

## 造影剤その副作用のメカニズム

高橋 保幸

温和会 中山記念病院 CTスキャナー室 診療放射線技師

**Key words:** osmotic pressure, dehydration, anaphylactic shock, anaphylactoid reaction

**Summary:** With the use of the nonion nature contrast medium, the occurrence of the side effect decreased substantially. However, the side effect symptom sometimes appears in the nonion nature contrast medium. Several years ago the production company stopped the production because there is not the usefulness of a test ampoule. The occurrence cause of the side effect of the nonion nature contrast medium is indistinct even now. Thereupon, we checked the common points of several sickness that are prohibiting the contrast medium use. As a result, we obtained the cause of the occurrence of the side effect.

## 要旨

1975年以前のイオン性造影剤が主であった時代から、非イオン性造影剤の使用が主となった現在、副作用の発生率は激減した。しかし、いまだに副作用と思える症状が出現している。

数年前、テストアンプルの有用性はないとされ、その添付が中止されたが、いったい何を原因として、副作用の出現をまねに見るのか、不明な点を残している。そこで今回、当院での過去の検査記録を再調査し、そのメカニズムについて検討した。ただし、若干の推論も含まれていることを断っておく。

## [添付文書（文献）の解釈]

表1は造影剤の添付文書（文献）の主要構成文を列挙したもののだが、この文面の解釈、およびこれらの病態の生理学的共通点を調べてみた。

表1 添付文書の主要構成文

原則禁忌
1. 褐色細胞腫のある患者
2. 多発性骨髄腫の患者
3. マクログロブリン血症の患者
4. テタニー（低Ca血症）のある患者
5. 糖尿病のある患者
6. 気管支喘息のある患者
7. 急性膵炎の患者
8. 重篤な心障害のある患者
9. 重篤な肝障害のある患者
10. 重篤な腎障害のある患者

Department of Radiology, Nakayama Memorial Hospital: Y. Takahashi

投稿受付：平成16年10月22日

最終稿受理：平成17年3月4日

別刷請求先：愛媛県今治市南宝来町2-2-5（〒794-0043）

温和会 中山記念病院 CTスキャナー室

高橋 保幸

## (1) 褐色細胞腫の患者の病態

カテコールアミンの過剰分泌が高血圧を誘発し、心機能・腎機能に障害をきたしやすい。また、肝臓からの糖放出の増加によって、高血糖状態、慢性的な脱水状態になりやすい。高浸透圧性の造影剤の投与は、全身状態をさらに悪化させる原因となる。

## (2) 多発性骨髄腫の患者の病態

高Ca血症を原因とした多尿による脱水状態にあることが多い。造影剤は高浸透圧性であるため、さらに脱水状態を助長し、その状態が持続すると心不全・腎不全を招くことになる。

## (3) マクログロブリン血症の病態

血清蛋白の一種であるマクログロブリンの増加が、血液の粘稠度を上昇させ、循環障害および腎機能低下を招く。造影剤はもちろん高い粘稠度を有するので、さらに症状を悪化させることになる。なお、造影剤は同時に高浸透圧性ももつので、極度の脱水を合併しているならば、さらに腎機能を悪化させることになる。

## (4) テタニー（低Ca血症）の患者の病態

低アルブミン血症を原因とすることが多く、その結果、低血圧・不整脈・浮腫・脱水等が誘発される。なお、これらは一般に低栄養状態を示すもので、これらを原因として、腎機能の低下を招き、重篤な状態では

腎不全・心不全に陥ることがある。

(5) 糖尿病の患者の病態

高血糖状態は、血管内が高浸透圧性となっており、腎機能や循環機能の低下その他、さまざまな病態が潜在している。そこに高浸透圧性の造影剤を投与することは、慎重に判断されなければならない。ただし、血糖値が安定しており、脱水状態を回避しているならば、造影剤の慎重な投与は可能である。

