The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヨード造影剤投与時の血中cyclic AMPとヒスタミンの変動
Author(s)	川口, 隆; 片山, 仁; 田中, 卓雄 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(9), p. 874-894
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19270
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ヨード造影剤投与時の血中 cyclic AMP とヒスタミンの変動

順天堂大学医学部放射線医学教室
川口　隆　片山　仁　田中　卓雄　富田　貴

（昭和56年12月10日受付）

Sequential changes of plasma cyclic AMP and serum histamine following administration of the contrast material

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

Research Code No.: *502*
Key Words: *Contrast media, Cyclic AMP, Histamine, Human blood, Drip infusion pyelography*

The purpose of this study is to estimate histamine release and cyclic AMP (cAMP) change following administration of the contrast material in man. They could be responsible for untoward reaction of the contrast material.

The study was performed in 97 cases in whom drip infusion pyelographies were carried out with 100 ml of 60% meglumine iothalamate.

The blood samples were obtained before and 0, 5, 10 and 20 minutes after contrast material. Plasma cAMP was measured by radioimmunoassay and serum histamine measured by fluorometric assay (Shore's method).

Results obtained were as follows:

1) cAMP was significantly decreased at 0 minute compared with that of pre-administration of the contrast material.

2) Following administration of the contrast material, cAMP levels were significantly decreased at 0 minute and histamine levels at 20 minutes.

3) During over-all examination period, cAMP levels were increased in 19 cases (19%), decreased in 21 cases (22%). Histamine levels were increased in 12 cases (12%) and decreased in 17 cases (18%) after administration of the contrast material.

4) Correlation between cAMP and histamine at 5 minutes was directly proportional ($y=0.021x+0.033$, $r=0.217$, $p<0.05$).

5) Correlation between cAMP level of pre-injection and that of post-injection period was inversely proportional. Cases with higher cAMP in pre-injection showed decrease of cAMP in post-injection period. Cases with lower cAMP of pre-injection showed increase in post-injection period.

6) Correlation between histamine level of pre-injection and that of post-injection period was inversely proportional as seen in cAMP levels. Cases with higher histamine of pre-injection showed decrease of histamine in post-injection period. Cases with lower histamine of pre-injection showed increase in post-injection period.

7) Relationship between cAMP and histamine levels in pre- and post-injection of the contrast material

showed no definite evidence of correlation. It is quite interesting to speculate that homeostasis of cAMP and histamine are maintained by feedback mechanism.

8) The pathogenesis of contrast material reactions was thought to be complex and further evaluation should be followed.

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 cAMP とヒスタミンの変動
2) 造影剤投与前に比較した投与後の変動
(1) 各時間ごとの検討
(2) 全時間を通じての検討
3) cAMP とヒスタミンとの相関
(1) ヨード造影剤投与後各時間での cAMP とヒスタミンとの相関
(2) ヨード造影剤投与前での cAMP とヒスタミンとの相関
(3) cAMP 前値とヒスタミンの変動
(4) ヒスタミン前値と cAMP の変動
4) 造影剤投与による cAMP の変動
(1) 1/3SD 層別
(2) 1/2SD 層別
(3) 2/3SD 層別
5) 造影剤投与によるヒスタミンの変動
(1) 1/3SD 層別
(2) 1/2SD 層別
(3) 2/3SD 層別
6) 副作用出現症例の検討
考察
1) ヨード造影剤のヒスタミン遊離作用について
2) ヨード造影剤投与による cAMP 増減
3) ヒスタミンと cAMP の関連総括
総括

緒　言

X線写真法で識別できるのは人体の骨（石灰），軟部組織，脂肪，ガスにすぎない．しかし臓器の大部分は軟部組織である．これらの臓器の輪廓は単純X線写真では脂肪陰影やガス陰影の助けをかりて読影されている．しかしこれには限界がある．このため，病変部の諸臓器の位置，形，大きさや病変の状態あるいはその機能状態をより鮮明に描出するために，目的の臓器と周辺組織との間にX線吸収係数の差をつけてやる必要がある．これに用いるのが造影剤である[1]．

造影剤の選択と用量を決定する要因として次のような事項があげられている[2]．① 十分なコントラストが得られること，② 造影剤の排泄や吸収が撮影のために適当なスピードであること，③ 化学的に，生物学的に安定で患者に対して安全に投与できること，④ 使用が簡便であること．

水性ヨード造影剤は，血管造影や尿路造影に必要不可欠なものであり，また最近 computed tomography においても contrast enhancement と呼ばれる水性ヨード造影剤の静脈内への注入が広く行なわれている．今日では造影剤の改良により，その副作用は以前より減少してきてはいるものの，皆無とはいえず，ときにかなり重篤な合併症にも遭遇する[3]．副作用は，軽度，中等度，重篤の反応にわかれ，中等度の反応の頻度は2,000例に1例（0.05%），重篤の反応は14,000例に1件（0.007%），死亡は40,000例に1件(0.0025%）といわれる[4]．

現在，ヨード造影剤の副作用発症の機序として，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[5]．ヒスタミン遊離説は，1961年，Mann[6]により述べられた後，in vitro および in vivo の実験が行なわれ，ある一定の条件下では，1974年，Lasserら[7]の研究によって定説となった．

1957年，Sutherland[8]が発見した，cyclic-3′, 5′-adenosine monophosphate（以下，cAMPと略す）は，ホルモン作用の細胞内メディエィターとして重要な生理作用が営まれていることが明らかになり，とくに，1968年，LichtensteinとMargolis[9]により，cAMP がヒスタミン遊離を調節すること

が示唆された．また，ヒスタミン遊離系における白血球に10^{-7}～10^{-6}M のヒスタミンを加えるとヒスタミン遊離を50%抑制するといった endoproductive feedback 機構[10]も in vitro にて観察された．以後，cAMP とヒスタミンとの関係は，主に気管支喘息患者に対しての報告はみられるが[11][12]，薬剤による副作用発症の indicator として取扱った報告はみられないようである．

今回，ヨード造影剤投与が生体におよぼす影響を検討する目的で，血中 cAMP の変動とヒスタミンの変動について検討を加えた．血中 cAMP の変動さらにその変動とヒスタミン遊離との関係を明らかにすることは，副作用の発症機構の解明に寄与するものと考え，さらに，副作用の予防，その処置，対策に有用な示唆を与えるものと考えた．

対象と方法

対象は，点滴静注腎盂尿路造影を施行した97症例である．年齢は23歳より95歳で，男性37例，女性60例，計97例である．対照としては，ヨード造影剤投与せずに，5%ブドウ糖100ml を注入した健康男性7症例である．

臨床的に腎臓，尿路系に何らかの疾患を疑われた97症例に対して，予備テストを行った後，60% meglumine iothalamate 100ml を点滴静注 (Drip infusion urography) を行ない，血中 cAMP 及びヒスタミンの変動を経時的に測定した．

被験者は，主に一方の肘静脈に生理的食塩水を翼状針を用いてゆっくりと点滴注射し，採血は同静脈より行った．ヨード造影剤投与前に採血を行った後，患者の一般状態を観察するとともに他方の肘静脈より60% meglumine iothalmate 100ml を全開で注入した（注入時間：約10分間）．点滴終了直後（0分），5分，10分，20分に，10ml の採血を行った．2ml は cAMP 測定のために EDTA 加試験管に，8ml はヒスタミン測定のために血清として分離した．

ヒスタミン定量は，Shore 法および春名[14]，鈴木[15]の方法に基づき測定した．凍結保存した血清を室温で融解した後，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った．3,000rpm 10分間遠心して 5ml を 5NNaOH 0.5 ml, NaCl 1.5g, n-butanol 15ml を含む共栓付遠心管に移し，5分間振盪後3,000rpm 10分間遠心した．butanol 層に食塩で飽和した0.1NNaOH 5ml を加え，1分間振盪し遠心を行なった．butanol 層を0.1NHCl 3ml と n-heptane 10ml を含む共栓付遠心管に移して，振盪，遠心した．これらの操作によってヒスタミンは，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 1NNaOH 0.4ml，1% o-phthalaldehyde 0.1ml を加え，4℃で，25分間反応させた．2M クエン酸を0.2ml 加え，反応を停止させた．螢光光度計を用いて，励起波長360nm，螢光波長450nm にて螢光測定した．Fig. 1 に血清ヒスタミン定量法を示した．

血漿 cAMP は，Cailla[16]，本間ら[17]により開発された高感度 radioimmunoassay（ヤマサ製キット）法で測定した．凍結保存した血漿を室温で融

