

非イオン性ヨード造影剤によるアレルギー様症状の有害事象に及ぼす水分摂取の影響

元井玲子,^a 矢野育子,^a 尾崎淳子,^a 鋒山香苗,^a 山本 崇,^b 深津祥央,^a
石塚良子,^a 松村由美,^b 谷口正洋,^c 東村享治,^c 松原和夫^{*,a}

Effect of Water Intake on Allergy-like Events Associated with Non-ionic Iodine Contrast Agents

Reiko Motoi,^a Ikuko Yano,^a Junko Ozaki,^a Kanae Hokoyama,^a Takashi Yamamoto,^b Sachio Fukatsu,^a
Ryoko Ishizuka,^a Yumi Matsumura,^b Masahiro Taniguchi,^c Kyoji Higashimura,^c and Kazuo Matsubara^{*,a}

^aDepartment of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital; ^bPatient Safety Unit, Kyoto University Hospital; and ^cClinical Radiology Service, Kyoto University Hospital;
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.

(Received April 7, 2015; Accepted July 6, 2015)

The use of iodine contrast agents occasionally causes serious allergic symptoms including anaphylaxis. At Kyoto University Hospital to prevent nephropathy we began recommending water intake before and after administration of iodine contrast agents in September 2012. In the present study we investigated the effect of water intake on the incidence of allergy-like events after the use of non-ionic iodine contrast agents. We extracted the occurrence of allergy-like events from the incident report system in our hospital from January 2011 to September 2014, and classified these events into the following 3 grades: 1+ (follow-up); 2+ (medication treatment); and 3+ (hospitalization). The allergy-like incidence rate was calculated for subsequent evaluation according to season and water intake. Allergy-like events significantly decreased from 0.49% before the recommendation of water intake to 0.26% at 1 year and 0.20% at 2 years after implementing the recommendation. The incidence of allergy-like events was significantly higher in summer than in winter before water intake was recommended. After implementing the recommendation, the value for summer significantly decreased to an incidence similar to that of winter. Respiratory and gastrointestinal allergy-like symptoms were dramatically decreased after implementing the recommendation. Water intake may be useful for preventing allergy-like events associated with non-ionic iodine contrast agents, especially during the summer.

Key words—iodine contrast agent; water intake; allergy-like symptom

緒 言

近年、非イオン性低浸透圧性ヨード造影剤の使用頻度が高まっている。非イオン性ヨード造影剤はイオン性ヨード造影剤と比較し、有害反応が有意に低下することがメタアナリシスによって明らかにされており、¹⁾ 造影 CT や血管造影では不可欠な薬剤となっている。造影 CT では、正常組織・臓器との X 線透過率の差によるコントラストの相違から腫瘍の存在の有無や腫瘍の栄養血管や臓器の支配血管が明瞭となり、造影剤を使用しない単純 CT と比べ、より正確な診断を可能にしている。一方、造影剤はと

きに悪心・嘔吐等の消化器症状や、掻痒感・膨隆疹等の皮膚症状、くしゃみ・咳嗽等の呼吸器症状をきたす場合がある。特に予期せぬアナフィラキシー等の重篤な症状が出た場合は非常に危険である。そのため、ヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者は添付文書において禁忌であるが、特別に使用する場合にあっては、少なくとも使用された造影剤とは異なる造影剤を使用する傾向にある。また、重篤な有害反応が起こる確率は、喘息既往歴のある患者で 0.23%、アトピーや花粉症等のアレルギー歴を持つ患者でそれぞれ 0.11%、0.07% との報告もある。²⁾ それゆえ、添付文書において原則禁忌となっている気管支喘息患者だけでなく、アレルギー素因のある患者においても注意が必要である。

