

## ヨード造影剤の副作用

厚生連中勢総合病院泌尿器科 (部長: 斎藤 薫)

米 田 勝 紀

加 藤 廣 海

斎 藤 薫

県立総合塩浜病院泌尿器科 (部長: 森 幸夫)

森 下 文 夫

森 幸 夫

## ADVERSE EFFECT OF IODINE CONTRAST MEDIA

Yoshinori KOMEDA, Hiromi KATO

and Kaoru SAITO

*From the Department of Urology, Chusei General Hospital**(Chief: Dr. S. Saito)*

Fumio MORISHITA and Yukio MORI

*From the Department of Urology, Prefectural Shiohama General Hospital**(Chief: Dr. Y. Mori)*

We performed a survey on the iodide test and its adverse effects on a series of 829 DIP patients who had taken the test at our clinic between November, 1984 and August, 1985. Adverse effects were seen in four out of nineteen positive cases of the iodide test. Among the negative 810 cases, 79 were found to present with adverse effects though not statistically significant. Twenty-six out of 131 cases of positive past history of allergy showed a positive reaction whereas 55 out of 698 negative cases showed adverse effects, with a statistical significance at  $p < 0.01$ . The adverse reaction occurred immediately after injection in the majority of cases and in 85%, the reaction was seen after injection of half of the drug. Symptoms also appeared thirty minutes after injection in some cases.

Immunological evaluation of the allergy was done in fifteen positive cases. Four cases showed an increase in peripheral eosinophils, three cases showed increased IgE(RIST) and three cases manifested with a decreased CH 50. Urografin-induced lymphocyte blastogenesis (DLST) was positive in six cases. Four cases showed abnormality in more than two tested parameters, and three cases showed complete normal values in all tests.

The adverse effects due to contrast medium are considered to occur not as one type or allergic reaction, but to involve other factors as delayed-type reaction which was also seen in 40% of the patients. Close observation of patients after examination with contrast medium is thus mandatory. Judging from our results, we conclude that the iodide test is unreliable and only through close observation of patients after contrast medium examination can serious adverse effects be prevented.

**Key words:** Adverse effect of contrast media

## はじめに

ヨード造影剤の使用は、泌尿器科診療においては不可欠なものであり、その副作用については軽症なものから、死に至るような重症なものまで報告されている<sup>1-4)</sup>。本邦では副作用予防のためヨード過敏反応テストを行なうのが望ましいと記載され、実際多くの施設で行なわれているが<sup>5)</sup> その予知能力の信頼性には疑問がある。

今回、私達はヨードテストと副作用について検討を行ない、また副作用発現者のうち15例に対して免疫学的血液検査を行なうことができたので報告する。

## 対象と方法

1984年11月より1985年7月までの9カ月間に、中勢総合病院と三重県立総合塩浜病院で実施されたDIP症例829例を対象とした。IVP症例や実施前に前処置の行なわれたものは除外してある。造影剤は60%ウログラフィン® 100 mlで、1本を約10~20分かけて注入している。検査に先立って皮内または静注によるヨードテストを行ない、ヨードテストがはたして副作用の予知と成りうるかどうかを検討した。皮内テストでは1 cm以上の発赤を見たものを(+)、静注テストでは注入前後に血圧測定、全身状態の変化を観察し、何か変わったことがあれば(+)とした。またDIPの施行にあたっては、アレルギー疾患の既往や、過去における造影剤の反応などを詳しく聴取し、副作用出現に際しては内容を詳細に記載した。

副作用の認められた症例のうち15例に対しては、アレルギー反応検査として、末梢好酸球数、IgE (RIST)、CH50、使用したウログラフィンによるリンパ球幼弱化テスト(DLST)を行ないヨード剤の免疫学的検討を行なった。

## 結 果

対象829例中、ヨードテスト(+)であったものは19例(2%)で、そのうち実際に副作用を認めたものは4例(21%)であった。ヨードテスト(-)で副作用の発現を見たものは810例中79例(9.8%)であった。ヨードテストと副作用発現の関連性はFisherの直接検定で棄却された(Table 1)。

アレルギーの既往歴と副作用発現の関連性についてみると、アレルギーの既往の有るもの131例中26例(20%)に副作用を認めたのに対して、既往のない場合には698例中55例(8%)に認めたのみであり、 $\chi^2$ 検定でアレルギーの既往と副作用は関連性が有ることが判

Table 1. ヨードテストと副作用発現

ヨードテスト(+)	19例	副作用(+)	4例
		副作用(-)	15例
ヨードテスト(-)	810例	副作用(+)	79例
		副作用(-)	731例
計	829例		

Table 2. アレルギーの既往と副作用発現

アレルギーの既往(+)	131例	副作用(+)	26例
		副作用(-)	105例
アレルギーの既往(-)	698例	副作用(+)	55例
		副作用(-)	643例
計	829例		

