



Title	カドペンテト酸ジメグルミン(Gd-DTPA)に起因するアナフィラキシーショックの1例-症例報告と文献的考察-
Author(s)	野村, 昌代; 竹下, 元; 片田, 和廣 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(12), p. 1387-1391
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19999
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ガドペンテト酸ジメグルミン (Gd-DTPA) に起因する アナフィラキシーショックの1例

——症例報告と文献的考察——

- 1) 藤田保健衛生大学医学部放射線医学教室
2) 藤田保健衛生大学衛生学部

野村 昌代¹⁾ 竹下 元¹⁾ 片田 和廣²⁾ 中村 元俊¹⁾
木造 大夏¹⁾ 小倉 祐子¹⁾ 安野 泰史²⁾ 古賀 佑彦¹⁾

(平成4年12月14日受付)

(平成5年2月15日最終原稿受付)

A Case of Anaphylactic Shock Following the Administration of Gd-DTPA

Masayo Nomura¹⁾, Gen Takeshita¹⁾, Kazuhiro Katada²⁾,
Mototoshi Nakamura¹⁾, Taika Kizukuri¹⁾, Yuko Ogura¹⁾,
Hirofumi Anno²⁾ and Sukehiko Koga¹⁾

- 1) Department of Radiology, Fujita Health University School of Medicine
2) Fujita Health University School of Health Science

Research Code No. : 502

Key words : Anaphylaxie, Gd-DTPA, MR imaging

We experienced a case of serious adverse reaction following the administration of Gd-DTPA (gadolinium with diethylenetriamine pentaacetic acid). The patient showed sneezing and hoarseness when Gd-DTPA was administered for the first time. At the second injection, when hydrocortisone was used in advance to prevent allergic reaction, she lapsed into a pre-shock state and anaphylactic reaction was strongly suggested by the laboratory data. The possibility that Gd-DTPA may cause the severe side effects must be noted.

はじめに

ガドペンテト酸ジメグルミン (gadolinium with diethylenetriamine pentaacetic acid 以下 Gd-DTPA) は、磁気共鳴現象における緩和時間短縮作用を持ち、MRI のコントラスト増強剤として使用され^{1),2)} 患者に対し優れた耐薬性を持つことが知られている。われわれの施設では1987年より1992年9月までに8528件のMRI検査を施行し、1484件にGd-DTPAを用いた造影検査を施行した。うち2件で軽度の悪心をみたのみで

あったが、今回Gd-DTPAに起因すると考えられるアナフィラキシーショック例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：24歳、女性

主 訴：稀発月経・右視力低下

家族歴：特記することなし

既往歴：くしゃみ・鼻汁程度のアレルギー性鼻炎、蛍光眼底造影のフルオレッセン皮内テストに

て軽度の嘔気の出現あり。

現病歴：3年前より稀発月経があり高プロラクチン血症を指摘された。1年前より右視力低下に気づき当院眼科を受診。右耳側1/4に視力低下が認められ、頭蓋内病変の検索目的に頭部CTの依頼を受け検査を施行した。

経過・検査結果：1992年7月27日に頭部CTを施行。既往歴より造影剤に対するアレルギーを懸念し、単純検査のみとした。Fig. 1にみるごとく鞍上槽内に石灰化を伴う等吸収域を認め、鞍上部脳腫瘍と診断した。初診時の血液検査結果にて血中プロラクチン濃度が86 (5.5-14.9) mU/mlと軽度上昇がみられ、血中IgE 1278 (~400) mg/dl、血清補体価43.2 (28-38) mU/mlと上昇していた。8月12日に他院でMRI検査が施行された。T1強調像で等信号、T2強調像・プロトン密度像で高信号の腫瘍がトルコ鞍内から鞍上部に認められた。造影検査にあたりGd-DTPAを0.1 mmol/kg 静注したところ、頻回にくしゃみを生じ嘔声が出現したが、30分程度の経過観察により症状は改善し検査を続行することができたという報告を受けた。造影検査では、造影剤注入から30分程度の時間経過後に腫瘍壁の一部に淡い濃染像が認められた (Fig.

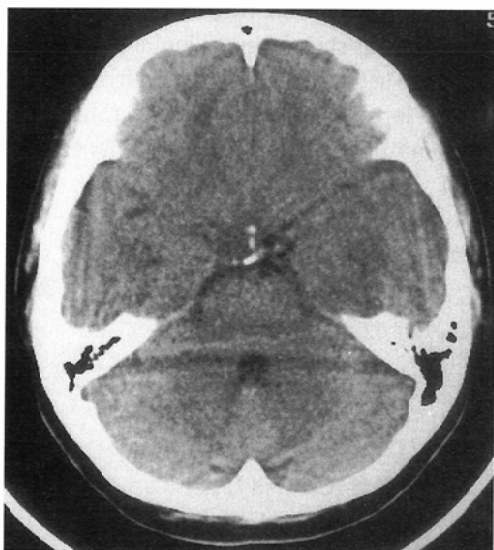


Fig. 1 An isodensity mass with calcification in suprasellar cistern

2).