各種ヨード造影剤の添付文書には、投与による腎機能低下の可能性から、適切な水分補給を行う必要

^a京都大学医学部附属病院薬剤部, ^b京都大学医学部附属病院医療安全管理部, ^c京都大学医学部附属病院放射線部

*e-mail: kmatsuba@kuhp.kyoto-u.ac.jp

性が明記されている。³⁾ 高浸透圧性ヨード造影剤と比べ、低浸透圧性ヨード造影剤では腎障害が少ないことがガイドラインに記載されているが、⁴⁾ ヨード造影剤はほぼ未変化体のまま腎排泄されるため、特に腎機能が低下している高齢者に投与する場合には注意が必要である。そのため、造影剤腎症予防の目的でクレアチニククリアランスの値に応じた輸液の投与が日本腎臓学会、日本医学放射線学会、日本循環器学会の3学会合同で2012年4月に作成されたガイドラインにおいて推奨されている。⁴⁾ また近年、心臓カテーテル検査時の造影剤誘発急性腎障害の予防において、左室拡張末期圧ガイド下輸液法が高い安全性と有効性を示すことが確認されている。⁵⁾

京都大学医学部附属病院（当院）では、上記の3学会合同ガイドラインに対応すべく、CT検査時の造影剤腎症予防対策として放射線部・腎臓内科・医療安全管理室で検討を行い、「造影剤腎症予防対策（第1.0版）」において水分摂取に関するフローチャートを作成した（2013年11月1日）。すなわち、推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR）の値別にリスク分類し、 $eGFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の場合は検査前後での十分な水分摂取、 $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の場合は基本的に輸液による水分負荷を行い、 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の場合は造影検査を原則禁忌と規定している。また、フローチャートの作成に先立って、2012年7月に医療安全管理室からヨード造影剤使用前後の飲水と呼びかける院内アナウンスメールを発信するとともに、2012年9月にはX線CT検査室の更衣室に給水機を設置する等の水分摂取に関する推奨を行ってきた。

水分摂取とアレルギー様症状の回避との関連に関しては報告が少なく不明な点が多いが、本来腎障害予防のために開始された水分摂取が、副次的にアレルギー様症状の減少に寄与している可能性が考えられた。そこで本研究では、造影CT時における水分摂取推奨の有用性を検討するため、水分摂取推奨前1年9ヵ月間及び推奨後2年間におけるヨード造影剤によるアレルギー様症状の有害事象発現率に関して、院内インシデント報告を基にレトロスペクティブな調査を行った。なお本論文では、アレルギー様症状とは病態生理学的メカニズムは不明であるもの

の、アレルギー及び偽アレルギーを含む症状と定義して用いた。

方 法

1. 水分摂取の推奨方法 ヨード造影剤使用前の水分摂取について、2012年7月に医療安全管理室から院内アナウンスメールにより、医療従事者に対して啓発を行った。さらに、2012年9月から、X線CT検査室の更衣室に給水機を設置し、検査前後を問わず自由な飲水を可能にした。また、待合室にポスターやモニターを設置して造影剤アレルギーに対する注意喚起を行い、給水機の場所を提示することで取り組みを強化した。2013年11月には「造影剤腎症予防対策（第1.0版）」においてフローチャートを作成し、2014年3月には医療安全管理講習の一環として、腎臓内科・放射線部・医療安全管理部による造影剤腎症予防に関する講習会を開催し、院内医療従事者に飲水の有効性について啓発した。

2. 対象薬剤及び調査方法 当院で採用のCT検査用の非イオン性ヨード造影剤は、イオメロン350注（ブラッコ・エーザイ株式会社）、イオパミロン注300、注370（バイエル薬品株式会社）、オムニパーク300注、350注（第一三共株式会社）、及びオプチレイ320注（富士製薬工業株式会社）の6剤である。

2011年1月から2014年9月までの院内インシデント報告から、非イオン性ヨード造影剤によるアレルギー様症状に関する有害事象をレトロスペクティブに抽出した。なお、当院の安全管理規定では、ヨード造影剤投与後に有害事象が発現した場合には、すべてインシデントとして報告をすることになっている。また、造影剤による有害事象として、血管外漏出等の報告もあったが、今回の調査ではアレルギー様症状を伴う有害事象に限定し解析を行った。アレルギー様症状を伴う有害事象は、重篤度として1+（経過観察）、2+（薬剤投与）、3+（入院）の3段階に分類した。入院患者の有害事象にあっては、外来患者で入院に相当するような場合を3+と判定した。有害事象発現率は、報告数を同一期間の総使用件数で除することにより算出した[Eq. (1)]。

