

尿路造影剤副作用防止法の検討

(Hydrocortisone 併用による臨床統計的観察)

福島労災病院泌尿器科

千	葉	隆	一
石	井	延	久
常	盤	峻	士
西	村	洋	介
陳		春	潤

PREVENTION OF SIDE EFFECTS OF UROGRAPHIC CONTRAST DYE

—A CLINICAL TRIAL USING HYDROCORTISONE—

Ryuichi CHIBA, Nobuhisa ISHII, Michio TOKIWA,

Yosuke NISHIMURA and Shunen CHIN

From the Department of Urology, Fukushima Rosai Hospital

In order to prevent side effects of iodine compounds used for intravenous pyelography, 300 mg of hydrocortisone was administered simultaneously.

The effect was evaluated by comparison with the group receiving only contrast dye as to occurrence and degree of side effects.

The hydrocortisone group showed the significantly lower percentages both in occurrence and severity of the side effects than the control group.

Simultaneous administration of hydrocortisone with contrast dye will contribute to the safer examination.

緒 言

現在のレ線検査法、特に臓器造影法の進歩発展は目覚しく、造影不能臓器は殆んどないといっても過言ではないであろう。

特にわれわれ泌尿器科領域においては、尿路系造影、特に静脈性腎盂造影法は一般外来においてまず最初に用いられる検査法であり、その例数は全国的にみれば莫大なものであろう。しかし、これら造影法の際使用される有機ヨード造影剤は種々の改良が加えられ、その造影能も向上しつつあると言うものの、ヨード剤投与に伴ういわゆるヨードショック、ならびに薬剤そのものの化学的毒性による副作用の出現がある一定の割合で発症していることはまぎれもない事実であり、その副作用発現率は軽微なものから重篤なもの

を含め、かなりの頻度で出現しており、Shehadi¹⁾ は2,500万回の腎盂造影法で258人の不幸な転帰をとった症例を報告している。またわれわれも近年尿道膀胱造影でヨードショックと考えられる不幸な転帰をとった症例を1例経験している。

これら薬剤の副作用による死亡事故の発生はまことに少ないパーセンテージと考えられがちであるが、造影剤投与理由が疾患治療の直接の目的でないと言う点からも、造影剤の副作用の出現、ならびにその結果としての患者の喪失と言う最悪の事態をまねくことは何としても避けなければならない事項である。

われわれはこのような理由から、一般にショック発生の際まず最初に投与されるhydrocortisoneの薬理作用²⁾に着目し、本剤の造影剤との同時投与により副作用の出現の予防、およびその軽減化を得られるか否か

を検討したので報告するとともに、前述した不幸な転帰をとった症例についても述べる。

症 例

症例：67歳，男。

主訴：排尿困難，頻尿。

既往歴：約6年前蜘蛛膜下出血にて某病院にて手術を施行され，その後右半身に軽度の運動障害が残存する。

現病歴：上記手術後尿閉となり経尿道的カテーテル留置を約2カ月間施行，以後時折排尿困難を認めていたが放置，しかし約半年後より愁訴が増悪してきたので当科外来を訪れた。

外来所見：前立腺は超クルミ大であったが尿道走行，特に振子部において，その全身にわたり硬結を触れる。

レ線所見：逆行性尿道膀胱造影法（以後 UVG と省略）(Fig. 1) では，尿道は全体として硬く造影され，特に前部尿道に 8～9 cm の狭窄像を示している。

経過：以上の所見より長期留置カテーテルによる尿道狭窄症と診断，入院後脊麻下に糸状ブジーによる尿道拡張を行ない，N・24 フォーレイカテーテルを留置，約2週後カテーテルを抜去，各種愁訴は消失したので最終的に退院を目的として UVG を施行した。

