日本医放会誌：47（7），931—938，1987（昭62）

各種造影剤およびブドウ糖溶液の大腿動脈および足背動脈の血行に及ぼす影響に関する実験的研究

東京医科歯科大学医学部放射線医学教室
岡　田　洋　一

（昭和61年7月16日受付）
（昭和61年11月25日最終原稿受付）

Hemodynamic Changes in Femoral and Dorsalis Pedis Arteries following Injections of Glucose Solutions and Contrast Media into Femoral Artery in the Dog

Yoichi Okada
Dept. of Radiology, Tokyo Medical & Dental University, School of Medicine

Research Code No. : 502
Key words : Contrast Media, Osmolality, Peripheral Arteriography

Following the femoral arterial injection of four contrast media and glucose solutions of various concentrations (0.1ml/kg body weight at an injection speed of 0.1ml/sec), the changes in the blood flow rate of the femoral and dorsalis pedis arteries were investigated in 8 dogs by means of electromagnetic flow meter.

In all 8 dogs, the blood flow rate started to increase gradually at 3 to 9 seconds after the begining of each glucose injection. The blood flow rate reached a peak in 15 to 62 soconds (32 seconds on average) in the femoral artery, and in 10 to 35 seconds (22 seconds on average) in the dorsalis pedis artery.

The relationship between the concentration of each glucose solution and the peak flow ratio (the peak flow rate/the base flow rate) in femoral artery and dorsalis pedis artery is shown in Fig. 3 and Fig. 4, respectively.

The relationship between each contrast medium and the peak flow ratio is shown in Fig. 5 and Fig. 6.

In injections of 5 to 12.5% glucose solutions and three new low osmolality contrast media, no statistically significant difference is elicited between the peak flow ratio of the femoral artery and that of the dorsalis pedis artery (t-test, $p<0.05$). In injections of 15 to 50% glucose solutions and iothalamate, a statistically significant dfference is noted (t-test, $p<0.05$), probablly because the dilatation of the peripheral vascular bed is more prominent in the proximal part of the limb than in the distal.

緒　言

従来より血管撮影や尿路撮影に用いられてきたヨード造影剤の薬剤としての安全性は決して低いわけではない．しかしその浸透圧が血漿の5倍以上と高いため，全身および局所の循環障害や組織傷害を生じたり，注入動脈の流域に強い灼熱感や

疼痛を惹起することが欠点とされてきた[1)2)]．こうした高浸透圧がもたらす副作用を低減させる目的で開発されたのが一連の低浸透圧造影剤である．これらの低浸透圧造影剤は，非イオン性三ヨード安息香酸誘導体（metrizamide, iopamidol, iohexol など）と，三ヨード安息香酸二量体を半イオン化したもの（ioxaglate）に大別することができる[2)3)]．

鈴木らは，各種の低浸透圧造影剤を下肢の動脈撮影に利用した臨床経験ならびに犬の後肢を用いた実験から，低浸透圧造影剤が従来の高浸透圧造影剤とは異った血行動態を被検肢の動脈系に生じ，さらに疼痛の軽減による motion artifacts の減少とも相まって，下肢，特にその遠位部の血管描出に有利に働くことを明らかにした[4)5)]．

従来の高浸透圧造影剤を大腿動脈に注入すると大腿動脈の血流量が一過性に増大し，浸透圧が大きいほど増大が著しいことは既に確認されており[6)7)]，血流量の増大は造影剤注入に伴う局所末梢血管床の拡張によると考えられている．高浸透圧造影剤をヒトの四肢などの末梢動脈に注入する際に生ずる灼熱感の発生機序は，その局所末梢血管床の拡張により説明できる．しかし疼痛については局所末梢血管床の拡張とそれに伴う血流量の増大のみでは十分説明することは出来ない．事実，トラゾリンやプロスタグランジン E_1 などの血管拡張剤を動注すると，その流域に高浸透圧造影剤よりもはるかに著しい血流量の増大が生ずるが，後者のような激しい疼痛を伴うことはない．

造影剤のような高浸透圧液の動脈内注入に伴う局所末梢循環動態の変化を正しく評価するためには，大腿動脈のような肢近位部の動脈の血行動態の分布だけでは充分とは言えず，より末梢側の動脈や出来れば微小循環系の血行動態の分析まで立入らなければならない．

