

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イヌ血漿中のキニノーゲン量の変動-
Author(s)	国原, 玄一郎; 田中, 卓雄; 高橋, 英喜 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(9), p. 1112-1124
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18897
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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イヌ血漿中のキニノーゲン量の変動—

順天堂大学医学部放射線医学教室（主任：片山 仁教授）

国原 玄一郎 田中 卓雄

明治薬科大学衛生化学教室

高橋 英喜 鈴木 正

（昭和61年3月26日受付）

（昭和61年4月30日最終原稿受付）

A Biochemical Aspects on the Adverse Reaction of Contrast Media —Sequential Changes of the Amount of Kininogen in Dog Plasma Injected Various Amount of Contrast Media—

Genichiro Kunihara*, Takao Tanaka*, Tadashi Suzuki and Hidenobu Takahashi**

*Department of Radiology, School of Medicine, Juntendo University

**Department of Chemistry of Hygiene, Meiji College of Pharmacy

Research Code No. : 502

Key Words : Kinin, Contrast media, Adverse reaction

Although the mechanisms of adverse reaction of the radiographic contrast material have been investigated by many authors, explanations have not yet been conclusively established. In order to study whether kinin-releasing system is related to appearance of the adverse reaction or not, we assayed the total plasma kininogen level after administration of the radiographic contrast material in dog.

When the contrast material was intravenously injected, total plasma kininogen level was apparently decreased, and this decrease is likely to be parallel to the dose of the contrast material injected. This result indicates that the administration of the contrast material induced reduction of the total plasma kininogen level in dog. Therefore, this result suggested that the contrast material activated kinin-releasing system in the plasma.

緒 言

近年、Computed Tomography (CT)をはじめとする新しい画像診断装置の普及に伴ない、水溶性ヨード造影剤の使用は急増している。それにつれて、その副作用の発現も改めて注目されてきている。

水溶性ヨード造影剤（以下ヨード造影剤）の副作用の頻度は約5～10%におこるとされている。すなわち、Hobbsら¹⁾は、1975年より1979年の5年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、5例の死

亡、血圧低下などの重篤例は239例であり、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。Shehadiら²⁾は、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、本邦での片山ら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%）に出現したものの、死亡例はなく、血圧低下など重篤な症状は27例に認めたと報告している。

このため、これらの副作用発現予防に関連し、その発現機序を解明すべく多くの努力がなされて

きた。現在未だに統一した見解がないものの、Lasser ら⁴⁾による説が一般に受け入れられている。すなわち、1) 造影剤自体の化学的毒性によるもの、2) 造影剤により誘発される全身反応によるものと2つに大別している説である。

後者の機序では富田ら⁵⁾、田中ら⁶⁾はヨード造影剤投与時、血中の補体系因子の消費、すなわち、補体系の活性化が生じていることを明らかにし、アレルギー反応と補体系の活性化との関連についての研究が進められている。ヨード造影剤による補体系の活性化は、抗原抗体反応の関与なしにヒスタミンなどのアレルギー反応に介在する一連の生理活性物質の遊離を誘発し、これらの連鎖反応の始動が重篤な副作用の発現へとつながると推定されている。

このような補体系につながる反応とは別に血液凝固系の因子が造影剤によって影響されることも知られているが、*in vivo*での定量法が比較的困難なため、これらの生理活性物質の遊離についての研究はあまり進んでいない。

片山ら⁹⁾の臨床調査報告にもあるように、造影剤投与による副作用の一つとして血圧低下を主とする重篤な症状も頻度は少ないとはいえ存在する。我々は副作用発現機序の一つとして血中のペプチド性血圧降下物質であるキニン類の遊離の可能性を想定し、その検討を試みた。キニン類は血中に存在するキニノーゲン（キニン類の母体タンパク質）から生成されるペプチドであるが、遊離したキニン類は血中のキニン分解酵素（キナーゼ）により速やかに不活性化されるため、キニン類の血中濃度を定量することは極めて困難である。そこで、本研究では血漿中に残存する二種のキニノーゲンを、試験管内でトリプシン処理することによりブラジキニンとして遊離させ、生成したブラジキニン量を生物学的に定量し、得られたキニン量を血中に残存する全キニノーゲン量とすることで、ヨード造影剤のキニン遊離系に対する影響を推定しようとした。

方 法

試薬：ダイズトリプシンインヒビター (Type I-S) は Sigma 社の製品を、トリプシン (トリプシ

ン-TPCK, 238単位/mg タンパク) は Warthington 社の製品を使用した。標準ブラジキニンは財団法人蛋白質研究奨励会ペプチド研究所の製品を用いた。ヨード造影剤としてイオタラム酸メグルミン、60w/v%を使用した。

実験動物：ヨード造影剤投与実験は体重約10kgの成犬を用いた。またブラジキニンの定量には、10週齢のウィスター系の処女ラットを使用した。

投与実験方法：イオタラム酸メグルミンをそれぞれ2ml/kg, 10ml/kg, 20ml/kg, および33ml/kgとなるように個々のイヌに10分間で静注した。投与は右頸部をカットダウンし右頸静脈より右室に挿入されたカテーテルを通じて行なわれた。

他方、右ソ径部で、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、採血用とした。また左ソ径部からもカテーテルを挿入し、動脈圧を腹部大動脈で測定した。

採血および血漿の調製方法：それぞれのイヌに対して、ヨード造影剤投与前、投与直後（投与後1分以内）3分後、5分後、10分後、および30分後に各5mlずつ採血した。採血した血液5mlは血漿中のトリプシンにより遊離されるブラジキニン量を測定するためにEDTA (ethylenediamine tetraacetic acid) 加試験管に移し、遠心分離後血漿を得た。それぞれの血漿はポリエチレン製の試験管に移し、-80℃のフリーザー中に保存した。対照として、ヨード造影剤の代りに同量の生理食塩水をイヌに投与し、上記と同様の方法でそれぞれの血漿を得た後、-80℃のフリーザー中に血漿を保存した。

血漿中のキニノーゲン量の測定：Okamoto と Greenbaum⁹⁾の方法に準じ、トリプシン処理によりキニノーゲンから遊離するブラジキニン量を測定し、得られたブラジキニン量を、血漿中の全キニノーゲン量とした。すなわち、凍結保存した血漿を室温で融解し、この血漿0.2mlをポリエチレン製の試験管に分取し、0.03N HCl 1.8mlを加え37℃で15分間インキュベート後1N NaOH 0.05ml加えて中和する。この溶液0.2mlをシリコンコートした試験管に分取し、0.025mlの0.4M

