

Title	水溶性ヨード造影剤(Ioxaglate)の圧-流量関係に及ぼす作用 カエル後肢灌流実験による解析
Author(s)	岡田, 進
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(8), p. 1034-1045
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16324
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

水溶性ヨード造影剤（Ioxaglate）の圧-流量関係に及ぼす作用

カエル後肢灌流実験による解析

日本医科大学第一病院放射線科

岡 田 進

（昭和61年11月25日受付）

（昭和61年12月23日最終原稿受付）

The Effect of Radiographic Contrast Media (Ioxaglate) on the Pressure-Flow Rate Relation of Erythrocyte Suspension A Quantitative Analysis from the Perfusion of Bullfrog's Hind Limbs

Susumu Okada

Nippon Medical School 1st Hospital, Department of Radiology

Research Code No. : 502

Key Words : Radiographic contrast media, Ioxaglate,
Red blood cell, Red cell deformability,
Pressure-flow rate relation

The effect of radiographic contrast media on blood flow through vascular network was investigated by measuring the pressure-flow rate relation of erythrocyte suspension, taking physical and physiological conditions such as osmolality into account. The perfusion of the bullfrog's hind limbs was made by means of vertical tube method (Nichol et al, Am. J. Physiol. 1951) with a slight modification. The perfusion of contrast solution and of erythrocyte suspension were carried out respectively to distinguish the effects of contrast media on vascular bed from those on erythrocyte membrane. For the evaluation of the red cell deformability and of some hydrodynamic factors in a flow, the hind limbs were fixed by the perfusion with glutaraldehyde solution.

The flow rate decreased as the viscosity of contrast solution increased when the perfusion of contrast solution was carried out using fixed hind limbs. The perfusion of contrast solution in the intact hind limbs showed, however, that the osmolality and the chemotoxicity of contrast medium had stronger effect on the pressure-flow rate relation than the viscosity of it. The effect of contrast media on red cell deformability was studied by the perfusion of erythrocyte suspension in fixed hind limbs, and the echinocytic shape change induced by metrizamide solution and by hypertonic iothalamate solution caused distinguished increase in flow resistance. When the perfusion of erythrocyte suspension was carried out using intact hind limbs, the pressure-flow rate relation was influenced not only by the effect of contrast media on red cell deformability but by those on vascular bed, and ioxaglate had less rheological effect on pressure-flow rate relation than metrizamide and iothalamate.

It could be concluded that contrast media should be isotonic, low viscous and less chemotoxic, and that ioxaglate was more preferable contrast medium than metrizamide and iothalamate.

1. はじめに

水溶性ヨード造影剤の使用頻度は、近年ますます上昇しているが、造影剤投与に伴う種々の副作用が常に問題となっている。造影剤の生体に及ぼす作用について、臨床的研究¹⁾及び実験的研究²⁾の両面から数多くの研究がなされてきたが、その病態生理学的機序についてはいまだ不明な点が多い。我々は試験溶液の浸透圧、粘度、ヨード含有量を整え、各因子の赤血球形態及び血液粘度に及ぼす作用について系統的な実験を行い、高浸透圧性造影剤、及び、低浸透圧性造影剤 metrizamide が赤血球膜に強い作用を及ぼす事を報告し、新しい低浸透圧造影剤 iohexol 及び ioxaglate の有用性について報告してきた³⁾。

正常な赤血球が高度の変形能を有する事は、循環動態を維持するための重要な因子の一つである⁴⁾。赤血球の変形能の評価には、nuclepore filter による screen filtration 法やマイクロピペット法など多くの測定法があるが、例えば、screen filtration 法はその定量性に問題がある⁵⁾。カエル後肢灌流実験は、in vivo に近い系で、赤血球の変形能や、灌流液の血管壁に対する作用などを評価するための良いモデル系である⁶⁾。我々は先に、造影剤により引き起こされる変形能低下を血液粘度を指標として示したが、今回、カエル後肢灌流実験によって、更に造影剤の循環動態に及ぼす作用につ

いて検討したので報告する。

2. 試料と方法

(A) 灌流実験

Nichol と Burton らの vertical tube method⁷⁾ を若干改良し、ウシガエル後肢標本による灌流実験を行った⁶⁾。すなわち、垂直に立てたガラス管(高さ60cm, 内径0.53cm)に接続したカテーテルをカエル腹部大動脈に挿入して灌流を行い、ガラス管のゼロレベルに設置したトランスジューサーで圧力を連続的に測定し、自作のインターフェイスを介してパーソナル・コンピュータにデータを入れ、流量(flow rate)を計算した。流量は、圧力を高さに変換し、高さ-時間曲線を求め、ある高さ(圧)での微分をとり、それにガラス管の断面積を乗じて求めた。灌流実験の模式図を Fig. 1 に示す。

後肢は、血管内血液を215mOsm/kgH₂OのNaCl溶液(カエルの等張液)で洗浄後、実験に用いた。灌流に用いた各溶液は、HEPES buffer 10mMでpHを7.4に調整した。実験は、体重350~450gのウシガエルを用い、室温(22℃)で行った。後肢標本は、intactな後肢のみならず、glutaraldehydeで固定した後肢を用いた。すなわち、固定後肢は、血管が圧-流量関係に及ぼす作用を一定にし、赤血球の変形能を同定するためや、造影剤溶液の粘度が圧-流量関係に及ぼす作用を明確にするために

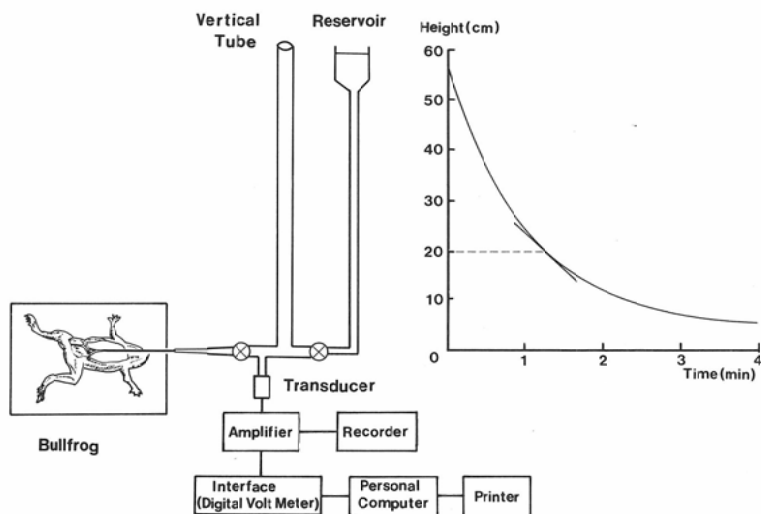


Fig. 1 Scheme of the perfusion of bullfrog's hind limbs.

