

X線検査における造影剤としての硫酸バリウム

Bariumsulfat als schattenbildendes Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen

Bachem C*, Günther H*. Zeitschr für Röntgenkunde 12:369-376, 1910

I. 薬理学的および化学的性質

C. Bachem (大学私講師, 薬理学研究所助手)

H. Rieder が導入して広く用いられていた次硝酸ビスマスは, 副作用の第 1 例が報告されて以来, その使用が非常に制限された状態にある. 特に一連の報告では, 通常の大量使用において亜硝酸塩が大量に生じてメトヘモグロビンを生成することから [1], 硝酸基が主たる毒性成分であることが強く示唆されている. 次硝酸ビスマスに代わって炭酸ビスマスも試みられ (Groedel), 次硝酸ビスマスと同程度の陰影濃度が得られている. しかし, 稀とはいえビスマスの毒性を完全には回避できない. さらに通常使用量 (50 ~ 100g) のビスマスは比較的高価である. 次硝酸ビスマス 1kg の卸売価格の現状は 18 マルク, 炭酸ビスマスは 20 マルクである.

このため, ビスマス塩の代替物質として X 線吸収が大きく, 高濃度域でも毒性が少ないいくつかの物質が推奨されている. まず考慮すべきは, 鉄のような重金属の不溶性塩である. Lewin[2] は四三酸化鉄 (Fe_3O_4), Tage[3] は酸化第二鉄 (Fe_2O_3) を推奨している. しかしこれも臨床に供するには至らず (特に四三酸化鉄は味が悪い), 現在もビスマス塩が最も広く用いられている. ごく最近では Kästle[4] が酸化ジルコニウム (ZrO_2) を導入している. ジルコニウムは少なくとも無毒性という点でビスマスより優れており, 商品名 Kontrastin (コンストラチン) として製剤化して市販されているが, これも決して安価ではなく, 1 回分約 1 マルクである. 純粋な酸化ジルコニウム (Merck 社) は約 40 マルク /kg である. Barmen の Wesenfeld, Dicke and Co. 社が製造, München の Polyphos-Company 社が販売する製品は 11 マルク /kg で, 表現としては良くないかも知れないが砂のような味がする.

既存物質のこのような欠点に鑑み, X 線技術的にすべての条件を満たす新しい薬剤を求めるることは必然の理と言える. すでに示されているように, この条件とは, (1) 毒性が無いこと, (2) コントラストが充分良いこと, (3) 利用しやすい量であること, (4) 高価でないことである (この最後の点は, 特に動物実験で一連の撮影を行なうことを考えると重要である).

我々は, 化学的に純粋な硫酸バリウムがこの条件をすべて備えていることを見いだした. 先の放射線学会で, 本研究を主導した Paul Krause 教授 [5] がすでにこれに

関する演題を発表している. Kästle はその後のディスカッションで, 硫酸バリウムは上記の目的には相応しくないとコメントしたが, その根拠は確認できなかった.

硫酸バリウムは分子量が大きく, ほとんど不溶性で, 他の化学物質に対して不活性であることから, これを動物実験に供して完全に無害であることを確認した. また動物の X 線検査では, X 線診断における有用性が示された.

承知の通り, バリウムはアルカリ土類金属元素のひとつで, その中では最も大きな原子量を有している. 可溶性バリウム塩 (塩化バリウム, 酢酸バリウム, 亜硝酸バリウムなど) が高毒性をもち, 局所刺激性に加えて痙攣, 痙攣後麻痺や心不全を呈するのに対し (バリウム塩による致命的中毒は決して稀ではない. これについては Erben の論文を参照 [6]), 不溶性バリウム塩は生体内で可溶性に変化しない限り無毒性である. この意味で, 炭酸バリウムは胃の塩酸によって相当量の塩酸バリウムを生成するため, 毒性をもつことになる.

