

放射線科学

水溶性ヨード製剤の薬剤学的解析

今井 國治

現在、X線CT造影検査で使用されている造影剤は水溶性ヨード製剤であり、その造影能は毛細血管外への拡散効果や血漿との浸透圧差に起因する希釈効果と言った生理学的要因によって左右されると言われている。しかし、造影剤自体の物性に主眼を置いた検討はあまり行われておらず、ヨード含有量のみが造影能に影響を与える物理的要因として広く認知されている。以前、当研究室と名古屋大学医学部附属病院との共同研究で、必ずしもヨード含有量だけが造影能を支配する物理的要因でないことを明らかにした。この検討で使用したヨード製剤はiohexolとiodixanolであり、両者の明らかな違いはその分子構造にある。(単量体構造と2量体構造)このことから、分子構造の違いが造影能に影響を与えたのではないかとこの研究では結論付けたが、その詳細な検討までには至っていない。また、血管造影検査においては、ヨード含有量や分子構造だけでなく、造影剤の動態特性も造影能に影響を与える要因と考えられる。その動態特性に影響を及ぼす物理的因子として造影剤の粘性が挙げられるが、これが造影能にどのように影響するのかについてはほとんど知られていない。そこで、筆者の研究室では、薬剤学的視点からヨード製剤の造影能について詳細な検討を行っている。今回、その一部ではあるが、本誌においてその研究結果を紹介したいと思う。

(1) 分子構造の違いに基づく造影能の違い (薬剤学的解析)

造影剤は脳血管内治療後の判定や腫瘍性病変の質的診断を行う際に使用される検査薬であり、薬効と言う概念を造影剤に当てはめると、それは造影能であると考えられる。しかし、その造影能を支配する理論式や実験式は未だ存在しておらず、造影能がヨード製剤の物性とどう関連しているかも明らかにされていない。そこで、筆者はこの問題を以下の項目に沿って理論的に検討し、最終的に分子構造に基づく造影能の違いと言う形式で、その理論式を構築した。

