The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	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
Author(s)	宮澤, 友明; 村山, 千恵; 内本, 涼子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(9), p. 1287-1298
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19261
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：52（9），1287—1298，1992（平4）

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

日本シエーリング（株）研究部造影剤研究室
宮澤　友明　　村山　千恵　　内本　涼子
Bernhard Fritz-Zieroth

（平成4年5月29日受付）
（平成4年6月18日最終原稿受付特別掲載）

Preclinical Evaluation of Iotrolan as a Contrast Medium for Angiography and Urography

Tomoaki Miyazawa, Chie Murayama, Ryoko Uchimoto and Bernhard Fritz-Zieroth
Research Department, Diagnostic Laboratory, Nihon Schering K.K.

Research Code No. : 502

Key Words : Iotrolan, Angiography, Urography

Efficacy and tolerability of iotrolan, a nonionic isotonic dimer, as a contrast medium for angiography and urography were investigated in animals. In the arteriography of rabbit femur, the efficacy of iotrolan 280 mgI/ml was as good as iopamidol 300 mgI/ml and better than meglumine diatrizoate 306 mgI/ml. In rat urography, the efficacy of iotrolan 280 mgI/ml was better than both iopamidol 370 mgI/ml and iohexol 350 mgI/ml. Vascular pain was less with iotrolan 280 mgI/ml than with iohexol 300 mgI/ml in rats. Effect of iotrolan on the pulmo-cardiovascular parameters, arterial pO_2, hematocrit and plasma osmolality was less than iopamidol and diatrizoate in rabbits. Iotrolan induced no renal dysfunction and diuresis whereas iopamidol induced diuresis in rats. Effect of iotrolan on the blood coagulation was similar to nonionic monomers and less than diatrizoate in rabbits. Because of its isotonicity, iotrolan induced little water shift in the blood vessel and urinary tract, which would result in good efficacy and tolerability. These results suggest that iotrolan is superior to ionic and nonionic monomers for angiography and urography.

緒　言

尿路血管造影剤として，従来の高浸透圧性イオン性造影剤に代わり非イオン性造影剤が使用されることにより，副作用発現頻度が顕著に低下した[1]．非イオン性造影剤は，ヨードベンゼン環に解離基を持たない親水性側鎖を結合させることにより，浸透圧濃度の低下ならびに化学毒性（造影剤分子と生体高分子との相互作用）の軽減を実現した[2)3)]．しかし，現在広く使用されている iopamidol，iohexol などの非イオン性単量体造影剤の浸透圧濃度は300mgI/ml で血液の2倍以上と依然高く，主として製剤の高浸透圧性に起因すると考えられる血管痛や熱感，またまれではあるが急激な血圧低下や呼吸困難など何らかの処置を必要とする重篤な副作用が発現する[1]．これら以外に，造影剤により腎機能低下，アレルギー様反応や，嘔吐，悪心などの中枢神経系副作用が引き起こされる場合がある．こうした背景から，血液に近い浸透圧濃度を有し，生体成分との相互作用がより小さい造影剤の研究開発が続けられてい

る．

現在，脳脊髄造影ならびに子宮卵管・関節造影に使用されている非イオン性二量体造影剤の iotrolan は，300mgI/ml まで血液とほぼ等張である点が，既存の非イオン性単量体造影剤とは最も異なる特徴であり，また非イオン性単量体造影剤よりも親水性が高く[4]，中枢毒性や補体系，赤血球形態などに対する影響もより小さい[4)5)]ことから，多量の造影剤を血管内投与する尿路血管造影において既存製剤より高い安全性が期待された．

本研究では，iotrolan の尿路血管造影剤としての有効性と安全性を総合的に評価するために，市販のイオン性ならびに非イオン性単量体造影剤を対照として，動物を用いた比較検討を行った．

実験材料および実験方法

1. 実験材料

(1) 実験動物

雄性日本白色種ウサギ（体重3～4kg，ケーエーシー），雄性 Wistar 系ラット（体重200～350g，日本クレア），雄性Hartley系モルモット（体重440～520g，関西アニマルケア）を，恒温（22±2℃）で，恒温(55±5％)，定時人工照射（7～19時）の条件下で1週間以上予備飼育したのち実験に供した．

(2) 使用薬物

以下の非イオン性およびイオン性造影剤を使用した：iotrolan 280mgI/ml（シェーリング AG，ドイツ）および300mgI/ml（イソビスト®，日本シエーリング），iopamidol 300mgI/ml および370 mgI/ml（イオパミロン®，日本シエーリング），iohexol 300mgI/ml および350mgI/ml（オムニパーク®，第一製薬），meglumine diatrizoate 306 mgI/ml（アンギオグラフィン®，日本シエーリング，以下 diatrizoate と略す）．

iotrolan 280mgI/ml の浸透圧濃度は285 mOsm/kg H_2O（37℃）で，血液とほぼ等張である．

2. 実験方法

(1) ウサギ大腿動脈造影

個体差の影響を除いて造影能の違いをより鋭敏に検出するために，同一個体内での造影能比較を行った．

ウサギを sodium pentobarbital（35mg/kg，静脈内投与）で麻酔し，右大腿動脈から大動脈まで挿入したポリエチレンチューブから，37℃に加温した iotrolan 280mgI/ml，iopamidol 300mgI/ml，diatrizoate 306mgI/ml を同一動物に無作為に決めた順序にしたがって，自動注入ポンプ（SAGE Instruments）により約0.5ml/s で注入した（n=5）．造影剤投与は20分間隔で行った．各造影剤注入開始7秒後に左後肢の X 線撮影（67kV，160mA，16ms）を行った．造影剤注入量はウサギ当り約3.5ml（1ml/kg 相当）であった．各造影剤について撮影された計3枚のフイルムを，造影剤の種類が判別できないようにブラインド化し，左大腿部の動脈および分枝血管を対象として，コントラストと鮮明さの点から3人の観察者が独立して肉眼評価を行った．評価には読影の経験を持ち，本実験に携わらなかった者があった．造影能の優れるフイルムから順に3点，2点，1点を与えて，造影剤毎に3人の評点を合計した．結果の有意差検定は Tukey test により行った．