用いた。圧-流量関係に及ぼす造影剤溶液自体の作用と、赤血球の変形能低下に基づく作用を明確にするため、溶液のみの灌流と赤血球浮遊液の灌流を、固定後肢及び未固定後肢の各々について行った。全ての実験で、300mOsm/kgH₂O NaCl溶液を用いた実験を行い、対照とした。造影剤の灌流とは別に、未固定後肢に対する浸透圧の作用を調べるため、浸透圧を6段階(215, 250, 300, 320, 400, 749mOsm/kgH₂O)に調整したNaCl溶液の灌流を行った。

カエル後肢灌流実験の生理学的有効性を明確にするために、後肢の代わりに、nuclepore filter (pore径5 μ m, 厚さ10 μ m)及び、ガラス管(内径650 μ m, 長さ11cm)を用いた灌流実験を行い、比較検討した。

ガラス管の様な剛体管による灌流実験では、ニュートン流体の圧-流量曲線は原点を通る直線となる⁸⁾。従って、NaCl溶液の粘度を22°Cで1cpと仮定すれば、以下に記すPoiseuilleの法則により各溶液の相対粘度を求める事ができる。

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8 \eta L}$$

ここでQは流量、Rは管の内半径、 η は粘度、 ΔP は圧勾配、Lは管の長さである。従って、

$$\left(\frac{\pi R^4}{8 \eta L} \right)^{-1}$$

は流れ抵抗を表す⁹⁾。一方、赤血球浮遊液は一般的には非ニュートン流体であり、みかけの粘度はざり速度によって変化するが、高ざり速度領域ではニュートン流体とみなせる⁹⁾。同様に、灌流実験でも、高圧領域での圧-流量関係は直線とみなせる⁸⁾。よって、この直線部分より相対粘度を求める事ができる⁸⁾。又、未固定後肢では、血管の粘弾性などにより圧-流量関係は低圧領域で曲線となるが、高圧領域では直線となる¹⁰⁾。未固定の血管では、血管径の変化も生じるために、Poiseuilleの式を用いて、相対粘度を求める事はできない。従って、流れ抵抗を求めて解析に用いた。

(B) 血液試料及び試験溶液

赤血球は、健康男子の肘静脈より採血し、抗凝固剤としてHeparin 10U/mlを使用した。血球は

800G×10分遠沈し、plasma及びbuffy coatを除去後、300mOsm/kgH₂OのNaCl溶液(HEPES buffer 10mM, pH7.4)で3回洗浄した。

造影剤はiothalamate, metrizamide, ioxaglateの3種類を用いた。iothalamateは従来より用いられてきたイオン性造影剤、metrizamideは非イオン性造影剤、ioxaglateはモノアンドダイマー型のイオン性造影剤である。metrizamide及びioxaglateは、iothalamateに比べ、浸透圧が約1/3になっているのが特徴である。各造影剤を蒸留水で希釈し、浸透圧を300mOsm/kgH₂Oに整えた条件(各造影剤により、粘度及びヨード含有量が異なる条件)、及び、ヨード含有量を140mgI/mlに整えた条件(各造影剤により、主として浸透圧が異なる条件)の試験溶液を作製した。この2つの条件下の各試験溶液の浸透圧、粘度、ヨード含有量をTable 1の()内に示す。ヨード含有量は計算値、浸透圧及び粘度は実測値である。浸透圧は氷点降下型浸透圧計(Precision systems Inc., Osmette A)で測定、溶液の粘度は回転円錐平板粘度計(東京計器)を用いて22°Cで測定した。

赤血球浮遊液は各試験溶液43.2mlにヘマトクリット(Hct.)値74%の洗浄赤血球6.8mlを加え、細胞数一定の条件で灌流実験に用いた。すなわち、等張NaCl溶液ではHct.値は10%となる。試験溶液と洗浄赤血球の混合によって、試験溶液の濃度が若干変化する。比例計算で求めた浸透圧、粘度、ヨード含有量の最終値をTable 1に示す。

(C) 赤血球の形態

赤血球は、NaClを適宜添加する事により、浸透圧を実験に用いた赤血球浮遊液の浸透圧と等しくした1%glutaraldehyde溶液(25mM phosphate buffer, pH 7.4)で固定し、TMD透過型微分干涉顕微鏡(Nikon)を用い400倍で形態変化を調べた。

3. 結果

(A) 浸透圧の作用

未固定後肢を用いた時の、各種浸透圧のNaCl溶液の圧-流量関係をFig. 2に示す。NaCl溶液の浸透圧が、300mOsm/kgH₂Oまでは対照の215mOsm/kgH₂O(カエルの等張液)とほぼ同じ流量

Table 1 Experimental conditions of contrast solution.

Experimental conditions	Test solution	Visc. (cp)	Osm. (mOsm)	I content (mg/ml)
iso-osmolality	iothalamate	1.29 (1.3)	300 (300)	47.5 (55.0)
	ioxaglate	2.34 (2.4)	300 (300)	128 (148)
	metrizamide	2.54 (2.6)	300 (300)	134 (155)
	NaCl	1.0 (1.0)	300 (300)	— —
equal iodine content	iothalamate	1.96 (2.0)	731 (749)	121 (140)
	ioxaglate	1.96 (2.0)	291 (291)	121 (140)
	metrizamide	2.06 (2.1)	281 (280)	121 (140)
	NaCl	1.0 (1.0)	300 (300)	— —

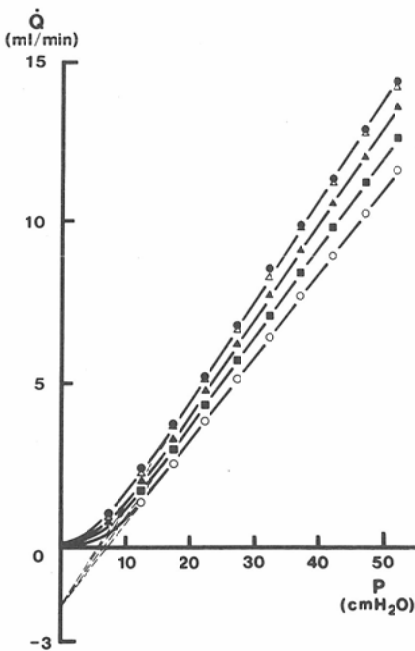


Fig. 2 Pressure-flow rate relation of NaCl solution in the intact hind limbs.