- (i) 分子構造の異なる2種類のヨード製剤を考え、どちらの造影剤がX線光子と衝突し易いか。

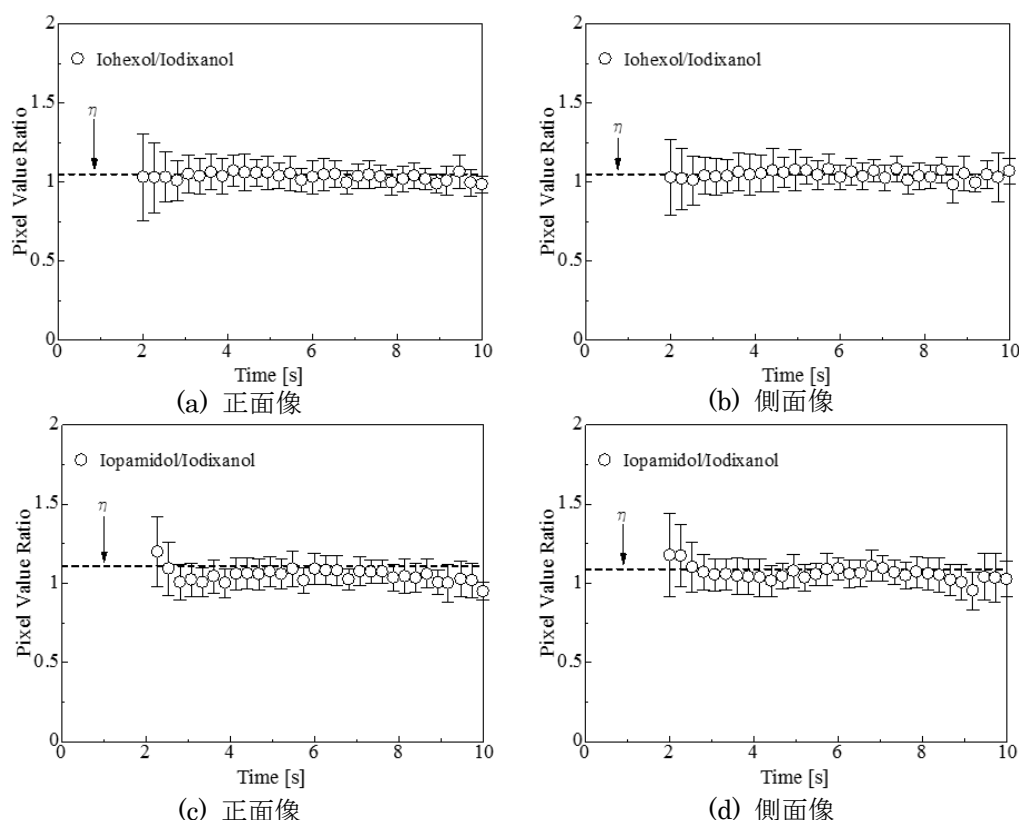


図1 実測値の経時変化と理論値

- (ii) その衝突の際、X線光子がヨードに吸収される確率はどの程度違うのか。
- (iii) ヨード含有量は何倍違うのか。

この理論式を導出する上で、X線光子と造影剤分子との相互作用をどのように扱うかが物性論的課題となるが、これについては、この衝突現象が確率的な事象であることを考慮に入れ、衝突断面積を基本に理論展開した。その結果、撮像条件一定の下での造影能の違い・は(1)式となった。

$$\eta = \frac{\omega_{IA} \rho_{IA} l_{IA}}{\omega_{IB} \rho_{IB} l_{IB}} \quad (1)$$

ω_{IA} 、 ω_{IB} ：造影剤 A 及び B におけるヨード重量比
 ρ_{IA} 、 ρ_{IB} ：造影剤 A 及び B のヨード濃度(mg/ml)
 l_{IA} 、 l_{IB} ：造影剤 A 及び B の血中ヨード容量(ml)

そこで、造影剤の希釈効果や毛細血管外への拡散効果などによる造影能への影響がほとんどないと考えられる脳血管造影画像（CAG 検査、造影剤注入速度：4 ml/s、総量：6 ml）を対象にこの理論式の検証を実施した。この検証で対象とした水溶性ヨード製剤は、iopamidol（300mgI/ml）、iohexol（300mgI/ml）iodixanol（270mgI/ml）の三種類であり、各造影剤に対し 50 名分の脳血管 DSA 画像を取得した。また、この検証ではヨード製剤間における造影能の違いを同

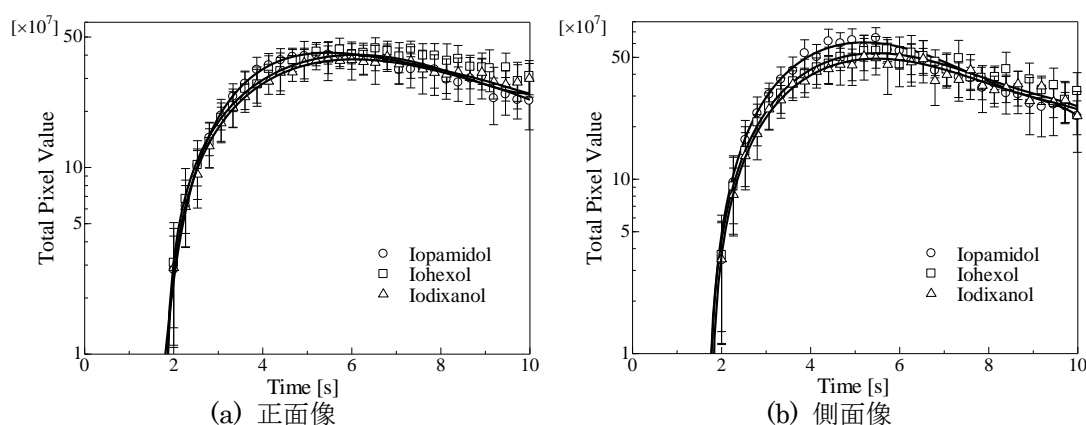


図2 総ピクセル値の経時変化

時相で得られた血管像の平均 pixel 値の比（実測値）と定義した。図1は各造影剤に対する実測値の経時変化であり、破線は理論値を表している。この図に示されるように、造影能の違いは撮像時間に関係なくほぼ一定であり、どの撮像時間に対しても実測値と理論値はよく一致した。この結果から、今回構築した理論式には妥当性があることが確認できた。