Tris-HCl 緩衝液, pH 8.0, および0.025ml のトリブシン溶液 (10mg/ml) を加えて37°Cで30分間インキュベートする。それぞれの反応液に0.01ml のダイズトリブシンインヒビター (100mg/ml) を加えて反応を停止させた。反応液中に遊離したブラジキニンの定量は抽出ラット子宮筋を用いるマグヌス法⁹⁾で行った。

なお、各投与群ともに、得られた同一試料については少なくとも2度以上のこの定量を行ないその平均値をその試料の血漿全キニノーゲン量とした。

結 果

イオタラメート2ml/kg 13頭, 10ml/kg 16頭, 20ml/kg 6頭, 33ml/kg 13頭およびコントロールとして行なった生理食塩水2ml/kg 14頭, 10ml/kg 14頭, 20ml/kg 8頭, 33ml/kg 6頭の各時間での計測値を Table 1に示した。

1) 各時間毎の平均値および前値との差の検定

Table 1a Total plasma kininogen level in dog using with CM.

CM	time	case	Pre	Post	3 min.	5 min.	10 min.	30 min.
Iothalamate 2ml/kg	1	5.55	5.10	5.17	5.10	4.70	4.65	
	2	5.00	4.95	5.05	6.05	5.95	5.10	
	3	7.00	6.50	6.33	6.80	5.30	6.65	
	4	8.40	7.00	8.05	7.55	7.15	7.25	
	5	5.20	5.50	5.60	6.70	5.85	6.00	
	6	9.90	5.70	7.85	6.35	6.60	7.60	
	7	6.05	5.60	6.40	6.65	6.45	6.05	
	8	8.50	6.95	8.20	8.35	8.65	7.95	
	9	7.90	6.80	7.40	8.20	7.73	8.23	
	10	5.87	5.40	6.40	6.20	6.05	6.60	
	11	5.25	4.25	5.50	4.65	5.30	4.75	
	12	9.75	7.30	7.75	7.50	7.00	7.45	
	13	8.60	5.65	8.95	7.95	8.95	6.80	
10ml/kg	1	7.90	6.60	3.80	3.77	3.50	7.00	
	2	6.90	3.20	6.40	3.10	5.10	7.50	
	3	5.90	3.60	4.27	4.13	5.03	6.00	
	4	9.20	5.65	6.35	6.75	7.05	9.70	
	5	5.10	4.70	4.90	6.30	4.05	8.90	
	6	7.35	9.40	3.75	6.35	7.20	8.55	
	7	5.80	3.65	3.25	3.70	5.50	4.95	
	8	6.15	4.50	3.30	2.80	4.25	6.25	
	9	4.30	3.00	2.95	3.30	3.05	4.90	
	10	5.30	2.95	3.00	3.30	3.65	3.70	
	11	6.50	2.70	2.35	3.40	3.40	6.10	
	12	9.70	3.65	5.65	4.55	5.55	8.10	
	13	6.15	3.45	3.05	3.65	3.75	6.10	
	14	5.20	4.25	4.55	4.60	6.15	6.20	
	15	6.60	3.00	3.67	4.23	3.90	6.67	
	16	6.73	3.00	1.67	2.63	2.47	4.00	
20ml/kg	1	9.35	4.65	3.05	2.40	2.90	3.60	
	2	3.90	2.50	2.40	2.80	3.60	4.24	
	3	2.95	1.35	1.30	1.25	1.40	1.65	
	4	7.30	1.90	2.10	2.90	2.40	8.10	
	5	3.20	1.45	2.10	2.25	2.15	3.20	
	6	4.40	1.26	1.43	1.43	2.17	3.20	
33ml/kg	1	6.00	1.70			1.75		
	2	4.00	1.80			2.50		
	3	2.83	0.90			2.50		
	4	7.13	2.58			3.60		
	5	6.38	3.07			3.15		
	6	5.13	2.40			3.22		
	7	1.40	1.40	1.65	2.85	2.50	2.70	
	8	1.20	1.20	1.30	1.60	1.20	1.50	
	9	4.95	1.90	1.95	2.35	2.30	4.05	
	10	4.25	1.05	1.50	1.90	1.25	1.05	
	11	3.80	1.70	1.60	1.95	2.25	3.25	
	12	4.90	1.70	1.55	1.80	3.00	3.70	
	13	7.10	1.60	3.45	2.95	3.95	6.20	

Table 1b Total plasma kininogen level in dog using with saline.

CM	time	case	Pre	Post	3 min.	5 min.	10 min.	30 min.
Soline 2ml/kg	1	6.20	5.45	5.55	5.20	4.95	4.80	
	2	4.60	4.80	4.60	4.90	4.77	4.57	
	3	4.25	4.55	4.45	4.60	4.50	4.65	
	4	8.50	8.37	7.65	8.00	7.20	6.70	
	5	4.90	4.90	4.45	4.75	4.95	4.80	
	6	7.25	5.90	6.00	5.95	6.15	5.90	
	7	6.90	5.95	6.35	5.10	5.70	6.38	
	8	5.60	4.85	5.40	5.05	5.00	4.40	
	9	7.90	9.25	8.15	8.65	7.00	10.00	
	10	2.85	2.70	3.25	3.25	3.15	3.30	
	11	4.25	4.80	4.40	4.30	5.00	4.90	
	12	4.80	4.05	4.60	4.00	4.30	4.35	
	13	8.45	8.35	8.40	5.85	8.30	8.80	
	14	4.90	6.20	4.55	6.10	5.30	3.95	
10ml/kg	1	7.05	7.85	9.20	9.30	8.95	9.75	
	2	6.95	5.70	5.85	6.20	6.50	6.25	
	3	7.05	8.15	9.00	9.35	9.05	10.05	
	4	5.30	5.40	5.70	6.95	6.05	7.30	
	5	5.55	2.90	2.95	3.10	2.85	3.30	
	6	12.44	12.00	11.55	13.95	9.10	12.45	
	7	6.20	5.50	5.85	5.25	6.02	5.60	
	8	5.05	4.05	4.85	5.15	5.55	5.35	
	9	4.80	5.30	5.10	4.40	5.50	5.60	
	10	6.05	5.00	4.55	7.80	7.40	6.80	
	11	6.75	5.05	6.00	6.50	6.80	6.05	
	12	3.20	2.95	2.70	2.40	2.80	2.95	
	13	6.77	4.73	5.60	6.83	5.00	7.63	
	14	3.60	3.75	3.55	3.40	3.40	3.95	
20ml/kg	1	5.85	4.50	6.25	6.65	6.70	7.10	
	2	5.63	5.25	5.07	5.47	6.60	6.20	
	3	11.10	10.65	8.70	10.10	9.05	10.50	
	4	5.95	5.25	5.85	4.75	6.25	6.15	
	5	5.65	4.55	4.60	4.15	4.45	4.45	
	6	8.00	6.85	8.55	8.40	8.40	6.40	
	7	7.30	5.00	5.40	4.80	5.40	6.35	
	8	9.27	6.03	5.67	5.43	5.73	5.30	
33ml/kg	1	6.85	4.45	3.90	4.60	4.95	5.40	
	2	6.55	4.80	5.75	6.35	6.45	6.35	
	3	5.95	6.05	6.40	5.85	6.50	7.15	
	4	8.35	8.90	7.00	9.70	7.25	7.95	
	5	7.85	4.60	4.75	4.75	5.20	6.25	
	6	8.00	6.55	8.25	6.20	8.00	8.90	