● : 215mOsm/kgH₂O, △ : 300mOsm/kgH₂O, ▲ : 320mOsm/kgH₂O, ■ : 400mOsm/kgH₂O, ○ : 749mOsm/kgH₂O.

であるが、320mOsm/kgH₂O から明かに流量が低下し、浸透圧上昇に伴い流量が低下した。すなわち、高浸透圧溶液は血管壁に強い作用を及ぼす事

が明らかとなった。

(B) 造影剤溶液のみの灌流

(i) 固定後肢による灌流実験

固定後肢に造影剤を灌流した時の圧-流量関係は原点を通る直線となった(Fig. 3)。この結果は、方法の項に記した理由で、固定後肢は生理的な意味で血管の粘弾性が消失し、剛体管とみなせる事を示している。

等張条件では、iothalamate: 1.29cp, ioxaglate: 2.34cp, metrizamide: 2.54cpと、回転円錐平板粘度計で求めた溶液の粘度が異なっている。粘度の上昇に伴い流量は低下した。方法の項で述べたように圧-流量関係より相対粘度を求めると、iothalamate: 1.08cp, ioxaglate: 1.64cp, metrizamide: 1.88cpとなった(Fig. 3-A)。等ヨード条件では溶液の浸透圧は大きく異なっているが、溶液の粘度は、iothalamate: 1.96cp, ioxaglate: 1.96cp, metrizamide: 2.06cpと、その差はわずかである。圧-流量関係より求めた相対粘度は、iothalamate: 1.59cp, ioxaglate: 1.62cp, metrizamide: 1.69cpであり、流量の差も極めてわずかであった(Fig. 3-B)。当然予想された事であるが、固定後肢では浸透圧の作用をうけず、溶液の粘度が圧-流量関係に影響を及ぼす事が明らかとなった。

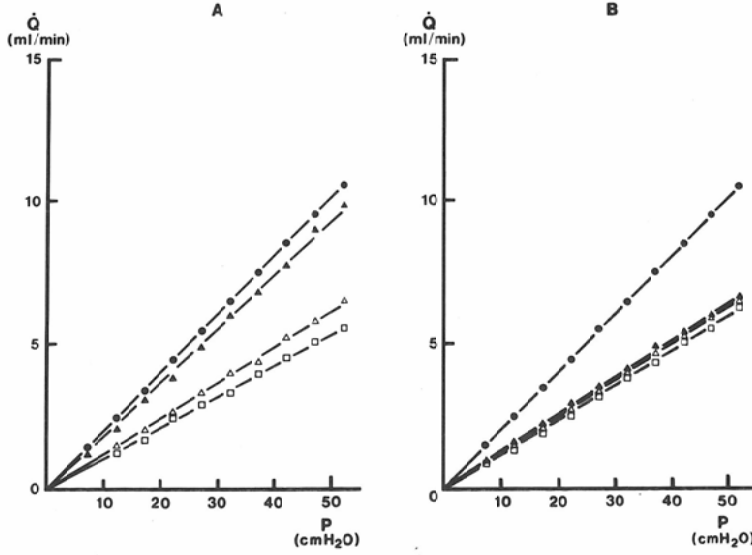


Fig. 3 Pressure-flow rate relation of contrast solution in the fixed hind limbs. A : iso-osmolality condition, B : equal iodine content condition. ● : 300mOsm/kgH₂O NaCl, ▲ : iothalamate, △ : ioxaglate, □ : metrizamide.

(ii) 未固定後肢による灌流実験

未固定後肢による造影剤溶液の圧-流量関係を Fig. 4 に示す. 等張条件下では, iothalamate は対照の NaCl よりわずかに流量が低く, metrizamide は流量低下が著しかった. 流れ抵抗 (cmH₂O・min/ml) を求めると NaCl : 3.74, iothalamate : 4.17, ioxaglate : 5.91, metrizamide : 6.90 であった. 一方, 等ヨード条件下では, iothalamate

は流量低下が著しかった. 流れ抵抗 (cmH₂O・min/ml) を求めると NaCl : 3.74, iothalamate : 4.17, ioxaglate : 5.91, metrizamide : 6.90 であった. 一方, 等ヨード条件下では, iothalamate

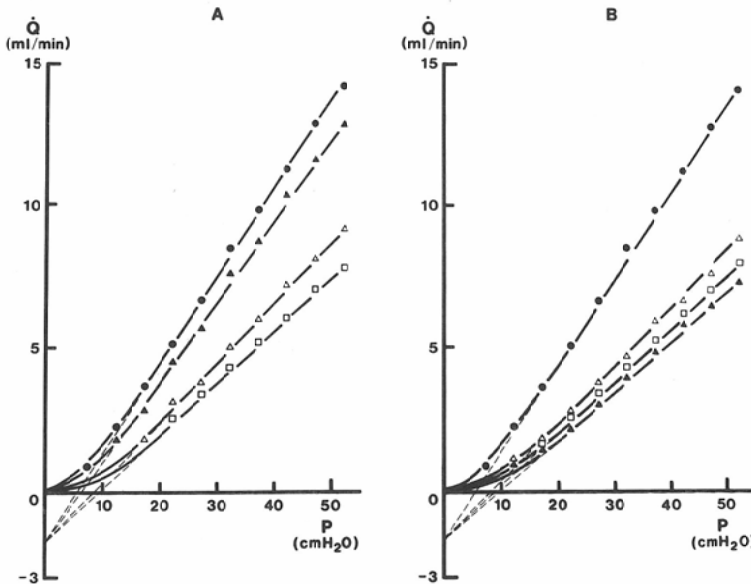


Fig. 4 Pressure-flow rate relation of contrast solution in the intact hind limbs. A : iso-osmolality condition, B : equal iodine content condition. ● : 300mOsm/kgH₂O NaCl, ▲ : iothalamate, △ : ioxaglate, □ : metrizamide.

