

# 胆道造影

## Cholegraphy

Oeser H, Frommhold W\*. *Acta Radiol* 43:355-68,1955

胆嚢造影の歴史は、胆嚢、胆道の造影剤の歴史である。1924, Graham & Cole[10] の先駆的な業績以来、いずれの造影剤も肝指向性担体物質にヨウ素を結合させたものであった。担体物質の化学的、薬学的性質が、副作用の程度、投与法、造影のタイミングを、ひいては検査法の質を左右する。

胆嚢、胆道系造影剤の発展は、歴史的に 4 期に分けて考えられる。

第 1 期 (1924 ~ 40) は、四ヨウ化フェノールフタレインナトリウムに代表され、薬剤を静注する必要があり、非常にしばしば強い副作用 (嘔気、嘔吐など) を伴った。

第 2 期は、1940 年に Dohrn & Diedrich[5] が経口胆嚢造影剤として Biliselectan (米国では Priodax) の名称で  $\beta$ -(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)- $\alpha$ -phenylpropionic acid を導入した時期である。多くの製品が世界中で使われている。その有利性から、以前に使われていたヨウ素担体としての危険なフェノールフタレイン系は急速にこれに置き換わった。

第 3 期 (1952 年 ~) は、造影剤への 3 個のヨウ素原子導入に特徴付けられる。これによりヨウ素含有率は、Biliselectan の約 52% から Telepaque, Treidax, Triodan では約 66% に増加した [7-15,18,19]。これとともに X 線陰影の濃度が上昇し、その結果 X 線透過性結石の描出が良好になった。

現在の第 4 期 (1953 年) は、Langecker, Harwart, Junkman による肝指向性物質 adipic-di-(3-carboxy-2,4,6-triiodoanilide) の導入に始まった。この物質の中性塩は直ちに水に溶けるが、経口投与するとほとんど吸収されない。40% 溶液をウサギに 1 滴点眼しても刺激性はない。20% 溶液は生理的食塩水とほぼ等張であり、静注に好適である。局所刺激や静脈痛は出現していない。経静脈性投与における毒性を、広範な動物実験 (図 1) で確認したところ、同強度の Biliselectan, Telepaque に比較して僅か 1/10 であった。

3 ヨウ素物質で、ヨウ素含有量 64.3% の Biligradin は、Biliselectan よりもかなり優位である。造影剤層の増加による濃度の上昇をグラフ 1 に示した。

Biligradin(CM1), Biliselectan(CM2) の均一な 20% 溶液をウェッジ状に厚さを変えて、X 線フィルムの黒化度を示した (グラフ 1)。フィルムの測光値では、ヨウ

素の増加により X 線吸収が増大するのみならず、厚い層におけるコントラストも非常に大きいことがわかる (グラフ 2a)。最大吸収部位の測光値 ( $S = \log I_0/I$ ) を 100% とすると、Biligradin による放射線減弱は、層が薄い場合でも大きいことがわかる (グラフ 2b)。これは、周囲の軟部組織や X 線透過性結石とのコントラストの増強に寄与する。

