード造影剤を安全に使用するためには副作用の発生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。

Lasser ら⁵⁾は、一般に副作用の原因は2つに大別され、1つは造影剤自体のもつ化学的毒性によるもの、いま1つはアレルギー反応によるものがあるとし、化学的毒性としては浸透圧の問題および分子レベルの毒性を挙げている。アレルギー反応として、Lasser⁵⁾⁽⁶⁾らおよび Arroyave⁷⁾らは、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。

また Brasch⁸⁾らは、造影剤に対する抗体の発見により抗原抗体反応の関与を示唆している。

われわれは造影剤による副作用発生機構をアレルギー反応の面より検討した。川口ら⁹⁾は、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-mono-phosphate (以下 cAMP と略す) の変動について報告したが、われわれは加えて血清補体値 (以下 CH_{50} と略す) の変動を測定した。今回は造影剤による反応が注入直後よりすみやかにおこる点を考慮し、より早期か

* 52頁脚注参照

らの血中ヒスタミン, cAMP, CH₅₀の変動を測定した。

対象と方法

腎, 尿路系疾患が疑われ, 点滴静注尿路造影が施行された58例を対象とした。年齢は45歳から93歳まで, 性別は男性22例, 女性36例の計58例である。なお全症例に用いたヨード造影剤は60%meolumine iothalamateで100mlを約10分間に注入した。

60%meolumine iothalamateを一側の肘静脈より点滴静注し, 対側肘静脈より各回12mlずつの採血を行った。

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およびヒスタミン測定のために血清分離し, -70°Cのディープフリーザーに保存した。

ヒスタミン定量は, Shore¹⁰法および春名¹¹鈴木¹²の方法に準じ測定した。

まず凍結保存した血清を室温で融解したのち0.4N過塩素酸溶液3mlを加え, 30分間室温に放置して除蛋白を行なった。ついで3,000回転10分間の遠心を行ない, 上清5mlを5N-NaOH0.5ml, NaCl1.5g, n-butanol15mlを含む共栓付遠心管に移し, 5分間振盪後, 3,000回転10分間遠心をし, butanol層にNaClで飽和した0.1N NaOH5mlを加え, 5分間振盪後同様に3,000回転10分間の遠心を行なった。

butanol層を0.1N HCl3mlとn-haptane10mlを含む共栓付遠心管に移してふたたび振盪, 遠心を行なった。これらの操作でヒスタミンは, butanol層から酸性液層に移行した。

遠心分離された希塩酸層2mlに1N-NaOH0.4ml 1%O-phthalaldehyde0.1mlを加え, 氷水中で25分間反応させた。さらに2Mクエン酸を0.2ml加え, 反応を停止させ, 融光光度計を用いて励起波長360nm, 融光波長450nmにて融光測定した(Fig. 1)。融光光度とヒスタミン濃度は比例関係にあるのでヒスタミン値は式

$$\frac{\text{standard濃度}}{\text{standard F I}} \times \text{検体 F I}$$

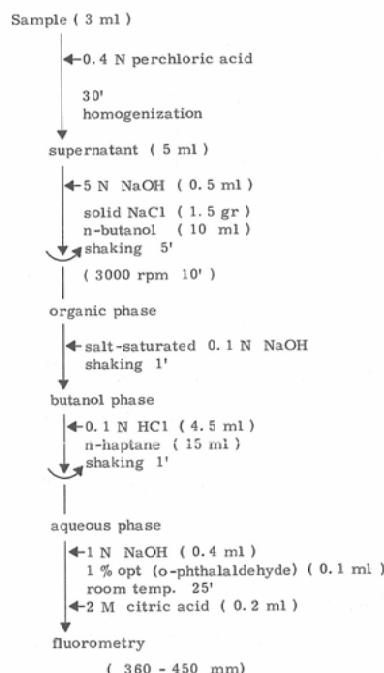


Fig. 1 A flow chart of the fluorometric assay of histamine

FI: fluorescence intensity

cAMP定量は血漿を用い, Cailla¹³, 本間¹⁴らにより開発された高感度radioimmunoassay(ヤマサ製キット)法にて測定した。凍結保存した血漿を室温で融解した後, そのうちの100μlと無水コハク酸-ジオキシ酸溶液とトリエチルアミンを9:1の割合で混合したサクシニル化試薬100μlを加え, 混合後室温に10分間放置した。その後0.3Mイミダゾール緩衝液800μlを加えた。混合後100μlに¹²⁵I-サクシニルcAMPチロシンメチルエスチル100μl, 抗cAMP家兎血清を100μl加え, 混合後12~24時間氷水中に放置させ, 競合反応させたうえ, 分離用活性炭500μlを加え, 3,000回転5分間遠心した。そのうちの上清500μlをとり, その放射能を測定した(Fig. 2)。放射能測定し, 抗体に結合した¹²⁵I-サクシニルcAMPチロシンメチルエスチルと結合しなかった¹²⁵I-サクシニルcAMPチロシンメチルエスチルとの比を求め標準曲線を作成し, 試料中のcAMPの検量を行った。CH₅₀はMayer¹⁵の原法の2.5分の1スケールで測定した。

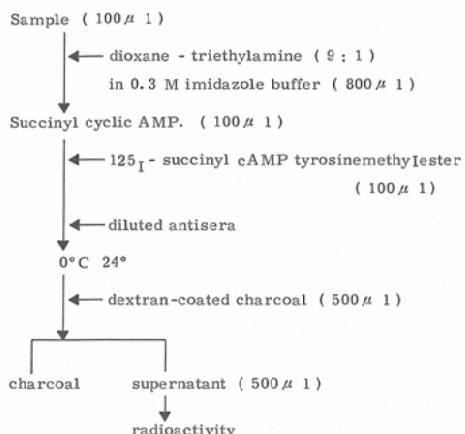


Fig. 2 A flow chart of the radioimmunoassay of cyclic AMP (cAMP).

被検血清の希釈、反応液の分注など反応開始までの全操作は4°Cで行なった。ゲラチンベロナール緩衝液(GVB)を反応試験管3本に2.2ml, 2.4ml, 1.8mlずつ分注した。被検血清を希釈用試験管に0.1mlずつ分注し、GVB2.9ml加え30倍希釈とし、これを反応試験管に0.4ml, 0.2ml, 0.8ml分注した。感作血球を反応試験管に0.4mlずつ加え、3本の反応試験管とも3mlに調整し、37°Cで60分反応させた。反応後試験管を冷水につけてただ

No. of Test tube	1	2	3
GVB (Gelatin veronal buffer)	2.2 ml	2.4 ml	1.8 ml
Sensitized sheep red cells	0.4 ml	0.4 ml	0.4 ml
1/30 dilution of human serum	0.4 ml	0.2 ml	0.8 ml

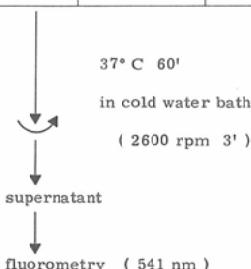


Fig. 3 A flow chart of the fluorometric assay of total hemolytic complement activity (CH₅₀).