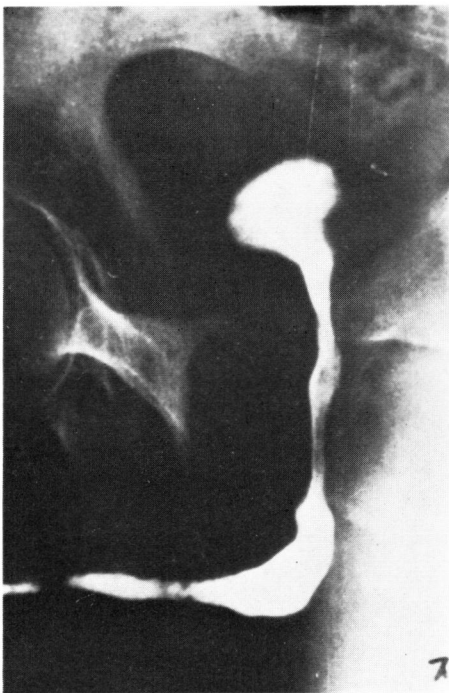


Fig. 1. 振子部先端にジュズ状を示す尿道狭窄像が認められる。

ショック状態の経過：退院前日水溶性ヨード剤（エンドグラフィン加 CVM Paste）50 ml を用いてまず経尿道的にカイバ型自動注入器で 30 ml を注入撮影し，その後体位変換を行なって残り 20 ml を注入撮影終了直後より顔面蒼白，呼吸困難を認め，ついで意識喪失，間代性ケイレンを生じ呼吸停止をきたした。

ただちに気管内挿管による陽圧呼吸，血管系の確保などのいわゆる VIP 療法を行なったが，心電図上からは心室性期外収縮の多発，ST 低下の出現などが認められ，各種加療にも反応せず，ショック発生後6時間にて死亡した。

ちなみに撮影された UVG においては，造影剤の陰茎静脈叢よりの造影剤の溢流が著明に認められた (Fig. 2)。

なお，病理解剖は家族より拒否され施行できなかった。

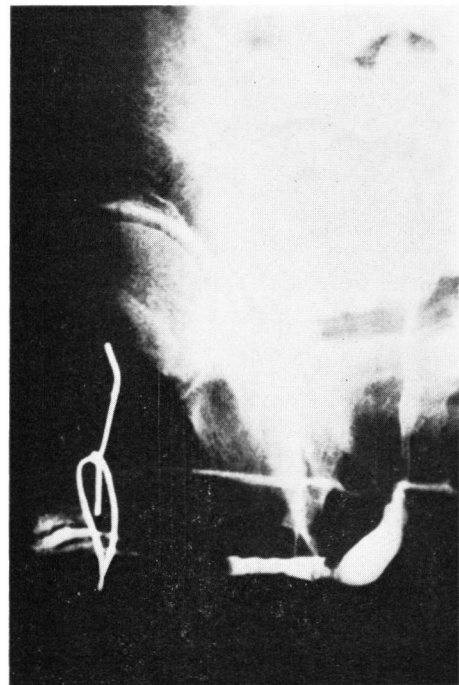


Fig. 2. 膜様部先端において左右に造影剤の静脈内溢流が認められる。

対 象 症 例

福島労災病院泌尿器科外来において，1978年2月より同年8月末までの7カ月間に経静脈性腎盂造影法（以後 IVP と省略）を必要とした症例を対象とした。

施 行 方 法

すべての対象患者に IVP 施行10分前に，テストアン

症例数は A 群 1,380 例, B 群 310 例であった.

Table 1

副 作 用		一	十	廿	卅
不 胸 腹 顔 血 嘔 熱感 氣 口 口 不 冷 掻	内 な 面 管 氣 ・ 分 内 異 快 感 (全身・皮膚・喉) 咳 の イ ラ イ ま し や	苦 腹 部 紅 ・ 不 和 感 汗 咳 イ イ イ み 疹	安 悶 状 潮 痛 吐 良 感 渴 感 汗 イ イ イ み 疹		

