

## 胆嚢造影の歴史

### *Historical features of cholecystography (Carman Lecture)*

*Cole WH. Radiology 76:354-75, 1961*

科学における発見はいずれも、同程度に重要な別の発見に負うところがあるという事実は往々にして気付かれないものですが、実際に重要な開発、研究に携るとこれを実感するものです。これを考えると、発見者がその発見を利用せずに、明らかにそれに続くと考えられる仕事に進むのか疑問に思うこともしばしばです。そしてこれが、1人の研究者あるいは1つの研究者グループによって成し遂げられることが稀であることもまた驚くべきことです。

胆嚢造影の考えは、Evarts Grahamが開発したのですが、2つの先行研究に負っています。その1つは、1910年のAbel & Rowntree[1]の研究で、フェノール四塩化フタレインの大部分が胆汁中に排泄されることを示したものです。もう1つは、1921年のRous & McMaster[2]の研究で、正常胆嚢は水を吸収して胆汁を8~10倍に濃縮Cすることを発見したものです(図1)。Abel & Rowntreeの研究は、皮下投与することにより持続時間の長い下剤を求めることが目的でしたが、フェノール四塩化フタレインを特に油とともに皮下注すると、毒性がなく下剤効果が遷延することを発見しました。そして90%が胆汁中に抱合型あるいは遊離型で排泄され、いずれも無色ですが、投与2, 3時間後に採取した胆汁にアルカリを1, 2滴加えることにより、化学分析を加えずにこれを検出できることを報告しました。フェノールフタレイン自体は主に腎から排泄されます。硫化フェノールフタレインは一部肝臓から、大部分は腎から排泄されることが分かりました。Rosenthal & White[3]はこのデータを利用して、後に(1925年)肝機能検査のBromsulphalein試験を開発しました。これは、その後数十年を経て現在も貴重な肝機能検査とされています。

Dr. Grahamと私は胆嚢造影法を発見して間もなく、学会でDr. Rowntreeに会う機会がありました。我々は、彼らが提供し照れた貴重なデータに謝意を述べると同時に、なぜその経験をもとに胆嚢造影の開発に進まなかったのかと尋ねました。彼は無念を表わして、「木を見て森を見ず」の好例だと言いました。

#### 胆嚢造影以前の胆嚢病変の放射線学的診断基準

本講演の初めに、胆嚢造影登場以前の胆嚢病変の放射線学的診断法について述べることは適切なことと思えます。現在と同じく、不透過性カルシウム結石は

単純写真に写りましたが、このような結石は手術で発見される結石の少数でしかないことが分かってきました。胆嚢病変を診断するその他の方法は、ずっと不正確なものでした。間接法と言われるものがあり、胆嚢周囲炎による癒着が他の臓器の変位、固定を来とし、これをバリウム検査でみるようなものです。これについてはLewis Gregory Cole[4]がパイオニアで、病変のある胆嚢に接する胃、十二指腸、結腸の変形を記載しています(図2)。やや遅れて、A. W. George & R. D. Leonard[5]が、単純X線写真で異常な胆嚢陰影(壁肥厚)が見られることを強調しています。彼らは、正常臓器は単純写真では見えないという仮説に基づいています。

このようなものは、40年前、放射線科医が胆嚢疾患の診断に利用していた方法の少数例にしか過ぎません。胆嚢疾患は非常に多く、放射線学的技術は最重要課題でしたが、残忍ながら診断に有用とされる所見があまりに不明確なためさまざまな議論がありました。このような間接法が高率に誤りを含むものであることは分かっていたましたが、これを論ずる過程で様々な意見の交換が行なわれました。間接所見に執着する放射線科医の中には、胆嚢造影の意義を認めようとしない人もいました。

#### RESEARCH DATA MAKING CONCEPT OF CHOLECYSTOGRAPHY POSSIBLE

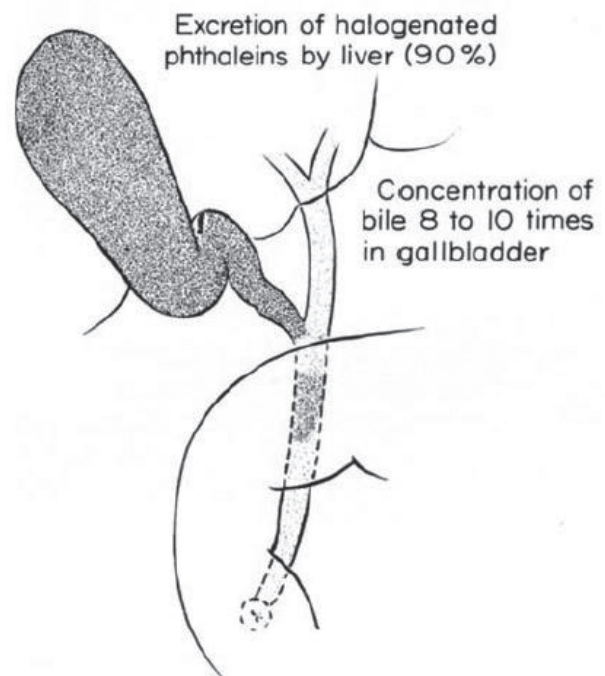


図1. 胆嚢造影の考え方は2つの先行研究によるものであった。(1)ハロゲン化フェノールフタレインの90%が肝から排泄される[2]、(2)正常胆嚢は胆汁を8~10倍に濃縮する。

\* Department of Surgery, University of Illinois College of Medicine(イリノイ大学外科). 第46回北米放射線学会(1960年12月4~9日)にて発表

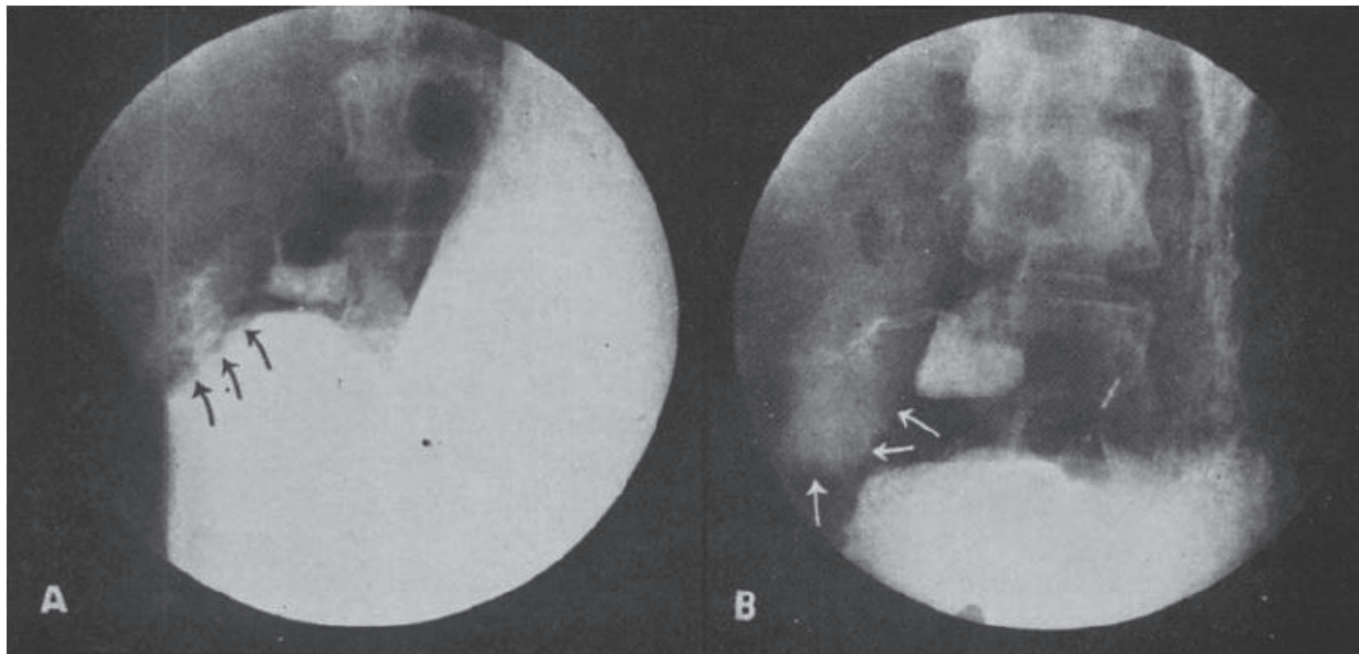


図 2. A. 胆嚢の圧迫によると思われる胃前庭部の変形 (矢印). B. 胆嚢造影. 正常胆嚢 (矢印). [Graham, Cole, Copher, Moore. Diseases of the gall bladder and bile ducts. Philadelphia, Lea & Febiger, 1928 より許可を得て転載].