ちに2,600回転3分間遠心し、不溶血の血球を分離、分離後の上清の酸化ヘモグロビン量を日立701A比色計で波長541mμの吸収値を測定し算出した(Fig. 3)。次に溶血率を算出し、補体価は式A $\left(\frac{\text{溶血率}}{1-\text{溶血率}} \right)^{1/n}$ で求めた。なおA, 1/nは補体価既知の2種類のコントロール血清を測定して算出した。

結果

58症例のヒスタミン、cAMPおよびCH₅₀の経時的な測定値をTable 1, 2, 3に示した。個々の症例のヒスタミン、cAMPおよびCH₅₀の検討を各時間ごと、また全時間を通して行ない、さらに平均値および標準偏差(S.D.)を求め、有意差検定をt検定にて行なった。

1) ヨード造影剤投与による血中ヒスタミン、cAMPおよびCH₅₀の投与前に比較した投与後の変動

イ) 各時間ごとの変動

おのおのの投与前値に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にて行なった。Table 4にはヒスタミンの、Table 5にはcAMPの、Table 6にはCH₅₀の各時間ごとの変動を示した。ヒスタミンは全58例中投与前に比べ高値を示した例は3分値で34例(59%)、5分値で31例(53%)、10分値で35例(60%)、20分値で27例(47%)であり、反対に低値を示した例は3分値で24例(41%)、5分値で26例(45%)、10分値で22例(38%)、20分値で30例(51%)であった。投与前値に比べ高値を示した例数と低値を示した例数との間には各時間とも有意差は認めなかった。

cAMPでは投与前に比べ低値を示した例は3分値で38例(66%)、5分値で33例(57%)、10分値で34例(59%)、20分値で27例(47%)であり、反対に高値を示した例は3分値で11例(18%)、5分値で15例(26%)、10分値で16例(28%)、20分値で22例(37%)であり、投与前値に比べ低値を示した例数と高値を示した例数との間には3分値で危険率0.1%以下でまた5分値、10分値で危険率1%以下で有意差を認めた。このことは3, 5, 10分値では統計学的に投与前値に比べ低値を示す

Table 1 Serum Histamine level, pre-and post-administration of the contrast material in 58 cases.

Histamine ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

No.	pre	3	5	10	20	No.	pre	3	5	10	20
1	0.32	0.15	1.26	0.80	1.49	39	0.47	0.83	0.67	0.76	0.39
2	0.18	0.15	0.16	0.15	0.36	40	1.01	0.98	0.81	0.84	0.57
3	0.65	0.38	0.23	0.80	0.35	41	0.43	0.53	0.44	0.63	0.80
4	0.18	0.17	0.23	0.15	0.15	42	0.81	0.34	0.54	0.38	0.66
5	0.57	0.43	2.73	0.88	0.54	43	0.72	0.83	0.62	0.74	1.02
6	1.20	2.01	0.48	0.57	0.79	44	0.68	0.58	0.65	0.69	0.63
7	1.21	0.88	3.10	2.50	1.79	45	0.17	0.30	0.17	0.19	0.14
8	0.13	1.55	0.79	1.53	1.32	46	0.16	0.12	0.36	0.43	0.20
9	0.69	0.86	0.70	0.19	0.14	47	0.54	0.69	0.79	0.58	0.30
10	1.37	0.83	0.53	0.82	1.82	48	0.23	0.29	0.38	0.49	0.36
11	2.00	2.04	2.92	2.09	1.67	49	0.74	0.53	0.38	0.52	0.44
12	0.65	0.68	0.86	0.93	0.77	50	0.71	1.08	0.51	0.78	0.81
13	0.84	0.57	0.70	0.42	0.60	51	0.79	0.59	0.40	0.54	0.71
14	0.89	0.96	0.78	0.53	0.55	52	0.53	0.45	0.26	0.41	0.17
15	1.45	1.08	1.46	1.35	0.96	53	0.84	1.11	2.16	2.42	1.00
16	0.74	1.42	0.96	0.51	0.51	54	0.68	0.82	0.78	0.54	0.43
17	0.57	1.25	0.81	0.80	0.64	55	0.81	1.26	1.24	1.07	0.84
18	2.79	0.86	0.80	0.64	0.71	56	0.17	0.32	0.16	0.16	0.20
19	1.04	1.46	0.77	1.31	0.61	57	0.14	0.26	0.76	0.33	0.29
20	1.77	1.31	1.69	2.31	1.41	58	0.17	0.24	0.28	0.41	0.33
21	0.70	0.74	0.22	0.52	0.64						
22	1.01	1.24	0.80	0.31	0.50						
23	0.41	0.63	0.64	1.06	0.86						
24	0.72	1.49	0.81	0.96	0.66						
25	0.52	0.39	0.47	0.34	0.69						
26	0.50	1.21	0.38	0.81	0.56						
27	0.32	0.55	0.41	0.96	0.74						
28	0.38	1.42	1.50	1.23	1.02						
29	0.29	0.22	0.20	0.30	0.59						
30	0.27	0.35	0.25	0.46	0.27						
31	0.23	0.24	0.30	0.28	0.17						
32	0.16	0.15	0.15	0.30	0.28						
33	0.28	0.25	0.30	0.40	0.25						
34	0.23	0.31	0.27	0.21	0.39						
35	0.28	0.34	0.30	0.46	0.45						
36	0.22	0.29	0.32	0.22	0.16						
37	0.55	0.77	0.63	0.74	0.86						
38	0.60	0.59	0.61	0.64	0.54						

Table 2 Plasma cyclic AMP level, pre-and post-administration of the contrast material in 58 cases.

c A M P (pmol / ml)

