



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	非イオン性低浸透圧造影剤の甲状腺放射性ヨード摂取率に及ぼす影響 : ラット甲状腺を用いて
Author(s)	中駄, 邦博; Nakada, Kunihiro
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第3012号
Issue Date	1992-03-25
DOI	https://doi.org/10.11501/3088385
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/51159
Type	doctoral thesis
File Information	000000249562.pdf



学位論文

非イオン性低浸透圧造影剤の甲状腺放射性
ヨード摂取率に及ぼす影響
— ラット甲状腺を用いて —

中 駄 邦 博*

* 北海道大学医学部核医学講座
(主任:古舘正従教授)

①

非イオン性低浸透圧造影剤の甲状腺放射性
ヨード摂取率に及ぼす影響
— ラット甲状腺を用いて —

中 馱 邦 博

北海道大学医学部核医学講座
(主任 古館正従教授)

1. はじめに

1970年代後半に開発された非イオン性低浸透圧造影剤(non ionic low osmolar contrast medium: NILOCM)は従来より用いられてきたイオン性高浸透圧造影剤(ionic high osmolar contrast medium: IHO CM)に比べ化学毒性が低く、中枢神経系や心循環器系や血液凝固系等への影響も少なく、副作用の減少と耐用性の向上をもたらした^{1) - 11)}、我が国でも1980年代中盤以降、各種のX線造影検査に広く用いられている。甲状腺疾患で放射性ヨードによる甲状腺シンチグラフィ施行を予定していた症例が何等かの理由で検査前に造影剤を使用されてしまう事があり、その場合造影剤投与後どれ位の期間をあければシンチグラフィの結果に影響を及ぼさなくなるかという事は重大な問題である。しかし、この新しい造影剤の甲状腺機能、特に甲状腺放射性ヨード摂取率に及ぼす影響についての検討はこれまで非常に少ない^{23) - 26)}。今回、NILOCMの一つ

である iopamidol を用いてラット甲状腺の放射性ヨード摂取率への影響を IHO CM の一つである iothalamate と比較検討したので報告する。

2. 対象及び方法

1). 造影剤と放射性ヨード

iopamidol (日本シエーリング社) は $C_{18}H_{26}I_3N_3O_9$ 、分子量 777.09、ヨード含有量 19.0% の化合物で 300 mg/ml の溶液の浸透圧 (生食比) は約 3 である。一方、iothalamate (第一製薬) は分子式 $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ 、分子量 809.13、ヨード含有量 47.1% の化合物で megulmine 塩の形になっており、282 mg/ml の溶液の浸透圧 (生食比) は約 5 である。両者の構造式を図 1. に示す。放射性ヨードはヨウ化ナトリウム $Na^{131}I$ 水溶液 (第一ラジオアイソトープ社: 比放射能 18.5 MBq/ml) を用いた。

2). 実験動物

16~20 週令の WKA 系雄ラット (体重 270~400 g) を使用した。予め実験前にラットを以下の

A), B), C), D)の4群に分け、各々異なる給餌条件で小動物飼育装置内(道央理科産業社)で予備飼育した。

A群)通常食で飼育、

B群)低ヨード食で1週間飼育、

C群)低ヨード食で2週間飼育、

D群)低ヨード食で8週間飼育。

飼育装置内の条件は照明時間12時間、温度22~23℃、湿度50~60%とし、蒸留水を飲水させた。通常食としてはMFスタンダード(日本農産工業社:ヨード含有量12.0 μ g/100g)を、低ヨード食はRemington配合食(オリエンタル酵母社:ヨード含有量1 μ g/100g以下)を与え、造影剤及び放射性ヨード投与後も甲状腺摘出まで各々の投与前と同じ条件で飼育した。実験時に上記のA)-D)の各群は更に各々3つの亜群に分けられた。即ち

a) iopamidol投与群

b) iothalamate投与群

c) 造影剤非投与群(対照群)

で、原則的に各実験に関して各々の亜群の頭数が10頭以上になるようにした。

3). 造影剤及びRIの投与

各群内の亜群において iopamidol投与群及び iothalmate投与群には iopamidolないし iothalmateを体重1Kg当りのヨード投与量が300mgとなるように(300mgI/kg.b.w.)して尾静脈より投与した。対照群には生理食塩水1.0ml/kg.b.w.を投与した。造影剤ないし生食投与の1、2、3、7及び14日後にヨウ化ナトリウム Na^{131}I 111KBq/Kg.b.w.を造影剤投与時と異なる尾静脈より投与、0.5mlの生食水でフラッシュした。

4). 甲状腺放射性ヨード摂取率(thyroidal radioiodine uptake:TRIU)と甲状腺内ヨード含有量(thyroidal iodine content:TIC)の測定

^{131}I 投与24時間後にラットを大腿動脈を切断して放血死させ甲状腺を摘出し、ただちに重量を測定後、 ^{131}I 標準液と共にウェル型カ

ウンター ANSR(ダイナボット社)で放射能濃度(CPM)を測定し、投与された¹³¹Iの甲状腺単位重量あたりのTRIU(%dose/mg tissue)を求めた。また、造影剤投与後1、7、14日めに甲状腺単位重量あたりのTIC(μ gI/mg tissue)を誘導結合プラズマ(Inductively coupled plasma:ICP)発光分析法¹²⁾により測定した。即ち、摘出した甲状腺に蒸留水を加えホモジナイズした後、5℃、3000rpmで10分間遠心し、分離後の上清を0.45 μ mのフィルターで濾過し、蒸留水を加えて2mlとして分析用資料とした。分析装置はPlasma spectrometer SPS-1200A(セイコー電子工業社)を使用し、分析条件は高周波出力1.3KW、プラズマガス流量16 l/min、補助ガス流量0.5 l/min、キャリアガス圧2.6kg/cm³、分析モードはシーケンシャルモード、プラズマ測光位置は励起コイル上10.1mmでヨードの発光輝線である183.038nmの発光強度を測定した。尚、TICは前述の異なる給餌条件の4群の対照群と、対照群

におけるTICに有意差がみられた A)、C)、D) 3群の造影剤投与群について測定した。得られたTRIU及びTICについて対照群と各時点における造影剤投与群の値を比較した。また、造影剤投与群内ではiopamidol投与群とiothalamate投与群との間に差がみられるか否かについて検討した。

5). 甲状腺ホルモンの測定

A)~D)群の対照群、及び各群内のiopamidol投与群の投与後1日及び7日めにおけるFT₃、FT₄値を測定した。測定キットはアマレックス-Mフリー-T₃及びアマレックス-Mフリー-T₄(アマシャム薬品社)を用いた。

尚、3)、4)、5)の実験は各亜群内の異なる動物を用いた。また、各統計学的処理はnon-paired t-testを用いて行い、原則的に本文中、表及びグラフ中の数値は平均値±標準偏差で示した。

3. 結 果

1). 対照群における甲状腺の放射性ヨード摂取率及び甲状腺ヨード含有量

A)、B)、C)、D) 各群中の対照群における TRIU(%dose/mg tissue)は各々 0.31 ± 0.16 、 0.32 ± 0.16 、 0.45 ± 0.17 、 1.0 ± 0.35 (全て N=16)で、TIC(μ gI/mg tissue)は各々 1.04 ± 0.29 、 0.830 ± 0.27 、 0.64 ± 0.22 、 0.17 ± 0.15 (全て N=12)であった。対照群では給餌条件により TRIU及び TICに変化がみられた。低ヨード食での飼育期間が長くなる程 TRIUは高くなる傾向にあり、D)群と他の3群、及びC)群とA)群の TRIUの間で有意差 ($P < 0.01$ 及び $P < 0.05$)を認めた(図2.左)。他方、TICは、TRIUと逆に低ヨード食下で飼育されたラットでの値は対照群に比べ減少し、飼育期間が長くなる程より低値となった。D)群と他の3群、A)群とC)群との間で TICに有意差(全て $P < 0.01$)を認めた(図2.右)。A)群とB)群の間には TRIUも TICも有意差は認められなかった。

2). 造影剤投与後の各群での TRIUの変化

a). A)群

造影剤投与後1、2、3、7、及び14日めにおけるTRIU(%dose/mg tissue)はiopamidol投与群では各々 0.05 ± 0.02 、 0.08 ± 0.03 、 0.13 ± 0.07 、 0.22 ± 0.09 、及び 0.33 ± 0.14 であり、iothalamate投与群では各々 0.05 ± 0.03 、 0.08 ± 0.03 、 0.09 ± 0.05 、 0.15 ± 0.08 、及び 0.19 ± 0.07 で、TRIUは造影剤投与後1日めで最も抑制されその後時間経過とともに回復する傾向がみられた。Day3まではiopamidol投与群とiothalamate投与群の間にTRIU値の差はなく、かつ、いずれの群もTRIU値は対照群に比べて有意に低かった($P < 0.01$)が、iopamidol投与群はday7で対照群との間の有意差が消失し、day14で対照群とほぼ同様の値にまで回復した。他方、iothalamate投与群では徐々に回復傾向はみられるものの、day7及びday14でも、まだ対照群の値に比し有為に低値($P < 0.01$)に留まっていた(図3.)。

b). B)群

造影剤静注後1、2、3、7、及び14日めにおけるTRIUはiopamidol投与群で各々0.04±0.03、0.05±0.04、0.15±0.050、0.19±0.04及び0.29±0.06であり、iothalamate投与群では各々0.04±0.03、0.07±0.03、0.12±0.05、0.17±0.08、0.19±0.07(全てN=11)であった。B)群もA)群と同様にiopamidol投与群ではday14で対照群との間に有意差はみられなくなかったが、iothalamate投与群では依然として対照群よりも有意に低値($P<0.01$)であった。day14ではiopamidol投与群とiothalamate投与群との間に有意差($p<0.05$)を認めた(図4.)。

c). C)群

造影剤静注後1、2、3、7、及び14日めにおけるTRIUはiopamidol投与群では各々0.06±0.02、0.08±0.03、0.14±0.04、0.22±0.07、0.37±0.17、またiothalamate投与群では各々0.040±0.03、0.05±0.02、0.07±0.02、0.10±0.08、0.18±0.06(全てN=11)であった。C)群もA)群、B)群と同様にiopamidol投与群

