



Title	対血漿比等浸透圧性非イオン造影剤(Iohexol 140)の基礎及び臨床応用に関する研究-I. 赤血球の形態変化に及ぼす作用-
Author(s)	田島, なつき
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(3), p. 469-477
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19872
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

対血漿比等浸透圧性非イオン造影剤（Iohexol 140）の

基礎及び臨床応用に関する研究

—I. 赤血球の形態変化に及ぼす作用—

日本医科大学放射線医学教室（主任 恵畑欣一教授）

田 島 な つ き

（昭和60年9月18日受付）

（昭和60年10月28日最終原稿受付）

Experimental and Clinical Studies of Non-Ionic Isoosmolality Contrast Medium (Iohexol 140)

—I. The Effect of Isoosmolality Contrast Media on Red Cell Shape—

Natsuki Tajima

Department of Radiology, Nippon Medical School

Research Code No. : 502

Key Words : Contrast media, Iohexol, Erythrocytes, Osmolality

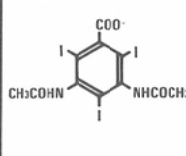
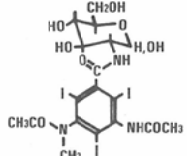
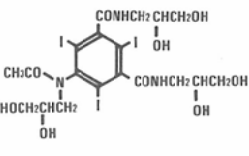
The effect of radiographic contrast media upon erythrocyte membrane was investigated by means of shape change of red cell, setting systematically osmolality, viscosity and iodine content in order. Under isotonic condition, there was little substantial difference between iohexol solution, diatrizoate solution and NaCl solution concerning on erythrocyte morphology. The shape changes to echinocyte II and III were brought about by diatrizoate solution under the condition of equal viscosity or of equal iodine content, whereas little shape change was induced by iohexol solution which osmolality was lower than that of diatrizoate solution under these condition. Metrizamide solution caused striking shape changes not only under several conditions mentioned above but under physiological condition. Any shape change was induced by iohexol and diatrizoate solution under physiological condition, but about 25% of erythrocytes were transformed to echinocyte I, II by NaI solution. This experiment indicates clearly that iohexol is preferable contrast compound to diatrizoate and to metrizamide. It becomes evident that osmolality of contrast medium is more important factor than viscosity of it concerning on a morphological behavior of erythrocytes, and that the iodine conjugated in contrast molecule has less toxic effect on erythrocyte membrane than free iodine ion.

I. はじめに

水溶性ヨード造影剤の病態生理学的な機序については未だ不明な点が多い。旧くは、Cameronが造影に使用するNaI溶液は高浸透圧であり、内皮細胞を障害する事を指摘して以来¹⁾、様々な角度から造影剤が生体に及ぼす影響についての研究がなされてきた²⁾³⁾、赤血球膜に及ぼす影響に限ってみても、Bernsteinら⁴⁾、Chaplin及びCarlsson⁵⁾、

Schönbeinら⁶⁾、更にAspelinら^{7)~9)}、により広範な研究が展開されてきた。しかしこれまでの報告は、そのほとんどが造影剤を単に添加又は希釈した実験であり、試験溶液の浸透圧、粘度、ヨード含有量など物理的及び生理的条件を整えた実験はなされていない。従って、いずれの因子が赤血球膜に対し最も強い影響を及ぼすのかが解明されておらず、若干の混乱が生じているのが現状である。

Table 1 Chemical structures and physical properties of contrast media
The values were obtained from official publication.

	Ionic	Non-ionic	
Official name	Diatrizoate	Metrizamide	Iohexol
Trade name	Urografin	Amipaque	Omnipaque
Chemical structure	 C ₁₁ H ₉ I ₃ N ₂ O ₄	 C ₁₈ H ₂₂ I ₃ N ₃ O ₈	 C ₁₉ H ₂₆ I ₃ N ₃ O ₉
Molecular weight	613.92	789.10	821.17
Salt	meeglumine, sodium		
Concentration (%)	60	62	65
I content (mg/ml)	292	300	300
Osmolality (mOsm)	about 1800	480	690
Viscosity (cp)	3.8~4.2	6.2	6.1
pH	6.0~7.7	7.4~7.6	6.8~7.6

