



Title	iotrolanの関節造影剤としての実験的評価-iotrolanによるウサギ膝関節造影-
Author(s)	宮澤, 友明; 中川, 英彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(11), p. 1381-1386
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/14765">https://hdl.handle.net/11094/14765</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## iotrolan の関節造影剤としての実験的評価

—iotrolan によるウサギ膝関節造影—

日本シェーリング（株），生物研究グループ

宮澤友明 中川英彦

（平成2年6月1日受付特別掲載）

（平成2年8月29日最終原稿受付）

### Experimental Evaluation of Iotrolan as an Arthrographic Contrast Medium —Knee Arthrography with Iotrolan in Rabbits—

Tomoaki Miyazawa and Hidehiko Nakagawa

Biological Research Group, Nihon Schering K.K.

Research Code No. : 502

Key Words : Iotrolan, Arthrography, Rabbit

Authors evaluated the efficacy and tolerability of iotrolan, a nonionic dimeric contrast medium used for myelography, as an arthrographic contrast medium in comparison with meglumine/sodium diatrizoate and iopamidol in rabbit. Iotrolan (Isovist<sup>®</sup>, 300 mgI/ml) was injected in one knee joint and diatrizoate (Urografin<sup>®</sup>, 292 mgI/ml) or iopamidol (Iopamiron<sup>®</sup>, 300 mgI/ml) in the other at a dose of 1.5 ml/knee. Knee arthrograms were taken 2, 5, 10, 20, 30, 45 and 60 min after injection. Contrast density was determined by measuring the transmission density in the supra-patellar bursa with an image analysis system. The anterior displacement of the patellar from the femur was measured as an indicator of hydrarthrosis. Contrast duration in the supra-patellar bursa was longer with iotrolan than with diatrizoate and iopamidol. Hydrarthrosis was less pronounced with iotrolan than with diatrizoate and iopamidol. These results suggest that iotrolan has the advantage over existing contrast media for arthrography with respect to the efficacy and tolerability.

### 緒 言

従来関節造影にはイオン性造影剤が使用されてきたが、投与後の造影能の急速な低下が問題とされ<sup>1)~4)</sup>、また関節腔への投与で関節腔の容積が増加することが報告されている<sup>1)3)</sup>。これらの原因の一つとして、製剤の浸透圧効果により関節腔内へ水が移動し造影剤の関節滑膜から吸収が促進されるためであると考えられている。

既に脳脊髄造影に使用されている非イオン性二量体造影剤の iotrolan (イソビスト<sup>®</sup>) は300mgI/ml でも血液とほぼ等張であるため、関節造影において既存の造影剤より造影能が持続し、また関節

腔膨張による負担も少ないことが期待される。

本実験では iotrolan の関節造影剤としての有用性を調べるために、iopamidol (イオパミロン<sup>®</sup> 300) および関節造影剤としても使用される sodium /meglumine diatrizoate (ウログラフィン<sup>®</sup>60%) を対照薬に選び、ウサギの膝関節造影により造影能と関節腔容積に対する影響の比較を行った。

### 実験材料および実験方法

#### 実験材料

動物は日本白色種ウサギ（雄、3.0～3.4kg、日本ケアリー）を用いた。ウサギは恒温(22±2℃)、恒湿(55±5%)、照明時間7:00～19:00の条件

下で1週間以上予備飼育後、実験に供した。

iotrolanは試験用溶液(300mgI/ml, Lot No. 82312, 西ドイツシエーリング)を使用した。対照薬として iopamidol(300mgI/ml, イオパミロン<sup>R</sup> 300, Lot No. 64013, 日本シエーリング)とsodium/meglumine diatrizoate(292mgI/ml, ウログラフィン<sup>R</sup>60%, Lot No. 53054, 日本シエーリング)を使用した。

### 実験方法

はじめに、iotrolanを用いて膝関節造影の用量決定試験を行った。

ウサギを sodium pentobarbital(60mg/kg, i.v.)で麻酔し、造影剤投与前に横臥位で後肢膝関節をX線装置(日立メディコ)を用いて撮影した(撮影条件: 46kV, 160mA, 0.016s)。関節腔内への造影剤の投与は、膝を屈曲させて膝靱帯の中央部を25Gの注射針で穿刺することにより行った。iotrolanを1.0, 1.5あるいは2.0ml/kneeの用量で右あるいは左の後肢膝関節腔内に投与し、関節腔内に造影剤を均等に分布させるために膝を4~5回軽く屈伸させたのち、投与10, 20, 30, 45および60分後に関節造影を行った(n=4)。撮影したフィルムをもとにJohansenらの方法<sup>1)</sup>に従って造影能の評価を行った。評価に当たっては、フィルム上の膝蓋上包の光透過度を画像解析装置(RAS, Amersham)を用いて定量化した。すなわち、画像解析装置の光源上に各フィルムを置き、膝蓋上包の部位を通過する光量を測定して透過度として表した。この際、光源上にフィルムを置かない場合を透過度100%とした。なお、フィルムのバックグラウンド値として大腿骨部の光透過度を同様に測定したが、バックグラウンドの差は無視できるほどに小さかった。

