



Title	CTにおける肝選択的造影剤-Lipiodol-Iopamidol Emulsionの安全性に関する基礎的検討-
Author(s)	村上, 卓道; 堀, 信一; 西川, 正則 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(12), p. 1509-1516
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17477">https://hdl.handle.net/11094/17477</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## CTにおける肝選択的造影剤

### Lipiodol-Iopamidol Emulsion の安全性に関する基礎的検討

- 1) 大阪大学医学部放射線医学教室
- 2) 大阪府立成人病センター放射線診断部
- 3) 住友病院放射線科

村上 卓道<sup>1)</sup> 堀 信一<sup>2)</sup> 西川 正則<sup>1)</sup> 橋本 達<sup>3)</sup>  
藤田 典彦<sup>1)</sup> 鳴海 善文<sup>2)</sup> 黒田 知純<sup>1)</sup> 小塚 隆弘<sup>1)</sup>

（平成元年7月10日受付）

### Contrast Material for CT of the Liver and Spleen —Experimental Study for Safety of Lipiodol-Iopamidol Emulsion—

Takamichi Murakami<sup>1)</sup>, Shinichi Hori<sup>2)</sup>, Masanori Nishikawa<sup>1)</sup>, Toru Hashimoto<sup>3)</sup>,  
Norihiko Fujita<sup>1)</sup>, Yoshifumi Narumi<sup>2)</sup>, Chikazumi Kuroda<sup>1)</sup>  
and Takahiro Kozuka<sup>1)</sup>

- 1) Department of Radiology, Osaka University Medical School
- 2) Department of Diagnostic Radiology, The Center for Adult Disease, Osaka
- 3) Department of Radiology, Sumitomo Hospital

Research Code No. : 514.1

Key Words : CT, Lipiodol emulsion, Contrast medium, Liver

Iodinated oil (Lipiodol Ultra-Fluid) emulsified by non-ionic contrast material (Iopamidol) featuring much iodine and surface activity, was developed for computed tomography (CT) of the liver and spleen.

The stability study revealed that Lipiodol-Iopamidol Emulsion (LIE, 1—6 μm in diameter) stored 2 weeks under refrigeration showed no visible change in globule size distribution. The biodistribution study in six rabbits revealed that LIE injected into the vein was accumulated in the liver, spleen, and lung, which have reticuloendothelial cells, however not accumulated in the brain, kidney, and serum, which have no reticuloendothelial cells. The disruption to the blood brain barrier (BBB) was assessed using Evans' Blue dye as a visual marker. After the coarse emulsion (larger than 8 μm in diameter) was injected into the internal carotid artery of three rats, the permeability of BBB increased. However, after the injection of LIE, no increased permeability of BBB was noted.

Our results suggest that LIE will have a clinical application in the detection of focal hepatic and splenic lesions.

#### 1. はじめに

肝病変の画像診断において、CTは重要な位置をしめている。しかし、肝腫瘍の中には、単純CT及び既存の造影剤による造影CTによても、正常肝組織との吸収値の差が僅かで、発見が困難なものが少なくない。そのため網内系の貪食作用を

利用し、網内系を有する正常肝組織のみを選択的に造影し、網内系を持たない肝腫瘍を造影欠損として捉える、肝組織親和性の造影剤が研究されている<sup>1)~18)</sup>。米国においては、EOE-13と言われるこの種の造影剤がすでに報告されている<sup>1)~8)</sup>。EOE-13は、Ethiodol (Lipiodol) を界面活性剤であるレ

シチンを用いてエマルジョン化したものであり<sup>9)</sup>、その優れた造影能が報告されているが、エマルジョンの安定性の悪さや副作用<sup>1)2)9)~12)19)</sup>の問題から試験使用にとどまっている。

我々は、界面活性剤としてそれ自体がヨードイオンをもつ非イオン性水溶性造影剤の Iopamidol によって油性造影剤の Lipiodol をエマルジョン化し、肝の選択的造影剤 (Lipiodol-Iopamidol Emulsion 以下 LIE)を作成し、その作成法、造影能については既に報告した<sup>13)</sup>。本研究においては、LIE の臨床応用への安全性を確かめるために、LIE の安定性、体内動態、及び微小循環に対する影響を中心に検討を行った。