$$\text{有害事象発現率 (\%)} = \frac{\text{報告数}}{\text{総使用件数}} \times 100 \quad (1)$$

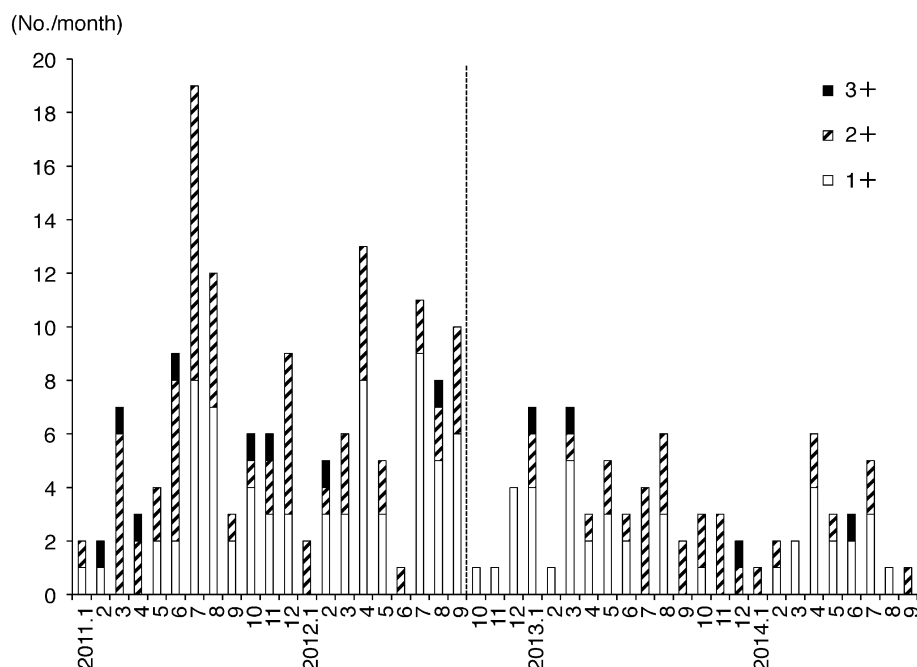


Fig. 1. The Number of Allergy-like Events Associated with Iodine Contrast Agents

Water intake was recommended in September 2012. Each allergy-like event was classified into 3 grades (1+, 2+, and 3+).

3. 評価項目

3-1. 月別報告件数 対象医薬品 6 製剤のアレルギー様症状を伴う有害事象報告件数を 2011 年 1 月から 2014 年 9 月までの月毎に重篤度分類後、累計した。

3-2. 製剤別の水分摂取の影響 対象医薬品 6 製剤別に、2011 年 10 月から 2012 年 9 月までの水分摂取推奨前 1 年間と 2012 年 10 月から 2014 年 9 月までの推奨後 2 年間に於いて、1 年毎のアレルギー様症状を伴う有害事象の発現頻度を比較した。

3-3. 季節の影響 対象医薬品 6 製剤の有害事象発現総数について、水分摂取推奨前の 2011 年と 2012 年、推奨後の 2013 年と 2014 年について各年 1 月から 3 月の冬季と 7 月から 9 月の夏季のデータを比較した。

3-4. アレルギー様症状及び患者背景の比較

2011 年 10 月から 2012 年 9 月までの水分摂取推奨前 1 年間と 2012 年 10 月から 2014 年 9 月までの推奨後 2 年間に於いて、アレルギー様症状の報告があった全患者の臨床症状についてインシデント報告を基に集計するとともに、患者背景についてカルテ調査を行った。

4. 統計解析 統計解析には Prism 6 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA) 及び R

を使用した。2 群間の平均値の差の検定には、等分散の場合は Student の unpaired *t*-検定を、それ以外の場合は Welch の unpaired *t*-検定を用いた。また、2 群間の比率の差の検定には Fisher の正確確率検定あるいはデータ数が多く計算が困難な場合はカイ 2 乗検定を用いた。3 群以上の群相互間の比率の検定の場合には Benjamini & Hochberg 法によって Fisher の正確確率検定の有意水準の補正を行った。危険率 (*p*) が 0.05 未満を有意差ありとした。

5. 倫理的配慮 本研究の実施にあたっては、京都大学大学院医学研究科及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て行った。