成績 續

また副作用の重症度からみた副作用発現率についても、A 群において B 群と対比すると、副作用の

Table 2. 副作用の種類

副 作 用				造 影 剤				造影剤+サクシゾン			
				計	+	++	+++	計	+	++	+++
不			安	7	4	3		1	1		
胸	内	苦	悶	1		1		0			
腹	な	の	状	0				4	4		
顔	面	紅	潮	20	5	14	1	50	48	2	
血		管	痛	23	8	14	1	56	51	4	1
嘔	気	・	吐	13	4	8	1	88	70	10	8
熱感(全身・口内・喉・上半身)				7	5	2		21	21		
気	分	不	良	0				6	6		
口	内	異	感	0				1	1		
口			渴	1	1			0			
不		快	感	2	2			0			
冷			汗	0				1	1		
搔	痒	感(全身・皮膚・喉)		1	1			4	3		1
		咳		1	1			4	3	1	
喉	の	イ	イ	0				2	1	1	
め		ま	い	0				2	2		
く	し	や	み	4	2	2		8	8		
発			疹	0				1	1		
(計)				80	33	44	3	249	221	18	10

Table 3. 造影剤および造影剤+サクシゾンによる副作用発現率

	造 影 剤	造影剤+サクシゾン
調 査 症 例 数	310例	1,380例
副 作 用 発 現 症 例 数	73例(23.5%)	227例(16.4%)*
副 作 用 発 現 件 数	80例(25.8%)	249例(18.0%)*

※ P<0.01

Table 4. 重症度からみた副作用発現率

	造 影 剤 (310例)			造影剤+サクシゾン* (1,380例)		
	+	++	+++	+	++	+++
件 数	33	44	3	221	18	10
	(10.6%)	(14.1%)	(0.96%)	(16.0%)	(1.3%)	(0.72%)

※ P<0.01

重症度は軽度であることが示されており、Mann Whitney's U test において有意 ($P<0.01$) 差が示されている。

以上のことよりハイドロコチゾン 300 mg 同時投与は有機ヨード造影剤の副作用の出現率の低下と、また、たとえ副作用が出現してもその重症度を軽減させる作用を有することが、臨床統計学上に認められた。

考 察

IVP は泌尿器科領域のみならず、他科においても頻用される検査法であり、これに使用される造影剤も次第にその造影能を向上させている。しかしこれら造影剤はその主たる成分が有機ヨード製剤である以上、ヨードによる副作用出現の risk は常に考慮に入れて使用することが必要である。

この様な造影剤の副作用を予見する目的で現在各種のテスト法が行なわれている。

しかし造影剤の副作用の mechanism は単にヨードによるアレルギー性反応のみではなく有機ヨード剤自体の化学的毒性も考慮に入れる必要があり、さらにテスト自体が比較的軽症のアレルギー反応の予知には有効ではあるが、特異体質による致命的な副作用に対しては意味がないことが明らかである³⁾ ゆえ、テストの効果について疑問視する向きも多い⁴⁾。

事実われわれの外来においても、使用する造影剤と同一のテストアンプルを用いて経静脈的投与を行なった後、その反応を観察し医師の判断で造影法を施行しているわけであるが、テスト結果と副作用出現の間には何等の関連性も見出されず、また不幸の転帰をとった症例においても死の直接原因となったと考えられる最後の UVG 施行前に IVP 2回、UVG 2回(うち1回は陰茎静脈内溢流あり)が施行されており、その

際には何等の異常所見も観察されていない。

しかしこれらの事実をふまえながらも、われわれはテスト無用論をとなえるわけではなく、より有用なテスト方式の確立を望むところである。さてこれら造影剤の副作用出現の主たる機構は大別してヨード自体によるアレルギー性反応と、ヨード剤そのものによる化学的毒性の2つに大別されると考えられる⁵⁾。

化学的毒性については、造影剤が大量に投与された際にみられるもので、特に中枢神経系、心および腎の3つが問題になると述べられている⁶⁾が、通常われわれの行なっている外来で IVP では投与量が 20 ml と少量であり、特に問題はないと考えられている。

つぎにヨードショック反応についてみると、本反応はいわゆる一次ショックの定義に組み込まれるものの1つであり“免疫学的な現象によって惹起された全身のアレルギー反応の結果生じた急性末梢性の血液循環不全”と一応定義されている。