腫瘍摘出術目的に当院脳神経外科へ入院となり9月16日に血管撮影を施行した。入院時より、脳圧減圧目的でグリセオール (10%グリセリン液) 200 ml とデキサメサゾン 4 mg が1日2回ずつ使用されており、血管撮影の前処置として硫酸アトロピン 0.5 mg・ジアゼパム 10 mg の筋注に加えてハイドロコチゾン 500 mg を静注した。検査には非イオン性造影剤約 35 ml を用いたが身体所見に異常はみられなかった。続いて造影剤を 90 ml 追加し造影CTを施行したが明らかな身体的異常を呈することなく検査は終了した。

単純CT・MRI上は頭蓋咽頭腫が疑われたが、血中プロラクチン濃度が高値であったため9月17日に下垂体微小腺腫の合併の検索及び正常下垂体の位置の同定を目的にダイナミックMRI検査を計画し、ハイドロコチゾン 500 mg の静注下に検査を行った (グリセオール 200 ml とデキサメサゾン 4 mg の1日2回投与は続けられていた)。Gd-DTPA 0.1 mmol/kg (10 ml) の急速静

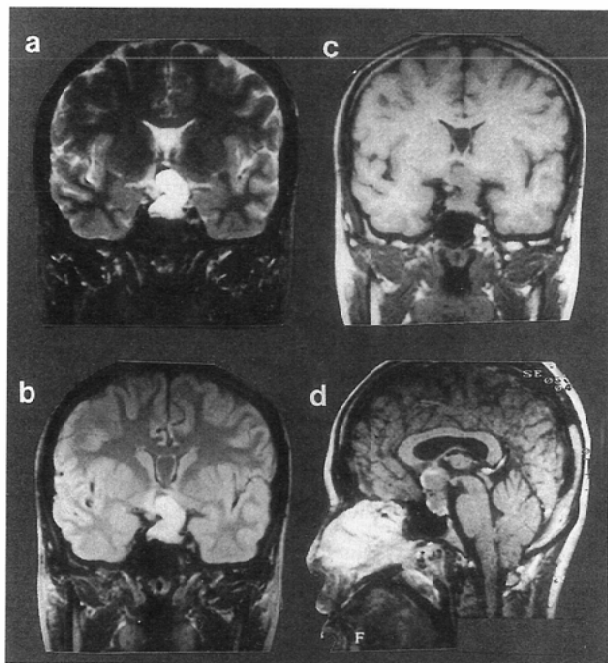


Fig. 2 MR images of intra- and supra-sellar mass in T₂WI (a), PDI (b), non-enhanced T₁WI (c) and enhanced T₁WI with Gd-DTPA (d).

注直後より呼吸困難の訴えがあり、直ちに検査を中断した。症状は意識清明、収縮期血圧40 mmHg、軽度の頻脈、嘔声、頸部・胸部の喘鳴、呼気の延長、全身性膨疹、眼球結膜血管拡張、顔面の腫脹感がみられていた。緊急処置として維持液輸液、2 l/minの経鼻酸素吸入、ハイドロコチゾン 500 mg（静注）を施行した。投与後すぐに収縮期血圧は110 mmHgに上昇し、テオフィリン 250 mg（静注）投与約1.5時間後に喘鳴は消失し、全身状態の改善が得られた。16時間後には顔面の腫脹感も消失し、検査施行前の状態に完全に回復していた。16時間後の血液生化学所見では、血清IgE 1312 mg/dl、血清補体価 55.8 mU/mlと初診時よりさらに上昇していた。またGOT 14 mU/ml、GPT 48 mU/ml、LDH 126 mU/ml、 γ -GTP 65 mU/mlと軽度肝機能異常を認め、クレアチニンは2.9 mg/dlと上昇していた。9月22日に予定どおり大開頭腫瘍摘出手術が施行された。術後は抗生剤・バソプレシン等の薬剤に対するアレルギー症状をみることなく軽快退院した。

考 察

Gd-DTPAは、ガドリニウムとdiethylenetriamine pentaacetic acidの錯体のメグルミン酸であり、 10^{23} という高いキレート結合定数を持ち³⁾、24時間以内に90%以上が尿中に排泄され⁴⁾、優れた耐薬性を持つことが知られている。ラット・モルモットにおけるPCA反応、抗ウサギ血清によるゲル内沈降反応、モルモットにおける全身性アナフィラキシー反応の各抗原性実験においてその抗原性はほとんどなく⁵⁾、げっし類による実験で、補体系活性化などアナフィラキシー様副作用を発現する諸因子への影響はイオン性造影剤に比べはるかに小さい⁶⁾との報告がされている。