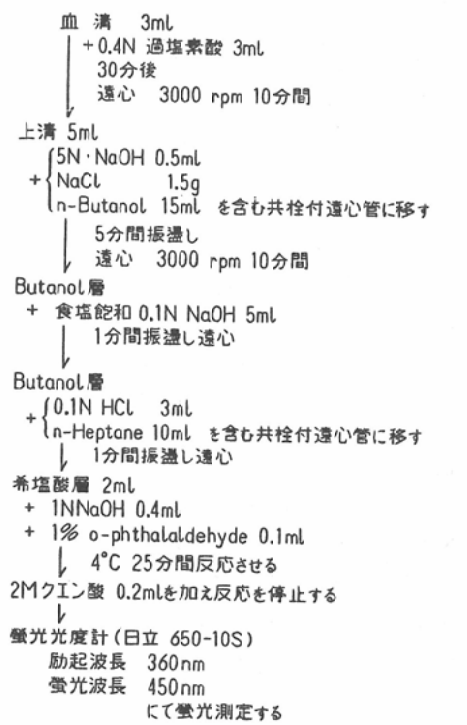

Fig. 1　A flow chart of the fluorometric assay of histamine

解した後，100μl に無水コハク酸-ジオキサン溶液とトリエチルアミンの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^{125}I-サクシニル cAMP チロシンメチルエステル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た．競合反応をさせたうえ，分離用活性炭500μl を加え，3,000rpm 5分間遠心した．上清500μl をとり，放射能を測定した．Fig. 2 に血清 cAMP 定量法を示した．

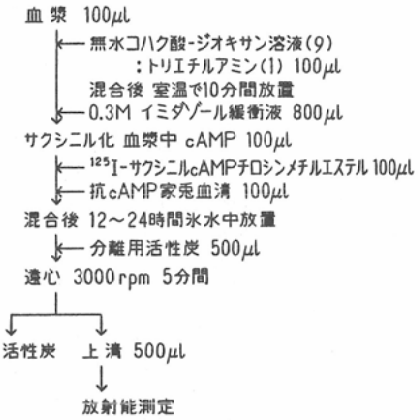

Fig. 2 A flow chart of the radioimmunoassay of cyclic AMP (cAMP)

結　果

ヨード造影剤注入前，点滴終了直後（以下0分値とする），5分後（以下5分値とする），10分後（以下10分値とする），20分後（以下20分値とする）における血中 cAMP 値およびヒスタミン値，Table 1 には，97症例の各時間における測定値を，Table 2 には，対照7例の各時間における測定値を示した．

1）ヨード造影剤投与による血中 cAMP とヒスタミンの変動

97症例の投与前値，点滴終了直後（0分値），5分値，10分値，20分値について，平均値，標準偏差（S.D.）を Table 3 には cAMP を，Table 4 にはヒスタミンの経時的変動値を示した．

血漿 cAMP は，投与前20.8±5.7pmol/ml，0分値19.9±5.4pmol/ml，5分値20.4±5.0prmol/ml，10分値20.6±5.3pmol/ml，20分値20.2±5.5pmol/ml であった．t 検定により，投与前値と比較して，0分値では危険率1％以下で有意の低値を認めたが，5分値，10分値，20分値では，投与前に比較して有意差を認めなかった．

血清ヒスタミンは，投与前0.435±0.237μg/dl，0分値0.421±0.204μg/dl，5分値0.461±0.260μg/dl，10分値0.431±0.269μg/dl，20分値0.397±0.233μg/dl であった．投与前に比較して，投与後の各時間での t 検定を行ったが，有意差を認めなかった．

対照7例については，各時間での cAMP 及びヒスタミンの平均値，標準偏差を Table 5，Table 6 に示した．

2）造影剤投与前に比較した投与後の変動

（1）各時間ごとの検討

投与前値に比較して，0分値，5分値，10分値，20分値での変動を検討した．cAMP については Table 7 に示し，ヒスタミンについては Table 8 に示した．

cAMP での検討を行うと，0分値では，投与前より高値を示したものは32例（33％），低値を示したものは54例（56％），同値を示したものは11例（11％）であった．5分値では，それぞれ37例（38％），37例（38％），23例（24％）であり，10分値では，36例（37％），42例（43％），19例（20％）であり，20分値では，38例（39％），49例（51％），10例（10％）であった．Wilcoxon 検定を用いた検討によると，0分値では危険率1％以下で有意差を認め，前値に対して低値を示す症例が多いことが判明した．しかし，5分値，10分値，20分値では，おのおのの間には有意差を認めなかった．

ヒスタミンでも同様の検討を行った．0分値では，投与前値より高値を示したものは52例（54％），低値を示したものは41例（42％），同値を示したものは4例（4％）であった．5分値では，それぞれ48例（50％），45例（46％），4例（4％）であり，10分値では，43例（44％），47例（49％），

Table 1　Plasma cyclic AMP (cAMP) level and serum histamine level, pre- and post-administration of the contrast material in 97 cases

	cAMP (pmol/ml)					Histamine (μg/dl)				
No	pre	0	5	10	20	pre	0	5	10	20
1	21	19	24	20	22	0.46	0.73	0.56	0.58	0.46
2	27	24	24	23	26	0.62	0.70	0.56	0.31	0.24
3	25	24	25	22	24	0.34	0.13	0.23	2.24	1.30
4	23	24	25	22	26	0.29	0.33	0.23	0.20	0.44
5	22	26	28	26	26	0.24	0.54	1.99	0.40	0.50
6	19	21	21	24	23	1.06	0.83	1.00	1.22	1.15
7	13	17	15	14	15	0.61	0.28	0.33	0.30	0.23
8	21	22	21	20	21	0.47	0.65	0.56	0.60	0.53
9	34	35	35	35	37	0.73	0.22	0.44	0.55	0.84
10	17	20	21	23	21	0.30	0.51	1.07	0.47	0.27
11	15	16	17	15	17	0.51	0.27	0.63	0.18	0.34
12	21	21	23	23	22	0.27	0.43	0.35	0.47	0.22
13	26	29	28	28	29	0.91	0.42	0.61	0.24	0.27
14	14	16	14	17	18	0.25	0.32	0.30	0.56	0.14
15	15	14	14	14	12	0.80	0.44	0.69	0.39	0.54
16	15	16	15	10	16	0.26	0.17	0.64	0.30	0.96
17	20	16	24	22	21	0.88	0.37	0.67	0.37	0.76
18	21	19	19	19	18	0.58	0.59	0.58	0.54	0.46
19	19	17	21	21	19	1.21	0.56	1.06	1.12	0.49
20	18	8	18	15	16	1.36	0.72	0.58	0.77	0.55
21	20	18	18	17	19	0.67	0.43	0.81	0.46	0.53
22	21	16	15	15	16	0.56	0.65	0.67	0.83	0.64
23	20	20	20	19	21	0.66	0.40	0.54	0.53	0.72
24	15	13	13	12	12	0.44	0.67	0.43	0.56	0.55
25	17	13	13	13	13	0.27	0.56	0.24	0.39	0.27
26	23	21	25	21	22	0.21	0.26	0.42	0.34	0.24
27	17	16	17	21	15	0.48	0.16	0.54	0.84	0.77
28	17	14	13	15	14	0.56	0.29	0.35	0.49	0.68
29	12	13	12	15	13	0.27	0.21	0.52	0.37	0.18
30	23	19	19	20	18	0.41	0.42	0.30	0.39	0.16
31	17	16	16	16	17	0.55	0.60	0.56	0.38	0.31
32	16	15	17	16	15	0.35	0.50	0.44	0.37	0.18
33	18	16	18	16	17	0.68	0.52	0.79	0.34	0.44
34	19	18	19	17	16	0.75	0.19	0.52	0.30	0.36
35	15	13	12	13	14	0.27	0.44	0.32	0.56	0.42
36	21	19	19	21	19	0.44	0.48	0.46	0.40	0.40
37	29	24	24	25	24	0.11	0.24	0.29	0.18	0.55
38	21	27	26	25	26	0.37	0.27	0.80	0.33	0.27
39	23	24	23	23	22	0.19	0.18	0.29	0.21	0.23
40	29	26	25	29	26	0.22	0.42	0.32	0.56	0.35
41	25	24	22	23	23	0.23	0.48	0.43	0.25	0.28
42	24	25	26	28	27	0.27	0.20	0.38	0.37	0.28
43	25	25	25	23	24	0.28	0.30	0.51	0.22	0.29
44	21	21	24	21	23	0.40	0.23	0.27	0.28	0.40
45	22	23	23	25	24	0.36	0.49	0.43	0.30	0.55
46	35	34	33	36	36	0.35	0.14	0.29	0.36	0.31
47	20	20	20	18	19	0.42	0.65	0.55	0.49	0.28
48	19	20	20	18	17	0.39	0.43	0.34	0.45	0.35
49	38	33	33	34	32	0.51	0.60	0.59	0.45	0.42