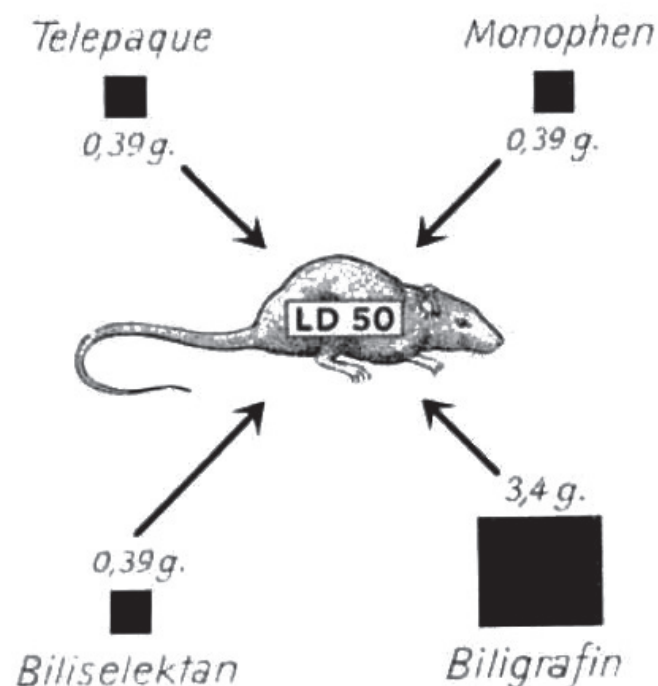
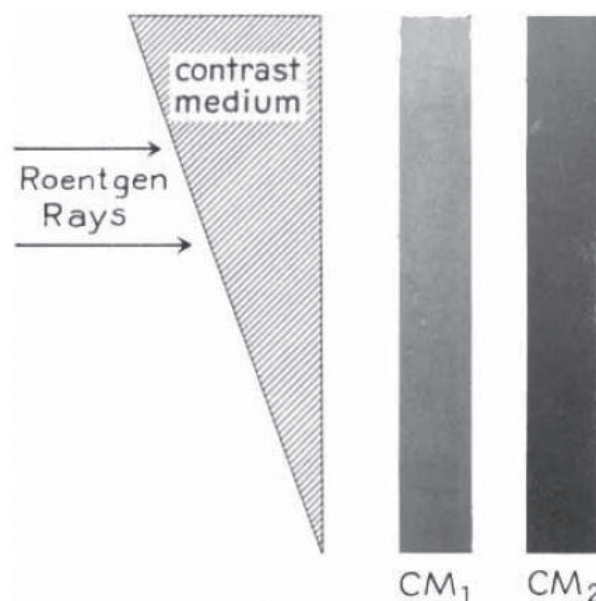
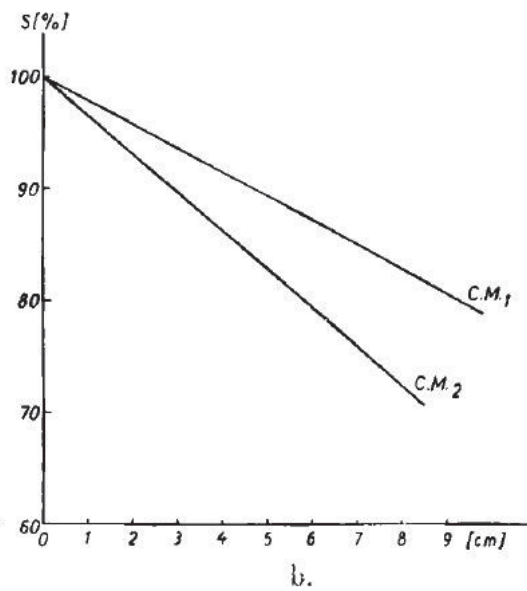
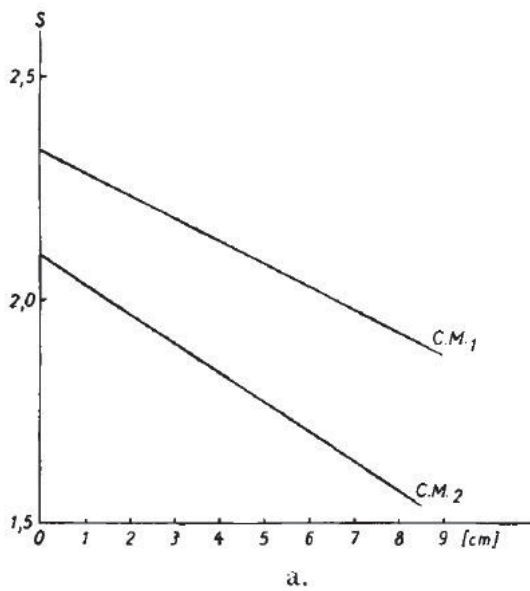


図 1. 様々な胆嚢造影剤の動物に経静脈投与した場合の毒性。数字はラットの LD50 (g/kg)。



グラフ 1: ウェッジ状に厚さが増大する場合のフィルム黒化度の違い。CM1: Biligradin, CM2: Biliselectan

\* The Roentgen Department (Director: Prof. Dr. H. Oeser), Free University of Berlin (ベルリン自由大学放射線科。主任: H. Oeser 教授)



グラフ2：グラフ1の測光値をプロットしたもの。

第2期、第3期を良く検討すると、臨床的効率性は上記の経口造影剤で既に達成されており、特に放射性 Biliselectan ( $^{131}\text{I}$ ) による研究 [13,14] でこの事は裏付けられている。

当初、経口投与は危険なフェノールフタレイン製剤の静注に比べて大きな進歩と思われた。しかし、吸収速度を予測できず、腸管内に不溶物残渣を見ることがかなり多かった。この現象は、Biliselectan では Telepaque などに比べて少ない (それでも 25% 程度あるが) [7,8,18,20]。このような残渣の存在は、患者が実際に服薬したことを示す証拠にはなるが、胆嚢が非造影あるいは造影が弱い場合に、その解釈は非常に難しいものとなる。

第2期、第3期の造影剤の排泄機序は非常に良く似

ており、大部分が腎から排泄され、ごく少量のみ便に排泄される (図2)。Biliselectan は、動物、ヒトにおいて投与48時間以内に60~80%が尿中に、20~40%が便に排泄される。グラフ3に、動物実験における胆汁中の造影剤濃度を示す。この値はヒトでもほぼ同じである。造影剤の腸肝循環もあるが、個々の症例におけるその程度は不明である。

胆汁中の濃度は低いので、大きな肝外経路は特殊な状況下で時に描出されるのみである。肝内胆管の造影はまったく不可能である。胆摘術後に胆道内遺残結石の疑いがある場合、放射線科医はこの問題に直面することになる。