これらショックの病態生理について論ずることは本稿の主旨ではないが、これらショックの進展、悪化には全血管系の長さの約90%を占めると言われる微小循環系の役割が重要であると述べられている⁷⁾。すなわち一次ショックの主要症状は急性循環不全によるもので、末梢毛細管静脈や臓器における血液のうっ滞、血清蛋白の血管外漏出などによる volemic shock であり、その結果心拍出量の減少、循環時間の延長、血圧低下が起これと考えられている。

これら shock の治療にあたっては、いわゆる VIP 療法が行なわれているが、緊急かつ適切な処置を行わないと不幸な転帰をみる事が多く、したがって臨床的にその病態生理を観察追求することは不可能と考えられる。したがって適切な薬剤の選択と言う基本的な行為そのものについてもなお問題を含んでいる。

このような観点から木下ら²⁾は成犬を用いて馬血清にて感作を行なった後、馬血清静注投与によってアナフィラキシーショックを発生せしめ、その際の循環動態を観察するとともに、ショック発生時における各種薬剤の効果につき報告している。その結果ステロイドホルモン処置群が他の薬剤、たとえばノルアドレナリン剤、抗ヒスタミン剤、その他の薬剤に比し有意の差で有効であったと報告している。

このようなステロイドホルモンの抗ショック作用はよく知られているところであり、その本態はなお不明の点もあるが、心拍出量の増加と、血管拡張作用による末梢血管抵抗の低下によるものであるとされている²⁾。

われわれはこのようなステロイドホルモン剤の抗ショック作用に注目し、本剤 300 mg を造影剤と同時に投与することによりすこしでも副作用の発生を減少せしめられるのではないかと考え、あわせて臨床統計的正確さを得る 目的で placebo（生理食塩水 10 ml 加造影剤）を用いて検討した。

その結果は Table 2, 3, 4 に示すごとくであり、造影剤副作用発生頻度の減少と、その副作用の重症度の軽減に有効であったと考えられる結果が得られた。

もちろん造影剤の副作用が本剤の投与によって完全に消失しうると考えるものではないが、緒言でも述べたごとく検査目的で投与する薬剤により重篤な合併症を惹起することは何としても防止する必要があり、今後ともにより確実な副作用防止法につき検討を加える所存である。

結 語

ヨード造影剤の副作用防止法の手段の 1 つとして、

福島労災病院泌尿器科 外来患者を用い、IVP 施行時にハイドロコチゾン (300 mg) と造影剤併用投与群および造影剤単独投与群における副作用の有無およびその程度につき、比較試験を施行した。その結果、ハイドロコチゾン・造影剤併用投与群では副作用の発現率、ならびに副作用の重症度の減少率において、単独投与群に比して明らかに有意な低下が認められた。

したがって、ハイドロコチゾンの造影剤との同時投与はより一層の安全性を増加せしめると考えられた。

稿を終るにあたり、データ整理、ならびに統計学的検定を行なっていただいた日研化学学術課に深謝する。なお本論文の要旨は日本泌尿器科学会東北地方会 (1979.9. 於福島市) にて発表した。

文 献

- 1) Schehadi, W.H.: On the adverse reactions to contrast media, and their incidence. *Am. J. Roentgenol.*, **107**: 207, 1969.
- 2) 吉田 剛：麻酔, **20**: 935, 1971.
- 3) 東原徳郎・ほか：災害医学, **18**: 113, 1975.
- 4) 新妻伸二・小林晋一：日本医事新報, **2473**: 28, 1971.
- 5) Lasser, E.C.: *Radiology*, **91**: 63, 1968.
- 6) 北畠 隆・ほか：Adverse reaction to drugs, 532, 1975.
- 7) 富岡政夫・ほか：月刊薬事, **19**: 735, 1977.
- 8) 木下真二：アレルギー, **16**: 13, 1967.

(1981年2月10日迅速掲載受付)