で TRIU の回復はより早く、day3、7、14 のいずれの時点においても iopamidol 投与群の TRIU は iothalmate 投与群よりも有意に高値 ($P < 0.01$) を示した (図 5.)。

d). D) 群

造影剤静注後 1、2、3、7、及び 14 日めの TRIU は iopamidol 投与群で各々 0.06 ± 0.04 、 0.07 ± 0.04 、 0.10 ± 0.07 、 0.48 ± 0.13 、 0.68 ± 0.17 、iothalmate 投与群では各々 0.06 ± 0.04 、 0.07 ± 0.04 、 0.08 ± 0.03 、 0.29 ± 0.08 、 0.40 ± 0.16 (全て $N=12$) であり、TRIU が day3 までは著明に抑制されその後上昇していく傾向と、iopamidol 投与群でより回復が早い点とは他の 3 群と同様であった。しかし、D) 群では iopamidol 投与群、iothalmate 投与群ともに TRIU は day14 でもまだ対照群と比べ有意に低値 ($p < 0.01$) であった (図 6.)。また、day14 では iopamidol 投与群と iothalmate 投与群との間で TRIU に有意差 ($P < 0.01$) を認めた。

3). 造影剤投与後の各群での TIC の変化

a). A)群

造影剤静注後1、7、14日めにおけるTIC(μ g/mg tissue)はiopamidol投与群では各々1.21 \pm 0.26、1.19 \pm 0.26、1.02 \pm 0.25、iothalamate投与群では各々1.45 \pm 0.23、1.31 \pm 0.22、1.21 \pm 0.27(全てN=10)で、造影剤静注後1日めに最も高値となりその後経時的に減少した。iopamidol投与群とiothalamate投与群の間にはday1で有意差がみられ、対照群との比較でもやはりday1でiothalamate投与群が高値を呈したが($p < 0.05$)、day7及びday14ではiothalamate投与群のTICが他群よりもやや高い傾向にあるものの有意差は認められなかった(図7.)。

b). C)群

造影剤静注1、7、14日後のTICはiopamidol投与群では各々0.79 \pm 0.21、0.66 \pm 0.16、0.63 \pm 0.16、iothalamate投与群では各々0.98 \pm 0.21、0.83 \pm 0.13、0.70 \pm 0.11(全てN=11)でA)群同様にday1でiothalamate投与群は対照

群 ($p < 0.01$)、及び iopamidol 投与群 ($p < 0.05$) より有意に高値を呈した。Day7 及び day14 では iothalamate 投与群の TIC が高い傾向ではあったが、他群との間に有意差は認められなかった (図 8.)。

c). D) 群

造影剤静注 1、7、14 日後の TIC は iopamidol 投与群で各々 0.40 ± 0.16 、 0.27 ± 0.10 、 0.20 ± 0.09 、iothalamate 投与群では各々 0.47 ± 0.17 、 0.38 ± 0.15 、 0.30 ± 0.09 (全て $N=11$) であった。A) 群や C) 群に比べ造影剤注入に伴う TIC の変化が著明となり、iothalamate 投与群は day14 までいずれも対照群に比べ TIC は有意に高値であった ($p < 0.01$)。iopamidol 投与群は day1 で対照群より有意に高値であったが ($P < 0.01$)、day7 及び day14 では対照群と差はなかった (図 9.)。

4) TRIU と TIC の相関性。

TRIU の変化と TIC の変化との間に関連性があるか否かを調べるために TIC を測定した各

対照群と day1、day7、day14の造影剤投与群の各時点における TRIU と TIC の平均値を用いて、a) TRIU と TIC、b) 各時点での造影剤投与群の TRIU または TIC の対照群の値に対する変化の割合、即ち Δ TRIU と Δ TIC の相関性について検討した。TRIU と TIC については負の、 Δ TRIU と Δ TIC については正の相関が得られ(いずれも $p < 0.05$)、 Δ TRIU と Δ TIC 間の相関係数の方やや高値であった(表 1.)。

5) FT₃ 及び FT₄ 値の変化

各対照群においては D) 群で長期のヨード制限の結果、FT₃ 及び FT₄ 値の低下が認められた(全て N=8)。iopamidol 投与群で投与後 1 日め及び 7 日めのホルモン値は各群ともに投与前値と有意な差はみられなかった(表 2.)。

4. 考察

NILOCM は血管造影、尿路造影、computed tomography (CT) 等、放射線科領域の各種造影検査において 30 年近く用いられてきた従来の IHO CM に代って広く使用されるようになってき

た。NULOCMは高浸透圧性と化学毒性が改善した結果、良好な造影効果を有しながらも中枢神経系や心循環器系、腎機能、血液凝固系等への影響が低く、注入時の疼痛や熱感も減少する等、高い耐用性と有用性が報告されている^{1) - 11)}。本研究の目的は甲状腺シンチグラフィを予定していた症例に検査前にNULOCMが投与されてしまった場合を想定し、NULOCMによってTRIUがどの程度低下し、またそれがどれ位の期間続くのかを明らかにする事にある。甲状腺疾患に対する¹²³I甲状腺シンチグラフィや甲状腺分化癌の術後の残存・再発・転移に対する¹³¹I全身シンチグラフィ、あるいは¹³¹I治療の際には前処置として一定期間のヨード制限食と甲状腺の放射性ヨード摂取に影響を及ぼす薬剤の休薬が必要である^{21) 30)}。例えば、甲状腺全摘出術後の被験者が甲状腺ホルモンを、甲状腺機能亢進症の被験者が抗甲状腺剤を中止せねばならないので被験者の負担は決して軽くはない。もし、放射性ヨード

の投与前に造影剤が使用されてしまうと体内に多量のヨードが注入される事になり、検査結果や治療効果が大きく修飾される可能性があるばかりでなく、場合によっては検査あるいは治療を延期せざるを得なくなる事もあり、これは被験者にとって著しい不利益となる。現実にはこれまでそのような事態に遭遇した場合はやむを得ない場合を除き、従来のIHOCMに準じて^{20) 21)}、最低1-2ヶ月程検査または治療を延期してきた。ところが、そのような場合に造影剤の使用が判明した時点での血中ヨード値を測定できた症例中、NIOCMが使用されていた症例は血中総ヨード値がそれ程高くなく、検査や治療を延期する期間をもっと短縮し得るのではないかという印象があった。今回の検討で、造影剤投与後のTRIUの経時的变化に関しては各群に共通の所見として、投与後2日ないし3日めまでTRIUは対照群と比べて著明に抑制され、この時点ではiopamidol投与群とiothalamate投与群との差はまだ明ら

かでなかった。その後、TRIUは経時的に回復していくが、iopamidol投与群の方がiothalamate投与群よりも回復は速やかで、14日めのTRIUは全ての群でiopamidol投与群の方がiothalamate投与群よりも有意に高く、D)群を除いて対照群と同様の水準まで回復していた。TICの変化はTRIUと対照的で造影剤投与群に共通の傾向として投与後1日めにTICは最も増加し、その後経時的に減少したが、A)群とC)群ではiopamidol投与群でもiothalamate投与群でもTRIUに比べTICの変化は緩やかな傾向であった。しかし、D)群ではiothalamate投与群は14日めまで一貫して対照群よりもTICは有意に高値であり、また、iopamidol投与群との間にも有意差を認めた。iopamidol投与群も1日めでは対照群よりも有意に高値であったが14日めには対照群と同じ水準に低下していた。iopamidol投与群とiothalamate投与群の結果を比較すると、iopamidol投与群はD)群のTRIUを除いてTRIUもTICも14日めまでに

は対照群と同様の値にまで回復していたが、*iothalamate*投与群ではA)群とC)群のTIC以外は14日めでも対照群との間にまだ有意差を認め、二つの造影剤のTRIUとTICへの影響の程度と期間には差がみられた。即ち、ラット甲状腺での今回の検討からは、*iopamidol*は*iothalamate*に比べてTRIU及びTICに及ぼす影響の程度は小さく、その期間もより短い事が示唆された。この二つの薬剤の差の原因として、一つにはイオン性か否かという化学的性質の差異が挙げられる。*NILOCM*は非イオン性であるが故に血中で解離しないので蛋白結合性が低く、殆ど生体内で代謝される事なく排泄されるため*IHOCM*に比べ*free*のヨードが生じる可能性は極めて低い。また、両者の体内動態の差も重要な因子と考えられる。*NILOCM*は*IHOCM*に比べて排泄が早く、*iopamidol*の24時間尿中排泄率は健康成人では100%^{9) 28)}、ラットで約90%²⁸⁾であり、*iothalamate*の24時間尿中排泄率が健康成人及びラットで各々97.5

%及び 76.2%である^{31) 32)}の と比べかなり高く、腎機能への影響も軽度である^{5) 7) 8)}。また、ラット甲状腺においては iothalmate は投与後 24 時間まで甲状腺内濃度が増加³¹⁾するのに対して iopamidol は投与後 1~4 時間の間に甲状腺内濃度のピークがあり²⁸⁾、これらの体内動態の差が iopamidol が iothalmate よりも TRIU への影響が少ない事と密接に関連しているものと考えられた。尚、TRIU も TIC も D) 群において他の群よりも変化が著明であったが、この理由として、D) 群ではラットの TIC の低下が著しく、また甲状腺機能低下状態になっているので甲状腺が exogenous に投与されたヨードの影響を受けやすくなっている可能性、また、甲状腺機能低下状態になった結果心機能や腎機能に変化が生じて薬剤の体内動態が変化している可能性、また、他の群で甲状腺内にまだ多量に存在する無機ヨードにより masking される傾向にあった造影剤投与による TIC の変化が TIC 基礎値の著しく低

下したD)群でより明瞭にとらえられた可能性等が挙げられる。しかし、この点を明確にするには更に給餌条件を細かく変化させた系で心機能や腎機能並びに他の内分泌系の変動も合わせた検討が必要と考えられた。一般に造影剤と甲状腺機能との関係については造影剤が末梢での T_4 から T_3 への転換に影響する事¹³⁾¹⁴⁾や、甲状腺疾患を有する症例に対して造影剤を用いてX線検査を行なった後に出現するiodine-induced hyperthyroidism¹⁵⁾⁻²⁰⁾が知られており、これらはNILOCM投与後にも生じ得るとされている。また、IHOCMや油性造影剤は甲状腺ヨード摂取率を数週間～数ヶ月の長期にわたり抑制し²¹⁾、今回iopamidolとの比較に用いたiothalamateのTRIUへの影響は約2～3ヶ月にわたるとされている²²⁾。これまでiopamidolに関してTRIUへの影響を検討した報告は認められないが、他のNILOCMについては、近年、石井らは健康成人男子においてioversol²⁵⁾とiohexol²³⁾で検討を行ない、