本研究では，上記のような観点に基く研究方針の一環として，いろいろな濃度のブドウ糖溶液および各種造影剤の大腿動脈内注入に伴う足背動脈の血行動態を，大腿動脈と比較しながら検討分析することを目的とした．

実験方法

実験動物には体重8～17kg（平均11.4kg）の雑犬8匹（雌5匹，雄3匹）を用いた．気管内挿管に先立って，ケタラール25mg/kg 筋注による導入麻酔を行い，気管内挿管後，アイオナール100mg とサクシン40mg の筋注を適宜施行し麻酔の安定を計った．気管内チューブはキムラ K-150型レスピレーターに接続し，吸気終末圧と動脈血の酸素，及び二酸化炭素分圧を指標として，一回換気量は150～200ml，換気回数は毎分15回前後に設定した．気温21～22℃に保たれた室内でサーモスタット付ヒーターにより37℃に維持された手術台に犬を仰臥位に固定し，一側後肢の大腿動脈を鼠径靱帯直下で，また足背動脈を足関節のレベルで各筋枝を保存したまま露出した．両動脈の外径に応じて径1.0～4.0mm の電磁血流計のプローブ（日本光電 FB 010～040）を装着し，個々に電磁血流計（日本光電 MFV-1100改良型）に接続し，連続的に血流量をモニターした．また左前肢の上腕動脈内に挿入したカテーテルを介して歪み圧計（日本光電 TP-101T および AP-601G）を用いて連続的に血圧測定も行った．

ブドウ糖溶液は5％（浸透圧濃度278mmol/kg water）から50％（浸透圧濃度は概算で2,780 mmol/kg water）までの異った濃度の溶液8種類を調整し，それぞれを注入量0.1ml/体重 kg，注入速度0.1ml/秒で，大腿動脈に装着した血流量計プローブより約2cm 近位側に刺入した27G のエラスター針を介して逆行性に注入した．なおブドウ糖溶液の注入順序は濃度の低いものから高いものへと順に行った．

一連のブドウ糖溶液の注入に引き続いてヨード濃度を282mgI/ml に調整した4種類の造影剤，即ち従来の造影剤 iothalamate と低浸透圧造影剤3種 iopamidol, iohexol, ioxaglate を無作為抽出の順番で各1回，ブドウ糖溶液と同一の注入量注入速度で動注した．

ブドウ糖溶液と造影剤の注入を通じて，各注入の間隔は少くとも10分間をとった．

実験経過中のデータは，大腿動脈の瞬時血流量波形，大腿動脈および足背動脈の平均血流量（時

定数３秒）ならびに血圧を，１秒毎のタイミングチャートと一緒に４チャンネル熱書式記録器にて記録した．そのほかにも血流計に逐時ディジタル表示される平均血流量(時定数５秒)も，そのピーク値と定時（注入開始直前，注入開始後30秒，１分，１分30秒，２分，３分，４分，５分）の値を読みとって記録し参考とした．

結　果

ブドウ糖溶液注入に伴う血流量の経時的変化は各個体を通じてほぼ共通であった．すなわち大腿動脈および足背動脈ともにブドウ糖溶液注入開始から３～９秒で血流量が増加しはじめ，足背動脈では10～35秒（平均22.1秒）大腿動脈では15～62秒（平均31.9秒）でピーク値に達し，以後は90～120秒かけてゆっくりと注入前の基礎値に戻っていた(Fig. 1)．なお大腿動脈では，ブドウ糖溶液注入中に5～8ml/minの血流量の上昇を示す小峰が12回，3～12ml/min の血流の下降を示す小谷が７回記録されていた．前者は５％溶液から50％溶液まで満遍なく出現していたので，ブドウ糖注入に伴う artifacts と考えられたが，後者は大部分が40％および50％溶液において出現しており，原因については今後の検討を待たねばならない．ちなみに動注による圧変動などの影響(artifacts)がないと予想される足背動脈では，上記のような小峰や小谷は記録されていなかった．