結 果

1. 造影剤の月別報告件数 対象医薬品 6 製剤の月別アレルギー様症状に関する報告総件数を Fig. 1 に示す。3 年 9 ヶ月間の調査期間において 1+ が 112 件、2+ が 95 件、3+ が 12 件報告されていた。水分摂取が院内で推奨される以前の 1 ヶ月の報告数は、 6.9 ± 4.5 件 (平均 $\pm$ S.D.) に対し、2012 年 10 月以降は 3.3 ± 2.0 件に有意に減少していた ($p < 0.01$)。

また、有害事象の多くは投与後 1 時間に以内に発現しており、投与 1, 2 日後に発現した患者は各 2

Table 1. Comparison of Allergy-like Events before and after the Recommendation of Water Intake

	Before recommendation (2011.10–2012.9)			After recommendation 1 (2012.10–2013.9)				After recommendation 2 (2013.10–2014.9)			
	All grades (3+)	Total use	Incident rate ^a (%)	All grades (3+)	Total use	Incident rate ^a (%)	Adjusted <i>p</i> value ^b	All grades (3+)	Total use	Incident rate ^a (%)	Adjusted <i>p</i> value ^b
Iomeron350	33 (2)	4043	0.82	21 (1)	4104	0.51	0.15	14 (2)	3564	0.39	0.06
Iopamiron300	10 (0)	4672	0.21	6 (0)	4104	0.15	0.93	5 (0)	3752	0.13	0.93
Iopamiron370	11 (0)	2399	0.46	3 (1)	2467	0.12	<0.05	1 (0)	2138	0.05	<0.05
Omnipaque300	8 (2)	2570	0.31	8 (0)	3162	0.25	0.80	6 (0)	3428	0.18	0.80
Omnipaque350	10 (0)	2028	0.49	4 (0)	2017	0.20	0.27	3 (0)	1559	0.19	0.27
Optiray320	10 (0)	862	1.16	2 (0)	884	0.23	<0.05	1 (0)	690	0.15	<0.05
Total	82 (4)	16574	0.49	44 (2)	16738	0.26	<0.01	30 (2)	15131	0.20	<0.001

^a Incident rate (%) = All grades/Total use × 100. ^b Compared with before the recommendation by using the Fisher's exact test with Benjamini & Hochberg method.

名のみであった。くしゃみ、咳嗽、悪心等の比較的低度の症状に対しては1+の経過観察、あるいは2+に相当するH₁あるいはH₂受容体拮抗薬やステロイド製剤の投与が行われていた。顔面紅潮、膨隆疹等の中等度症状には2+のH₁あるいはH₂受容体拮抗薬やステロイド製剤の投与が行われていた。血圧低下や全身熱感、意識消失の重症例では大半にさらに輸液、アドレナリン、酸素の投与等の処置が行われ、3+の入院措置がとられていた。

2. 製剤別の水分摂取による影響 製剤別の水分摂取推奨前1年間及び推奨後2年間におけるアレルギー様症状の有害事象発現率をTable 1に示す。イオパミロン 370 においては推奨前の0.46% (11件) から、推奨後1年目及び2年目に0.12% (3件) 及び0.05% (1件) にともに有意に低下していた ($p < 0.05$)。オプチレイ 320 においては、推奨前の発現率は1.16% (10件) であったが、推奨後の発現率は、1年目及び2年目において、それぞれ0.23% (2件) 及び0.15% (1件) と有意に低下していた ($p < 0.05$)。他の製剤については、発現率は水分摂取推奨前後とも、ほぼ1%以下で有意差は認められなかった。また、すべての製剤についての総有害事象の発現率は推奨前の0.49% (82件) から、推奨後1年目には0.26% (44件) の約1/2に有意に低下し ($p < 0.01$)、推奨後2年目には0.20% (30件) と、さらに有意に低下していた ($p < 0.001$)。

