OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	非イオン性ダイマー型造影剤（Iotrolan）の血管透過性及び血流動態に関する実験的検討-dynamic CT及び血管造影におけるモノマー型との比較-
Author(s)	佐古, 正雄; 杉本, 幸司; 廣田, 省三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(1), p. 32-39
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17433
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

非イオン性ダイマー型造影剤（Iotrolan）の血管透過性及び血流動態に関する実験的検討
—dynamic CT 及び血管造影におけるモノマー型との比較—

佐古　正雄[1)]　杉本　幸司[2)]　廣田　省三[2)]
松本　真一[2)]　桑田陽一郎[2)]　長谷川義記[2)]
富田　優[2)]　村上　徹[1)]　河野　通雄[1),2)]

1）神戸大学医学部中央放射線部　2）神戸大学医学部放射線医学教室

Experimental Study on Vascular Permeability and Hemodynamics of Nonionic Dimeric Contrast Media (Iotrolan) : A Comparison to Nonionic Monomer on Dynamic CT and Angiography

Masao Sako[1)], Koji Sugimoto[2)], Shozo Hirota[2)], Shinichi Matsumoto[2)], Yoichiro Kuwata[2)], Yoshiki Hasegawa[2)], Masaru Tomita[2)], Tohru Murakami[1)] and Michio Kono[1),2)]

The difference of vascular permeability and hemodynamics between Iotrolan and Iopamidol was experimentally studied on dynamic CT and angiography.

A hemodialyzer with 60 Å pores were applied as a phantom of a target organ with capillaries and extravascular space.

Dynamic CT scans and DSA of the phantom were performed with injection of each contrast medium and time-density curves obtained from several regions of interest were compared. The dynamic CT scans performed at 40 seconds after the completion of injection, showed that Iopamidol was mostly distributed at the site of inlet, while Iotrolan was mostly at the center of the phantom.

Time-density curves on DSA with Iotrolan revealed lower and shorter peak density and time than did Iopamidol.

In conclusion, Iotrolan has lower permeability than that of Iopamidol because of its larger molecular size. Iotrolan has slower flow through catheters and capillaries than that of Iopamidol because of its higher viscosity.

One should be aware the difference between the two contrast media and be careful to the analysis of time-density curves of dynamic CT and DSA.

Research Code No.: *502*

Key words: *Contrast medium, Non-ionic dimer, Non-ionic monomer, Hemodynamics, Vascular permeability*

Received Aug. 20, 1993; revision accepted Oct. 4, 1993

はじめに

近年，尿路・血管用造影剤として，従来のイオン性ヨード造影剤と比べ副作用が少なく，より安全な非イオン性ヨード造影剤（非イオン性モノマー型）が繁用されている[1),2)]．その後，さらに浸透圧を低減するため，非イオン性ダイマー型造影剤が開発され，浸透圧比は約1と生理食塩水のそれとほぼ同じであり，現在脳脊髄腔，関節腔や子宮卵管造影に用いられている[3),4),5)]．

最近，この造影剤を血管造影やCTに用い，さらに副作用の軽減を図る試みがなされている[6)-10)]．しかし，ダイマー型はモノマー型と比べ

1) Central Division of Radiology, Kobe University, School of Medicine / 2) Department of Radiology, Kobe University, School of Medicine

分子量が約2倍と大きく，また同じヨード含有量でも，粘稠度が約2倍と高い[5]．このことから，循環動態や造影剤の血管透過性に対する態度が異なることが予想され，その結果として，臨床上循環動態の評価のみならず，組織濃染など画像の面でも，従来と異なった結果を招く可能性がある[11),12)]．

そこで，本研究では両造影剤の血管透過性や循環動態につき基礎的，実験的検討を行い比較したところ，興味ある結果を得たので報告する．

実験方法ならびに結果

使用した造影剤はダイマー型にはIotrolan 300 mgI/ml（イソビスト® 日本シェーリング），モノマー型にはIopamidol 300 mgI/ml（イオパミロン® 日本シェーリング）である．両造影剤の物理化学的性状をTable. 1に示す．Iotrolanでは分子量が1626.24とIopamidolの777.09に比べ2倍以上であり，また粘稠度は8.6 cPとIopamidolの4.4 cPに対して明らかに高い．しかし，浸透圧比はIopamidolで約3であるのに対し，Iotrolanで約1と低い．