3ヨウ素造影剤の排泄機序も、基本的に同じである。従ってその導入も、部分的な進歩に過ぎないといえよ

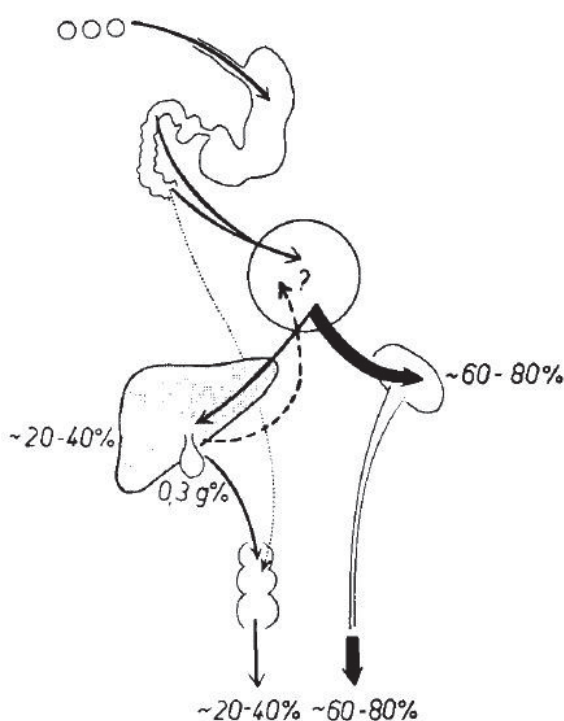


図2. Biliselectan の排泄経路。

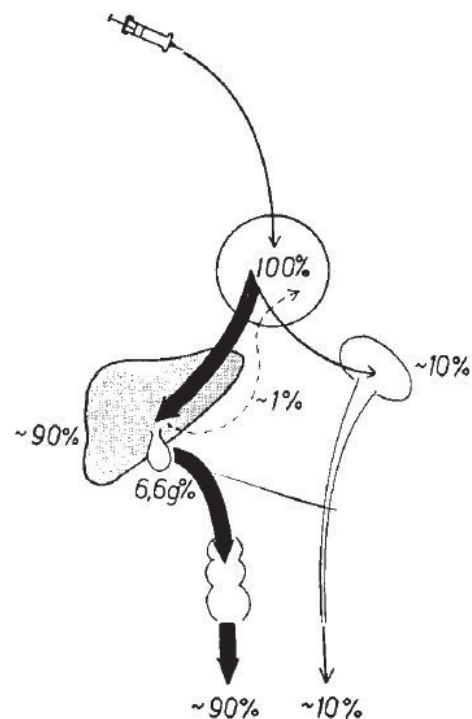
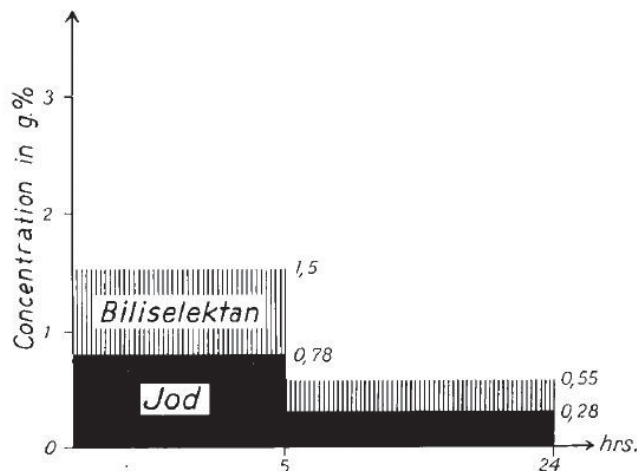
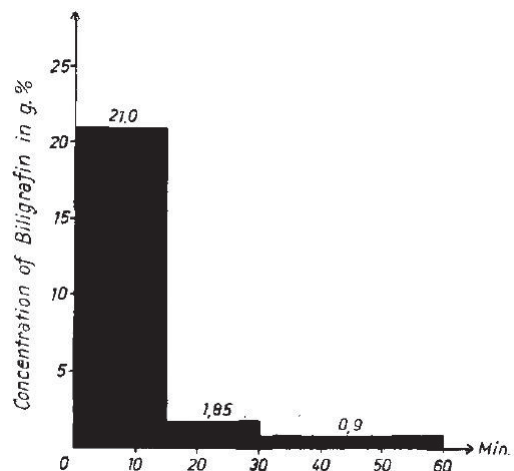


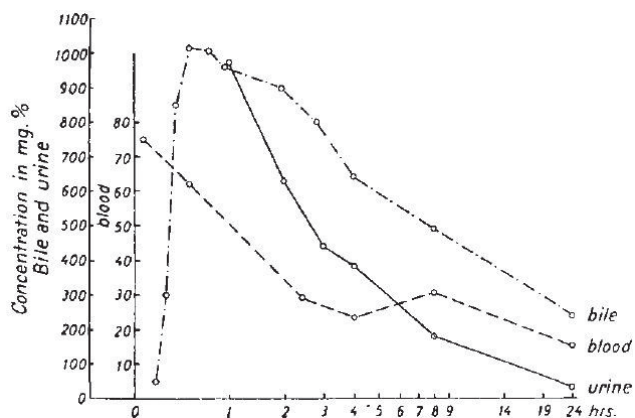
図3. Biligrafin の排泄経路



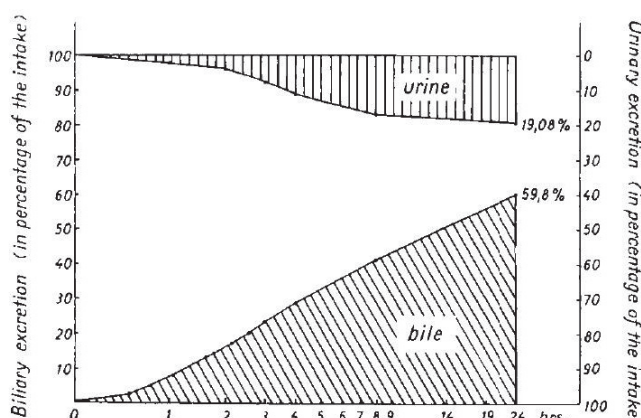
グラフ 3. 胆汁中の Biliselectan 濃度. ウサギ, 経口投与 1g/kg.