私は、病院のスタッフ医師として、ワシントン大学放射線科の Sherwood Moore 教授に、胆嚢疾患が疑われる X 線写真の読みについて何度も相談したことを良く憶えています。診断が明らかと思われるにも関わらず、X 線所見は不確実な例がありました。Moore 教授は厳格な診断医で、多くの間接所見の意義について警告を与えてくれたものです。

### Walter Mills, Russel Carman との親交

この講演に出席されている放射線科医の多くは、Walter Mills, Russel Carman についてその業績は御存知でも、個人的には知らない年齢と思います。Walter Mills, Russel Carman は、消化管のバリウム検査の技術、診断法の開発における重要なパイオニアでした。Dr. Mills については、私がセントルイスの Barnes 病院でインターン、スタッフだった時に接しましたので良く知っています。Dr. Mills は非常に多忙でしたので立ち止まって我々と話す機会は稀でしたが、私は彼の透視医としての秀でた能力に感銘を受けていました。ある品、読影室で彼の炯眼に接しました。

我々は、数日にわたる失敗の連続の後、初めてイヌの胆嚢造影を手にして放射線科に戻り、その写真をもう一度シャウカステンにかけて、何かまるい骨やイヌが呑み込んだ異物などでないことを確認しようとしていました。我々は造影前にイヌの単純写真を撮影していなかったため、異物を完全に除外できませんでした。私がシャウカステンのところに立って本当に胆嚢であることを確認しようと見ていると、ドアから入ってきて出口に向かって部屋を横切る Dr. Mills が視野の端にうつりました。かれは暗視鏡をかけて、隣室に真っ直ぐ急いでいました。私は彼の早足の足音が突然止まっ

たのを聞きました。「お若い、この写真はどこで撮ったのかね？」と彼は言いました。私は、Dr. Graham と私が行なっている胆嚢造影の動物実験のフィルムだと答えました。私はさらに、ここに陰影があるが、再現することができず、異物ではないか確認していたところだと言いました。すると彼は、「バカを言いなさんな、お若い。これは胆嚢の影だ。充分良く写っているから、少し追加実験すればヒトにも応用できるさ」

Dr. Russel Carman との親交は、我々が胆嚢造影の論文を発表して間もなく、彼が訪問してくれた時だけです。私はもちろん彼についていろいろ知っていましたが、彼が我々の研究について話すためにセントルイスに来ることを光榮に思っていました。彼は率直に、この方法を Mayo Clinic で行ないたいと言いました。我々は、四臭化フェノールフタレインナトリウムカルシウム溶液を各症例毎に調製しており、調製後に滅菌する必要があり、これに 1 時間かかることを説明しました。薬液を調製して注射するまで 3 時間かかるであろうと話しました。彼は非常に困惑の表情を見せ、「なるほど、お若い。しかしどうやったら午前中に 25 人検査できるかね？」私は、Mayo Clinic は大きな病院であると聞いていましたが、それほど大きいとは知りませんでした。私が 1 日当りの胆嚢検査の患者数を聞いて驚き、ちょっとしたショックを受けたのを見て、Dr. Carman は面白く思ったに違いありません。私は、四ヨウ素フェノールフタレインナトリウムなら溶解性が高いのでより短時間に調製できると話しました。彼は安堵したようでしたが、私は、ヨード製剤の毒性は一定せず予想し難いと付け加えました。

Dr. Carman はそれ以上何も言いませんでしたが、明らかにこの検査法を試みることを決めたようでした。



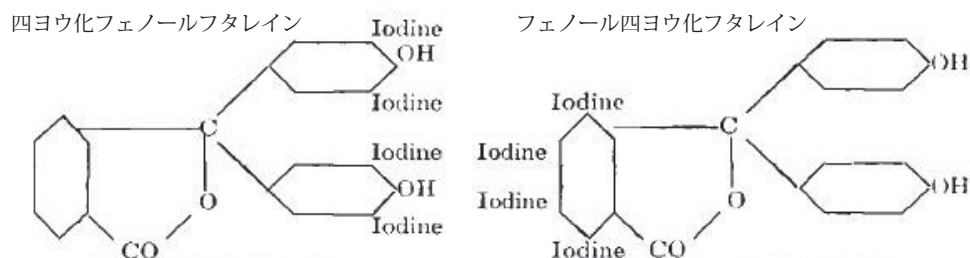


図 3. ハロゲン化フェノールフタレインの構造式 [出典: 図 2 に同じ].

というのは、間もなくして彼は Dr. Virgil Counseller を、手技を学ぶために送ってよこしたからです。最近、私は Dr. Counseller (現在はアリゾナ州フェニックス) から電話をもらいました。彼の話では、Mayo Clinic に戻ると、我々と同じように四臭化フェノールフタレインカルシウムの静注を開始し、毎日 15～16 人も検査したということでした。Dr. Counseller がどうやって、必要な医学的観察をふくめてそれだけの静注投与をアレンジしたのか分かりませんが、彼の優れた管理能力を良く表わしています。副作用について訊ねると、彼は小さなものは数多くあったが、重大な問題はなかったということでしたが、私への社交儀礼からの言なのか、分かりませんでした。

### ハロゲン化フタレインの薬理学

ハロゲン化フタレイン (図 3) は、薬理的にはフェノールフタレイン自体非常に良く似た振る舞いをします。四臭化フェノールフタレインは分子量 634, 50.5(重量)%の臭素を含みます。四ヨウ化フェノールフタレインは、分子量 822, 61%のヨウ素を含みます。当初、ヨウ素化合物は分子量が大きいだけ放射線陰影も良好であると考えましたが、予備研究の結果、ヨウ素化合物は毒性が大きいくつ一定しないことが明らかとなりました。その後、この毒性は不純物によることが分かりました。また、ハロゲン化フタレインの致死量は、いずれも同じで 0.2～0.3g/kg であることも分かりましたが、これはヨウ素化合物の場合臨床使用量の 1/5, 臭素化合物では 1/3 に相当します。これを胆嚢造影を目的として動物に投与する場合は、当然のことながら致死量をわずかに下回る量を投与しました。ヒトに使う場合は、用量を臭素化合物では致死量の 1/5, ヨウ素化合物では 1/3 としました。これは、毒性の非恒常性からアレルギーのある患者もいることを考えて安全マージンを大きくとったものです。ハロゲン化フタレインの致死量が化合物によって同程度である事実は、ハロゲンではなくフェノールフタレイン基が毒性の原因であることを示唆するものです。動物の急速に静注すると、血圧の低下を来しました。動物では、致死量、亜致死量を投与すると、しばしば肝壊死を来しましたが、ヒトの場合には、肝生検を行なったいずれの症例でも壊死の所見はありませんでした。

た。動物、ヒトともに、嘔吐はしばしば見られました。経口投与では、動物、ヒトともに下痢がありましたが、経静脈性投与ではありませんでした。

### 動物実験

研究を始める前に、我々はまず Mallinckrodt Chemical Works 社に相談し、胆嚢造影の試みを支援してハロゲン化フタレインを供給してくれるかどうか訊ねました。同社は協力を申し出て、化学者の Dr. N. Drake を化学物質の調達、製造を担当する共同研究者として派遣してくれました。最初に手にできたのはフェノール四塩化フタレインだったので、これをイヌに静注して毒性に関する予備研究を行ないました。塩素の原子量は 35.5 で、臭素の 80, ヨウ素の 127 に比べて小さいので、胆嚢が造影されることは期待しませんでした。原子量の大きい元素の方が造影が良好であることから、初期には臭素、ヨウ素化合物のストロンチウム塩、カルシウム塩を試しました。ハロゲン化フタレイン化合物は遊離酸はすべて水に不溶性ですが、アルカリを加えると塩を形成して水溶性になります。このため、何週間にもわたって四臭化フェノールフタレイン、四ヨウ化フェノールフタレインのナトリウム塩、

表 1. 試験した 89 の化合物のうち、イヌあるいはウサギで胆嚢が造影された 13 の化合物

- I. フェノールフタレイン化合物のハロゲン化物質
  1. 四ヨウ化フェノールフタレイン
  2. 四臭化フェノールフタレイン
  3. 八臭化フェノールフタレイン
- II. イソフェノールフタレインのハロゲン化物質
  1. 四ヨウ化イソフェノールフタレイン
- III. フタレイン化合物のハロゲン化物質
  1. フェノール四臭化フタレイン
  2. フェノール四ヨウ化フタレイン
  3. 四臭化フェノール四塩化フタレイン
  4. 四塩化フェノール四臭化フタレイン
- IV. フェノールフタレインのスルフォハロゲン化物質
  1. フェノール四臭化スルフォフタレイン
- V. レゾルシノールフタレイン (フルオレセイン) のハロゲン化物質
  1. 四臭化フルオレセイン (エオシン)
  2. 四ヨウ化フルオレセイン (エリスロシン)
  3. 四ヨウ化四塩化フルオレセイン (ローズベンガル)
  4. 八ヨウ化フルオレセイン

カルシウム塩、ストロンチウム塩を試しました(表1)。私は、酸性化合物に水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウムを加えて水溶液を調製し、イヌ、ウサギに注射しました。初期の四ヨウ化フェノールフタレインは、臭素塩よりも高毒性でした。このため、初期の実験では臭素化合物に重点をおきました。私は200頭以上のイヌ、ウサギに注射しましたが、一例たりとも胆嚢は造影されませんでした。既知の生理学的知見から、静注したハロゲン化物水溶液が胆嚢に到達して造影に十分な濃度になるには6~8時間必要と考えていました。従って、初期の実験でも午前8:30あるいは9:00に動物に注射し、午後4:30あるいは5:00にX線撮影を行ないました。我々の外科研究室にはX線装置がなかったので、動物を道をはさんだ病院のX線検査室まで運ばなければなりませんでした。実験助手は、動物を殺すところまでやってくれましたが、5:00に帰ってしまうので、この仕事は私に大きな負担でした。病院X線検査室の主任技師で、私に非常に協力的だったO'Brien嬢には大変感謝しています。彼女は超過勤務も厭わずに良いフィルムが撮れるまでやってくれました。X線写真が実験の要でしたから、この協力には感謝すぎることはありません。O'Brien嬢の協力なしには、実験は難しかったでしょうし、おそらく良い結果は得られなかったでしょう。