## 2. 実験方法

### a) LIE の作製法

用いた造影剤は、油性造影剤である Lipiodol Ultra-Fluid (ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、ヨード含量38w/w%, 480mgI/ml 比重1.275~1.290) と非イオン性水溶性造影剤である Iopamidol (Iopamiron 300) を、クリーンベンチ内で最適と考えられた混合容積比率である1:3で混合してエマルジョン化し、これに安定剤として Haemaccel(ゼラチン加水分解物の再重合体を1.75w/v%含有する電解質溶液)を、Lipiodol 1に対して4の比率で加えたものである<sup>13)</sup>。

LIE を「日局」一般試験法無菌試験法に準じて操作し、細菌および真菌試験を行うとともに、各種保存条件における粒子の形状の経時的变化について検討した。一般的の保存条件として予想される、5°C、室温暗所、40°C、60°C および蛍光灯下室温を保存条件として選び、エマルジョン作製時より42日目までの粒子の形状の変化を、光学顕微鏡により観察した。また高圧蒸気滅菌法として、115°Cで20分間加温を行ったエマルジョンの形状的変化についても観察した。

### b) LIE の微小循環に及ぼす影響

本検討に用いた LIE の微小循環に対する影響を検討するにあたり、特に副作用が致死的と考えられる脳の微小循環を中心に検討した。

Wister 系雄性ラット(体重290~320g)をエーテル麻酔し、内頸動脈から分岐する翼突口蓋動脈を

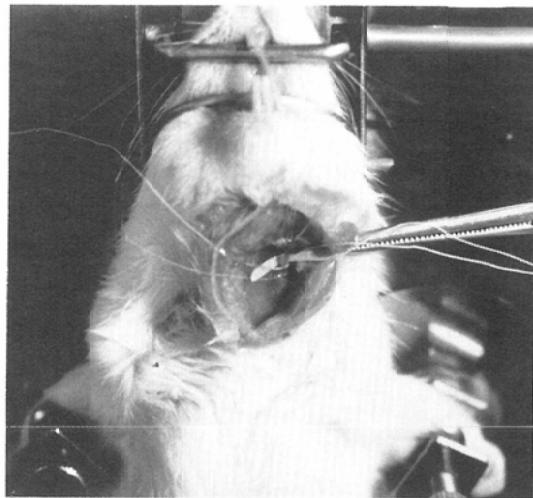


Fig. 1 A polyethlen tube is advanced from the left external carotid artery to the bifurcation of the left carotid artery.

結紮した後、左外頸動脈から内、外頸動脈分岐部まで逆行性にポリエチレンチューブ(PE-50, Clay adams)を挿入した(Fig. 1)。このチューブより LIE および対照として直径8ミクロン以上の比較的大きな粒子のエマルジョン(coarse emulsion)0.1mlを0.48ml/minで内頸動脈に注入した。注入後直ちに2% Evans' blue を0.5ml尾静脈より静注し、1時間後にラットを断頭致死させて脳を取り出し、Evans' blue 染色を指標とした血液脳関門の障害の程度を肉眼的に観察した。

障害の程度の判定は、脳実質の染色の程度によって、Grade 0；染色無し、Grade 1；軽度の染色あり、Grade 2；著明な染色ありと分類した。

### c) LIE の体内動態の検討

60, 90, 120mgI/kg の LIE を、家兎の耳静脈より投与し、30分後および1時間後に屠殺し、脳、肝臓、腎臓、脾臓、肺臓、および血液を取り出し、それぞれの臓器に取り込まれた Lipiodol と Iopamidol を定性的に測定し、経静脈性に投与した LIE がどの臓器に取り込まれているかを検討した。