本研究においては、浸透圧など上記の条件を整えた定量的実験を行い、造影剤のもついずれの因子が赤血球膜に対し強い作用を及ぼすかを調べ、対血漿比等浸透圧性非イオン造影剤 (iohexol 140 mgI/ml) の有効性について検討を加えたい。

II. 試料と方法

赤血球は健康男子の肘静脈より採血し、抗凝固剤として heparin 10U/ml を使用した。血球は800 G×10分遠沈後、plasma 及び buffy coat を除去し、HEPES buffer (10mM, pH7.4) を含む150 mM NaCl 溶液で3回洗浄した。使用造影剤は diatrizoate (日本シェーリング), iohexol (Nyegaard, Oslo), metrizamide (日本シェーリング) の3種類で、その物理化学的な性質を Table 1 に示す。Table 1 のデータは各社の公表値である。

全ての試験溶液は HEPES buffer 10mM を用い pH を7.4に調整した。まず造影剤を蒸留水で希釈し、試験溶液の浸透圧を300mOsm/Kg H₂O に調整した実験系 (a)、試験溶液の粘度を1.4cp に調整した実験系 (b)、試験溶液のヨード含有量を140mg/ml に調整した実験系 (c) を作製した。次

に、等張の造影剤溶液と等張の NaCl 溶液を適当に置換し、試験溶液のヨード含有量を等張の NaI 溶液のヨード含有量に相当する18.3mg/ml に調整した実験系を作製したが、この時実験精度内 (±0.05cp) で各試験溶液の粘度も共に等しく0.8cp であった (d)。すべての実験系において等張の NaCl 溶液による実験を行い対照とした。以上4実験系の各試験溶液の浸透圧、粘度及びヨード含有量を Table 2 に示す。浸透圧は氷点降下型浸透圧計 (Precision systems, Inc. Osmette A)、もしくは沸点上昇型浸透圧計 (島津 OSM-1) を用い、粘度は円錐平板 E 型粘度計 (東京計器) を用いて測定した。

各試験溶液1.8ml にヘマトクリット値50%の洗浄赤血球0.2ml を加え室温で20分間 incubate 後、NaCl を適宜添加し浸透圧を各試験溶液の浸透圧と等しくした1% glutaraldehyde 溶液 (25mM phosphate buffer, pH7.2) で固定し、TMD 透過型微分干渉顕微鏡 (Nikon) を用いて400倍で形態変化を調べた。

Table 2 Experimental condition to study the effect of contrast media on red cell shape.

Viscosity at 37°C and osmolality of the each test solution were measured in our department, and iodine content was calculated. The pH of test solutions was adjusted to 7.4 with 10mM-of HEPES buffer.

* Mixed solution of isotonic contrast medium and isotonic NaCl solution. (see materials and methods)

Experimental conditions	Test solution	Visc. (cp)	Osm. (mOsm)	I content (mg/ml)
a) iso-osmolality	Diatrizoate	1.0	300	59
	Iohexol	1.3	300	118
	Metrizamide	1.7	300	155
	NaCl	0.8	300	—
b) equal viscosity	Diatrizoate	1.4	688	139
	Iohexol	1.4	335	133
	Metrizamide	1.4	264	130
	NaCl	0.8	300	—
c) equal iodine content	Diatrizoate	1.4	694	140
	Iohexol	1.5	349	140
	Metrizamide	1.5	280	140
	Nal	0.8	2275	140
	NaCl	0.8	300	—
d) equal osmolality, viscosity and iodine content	* Diatrizoate	0.8	300	18.3
	* Iohexol	0.8	300	18.3
	* Metrizamide	0.8	300	18.3
	Nal	0.8	300	18.3
	NaCl	0.8	300	—