	cAMP (pmol/ml)					Histamine (μg/dl)				
No	pre	0	5	10	20	pre	0	5	10	20
50	19	20	21	22	21	0.50	0.72	0.40	0.50	0.39
51	19	21	17	19	13	0.35	0.41	0.27	0.30	0.36
52	25	25	26	25	25	0.29	0.27	0.67	0.41	0.37
53	27	25	26	27	23	0.74	0.63	0.63	0.76	0.78
54	20	21	19	20	21	0.35	0.43	0.51	0.35	0.53
55	21	17	17	21	8.1	0.55	0.39	0.41	0.51	0.41
56	30	27	26	25	24	0.38	0.55	0.48	0.43	0.31
57	13	11	15	17	16	0.35	0.34	0.12	0.30	0.41
58	22	23	23	24	24	0.46	0.46	0.44	0.42	0.44
59	20	18	22	21	20	0.32	0.42	0.52	0.40	0.20
60	21	25	24	28	29	0.31	0.35	0.42	0.35	0.29
61	14	16	15	15	16	0.57	0.33	0.29	0.34	0.19
62	16	19	19	18	20	0.40	0.74	0.23	0.25	0.23
63	13	14	15	15	16	0.52	0.53	0.63	0.47	0.45
64	23	22	22	25	21	0.41	0.16	0.51	0.29	0.31
65	19	17	23	23	19	0.13	0.16	0.11	0.27	0.22
66	17	17	18	18	22	0.32	0.33	0.48	0.37	0.25
67	18	18	19	16	15	0.24	0.14	0.12	0.82	0.29
68	19	27	22	23	25	0.12	0.12	0.12	0.12	0.68
69	28	24	19	25	24	0.24	0.79	0.58	0.41	0.12
70	14	11	12	16	15	0.12	0.12	0.82	0.12	0.12
71	16	15	16	16	15	0.12	0.12	0.12	0.61	0.12
72	18	18	18	20	17	0.23	0.12	0.56	0.12	0.51
73	19	16	19	21	17	0.12	0.70	0.12	0.12	0.12
74	39	34	23	26	28	0.46	0.14	0.12	0.12	0.15
75	15	19	23	19	17	0.31	0.27	0.71	0.41	0.32
76	21	23	21	23	20	0.84	1.18	0.31	0.53	1.18
77	16	17	16	14	14	0.17	0.58	0.25	0.20	0.28
78	27	20	26	24	29	0.27	0.34	0.21	0.28	0.27
79	16	16	14	13	13	0.41	0.85	0.25	0.38	0.37
80	27	24	25	27	26	0.26	0.79	0.50	0.69	0.28
81	17	14	17	16	17	0.68	0.49	0.33	0.44	0.21
82	14	15	15	16	16	0.45	0.38	0.35	0.41	0.39
83	35	34	34	35	34	0.65	0.58	0.25	0.44	0.24
84	18	16	19	18	18	0.47	0.42	0.53	0.48	0.88
85	26	23	22	25	23	0.29	0.37	0.14	0.15	0.29
86	31	25	26	27	26	0.36	0.49	0.19	0.28	0.34
87	12	13	12	11	11	0.29	0.38	0.23	0.23	0.16
88	18	16	16	15	18	0.70	0.62	0.78	0.54	0.55
89	23	22	22	23	20	0.30	0.35	0.33	0.59	0.31
90	24	20	22	23	20	0.18	0.21	0.39	0.47	0.35
91	13	15	14	15	14	0.37	0.38	0.32	0.50	0.41
92	27	22	24	22	24	0.42	0.23	0.36	0.19	0.26
93	15	14	15	15	17	0.52	0.13	0.24	0.40	0.18
94	22	21	22	22	23	0.96	0.55	0.40	0.43	0.32
95	26	22	24	25	23	0.43	0.25	0.33	0.39	0.16
96	15	14	15	15	16	0.11	0.20	0.63	0.11	0.11
97	18	18	20	19	18	0.32	0.39	0.50	0.32	0.31

Table 2　Plasma cAMP level and serum histamine level, pre- and post-administration of the contrast material in controls

	cAMP (pmol/ml)					Histamine (μg/dl)				
No	pre	0	5	10	20	pre	0	5	10	20
1	14	12	13	10	11	0.84	2.02	0.67	0.89	0.27
2	19	19	22	23	20	0.72	0.75	0.47	0.50	0.87
3	20	17	15	15	15	1.02	0.58	0.51	0.51	0.61
4	14	11	13	11	11	0.66	0.66	0.92	0.73	0.79
5	16	16	14	12	12	0.36	0.70	0.41	0.91	0.92
6	19	23	16	16	17	0.79	0.75	0.48	0.58	0.73
7	15	12	13	12	14	1.03	0.63	1.13	0.97	0.66

Table 3　Average and standard deviation of cAMP levels following administion of the contrast material in 97 cases

cAMP

pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
20.8	5.7	19.9*	5.4	20.4	5.0	20.6	5.3	20.2	5.5

Significant　*: P<0.01

Table 4　Average and standard deviation of histamine levels following administration of the contrast material in 97 cases

Histamine

pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
0.435	0.237	0.421	0.204	0.461	0.260	0.431	0.269	0.397	0.233

Table 5　Average and standard deviation of cAMP levels following administration of the contrast material in controls

cAMP (control)

pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
16.7	2.5	15.7	4.4	15.1	3.2	14.1	4.5	14.3	3.4

Table 6　Average and standard deviation of histamine levels following administration of the contrast material in controls

Histamine (control)

pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
0.774	0.230	0.870	0.511	0.656	0.271	0.727	0.200	0.693	0.216

Table 7 Time sequential change of cAMP

	0 min	5 min	10 min	20 min
increase	32 (33%)	37 (38%)	36 (37%)	38 (39%)
decrease	54 (56%)	37 (38%)	42 (43%)	49 (51%)
same	11 (11%)	23 (24%)	19 (20%)	10 (10%)

Table 8 Time sequential change of histamine

	0 min	5 min	10 min	20 min
increase	52 (54%)	48 (50%)	43 (44%)	38 (39%)
decrease	41 (42%)	45 (46%)	47 (49%)	50 (52%)
same	4 (4%)	4 (4%)	7 (7%)	9 (9%)

Table 9 Changes of cAMP and histamine during over-all examination period

	cAMP		Histamine	
	cases	per cent	cases	per cent
increase	19	(19%)	12	(12%)
decrease	21	(22%)	17	(18%)
increase and decrase	57	(59%)	68	(70%)

7例（7％）であり，20分値では，38例（39％），50例（52％），9例（9％）であった．Wilcoxon検定を用いた検討では，危険率10％以下で20分値では有意の低下傾向を認めた．すなわち，20分値ではヒスタミンは投与前値に比較して低値を示す傾向を認めた．しかし，0分値，5分値，10分値では，おのおのの間には有意差は認めなかった．

（2） 全時間を通しての検討

投与前値に比較して，0分値，5分値，10分値，20分値の全時間を通して検討を行った（Table 9）．

cAMP について検討すると，全時間を通して，投与前に比較して高値を示したものは19例（19％），低値をしたものは21例（22％），時間により高値を示したり，低値を示したりしたものは57例（59％）であった．一回でも低値を示したものは78例（81％）であった．

ヒスタミンについて検討すると，全時間を通して投与前に比較して高値を示したものは12例（12％），低値を示したものは17例（18％），時間により高値を示したり，低値を示したものは68例（70％）であった．一回でもヒスタミンが高値を示したものは80例（82％）であった．

cAMP 及びヒスタミンともに，時間により高値を示したり，低値を示したりする症例が過半数を越えていた．このことにより両者の変動が大きいことが認められた．

Table 10　Correlation between cAMP and histamine

pre	0 min	5 min	10 min	20 min
Correlation coefficient	+0.0562	+0.2168	+0.0411	0.0595
Level of significance	58.439%	3.293%	68.958%	56.241%
	N.S	P<0.05	N.S	N.S

3) cAMP とヒスタミンとの相関

(1) ヨード造影剤投与後各時間での 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すると，Table 10に示すごとく，5分値でのみ正の相関を認めた．すなわち，cAMP の変化量とヒスタミンの変化量の間には，相関係数 r は0.217，危険率3.29%で，y=0.021 x +0.033で回帰され，有意の正の相関関係を認めた (Fig. 3)．5分値では，cAMP が投与前に比較して大きく変動するものは，ヒスタミンも大きく変動することを示している．また，ヒスタミンが投与前に比較して大きく変動するものは，cAMP も大きく変動することを示している．0分値，10分値，20分値において，それぞれ相関係数 r は0.065，0.041，0.060となり，統計学的に有意の相関関係を認めることができなかった．