更に、LIE 静注後の各臓器の経時的な造影能は、撮像した単純 X 線写真を CCD ライセンサーのフィルムデジタイザー(NEC, Medifile 1000)

に読み込まれた後、デジタル画像上より、目的臓器部分の濃度を測定することにより検討した。実験に用いた家兎は3羽である。家兎を固定器に張り付け、セルシン(diazepam, Takeda) 3mg/kgを経静脈性に投与して麻酔した。造影剤注入前に肺臓、肝臓、脾臓を中心に、単純X線写真を撮影した。続いて耳静脈よりLIEをLipiodolの量として240mgI/kg投与し、注入直後から5分置きに同部の撮影を行い、経時的に肺、肝の吸収値及び、バックグラウンドノイズを測定した。用いたX線装置は3相12パルスのX線発生装置で、撮像条件(40kV, 500mA, 0.08sec, D:max)は常に一定

とした。

### 3. 結 果

#### a) LIEの安定性に関する検討

前記の手順で作製したLIEは、細菌および真菌の成育を認めず、無菌試験に適合した。

LIE調製時の粒子はすべて直径6ミクロン以下(平均2ミクロン)と小さく、分散性も良好であった。5°C保存、14日目では粒子の凝集や融合は認めなかった(Fig. 2a)が、28日目では融合して8ミクロンを越える粒子が少ないながらも存在した。室温暗所保存および室温蛍光灯下保存した場合は、7日目では明かな変化はなかったが、14