Table 3. 副作用の内容

発疹	23
悪心	19
かゆみ	11
嘔吐	11
鼻症状	10
熱感	10
眼瞼充血	2
咽頭不快感	1
呼吸困難	1
頭痛	1
計	89

Table 4. 副作用の発現時間

0-1分	30
1-3分	17
3-5分	12
5-10分	8
10分-	12
計	79

明した( $p < 0.01$ , Table 2)。

副作用としては発疹、かゆみ、悪心、嘔吐、が多く見られた(Table 3)。

副作用発現時間は、造影剤注入直後に発生する場合が30例(38%)と最も多く、半量注入までに67例(85%)が症状発現を見た。しかし注入終了後30分してから症状発現を見たものもあった(Table 4)。

副作用の程度は、Shehadi ら<sup>6)</sup>の分類でいくと治療

Table 5. 副作用の程度および処置

副作用の程度 (Shehadi らの分類)	
1. 軽度 (治療不要)	54
2. 中等度 (治療要)	25
3. 高度 (入院要)	0
計	79
副作用に対する処置	
経過観察	54
強力ミノファージェンC	4
ステロイド	2
強ミノステロイド	19
計	79

Table 6. 免疫学的血液検査 (15例)

血液像 (好酸球増多5%以上)	4例
CH <sub>50</sub> 低下	3例
IgE (RIST) 増加	3例
DLST (ウログラフィン) 陽性	6例
2項目以上の異常	
Eo↑, DLST(I): Eo↑, CH <sub>50</sub> ↓	
IgE↑, DLST(I): CH <sub>50</sub> ↓, DLST(I) の	4例
異常を認めなかった症例	3例

を必要としない軽度が54例 (68%), なんらかの処置を施したものが25例 (32%)であった。また副作用に対する処置としては、主にステロイド剤と強力ミノファージェンCの投与で様子を見ているが、対象症例中には副作用のために検査を中止したものはなかった (Table 5)。

副作用の見られた83例中15例に対して血液学的検査を行ない、アレルギー反応のI型 (アナフィラキシー型) として末梢血好酸球の5%以上の増加を4例に、IgE (RIST) の増加を3例に認め、III型 (免疫複合型) 反応としてのCH<sub>50</sub>の低下を3例に認めた。またIV型 (遅延型) の反応を示すものとして使用されたウログラフィンを使ったDLST陽性が6例において見られた。また2項目以上に異常が見られたのが4例あり、異常の全く見られなかったものが3例あった (Table 6)。

## 考 察

尿路系に使用されるヨード造影剤の副作用の頻度は、処置を必要としない軽症なものまで加えると

Shehadi ら<sup>9)</sup>の4.8% (214, 033例中)、宮本ら<sup>10)</sup>の5.3% (5, 308例中)、Witten ら<sup>11)</sup>の6.8% (32, 964例中)、片山ら<sup>12)</sup>の8.5% (12, 959例中)、木本ら<sup>13)</sup>の10.5% (3, 000例中)であったとしている。私達の場合は、DIPだけに限られており、しかも例数が829例と少ないが10%に副作用の発現をみている。

今回の調査期間中には、入院加療を要する重症なもの認めなかったが、最近造影剤によるショックのため3日間ICU管理が必要であった2例を経験した。2例ともヨードテストは(-)で、1例は造影剤注入直後に、1例は終了直後にショックとなり呼吸停止をきたしたものであった。幸い一命は取り留めたが、今回の経験から、患者の急変を予測した薬品や機材の準備、適切な救命処置を施せば、数万人に1人といわれる死亡率はもっと減少できるものと考えている。

副作用の発現を事前に予測するために一般にヨード過敏テストが行なわれているが、すでに1967年にパロセロナで開催された欧州放射線学会で、ヨードテストは重篤な副作用の予知不可能という結論が採択され、ヨードテストの廃止が決定されている<sup>14)</sup>。しかも欧米では現在テストアンプルの添付はなされていない状態であるのに、日本では未だに使用説明書にテストが望ましいと記載されている。今回の結果からも、テストと副作用の発現との関連性は否定され、テスト施行によるショック、死亡例の報告もあり<sup>10), 11)</sup>テストは望ましいものではなく、かえって有害となることもあると考えられる。