Gd-DTPAの臨床治験Ⅲ_b～Ⅳ相では、副作用発現率は13,439名中239件、198名(1.47%)にみられ、局所熱感を除くと1.15%の発現率であり、症状は悪心・嘔吐(0.42%)、頭痛(0.%)、皮疹(0.03%)、心悸亢進・不整脈(0.02%)等がある

との報告がされている⁷⁾。

当病院では1887年より1992年9月までに8582件のMRI検査を行い、内1484件にGd-DTPAによる造影剤検査を施行し、経験したGd-DTPAの副作用は2例の軽度の悪心があり、重篤な副作用は本症例1例のみである。

われわれの検索し得た範囲では現在までに3例のGd-DTPAアレルギーが報告されている。1例は42歳男性でGd-DTPA 0.2 mol/kg 静注3分後より気管支痙攣、血圧低下(80/0 mmHg)となり10分後に意識消失、心房細動、四肢・顔面の膨疹を生じ集中治療室にて気管挿管等の処置が行われ、2日後に回復がみられたという報告である⁸⁾。2例目は59歳女性で既往にヨードアレルギーと喘息があり、Gd-DTPA 20 ml(体重不明)の静注6分後より呼吸困難、顔面・のどの腫脹感を訴え、10分後に嘔声を生じた。酸素吸入、ステロイド剤・アドレナリン製剤投与により症状は軽快し2日後には退院となったとの報告である⁹⁾。3例目は40歳男性、ヨード剤アレルギー・花粉アレルギーの既往のある症例で、Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 静注直後より全身掻痒感・呼吸困難を訴え、喘鳴、全身紅斑、血圧低下(収縮期圧90 mmHg)を生じ、ステロイド剤・アドレナリン製剤・血漿製剤投与により数時間後に症状が回復したという報告であった¹⁰⁾。

Salonenの報告によれば、344例のGd-DTPA造影検査のうち副作用は5例(1.45%)にみられ、重篤な副作用は1例(0.29%)のみである⁸⁾。

一方ヨード造影剤の副作用調査では、イオン性ヨード造影剤では12.66%、非イオン性ヨード造影剤では3.13%に何らかの副作用がみられ、重篤な副作用はイオン性ヨード造影剤では0.22%、非イオン性ヨード造影剤では0.04%にみられたとの報告¹¹⁾がある。

造影剤のアレルギーの出現機序には、直接作用(造影剤が直接血管内皮細胞を損傷し、ヒスタミンが遊離する)によるものと、間接作用(第Ⅶ因子の活性化または α_2 -plasminogen inhibitorの阻害が引き金となり補体の活性化が生じ、C3a・C5aが肥満細胞・白血球・血小板に作用し、これら

からヒスタミンが遊離する)によるものと考えられている¹²⁾。高張液投与によってもアナフィラキシー様反応が惹起されること^{13),14)}などから、造影剤副作用の大部分はタンパク結合能、高浸透圧濃度に起因する現象であると考えられているが依然その発現機序は判明していない。Gd-DTPA の対イオンは meglumine であり、これはイオン性造影剤の対イオンとして頻用されている。東らによれば、meglumine による肥満細胞からのヒスタミン遊離が観察される¹⁵⁾という。

ヨード造影剤投与によるアレルギー症状の発現率は健常人よりアレルギー患者に多く、アレルギー患者での全発現率は健常人の2~3倍である^{11),16)}。また、前述のGd-DTPA臨床治験段階でアレルギー歴のある患者の副作用発現率は2.6%と、アレルギー歴のない患者より3.7倍高いという報告となっている⁷⁾。Gd-DTPAによる副作用報告3例中2例^{9),10)}にはヨード造影剤に対するアレルギー歴が認められていた。

本症例では、報告例でみられるようなヨード造影剤のアレルギーは認められなかったが、初診時より血中IgE(非特異的IgE)・血清補体価の上昇があり、いわゆるアレルギー体質の症例であったと考えられる。症状および検査所見よりGd-DTPA初回投与の際のアレルギー反応は粘膜を主座としたI型アレルギーであり、2度目のGd-DTPA投与では皮膚・粘膜ばかりでなく循環動態・肝機能にまで影響がみられII型アレルギーを起こしたと考えられた。アレルギーの原因・機序を特定するのは非常に困難であるが、臨床的には明らかに再投与後の症状の方が重篤であった。2度目のGd-DTPA使用にあたり適応の検討をしたが、Gd-DTPAの初回投与の際の症状がGd-DTPAに起因したものであった確信がなく、ヨード造影剤では副作用がみられず、前処置下にGd-DTPA造影検査を施行することは可能であると判断した。また、Gd-DTPAによる重篤な副作用の知識に乏しかった。