No.	pre	3	5	10	20	No.	pre	3	5	10	20
1	32	21	29	22	16	39	6	11	15	25	17
2	26	16	19	17	16	40	24	20	19	28	26
3	22	14	19	16	17	41	20	18	16	24	30
4	13	14	14	14	22	42	22	22	23	16	18
5	22	15	17	18	18	43	25	23	25	29	21
6	20	18	10	19	23	44	23	22	22	22	19
7	26	26	31	25	27	45	20	19	20	22	25
8	33	24	21	19	22	46	15	15	13	14	17
9	15	15	14	15	16	47	35	31	43	45	13
10	24	23	26	24	24	48	25	18	18	19	18
11	23	22	20	19	23	49	20	18	20	19	20
12	28	23	22	27	29	50	19	21	24	20	21
13	26	22	23	22	25	51	30	24	28	26	25
14	22	20	20	20	20	52	24	18	18	18	21
15	30	27	25	24	26	53	27	20	26	24	15
16	32	25	25	21	27	54	22	18	18	20	19
17	20	24	20	20	22	55	19	15	17	17	17
18	30	26	27	25	29	56	13	11	15	14	16
19	21	17	16	17	23	57	14	13	14	15	14
20	29	29	27	25	26	58	13	14	13	14	15
21	16	19	15	15	16						
22	20	16	17	18	19						
23	23	21	18	21	18						
24	19	19	17	19	19						
25	18	18	19	19	18						
26	22	22	22	21	23						
27	20	19	20	20	25						
28	18	12	16	15	19						
29	20	21	21	23	21						
30	20	21	26	25	23						
31	17	19	19	19	17						
32	29	36	40	34	32						
33	27	29	27	27	26						
34	20	20	24	20	22						
35	16	18	19	21	21						
36	26	19	22	21	28						
37	25	17	16	13	12						
38	12	9	12	7	12						

Table 3 Serum CH₅₀ level, pre-and post-administration of the contrast material
in 58 cases.

CH₅₀ (U / ml)

No.	pre	3	5	10	20	No.	pre	3	5	10	20
1	46.9	46.8	43.3	41.7	40.7	39	46.3	37.9	31.7	31.6	31.0
2	43.3	35.0	32.6	33.3	35.9	40	32.3	31.5	35.3	29.2	29.2
3	42.2	43.0	36.0	43.5	41.5	41	50.3	44.4	40.0	41.2	39.0
4	36.4	36.4	36.9	34.8	33.1	42	38.2	31.1	30.8	30.6	31.8
5	33.3	29.2	29.4	29.2	27.0	43	44.6	36.1	35.6	36.9	42.8
6	30.6	28.8	27.6	27.7	32.1	44	32.7	30.0	28.5	27.9	29.9
7	47.4	44.1	45.0	46.4	46.2	45	26.9	27.1	28.7	26.4	24.2
8	32.8	28.4	30.7	30.1	31.7	46	49.6	50.7	50.2	40.7	47.7
9	26.0	28.6	28.8	28.0	25.8	47	46.2	44.1	42.3	42.5	46.9
10	45.9	39.9	38.0	33.9	35.4	48	50.5	44.6	47.3	35.5	42.3
11	37.5	32.2	30.6	30.3	33.1	49	45.7	45.0	38.8	36.2	44.3
12	33.6	31.7	29.7	29.0	28.5	50	39.0	34.3	32.2	31.3	31.2
13	43.1	38.1	44.6	39.2	40.0	51	34.6	30.0	30.1	28.2	29.6
14	33.1	34.9	30.5	26.8	34.8	52	36.3	33.7	33.5	28.7	30.4
15	42.1	39.1	38.1	36.6	38.2	53	41.9	39.7	40.5	38.1	38.6
16	34.2	30.0	28.4	24.9	28.6	54	36.9	29.8	27.2	31.1	30.1
17	27.8	30.4	29.6	32.3	27.3	55	39.0	31.5	32.8	26.4	30.0
18	33.6	31.8	32.0	29.7	29.1	56	32.2	32.9	29.6	31.4	30.2
19	40.5	33.8	30.5	27.6	35.2	57	34.3	29.3	31.3	29.9	28.9
20	38.9	44.1	47.6	39.3	38.1	58	46.0	40.7	39.9	37.0	40.1
21	37.4	35.2	35.8	30.3	35.3						
22	42.4	34.7	33.2	40.0	40.3						
23	39.5	33.5	31.6	32.8	35.3						
24	46.4	37.8	36.3	34.6	40.9						
25	42.1	35.8	36.6	37.2	38.5						
26	36.3	35.6	35.0	37.6	36.1						
27	31.0	27.7	29.1	26.0	26.8						
28	39.6	24.2	24.4	28.7	34.4						
29	44.6	44.7	39.0	33.6	38.1						
30	49.7	41.4	40.5	38.6	42.9						
31	36.6	34.6	31.5	26.3	28.8						
32	50.9	41.8	45.0	34.0	35.9						
33	45.4	48.4	43.9	44.5	43.0						
34	41.2	40.0	35.4	30.3	31.2						
35	38.8	32.9	32.7	33.1	35.1						
36	43.4	39.5	36.4	34.3	37.4						
37	40.9	34.7	33.6	32.3	33.3						
38	36.5	34.2	33.8	27.0	28.3						

Table 4 Time sequential change of histamine.

	3 min	5 min	10 min	20 min
A increase	34 (59 %)	31 (53 %)	35 (60 %)	27 (47 %)
B decrease	24 (41 %)	26 (45 %)	22 (38 %)	30 (51 %)
C unchanged	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)

Table 5 Time sequential change of cAMP.

	3 min	5 min	10 min	20 min
A increase	11 (18 %)	15 (26 %)	16 (28 %)	22 (37 %)
B decrease	38 (66 %)	33 (57 %)	34 (59 %)	27 (47 %)
C unchanged	9 (16 %)	10 (17 %)	8 (13 %)	9 (16 %)

Table 6 Time sequential change of CH₅₀.

	3 min	5 min	10 min	20 min
increase	10 (17 %)	8 (14 %)	5 (9 %)	3 (5 %)
decrease	47 (81 %)	50 (86 %)	53 (91 %)	55 (95 %)
unchanged	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

例が有意に多いことを示している。

CH₅₀では投与前値に比べ低値を示した例は3分値で47例(81%), 5分値で50例(86%), 10分値で53例(91%), 20分値で55例(95%)であり、逆に高値を示した例は3分値で10例(17%), 5分値で8例(14%), 10分値で5例(9%), 20分値で3例(5%)であり、投与前値に比べ低値を示した例数と高値を示した例数との間には全時間を通して危険率0.1%以下で有意差を認めた。このことは3, 5, 10, 20分値で統計学的に投与前値に比べ低値を示す例が多いことを示している。

ロ) 全時間を通しての変動

投与前値に比較して、3分値、5分値、10分値、20分値の全時間を通しての変動の検討を行なった(Table 7)。

ヒスタミンでは投与前値に比べ全時間を通して

高値を示した例が15例(27%), 低値であった例が8例(13%), 一定しない例が35例(60%)であった。

cAMPでは同様に前値に比べ全時間を通して低値を示した例が23例(40%), 高値を示した例が6例(10%), 一定しない例が29例(50%)であった。

CH₅₀では全時間を通して投与前より低値を示した例は43例(74%)で高値を示した例は0例(0%), 一定しない例が15例(26%)であった。まとめるとヒスタミンは一定しない例が多く、cAMPは高値をとる例に比べて低値をとる例が多いが、一定しない例も多く、CH₅₀は低値をとる例が多く高値を示す例は皆無であった。

