

薬剤紹介

新しい非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (イオメロン[®])

谷口 興一*, 大島 茂*, 北原 陽之助*

1. はじめに

近年, シネアンギオ, DSA (digital subtraction angiography), CT (computed tomography) などの X 線装置の飛躍的な進歩により, 血管造影の件数は, 1970年代に比べて少なくとも数倍に増加している。また, interventional angiography の確立により, 診断目的だけでなく, 治療目的にも使用されるようになり, 血管造影の頻度ならびに造影剤の使用量は著しく増加し, X 線造影法の重要性はますます高まっている。しかし, 造影剤の問題点として, ヨードアレルギー, 高浸透圧, 高粘度, 赤血球の変形能や凝集に対する影響などがあげられ, 副作用が少なく, 造影性に優れ, 低粘度・低浸透圧の非イオン性造影剤¹⁾の開発が強く翹望されてきた。

今年 6 月, 従来の非イオン性ヨード造影剤に比べて, より低い浸透圧, より低い粘度の非イオン性造影剤 Iomeprol (イオメロン[®]) がエーザ株式会社より発売されることになった。この新しい造影剤 Iomeprol は, Iopamidol を開発したイタリアの Bracco 社の開発による製品で, 従来の造影剤に比べて, 低浸透圧, 低粘度で, 優れた造影性と副作用の減少が強く期待されている。

2. 物理化学的性質

イオメロン[®] (Iomelon) の一般名は Iomeprol, 化学名は diastereometric mixture of N,N'-bis (2,3-dihydroxypropyl) - 5 - [(hydroxyacetyl) methylamino] - 2, 4, 6 - triiodo - 1, 3 - benzenedicarboxamide で, 分子式は C₁₇H₂₂I₃N₃O₃, 分子量は 777.9, ヨード含量は 48.99% である。構

造式は図 1 (A) に示すとおりで, 他の非イオン性ヨード造影剤 Ioversol (B), Iopamidol (C), Iohexol (D) の構造式を比較提示した。いずれも 1 分子中に 3 個のヨードを有し, Iomeprol と Iopamidol は同じ分子量であるが, Ioversol と Iohexol は Iomeprol よりやや大きく, 807.12 である。

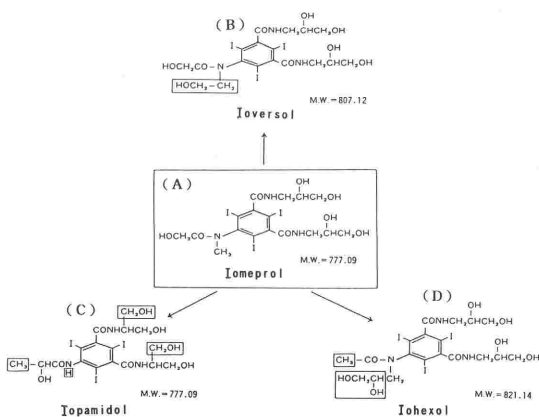
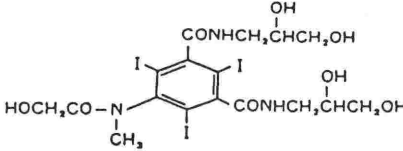


図 1 非イオン性ヨード造影剤の構造比較

Iomeprol は白色結晶性粉末で, 無臭, 水とメタノールには溶けやすい。Iomeprol には 1 ml 中にヨード(I)含量の異なる 300mg, 350mg, 400mg の 3 種の製剤がある。また, 造影剤 1 ml 中に含まれる Iomeprol の量をみると, Iomeprol 300 については 612.4mg, Iomeprol 350 には 714.4mg, Iomeprol 400 には 816.5mg が含まれている。浸透圧についてみると, Iomeprol 300 では 0.50 ml/kg H₂O, 350 では 0.60 ml/kg H₂O, 400 では 0.75 ml/kg H₂O であり, 37°C における粘度は, それぞれ 4.3 mPa·s, 7.0 mPa·s, 13.6 mPa·s である (表 1)。すなわち, ヨード含量, 浸透圧, 粘度のいずれをみても, Iomeprol 300 が最も低く, Iomeprol 400 が最も高