結果に示したように、上の3用量から1.5mlを選んで造影剤の比較を行った。ウサギを麻酔してそれぞれの造影剤投与前に撮影を行った後、一方の関節腔内にiotrolanを、他方にiopamidolあるいはsodium/meglumine diatrizoate(以下diatrizoate)をそれぞれ1.5mlずつ投与して膝を4~5回軽く屈伸させたのち、投与2, 5, 10, 20, 30, 45および60分後に関節造影を行った(n=6)。

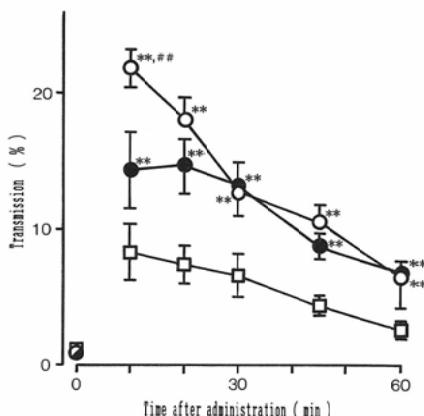


Fig. 1 Changes in transmission density in the supra-patellar bursa after injection of iotrolan at doses of 1.0ml/knee (□), 1.5ml/knee (●) and 2.0ml/knee (○) in rabbits. The supra-patellar bursa was indicated by asterisk in Fig. 2. Values are given as the mean  $\pm$  S.D. (n=4). \*\*; p<0.01, compared with 1.0ml/knee, ##; p<0.01, compared with 1.5ml/knee by Tukey's test.

上と同様に造影能を評価するのに加えて、各造影投与後の関節腔容積の変化を調べるために、Johansenらの方法<sup>1)</sup>に従ってフィルム上の膝蓋骨と大腿骨間の距離を測定した。

結果は平均値土標準偏差で表した。有意差検定は、iotrolanの用量決定試験についてはTukey's testを、他剤との比較試験についてはStudent's t-testを用いた。

### 実験結果

iotrolanを1.0, 1.5あるいは2.0mlの用量で膝関節腔内に投与した後の膝蓋上包における造影能の経時的变化を、透過度の変化としてFig. 1に示した。3用量とも経時的に造影能が低下したが、iotrolanの1.5mlおよび2.0ml投与群での造影能は、いずれの時間においても1.0ml投与群に比べて高かった(p<0.01)。1.5ml投与群と2.0ml投与群については、投与後10分でのみ後者で高い造影能が得られた(s<0.01)が、投与後20分から60分にかけては差は認められなかった。以上の結果より、用量がより少ない1.5mlを選んで多剤との比較を行った。

diatrizoate投与群では、iotrolan投与群に比べ

て膝蓋上包の造影能はより速やかに低下した (Fig. 2, Fig. 3). 造影剤投与後 5 分すでに両群間に差が認められ、20 分以降もその差は持続した ( $p < 0.01$ ). 造影能の半減期は、diatrizoate 投与群の約 15 分に対して iotrolan 投与群では約 40 分で

あった. 関節腔容積の変化を、大腿骨と膝蓋骨間の距離の変化として Fig. 4 に示した. 関節腔の容積の増加は、diatrizoate 投与群では iotrolan 投与群に比べてより速やかに認められ、その程度も大きかった. 投与後 10 分すでに両群間で差が認め



①



②



③



④



⑤

⑥

Fig. 2 Rabbit knee arthrograms taken 10 and 30 min after injection of iotrolan (300mgI/ml), diatrizoate (292mgI/ml) and iopamidol (300mgI/ml) at a dose of 1.5ml/knee. Transmission density in the supra-patellar bursa (asterisk) was determined.