別に，上と同様の方法で iotrolan 280mgI/ml と iohexol 300mgI/ml の造影能を比較した（n=5）．評価に際しては，造影能の優れるフイルムから順に2点，1点を与えた．結果の有意差検定は paired t-test により行った．

(2) ラット尿路造影

(1)と同様に，同一個体内で造影能比較を行った．

ラットをエーテル排尿させたのち麻酔し，1日間隔で各動物に2ml/kg の用量の iotrolan 280 mgI/ml，iopamidol 370mgI/ml および iohexol 350mgI/ml を無作為順で尾静脈内投与した（n=6）．投与30分後まで経時的に X 線撮影（41kV，200 mA，20ms）を行った．造影剤毎に，腎実質と尿管がそれぞれ最も明瞭に造影されたフイルムを1枚ずつ選び，動物毎にブラインド化して(1)と同様の方法で造影能を評価した．結果の有意差検定は Tukey test により行った．

(3) ラット血管痛誘発作用

既報[6)7)]を参考にして検討を行った．ラットを

エーテル麻酔し，左大腿動脈に末梢方向にポリエチレンチューブを挿入した．術後3時間以上経過した動物に非拘束下でiotrolan 280mgI/mlおよびiohexol 300mgI/mlを投与した（n=20）．造影剤はブラインド化し，投与順序をランダム化した．各造影剤は5ml/kgの用量を1分間隔で二回投与（3ml/min）した．投与開始時から動物の反応を観察し，Table 5に示した基準[7]にしたがってスコアを記録した．各動物の最高スコアをもとに，血管痛反応を，なし（スコア0），軽度（1～3），中等度（4～6），重度（7～9）に分類した．結果の有意差検定はWilcoxon testにより行った．

（4）ウサギ呼吸循環器系パラメーターに対する影響

ウサギをurethane（1.2g/kg，皮下投与）で麻酔し，ヘパリン処置（1,000U/kg，静脈内投与）した．iotrolan 300mgI/ml，iopamidol 300mgI/mlおよびdiatrizoate 306mgI/mlをそれぞれ3ml/kgの用量で，20分間隔で無作為順に大腿静脈内に約6秒かけて投与し，投与前後の呼吸数，血圧，左心室収縮期圧，左心室圧最大増加率，心拍数，心電図（第II誘導）を測定した（n=5）．各測定値は注入前値に対する変化率で表示し，Tukey testにより有意差検定を行った．

（5）ウサギ血液ガス分圧，pH，血漿浸透圧濃度およびヘマトクリット値に対する影響

ウサギをurethane（1.2g/kg，皮下投与）で麻酔し，それぞれのウサギに(4)と同様の用量の造影剤を大腿静脈内に投与した(n=5)．投与前および投与後経時的に動脈血を採取し，直ちにO_2分圧，CO_2分圧およびpHを測定した．血液を遠心分離して得た血漿の浸透圧濃度を氷点降下法により測定した．ヘマトクリット値は耳静脈から採血して測定した．各測定値は注入値に対する変化量で表示し，Tukey testにより有意差検定を行った．

（6）ラット腎機能に対する影響

一晩絶食したラットをエーテル排尿させたのち，生理食塩液，iotrolan 280mgI/ml，iopamidol 300mgI/mlを10ml/kgの用量で尾静脈内に投与した(n=7)．直ちに生理食塩液を25ml/kgの用量で経口投与し，採尿ケージ内で5時間にわたって採尿した．採尿後，血清中クレアチニン濃度および尿素窒素濃度を測定した．尿量を測定したのち，尿中Na^+およびK^+排泄量，クレアチニン濃度をそれぞれ測定した．血清中および尿中クレアチニン濃度からクレアチニンクリアランスを求めた．結果の有意差検定は，Dunnett testにより行った．

（7）ラットにおける利尿作用

膀胱カニューレを施したラットに，iotrolan 280 mgI/mlおよびiopamidol 300mgI/mlを3ml/kgの用量で静脈内投与した(n=4)．経時的に採尿を行い，尿量を測定したのち，尿中造影剤濃度を240 nmの吸光度から定量した．また投与後1時間に排泄された尿量と，投与前の尿流量から算出した1時間分の基礎排泄尿量との差から，過剰排泄された尿量を求めた．結果の有意差検定はStudent t-testにより行った．

（8）ウサギ全血凝固時間に対する影響

成書[9]を参考にして全血凝固時間を測定した．0.5mlのiotrolan 300mgI/ml，iopamidal 300 mgI/ml，diatrizoate 306mgI/mlおよび生理食塩液を入れた5mlのガラスシリンジに2.0mlのウサギ動脈血を採取した(n=4)．シリンジを10回軽く転倒させて造影剤と血液を混和したのち，37℃に加温した2本のガラス試験管（内径10mm，長さ100mm）に血液を1mlずつ静かに分注し，37℃の恒温槽中に静置した．経時的に第一の試験管を取り出し，約45度傾けて血液の流動性を調べた．再び試験管を恒温槽に戻して，以降逆さにしても血液が流れなくなるまで同様の操作を行った．第一の試験管の血液が凝固したら第二の試験管について同様の操作を繰り返し，採血開始から第二の試験管の血液が凝固するまでに要した時間を凝固時間とした．結果の有意差検定はDunnett testにより行った．

（9）ウサギ血漿凝固系パラメーターに対する影響

既報[9]に従って，トロンビン時間，プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した．50mM Tris-HCl生理食塩液溶液（pH 7.4）で適当な濃度に希釈したiotrolan，iopamidol，iohexolを，ウサギクエン酸加血から