硫酸バリウム ($BaSO_4$) は, 稀酸, 稀アルカリ, 通常の溶剤内では事実上不溶性で, 溶解率は 1/430,000 である. 濃硫酸, 酢酸とチオ硫酸塩には多少溶解する. 高濃度の炭酸カリウム, 炭酸ナトリウムは, 煮沸した場合のみ硫酸バリウムと反応するが, この場合も反応は非常に緩徐である (Hager[7]). この点は, 染色工業界で (不变白 Permanent White として) 広く使われており, また小麦や紙の偽装増量目的にも使われているが, これに関連して中毒の報告はない. 比重は 4.6 で, これは炭酸ビスマスと次硝酸ビスマスの中間に位置する.

我々の目的には, もちろん化学的に純粋で, 特に炭酸を含まないものが適している. このような製剤は, 微細沈澱粉末として市販されている.

硫酸バリウムは広く商業的に利用されているにも関わらず, その毒性については毒物学の教科書にも記載がないことから, X 線診断に利用できる見込みがある. まず動物実験を行ない, 高用量でも毒性症状がないことを示す充分な証拠を得た. ウサギに食道ゾンデにより懸濁液を投与し, イヌにも同様な方法で, あるいはソーセージに混入して投与した. ウサギでは 10g で充分な陰影濃度が得られ, 20g 以上でも問題なかったがこの用量では体重が増加した. 小型犬 (5 ~ 10kg) では, 50 ~ 70g でも無症状であった. 便の性状は通常の硬さで, 吸收されなかった硫酸バリウムの白塊が完全に分

* Bonn 大学医学部, 同薬理学研究所

離して認められた。

X線写真は非常に明瞭で、胃のみならず腸管ループのコントラストも良好であった。対照として酸化ジルコニウム投与後の撮影も行なった。その結果、同量(30g)の硫酸バリウムは酸化ジルコニウムにくらべて少なくとも陰影濃度が大きかった。

なおいくつか除外すべき理論的問題がある。最も重要なことは、動物の体内で毒性のあるバリウム塩が生成されないことを確認することである。このために、硫酸バリウム10gを37℃、0.2%塩酸と少量のペプシンとともに数時間かけて浸漬させた。濾過、洗浄、焼成後に残った固体を計測したところ99.7%の硫酸バリウムを回収することができた。少量の不足分は、腸管内の可溶性バリウムの量を示すものであるが、腸管内の硫酸基と速やかに結合して硫酸バリウムを作るので、原則として無害である。また少量(0.02~0.03g)の塩化バリウムは治療目的にも使用されるものである[8]。

便、尿いずれにも、遊離バリウム塩、あるいは酸によって加水分解されうるバリウム塩は検出されなかった。

II. 臨床・放射線篇

H. Günther(医学博士、大学病院内科助手)

硫酸バリウムは、ビスマス、ジルコニウム、バリウム、マンガン製剤などのX線学的との比較で、十分高濃度の陰影を作ることが明らかとなった(図1)。これらの実験ならびに動物実験によって、腸管を通過する硫酸バリウムの無毒性、そのX線造影剤としての有用性、胃および腸管の診断における有用性について、内科外来患者で試験を行なった。

試験は当然のことながら細心の注意を払って行なった。まずごく少量(1~2g)を健常者と患者に投与した。これにより有害事象が特にないことを確認した上で、投与量を徐々に5, 10, 30, 50gと増やした。下剤として使える可能性は確認できなかった。最後にX線造影検査を行なう目的で、硫酸バリウム150gをチョコレートスープの形で慎重に投与した。

著者自身も硫酸バリウム150gを含むチョコレートスープを服用したが、この他にもKärcher, Loening, Rave, Rechの各医学博士、ならびに医学博士候補のKeimling, Reuter, Schrader各氏も積極的に同じ造影剤を服用してX線検査に協力されたことに謝意を表するものである。このような方法で、最も客観的な評価を行なうことができた。硫酸バリウムは無味無臭で、粉末を何か他の食物と混ぜることにより容易に摂取できる。上記の協力者たちはいずれもバリウム摂取後に満腹感を覚えたが、腹部不快感や圧迫感の訴えはなかった。2例で翌日に硬便が見られたが、おそらくこれはカカオの作用と思われる。1名の候補生に下痢と蕁麻

疹をみたが、これは神経衰弱を背景としたものであった(軽度の消化管障害があり、先天性蕁麻疹の傾向が強かった)。便中の硫酸バリウムは、灰白色塊として認められた。現在のところ50名が150gの硫酸バリウムを服用しているが、有害作用は認められていない。