各時間ごとの変動と全時間を通しての変動は同一の傾向を示した。

ハ) 各時間ごとの平均値と前値の平均値との差の検討

58症例のヒスタミン、cAMP、CH₅₀の経時的変動の平均値および標準偏差(S.D.)をそれぞれTable 8, 9, 10に示した。有意差検定はt検定にて行った。

ヒスタミンは投与前 $0.62 \pm 0.5\mu\text{g}/\text{dl}$ 、3分値 $0.72 \pm 0.48\mu\text{g}/\text{dl}$ 、5分値 $0.73 \pm 0.66\mu\text{g}/\text{dl}$ 、10分値 $0.72 \pm 0.55\mu\text{g}/\text{dl}$ 、20分値 $0.64 \pm 0.4\mu\text{g}/\text{dl}$ を示し各時間とも前値に対して統計学的な有意差を認めなかった。

cAMPは投与前 $22.9 \pm 7.1\text{pmol}/\text{ml}$ 、3分値 $20.5 \pm 6.5\text{pmol}/\text{ml}$ 、5分値 $21.5 \pm 8.0\text{pmol}/\text{ml}$ 、10分値 $21.2 \pm 7.4\text{pmol}/\text{ml}$ 、20分値 $21.3 \pm 6.4\text{pmol}/\text{ml}$ を示し、3分値は前値に対して危険率0.1%以下で統計学的に有意の低値を示した。10分値では危険率1%以下で、また5分値および10分値で

Table 7 Changes of cAMP and histamine, CH₅₀ during over-all examination period.

	cAMP		Histamine		CH ₅₀	
	cases	percentage	cases	percentage	cases	percentage
A increase	6	10 %	15	27 %	0	0 %
B decrease	23	40 %	8	13 %	43	74 %
C increase and decrease	29	50 %	35	60 %	15	26 %

Table 8 Average and standard deviation of histamine levels following administration of the contrast material in 58 cases.

	pre		3 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S. D.								
	0.65	0.50	0.72	0.48	0.73	0.56	0.72	0.55	0.65	0.41

Table 9 Average and standard deviation of cAMP levels following administration of the contrast material in 58 cases.

	pre		3 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S. D.								
	22.9	7.1	20.5	6.5	21.5	8.0	21.2	7.4	21.3	6.4

Significant *** P < 0.001
 ** P < 0.01
 * P < 0.05

Table 10 Average and standard deviation of CH₅₀ levels following administration of the contrast material in 58 cases.

	pre		3 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S. D.								
	39.4	6.2	36.0	6.0	35.1	5.9	33.3	5.3	34.9	5.8

Significant *** P < 0.001

はともに危険率5%以下でそれぞれ統計学的に有意な低値を示した。

CH₅₀は投与前39.4±6.2U/ml, 3分値36.0±6.0U/ml, 5分値35.1±5.9U/ml, 10分値は33.3±5.3U/ml, 20分値34.9±5.8U/mlであった。投与前値と比べ各時間とも危険率0.1%以下で統計学的に有意な低値を認めた。

2) ヒスタミンとCH₅₀との相関

各時間ごとにヒスタミンとCH₅₀との相関を検討した。3分値ではFig. 4に示すように相関係数rは-0.38, 危険率0.2%であり, $y = -4.76x + 39.4$ で回帰され, 有意の負の相関を認めた。すなわちヒスタミンが高値を示すほど, CH₅₀は低値を示すということになる(Table 11)。

3) cAMPとヒスタミンとの相関

各時間ごとにcAMPとヒスタミンとの相関を検討したが, 統計学的にはすべて相関は認められなかった(Table 12)。

4) cAMPとCH₅₀との相関

各時間ごとのcAMPとCH₅₀との相関を検討すると, 5分値, 10分値で正の相関を認めた。す

なわちcAMPとCH₅₀との間には, 5分値で相関係数rは0.279, 危険率2.8%で $y = 0.21x + 30.9$ に回帰され, 10分値では相関係数rは0.259, 危険率4.2%であり, $y = 0.20x + 29.5$ に回帰され, 有意の正の相関を認めた。すなわちcAMPが低値を示すほど, CH₅₀も低値を示すということになる(Table 13, Fig. 5, 6)。

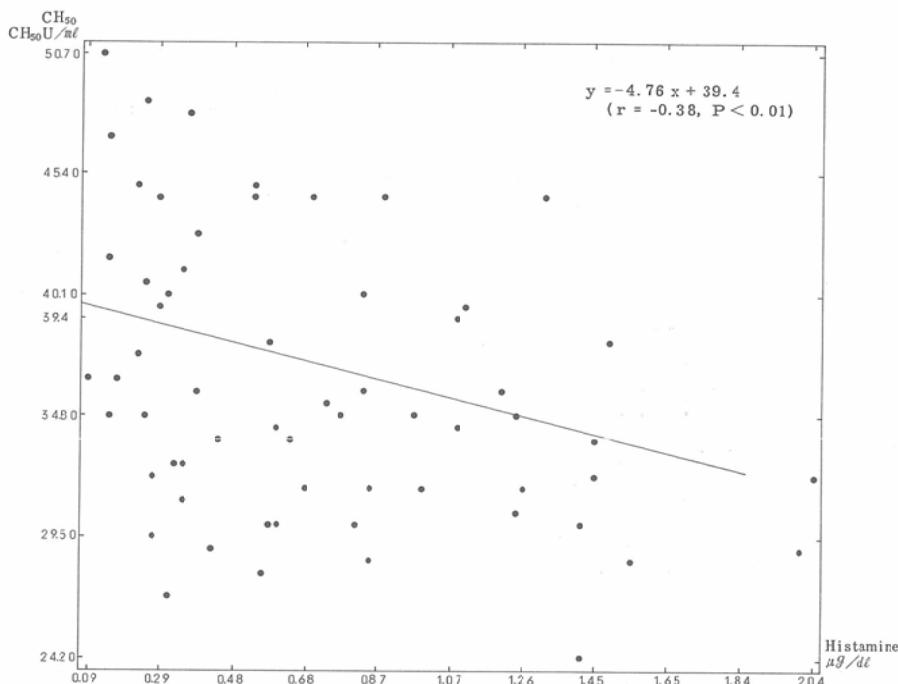
5) 副作用例の変動

造影剤注入後前胸部に蕁麻疹と顔面発赤の副作用を生じた例(Table 1, 2, 3のNo. 28)ではCH₅₀は3分値で最も低下し, 前値の1/2に, 同様にcAMPも3分値で最も低下し, 前値の2/3を示し, ヒスタミンは3分, 5分値で投与前値に比べ約4倍に増加した。

考 案

1) ヨード造影剤のヒスタミン遊離作用について

1961年, Mannら¹⁶⁾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では,

Fig. 4 Correlation between histamine and CH₅₀ at 3 minutes.Table 11 Correlation between histamine and CH₅₀.