これまで、造影能に影響を及ぼす物理的要因は、ヨード含有量のみと考えられてきたが、今回導出した理論式及びこの検証結果はヨード含有量だけでなく、造影剤分子の構造も考慮しなくてはならないことを示している。つまり、ヨード含有量だけが物理的要因なら、iohexol と iodixanol との比較において、iohexol の造影能が高くなるのではなく、その違いも iopamidol と同程度になる必要がある。しかし、実際には、iohexol と iodixanol の造影能にほとんど差異は認められなかった（図1(a)及び(b)）。このことから、ヨード含有量だけで、この特性の説明がつかないことが実証され、X線光子の吸収効率には造影剤の分子構造によって異なることも明らかとなった。一方、iopamidol と iodixanol との比較については、その造影能の違い η が、 $\eta \approx 1.1$ となることから（図1(c)及び(d)）、一見、ヨード含有量だけで（造影剤の注入条件は同一なので単純にヨード濃度の比 $\eta = 300/270$ ）、この結果が説明できるように見える。ところが、造影能に関する理論式をもとに、造影能の違いを詳細に見てみると、この理論式中の造影剤分子に関する部分が、 $\omega_{IA}/\omega_{IB} = 1.002$ となっていた。これはヨード製剤の分子構造が、造影能の違いにほとんど寄与していないことを示しており、これを換言すると、造影剤分子 1mol 当たりの造影能は、ほぼ同じであることを表している。したがって、この結果は、ただ単にヨード含有量によって造影能が支配されていただけに過ぎず、ヨード含有量だけが造影能を左右する物理的要因であるということの意味するものではない。以上のことから、ヨ-

ド製剤の分子構造も、造影能に深く関与する物理的要因であることが理論的に示された。

(2) 造影剤の動態特性と造影能（薬物動態解析）

一般に、造影剤の動態特性に影響を与える因子としてヨード製剤の粘稠度がある。粘稠度はヨード製剤の分子物性とも深く関連するため、造影剤の種類やヨード濃度に依存して、その値も大きく変化する。実際、脳血管 DSA 画像を用いて検討を行ったところ、図 2 に示したように、総 pixel 値が最大値に達するまでの時間（動脈相）は iopamidol が最も短く、iohexol と iodixanol は同程度であった。この検討で使用した造影剤の粘稠度は、温度 37°C に対し iopamidol : 4.4 mPa・s、iohexol : 6.1 mPa・s、iodixanol : 5.8 mPa・s であり、動脈相では粘稠度を反映した動態特性となっている。ところが、毛細血管相以降はヨード製剤の種類に関係なく、ほぼ同じ割合で、総 pixel 値は減少した。これは動脈相と毛細血管相以降の動態特性が異なっていることを意味している。このことから、一概に、粘稠度だけが造影剤の動態特性を支配する要因でないことを示しており、毛細血管相以降では、広義の意味で、生理学的要因も動態特性に影響を及ぼしているのではないかと考えられる。

(3) Compartment Model による造影剤の薬物動態／薬力学解析（PK/PD 解析）

これまでの検討で、造影剤のヨード含有量、分子構造、そして粘性が、ヨード製剤の造影能に影響を与える物理的要因ではないかと考察してきた。しかし、これはあくまでも実験結果に基づくものであり、理論的な根拠に乏しい。そのため、何らかの方法を用いて理論的な検証が必要となる。一般に、薬効の時間的推移を解析する方法の一つに薬物動態／薬力学解析（PK/PD 解析）がある。この解析法は Compartment Model に基づく数値解析法であり、薬物量と効能の関係を定式化した上で、薬効の時間推移を解析する方法である。そこで、動脈相と毛細血管相を直列接続した 2-Compartment Model（図 3）を使用し、(2) 式で与えられる物質収支式と (1) 式で示した造影能の理論式から造影能の経時変化を推定した。

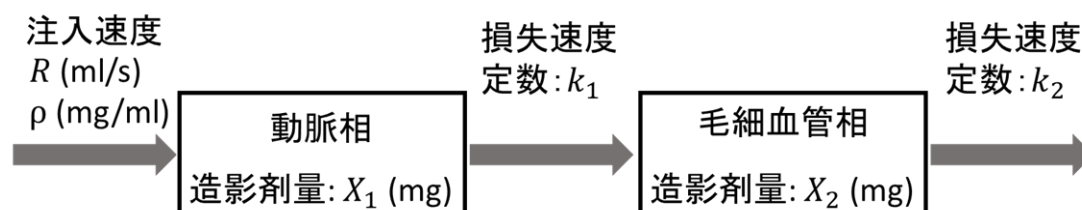


図 3 PK/PD 解析に使用した 2-Compartment Model

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= R\rho - k_1X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_1X_1 - k_2X_2 \end{aligned} \quad R = \begin{cases} R & (0 \leq t < T) \\ 0 & (t \geq T) \end{cases} \quad (2)$$