#### 初めての陰影とセレンディピティ

200頭以上の動物に注射してひとつも成功しませんでした。1923年11月、遂に1頭のイヌの胆嚢陰影がうつりました(図4)。陰影は非常に濃かったので、ヒトでも再現可能と思われました。フィルムを現像したO'Brien嬢はこれを見ると、暗室から見せたいものがあると私を呼びました。陰影を確認して、いつもながら遅くまで仕事をしていたDr. Grahamを呼びました。彼は直ぐに仕事を中断して、数分後には病院に現れました。我々は、虹の麓に伝説の金塊を見つけたかのように、まだ水が滴っているフィルムの中央の白い陰影を見つめていました。しばらくして、彼は私の背中を叩き、熱をこめて言いました。「ウォレン、魚が掛かったな。糸が切れたりボートが転覆しなければ釣り

上げられるぞ」

この動物の記録ノートやX線写真は無くなってしまいました。このため、この初陰影が得られた正確な日付は分かりませんが、1923年11月なかば頃だったことは確かです。おそらく11月15日です。このノートと写真の消失は、たまたま1人の訪問者の来訪と時を同じくしていました。その数年後、学会から戻ったDr. Grahamは、彼の友人からその訪問者が初の胆嚢造影フィルムを所有していると聞いたとのことでした。Dr. Grahamがフィルムのことを訊ねると、彼は顔をこわばらせて、なにやら悪態を呟き、あらぬ方向を見つめました。その後しばらくして、彼は自分がそのフィルムを持っていると我々に言いましたが、どこにあるのか、いかにしてセントルイスに持ち帰ったのかについてははっきりしたことは言いませんでした。少し前に、たまたまGlover Copherから、この初期の動物実験のフィルムと初のヒトの胆嚢造影は、現在もMallinckrodt Institute of Radiology(マリンクロット放射線診療センター)の展示の一つになっていると聞きました。

この初のイヌの造影は、四臭化フェノールフタレインカルシウムによるものでした。我々は、その後数日にわたって実験を繰り返しましたが、1つも成功しませんでした。私は、造影された動物の実験プロトコルを見直してなぜこのイヌだけが造影されて他は見えないのか、手がかりを求めましたが、技術的に何の違いも見つかりませんでした。言うまでもなくこれはとても落胆的な状況でした。私は藁をもすがる気持ちで動物飼育係のビルに、この胆嚢が造影されたイヌが他のイヌと違う扱いを受けていなかったかと訊ねました。ビルはしばらく考えて、ちょっと気後れした様子で、取扱いの違いは思いつかないと答えました。私は彼の表情にわずかな罪悪感を見てとりました。彼の重い口を開こうと、私はこのイヌで我々の期待する結果が得られたことを話しました。すると表情がガラッと変わり、彼は素直に言いました。「えーと、Dr. Cole. ちょっとした違いがありました。先生が注射した朝、私は餌をやり忘れたんです」。彼は大きな叱責を予期して、非常に話しづらそうに言いました。私は、これを聞いて舞

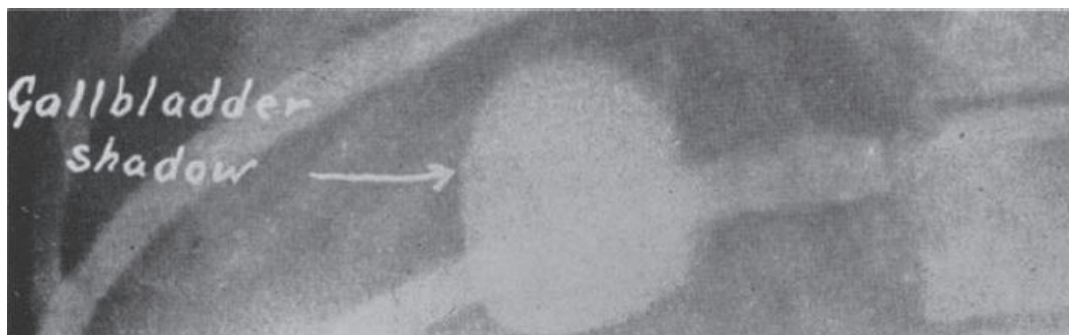


図4. イヌにおける胆嚢造影の初成功例。体重5.25kg、四臭化フェノールフタレイン1.5gを水酸化カルシウム0.3gとともに投与[Graham, Cole. J.A.M.A. 82:613, 1924より許可を得て転載。]



い上がり、動物のように彼に突進して背中を叩き、握手しました。彼は私に絞め殺されるのではないかと思っ  
て、後ずさりしました。しかし私の大喜びを見て、直  
ぐにその懸念も払拭され、元の彼に戻りました。

私は、Boyden[6] が、米国動物学会の年次総会で、動  
物の胆嚢の充盈、排出には食餌(特に脂肪)が重要な  
要素であると発表していることは知っていましたが、  
胆嚢機能におけるその役割については明示していませ  
んでした。しかし私は胆嚢造影への鍵を手にしたこと  
を確信し、これまでの実験が不成功に終わった理由も  
わかりました。そこで私は、短い絶食期間後に注射し、  
高率に造影が得られるようになりました。造影が再現  
できることを確認すると、我々は速やかに対象をヒト  
に移しました。

我々は、数多くの薬品で実験を続けましたが、その多  
くはハロゲン化フェノールフタレインの類でした。全  
部で 89 の薬品を試し、その内 13 で動物の胆嚢造影が  
得られました(表 1)。しかし 3 つないし 4 つを除いて、  
強毒性、不安定性、高価格などの重大な欠点がありま  
した。

## ヒトへの応用

当然の事ながら、我々はこのハロゲン化合物をヒトに  
使用し始めるにあたって、毒性に大きな懸念がありま  
した。既にお話した通り、化合物はアルカリを加えて  
初めて溶解します。陽イオンとしては、高濃度を呈す  
ることからカルシウムとストロンチウムに的を  
絞りました。その後分かったことは、カルシウムの量  
はハロゲンに比して僅かなので、ナトリウムをストロ  
ンチウムにかえてもほとんど利点がないということで  
した。さらに、ナトリウム塩の方がより生理的です。

試行錯誤を重ね、溶液を作るには、四臭化フェノール  
フタレイン 1g に対して、0.2g の水酸化カルシウムを  
50~60cc の蒸留水を加える必要があることがわかり  
ました。この量のアルカリを加えても、混合物を乳鉢  
と乳棒で粉砕する必要がありました。

## 四臭化フェノールフタレインカルシウムの経静脈性投与

イヌにおける初陰影が四臭化フェノールフタレインカ  
ルシウムで得られたことから、初の臨床例にも当然の  
ようにこれを使用することにしました。しかし毒性に  
は非常に大きな懸念があり、私の研究ノートの写し(図  
5)にあるように、最初の患者への投与は慎重に始めま  
した。この最初の患者には、四臭化フェノールフタレ  
イン 1g だけ投与しました。この少量では造影は期待  
できず、徐々に 5~5.5gm に増量してゆきました。具  
体的には、患者毎に 1g 増量して、5 人目に 5g を投与  
しました。5g を投与した患者は、全身に一過性の温感

を訴えたほかは副作用はありませんでした。6g を投与  
した 6 人目も大きな副作用はありませんでした。しか  
し、ここで我々の幸運も尽きたようで、6g を投与した  
患者数名に重い副作用が発生しました。この用量は過  
大と判断し、5~5.5g に減量しました。9 人目は非常  
に淡い陰影が見えました。16 人目まで良い造影は得ら  
れませんでした。その多くは胆嚢症状のある患者で、

11-26-23  
No. I Wm. J. Col. Wt 150 lbs.  
Fistula in arm operated 5 days  
previously. Had not been up.  
Injected in medium vein  
sol. of (1 gm TBPT + 2 gm Ca lactate)  
2 gm Ca lactate TBPT dissolved  
almost completely before Ca lact  
added. 63 cc H<sub>2</sub>O. Boiled 10  
mins. Slight precipitation on  
sides. Filtered before injection.  
Sol made up to 100 & all crystals  
dissolved. No signs during  
injection or thereafter. Had not  
had B.M. for 2 days. Had one  
B.M. 1 hr after injection. Free 8  
hrs after inj. One 24 hrs after inj.  
Injection 10:25. Plates at 1, 7  
12, 48, 144, 240, 360, 480.  
9 AM 11-27-23 (not taken) 4 PM 11-27-23

図 5. 私の研究ノートの 1 頁目。この最初の患者には十分慎重に行ない、  
四臭化フェノールフタレイン 1g のみを投与した。副作用はなかった。  
[Am J Surg, February 1960 より許可を得て転載]

140, 20  
No. XVI Min. D. (Nurse) 2100 2-21-24  
diag. Cholelithiasis?  
Made up 6 gm TBPT + 1.1 gm Ca lactate + 2  
gm Ca lactate in 300 cc H<sub>2</sub>O Sterilized  
over flame & water bath. Considerable ppt  
Injection started 4:15 in rt arm. 7/8 injected  
when complained of nausea. Waited 15 mins.  
Nausea disappeared. 40 cc more given. Nausea again.  
Waited 10 mins. Nausea improved. Not given. Just  
as finished, began vomiting B.P. 120/70  
before & after inj. Rose only during  
severe nausea. Ate nothing all day  
except 1/2 glass milk for breakfast. Vomited  
while lying down in bed at 6 PM. Severe backache  
Injection finished at 10:15. Not dissolved  
in 100 cc H<sub>2</sub>O. Plates at 1, 24, 32 hrs  
Laid on rt side. No pain. Weak next day but  
OK. Under care. Not at home. No  
blood in urine. Marked change in Ht.