(2) ヨード造影剤投与前での cAMP とヒスタミンとの相関

造影剤投与前での cAMP とヒスタミンとの相関を検討すると，相関係数 r は0.015となり，有意の相関関係を認めることができなかった．投与前で cAMP 値が高い症例は，ヒスタミンも高値を示すか，あるいは低値を示すか，この相関は認

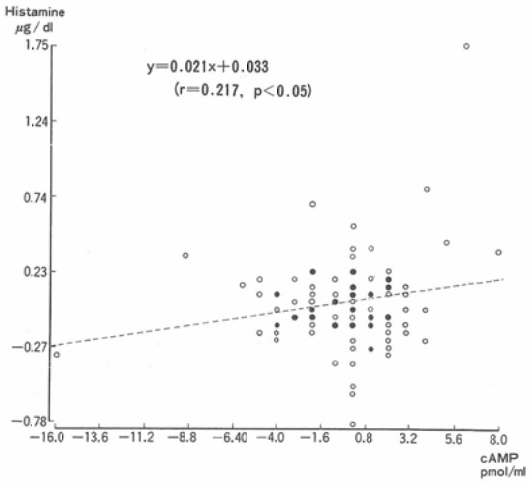

Fig. 3　Correlation between cAMP and histamine at 5 minutes

○: one case, ●: more than 2 cases

Table 11　Correlation between cAMP in pre-injection and histamine level in post-injection period

pre	0 min	5 min	10 min	20 min
Correlation coefficient	+0.0292	−0.0895	−0.0010	+0.0014
Level of significance	77.6%	48.3%	99.2%	98.9%
	N.S	N.S	N.S	N.S

Table 12　Correlation between histamine in pre-injection and cAMP level in post-injection period

	0 min	5 min	10 min	20 min
Correlation coefficient	−0.1540	+0.0374	−0.0447	−0.0124
Level of significance	13.2%	71.6%	66.4%	90.4%
	N.S	N.S	N.S	N.S

められなかった．また，投与前でヒスタミン値が高い症例は，cAMP も高値を示すか，あるいは低値を示すか，この相関も認められなかった．

(3) cAMP 前値とヒスタミンの変動

造影剤投与前の cAMP 値に対する投与後のヒスタミンの変動との相関を検討した (Table 11)．0分値における相関係数 r は0.029で，5分値では−0.090，10分値では−0.001，20分値では0.001であった．投与後のヒスタミンの変動と，投与前の cAMP 値とは相関関係を認めることはできなかった．すなわち，投与前の cAMP 値は投与後のヒスタミンの変動と関連しないことが判明した．

(4) ヒスタミン前値と cAMP の変動

造影剤投与前のヒスタミン値に対する投与後の cAMP の変動との相関関係を検討した (Table 12)．0分値における相関係数 r は−0.154で，5分値では0.037，10分値では−0.045，20分値では−0.012であった．投与後の cAMP の変動と，投与前のヒスタミン値とは相関関係を認めることはできなかった．すなわち，投与前のヒスタミン値は投与後の cAMP の変動と関連しないことが判明した．

(3)と (4)とを検討してみると，ヨード造影剤投与前の cAMP 値そしてヒスタミン値は，投与後各時間において，ヒスタミンの変動そして cAMP の変動には，今回の実験では相関関係を認めることはできなかった．

4) 造影剤投与による cAMP の変動

造影剤投与する前の cAMP 値が投与後，いかに変動するかを各時間において検討した (Table 13)．0分値では，r=+0.360, p<0.001 (y=−0.175x+2.810) で有意の負の相関関係を認めた (Fig. 4)．すなわち，投与する前の cAMP 値が高値を示す症例は投与後0分値が低値となる．あるいは，cAMP 前値が低値を示す症例は投与後0分値が高値となることが判明した．

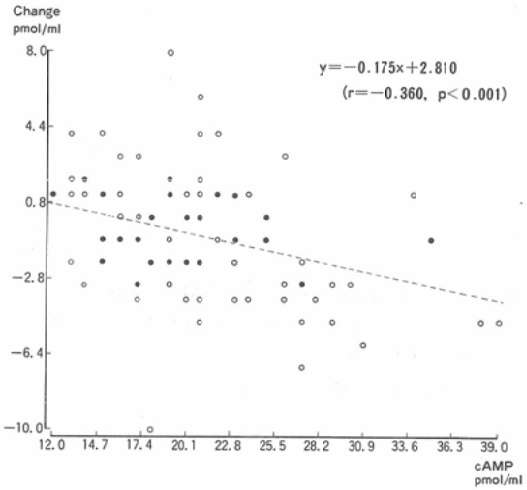

Fig. 4 Correlation between cAMP level before and right after administion of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 cases

5分値でも，r=−0.482, p<0.001 (y=−0.262x+5.110) で有意の負の相関関係を認めた (Fig. 5)．

10分値も，r=−0.383, p<0.001 (y=−0.197x+3.908) で同様に有意の負の相関関係を認めた (Fig. 6)．

20分値でも，r=−0.366, p<0.001 (y=−0.217x+3.841) で有意の負の相関関係を認めた (Fig.

Table 13 Correlation between cAMP level in pre-injection and cAMP level in post-injection period

	0 min	5 min	10 min	20 min
Correlation coefficient	−0.3594	−0.4818	−0.3831	−0.3657
Level of significance	0.03%	0.00%	0.01%	0.02%
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	$y=-0.17508x+2.81041$	$y=-0.26202x+5.11047$	$y=-0.19718x+3.90847$	$y=-0.20981x+3.84071$

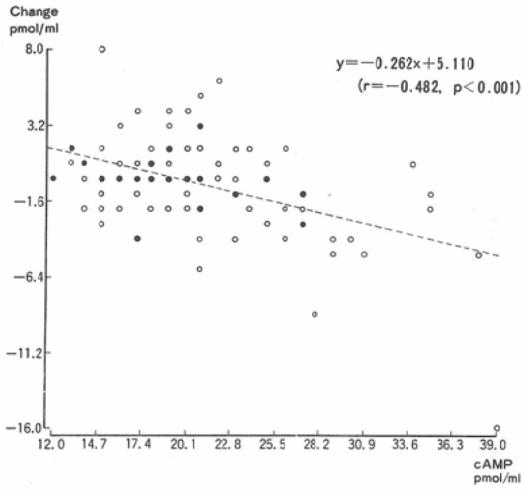

Fig. 5 Correlation between cAMP level before and in 5 minutes after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2cases

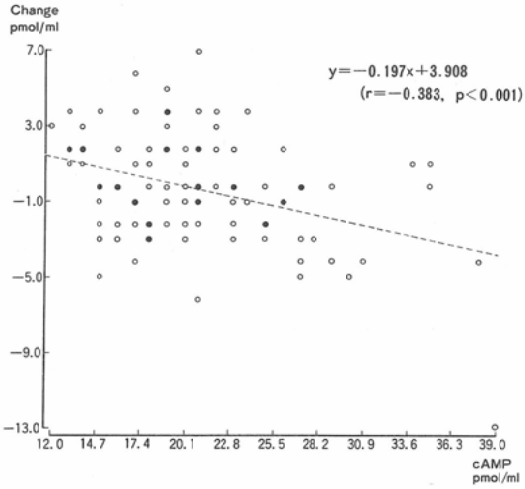

Fig. 6 Correlation between cAMP level before and in 10 minutes after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 cases

7).

造影剤投与により，全時間にわたり cAMP 前値とその変動は負の相関関係を認めた．すなわち，cAMP 前値が高い症例は，投与後低下するし，一方，cAMP 前値が低い症例では，投与後

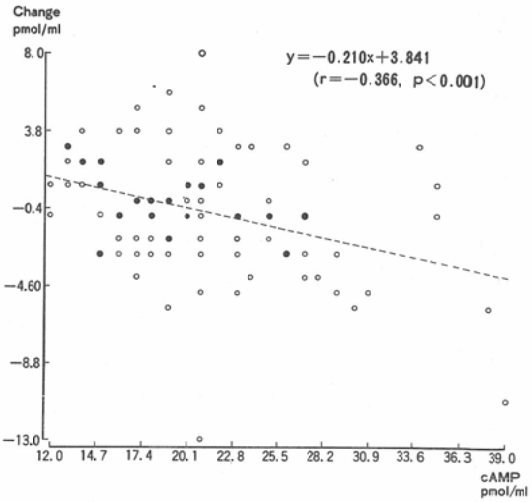

Fig. 7 Correlation between cAMP level before and in 20 minutes after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 cases

高くなることが判明した．

われわれは，cAMP 前値について層別分析を行ない，投与後の変動について検討を加えた．すなわち，平均値から±1/3SD に入るものを中間群として，それよりも低いものを低値群，高いものを高値群の3群に分けて検討した．同様に，1/2SD, 2/3SD についても行った．