3. 季節による影響 アレルギー様症状の有害事象発現率を冬季及び夏季の季節間で比較した結果をFig. 2に示す。水分摂取推奨前は、2011年の冬

季が0.28%に対して夏季は0.84%、2012年の冬季0.32%に対して夏季が0.74%と、とも冬季に比べて夏季の発現率が2倍以上有意に高かった。一方、推奨後の2013年は夏季の発現率が0.31%と過去2年間の1/2以下に減少し、冬季の0.38%との間に有意差は認められなかった。また、2013年の冬季においては、全Gradeの発現率は推奨前と変化はないものの、2+の割合が減少しており、1+の全体の発現件数に対する割合は、2011年度冬季18.2%に比べて、2012年度46.2%、2013年度66.7%と有意に増加していた。さらに、2014年の冬季と夏季の発現率はそれぞれ0.14%及び0.19%であり、2013年度と比較してともに半分程度に減少した。さらに2014年度の調査時期には3+の報告はなく、全Gradeの発現率においても冬季と夏季で有意差は認められなかった。

4. アレルギー様症状及び患者背景の比較 水分摂取推奨前1年間にインシデント報告された82症例と、推奨後2年間に報告された74症例におけるアレルギー様症状の詳細とその件数をTable 2に示す。なお、同一患者において複数症状の報告があった場合には、各症状について集計した。皮膚・粘膜症状は総使用件数に対する推奨前の発現率0.25%に対して、推奨後は0.16%に有意に低下した ($p < 0.05$)。消化器症状は0.13%から0.031%、呼吸器症状は0.24%から0.082%と発現率は有意かつ顕著に低下した ($p < 0.0001$)。その他、循環器症状や神経症状、アナフィラキシーショックの報告もあったが、発現率はいずれも0.05%以下と低く、

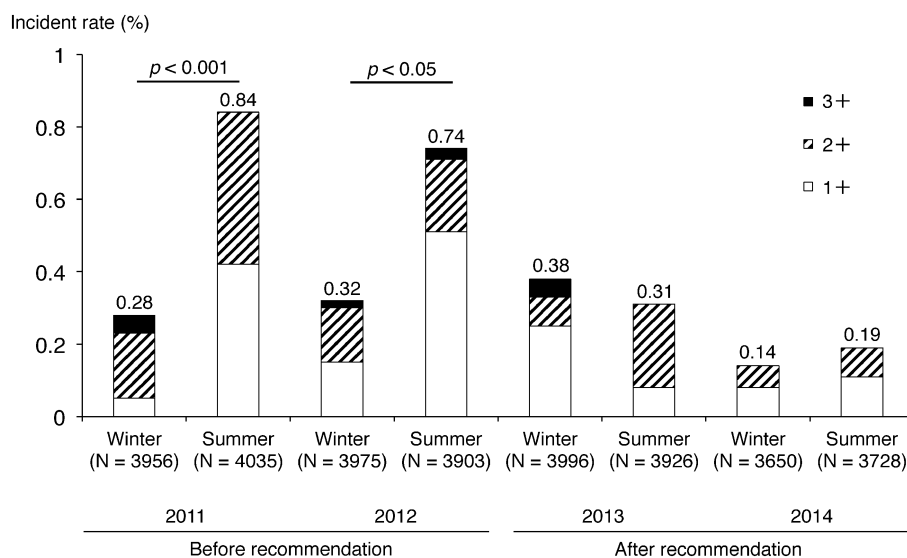


Fig. 2. Comparison of Allergy-like Events Associated with Iodine Contrast Agents between Winter and Summer

Water intake was recommended in September 2012. Winter and summer represent from January to March and from July to September, respectively, each year. Incident rate was calculated by allergy-like events with all grades divided by total use in the same period. p value was obtained by using the Fisher's exact test.

水分摂取推奨前後で有意差は認められなかった。

Table 3 には、水分摂取推奨前 1 年間及び推奨後 2 年間に於いてアレルギー様症状が報告された患者の背景を示す。推奨前後で 1 例ずつインシデント報告に患者 ID の記載がなかったため、患者背景の調査からは除外した。男女比、年齢、体重、腎機能、ヨード造影剤使用歴の有無、アレルギー歴の有無等に水分摂取推奨前後間で有意差はなかった。

考 察

ヨード造影剤は画像診断において画期的な役割を担っているが、有害反応を引き起こす可能性が一般の薬剤に比べて高い。当院では造影剤腎症の予防対策として、腎機能別に輸液や飲水に関する院内マニュアルを使用している。今回の院内インシデント報告を基にした調査の結果、造影剤腎症予防を目的に推奨している水分摂取が、アレルギー様症状の予防に対しても有用である可能性が示唆され、その効果は夏季に顕著で、特に呼吸器系及び消化器系有害反応の予防に有用であると考えられた。