*群馬県立循環器病センター

表1 物理化学的性質

一般名	Iomeprol		
化学名	Diastereomeric mixture of <i>N, N</i> - bis (2,3-dihydroxy propyl) -5- [(hydroxyacetyl) methylamino] -2,4,6-triiodo 1,3-benzeneicarboxamide		
構造式			
分子式	C ₁₇ H ₂₂ I ₃ N ₃ O ₈		
分子量	777.09		
造影剤3種類	ヨード含量	粘度 (37°) mPa·sec	浸透圧 mol/kg· H ₂ O
Iomeprol 300	Iomeprol 300 : Iomeprol 含量 612.4mg/ml (ヨード含量 : 300mg/ml)	4.3	0.50
Iomeprol 350	Iomeprol 350 : Iomeprol 含量 714.4mg/ml (ヨード含量 : 350mg/ml)	7.0	0.60
Iomeprol 400	Iomeprol 400 : Iomeprol 含量 816.5mg/ml (ヨード含量 : 400mg/ml)	13.6	0.75

値である。

優れた血管造影剤の条件として, Felder²⁾は9項目(表2)を提示し, それらの項目をすべて満たすような造影剤が, 近い将来, 臨床の現場に登場してくるだろうと予言している. 従来, 広く繁用されていたイオン性造影剤に代って, Iopamidol, Iohexol, Ioversol などの非イオン性造影剤が使用されるようになったのは, 同じヨード含量でも, 低浸透と低粘度を呈し, 造影性と安全性が高いという理由によるのである. しかし, 最も浸透圧が低いヨード含量300mg/mlの製剤でも, 生理食塩液の2倍以上の浸透圧と3倍以上の粘度を有することを考えれば, さらに改良の余地が残されている.

4. レオロジー特性

流体の粘度 η は, 剪断応力 τ と剪断速度 $\dot{\gamma}$ の関数で示され, 温度によって大きく変化する. ニプロ社製の谷口-小川式真空吸引型流体粘度計^{3)~5)}を用いて造影剤および血液を混合した造影剤のレオロジー特性を検討し, 各種造影剤の差異を比較検討した.

イ) 温度による Iomeprol の粘度変化⁶⁾

表2 優れた血管造影剤の条件 (文献2)

- 1) 高いヨード含有量
- 2) 水に溶けやすい
- 3) 低粘度
- 4) 体液に近い浸透圧
- 5) 非イオン性
- 6) 分子の高親水性
- 7) 分子中に疎水性側鎖がないこと
- 8) 熱に対して安定性を有すること
- 9) 体内で加水分解やヨード遊離がないこと

温度による Iomeprol 300の粘度 η の変化をみると, 20℃では $8.21 \pm 0.05 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, 25℃では $6.68 \pm 0.07 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, 30℃では $5.52 \pm 0.03 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, 35℃では $4.83 \pm 0.01 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, 37℃では $4.35 \pm 0.07 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ および40℃では $4.17 \pm 0.03 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ である. すなわち, Iomeprol の粘度 η は温度 t が上昇するにつれて低下し, η は t に反比例する. 従って η と t の積 ηt は一定(166.53)である(図2).