そこでまず，両造影剤の分子量の相違から，血管透過性に差異が生じるものと考えられ，これを検討するために，人工透析用ホロファイバー型ダイアライザー[13)]を応用した血管透過性ファントームを作製し，これにdynamic CTを行った．

さらに，血管造影における血行動態の差異を検討するため，同様の血管透過性ファントームを使用してDSAによる実験を行った．

(1) 方　法

a) dynamic CTによる検討

血管透過性ファントームは，径60 Åの小孔を有する人工透析用ホロファイバー型ダイアライザー（クリアランス® C；有効膜面積＝0.8 m² テルモ）の動脈側を自動注入機（Medrad Mark Ⅳ）と接続して，生理食塩水を還流し，これに造影剤注入用の側管を設けて別の自動注入機と接続した．次に静脈側には血圧計を介して末端部を21 G注射針と接続し，ダイアライザー内圧が120-150 mmHgとなるように流量を設定した（30 ml/min）．なお，透析液還流口は閉鎖したままにし，CTスキャンのため，ダイアライザー部分を発泡スチロール性水槽内に固定した(Fig. 1)．

Table 1　Comparison of two contrast media

	Iotrolan 300	Iopamidol 300
Molecular size	1626.2	777.1
Viscosity (37℃)	8.6 cP	4.4 cP
Osmolarity ratio (v.s saline)	1	3
Iodine concentration	300 mgI/ml	300 mgI/ml

生理食塩水還流開始1分後より，動脈側に設置した側管から30倍に希釈した造影剤10 mlを1分間で注入し，注入開始30秒後よりダイアライザー縦断面のdynamic CTを10秒毎に2分30秒間撮像した．なお，使用した機種はGE社製9800 HiLightで，scan timeは2秒である（Fig. 2）．また，造影剤注入中はダイアライザー内の流量が40 ml/min（生理食塩水30 ml/min＋造影剤10 ml/min）となり内圧が上昇するため，静脈側の注射針を20 Gに切り替えて内圧を一定に保ち，また生理食塩水の還流はCTスキャン終了まで行った．

dynamic CT撮像後，画像上のダイアライザー入口部から出口部にかけて，一定間隔で関心領域（Region of Interest：以下ROI）を9カ所設定し（Fig. 3），各領域でのTime-density curve（以下T-D curve）を作製して両造影剤による差異を検討した．なお，T-D curve作製には造影CTによるCT値から単純CTによる同部位のCT値を差し引いた値；Enhancement unit（以下E.U）を用いた．

b) DSAによる検討

dynamic CTによる実験と同じダイアライザーを用いて，DSA用のファントームを作製した．すなわち，ダイアライザーの動脈側と生理的食塩水を満たした自動注入機（Medrad Mark IV）をポリビニール製チューブ（内径 2 mm）と三方活栓で接続した．ダイアライザー静脈側には血圧計を介在させ，3 ml/secの注入時にファントーム

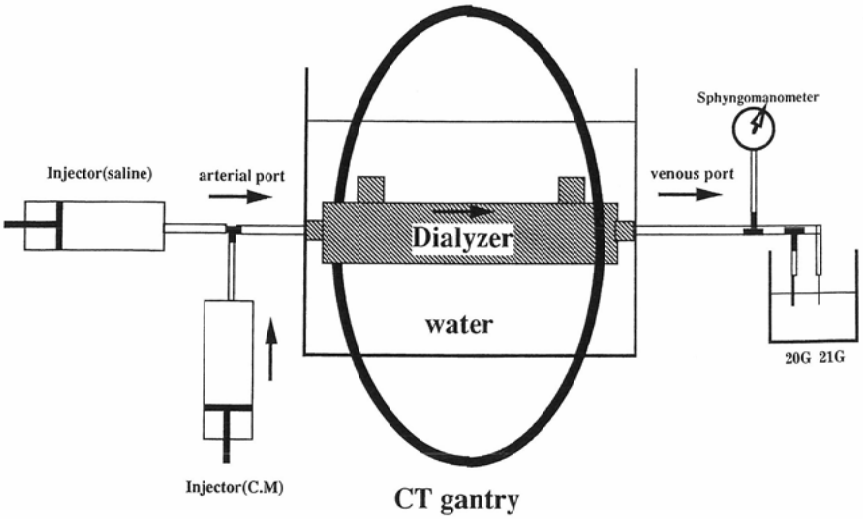

Fig. 1 Schematic drawing of the dynamic CT phantom

内圧が120-150 mmHgとなるようあらかじめ流出量を調節した.