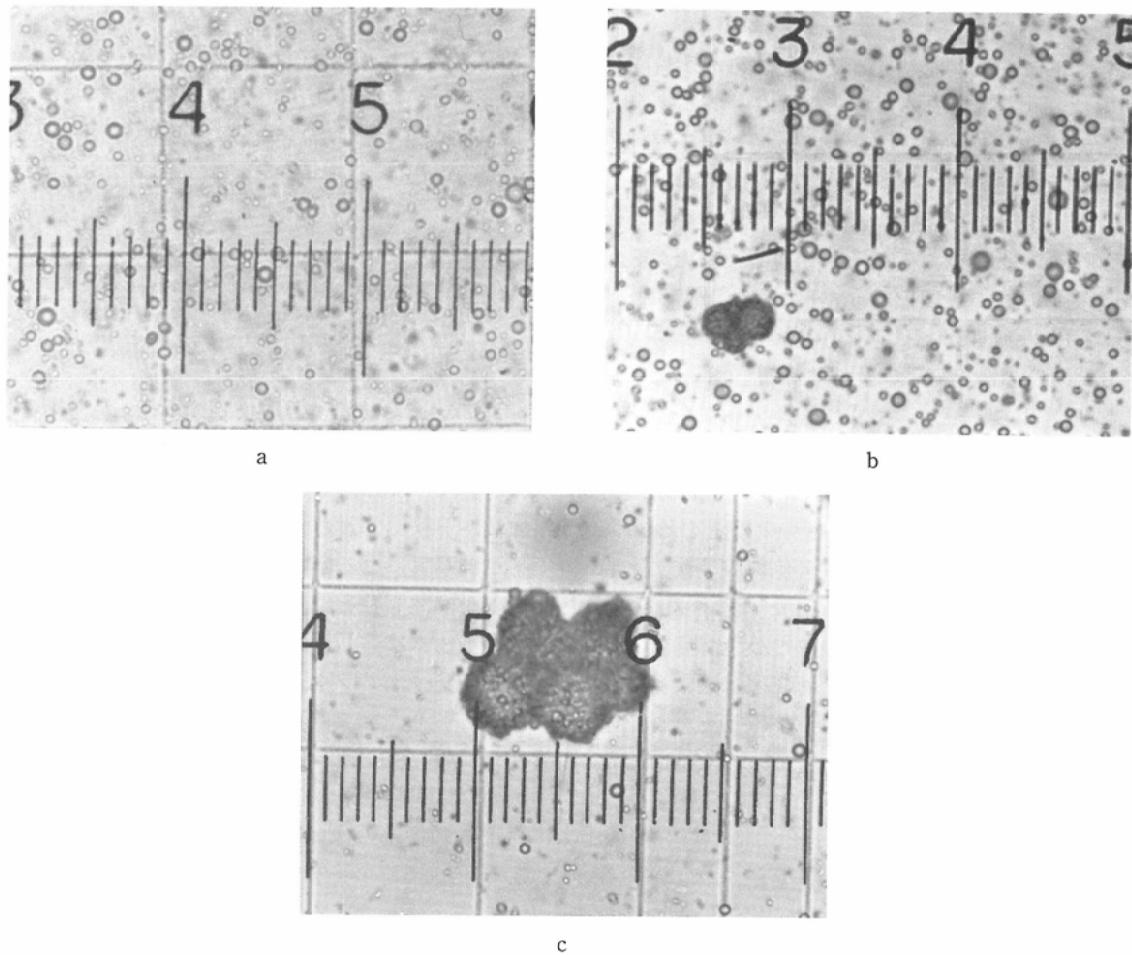


Fig. 2 Microscopic view of LIE

a) LIE stored at 5°C in dark room for 2 weeks after preparation. b) LIE stored at 60°C for 4 days after preparation. c) LIE immediately after steam sterilization under pressure.

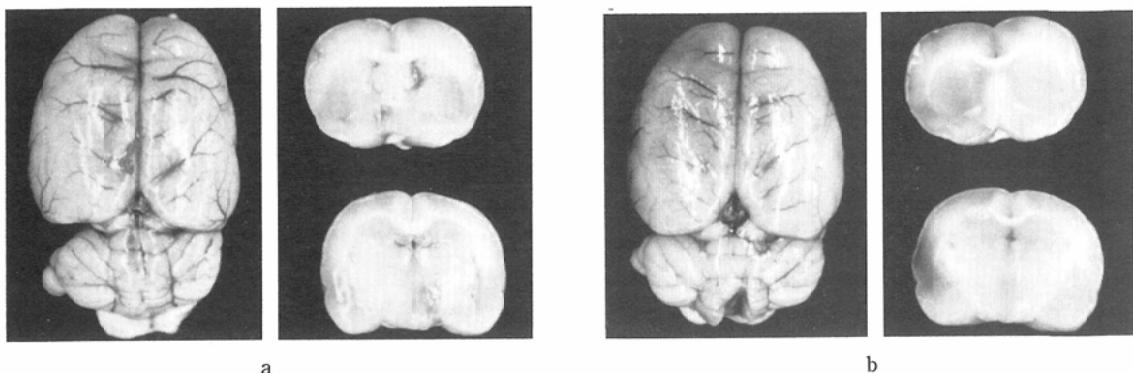


Fig. 3 a) No finding of Evans' blue staining in the cerebral hemisphere after an infusion of LIE. b) Evans' blue staining, which indicates the disruption to BBB, was observed after an infusion of coarse emulsion.

日目で8ミクロンを越える粒子を認めた。粒度分布上はわずかではあるが、暗所保存の方が安定であった。40°C及び60°C保存では、調製後4日目ですでに直径15ミクロン以上の巨大な粒子が出現していた(Fig. 2b)。高压滅菌処理した場合は、処理後30ミクロンを越える粒子が出現していた(Fig. 2c)。このように、LIEは遮光して冷所保存すれば形状的には14日間は安定であった。

#### b) LIEの微小循環に及ぼす影響

調製直後のLIE、つまり粒子径が6ミクロン以下のLIEを注入した時、注入側のラットの脳では明かな変化は認められなかった(Fig. 3a)が、対照として用いた粒子径8ミクロン以上のcoarse emulsionを用いた場合は、注入側の脳半球に著明なEvans' Blueの染色がみられた(Fig. 3b)。エマルジョン注入側のラットの脳の染色程度(血液脳門門の障害)を、Table 1に示した。調製直後のLIEを投与した場合は、脳はGrade 0と全く染色されず、血液脳門門の透過性の変化は起こらなかつたと考えられる。