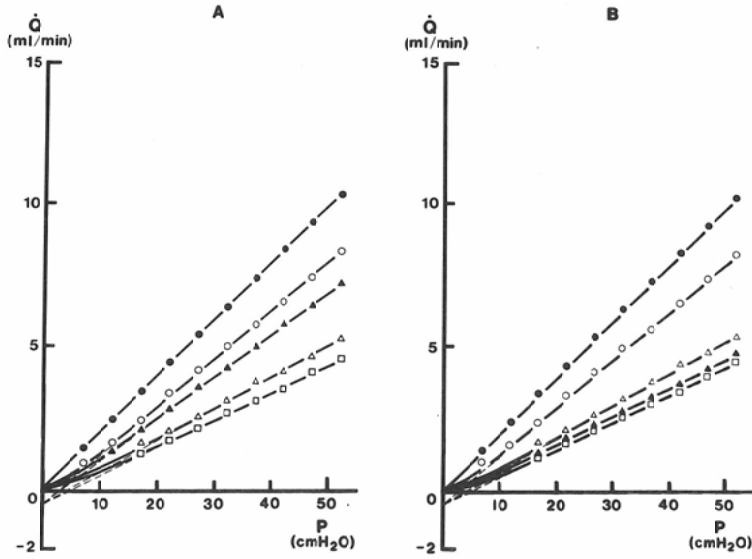


Fig. 5 Pressure-flow rate relation of red cell suspension in the fixed hind limbs. A: iso-osmolality condition, B: equal iodine content condition. ●: 300mOsm/kgH₂O NaCl (without RBC), ○: 300mOsm/kgH₂O NaCl, ▲: iothalamate, △: ioxaglate, □: metrizamide.

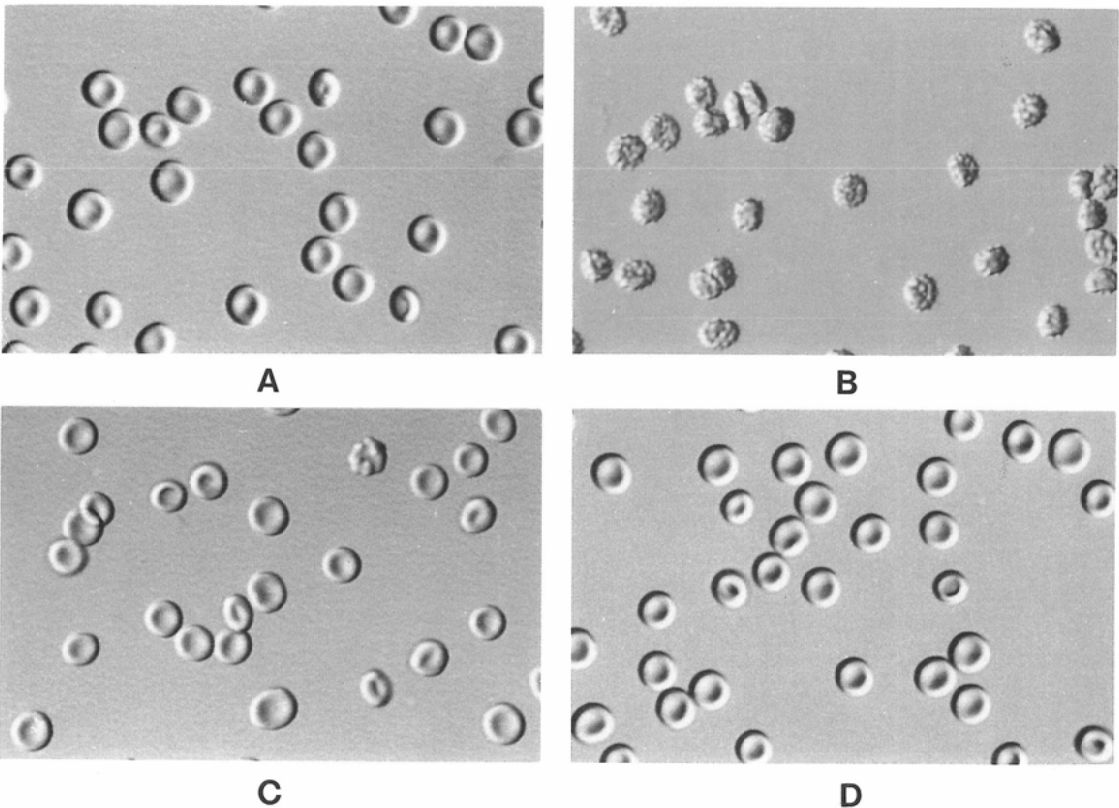


Fig. 6 Red cell shape under the condition of iso-osmolality. A: 300mOsm/kgH₂O NaCl, B: metrizamide, C: iothalamate, D: ioxaglate.

による流量低下が最も著しく、又、metrizamideはioxaglateに比べて明らかに流量が低下していた。流れ抵抗 ($\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{min/ml}$) はioxaglate: 6.05, metrizamide: 6.81, iohalamate: 7.32となった。

等ヨード条件では、溶液の粘度には大きな差はみられないが、iothalamate ($731\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$)は高張、ioxaglate ($291\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$)及びmetrizamide ($281\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$)は等張と浸透圧が大きく異なる。従って、iothalamateによる流量低下は結果(A)でも示された様に、主として浸透圧が高いためである。一方、この条件下で、metrizamideは、ioxaglateに比べ、固定後肢の灌流実験では流量の低下が極くわずかであったが(Fig. 3-B)、未固定後肢では有意な流量低下を示した。これは、浸透圧や粘度以外の何らかの血管壁に対する直接的作用である。等浸透圧条件下での各造影剤によ

る流量の違いは、溶液の粘度によって、又、metrizamideでは上記の直接的作用も加わって生じた事を示している。尚、等張条件下では、粘度のみならず、ヨード量も変化するが、freeのヨードイオンと異なり、ベンゼン環に結合した造影剤のヨードは生体膜にほとんど作用を及ぼさないで³⁻⁶⁾、ヨードの作用は無視しうる。