これらの薬剤では投与後のTRIUが前値に復するには4週間を要するとしている。この事より、健康成人においてはNILOCMがTRIU値に影響を及ぼす期間として4週間前後をひとつのめやすにしてよいかもしれない。しかし、これらの検討では、造影剤と放射性ヨードの投与量に対する体重補正とTRIU及びTICの甲状腺重量の補正は考慮されていない。また、被験者の食事及び環境条件の均一性も曖昧である。そこで今回ラット甲状腺を用いて実験を行ない、4週間より更に早い時点のiopamidolのTRIUへの影響がどのようになるかに注目して投与後1、2、3、7、及び14日めにおけるTRIUの経時的変動を検討した。また、造影剤のTRIUへの影響の機序の一つとして、投与後の甲状腺内のヨード含有量の増加が大きな要因の一つになっているのではないかと考え、TICの測定も合せて行なった。ラットの給餌条件については現在、北海道大学医学部附属病院RI検査室では ^{123}I 甲状腺シンチグラフィ

または¹³¹I全身シンチグラフィの前処置として低ヨード食(140 μ /day)を1ないし2週間行っており、B)及びC)群のラットの給餌条件はこれにならった。更に、ヨード含有量が著しく低下した甲状腺モデルを作るために長期間ヨード制限食を与えたD)群を設けた。今回TICの測定に採用したICP分析法は体内の微量元素定量に優れた方法であるが、ヨード量の測定に関してもJungustらの比色定量法²⁹⁾と比較して、資料の前処置が簡便で測定精度も高く、検量線が広い濃度領域にわたり直線である等、造影剤を用いた実験に適していると思われる。ラット甲状腺での造影剤投与後のTRIUとTICの経時的変動は対称的であり、両者の間と、その変化の割合である Δ TRIUと Δ TICの間には一定の相関性が認められ、造影剤投与に伴うTICの増加がTRIUの抑制にある程度影響していると考えられた。しかし、各群ともiothalamate投与群のTICが他群よりも大きく上昇したday1ではiothalamate投与群

と iopamidol 投与群との間に TRIU の差はみられず、他方 iothaldate 投与群と iopamidol 投与群との間に TRIU の有意差を認めた day14 では D) 群を除いて両群間に TIC の差は認めないなど、必ずしも TIC の変化だけでは TRIU の変化を説明できない。従って造影剤投与後の TRIU の変化に影響に及ぼす因子としては造影剤が甲状腺内に取り込まれることによって直接的に生じる TIC の変化の他にも内分泌動態や血漿浸透圧の変化などの間接的影響も加わっているものと思われた。今回の実験条件下では投与後約 2 週間で iopamidol の TRIU への影響がほぼ無視出来ることになるが、この結果を前述の iohexol や ioversol のヒトでの結果と単純に比べるのは実験系に大きな差が有る故に困難である。しかし NILOCM の化学的性質や体内動態の類似性を考えると、おそらくヒトにおいても TRIU に対する iopamidol の影響期間は iohexol や ioversol と同等か、それ以下であろうと予想される。実際にこれら NILOCM

の異なる薬剤間で甲状腺機能への影響に差があるかどうかは更に同一条件下での厳密な比較検討が必要であろう。また、iopamidolとの比較に用いたiothalamateは少なくとも投与後2週間の時点ではまだTRIUを明らかに抑制していたが、これは過去の報告²⁰⁾²¹⁾に合致するものであり、投与後24時間でTICが上昇するという点も同様である³¹⁾。今回の検討におけるD)群のように8週間という長期のヨード制限を行なう事は臨床の場ではありえないので、甲状腺シンチグラフィを行なうべき症例に対して放射性ヨードの投与に先駆けてiopamidolが投与されていた場合、投与1週間以内にシンチグラフィが施行されると明らかにTRIUは低値になりiopamidol投与による抑制を受けるが、最低2~3週間以上間隔を開けて検査を行なえば、この造影剤の検査結果への影響を極めて低くし得るのではないかと考えられた。また、iopamidol投与時の食事の条件は普通食でも通常の前処置として行なわ

れる2週間以内の低ヨード食でもTRIUの回復には殆ど差はないと考えられた。被験者の生命や予後に直接影響するものではないが、この事はNILOCMの一つの利点と考えられた。

5. 結 語

ラット甲状腺を用いて非イオン性低浸透圧造影剤iopamidolとイオン性高浸透圧造影剤iothalamate投与後の甲状腺放射性ヨード摂取率及び甲状腺内ヨード含有量の経時的变化を比較検討し以下の結論を得た。

1. Iopamidolは甲状腺放射性ヨード摂取率及び甲状腺内ヨード含有量に変化を及ぼす。
2. しかし、その程度はiothalamateに比べて軽く、影響する期間も短く、予め長期間低ヨード食を与えられていた場合を除き、投与後2週間までには甲状腺放射性ヨード摂取率及び甲状腺内ヨード含有量は投与前値に復すると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜
わりました北海道大学医学部核医学講座古舘
正従教授に深甚なる謝意を表します。また、
動物実験の基礎について御指導頂きました北
海道大学医学部生理学第一講座本間研一教授、
並びに核医学講座と生理学第一講座の教室員
の皆様、並びにICP発光分析法について御指
導頂きました日本シエーリング株式会社研究
開発本部研究部の皆様に深く感謝致します。

なお本研究の一部は平成3年度文部省がん
特別研究(1)(舘野班)の援助を受けた。

参 考 文 献

- 1) Milles, S.R, Werman, D.E, Heaston D.E, et al; Study of safety and tolerance of iopamidol in peripheral arteriography: Radiology 145: 57-58, 1982.
- 2) Kallehauge, H.E, and Praestholm, P: Iopamidol a new nonionic contrast media in peripheral angiography. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 5: 325-328, 1982.
- 3) 曲直部寿雄、小塚隆弘、木村晃二、他：血管心臓造影における非イオン性血管造影剤 - iopamidol の造影能・診断能及び安全性について - .日本医放会誌 44: 1470-1480, 1984.
- 4) 曲直部寿夫、小塚隆弘、木村晃二、他：血管造影における iopamidol の臨床評価 - diatrizoate との多施設比較試験 - 日本医放会誌 44: 1481-1493, 1985.
- 5) Gale, M.E, Robbins, A.H, Hamburger R.J, et al: Renal toxicity of contrast agents. Iopamidol, Iothalamic acid, and Diatrizoate. AJR,

142:333-335,1984.

6) Nyman, U., Nilsson P., and Wetergren, A:
Pain and hemodynamic effects in aorto-
femoral angiography. Clinical comparison
of iohexol, ioxaglate, and metrizamide.
Acta Radiol. 23:389-399, 1982.

7) Wilcox, J., Evill, C.A., Sage, M.R.,
et al: Urographic excretion studies with
non ionic contrast agents. iopamidol vs.
iothalamate. Invest. Radiol. 18: 207, 1983.

8) 徳永仰、丸川太郎、細木拓野、他：排泄性
尿路造影剤におけるiopamidolの臨床評価 -
diatrizoate との比較 - .日獨医報 31:126-131,
1984.

9) Sage, MR., Drayer, BP., Dubois PJ., et
al: Increased permeability of the blood
brain barrier disruption by intracarotid
iopamidol and methylglucamine iothalamate.
AJNR 4:893-895, 1983.

10) 田中卓雄、片山仁：ヨード造影剤投与によ

10) 田中卓雄、片山仁：ヨード造影剤投与による副作用発現機序の基礎的研究 - 造影剤投与によるヒスタミン、cAMP、補体系の変動 - 日本医放会誌 46:681-692, 1986.

11) 岡終秀宗、佐野圭司、田村晃、他：非イオン性水溶性造影剤 iopamidol の脳血管撮影における有用性について、- meglumine diatrizoate との比較臨床試験における検討 - . 画像診断 4:467-477, 1984.

12) 原口 拓恭：ICP 発光分析法の基礎と応用。講談社サイエンティフィク：1986.

13) Beyer, H.K., and Schula, B: Immediate effect of x-ray contrast media on thyroid hormone parameters/Nuklear medizin 24: 122-126, 1985.

14) Lauberg, P., and Boye, N: Inhibitory effects of various radiographic agents on secretion of thyroxine by the dog thyroid and peripheral and thyroidal deiodination of tri-iodothyronin. J. Endocrinol

11:387-390,1987.

15) Blum, M., Weinberg, U., Ahenkman L, et al: Hyperthyroidism after contrast medium. New Engl. J. Med, 291:24-25, 1974.

16) Steidle, B.: Iodine-induced hyperthyroidism after contrast media: animal experiments and clinical studies. Fortschr Geb Rentogenstr. Nuclearmed. Ergänzungsband 126: 6-14, 1989.

17) Caldwell, G., Errington, M., and Tof t A, D.: Resistant hyperthyroidism induced by sodium iopodate used as treatment to Graves' disease. Acta Endocrinol: 120, p2 15-216, 1989.

18) Yosinari, M., Tokuyama, T., Okumara, K., et al: Iodine-induced thyrotoxicosis in a thyroidectomized patients with metastatic thyroid carcinoma. Cancer 61; 1974-1978, 1988.

19) Shimura H, Takazawa K, Endo T, et al: *

T₄-thyroid storm after CT-scan with iodinated contrast medium. J Endocrinol Invest 13,73-6,1990.

20) Burgi, H.: Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:1203-1210, 1976.

21) Harbert, J., and Da Rocha, AFG: Text book of Nuclear medicine, Vol 11:13, 1984.

22) Piffanelli, A., Calzolari, F., Giovanni, G., et al: Changes in thyroid hormone status after injections of iodinated contrast media. Radiol. Med. 71:622-625, 1985.

23) 八代直分: Ioxaglateの甲状腺機能に及ぼす影響. 医学のあゆみ 135:78-81, 1985.

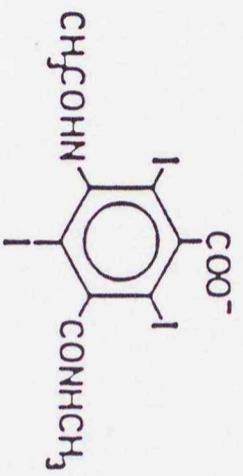
24) 石井淳、原義人、谷川俊則、他: 非イオン系造影剤 Iohexolの甲状腺機能検査成績に及ぼす影響. 臨床薬理 19:95-96, 1988.