調製した血漿と混合したものを測定試料とした．結果は，生理食塩液群の各凝固時間を2倍に延長させる造影剤濃度として示し，有意差検定は Tukey test により行った．

実験結果

(1) ウサギ大腿動脈造影

iotrolan 280mgI/ml，iopamidol 300mgI/ml および diatrizoate 306mgI/ml によるウサギ後肢血

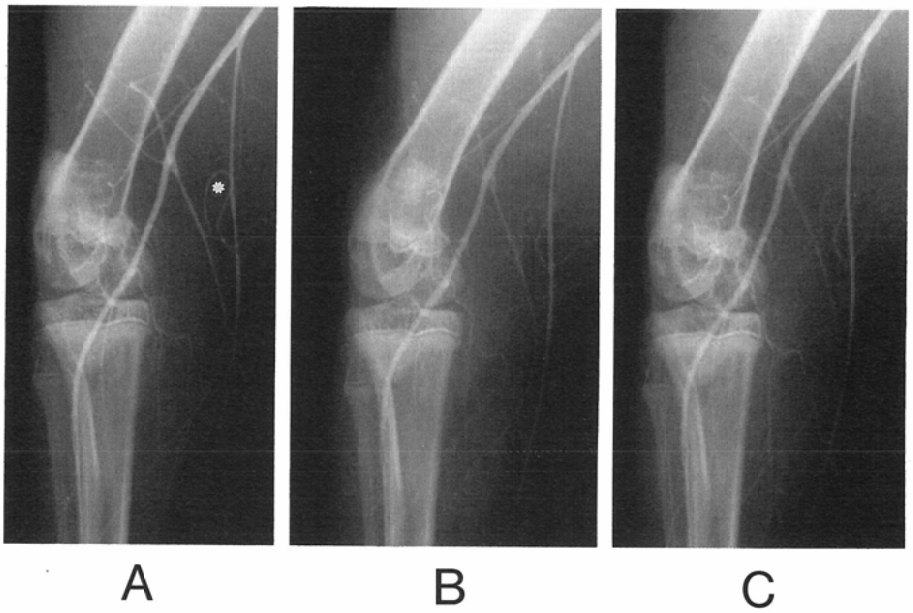

Fig. 1 Arteriography of the femur of rabbits after intra-aortal injection of iotrolan 280 mgI/ml (A), iopamidol 300mgI/ml (B) and meglumine diatrizoate 306 mgI/ml (C).

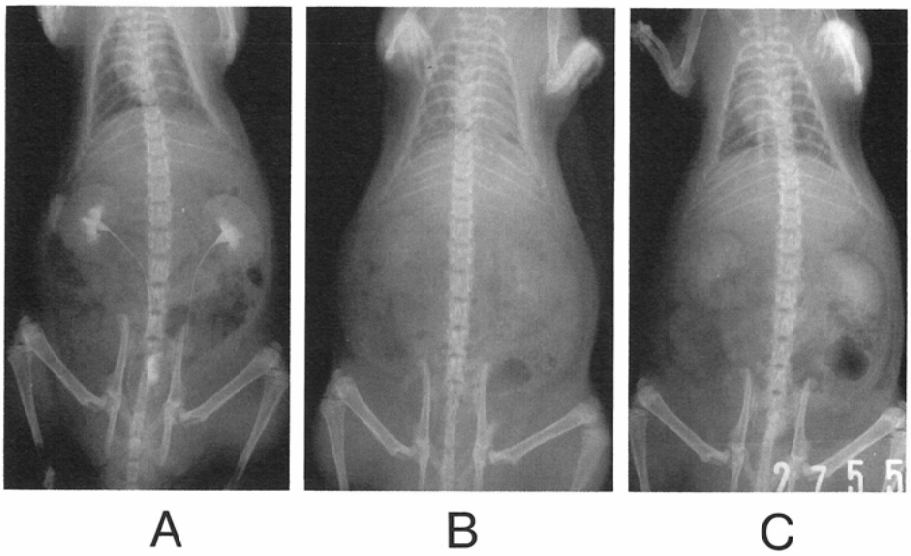

Fig. 2 Urography of rats after intraveneous injection of iotrolan 280mgI/ml (A), iopamidol 370mgI/ml(B) and iohexol 350mgI/ml (C).

管造影像の代表例を示した(Fig. 1A～C). 大腿部の主要血管および分岐する細動脈が明瞭に造影された. iotrolanは特に細い動脈でのコントラストが優れる傾向にあった(Fig. 1, ＊印). 3剤の造影能の違いを肉眼的にブラインド評価した結果, iotrolanの造影能はヨード濃度がより高いiopamidolより優れる傾向にあり, diatrizoateより有意に優れていた(Table 1). iotrolanの造影能は, ヨード濃度がより高いiohexol 300mgI/mlとも同等であった(Table 2).

(2) ラット尿路造影

iotrolan 280mgI/ml, iopamidol 370mgI/ml, iohexol 350mgI/mlにより腎実質が最も明瞭に造影されたネフログラムの一例を示した(Fig. 2). iotrolanの腎実質および尿管造影能は, ヨード濃度が高いiopamidol, iohexolよりも有意に優れていた(Table 3, 4). iotrolanは, 腎実質造影能においては6例中5例で, 尿管造影能においては6例全例で最高スコア(9点)を獲得した. iotrolanでは投与数分後から20～30分後まで腎実質が明瞭に造影されたのに対して, iopamidol, iohexolでは投与後10分以降は腎実質造影能は低下した. いずれの造影剤でも多くの場合, 尿管は投与20～

Table 1 Contrast quality of vessels of femur after intra-aortal injection of iotrolan, iopamidol and meglumine diatrizoate in rabbits