X_1 : 脳動脈内の造影剤量(mg)
 X_2 : 毛細血管内の造影剤量(mg)
 R : 造影剤注入速度(ml/s)
 ρ : 造影剤のヨード濃度(mgI/ml)
 T : 造影剤注入時間(s)

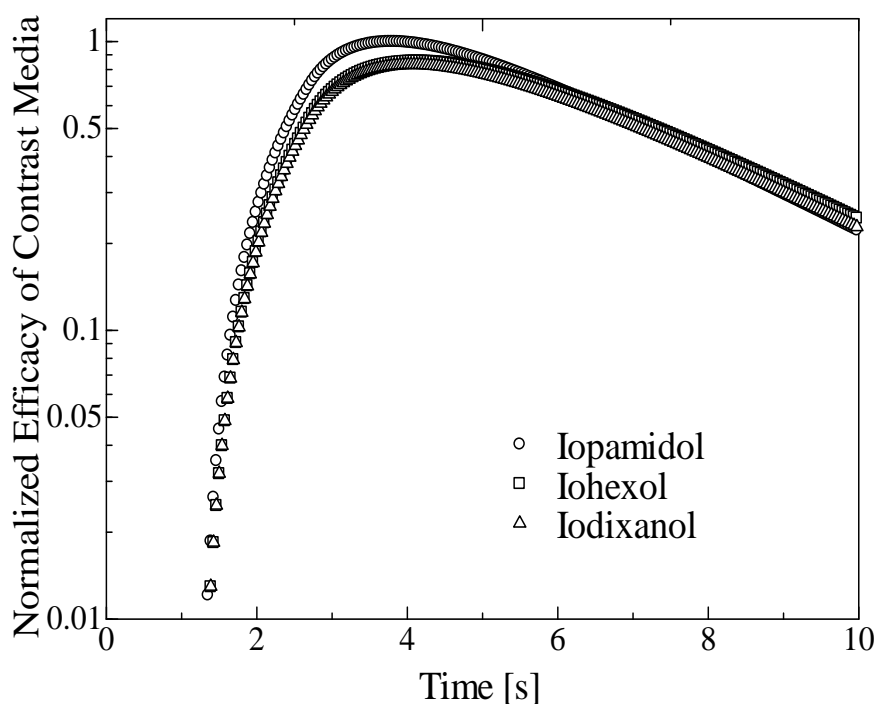


図4 理論的に算出した造影能の経時変化

図4はiopamidol、iohexol、及びiodixanolの動脈相における損失速度係数 k_1 を各々 $1(s^{-1})$ 、 $0.721(s^{-1})$ 、 $0.759(s^{-1})$ 、毛細血管相の損失速度係数 k_2 を $0.3(s^{-1})$ 一定とした場合の計算結果であり、これらのPK/PD特性は、iopamidolにおける最大造影能で規格化した。各ヨード製剤のPK/PD特性は、実際の特性(図2)と非常に類似しており、2-Compartment Modelを用いることによって、確度良く再現できることが示された。ここで改めて、損失速度係数の関係を検討すると、その値は各造影剤に対する粘稠度を反映した値となっている。このことから、

動脈相では粘稠度やヨード含有量と言った物性値が、動態特性を支配していることが理論的に示された。また、毛細血管相についても、損失速度係数を一定にすることで、この特性が再現できたことから、この血管相においては、生理学的要因が動態特性の支配的要因になっているのではないかと考えられる。以上の結果を踏まえ、筆者は動脈相及び毛細血管相におけるヨード製剤の動態機