図 6. 明らかな胆嚢造影像が得られた最初の患者に関する研究ノート  
の頁。強い嘔気、背部痛、軽度の嘔吐があり、著しく辛そうだった。  
患者は看護婦だったので特に心配し、24 時間後に症状は消失したが、  
数日間にわたって食欲不振が続いた。[Am J Surg, February 1960 より  
許可を得て転載]

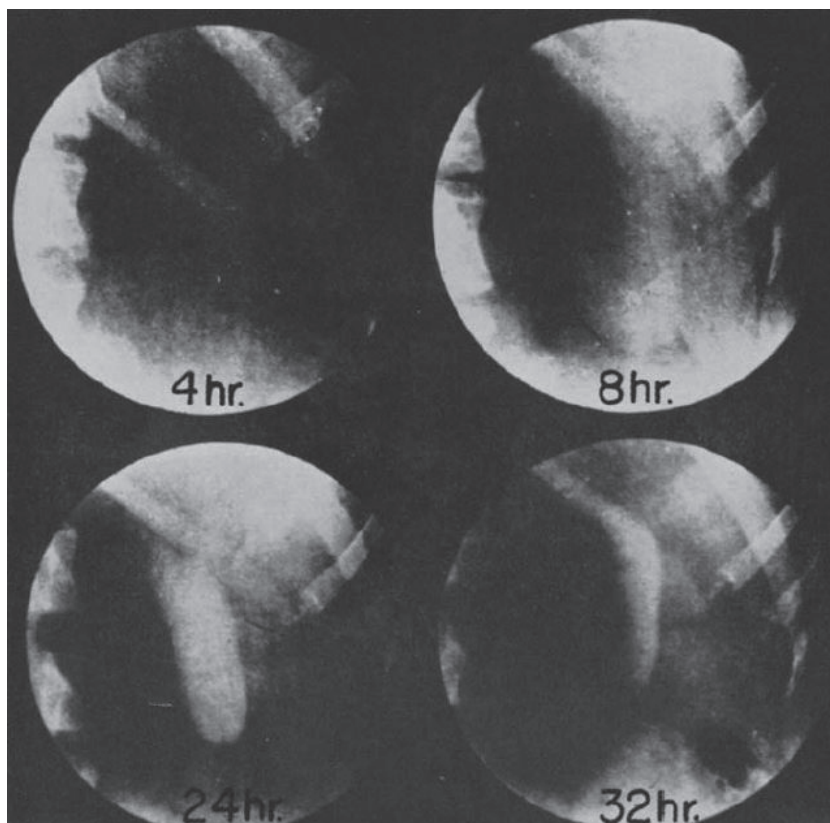


図7. 1924年2月21日、ヒトにおける初の胆嚢造影成功例。四臭化フェノールフタレイン5.5gを投与。4, 8, 24, 48時間後に撮影。4時間のフィルムには陰影は見られない。8時間では大きな淡い陰影が見られる。24時間では濃い陰影が見られる。陰影が持続したのは、絶食期間が長かったためである。[出典:図2に同じ]

現在の新しい造影剤でも造影できなかったでしょう。

16人目の患者は看護婦で、右季肋部痛を訴え、胆嚢疾患という診断には疑問がありました。四臭化フェノールフタレイン6gに水酸化カルシウム1.5g、乳酸カルシウム2gを混合し、蒸留水350ccに溶かしました(図6)。1924年2月21日に注射しましたが、動物実験では急速に投与すると副作用が多く、血圧低下をみることもあることから、特に患者がBarnes病院の看護婦ということもあって、非常にゆっくりと注射を開始しました。副作用は他の症例ほど強くはありませんでしたが、無事注射を終えようとする私の希望は見事に打ち砕かれました。研究ノート(図6)にあるように、2/3ほど注射したところで患者は嘔気を訴え始めました。10分待つと嘔気は消失し、注射を再開しましたが、40ccの時点で嘔気が再発しました。これを数回繰り返して、注射を終えるのに1~2時間もかかりました。終了後患者は嘔吐し始めましたが、血圧、脈拍は安定していました。その後2, 3日嘔気が続き、私は彼女の不快に非常に責任を感じました。幸いなことに胆嚢は非常に良く造影されました。彼女があまりに辛そうで、その上良い陰影が得られなければ私は継続する熱意を失っていたに違いありません。

右季肋部痛の症状は、当時は泌尿器症状はほとんどありませんでしたが、その後腎臓由来と分かりました。少なくとも彼女には、胆嚢は正常であると言う事がで

き、無用な胆摘術を避けることができました。泌尿器症状に乏しいことから誤って胆摘を奨めたかもしれません。

この非常に濃い胆のう陰影(図7)を見て、ヒトの正常胆嚢を造影することができると確信し、我々は熱意を新たにしました。有石胆嚢にどの程度の頻度で造影剤が集積のか、また結石と造影剤がどのようなコントラストを作るのかという点については不明でした。

#### 胃内容がOddi括約筋の緊張に及ぼす影響

胆嚢の造影に対する空腹胃の重要性が顕著であったことから、最適な造影を得るにはこの問題に関するさらなるデータが必須と考えました。そこで、イヌを使って、胃十二指腸内の様々な食餌や化学物質がOddi括約筋の緊張性に及ぼす影響を調べる実験を計画しました[7]。イヌの総胆管の近位端にカニューレを挿入し、メチレンブルーで着色した生理的食塩水を入れた瓶につないで、液体をOddi括約筋を通過させるのに必要な圧を測れるようにしました。十二指腸のVater乳頭に長さ2インチの切開を加え、幽門、噴門は結紮して閉鎖しました。胃を洗浄できるように胃壁の小切開からT-チューブを挿入し、胃内容を除去しました。

様々な薬液、食物を胃内に入れ、Oddi括約筋を開くのに必要な圧を測定しました。空腹胃では、圧は40



～100mmH<sub>2</sub>O でした。生理的食塩水による洗浄には10～30mmが必要でした。胃内に0.5%水酸化ナトリウム75～150ccを入れると、Oddi括約筋を開く圧は100～125mmに上昇しました。水酸化ナトリウムを0.5%塩酸に変えると、75～100mmに減少しました。胃内にアルカリ物質があるとOddi括約筋が収縮し、胆汁の胆嚢への流入が改善して最も効率的に造影されることが明らかとなりました。この実験は非常に明快だったので、我々は造影後24～48時間、覚醒している間には、重炭酸ナトリウム2.5gを3時間毎に投与することを原則としました。

### 手技の標準化と様々な物質の使用

最初の20～30例で手技を改良し、標準手技について一定の結論に達しました。これは我々の胆嚢造影の初報(1924)[8]に書いたものですが、簡明かつ我々独自のものなので、あらためてここに引用します。

「四臭化フェノールフタレイン6g、水酸化カルシウム1.2gを、数cm<sup>3</sup>の水とともに乳鉢で混合し、蒸留水320～350ccに溶解する。乳酸カルシウムを添加するとより安定になり、その溶解性がやや増加することから、乳酸カルシウム2gを数cm<sup>3</sup>の水に溶解して添加する。溶液は、炎で沸点まで加熱し、95～100℃の水浴に15分間いれて滅菌する。少量のカルシウム塩が容器の底に沈澱することがあるが、少量の水あるいは生食水を添加し、上清を移すことでただちに消失する。溶液は濾過し、アスフェナミンの注射と同様に点滴法で経静脈性に投与する。溶液は緩徐に投与し、副作用があれば早期に発見できるように通常25～30分かける。胆嚢領域のX線写真を、投与3時間後から数時間毎に撮影する。患者には、横臥する場合は右側を下にするように指示するが、投与1～2時間後は歩き回るか坐位を推奨する」

第2報に掲載した患者への指示は、次のようなものです。

1. 朝食禁
2. 昼食禁 (空腹が強い場合は、牛乳1杯を与える)
3. 覚醒中は昼夜48時間にわたって3時間毎に重炭酸ナトリウム40グレイン(2.6g)を服用する
4. 右側臥位または立位をとる
5. 必要に応じて経口的に飲水する
6. 投与当日の夕食は蛋白質抜きとする
7. 4, 8, 24, 32時間後に(通常の方法で)X線撮影を行なう

### 四臭化フェノールフタレインナトリウムの経静脈的投与

この胆嚢造影の黎明期、我々はその毒性に気づき始めましたが、これはその後熱源物質によるものであるこ

とが分かりました。悪寒、発熱などの強い症状が、生理的食塩水や5%ブドウ糖の静注後にしばしば見られました。このことを念頭に置いて、四臭化フェノールフタレインのナトリウム塩を試すことにしました。ナトリウム塩は非常に溶解性が高く、20～40ccの静注で済むことが分かっていたからです。カルシウム塩そのものが他のフェノールフタレイン塩、特にナトリウム塩にない毒性を持つ可能性も考えましたが、カルシウム塩を溶解するために必要な大量の液体が副作用の原因であるように思えました。そこで、我々はただちにナトリウム塩に変更しました。しばらくの間、私は水酸化ナトリウムを使って四臭化フェノールフタレインの溶液を自分で作っていました。この頃になると、この方法の有用性が充分確立したのでMallinckrodt社にナトリウム塩を市販薬として生産するよう説得にあたりました。同社の同意が得られ、私は製薬業務から一部開放されましたが、まだ薬剤の溶解と滅菌は行なっていました。実際のところ、私は製薬会社が薬剤を製造すれば、副作用は無くなると考えていました。しかし、彼らが調製した薬剤も、私が作ったナトリウム塩と同じように副作用が起りました。私は、この余分の仕事から開放されて、より良い化合物を探求したり、応用範囲を腎、脊柱管、脳室などに拡大したいと考えていました。

