

薬剤紹介

非イオン性ヨード造影剤 Ioxilan (イマジニール®)

大島 茂*, 谷口 興一*, 小林 康之**

はじめに

近年, interventional radiology の進歩により, 血管造影剤は画像診断のみでなく, 治療分野でもさかんに使用されるようになった. このため, 造影剤の使用量は著しく増加し, その重要性はますます高くなっている. 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る. 最近では造影剤の低浸透圧・低粘度化がはかられ, 副作用の出現頻度は低くなっているが¹⁾, より副作用が少なく, 造影性に優れ, 低浸透圧・低粘度, 高親水性の非イオン性造影剤の開発が望まれている.

ここでは, より低浸透圧かつ低粘度を目標に Sovak²⁾によって開発された非イオン性尿路・血管造影剤 Ioxilan (イマジニール®)について, われわれが測定した粘度の成績を中心に概説する.

物理化学的性質

Ioxilan の化学名は (±)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamido]-N'- (2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide で, 分子式は $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, 分子量は 791.12 である (表 1). Ioxilan の製剤には, ヨード含量 300 mg/ml のイマジニール 300® とヨード含量 350 mg/ml のイマジニール 350® の 2 種類があり, 前者は脳血管造影, 大動脈造影, 選択的血管造影, 四肢血管造影, 後者は心臓血管造影, 大動脈造影, 選択的血管造影, 四肢血管造影が適応である. 造影剤 1 ml 中の Ioxilan 含有量は, イマジニール 300® が

623.4 mg, イマジニール 350® が 727.3 mg である.

1) 浸透圧

非イオン性モノマー型の Ioxilan は, 他の非イオン性造影剤のような親水基側鎖を有するが, 溶液中において分子内疎水性部分の相互作用により 2 分子が会合 (aggregation) 状態を呈する²⁾. 造影剤の浸透圧は単位溶液当たりの粒子 (イオン) 数に一致するので, Ioxilan の会合体形成は, 低浸透圧を保つ上で重要な役割を果たしている. Ioxilan の会合率は, ヨード濃度 280 mgI/ml 以上ではほぼ 100% であり, この濃度における Ioxilan の浸透圧の実測値は理論値の約 1/2 を示す³⁾.

ヨード含量の等しい他の血管性造影剤と比較すると, Ioxilan 300 は Iomeprol 300 よりはやや高浸透圧であるが, Iopamidol 300, Iohexol 300 よりも低浸透圧である. また, Ioxilan 350 は Iomeprol 350 よりはやや高浸透圧であるが, Ioversol 350, Iohexol 350 よりも低浸透圧である (図 1). このうち, Ioxilan 300 と Iopamidol 300 の比較では, Ioxilan 300 の粘度は 4.9 mPa·sec と Iopamidol 300 の 4.5 mPa·sec より高いにも拘わらず, 浸透圧は 570 mOsm/kgH₂O で Iopamidol 300 の 620 mOsm/kgH₂O よりも低い. これには Ioxilan の会合体形成が関係していると思われる.

2) 粘度

図 2 に 25°C, 37°C における各種造影剤の粘度を示す. 造影剤の粘度は温度の上昇に反比例して低下する. Ioxilan はヨード濃度 300 mgI/ml, 350 mgI/ml とともに, 他の非イオン性低浸透圧造影剤と同程度あるいはやや低めの粘度を示している.

血液と造影剤が混合した際の粘度は, 混合する血液の粘度に影響されてしまう. そこで, 混合溶液の粘度を血液粘度で除して無次元化した粘度比を用いると, 全血粘度に対する比率として表され,

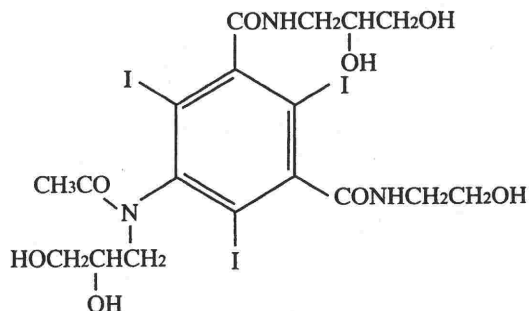
*群馬県立循環器病センター循環器内科

** 同 検査課

表1 物理化学的性質

| | |
|-----|--|
| 一般名 | Ioxilan |
| 化学名 | (±)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamido]-N'-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide |

構造式



| | | | | |
|-------------|-------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| 分子式 | $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$ | 分子量 | 791.12 | |
| | Ioxilan含量 mg/ml | ヨード含量 mgI/ml | 粘度(37°) mPa·sec | 浸透圧 mOsm/kgH ₂ O |
| Ioxilan 300 | 623.4 | 300 | 4.9 | 570 |
| Ioxilan 350 | 727.3 | 350 | 8.1 | 690 |