水分摂取推奨前のアレルギー様症状報告数は各月で変動はあったものの、夏季に報告数は多かった。しかし、院内で水分摂取が推奨された 2012 年 9 月を境に報告数は有意に減少し、季節による影響も消失した。アレルギー様症状の発現が夏季に多い要因の 1 つとして脱水が挙げられ、脱水状態がヨード造

影剤の排泄遅延を惹起するとともに、造影剤の浸透圧や粘稠度を高めることで血管内皮へのストレスを増加させることが考えられる。したがって今回の積極的な水分摂取による脱水予防は、特に水分不足に陥り易い夏季のアレルギー様症状の予防に有効であったと考えられる。また、すべての調査対象医薬品において、水分摂取推奨後 1 年目（2012 年 10 月から 2013 年 9 月まで）と比較し、2 年目（2013 年 10 月から 2014 年 9 月まで）にアレルギー様症状の発現率がさらに減少傾向を示した。この原因として、2013 年 11 月に「造影剤腎症予防対策（第 1.0 版）」において腎機能別に輸液や飲水に関するフローチャートが作成され、2014 年 3 月に院内で造影剤腎症予防に関する医療安全管理講習を実施したことが考えられる。普段、造影剤に直接係わる医療従事者は限られてくる。医療安全管理講習によって部署によらず飲水の重要性を周知でき、アレルギー様症状の発現率の減少に寄与したことが推察される。

インシデント報告のあった患者を対象にアレルギー様症状別の調査を行ったところ、水分摂取推奨前には皮膚・粘膜症状と呼吸器症状の発現率がそれぞれ 0.25% 程度と高く、ついで消化器症状 (0.13%) が多かった。水分摂取推奨後には、皮膚・粘膜症状の発現率は 0.16% と推奨前と比較し有意に低下したが ($p < 0.05$)、特に呼吸器症状 (0.082%) や消化器系症状 (0.031%) が顕著に低下していた ($p <$

Table 2. Comparison of Clinical Manifestations of Allergy-like Events before and after the Recommendation of Water Intake

Organ system	Before recommendation: <i>n</i> (incident; %) ^a	After recommendation: <i>n</i> (incident; %) ^a	<i>p</i> value
All	82 (0.49)	74 (0.23)	<0.0001
Cutaneous and mucosa	43 (0.25)	51 (0.16)	<0.05
Urticaria and skin rash	29	38	—
Pruritus	23	28	—
Erythema and flare	23	22	—
Hyperemia	2	0	—
Gastrointestinal	21 (0.13)	10 (0.031)	<0.0001
Nausea	17	8	—
Vomiting	7	3	—
Respiratory	39 (0.24)	26 (0.082)	<0.0001
Laryngeal edema	17	10	—
Sneezing	16	14	—
Coughing	7	5	—
Nasal congestion	4	7	—
Dyspnea	6	2	—
Hoarseness	1	1	—
Cardiovascular	7 (0.042)	6 (0.019)	0.14
Hypotension	7	5	—
Fever	1	1	—
Sweat	1	1	—
Neuropsychiatric	7 (0.042)	8 (0.025)	0.31
Numbness	3	1	—
Depressed level of consciousness/unconsciousness	1	6	—
Malaise	2	1	—
Dizziness	2	0	—
Incontinence	0	1	—
Anaphylactic shock	5 (0.030)	5 (0.016)	0.29

Before and after recommendation periods were 2011.10–2012.9 and 2012.10–2014.9, respectively, and multiple symptoms were counted in each patient. ^a Each incident rate (%) was calculated by the number of patients (*n*) divided by the total use of iodine contrast agents in each period (16574 before the recommendation or 31869 after the recommendation) multiplied by 100. *p* value was obtained by using the chi-square test.