我々が使用している検査食の内容は次の通りである。

硫酸バリウム	150.0g
コーンスター	15.0g
砂糖	15.0g
ココア(100ペニヒ/ポンド)	20.0g

この混合物を小分けした粉末として用意しておき、事前に少量の水と混ぜて攪拌し、500ccの水に溶かして10分間加熱し、冷してから使用する。

この方法の利点は、(1)安価であること(1回分21~25ペニヒ)、(2)10分間で用意できること、(3)小分けして安定な混合物として準備しておくことである。

この検査食の重量は700g、体積は約650ccである。これと同じ体積、X線吸収能をもつ同組成のビスマス造影剤は、炭酸ビスマス75gで充分である(炭酸ビスマス、硫酸バリウムの比重の比は1:1.72なので、それぞれ75g、150gは同じ体積である)。しかし、ビスマス造影剤が11.5%軽量であることは、臨床的にとりたてて利点にはならない。ビスマス塩の欠点は良く知られている。酸化ジルコニウム(コントラスチン)と比較した長所としては、(1)はるかに安価であること、(2)ざらつきが少なく服用しやすいことが挙げられる。

当然のことながら、小児では硫酸バリウム100gで充分であり、体格の良い成人ではより多くの量が必要である。チョコレートスープを好まない人には、その他様々な味付けももちろん可能である。

あえて言うまでもなく、硫酸バリウムはビスマス塩と同じく他の剤形、すなわちオブレートに包んだり、カプセル、(注腸造影、食道造影用の)懸濁液(振盪液)、あるいは(瘻孔造影用の)Beckのビスマスペーストのようなペースト状にすることもできる。外径約12×4×4mmの硫酸バリウムカプセルを8層の皮革製フィルターの下に置いた状態で、同等のビスマスカプセルと同程度の濃厚陰影が認められたことを付言しておく。懸濁液(振盪液)の推奨組成は次の通りである。

純粋硫酸バリウム	200.0g
アラビアゴム増粘剤	100.0g
単シロップ	30.0g
シェリー酒	30.0g
蒸留水	500.0g

これは滅菌して保存可能であり、いつでも使えるように準備しておくことができる。

図2,3では、硫酸バリウムが造影剤として充分なも

のであることがわかる。図2は、残念ながらネガフィルムで見るほど鮮鋭ではないが、良い撮影法として考えられたのは、1枚の乾板に3~5回連続して約1/2秒間曝射する方法で、胃の蠕動運動を非常によく描出することができた。

以上の事実から、硫酸バリウムはX線造影剤として強く推奨できるものである。

なおE. Merck-Darmstadt社からは、X線検査に適した完全に純粋な試料の提供を受けた。

訂正補遺：

KästleはFortsch a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 9月号で以下のように述べている。「硫酸バリウムについては、ビスマス塩代替物質としての酸化トリウムの研究(Münchener med. Wochenschrift 1908;51)に際して、実験も当然行なった上で却下した。Kobertは BaSO_4 について、硫酸バリウムの不溶性が、その無毒性の前提条件である。しかし腸管内では還元作用および有機物

質の作用によって部分的な溶解が起こる可能性があり、この物質について疑念が残る。溶解バリウム塩は非常に有害である。しかし、動物における硫酸バリウムの有害作用の可能性について言及した実験は、現在のところ発表されていない。

【注】

1. この問題に関する詳細なレビューは下記を参照。Schumm & Lorey. Fortschr auf d. Gebiet d. Röntgenstrahlen, 1910;15: 150
2. Lewin. Münch Mediz Wochenschr 1909;13
3. Täge. ibidem. 15
4. Käslte. ibidem. 50
5. Krause. Vorhandlungen des Röntgenkongresses, 1910
6. Erben. Vergiftungen (Dittrichs Handb. d. ärztl. Sachverständigkeit, Bd. VII, I. Teil, Wiken 1909)
7. Hager. Handbuch der pharmazeut. Praxis, Bd. I (Berlin, 1903)
8. 硫酸バリウムは微細、不溶性、生理学的に不活性な粉末であることから、これを粘膜保護剤として使用することは誰しも思いつくところである。著者はこの問題や周辺の問題を調べてみようと考えていた。

