

ヘパリン含有非イオン性造影剤 iopamidol の血液凝固系に対する影響

河合 順 宮澤 友明

日本シエリング(株)研究部造影剤研究室

Effect of Heparin-supplemented Iopamidol on the Blood Coagulation

Jun Kawai and Tomoaki Miyazawa

The purpose of the study was to determine the concentration of heparin to be added to iopamidol in order to assure adequate anticoagulant activity and tolerability. Iopamidol that contained heparin at a concentration of 3 U/ml showed the anticoagulant activity similar to ionic contrast agents, while maintaining excellent tolerability.

はじめに

イオン性X線造影剤はin vitroにおいて、強く血液凝固を抑制するが、これはイオン性造影剤が血液凝固に関連する各種生体成分に作用することを示唆し、毒性の一面を反映するものと考えられている。これに対し、生体成分への影響がより小さい非イオン性造影剤では抗凝固活性はイオン性造影剤に比べて弱い^{1),2)}。しかし、カテーテルを用いる造影検査法においては、カテーテル内での血液凝固が非イオン性造影剤でより起こりやすいとの指摘^{3),4)}もあることから、非イオン性造影剤にヘパリンを混合してカテーテル内凝固を防ぐことが試みられているものの、その有用性を効力と安全性の観点から同時に検討した報告は少ない。今回われわれは、非イオン性造影剤iopamidolがイオン性造影剤と同等の抗凝固能を有するのに必要なヘパリン濃度を求めると同時に、その安全性についても検討した。

実験材料および実験方法

1. 被験薬物

被験造影剤としてmeglumine ioxaglate 320mgI/ml (ヘキサブリックス®, 栄研化学-田辺, 以下, ioxaglate), meglumine diatrizoate 370mgI/ml (ウログラフィン®, 日本シエリング, 以下, diatrizoate), iopamidol 150mgI/ml, 300mgI/ml および 370mgI/ml (イオパミロン®, 日本シエリング)を使用した。また、それぞれのヨード濃度のiopamidolにヘパリン(日本アップジョン)を最終濃度 1 および 3U/mlの濃度に添加したものを実験に供した。

2. 実験方法

(1) 血液凝固時間に対する影響

抗凝固能の評価は、ヘパリン療法の評価に用いられており、内因性凝固系のI~III相への影響を総合的に評価できる活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を既報⁵⁾に従って測定した。5mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)で適当な濃度に希釈した各造影剤を、健常ボランティア(n=1)のクエン酸加静脈血から調製した血漿と混合したものを測定試料とした。この測定試料中の造影剤濃度が5, 7.5, 10および15%

Research Code No. : 502.9

Key words : Contrast material, Heparin, Coagulation time

Received Apr. 26, 1996; revision accepted Jul. 26, 1996

Diagnostic Laboratory, Research Department, Nihon Schering K.K.

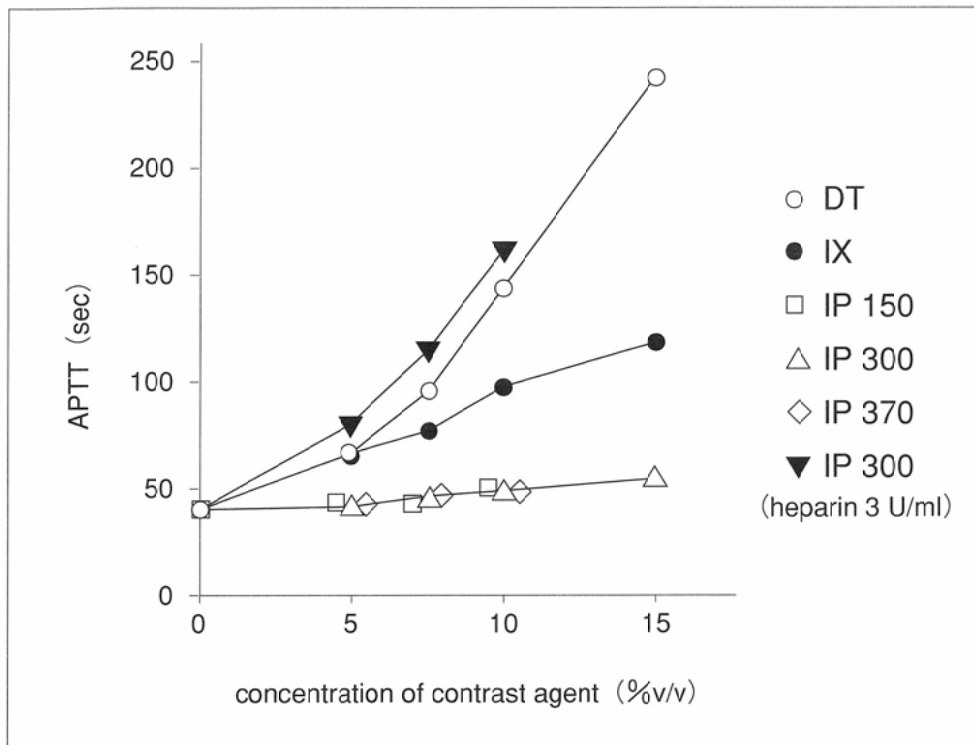


Fig.1 Effect of diatrizoate, ioxaglate, iopamidol and heparin-supplemented iopamidol on activated partial thromboplastin time (APTT) of human plasma. DT: diatrizoate, IX: ioxaglate, IP: iopamidol

v/vとなるように調製した。測定試料に活性化トロンボファックス(三光純薬)を加え、37℃で4分間インキュベートした後、0.025 M塩化カルシウム溶液(富士レピオ)を加え、反応を開始させた。測定には、コアグロメーター(AMELUNG-KC4, AHSジャパン)を用いた。