III. 結 果

a) 等浸透圧条件

等浸透圧条件下では、各造影剤溶液の粘度及びヨード含有量は各々異なる値を示している (Table 2). 各試験溶液による赤血球膜の形態に及ぼす作用を調べると、iohexol ではほとんど形態変化がみられず、diatrizoate によってわずかに形態変化がみとめられた。Metrizamide は著しい形態変化をひきおこし、ほとんどの赤血球を echinocyte III に変化させた (Fig. 1). これより、等張条件下では iohexol 及び diatrizoate が赤血球の形態に及ぼす作用は軽微であるが、metrizamide は顕著な作用を及ぼす事が明らかになった。

b) 等粘度条件

等張条件では各試験溶液の粘度が異なる為、次に溶液の粘度を一定にした実験を行った。この条件において、diatrizoate は高張 (688mOsm/Kg H₂O), iohexol はほぼ等張 (335mOsm/Kg H₂O),

metrizamide は低張 (264mOsm/Kg H₂O) であった (Table 2). Iohexol ではわずかな形態変化しかみられなかったが、diatrizoate は明らかな形態変化 (echinocyte II, III の混在及び shrunken cell) をひきおこした (Fig. 2). この diatrizoate による形態変化は、先の等張条件下でもみられたような diatrizoate の直接作用もあるが、diatrizoate の浸透圧 (688mOsm/Kg H₂O) によることが示唆される。Metrizamide 溶液は低張 (264mOsm/Kg H₂O) で echinocyte が生じにくい条件下であるにもかかわらず、ほとんどの赤血球を echinocyte II, III にかえた (Fig. 2). この結果は、metrizamide が赤血球膜に対し他の造影剤とは異なる何らかの強い直接的作用を及ぼした事を強く示唆している。

c) 等ヨード含有量条件

同じヨード含有量の場合には、より生体への影響の少ない造影剤が望ましい為、ヨード含有量を

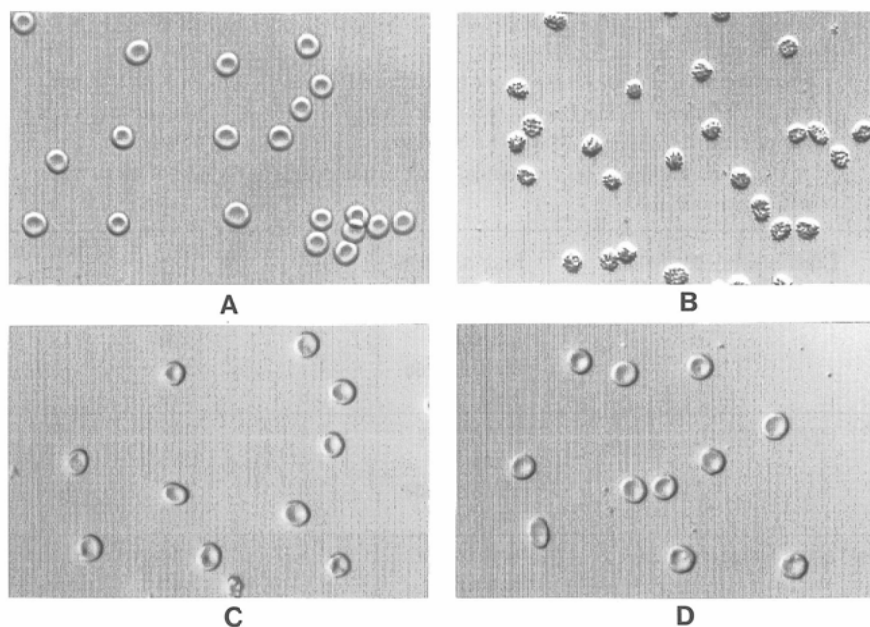


Fig. 1 Red cell shape under the isoosmolality condition. (see Table 2)
A; NaCl solution, B; Metrizamide solution, C; Diatrizoate solution, D;
Iohexol solution