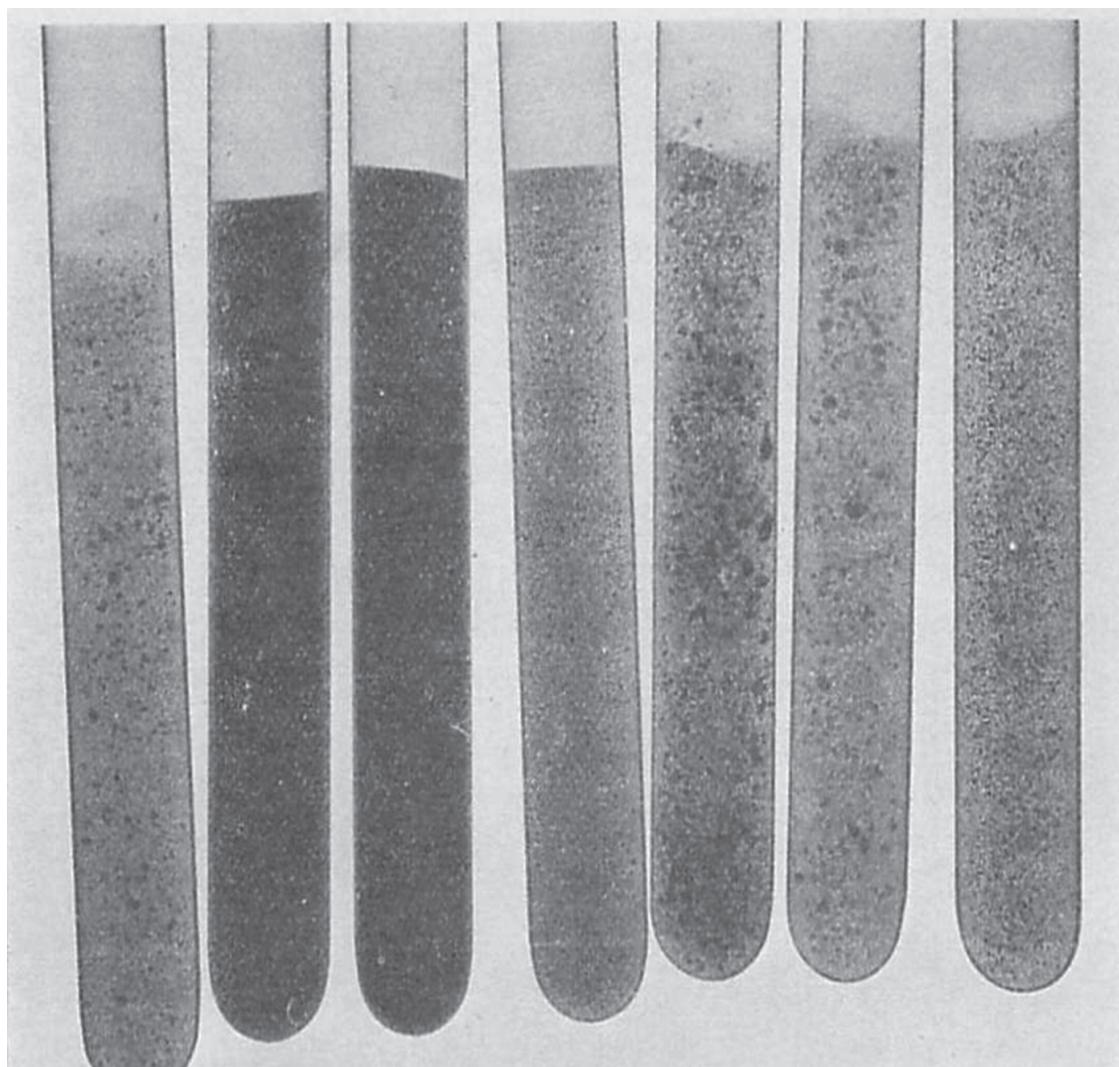


図1. 各種物質のX線写真による比較 (左から四三酸化鉄、酸化第二鉄、酸化ジルコニウム、硫酸バリウム、炭酸ビスマス、次硝酸ビスマス、酸化マンガン。いずれも10%)