2) 各種造影剤の粘度比較(25℃と37℃)⁶⁾

25℃および37℃における Iomeprol 300, Iomeprol 350, Iomeprol 400の粘度を測定し, 従来からの造影剤 Iopamidol 300, Iohexol 300, Iohexol 350,

Ioversol 320, Ioversol 350, およびイオン性 2 量体である Ioxaglate 320 の 7 種類の粘度に関して比較検討した。

まず 25℃ についてみると、ヨード含量 300mg/ml においては、Iompamidol は $7.24 \pm 0.10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、Iomeprol は $7.28 \pm 0.10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ と最も低く、これに対して Iohexol は 9.34 ± 0.09 と高値である。ヨード含量 320mg/ml に、ヨード含量が 400mg/ml と最も高い Iomeprol 400 の粘度は $24.57 \pm 0.70 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ と最高値を示している (図 3)。

37℃ に温めると、いずれの造影剤も粘度が著しく低下する。体温とほぼ同等であるため、日常の臨床ではこの温度に温めて使用される。37℃ における造影剤のレオロジー特性は、いずれも 25℃ の場合と若干異なる。ヨード含量 300mg/ml についてみると、Iomeprol の $4.47 \pm 0.03 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ が最も低く、ついで Iopamidol の $4.57 \pm 0.07 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ は Iomeprol にはほぼ等しく、Iohexol の $6.14 \pm 0.03 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ は前 2 者に比し明らかに高値である。320mg/ml については、Ioversol の $8.25 \pm 0.16 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ は Ioxaglate の $7.52 \pm 0.11 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ より高い値である。また、350mg/ml では、Iomeprol の $7.00 \pm 0.11 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ が最も低く、Iohexol の $10.27 \pm 0.12 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ が最も高く、Ioversol 350 は $8.25 \pm 0.11 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ で両者の中間に位置している。Iopamidol 370 の $9.04 \pm 0.07 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ は Iohexol 350 より低値であり、400mg/ml の Iomeprol 400 は、ヨード含量も最高であるが、粘度も最高値である (図 3)。

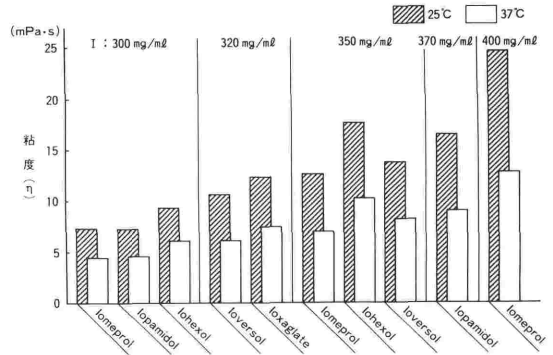


図 3 各種造影剤のヨード含量と粘度

3) Iomeprol 300 と Iomeprol 400 による冠動脈造影

図 4 は Iomeprol による冠動脈造影像で、上段は Iomeprol 300 によるもの、下段は Iomeprol 400 によるものである。最新の X 線シネカメラの解像力が著しく向上しているため、太い動脈に関しては比較的ヨード含量の低い造影剤でも明瞭な画像が得られる。したがって、Iomeprol 300 による冠動脈造影と Iomeprol 400 によるものを比較すると、太い冠動脈ではほとんど差異がみられないが、細い動脈では Iomeprol 400 による造影像が、Iomeprol 300 によるものより若干濃く造影されている。冠動脈造影用として Iomeprol 400 と 350 があげられているが、以上のような所見をみると、Iomeprol 300 も使えないことはない。

4) 血液と造影剤の混合液の粘度⁶⁾

血管造影において、血管内に注入された造影剤は、注入直後から血液によってうすめられていく。したがって、造影剤の粘度のみでなく、血液と造影剤の混合液の粘度も検討しておく必要がある。血液対造影剤の混合の割合 (血液 : 造影剤) を (50 : 50), (40 : 60), (30 : 70), (20 : 80), (10 : 90) の 5 段階 (混合比 50 : 50 以下に造影剤が稀釈されると明確な像が得られない) に設定して検討を試みたが、造影剤を稀釈する血液自体の粘度が $3.01 \sim 3.39 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (3.28 ± 0.12) の範囲にばらついているので、血液粘度で補正して、各造影剤の混合液の粘度を無次元化すると、無混合の血液の粘度を 1 とし、すべての造影剤の粘度の原点 (100 : 0) を 1.0 とし一律に揃えることができる。したがって、血液による造影剤の稀釈の割合による粘度