イオタラメートおよび生食の各用量, 各時間での平均値および前値との差の検討を行なった。統計学的検討はt検定を用いた。

イ) イオタラメート2ml/kg 投与群 (Table 2)

イオタラメート2ml/kgにおける各時間の平均値および標準偏差は Table 2の通りである。すなわち、前値では 7.12 ± 1.81 , 直後は 5.94 ± 0.90 , 3分値は 6.81 ± 1.28 , 5分値は 6.78 ± 1.12 , 10分値は 6.66 ± 1.20 , 30分値は 6.55 ± 1.18 であった。

造影剤投与後各時間値と前値との差を検定した (Table 3)

直後は -1.18 ± 1.35 で統計学的に危険率1%以下の有意の差を認めず。すなわち、イオタラメート2ml/kgを投与すると血漿中の全キニン量が、直後で低下つまりキニノーゲンが消費されたことを示していた。3分では -0.30 ± 0.85 , 5分後では -0.34 ± 1.34 , 10分では -0.46 ± 1.31 , 30分では -0.57 ± 1.04 であり、これらは統計学的に有意差は認められなかった。

Table 2 Average and standard deviation of kininogen in dog using with CM.

	case	Pre	Post	3 min.	5 min.	10 min.	30 min.
2ml/kg	13	7.12±1.81	5.94±0.90	6.81±1.28	6.78±1.12	6.66±1.20	6.55±1.18
10ml/kg	16	6.55±1.45	4.21±1.75	3.93±1.36	4.12±1.27	4.60±1.40	6.54±1.71
20ml/kg	6	5.18±2.57	2.19±1.29	2.06±0.64	2.17±0.69	2.44±0.75	4.00±2.18
33ml/kg	13	4.54±1.92	1.77±0.62	1.86±0.73	1.99±0.80	2.55±0.84	3.21±1.72

($\mu\text{g/ml}$)

Table 3 Statistical analysis of changes kininogen level using with CM.

	case	Post-Pre	3 min-Pre	5 min-Pre	10 min-Pre	30 min-Pre
2ml/kg	13	-1.18±1.35	-0.30±0.85	-0.34±1.34	-0.46±1.31	-0.57±1.04
10ml/kg	16	-2.34±1.84	-2.62±1.43	-2.43±1.54	-1.95±1.53	-0.01±1.46
20ml/kg	6	-3.00±1.72	-3.12±2.16	-3.01±2.33	-2.75±2.41	-1.19±2.39
33ml/kg	13	-2.78±1.60	-2.09±1.61	-1.96±1.95	-1.99±1.54	-0.74±1.39

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

ロ) イオタラメート 10ml/kg 投与群 (Table 2) イオタラメート 10ml/kg の各時間毎の平均値および標準偏差を Table 2 に示した。前値 6.55 ± 1.45, 直後 4.21 ± 1.75, 3 分値 3.93 ± 1.36, 5 分値 4.12 ± 1.27, 10 分値 4.60 ± 1.40, 30 分値 6.54 ± 1.71 であった。

造影剤投与後各時間値と前値との差の検討を行なった (Table 3)。直後との比較では, -2.34 ± 1.84, 3 分では -2.62 ± 1.43, 5 分では -2.43 ± 1.54, 10 分でも -1.95 ± 1.53 でいずれの時間においても危険率 0.1% 以下で有意差を認めしたが 30 分では -0.01 ± 1.46 で有意差を認めなかった。

このことより, 10ml/kg のイオタラメートを用いると投与直後より 10 分間は明らかに血液中のキニノーゲンが消費されており, その後 30 分経つとほぼ投与前の状態に戻ったことを示している。

ハ) イオタラメート 20ml/kg 投与群 (Table 2) イオタラメート 20ml/kg を用いた各時間の平均値および標準偏差を Table 2 に示した。投与前値 5.18 ± 2.57, 直後 2.19 ± 1.29, 3 分値 2.06 ± 0.64, 5 分値 2.17 ± 0.69, 10 分値 2.44 ± 0.75, 30 分値 4.00 ± 2.18 であった。

造影剤投与後各時間値と前値との差の検討を行なった (Table 3)。投与直後では -3.00 ± 1.72 で危険率 1% 以下の有意差を認め, 3 分では -3.12 ± 2.16, 5 分では -3.01 ± 2.33, 10 分では -

2.75 ± 2.41 でこれらの時間では 5% 以下の有意差を認めたが 30 分では -1.19 ± 2.39 で有意差を認めなかった。

この用量でもキニノーゲン消費を認めたが例数が 6 例と少ないため標準偏差が大きくなったので 0.1% 以下の有意差を認めなかったが造影剤投与によりキニノーゲン量が低下していることははっきりしたと思われる。

ニ) イオタラメート 33ml/kg 投与群 (Table 2)

イオタラメート 33ml/kg を用いた各時間での平均値と標準偏差を Table 2 に示した。

投与前値は 13 例 4.54 ± 1.92, 直後 13 例 1.77 ± 0.62, 3 分値 7 例 1.86 ± 0.73, 5 分値 7 例 1.99 ± 0.80, 10 分値 13 例 2.55 ± 0.84, 30 分値 3.21 ± 1.72 であった。

造影剤投与後各時間値と前値との差の検討を行なった (Table 3)。直後 -2.78 ± 1.60 で危険率 0.1% 以下で有意差を認め, 3 分では -2.09 ± 1.61 で危険率 5% 以下の有意差を認め, 5 分では -1.96 ± 1.95 で危険率 5% 以下の有意差を認め, 10 分では -1.99 ± 1.54 で危険率 0.1% 以下で有意差を認めたが, 30 分では -0.74 ± 1.39 で有意差を認めなかった。