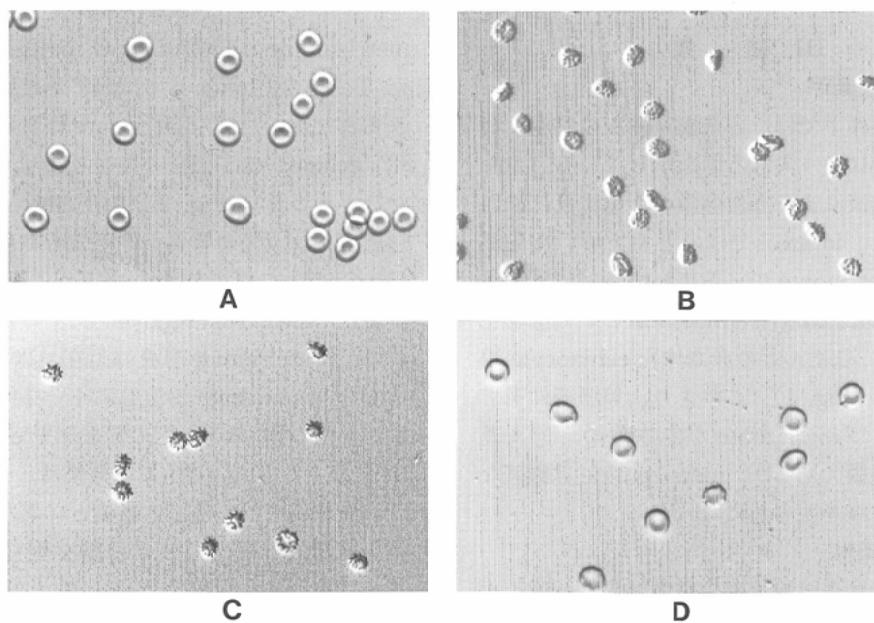


Fig. 2 Red cell shape under the condition of equal viscosity (see Table 2)
A; NaCl solution, B; Metrizamide solution, C; Diatrizoate solution, D;
Iohexol solution

同一に調整した実験を行った。更に、ヨードが赤血球膜に及ぼす作用についても検討する為、NaI 溶液を用い free のヨードとベンゼン環に結合したヨードとの差についても調べた。浸透圧は、NaI (2275mOsm/KgH₂O) 及び、diatrizoate (694 mOsm/KgH₂O) は高張、iohexol は若干高張(349 mOsm/KgH₂O)、metrizamide はほぼ等張 (280 mOsm/KgH₂O) であった (Table 2)。Iohexol ではわずかな形態変化を認めたにすぎないが、diatrizoate は echinocyte II, III 及び一部に shrunken cell を出現させ、metrizamide は全ての赤血球を echinocyte II, III に変え、NaI 溶液はほとんどの赤血球を高度に shrunken させた (Fig. 3)。Diatrizoate が iohexol に比し赤血球膜に比較的高い作用を及ぼしたのは、等粘度条件下の実験でもみられたように主として浸透圧の関与が示唆される。Metrizamide はこの場合にも赤血球膜に対し極めて強い作用を及ぼした。NaI 溶液が赤血球膜に及ぼした著しい作用は、shrunken cell が如実に示すように主として溶液が2275mOsm/KgH₂O と著しく高浸透圧である事によるが、次の実験で

示すように一部には free のヨードによる影響も相俟っている。

d) 等浸透圧, 等粘度, 等ヨード含有量条件(生理的条件)

各試験溶液の浸透圧(300mOsm/KgH₂O), 粘度(0.8cp), 及びヨード含有量(18.3mg/ml) はすべて同一であり、ほぼ生理的条件とみなせる (Table 2)。Iohexol 及び diatrizoate では赤血球の形態変化はみられなかったが、metrizamide は各段階の echinocyte を出現させた。尚、metrizamide では、このような生理的条件下でも形態変化が生じる事を強調するために、Fig. 4には多少変化の強い例をあげた。NaI 溶液は、約25%の赤血球を echinocyte I, 及び一部を II に変えた (Fig. 4)。即ち、free のヨードはベンゼン環に結合したヨードに比し、赤血球膜に対する作用が強く赤血球の形態変化を誘起することが判明した。以上より、生理的条件下では iohexol 及び diatrizoate が赤血球膜に及ぼす影響は、NaCl 溶液とほとんど変わらない事が明らかとなった。これに対し、metrizamide は生理的条件下においても、赤血球膜に強い作用を