以上、未固定後肢の灌流では、溶液の粘度のみならず、浸透圧や造影剤自体の血管壁に対する作用が圧-流量関係に強い影響を及ぼす事が明らかとなった。

(C) 赤血球浮遊液の灌流

(i) 固定後肢, nuclepore filter 及びガラス管による灌流実験

固定後肢での赤血球浮遊液の圧-流量関係をFig. 5に示す。赤血球浮遊液の相対粘度は、対照のNaClは1.27cp, 等張条件下ではiothalamate: 1.46

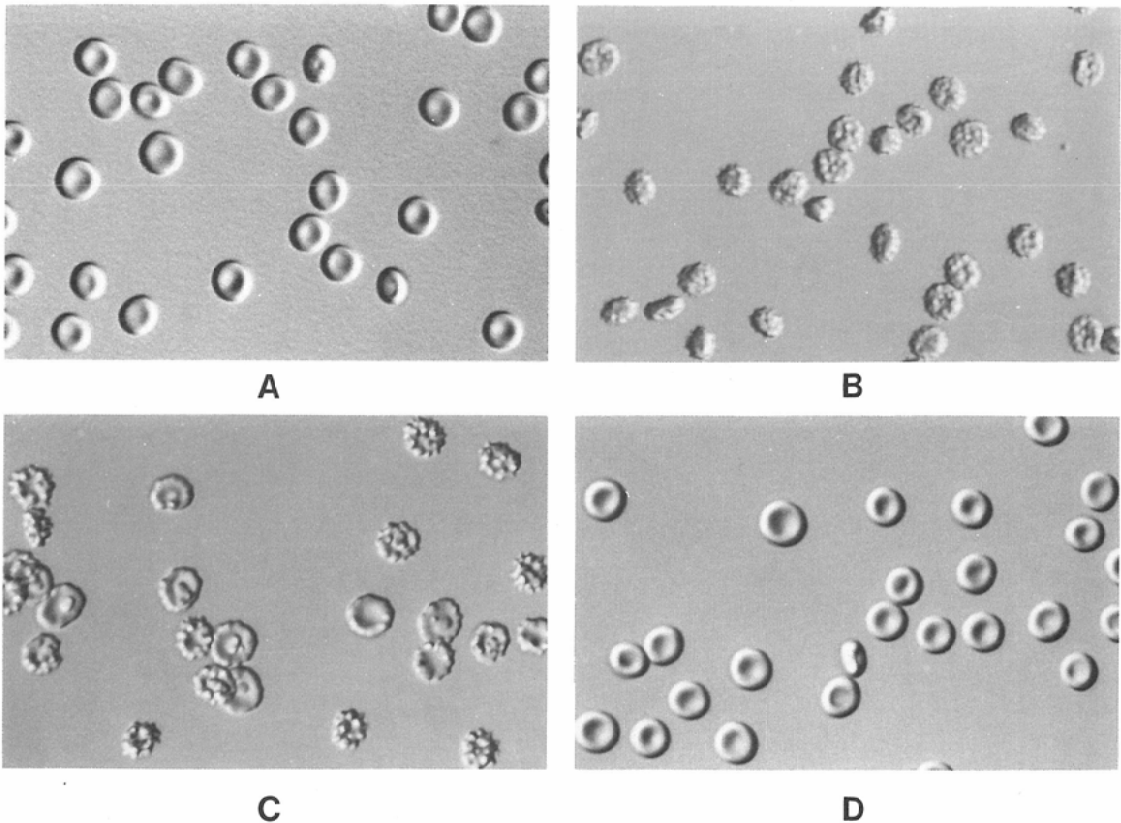
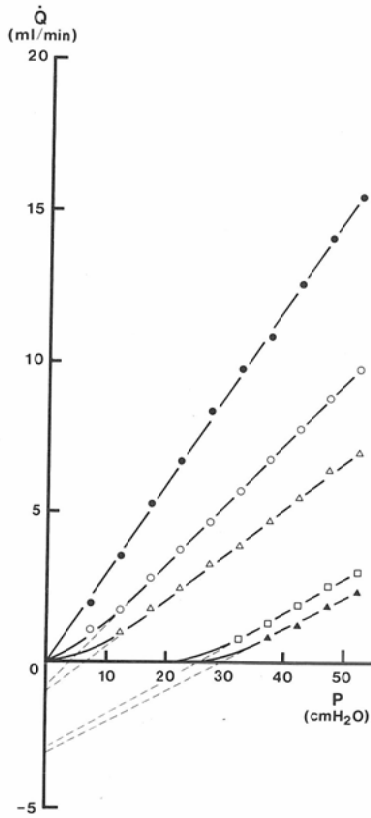


Fig. 7 Red cell shape under the condition of equal iodine content.

A: 300mOsm/kgH₂O NaCl, B: metrizamide, C: iohalamate, D: ioxaglate.



cp, ioxaglate : 1.98cp, metrizamide : 2.33cp
 であり, metrizamideの流量低下が著しかった.
 等ヨード条件下では, ioxaglate : 1.91cp, io-
 thalamate : 2.19cp, metrizamide : 2.28cpと
 なり, iothalamateとmetrizamideの流量低下が
 著しかった. 赤血球浮遊液の灌流では, 赤血球形
 態変化が圧-流量関係に影響を及ぼすため⁶⁾, 次に
 赤血球の形態を調べた.

等張条件及び等ヨード条件下の赤血球形態を
 Fig. 6及びFig. 7に示す. iothalamateは, 等張
 条件ではほとんど形態変化を起こさなかったが,
 等ヨード条件では全ての赤血球をechinocyte II,
 IIIに変化させ, 一部の赤血球をshrinkさせた.
 ioxaglateでは等張及び等ヨード条件を問わず形
 態変化がほとんど認められなかった. metrizamide

Fig. 8 Pressure-flow rate relation of red cell sus-
 pension in the nuclepore filter under the condition
 of equal iodine content.