Animal No.	Contrast quality (Score)		
	iotrolan 280mgI/ml	iopamidol 300mgI/ml	diatrizoate #, $ 306mgI/ml
1	8	5	5
2	9	6	3
3	8	7	3
4	9	6	3
5	7	8	3

#; $p<0.01$ vs. iotrolan, $; $p<0.01$ vs. iopamidol by Tukey test

Table 2 Contrast quality of vessels of femur after intra-aortal injection of iotrolan and iohexol in rabbits

Animal No.	Contrast quality (Score)	
	iotrolan 280mgI/ml	iohexol 300mgI/ml
1	5	4
2	5	4
3	4	5
4	6	3
5	5	4

No. significant difference by paired t-test

Table 3 Contrast quality of renal parenchyma after intraveneous injection of iotrolan, iopamidol and iohexol in rats

Animal No.	Contrast quality (Score)		
	iotrolan 280mgI/ml	iopamidol # 370mgI/ml	iohexol ## 350mgI/ml
1	9	6	3
2	6	9	3
3	9	3	6
4	9	6	3
5	9	5	4
6	9	6	3

#; $p<0.05$, ##; $p<0.01$ vs. iotrolan by Tukey test

Table 4 Contrast quality of ureter after intraveneous injection of iotrolan, iopamidol and iohexol in rats

Animal No.	Contrast quality (Score)		
	iotrolan 280mgI/ml	iopamidol # 370mgI/ml	iohexol # 350mgI/ml
1	9	5	4
2	9	3	6
3	9	6	3
4	9	5	4
5	9	5	4
6	9	6	3

#; $p<0.05$ vs. iotrolan by Tukey test

Table 5 Scoring scale of vascular pain induced by contrast media in rats[7]

Score	Reaction of rat
0	No reaction
1	Limp
2	Tremor
3	Raise leg
4	Lick
5	Squeak
6	Walk backward
7	Run, Jump
8	Bite
9	Shriek

Table 6 Vascular pain induced by iotrolan and iohexol in rats

Contrast medium	Number of animals exhibiting vascular pain			
	No pain (Score 0)	Light (Score 1-3)	Medium (Score 4-6)	Severe (Score 7-9)
1st. injection				
iotrolan 280mgI/ml	0	17	3	0
iohexol 300mgI/ml	1	15	4	0
2nd. injection				
iotrolan 280mgI/ml	0	20	0	0
iohexol 300mgI/ml #	0	14	6	0

#; $p<0.01$, vs. iotrolan by Wilcoxon test

Table 7 Effect of iotrolan, iopamidol and meglumine diatrizoate on the pulmo-cardiovascular parameters after intraveneous injection in rabbits

Pulmo-cardiovascular parameters	maximum change(% of initial value)		
	iotrolan 900mgI/kg	iopamidol 900mgI/kg	diatrizoate 918mgI/kg
Respiration rate	15.4±4.7	21.0±5.4	28.8±8.5*
Blood pressure	−3.2±2.6	−16.8±8.1*	−46.6±3.8*, #
LVESP	−3.4±3.5	−10.6±6.5	−32.8±6.8*, #
LV dP/dt_{max}	−5.8±7.0	−15.8±10.3	−37.0±10.0*, #
Heart rate	−4.5±2.1	−5.1±3.5	−7.9±6.1
QRS	121±25	159±92	190±58

Values are the mean±S.D. (n=5).
*; $p<0.05$ vs. iotrolan, #; $p<0.05$ vs. iopamidol by Tukey test
Initial value: Respiration rate; 56±7cycles/min, blood pressure; 98±19mmHg, LVESP (Left ventricular end-systolic pressure); 170±39mmHg, LV dP/dt_{max}; 3,500±980mmHg/s, Heart rate; 306±22beats/min, QRS; 1.2±0.2mV

30分後に最も明瞭に造影された．iotrolanの場合，腎実質ならびに尿管を同時に明瞭に造影することが可能であった（Fig. 2）．

(3) ラット血管痛誘発作用

一回目の投与では iotrolan 群，iohexol 群間に差はみられなかった．二回目投与では，iotrolan 群で動物の反応性はやや低下したが，iohexol 群ではむしろ増加する傾向にあり，iotrolan の影響が iohexol より有意に小さかった（Table 6）．

(4) ウサギ呼吸循環器系パラメーターに対する影響

造影剤投与により一過性の呼吸数増加，血圧低下，左心室収縮期圧（LVESP）低下，左心室圧最大増加率（LV dP/dt_{max}）低下，心拍数減少および心電図 QRS 振幅拡大が観察された（Table 7）．iotrolan の血圧低下作用は iopamidol より有意に小さく，呼吸数，左心室圧，dP/dt_{max}に関して iopamidol より小さい傾向にあった．上記 4 項目に関して，iotrolan の影響は diatrizoate より有意に小さかった．

(5) ウサギ血液ガス分圧，pH，血漿浸透圧濃度およびヘマトクリット値に対する影響

各パラメーターの経時変化を，それぞれ投与前値との差で表示した．各パラメーターとも，投与前値には群間で差はみられなかった．動脈血 pH は，生理食塩液群に対して diatrizoate 群で投与直後に有意に低下し，iopamidol 群でも低下傾向にあったが，iotrolan 群では影響はみられなかった（Fig. 3）．O_2分圧は生理食塩液群に対して iopamidol 群および diatrizoate群では投与直後に有意に増加したが，iotrolan 群では影響はみられなかった(Fig. 4)．CO_2分圧には被験液群間で差