これと同じファントームと自動注入機をさらに1セット用意し，2本のダイアライザーをアクリル板に平行に固定し撮影台に配置した（Fig. 4）.

造影剤の注入はDSAの撮像直前に三方活栓よりダイアライザー側の接続チューブ内（容量8 ml）に，それぞれ300 mgI/ml，8 mlを注入後，自動注入機内の生理食塩水（3 ml/sec）で後押し注入した.

DSAの撮像は造影剤の注入開始と同時に開始し，continuous mode（20 frames/sec）で40秒

Machine : GE 9800 HiLight
Scan delay : 30 sec
Scan time : 2 sec
Interscan delay : 8sec
Total : 16 slices

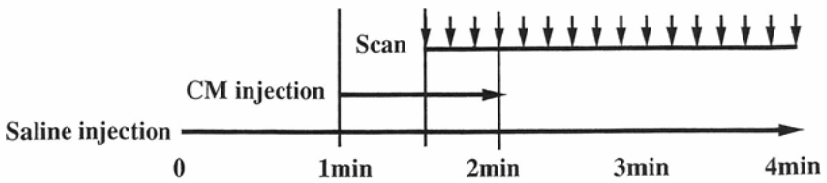

Fig. 2 Scan program of dynamic CT

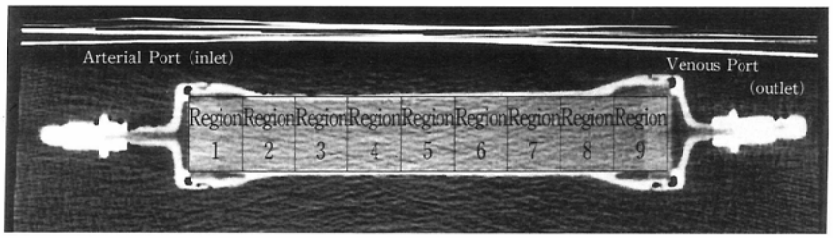

Fig. 3 Longitudinal section of the dialyzer that was divided into 9 same sized region. ROIs were located within the each region

間とした．なお，使用機種は東芝製DFP-60 Aである．

得られた両画像上で入口部，中央部，出口部に同じにROIを設定し，それぞれのT-D curveを作成させ比較した（Fig. 5）．

⑵ 結　果

a）dynamic CTによる検討

まず，各部位ごとのT-D curveの成績につき述べる．ダイアライザー入口部（Region 2），中央部（Region 5），出口部（Region 8）における両造影剤のT-D curveは，Fig. 4に示すごとくで，入口部では両者ともほぼ同等のT-D curveを示した．しかし，中央部から出口部に行くにつれ，Iotrolanのdensityは Iopamidolのそれに比べしだいに高値となった．またpeak値に達した後のdensityの下降（washout）は，Iotrolanで速やかな傾向がみられ，特に中央部でそれが明確であった．

次に，造影剤注入開始後一定時（140秒後）における各部位でのCT値の分布につき比較したところ（Fig. 7），Iopamidolはダイアライザー内の主として入口部から中央部に分布し，Iotrolanは中央部（Region 5）をpeakに入口部および出口部に向かって左右対称の分布を示した．

同じ条件の下で行った追加実験でも同様の成績であった．

b）DSAによる検討

各部位における両造影剤のT-D curveを比較したところ，いずれの部位においてもIopamidolに比べてIotrolanのpeak timeは延長し，peak densityは低下した（Fig. 8）．

次に，造影剤がpeak値に達した後のdensityの下降（washout）の指標として，各部位でのT-D curveの$T_{1/2}$を算出して比較した．その結果，すべての部位でIotrolanの$T_{1/2}$が短縮し，Iotrolanのwashoutが Iopamidolのそれよりも速やかであった（Table 2）．