四臭化フェノールフタレインナトリウムをゆっくり注射するとき、前半には副作用が起らないことから、注射を20ccずつ2回に分け、30分間隔をあけることにしました。この方法で副作用がかなり減少したので、我々は四ヨウ化フェノールフタレインナトリウム、フェノール四ヨウ化フタレインナトリウムを使うようになってからも、この方法を続けました。この濃縮造影剤の静注投与中、患者はしばしば軽度の症状を訴えますが、静注を5～6分中止すると治まりました。このため、薬剤を一時注入し、静脈をキープするために代わりに生理的食塩水を注入できるような方法が必須でした。そこで私は、20ccのシリンジ2本を載せることができる架台を工夫し(図8)、一方に生理的食塩水を、もう一方に造影剤を入れました。これによって、静注が簡単になり、血管外漏出、1～2cc以上の濃縮薬剤

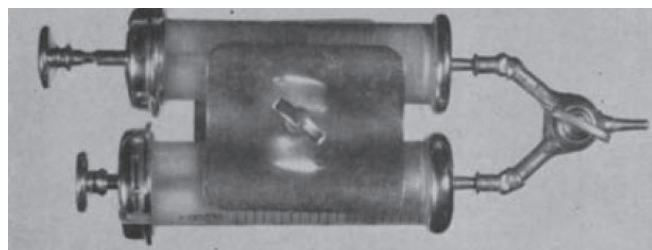


図8. 生理的食塩水と造影剤を交互に注入できるシリンジ2本を載せることができる架台。これにより、副作用が発生した場合、生理的食塩水でラインをキープしつつ造影剤の注入を一時中止することができるようになった。初期の軽症副作用は、注入を中止したり遅くすることにより数分で消失することが多かった。[Am J Surg, February 1960より許可を得て転載]

が静脈外に漏れて起こる痂皮形成の危険を最小限とすることができました。

#### 四ヨウ化フェノールフタレインナトリウムの経静脈的投与

四臭化フェノールフタレインナトリウムを使い始めてまもなく、四ヨウ化フタレインナトリウムの使用を開始しました。ヨウ素の原子量 (127) は、臭素 (80) よりずっと大きいからです。原子量が高い物質ほど、X線不透過性が高いことは自明です。我々は四臭化フェノールフタレイン以前に四ヨウ化フェノールフタレインを使用していましたが、前述のように毒性が大きいくから中止していました。我々は知りませんでした。Whitaker & Milliken[10] も、四ヨウ化フェノールフタレインの比較的有效性について研究していました。1925 年 1 月の論文では、彼らも我々も [11]、四ヨウ化フタレインナトリウムを推奨しています。

#### 四ヨウ化フタレインナトリウムの経口投与

一般に診断薬、治療薬の経静脈性投与は経口投与より複雑ですから、胆嚢造影薬も経口投与を試みることは当然でした。1925 年 9 月、我々は経静脈法、経口法の比較経験を報告し [12]、経口法でも造影できるが、経静脈法の方が正確と思われると述べました (図 9)。少し後に、Menees & Robinson[13] が、四ヨウ化フタレインナトリウムの経口投与による胆嚢造影の比較的

正確な解釈について報告しました。いずれも、成人では 3.5g が十分量であるとししました。経口投与では排泄が遅いことから、撮影間隔が経静脈法とは明らかに異なりました。そこで我々は、経口法では造影剤投与 14, 18, 24 時間後に撮影しました。

その後まもなくして、ほとんどの臨床医がより便利な経口法を採用しました。副作用は、より高頻度でしたが軽度でした (表 2)。経口法の大きな短所は、嘔吐、下痢が多いことで、嘔吐のため、造影に十分な造影剤が吸収されないことがありました。そのため検査をやり直したり、経静脈法を行なう必要がありました。我々は、カプセルを胃で吸収されない物質、例えばケラチンでコートすることにより嘔吐を防げることに気付きました。これで嘔吐は予防できましたが下痢は避けられませんでした。

#### 胆嚢造影と肝機能検査の同時施行

研究の初期、我々は、四ハロゲン化フェノールフタレインの異性体であるフェノール四ハロゲン化フタレインによる実験を開始した。四ヨウ化フェノールフタレインナトリウムは青い粉末で、水に溶かすと血清を染色しない青い溶液になります。フェノール四ヨウ化フタレインナトリウムは、紫の粉末で、美しい蛍光色の溶液になって、試験管内で血清に 10% 水酸化ナトリウムを加えると染色します。この数年前、Rowntree ら [14]

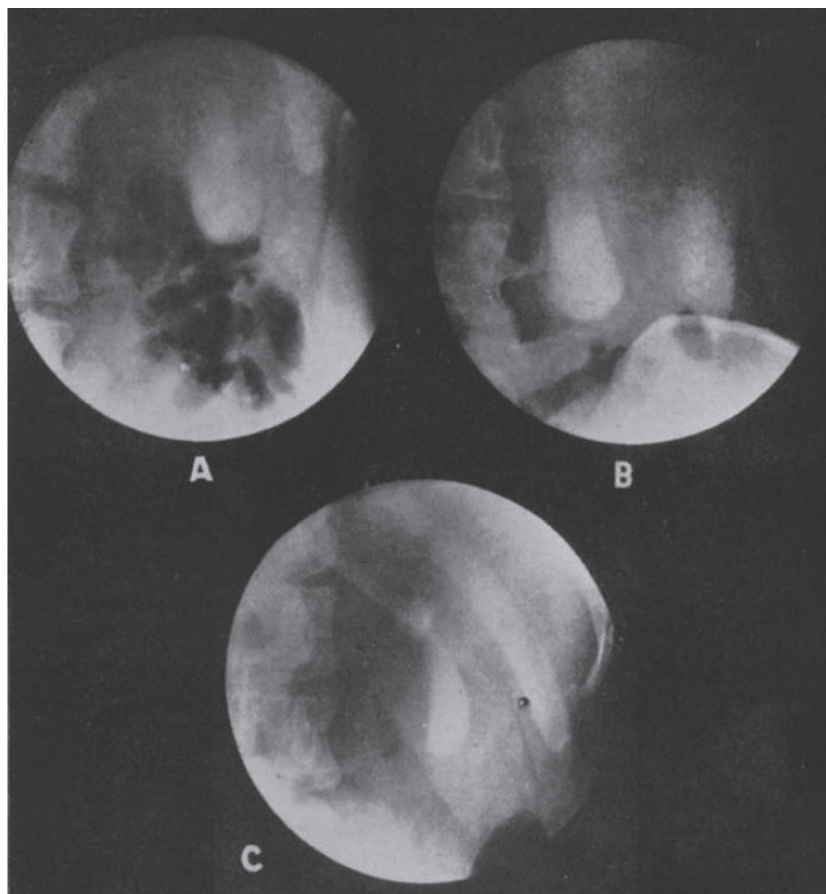


図 9. 造影剤の経口投与による正常胆嚢造影像。A. 投与 15 時間後、B. 19 時間後、C. 23 時間後。[出典: 図 2 に同じ]



は、フェノール四塩化フタレインが肝機能測定に有用とする論文を公表していました。予備実験では、フェノール四ヨウ化フタレインは四ヨウ化フェノール化合物と同程度の濃い造影が得られました。実際、ナトリウム塩 2.5g でも正常胆嚢が良好に造影されました。

このことから、フェノール四ヨウ化フタレインは造影検査として有効で、胆嚢機能と同時に肝機能も検査できることが分かりました [15]。この同時検査法では、投与量を 40mg/kg としました。他の肝機能検査で使う試薬量はもっと少ないことから、この大量投与では従前のルチン検査よりも感度が高いと思われました。1925 年、我々がこの問題を研究しているとき、Rosenthal と White[3] が、プロモスルファレインによる肝機能検査を発表しました [3]。彼らの方法は 2mg/kg でした。

我々は、フェノール四ヨウ化フタレインの静注前に、コントロールとして 7~8cc の血液を採血しました。その後は、30 分、60 分後に採血しました。それぞれ遠心分離で血清を分離し、10% 水酸化ナトリウムを加えました。Rosenthal の方法に従って、比較器を使用して血清中に残存する色素量を求めました。正常値は、30 分後の残存量 10~12%、60 分後に 5% 以下と分かりました。我々のフェノール四ヨウ化フタレインを使用する方法では、この検査はたいへん正確で、手術適応の決定に非常に役立ちました。例えばフェノール四ヨウ化フタレインの検査を 100 例以上行なった中で、胆石に対する総胆管瘻、胆摘術の患者 3 名が死亡しました。1 例は黄疸があり、おそらく血中のビリルビンが試薬による血清の変色を増強したものと思われました。2 例目も黄疸があり、30 分の残存率 60% でした。胆摘術と広間膜の間膜内嚢胞切除術が行なわれましたが、死亡するような手術ではありませんでした。3 例目は、黄疸はありませんでしたが、30 分の残存率 90% でした。術後では胆石に加えて十二指腸潰瘍が発見されました。胃小腸吻合術と胆摘術を施行しました。

この期間中、胆摘による死亡は他にありませんでした。3 例の死亡はいずれも肝機能検査で高度の色素残存があり、我々はフェノール四ヨウ化フタレインの高度残存例の手術にはきわめて慎重になりました。この時、ブドウ糖、輸血、低栄養の補正が色素うっ滞の低減に有効であることが分かりました。有意のうっ滞がある場合は、手術を中止するか、最小限の手術にとどめるべきであるという結論に達しました。黄疸のない慢性胆嚢炎患者の平均値は 27% でした。当時、ウイルス性肝炎 (当時はカタル性黄疸と言っていました) の患者が 1 人だけありましたが、30 分値が 90% で、現在ではこの疾患にしばしば認められることが知られている高度の肝障害を確認できました。黄疸が明らかに血中色素の着色を増強していることは確かですが、胆石による黄疸の患者の 30 分値は平均 55%、膵癌、肝癌に