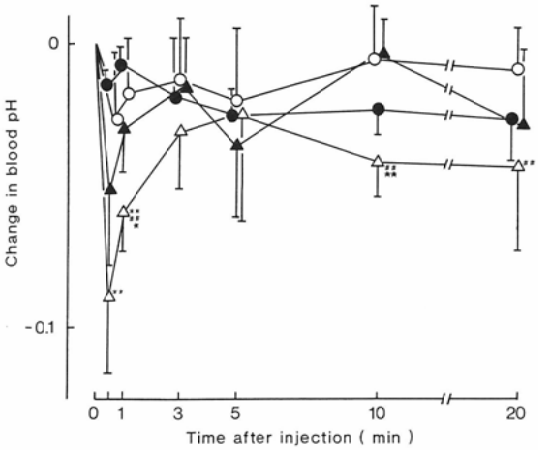

Fig. 3　Change in arterial pH after intraveneous injection of saline (●), iotrolan (○), iopamidol (▲) and meglumine diatrizoate (△) in rabbits. Values are the mean±S.D. (n=5).
＊＊；p<0.01 vs. saline,##；p<0.01 vs. iotrolan, ★；p<0.05, ★★；p<0.01 vs. iopamidol by Tukey test

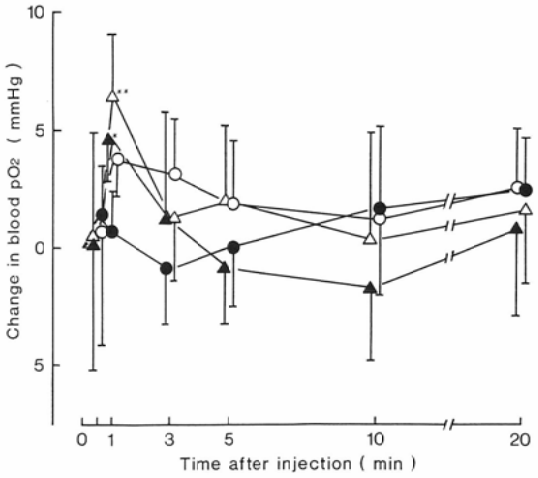

Fig. 4　Change in arterial pO_2 after intraveneous injection of saline (●), iotrolan (○), iopamidol (▲) and meglumine diatrizoate (△) in rabbits. Values are the mean±S.D. (n=5).
＊；p<0.05, ＊＊；p<0.01 vs. saline by Tukey test

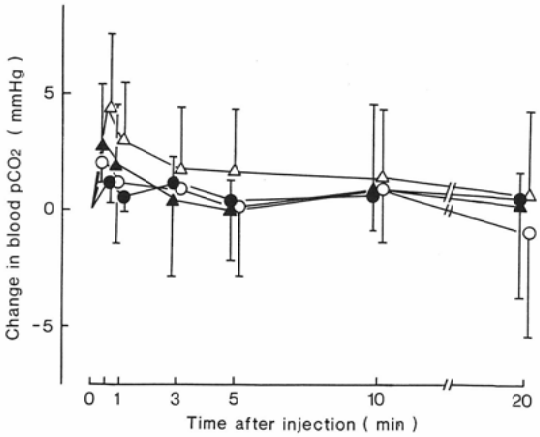

Fig. 5　Change in arterial pCO_2 after intraveneous injecction of saline (●), iotrolan (○), iopamidol (▲) and meglumine diatrizoate (△) in rabbits. Values are the mean±S.D. (n=5).
No significant difference by Tukey test

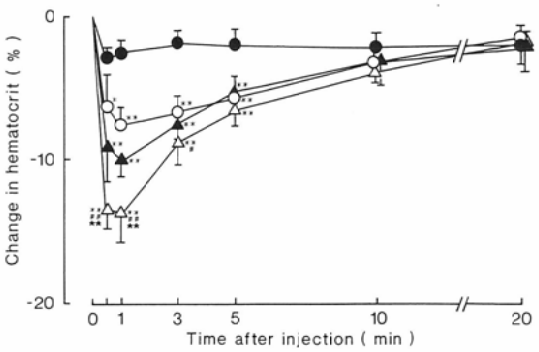

Fig. 6　Change in hematocrit after intraveneous injection of saline (●), iotrolan (○), iopamidol (▲) and meglumine diatrizoate (△) in rabbits. Values are the mean±S.D. (n=5).

はみられなかった(Fig. 5). ヘマトクリット値は, 投与直後から5分後まで生理食塩液群に対して造影剤群でいずれも有意に低下したが, iotrolan群の影響は最も小さかった(Fig. 6). 血漿浸透圧濃度は投与直後から5分後まで生理食塩液群に対して造影剤群で有意に増加したが, iotrolan群の影響は最も小さかった(Fig. 7).

各パラメーターの最大変化値をTable 8に示した. iotrolan群の血液系パラメーターに対する影響は3剤中最も小さく, 生理食塩液群に対して血漿浸透圧濃度では増加傾向が, ヘマトクリット値では有意な減少がみられたが, いずれも影響はiopamidol群, diatrizoate群より小さかった.

(6) ラット腎機能に対する影響

投与後5時間までの尿量は, 生理食塩液群およ

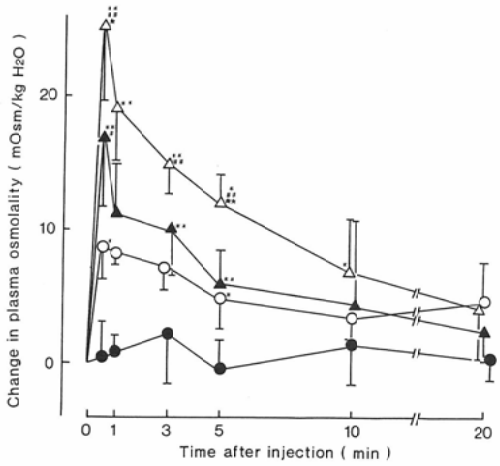

Fig. 7 Change in plasma osmolality after intraveneous injection of saline (●), iotrolan (○), iopamidol (▲) and meglumine diatrizoate (△) in rabbits.
Values are the mean±S.D. (n=5).
*; p<0.05, **; p<0.01 vs. saline, #; p<0.05, ##; p<0.01 vs. introlan, ★; p<0.05, ★★; p<0.01 vs. iopamidol by Tukey test

びiotrolan群に比してiopamidol群で増加する傾向がみられた(Table 9). 尿中Na^+排泄量は生理食塩液群に比してiotrolan群およびiopamidol群で低い傾向にあったが, この差は生理食塩液群に静脈内投与されたNa^+量にほぼ相当した. iotrolanはiopamidolと同様に尿中K^+排泄量, クレアチニンクリアランスおよび血清中尿素窒素(BUN)濃度に影響しなかった.