造影剤注入に伴う血流の経時的変化は基本的にブドウ糖溶液注入に伴う変化と同様のパターンを示していた．即ち造影剤注入から血流増加が始まるまでの時間はやはり３～９秒で血流増加がピークに達するのは，大腿動脈で注入開始後21.0秒～59.7秒（平均：35.0秒）足背動脈では15.0秒～39.0秒（平均：24.6秒）であり，以後は90～120秒をかけてゆっくりと注入前値に戻っていた(Fig. 2)．大腿動脈ではブドウ糖溶液の注入時に観察されたものと同様な，造影剤注入中の3～10 ml/min の血流量の上昇を示す小峰が２回，血流量の低下を示す小谷が３回記録された．足背動脈

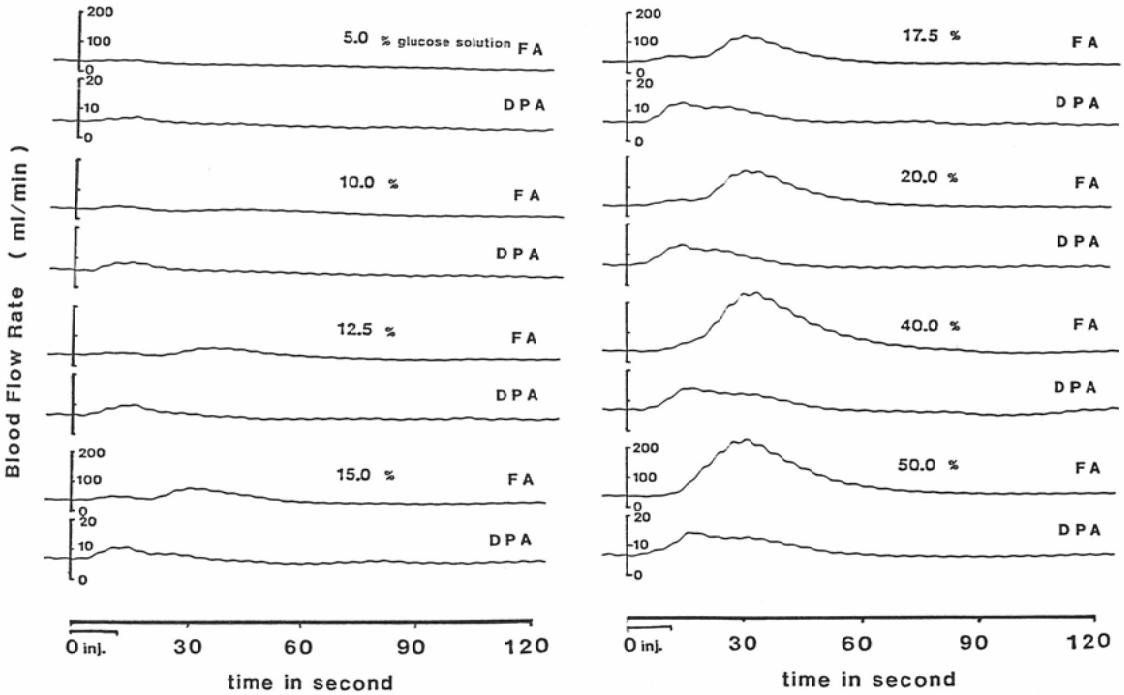

Fig. 1 Changes in the mean blood flow rates in the femoral artery (FA) and dorsalis pedis artery (DPA) of a mongrel dog following injection of glucose solutions of various concentrations.

Table 1 Data obtained from glucose solutions of eight different concentrations. Figures are (mean±S.D.).

Concentration of Glucose Solution (%)	Femoral Artery			Dorsalis Pedis Artery			Peak Flow Ratio (DPA) / Peak Flow Ratio (FA)
	Base Flow Rate (ml/min)	Peak Flow Rate (ml/min)	Peak Flow Ratio	Base Flow Rate (ml/min)	Peak Flow Rate (ml/min)	Peak Flow Ratio	
5.0	39.4±10.78	43.8±13.60	1.10±0.143	9.44±4.549	10.20±4.336	1.11±0.141	1.013±0.1322
10.0	39.9±14.32	48.9±17.86	1.23±0.122	8.50±4.524	11.34±5.678	1.37±0.182	1.116±0.1130
12.5	39.9±11.83	63.5±15.87	1.67±0.516	8.61±3.978	12.80±5.728	1.52±0.197	0.954±0.1894
15.0	41.9±13.05	115.0±54.51	3.47±1.853	8.44±3.639	13.65±5.985	1.69±0.404	0.575±0.2357
17.5	37.0±13.50	167.9±34.66	5.18±2.468	8.33±3.054	15.99±6.417	1.94±0.375	0.439±0.1817
20.0	39.1±13.47	197.0±37.83	5.73±2.591	7.89±3.054	16.24±7.893	2.07±0.491	0.411±0.1454
40.0	39.0±18.53	272.3±65.42	7.37±2.940	8.48±3.799	21.19±8.701	2.61±0.706	0.391±0.1402
50.0	41.6±14.04	286.1±53.84	7.60±2.707	8.78±4.485	22.63±8.793	2.85±0.881	0.395±0.1246