Gd-DTPA臨床治験段階ではGd-DTPA投与により何らかの副作用を生じた症例に対して、Gd-DTPAの追加投与を行った報告はなくGd-

DTPA投与を重ねることにより副作用がより重篤になるかどうかは明らかでない。また、前述の3例のGd-DTPAによる重篤な副作用症例がGd-DTPAの初回投与であるかについても不明である。Gd-DTPAによって軽度の副作用が生じた症例に対し2度目のGd-DTPA造影検査を施行するか否かは非常に難しい問題である。MRI検査では造影剤を使用することなく病巣の検出が可能である症例が多く、造影検査の適応をどのように決定するかは今後放射線科医ばかりでなく臨床に携わるすべての医者が熟考すべき課題である。

また自験例では幸いMRI検査室に隣接して放射線科診察室があり副作用に対処することができたが、たとえ磁気シールドの施された機種であったとしてもMRI検査室には医療機器を持ち込むことがはばかれる。実際に副作用が生じた場合に十分に対処できる設備を整えることも今後の大きな課題である。

この経験を通じ、Gd-DTPAの安全性を盲目的に過信することなくGd-DTPAによってもアナフィラキシー様副作用が発現することを改めて認識することが必要であり、検査の適応を考慮し十分な処置を行うことのできる条件下で検査を施行するべきであると考えられる。

文 献

- 1) Runge VM, Clanton JA, Lukehart CM, et al: Paramagnetic agents for contrast-enhanced NMR imaging: A review. *AJR* 141: 1209-1215, 1983
- 2) Engelstad BC, White DL, Huberty JP, et al: Hepatobiliary magnetic resonance contrast agents assessed by gadolinium-153 scintigraphy. *Invest Radiol* 22: 232-238, 1987
- 3) Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, et al: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: A potential NMR contrast agent. *AJR* 142: 619-624, 1984
- 4) 東 治喜, 野村重雄, 浅野圭二: ラットにおけるGadopentate (Gd-DTPA) の生体内動態—血漿中動態, 代謝および排泄. *日獨医報* 32: 588-592, 1987
- 5) 石田小津枝, 滝島敬子, 中山史夫, 他: ガドペンテト酸メグルミンの抗原性実験. *日獨医報* 32: 540-546, 1987
- 6) 西永こずえ, 中川英彦: MRI用造影剤ガドペンテ

- ト酸メグルミンの一般薬理作用Ⅳ. 補体系, α_2 -PI, 血液凝固系および肥満細胞からのヒスタミン遊離に及ぼす影響. 日獨医報 32 : 581-587, 1987
- 7) Niendorf HP, Dinger JC, Hausteijn J, et al : Tolerance of Gd-DTPA : clinical experience. (In) Bydder G. et al ed : Contrast media in MRI 31-39, 1990, Medicom Europe. Bussum Netherlands
 - 8) Salonen OLM : Case of anaphylaxis and four cases of allergic reaction following Gd-DTPA administration. J. Comput. Assist. Tomogr. 14(6) : 912-913, 1990
 - 9) Weiss KL : Severe anaphylactoid reaction after IV Gd-DTPA. Magnetic Resonance Imaging 8 : 817-818, 1990
 - 10) Tardy B, Guy C, Barral G, et al : Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine. Lancet 339 : 494, 1992
 - 11) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T et al : Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media - A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology 175 : 621-628, 1990
 - 12) Lasser, EC : New aspects of contrast media reactions : considerations, etiology, and prophylaxis. (In) Felix R. et al : Contrast media in computed tomography 33-37, 1981, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton
 - 13) Banks JR, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein, et al : Spontaneous histamine release after exposure to hyperosmolar solutions. J Allergy Clin Immunol 78 : 51-57, 1986
 - 14) Findlay SR, Sobotka AK, Lichtenstein LM : In vitro basophil histamine release induced by mannitol in a patient with a mannitol-induced anaphylactoid reaction. J Allergy Clin Immunol. 73 : 578-583, 1984
 - 15) 東 治喜, 岩井克己, 山下雅世, 他 : ヨウ素系造影剤によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離について. 日獨医報 27 : 277-289, 1982
 - 16) Shehadi W. H : Adverse reactions to intravascularly administered contrast media - A Comprehensive study based on a prospective survey. AJR 124 : 145-152, 1975