同じ条件下でさらに1回追加実験を行ったが，同様の成績であった。

Table. 2　Peak time and $T_{1/2}$ values with both contrast media at each ROI

	Iopamidol	Iotrolan
	ROI 1　6 sec	ROI 2　6.75 sec
peak time	ROI 3　13.25 sec	ROI 4　14.75 sec
	ROI 5　17.5 sec	ROI 6　18.75 sec
	ROI 1　5.5 sec	ROI 2　5 sec
T 1/2	ROI 3　10.75 sec	ROI 4　10 sec
	ROI 5　15 sec	ROI 6　13.5 sec

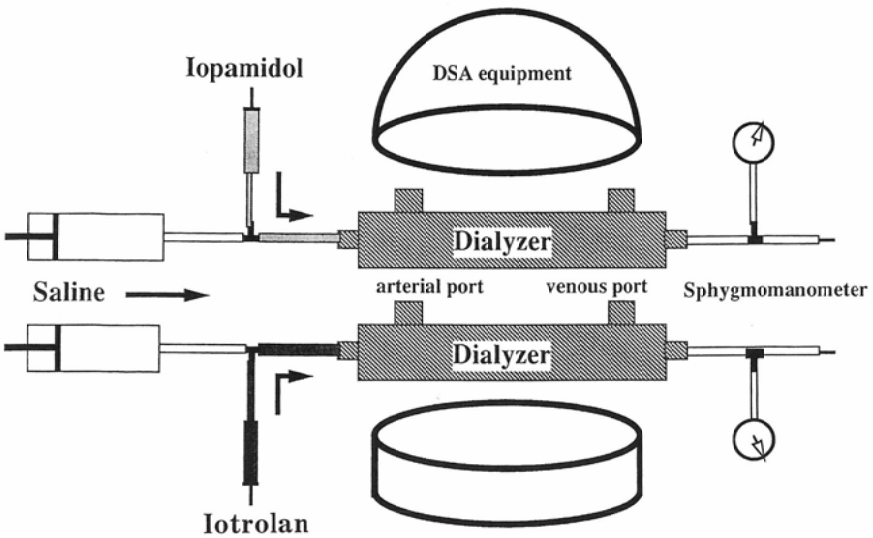

Fig. 4　Schematic drawing of the DSA phantom

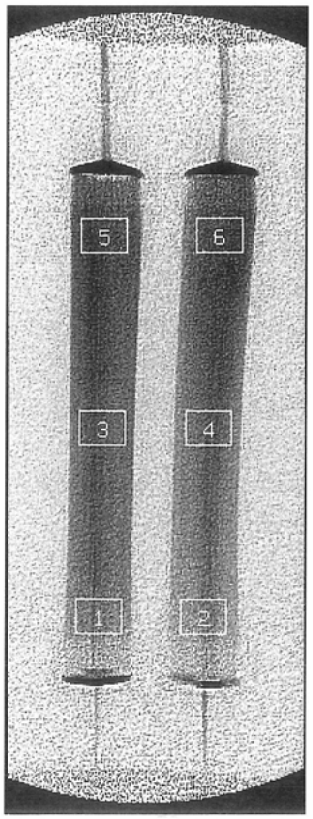

Fig. 5 DSA of both dialyzers: ROIs were set on the inlet, the center, and the outlet

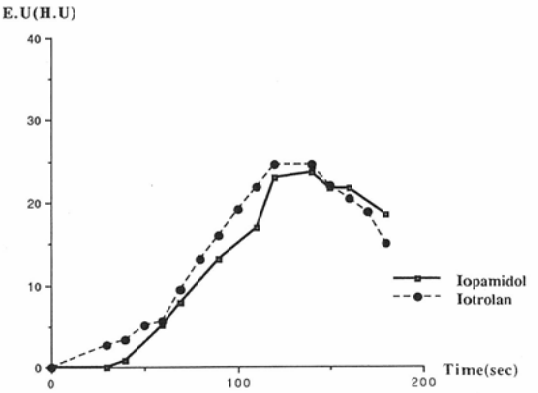

Fig. 6(B) T-D curves at region 5: Iotrolan reaches the peak density and also washes out sooner than iopamidol.