25) 石井淳、原義人: 非イオン系造影剤 Iovers

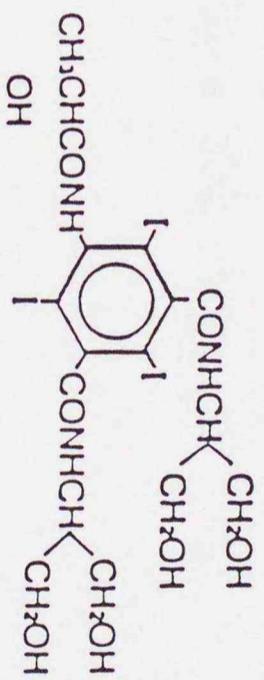
- 01の甲状腺機能検査成績に及ぶ影響. 臨床
医薬6:691-707,1990.
- 26) 穴戸亮、各角尾通夫、武士仁彦他: Ioversol
01の臨床第I相試験. 臨床医薬. 6:677-689, 19
90.
- 27) 野村重雄、山下雅世、押野臨: ラットにお
ける Iopamidol の吸収、排泄、分布. 日獨医報.
29:480-483, 1984.
- 28) McKinstry, D.N., Rommel, A.J., and Su
rgerman, A.A: Pharmacokinetics, metabolism
and excretion of Iopamidol in healthy
subjects. Invest. Radiol. 19(Suppl.):S171-
174, 1984.
- 29) Jungst, D., und Strauch, L.: Eine schnelle
methode zur bestimmung des gesamten
und protein gebundenen Jods (PBI). Z. Klin.
Chem. u. Kin Biochem. 7: 636-643, 1969.
- 30) 中駄邦博、古館正従. 甲状腺腫瘍の放射性
同位元素を用いた診断. イメージ診断 4:93-10
2, 1987.

31) 横島徹熹、南保俊雄：Meglumine iothalamateのラットにおける生体内運命について。
：1971.未発表。

32) 網川延孝、大屋和美、三輪昭：Meglumine iothalamateのヒトにおける尿中排泄量の推移。
：1970.未発表。



iothalamate



iopamidol

图1. 中駝邦博

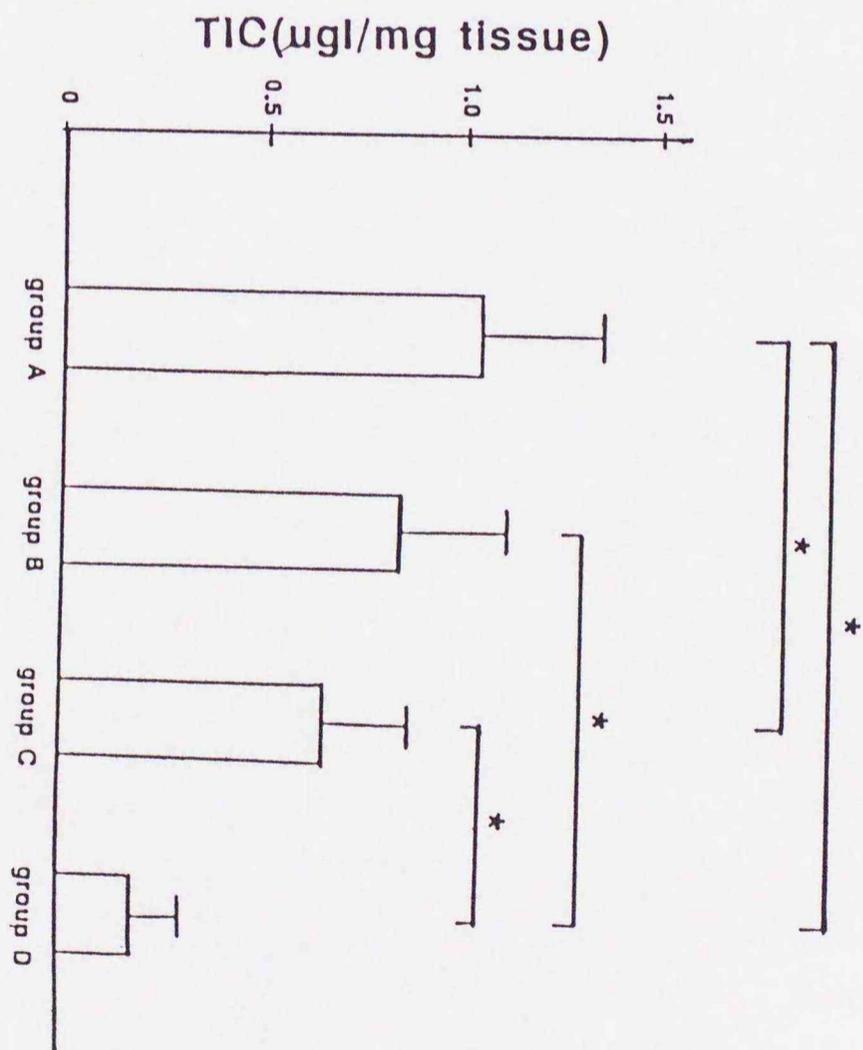
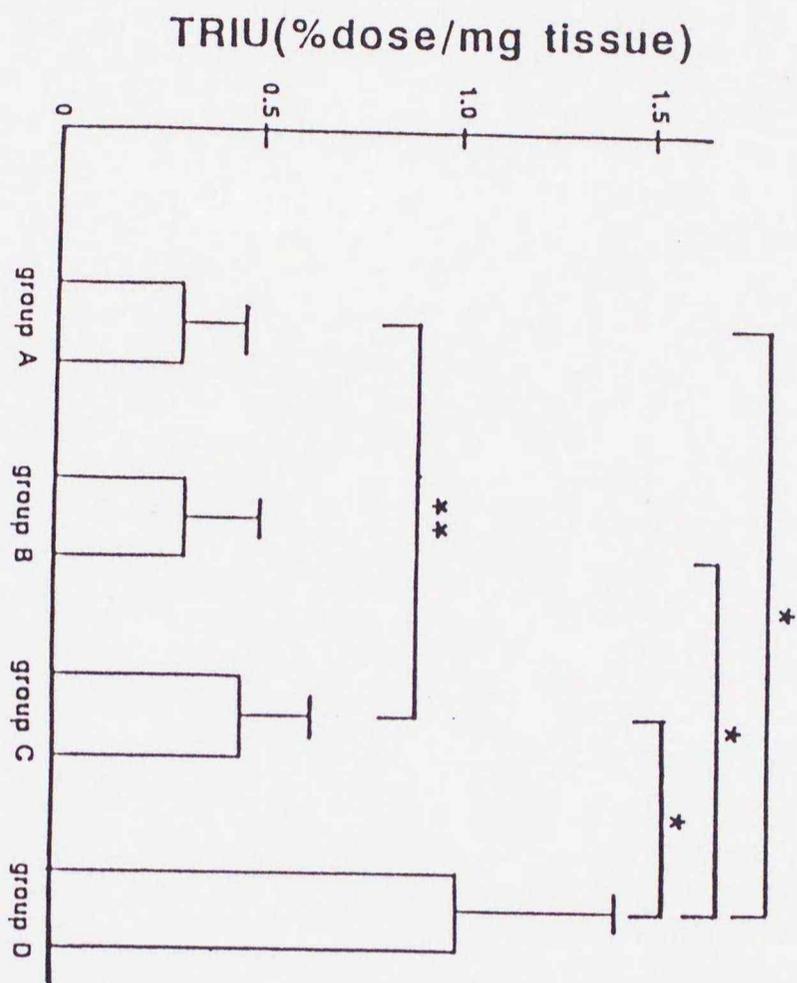