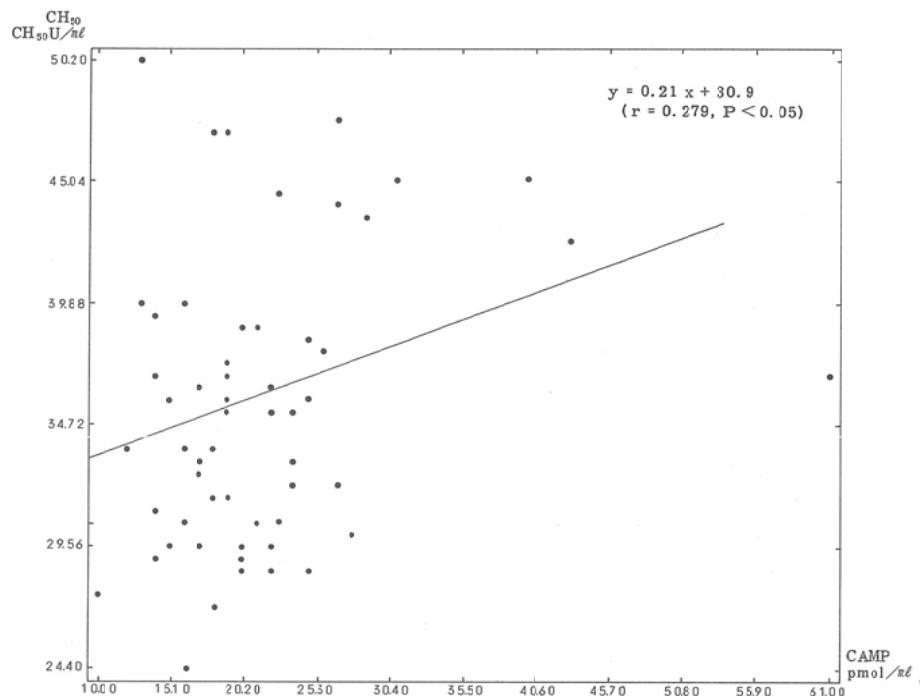
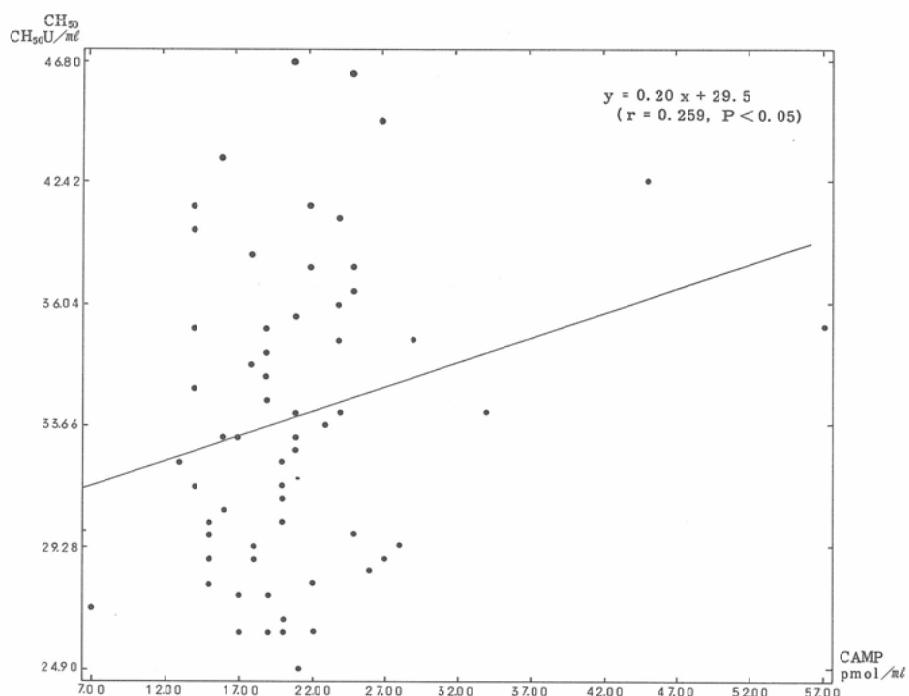
	pre	3 min	5 min	10 min	20 min
correlation coefficient	0.162	0.380	0.033	0.101	0.071
ratio of risk	20.8%	0.2%	79.7%	43.7%	58.5%
	(-)	P<0.01	(-)	(-)	(-)
		$y = -4.76x + 39.4$			

Tale 12 Correlation between cAMP and histamine.

	pre	3 min	5 min	10 min	20 min
correlation coefficient	0.180	0.019	0.065	0.029	0.071
ratio of risk	16.1%	83.3%	61.4%	32.2%	58.5%
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 13 Correlation between cAMP and CH₅₀.

	pre	3 min	5 min	10 min	20 min
correlation coefficient	0.078	0.200	0.279	0.259	0.069
ratio of risk	54.9%	12.2%	2.8%	4.2%	59.7%
	(-)	(-)	P<0.05	P<0.05	(-)
			$y = 0.21x + 30.9$	$y = 0.20x + 29.5$	

Fig. 5 Correlation between cAMP and CH₅₀ at 5 minutes.Fig. 6 Correlation between cAMP and CH₅₀ at 10minutes.

造影剤による副作用が生じやすいことを根拠としている。

1966年, Peters¹⁷⁾らが 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, Brash, Rockoff¹⁸⁾らが, 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 Sodium iodipamide, sodium diatrizoate, sodium acetrizoate のうちで sodium iothalamate が最もヒスタミン遊離作用が少ないことを指摘し, また肥満細胞からの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がなかったと報告している。

綾部ら⁴⁾は造影剤静注法(40ml)では81秒以上かけて注入した群がそれ以下で注入した群に比べて副作用の頻度が高いと報告している。また Lasser ら⁵⁾は、静注法では39秒間かけて注入した場合の方が、2秒間で注入した場合よりヒスタミン遊離が多いと報告している。これらのことからヒスタミン遊離が副作用発現に関与していることが考えられる。

Siegel ら¹⁹⁾は、9名の副作用発現例に造影剤を再投与した。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週間後に採血し、同様に白血球内のヒスタミン量を測定した。3週から4週間後の測定では注入時の測定に比べて1.5から2倍のヒスタミン量であった。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は増加し、もとの値にもどったと考えられる。以上のような結果が造影剤による副作用にヒスタミン遊離が関与しているという説の背景と考えられる。

また Simon ら²⁰⁾は、43例に IVP を施行し、末梢静脈血より採血を行い、40%に有意なヒスタミン増加を認め、注入後3分から5分で、ヒスタミンの血中への遊離はピークに達した。しかし重篤な

