

非イオン性ヨード造影剤の浸透圧に関する薬剤物性論的解釈

今井 國治

現在、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の主流は、非イオン性ヨード造影剤である。この造影剤は、従来のイオン性ヨード造影剤とは異なり、溶媒中で電離しないと言う分子物性を有している。この特性は、化学毒性軽減に大きな役割を果たしており、これに起因すると考えられる副作用の発症率は、イオン性ヨード造影剤よりも低いことが報告されている。さらに、溶媒中で造影剤分子が電離しないと言う特性は、浸透圧の低減とそれに付随する患者の熱感低減に深く関与すると言われており、イオン性ヨード造影剤の使用に比べ、精度の高い造影検査が可能になる。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、非イオン性ヨード造影剤では、電離現象が起こらないため、溶液中での粒子数増加は起こらない。これに対し、イオン性ヨード造影剤は、電離現象を伴うため、粒子数（イオン数）の増加を招き、浸透圧は非イオン性ヨード造影剤よりも高くなる。事実、イオン性ヨード造影剤の一つであるジアトリゾ酸ナトリウムメグルミンの浸透圧は、2100mOsm/kg（ヨード含有量：370mgI/ml）であるのに対し、非イオン性ヨード造影剤であるイオパミドールの浸透圧は832mOsm/kg（ヨード含有量：370mgI/ml）であり、明らかに、イオン性ヨード造影剤よりも低くなっている。このように、溶液中の造影剤分子数は、浸透圧と密接に関連することがわかる。また、非イオン性ヨード造影剤の浸透圧を比較した場合においても、造影剤の種類によって、浸透圧は異なるが、これも溶液中の分子数の違いで説明できる。van't Hoffの式からわかるように、式中の c/M は粒子数に関連する部分（この部分にアボガドロ数をかけると粒子数になる）であり、同じ濃度（ c が一定）であれば、分子量が大きくなれば、 c/M は小さくなり、浸透圧は低くなる。たとえば、イオパミドール300mgI/mlとイオブ

ロミド300mgI/mlの違いについて考えてみると、イオパミドールは分子量777で、その浸透圧は653mOsm/kgである。これに対し、イオプロミドの分子量は791で、浸透圧は610mOsm/kgと報告されており、イオパミドールよりも分子量は大きく、浸透圧は低くなっている。これは、両者の間には van't Hoff の法則が成立していることを意味し、非イオン性ヨード造影剤の浸透圧は、溶液中の分子量、強いては溶液中の分子数に依存すると考えられる。ところが、これらの造影剤分子よりも分子量の大きいイオヘキソールでは、その浸透圧が、ヨード含有量300mgI/mlで667mOsm/kgと報告されており、イオパミドールやイオプロミドよりも高い浸透圧となっている。さらに、イオパミドールとイオメプロールは、共に分子量が777であるにも関わらず、浸透圧に大きな違いが認められている。(イオメプロール300mgI/ml:586mOsm/kg)これと同様の結果が、イオプロミドとイオキシランの間でも認められる。(イオキシラン300mgI/ml:570mOsm/kg)このように、van't Hoffの法則だけで、浸透圧の違いが説明できない現象が存在しており、これをどう解釈するかが、造影剤物性を解明する上で重要となる。そこで本稿では、造影剤の浸透圧について、非イオン性ヨード造影剤の分子物性に基づく議論を行いたいと思う。

ここで、もう一度、van't Hoffの法則について考えてみたい。上述したように、浸透圧は、溶質の化学組成に関係なく、溶媒中の粒子数にのみ依存すると言われており、この考えは、自由気体のように、分子間での相互作用はなく、粒子自体が、溶媒中を自由に動き回れることが前提となっている。しかし、実際、造影剤分子間の相互作用なしで、造影剤分子は自由に水溶媒中を動き回ることができるのであろうか。現在、市販されている非イオン性ヨード造影剤は、親水性を高めるため、側鎖の部分に多くの親水基(-OH、C=O、-NH₂)が結合している。この親水基は、極性基であるため、静電的に相互作用を起こし易い。そのため、造影剤分子の周りに別の造影剤分子が存在すると、静電的な作用により、この二つの分子は物理的に結合すると考えられる。その際の結合は、水素結合と呼ばれる物理結合で、van der Waals力やLondon分散力よりも10~100倍程度強いと言われている。つまり、水素結合によって、造影剤分子の側鎖間が物理的に結合すると、その結合が比較的強固なため、造影剤分子は二量体化すると考えられる。もし、このような現象が水溶媒中で起こるのなら、実質的に分子数は減少し、浸透圧は減少すると考えられ、同じ分子量でも、浸透圧に違いが認められることも定性的に理解できる。(つまり、イオメプロールは、イオパミドールよりも水素結合し易いことになる。)この考えに基づけば、カルボニル基やアミノ基、特に水酸基が多ければ、造影剤分子は水素結合によ