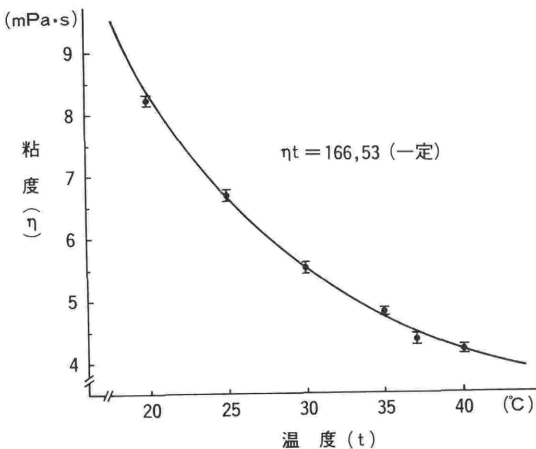


図 2 温度による Iomeprol 300 の粘度変化

の特徴がプロフィールとして示され、混合比L=(50:50)からH=(10:90)に至る範囲においてI~Vの5群に分けられる。

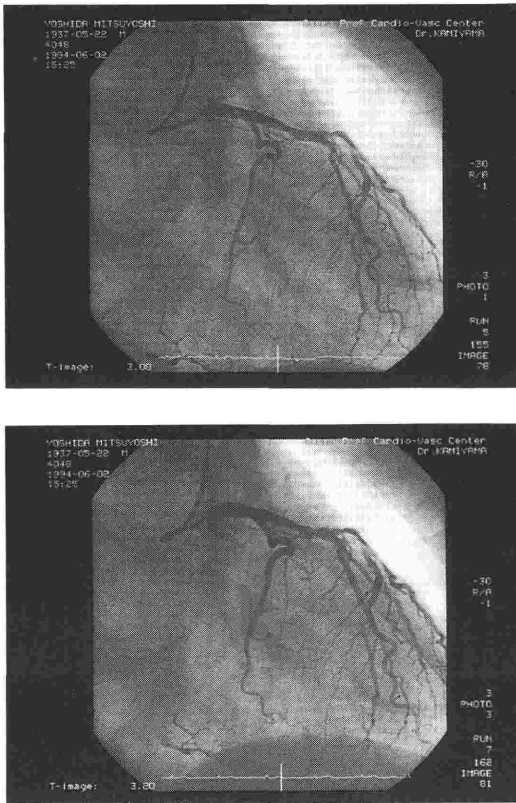


図4 Iomeprol 300(上段)とIomeprol 400(下段)による冠動脈造影

5群のなかで、粘度が最も低いI群(著低)は、 $L < 1.3$ および $H < 1.6$ の範囲で、Iomeprol 300 (L:1.7, H:1.3)とIopamidol 300 (L:1.26, H:1.41)の2剤が含まれる。これより僅かに高い粘度のII群(低)は、 $1.3 \leq L < 1.5$, $1.6 \leq H < 2.0$ の範囲にあり、Ioversol 320 (L:1.38, H:1.67), Iohexol 300 (L:1.36, H:1.79)およびIomeprol 350 (L:1.44, H:1.95)の3剤が含まれる。中等度の粘度のIII群(中等度)は、 $L \leq 1.5 < 1.7$, $2.0 \leq H < 2.4$ の範囲で、Iosaglate 320 (L:1.65, H:2.20)とIoversol 350 (L:1.56, H:2.14)の2剤が含まれる。粘度が比較的高いIV群(高)は、 $1.7 \leq L < 1.9$, $2.4 \leq H < 2.8$ の範囲で、Iopamidol 370 (L:1.75, H:2.58)およびIohexol 350 (L:1.73, H:2.55)がこれに含まれる。著しく粘度が高いV群(著高)は $1.9 \leq L$, $2.8 \leq H$ に含まれる造影剤で、Iomeprol 400のみである。以上からI群とII群に含まれるIomeprol 300, Iopamidol 300, Ioversol 320, Iohexol 300, Iomeprol 350は低粘度群であり、なかでもIomeprol 300は最も低い粘度である。これに対してIV群とV群に含まれるIohexol 350, Iopamidol 370, Iomeprol 400は高粘群である。

