

非イオン性ヨード製剤の化学毒性軽減に関する定性的解釈と疑問

今井 國治

ヨード系造影剤は、X線血管造影検査や造影CT検査で使用されている造影剤であり、その薬剤物性は分子の物理化学的性質によって大きく異なる。たとえば、非イオン性ヨード造影剤はイオン性造影剤よりも浸透圧が低いことが知られている。これは、溶液中で造影剤分子が電離するかどうかと言う性質と深く関連している。一般に浸透圧は、van't Hoffの法則に従い、(1)式で示されているように、溶質の化学組成に関係なく、溶液中の分子数やイオン数に依存する。

$$\pi = \frac{c}{M}RT \quad (1)$$

π ：浸透圧、 c ：濃度 (mg/ml)、 M ：分子量、 R ：気体定数、 T ：絶対温度
つまり、イオン性ヨード造影剤は溶液中で電離するため、粒子数が2倍となり、非イオン性ヨード造影剤より浸透圧が高くなる。また、ダイマー型非イオン性ヨード造影剤は、モノマー型よりも浸透圧が低く、その値は血漿浸透圧と等張である。現在、臨床で使用されているダイマー型非イオン性ヨード造影剤は、一分子当たり二つのトリヨードベンゼン環を有しており、その分子量はモノマー型の約2倍である。この要因をvan't Hoffの式に当てはめると、浸透圧はモノマー型よりも低くなり、モノマー型の浸透圧が血漿浸透圧の約2倍であることを考慮に入れると、ダイマー型非イオン性ヨード造影剤が等張になることも容易に理解できる。

また、筆者が所属する研究室でも、ここ数年、ヨード系造影剤の薬剤物性と造影能との関係について検討しており、造影能の理論式に基づく定量解析 ((2)式の導出を含む) や図1に示すコンパートメントモデルを用いた薬物動態解析 ((3)式参照) を行ってきた。

$$CER = \frac{\omega_{IA} \rho_{IA} l_{IA}}{\omega_{IB} \rho_{IB} l_{IB}} \quad (2)$$

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)

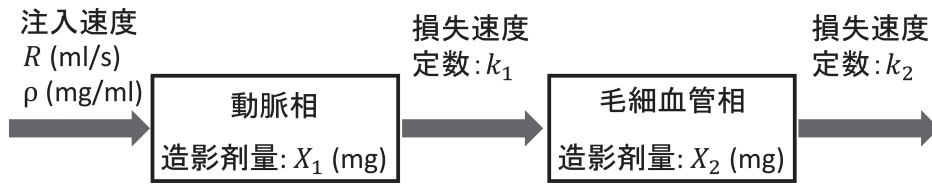


図4 脳血管のコンパートメントモデル

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= R\rho - k_1X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_1X_1 - k_2X_2 \end{aligned} \quad R = \begin{cases} R(0 \leq t < T) \\ 0(t \geq T) \end{cases} \quad (3)$$

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)

その結果、非イオン性ヨード造影剤の造影能は、ヨード含有量だけに影響されるのではなく、造影剤の分子構造や粘性にも支配されることを定量的に示した。このように、ヨード系造影剤の分子構造は、薬剤物性を大きく左右する要因であり、各造影剤の物理化学的特性を把握することは、臨床上、非常に重要である。この考えは、造影剤の副作用についても同様であり、当研究室においても、今後の研究方針として、ヨード系造影剤の分子物性と副作用との関係を検討する予定である。現在、その準備段階として、様々な論文、書籍、そして、インターネットによる情報収集を行っている。そこで、これまで調査した研究報告をまとめてみたところ、多くの研究で、非イオン性ヨード造影剤は、イオン性ヨード造影剤よりも化学毒性が低いため、副作用が発症し難いと報告されており、非イオン性ヨード造影剤の化学毒性が低くなる理由として、

- (i) 造影剤自体、電荷を持たない。
- (ii) 親水性の側鎖で疎水基が、直接覆われている。

と言った要因を挙げている。しかし、荷電粒子でないことが、なぜ、化学毒性軽減に重要な役割を果たしているのかや親水性側鎖が疎水基を覆い隠すことと化学毒性軽減との間にどのような関係があるかと言った点については、あまり議論されていない。以上の背景を踏まえて、本稿ではこれら二つの要因について考えてみたいと思う。

ではまず、(i)の要因について考える。イオン性ヨード造影剤は、非イオン性ヨード造影剤と異なり、酸性官能基である COO^- を有している。そのため、イオン性ヨード造影剤は、負極性荷電粒子として取り扱うことができ、血漿中で静電的な相互作用を起こし易い状況になっている。これまでの研究で、血漿タンパク質の一つであるアルブミンには、様々な薬剤と相互作用を引き起こす結