アレルギー疾患の既往と、副作用発現の関連は一般的に高いとされているが、その関連性についての基礎的な研究は少ない。勝呂ら<sup>15)</sup>はアレルギー疾患患者はヒスタミンに対して感受性が高いためであろうと推測している。今回私達はアレルギー反応の指標として15例ではあるが免疫学的検査を行なった。ヨード造影剤の副作用の原因としては造影剤のもつ化学的毒性であり、もう1つはヨードによるアレルギー反応が考えられる。化学的毒性としては浸透圧や分子レベルの毒性が考えられるが、この点については近い将来充分に改善されると思われる。しかしアレルギーによるものは未だ充分な検討がなされているとは言いがたく、解明されていないのが現状であろう。富田ら<sup>16)</sup>は、58例の造影剤使用症例に対して血中ヒスタミン、CH<sub>50</sub>、cAMPを経時的に測定し、副作用の発現には関係なくCH<sub>50</sub>、cAMPの有意な低下を認め、ヒスタミンに関しては有意な変動を認めなかったとし、このことから造影剤によりまず直接補体系が活性化され、その経過にてヒスタミンが遊離されてくると結論づけてい

る。私達の結果からは、CH 50 の低下は3例(20%)であり、彼らの結論を直接支持出来るものではなかったし、好酸球の増多や IgE (RIST) の上昇からアナフィラキシー型の反応が主に起こっているものもあると考えられた。しかも実際に副作用をきたしたボトルのウログラフィンを使用して行なった DLST では6例(40%)にも陽性を認めたということは、遅延型のアレルギーの関与もあるということを示している事になる。いずれにしてもアレルギー反応の一つの型が単独に出現することは少なく、同時にまたは時間的にずれて起こってくることはよく見られることから、造影剤の副作用はアレルギーのいろいろな因子がからんでくると思われ、単一に決定することは難かしいものと考えられる。また検査にて異常が認められなかった症例については、アレルギー以外の因子によって副作用が発現しているのかもしれない。

私達の今回の調査結果や諸家の報告からみて、ヨードテストはテストとしての意味をなさず、テスト(-)であるから副作用は起こらないという誤った安心感を生んでいる可能性がありかえって有害なものとなっている。また副作用は即時型の反応だけでなく、ウログラフィンによる DLST (+) が40%にも認められたということは、造影剤注入終了後もまだアレルギー反応は進行している可能性を意味するものであり、検査後もしばらくは患者観察を怠らない必要があると思われる。アレルギー既往者については副作用が発現する可能性が高いため充分な問診が大切である。しかも予防薬というものはなく、抗アレルギー剤としてのグリチルリチン製剤も二重盲検法でその効果は否定されており<sup>14)</sup>、副作用のない造影剤の出現がまたれる。

本論文の要旨は第150回東海地方会において発表した。検査、集計に協力いただいた外来看護諸嬢の協力に感謝します。

## 文 献

- 1) 片山 仁・池中徳治・石田 修・河野通雄・高島力・高橋英喜・多田信平・田中卓雄・蜂屋順一・平松京一・松浦啓一・山口昂一・横田 健：ヨード造影剤の副作用に関する臨床調査。日本医放会誌 45 : 1198~1205, 1985
- 2) Ansell G : Adverse reactions to contrast agents. Invest Radiol 5 : 347~384, 1970
- 3) 石川隆志・多田信平・水沼仁考・山口 学・関谷透・野村幸史・杉本寿美子：尿路造影剤により比較的重篤な副作用を呈した症例について。画像診断 5 : 884~891, 1985
- 4) Shehadi WH and Toniolo G : Adverse reactions to contrast media. Diag Radiol 136 : 299~302, 1980
- 5) 久保田恒・山口昂一：ヨード造影剤の副作用対策に関するアンケート結果。日本医事新報 No. 3132, 44~49, 1984
- 6) 宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次：尿路造影剤による反応およびヨードテストの評価。日泌尿会誌 76 : 875~880, 1985
- 7) Witten DM, Hirsch FD and Hartman GW : Acute reactions to urographic contrast medium. Am J Roentgenol 119 : 832~840, 1973
- 8) 木本龍也・中田 肇・西谷 弘・大野正人・松浦啓一：排泄性尿路造影剤による副作用。臨放 25 : 821~825, 1980
- 9) 新妻伸二・小林晋一：造影剤テストアンプルで副作用を予知しうるか。日本医事新報 No. 2473, 28~32, 1971
- 10) Kwak R : 血管造影剤テストアンプル静注によるショック例。臨放 30 : 407~409, 1985
- 11) Fisher HW and Doust VL : An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. Radiology 103 : 497~501, 1972
- 12) 勝呂 宏・早瀬英俊：静脈腎盂撮影における造影剤の副作用の検討。最新医学 34 : 497~501, 1972
- 13) 富田 貴・片山 仁・田中卓雄・川口 貴：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究。日本医放会誌 43 : 1114~1130, 1983
- 14) 兵頭春夫・仲宗根哲与・多田信平・小針俊行・宗近宏次・大沢 忠・町田 徹・板井悠二・永井純・黒田和純・西岡清春・平松京一・成松芳明・志賀逸夫・竹川鉦一：ヨード造影剤の副作用軽減対策。放射線科 3 : 264~269, 1984

(1986年1月27日受付)