よる黄疸では 25% であることを考えると、この測定値には意義があるものと考えられます。

我々は、胆嚢疾患の 30 分値は 85% で正常より増加していました。また病期期間が長いほど高値でした。しかし、黄疸を伴わない高値例は、必ずしも肝臓が造影に十分な色素を排泄できないことを示すものではないことも分かりました。30 分値 50~60% の例で、正常胆嚢影像が得られる症例が数多くありました。しかし、胆嚢が正常でも、高度の肝機能は胆嚢造影に必要な色素排泄を阻害すると考えました。初期の段階から、原因は何であれ黄疸があると胆嚢が造影されないことに気付いていました。Fried & Whitaker[16] は、イヌにおける四ヨウ化フェノールフタレインの実験で、かなりの肝障害がない限り正常胆嚢の陰影が得られるとして、我々の印象を裏付けました。

## X 線陰影の評価

最初の胆嚢造影に成功した直後、我々は胆嚢陰影の評価には多くの解決すべき問題があると考えて、ワシントン大学医学部と Barnes 病院放射線科部長の Dr. Sherwood Moore を共同研究者として招きました。医学文献では、胆嚢壁に蠕動運動を起こすだけの強力な筋力があるかという点について、いろいろ議論がありました。実際、正常胆嚢は、脂肪を含む食事後の数時間でかなり収縮するのが普通でした (図 10)。この特性はもちろん、疾患の問題というより胆汁排泄機構に関わる問題でした。

我々は、筋収縮と考えられる変形を描出しようと様々な小実験を行ないましたが、胆嚢に蠕動波は観察されませんでした。胆嚢の縮小は、筋層の緩徐な収縮によるものと思われました (図 11)。

我々は初期に、胆嚢陰影の欠損は胆嚢疾患を示唆するものであると考えました。最初の造影に成功するまで、正常あるいはほぼ正常の胆嚢は造影されるものと考えていました。我々が直面し、Dr. Moore が詳細に研究した問題の一つが、淡い陰影の解釈でした。我々の考えは現在と同じく、胆嚢壁の軽度の異常を反映しているとするものでした。胆石による充盈欠損は自明のことと、初めて所見を見る前から予期していました。

特に解釈が難しく最も誤解の原因となったのが、変形陰影です。若い女性の正常胆嚢が著しく変形しているのを見た時の無念をいつも思い出します (図 12)。我々はこれを胆嚢周囲炎と考えましたが、右上腹部から右傍臍部痛に対して手術したところ、胆嚢は完全に正常で、症状の原因は盲腸後虫垂でした。X 線写真を撮影する際の圧力によって胆嚢が屈曲する具体例を見てからは、この誤診を払拭することができました。

研究の初期から我々は、正常胆嚢の造影は、異常像 (すなわち造影欠損) と同等の診断的価値があることを知っ

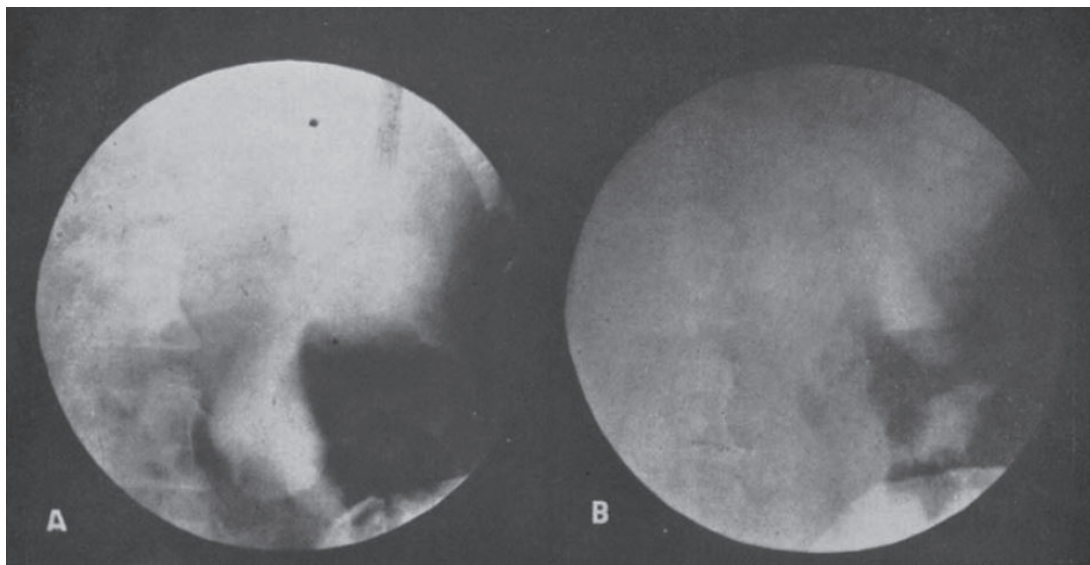


図 10. 脂肪食の影響. A. フェノールフタレイン静注後の正常胆嚢造影像. B. クリーム 1/2 パイント [訳注：約 250cc], 卵黄 3 個摂取 1 時間後. [出典：図 2 に同じ]

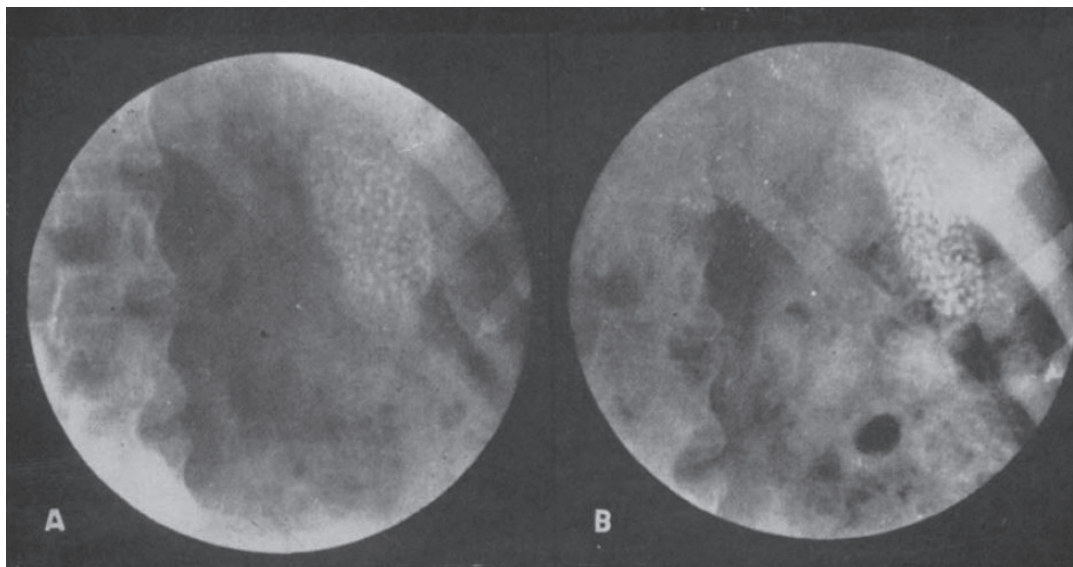


図 11. 胆石症例. 胆嚢の緊張に変化が見られる. A. 弛緩期, B. 緊張期. [出典：図 2 に同じ]



図 12. 慢性虫垂炎に対する手術時, 胆嚢は正常で下垂性であった. 胆嚢造影で認められた所見は, 明らかに胆嚢自体が屈曲したもので, 癒着によるものではなかった. [出典：図 2 に同じ]



図 13. 右多発腎結石. 正常胆嚢. 左矢印は腎結石は胆石と考えられていた. 右矢印は腎盂結石 [出典：図 2 に同じ]



ていました。図 13 は、無症候性腎結石の患者ですが、胆石と考えられる不透過陰影があったため、胆摘術（あるいは開腹術）が予定されていました。図 14 は、同じく胆嚢造影が有用で我々が喜びとして症例です。この患者は、胆嚢疾患に典型的な右上腹部痛の発作がありました。しかし胆嚢造影は正常でした。詳しく問診したところ、患者はチョコレートにアレルギーがあり、チョコレートキャンデーを食べた後に 3 回の発作を起こしたことが分かりました。胆嚢陰影を強調するために、腹臥位から立位にかえて撮影する方法を使用した

ことはありませんが、図 15 は我々の胆嚢の教科書からとったもので、Dr. Moore が考えた方法です。

我々は、様々な医学会で胆嚢陰影の発表を行ないましたが、すぐに Dr. Moore に放射線学会で発表してもらいました。妙なことに、胆嚢造影は放射線科医には他科ほど受け入れられませんでした。おそらく、間接法や壁肥厚による胆嚢疾患の診断基準がちょうど進歩していたためでしょう。Dr. Moore の言う放射線学会での冷たい受け止め方には興味深いものがありました [17]。ある学会では、会場の 1 人が立ち上がって、胆嚢造影