合サイト（薬物結合サイト I もしくは II）の存在が確認されており、副作用の発症を検討する上で、重要な因子であると考えられている。この結合サイトは疎水性アミノ酸残基で構成されており、その周辺には塩基性アミノ酸残基が存在している。つまり、結合サイト周辺は正極性に帯電していることになり、イオン性ヨード造影剤の酸性官能基との静電的な相互作用が起り易くなっている。このことから、イオン性ヨード造影剤については、この静電的相互作用が引き金となって、化学毒性による副作用が起こるのではないかと考えられる。これに対し、非イオン性ヨード造影剤は、荷電粒子でないため、このような機構によるアルブミンとの結合が起こらないと考えることができ、結果として、化学毒性が軽減し、副作用の発症がイオン性ヨード造影剤に比べて抑えられるのではないかと考えられる。

続いて、(ii)の要因についてであるが、これについても、アルブミンが深く関与していると考えられている。しかし、非イオン性ヨード造影剤は電荷を持っていないため、静電的な相互作用が起こるとは考え難く、何か別のメカニズムが働いて、アルブミンと結合するのではないかと考えられる。一般に、分子間の相互作用には、3つの結合方法（静電的結合、水素結合、疎水結合）がある。その一つに、疎水結合があり、これが非イオン性ヨード造影剤とアルブミンの結合サイトとの相互作用を支配していると考えられる。既述したように、アルブミンの結合サイトは、疎水性のアミノ酸残基で構成されている。一方、非イオン性ヨード造影剤は、親水性の側鎖は有するものの、分子の根幹部分であるトリヨードベンゼン環は疎水性を示す。つまり、非イオン性ヨード造影剤によって、副作用が発症する場合、トリヨードベンゼン環、特にヨード原子とアルブミンの結合サイトが疎水結合していると考えられる。それゆえ、水酸基（-OH）やカルボニル基（C=O）を含む親水性側鎖でヨード原子をシールドすれば、この疎水結合は阻害でき、化学毒性は軽減すると考えられる。おそらく、このようなメカニズムが一般的な見解であると予想されるが、これを熟考してみると、いくつかの疑問点が浮上してくる。まず、親水性側鎖に隣接するヨード原子をシールドすると言っても、恒常的にこの状態を保っているとは考えられない。一般に、室温や体温下では、側鎖の立体配座は、固定しているのではなく、Boltzman 分布に従って運動している。そのため、一瞬、ヨード原子をシールドすることはあっても、常に効果的にヨード原子をシールドするとは考えられない。また、側鎖の構造等を考えると、ヨード原子をシールドするには、側鎖自体の長さがかなり短いように思われる。これに加え、ヨード原子は、側鎖を構成する炭素、窒素、酸素、水素に比べてかなり大きく（van der Waals 半径

の比較)、親水性側鎖がヨード原子をシールドすると言った配座に対し、ヨード原子自体が立体的障害になり、ヨード原子を隠し切れないのではないかと考えられる。これらのことから、果たして、本当にこのような現象が起こっているのか、非常に懐疑的である。

しかし、このような見解に至った研究背景を考慮に入れると、何かがアルブミンとの疎水結合を阻止していることには間違のない。では、一体、何が疎水基であるヨード原子をシールドし、アルブミンとの結合を阻害しているのだろうか。ここで、これまでの研究報告に基づき、一つのモデルを提唱したいと思う。それは水クラスタによるシールドモデルである。一般に、水分子はほとんど単独では存在しておらず、クラスタを形成していると言われている。その形成の仕方も、状況によって様々な形態をとり、水分子と疎水性化合物が混在している場合、疎水性化合物を取り囲むようにクラスタを形成すると言われている。たとえば、現在、新たなエネルギー源として注目されているメタンハイドレートは、かごのような構造をした水クラスタの中心にメタンが存在すると言った分子配置になっている。この状況を水溶液中の非イオン性ヨード造影剤分子に置き換えると、側鎖は親水性であるため、水分子と水素結合する可能性が高い。これに対し、トリヨードベンゼン環は疎水基であるため、水分子とはほとんど結合しないが、疎水基付近に存在する水分子がクラスタを形成し、それを取り囲むようにするのはないかと考えられる。その際、側鎖に含まれる水酸基やカルボニル基が、水クラスタ形成の起点となり、水クラスタの一部として、取り込まれていると考えられる。このように考えれば、たとえ、側鎖が統計力学的な運動をしても、水クラスタが恒常的にヨード原子を物理的にシールドできることになる。これに加えて、水クラスタの形成は、実効的に側鎖を進展させることになり、上述したヨード原子による障害効果も回避できる。さらに、水クラスタを形成する上で重要となる水素結合は、van der Waals 力や London 分散力よりも10倍以上高く、水分子がリング状にネットワークを形成している場合、最も安定したエネルギー状態であると言われている。つまり、水クラスタと親水性側鎖との結合は、強固な上、非常に安定であると考えられ、水素結合に基づくリング状水クラスタがヨード原子前方に形成されれば、アルブミンとの疎水結合は、効果的に回避できるのではないかと考えられる。しかし、このモデルは、妄想に近いものかもしれないが、全く非現実的なモデルではないと考えている。

以上が非イオン性ヨード造影剤の化学毒性軽減に関する定性的な解釈と疑問であるが、今後は、上述した疑問点及び今回紹介したモデルを実験的もしくは数

理的に検証していきたいと考えている。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。

(名古屋大学大学院医学研究科医療技術学専攻医量子科学講座教授)

