The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究
Author(s)	白形, 彰宏; 直居, 豊; 田中, 卓雄 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(11), p. 1489-1501
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19754
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：47（11），1489—1501，1987（昭62）

ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究

順天堂大学放射線医学教室（主任：片山　仁教授）
白形　彰宏　直居　豊　田中　卓雄
明治薬科大学衛生化学教室
高　橋　英　喜

（昭和62年6月23日受付特別掲載）
（昭和62年9月14日最終原稿受付）

Biochemical Aspects of Adverse Reaction of the Contrast Material

Akihiro Shirakata*, Yutaka Naoi*, Takao Tanaka*
and Hidenobu Takahashi**
*Department of Radiology, School of Medicine, Juntendo University
**Department of Chemistry of Hygine, Meiji College of Pharmacy

Research Code No. : 502

Key Words : Contrast Media, Histamine, Cyclic AMP, Kinin, Adverse Reaction

To elucidate the mechanism of adverse reactions of contrast media, the time sequential changes of histamine, cyclic AMP and kinin system in dog after intravenous injection of ionic and non-ionic contrast media were investigated. Non-ionic contrast materials we used were Iopamidol and Iohexol, and ionic contrast material was Iothalamate.

Statistical analysis showed no significant change of serum histamine and plasma cAMP before and after the injection of a small amount of each contrast medium, but significant change was obtained with a large amount of Iothalamate. The total kininogen level in the plasma decreased when a large amount of contrast media was injected, but no significant change of total kininogen level was obtained in dog. The result we obtained suggests that the intravenous injection of non-ionic contrast materials does not have much effect on chemical mediator and that contrast material activated the kinin-releasing system in dog plasma.

緒　言

放射線診断において，ヨード造影剤使用の有用性は言うまでもなく，現在では不可欠になっている．しかも，各種輸液を除き大量に人体投与する薬剤は，水溶性ヨード造影剤のみである．1929年に，Iodopyridone acetic acid が導入され[1]，1950年以降，Na 塩，メグルミン酸の形でイオン性となった水溶性ヨード造影剤が開発された[2]．その一方で，画像診断装置の開発にともない，急速にその使用量が増加した．その結果，ヨード造影剤の副作用の発現についても改めて注目されてきた．以前にも，副作用発現予防に関連して，その発現機序を解明すべく多くの試みがなされてきたが，現在未だに統一した見解がない．しかし，一般には Lasser ら[3]による説が有力である．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．

後者の機序について，我々はイオン性ヨード造影剤 Iothalamate を用い，機序解明に努めてきた．川口[4]，富田[5]，田中ら[6]はヨード造影剤投与時におけるヒスタミン遊離及び cAMP の関与を考

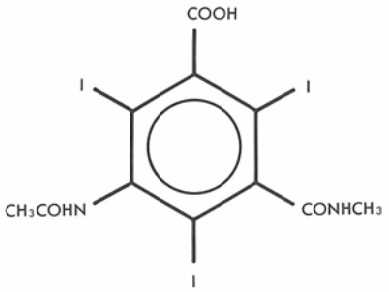


Fig. 1 Structure of Iothalamate. 5-acetamido-2,4,6-triiodo-N-methylisophthalamic acid

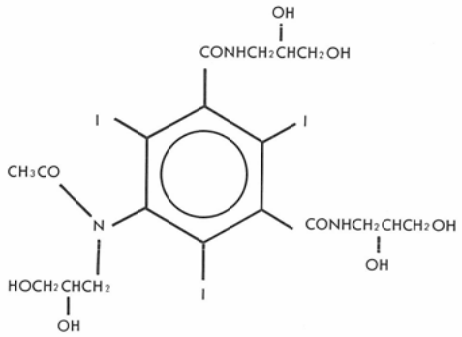


Fig. 2 Structure of Iohexol. N,N′-bis (2,3-dihydroxypropyl)-5-〔N-(2,3-dihydroxypropyl) acetamido〕-2,4,6-triiodoisophthamide

え，更に補体系の活性化を明らかにした．すなわち，アレルギー反応と補体系の活性化との関連を推測し，抗原抗体反応の関与なしにヒスタミン，cAMP 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することによって副作用発現につながると推測した．

又，国原ら[7]は血漿キニノーゲン量の測定により，造影剤投与による血中のキニン遊離系の活性化を示唆した．

1970年代になって，低浸透圧ヨード造影剤の出現をみるに至った．その一つである非イオン性ヨード造影剤は，親水性原子団付与により，イオン解離の必要のない水性ヨード造影剤である．その結果，浸透圧の転減，蛋白結合能の低下による副作用軽減が期待されている．

今回，我々はイオン性造影剤 Iothalamate(Fig. 1)，非イオン性ヨード造影剤 Iohexol (Fig. 2)，および，Iopamidol (Fig. 3) をそれぞれ実験犬に

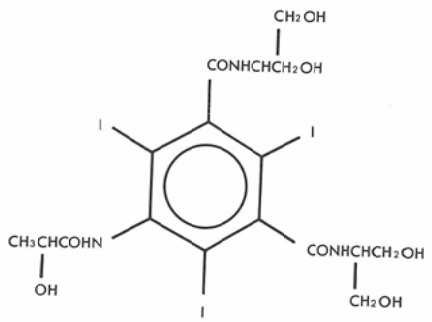


Fig. 3 Structure of Iopamidol. N,N′-bis (2,3-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2,4,6,-triiodo-5-lactamide-isophthalamide

