学位論文題名

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—

学位論文内容の要旨

I 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 従来用いられ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、使用時の副作用の減少と耐用性の向上をもたらし、今日各種のX線造影検査に広く用いられているが、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。甲状腺放射性ヨード摂取率検査を予定していた被験者に対して検査前にNILOCMが投与されてしまった場合を想定して、NILOCMによってどの程度放射性ヨード摂取率の低下が生じ、またそれがどれ位の期間続くのかを明らかにする事を目的としてNILOCMの一つであるiopamidolとIHO CMの一つであるiothalamateを用いて両者のラット甲状腺の放射性ヨード摂取率への影響の比較検討を試みた。

II 対象及び方法

16~20週令のWKA系雄ラットを用いて実験を行なった。予めラットを以下の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。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、造影剤投与群にはiopamidolないしiothalamate 300mg/kg.b.w.を、対照群には生理食塩水を尾静脈より投与した。造影剤ないし生食投与の1、2、3、7及び14日後に Na^{131}I 111KBq/kg.b.w.を静脈内投与して24時間後に甲状腺放射性ヨード摂取率(thyroidal radioiodine uptake; TRIU:%dose/mg tissue)を求めた。また、造影剤投与1、7、14日後にA)~D)群の対照群

とA)、C)、D)3群の造影剤投与群の甲状腺内ヨード含有量(thyroidal iodine content; TIC: $\mu\text{g l/mg tissue}$)を誘導結合プラズマ発光分析法により測定した。また、各群のTRIUとTICの平均値を用いて、a)TRIUとTIC、及び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 ΔTRIU と ΔTIC との間の相関性について検討した。また、A)~D)各群の対照群とiopamidol投与群の投与後1日め及び7日めにおける FT_3 、 FT_4 値を測定した。

III 結 果

(1) 各群中の対照群におけるTRIUとTIC

対照群におけるTRIUはD)群で最も高く、次いでC)群、B)群、A)群の順で、低ヨード食で飼育された群で高値となった。D)群と他の3群、及びC)群とA)群の間で有意差を認めた。TICはTRIUとは逆にD)群が最も低下し、次いでC)群、B)群、A)群の順となり、低ヨード食の飼育期間が長くなる程より低値となった。D)群と他の2群、及びA)群とC)群との間ではTICに有意差を認めた。

(2) 造影剤投与後の各群におけるTRIUとTICの変化

造影剤投与後のTRIUの経時的变化は、各群に共通の傾向として投与後2ないし3日めまではiopamidol投与群もiothalamate投与群もTRIUは対照群と比べて著明に抑制され、この時点では両群間の差は明らかでなかった。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く、投与後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、かつ、D)群を除き対照群と同じ水準に回復していた。TICの変化はTRIUとは対照的で、各群とも造影剤投与後の共通の傾向として投与後1日めに最も増加した後に経時的に減少していった。A)群とC)群ではiopamidol投与群もiothalamate投与群もTICの変化はTRIUに比べ緩やかで、投与後7日めには対照群と同様の値まで低下していたが、D)群においてはiothalamate投与群は14日めまで一貫して対照群よりも有意に高いTICを示し、かつ、iopamidol投与群との間にも有意差を認めた。他方、iopamidol投与群は14日めには対照群と同じ水準まで低下していた。

(3) TRIUとTICの相関性

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た。

(4) FT₃及びFT₄値の変化

Iopamidol投与後1日め及び7日めのFT₃及びFT₄値は各群ともに投与前値と比べ有意な差はみられなかった。

IV 考 察

NILOCMのTRIUへの影響を厳密に検討した報告はこれまで極めて少ない。今回得られたiopamidol投与群とiothalamate投与群の結果を比べると、iopamidol投与群ではD)群のTRIU以外はTRIUもTICも14日めまでには対照群と同様の値に回復していたのに対してiothalamate投与群ではA)群とC)群のTICを除くと14日めでもなお、対照群との間に有意差が認められ、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、iopamidolはiothalamateに比べTRIUに及ぼす影響はより小さく、しかもより短期間で軽減し、TRIUは投与後約2週間でほぼ投与前値に回復する事が判明した。一方、iothalamateは少なくとも投与2週間後においてもまだTRIUを抑制していたが、これは過去の報告に合うものであった。この両者のTRIUに及ぼす影響の差については、イオン性であるか否かという化学的性質の違いだけでなく、両者の体内動態及び甲状腺内動態の差が大きな要因だと考えられた。即ち、iopamidolがiothalamateよりも尿中排泄率が高く甲状腺からの消失も速やかである事が、TRIUへの影響を低くする点で有利に作用していると考えられた。TRIUとTICとの関連性については、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認められた事から造影剤投与によるTICの増加がTRIUを抑制する要因の一つになっていると思われたが、おそらくTIC以外の因子も関与しているものと推測された。実際の臨床の場で甲状腺放射性ヨード摂取率検査を行なうとき、前処置としての低ヨード食の施行期間は1~2週間で、D)群のように長期間ヨード制限を行なう事はないので、甲状腺放射性ヨード摂取率検査を行なうべき症例に対して先にiopamidolが投与されてしまった場合、投与1週間以内ではまだTRIUは抑制されて低値となるが、最低でも2週間以上間隔をあけて摂取率を測定すれば、検査結果への影響を極めて低くする事が可能

