

新しい胆囊造影剤

Ein neues Röntgenkontrastmittel der Gallenblase

Dohrn M*, Diedrich P*. Dtsch Med Wochenschr 66:1133-34, 1940

X線写真による胆囊描出の問題は、1926年にGrahamが解決した。Grahamが使用した造影剤は、四ヨウ化フェノールフタレンであった。これは、これまでのところ唯一の胆囊造影剤であり、造影能、耐容性について十分に要求を充たしていると考えることもできよう。しかし一方で、この製剤にはなおいくつかの欠点があり、これについてはvon Bergmannがその「機能病理学」で次のように述べている。「フェノールフタレンよりも無害な肝指向性造影剤が、そのうち発見されるであろう」

このような点から、より耐容性の高い胆囊造影剤を開発することは有望なことと思われた。腎孟造影用の造影剤を開発し、Uroselectan Bを発見した場合とは異なる原理に基づいて設計する必要があることは明らかであった。Uroselectan B、その他の腎孟造影剤の経静脈的に投与では、全般的な生理学的安全性に加えて、その塩の高水溶性が主な要求事項であったが、今回の問題については肝、胆囊に害を与えること無く通過することが要件となる。このような肝指向性物質には、胆汁酸自体と同様な水溶性が必要である。

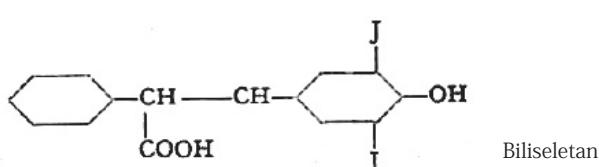
我々は、ヨウ素を導入することによって造影剤とした肝指向性物質を開発、検討した。最初の困難は、実験動物のX線撮影による物質の評価で、ヨウ化物質を投与しても胆囊陰影はほとんどつらなかった。もう一つの問題は、造影剤投与からX線撮影までの時間が不確実なことであった。このため、このような方法によるヨード物質の試験は中止した。より良い方法として、胆汁瘻を造設した動物で使い、排泄胆汁中のヨウ素を定量的に求める方法を採用した（この実験は我々の研究室のDr. Junkmannが行なった）。この実験を通じて、ヨウ素の導入により肝指向性物質の性質が基本的に変化することがあり、中には胆汁中に全くあるいはほとんど排泄されなくなるもの、ヨウ素導入前にはなかった毒性を現すものもあった。毒性が発現した典型例は、ヨウ化胆汁酸であった。

特徴的なことは、このようなヨウ素化による物質の

ふるまいの変化に規則性がないことで、尿排泄物質にヨウ素を導入すると胆汁に排泄されたり、僅かな構造の変化によって胆汁排泄物質が尿排泄物質に変化した。しかし様々な物質の溶解性には手がかりがあり、一般に溶解度が低いほど胆汁中に、溶解度が高いほど尿中に排泄される。従って分子の大きさが一定の役割を果たしているものと思われた。

我々の目的は、経口四ヨウ化フェノールフタレンよりも耐容性が高く、X線陰影が濃い経口造影剤を求めるにあたため、実験はすべて経口投与で行なった。我々は、数多くの合成物質から研究に基づいて β -(4-oxy-3,5-diiodo-phenyl)- α -phenylpropionic acid (Biliseletan) が全ての条件を満たす物質とした。これにより、従来経静脈法によってのみ得られたような、確実な経口造影が得られる。

我々の実験結果の実際的評価については、臨床応用とその結果に委ねるものである。



* Das Hauptlaboratorium der Schering A-G., Berlin (シェーリング中央研究所)

胆囊の経口造影の問題について

Zur Frage der perorale Darstellung der Gallenblase

Kleiber N¹. Dtsch Med Wochenschr 66:1134-35, 1940

胆囊の経口X線造影の試みは新しいものではない。Grahamによる胆囊造影の試みの直後から、四ヨウ化フェノールフタレインの経口投与が行なわれている。実際に有用な画像が得られたが、間もなく造影剤に信頼性が欠けることが明らかとなった。四ヨウ化フェノールフタレインは強力な下剤として知られている。しばしば十分量の造影剤が血中に到達する前に、下痢によってその大部分が腸管から排泄されてしまう。