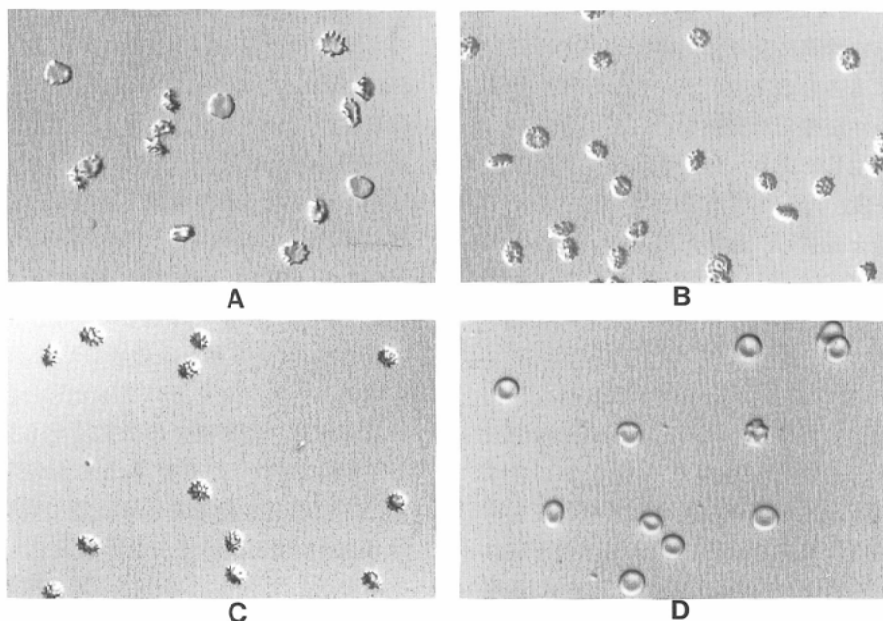


Fig. 3 Red cell shape under the condition of equal iodine content (see Table 2)
A; NaI solution, B; Metrizamide solution, C; Diatrizoate solution, D;
Iohexol solution

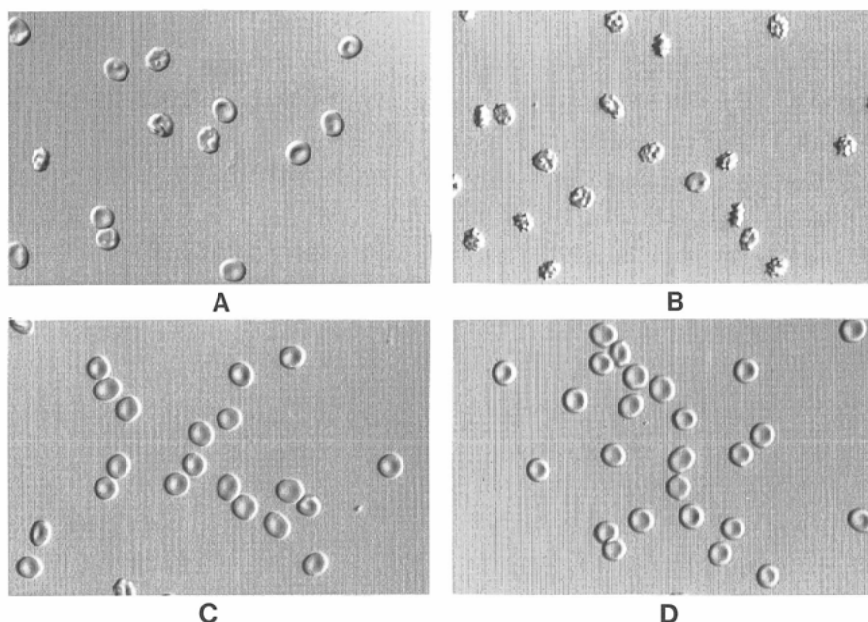


Fig. 4 Red cell shape under the condition of equal osmolality, viscosity and iodine content. (see Table 2)

A; NaI solution, B; Metrizamid solution, C; Diatrizoate solution, D; Iohexol solution

及ぼす事が示された。

IV. 考 察

造影剤が赤血球膜に及ぼす影響についての報告はこれまでもみられるが^{4)~9)}、それらは物理的及び生理的条件を整えた実験を行っていない為、若干の混乱が生じている。今回著者は、試験溶液の浸透圧、粘度、ヨード含有量などを整えた上で赤血球の形態を観察し、造影剤のもついずれの因子が赤血球膜に対し強い作用を及ぼすのかを調べ、より望ましい造影剤の条件についての検討を行った。