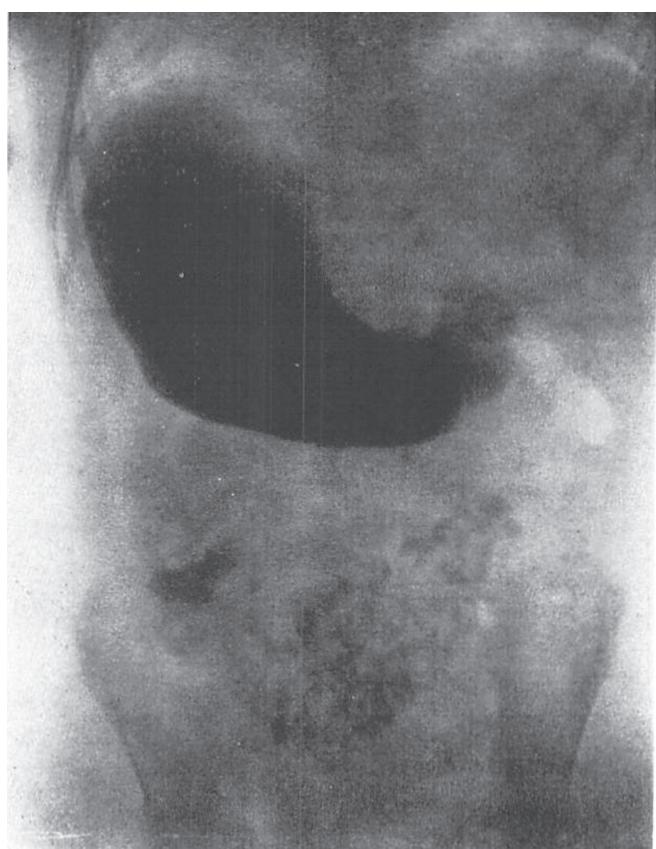
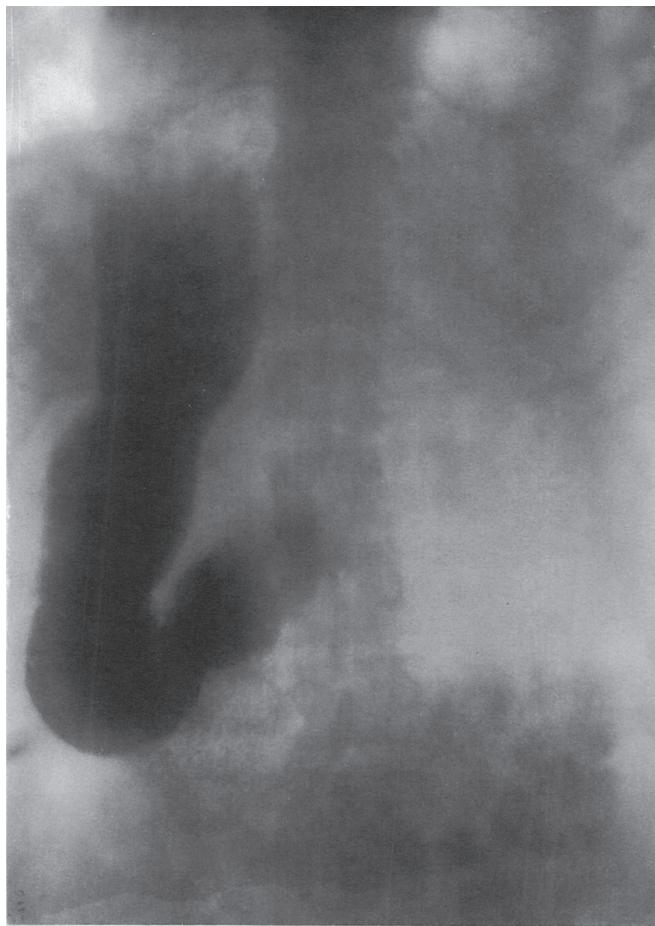


図 2, 図 3. 硫酸バリウムによる胃の造影