従って、経静脈性胆囊造影では胆囊の造影欠損が胆囊管閉塞の確実な所見であるとされるが、経口造影により胆囊が描出されない場合は診断的に為す術がない。

1930年、我々は初めて胆囊造影の所見を報告し、過去10年この領域における我々の豊富な経験から、当時言っていたことを証明してきた。

1927年、Pribramは、信頼性の高い経口造影剤を求めて、ヨウ素化したAtophan²を発明し、これはBiloptinの名称で我々に提供された。この造影剤は、当初すべての期待に応えるものと思われた。確実な造影が得られ、患者の耐容性も良好と思えた。しかし残念ながら、実験的研究の結果、大量投与すると肝障害を引き起こし、限局性肝壊死の原因ともなることが明らかとなった。またしばしば、尿中に顆粒円柱、尿酸円柱が出現し、この薬剤は放棄せざるをえなくなった。1936年、Pribram³は、また別のヨード含有キノリン誘導体を試みた。これも良好、確実な造影が得られたが、技術的な理由から実用に至らなかった。

我々は、Schering社のDr. Dohrnと密接な関係があつたことから、過去数年間経口胆囊造影の造影剤を求めてきたが、遂にフェニールプロピオン酸製剤を発見し、現在これはBiliselectanの名称で上市されている。

Biliselectanの化学構造の詳細については、Dr. Dohrnの論文に譲り、ここでは臨床経験に限って報告する。

これまで我々はBiliselectanにより55例の胆囊造影を施行した。最初の1例からその著しい鮮明な陰影に驚嘆するものであった。四ヨウ化フェノールフタレインによる経静脈性造影になんら劣るものではなかった。

胆囊陰影が得られなかつた25例では、四ヨウ化フェノールフタレインの経静脈性投与と比較した。全例において、経静脈法でも胆囊は描出されなかつた。25例中24例で手術が行なわれ、胆囊管閉塞が手術で確認

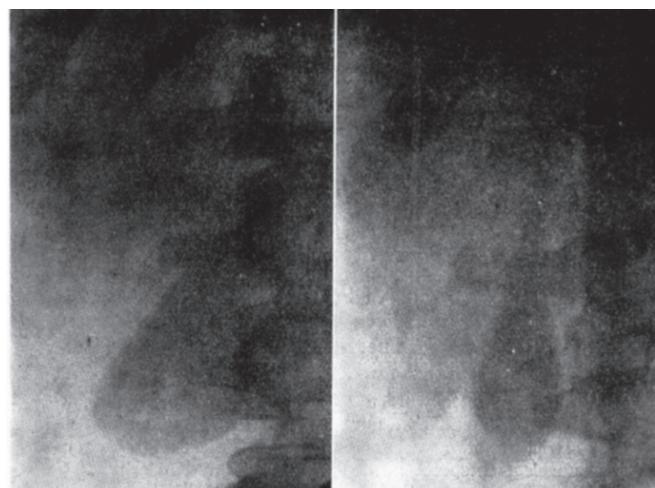


図1

図2

された。全例が胆石で、大部分に胆囊管あるいは胆囊頸部の閉塞が見られた。我々は10年前⁴、胆囊造影の最大の意義は陰影欠損であり、これは胆囊管閉塞の確実な所見であると指摘していることから、今回の所見は非常に重要であった。

我々の経験では、胆囊が良好に造影されても、決して胆石を否定する所見ではない。造影胆囊と誤認されるような胆囊壁の明らかな石灰化を示す例を除き、胆囊が均一に造影されても典型的な重篤な症状から手術に踏みきり、胆石発見された例が数例ある。

X線撮影条件については、我々の経験では最適な撮影時間は、投与後16, 17, 18時間であった。Biliselectanの経口投与にあたっても経静脈法と同じように、術前の胆囊収縮が重要と考え、造影1/4時間前に下垂体後葉製剤を筋注している。検査当日は良い下剤の投与が必要で、検査前16時間は液状物のみ摂取可とする(紅茶200~300mlあるいはツビーバック[訳注: Zwieback, ラスク菓子]2個まで)。

Biliselectanはガラス容器に3g入っており、これをミルクその他の飲料に溶かして数回に分けて服用する。顆粒は噛んではならない。服用後48時間、尿中には造影剤、アルブミン、その他の異常な要素は検出されない。これは動物実験の血管でも同様である。

Biliselectan投与後の副作用は経験していない。

結論として、Biliselectanは完全、無害で、耐容性の高い経口胆囊造影剤であり、四ヨウ化フェノールフタレインによる経静脈性造影に劣らない胆囊造影が得られる。

¹ Chir. Abt. des St. Hildegard-Krankenhauses in Berlin (聖ヒルデガルト病院外科)

² キノリン系の痛風治療薬、鎮痛薬cincophenの商品名。

³ Münch Med Wochenschr 45:1838, 1936

⁴ Deutch Zeit Chirug. 3/5:222, 1930