他の造影剤との比較が容易になる(図3)^{1,4)}。37℃におけるIoxilan 300の粘度比は、血液：造影剤の混合比率が50：50で1.26, 10：90で1.43である。これはIopamidol 300のそれぞれ1.26, 1.41とほぼ同様の値であり、Iohexol 300より低く、Iomeprol 300より高い。また、Ioxilan 350の粘度比は1.58, 2.17であり、Ioversol 350の各1.56, 2.15と近似しているが、Iohexol 350よりは低く、Iomeprol 350よりは高い。

3) Na含有

Ioxilanには製剤のpHを調整する目的で、NaOH, NaHCO₃などが添加されているため、他のモノマー型非イオン性造影剤と比べNa含有量が多い。冠動脈造影の際一過性に伝導障害、心室性不整脈、ST-T変化、QT延長などを認めることがあるが、イヌを用いた実験では、Naイオン濃度を上昇させることによって心室細動が誘発されにくくなること^{5,6)}、Ioxilanでは他の非イオン性低浸透圧造

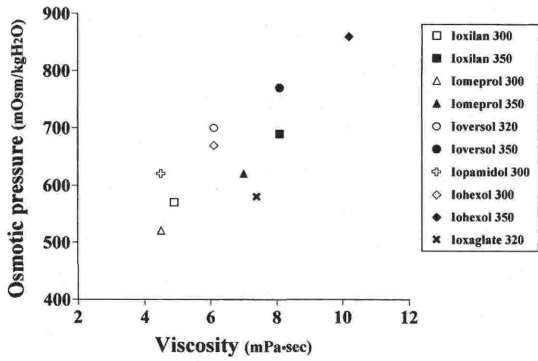


図1 各種造影剤 (300~350 mlI/ml) の浸透圧および粘度 (37°C)

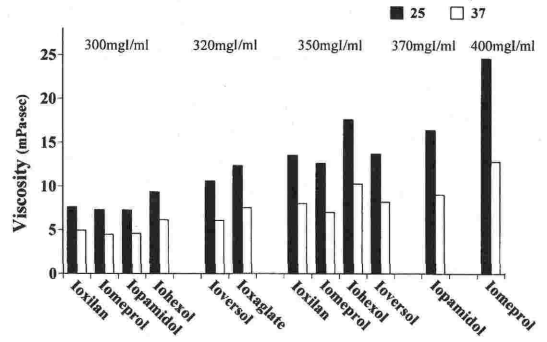


図2 25°C, 37°Cにおける各種造影剤の粘度

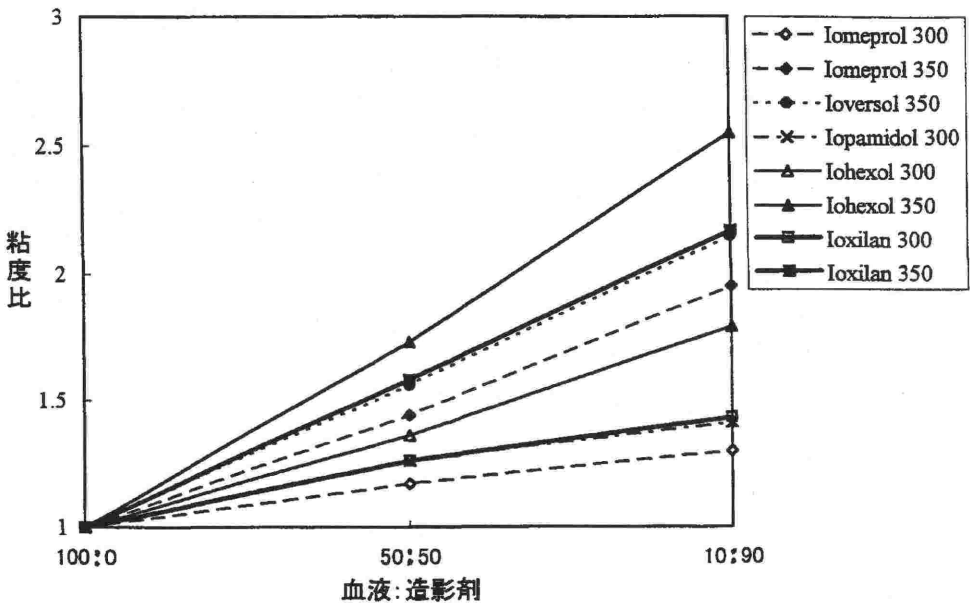


図3 血液と造影剤の混合時における粘度比 (37°C)

影剤に比してQT時間が延長するが、心室細動の誘発される率は有意に低いこと⁶⁾などが報告されている。

副作用

Ioxilanの副作用は、1296例中46例(3.5%)、57件である(表2)⁷⁾。主な副作用は悪心・嘔吐21件(1.6%)、発疹8件(0.6%)、発赤3件(0.2%)、

%)、血圧低下3件(0.2%)、発熱3件(0.2%)などである。また、非イオン性造影剤はイオン性造影剤に比して、遅発性副作用として皮疹、悪心、嘔気・嘔吐、頭痛、血圧低下などの出現する頻度が高いといわれるが⁸⁾、Ioxilanの投与後1時間以上経過してから発現する遅発性副作用の頻度は1.54%であり、Iomeprolとほぼ同等である。