グラフ 4. 胆汁中の Biligrafin 濃度 (肝管). 経静脈性投与 1 時間後, ウサギ, 0.1g/kg.



グラフ 5. 症例 2 の Biligrafin 濃度. 胆摘後, Vater 乳頭の閉塞性胆石. 図 6a, b も参照.



グラフ 6. Biligrafin 投与後の排泄. グラフ 5 も参照.

う. 充盈した胆嚢の X 線写真上の描出はおそらく以前より良好であるが, Telepaque は Priodax よりも確実に胆嚢を造影できるとした Whitehouse & Martin[20], その他の研究者 [3,6,16] よりも我々のデータは控えめなものである. 我々は Biliselectan で陰性胆嚢であった症例を別の経口造影剤で慎重に再検査したところ, 通常は陰性のままであった. 陽性例として文献に掲載されている画像についても疑問がある. 成功率は症例の内容に大きく依存するからである. Priodax が Telepaque よりもやや良好とする他の報告 [12,17] でも, これが明らかである.

$^{131}\text{I}$  でラベルした Biliselectan の尿中計測値には大きな幅があり, 48 時間で 28~82% とされる [13]. 尿中, 血中の濃度にも大きな幅があり, 病的状態と機能的変動を区別することができない. 個々の症例における胆嚢非造影の原因はこのように考えることができる.

adipic-di-(3-carboxy-2,4,6-triiodoanilide) の排泄は, 他の既知の造影剤と基本的に異なる (図 3). その特徴は, 90% が肝から胆汁, 便に排泄され, 尿中排泄は 10% に過ぎないことである. 比較的重要性の少ない腸肝循環も無視する. ほぼ選択的な肝指向性の担体であることから, これまでにない胆汁濃度が得られる. イヌの実験では, 胆汁濃度は血漿濃度の 30~100 倍であ

る. ウサギにおける経静脈性投与でも, 胆汁濃度は Biliselectan の数倍であった (グラフ 4). Cook ら [4] は, 肝細胞からの能動的排泄によるものとしている. この造影剤としての優位性を決定する全く異なる排泄機序は, 臨床例で確認されている.

症例 1. 48 歳男性. 2 年前に胆摘術. 結石による総胆管閉塞に対して, 総胆管切開, 結石除去術施行. 総胆管露出時に, 20% Biligrafin 40ml を静注した. T チューブドレーンより, 造影 5 分後から各部位の胆汁を採取した. 造影 40 分後, 胆汁全量が採取できるように十二指腸側のチューブをクランプした. 手術終了時, 吸引ドレナージにより胆汁全量を採取した. 尿および血中濃度も測定した.

グラフ 5 に示す濃度曲線では, 造影後最初の 2 時間で著しい造影剤の高濃度が認められ, その後は比較的急速に低下している. 全体収支は, 以前の造影剤と大きく異なっている (グラフ 6). 造影 24 時間後, 全量の 59.8% が胆汁中に排泄され, 尿中には 19% 認められるのみである. 吸引ドレナージを行なっても少量の胆汁が十二指腸に流れたことを考えると (便には必ず胆汁が含まれていた), 少なくとも 75~85% が胆汁に排泄されることは明らかである.



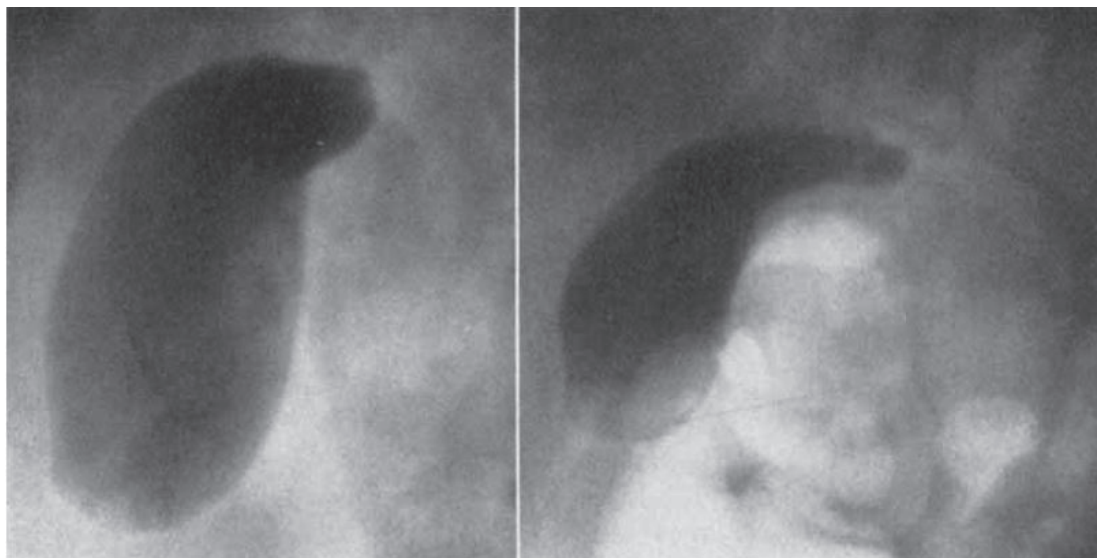


図4. Bilirubinによる正常胆嚢造影. (a) 左. Bilirubin 20ml 静注2時間後. (b) 右. 卵黄摂取30分後. 太い肝外胆管が認められる.

