

Title	水溶性ヨード化澱粉化合物の造影剤への応用に関する研究
Author(s)	佐古, 正雄; 渡辺, 英明; 奥田, 謙一郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(11), p. 1472-1477
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18519
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

水溶性ヨード化澱粉化合物の造影剤への応用に関する研究

神戸大学医学部中央放射線部

佐古正雄

神戸大学医学部放射線医学教室

渡辺 英明 奥田謙一郎 清水 雅史

土師 守 広田 省三 河野 通雄

兵庫県立姫路循環器病センター放射線科

坂本 一夫

(昭和62年8月17日受付特別掲載)

(昭和62年9月2日最終原稿受付)

Studies of Water-soluble Iodinated Starch as a New, Potential Contrast Material

Masao Sako

Central Division of Radiology, Kobe University, School of Medicine

Hideaki Watanabe, Kenichiro Okuda, Tadahumi Shimizu,

Mamoru Hase, Shozo Hirota and Michio Kono

Department of Radiology, Kobe University, School of Medicine

Kazuo Sakamoto

Department of Radiology, Brain and Heart Center at Himeji

Research Code No. : 502.1

Key Words : Contrast media, Iodinated starch, CT

A water-soluble, iodinated starch (I-ES) was devised with the intention of developing a blood-pool contrast material. The compound was synthesized, substituting an iodine for the primary hydroxyl group of 6-hydroxyethylated starch (molecular weight: 200,000); the iodine content was 12.5% in one molecule.

The CT number measured on the solution of 60% (77mgI/ml) was 1,510HU. In order to examine the contrast effect in vivo, CT scans were made after intravenous administration of 770mgI to 2 groups of rabbits, one with I-ES and the other with meglumine diatrizoate (m-D), and the CT images of the liver and aorta in each group were compared.

In I-ES injection, the liver density increased up to 68 enhancement unit (EU), persisting the level for more than 10 minutes, and then gradually decreased. In m-D injection, however, the density was rapidly decreased below 20EU within 5 minutes.

Concerning the aorta, I-ES showed good opacification for longer period of time (20min) than m-D (less than 5min).

Contrast retention was observed within the urinary bladder in both groups. However, the amount of the retention was less in I-ES group than that in m-D group.

The acute toxicity of I-ES examined with intravenous administration to mice indicated no mortality during 14 days observation even after the injection of 10g/kg.

The excretion of I-ES was suspected to be excreted mainly through the kidney after

resolving into lower molecular compounds under the activation of serum amylase.

In conclusion, we considered I-ES would become one of potential agent for blood-pool contrast media, especially in computer-assisted diagnostic modalities. However, further investigation, such as chronic toxicity and biodistribution, would be required before applying to clinical practice.

はじめに

高分子多糖類は安全且つ生理的な化合物で、生体内でもコロイド性や血液内貯留性などの興味ある性質を有する。我々はこの特性を生かした新しい造影剤への展開を求め検討を続けてきた。

今回試作されたヨード化澱粉化合物につき基礎的実験を行った結果、安全性に優れ、且つ血液内貯留性があり、脈管系造影剤としての可能性が認められたので報告する。

試作造影剤 (Fig. 1)

今回試作されたヨード化澱粉は、代用血漿剤として既に臨床に使用されている分子量20万のhydroxyethyl starchのエチルの水酸基をヨードで置換した6ヨード化エチル澱粉(以下I-ES)である。その元素分析値(%)は、C:37.31, H:5.42, I:12.47で、グルコース5個単位にヨードが1原子の割合で結合している。I-ESは白色の粉末で、非イオン性であるが水によく溶け、淡黄色透明の溶液となり、pHは7、60%溶液の比粘度は60 cps (25°C)とやや粘稠である。

実験方法

1. 急性毒性試験

I-ESの急性毒性を検討するため、体重21.8~28.9gのマウス(ICR)に単回静脈内投与を行った。即ちI-ESを注射用蒸留水に溶解して20%(w/v)(5g/kg投与群)及び40%(w/v)(10g/kg投与群)とし、各群夫々10匹に投与後14日間観察し、15日目に屠殺し剖検を行った。