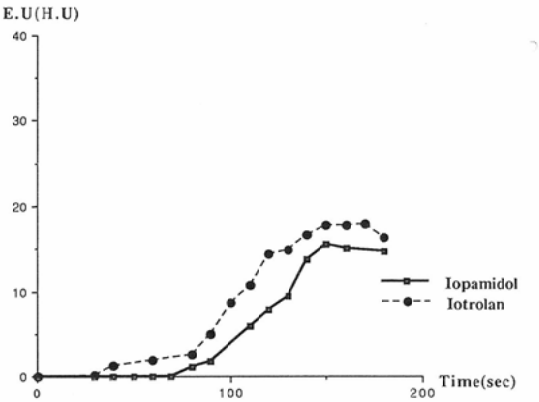

Fig. 6(C) T-D curves at region 7: The same tendency as region 5 was shown more remarkably.

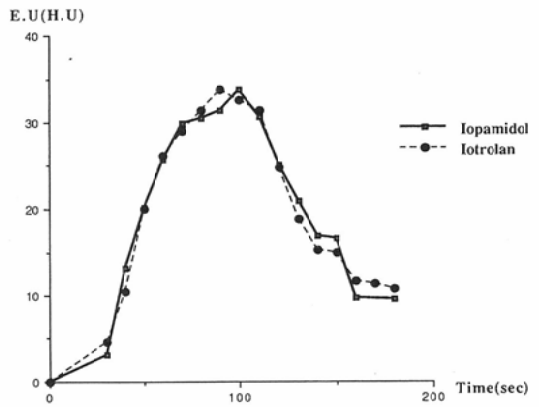

Fig. 6(A) T-D curves at region 2: The curves are similar to each other.

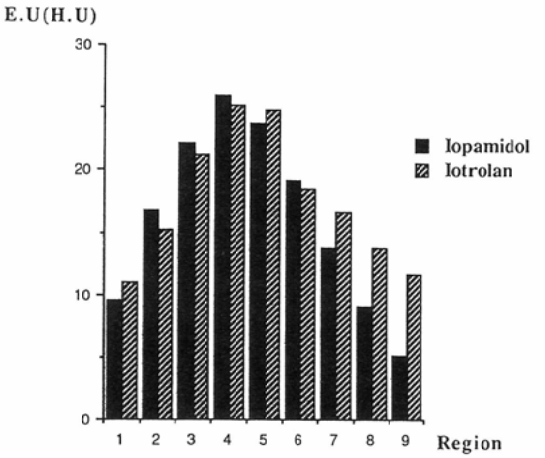

Fig. 7 Distribution of both contrast media 140 seconds after injection

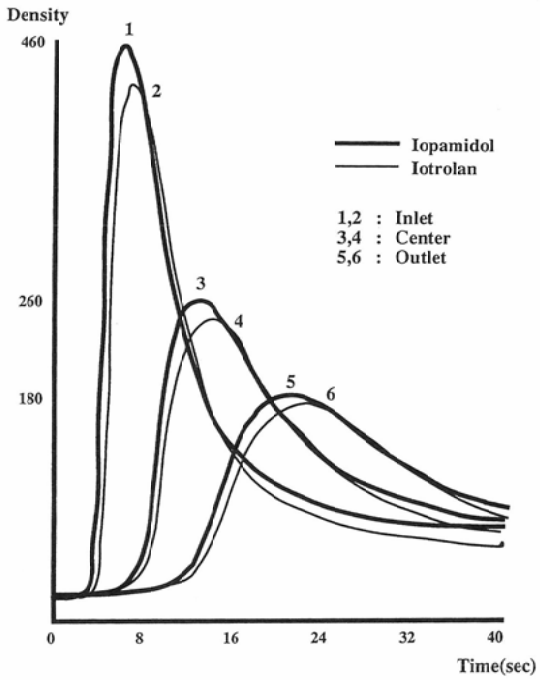

Fig. 8　T-D curves with both contrast media at each region

考　察

(1)　血管透過性ファントームについて

通常，血管内に投与された造影剤は，血流に従って各臓器に達し，物質交換の盛んな毛細血管に入る．ここで，造影剤の多くは毛細血管壁に存在するfenestrationやendothelial gapと呼ばれる間隙を介して血管外に透過し間質に拡散した後，静脈系に還流する[14]．血管外へ透過しなかったわずかの造影剤は毛細血管内を通過し静脈へ還流する．造影剤を用いる画像診断では，組織に到達する造影剤の量や速度及び間質での滞留時間の差異を画像濃度やT-D Curveとして評価するものである．