投与し血中ヒスタミン値，cAMP 値，キニン系物質を経時的に測定し比較を試みた．

実験方法

実験動物：ヨード造影剤投与実験は体重約10 kg の成犬を用いた．また，ブラジキニン定量には，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：まず，両鼡径部と右頚部をカットダウンし，右頚部にて右頚静脈より右室までカテーテルを挿入，留置した．さらに左鼡径部より左大腿動脈にカテーテルを挿入し，動脈圧を腹部大動脈で測定した．また，右鼡径部から腹部大動脈にカテーテルを挿入し採血用とした．造影剤は60%Iothalamate 5ml/kg, 33ml/kg また，Iohexol 及び Iopamidol を4ml/kg, 26.4ml/kg 注入し，右鼡径部よりのカテーテルから，前，直後，5分，10分，20分で腹部大動脈より採血し，ヒスタミン値及び cAMP 値を測定，キニノーゲン量の測定に関しては，前，直後，3分，5分，10分，30分にて採血し定量した．なお，投与量は，各造影剤のヨード含有量に合わせて算出した．

定量方法：ヒスタミン定量は，Shore 法[8]，および春名[9]，鈴木[10]の方法で測定した．cAMP 定量は血漿を用い，Cailla[11]，本間ら[12]により開発された高感度 radioimmunoassay(ヤマト製キット)法にて測定した．また血漿中のキニノーゲン量の測定には OKamoto と Greenbaum[13]の方法で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，全血漿中の全キニノーゲン量とした．なお，反応

Table 1　Time sequential changes of histamine in dog after administration of small dose of contrast media.

		Case	Pre	Post	5 min.	10min.	20min.
Iopamidol	4mℓ/kg	8	100.00±0.00	95.63±12.53	126.38±19.26	113.00±10.99	97.50±11.88
Iohexol	4mℓ/kg	15	100.00±0.00	97.93± 7.97	92.27±11.81	92.00±12.47	103.53±12.29
Iothalamate	5mℓ/kg	8	100.00±0.00	141.00±32.55	108.88±13.62	125.00±18.02	120.25±19.33
Saline	5mℓ/kg	15	100.00±0.00	112.53±12.24	110.33±13.32	121.93±15.72	166.13±37.23

＊：P＜0.05,　＊＊：P＜0.01,　＊＊＊：P＜0.001

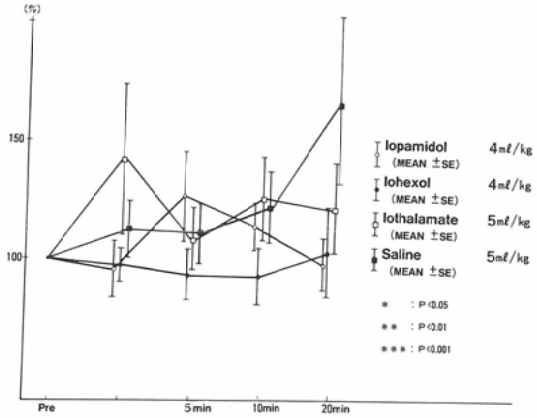


Fig. 4　Time sequential changes of histamine in dog after administration of small dose of contrast media. (graphical presentation)

溶中に遊離したブラジキニンの定量は摘出ラット子宮筋を用いるマグヌス法[13]で行なった.

結　果

各造影剤投与群の投与量別に各々血中ヒスタミン値, cAMP 値, キニノーゲン値について表示する.

(1) ヒスタミンについて

(a) Iohexol, Iopamidol, Iothalamate 各造影剤4(5)ml/kg 投与群の各時間の変動(平均値と標準偏差)および前値との差の検定を行なった.統計学的検討はt検定を用いた.(Table 1, Fig. 4)いずれも投与前値を100%とした値で示した.

Iothalamate 投与群では直後に上昇を示すが, 各時間と前値との差の検討では, 各造影剤投与群ともいずれの時間においても有意差は認めなかった.

(b) 各造影剤26.4 (33.0) ml/kg 投与群での各時間の変動と前値との差の検定ではTable 2, Fig. 5で示すようにIothalamate投与群において上昇が著しく, 前値との差の検定では, 直後 (65.19±16.39, 危険率0.1%以下), 5分値 (56.59±18.18, 危険率1%以下), 10分値(45.33±17.98, 危険率5%以下), 20分値(51.37±16.34, 危険率1

Table 2　Time sequential changes of histamine in dog after administration of large dose of contrast media.

		Case	Pre	Post	5 min.	10min.	20min.
Iopamidol	26.4mℓ/kg	5	100.00±0.00	120.40±26.45	103.80±25.26	102.60±15.38	107.80±15.51
Iohexol	26.4mℓ/kg	10	100.00±0.00	117.20±15.58	144.20±21.94	146.80±20.89	144.40±33.31
Iothalamate	33.0mℓ/kg	27	100.00±0.00	165.19±16.39 ＊＊＊	156.59±18.18 ＊＊	145.33±17.93 ＊	151.37±16.34 ＊＊
Saline	33.0mℓ/kg	12	100.00±0.00	83.83±12.74	94.25±12.47	87.17±15.03	82.50± 9.83

＊：P＜0.05,　＊＊：P＜0.01,　＊＊＊：P＜0.001

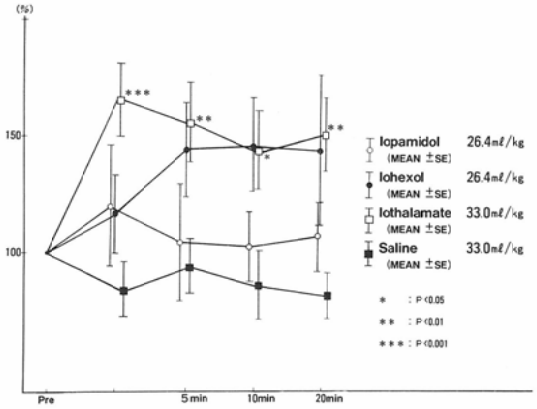


Fig. 5　Time sequential changes of histamine in dog after administration of large dose of contrast media. (graphical presentation)

%以下）でいずれの時間でも前値に対して有意の高値を認めた．しかし，Iohexol, Iopamidol投与群では，有意の変化はいずれの時間でも認めなかった．

ヒスタミン値においては，造影剤少量投与群では有意の変化を認めず，又，大量投与群でも非イオン性ヨード造影剤（Iohexol, Iopamidol）では有意差は認めなかった．しかし，イオン性ヨード造影剤（Iothalamate）では，前値との比較において全時間で有意の上昇を認めた．