0.0001). その他、循環器症状や神経症状、アナフィラキシーショックの報告もあったが、発現率はいずれも 0.05% 以下と低く、水分摂取推奨前後で有意差は認められなかった。したがって、積極的な飲水は、特に呼吸器及び消化器症状の予防に有効であることが示唆された。上気道の脱水状態は好酸球からの炎症性メディエータの遊離に関与するとの報告や、⁶⁾ 造影剤などの高浸透圧性溶液は、好塩基球からのヒスタミンの遊離の引き金になるとの報告も

Table 3. Characteristics of Patients Having Allergy-like Events before and after the Recommendation of Water Intake

	Before recommendation: <i>n</i> (81) ^a	After recommendation: <i>n</i> (73) ^a	<i>p</i> value
Male/Female	40/41	41/32	0.42
Age (years)	56.9 ± 19.4	61.8 ± 15.0	0.080
Body weight (kg)	58.2 ± 14.8 (<i>n</i> = 78) ^b	55.9 ± 10.8 (<i>n</i> = 72) ^b	0.29
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	77.6 ± 25.4 (<i>n</i> = 78) ^b	77.7 ± 21.4 (<i>n</i> = 72) ^b	0.97
History of use of iodine contrast agents (Yes/No)	56/25	48/25	0.73
Allergic predisposition ^c (Yes/No)	30/51	26/47	0.87
Iodine contrast agents	8	6	—
Medications	7	4	—
Asthma	1	3	—
Others (atopic status, foods, and pollinosis, etc.)	22	18	—

Before and after recommendation were 2011.10–2012.9 and 2012.10–2014.9, respectively. Each value shows the number of patients or Mean ± S.D. ^a The characteristics of two patient before and after the recommendation each were not examined because of a lack of patient ID in the incident report. ^b Data was not obtained from three and one patients before and after the recommendation, respectively. ^c Multiple predispositions were counted in each patient. *p* value was obtained by using the unpaired *t*-test with or without Welch's correlation or the Fisher's exact test.

ある。⁷⁾ 上述したように、推奨前に多かった夏季のアレルギー様症状が水分摂取推奨後に減少した結果とも合わせて考えると、積極的な飲水は上気道の乾燥状態を改善させるとともに、造影剤の浸透圧を低下させる方向に働くことから、一因として呼吸器や消化器での炎症性メディエータの遊離を抑制し、これら組織での有害反応を特に低下させたと考えられる。

一方、予期せぬ血圧低下や意識消失、アナフィラキシーショック等の重篤な症状に対して、水分摂取による予防効果はあまり期待できないため、輸液やアドレナリン、酸素等を検査室に常備する重要性は高く、緊急時に備えて配置しておくべき緊急一次治療のための選択薬としても挙げられている。⁸⁾ さらに、今回のインシデント報告では少なかったが、遅発性アレルギーも一定数存在すると報告されている。²⁾ しかし、遅発性アレルギーではアレルギー発現までに数日を要するため、造影剤との関連性が不明確である場合もある。非イオン性低浸透圧造影剤の有害反応発現率としては、Katayama らが 3%,²⁾ Wolf らが 0.69% と報告しており、⁹⁾ 本調査でのアレ

アレルギー様症状の発現率は、水分摂取推奨前の1年間で0.49%、推奨後2年間で0.23%とWolfらの値と比べても若干低目である。その理由として、本調査は自発的なインシデント報告を基にした結果であり、有害反応の発現の有無を積極的に介入して調査した結果ではないことが挙げられる。そのため、熱感等の軽微な有害反応では、患者から訴えがないケースや観察者の見逃しなどが多く存在したと思われる。また、外来で起こった遅発性アレルギーを含んでないことに起因する可能性もある。当院放射線診断科マニュアルによれば、造影剤アレルギーのある患者に対する造影検査は禁忌であるが、依頼医が特別な同意書を取得し依頼医や外来医長が同伴する場合は、軽度な場合に限り前処置薬を用いて例外的に造影検査を施行する場合がある。したがって、造影剤再投与時に異なる造影剤が使用されることで、アレルギー発現が回避されている可能性もある。しかし、頻回の造影剤使用がアナフィラキシーを含む過敏症を引き起こすとの報告^{10,11)}や、造影剤による副作用歴がリスク因子となるとの報告¹²⁾もあり、造影剤の種類の変更がアレルギー発現の回避になるか否かは明確にはなっていない。さらに、高濃度の造影剤では、温めて使用することにより有害反応の発現率が低下するとの報告もあり、¹³⁾ 加温によるアレルギー発現率の低下効果も今後期待される。