これらの結果は 33ml/kg でもキニノーゲンの消費が認められたことを示している。

2ml/kg より 33ml/kg 迄の各用量についての時間毎の変動を検討するとキニノーゲンは直後では著明に消費され 30 分経過すると殆んど投与前状態に戻ることが判明した。

ホ) 生理食塩水 2ml/kg 投与群 (Table 4)

対照として用いた生理食塩水 2ml を用いた各時間での平均値と標準偏差を Table 4 に示した。

投与前値で平均 5.81 ± 1.75, 直後 5.72 ± 1.82, 3 分値 5.56 ± 1.57, 5 分値 5.41 ± 1.46, 10 分値 5.45 ± 1.33, 30 分値 5.54 ± 1.89 であった。

生理食塩水投与前値との差を検討した (Table 5)

直後では -0.09 ± 0.80, 3 分では -0.25 ± 0.46, 5 分では -0.40 ± 1.04, 10 分では -0.36 ± 0.70, 30 分では -0.28 ± 1.04 で各時間とも統計学的に有意差を認めなかった。

Table 4 Average and standard deviation of kininogen using with saline.

	case	Pre	Post	3 min.	5 min.	10 min.	30 min.
2ml/kg	14	5.81±1.75	5.72±1.82	5.56±1.57	5.41±1.46	5.45±1.33	5.54±1.89
10ml/kg	14	6.05±2.27	5.60±2.39	5.89±2.49	6.47±3.03	6.07±2.13	6.64±2.68
20ml/kg	8	7.34±2.01	6.01±2.03	6.26±1.54	6.22±2.06	6.57±1.52	6.56±1.78
33ml/kg	6	7.26±0.95	5.89±1.70	6.01±1.57	6.24±1.85	6.39±1.17	7.00±1.27

(μg/ml)

Table 5 Statistical analysis of changes of kininogen level using with saline.

	case	Post-Pre	3 min-Pre	5 min-Pre	10 min-Pre	30 min-Pre
2ml/kg	14	-0.09±0.80	-0.25±0.46	-0.40±1.04	-0.36±0.70	-0.28±1.04
10ml/kg	14	-0.46±0.92	-0.17±1.08	0.42±1.20	0.02±1.41	0.58±1.21
20ml/kg	8	-1.33±0.98	-1.08±1.46	-1.13±1.53	-0.77±1.65	-0.79±1.60
33ml/kg	6	-1.37±1.46	-1.25±1.53	-1.02±1.65	-0.87±1.24	-0.26±1.16

(+): p<0.10 **: p<0.01

へ) 生理食塩水10ml/kg 投与群 (Table 4)

生理食塩水10ml/kgを用いた各時間での平均値および標準偏差をTable 4に示した。

投与前値で6.05±2.27, 直後5.60±2.39, 3分値5.89±2.49, 5分値6.47±3.03, 10分値6.07±2.13, 30分値6.64±2.68であった。

生理食塩水投与前値との差を検討した (Table 5)。

直後-0.46±0.92, 3分では-0.17±1.08, 5分では0.42±1.20, 10分では0.02±1.41, 30分では0.58±1.21で各時間とも統計学的に有意差を認めなかった。

ト) 生理食塩水20ml/kg 投与群 (Table 4)

生理食塩水20ml/kgを用いた各時間での平均値と標準偏差をTable 4に示した。

投与前値7.34±2.01, 直後6.01±2.03, 3分値6.26±1.54, 5分値6.22±2.06, 10分値6.57±1.52, 30分値6.56±1.78であった。

生理食塩水投与前値との差を検討した (Table 5)。直後-1.33±0.98で危険率1%以下の有意差を認めた。3分では-1.08±1.46, 5分では-1.13±1.53, 10分では-0.77±1.65, 30分-0.79±1.60あり統計学的に有意差は認められなかった。投与直後で危険率1%以下の有意差を得たのは、一般に哺乳動物の血液を生理食塩水で10~20倍希釈するとキニン遊離系が活性化をうけることが知

られている¹⁰⁾。従って、今回の実験で得られたこの結果は、多量の生理食塩水を投与することにより、キニン遊離系が活性化され、キニンノーゲンの量が減少したためと考えられる。

チ) 生理食塩水33ml/kg 投与群 (Table 4)

生理食塩水33ml/kgを用いた各時間での平均値と標準偏差をTable 4に示した。

生理食塩水投与前値7.26±0.95, 直後5.89±1.70, 3分値6.01±1.57, 5分値6.24±1.85, 10分値6.39±1.17, 30分値7.00±1.27であった。

生理食塩水投与前値と投与後各時間との差の検定を行なった (Table 5)

直後では-1.37±1.46で統計学的に10%以下で有意化傾向を認めたが、3分では-1.25±1.53, 5分では-1.02±1.65, 10分では-0.87±1.24, 30分では-0.26±1.16で各時間とも統計学的に有意差を認めなかった。このことにより用量を増やすとキニンノーゲン量が低下する傾向が判明した。

2) イオタラメート投与群と生理食塩水投与群との群間比較

各投与量におけるイオタラメート投与群と生理食塩水投与群との群間比較を検討した。統計学的検定はt検定を用いた。

イ) 2ml/kg 投与群での比較 (Fig. 1)

イオタラメート2ml/kg投与群と生理食塩水2ml/kg投与群でそれぞれの時間における群間比較を行なった。

投与直後では前述したごとくイオタラメート2ml/kg投与群は危険率1%以下で低下していたが、群間比較では有意差がなかった。しかし、3分, 5分, 10分でそれぞれ、危険率50%以下で有意差を認めた。30分では有意差を認めなかった。

ロ) 10ml/kg 投与群での比較 (Fig. 2)

Fig. 2に示す如くイオタラメート10ml/kg投与群では、直接, 3分, 5分, 10分ともそれぞれ危険率0.1%以下で有意な低下を示したが、生理食塩水10ml/kgとの群間比較では3分, 5分, 10分にて危険率5%以下の有意差を示していた。

ハ) 20ml/kg 投与群での比較 (Fig. 3)