● : 300mOsm/kgH₂O NaCl (without RBC), ○ :
 300mOsm/kgH₂O NaCl, ▲ : iothalamate, △ : iox-
 aglate, □ : metrizamide

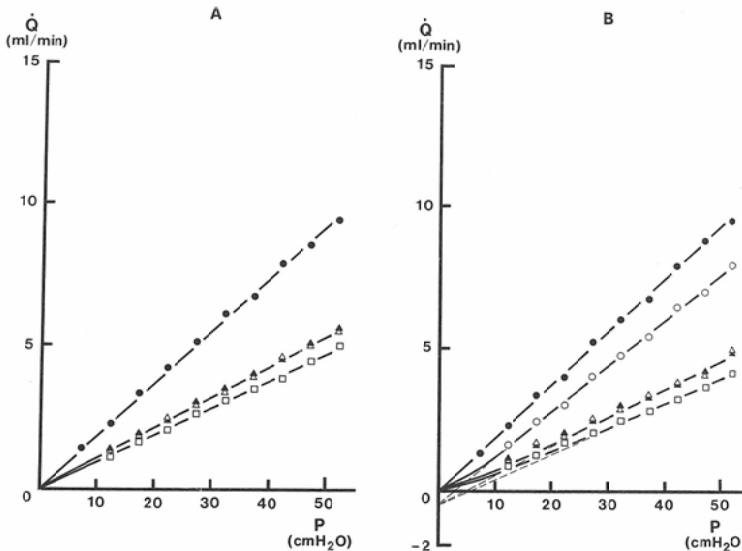


Fig. 9 Pressure-flow rate relation of red cell sus-
 pension in the rigid glass tube
 under the condition of equal iodine content.

A : perfusion of the solution, B : perfusion of red cell suspension. ● : 300mOsm/
 kgH₂O NaCl (without RBC), ○ : 300mOsm/kgH₂O NaCl, ▲ : iothalamate, △ :
 ioxaglate, □ : metrizamide.

は、いずれの条件でも全ての赤血球をechinocyte IIIに変化させた。

結果 [B-(i)] に示されたように、固定後肢では血管壁に対する浸透圧などの作用を無視し得るので、metrizamide及び、等ヨード条件下のiothalamateによる流量低下は、主として赤血球の形態変化による事が明らかになった。すなわち、固定後肢による赤血球浮遊液の灌流では、溶液の粘度のみならず、赤血球の形態変化に伴う変形能の低下が流量低下を引き起こす事が判明した。

後肢の代わりにnuclepore filter (pore径 $5\mu\text{m}$, 厚さ $10\mu\text{m}$)を用いて、等ヨード条件下で赤血球浮遊液を灌流した時の圧-流量関係をFig. 8に示す。すなわち、nuclepore filterを用いた他は固定後肢による実験(Fig. 5-B)と全く同じ実験である。固定後肢に比べて、造影剤によって形態変化を示した赤血球では、著しい流量低下が見出された。顕微鏡によるfilterの観察によって、poreに赤血球がつかまっている事が見出され、この流量低下は主に目づまりによるものと判明した。

ガラス管(内径 $650\mu\text{m}$, 長さ 11cm)を用い、等

ヨード条件の造影剤溶液及び赤血球浮遊液を灌流した時の圧-流量関係をFig 9に示す。赤血球浮遊液の灌流では、iothalamateはioxaglateとほぼ同じ流量であった。又、metrizamideはiothalamateやioxaglateよりわずかな流量低下を示したが、それは造影剤溶液のみの灌流実験でのmetrizamideとiothalamate及びioxaglateの差にはほぼ等しく、その差は主に溶液の粘度による事が判明した。従って、ガラス管を用いた灌流実験では、iothalamate及びmetrizamideによって惹起された赤血球の変形能低下を、圧-流量関係によって検出できない事が判明した。

(ii) 未固定後肢による灌流実験

未固定後肢に赤血球浮遊液を灌流した結果をFig. 10に示す。流れ抵抗($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{min}/\text{ml}$)は、対照のNaClは4.22, 等張条件ではiothalamate: 4.70, ioxaglate: 7.05, metrizamide: 7.88であり、等ヨード条件ではioxaglate: 6.46, metrizamide: 7.34, iothalamate: 8.00であった。

metrizamideによる流量低下は、これまでも示された様に、metrizamideの赤血球膜及び血管

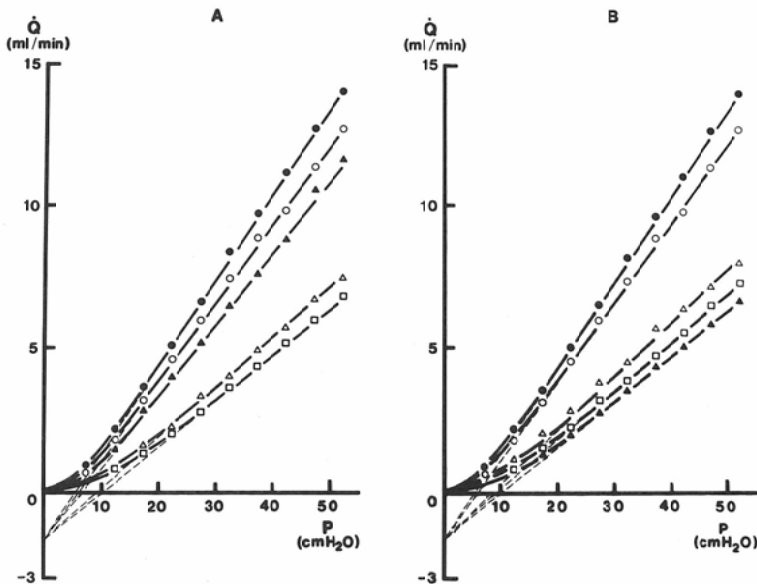


Fig. 10 Pressure-flow rate relation of red cell suspension in the intact hind limbs. A: iso-osmolality condition, B: equal iodine content condition. ●: 300mOsm/kgH₂O NaCl (without RBC), ○: 300mOsm/kgH₂O NaCl, ▲: iothalamate, △: ioxaglate, □: metrizamide

壁に対する直接的作用による事は明らかである。iothalamate は等張条件では流量低下がわずかであったが、等ヨード条件下 (731mOsm/kgH₂O) では流量低下が metrizamide よりも顕著であった。ioxaglate は、現実の臨床状態に近い条件(等ヨード条件)下で、かつ、in vivo に近い系(未固定後肢による赤血球浮遊液の灌流)で、他の造影剤に比べ、圧-流量関係における流量低下が最も少なかった (Fig. 10-B)。