（c）各用量における造影剤間の差の検討を行なった．Table 3に示すとおり，少量4（5）ml/kg投与群では，Iohexol投与群と生理食塩水投与群間で，いずれも20分値において有意差を認めた（危険率5％以下）．大量26.4（33.0）ml/kg投与群ではIohexol投与群とIopamidol投与群間，Iohexol投与群とIothalamate投与群間，Iopamidol投与群とIothalamate投与群間，Iopamidol投与群と生理食塩水投与群間では，各時間とも有意差は認めなかった．しかし，Iohexol投与群と生理食塩水投与群間では，10分値に有意差を認め（危険率5％以下），Iothalamate投与群と生理食塩水投与群間では，いずれもIothalamate投与群が各時間とも有意の上昇を認めた（直後・危険率0.01％以下，5分値・危険率1％以下，10分値・危険率5％以下，20分値・危険率0.1％以下）．

各造影剤期間の比較では，特に大量投与では，イオン性造影剤投与群が生理食塩水投与群に比べ有意の上昇を示すのが目立つ．また，イオン性と非イオン性との間の比較では有意差はなかった．

（2）cAMP値について

（a）各造影剤少量投与4（5）ml/kg群における各時間の変動および前値との差の検定ではTable 4，Fig. 6のようにIohexol投与群のみ上昇傾向があるが，各造影剤とも前値との差の検定では有意差を認めなかった．

（b）各造影剤大量投与26.4（33.0）ml/kg群に

Table 3　Difference of histamine between contrast media after administration.

4(5) ml/kg 投与群					26.4(33.0)ml/kg 投与群			
Post	5min.	10min.	20min.	Contrast Media	Post	5min.	10min.	20min.
(−)	(−)	(−)	(−)	Iohexol and Iopamidol	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	Iohexol and Iothalamate	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	Iopamidol and Iothalamate	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	*	Iohexol and Saline	(−)	(−)	*	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	Iopamidol and Saline	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	Iothalamate and Saline	***	**	*	***

*：P<0.05，**：p<0.01，***：p<0.001

Table 4　Time sequential changes of cAMP in dog after administration of small dose of contrast media.

		Case	Pre	Post	5 min.	10min.	20min.
Iopamidol	4mℓ/kg	6	100.00±0.00	115.50± 8.98	96.83±12.58	104.17±11.36	114.50±13.00
Iohexol	4mℓ/kg	15	100.00±0.00	128.33±13.56	133.20±17.92	129.67±18.07	143.00±20.87
Iothalamate	5mℓ/kg	8	100.00±0.00	107.50± 9.72	96.25± 8.47	90.38± 5.76	88.63± 7.21
Saline	5mℓ/kg	15	100.00±0.00	97.87± 3.97	98.67± 7.71	107.13± 4.40	111.60± 5.97

＊：P＜0.05,　＊＊：P＜0.01,　＊＊＊：P＜0.001

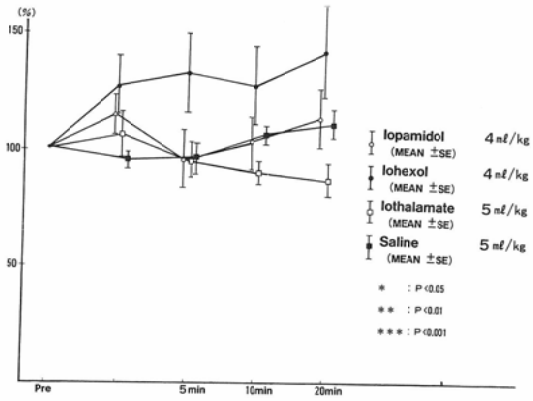


Fig. 6　Time sequential changes of cAMP in dog after administration of small dose of contrast media. (graphical presentation)

おける各時間の変動および，前値との差の検定ではTable 5, Fig. 7に示すようにIothalamate投与群のみに認めた．すなわち，直後においては－14.48±3.54，危険率0.1%以下で前値より有意な低値を認め，10分では10.07±4.85，危険率5%以下で有意な高値を，20分では13.04±4.49，危険率1%以下で有意な高値を認めた．一方，Iohexol投与群，Iopamidol投与群ではいずれの時間でも有意差を認めなかった．

cAMP値においては，造影剤少量投与群では有意差はなく，大量投与群ではIothalamate投与群のみ有意の変動を示している．

(c) 各用量における造影剤間の差の検討を行なった（Table 6）．少量4 (5) ml/kg投与群で，Iohexol投与群とIothalamate投与群間で20分値に危険率5%以下でIohexol投与群の有意な高値を認め，Iohexol投与群と生理食塩水投与群間，及びIopamidol投与群と生理食塩水投与群間で各々直後で危険率5%以下で有意の高値を認め，Iothalamate投与群と生理食塩水投与群間で10分値，20分値で危険率5%以下で有意の高値を認めた．又，大量26.4(33.0)ml/kg投与群では，Iohexol投与群とIothalamate投与群間で，直後のみ危険率5%以下でIothalamate投与群の有意な低

Table 5　Time sequential changes of cAMP in dog after administration of large dose of contrast media.