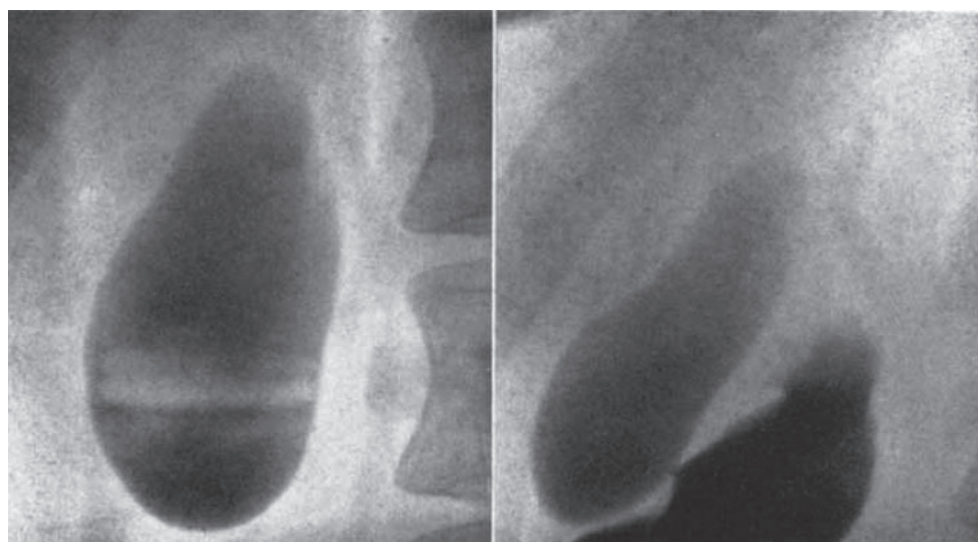


図5. 正常胆嚢造影. (a) 左. 造影剤の層形成. 立位. Bilirubin 20ml 投与2時間後. (b) 右. 卵黄とバリウム摂取30分後. 胆嚢機能は良好. 層形成は消失している.

この驚異的な数値は、放射性同位元素でラベルした Bilirubin による研究でも確認されている。投与 48 時間後に、70% が便中に検出され、尿中には 10～13% のみであった [1]。

我々は、胆汁瘻患者の研究が非常に価値が高いことを見いだした。Telepaque による胆嚢造影剤の評価において同じく排泄物の測定を用いるのであれば、同様の測定で便中の高 Telepaque 濃度が未吸収の薬剤によるものであることが否定されなければ、排泄機序として議論するべきではないと我々は考える。

我々は現在、約 1,000 例の Bilirubin 胆嚢造影を行なっている。これを最初に使用したのが我々であることから、ドイツ国外をふくめ他施設の経験を含めて言及することも妥当と考える。

Bilirubin (Schering 社) の標準投与量は、無色の 20% 溶液、20ml に、4g の有効成分を含む。特定の症例、特に胆摘後の症例については、最近我々は 40% 溶液 20ml を臨床試験に使用しており、標準量と同様の耐容

性がある。我々は、多くのドイツ国内の報告 [9] にもあるように、特に静注手技の点から、Bilirubin 20% の倍量使用 (40ml = 2 アンプル) よりも、Bilirubin 40% を使用する方が良いと考えている。

検査法は、基本的に一般的な方法と変わるところはない。

ルチーン検査では、静注約 2 時間後に胆嚢内が至適濃度に達する。多くの例では、この時点で肝外胆管がまだ見えている。胆嚢を刺激する適当な食餌を与えると (我々は卵黄 2 個を使用している)、胆嚢の機能状態の評価が可能である (図 4a, b)。しかし、立位で撮影するとしばしば胆嚢内で造影剤の層形成が見られ、細い明るい線が小さな浮遊結石のように見えることがある。この所見は、胆汁と流入する濃縮された Bilirubin の比重の差に依存する。この層形成を病的所見と解釈してはならない。これは胆嚢の収縮、すなわち卵黄食後に消失し (図 5a, b)、当然のことながら臥位撮影では認められない。