(6) 気管支喘息のある患者

いわゆるアレルギー性の疾患であり、気管支壁の肥厚性変化を有しているため、高浸透圧性の造影剤は末梢の肺動脈を拡張し、迷走神経反射によって気管支腔をさらに狭小化し、呼吸困難を誘発することになる。従来、造影剤投与でアレルギー反応によるアナフィラキシーショックが出現するとされていたが、今日においては非イオン性造影剤に関して、抗原抗体反応、つまりアレルギー反応は認められないという結論に至っている。

しかし、別の作用機序によって同様の症状（アナフィラキシー様症状）が出現し、呼吸不全、心不全、さらに腎不全へと進行するため、絶対禁忌としたほうが無難である。なお、図1および図2を参考にしてほしい。

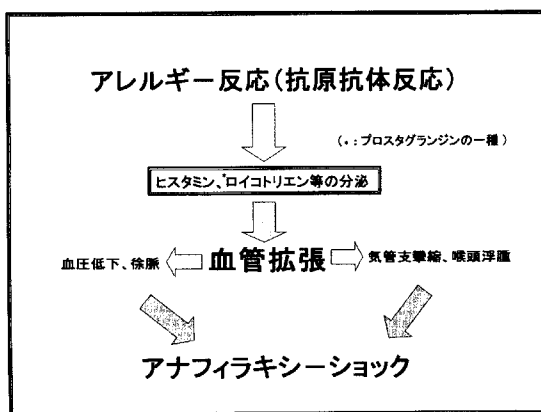


図1 アレルギー反応の生理的变化

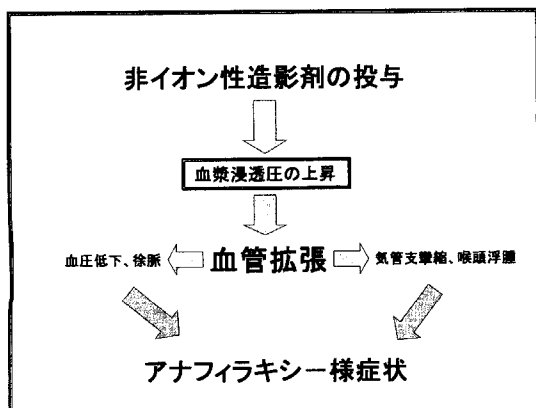


図2 造影剤投与後の生理的变化

(7) 急性膵炎の患者の病態

重症化においては胸水・腹水が出現し、とくに膵壊死状態になると、これらの大量の滲出液による脱水、さらに多臓器不全、DICへと進展することがある。ただし軽症例では、慎重な投与のもとに造影CTを実施することは、確定診断のためにも必要である。

(8) その他

心不全・腎不全については禁忌とすべきであるが、肝不全においては、大量の腹水による脱水、腎機能障害および心機能の低下を認めなければ、慎重に造影剤を投与することは可能と考える。

[防止対策]

1. 腎機能低下の有無を事前に把握しておく。
2. 心電図・血圧のチェックを行っておく。
3. 脱水があれば改善しておく。とくに長期絶食患者は脱水傾向にあり、また高齢者は慢性的な脱水が潜在していることが多いため、注意が必要である。
4. 検査終了後においても再度血圧・脈拍等の測定を実施し、尿量の低下があれば、リンゲル液等にて体液を補給して利尿を促進することが必要である。
5. 高粘稠度造影剤は、循環流速を低下させ、毛細管での塞栓を引き起こす可能性があるため、加温して用いる必要がある。

表2に当院における過去8年間の副作用と思われる症状の発生頻度を、また図3には副作用防止対策の経緯、およびその一例をグラフで示す。

[考察およびまとめ]

1. 非イオン性造影剤によるアレルギー反応の出現は否定できるとしてよい。
2. 血管内浸透圧の上昇は、体液のバランスを乱し、循環機能を悪化させる原因となる。
3. ヨード過敏症（正しくは化学物質過敏症）は、上記のメカニズムとは関係をもたないが、出現する症状が発疹等、アレルギー症状に類似しているため、問診時の慎重な判断が重要である。