となるのではないかと考えられた。この事は被験者の生命や予後に直接関与するものではないが、NILOCMの一つの利点と考えられた。

V 結 語

今回のラット甲状腺を用いた検討より、iopamidolは甲状腺放射性ヨード摂取率並びに甲状腺内ヨード含有量を変化させるが、その程度はiothalamateに比べて軽微で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いて、投与後2週間までには甲状腺放射性ヨード摂取率はほぼ投与前値に復すると結論された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 古 館 正 従

副 査 教 授 本 間 研 一

副 査 教 授 田 邊 達 三

学 位 論 文 題 名

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——

I 研究目的

非イオン性低浸透圧造影剤(NILOCM)は、従来用いられたイオン性高浸透圧造影剤(IHOCM)に比べ化学毒性が低く、使用時の副作用の減少と耐用性の向上をもたらし、今日各種のX線造影検査に広く用いられているが、この新しい造影剤の甲状腺放射性ヨード摂取率(TRIU)に及ぼす影響についての検討は明確でない。TRIU検査を予定していた被験者に対して検査前にNILOCMが投与されてしまった場合を想定して、NILOCMによってどの程度TRIUの低下が生じ、またそれがどれ位の期間続くのかを明らかにする事を目的としてNILOCMの一つであるiopamidolとIHOCMの一つであるiothalmateを用いて両者のラットのTRIUへの影響の比較検討を試みた。

II 対象及び方法

予めラットを以下の4群に分けた上で、各々異なる給餌条件で予備飼育した。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。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)iothalmate投与群、c)造影剤非投与群(対照群)で、造影剤投与群にはiopamidolないしiothalmateを、対照群には生理食塩水を尾静脈より投与した。造影剤ないし生食投与の1、2、3、7及び14日後に Na^{131}I を静脈内投与して24時間後にTRIUを求めた。また造影剤投与1、7、14日後にA~Dの群の対照群とA、C、D3群の造影剤投与群の甲状腺内ヨード含有量(TIC)を誘導結合プラズマ発光分析法により測定した。

III 結 果

(1) 各群中の対照群におけるTRIUとTIC

対照群におけるTRIUはD群で最も高く、次いでC群、B群、A群の順で、低ヨード食で飼育された群で高値となった。TICはTRIUとは逆にD群で最も低く、次いでC群、B群、A群の順となり、低ヨード食下での飼育期間が長

くなる程より低値となった。

(2) 造影剤投与後の各群における TRIU と TIC の変化

造影剤投与後の TRIU は、投与2ないし3日めまでは、iopamidol 投与群も iothalamate 投与群も TRIU は対照群と比べて著名に抑制され、この時点では両群間の差は明らかでなかった。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早く、投与後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かった。TIC の変化は TRIU と対称的で、各群ともに造影剤投与後の共通の傾向として投与後1日めに最も増加した後に経時的に減少していった。iopamidol 投与群は14日めには TIC は対照群と同じ水準にまで達した。

IV 考 察

NILOCM の TRIU への影響を厳密に検討した報告はこれまで極めて少ない。今回得られた iopamidol 投与群と iothalamate 投与群の結果を比較すると、iopamidol 投与群では TRIU も TIC も14日めまでには対照群と同様の値に回復していたのに対して iothalamate 投与群では、対照群との間に有意差が認められ、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、iopamidol は iothalamate に比べ TRIU に及ぼす影響はより小さく、しかもより短期間で軽減し、TRIU は投与後約2週間でほぼ投与前値に回復する事が判明した。一方、iothalamate は少なくとも投与2週間後においてもまだ TRIU を抑制していたが、これは過去の報告に一致するものであった。この両者の TRIU に及ぼす影響の差については、イオン性であるか否かという化学的性質の違いだけでなく、両者の体内動態及び甲状腺内動態の差が大きな要因だと考えられた。即ち、iopamidol が iothalamate よりも尿中排泄率が高く甲状腺からの消失も速やかである事が、TRIU への影響を低くする点で有利に作用していると考えられた。TRIU 検査を行なうべき症例に対して先に iopamidol が投与されてしまった場合、最低でも2週間以上間隔をあけて TRIU を測定すれば、検査結果への影響を極めて低くする事が可能となるのではないかと考えられた。

V 結 語

今回のラット甲状腺を用いた検討より、iopamidol は甲状腺放射性ヨード摂取率並びに甲状腺内ヨード含有量を変化させるが、その程度は iothalamate に比べて軽微で影響する期間も短く、投与後2週間までには甲状腺放射性ヨード摂取率はほぼ投与前値に復すると結論された。