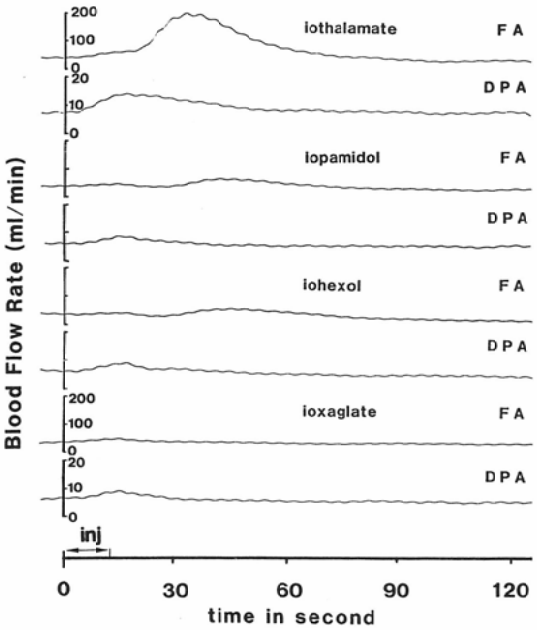

Fig. 2 Changes in the mean blood flow rates in the femoral artery (FA) and the dorsalis pedis artery (DPA) of a mongrel dog following injection of various contrast media.

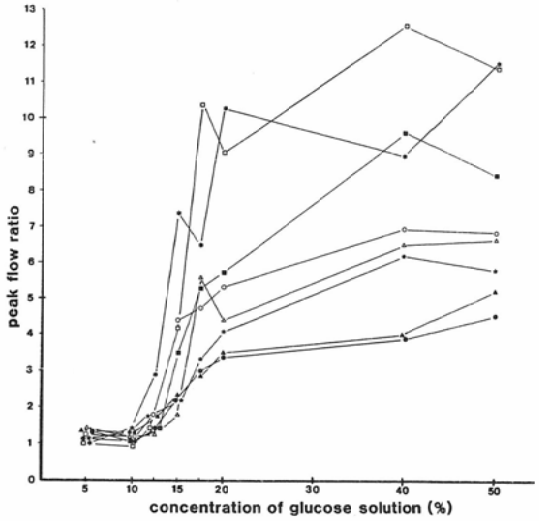

Fig. 3 The relationship between the concentration of glucose solution and the peak flow ratio of the femoral artery obtained from eight dogs.

では上記の小峰や小谷は認められなかった.

64回にわたるブドウ糖溶液の注入およびに32回の造影剤の注入とその後の経過において心拍数や血圧（systemic blood pressure）の変動は皆無であった.

異なる濃度のブドウ糖溶液の注入に伴う血流量の増加を中元[8]のように最大血流量増加率（peak flow ratio）すなわち各濃度のブドウ糖溶液注入後の血流量の最大値（peak flow rate）を注入前の安定した血流量（base flow rate）で除した値を指標として表わしたのがFig. 3, 4およびTable 1である. 大腿動脈では5％ブドウ糖溶液注入における最大血流増加率の平均値は1.10であり，濃度が12.5％を越えると各個体の絶対値の間にかなりのバラツキが現われるが，傾向としては急に上昇しだし，20％を越えると上昇は緩やかになり，や

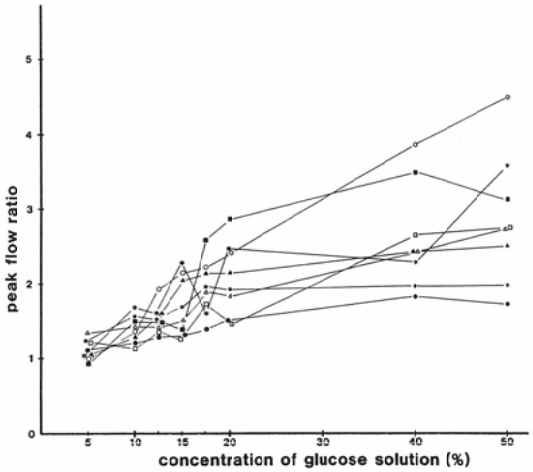

Fig. 4　The relationship between the concentration of glucose solution and the peak flow ratio of the dorsalis pedis artery obtained from eight dogs.