		Case	Pre	Post	5 min.	10min.	20min.
Iopamidol	26.4mℓ/kg	6	100.00±0.00	138.17±21.19	143.33±23.88	142.17±26.59	167.50±37.55
Iohexol	26.4mℓ/kg	10	100.00±0.00	124.10±13.15	136.10±25.05	142.50±25.32	148.70±26.31
Iothalamate	33.0mℓ/kg	27	100.00±0.00	85.52± 3.54 ＊＊＊	103.93± 4.16	110.07± 4.85 ＊	113.04± 4.49 ＊＊
Saline	33.0mℓ/kg	12	100.00±0.00	96.92± 6.71	103.50±12.95	109.83± 7.76	114.92±11.20

＊：P＜0.05,　＊＊：P＜0.01,　＊＊＊：P＜0.001

値を認めた．他の造影剤投与群間には，各時間有意差は認めなかった．

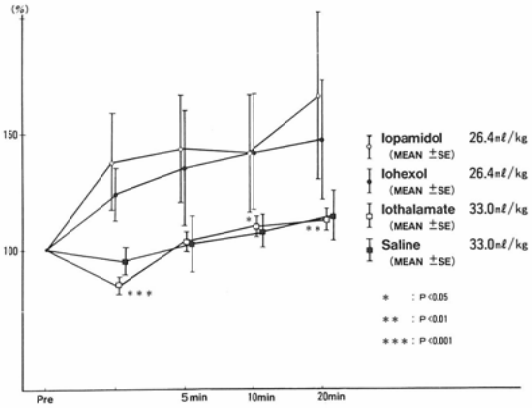


Fig. 7　Time sequential changes of cAMP in dog after administration of large dose of contrast media. (graphical presentation)

(3) キニノーゲン値について

(a) 各造影剤少量 4 (5) ml/kg 投与群について，各時間の変動および，前値との差の検定を Table 7, Fig. 8 に示した．いずれも各時間では前値よりも低値を示すものが多いが，前値との差の検定で，Iopamidol 投与群については，直後で－30.950±1.676，危険率0.1%以下の有意な低下，5分で－27.000±2.471，危険率0.1%以下の低下，10分で－14.013±1.889，危険率0.1%以下，20分で－10.975±1.477，危険率0.1%以下でそれぞれ有意の低下をしめした．また，Iothalamate 投与群でも，前値との比較で直後－22.89±4.880，3分－19.52±3.721，5分－20.51±3.934，10分－11.34±2.370の各時間で危険率0.1%以下の有意の低値を示した．一方，Iohexol 投与群では，各時間とも前値との比較では有意の差を認めなかっ

Table 6　Difference of cAMP between contrast media after administration.

4(5) ml/kg 投与群					26.4(33.0)ml/kg 投与群			
Post	5min.	10min.	20min.	Contrast Media	Post	5min.	10min.	20min.
(−)	(−)	(−)	(−)	Iohexol and Iopamidol	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	*	Iohexol and Iothalamate	*	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	Iopamidol and Iothalamate	(−)	(−)	(−)	(−)
*	(−)	(−)	(−)	Iohexol and Saline	(−)	(−)	(−)	(−)
*	(−)	(−)	(−)	Iopamidol and Saline	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	*	*	Iothalamate and Saline	(−)	(−)	(−)	(−)

*：P<0.05,　**：p<0.01,　***：p<0.001

Table 7　Time sequential changes of kininogen in dog after administration of small dose of contrast media.

		Case	Pre	Post	3min.	5min.	10min.	30min.
Iopamidol	4mℓ/kg	8	100.00±0.000	69.05±1.676 ***	78.35±9.546	73.00±2.471 ***	85.99±1.889 ***	89.03±1.476 ***
Iohexol	4mℓ/kg	15	100.00±0.000	88.31±7.011	97.60±6.111	93.00±3.850	97.15±3.922	108.06±5.893
Iothalamate	5mℓ/kg	8	100.00±0.000	77.11±4.880 **	80.48±3.721 **	79.48±3.934 **	88.66±2.370 **	92.42±3.473
Saline	5mℓ/kg	6	100.00±0.000	97.87±8.592	93.70±4.251	87.08±3.128 **	89.88±6.585	82.33±6.234 *

*：P<0.05,　**：P<0.01,　***：P<0.001

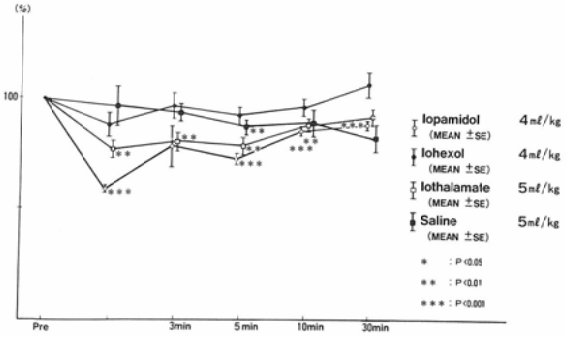


Fig. 8　Time sequential changes of kininogen in dog after administration of small dose of contrast media. (graphical presentation)

た．なお，生理食塩水では，5分値，30分値に有意の低下を示した．

造影剤に関しては，Iohexol投与群のみが各時間におけるキニノーゲン値の変動が少なかった．

(b) 各造影剤大量26.4 (33.0) ml/kg投与群について，各時間の変動および，前値との差の検定では (Table 8, Fig. 9)，各造影剤ともほとんどの時間において低下傾向にある．Iohexol投与群では，直後−47.136±3.435，3分−52.558±3.122，5分−45.258±3.760，10分−37.875±3.568で前値との比較でいずれも危険率0.1%以下の有意な低値を示し，Iopamidol投与群では，直後−50.371±5.596で危険率0.1%以下で有意の低値を，3分−36.700±6.925，5分−38.271±7.024，10分−31.143±6.367で危険率1%以下で有意の低値を示している．また，Iothalamate投与群では，直後−53.75±6.99で危険率0.1%以下で有意の低値を，3分−29.54±13.78，10分−32.83±10.77で危険率5%以下で有意の低値を示している．一方，生理食塩水では，特に有意の変化は認めなかった．

造影剤大量投与においては，キニノーゲン値はイオン性ヨード造影剤，非イオン性ヨード造影剤とも有意の低下を示していた．

(c) 各用量における造影剤間の差の検定を行なった (Table 9)．

Iohexol投与群とIopamidol投与群間では，少量4ml/kg投与群で，直後 (危険率5%以下)，10分 (危険率5%以下)，30分 (危険率1%以下) でいずれもIopamidol投与群の有意な低値を認め，また大量26.4ml/kg投与群では，3分値で危険率5%以下でIohexol投与群の有意な低下を認めた．