(1) 1/3SD 層別 (Table 14)

高値群にいて，t 検定を行うと，0分値では危険率0.1%以下にて投与前値に比較して有意な低下を認めた．5分値，10分値，20分値でも，投与前値と比較して，危険率1%以下にて有意な低下を認めた．

(2) 1/2SD 層別 (Table 15)

1/3SD 層別と同様に，高値群において，投与前値と比較して，有意な低下を認めた．

(3) 2/3SD 層別 (Table 16)

1/3SD 層別，1/2SD 層別と同様に，高値群において，投与前値と比較して，有意な低下を認めた．

しかしながら，層別分析を行うことにより，低値群が，投与後に，投与前値と比較して，高くな

Table 14 Average and standerd deviation of cAMP in group with 1/3 SD

cAMP (1/3SD)

pre	pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
low 18> (37cases)	15.6	1.8	15.2	2.4	15.9	2.6	15.7	2.6	15.8	2.4
intermediate 19～22 (30cases)	20.3	1.1	20.4	3.1	⊕ 21.2	2.8	⊕ 21.3	2.9	20.4	4.1
high 23< (30cases)	27.6	4.5	*** 25.3	4.5	** 25.3	3.9	** 25.9	4.2	** 25.5	4.5

Signiticant ***: P<0.001, **: P<0.01
⊕: P<0.1

Table 15 Average and standard deviation of cAMP in group with 1/2 SD

cAMP (1/2SD)

pre	pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
low 17> (30cases)	15.0	1.6	15.1	2.1	15.3	2.6	15.4	2.7	15.6	2.5
intermediate 18～23 (43cases)	20.3	1.6	20.0	3.6	20.9	2.8	20.7	3.1	20.0	3.8
high 24< (24cases)	28.7	4.4	*** 26.2	4.5	** 26.0	4.0	** 26.8	4.2	** 26.5	4.3

Significant ***: P<0.001, **: P<0.01

Table 16 Average and standard deviation of cAMP in group with 2/3

cAMP (2/3SD)

pre	pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
low 16> (23cases)	14.4	1.3	14.9	2.1	15.0	2.5	14.8	2.1	15.1	2.1
intermediate 17～24 (52cases)	20.0	2.0	19.4	3.7	20.4	3.2	20.5	3.5	19.7	4.0
high 25< (22cases)	29.1	4.3	*** 26.5	4.5	** 26.1	4.1	** 26.9	4.3	** 26.8	4.3

Significant ***: P<0.001, **: P<0.01

ることは認めることができなかった.

5) 造影剤投与によるヒスタミンの変動

4)と同様に造影剤投与する前のヒスタミン値が投与後いかに変動するかを各時間において検討した (Table 17). 0分値では, $r=-0.642$, $p<0.001$ ($y=-0.661x+0.273$) で有意の負の相関

Table 17 Correlation between histamine level in pre-injection and histamine level in post-injection and histamine level in post-injection period

	0 min	5 min	10 min	20 min
Correlation coefficient	−0.6419	−0.5428	−0.5025	−0.5622
Level of significance	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
	$y=-0.66145x+0.27330$	$y=-0.67687x+0.32021$	$y=-0.62004x+0.26601$	$y=-0.61243x+0.22858$

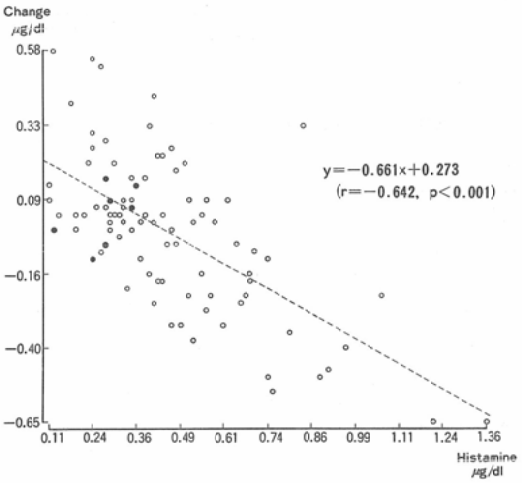

Fig. 8 Correlation between histamine level before and right after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 cases

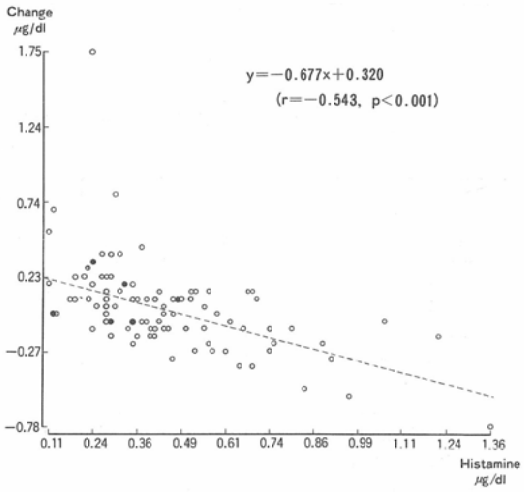

Fig. 9 Correlation between histamine level and in 5 minutes after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 case

関係を認めた (Fig. 8). すなわち，投与する前のヒスタミン値が高値を示す症例は投与後0分値が低値となる．あるいは，ヒスタミン前値が低値を示す症例は投与後0分値が高値となることを認めた．

5分値でも，r=−0.543, p<0.001(y=−0.677x+0.320) (Fig. 9)，10分値でも，r=−0.503, p<0.001 (y=−0.620x+0.266) (Fig. 10)，20分値でも，r=−0.562, p<0.001 (y=−0.612x+0.229) (Fig. 11) であり，全時間にて有意の負の相関関係を認めた．

cAMP と同様に，ヒスタミンについてもおのおのの時間において，ヒスタミン前値が造影剤投与前に高い値を示す症例では，投与後低下するし，一方，ヒスタミン前値が低い値を示す症例では，投与後高くなることが判明した．

われわれは，cAMP と同様に，ヒスタミン前値について層別分析を行ない，投与後の変動について検討を加えた．cAMP と同様に，1/3SD, 1/2SD, 2/3SD それぞれにつあて検討した．

(1) 1/3SD 層別 (Table 18)

高値群において，0分値，5分値，10分値，20分値すべてにおいて，危険率0.1%以下にて投与前値に比較して，有意な低下を認めた．一方，低値群では，0分値では危険率0.1%以下，5分値，10分値，20分値では1%以下にて，投与前値に比

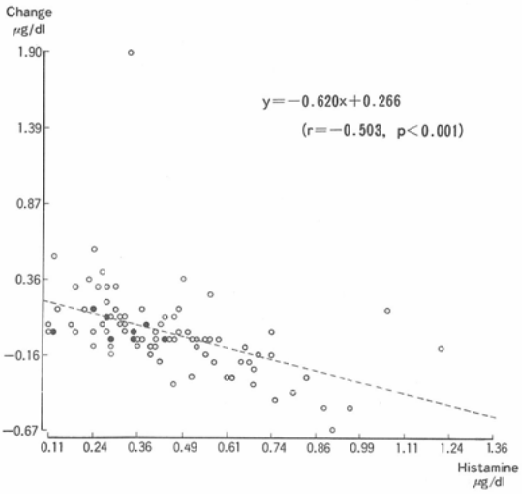

Fig. 10 Correlation between histamine level before and in 10 minutes after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 cases

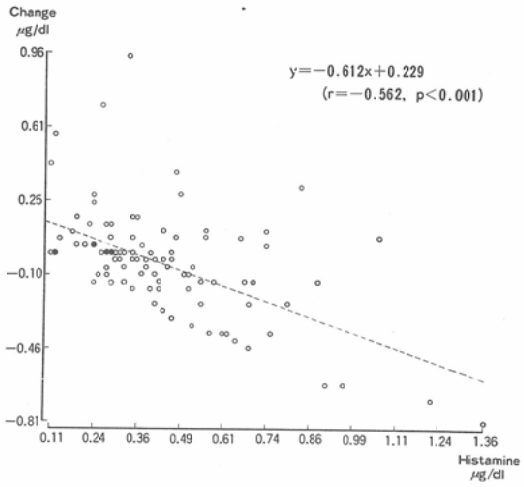

Fig. 11 Correlation between histamine level before and in 20 minutes after administration of the contrast material

○: one case, ●: more than 2 cases

較して，有意な上昇を認めた．

(2) 1/2SD 層別 (Table 19)

1/3SD 層別と同様に，高値群において投与前値と比較して，有意な低下を認めた．また低値群では，投与後高くなることが判別した．

(3) 2/3SD 層別 (Table 20)