副作用例と血中ヒスタミン値との間には明らかな相関は認めなかつたと報告している。

われわれの結果では、ヒスタミン値は造影剤投与直後より3分、5分、10分、20分のすべての時間で前値に比べて統計学的には有意の高値を示さなかつた。しかし個々の症例について検討していくと、58例中51例(88%)で経過中少なくとも一度は前値に比べて高値となっている。このことは川口ら⁹⁾も97症例中80例(82%)で認められたと報告しており同じ傾向である。

造影剤注入後前胸部の蕁麻疹と顔面発赤を生じた副作用例(Table 1, 2, 3 の No. 28)でのヒスタミンの変動をみると投与前に比べ投与後3分、5分、10分とともに約4倍、4倍、3倍と増加しているが、全58例中 Table 1, 2, 3 の No. 8 例以外には、このようにヒスタミンの増加した例はない。No. 8 例は副作用は何ら生じていないが投与前値に比べて投与後6~12倍に増加している。これは投与前値が58症例の平均値に比べ小さく全例で最小値であり、スミルノフの棄却検定でも1%の有意水準にて棄却される値であり、No. 8 例の前値の測定値自体に問題があったものと考えられる。以上 No. 28 例からも造影剤投与によるヒスタミン遊離作用が示唆され、さらに副作用発現にヒスタミン遊離が関与している可能性が示唆される。全症例の統計学的処理でヒスタミンが前値に比べ注入後で有意の増加が認められなかつた点に関しては、Brash¹⁸⁾、川口⁹⁾らの報告にもあるように、使用した meglumine iothalamate が他の造影剤に比べてヒスタミン遊離作用が少ないと、および末梢静脈血からサンプリングのため拡散、希釈の要素が入り充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が挙げられる。富岡²¹⁾らは、アレルギー反応の場合は、末梢血中より組織中にあり、組織肥満細胞が標的細胞であると報告している。このことからも Lasser⁵⁾²²⁾らの報告のようにヒスタミン含有量の多い肺組織に近い肺動脈からのサンプリングも検討する必要があると考えられる。また個々の測定で前値に比べてヒスタミン値が注入後で高値を示す時間が一定しないのは注入速度、年齢、性などがそれぞれ異なるた

めと考えられる。今回の検討からヒスタミン遊離作用が造影剤に存在する可能性が示唆されるが、さらに多數の副作用発現例での検討が必要と考えられた。

2) 造影剤投与による CH_{50} の変動

19世紀後半に、正常動物血清に細菌を破壊する作用のあることが示唆された。血清中には比較的安定な物質で“bacteriolysin”と呼ばれる物質が細菌感染に際して生ずることが発見された。これが今で言う抗体であり、さらに血液中に存在する熱に弱い“alexin”と呼ばれる物質の助けにより細菌溶解あるいは細菌破壊が生ずることも発見された。この alexin が補体であり、現在補体成分としては 9 種類、 C_1 から C_9 まで同定されており、補体の活性化経路もいわゆる Classical pathway* と alternative pathway** に 2 大別されている。

今回われわれは造影剤投与前後の CH_{50} の変動を検討した。 CH_{50} とは一定量の感作赤血球に補体の量を变量として加え、一定温度、一定時間反応させたのち遠心し、不溶血の赤血球を除いた上清のヘモグロビン量を定量すれば、加えた感作赤血球の何%が溶血したかを計算できる。使用した補体量による感作赤血球の溶血の度合いを方眼紙にプロットすると S 字形のカーブが描かれる。このカーブの 50% 溶血させる補体量が CH_{50} であり、50%付近の補体量の変化と、これに対応する溶血の度合の変化は非常に鋭敏であり、そのために 50% 溶血させる補体量が使われる。具体的には Mayer の原法では全量 7.5ml の至適イオン強度をもつ反応液中で、 5×10^8 個の至適感作血球の 50% を至適濃度の Ca^{2+} 、 Mg^{2+} の存在下で 37°C 60 分間で溶血させる量としている。

CH_{50} は血中の total の補体量をみていることになり、 CH_{50} が低下することは補体が活性化されて消費したことになる。

* classical pathway とは補体成分 C_1 から C_9 が順次 $C_1 \rightarrow C_4 \rightarrow C_2 \rightarrow C_3 \rightarrow C_5 \rightarrow C_6 \rightarrow C_7 \rightarrow C_8 \rightarrow C_9$ と活性化されてゆく経路

** alternative pathway は補体成分 C_1 から C_9 のうち C_1 、 C_4 、 C_2 を必要とせず $C_3 \rightarrow C_5 \rightarrow C_6 \rightarrow C_7 \rightarrow C_8 \rightarrow C_9$ と活性化されてゆく経路

Arroyave⁷⁾らは造影剤を投与した 9 例の患者のうち、5 例で明らかな CH_{50} の低下を認め最も CH_{50} が低下したのは注入後 20 分であったと報告している。同様に Simon²⁰⁾ らは造影剤を投与した 40 例の患者のうち 25 例 (63%) で CH_{50} の有意な低下、すなわち消費を認め、注入後 2 分から 4 分で最も低値すなわち補体の消費が認められたと報告している。

韓²³⁾らは、造影剤使用後の発疹出現例での補体の変動を検討し、 CH_{50} は造影剤投与後軽度に低下したと報告している。

Till²⁴⁾ らは造影剤注入により副作用の発現の認められた 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+} や Ca^{2+} を必要としない反応と考えられるとしている。さら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 造影剤が補体の活性化インヒビターである C_1 inhibitor, C_3 inhibitor, C_6 inhibitor を阻止しその結果補体の活性化がおこる。以上の 3 つの可能性があると報告している。

Kolb²⁵⁾ らは造影剤注入により補体の蛋白構造が変化し、そのために補体の活性化が生ずるとしている。また Arroyave, Schatz⁷⁾ らは 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確かに補体系が活性化されたことを報告している。

われわれの検討でも結果で述べたように CH_{50} は注入開始直後より 3 分、5 分、10 分、20 分のいずれの時間でも統計学的に前値に比べて有意に低下している。このことは造影剤注入より補体系が活性化され、消費したものと考えられる。文献的にもわれわれの結果からも造影剤投与により補体系が活性化されることはないものと思われる。

3) ヒスタミンと CH_{50} との関係

血中ヒスタミンと CH_{50} は造影剤注入後 3 分値

のみで負の相関を示した。

Arroyave⁹⁾らも CH₅₀を測定し、低下のピークは注入後3分で認められると報告している。

Simon²⁰⁾ら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。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3分前後で最高に達し、それに少し遅れて3分から5分の間でヒスタミン遊離が最高に達するものと考えられる。このことは補体系がまず活性化されてそれがトリガーとなり、やや遅れてヒスタミンが遊離されると予想される。造影剤投与による副作用が5分程度あるいは以内で生ずることを考えるとヒスタミン遊離のピークの時間と一致し、この面からもヒスタミン遊離により副作用が出現する可能性が支持される。