イオタラメート20ml/kg投与群では直後3分, 5分, 10分に有意な低下を示し、生理食塩水20ml/

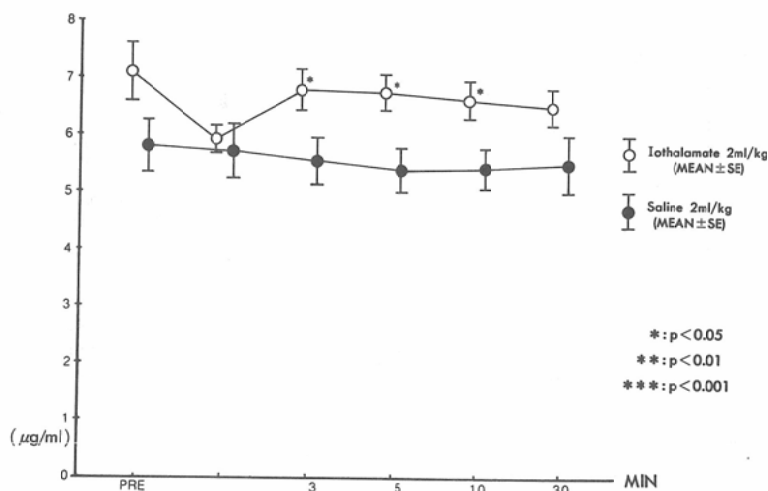


Fig. 1 Comparison with Iothalamate and saline. (2ml/kg)

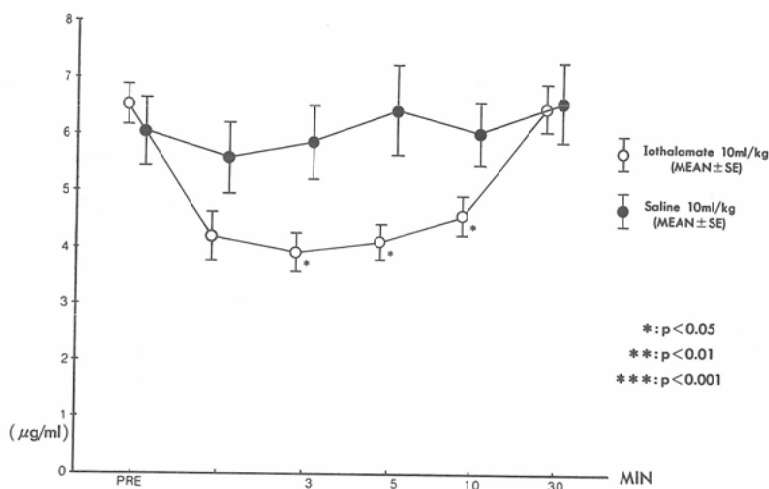


Fig. 2 Comparison with Iothalamate and saline. (10ml/kg)

kg 投与群でも直後に有意な低下を示していた。群間比較を行なったところ、直後で危険率 1% 以下の有意な低下を、また 3 分、5 分、10 分の各時間とも危険率 0.1% 以下の有意な低下を示していた。また、30 分にも危険率 5% 以下の有意な低下を示した。

ホ) 33ml/kg 投与群での比較 (Fig. 4)

33ml/kg の群間比較を検討した。直後で危険率 1% 以下でイオタラメートの有意な低下を認め、3 分、5 分、10 分でそれぞれ危険率 0.1% 以下でイオタラメートが生理食塩水に比較して有意の低下を認めた。

これらの結果より、イオタラメートを投与すると、コントロールの生理食塩水と比較して、キニン系が活性化されキニノーゲンの消費が認められていることを示している。

3) イオタラメート投与の用量依存性について (Fig. 5, 6, 7, Table 6, 7)

前述のイオタラメート投与群と生理食塩水投与群との群間比較を行なったところ、20ml/kg、33ml/kg では直後、3 分、5 分、10 分にイオタラメート投与群が生理食塩水投与群に対して有意の低下を示していたことによりイオタラメート投与群の用量依存性の有無について検討した。

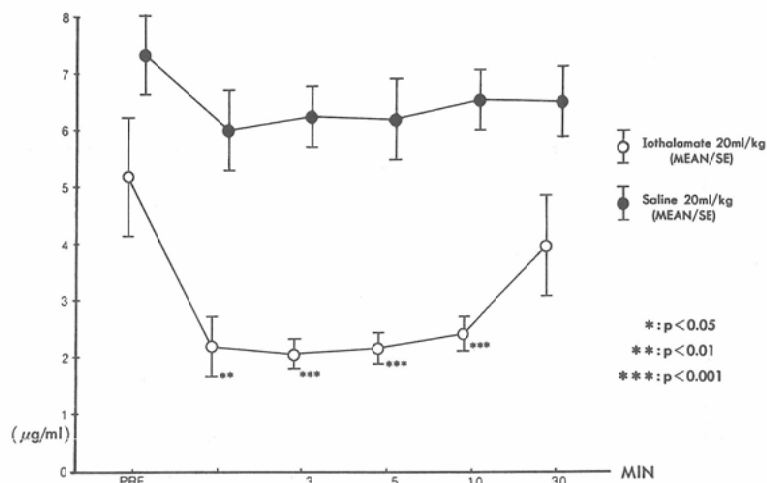


Fig. 3 Comparison with Iothalamate and saline. (20ml/kg)

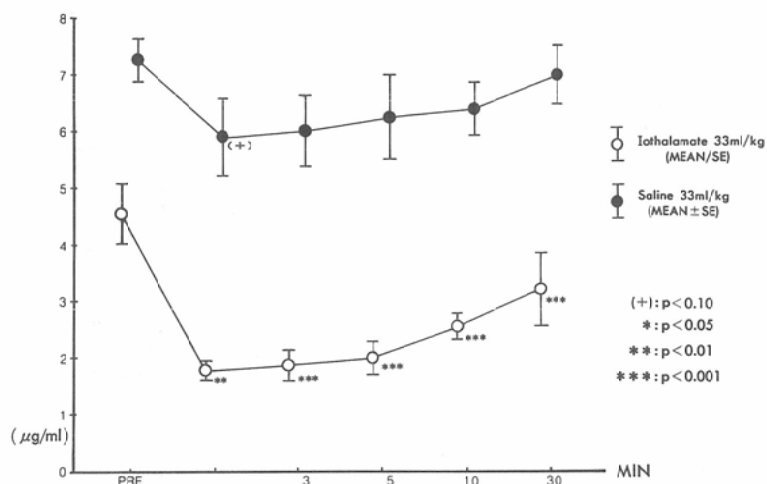


Fig. 4 Comparison with Iothalamate and saline. (33ml/kg)

Fig. 5にイオタラメートの各用量を各時間毎の平均値と標準誤差で示した。また Fig. 6にはコントロールとして用いた生理食塩水を同様に示した。Fig. 5, Fig. 6より、イオタラメートは生理食塩水に比較して用量依存性をもつことが推察された。