2. 造影能の検討

造影能を評価するため、I-ESを注射用蒸留水に溶解して60%、45%及び30%溶液を作製し、夫々10mlをCT用液体吸収比較用ファントム(京都科学標本社製)に封入し、夫々のCT値を測定した。なお使用装置はTCT60A-60型で、スキャンタイムは3秒、スライス厚は10mmとした。

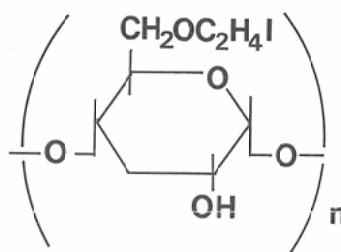


Fig. 1 Chemical structure of iodinated starch

次に digital subtraction angiography (DSA)での造影能を検討するため、内径が夫々1mm, 1.5mm及び2.5mmで、長さ約30cmのポリエチレンチューブを三方活栓を用いて一本の注射器と接続し、血管モデルとした。これを用いてCT値の測定と同濃度の3種類の溶液を手圧で注入し、各チューブでの造影能を評価した。なお使用装置はPhilips, DVIで、serial viewing modeにより行った。

3. 家兎における静注後CTの検討

体重約3kgの家兎2羽を一对として、夫々にネプタール静注による全身麻酔を施した後、同一ガントリー内に側臥させ、両家兎の肝が同時にスキャンされるスライス面を設定した。次いで耳介静脈より、一羽には60%I-ES 10ml (770mgI)を他の一羽には meglumine diatrizoate (以下m-D) 770mgI (20%溶液8.2ml)を同時に約1分間で注入した。スキャンは注入終了後より1~3分毎に20分後まで経時的に行い、両家兎の肝のCT値の変動を比較した。また20分後には両家兎の膀胱部をスキャンし、造影剤の排泄状態を観察した。

次に大動脈でのエンハンスメント効果を検討するため上記実験での画像より大動脈内に関心領域を求めようとしたが、家兎の大動脈は5mm以下と細く、肺などの artifactに伴い正確なCT値がえられないため、1秒での高速スキャンが可能な

TCT900S を用いて実験を行った。方法は肝の場合と同様であるが、試作造影剤量の都合により、総投与量は480mgIで、m-Dのヨード含有量もほぼこれと同濃度となる量を投与した。両造影剤を約30秒間で注入し、スキャンは注入後5分毎に30分間経時的に行い、大動脈でのCT値の変動を比較した。

実験結果

1. 急性毒性

5g/kg 及び10g/kgを静脈内投与したマウスでは、14日間の観察で死亡例は全くみられなかった。また屠殺後の剖検では、肉眼的には肝に微小な白色点を8匹に認めたが、他の臓器には、いずれも著しい変化はみられなかった。肝の白色点に対する組織学的検索では、多核白血球の浸潤を伴う単核球の集積で、特異的な変化は認められなかった。

2. 造影能

I-ES のCT値は、60%溶液で1,510HU、45%で、1,280HU、30%で、990HUであった。

血管モデルを用いたDSAの結果では、チューブ径が1mmφで明瞭な造影がえられたのは77mgI/ml (60%)濃度のもので、これ以下の濃度では不明瞭であった。しかし、1.5及び2.5mmφのチューブでは濃度が低い30%溶液でも、辺縁の性状が明瞭に観察できた (Fig. 2)。

3. 家兎における静注CT (Fig. 3)