(7) ラットにおける利尿作用

投与直後から20分後まで, iotrolan群の尿中ヨード濃度はiopamidol群の約2倍と有意に高かった(Fig. 8). これに対してiotrolan群の尿流量はiopamidol群の約1/2倍と有意に小さかった(Fig. 9). 両造影剤群とも尿流量は1時間後には投与前の基礎排泄量と同等になった. 投与1時間後までに基礎排泄量を越えて過剰に排泄された尿量は, iotrolan群の場合はほぼ投与容量に相当したが, iopamidol群では投与容量の1.6倍以上とな

Table 8 Effect of iotrolan, iopamidol and meglumine diatrizoate on the blood parameters after intraveneous injection in rabbits

parameters	Maximum change[a]			
	saline	iotrolan 900mgI/kg	iopamidol 900mgI/kg	diatrizoate 918mgI/kg
pH	−0.03±0.01	−0.03±0.02	−0.05±0.03	−0.09±0.02$$, ##
pCO_2 (mmHg)	1.3±0.8	2.4±1.4	3.0±2.9	4.4±3.1
pO_2 (mmHg)	2.1±1.8	4.6±1.6	5.5±2.1	6.5±2.7$
Hematocrit (%)	−2.9±0.7	−8.0±1.0$$	−10.3±1.3$$, #	−14.0±1.5$$, ##, **
Osmolality (mOsm/kg H_2O)	2.2±2.2	9.6±1.3	16.8±5.0$	25.2±5.6$$, #

a: maximum change from the initial value of respective group
Values are the mean±S.D.(n=5).
$; p<0.05, $$; p<0.01 vs. saline,
#; p<0.05, ##; p<0.01 vs. iotrolan,
**; p<0.01 vs. iopamidol by Tukey test

Table 9 Effect of iotrolan and iopamidol on the renal function in rats

Test solution	Urine vol. (ml/100g)	Na^+ excretion (μEq/100g)	K^+ excretion (μEq/100g)	creatinine clearance (ml/min)	BUN (mg/dl)
saline	1.9±0.9	340±105	117±24	0.43±0.10	12.0±1.4
iotrolan 2,800mgI/kg	2.0±0.4	238±66	107±23	0.42±0.09	13.3±1.3
iopamidol 3,000mgI/kg	2.7±0.5	267±70	116±18	0.41±0.11	13.0±1.3

Values are the mean±S.D.(n=7).
No significant difference by Dunnett test

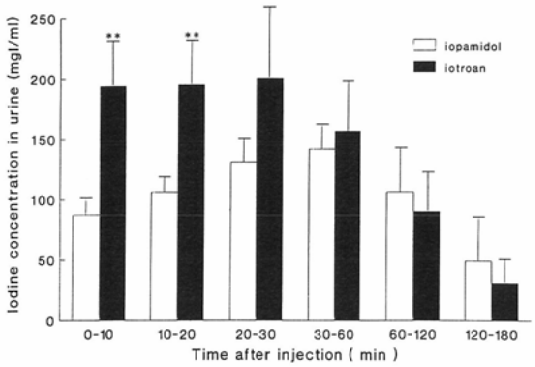

Fig. 8　Iodine concentration in the urine after intraveneous injection of iotrolan and iopamidol in rats.
Values are the mean±S.D. (n=4).
**; $p<0.01$ vs. iopamidol by Student t-test

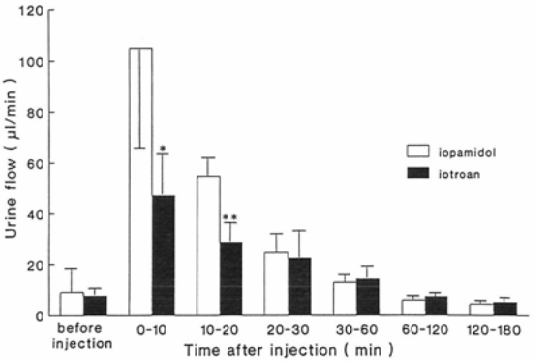

Fig. 9　Urine flow after intraveneous injection of iotrolan and iopamidol in rats.
Values are the mean±S.D. (n=4).
*; $p<0.05$, **; $p<0.01$ vs. iopamidol by Student t-test

り利尿が観察された（Table 10）.

尿中排泄率に関しては，iotrolan 群，iopamidol 群間に差はなく，1時間後には投与量の70～80%が，3時間後には90%以上が排泄された（Table 11）.

(8) ウサギ全血凝固に対する影響

生理食塩液群では約8分後に血液は完全凝固した(Table 12). iotrolan 群では約45分後に凝固したが，凝固塊が試験管壁に固定された生理食塩群の場合とは異なり，iotrolan 群では凝固塊は柔らかなゲル状であり，試験管の転倒により凝固塊全体が移動する場合もあった. iotrolan 群の凝固過程は iopamidol と同様であり，両造影剤とも全血凝固時間を顕著に延長した. diatrizoate では60分後でも血液の状態に変化はみられなかった.