つまり、ヨード剤は強い殺菌力を有しており、血管内での動向は人体にとって不利に働く。長時間の血管内停滞は、血管内壁および血球にダメージをあたえることとなる。唯一対策となるのは、迅速な利尿促進のための事後処置である。しかし、ヨードに過敏かどうかの判断はきわめて困難で、今後の大きな課題として残っている。

つまりヨード過敏症は、投与量とあまり関係をもた

表2 副作用の出現

ヘリカルCTの導入 1996年9月	年間総造影件数	嘔気、嘔吐	発疹、蕁麻疹	アナフィラキシ、様症状	血圧低下	徐脈又は頻脈	上室性期外収縮	心室性期外収縮	咽喉頭不快感	呼吸困難	腹痛	血管痛	遅発性副作用
1997年	216件		1		52	52	52	21	1			5	
1998年	178件		3	(1)	34	34	34	32	1	1		8	(1)
1999年	175件				44	44	44	16	1			3	
2000年	146件				18	18	18	9				7	
2001年	172件				12	12	12	11				8	
2002年	147件				3	3	3	20				5	
2003年 (健保本人が3割負担となる)	78件				1	1	1	1				1	
2004年	95件				1	1	1	1				1	
総計	1,027件												

2000年より検査の前後処置を改善

(1)は推測の範囲内で不確実

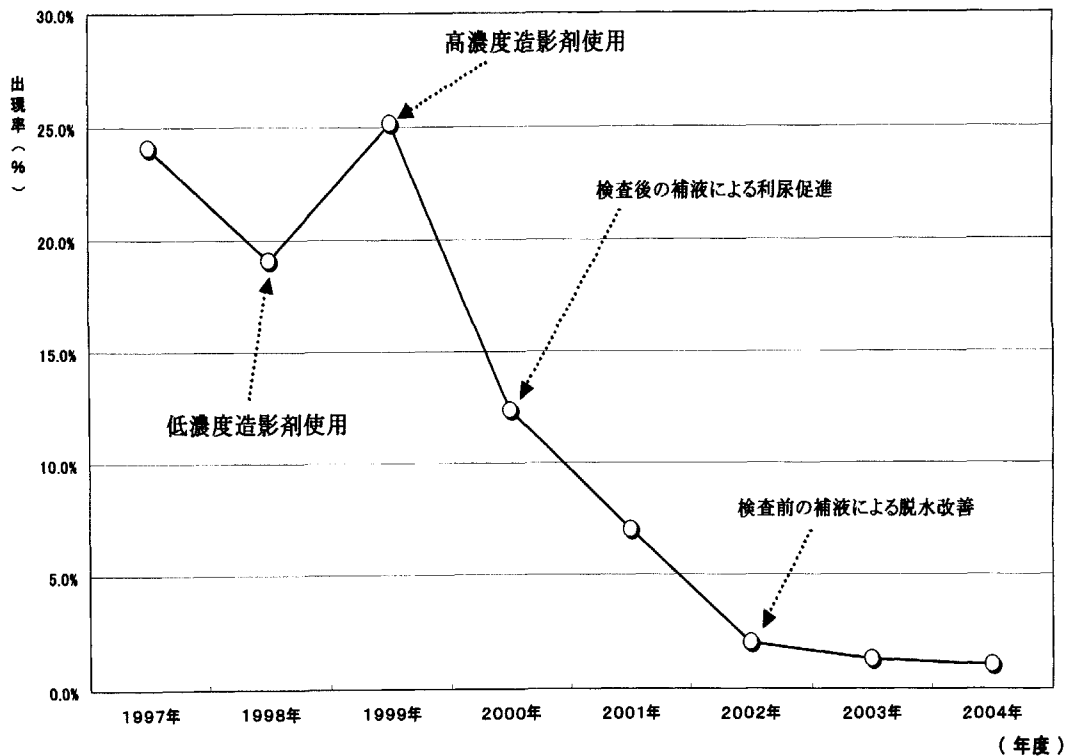


図3 副作用（とくに血圧低下）の出現

ず、これがテストアンプル廃止論の根拠ともなったわけだが、もともとこの投与方法切り替えはヨード過敏症患者が二重の危険をこうむる事態を回避することが目的で、けっして非イオン性ヨード剤がそれだけ安全だからというわけではない。