肝での静注後のCT値の変動は Fig. 4 に示す如くで、I-ESでは注入前に比し68HUの上昇がみられ、更にその後5~10分後にかけても50HUの

濃度が維持し、以後徐々に低下したが、20分後でも注入前と比べ30HUの濃度があった。

一方 m-D では、注入終了直後には50HUの濃度がみられたが、その後急速に低下し、5分後には

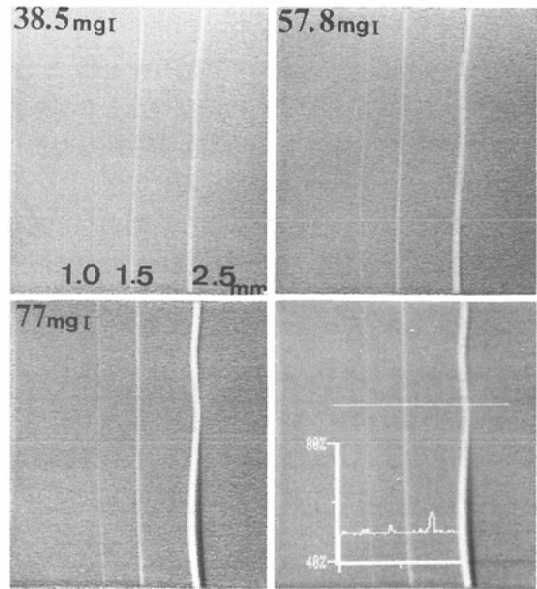


Fig. 2 Digital subtraction angiography in vascular model. Iodinated starch was dissolved in water at concentration of 30% (38.5mgI/ml), 45% (57.8mgI/ml) and 60% (77mgI/ml). Each solution was injected into polyethylene tubes prepared for vascular models with different diameter (1.0, 1.5 and 2.5mm). One-millimeter tube is well delineated only by 60%-solution. However, the other tubes are well defined even at low concentration of the solution.

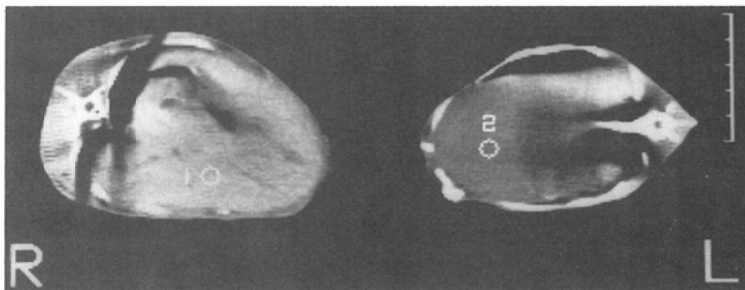


Fig. 3 CT images of rabbit liver obtained at 11 minutes after the completion of intravenous injection of contrast media (770mgI), iodinated starch (I-ES) (left), meglumine diatrizoate (right). CT number of the liver was 135 HU by I-ES, and 76 HU by meglumine diatrizoate.

10HU, 11分後では僅か5HU となった。

また20分後の膀胱部のスキャンでは, 両家兎で造影剤の貯留がみられたが, I-ES では m-D に比し著しく少量であった (Fig. 5)。

次に TCT900S を用いた大動脈での CT 値の変動は, 高速スキャンの結果 Fig. 6 に示す如く artifact の影響もなく明瞭に描出された。I-ES では注

入終了後に前値と比べ48HU の上昇がみられ, その後20分間は徐々に低下したが, 20分を境に急激に低下した。

一方 m-D では注入終了1分後でも18HU のエンハンスメントを示したにすぎず, 5分後では僅

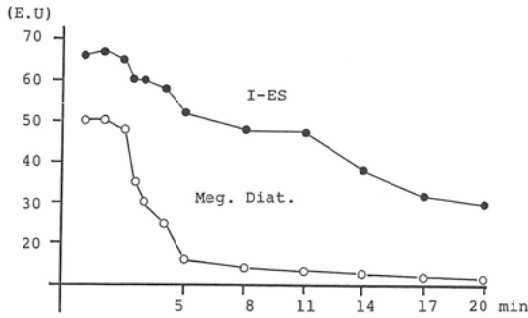


Fig. 4 Contrast enhancement effect on rabbit liver after I.V. injection of 770mgI (257mgI/kg)

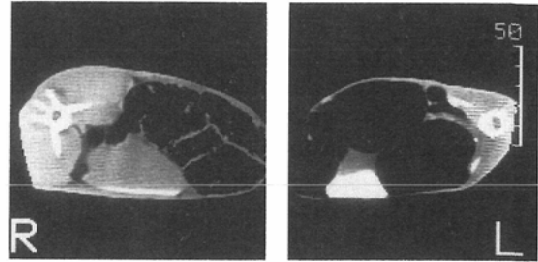


Fig. 5 CT images of rabbit urinary bladder obtained at 20 minutes after intravenous administration of contrast media (770mgI), I-ES (left), meglumine diatrizoate (right). Both of the contrast media are excreted into the urinary bladders. However, there is a small quantity of I-ES, comparing with that of meglumine diatrizoate.