Iohexol投与群とIothalamate投与群との比較では，大量投与では各時間とも有意差がないものの，少量投与で，3分，5分，30分で危険率5%以下でIothalamate投与群の有意の低下を認めた．

Iopamidol投与群とIothalamate投与群との比較では，いずれの用量でも，各時間とも有意差はない．

Iohexol投与群と生理食塩水投与群では，少量投与では，30分値で生理食塩水投与群の有意な低値 (危険率5%以下)，大量投与では，直後 (危険率1%以下)，5分 (危険率1%以下)，10分 (危険率1%以下) でIohexol投与群の有意の低値を認めた．

Iopamidol投与群と生理食塩水投与群では，少量投与で，直後 (危険率5%以下)，5分 (危険率

Table 8　Time sequential changes of kininogen in dog after administration of large dose of contrast media.

		Case	Pre	Post	3min.	5min.	10min.	30min.
Iopamidol	26.4mℓ/kg	7	100.00±0.00	49.63±5.60 ***	53.30± 6.93 **	61.73± 7.02 **	58.86± 6.37 **	94.63± 8.71
Iohexol	26.4mℓ/kg	12	100.00±0.00	52.86±3.44 ***	47.44± 3.12 ***	54.74± 3.76 ***	52.13± 3.57 ***	85.92± 6.59
Iothalamate	33.0mℓ/kg	13	100.00±0.00	46.25±7.00 ***	60.46±13.78 *	69.63±23.38	67.17±10.77 *	96.10±19.59
Saline	33.0mℓ/kg	6	100.00±0.00	81.18±7.961	83.28± 8.602	86.10± 8.676	88.83± 6.886	95.33± 6.264

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

Table 9　Difference of kininogen between contrast media after administration.

4(5) ml/kg 投与群						26.4(33.0)ml/kg 投与群				
Post	3min.	5min.	10min.	30min.	Contast　Media	Post	3min.	5min.	10min.	20min.
*	(−)	(−)	*	**	Iohexol and Iopamidol	(−)	*	(−)	(−)	(−)
(−)	*	*	(−)	*	Iohexol and Iothalamate	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	Iopamidol and Iothalamate	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
(−)	(−)	(−)	(−)	*	Iohexol and Saline	**	***	**	**	(−)
*	(−)	**	(−)	(−)	Iopamidol and Saline	**	(−)	*	(−)	(−)
*	*	(−)	(−)	(−)	Iothalamate and Saline	**	(−)	(−)	(−)	(−)

*：$p<0.05$，**：$p<0.01$，***：$p<0.001$

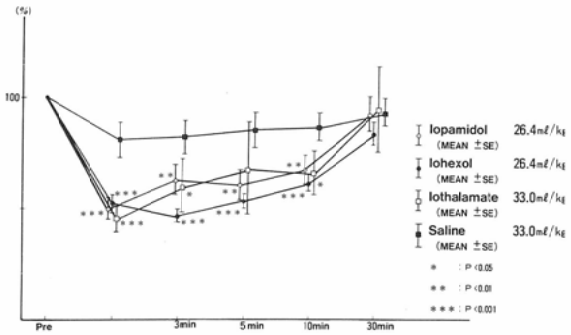


Fig. 9　Time sequential changes of kininogen in dog after administration of large dose of contrast media. (graphical presentation)

1％以下）でIopamidol投与群の有意の低値を認め，大量投与では，直後(危険率1％以下)，5分(危険率5％以下）でIopamidol投与群の有意な低値を認める．

Iothalamate投与群と生理食塩水投与群では，少量投与では，直後，3分で危険率5％以下でIothalamate投与群の有意な低値を認め，大量投与では，直後で危険率1％以下でIothalamate投与群の有意な低値を認めた．

各造影剤間での群間比較では，大量投与時には有意差はほとんどないが，少量投与時ではIopamidol投与群の方がIohexol投与群よりもキニノーゲン値が低く，すなわちキニノーゲン消費量が多い．また，同様に，Iothalamate投与群の方がIohexol投与群に比べてキニノーゲン値は低い．しかし，Iopamidol投与群とIothalamate投与群との間の差は，殆どない．キニノーゲン消費に関しては，同じ非イオン性ヨード造影剤でも，Iohexol投与群の方がキニノーゲン消費が少ない．一方，Iopamidolは，イオン性ヨード造影剤Iothalamateと同様のキニノーゲン消費を示す．

考　察

E.C. Lasserら[4]は，ヨード造影剤の副作用をFig. 10のごとく分類している．(Ⅰ)のChemotoxic or Local Reactionとは，高濃度造影剤大量投与によって起こる反応で，造影剤の浸透圧と疎水性変化が主原因と推測されている．一方(Ⅱ)のSystemic Reactionでは，造影剤の少量投与によっても起こる反応であり，これを4つに分けている．すなわち，(a) mediator release, (b) antigen-antibody reaction, (c) psychogenic factor, (d) involvement of acute activation system (complement system, kinin releasing system, fibrinolytic system) である．

従来広く用いられてきた水溶性ヨード造影剤は，3ヨード安息香酸誘導体で，ナトリウム塩あるいはメグルミン塩などをもつことにより，水溶液中でイオン化する．その結果，浸透圧が高く(血漿浸透圧の5～11倍）なるがゆえに多くの血管障

I. **Chemotoxic or local reaction**

II. **Systemic reaction**

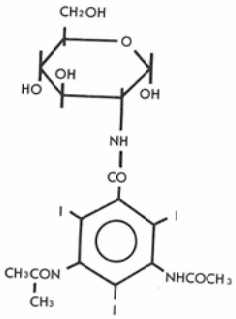
a. Medictor release

b. Antigen-antibody reaction

c. Psychogenic factor

d. Involvement of acute activation system complement, coagulation, Kinin or fibrinolytic system