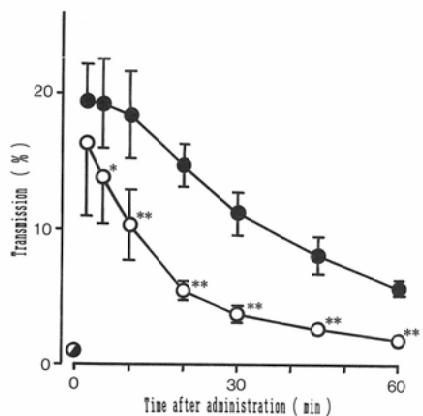


Fig. 3 Changes in transmission density in the supra-patellar bursa after injection of iotrolan (●) and diatrizoate (○) at a dose of 1.5ml/knee in rabbits. Values are given as the mean  $\pm$  S.D. ( $n=6$ ). \* ;  $p<0.05$ , \*\* ;  $p<0.01$ , compared with iotrolan by Student's t-test.

られ ( $p<0.05$ ), 20分後から30分後にかけてその差はより顕著であった ( $p<0.01$ )。diatrizoate 投与群の場合ほど明瞭ではないが, iotrolan 投与群

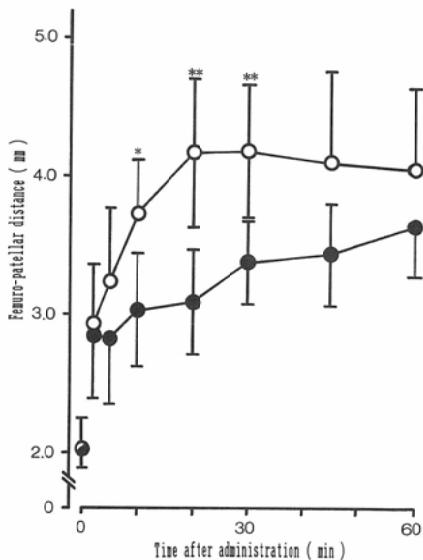


Fig. 4 Anterior displacement of the patellar from the femur after injection of iotrolan (●) and diatrizoate (○) at a dose of 1.5ml/knee in rabbits. Values are given as the mean  $\pm$  S.D. ( $n=6$ ). \* ;  $p<0.05$ , \*\* ;  $p<0.01$ , compared with iotrolan by Student's t-test.

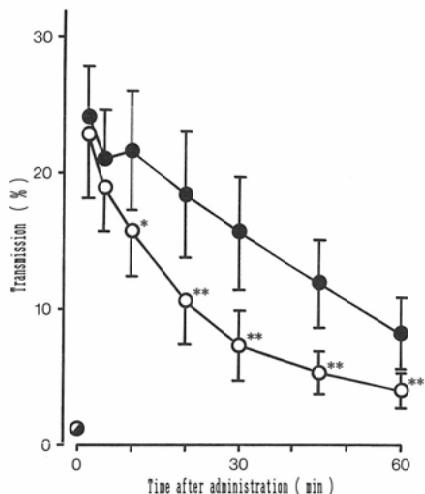


Fig. 5 Changes in transmission density in the supra-patellar bursa after injection of iotrolan (●) and iopamidol (○) at a dose of 1.5ml/knee in rabbits. Values are given as the mean  $\pm$  S.D. ( $n=6$ ). \* :  $p<0.05$ , \*\* :  $p<0.01$ , compared with iotrolan by Student's t-test.

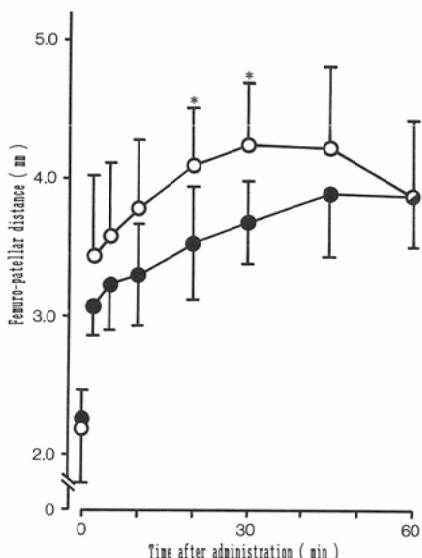


Fig. 6 Anterior displacement of the patellar from the femur after injection iotrolan (●) and iopamidol (○) at a dose of 1.5ml/knee in rabbits. Values are given as the mean  $\pm$  S.D. ( $n=6$ ). \* :  $p<0.05$ , compared with iotrolan by Student's t-test.