る二量体化が起こり易くなり、浸透圧は減少すると解釈できる。しかし、実際はそのようになっておらず、一分子中6個の水酸基をもつイオヘキソールの方が、一分子中5個の水酸基を持つイオパミドールよりも浸透圧が高い。上述したように、側鎖の親水基は、非イオン性ヨード造影剤の水溶性を高めることを目的としていることから、これはおそらく水酸基が多いため、造影剤分子同士が物理結合するよりも、質量の軽い水分子が、造影剤分子を包囲し、造影剤分子同士の結合を阻害していると考えられる。このことから、側鎖の親水性が高すぎると、逆に造影剤分子の二量体化が起こり難くなり、純粋な意味で van't Hoff の法則に従うような浸透圧になると考えられる。

このように、親水性側鎖同士の水素結合は、造影剤分子の二量体化を促進し、実質的な分子数の減少をもたらすことで、浸透圧の低下を引き起こすと考えられる。では、このような非イオン性ヨード造影剤の二量体化を効果的にもたらず物理結合は、水素結合だけなのであろうか。これまでの研究で、水分子は、水素結合により、ネットワークを形成することが明らかにされている。(水クラスタの形成) この水分子のネットワーク中に疎水性分子(例えば、メタン分子)が存在すると、水分子のネットワークの作用により、疎水性分子が会合するように結合する。このような物理結合を疎水結合と呼び、この現象は、水分子の再配向に伴うエネルギー損失やエントロピー損失と深く関連していると考えられている。今回対象としている非イオン性ヨード造影剤は、基本的にトリヨードベンゼン誘導体であり、疎水性分子であるトリヨードベンゼンの水素原子部分を親水性側鎖に置換することで、水溶性を高めている。そのため、非イオン性ヨード造影剤は、水溶性であると言うものの、その根幹部分は疎水基(ヨード原子及びベンゼン環)で占められているため、造影剤分子同士で疎水結合する可能性を秘めている。特に、イオプロミドは、水酸基が一分子当たり4個しかない上、イオパミドールやイオメプロールよりも CH_2 が1個多く結合しており、その疎水性は、他の非イオン性ヨード造影剤よりも高いと言える。このことから、イオプロミドのような比較的疎水性の高い非イオン性ヨード造影剤では、水素結合よりも、疎水結合の方が支配的となって、造影剤分子の二量体化が起こると予想でき、これが原因で、分子量の小さいイオプロミドの方が、比較的分子量の大きいイオヘキソールよりも浸透圧が低くなるのではないかと考えられる。

以上が非イオン性ヨード製剤の浸透圧に関する定性的な解釈であるが、これは、あくまでも、非イオン性造影剤の持つ静電的特性をもとに考察したものであり、現段階では、その根拠に乏しい考察となっている。

現在、筆者が所属する研究ユニットでは、ここ数年、ヨード系造影剤の薬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造影効果の定量解析やコンパートメントモデルによる造影剤の薬物動態解析を行っている。これに加え、Born-Oppenheimer 近似の下、Hartree-Fock 法 (Schrödinger の波動方程式を解く一手法) を用いたヨード造影剤の in-silico 解析も行っている。今回、ここで議論した浸透圧の解析は、この Schrödinger の波動方程式の解法を用いてできるのではないかと考えている。その際、造影剤分子の配置と水分子の配置をどのようにするかが、この問題を解く上で、重要な課題となる。これについては、今後、いろいろと検討し、上述した検討が正しいか精査する必要がある。この詳細については、何らかの形で報告したいと考えている。

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。なお、この検討は、平成30年度科研研究一環として行う予定である。

(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)