等張条件において metrizamide は著明な形態変化をひきおこしているのに対し、diatrizoate 及び iohexol はほとんど形態変化をひきおこさず (Fig. 1), 更に、造影剤溶液の浸透圧及び粘度を共に生理的範囲内に整えるならば、赤血球の形態は metrizamide を除いて NaCl 溶液とほとんど変わらない事が示された (Fig. 4)。一方、等粘度及び等ヨード条件下で高張の diatrizoate は形態変化 (echinocyte II, III の混在及び shrunken cell)

を引きおこした (Fig. 2, 3)。NaCl で同等の浸透圧の溶液 (700mOsm/KgH₂O) を作り調べたところ、同様の結果が得られた (Fig. 5, A)。従って、diatrizoate によるこの形態変化は、diatrizoate の直接作用もあるが、主として溶液の浸透圧 (688 及び 694mOsm/KgH₂O) によることが判明した。即ち、造影剤の赤血球膜への作用は、浸透圧の上昇に伴って増大することが明らかとなった。Aspelin ら⁷⁾¹⁰⁾は、造影剤は等張でもかなりの形態変化をひきおこすと報告している。しかし彼らの報告では、コントロールの赤血球においてさえも、各種アーティファクトによると思われる形態変化が認められ、造影剤での形態変化も修飾されている可能性が強い¹¹⁾。事実、Schiantarelli ら¹²⁾は固定した赤血球を走査型電子顕微鏡で観察し、等張では diatrizoate はわずかな形態変化しかみられない事を示しており、これは、走査電顕と微分干渉顕微鏡の解像力を考慮すると筆者の結果と一致するものである。この様に等張条件では、造影剤が赤血球膜に及ぼす作用は従来考えられていたより

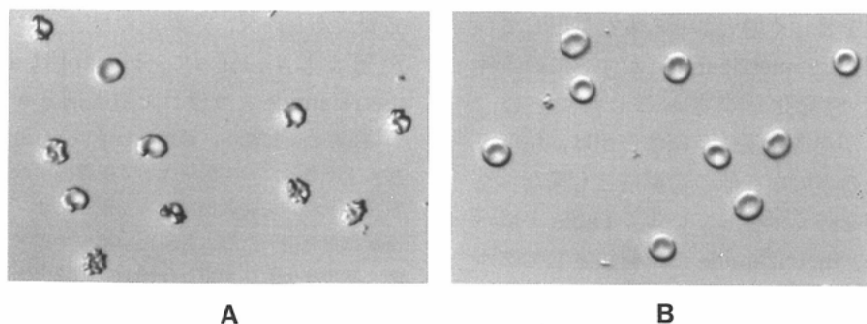


Fig. 5 Red cell shape under the different osmotic condition made by NaCl solution.

A ; 700mOsm/KgH₂O, B ; 400mOsm/KgH₂O

もはるかに小さいと言える。他方, Schiantarelli らは高浸透圧溶液中 (680mOsm/KgH₂O) でも赤血球の形態はさほど変化しないとしているが, 彼らは赤血球を固定する際に等張の固定液を用いている。ところが浸透圧変化による水の赤血球膜透過速度は非常に大きい¹³⁾。従って, 高張液中の赤血球をそのままの形で固定する為には, 著者が行ったように固定液の浸透圧をも試験溶液の浸透圧に合わせなければならない。400mOsm/KgH₂O 程度の浸透圧では赤血球の形態変化は生じない事を著者は確認しており (Fig. 5, B), 又, Reinhart らにより 655mOsm/KgH₂O で形態変化が認められることも報告されている¹⁴⁾。即ち Schiantarelli らの報告は高張溶液中の赤血球が等張の固定液によりもとの discocyte にもどった為, 形態変化が少なかったと考えられる。

従来の造影剤でヨード含有量を増すとこれに伴って浸透圧は増大し, 造影剤注入に伴う副障害も増加する。今回の実験により, 現在造影に使用される最少ヨード含有量 (140mg/ml) において, diatrizoate (694mOsm/KgH₂O) に比し, iohexol の浸透圧 (349mOsm/KgH₂O) は低く, 赤血球膜に及ぼす影響の少ない事が示された (Fig. 3)。従って, iohexol は diatrizoate より優れた造影剤と言えよう。又, iohexol は従来の造影剤に比し造影剤注入に伴う副障害が極めて軽微であるとする臨床的報告に対する¹⁵⁾¹⁶⁾一つの生理学的根拠と思われる。