本研究は、3年9ヵ月にわたって単一大学病院で非イオン性ヨード造影剤を投与した延べ約60000名を母数とした有害事象報告の解析であるという点で意義深い。一方で、院内のインシデント報告に基づく調査であることから、かならずしもアレルギー様症状を示した全症例を抽出できていない可能性や、造影剤を投与された全患者背景の調査ができていないことが研究の限界として挙げられる。本院では、有害事象が発現した場合にはすべて報告することとなっており、院内の全インシデント報告数は、2011年8827件、2012年9915件、2013年9296件、2014年9881件となっている。2013年や2014年の報告数は2011年に比べてむしろ増加傾向を示していることから、本研究結果で示した造影剤による有害事象報告件数の減少は、人為的なインシデント報告数の減少とは考え難い。さらに、アレルギー様症状を呈した患者の背景は、水分摂取推奨前後で男女比、年齢、体重、腎機能、ヨード造影剤投与歴の有無、

アレルギー歴の有無等に有意差が認められなかったことから、両調査期間での患者背景の相違が結果に影響した可能性は低いと考えられ、水分摂取がヨード造影剤のアレルギー様症状の有害事象発現の低下に関与していることが強く示唆される。今後、飲水の有無や摂取量がアレルギー様症状の発現や腎機能に与える影響についてプロスペクティブな調査を行うとともに、飲水がアレルギー様症状を予防するメカニズムの詳細についても検討する必要があると考える。

以上、院内インシデント報告を基に調査した結果、積極的な水分摂取はヨード造影剤による呼吸器及び消化器系有害反応の予防に有用で、その予防効果は夏季に顕著であることが示唆された。

利益相反 開示すべき利益相反はない

REFERENCES

- 1) Barrett B. J., Carlisle E. J., *Radiology*, **188**, 171-178 (1993).
- 2) Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T., Takashima T., Seez P., Matsuura K., *Radiology*, **175**, 621-628 (1990).
- 3) Iopamiron Inj. 150, 300, 370 package insert (16th ed.), July 2014, Bayer.
- 4) “Guidelines about the Iodine Contrast Agents Use in the Renal Damage Patient,” ed. by Japanese Society of Nephrology, Japan Radiological Society, Japanese Circulation Society, Tokyo Igakusha, Tokyo, 2012.
- 5) Brar S. S., Aharonian V., Mansukhani P., Moore N., Shen A. Y., Jorgensen M., Dua A., Short L., Kane K., *Lancet*, **383**, 1814-1823 (2014).
- 6) Moloney E. D., Griffin S., Burke C. M., Poulter L. W., O’Sullivan S., *Respir. Med.*, **97**, 928-932 (2003).
- 7) Findlay S. R., Dvorak A. M., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M., *J. Clin. Invest.*, **67**, 1604-1613 (1981).
- 8) European Society of Urogenital Radiology (ESUR). “ESUR Guidelines on Contrast Media version 8.1.”: <http://www.esur.org/guidelines/en/index.php#b>, cited 12 March, 2015.
- 9) Wolf G. L., Arenson R. L., Cross A. P., *Am.*

- J. Roentgenol.*, **152**, 939–944 (1989).
- 10) Kim M. H., Lee S. Y., Lee S. E., Yang M. S., Jung J. W., Park C. M., Lee W., Cho S. H., Kang H. R., *PLoS One*, **9**, e100154 (2014).
- 11) Fujiwara N., Tateishi R., Akahane M., Taguri T., Minami T., Mikami S., Sato M., Uchino K., Enooku K., Kondo Y., Asaoka Y., Yamashiki N., Goto T., Shiina S., Yoshida H., Ohtomo K., Koike K., *PLoS One*, **8**, e93340 (2013).
- 12) Pradubpongsa P., Dhana N., Jongjarearnprasert K., Janpanich S., Thongngarm T., *Asian Pac. Allergy Immunol.*, **31**, 299–306 (2013).
- 13) Davenport M. S., Wang C. L., Bashir M. R., Neville A. M., Paulson E. K., *Radiology*, **262**, 475–484 (2012).