1/3SD 層別，1/2SD 層別と同様な結果を得た．高値群において投与前値と比較して，有意な低下を認めた．また，低値群では，投与後高くなることが判明した．

ヒスタミンでは，層別分析を行うことにより，全時間において，負の相関関係を明確にすることができた．すなわち，ヒスタミン前値が造影剤投与前に高い値を示す症例では，投与後低下するし，一方，ヒスタミン前値が低い値を示す症例では，投与後高くなることが確認された．

6) 副作用出現症例の検討

97症例に対して，60% meglumine iothalamate

Table 18 Average and standard deviation of histamine in group with 1/3 SD

Histamine (1/3SD)

pre	Pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
low 0.35> (44cases)	0.252	0.074	*** 0.348	0.172	** 0.425	0.318	** 0.394	0.327	** 0.334	0.219
intermediate 0.36～0.51 (26cases)	0.430	0.045	0.455	0.204	0.422	0.154	0.403	0.153	0.389	0.169
high 0.52< (27cases)	0.738	0.212	*** 0.505	0.218	*** 0.557	0.216	*** 0.519	0.236	*** 0.508	0.270

Significant ***: P<0.001, **: P<0.01

Table 19　Average and standard deviation of histamine in group with 1/2 SD

Histamine (1/2SD)

pre	Pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
low 0.31> (35cases)	0.229	0.066	*** 0.342	0.186	** 0.438	0.349	*** 0.352	0.181	* 0.309	0.173
intermediate 0.32～0.55 (39cases)	0.420	0.067	0.432	0.185	0.415	0.152	0.443	0.322	0.393	0.214
high 0.56< (23cases)	0.773	0.210	*** 0.521	0.220	*** 0.573	0.221	*** 0.532	0.253	** 0.538	0.280

Signiticant　***：P<0.001, **：P<0.01, *：P<0.05

Table 20　Average and standard deviation of histamine in group with 2/3 SD

Histamine (2/3SD)

pre	Pre		0 min		5 min		10 min		20 min	
	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.	average	S.D.
low 0.27> (26cases)	0.207	0.061	** 0.340	0.213	** 0.424	0.370	*** 0.358	0.194	* 0.311	0.197
intermediate 0.28～0.59 (52cases)	0.410	0.087	0.420	0.172	0.430	0.184	0.432	0.293	0.385	0.200
high 0.60< (19cases)	0.816	0.206	*** 0.533	0.229	*** 0.595	0.227	*** 0.528	0.267	** 0.548	0.294

Significant　***：P<0.001, **：P<0.01, *：P<0.05

100ml を用いて点滴静注腎盂尿路造影を施行したが，副作用を認めたものは4症例（約4%）であった．Table 1 における症例24はくしゃみ，症例44は蕁麻疹，症例82は呕気，症例92は蕁麻疹であった．しかし重篤な副作用は出現せず，かつ短時間で回復した．

考　察

1）ヨード造影剤のヒスタミン遊離作用について

Thompson と Walton[18] は犬を用いて，diatrizoate, methiodal sodium 注入後に，動脈血中のヒスタミン値を測定し，注入前に比べて著明な上昇を認めなかった．その理由として，ヨード造影剤とヒスタミン遊離作用に関しては，ヒスタミンが血流により，すみやかに拡散されてしまうために有意なヒスタミン上昇として認めなかったと考えている．Peters ら[19]は，胆道系造影剤である methylglucamine iodipamide を10症例に投与し，投与前後の血中ヒスタミン値の変化を調べた．結果は，3人が減少，4人が増加，残り3人は変化がなかった．しかしながら，副作用出現があった1例は投与前に比較して，2倍に上昇したと報告している．Brash, Rockoff ら[20]は，われわれと同様に，60%，meglumine iothalamate を投与した57症例に注入5分にて血中ヒスタミン値の測定を行っている．その結果は血中ヒスタミン増加を認めたものは，わずか5人であり，2人は減少をし，残りは変化がなかった．彼らは，ヨード造影剤投与により血漿ヒスタミン値に変動を認めなかった理由のいくつかを考察している．それによると，

① 採血の時間に問題があるのではないかと考えている．彼らは投与後5分で採血を行ったが，肥満細胞よりヒスタミンが遊離するのには5分以上要するので上昇を把握できなかったのではないか，② 使用した造影剤が他の薬剤に比べて，ヒスタミン遊離が少ないのではないか，③ 重篤な副作用が起これば，ヒスタミン上昇がおこる可能性があるが，副作用を呈しない対象であったために，上昇がみられなかったのではないか，④ 血中ヒスタミン活性は組織中のヒスタミン活性を正確に反映しなかったのではないかと推察している．異なった造影剤による検討，重篤な副作用が出現した時の血清ヒスタミンの測定そして組織ヒスタミンの測定が必要であるとしている．

彼ら[21]のラットの腹水肥満細胞を用いた in vitro の実験で造影剤にはヒスタミン遊離作用があることを確かめ，また sodium iothalamate は sodium iodipamide, sodium diatrizoate, sodium acetrizoate に比較して，ヒスタミン遊離作用が少なかったことを確かめている．Lasser ら[7)22]は，犬を用いて in vivo の実験を行ない，造影剤には濃度及び用量依存性はあるもののヒスタミン遊離は，1分以内でピークとなり，3～4分では元にもどることを示した．彼らはヒスタミン含有量の多い臓器である肝及び肺からサンプルを得る為に，末梢血サンプルを用いずに，末梢よりカテーテルを用いて，腹腔動脈あるいは肺動脈より造影剤を注入して，肝静脈あるいは左心室から血液採取を行った．さらに彼らは同量の造影剤投与するのでも，2秒間で注入するよりも，39秒間かけた方がより多くのヒスタミン遊離がおこることを実証している．Seidel ら[23]はヒト34人に対して，われわれと同様に，末血サンプルを得て，ヒスタミンの変動を測定し，全症例にヒスタミン上昇を認めた．すなわちヒスタミンは投与にしたがって上昇し，約6分でピークとなり，20分では元にもどることを報告している．

今回，われわれはヨード造影剤として60% meglumine iothalamate 100ml を用いてヒスタミンの変動を検討してきたがヒスタミンの上昇を全症例に認めなかった．このことは，Brasch らも述べているごとく，使用した薬剤が他の薬剤と比較して，ヒスタミン遊離が弱かったためとも考えられる．われわれは，他剤での比較は行なっていないが，造影剤投与により97症例中80例（82%）は，有意な上昇とはいえないまでも，投与後0分値，5分値においてともに上昇傾向を認めていることは，ヨード造影剤にはヒスタミン遊離作用があることを示唆している．結果の項でも述べたごとく，ヒスタミンの投与前値より高値に達する時間が症例により異なるが，ヨード造影剤が肥満細胞に反応し，ヒスタミン遊離を来たすまでの時間には，個体差がみられ，われわれの成績でも薬剤注入速度の差，年齢，性差などにより，ピークに達する時間，あるいは消失時間に差が生じたものと推察される．

さらに近年にいたり，Bhat[24]らは，ヨード造影剤の副作用発現の機序について，1つはアレルギーに関係した免疫学的な関与，もう1つは化学的毒性によるものに大別できると述べている．化学的毒性には，① cholinesterase, bata glucoronidase, lysozyme に対する酵素阻害，② 血管透過性の亢進や脳血管関門の破綻による血管の損傷，③ 赤血球の変形，連銭形成，酵素による白血球阻害，神経細胞の興奮などの細胞の変化，④ ヒスタミン遊離に伴ない，凝固，線溶，補体活性などの関与をあげている．補体系に関しては，Arroyave, Bhat ら[25]は，9症例中5例に造影剤注入後20分以内で CH_{50} の減少を認めた．さらに C_3, properdin, factor B の減少は認められるが，C_1q, C_4 には変化がないことより，造影剤投与により alternative pathway による補体活性が考えられている．さらに Ring, Arroyave らに[26]より造影剤のヒスタミン遊離作用は補体に依ることが観察された．Cogen ら[27]による動脈血での検討でも，CH_{50} 低下，C_3, C_4, factor B の減少が認められた．Lasser ら[5]は，部分トロンビン時間の延長，プロトロンビン時間の延長，糸球体や毛細血管内に血栓形成を認め，ヨード造影剤による凝固系への影響を示唆し，さらに，造影剤によりアナフィ

ラキシー反応を起こすのは，活性型 C_1 esterase inhibitor の関与があり，補体，凝固，キニン，プラスミンなどの活性系の変化を生じさせるためと述べている．

造影剤副作用の抗原抗体説に対しては，動物に acetrizoate sodium を加えても抗体産生は認められない．副作用は，以前に投与されていなくても出現する．繰り返して投与しても副作用の頻度は増加しない．造影剤は hapten として働かない．特異的 IgE は発見されていないなどの事実より否定的であった．しかし，最近，Brasch[28] 3症例に対して各々に造影剤による抗体を見つけたこと，また動物実験でも hapten の存在があったことにより，抗原抗体反応が造影剤投与によって生じると述べている．