ヨードが赤血球膜に及ぼす影響について, 尿

路・血管系造影剤開発の端緒となった NaI 溶液を free のヨードのコントロールとして用い, 造影剤のベンゼン環に結合したヨードとの差異について調べた結果, 生理的条件下において diatrizoate 及び iohexol は赤血球形態を変化させないのに対し, NaI 溶液は形態変化をひきおこした (Fig. 4)。これより造影剤のヨードは free のヨードに比し赤血球膜に及ぼす影響が極めて少ない事が判明した。この事は一方で, 良い造影能を得る為にヨード含有量を増す事自体は, それに伴って粘度や浸透圧が顕著に増大しない限り, 赤血球膜に対してさほど悪影響を及ぼさない事を意味する。

ところで, Aspelin らは metrizamide が他の造影剤に比し著しい形態変化をひきおこす事を指摘しており⁷⁾¹⁰⁾, これは著者の結果と一致するものであった (Fig. 1, 2, 3, 4)。一方, 彼の血液粘度やフィルター法を用いた変形能の報告では⁸⁾⁹⁾, metrizamide は他の造影剤より赤血球膜に及ぼす影響は少ないとしている。これより彼は, 高張液で shrunk した赤血球に比し, metrizamide による echinocyte は変形能の障害が少なく, この形態変化は変形能には影響を及ぼさないと結論している。しかし彼の行った実験においては, metrizamide は 500mOsm/KgH₂O, 他剤は 1100 及び 1500mOsm/KgH₂O であり, 浸透圧条件が著しく異なる。従って, metrizamide の膜への作用よりも, 他剤の浸透圧効果がより顕著に現れた結果と考えられる。ちなみに著者らは, 浸透圧を同一に調整した場合, metrizamide は他剤に比し赤血球

浮遊液の粘度を著しく増大させる事を見出している¹⁷⁾。今回の実験で, metrizamide がすべての条件下で著しい形態変化をひきおこしたことは, metrizamide が赤血球膜に及ぼす作用は, 粘度や浸透圧の効果のみでなく他の造影剤とも異なった機序による事を強く示唆している。Table 1 に示されるように, metrizamide には側鎖としてグルコサミンが付いている事と関係があるのかもしれない。

Metrizamide と同じ非イオン性造影剤でも, io-hexol は, 赤血球膜に対する直接的作用はほとんど認められず, 又, 従来の造影剤である diatrizoate に比しより低浸透圧である為, 浸透圧による作用も軽微であり, diatrizoate や metrizamide より優れた造影剤と考えられる。結論として, 造影剤は赤血球膜に対し, metrizamide にみられるような直接的作用を及ぼさない事が必要であり, 又, 造影剤のヨード含有量よりも浸透圧が重要な因子で, 浸透圧の増大は赤血球膜に顕著な作用を及ぼす事が明らかになった。したがって, 造影剤の浸透圧はできうる限り等張に近づける事が望ましい。

V. ま と め

1. 等張 (300mOsm/KgH₂O) 条件下において, io-hexol 及び diatrizoate は赤血球の形態をほとんど変化させなかったが, 等粘度 (1.4cp) 及び等ヨード含有量 (140mg/ml) 条件下では, io-hexol に比しより浸透圧の高い diatrizoate は, 赤血球の形態変化 (echinocyte II, III) を引きおこした。

2. Metrizamide は等張, 等粘度条件下のみならず生理的条件 (浸透圧300mOsm/KgH₂O, 粘度0.8cp, ヨード量18.3mg/dl) 下においてもほとんどの赤血球を各段階の echinocyte にかえ, 赤血球膜に著しい作用を及ぼす事が明らかとなった。

3. 造影剤の浸透圧, 粘度及びヨード含有量の効果を調べた結果, 浸透圧変化は赤血球膜に対して著しい作用を及ぼし, 又, 造影剤のヨードは free のヨードと比較して直接的な作用の少ない事が判明した。