图 2. 中驱邦摩



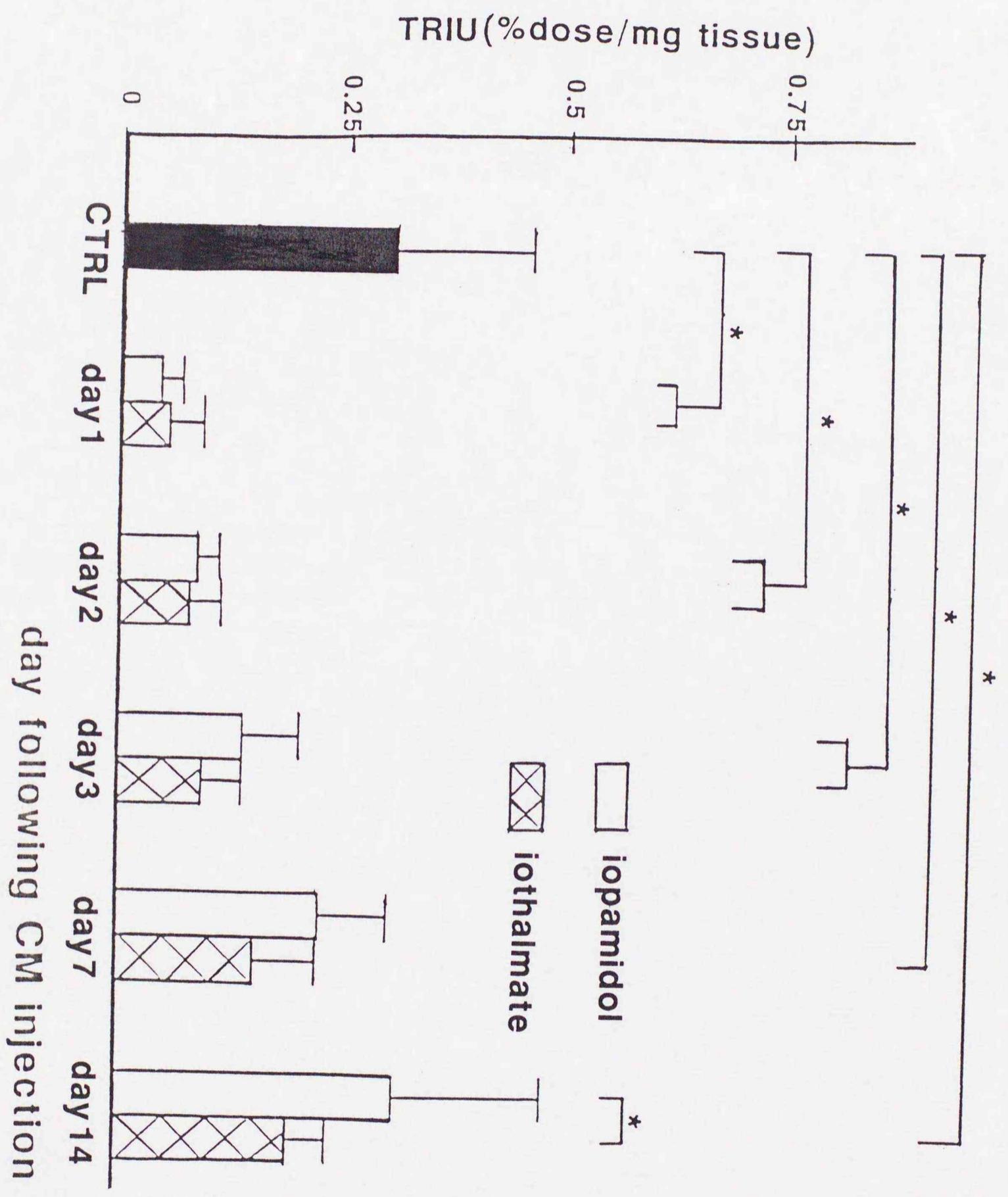


图 3 中板打穿



图 3

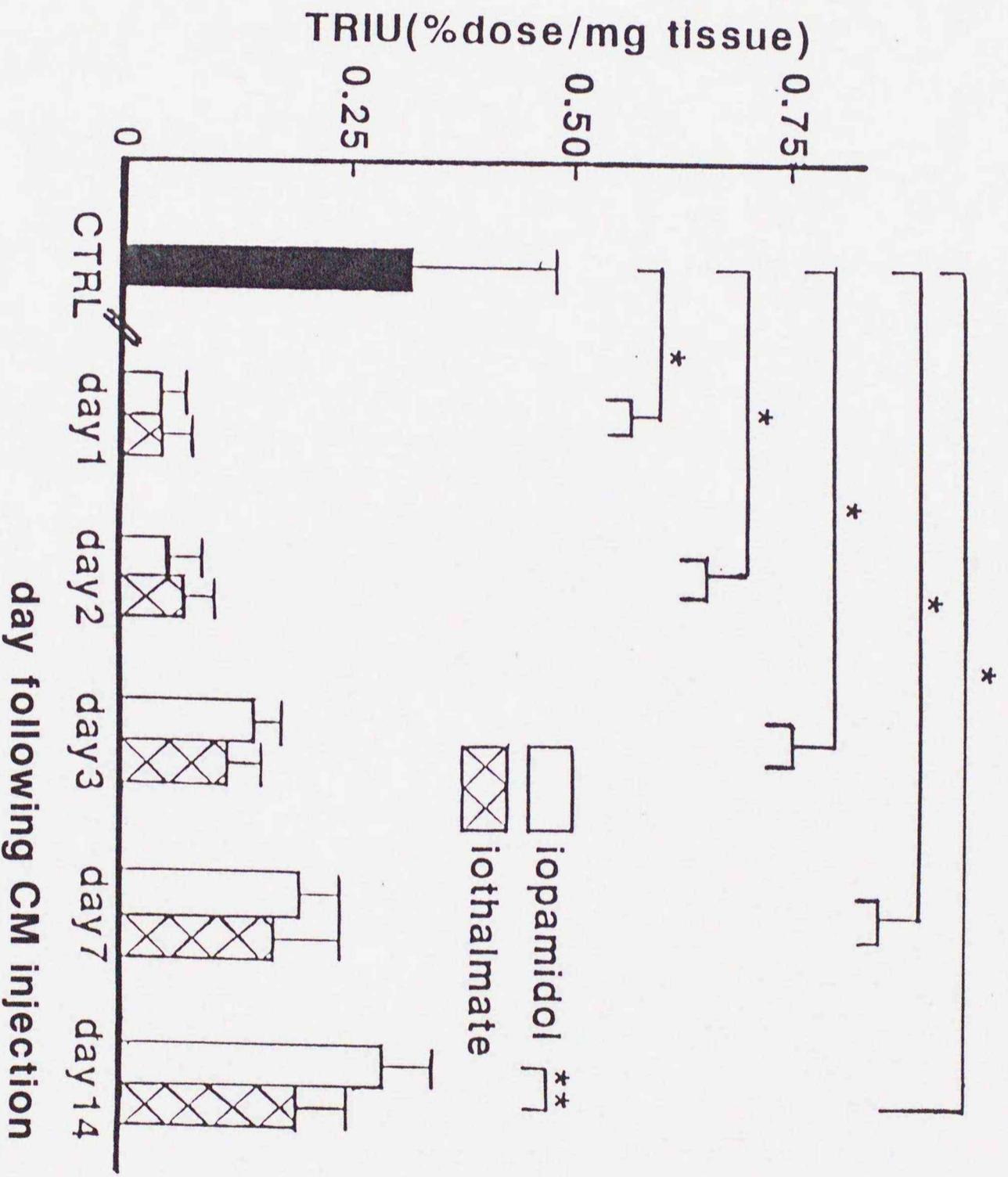
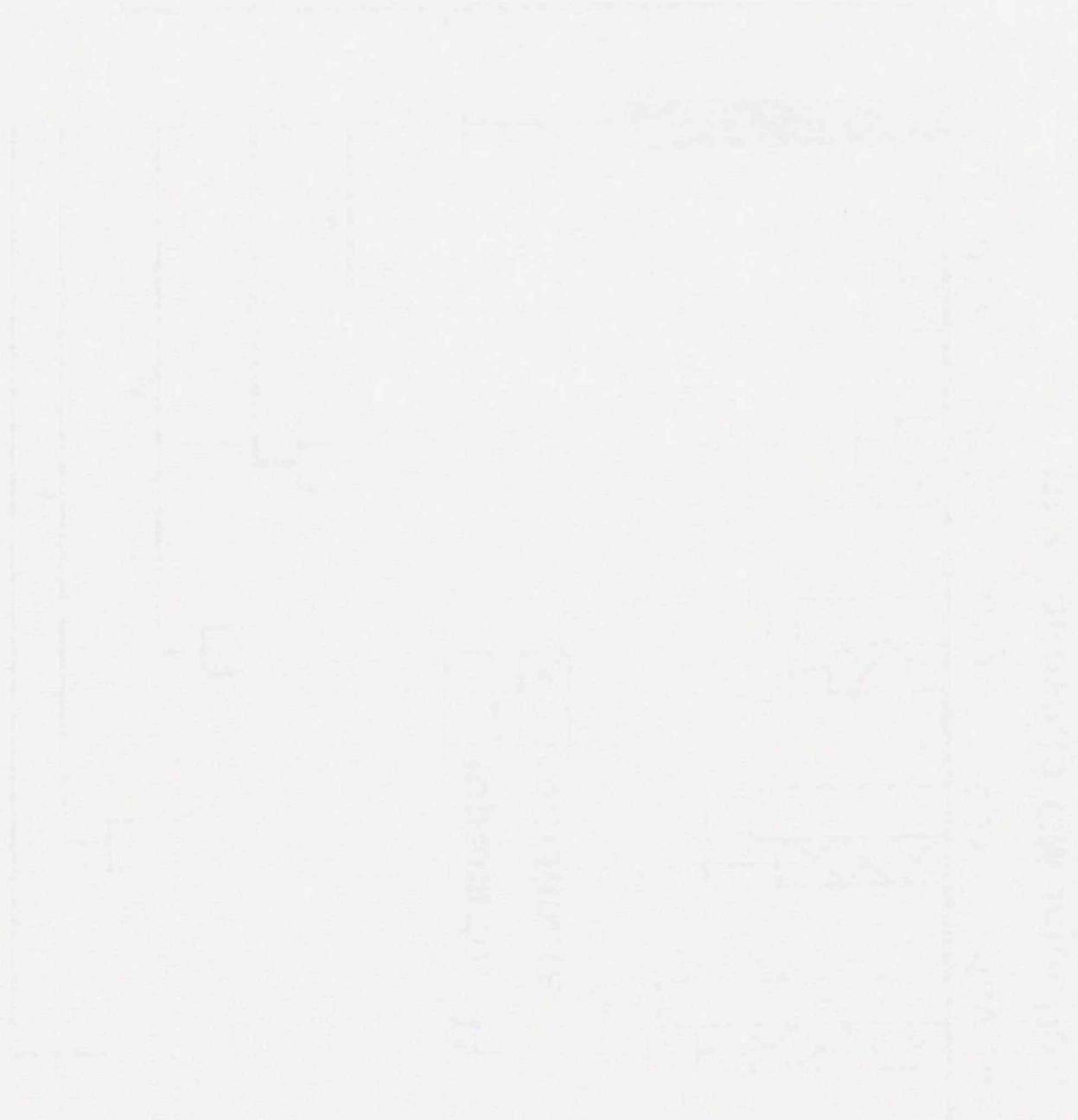