Lalli[2] 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て，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できると述べている．

われわれは，今回の研究で，補体系の関与，免疫の関与，および線溶活性の面よりヒスタミン遊離の検討は行なっていないが，造影剤投与によるヒスタミンの推移には，これらの要因も加わり，常に一定の関係を示すものではなく，症例個々に異なった成績をとるものと考えられる．

2）ヨード造影剤投与による cAMP 増減

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て，cAMP は生物共通の代謝調節物質として様々な作用を行っている[30]．

cAMP は，広範囲の生物においてその存在が知られ，ホルモンの作用ということだけではなく，種々の物質代謝や核酸の合成，蛋白質の合成などの調節，さらに分泌，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[31]．ホルモン作用における cAMP の役割はホルモンの標的細胞内で second messenger としての働きである．すなわち内分泌腺から放出されたホルモン（first messenger）が標的細胞のレセプターと特異的に結合して，その細胞内に入ることなく，細胞膜に存在する aclenylate cyclase を活性化し cAMP（second messenger）を増加させることで細胞の中への情報を伝達するという機構が考えられている[32]．cAMP 系があるホルモンレスポンスの mediator となっていることを実証するには，第1に，target 組織から調整した aderyl cyclase 活性が，そのホルモンの添加によって制御されなければならないこと．第2に“生きた”target 細胞中にみられる cAMP 量が，（生理的濃度と考えられる）そのホルモンの刺激に応じて，（十分すみやかに）変動すべきこと．cAMP の組織中レベルの変動が，時間的にみてそのホルモンレスポンスの発動に先んじておきてこなければならない．第3に，そのホルモンの効果がメチルキサンチンによって増強されるべきこと（メチルキサンチンは，cAMP 分解酵素を阻害する）．第4に“生きた”target 組織，あるいはホモジネートに添加された外因性 cAMP，またはその誘導体（dibutyryl 型など）によって，まったく同様なホルモンレスポンスが再現されるべきこと，以上4つの条件が必要である[33]．

血漿 cAMP 値を変化させる factor には様々なものがある[34]．副甲状腺ホルモン，グルカゴン，インスリン，カテコールアミン，抗利尿ホルモンにより，ヒト血中 cAMP は増加する．血漿中の cAMP は細胞内の cAMP の調節機構の一つとして血漿中に遊離されるものと考えられる．細胞内で生理的作用をもつ free cAMP が主に血漿中へ遊出してくることが充分に考えられる．また血漿 cAMP の濃度が，ホルモンや自律神経系の活動に基づく cAMP の増減が明瞭に表現されるのも，血漿中 cAMP を測定する利点の一つだと考えられる．

ヨード造影剤と cAMP については Patrick ら[36]の実験がある．彼らは組織培養にて Hypaque (Sodium diatrizoate)を加えると，細胞内のcAMP 値が上昇することを報告している．

血漿 cAMP がヨード造影剤投与により変動す

る機序に関しては，血漿 cAMP 値は組織内の cAMP の活性をよく反映している[34]もので，細胞内での反応を示しているものと推測される．cAMP の変動には，ヨード造影剤によって，cAMP を増加ないし減少させるホルモンが直接または間接的に作用するか，ヨード造影剤が cAMP 分解酵素に直接的に作用して活性を抑制するかのいずれかの場合が考えられる．

結果の項で述べたごとく，投与後0分値で cAMP 値44%は高値または投与前値と同値を示していた．この成績はヨード造影剤が adenyl cyclase を刺激させたか，全く反応しなかったかのどちらかが考えられる．さらに，5分値，10分値，20分値においても約40%に cAMP の高値例が認められていた．このことは，ヨード造影剤が点滴終了後5分，10分，20分までも adenyl cyclase を刺激していたと考えられる．一方，低値を示した症例では，ヨード造影剤投与による一連の反応がすでに終了していたと考えられる．

3) ヒスタミンと cAMP の関連

ヒスタミンと cAMP との関連性について富岡[37]は，好塩基球，肥満細胞との細胞生物学的関連性について総説を行っている．Lichtenstein ら[9]は，好塩基球や肥満細胞の形態から，内，外分泌腺及び神経分泌に analogy を求め，種々の分泌現象における second messenger として注目されてきた cAMP が，ヒスタミン遊離に関与する可能性を追求した．内分泌腺に analogy を求めるならば，細胞内の cAMP 濃度の上昇はヒスタミン遊離を促進させるであろうと予想したのに反して，細胞内の cAMP 濃度を上昇させることによって，ヒスタミン遊離が抑制されることを認めた．細胞内 cAMP 濃度を上昇させて，ヒスタミンの遊離を抑制する薬剤には，isoproterenol や epinephrineなどのカテコールアミンと aminophylline などのキサンチン誘導体がある．カテコールアミンは細胞の β-receptor を刺激することによって，細胞膜の aclenyl cyclase system を活性化し，結果的には細胞内の cAMP を上昇させる．キサンチン誘導体は，cAMP を 5′-AMP に分解する phosphodiesteraseを競合的に阻害し，細胞内 cAMP の濃度を上昇させる．更に，prostaglandin E_1, E_2 にも細胞内の cAMP を上昇させて，ヒスタミン遊離を抑制することが判明した．

一方，ヒスタミン遊離の促進については，ラット肥満細胞からヒスタミン遊離は，肥満細胞内の cAMP 濃度の低下と並行することが報告されているが，ヒトの系に当てはまるか否かは明らかでない[37]．

われわれの成績においても，造影剤投与による cAMP とヒスタミンの変動の相関関係は，おのおのの測定時間で両者間に有意の相関を得ることは出来なかった．しかし，ヨード造影剤投与において，一回でも cAMP が減少したものは78例（81%），またヒスタミンが一回でも上昇したものは80例（82%）であった．このことを肥満細胞レベルで推察するならば，造影剤が細胞内の cAMP 濃度を低下させ，ヒスタミン遊離を促進する機構がおきたものと推察する．そして cAMP 及びヒスタミンの細胞内レベルでの変動が血中に反映したと考える．この反応により，ヒスタミン値が正常域を越えた場合には，蕁麻疹をはじめとするアレルギー症状あるいはアナフィラキシー反応が生ずるものと考えられる．このような，生体にとって不利な反応が起こらないようにさせるためには，この両者の物質を介しても feedback mechanism が働き，正常化の機構が存在しなければならない．

Lichtenstein らは[10]，in vitro における白血球のヒスタミン遊離の系に，10^{-7}から10^{-5}M のヒスタミンを加えることによって，ヒスタミン遊離を50%抑制することができることを示し，生体内で遊離されるヒスタミンが，ヒスタミン遊離を "feedback regulation" している可能性を示唆している．すなわち，ヒスタミンそのものがヒスタミン遊離に及ぼす影響をもつことは，われわれの結果で，前値が高値を示す症例においてヨード造影剤投与後，低下する相関関係は "feedback regulation" を示唆している．また，一方，前値が低い症例において，造影剤投与後に上昇を示す

のは，ヨード造影剤投与によるヒスタミン遊離を示したものと考える．

また，肥満細胞や塩基性細胞は IgE との接触により感作されてヒスタミンを遊離する．遊離されたヒスタミンは遊離していない他の細胞に作用して，cAMP を増量して，それ以上ヒスタミン遊離を惹起しないように，negative feedback をかける[38]．この negative feedback 機序により，投与前ヒスタミンが高値である症例は，ヨード造影剤投与により，cAMP を介して低下すると推測されるが，cAMP との相関は，われわれの結果では認められなかった．

ヨード造影剤投与する前にステロイド剤を投与しておけば，副作用発現を軽減できることが報告[39]されているが，cAMP を投与すると血中ステロイドの増加がおこることがいわれている[30]．われわれの成績では，投与前値で cAMP が高値を示した症例では，同時に血中ステロイドも高くなっているとも推測される．したがって，われわれの成績では明確にはできなかったが，cAMP がヒスタミン遊離を抑制しているものと考えられる．すなわち，cAMP 前値が高値を示した症例の方が低値を示したものよりも副作用出現が少ない可能性がある．

一方，ヒスタミンについては，ヨード造影剤の副作用が起きやすい[40]とされている気管支喘息患者では，血中ヒスタミンが高値を示している[41]．われわれの結果では，投与前高値を示したものは，投与後に低下する相関を認めたが，副作用の発症はごくわずかであり，ヒスタミン前値と副作用発症との相関は認めることができなかった．今後，アレルギー疾患を有する症例に対してヨード造影剤投与の検討を加えて，ヒスタミンの変動を試みたいと考えている．