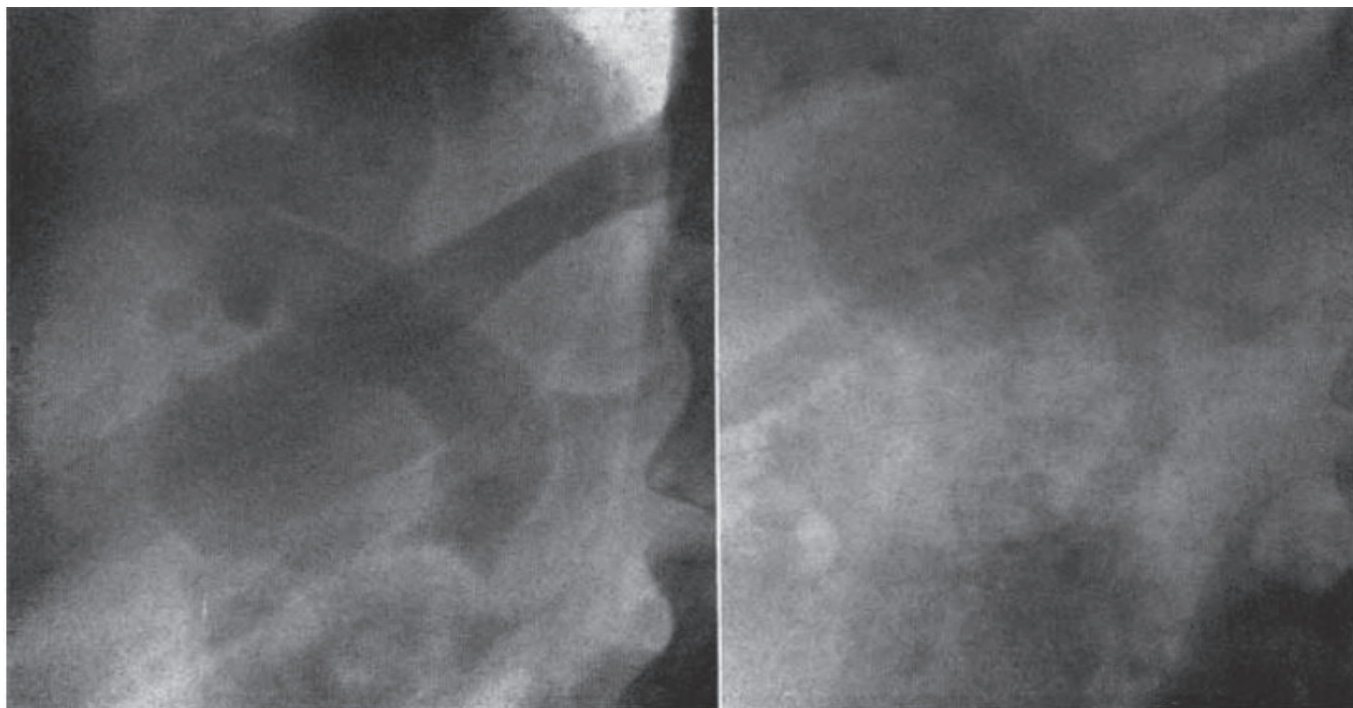


図 6. 症例 2. (a) 左. Biligrafin 40% 20ml 静注 80 分後. Vater 乳頭部の閉塞性結石, 胆道内の造影剤うっ滞が認められる. (b) 右. Biligrafin 40% 20ml 静注 40 分後. 胆摘術後 3 ヶ月. 胆汁の流れは正常に復している.

胆道系の描出には, Bucky 撮影台上で腹臥位の撮影が推奨される. 速やかに高濃度の造影剤が排泄されるため, Biligrafin 40% 20ml, あるいは Biligrafin 20% 40ml の投与後 10 分で, 太い胆管のリボン状の陰影が認められる. 胆管と脊椎の位置関係を見て体位を調整し, 10 分間隔で連続撮影する. 通常最も良いのは第 2 斜位である. 静注 40~90 分後に至適濃度が得られ, 肝内胆管が見えることもある. 胆摘後の胆汁の流れについても, 確実な所見が得られる.

これまで全く診断することができなかった総胆管を閉塞する X 線透過性結石も, 造影剤のうっ滞を伴う拡張した胆道と, 頭側に凸な明瞭な輪郭で診断することができる.

症例 2. 48 歳女性. 2 年前に胆摘. その後疝痛を繰り返している. 結石が認められなかったため, 数週間にわたって入院し保存的に治療していた. Biligrafin による胆道造影 (図 6a) にて, Vater 乳頭を閉塞するプラム大の結石が明瞭に認められた. 手術で確認し, 結石を除去した. 3 ヶ月後, 無症状. 確認の X 線写真で, 以前に拡張していた胆管は正常に復していた (図 6b).

胆管が完全に閉塞してなくとも, 疝痛の原因となる結石が発見されることがある.

症例 3. 32 歳女性. 1942 年以来胆道系の症状がある. 1947 年に施行した経口胆嚢造影剤では, 結石の所見はなかった. 1949 年に胆石が描出され, 1951 年に胆摘術を施行, 無症状であったが, 1953 年 6 月に疝痛, 嘔気が増強した. 黄疸は認めなかった. Biligrafin 40% 20ml による胆道造影

で, 総胆管内に多発結石が認められた (図 7).

胆嚢から小腸に排出される造影剤は非常に高濃度であるため, 静注 30~90 分後の撮影では, 常に十二指腸に造影剤が認められ, 粘膜の輪状ヒダが非常に明瞭に描出される. C-ループの形, 大きさを評価することができ (図 8), 十二指腸周囲癒着や腫瘍による十二指腸の偏位を知ることもできる.