#### c) LIEの体内動態

前記の摘出臓器のうち、脳、腎臓、および血液からはLipiodolは検出されなかったが、網内系を有する肝臓、脾臓、肺臓からはLipiodolが検出された。LIEを90mgI/kg投与した時、肝からは、単位重量当り平均0.66mgI/kg、肺からは0.80mgI/kg、120mgI/kg投与時では、肝からは1.29mgI/

Table 1 The degree of Evans' Blue staining

Material	Days after preparation	Grade of Evans' blue staining			Edema
		0	1	2	
LIH	0	3			0
Coarse emulsion			3	3	

Grade 0: not stained, Grade 1: slightly stained,  
Grade 2: well stained

kg、肺からは4.36mgI/kgのLipiodolが検出された。

一方、Iopamidolは脳を除く全ての臓器および血液から検出された(Table 2)。

単純写真による経時的検討では、家兎二羽に造影剤を静注したところ、肝の吸収値の上昇は約1分でピークに達し、530を中心に軽度変動しているが、バックグラウンドノイズの変動と比較的類似しており、経過観察した60分間はほとんど変化がなかった。また、肺の吸収値の変化は誤差範囲であり、単純写真からは肺血管系へのLIEの貯留による肺梗塞の像は認められなかった(Fig. 4a, b, c, Fig. 5)。

#### 4. 考 察

我々が用いたLIEは、網内系の貪食作用を利用して、網内系を有する正常肝実質のみに選択的に造影剤を取り込ませて造影し、網内系を持たない腫瘍を造影欠損部として描出する組織親和性造影

Table 2 Distributions of Lipiodol and Iopamidol; upper line: Lipiodol, lower line: Iopamidol

NO	LIE mgI/kg	Time of sacrificed (hour)	mgI/kg				
			LIVER	SPLEEN	LUNG	KIDNEY	BRAIN
1	Lipiodol 60 +	0.5	+	+	+	-	(N.P.) (+)
2	Iopamidol 120	1.0	+	+	+	-	(N.P.) (+)
3	Lipiodol 90 +	0.5	+	+	+	-	(-) (+)
4	Iopamidol 180	1.0	+	+	+	-	N.P. (+)
5	Lipiodol 120 +	0.5	+	+	+	-	N.P. (+)
6	Iopamidol 240	1.0	+	+	+	-	N.P. (+)

+ : detected, - : not detected, N.P. : not performed.

剤である。

界面活性剤としてそれ自体がヨードイオンをもつ Iopamidol を用いて油性造影剤をエマルジョン化し、副作用の原因の一つと考えられる油性造影剤の投与量<sup>1)13)</sup>を減らし、しかも良好な肝の造影能を得ることを目的としている。LIE のようなエマルジョン粒子は、粒子径が大きすぎると、ほとんどが肺に捕捉されるために肝の造影能は悪く、一方エマルジョンの粒子径が小さすぎると、肺に捕捉される量は減るが、肝の網内系への取り込みも低下するために造影能が低下する<sup>1)14)</sup>。粒子径を 1~2 ミクロンにすると、最も肝の網内系への取り込みが良好であり、造影能が優れている<sup>1)14)</sup>。本研究で我々が用いた LIE の調製時の粒子径は、全て 6 ミクロン以下（平均 2 ミクロン）で、肝に最も取り込まれやすい大きさであり、造影能の面からは理想的な大きさである。経時にみた粒子径も、冷所暗室に保存すると少なくとも 14 日間は安定であり、この期間内では、粒子の大きさからは有効な造影能を示す。

微小循環に対する影響に関しては、特に重要と考えられる、脳の微小循環に対する影響を中心に入検討した。脳の微小循環には血液脳関門が存在し、有害な物質の通過によって傷害されるとその透過性が亢進するため、Evans' Blue を静注した場合、脳実質が染色される<sup>20)</sup>。しかし本検討からは、調製