そこで、各用量、各時間での値を各投与前値を100%としての値で表わした(Table 6, 7)。イオタラメート2ml/kg投与群では、投与直後82.5%、3分95.3%、5分94.7%、10分92.7%、30分91.5%であり、10ml/kg投与群では、直後64.2%、3分61.0%、5分64.3%、10分73.0%、30分98.1%、

20ml/kg投与群では、直後45.0%、3分43.8%、5分46.3%、10分52.2%、30分90.1%、33ml/kg投与群では、直後38.9%、3分40.9%、5分43.7%、10分56.2%、30分70.6%であり各用量にて時間の経過に従ってキニノーゲン量が投与前値に近づいているのを認めた。

対照とした生理食塩水についてみると、生理食塩水2ml/kg投与群では、直後98.5%、3分95.6%、5分93.0%、10分93.8%、30分95.3%、10ml/kg投与群では、直後94.7%、3分96.2%、5分102.4%、10分98.7%、30分104.5%、20ml/kg投与群では、直後79.4%、3分82.9%、5分81.9%、

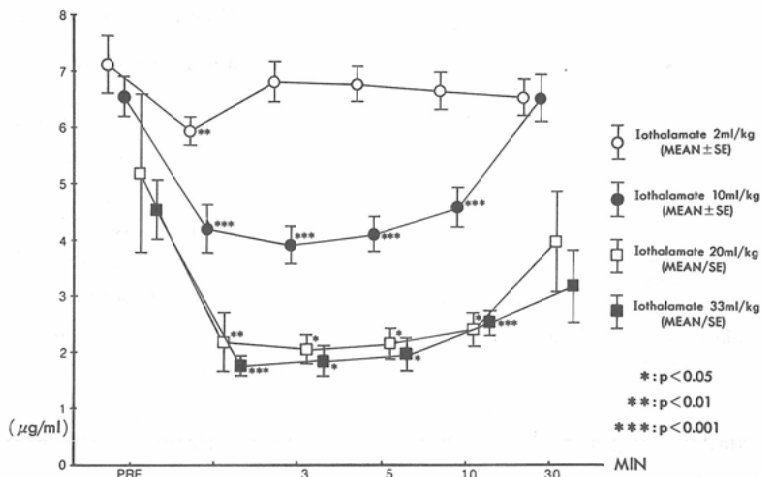


Fig. 5 Average and standard deviation of total kininogen in dog using with CM.

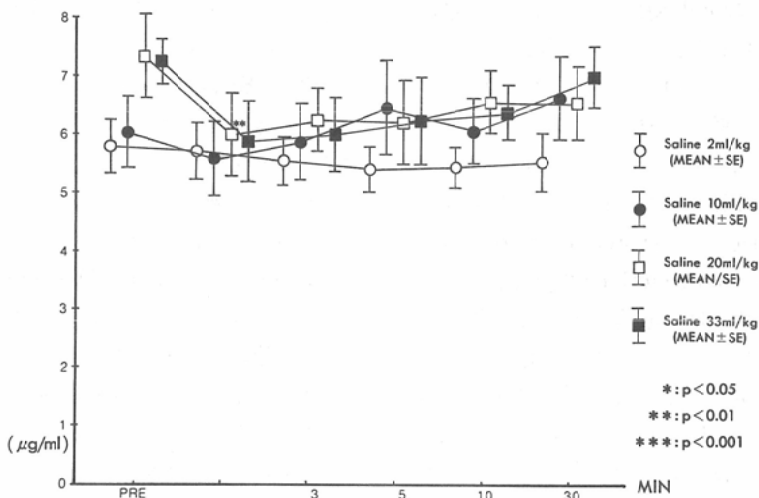


Fig. 6 Average and standard deviation of total kininogen in dog using with saline.

Table 6 Time sequential changes of total kininogen level.

Iothelamete	Pre	Post	3 min.	5 min.	10 min.	30 min.
2ml/kg	100	82.5	95.3	94.7	92.7	91.5
10ml/kg	100	64.2	61.0	64.3	73.0	98.1
20ml/kg	100	45.0	43.8	46.3	52.2	90.1
33ml/kg	100	38.9	40.9	43.7	56.2	70.6

(%)

Table 7 Time sequential changes of total kininogen level.

Saline	Pre	Post	3 min.	5 min.	10 min.	30 min.
2ml/kg	100	98.5	95.6	93.0	93.8	95.3
10ml/kg	100	94.7	96.2	102.4	98.7	104.5
20ml/kg	100	79.4	82.9	81.9	87.7	88.5
33ml/kg	100	81.2	82.8	86.0	88.1	96.4

(%)

10分87.7%, 30分88.5%, 33ml/kg 投与群では、直後81.2%, 3分82.8%, 5分86.0%, 10分88.1%, 30分96.4%であった。

これらによりイオタラメート投与群の用量依存

性があると思われたので、投与直後におけるイオタラメート投与群と生理食塩水投与群のパーセントをプロットした (Fig. 7)。

Fig. 7に示す如く、イオタラメート投与群では2

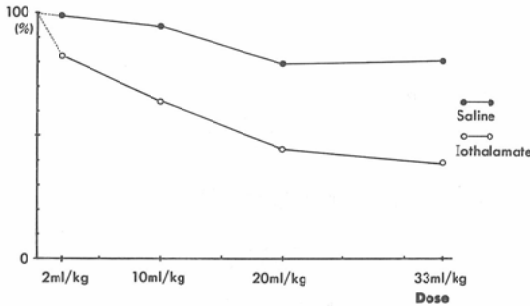


Fig. 7 Dose dependency of total kininogen level after administration of CM.

ml/kg, 10ml/kg, 20ml/kg の3用量がほぼ一直線にのっており、用量依存性があることがはっきりした。しかし、33ml/kg は低下率が前3者に対しておちているのは20ml/kg でほぼ平衡状態になったためと考えられた。一方、生理食塩水投与群には、はっきりした用量依存性を認めなかった。

考 察

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(Fig. 8)すなわち、1) chemotoxic or local reaction, 2) systemic or idiosyncratic or anaphylactoid 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とされている。

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り、Lasserらはこれを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 release, fibrinolytic system etc) 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。ヒスタミンと造影剤の関係についての報告は、1961年、Mannら¹³⁾によってなされた。彼らの根拠は、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は造影剤により副作用が生じやすいという2点である。

I Chemotoxic or local reactions

II Systemic reaction

- a. Mediator release
- b. Antigen-antibody reactions
- c. Psychogenic factors
- d. Involvement of acute activation system
(complement, coagulation, Kinin or fibrinolytic system)