图4 中泰邦停



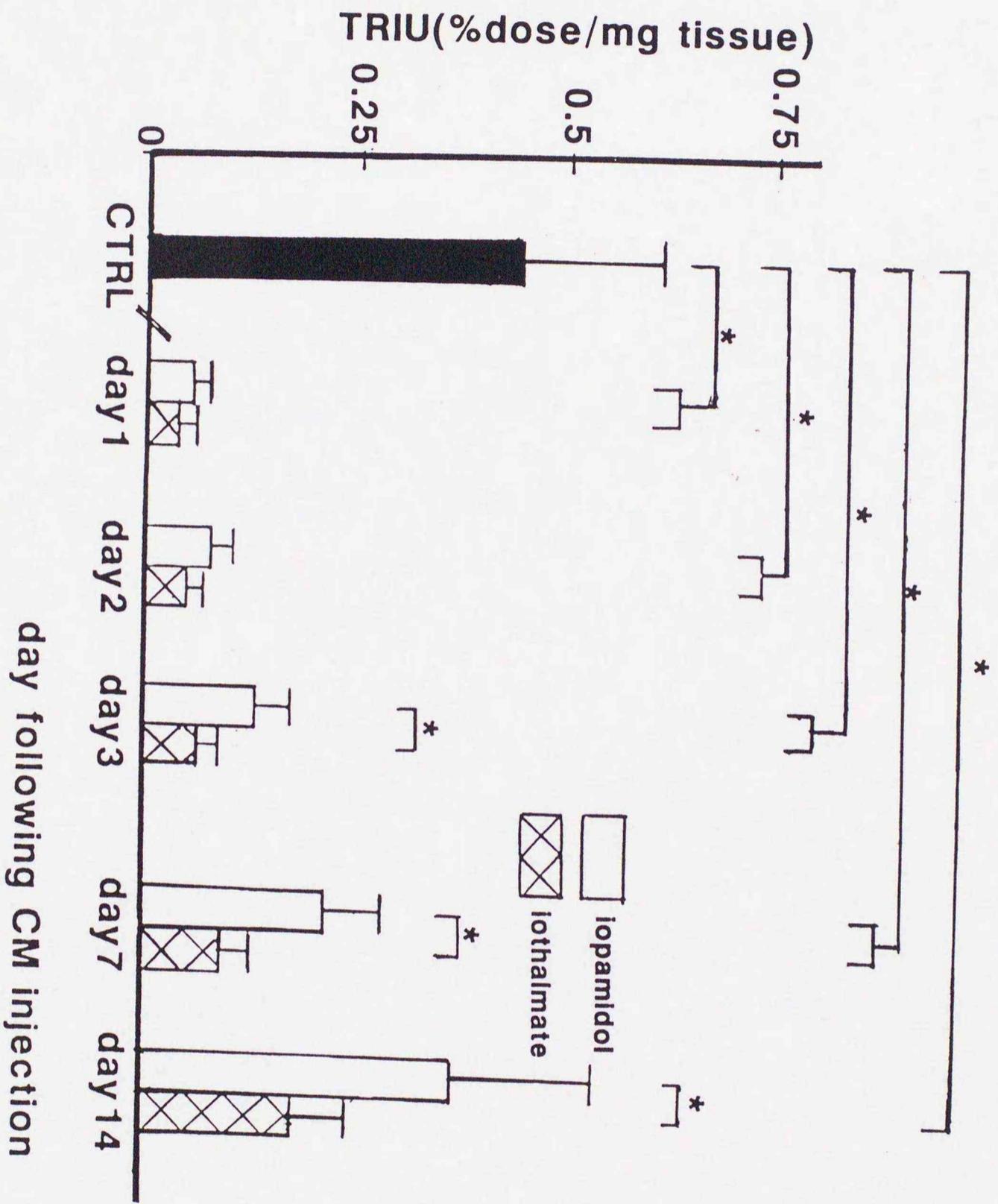
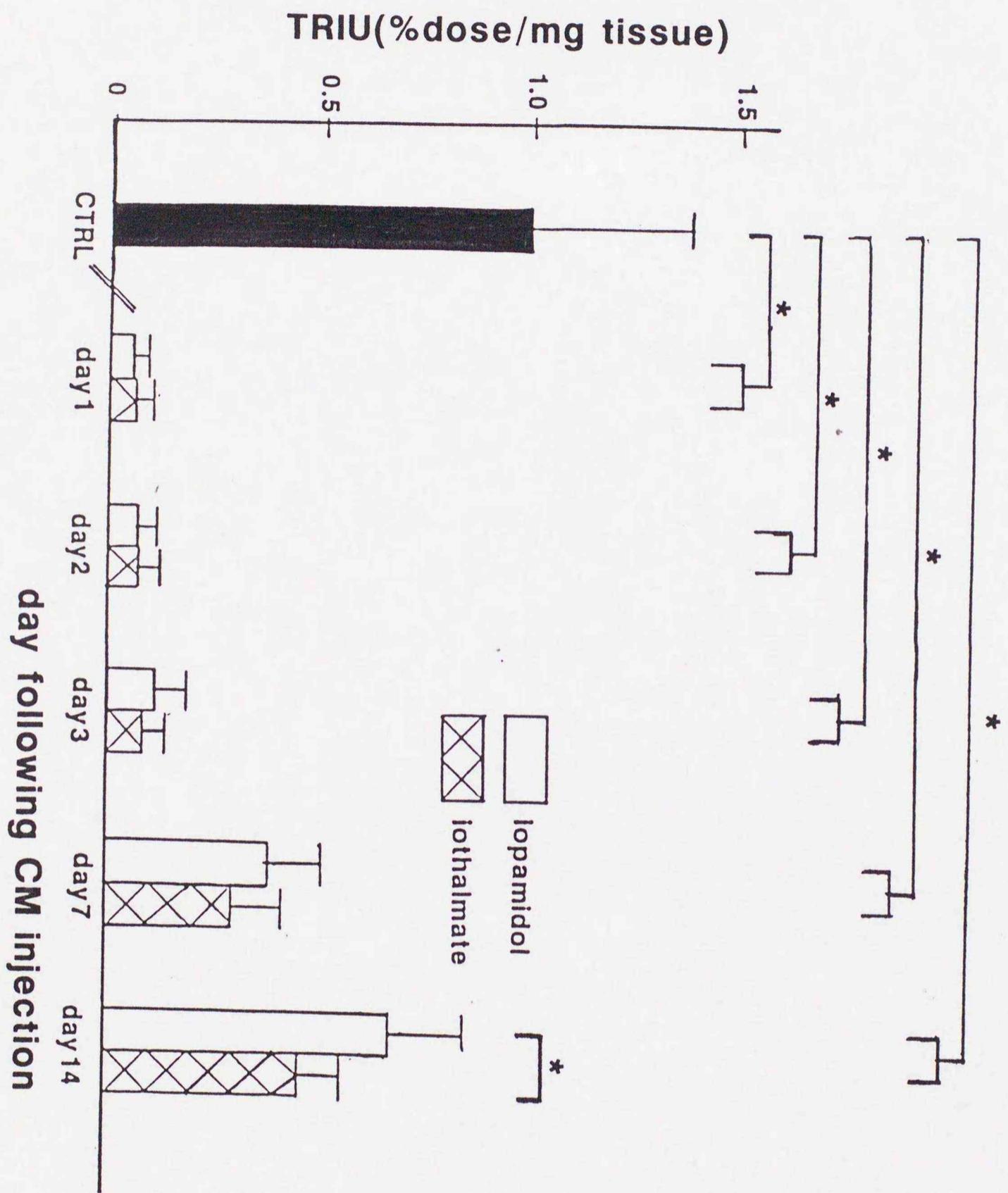