なお、臨床検査値異常はCPK上昇5.8%

表2 Ioxilan の副作用出現率 (文献⁷⁾より引用)

| | | |
|--------------|------------|-----------|
| 安全性評価対象症例数 | | 1296 |
| 副作用発現症例数 (%) | | 46(3.5%) |
| 副作用発現件数 | | 57 |
| 副作用の種類 | | 件数 (%) |
| 過敏症 | 発疹 | 8 (0.62) |
| | 発赤 | 3 (0.23) |
| | かゆみ | 1 (0.08) |
| | 膨疹 | 1 (0.08) |
| | 皮疹 | 1 (0.08) |
| | 紅斑・落屑 | 1 (0.08) |
| | 蕁麻疹様皮疹 | 1 (0.08) |
| 循環器 | 血圧低下 | 3 (0.23) |
| | 徐脈 (一過性) | 1 (0.08) |
| 呼吸器 | くしゃみ | 1 (0.08) |
| | 鼻汁 | 1 (0.08) |
| 精神神経系 | 頭痛 | 2 (0.15) |
| | 頭重感 | 1 (0.08) |
| | 倦怠感 | 1 (0.08) |
| | 浮遊感 | 1 (0.08) |
| | 記憶障害 | 1 (0.08) |
| 消化器 | 悪心 (嘔気)・嘔吐 | 21 (1.62) |
| | 口腔内違和感 | 1 (0.08) |
| | 腹部不快感 | 1 (0.08) |
| その他 | 発熱 | 3 (0.23) |
| | 脳梗塞 | 1 (0.08) |
| | 脳内出血 | 1 (0.08) |
| | 腰痛 | 1 (0.08) |

GOT 上昇1.1%以外はいずれも1.0%以下であり、特定の検査項目への集中は認められない⁷⁾。

おわりに

interventional radiology の進歩により、症例ごとの血管造影剤使用量は多くなっている。このため、良好な造影性を保ちつつ、副作用発現率を低下させる目的で、種々の非イオン性低浸透圧造影剤が開発されている。

Ioxilan もこうした造影剤の一つである。Ioxilan の浸透圧、粘度、副作用出現率はヨード含量の等しい他の造影剤と同等ないしやや低値である。ま

た、Ioxilan は他の非イオン性低浸透圧造影剤に比して Na 含有量が多く、動物実験において心室細動の出現頻度が有意に低いことが示されている。このように、Ioxilan は血管造影に際して高い安全性が期待できる造影剤である。しかし、Ioxilan においても、血管内に注入された場合、血液の粘度は上昇する。また、非イオン性造影剤はイオン性造影剤より赤血球凝集性が強く⁹⁾、抗凝固能が弱い¹⁰⁾といわれているので、動脈硬化の高度な症例では血流障害を惹起する可能性がある。造影剤の粘度は温度の上昇に反比例して低下するので (図2)、造影の際には体温レベルまで加温することが重要である。

文 献

- 1) 大島 茂, 谷口興一, 北原陽之助: 冠動脈造影と造影剤のレオロジー. 日本バイオレオロジー学会誌 8: 186-192, 1994
- 2) Sovak M: The need for improved contrast media Ioxilan: Updating design theory. Invest Radiol 23 (Suppl.1): S-79-S-83, 1988
- 3) 日比 徹, 加納隆弘: 非イオン性造影剤イマジニールの製剤評価 - 浸透圧および溶解度に基づく会合体形成に関する考察 - Prog Med 17: 1447, 1997
- 4) 谷口興一, 大島 茂, 北原陽之助: 新しい非イオン性ヨード造影剤 Iomeprol (イオメロン®). 循環制御 15: 467-472, 1995
- 5) Morris TW, Sahler LG, Harnish PP, et al: Canine model of contrast media induced fibrillation. Acta Radiol Diagn 26: 471-475, 1985
- 6) 坂本 紘, 田淵知宏, 上村利也ら: 新しい非イオン性低浸透圧造影剤 Ioxilan の心血管系に及ぼす影響について. 脈管学 32: 1347-1353, 1992
- 7) 協和醗酵株式会社: イマジニール300(尿路・CT・血管用), イマジニール350(尿路・CT・血管用) 説明書 pp.20-21, 1997
- 8) McCullough M, Davies P, Richardson R: A large trial of intravenous Conray 325 and Niopam 300 to assess immediate and delayed reactions. Br J Radiol 62: 260-265, 1989
- 9) 氷見和久, 氷見園子, 竹本明子ら: イオン性および非イオン性造影剤の赤血球に及ぼす影響 - 赤血球の凝集作用と形態変化からの検討 - 脈管学 31: 1475-1480, 1991
- 10) Himi K, Takemoto A, Himi S, et al: Anticoagulant effect of ionic and non-ionic contrast media: Scanning electron microscopic study on clot formation. Invest Radiol 26 (Suppl.): 92-95, 1991