従って，用いる造影剤の物理化学的性状が異なると，組織側因子が同じでも異なった結果を生じる．本研究ではこの点に着目して，組織側因子を一定にするため，ダイアライザーを実験モデルに応用することを考案した．

腎透析用ダイアライザーは小孔を有する多数のホロファイバーからなり，これが毛細血管で，小孔がfenestrationやendothelial gapに相当する．また，ホロファイバー外腔が組織間質に相当する．今回用いたダイアライザーは60Åの小孔を有し，その大きさから生体では骨格筋組織に類似すると考えられる[14]．今回の実験では，いずれも透析液の還流口を閉鎖した同一条件下で行った．

現在，様々なサイズの小孔を持ったタイプのダイアライザーが市販されており，容易に入手できることから血管透過性ファントームとしての可能性が示唆された．

(2)　Dynamic CTによる検討

Dynamic CTによるファントーム実験で，IotrolanはIopamidolに比し，ダイアライザー各部位でのpeak timeの短縮とpeak densityの高値を示し，またwash outもより速やかであった．本実験では両造影剤を生理的食塩水により30倍希釈で用いたことから，粘稠度や浸透圧の相違はほとんど無視でき，両造影剤の分子サイズの差異に起因するものと考えられる．すなわち，分子サイズの小さいIopamidolがダイアライザー入口部側で半透膜外へ速やかに透過して滞留するのに対し，分子サイズの大きいIotrolanは透過が遅く，半透膜内を出口部側へと移動した結果と考えられる．

このことは，造影剤注入終了40秒後の両造影剤分布（Fig. 7）の結果からも妥当であるといえる．

(3)　DSAによる検討

次に，DSAによる両造影剤の比較では，Iopamidolに比べてIotrolanのpeak timeが遅延していた．これは，両造影剤がダイアライザーに到るまでの時間に差異が生じた結果と思われる．すなわち，本実験では両造影剤を希釈せずに用いたことから，粘稠度の高いIotrolanがチューブ内を通過してダイアライザー内に到るのに，Iopamidolに比して若干時間を要した結果と考えられる．

しかし，IotrolanのT1/2がダイアライザー内のいずれの部位においてもIopamidolより短縮していたことは，Dynamic CTによる検討結

果と同様に両造影剤の分子サイズに起因した透過性の差異を示現したものと思われる．

(4) 臨床的意義

今回の実験成績から，臨床的に非イオン性ダイマー型造影剤を dynamic CT に用いた場合に予想される従来の非イオン性モノマー型との差異につき考察した．

すなわち，血液と混和されたダイマー型造影剤は毛細血管に到達すると，血管外腔への透過が遅延し，そのまま細静脈へ還流する割合が，モノマー型より多く，結果として組織濃染（エンハンス効果）は低く，かつ washout もやや早くなるものと考えられる．しかしながら，エンハンス効果の差は実験結果からも 5 H.U 未満であり，画像の読影上とくに問題にならないと思われる．一方，washout に関してはダイアライザー内の両造影剤の分布に明らかな差が見られたことから，臨床上 T-D curve の分析時にはダイマー型で narrow peak となることが予想され，留意すべきことと言える．

次に DSA に関する実験結果から，ダイマー型ではモノマー型と比べ peak time が約 2 秒延長し，peak density も低い傾向がみられた．臨床的に IA-DSA を施行する場合には，通常細くて長いカテーテルが用いられることから，peak time はさらに延長し，peak density もより低下することが予想され，撮像タイミングや T-D curve 分析時には留意すべきことと思われる．

しかし，両実験成績でみられたダイマー型での washout が速やかなことは，血管外腔への「しみだし」が少ないことを意味し，ダイマー型が末梢血管の観察には適し，特に拡大撮影による読影には有利と考えられる．

一方，正常組織の濃染像に関しては，ダイマー型が透過が少なく，washout が速やかであることから考えると，モノマー型と比べ濃染度が淡く，かつ消退が速やかなことが予想される．しかし腫瘍濃染に関しては，内皮細胞間隙がかなり大きいことや静脈系への還流経路が未熟なことなど[15),16)]から，今回の実験結果のみで推察するのには妥当でないと考えられ，今後の検討課題としたい．