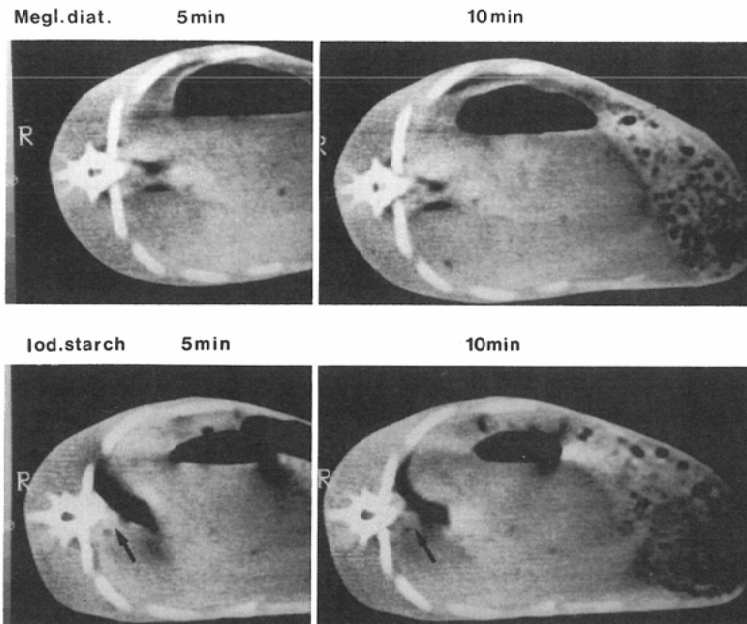


Fig. 6 CT images of rabbit aorta taken at 5 and 10 minutes after the completion of intravenous injection of contrast media (480mgI), meglumine diatrizoate (upper-half), I-ES: Iod. starch (lower-half). The aorta, 5 minutes after the injection of I-ES, is well opacified (arrow), as compared with that of meglumine diatrizoate.

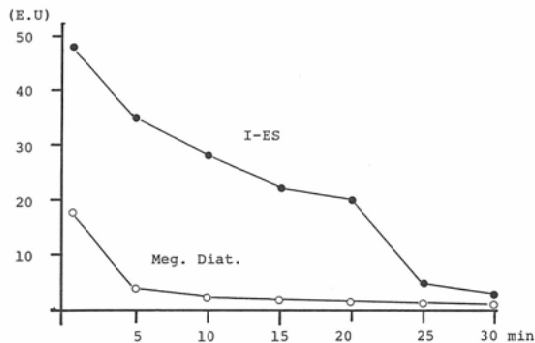


Fig. 7 Contrast enhancement effect on rabbit aorta after I.V. injection of 480mgI

か5HUとなり殆んど造影効果はみられなかった (Fig. 7).

考 案

ヨード化澱粉化合物を造影剤に応用しようとの試みは、我々が検索しえた範囲では、1981年、Cohen等の報告をみるのみである。彼等は馬鈴薯澱粉に、既存の造影剤であるトリヨード安息香酸を結合させた化合物を試作した。これは水に溶けないことから、 4μ の粒子として懸濁液にし、Kupffer細胞への貪喰により肝実質をエンハンスすることを意図したものである¹⁾。

今回我々が試作したI-ESは、水溶性に富んだヒドロキシエチル澱粉を用いて、このエチル基内の水酸基をヨード原子と置換したもので、水溶性であることは造影剤として極めて有利である。しかし、ヨード含有率が12.5%で、既存の水溶性ヨード系造影剤と比べ1/3~1/4と低い。これはヨード含有率を更に高めると水に不溶となるためである。