5. 副作用

Iomeprolの有効性および安全性に関しては、臨床第III相試験では3試験の393例(脳血管造影

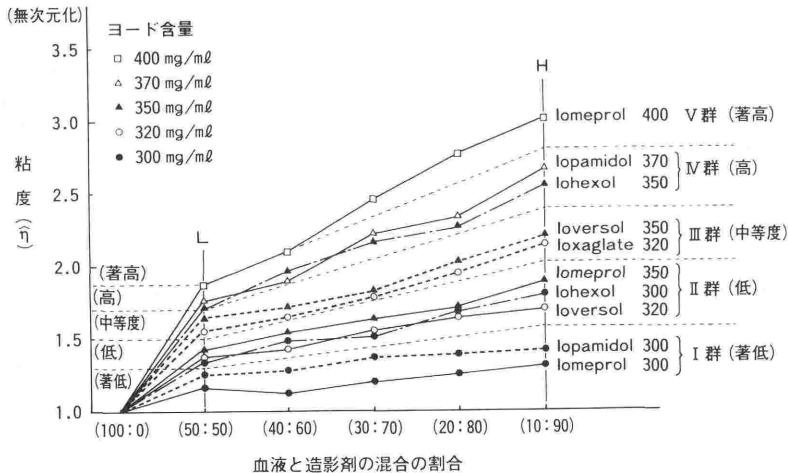


図5 血液と造影剤の混合液の粘度(37°C) (血液と混合液の割合 50:50~10:90)

表3 副作用の種類と頻度

分類	副作用の種類	発現件数(%)
皮膚	発疹	15 (0.8)
	かゆみ (痛痒感)	14 (0.8)
	発赤	14 (0.7)
	尋麻疹	5 (0.3)
	膨疹	5 (0.3)
	皮膚疹	3 (0.2)
	丘疹	1 (0.1)
腫脈	1 (0.1)	
過	小計	58 (3.0)
循環器	血圧低下	4 (0.2)
	徐脈	1 (0.1)
	小計	5 (0.3)
呼吸器	くしゃみ	2 (0.1)
	咳	1 (0.1)
	呼吸困難	1 (0.1)
	小計	4 (0.2)
消化器	嘔気 (悪心)	25 (1.3)
	嘔吐	13 (0.7)
	口渴感	1 (0.1)
	小計	39 (2.0)
その他	発熱	2 (0.1)
	悪寒	2 (0.1)
	冷汗	1 (0.1)
	ふるえ	1 (0.1)
	熱感	1 (0.1)
	排便感	1 (0.1)
	小計	8 (0.4)
精神・神経系	頭痛	7 (0.4)
	ふらつき感 (頭がボーッとする)	2 (0.1)
	めまい感	1 (0.1)
	倦怠感	1 (0.1)
	右三叉神経痛	1 (0.1)
	感覚性失語	1 (0.1)
	羞明	1 (0.1)
	小計	14 (0.7)
循環器系	ST低下	2 (0.1)
	血圧上昇	1 (0.1)
	心房性期外収縮・心室性期外収縮	1 (0.1)
	胸部圧迫感	1 (0.1)
	胸部不快感	1 (0.1)
	胸痛	1 (0.1)
背部痛	2 (0.1)	
小計	9 (0.5)	
腎臓	急性腎不全・ネフローゼ症候群悪化	1 (0.1)
発現件数合計		138
発現例数 (発現率)		102/1918 (5.3)

129例, 心臓血管造影130例, 静脈性尿路造影124例) および一般臨床試験では31試験の1,569例, 総計1,952例について検討された。比較試験の2例ならびに一般臨床試験の11例, 計13例は解析から除外され, 評価症例数は計1,939例であり, 造影効果で良好と判定されたのは98.2%である。