图5. 中取扣博



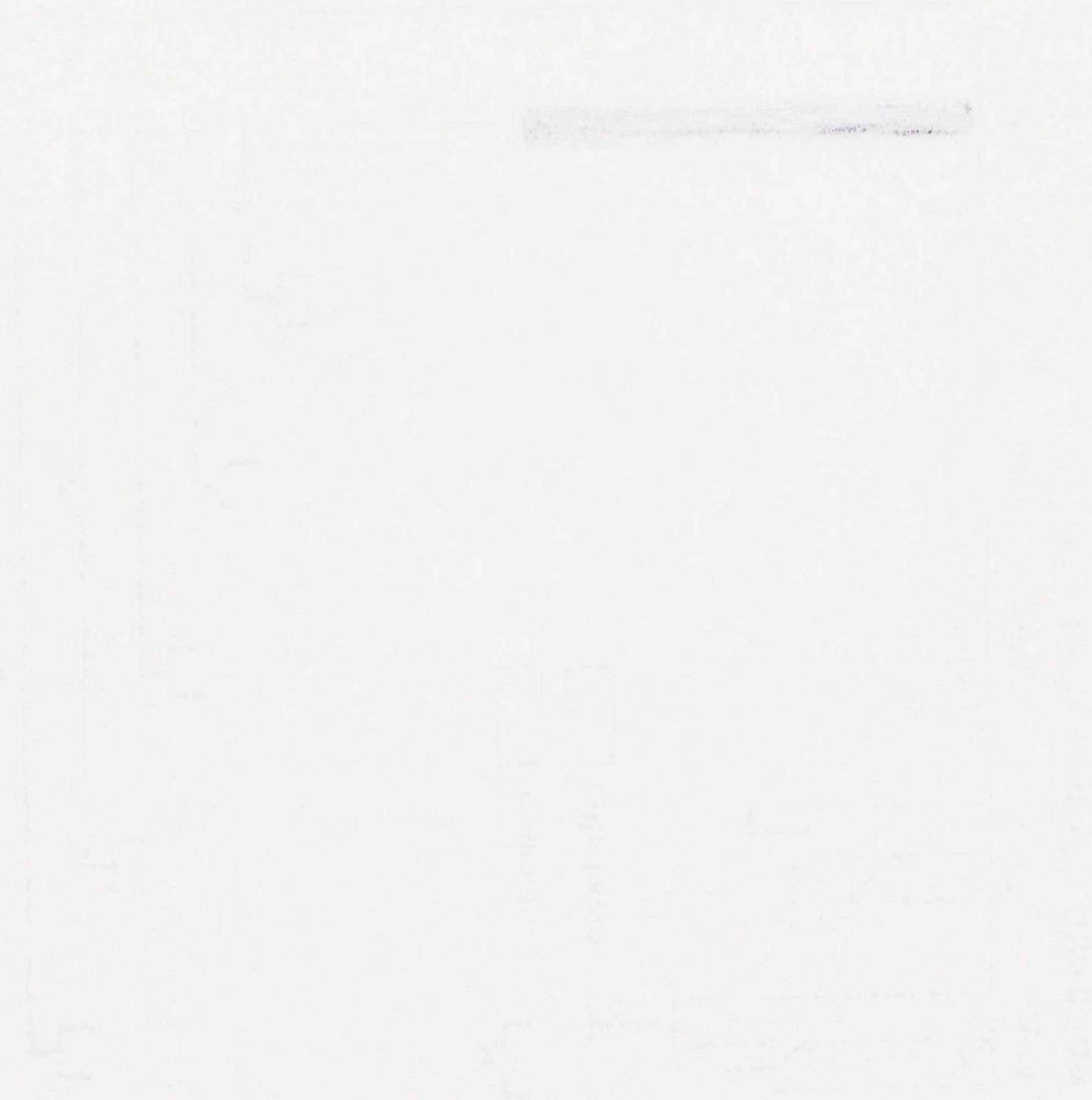


图6. 中板扣博

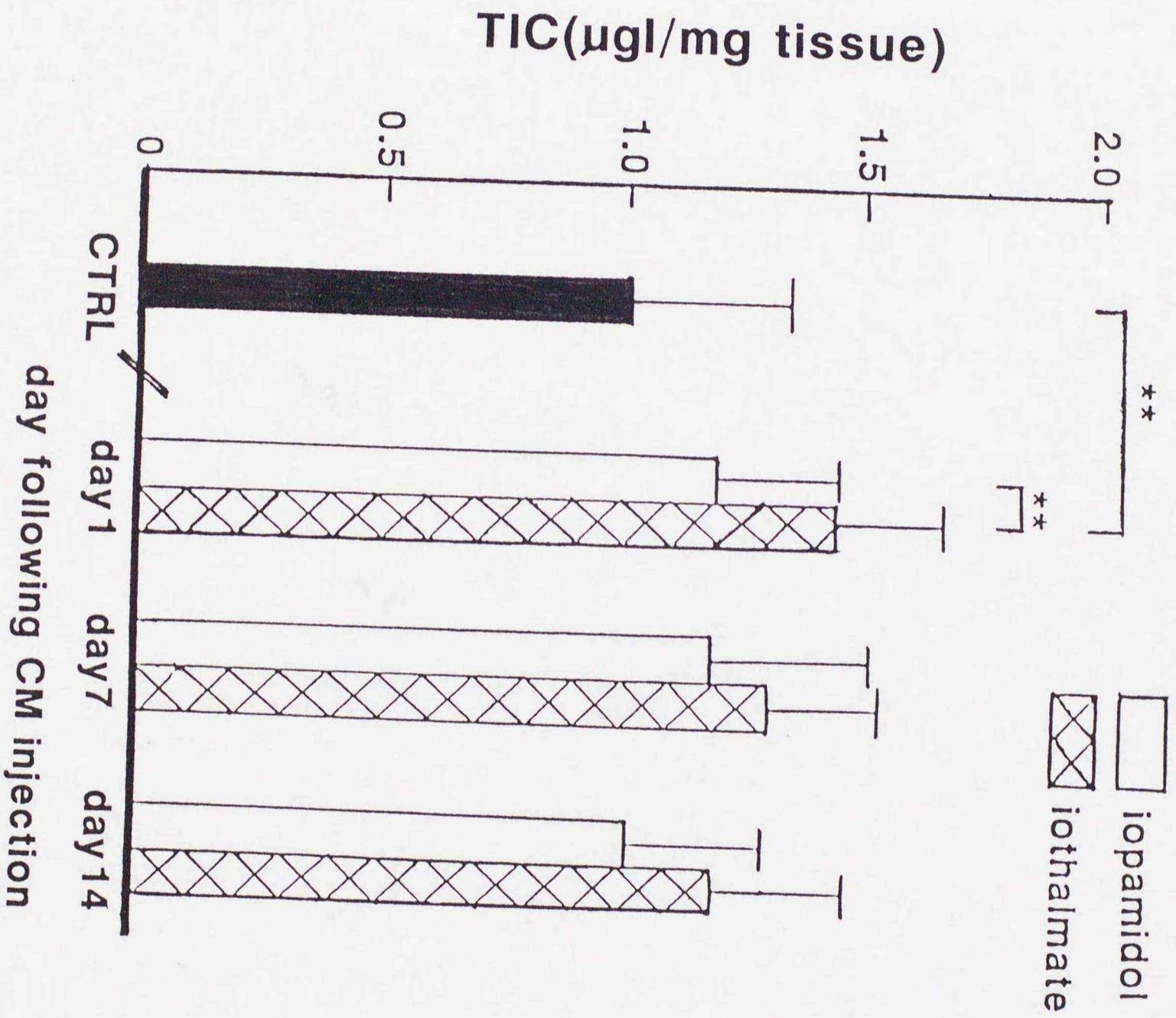




图7. 中駝邦俾

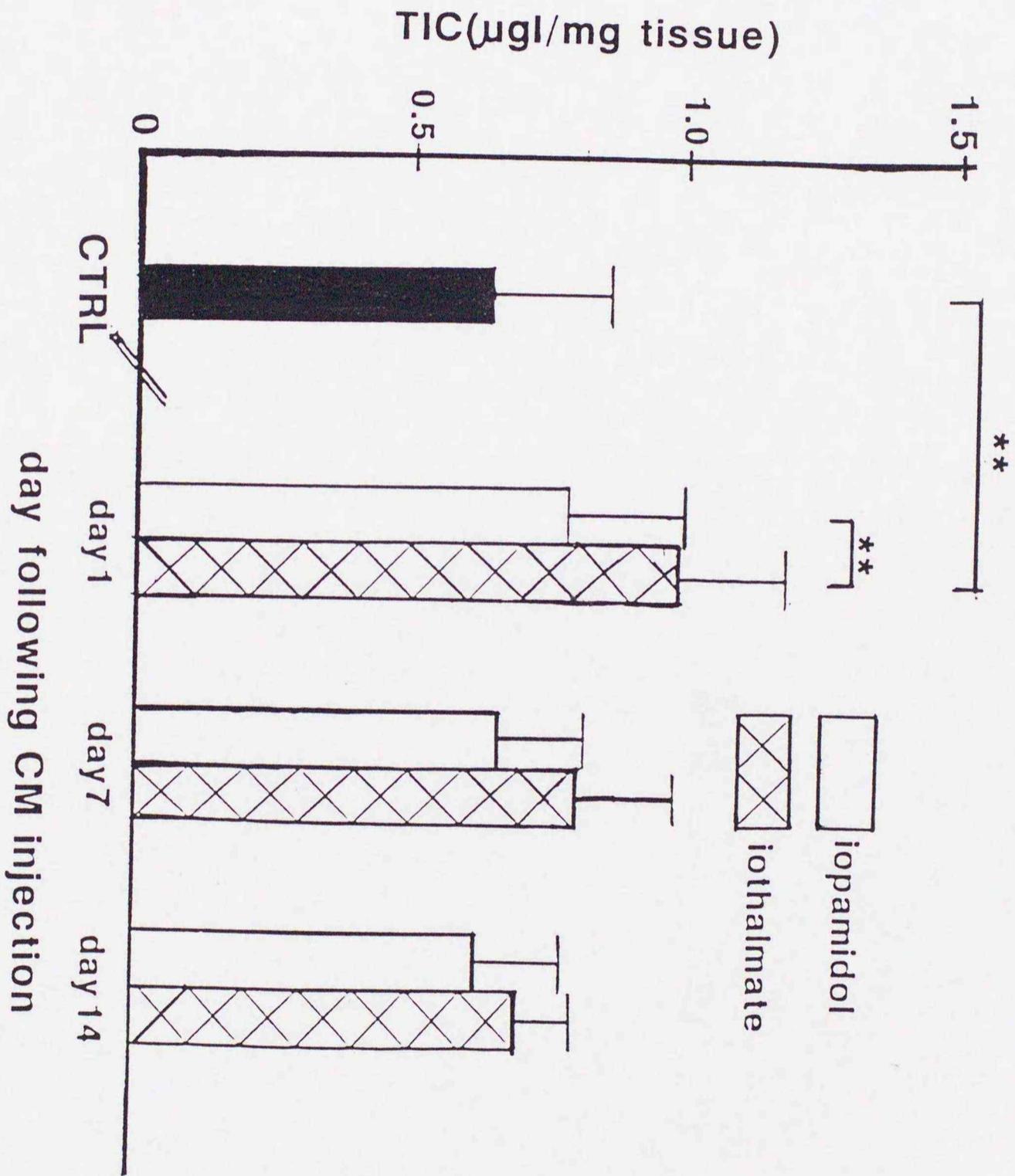
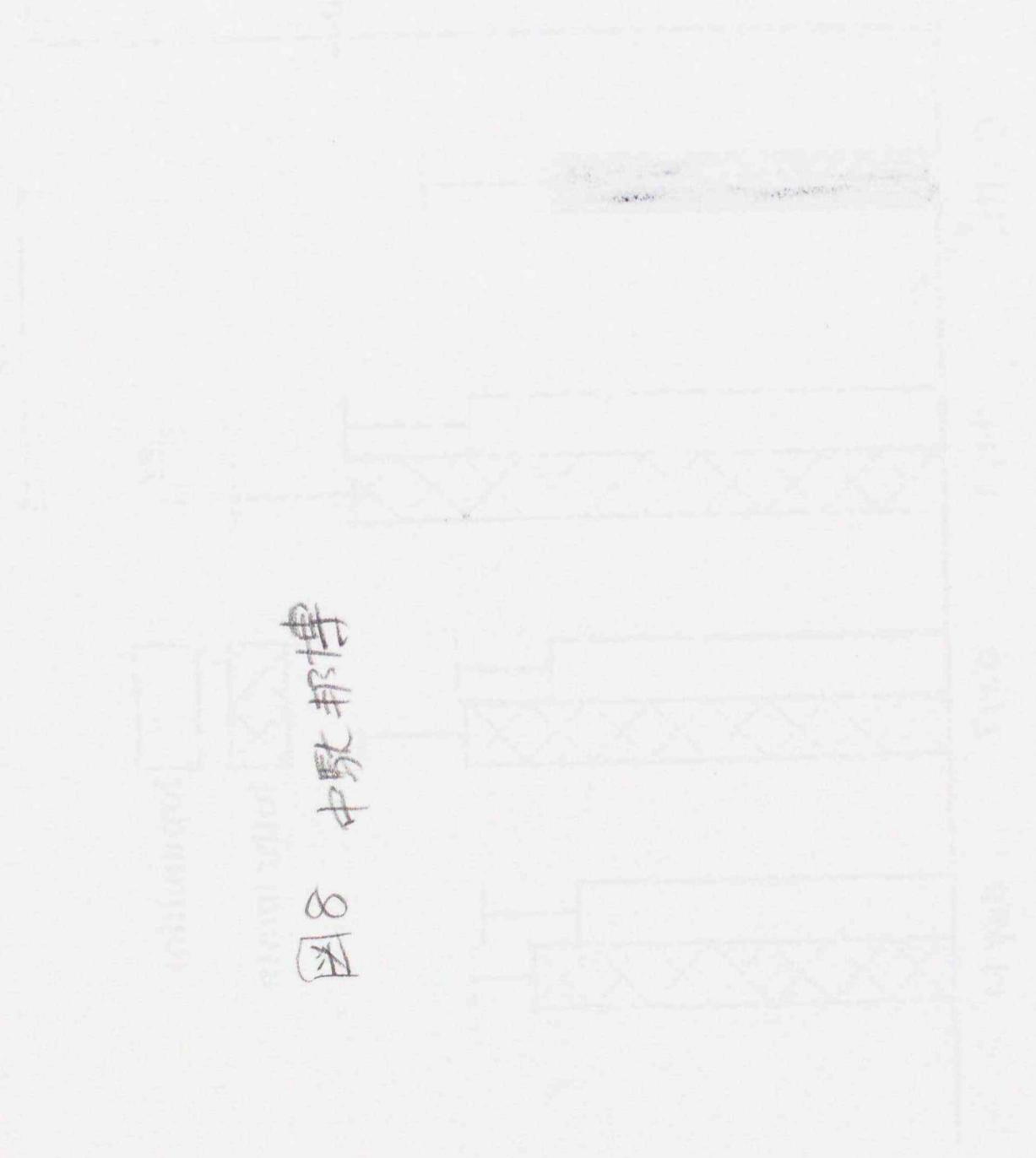