4) ヨード造影剤投与によるcAMPの変動とヒスタミンとの変動

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障害による細胞内構成成分の放出によると考えられていた。しかし近年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の関与が考えられている。cAMPは1957年、Sutherland²⁶⁾により発見され、エピネフリンあるいは、グルカゴンのようなホルモンが試験管内でglycogen phosphorylaseの活性化をひきおこすためには、1つの未知な物質が必要であり、その未知な物質は熱に安定でアデニンとリボースと磷酸をそれぞれ1分子ずつ含む低分子化合物であり、5'AMPではない物質と記載されている。さらに1958年にSutherlandによりその未知な物質はcAMPであることと構造の決定がなされた。その後の研究でATPはすべての生物のエネルギー供給物質であるのに対してcAMPはホルモン作用の細胞内伝達物質として重要な生理作用を有することが明らかにされた。cAMPはホルモン以外にも核酸の合成や蛋白合成の調節、分泌、神経の刺激伝達などにも関与していることが明らかにされている。

1964年、Sutherland²⁵⁾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

量を感じし、ホルモンが細胞内に入ることなく細胞膜に存在するadenyl cyclaseにその情報が伝わり、adenyl cyclaseの活性化で適当な量のcAMP(second messenger)が合成される。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ことが明らかとなった。

Lichtenstein²⁷⁾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として注目されている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。さらに内分泌腺と同じ機序とすれば、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、コレラーゲンという物質を用いadenylcyclase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構造変化が生ずる。

構造変化によって細胞膜に結合しているadenylcyclaseの働きが阻害されて、cAMPの濃度が低下し、ヒスタミンが放出されると考えられる。造影剤投与前後の血中cAMPの経時的変動を検討した例はなく、1975年にPatrickら²⁸⁾がmouse lymphoma L 5178Y cellにSodium diatrizoateを加えた際、細胞内のcAMP濃度の増加が認められたと報告しているのみである。川口⁸⁾らもcAMPの変動について報告しているが、今回は測定時間に再検討を加えた。造影剤による生体反応は注入直後より生ずることを考慮し、造影剤注入開始早期より測定を開始した。結果的にはcAMPは造影剤投与後全経過を通して有意な低下を示した。前回の川口らの報告では全体として一定の傾向は認められなかったが、それは測定時間が今回に比べ遅いため反応がある程度進んでおりfeed back mechanismが働いて修飾されていたためであろうと考えている。われわれは血漿中のcAMP濃度を測定したが、兼子²⁹⁾、塩津³⁰⁾らは

血漿中の cAMP 濃度は細胞内 cAMP 濃度を反映していると報告している。すなわち血漿 cAMP 濃度が低下すれば細胞内 cAMP 濃度も低下していると考えられる。

cAMP が低下することは造影剤により何らかの作用が細胞膜に働き adenyl cyclase の活性化が抑制され細胞内 cAMP が低下するものと考えられる。細胞内の cAMP 濃度が低下するとヒスタミン遊離が促進し、そのために種々のアレルギー反応が生ずると考えられる²⁷⁾。しかし、今回のわれわれの検討では統計学的に cAMP とヒスタミンには全時間を通して有意な相関は認められなかつた。

5) cAMP と補体との関係

前述したように造影剤投与により補体系は活性化され血漿中 cAMP は低下した。cAMP と CH₅₀ は造影剤投与開始直後より 5 分、10 分でそれぞれ正の相関を認めた。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 CH₅₀ は低下し、補体系の活性化により細胞内の cAMP が低下したためと考えられる。

近藤³¹⁾は補体系が classical pathway あるいは alternative pathway を介して、あるいは種々の蛋白分解酵素の作用で活性化をうけるとそれに伴って C_{3a}, C_{5a} (anaphylatoxin) が生ずるとし、補体系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。C_{3a}, C_{5a} が造影剤投与後に血中に存在することは Arroyave²⁷⁾ らにより報告されている。このことからわれわれの結果を検討してみると造影剤投与により補体系が活性化され、C_{3a}, C_{5a} が生ずる。この C_{3a}, C_{5a} が肥満細胞や好塩基球の細胞膜に働き adenyl cyclase の活性化を抑制し、細胞内 cAMP 濃度が低下し、それに伴いヒスタミン遊離が生じ種々の副作用が生ずると考えられる。

6) ヒスタミンと cAMP および補体との関係

造影剤の副作用にヒスタミンの遊離が関与していることは種々報告されている。しかしそのヒスタミンがなぜ遊離するかの総合的な記載はほとんど認められない。ヒスタミンが肥満細胞、好塩基

球から遊離するメカニズムとしてわれわれは 3 つの可能性を考えた。

① 造影剤が補体の関与なく直接に肥満細胞および好塩基球の細胞膜に働きヒスタミンを遊離させる。

② いわゆる Coombs による allergy 反応の III 型。造影剤により血中に抗体が産生され免疫複合体が生成し、それにより補体系が活性化され肥満細胞および好塩基球の細胞膜に働きヒスタミンが遊離される。

③ 造影剤により直接補体系が活性化され、その活性経路の途中で生じた C_{3a}, C_{5a} が肥満細胞および好塩基球の細胞膜に働きヒスタミンが遊離される。

われわれの今回の結果を検討すると①は補体系の活性化が明らかに認められるため考えにくい。②は Allergy 反応の III 型の IgG₄ の関与する反応が考えられるが現在 IgG₄ による免疫複合体は測定できず②の可能性は完全には否定できない。③はわれわれの今回の検討の結論である。まとめると造影剤投与による補体系が活性化され、その活性過程で C_{3a}, C_{5a} が生じ、C_{3a}, C_{5a} は直接肥満細胞、好塩基球の細胞膜に働き adenyl cyclase の活性化を抑制し、そのために細胞内 cAMP 濃度が低下しヒスタミンの遊離がおこる。そのヒスタミンの作用により副作用が生ずるという考え方方がわれわれが最も理解しやすい造影剤による副作用発現の

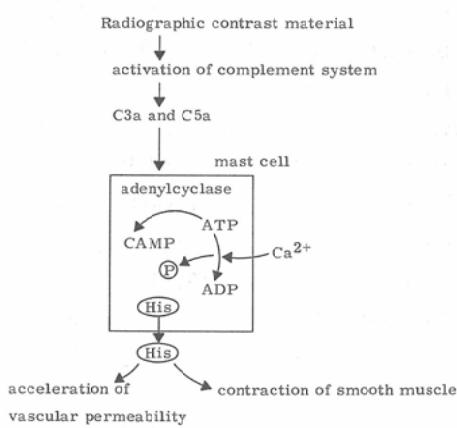


Fig. 7 Conceptual model of mechanism of the adverse reaction of the contrast material.