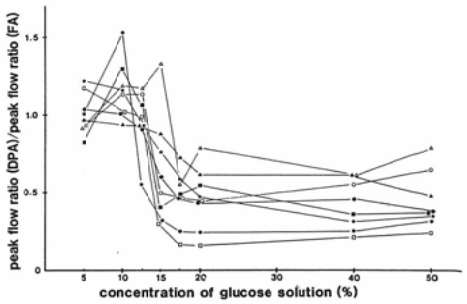

Fig. 5　The relationship between the concentration of glucose solution and the quotient (the peak flow ratio in DPA/the peak flow ratio in FA).

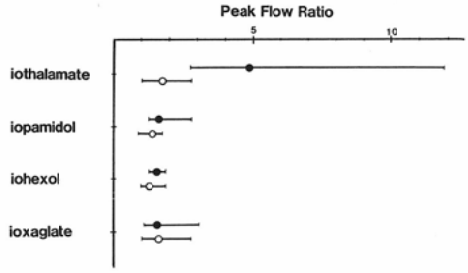

Fig. 6　Peak flow ratios in the femoral and dorsalis pedis arteries following the injection of contrast media.
● mean value in the femoral arteries, ○ mean value in the dorsails pedis arteries

がてほぼプラトーを形成している．なお5％の最大血流量増加率に対して10.0％の最大血流量増加率は統計的有意差を認めなかったが，12.5％以上では統計的有意差が認められた(t-test, $p<0.05$)．足背動脈では5％ブドウ糖溶液注入に際しての最大血流量増加率は1.11であり，濃度が大きくなるにつれて大腿動脈の場合よりは緩やかな sigmoid curve を画いて上昇し，やがてプラトーに達している．なお5％ブドウ糖溶液の最大血流量増加率に対して，10％以上において統計的に有意な上昇が認められた（t-test, $p<0.05$）．

各濃度のブドウ糖溶液ごとに，足背動脈と大腿動脈の最大血流量増加率の比を比較すると（Fig. 5, Table 1)，5～12.5％群内および15％～50％群内では互いに統計的有意差を認めなかったが，5～12.5％群に比べて15～50％群の値は明らかに低下しており，統計的有意差が認められた（t-test, $p<0.05$）．すなわちブドウ糖溶液の濃度が低い場合には比較値は1に近い値をとるが，濃度が増すと低下し，濃度が20％以上になると，ほぼ一定した値でプラトーに達していた．

一連の造影剤の注入に伴う血流量増加を最大血流量増加率で表わしたものが Fig. 6と Table 2である．大腿動脈では従来の造影剤 iothalamate の最大血流量増加率の平均は4.84と高いのに対し，低浸透圧造影剤3者それぞれの平均は iopamidol が1.72, iohexol が1.60, ioxaglate が1.56と比較的低く，低浸透圧造影剤3者の間に統計的有意差が認められなかったのに対し，これら低浸透圧造影剤群と iothalamate との間には明らかな統計的有意差が認められた（t-test, $p<0.05$）．各造影剤は5％ブドウ糖溶液との比較においては全て統計的有意差を認めた（t-test, $p<0.05$）．

足背動脈においては各造影剤の注入に伴う最大血流量増加率の平均値はiothalamateで1.76, iopamidol で1.38, iohexol で1.42, ioxaglate で1.69と近似しており，各造影剤の間に統計的な有意差を認めなかった．しかし5％ブドウ糖溶液との比較においてはすべての造影剤が統計的有意差を示した．

Table 2 Data obtained from four different contrast media and isotonic (5%)glucose solution. Figures are(mean±S.D.).