4. 以上より, 造影剤は赤血球膜に対し metrizamide にみられるような作用を及ぼさない事が

必要であり, 又, 造影剤の浸透圧は等張に近い事が望ましい。従って, io-hexol は diatrizoate や metrizamide より優れた造影剤と考えられる。

稿を終るに臨み, 御指導を賜り, 自由な研究の機会を与えて下さった日本医科大学放射線医学教室恵畑欣一主任教授, 隈崎達夫助教授に謝意を表します。また, 本研究を直接御指導頂いた日本医科大学第一生理学教室上坂伸宏講師, 品川嘉也主任教授に深謝し, 御協力頂いた菊池洋史氏を初め第一生理学教室の皆様にご心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Cameron, D.F.: Aqueous solutions of potassium and sodium iodides as opaque mediums in roentgenography. J.A.M.A., 70: 754—755, 1918
- 2) Grainger, R.G.: Intravascular contrast media—the past, the present and the future. Br. J. Radiol., 55: 1—18, 1982
- 3) Bettman, M.A.: Angiographic contrast agents: Conventional and new media compared. A.J.R., 139: 787—794, 1982
- 4) Bernstein, E.F., Evans, R.L., Saltzman, G.F.: Physico-chemical properties of blood following exposure to methylglucamine iodipamide, and other contrast media. Acta Radiol. [Diagn.] 2: 401—419, 1964
- 5) Chaplin, H. and Carlsson, E.: Changes in human red blood cells during in vitro exposure to several roentgenologic contrast media. A.J.R., 86: 1127—1137, 1961
- 6) Schmid-Schönbein, H., Teitel, P., Teitz, G. und Özlen, A.: Hämorheologische Effekte von Ioxaglat: Ein Beitrag zur Deutung der Wirkung hyperosmolarer Röntgenkontrastmittel auf die Fließfähigkeit von Erythrozyten. Radiologe, 24: 478—487, 1984
- 7) Aspelin, P.: Effect of ionic and non-ionic contrast media on morphology of human erythrocytes. Acta Radiol. [Diagn.] 19: 675—687, 1978
- 8) Aspelin, P.: Effect of ionic and non-ionic contrast media on whole blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit in vitro. Acta Radiol. [Diagn.] 19: 977—989, 1978
- 9) Aspelin, P.: Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell deformability in vitro. Acta Radiol. [Diagn.] 20: 1—12, 1979
- 10) Aspelin, P., Stöhr-Liessen, M. and Almén, T.: Effect of io-hexol on human erythrocytes. I. Changes of red cell morphology in vitro. Acta Radiol., [Suppl.] 362: 117—122, 1980
- 11) Bessis, M.: Red cell shapes. An illustrated

- classification and its rationale. (In) Bessis, M., Weed, R.I. and Leblond, P.F. eds.: Red cell shape 1—25, 1973, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin
- 12) Schiantarelli, P., Peroni, F., Tirone, P. and Rosati, G.: Effects of iodinated contrast media on erythrocytes. I. Effects of canine erythrocytes on morphology. *Invest. Radiol.*, 8: 199—204, 1973
- 13) Foster, R.E.: The transport of water in erythrocytes. (In) Bronner, F. and Kleinzeller, A. eds.: Current topics in membranes and transport. 41—58, 1971, Academic Press
- 14) Reinhart, W.H. and Chien, S.: Roles of cell geometry and cellular viscosity in red cell passage through narrow pores. *Am. J. Physiol.*, 248 (Cell Physiol. 17): C473—C479, 1985
- 15) 隈崎達夫, 田島なつき, 大矢 徹, 田島廣之, 有賀長規, 細井盛一, 本多一義, 恵畑欣一: 対血漿比等浸透圧性非イオン造影剤による経動脈的 digital subtraction angiography (IADSA). *日本医放会誌*, 45: 660—662, 1985
- 16) Wolf, G.L.: Adult peripheral angiography. Results from four North American randomized clinical trials of ionic media versus iohexol. *Acta Radiol. [Suppl.]* 336: 166—170, 1983
- 17) 田島なつき, 上坂伸宏, 朝日良一, 菊池洋史, 隈崎達夫, 恵畑欣一, 品川嘉也: 赤血球膜に及ぼす非イオン性低浸透圧造影剤の作用. *脈管学*, 25: 892, 1985
-