Fig. 8 Pathogenesis of contrast material reaction. (E.C. Lasser)

1966年、Petersら¹²⁾が methyl glucamine iodipamide を10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¹³⁾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。

Simonら¹⁴⁾は43例にIVPを施行し、末梢静脈から採血し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。

田中ら⁹⁾のイヌを用いた検討では33ml/kgを投与した時、投与直後、3分、5分とも投与前値に対して150%以上のヒスタミン上昇を認めたとしている。

また、川口¹⁵⁾、富田⁵⁾、田中ら⁹⁾はもう一つの chemical mediator として、サイクリックAMP (cAMP) の存在を考えている。ヒスタミン遊離は細胞障害による構成成分の放出ではなく、能動的エネルギーによっておこるものと考えられ膜の能動輸送にとって必要なcAMPがヒスタミン遊離に関与すると考えた。田中ら⁹⁾のイヌを用いた動物実験では、cAMPは有意に低下しており、また人DIP症例でもcAMP拮抗薬であるパパベリンを用いた群では有意なcAMPの低下を示さないものの、パパベリン非投与群では有意な低下を示

Hypothesis model

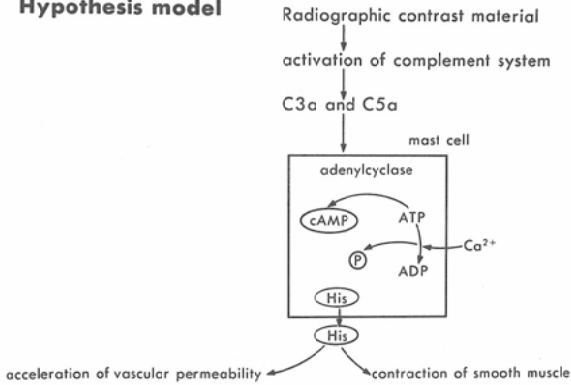


Fig. 9 Conceptual model of mechanism of the adverse reaction of the contrast material. (Kondo)

したことから、cAMP が造影剤投与により、明らかに消費されていることを示した。また、ヒスタミンと補体構成成分である C₃、CH₅₀とも相関を示したとしている。これらのことから、cAMP がヒスタミン遊離に対し何らかの直接的関係があることを示しており、近藤ら¹⁶⁾が唱えた仮説と一致していることを示している (Fig. 9)。

2) の抗原抗体反応に関しては、動物に acetizoate sodium を加えても抗体産生は認められない。造影剤は hapten として働かない、特異的 IgE が発現されないことより否定的であった。しかし、Brasch ら¹⁷⁾は 3 症例に対して各々造影剤による抗体をみつけたこと、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たとしている。

3) の psychogenic factor としては、Lalli¹⁸⁾は造影剤副作用の発生機序について、最も主要な因子は患者の恐怖感および不安感であるとし、すべての造影剤の副作用は中枢神経系を介する機序によって説明が出来ると述べている。

われわれの今回の研究では、1), 2), 3) に関しては検討していない。

4) の acute activation system のうち補体系の変動については富田ら⁵⁾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的に前値に比べて有意に低下していたことよ

り、補体系の活性化を認めたと報告している。さらに Arroyave ら¹⁹⁾、Simon ら¹⁴⁾も CH₅₀ の消費を認めている。また Till ら²⁰⁾は造影剤注入後20分間で20%から40%低下したと報告している。

Kolb ら²¹⁾は造影剤注入により補体の蛋白構造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¹⁹⁾は C₃、C₅ の分解産物 C_{3a}、C_{5a} の生成が造影剤注入後認められており、補体の活性化が事実であるとしている。

田中ら⁶⁾は、補体成分である C₃、C₄、C₅ の経時的変動について検討し C₃、C₄、C₅ とも明らかな低下を示していることより、造影剤の注入により補体系の消費が起きていることを示した。Touraine ら²²⁾も同様の報告をおこなっている。

Kinin Releasing System についてのべる。キニン類は、血圧降下作用、平滑筋収縮作用、白血球遊走作用および発赤や発痛を示すペプチドである。血漿において、キニン遊離系に關与するタンパク質はキニンの母体タンパク質、キニノーゲン、血液凝固系の第 XIIa 因子、血漿カリクレインの不活性前駆体、プレカリクレインである。その遊離機構は、まず第 XIIa 因子がプレカリクレインをカリクレインに活性化し、活性なカリクレインがキニノーゲンに作用し、ブラジキニンを遊離することによるとされた。また、線溶系のプラスミンもキニノーゲンに作用しブラジキニンを遊離することが示されている。このように、ブラジキニンなどキニン類は一連の酵素反応を経て遊離することが明らかにされている。キニン系と造影剤の關連については、今までの所 pharmaco-angiography の時に用いられているだけである。すなわち、Boijsen ら²³⁾は1966年に腹腔動脈や上腸間膜動脈の造影施行時における bradykinin の効果を報告した。また Helela²⁴⁾は腎血管造影施行時にブラジキニンを投与し腎動脈の拡張に用いていた。Bjork ら²⁵⁾は犬の足の静脈造影に際して、経動脈性静脈造影を施行する時に、ブラジキニンを用いることによりその描出が良くなると云うような報告がなされていたにすぎない。造影剤投与による副作用発現に対するキニン系の關与については、Lasser らが C₁ esterase inhibitor が重要な役割

を果たし、このものが C_1 , カリクレイン, 凝固系の活性型 XII 因子, プラスミンを抑制することから考えられたものである。しかしながら, Lasserらは C_1 esterase inhibitor の測定を行なっているもののキニン, カリクレイン系に関しては, 活性な酵素またはキニン類がただちに不活性化されたり, またこれらの物質の測定が難しいことにより, 詳細なる検討を加えられえなかった。

そこで我々は, ヨード造影剤の一つであるイオタラメートをイヌに投与し, その投与前後における血漿中の残存している全キノノーゲンの量を測定することにより, この造影剤のキニン遊離系に対する作用を調べた。残存する全キノノーゲン量は血漿にトリプシンを作用させ, 遊離したキニン量を測定し, ブラジキニン量として表わした。