Table 10　Diuresis induced by contrast media in rats

Contrast medium	Volume of contrast medium injected (ml)	Volume of urine excreted in excess[a] (ml)
iotrolan	1.08±0.05	0.95±0.36
iopamidol	1.03±0.08	1.68±0.18#

a ; volume of urine excreted in excess of the basal value for 1h after administration
Values are the mean±S.D. (n=4).
#; $p<0.05$ vs. iotrolan by Student t-test

Table 11　Urinary excretion of iotrolan and iopamidol after intraveneous injection in rats

Time after injection (min)	Cummulative excretion (% of dose administered)	
	iotrolan 840mgI/kg	iopamidol 900mgI/kg
0-10	28.8±6.7	28.5±6.4
0-20	46.6±7.5	47.2±6.4
0-30	59.9±7.1	57.4±7.7
0-60	80.5±8.3	74.7±7.4
0-120	92.7±9.4	86.0±6.4
0-180	96.0±11.2	90.2±6.2

Values are the mean±S.D.(n=4).
No significant difference by Student t-test

Table 12　Effect of iotrolan, iopamidol and meglumine diatrizoate on the coagulation time of rabbit whole-blood

Test solution	Coagulation time (min)
saline	8.2±2.9
iotrolan	45.0±4.7#
iopamidol	40.1±5.3#
diatrizoate	>60

Values are the mean±S.D.(n=4).
#; $p<0.01$ vs. saline by Dunnett test

(9) ウサギ血漿凝固系パラメーターに対する影響

各凝固時間を2倍に延長させるに要した造影剤濃度を Table 13 に示した. トロンビン時間に対する iotrolan の影響は，iopamidol よりやや大き

Table 13 Effect of iotrolan, iopamidol and iohexol on thrombin time (TT), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) of rabbit plasma

Contrast medium	Concentration (mgI/ml)[a]		
	TT	PT	APTT
iotrolan	19.3±1.9*	82.6±4.7	67.4±3.6
iopamidol	25.4±2.0	83.9±4.3	50.7±2.5##, $
iohexol	22.1±2.2	70.0±4.2*, #	59.4±1.4#

a : concentration of contrast media to double the coagulation time
Values are the mean±S.D.(n=3).
* ; $p<0.05$ vs. iopamidol,
# ; $p<0.05$, ## ; $p<0.01$ vs. iotrolan,
$; $p<0.05$ vs. iohexol by Tukey test

く iohexol と同等であった．プロトロンビン時間に関しては，iotrolan の影響は iopamidol と同等で，iohexol の影響より小さかった．活性化部分トロンボプラスチン時間に関して，iotrolan の影響は iopamidol や iohexol より小さかった．

考　察

iotrolan 280mgI/ml の尿路血管造影剤としての有効性ならびに安全性に関して，既存の造影剤を対照として比較検討を行った．

iotrolan ではウサギ動脈が明瞭に造影された．iotrolan のヨード濃度は iopamidol，iohexol，diatrizoate より低いにも関わらず，ウサギ後肢動脈造影能はこれらの造影剤と同等，あるいはより優れていた．ヨード濃度が最も高い diatrizoate の造影能が iopamidol，iotrolan に比して有意に低かった結果から，造影能には造影剤の浸透圧濃度が大きく関与することが示唆された．すなわちウサギ後肢動脈造影において，腹大動脈内に投与された造影剤が後肢血管に灌流される過程で，浸透圧濃度の高い造影剤では血管外あるいは赤血球から水が移動して血管内の造影剤が希釈された結果，造影能が低下したと考えられた．ウサギ血漿浸透圧濃度とヘマトクリット値を測定した試験において，diatrizoate 投与30秒後ですでに血漿浸透圧濃度が最大となり，ヘマトクリットが最低値に達していたことから，浸透圧勾配に従った水の移動による血液希釈は秒単位で進行することが示唆され，上記推論を支持するものと考えられた．iotrolan では大腿動脈末梢側の径の小さい動脈における造影能が他剤より優れる傾向にあった．血管径が小さい動脈では，血管内容積に対する血管壁面積の比率が高くなることから，血管壁を介して血管内に流入する水の影響が径の大きい血管より大きくなり，浸透圧濃度の違いがより強調されたことが推測された．また，高浸透圧性造影剤が血流量増加を引き起こすことはよく知られているが，本試験においても diatrizoate による血流量増加が造影剤の血管内希釈に関与した可能性も考えられた．

iotrolan のラット尿路造影能は，ヨード濃度が70～90mgI/ml 高い iohexol，iopamidol に比して有意に優れていた．ラットの造影剤尿中濃度と尿量を比較した試験において，ほぼ等張の iotrolan では浸透圧利尿が起こらず，尿中造影剤濃度が高く保持されたことが示されたが，他の報告でも同様の結果が得られており[11)12)]，iotrolan の優れた尿路造影能を説明するものと考えられた．

造影剤注入時の血管痛，熱感に関しては，非イオン性造影剤の導入により診断に支障をきたす程の強い影響はまれとなったが，300mgI/ml では浸透圧濃度が血液に対して2倍以上と高いことから，注入時に不快感を訴える例は依然見受けられる．造影剤による血管痛，熱感を評価したラット血管痛試験系では，生理食塩液でも注入時の刺激により軽度の反応が観察されるが，高浸透圧性造影剤では跳躍，悲鳴や注入側後肢を咬む動作など非イオン性単量体造影剤とは質的に異なる顕著な反応が観察される[7)]．造影剤の影響をより鋭敏に検出するために2回投与を行った本試験で，iotrolan による血管痛反応は iohexol より有意に小さかったことから，iotrolan では注入時の刺激が少なく患者の負担が軽減されることが期待された．

造影剤投与により循環動態が一過性に変化する場合があるが，中でも急激な血圧低下や呼吸困難は重篤な副作用に分類され，非イオン性造影剤でもまれに発現することが知られている[1)]．造影剤をウサギに急速投与することにより全身血圧およ

び左心室圧の低下，呼吸数増加が一過性に観察されたが，iotrolanの影響は最も小さく，特に血圧低下作用はiopamidol，diatrizoateより有意に小さかったことから，iotrolanでは呼吸循環器系副作用の発現低下が期待された．