Fig. 10 Mechanism of contrast material reaction. (E.C. Lasser)



Metrizamide

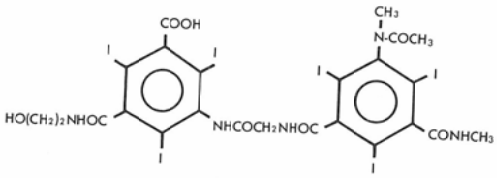


Fig. 11 Structure of Metrizamide and Ioxaglate

害を起こすと言われている[15]．我々が今回使用したイオン性のヨード造影剤は60%meglumine iothalamate で meglumine 塩解離による水溶化を行なっている．

ヨード造影剤の副作用の多くがイオン化による高浸透圧性に起因すると考えられ，今度は血漿浸透圧に近づけた造影剤（低浸透圧造影剤）が開発されるようになった[2)16)]．ひとつは metrizamide (Fig. 11)に代表されるように-COOH 基を置換しイオン化を押えヨウ素原子3個に対する分子数1個（従来のイオン性ヨード造影剤は3：2）とすることによって浸透圧を下げるものである．Iopamidol, Iohexol はこの部類に入る．もう一つは，ioxaglate に代表されるように，1分子中に iothalamic acid を2個含んだ monoacid dimer であり，その2個の-COOH 基のうち1個をイオン化したものである．そのヨウ素原子と分子数との比は6：2すなわち（3：1）となる．これらの低浸透圧性造影剤の使用により，先に述べた Lasser の分類による

（I）Chemotoxic or Local reaction に関係する大量投与時の問題点（疼痛，熱感，血圧，血管障害，末梢への造影能等）の解消に対して効果が著しいという利点を有することが知られている．

（II）Systemic reaction について，(a) の mediator release では，最も有名な chemical mediator はヒスタミンである．造影剤とヒスタミンとの関係については1961年 Mann ら[17)]によって報告された．その後 Peters ら[18)]，Brasch ら[19)]は，造影剤投与時におけるヒスタミン遊離を確かめている．Siegel ら[20)]は，副作用発現例に造影剤を再投与し，その白血球内ヒスタミン値が1.5倍から2倍であったと報告，Simon ら[21)]は，末輻静脈血でのヒスタミン値を測定し，40%に有意の増加を認めたとしている．川口[4)]，富田ら[5)]の報告では，ヒスタミン値は，造影剤投与により有意な上昇は認められなかったが，経過中少なくとも一度は投与前値より高値を示した例が80%以上あったとしている．又，田中ら[6)]の報告では，犬を用いて33ml/kg の大量造影剤を注入することにより，有意のヒスタミン上昇を認めたとしている．しかも，3分，5分とも遊離する量は，少なくとも前値にくらべて50%以上の上昇を示すものが多く，明らかにヒスタミン遊離を示唆していた．

以上，イオン性ヨード造影剤のヒスタミンへの影響を述べてたが，今回の我々の検討では，イオン性ヨード造影剤 Iothalamate 少量投与（5ml/kg）では，ヒスタミンの有意の上昇をほとんど認

めなかったが，大量投与(33.0ml/kg)では，田中ら[6]の報告にみられるようにヒスタミンの有意な上昇を示した．ところが，非イオン性ヨード造影剤 Iohexol，Iopamidol については，少量投与（4 ml/kg)，大量投与（26.4ml/kg）ともにヒスタミンの有意な変動はみられなかった．

各造影剤群間比較では，Iothalamate 大量投与群のみ生理食塩水に対し有意な上昇を示し，イオン性，非イオン性の各造影剤間の有意差はみられなかった．このことから，非イオン性ヨード造影剤のヒスタミン遊離は少なく，一方，少量投与(常用量）においては，イオン性と非イオン性ヨード造影剤のヒスタミン遊離に差は認めないことを示唆する．

一方，川口[4]，富田[5]，田中ら[6]は，もう一つの chemical mediator として，cAMP の存在を考えている．この根拠としては，Lichtenstein ら[22]が，好塩基球や肥満細胞の形態と機能より内・外分泌腺とを検討し，second messenger である cAMP がヒスタミン遊離でも関与しているとしたことによる．1975年 Patrick ら[23]は，mouse loymphomaL5178Y cell に sodium diatrizoate を加えた際に，細胞内の cAMP 濃度の増加が認められたと報告している．富田ら[5]は血漿 cAMP 濃度は造影剤投与により 3 分値で統計学的に有意に低下したとしている．田中ら[6]の犬を用いた実験でも cAMP の低下を認め，又，cAMP の阻害物質パパベリン投与実験では，非投与群が統計学的に有意の低下を示したのに対し，投与群では何ら変動を示さなかったとしている．

我々の検討では，Iothalamate 大量投与群のみ cAMP 値の有意の変動を示すが，Iohexol，Iopamidol では有意差は示さず，又，イオン性，非イオン性造影剤間の我々の比較では，Iohexol 投与群と Iothalamate 投与群間で，少量投与20分値と大量投与直後値において有意差を認めたものの，他の時間では有意の差はなかった．

(b) の antigen-antibody reaction に関しては，動物に acetrizoate sodium を加えても抗体産生は認められない．副作用ははじめての投与でも出現する．繰り返し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 は発見されない，という事実より否定的であった．しかし，Brasch ら[24]は，3 症例に対して各々造影剤による抗体を見つけたこと，又，動物実験では hapten 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．

(c) の psychogenic factor として，Lalli[25]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できると述べている．

(d) 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くら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[26]，Simon ら[21]も CH50の消費を認めている．また，Till ら[21]は造影剤注入により副作用の認められた 5 例で CH50が注入後20分で20%から40%低下したと報告している．Kolb ら[28]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を生ずるとしている．また，Arroyave, Schatz ら[26]は C3, C5の分解産物 C3a, C5a 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により，造影剤の注入により補体系の消費が起こっていることを示した．又，田中ら[6]は，ヒスタミンと C3，CH50とが相関を示したとしており，cAMP との動態で，近藤ら[29]が唱えた仮説と一致するとしている（Fig. 12)．