图8 中歇邦博



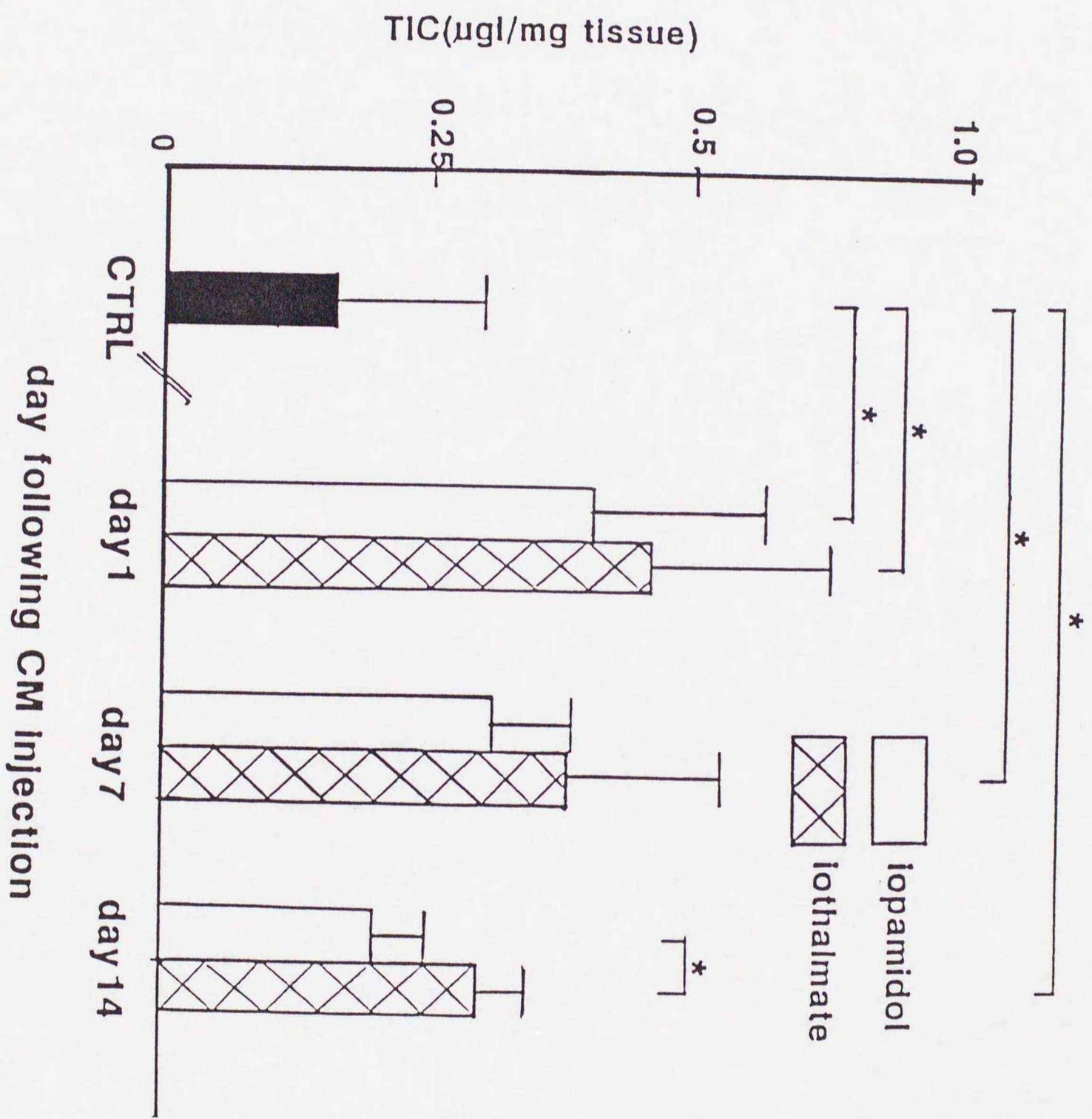




图9 中歇邦件

correlation coefficient

group	N	TRIU vs TIC	Δ TRIU vs Δ TIC
all groups	22	-0.60	0.69
CM-injected	18	-0.55	0.58
iopamidol-injected	9	-0.57	0.66
iothalamate-injected	9	-0.54	0.56

表1. 中込邦特

1970年10月1日現在

人口統計

100

95.6

92.0

88.0

group	N	FT ₃ (pg/ml)			FT ₄ (ng/dl)		
		before	day 1	day 7	before	day 1	day 7
A	8	2.19±0.24	2.32±0.35	2.26±0.30	0.88±0.15	0.91±0.17	0.85±0.09
B	8	2.25±0.33	2.39±0.28	2.41±0.29	0.83±0.12	0.89±0.09	0.88±0.10
C	8	2.09±0.28	1.99±0.28	2.02±0.27	0.79±0.24	0.80±0.17	0.76±0.11
D	8	1.22±0.34	1.36±0.33	1.15±0.24	0.53±0.14	0.54±0.18	0.46±0.13

表 2. 中區邦邦

Year	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
Population	10,000	10,500	11,000	11,500	12,000	12,500	13,000
Area (km ²)	100	100	100	100	100	100	100
Population Density	100	105	110	115	120	125	130

Effects of non ionic low osmolar contrast medium
on thyroidal radioiodine uptake in rats

Kunihiro Nakada

Department of Nuclear Medicine,
Hokkaido University School of Medicine,
Sapporo 060 Japan

Recently non ionic low osmolar contrast media (NILOCM) have been widely used in radiographic contrast studies. These new agents have a great advantage over conventional ionic high osmolar contrast media (IHO CM) in low chemical toxicity and good X-ray absorption. However, their effects on thyroid function, especially on thyroidal radioiodine uptake (TRIU), are still unknown and it is not clear how long NILOCM interfere with TRIU. Therefore, the extent of the interference with TRIU caused by previous NILOCM injection was examined using rat thyroid. Male WKA rats were divided into four groups and fed under different dietary conditions, A) routine diet for rats, B) low iodine diet (LID) for 1 week, C) LID for 2 weeks, and D) LID for 8 weeks. Iopamidol was used as NILOCM, and iothalamate, one of IHO CM, was also employed for comparative study. After feeding, some rats in each group were injected with 300mgI/Kg.b.w. of iopamidol or iothalamate. The remaining rats in each group received saline injection as the control. At day 1, 2, 3, 7, and 14 following injection, I-131 was administered intravenously and a 24hour TRIU (%dose/mg tissue) was measured in each group. Thyroidal iodine content (TIC: $\mu\text{gI/mg}$ tissue) at day 1, 7, and 14 was also measured in group A, C, and D. Until day 3, severe suppression on TRIU was observed in all groups, and TIC elevated at day 1 in iothalamate-injected rats. In iopamidol-injected rats, TRIU and TIC recovered after then, and reached the same levels as those in control rats until day 14 except for group D. However, TRIU was still significantly lower and TIC levels in group D was higher at day 14 in iothalamate-injected rats. It is concluded that iopamidol has less effects on TRIU and TIC with a shorter period of recovery than iothalamate. This results maybe beneficial to the patients who were injected NILOCM prior to radioiodine scintigraphy.

Keywords: non ionic low osmolar contrast medium,
thyroid function,
low iodine diet,
radioiodine uptake,

英文抄録訳

非イオン性低浸透圧造影剤(NILOCM)は各方面のX線造影診断に広く用いられるようになってきた。従来のイオン性高浸透圧造影剤(IHOCM)に比べてこれらの新しい造影剤の大きな利点は化学毒性が軽減された事と優れた造影能を有している事である。ところが、これらの薬剤の甲状腺機能、特に放射性ヨード摂取に与える影響についてはいまだ充分解明されておらず、また、その影響がどれくらいの期間続くのかは不明であった。そこで、放射性ヨードの投与に先駆けて造影剤が使用された時に放射性ヨード摂取率(TRIU)にどの程度影響するかについて検討した。NILOCMとしてiopamidol、IHOCMとしてiothalamateを用いた。WKA系雄ラットを4群に分け、A)常餌で飼育、B)低ヨード餌(LID)で1週間飼育、C)LIDで2週間飼育、D)LIDで8週間飼育、という異なる給餌条件で予備飼育した後で各群を更に

亜群に分け、造影剤投与群には300mg/kg.b.w.のiopamidolまたはiothalamateを静注し、対照群には生食を注射した。造影剤投与後1、2、3、7、及び14日めに各群に¹³¹Iを静注し、その24時間後に甲状腺を摘出して放射性ヨード摂取率(%dose/mg tissue)を求めた。また、A)、C)、及びD)群において造影剤投与後1、7及び14日めに甲状腺内ヨード含有量(TIC: µg/mg tissue)を算出した。全ての群で造影剤投与後3日めまでは著明なTRIUの低下を認め、iothalamate投与群のTICは1日めに有意に上昇した。その後iopamidol投与群ではD)群を除き投与14日めまでにはTRIU、TICとも対照群と同様のレベルまで回復した。一方、全ての群でiothalamate投与群は14日めにおいてもなおTRIUは有意に低く、D)群では有意に高いTICも示した。iopamidolはiothalamateに比べて甲状腺ヨード摂取率及び甲状腺内ヨード含有量に与える影響はより軽度で、しかもより短期間で回復すると結論された。この

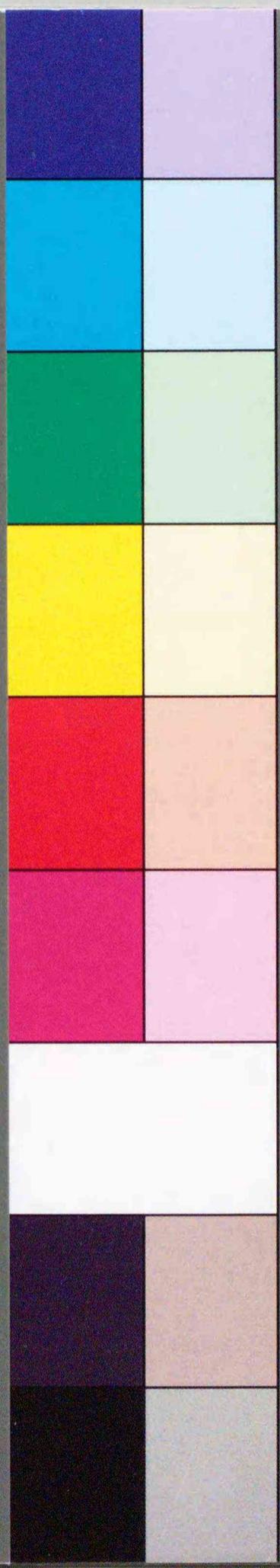
事は放射性ヨードを用いたシンチグラフィを
予定していながら先にNILOCMが投与されてし
まった患者にとって有益であろうと思われる。



inches 1 2 3 4 5 6 7 8
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



© Kodak, 2007 TM: Kodak