直後の LIE では、血液脳関門の透過性の亢進は認められず、脳の微小循環に対する影響はないと考えられた。さらに対照として用いた、LIE とはサイズが異なる coarse emulsion では、Evans' Blue による染色が観られたので、LIE のサイズは、微少循環に対する影響からみると 6 ミクロン以下でなければならないと考えられた。これは、脈管系の塞栓による臓器障害の面からは、径 1~2 ミクロンではほとんど問題にならない<sup>1)3)5)9)~11)</sup>と言ふ過去の報告と合致している。

実際のところ、本検討で行ったような経静脈性的投与では、エマルジョンは、肝肺でほとんどが捕捉されて脳循環にはほとんど影響しない<sup>1)1</sup>とされている。

肺に関しては、単純写真の検討から、肺野の明らかな濃度の上昇は認められず、脈管内の造影剤が wash out されたと考えられる 1 時間後も同じ濃度を示していた。また LIE の静注によって肺血管系の塞栓による肺梗塞と考えられる像は認められず、CT による検討<sup>13)</sup>と一致しており、肺の微小循環にも影響がないと考えられた。

体内動態の検討からは肝、脾、肺等の網内系を持つ臓器のみに Lipiodol が認められ、腎、脳、および血液からは Lipiodol は認められなかった。このことは、LIE は血管内にとどまるのではなく、網内系に取り込まれており、前記の脈管系の塞栓