造影剤投与による cAMP，ヒスタミンへの関与は，イオン性造影剤投与時のみ変動を示し，すなわち先述の近藤の仮説と一致する可能性が示唆されるが，非イオン性造影剤ではこの仮説には合致しないのではないかと考えられる．

次にキニン系について述べる (Fig. 13)．Kinin 類は，カリクレイン―キニン系の中心をなすポリペプチドであり，血漿キニンは前駆体のキニノー

Hypothesis model

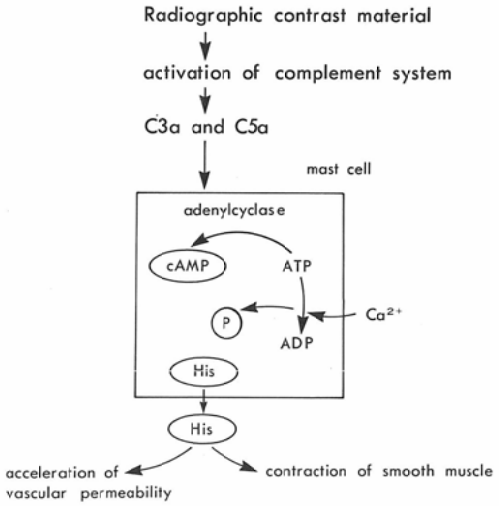


Fig. 12　Conceptual model of mechanism of the adverse reaction of the contrast material. (Kondo)

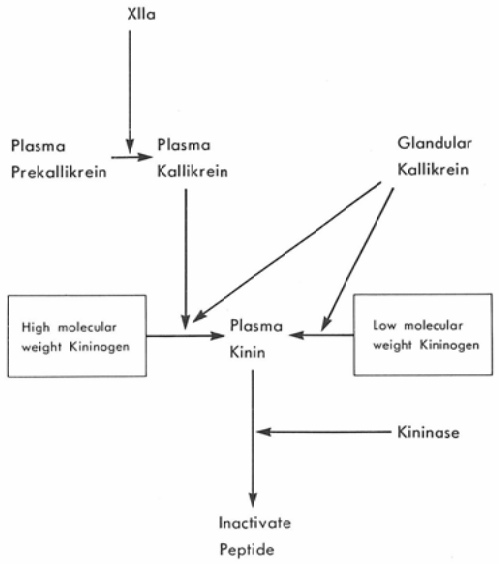


Fig. 13　Kallikrein-Kinin System

ゲンとして血漿中に存在しキニン産生酵素である血漿カリクレインおよび腺性カリクレインによって産生され，ブラジキニン，リジルブラジキニン，メチオニルリジルブラジキニンなどで構成されるが，全てほぼ作用は同じで，血管透過性亢進，平滑筋収縮作用，血管拡張作用，痛みの媒介などの作用を示す[30)31)]．

臨床的には，血漿カリクレイン系は，XII因子，プラスミンとのつながりから凝固線溶系に関連を持ち，更にまた，ブラジキニンは局所炎症反応における水，電解質代謝に関係する．

Kinin Releasing System については，今までに pharmaco-angiography で述べられることが多かった．すなわち，Boijsen ら[32)]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ブラジキニンの効果を報告した．また，Helela[33)]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た．Björk ら[34)]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いうような報告がなされている．これらの報告は，ブラジキニンの血管拡張作用による造影能向上効果をうたっているが，最近では低浸透圧造影剤を用いると血管痛が少ないと言われている[35)~37)]．この原因としては非イオン性造影剤が浸透圧が低いこと，また，血管系のスパスムが影響しているとも考えられる．これらの現象は，先述した Lasser の分類での Chemotoxic or local reaction に相当する．しかし Lasser らは，造影剤投与による副作用発現に対するキニン系の関与については，C1 esterase inhibitor が重要な役割を果たし，このものが C1，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と述べ，むしろ acute activation system との関連を示唆している．

国原ら[7)]は，Iothalamate を犬に投与し，投与後血中キニノーゲンが有意の低下を示し，しかも容量依存性を示したと報告している．

我々の検討でも，イオン系造影剤 Iothalamate 投与群では，少量投与，大量投与ともキニノーゲンの有意の低下を示す．また，非イオン性造影剤 Iopamidol でも Iothalamate と同様に有意の低下を示す．しかし，同じ非イオン性造影剤 Iohexol では大量投与時に Iopamidol，Iothalamate と同様に有意の低下，すなわちキニノーゲン消費を示すが，少量投与（常用量）では，キニノーゲン値の有意の低下を示さず，キニノーゲン消費量の少

ないことが判明した．

非イオン性造影剤は，従来のイオン性造影剤に比べて浸透圧が低いがために，その副作用が軽減できると予想できる．つまり，Lasser の言う Local reaction をある程度押えうると考えられる．事実，非イオン性の Iohexol では，キニン系に対する影響は少ない．しかしながら同じ非イオン性の Iopamidol とイオン性の Iothalamate とはキニン系に対して類似の影響を及ぼす．

Iohexol は，少量投与時にはキニノーゲン消費は少なく，従って Kinin Releasing System を作動しにくいことが強く示唆され，水溶性ヨード造影剤の副作用軽減が期待できるものと思われる．

一方，各造影剤とも大量投与時には，いずれもキニノーゲン消費を示し，Iothalamate のみならず Iohexol, Iopamidol でも容量依存性を示す．これは Kinin Releasing system は Local reaction のみに関係するわけではなく，Systemic reaction にも強く関係すると推測される．

総　括

1）動物犬を用い，イオン性ヨード造影剤である Iothalamate を5ml/kg，33ml/kg，非イオン性ヨード造影剤である Iohexol および Iopamidol を4ml/kg，26.4ml/kg 投与し，経時的にヒスタミン，cAMP，キニノーゲン量の測定を行なった．