近い将来，非イオン性ダイマー型造影剤が CT や DSA を含む血管造影などに使用されると思われるが，以上のべた事項につき留意し，特に循環動態のデータについては従来の非イオン性モノマー型と混同しないことが肝要である．

まとめ

1. 透析用ダイアライザーを応用した血管透過性実験ファントームを考案した．このファントームに，物理化学的性状の異なるヨード造影剤，Iotrolan と Iopamidol を用いて dynamic CT と DSA を行い，ファントームとしての可能性，及び両造影剤における画像や T-D curve の差異につき検討した．

2. 透析用ダイアライザーは血管透過性ファントームとして応用できる．

3. 非イオン性ダイマー型造影剤 Iotrolan を臨床的に dynamic CT に用いる場合，T-D curve は従来の非イオン性モノマー型と比べ，narrow peak となるため留意すべきである．

4. Iotrolan を IA-DSA や血管造影に用いる場合，特に細いカテーテルを使用すると，その粘稠度のため流入遅延を生じる可能性があり，撮像タイミングに留意する必要がある．

5. Iotrolan は毛細血管からの透過が遅れるため，特に拡大撮影による微細血管の描出に有利である．

なお，本研究の一部は文部省科学研究費（一般研究 C，課題番号 05670779）の補助を受けた．

文　献

1) 佐古正雄：画像診断に必要な造影剤の知識-特に水溶性ヨード造影剤について-，画像診断 9：91-98，1989
2) 片山　仁，桑鶴良平：造影剤の正しい使い方，臨床と研究 68：167-173，1991
3) 宮澤友明，中川英彦：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-，日本医放会誌 50：1381-1386，1990
4) 吉田伍一，田口　厚，伊藤京衛，他：新しい造影剤 Iotrolan（ISOVIST）の使用経験，整形外科と災

害外科 38：17-23，1989
5) 村上　博：イオトロラン，ファルマシア 24：368-371，1988
6) Nauert.C, Langer.M and Mutzel. W: Hemorrhogic effects of iotrolan after intra-arterial injection in rabbits: Conparison with other types of contrast media, Röfo 128 suppl.: 40-45, 1989
7) Benness.G, Evil.C, Wilcox.J, et al: Renal excretion and computed tomography enhancement of iotrolan and iopamidol in dogs, Röfo 128 suppl.: 88-90, 1989
8) 宮澤友明，村上千恵，内本涼子，他：非イオン性二量体造影剤 iotrolan の尿路血管造影剤としての前臨床的評価，日本医放会誌 52：1287-1298，1992
9) 堀　信一，丸川太郎，小塚隆弘，他：四肢血管造影における SHL 437 D（イオトラン 280 mgI/ml）の第Ⅲ相比較臨床試験-イオパミドール 300 mgI/ml との比較，映像情報 24：580-589，1992
10) 鈴木靖史，廣田省三，長谷川義記，他：胸・腹部血管造影における Iotrolan の有用性，基礎と臨床 26：331-336，1992
11) Gardeur.D, Lautrou.J, Millard. JC, et al: Pharmacokinetics of contrast media: Experimental results in dog and man with CT implications, J Comput Assist Tomogr 4: 178-185, 1980
12) Burgener. FA and Steinmetz. SD: Comparison of diatrizoate, iopamidol, and ioxaglate for the contrast enhancement of experimental hepatic tumors in CT, Invest Radiol 20: 626-631, 1985
13) 熊野和雄：溶質除去能と透水能，Clinical Engineering 1：434-440，1990
14) William F. Ganong：血液とリンパの流れ：循環力学 30；医科生理学展望　原書 15 版，550-613，1992，丸善株式会社，東京
15) 辻本守孝：Vx 2 腫瘍内血管における外因性 peroxidase および ferritin の透過性に関する電顕的・細胞化学的研究，日口外誌 28：341-359，1982
16) 前田　浩：腫瘍新生血管の特性に基づく腫瘍選択的薬剤の開発とその治療効果，代謝 23 臨時増刊号癌'86：249-258，1986