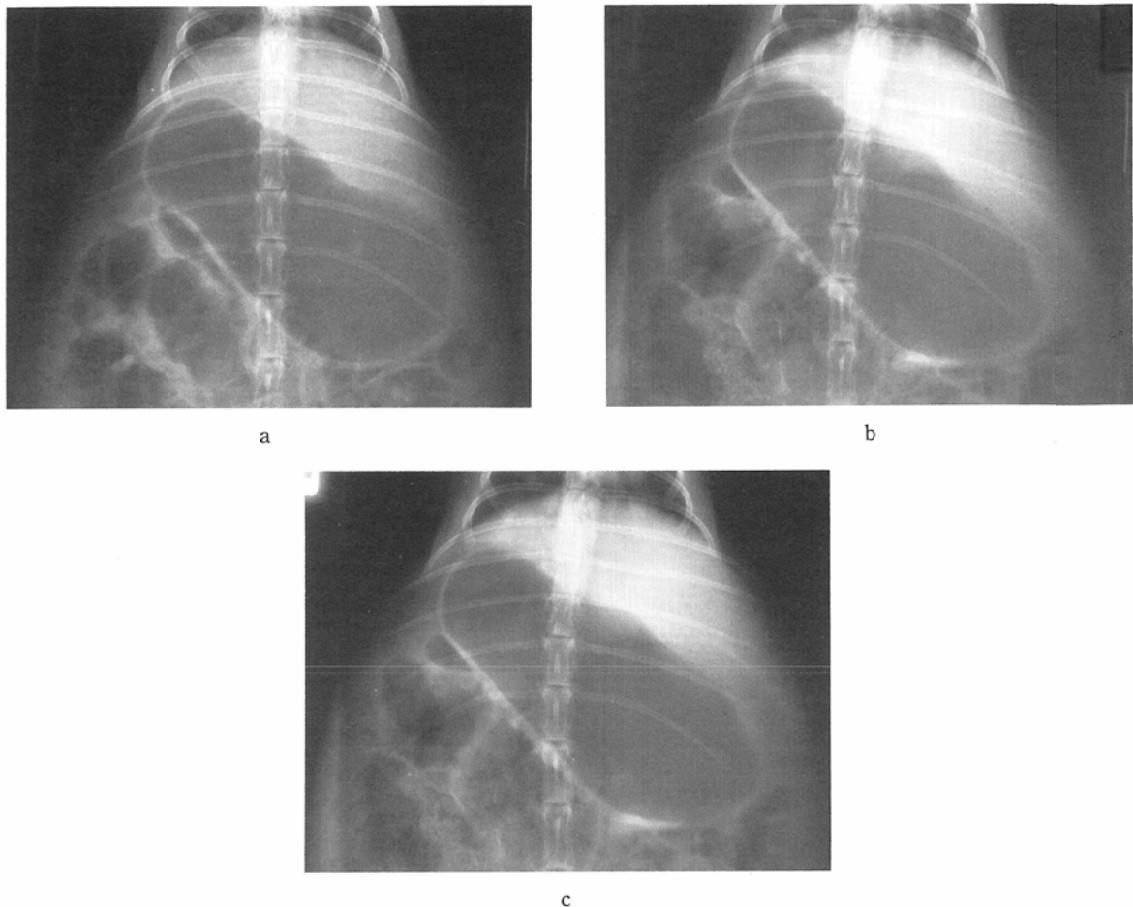


Fig. 4 Radiographs of rabbit

a) Radiograph taken before an infusion of LIE. b) Radiograph taken 4 minutes after an infusion of LIE. c) Radiograph taken 30 minutes after an infusion of LIE. The density of the liver increases after an infusion of LIE, however, the density of the lung does not increase.

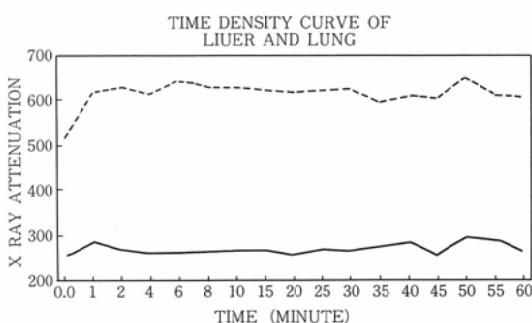


Fig. 5 Time density curve of liver and lung; liver: dashed line, lung: solid line.

は起こさないと言う検討結果とも一致し、その安定性および肝の選択的造影剤としての有用性を示すものと考えられる。

EOE-13の検討では、約2μmのサイズのエマルジョンは、静脈投与によって、肝にその80%が捕捉されると報告されている<sup>8)</sup>。本実験に用いたLIEも、ほぼ同じサイズのエマルジョンであり、また肺野の濃度がLIEの投与に関わらず明らかな上昇を認めなかったことから、肝への取り込みが肺への取り込みを上回るものと考えられたが、本検討で我々の求めた単位重量当りのヨードの集積量では、肝と肺で、ほとんど差が認められない

か、軽度、肺のほうが多いかった。しかし、実質臓器である肝と、多量の空気を含んだ肺では、単位重量当たりのヨード集積量は肺が多いが、単位容量当たりのヨード集積量は肝が多く、結局、総ヨード集積量は、やはり肝が多いと考えられる。そして、透過性の高い空気を多く含んだ肺の濃度を上昇させる程のヨードは、肺には貯っていないと考えられる。

ところで、肝は LIE 静注後約 1 分で最も濃度が高くなり、その後 1 時間までの経過では変化はなかったことより、我々の行っている LIE 静注後 1 時間目の撮影は、血管内の造影剤の Wash out が終わり、なおかつ十分な肝実質の造影がなされている妥当な時期と考えられる。

### 5. おわりに

LIE は粒子サイズが平均 2 ミクロンの、比較的安定したエマルジョンであり、明らかな微小循環への影響もなく、また網内系を持った臓器である肝、肺の内でも主に肝臓に捕捉される安全かつ有効な肝臓の選択的造影剤である。調製時の無菌試験にも適合しており、臨床応用への可能性があると考えられ、肝の腫瘍性病変の診断への利用が期待できる。

LIE はまだ臨床応用に至っておらず、臨床例における副作用は明かではない。EOE-13 の使用経験から報告された発熱、異臭感等の副作用<sup>1)3)12)</sup>は、LIE の場合、油性造影剤である Lipiodol の含量が少ないとために軽減することが期待されるが、今後の検討が必要である。