Biligrafin が肝機能評価にも利用できるかについては, 更なる研究が必要である. Biliselectan でこれが不可能であるという事実 [13] があるからといって, Biligrafin でも複雑な肝胆道系の状態に関する情報が得られないということにはならない. ヨウ素原子を  $^{131}\text{I}$  でラベルした Biligrafin を使った研究が進められている. ウサギの実験では, 肝胆道系に異常があると, 腎排泄が約 10% 増加することが示されている. これを肝機能検査の基礎にすることができるかも知れない. しかし, 造影剤の 80% は輸送担体である血漿蛋白と結合していることから, 血清蛋白電気泳動の結果と対比する必要がある. 胆嚢の非造影は必ずしも肝胆道系の異常に起因するとは限らず, 個々の症例について血液蛋白の異常組成や障害の可能性を考慮する必要がある.

フェノールフタレインによる経静脈性胆嚢造影で常に大きな懸念であった副作用は, Biligrafin では事実上存在しない. これは, 基本的に投与法に依存している. ヨウ素を含む造影剤はいずれも, 5~20% で軽度の副作用が見られる. これはヨウ素ではなく造影剤の分子全体に対する過敏性と考えるべきで, 尿路造影と同じように軽度の悪心, 稀に嘔吐が見られる. Biligrafin は血圧低下を招くことがあることは留意すべきである.



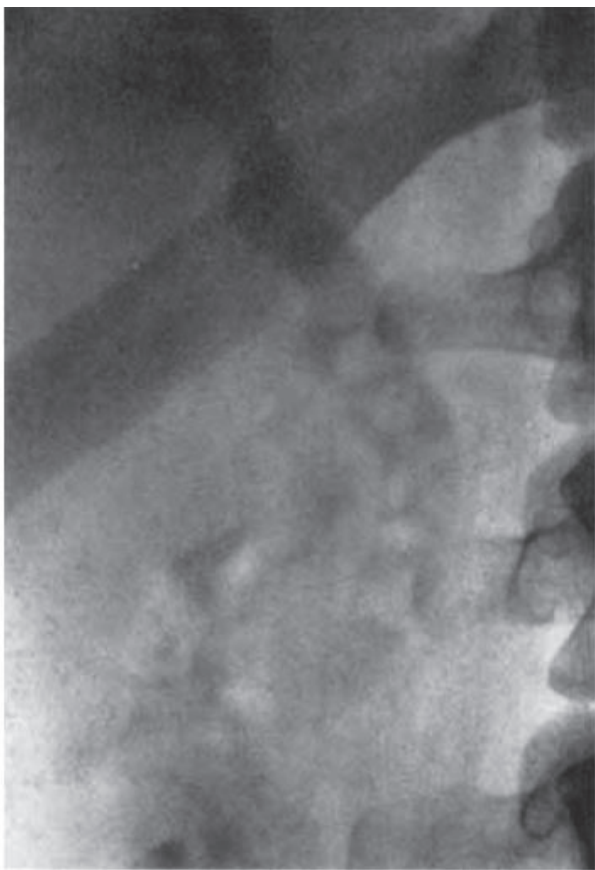


図 7. 症例 3. Biligradin 40% 20ml 静注 20 分後、総胆管内の多発結石.



図 8. Biligradin 40% 20ml 静注 90 分後、拡張した総胆管が認められる。Vater 乳頭部に閉塞性胆石が疑われる（手術にて閉塞性胆石を確認。胆嚢、胆嚢管にも多数の結石が充満していた）。規則的な粘膜パターンを示す十二指腸ループが描出されている。

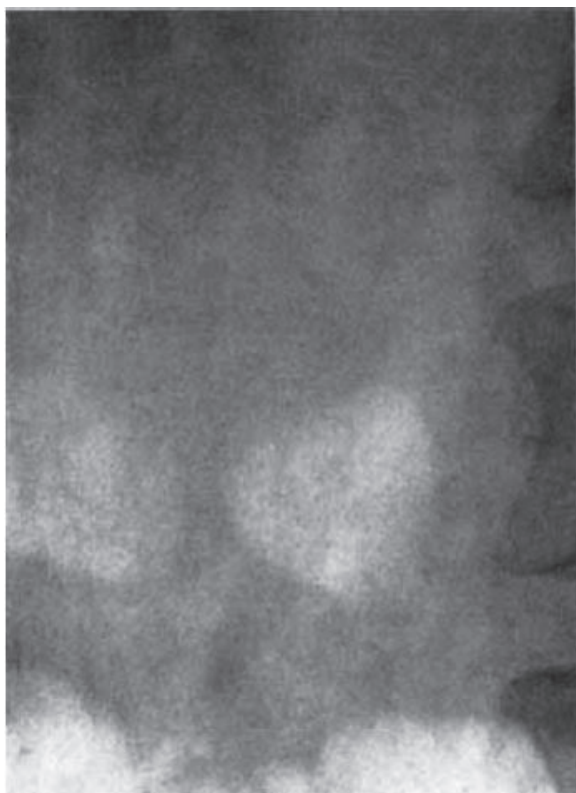


図 9. (a) 左. Telepaque による胆嚢造影。胆嚢は造影されない。(b) 右. Biligradin 40% による胆嚢造影。胆嚢が造影され、結石が充満している。