メカニズムである (Fig. 7)。

われわれの結果を検討するとヒスタミンと CH_{50} との間には造影剤注入後 3 分で統計学的に有意な負の相関を示し、また cAMP と CH_{50} との間には 5 分、10 分で統計学的に有意な正の相関を示した。両者で時間的差があるがこれは CH_{50} はあくまでも補体系を全体としてみているマーカーなので個々の補体成分の測定なしには正しく言及し得ないものと考える。しかし補体系が少なくとも cAMP とヒスタミンに関与していることは明らかである。

cAMP とヒスタミンの相関については、統計学的に有意ではなかったものの、ヒスタミンは全時間を通しての変動でみると明らかに一度は上昇する例が多く、cAMP は逆に低下する例が多かった。以上われわれは造影剤投与による副作用発現のメカニズムに関して CH_{50} 、ヒスタミン、cAMP をマーカーとして考えた。川口ら⁹⁾の検討に比べ今回は生体内での反応がより早期から始まることを考慮し測定した。今までに補体系およびヒスタミンとの検討はなされているが、補体、ヒスタミン、cAMP の 3 者の変動値により理論的に副作用の発現機序を検討した報告はなく、今回の研究が有意義なものであると考えた。

総 括

1) 腎、尿路系に臨床的に異常を認めた 58 症例に 60% meglumine iothalamate 100ml を約 10 分間にて点滴静注し、 CH_{50} 、ヒスタミンおよび cAMP を点滴開始前、開始直後から 3 分後、5 分後、10 分後、20 分後と測定した。

2) CH_{50} 、cAMP は投与前にくらべ全経過を通して有意に低下した。

3) ヒスタミンは投与前にくらべ、全経過を通して有意な変動を認めなかつたが、個々に症例を検討すると 88% で投与前に比べ一度は高値を示した。

4) cAMP と CH_{50} 、ヒスタミンと CH_{50} はそれぞれ正の相関、負の相関を認めた。

5) 今回の検討より造影剤による副作用発現はまず補体系が活性化され、その活性化の過程で生ずる C_{3a} 、 C_{5a} が肥満細胞、好塩基球の細胞膜に働く

き adenylyl cyclase の活性化を抑制し、その結果細胞内 cAMP の低下が生じヒスタミンが遊離するためと推測された。

6) 補体活性化の経路や血中免疫複合体の存在に関する検討がさらに必要と考えられる。

本論文の一部は第 42 回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) 片山 仁：造影剤の選択と用量。耳鼻咽喉科, 51 : 917—921, 1979
- 2) Hobbs, B.B.: Adverse reactions to intravenous contrast agents in Ontario. 1975—1979, Journal de l'association canadienne des Radiologues, 31 : 8—10, 1981
- 3) Shehadi, W.H. and Toniolo, G.: Adverse reactions to contrast media. Diagnostic Radiology, 137 : 299—302, 1980
- 4) 緑部善治、西谷 弘、鬼塚英雄、馬場博己、川平幸三郎、内野 晃、松浦啓一：排泄性尿路造影剤の注入時間から見た副作用。日本医学会誌, 42巻 8 号, 766—772, 1982
- 5) Lasser, E.C., Walters, A.J. and Lang, J.H.: An experimental basis for histamine release in contrast material Reactions. Diagnostic Radiology, 110 : 49—59, 1974
- 6) Lasser, E.C., Lang, J.H., Hamblin, A.E., Lyon, S.G. and Howard, M.: Activation system in contrast idiosyncrasy Investigative Radiology, 15 : S1—S5, 1980
- 7) 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
- 8) Brasch, R.C., Caldwell, J.L. and Fudenberg, H. H.: Antibodies to radiographic contrast agents. Investigative Radiology, 11 : 1—9, 1976
- 9) 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。日本医学会誌, 42巻 9 号, 874—894, 1982
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 鈴木 修：血漿ヒスタミン測定法—Shore 法の改良について。慶應医学, 50 : 262—270, 1973
- 13) Cailla, H.L., Racine-Weisbuch, M.S. and Delaage, M.A.: Adenosine 3',5' cyclic mono-

- phosphate assay at 10^{-15} mole level. Analytical Biochemistry, 56 : 394—407, 1973
- 14) Miyuki, Honma., Tomokazu, Satoh., Junichi, Takezawa and Michio Ui: 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
 - 15) Mayer, M.M.: Experimental Immunochemistry, 2nd Ed., Charles, C. Thomas. Springfield, Illinois, 133—240, 1961
 - 16) Mann, M.R.: The pharmacology of contrast media. Proceedings of the royal society of medicine, 54 : 473—476, 1961
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Siegle, R.L. and Lieberman, P.: Measurement of histamine, complement components and immune complexes during patient reactions to iodinated contrast material. Investigative Radiology, 11 : 98—101, 1975
 - 20) Simon, R.A., Schatz, M., Stevenson, D.D. Curry, N., Yamamoto, F., Plow Edward, Ring, 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
 - 21) 富岡政夫：好塩基球の機能。アレルギー反応における好塩基球の役割。臨床科学, 10 : 194—206, 1974
 - 22) Lasser, E.C., Walter, A., Reuter, S.R. and Lang, J.: Histamine release by contrast media. Radiology, 100 : 683—686, 1971
 - 23) 韓 啓司, 中嶋憲章, 杉崎徹三: 薬剤アレルギーにおける補体の変動. Allergy, 28(12) : 880—881, 1979
 - 24) Till, G., Rother, U. and Gemsa, D.: Activation of complement by radiographic contrast media: Generation of chemotactic and Anaphylatoxin Activities. Int. Archs Allergy Apple Immunolgy, 56 : 543—550, 1978
 - 25) 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—1238, 1978
 - 26) Rall, T.W., Sutherland, E.W. and Berthet, J.: The relationship of epinephrine and glucagon to liver phospholase. The Journal of Biological Chemistry, 224 : 463—475, 1957
 - 27) Lichtenstein, L.M. and Margolis, S.: Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. Science, 161 : 902—903, 1968
 - 28) Patrick, J.C., Rengachary, S. and Melnykovich, G.: Elevation of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate in established mammalian cell strains by hypaque in Vitro, 11 : 404—408, 1975
 - 29) 兼子俊男, 加来浩平: サイクリックAMP: 血液, 尿, 化学検査—その数値をどう統むか. 日本臨床, 1982年秋季増刊, 812—814.
 - 30) 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. 日本国際学会誌, 68(7) : 16—27, 1979
 - 31) 近藤元治: 補体学入門. 1980, 南江堂, 東京, 52—54