(2)安全性の評価

雄性ICR系マウス(日本クレア、体重28~34 g、5~6週齢)を使用した。マウスをエーテル麻酔し、各造影剤を10あるいは15 gI/kgの用量でマウス尾静脈内投与し、投与30分後までの動物の死亡数を観察した(n=5)。この時、投与容量は、10 gI/kg投与群で0.9~1.0 ml、15 gI/kg投与群では1.2~1.5 mlであった。

結 果

1. 血液凝固時間に対する影響

製剤の抗凝固活性の強さは、diatrizoate, ioxaglate, iopamidolの順であり、いずれの製剤でも凝固が促進されることはなかった(Fig.1)。iopamidolについてはヨード濃度間で抗凝固活性に違いは認められなかった。血漿に10% v/vで添加した場合、iopamidolにペパリンを1 U/mlの濃度で添加しても抗凝固活性はほとんど変化しなかったが、3U/mlの濃度では活性はioxaglateより強く、diatrizoateとほぼ同等となった(Table 1)。iopamidol 300mgI/mlについては造影剤の添加量を変えて検討したが、いずれの場合でもヘパリン添加によりdiatrizoateと同等の抗凝固活性が得られた。

Table 1 Effect of 10% v/v concentration of iopamidol and heparin-supplemented iopamidol on activated partial thromboplastin time (APTT) of human plasma

heparin concentration (U/ml)	APTT (sec)		
	iopamidol 150	iopamidol 300	iopamidol 370
0	50.6	48.9	49.7
1	60.0	63.9	67.4
3	154.7	160.5	230.5

Table 2 Number of animals died after administration of contrast agents

Dose (gI/kg)	Number of animals died			
	diatrizoate	ioxaglate	iopamidol 300 (heparin 3 U/ml)	iopamidol 300 (no heparin)
10	5/5	4/5	0/5	0/5
15	5/5	5/5	1/5	0/5

2. 安全性の評価

血液凝固時間の結果からioxaglateおよびdiatrizoateと同等の抗凝固活性を有するペパリン3U/mlを含むiopamidol 300mgI/mlについて安全性の評価を行った。各造影剤投与後の動物の死亡数をTable 2に示す。diatrizoate投与群は、いずれの用量でも全例死亡し、ioxaglate投与群では、1例の生存が認められたが、他は全て死亡した。一方、ペパリン含有iopamidol投与群では、15gI/kg投与時に、1例の死亡が認められたのみであった。iopamidol投与群では死亡は認められなかった。

考 察

造影剤の血液凝固抑制作用は、イオン性造影剤では顕著であるのに対して、非イオン性造影剤ではその作用は弱い^{1),2)}。このため非イオン性造影剤使用時に、シリンジ内に逆流した血液がより自然凝固しやすい可能性が報告され³⁾

⁴⁾、非イオン性造影剤にペパリンを添加する試みがなされている。

本研究において、iopamidolにヘパリンを3U/mlの濃度で添加することにより、diatrizoateと同等の抗凝固活性が認められた。その安全性に関しては、15gI/kg投与時に1例の死亡を認めた。この結果をヘパリンの有無に関わらずiopamidol投与群として考えると、10例中1例の死亡となる。一方、iopamidolの毒性研究において、14.7mgI/kgの用量でマウスに静脈内投与した時、10例中1例の死亡(投与後5分以内)が認められていることから⁶⁾、本研究の結果はiopamidolに起因し、ヘパリン添加による安全性の低下はほとんどないと考えられる。

以上、非イオン性造影剤iopamidolにヘパリンを3U/mlの濃度で添加すると、イオン性造影剤と同等の抗凝固活性が得られ、かつ安全性も高いことから、カテーテルを用いる造影検査に有用であると結論された。

文 献

- 1) Dawson P, Hewitt P, Machin SJ, et al: Contrast, coagulation, and fibrinolysis. Invest Radiol 21: 248-252, 1986
- 2) Corot C, Perrin JM, Belleville J, et al: Effect of iodinated contrast media on blood clotting. Invest Radiol 24: 390-393, 1989
- 3) Raininko R, Ylinen SL: Effect of ionic and non-ionic contrast media on aggregation of red cells in vitro. Acta Radiol 28: 87-92, 1987
- 4) Robertson HJF: Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. Radiology 162: 621-622, 1987
- 5) 金井 泉: 臨床検査法提要. 第29版, p. 356-357, 1983, 金原出版, 東京
- 6) 中尾寿夫, 真田 緑, 水野麻奈子, 他: Iopamidolの毒性研究(第一報)ーマウス, ラット, ウサギにおける急性毒性試験ー. 薬理と治療 12: 11-28, 1984