従って、特に低血圧の患者、循環動態が不安定な患者ではゆっくり投与しなくてはならない。一般に5～6分かければ十分で、患者の状態をみながら投与する。急速に投与すると、熱感から強い嘔吐に至る症状が起こりうる。一方、有意の消化管症状、下痢は経験していない。これらはBiliselectanでは比較的多い症状であった。Schering社によると、Biligradinは約40,000例に投与され、死亡例はないということである。

造影剤を、胆嚢が造影された症例の百分率で評価することは一般的である。しかし前にも強調したように、このような統計は基本的に症例の内容に依存することから、我々はこのアプローチには慎重な態度をとるものである。この理由で、我々はBiligradinの統計学的評価は提示していない。しかしこれまでに、Biliselectan、Telepaqueで胆嚢が非造影であった症例の約40%で、Biligradinによって臨床的に疑われていた胆石が描出された(図9a, 9b)。これらの事実は、統計学的数字よりも新しい造影剤の優位性をより良く示すものであると考える。

経口造影に対する経静脈性胆嚢造影の純粋に技術的な優位性は明らかである。外来患者、法医学的問題のある症例では、患者が前夜に錠剤や顆粒を服用したことに対する不確実性を排除しうるBiligradinの経静脈性投与が第1選択である。検査時間がBiliselectanの15時間からBiligradinの2時間に短縮したことは、胆嚢を至適時間で観察できる確実性を増すものであり、これ自体が有利な点である。

化学構造が基本的に異なり、全く新しいタイプの排泄機序をもつBiligradinの導入は、単に従来の胆嚢造影剤の進歩であるのみならず、胆道系疾患の放射線診断に新たな一章を開くものであることを強調したい。

## 要約

胆嚢造影とその造影剤を概観した。Biligradinの導入は、3ヨウ素造影剤の開発にとどまらず、胆道系の画像診断に新たな一章を開くものである。検査時間が大きく短縮し、副作用はほとんどない。高濃度の造影剤により、胆摘後でも良好な造影が得られる。Biligradinは肝機能の推測にも有用である可能性がある。

## 【参考文献】

1. BILLION, H.: Vergleichende Untersuchungen mit radioaktivem Biliselectan und Biligradin. Dtsch. med. J. 5 (1954), 214.
2. BÖTTNER, H. and SCHLEGEL, B.: Klinische Betrachtungen zur Darstellung der Gallenblase mit Biliselectan. Klin. Wschr. 21 (1942), 201.
3. CHRISTENSEN, W. R. and SOSMAN, M. C.: A preliminary report on Telepaque. Am. J. Roentgenol. 66 (1951), 764.
4. COOK, D. L., LAWLER, C. A., CALVIN, L. D. and GREEN, D. M.: Mechanism of bile formation. Am. J. Physiol. 171 (1952), 62.
5. DOHRN, M. and DIEDRICH, P.: Ein neues Röntgenkontrastmittel der Gallenblase. Dtsch. med. Wschr. 66 (1940), 1133.
6. DUNNE, E. F., JENSEN, E. H. and HUGHES, C. R.: Preliminary study of a new cholecystographic medium. Radiology 60 (1953), 211.
7. EVERETT, E. F. and RIGLER, L. G.: Cholecystography with Telepaque. Radiology 58 (1952), 524.
8. FRIK, W.: Eigenschaften und Indikationsbereich neuer Gallenkontrastmittel. Dtsch. med. Wschr. 79 (1954), 957.
9. GAEBEL, E. and TSCHEENDORF, W.: Darstellung der Gallenwege mit Biligradin. Röntgen-Bl. 4 (1953), 162.
10. GRAHAM, E. A. and COLE, W. H.: Roentgenologic examination of the gallbladder. J. A. M. A. 82 (1924), 613.
11. LANGECKER, H., HARWART, A. and JUNKMANN, K.: 2,4,6-Trijodid-3-acetaminobenzoessäure-Abkömmlinge als Kontrastmittel. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 220 (1953), 195.
12. MORGAN, R. H. and STEWART, H. B.: Clinical experience with Telepaque. Radiology 58 (1952), 231.
13. OEFF, K., FROMMOLD, W., PEZOLD, F. A. and SCHUCHTER, A.: Zum Problem einer Funktionsprüfung der Leber mit radioaktivem Biliselectan. Klin. Wschr. 31 (1953), 123.
14. OESER, H. and BILLION, H.: Funktionelle Röntgendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel. Fortschr. Röntgenstr. 76 (1952), 431.
15. SHAPIRO, R. A.: Preliminary report on Teridax. Radiology 60 (1953), 687.
16. SHEHADI, W. H.: Telepaque. Am. J. Roentgenol. 68 (1952), 360.
17. SPENCER, F. M.: Experience with a new cholecystographic medium (Telepaque). Gastroenterology 21 (1951), 535.
18. STEVENSON, J. J.: Telepaque. Brit. J. Radiol. 25 (1952), 531.
19. WEINBERG, C. R.: Preliminary evaluation of a new cholecystographic medium (Teridax). Am. J. Roentgenol. 70 (1953), 585.
20. WHITEHOUSE, W. M. and MARTIN, O.: A comparative clinical study of Priodax and Telepaque, including 1,000 examinations. Radiology 60 (1953), 215.