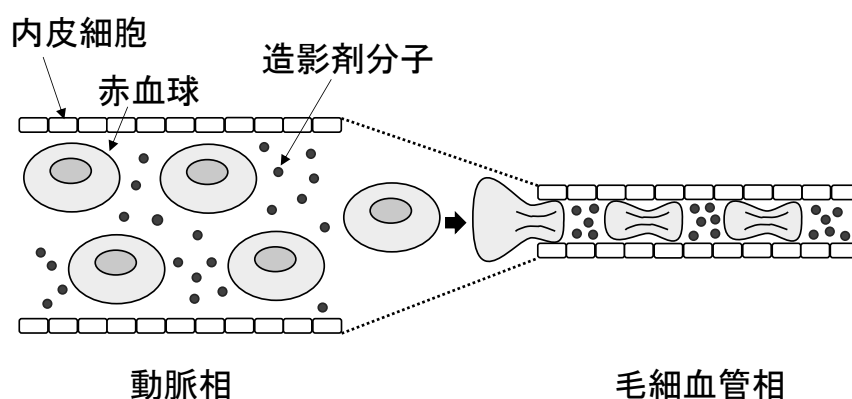


図5 動態特性に関する模式図

序を以下のように考えている。

血管に流れている血液は血漿と赤血球で大半を占めており、血漿の流れに乗って赤血球は移動している。つまり、動脈内の血流は血漿の流れによって律速されていると言える。今回解析対象としたヨード製剤は水溶性である。そのため、血管内に注入された造影剤分子は血漿内に拡散し易いと考えられ、この拡散現象により、血漿の粘性は上昇するものと思われる。したがって、血流速度はこの粘性上昇によって低下してしまうことから、動脈相ではヨード製剤の粘稠度を反映した動態特性になったのではないかと考えられる。ところが、毛細血管相では、この状況が若干異なるものと思われる。一般に、毛細血管の直径は動脈の 10^{-3} 程度で、血管内を流れる赤血球は毛細血管の直径よりも大きいことが広く知られている。そのため、赤血球が毛細血管を流れる場合、それ自体が変形する必要があることから、毛細血管内の血流は、血漿の流れと言うよりも、むしろ、赤血球の流れによって律速されると考えられる。(図5) したがって、血漿内に拡散している造影剤分子の流れも、この赤血球の生理学的動態特性に支配されると考えれば、今回の結果は定性的に理解できる。(要するに、赤血球の流れが障害となり、造影剤は流れにくくなると考えられる。) しかし、これについては更なる検討が必要である。

また、ヨード製剤の造影能に視点を移すと、この解析結果には注目すべき点

がある。それは iodixanol の造影特性である。図4でわかるように、iodixanol と iohexol の PK/PD 特性はほぼ同じである。今回使用した iodixanol のヨード濃度は 270mgI/ml であり、iohexol よりも少ない (300mgI/ml)。それにも関わらず、どの時相においても造影能がほぼ同等であったのは、(1)式で示した分子構造に関わる部分が、 $\omega_{IA}/\omega_{IB}=1.06$ であり、造影剤分子 1 mol 当たりの造影能は、理論的に、iodixanol の方が iohexol よりも高いからである。(つまり、X線光子の吸収効率が高い。) これに加え、iodixanol の浸透圧は血漿と等張であることから、造影検査時における熱感や疼痛が、iohexol よりも少ないと考えられる。そのため、これらに起因する体動は少なくなり、臨床における DSA 画像の画質も iohexol より良好になる可能性を秘めている。以上のことから、造影能と言った観点に限定した場合、iodixanol は非常に優れた特性を有するヨード製剤ではないかと考えられる。しかし、iodixanol は比較的粘稠度が高いにも関わらず、一連の DSA 検査の中で、造影剤の washout が、他のヨード製剤よりも若干速いように感じられる。この現象は、以前当研究室で実施した薬物動態解析 (図3に示した 2-Compartment Model による PK 解析) やフラクタル解析によると、やはり、ヨード濃度が少ないことに起因することが判明した。したがって、iodixanol には、見かけ上、このような薬物動態-造影特性があることに留意する必要がある。

本報では、水溶性ヨード製剤の造影能を薬剤物性の視点から考察し、ヨード含有量だけでなく、ヨード製剤の分子構造や粘性も造影能に影響を与えることを示した。さらに、造影剤の希釈効果や毛細血管外への拡散効果以外の生理学的効果、つまり、赤血球の生理学的動態特性も造影能に深く関与することも示唆した。この結果は、臨床的な価値と直接結びつけることは、なかなか難しいものと思われるが、造影剤創薬と言う視点に立った場合、今回導出した造影能の理論式や PK/PD 解析の手法が、何らかの形で役に立つのではないかと筆者は考えている。

最後にこのような執筆機会を与えて下さった名古屋大学名誉教授佐久間貞行先生に心より感謝いたします。なお、この研究の一部は、名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を受けて行われた。

(名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻医用量子科学講座教授)