以上、未固定後肢を用いた赤血球浮遊液の灌流では、溶液の粘度及び赤血球の変形能低下のみならず、浸透圧や溶液自体の血管壁に対する作用が、圧-流量関係に強い影響を及ぼす事が判明した。

4. 考 察

先に我々は、造影剤の浸透圧が赤血球の形態及び赤血球浮遊液の粘度に強い作用を及ぼす事を報告した³⁾。今回、造影剤の循環動態に及ぼす作用を調べるために、より in vivo に近い系として行ったカエル後肢標本による灌流実験の結果について、若干の考察を加えたい。

まず、造影剤の血管に対する作用を調べるために溶液のみの灌流を行った。固定後肢では、浸透圧などが血管に及ぼす作用を無視し得るので、溶液の粘度が流量に反映される事が示され、Morris と Kern も指摘したように¹¹⁾、造影剤の粘度が循環動態を左右する一つの因子である事が明らかになった (Fig. 3)。一方、未固定後肢では溶液の粘度のみならず浸透圧の作用を強く受け、等張条件下では最も流量低下の少なかった iothalamate が、等ヨード条件 (731mOsm/kgH₂O) 下では最も著しい流量低下を引き起こした (Fig. 4)。高浸透圧性造影剤の生体に及ぼす作用について血管内膜変性及び血管の透過性亢進が報告されている¹²⁾。又、臨床例では、動脈硬化性血管狭窄症において、血管造影後に血管内膜障害に起因する血管閉塞を来した例が報告されている¹³⁾。これらは、未固定後肢による灌流実験の結果、すなわち、高浸透圧溶液では流れ抵抗が増大し、流量が低下するという結果 (Fig. 4-B) から容易に予想される事である。ところで、等ヨード条件下の metrizamide は、固定後肢では ioxaglate とほぼ等しい流量であっ

た (Fig. 3-B) が、未固定後肢では ioxaglate に比べて、溶液の浸透圧や粘度がほぼ等しいにもかかわらず有意な流量低下を示した (Fig. 4-B)。従って、metrizamide は血管壁に対して浸透圧の作用とは異なる何らかの直接的作用を持つ事が明らかにされた。この結果は、ラット腹部大動脈内へ各種造影剤を注入し、metrizamide は浸透圧が低いにもかかわらず、血管内皮細胞の障害が最も強いとした、Gospos の報告¹⁴⁾と良い対応をなす。

固定後肢を用いた赤血球浮遊液の灌流では、造影剤による赤血球の形態変化に伴う変形能低下が流量低下を誘起する事が判明した。すなわち、高浸透圧造影剤 (iothalamate) は echinocyte 変形及び shrinkage を惹起し (Fig. 7)、又、metrizamide は全ての赤血球を echinocyte III に変形させた (Fig. 6, Fig. 7) が、それら形態変化に対応した流量低下が明確に示された (Fig. 5)。ちなみに、Hct. 値が減少すると流量が増加する事に留意し⁶⁾、この実験は細胞数一定の実験で、高浸透圧によって Hct. 値が減少していることを考慮すると、高浸透圧造影剤による流量低下は高浸透圧に起因する変形能低下がいかに著しいものであるかを明確に示している。

後肢との比較のために行った nuclepore filter による灌流実験では、変形能低下がより強く流量に反映されるが、これは主として目づまりによる作用である事が明らかとなった [結果 C-(i)]。Shönbein ら¹⁵⁾は、高張液によって生じた echinocyte II, III が nuclepore filter をほとんど通過しない事を示しており、これは今回の実験結果と一致する。後肢灌流実験では目づまりがほとんどない事は、圧-流量関係の直線部分の外挿点が縦軸の一点に集中する事からも間接的に示される。この縦軸切片の値は管径のみに依存し、管径が等しければ同一の値をとる⁸⁾¹⁰⁾。事実、Fig. 8 から明らかのように、nuclepore filter による実験では、上記の縦軸の切片は一点に集中しない。これは目づまり、すなわち、管径の変化 (正確には pore 数の変化) であり、定量的には異なる) を表している。実験精度内で目づまりの影響を無視できる事は後肢

灌流実験の再現性の高さを示す一つの例である。一方、均一な内径を持つガラス管（管径650 μ m, 長さ11cm）を用いた灌流実験では、変形能低下が流量に全く反映されなかった（Fig. 9）。すなわち、nuclepore filter及び、ガラス管を用いたin vitroの灌流実験では、赤血球変形能低下が生体の循環動態に及ぼす作用を正しく反映しているとは言えない。

造影剤による循環動態の変化については、動物実験¹⁶⁾及び臨床例¹⁷⁾による多くの報告があるが、これらin vivoの系では、血管の神経支配¹⁸⁾、ヒスタミン遊離作用¹⁹⁾など数多くの因子が作用するため、造影剤の浸透圧、粘度、及び膜に対する直接的作用などの各因子について循環動態に及ぼす作用を調べる事は困難である。そのため、より簡易かつ定量的で、しかもin vivoに近い系が求められる。カエル後肢を用いた灌流実験は、in vivoに近い系である事はもとより、Poiseuilleの法則の適用による定量的な解析が可能な事、又、screen filtration法で生じる様な目づまりもない再現性の良い系である事など、造影剤の循環動態に及ぼす作用を調べるための良いモデルであると思われるが、事実、今回の実験は如実にそれを示している。

ioxaglateは新しく開発された低浸透圧造影剤で、従来の造影剤に比べ、循環動態に及ぼす作用が少なく、疼痛などの副作用も少ない事が報告されているが¹⁷⁾²⁰⁾、今回の実験からも血管壁に対する作用が少なく、赤血球膜に対する作用もほとんどない事が示された。すなわち、ioxaglateは、いずれの実験においても圧-流量関係に及ぼす影響が少なかったが、とりわけ、未固定後肢を用いた赤血球浮遊液の灌流実験において、その優位性は顕著なものがあつた（Fig. 10）。具体的には、ioxaglateは、等張条件下では、粘度がiothalamateより高いため、iothalamateより流量の低下をきたしたが、等ヨード条件（121mgI/ml）では最も流量低下が少なかった。実際の臨床使用においてはヨード含有量300mgI/ml程度の溶液が使用される事が多く、ioxaglateの循環動態に及ぼす作用が、iothalamateやmetrizamideより少ない事は明白である。