また、遅発性副作用の出現が造影剤の高浸透圧性を原因とするのか、化学物質過敏症を原因とするのか、その結論は出ていないが、体外への排泄を迅速に行うことは、どちらの要因に対しても効果が期待できる、現時点でもっとも有効な対策法であると考えられる。われわれも過去において、非アレルギー患者の蕁麻疹発症を数例経験しているが、原因不明のままであった記憶がある。参考として図4を一読してほしい。

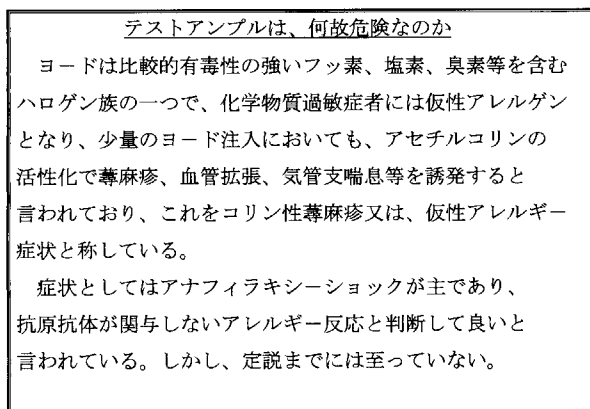


図4 ヨードの仮性アレルギー説

## [おわりに]

造影剤とは、原子番号の違いによるヨード吸収の差を利用して、目的とする臓器または組織を表現するものである。つまり、医薬品として扱われてはいるが、その薬理作用ではなく、原子物理学的作用を利用しているにすぎない。つまり、一般に副作用と称しているが、それは実は主作用とすべきであって、本来の薬理作用なのである。したがって、高浸透圧性の注射剤であることを認識したうえで、すみやかに血管内を等浸透圧化することを心がけなければならない。

このことは遅発性の副作用の出現に関係していると考えられる。脱水状態の蔓延により利尿が阻害され、造影剤が体外へ排泄されず、再循環を繰り返すことにより、血管内外の水分バランスが徐々に悪化し、腎不全・心不全等を誘発するのだと考えられる。

過去におけるイオン性の造影剤は、現在の非イオン性より浸透圧が2倍から3倍程度高く、一般にいう副作用は、現在と比較して多発していたように記憶している。非イオン性造影剤の出現によって、その副作用は激減したが、それでもなお、生理的食塩水の2倍以上の浸透圧は有している。製造者側のさらなる努力を

願いつつ、この稿を終えることとする。

最後に、この結論に至るまで著者が仰いだ、当院の救急担当医師の方々、放射線室担当看護師の方々のご協力に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) 小林国男：ショック、『標準救急医学』，145-160，医学書院，1995.
- 2) 和田泰三：高齢者への輸液、『救急医学』24(8)，922-926，へるす出版，2000.
- 3) 大石泰男：アナフィラキシーショック、『救急医学』23(10)，1468-1471，へるす出版，1999.
- 4) 平間久雄：救急患者の体液管理、『Emergency Nursing』，165-172，メディカ出版，1999.
- 5) 堀進悟：知っておくべき救急疾患100、『診断と治療』85(Suppl.)，97-105，診断と治療社，1997.
- 6) 宮内輝幸：造影剤の副作用発生機序、『造影検査実践マニュアル』，143-156，医科学出版社，1994.
- 7) 吉川公彦：『造影剤副作用対策ハンドブック』，24-31，第一製薬，2002.