本検討の要旨は第220会関西地区地方会(昭和63年9月17日、大阪)および第48会日本医学放射線学会総会(平成元年4月5日より7日まで、神戸)にて報告した。

謝辞：本研究に御協力いただいた、日本シェーリング研究開発部門の押野研究部長をはじめとするスタッフの方々に感謝致します。

### 文 献

- 1) Miller DL, Vermess M, Doppman JL, et al: CT of the liver and spleen with EOE-13: Review of 225 examinations. AJR 143: 235-243, 1984
- 2) Thomas JL, Bernardino ME, Vermess M, et al: EOE-13 in the detection of hepatosplenic lymphoma. Radiology 145: 629-634, 1982
- 3) Vermess M, Doppman JL, Sugarbaker PH, et al: Clinical trials with a new intravenous liposoluble contrast material for computed tomography of the liver and spleen. Radiology 137: 217-222, 1980
- 4) Dutcher JP, Heney PJ, Whitley NO, et al: Ethiodized oil emulsion 13 in computed tomography of hepatoma. J Clin Onc 2: 115-123, 1984
- 5) Vermess M, Chatterji DC, Doppman JL, et al: Development and experimental evaluation of a contrast medium for computed tomographic examination of the liver and spleen. J Comput Assist Tomogr 3: 25-31, 1979
- 6) Vermess M, Doppman JL, Sugarbaker PH, et al: Computed tomography of the liver and spleen with intravenous lipid contrast material: Review of 60 examinations. AJR 138: 1063-1071, 1982
- 7) Lewis E, AufderHeide JF, Bernardino ME, et al: CT detection of hepatic metastasis with Ethiodized oil emulsion 13. J Comput Tomogr 6: 1108-1114, 1982
- 8) Vermess M, Lau DHM, Adams MD, et al: Biodistribution study of Etiodized oil emulsion 13 for computed tomography of the liver and spleen. J Comput Assist Tomogr 6: 1115-1119, 1982
- 9) Vermess M, Adamson RH, Doppman JL, et al: Intravenous hepatosplenography. Radiology 119: 31-37, 1976
- 10) Hellekant C, Olin T: Effect of emulsified iodo-lipids: A toxicologic investigation in the rabbit. Acta Radiol Diagn 17: 223-234, 1976
- 11) Baltaxe HA, Katzen B, Alonso DR, et al: Hepatotomography: An experimental technique using an emulsifier. Radiology 119, 27-30, 1976
- 12) Lamarque JL, Bruel JM, Dondelinger R, et al: The use of iodolipids in hepatosplenic computed tomography. J Comput Assist Tomogr 3: 21-24, 1979
- 13) 堀 信一、村上卓道、西川正則、他: CT における新しい肝造影剤: Lipiodol-Iopamidol Emulsion による試み、日本医学会誌、48: 1503-1510, 1988
- 14) Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C: Effect of particle size of the tissue distribution of iodized emulsified fat following intravenous administration. Invest Radiol 17: 617-620, 1982
- 15) Sugarbaker PH, Vermess M, Doppman JL, et al: Improved detection of focal lesions with computerized tomographic examination of the

- liver using ethiodized oil emulsion (EOE-13) liver contrast. Cancer 54: 1489—1495, 1984
- 16) Vermess M, Doppman JL: CT of the liver with intravenous lipid contrast material: Review of the current status. Semin Radiatol 18: 1983
- 17) 堀 信一, 鳴海善文, 丸川太朗, 他: CTにおける肝造影剤: リビオドールエマルジョンの研究, 日本医学会誌, 44: 988—991, 1984
- 18) 丸川太朗, 堀 信一, 細木拓野, 他: 肝の選択的造影剤の研究; リビオドールエマルジョンの研究, 日本医学会誌, 47: 1273—1277, 1987
- 19) Reing JW, Dwyer AJ, Miller DL, et al: Liver metastasis detection; comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. Radiology 162: 432—447, 1987
- 20) Sage MR, Wilcox J, Evill CA, et al: Comparison and evaluation of osmotic blood-brain barrier disruption following intracarotid mannitol and methylglucamine iothalamate. Invest Radiol 17: 276—281, 1982