でも経時的に関節腔が膨張する傾向が認められた。

iopamidol 投与群の膝蓋上包における造影能の低下は iotrolan 投与群に比べてより速やかであり、投与10分後から60分後まで両群間で差 ( $p<0.05$ あるいは  $p<0.01$ ) が認められた (Fig. 2, Fig. 5)。造影能の半減期は、iopamidol 投与群では約20分、iotrolan 投与群では約45分であった。関節腔容積の増加は、投与直後から iotrolan 投与群に比べて iopamidol 投与群でより大きい傾向が認められ (Fig. 6)、投与20分後および30分後では両者の差は最も顕著であった ( $p<0.05$ )。しかし、iotrolan 投与群では関節腔容積は経時的に漸増する傾向にあり、投与後60分では iopamidol 投与群とほぼ同値を示した。

## 考 察

各造影剤の膝蓋上包における造影能の半減期は、diatrizoate では約15分、iopamidol では約20分であったのに対して、iotrolan では約40分と長く、iotrolan では造影能がより持続することが明らかとなった。また iotrolan では関節腔容積の増加も他の2剤に比べてより少なかった。

イオン性造影剤で造影能が急速に低下する原因として、造影剤の浸透圧効果で関節腔に水が導入されて吸収が促進されるためと考えられている。事実、meglumine iothalamate, sodium/meglumine diatrizoate, meglumine/calcium metrizoateなどのイオン性造影剤に比べて非イオン性の metrizamide ではより造影能が持続し、関節腔容積の変化も少ないことが明らかにされている<sup>1)</sup>。しかし、関節腔からの造影剤の消失には造影剤分子のサイズも大きく関与すると考えられている。イヌの関節造影を行い、イオン性単量体 (meglumine iothalamate)、イオン性二量体 (meglumine iocarmate) および非イオン性単量体 (metrizamide) の造影能と関節液量の変化を比較した実験において、カルボン酸残基を二つ持つイオン性二量体はイオン性単量体と同等の浸透圧効果を持つにもかかわらず、イオン性単量体や非イオン性単量体に比べてより造影能が持続することが認められた<sup>3)</sup>。しかし、関節液量は非イオン性単量

体に比べてイオン性二量体でむしろ増加した。

本実験において、透過圧濃度が大きく異なるにもかかわらず diatrizoate と iopamidol との間で関節腔からの消失半減期に大差がないことが示された。また iotrolan と iopamidol では、関節腔容積への影響に大差がないにもかかわらず半減期が iotrolan で約 2 倍長いことが示された。これらの結果、報告を総合すると、iotrolan で造影能が持続した原因には、浸透圧濃度が従来の造影剤より低いことに加えて、二量体という特徴が大きく関係していることが推測された。

iotrolan は 300mgI/ml で生体液とほぼ同等の浸透圧濃度を持つにもかかわらず、関節腔容積が経時的に増加する傾向が認められた。同様の現象は metrizamide においても認められており、いわゆる化学毒性の関与が示唆されている<sup>1)</sup>。本実験では iotrolan の関節局所における毒性についての検討は行っていないが、同じくウサギを用いた関節造影試験で、sodium/meglumine diatrizoate に比べて iotrolan では関節粘膜の刺激性がより低いことが明らかにされている<sup>5)</sup>。また臨床試験においても、関節投与後の副作用発現は iohexol に比べて iotrolan でより少ないことが報告されており<sup>6)</sup>、いずれも iotrolan の耐容性の高さを示している。

なお iotrolan をウサギ膝関節内に投与すると、投与直後から血中への移行が認められて 1 時間後には最高血中濃度に達し、6 時間後にはほとんど

が経腎的に排泄されることが確認されている（未発表）。

以上の結果から、iotrolan は既存のイオン性、非イオン性造影剤に比べてより優れた造影能を持ち、また関節局所での刺激性や関節腔膨張に基づく負担も少ないと考えられることから、関節造影剤として有用であると結論された。

本研究に協力していただいた当社研究グループ小澤正樹氏に感謝します。

#### 文 献

- 1) Johansen JG, Berner A: Arthrography with Amipaque (metrizamide) and other contrast media. Invest Radiol 11: 534—540, 1976
- 2) Hall FM: Epinephrine-enhanced knee arthrography. Radiology 111: 215—216, 1974
- 3) Katzberg RW, Burgener FA, Fischer HW: Evaluation of various contrast agents for improved arthrography. Invest Radiol 11: 528—533, 1976
- 4) Spataro RF, Katzberg RW, Burgener FA, et al: Epinephrine-enhanced knee arthrography. Invest Radiol 13: 286—290, 1978
- 5) Guerra J, Resnick D, Haghghi P, et al: Investigation of a new arthrographic contrast agent : Iotrol. Invest Radiol 19: 228—234, 1983
- 6) Schmidt M, Papassotiriou V: Arthrography with iotrolan: Double-blind comparison between nonionic, monomeric (iohexol) and nonionic, dimeric (iotrolan) contrast media. (In) Taenzer V, Wende S, ed : Recent Developments in Nonionic Contrast Media, p182—189, 1989, Georg Thieme Verlag, Stuttgart