以上より、造影剤は浸透圧が等張に近い事、血管壁や赤血球に対する直接的作用がない事、及び粘度が低い事が必要であると結論される。

まとめ

1. 固定後肢を用いた時の造影剤溶液の灌流実験より、溶液の粘度上昇による流量の低下が明確に示された。

2. 未固定後肢を用いた造影剤溶液の灌流実験では、等ヨード条件下でiothalamateは高張であり、浸透圧の血管壁に及ぼす作用によって流量低下を引き起こす事が、又、metrizamideは血管壁に対する強い直接的作用によって流量低下を引き起こす事が判明した。

3. 固定後肢を用いた赤血球浮遊液の灌流実験より、赤血球形態変化に伴う変形能低下によって、流量が低下する事が明らかとなった。すなわち、iothalamateは等ヨード条件下でechinocyte変形及びshrinkageを引き起こし、又、metrizamideは等張条件、等ヨード条件の何れにおいても、強いechinocyte変形を引き起こし、流量低下を引き起こした。

4. 未固定後肢を用いた赤血球浮遊液の灌流実験では、造影剤溶液の粘度のみならず、浸透圧及び膜への直接作用が、赤血球変形能と血管の両者に作用し、圧-流量関係に影響を及ぼした。高張なiothalamate及び生体膜への直接的作用を持つmetrizamideによる流量低下が顕著であった。

5. ioxaglateは浸透圧が低く、血管壁及び赤血球膜に対する作用もほとんどみられず、何れの実験においても流量低下が少なかった。とりわけ、in vivoに近い条件の未固定後肢による赤血球浮遊液の灌流実験で、他の造影剤に比べ、最も流量低下が少なかった。

6. 以上より、造影剤溶液は等張で、粘度が低く、血管や赤血球に対する直接的作用がない事が必要であると結論される。

本研究の直接の御指導と御校閲を戴きました日本医科大学第一生理学教室上坂伸宏講師に深甚なる謝意を表します。又、御指導を賜りました日本医科大学放射線医学教室第一病院放射線科加藤富三教授、研究の機会と有意義な論議を賜りました日本医科大学第一生理学教室品川嘉也教

授、有意義な論議と御助言を戴きました日本医科大学放射線医学教室隈崎達夫助教授に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Nyman U, Nilsson P, Westergren A: Pain and hemodynamic effects in aortofemoral angiography. Clinical comparison of iohexol, ioxaglate and metrizamide. *Acta Radiol [Diagn]* 23: 389—399, 1982
- 2) Aspelin P, Schönbein H-S: Effect of radio contrast media on the red blood cell. An in vitro study on human erythrocytes. in *Red Cell Rheology*, Bessis M, Shohet SB, Mohandas N, eds, 393—403, 1978, Springer-Verlag
- 3a) 田島なつき: 対血漿比等浸透圧非イオン造影剤 (Iohexol 140) の基礎及び臨床応用に関する研究 I. 赤血球の形態変化に及ぼす作用, *日医放線会誌*, 46: 469—477, 1986
- b) 岡田 進, 上坂伸宏, 他: イオン性低浸透圧造影剤 (Ioxaglate) の赤血球膜に及ぼす作用, *日医放線会誌*, 47: 729—744, 1987
- 4) 岡 小天: バイオレオロジー, 裳華房, 1984
- 5) *Red Cell Deformability and Filterability*, Dormandy, J ed, 1984, (Nijhoff)
- 6) 上坂伸宏, 菊池洋史, 品川嘉也: カエル後肢灌流実験 (圧-流量関係) による赤血球変形能の解析, *日本バイオレオロジー学会論文集*, 9: 43—46, 1986
- 7) Nichol J, Burton C, et al: Fundamental instability of the small blood vessels and critical closing pressures in vascular beds. *Am J Physiol* 164: 330—344, 1951
- 8) Haynes RH, Burton AC: Role of the non-Newtonian behavior of blood in hemodynamics. *Am J Physiol* 197: 943—950, 1959
- 9) Merrill EW, Pelletier GA: Viscosity of human blood: Transition from Newtonian to non-Newtonian. *J Appl Physiol* 23: 178—182, 1967
- 10) Inoue A, Uyesaka N, et al: Pressure-flow relation of erythrocyte suspension in perfusion of bullfrog's hind limb and marginal zone theory. *Biorheology* 13: 251—256, 1976
- 11) Morris TW, Kern MA: The effects of media viscosity on hemodynamics in selective arteriography. *Invest Radiol* 17: 70—76, 1982
- 12) Nyman U, Almén T: Effects of contrast media on aortic endothelium. Experiments in the rat with non-ionic and ionic monomeric and monoacidic dimeric contrast media. *Acta Radiol. [Suppl]* 362: 65—71, 1980
- 13) van Andel GJ: Arterial occlusion following angiography. *Brit J Radiol* 53: 747—753, 1980
- 14) Gospos C, Freudenberg, N, et al: The effect of contrast media on the aortic endothelium of rats. *Radiology* 147: 685—688, 1983
- 15) Schönbein H-S, Weiss J, Ludwig H: A simple method for measuring red cell deformability in models of the microcirculation. *Blut* 26: 369—379, 1973
- 16) Shaw DD, Wolf GL, Baltaxe A: Role of peripheral vasodilation in the hypotensive response to left ventriculography in anesthetized dogs. *Circulation Research* 46: 276—282, 1980
- 17) Kumazaki T, Hosoi S, et al: Bronchial and intercostal angiography with ioxaglate and diatrizoate in man. A comparative investigation. *Acta Radiol [Diagn]* 25: 49—53, 1984
- 18) Lindgren P: Hemodynamic responses to contrast media. *Invest Radiol* 5: 424—435, 1970
- 19) Mann R: The pharmacology of contrast media. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 54: 473—476, 1961
- 20) Grainger RG: A clinical trial of a new low osmoality contrast medium. Sodium and meglumine ioxaglate (Hexabrix) compared with meglumine iothalamate (Conray) for carotid arteriography. *Brit J Radiol* 52: 781—786, 1979