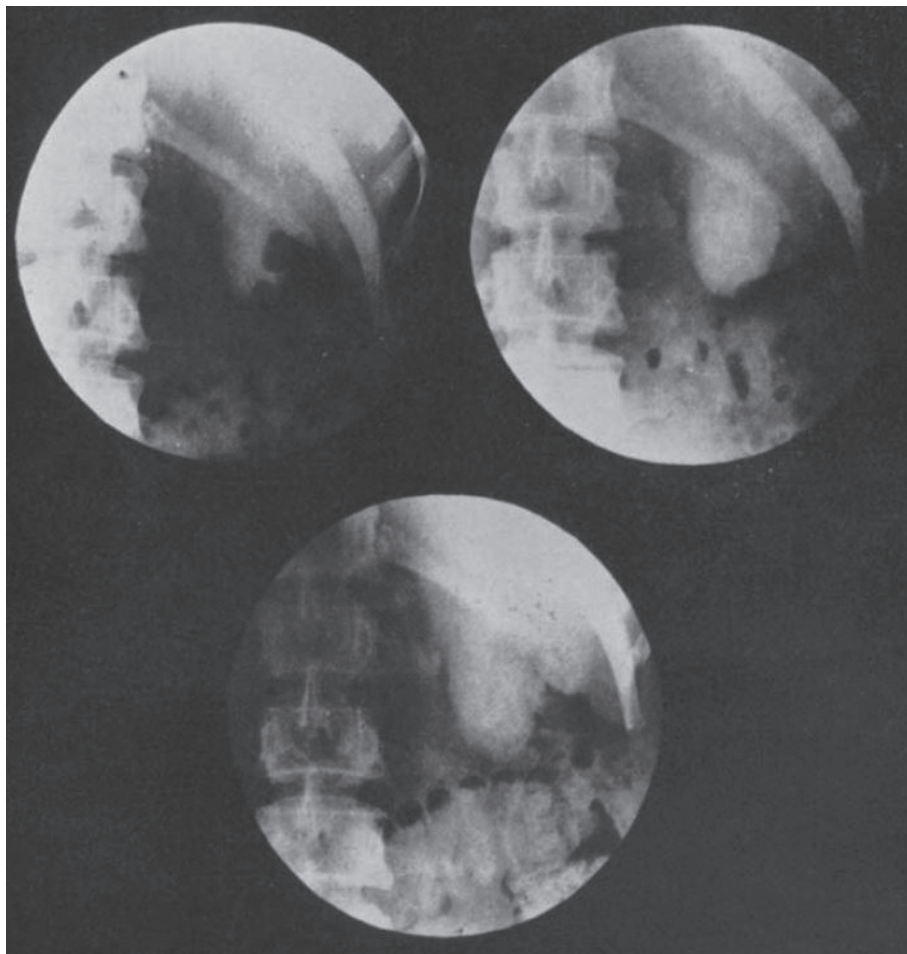


図 14. 正常胆嚢造影。胆嚢炎と診断されていたが、チョコレートに対する腸管アレルギーによる症状と判明した。[出典：図 2 に同じ]

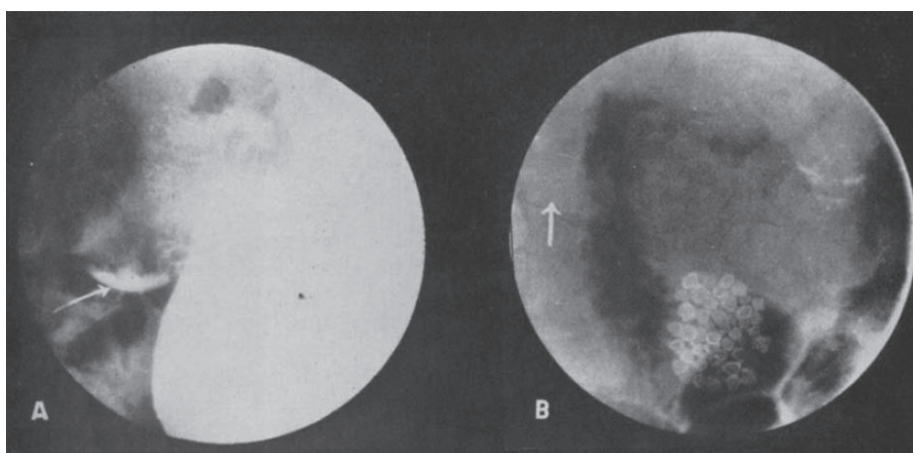


図 15. 多発胆石。A. 立位、B. 腹臥位。矢印はおそらく総胆管内の小結石。Dr. Moore は初期から、胆石の発見には体位の変換が有用であることを指摘している。[出典：図 2 に同じ]

は無価値であり、造影剤を静注するものは「刑務所送り」だと批判したそうです。また別の学会では、ある人が「胆汁と胆嚢の診断」という発表について非難し、Dr. Mooreによると公の場で聞いたことがないほど悪意に満ちた非難だったそうです。私はこのような事例を、放射線科医が我々の手法に関心を払わなかったということを示すためにお話しているわけではありません。私の最も良き友人は常に放射線科医でした。私がこれをお話する理由は唯一つ、このような事はどこにでもあるもので、価値あるものと無価値なものを選び分ける手助けとなる健全なものであるということをお伝えすることです。

Dr. Moore にはいろいろ御厚情をいただきましたが、ひとつ特に申し上げたいことがあります。四ヨウ化フェノールフタレインナトリウムの静注を開始してまもなく、Dr. Lous Aitken を注射をする助手として派遣していただいたことです。これで私は研究にさく時間をあげることができ、ルチーンワークから開放されました。最近、Dr. Aitken は当時の経験について話してくれました [18]。彼は多くの小さな副作用に遭遇しましたが、ショックのような重症は稀だったそうです。当時説明しがたい、奇妙な症例がありました。患者は非常に神経質で、過呼吸につづいて手足痙攣、顎固縮を来し

ました。造影剤の副作用と考えましたが、このようなものは他にありませんでした。我々は、既に知られていた副作用の長いリストにこれを追加しようとしたましたが、Dr. Aitken は、患者が潰瘍症状に対して大量のアルカリ (炭酸シトロン) を服用しており、そのアルカローシスによるテタニーであることを発見しました。

静注時の静脈痙攣を防ぐため、Dr. Aitken は点滴セットのゴムチューブを使って静注するようになりました。これは、血管外漏出の危険をほぼ解消した点で大きな進歩でした。血管外漏出は気付かずにいると重篤な副作用を来しますが、通常は非常に痛いので起こればすぐに分かりました。

経口および経静脈性胆嚢造影の副作用

本学会のベテラン会員の皆様は良く御存知の通り、胆嚢造影に使用するハロゲン化フェノールフタレイン化合物の副作用は高頻度で、時に重症です。おそらく最も多くかつ重篤なのは、四臭化フェノールフタレインカルシウムの経静脈性投与でした。これは不溶性で 300～350cc の蒸留水に溶解する必要がありました。臭素製剤とヨウ素製剤の副作用はおよそ同程度でしたから、水の中の熱源物質が副作用の一因と思われました。我々は初期に、フェノールフタレイン基によるもので、臭素やヨウ素によるものではないことを発見しました。理解できない大きな問題として、このような副作用が頻繁かつ重篤であるにも関わらず、致死例が事実上無かったことです。例えば、造影剤を投与した 2～3,000 例中、死亡は 1 例のみで、これもおそらく静注によるものではありませんでした。この患者は 48 歳女性で、嘔気、嘔吐、めまい、悪寒を伴うかなり強い副作用がありました。脈拍、血圧には変化ありませんでしたが、その日の夜、静注から約 24 時間後にショックで死亡しました。剖検は得られませんでした。冠動脈閉塞によく似た状態だったので、薬剤への反応よりもそちらの方が考えやすい状態でした。実際、文献的にも確実に胆嚢造影の造影剤静注による死亡例は 1 例しかありませんでした。この患者は、四ヨウ化フェノールフタレイン 5.5 g を投与されていましたが、これは我々の使用量よりもかなり大量です。

言うまでもなくこのような副作用は非常に厄介なもので、これを避けるべく様々な方法を試みました。表 2 に、初期 1,000 例の副作用を示します。これをまとめるに当たって、頭痛、めまい、軽度の嘔気、倦怠感、背部痛、蕁麻疹を 1 度の症状としました。高度の嘔気、嘔吐、悪寒、循環不全、高度の腹痛は 2 度に分類しました。1 度の症状が複数ある場合は、2 度としました。少数の例外を除き、患者は速やかに回復し、静注終了 3～5 時間後に概ね良好な状態となりました。表に示すように、副作用の頻度は経静脈法より経口法に多く見られましたが、症状は経静脈法の方が高度でした。幸い

表 2. 初期の胆嚢造影に使用した様々な造影剤の副作用

症状	症例数	%
四ヨウ化フェノールフタレイン (300 例)		
経静脈法		
副作用なし	96	46.9
1 度の副作用	75	36.6
2 度の副作用	34	16.5
合計	205	
経口法		
副作用なし	31	33.3
1 度の副作用	17	18.3
2 度の副作用	45	48.7
合計	93	
フェノール四ヨウ化フタレイン (初期の 487 例)		
経静脈法		
副作用なし	297	61.5
1 度の副作用	130	27.3
2 度の副作用	54	11.2
合計	481	
経口法		
副作用なし	3	50.0
1 度の副作用	2	33.3
2 度の副作用	1	16.6
合計	6	
フェノール四ヨウ化フタレイン (その後の 200 例)		
経静脈法		
副作用なし	136	68.0
1 度の副作用	51	25.5
2 度の副作用	13	6.5
合計	200	



なことに、血圧低下を伴う循環器系の副作用は、経静脈法の患者の5～8%にとどまりました。

我々の報告後まもなく、放射線科医の Dr. James Case は胆嚢造影を開始し、1,600 例以上施行した中で重症な副作用は 1 例だけであったというその経験はとても満足なものでした。彼によると、血圧低下をみる場合は、アドレナリンの筋注あるいは少量の静注で回復するとのことでした。我々は、数例の血圧低下を経験後、造影直前に数ミニム（訳注：minim = 1/60 dram = 約 3mg）を筋注するようにしました。血圧が急に下がったのでアドレナリン 2～3 ミニムを静注したところ、血圧が急上昇して 200 以上になり、強い頭痛を訴えた患者のことは忘れません。幸い若い患者でしたが、高齢だったらこのような血圧の急上昇が脳血管障害を引き起こしたかもしれません。この経験から、我々はアドレナリンを静注することはやめました。副作用の頻度は次第に減ったのは事実ですが、臭化物、ヨウ化物の経口投与、経静脈性投与いずれにおいても完全にはなりませんでした。