副作用の発現は, 1,918例中102例 (5.3%) にみられているが, いずれの副作用も他のヨード造影剤に認められている内容である。副作用の種類についてみると, 発疹, 痒み, 発赤などの皮膚症状 (3.0%) が最も多く, 次いで嘔気, 嘔吐などの消化器症状 (2.0%), 頭痛, ふらつき感などの精神神経系症状 (0.7%), 心電図ST下降, 血圧上昇などの循環器系症状 (0.5%) である (表3) ⁷⁾。

血管造影の種類別に副作用発現をみると, 脳血管造影の7.5%が最も多く, 次いで腹部血管造影の7.4%, 四肢血管造影の7.2%, 胸部血管造影の

表4 血管造影の種類別副作用

血管造影の種類	発現例数	発現率 (%)
脳血管造影	19/255	7.5
心臓血管造影	5/288	1.7
静脈性尿路造影	26/375	4.3
腹部血管造影	14/189	7.4
胸部血管造影	9/148	6.1
四肢血管造影	9/125	7.2
C T	15/271	5.5
I V D S A	1/87	1.1
I A D S A	4/180	2.2
合計	102/1918	5.3

表5 造影剤の濃度別副作用

造影剤の濃度	評価例数	発現例数	発現率
300mg/ml	992	56	5.6
350mg/ml	703	34	4.8
400mg/ml	220	12	5.5
希釈*	3	0	0
合計	1918	102	5.3

* : 150mg/ml : 2例, 175mg/ml : 1例

6.1%の順であるが、心臓血管造影は1.7%と予想外に少ない。造影剤の濃度別に副作用発現率をみると、Iomeprol 300mg/mlでは5.6%、350mg/mlについては4.8%、400mg/mlについては5.5%であり、造影剤の濃度による副作用の発現には明らかな差異は認められない(表4, 5)⁷⁾。

6. まとめ

開発の際に、Iomeprolを用いて脳血管造影⁸⁾⁹⁾、心血管造影¹⁰⁾¹¹⁾、腹部血管造影¹²⁾¹³⁾、四肢血管造影¹⁴⁾¹⁵⁾、X線CT造影¹⁶⁾、静脈性尿路造影¹⁷⁾¹⁸⁾などが数多く行われて、詳細に検討されているが、造影効果および安全について、従来の造影剤と同等の成績が報告されている。

真空吸引型流体粘度計(谷口—小川式^{3)~5)})を用いて測定した造影剤の粘度の成績は、Fritschら⁷⁾の報告とほぼ同じ結果である。Iomeprol 300は現在臨床で用いられている造影剤のなかでは最も低い粘度であり、血管内へ注入された場合、血液粘度への影響が小さい。造影剤を血管内へ注入した場合、造影剤と混合した血液の粘度は著しく上昇し、造影効果に影響するだけでなく、血流障害を惹き起こすことがある。造影剤と混合した血液粘度の検索によれば、Iomeprol 300が最も低く、次いでIopamidol 300で、両者は最も低いI群に属している。また、Iomeprol 350を混合した血液粘度は、Ioversol 320およびIohexol 300とほぼ同等で、II群に属し、ヨード含量が350mg/mlと高いにもかかわらず、低粘度である。造影剤を注入された血液粘度はヨード含量が高いほど高粘度になるが、Iomeprolにおいては、ヨード含量が高いにもかかわらず低粘度である。これは、恐らく低浸透により、赤血球の変形や凝集に対する影響が少ないためであろう¹⁹⁾²⁰⁾。いずれにしても、造影剤の粘度は、温度の上昇に反比例して低下するので、造影を行う際には、体温レベル(37℃)まで温めることが肝要である。