一般に、心血管系の造影で必要とされるヨード含有率は、従来のX線撮影法では血中濃度で40mgI/mlとされてきたが、濃度分解能に優れるCTやDSAでは1~5mgI/mlと著しく低い濃度で十分であるとされている²⁾。

事実、我々の初期の実験で、80%I-ESの造影能を従来のX線撮影法により検討したが満足すべき成績はえられなかった。このことより、今回CT及びDSAを用い、これら検査法における造影剤としての可能性を検討した。

家兎における静注後CT像

家兎に対する静注後のCT像で、肝及び大動脈でのエンハンスメント効果は、従来の造影剤であるm-Dと比べ明らかに高く、且つ持続した。これはm-Dでは投与後速やかに腎から排泄されるため、造影濃度を維持するためには、多量の造影剤を持続的に投与する必要があるのに対し、I-ESでは分子量が高く、膀胱部のCT像でもみられた如く、腎からの排泄が遅延することや、間質への漏出が遅れることから、いわゆるblood pool contrast medium²⁾としての性質を備えていることによると考えられる。

この様にI-ESはCTにおけるエンハンスメントに極めて有利で且つ興味ある造影剤への可能性が認められたが、更に本剤が水溶性高分子化合物である特性から、動注CTや動注DSAにより、従来とは異った新しい画像が期待され、いくつかの興味ある可能性を秘めた化合物と考えられる。

安全性について

I-ESの毒性に関しては、マウスの実験結果で示した如く極めて低く、安全性が高いと考えられる。I-ESの排泄機序に関しては、現在なお検討を続けているが、現段階での考察としては、化合物の母体であるヒドロキシエチル澱粉は臨床的にも、静脈内投与方法で用いられ、血中のアミラーゼにより分解され排泄されることが知られている。今回の実験でも、静注後20分を境に、大動脈での造影濃度が急激に低下したことや、膀胱内への排泄がみられていることから、同様に分解され排泄されるものと推察される。

今日繁用されている水溶性ヨード系造影剤はイオン性、非イオン性のいずれもが、その骨格が安息香酸のヨード化合物で、この構造に由来する化学毒性や免疫原性が副作用発症の原因であることが明らかとなってきた。この観点からも、I-ESは安全な多糖類を核とする全く異った構造を有し、副作用軽減に対しても期待がもたれる。

しかし、臨床応用に至るには、更に体内分布、排泄の機序および慢性毒性等の解明すべき点があり、今後これらにつき検討を続け臨床への道を開きたい。

ま と め

1. 高分子多糖類の特性を生かした新しい脈管系造影剤を開発するため、今回水溶性ヨード化澱粉化合物を試作し基礎的検討を行った。

化合物は分子量20万の6-hydroxyethyl starchのエチルの水酸基をヨードと置換したもので、1分子中のヨード含有率は12.5%である。

2. 本剤の造影能は、60%溶液でCT値1,510 HUを示し、DSAによるファントム実験でも1 mmφのチューブが明瞭に描出された。

3. 家兎静注後の肝及び大動脈のCT像では、従来の水溶性ヨード系造影剤と比べ、明らかに造影効果が高く、且つ持続し、本剤の血液貯留性に起因するものと考えられた。

4. 安全性に関しては、マウスの10g/kg 静注後にも死亡例はみられず、安全性が高いと考えられた。

5. 本剤は安全な水溶性高分子化合物であるこ

とから、更に動注CTや経動脈性DSAでの新しい画像への展開が期待され、臨床応用への可能性を更に追求したい。

本化合物の試作並びに提供に際し多大なる御指導並びに御助力を賜った慶応義塾大学工学部応用化学科元主任教授須網哲夫先生並びに日本ユニバーサル薬品株式会社 松岡邦衛氏、高橋公雄氏及び神田好宏氏に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Cohen Z, Seltzer SE, Davis MA, et al: Iodinated starch particles: New contrast material for computed tomography of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 5: 843-846, 1981
- 2) Amiel M: Contrast media for long-term (blood pool) opacification of the vascular system. (In) Björk L: Contrast media in radiology, appraisal and prospects, first European workshop-proceedings-Lyon 1981, Springer-Verlag Berlin Heiderberg New York