二連シリンジ（図 8）の利用により静注後の副作用は減少しました。これは主に、単に活栓を回して生理的食塩水に切替えて静脈をキープできることから静脈血栓を心配することなく造影剤を静注できるためです。

記録を見直すと、「切迫尿毒症」が禁忌となっています。今から思うとなぜこれを禁忌としたのか理解し難いのですが、非蛋白性尿素が高値の患者で高度副作用に遭遇したためだろうと思います。

## 手技の改良

胆嚢造影導入後 2～3 年間、10 以上の改良法を検討しました。その多くは今考えるとばかげたもので、当時既にそう思えたものもあります。またその一部については我々自身が提案したにも関わらず、実際には十分実行しなかったことについては自慢できたことではありません。造影後の脂肪食摂取は、すぐに割愛されたとは言え、他よりは論理的なものでした。もともとは、胆嚢の収縮能をみるためでした。脂肪食後も胆嚢が収縮しない場合は、胆嚢壁に筋層の機能不全をきたすような病変があることを示すものでした。しかしその後、造影剤の濃縮能の方が収縮能より重要であることが分かり、収縮性の観察は不要となりました。

経口投与における副作用を軽減するために、我々をふくめ多くの研究者がカプセルを様々な物質（サロール、フェニルサリチル酸、ケラチンなど）でコートして、胃内で急速に溶解して嘔気、嘔吐を防ぐことを考えました。残念ながら、このようなコーティングしたカプセルは消化管をしばしばそのまま通過してしまいました。これは明らかに造影を妨げるもので、誤診につながります。幸いにもこのような溶解しないカプセ

ルは X 線写真でわかります。そのような場合は、造影されなかったり造影が弱い場合は、検査を繰り返す必要があります。このカプセル溶解の失敗を避けるため、Levy と Aaron[19] は、重炭酸ナトリウムの粉末を入れ子にすることを推奨しました。これは、造影剤カプセルを被う重炭酸ナトリウムが、胃酸によって不溶性の酸被膜を形成することを防ぎ、胃内で溶けるようにするものです。我々はこれを試しませんでした。我々の下にいた Larimore の助言により [20]、一時期粉末寒天と重炭酸ナトリウムをカプセルに入れていました。これは実際にカプセルの不溶性を防止しましたが、これら 2 種類の物質を加えると十分な造影に必要な四ヨウ化フェノールフタレインを 4～5g とるために、より多くのカプセルを服用する必要が生じました。また別の報告では、四ヨウ化フェノールフタレインナトリウム 3～4g を小さなすり鉢で小麦クリームを良く混合すると、造影剤が完全に吸収されるので少量の投与量で済むということでした。

Fantus[21] は、造影剤をコロイド状にすることで、嘔気、嘔吐を防ぎ、吸収不良もなくすることができたとしています。彼は、四ヨウ化フェノールフタレインナトリウムに変色するまで二酸化炭素を通したり、懸濁液になるまで炭酸水を加えました。懸濁液の安定化には稀釈したトラガカントゴムが必要でした。この白い懸濁液は一般的な粉末のような不快な味はありませんでした。我々はこの方法を試みて Fantus が正しいことを確認しましたが、ルチーン検査にはやや煩雑なので中止しました。

何回か経直腸投与も行ないましたが、強いしぼり腹、下痢が起きました。理由はわかりませんが、四ヨウ化フェノールフタレインナトリウムの稀釈溶液をウサギに皮下注射したことがあります。局所刺激反応が起こるのは確実ですから、今考えてみるとなぜこのような時間の無駄をしたのか理解不能です。おそらく、経口法、経静脈法の副作用に悩まされ、解決法を求めて解決法を求めたのだらうと思います。おもしろいことに、この方法でもウサギの胆嚢が造影されましたが、ヒトでは試しませんでした。

副作用が全くあるいはほとんど無い新しい薬剤が登場するまで、数多くの物質が造影剤として提案、報告されてきました。Sabatini & Milani[22] は、検査前に長期間絶食させると臭化ナトリウム、臭化ストロンチウムで造影が得られることを報告しました。我々もこれを試したところ驚くべきことにその通りでしたが、陰影濃度は不十分でした。

## 謝辞

ワシントン大学放射線科 Dr. Wendell Scott には、私が初期の実験を記録していた古いノートを発見し、実験に使用した物質のたくさんのボトルを見つけていただいたことに感謝します。彼はこれを Mallinckrodt Institute の展示用に集めてくれました。ワシントン大学放射線科教授 Dr. Hugh Wilson は、この展示の一部から本稿の準備に使用した資料を送っていただいたことに感謝します。Mr. Edward Mallinckrodt には、1931 年に完成してワシントン大学に寄贈された Edward Mallinckrodt Institute of Radiology に感謝します。胆嚢造影の開発が、Mallinckrodt 氏が素晴らしい施設をの医学とセントルイス市民に寄贈された理由のひとつと考えています。

## 【参考文献】

1. ABEL, J. J., AND ROWNTREE, L. G.: On the Pharmacological Action of Some Phthaleins and Their Derivatives, with Special Reference to Their Behavior as Purgatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 1: 231-264, August 1909.
2. ROUS, P., AND MCMASTER, P. D.: The Concentrating Activity of the Gallbladder. *J. Exper. Med.* 34: 47-73, July 1921.
3. ROSENTHAL, S. M., AND WHITE, E. C.: Clinical Application of the Bromsulphalein Test for Hepatic Function. *J.A.M.A.* 84: 1112-1114, April 11, 1925.
4. COLE, L. G.: Roentgenographic Diagnosis of Gall Stones and Cholecystitis. *Surg., Gynec. & Obst.* 18: 218-227, February 1914.
5. GEORGE, A. W., AND LEONARD, R. D.: Roentgen Diagnosis of a Pathological Gallbladder. *Am. J. Roentgenol.* 4: 321-335, July 1917.
6. BOYDEN, E. A.: The Gallbladder in the Cat. *Anat. Rec.* 24: 388, 1922-23; Effects of Natural Foods on the Distension of the Gallbladder, with a Note on the Change in the Pattern of the Mucosa as It Passes from Distension to Collapse. *Anat. Rec.* 30: 333, 1925.
7. COLE, W. H.: Relation of Gastric Content to the Physiology of the Common Duct Sphincter. *Am. J. Physiol.* 72: 39-42, March 1925.
8. GRAHAM, E. A., AND COLE, W. H.: Roentgenologic Examination of the Gallbladder; New Method Utilizing Intravenous Injection of Tetrabromphenolphthalein. *J.A.M.A.* 82: 613-614, Feb. 23, 1924.
9. GRAHAM, E. A., COLE, W. H., AND COPHER, G. H.: Visualizing of the Gallbladder by the Sodium Salt of Tetrabromphenolphthalein. *J.A.M.A.* 82: 1777-1778, May 31, 1924.
10. WHITAKER, L. R., AND MILLIKEN, G.: Comparison of Sodium Tetrabromphenolphthalein with Sodium Tetraiodophenolphthalein in Gall-Bladder Radiography. *Surg., Gynec. & Obst.* 40: 17-23, January 1925.
11. GRAHAM, E. A., COLE, W. H., AND COPHER, G. H.: Cholecystography: An Experimental and Clinical Study. *J.A.M.A.* 84: 14-16, Jan. 3, 1925.
12. GRAHAM, E. A., AND OTHERS: Cholecystography; Oral Administration of Sodium Tetraiodophenolphthalein. *J.A.M.A.* 85: 953-955, Sept. 26, 1925.
13. MENEES, T. O., AND ROBINSON, H. C.: Oral Administration of Tetraiodophenolphthalein for Cholecystography. *Radiology* 5: 211-214, September 1925.
14. ROWNTREE, L. G., HURWITZ, S. H., AND BLOOMFIELD, A. L.: Experimental and Clinical Study of the Value of Phenoltetrachlorophthalein as a Test for Liver Function. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 24: 327-342, November 1913.
15. GRAHAM, E. A., COLE, W. H., COPHER, G. H., AND MOORE, S.: Simultaneous Cholecystography and Tests of Hepatic and Renal Functions by Single New Substance, Sodium Phenoltetraiodophthalein; Preliminary Report. *J.A.M.A.* 86: 467-468, Feb. 13, 1926.
16. COLE, W. H., COPHER, G. H., AND GRAHAM, E. A.: Simultaneous Cholecystography and Determination of Hepatic Function. *J.A.M.A.* 90: 1111-1113, April 7, 1928.
17. FRIED, B. M., AND WHITAKER, L. R.: The Effect of Liver Damage on Cholecystography in Dogs by the Use of Sodium Tetraiodophenolphthalein. *Arch. Int. Med.* 37: 388-397, March 1926.
18. MOORE, S.: Personal communication.
19. AITKEN, L.: Personal communication.
20. LEVYN, L., AND AARON, A. H.: Cholecystography by the Oral Method. *Radiology* 6: 204-212, March 1926.
21. LARIMORE, J. W.: Quoted by Graham *et al.* [In] Diseases of the Gall Bladder and Bile Ducts. Philadelphia, Lea and Febiger, 1928.
22. FANTUS, B.: Peroral Administration of Colloidal Contrast Medium in Cholecystography. *J.A.M.A.* 89: 182-187, July 16, 1927.
23. SABATINI, G., AND MILANI, E.: Radiologic Visibility of the Gallbladder after Administration of Alkaline Bromides by Mouth. *Internat. M. Digest.* 7: 259, 1925.