文 献

- 1) Yamaguchi K, Katayama H, Takasima T, et al : Prediction of sever adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media in Japan: Evaluation of protesting. A report from the Japanese Committee on the Safty of Contrast Media. *Radiology* **178** : 363-367, 1991
- 2) Felder E. : Iopamidol, Chemistry of Iopamidol. *Invest. Radiol.* **19** (suppl) : 164-167, 1984
- 3) Ogawa K, Ookawara S, Taniguchi K, et al : Blood viscometer with vacuum glass suction tube and needle. *J. Chem. Engineer. Jpn.* **24** : 215-220, 1991
- 4) 大友直樹, 谷口興一, 小川浩平ほか:新しい真空吸引式流体粘度計(谷口—小川式)による血液レオロジー的検討. *循環制御* **14** : 181-185, 1993
- 5) 小川浩平, 谷口興一:真空吸引型血液粘度計の開発. *ケミカル・エンジニアリング*. **36** : 44-47, 1991
- 6) 北原陽之助, 大島 茂, 谷口興一:新しい非イオン性・低浸透圧血管造影剤のレオロジー:従来の造影剤との比較(投稿中)
- 7) エーザイ株式会社 : E7337 (Iomeprol) 説明書, P47-51, 1994
- 8) 久留 裕, 住江寛俊, 谷口克巳ほか:脳血管造影における Iomeprol (E7337) の臨床的検討. *Prog. Med.* **12** : 1743-1755, 1992
- 9) 木矢克造, 魚住 徹, 桑原 敏ほか:脳血管撮影における新規非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (E7337) の臨床評価および精神神経学的所見に対する影響. *Prog. Med* **13** : 180-189, 1993
- 10) 小塚隆弘, 有沢 淳, 山上英利ほか:血管心臓撮影における非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (E7337) の臨床第II相試験. *Prog. Med* **12** : 1756-1767, 1992
- 11) 延吉正清, 野坂秀行, 木村 剛ほか:E7337 (Iomeprol) の心臓血管撮影における造影能に関する検討—Densitometryによる検討— *Prog. Med* **13** : 190-197, 1993
- 12) 成松秀明, 平松京一, 小川健二ほか:腹部血管造影における Iomeprol (E7337) の臨床第II相試験. *Prog. Med* **12** : 1785-1806, 1992
- 13) 吉川和明, 藤田安彦, 黒田 寛ほか:胸部血管造影における Iomeprol (E7337) の臨床評価. *Prog. Med* **13** : 252-259, 1993
- 14) 星野俊一, 岩谷文夫, 猪野次雄ほか:四肢血管撮影における Iomeprol (E7337) の臨床評価. *Prog. Med* **13** : 270-280, 1993
- 15) 鈴木宗治, 吉田哲雄, 恵畑欣一ほか:四肢血管造影における Iomeprol (E7337) の臨床第II相試験. *Prog. Med* **12** : 1807-1822, 1992
- 16) 高橋睦正, 高橋 力:CTにおける非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (E7337) の臨床第II相試験. *Prog. Med* **12** : 1855-1869, 1992
- 17) 椎名 真, 橋本東児, 武中泰樹ほか:排泄性尿路造影における非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (E7337) の臨床評価. *Prog. Med* **13** : 281-289, 1993
- 18) 斎藤俊弘, 片桐明善, 高橋 等ほか:静脈性尿路造影における非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (E7337) 350の臨床的研究. *Prog. Med* **13** : 290-299, 1993
- 19) Fritsch T, Krause W, Weinmann H.J. : status of contrast media research in MRI, ultrasound, and X-ray. *Eur. Radiol* **2** : 2-13, 1992
- 20) Kumazaki T, Okada S, Uyesaka N. : Effect of water-soluble iodinated contrast media on pressure-flow relationship of red cell suspension. *Invest. Radiol* **23** (Suppl I) S153-S156, 1988
- 21) Hiruma H, Ito M, Shio H, et al : Effect of contrast media on RBC filterbility studied with nickel mesh filtration. *clin. Hemorheol* **11** : 91-105, 1991