呼吸循環器機能変化に加えて，一過性のヘマトクリット値低下，血漿浸透圧濃度増加が観察されたが，これらは，造影剤投与により血漿浸透圧濃度が増加して血管内に水が流入したことを意味している．ほぼ等張のiotrolanでは浸透圧濃度に依存した血管内への水の流入が少ないことが示され，iotrolanの優れた血管造影能を説明するものと考えられた．しかし，大量急速投与ながらも等張のiotrolanで，血漿浸透圧濃度増加およびヘマトクリット値低下が観察された原因は明らかでない．イオン含有量の低い非イオン性造影剤の投与により血液中イオン濃度が低下し，それを補償するために血管外あるいは赤血球からイオンが移行した結果，浸透圧濃度の増加と水の移行が引き起こされた可能性が推測された．

iotrolanの腎機能に対する影響に関しては，ラットに1,600mgI/kgを静脈内投与後に，単一ネフロンの糸球体濾過率低下および近位尿細管静水圧上昇が報告されている[11]．しかし本試験で示したように，ラットにiotrolanを大量（2,800mgI/kg）に静脈内投与しても，尿中電解質排泄，クレアチニンクリアランス，血清中尿素窒素濃度などの腎機能に影響せず，またラットに1,500mgI/kgを4～5週間連続静脈内投与しても，PSP排泄機能や血清中クレアチニン濃度，尿素窒素濃度などに影響しなかった[13]ことなどから，iotrolanの腎に対する安全性は高いと考えられた．なお，iotrolanはiopamidolより尿中に濃縮されて排泄されたが，排泄速度はiopamidolと同等であった．

非イオン性単量体造影剤が血液凝固を抑制することは知られている[14][15]が，非イオン性造影剤使用時にシリンジ内に逆流した血液が凝固する可能性が報告され[16]，非イオン性造影剤が血液凝固を促進するとの誤解を一部に生んだ．しかし，iotrolanでも全血凝固および血漿凝固系は抑制された．造影剤の血液凝固抑制作用は，造影剤分子が直接生体高分子に作用して機能を抑制する化学毒性[2][3]の指標の一つと考えられ，化学毒性の強いイオン性造影剤では凝固抑制が顕著であったが，iotrolanの影響は非イオン性単量体造影剤と同等か，より小さかった．凝固系以外にも神経機能障害，補体活性化などが化学毒性の指標として知られ，それぞれ中枢神経系副作用およびアレルギー性副作用との関連が考えられている[2][18]が，iotrolanのこれらの系への影響はiopamidolやiohexolなどより小さいことが報告されている[4][5]．

以上，血液とほぼ等張である非イオン性二量体のiotrolanは，既存のイオン性，非イオン性単量造影剤と同等以上の効力ならびに安全性を有したことから，尿路血管造影剤として有用である，と結論された．

文　献

1) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. Radiology 175: 621—628, 1990
2) Speck U, Muetzel W, Weinmann HJ: Chemistry, physicochemistry and pharmacology of known and new contrast media for angiography, urography and CT enhancement. (In) Taenzer V, Zeitler E, ed: Contrast media in urography, angiography and computed tomography, p2—10, 1983, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3) Sovak M: State of the art and design principles of contrast media. (In) Sovak M ed: Radiocontrast agents, p1—22, 1984, Springer-Verlag, Berlin
4) Muetzel W, Press WR, Weinmann HJ: Physicochemical properties and general pharmacology of the nonionic dimer iotrolan. (In) Taenzer V, Wende S, ed: Recent developments in nonionic contrast media, p28-32, 1989, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
5) Press WR, Muetzel W, Schoebel C: Tolerance of iotrolan after subarachnoid injection in animals. (In) Taenzer V, Wende S, ed: Recent developments in nonionic contrast media, p126—133, 1989, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6) Speck U, Siefert H-M, Klink G: Contrast

media and pain in peripheral arteriography. Invest Radiol 15 : S335—S339, 1980
7) 西木克侑, 時頼由香里, 仲田行恵, 他：Iopamidol の疼痛作用—ラット疼痛試験モデルによる検討—, 薬理と治療, 12 : 79—87, 1984
8) 西木克侑, 西永こずえ：造影剤急性副作用発現因子に対する Iotrolan の影響, 日独医報, 31 : 353—362, 1986
9) 金井　泉：臨床検査法提要. 第 29 版, p356—357, 1983,金原出版, 東京
10) 原　公生, 生駒幸弘, 有田　茂, 他：非イオン性水溶性造影剤 iopamidol の一般薬理作用, 日独医報, 29 : 68—76, 1984
11) Ueda J : Effect of contrast media on single nephron functions. Thesis at Uppsala University, 1991
12) Nauert C, Muetzel W : Experimental urography in dogs : Diagnostic quality and pharmacokinetic behavior of iotrolan in comparison to nonionic and ionic, monomeric contrast media. (In) Taenzer V, Wende S, ed : Recent developments in nonionic contrast media, p82—87, 1989, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
13) 岩井克己, 石盛顕明, 伊東一女, 他：Iotrolan の毒性研究 (2). ラットにおける亜急性毒性試験, 日独医報, 31 : 287—303, 1986
14) Dawson P, Hewitt P, Mackie IJ, et al : Contrast, coagulation and fibrinolysis. Invest Radiol 21 : 248—252, 1986
15) Stormorken H, Skalpe IO, Testart MC : Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet function. An in vitro and in vivo study. Invest Radiol 21 : 348—354, 1986
16) Robertson HJF : Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. Radiology 163 : 621—622, 1987
17) Dawson P : Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects. Invest Radiol 20 : S84—S91, 1985
18) Lasser EC, Lang JH, Lyon SG, et al : Complement and contrast material reactors. J Allergy Clin Immunol 64 : 105—112, 1979