今回われわれの結果では，ヨード造影剤投与により，生体内でヒスタミン遊離がなされている一方，endoproductive feedback 機序により，生体内で一定量のヒスタミン値を保持する制御機構が存在していると推測される．そして cAMP も同様な機序があることが想定された．

今後，cAMP 及びヒスタミンの変動のみならず，血中ステロイドの変動，補体，線溶系との関連についても検討し，その副作用発現原因とされている抗原抗体反応についても試みたいと考えている．また，今回全症例においてヒスタミン上昇を認めなかったことは，早い時期での検討の必要性や他の造影剤との比較が必要であると考える．

今までにヨード造影剤投与後のヒスタミン及び cAMP の変動を投与後20分間までの長時間みたものはなく，われわれの結果より，ヒスタミン及び cAMP の投与前値と投与後の変動との間に相関関係を認めることができたことは，ヨード造影剤の副作用発現原因の解明に一つの糸口を与えたものと考える．

総　括

臨床的に腎臓，尿路系に何らかの疾患の疑われた97症例に対して60% meglumine iothalmate 100ml を点滴静注を行ない，投与前，点滴終了直後（0分），5分後，10分後，20分後の血中ヒスタミン（Shore 法）及び cyclic AMP（サクシニル化 radioimmunoasray 法）を測定した．

1）cAMP は投与前に比較して，0分値で有意な低値を認めた．

2）各時間での検討では，cAMP 0分値とヒスタミン20分値で有意の低値を示すことを認めた．

3）全時間を通しての検討では，cAMP は投与前に比較して高値を示したものは19例（19%）．低値を示したものは21例（22%）であり，ヒスタミンは高値を示したものは12例（12%），低値を示したものは17例（18%）であった．

4）cAMP とヒスタミンとの投与後5分値では $r=0.217$, $p<0.05$ ($y=0.021x+0.033$) で有意の正の相関関係を認めた．

5）造影剤投与による cAMP の変動は，前値が高い症例では投与後低下し，一方前値が低い症例では投与後高くなることを認めた．

6）造影剤投与によるヒスタミンの変動は，cAMP の変動と同様に，前値が高い症例では投与後低下し，一方前値が低い症例では投与後高くなることを認めた．

7) 造影剤投与により，cAMP 及びヒスタミンの変動は，個体差があるものの，ヨード造影剤により，ヒスタミン遊離，cAMP 値の上昇がなされるが，feedback 機構によって，生体内で一定量のヒスタミン及び cAMP が保持されていると推測された．

8) 造影剤の副作用の発現には複雑なる因子が関与しているようであり，今回の研究ではヒスタミンや cAMP が主役を演じているということはいえないが，全く無関係とも断定できない．造影剤に対する生体の反応は複雑であり，今後免疫学的検討が必要であると思われた．

稿を終わるに臨み終始御指導を頂いた土屋豊教授及び済生会川口総合病院小児科吉川俊夫部長に謹んで感謝の意を表します．

本研究の内容の一部は1981年11月第320回日本医学放射線学会関東地方会において報告した．1982年3月第41回日本医学放射線学会総会において報告する予定である．

文　献

1) 森脇　滉：放射線診断学，第6巻：pp. 30—31, 1967, 南山堂，東京
2) 片山　仁：造影剤の選択と用量．耳鼻咽喉科，51：917—921，1979
3) 古寺研一，平松京一：排泄性尿路造影における副作用—CT 検査も含めて—．日独医報，26：215—218，1981
4) Ansell, G.: Complications in diagnostic radiology. pp. 2—4, 1976, Blackwell Scientific Publications, London
5) 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
6) Mann, M.R.: The pharmacology of contrast media. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 54: 473—476, 1961
7) 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
8) Rall, T.W., Sutherland, E.W. and Berthet, J.: The relationship of epinephrine and glucogon to liver phosphorylase. IV. Effect of epinephrine and glucagon on the reactivation of phosphorlase in liver homogenates. The Journal of Biological Chemistry, 224: 463—475, 1957
9) Lichtenstein, L.M. and Margolis, S.: Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. Science, 161: 902—903, 1968
10) Lichtenstein, L.M. and Bourne, H.R.: Inhibitation of allergic histamine release by histamine and other agents which stimulate adeny cyclase. Biochemistry of the acute allergic reactions. pp. 161—174, 1971, Blackwell Scientific Publications, London
11) 堀内康生，鶴原常雄，管原猛夫：小児血中ヒスタミンの変動に関する研究，第3報 PGE_1 吸入後における喘息児の呼吸抵抗の変化と血中ヒスタミンおよび cAMP について．アレルギー，26：392—398，1977
12) 高木健三：気管支喘息患者における自然発作時および運動負荷，ヒスタミン，スルピリン吸入負荷発作時の血中諸活性物質の変動．日本胸部疾患学会雑誌，16：540—545，1978
13) 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
14) 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
15) 鈴木　修：血漿 Histamine 測定法—Shore 法の改良について—．慶応医学，50：263—270，1973
16) Cailla, H.L., Racine-Weisbuch, M.S. and Delaage, M.A.: Adenosine 3′,5′cylcic monophosphate assay at 10^{-15} mole level. Analytical Biochemistry, 56: 394—407, 1973
17) Miyuki Honma, Tomokazu Satoh, Junichi Takezawa and Michio Ui: An ultrasenstive 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
18) Thompson, W.L. and Walton, R.P.: Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 143: 131—136, 1964
19) 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
20) 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

21) Rockoff, S.D., Brasch, R., Kuhn, C. and Chraplyvy, M.: Contrast media as histamine liberators. I. Mast-cell histamine release in vitro by sodium salts of contrast media. Investigative Radiology, 5: 503—509, 1970

22) Lasser, E.C., Walter, A., Reuter, S.R. and Lang, J.: Histamine release by contrast media. Radiology, 100: 683—686, 1971

23) Seidel, G., Grappe, G. and Meyer-Burgdorff, C.: Contrast media as histamine liberators in man. Agents and Actions, 4: 143—150, 1974

24) Bhat, K.N., Arroyave, C.M. and Crown, R.: Reaction to radiographic contrast agents. New developments in etiology. Annals of Allergy, 37: 169—173, 1976

25) Arroyave, C.M., Bhat, K.N. and Crown, R.: Activation of the alternative pathway of the complement system by radiographic contrast media. Journal of Immunology, 117: 1866—1869, 1976

26) Ring, J., Arroyave, C.M., Frizler, M.J. and Tan, E.M.: In vitro histamine and serotonin release by radiographic contrast media (RCM). Complement-dependent and -independent release reaction and changes in ultrastructure of human blood cells. Clinical and Experimental Immunology, 32: 105—118, 1978

27) Cogen, F.C., Norman, M.E., Dunsky, E., Hirshfeld, J. and Zweiman, B.: Histamine release and complement changes following injection of contrast media in human. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 64: 299—303, 1979

28) Brash, R.C.: Allergic reactions 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: 1—12, 1980

30) 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

31) 西塚泰美，兼子俊男：cyclic AMP—基礎と臨床，pp. 3，1977，中外医学社，東京

32) 島村忠勝，橋本一男，佐々木正五，Plescia, O. J.: Cyclic AMP の抗体産生への影響．臨床免疫，8：365—371，1976

33) 垣内史郎：cyclic AMP 研究の発展とその歴史．代謝，8：81—91，1971

34) 木村博司：サイクリック AMP とサイクリック GMP—その数値をどう読むか—．日本臨牀，34：601—611，1976

35) Sutherland, E.W.: On the biological role of cyclic AMP. Jounal of the American Medical Association, 214: 1281—1288, 1970

36) Patrick, J.C., Rengachary, S. and Melnykovch, G.: Elevation of adenosine 3′,5′-cyclic monophosphate in established mammalian cell strains by hypaque (sodium diatrizoate). In vitro, 11: 404—408, 1975

37) 富岡玖夫：好塩基球の機能—アレルギー反応における好塩基の役割—．臨床科学，10：194—206，1974

38) Beaven, M.A.: Histamine. Its role in physiological and pathological processes. ヒスタミン，正常時ならびに病態時における役割．小倉保己，佐伯清美，和田　博共訳，pp. 148，1981，理工学社，東京

39) Greenberger, P.A., Patterson, R., Simmom, R., Lieberman, P. and Wallace, W.: Pretreatment of high-risk patients requiring radiographic contrast media studies. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 67: 185—187, 1981

40) Ansell, G., Tweedie, M.C.K., West, C.R., Evans, D.A.P. and Couch. L.: The current status of reactions to intravenous contrast media. Investigative Radiology. 15: S32—S39, 1980

41) 今田義郎，吾郷晋浩，手嶋秀毅，永田頌史，桝吉彦：アレルギー性疾患における血漿ヒスタミン値について．I．測定方法および血漿ヒスタミン値と血清 IgE 値の相関について．アレルギー，29：970—975，1980