2）ヒスタミン，cAMP については，各造影剤少量投与群では，イオン性および非イオン性造影剤とも変動は殆どなく，大量投与群では，イオン性造影剤の方が変動が著しかった．

3）キニノーゲン量については，いずれの造影剤大量投与群でも著明な低下を示した．

4）造影剤少量投与群では，イオン性造影剤 Iothalamate と非イオン性造影剤 Iopamidol は，キニノーゲン量の低下を示すが，同じ非イオン性造影剤の Iohexol では，キニノーゲン量の有意の変動を示さなかった．

本論文の主旨は第41回，42回，43回，44回，45回，46回日本医学放射線学会の総会において発表した．

なお本論文は文部省科学研究費総合研究 A59730030による．

稿を終るに臨み，終始御指導導いただいた順天堂大学細菌学教室　横田健教授，大阪大学理学部　池中徳治教授に謹んで感謝の意を表わすとともに，終始御指導及び校閲頂きました順天堂大学放射線科　片山仁教授に感謝致します．

文　献

1）Grainger RG: Intravascular contrast media—The past, the present and the future. Brit J Radiol 55: 1—18, 1982

2）Grainger RG: Osmolality of intravascular radiological contrast media. Brit J Radiology 53: 739—746, 1980

3）Lasser EC, Lang JH, Hamble AE, et al: Activation systems in contrast idiosyncrasy. Invest Radiol 15: S2—S5, 1980

4）川口　隆，片山　仁，田中卓雄，他：ヨード造影剤投与時の血中 cyclic AMP とヒスタミンの変動，日本医放会誌，42(9): 874—889, 1982

5）富田　貴，片山　仁，田中卓雄，他：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究—ヨード造影剤投与時の血中 cyclic AMP とヒスタミン及び補体の変動—，日本医放会誌，43(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）国原玄一郎，田中卓雄，高橋英喜，他：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究—ヨード造影剤投与時のイヌ血漿中のキニノーゲン量の変動—，日本医放会誌，46(9): 1112—1124, 1987

8）Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. J Pharm Exper Thera 127: 182—186, 1959

9）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

10）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

11）Cailla HL, Racine-Weisbuch MS, Delaage MA: Adenosine 3′,5′ cyclic monophosphate assay at 10^{-15} mole level. Analy Biochem 56: 394—407, 1973

12）Honma M, Satoh T, Takezawa J, et al: An ultrasenstive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. Biochem Med 18: 257—273, 1977

13）Okamoto H, Greenbaum LM: Kinino gen substrate for trypsin and cathepsin D in human, rabbit and rat plasmas. Life Siences 32: 2007

—2013, 1983
14) 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5，酵素研究法(上)，日本生化学学会編，東京化学同人，85—100, 1974.
15) Hilal SK: Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media. New toxicity tests and a new experimental contrast medium. Radiology 86: 615—633, 1966
16) 鈴木宗治：造影剤の進歩，臨放，28: 1133—1438, 1983
17) Mann MR: The pharmacology of contrast media. Proc Royal Society Med 54: 473—476, 1961
18) Peters GA, Hodgson JR, Donovan RJ: The effect of premedication with chlorpheniramine on reaction to methylglucamine iodipamide. J Allergy 38: 74—83, 1966
19) Brasch RC, Rockoff SD, Kuhn C: Contrast media as histamine liberators II. Histamine release into venous plasma during intravenous urography in man. Invest Radiol 5: 510—513, 1970
20) Siegel RL, Lieberman P: Measurement of histamine, complement components and immune complexes during patient reactions to iodinated contrast material. Invest Radiol 11: 98—101, 1975
21) Simon RL, Schatz M, Stevenson DD, et al: 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
22) Lichtenstein LM, Margolis S: Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. Science 161: 902—903, 1968
23) Patrick JC, Rengachary S, Malnykovych G: Elevation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate in established mammalian cell strains by hypaque (sodium diatrizoate). In Vitro 11: 404—408, 1975
24) Brasch RC: Allergic reactions to contrast media. Accumulated evidence. Am J Roent 134: 797—801, 1980
25) Lalli AF: Contrast media reactions. Data analysis and hypothesis. Radiology 134: 1—12, 1980
26) Arroyave CM, Schatz M, Simon RA: Activation of the complement system by radiographic contrast media: Studies in vivo and in vitro. J Allergy Clin Immunol 63(4): 276—280, 1979
27) Till G, Rother U, Gemsa D: Activation of complement by radiographic contrast media. Generation of chemotactic and anaphylatoxin activities. Int Archs Allergy Appl Immunology 56: 543—550, 1978
28) Kolb WP, Lang JH, Lasser EC: Nonimmunologic complement activation in normal human serum induced by radiographic contrast media. J Immunology 121(4): 1232—1238, 1978
29) 近藤元治：補体学入門．南江堂，東京，52—54, 1980
30) 田中卓雄，白形彰宏，片山　仁：造影剤のヒスタミン，補体，キニン系への影響，日独医報，31: 500—511, 1986
31) 加藤久雄，藤井節部：カリクレイン-キニン系の生化学，日本臨牀，36: 7—14, 1978
32) Boijen E, Redman HC: Effect of bradykinin on celiac and superior mesenteric angiography. Invest Radiol 1: 422—430, 1966
33) Helela T, Virtama P: Bradykinin in renal angiography of normotensive and hypertensive patients. Invest Radiol 5(3): 49—152, 1970
34) Bjork L: Arterial venography of the dog's leg. Upsala J Med Sci 81(2): 119—121, 1976
35) Mills SR, Wertmann DE, Heaston D, et al: Study of safety and tolerance of iopamidol in peripheral arteriography. Radiology 145: 57—58, 1982
36) Widrich WC, Robbins AH, Rommel AJ, et al: Iopamidol: A non-ionic contrast agent for peripheral arteriography. Radiology 145: 53—55, 1982
37) 鈴木宗治：低浸透圧造影剤による末梢動脈造影，脈管学，23: 193—201, 1983