Contrast Media	Artery	Peak Flow Ratio	PFR* (DPA)/PFR* (FA)
iothalamate	Femoral	4.84±2.274	0.44±0.208
	Dorsal Pedal	1.76±0.563	
iopamidol	Femoral	1.72±0.434	0.85±0.300
	Dorsal Pedal	1.38±0.351	
ichexol	Femoral	1.60±0.265	0.92±0.291
	Dorsal Pedal	1.42±0.321	
ioxaglate	Femoral	1.56±0.982	1.18±0.252
	Dorsal Pedal	1.69±0.554	
5% glucose solution	Femoral	1.10±0.143	1.013±0.1322
	Dorsal Pedal	1.11±0.141	

*Peak Flow Ratio

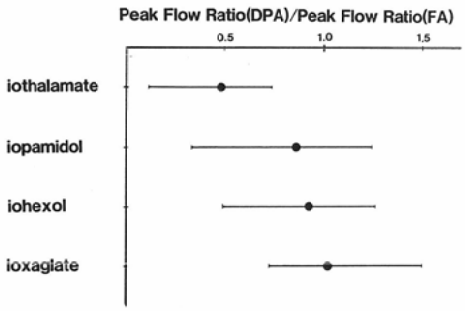

Fig. 7 The relation ship of each contrast medium to the quotient (the peak flow ratio in DPA/the peak flow ratio in FA).
● mean value

各造影剤について足背動脈の最大血流量増加率と大腿動脈のそれとの比を比較すると（Fig. 7, Table 2), iothalamate ではこの比が平均0.44と低いのに対し低浸透圧造影剤3者は iopamidol は平均0.85, iohexol は平均0.92, ioxaglate は平均1.18と5％ブドウ糖溶液の平均1.01に近い値を示していた．iothalamate と5％ブドウ糖溶液の間には統計的有意差が認められたが，3種の低浸透圧造影剤の間には統計的有意差は認められなかった（t-test, $p<0.05$).

考　察

赤血球は高浸透圧液中にさらされると弾性の低下や棘状突起形成(echinosis), 連銭状凝集(rouleau formation）等の変化をきたし，その結果，毛細管内皮の損傷ともあいまって末梢循環に障害を引き起こし組織の酸素欠乏を惹起すると言われている[9]．しかし本実験においては，足背動脈の血流量を対象として検討した限り，高浸透圧溶液の動注に伴って血流量が増えることはあっても，その前に血流量が一過性に減少するという現象は認められなかった．もっとも本実験の方法は微小循環系の変化を直接評価するように計画されたものではないので，高浸透圧溶液の動注に伴う血流の増大が微小循環系における循環障害に続発する reactive hyperemia である可能性を否定するものではない．

各濃度のブドウ糖溶液ごとに足背動脈と大腿動脈の最大血流量増加率を比較すると（Fig. 5, Table 1)，濃度が低い場合（5～12.5%）には共に1に近い値を示し，両者の間に大きな差を認めなかった．これはこのような低濃度のブドウ糖溶液の体重 kg 当り0.1ml 程度の動注では，末梢血管床に有意な拡張が起こらないことを考えれば容易に納得できる．なお15%以上の濃度になるとこの比較値が低下し，20%以上になると一定した値でプラトーに達している．この原因としては，第一に大腿動脈の血流量の変動は下肢全体の変動の

総和であるのに対し，足背動脈では狭い足部の限られた流域の変動を反映していることを考慮に入れなければならない．第二に，大腿動脈の近位端から注入された高張液は足背動脈に達するまでに稀釈され浸透圧が低下するので，肢近位部は遠位部に対し相対的に高い浸透圧の液で潅流されることである．

今回の実験において各造影剤の注入に伴う血流の変化は概ね低浸透圧造影剤は5～12.5%（278～695mmol/kg water）のブドウ糖溶液に，従来の高浸透圧造影剤は15～50%のブドウ糖溶液に近似した値を示している．これは前者の造影剤の浸透圧濃度が約600mmol/kg water 後者の浸透圧濃度が約1,500mmol/kg water であることを考えると極めて妥当な結果であると言えよう．しかし我々の放射線科で実際に全下肢血管撮影を施行する場合，大腿動脈注入による撮影では40ml の造影剤を4～5ml/秒の速度で逆行性に，また腹部大動脈遠位部に pigtail catherter を置いて造影剤を注入する aortofemoral angiography では80ml の造影剤を8ml/秒の速度で注入している[10]．これらは体重 kg 当り約1ml の造影剤を一側下肢の動脈系に投与していることになり，本実験における kg 当り0.1ml という注入量とは比較にならないほどの大量と言うべきである．