造影剤投与により, 血漿中の全キノノーゲン量は明らかに減少し, その減少は造影剤投与量に依存していた (Fig. 7)。

すなわち, イオタラメート 2ml/kg を投与すると投与直後で危険率 1% 以下で有意の低下を示し, また対照として用いた生理食塩水と比較して, 投与後 3分, 5分, 10分で有意の低下を示した。同様にイオタラメート 10ml/kg 投与群では, 投与直後 3分, 5分, 10分の各時間で危険率 0.1% 以下で有意の低下, すなわちキノノーゲンの消費がおり, 対照の生理食塩水との比較でも, 3分, 5分, 10分の各測定時間で危険率 5% 以下の有意の低下を示していた。またイオタラメート 20ml/kg 投与群でも同様のことが云えた。すなわち, イオタラメート投与直後, 3分, 5分, 10分の各時間でキノノーゲンの量は統計学的に有意の低下を示した。しかし, 対照として用いた生理食塩水投与群でも, 直後と同様に有意の低下を示していたが, イオタラメート投与群と生理食塩水投与群との群間比較を検討してみると, 投与直後で危険率 1% 以下で, 3分, 5分, 10分で危険率 0.1% 以下でイオタラメート投与群が対照の生理食塩水群よりも低下していることを認めた。また投与後 30分値にても, イオタラメート投与群が生理食塩水投与群と比較して危険率 5% 以下で有意な低下を示していた。この現象は, 2ml/kg 投与群や 10ml/kg 投与

群では認められなかった。すなわち, イオタラメートをイヌに投与すると, 最初キノノーゲン量の低下がおり, 30分でほぼ投与前近くまで戻るが, 造影剤を大量に投与すると, その回復時間が遅れるものと考えられた。また, 生理食塩水を投与してもキノノーゲン量が低下する理由は前述した通りである。

33ml/kg 投与群でも, 20ml/kg 投与群とほぼ同様の結果を得た。イオタラメート投与群では投与直後, 3分, 5分, 10分と統計学的に有意の低下を認め, さらに対照として用いた生理食塩水群との比較でも, 投与直後, 3分, 5分, 10分, 30分, で有意な低下を認めた。

Fig. 7に示したように, 造影剤投与によりキノノーゲン量の低下は用量依存性を示した。すなわち, 各投与用量群の直後をみると 2ml/kg で 82.5%, 10ml/kg 64.2%, 20ml/kg 45.0%, 33ml/kg 38.9% で, 2ml/kg から 20ml/kg 迄は直線であり, 用量依存性を示していた。なお, 本実験において, 本造影剤または生理食塩水を投与したイヌ血漿とトリプシンとを反応させた時のみラット子宮筋の収縮活性を測定し得た。すなわち, 遊離しているキニン類は存在しなかったことを示している。このブラジキニンの定量操作中における本造影剤の影響を調べた結果, その影響はほとんど見られなかった。これらのことから, イヌ血漿をトリプシン処理することにより遊離されるブラジキニン量の低下はキノノーゲン量の低下と結びつけられる。すなわち, 本造影剤がキニン遊離系を活性化したと考えられよう。この活性化機構については今後の問題として残されている。

また, 今回の実験で示したように, 本造影剤をイヌに投与後, 血中のキノノーゲン残存量の回復が認められたが, このことは組織に貯蔵してあるキノノーゲンが血中に流出したためと考えられる。事実, 肺や腎臓にキノノーゲンが貯蔵されていることも知られている²⁰⁾。

このように今回のこの知見はヨード造影剤の副作用発現機構の一つとして, キニン遊離系も関与する可能性を強く示唆するものであり, 補体系との関連など今後更に明かにする必要がある。

ま と め

1. 犬を用いて、造影剤の一つであるイオタラメートと、対照として生理食塩水を用いて、血漿の全キノノーゲン量の測定を行なった。

2. 造影剤投与群ではキノノーゲン量は著明に低下し、時間の経過とともに前値にもどる傾向があった。

3. キノノーゲンの低下は造影剤の投与量に依存していた。

4. 造影剤投与により、血中のキニン遊離系の活性化が起こることが、強く示唆された。

本論文の主旨は第16回 ICR 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放射線科片山 仁教授、細菌学教室横田 健教授、大阪大学理学部池中徳治教授に謹んで感謝いたします。

文 献

- 1) Hobbs, B.B.: Adverse reactions to intravenous 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: ヨード造影剤の副作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) 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 とシスタミン及び補体の変化—, *日本医放会誌*, 43(9): 1114—1130, 1983
- 6) 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(5): 681—692, 1986
- 7) 西本克信, 西永こずえ: Iopamidol の補体活性. 凝固・線溶活性, ヒスタミン遊離に及ぼす影響. *薬理と治療*, 12: 29—41, 1984
- 8) Okamoto, H. Greenbaum, L.M.: Kininogen substrate for trypsin and cathepsin D in human,

- rabbit and rat plasmas. *Life Sciences*, 32: 2007—2013, 1983
- 9) 鈴木友二, 加藤久雄, 堀内邦祐: バイオアッセイ法. 生化学実験講座, 酵素研究法, 上巻, 85—100, 日本生化学学会編, 東京化学同人, 1974
- 10) Mackay, M.E., Miles, A.A., Schachter, M. and Wilhelm, D.L.: Susceptibility of the guinea pig to pharmacological factors from its own serum. *Nature (London)*. 174: 714—716, 1953
- 11) Mann, M.R.: The pharmacology of contrast media. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 54: 476, 1961
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Simon, R.A., Schatz, M., Stevenson, D.D., Curry, N., Yamamoto, F., Plow, E., 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
- 15) 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—894, 1982
- 16) 近藤元治: 補体学入門. pp52—54, 南江堂, 東京, 1980
- 17) Brasch, R.C., Caldwell, J.L. and Fudenberg, H. H.: Antibodies to radiographic contrast agents. *investigative Radiology*, 11: 1—9, 1976
- 18) Lalli, A.F.: Contrast media reactions. Data analysis and hypothesis. *Radiology*, 134: 1—12, 1980
- 19) 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
- 20) Till, G., Rother, U. and Gemsa, D.: Activation of complement by radiographic contrast media: Generation of chemotactic and anaphylatoxin activities. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunology*, 56: 543—550, 1978
- 21) 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
- 22) Touraine, 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
- 23) Boijesen, E. and Redman, H.C.: Effect of bradykinin on celiac and superior mesenteric angiography. *Investigative Radiology*, 1: 422, 1966
- 24) Helela, T.: Bradykinin in renal angiography of normotensive and hypertensive patients. *Investigative Radiology*, 5(3): 49—152, 1970
- 25) Bjork, L.: Arterial venography of the dog's leg. *upsala J. Med. Sci.*, 81(2): 119—121, 1976
- 26) Werle, E. and Zach, P.: Vweterilung von Kininogen in Serum und Geweben bei Ratten und anderen Säugetieren. *Z. Klin. Chem. U. Klin. Biochem.*, 8: 186—189, 1970
-