本実験で採用した注入量体重 kg 当り0.1ml，注入速度1ml/秒という条件は末梢動脈の血行動態に及ぼす浸透圧の影響を検討する目的で設定したものであり，したがってこの結果を直ちに臨床の場における下肢動脈撮影に結び付けることは必ずしも当を得ないことは言うまでもない．なお臨床における動脈撮影に近い条件で造影剤を用いる実験は現在進行中である．

まとめ

犬の大腿動脈に体重 kg 当り0.1ml のいろいろな濃度のブドウ糖溶液および各種造影剤（282 mgI/ml）を注入し，大腿動脈および足背動脈における血流量を電磁血流計を用いて経時的に測定記録し，上記の血行に及ぼす影響を検討した．

ブドウ糖溶液では大腿動脈および足背動脈ともに注入開始から3～9秒で血流が増加しはじめ，足背動脈では10～35秒（平均22.1秒），大腿動脈では15～62秒（平均31.9秒）でピーク値に達し，以後90～120秒かけてゆっくりと注入前の基礎値に戻った．大腿動脈においては，溶液注入中に血流量に若干の変動（増加あるいは減少）を認めた個体があったが，足背動脈では血流増加に先立って血流が低下するという現象は認められなかった．

足背動脈の最大血流増加率の大腿動脈の最大血流量増加率に対する比は，ブドウ糖溶液が血液と等張に近い場合はほぼ1のレベルにあるが，注入液の浸透圧が大きくなるに従って急激に低下し，濃度20%（概算で1,112mmol/kg water）以上になるとほぼ一定の低値（平均値でほぼ0.4）で安定した．これは大腿動脈に注入された溶液が足背動脈に達するまでに稀釈され，相対的に高い浸透圧の溶液に潅流される肢近位部の末梢血管床の拡張が遠位部に比べて相対的に大きくなるためと考えられた．

造影剤については，従来の高浸透圧造影剤（iothalamate）では15～50%ブドウ糖溶液と近似の結果が，また新しい低浸透圧造影剤（iopamidol, iohexol, ioxaglate）では5～12.5%のブドウ糖溶液と近似の結果が得られた．

放射線医学教室鈴木宗治教授の御指導を感謝致します．なお本研究は昭和61年度文部省科学研究費補助金一般研究B（61480234）の援助を受けました．

文　献

1) Hilal SK: Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media. New toxicity tests and a new experimental contrast medium. Radiology 86: 615—633, 1966
2) Grainger RG: Intravascular contrast media—The past, the present and the future. Brit J Radiol 55: 1—18, 1982
3) 鈴木宗治：造影剤と造影検査の進歩—新しい造影剤を中心として（総論）—，画像診断，5（臨時増刊号）: 2—10, 1985
4) Suzuki S, Mine H, Iwai T: Clinical experience of ioxaglate in femoral angiography. Acta Radiol (Diagnosis) 23: 87—92, 1982
5) 鈴木宗治：低浸透圧造影剤による末梢動脈撮影（日本脈管学会特別講演），脈管学，23: 193—201, 1983
6) Almén T, Trägårdh B: Effects of non-ionic

contrast media on the blood flow through the femoral artery on the dog. Acta Radiol Suppl 335 : 197—202, 1973

7) Steiner RM, Grainger RG, Memon N, et al : The effect of contrast media of low osmolality on the peripheral arterial blood flow in the dog. Clin Radiol 31 : 621—627, 1980

8) 中元和也：低浸透圧造影剤の血行動態に及ぼす影響に関する実験的研究（犬大腿動脈の血流量の変動），日本医放会誌，44 : 1085—1090, 1984

9) Aspelin P : a) Effects of ionic and non-ionic contrast media on morphology of human erythrocytes. Acta Radiol (Diagnosis) 19 : 675—687, 1978. b) Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell deformability in vitro. Acta Radiol (Diagnosis) 20 : 1—12, 1979

10) 吉田哲雄，伊奈宏泰，五味直哉，他：末梢動脈閉塞性疾患の動脈撮影による診断と血行動態の評価，画像診断，6 : 335—346, 1986