

臨 床

Iodoxamate による点滴静注胆嚢胆管造影法 (Ⅲ)

— Iodipamide との比較について —

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 日笠頼則教授)

谷 村 弘・竹 中 正文

瀬戸山 元 一・鎌 田 寿 夫

〔原稿受付: 昭和52年3月7日〕

Drip Infusion Cholecysto-Cholangiography
with Iodoxamate (BC-17) (III)

— Especially, Compared with Iodipamide —

HIROSHI TANIMURA, MASAFUMI TAKENAKA,
MOTOICHI SETOYAMA, and TOSHIO KAMATA.

Second Department, of Surgery, Kyoto University School of Medicine,
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Drip infusion cholecysto-cholangiography (DIC) with 40.3% Iodoxamate (BC-17) 20ml diluted by 5% fructose solution 200ml was performed in 182 cases at our clinic. The adverse effects and the radiographic visualization of biliary tract of this contrast medium were compared with those of 30% Iodipamide (Biligrafin) 40 ml diluted by same solution 200ml.

1) For 3 years, DIC with Iodoxamate was choiced as a routine method of cholecystography in 80% of cases suspected biliary tract diseases, especially all of 18 postcholecystectomized cases was received without any trouble.

2) Although soft stool or diarrhea as side effects was observed in 35.2% of 108 cases, no one showed severe general reactions induced by Iodoxamate. On the other hand, vomiting and hypotension were observed in 50% of cases by Iodipamide. Even a few cases with hypersensitivity to Iodipamide, could receive cholangiography with Iodoxamate after intramuscular injection of an antihistamine drug, such as diphenhydramine.

3) In 32 cases received cholangiography with both Iodipamide and Iodoxamate, the quality of radiocontrast density was compared between two contrast media. 24 cases (75% of 32 cases) had sufficient cholangiogram with Iodoxamate although they had non-visuable or

Keywords : Cholecystocholangiography, Contrast medium, Iodoxamate.

Present address : Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

insufficient cholangiogram or the infusion was stopped due to some adverse effects.

In 22 cases from Japanese literatures who had suffered from biliary tract disease and received DIC with both Iodoxamate and Iodipamide, 9 cases (40% of them) showed much clearer cholangiogram.

4) Radiographic opacifiability in cases with abnormal liver function tests was limited until 200 units at level of s-GOT in Iodoxamate in spite of 100 units in Iodipamide.

5) In conclusion, Iodoxamate showed lower side effects and better radiographic opacification than Iodipamide, and DIC with Iodoxamate may be used with a high degree of safety in almost cases who showed unsatisfactory oral cholecystography at OPD.

はじめに

排泄性胆道造影法には経口法と静脈法とがあるが、経口法は造影剤の腸管からの吸収率に問題があり、それが腸管内に残存したりする難点があるほか、胆管像が得られないなどの欠点がある。そのため静脈法が胆嚢胆管を同時に検査しうる点で目的であるが、そのための造影剤として、Ioglycamic acid (Bilivistan[®]) は本邦では市販されていないので、現在、1953年に開発された Iodipamide 製剤 (Biligradin[®]) が唯一の市販品である。しかし、この Iodipamide にはヨード・ショックの発生や胆汁中への排泄率が低いことなど、なお幾つかの問題を胎しており、更に新しい胆道造影剤の開発がこの25年間常に期待され続けて来た。

この度イタリアの Bracco 化学工業研究所の開発による Iodoxamate (BC-17) が幸い本邦でも入手可能となったので、ここに新しい造影剤による点滴静注胆嚢胆管造影法を試み、その有用性について検討を加え

て来た。

Iodoxamate は Iodipamide よりも中間鎖を長くしたもので、その特徴は Iodipamide に較べ、

1) 急性毒性が低く、注入速度を遅くすることにより毒性は更に一層低下する。

2) 胆汁中への排泄が尿中排泄よりも極めて多く (尿中の4.2~4.6倍)、Iodipamide の1.0~2.7倍よりも胆汁指向性 Biliotropism が高い。

3) 胆汁中への排泄速度も Iodipamide よりも早く、且つ最高胆汁移行値は $0.914 \mu\text{mol/kg/min}$ で Iodipamide の0.48を超えている。

4) 従って Iodipamide では造影不良であった症例でも、本剤によりはじめて造影される可能性がある。などの利点がある (表1) ことである。

その造影効果並びに副作用について本邦人62例に試用したわれわれの経験から、その優秀性を認めたのですでに報告した¹⁾²⁾³⁾

その後3年間われわれは更に120例に積極的に使用

表1 Iodoxamate と Iodipamide の比較

	Iodoxamate	Iodipamide
使用溶液量	40.3% 20ml 1A	30% 20ml 2A
主成分量	8 g	12 g
ヨード含量	3.67 g	6 g
急性毒性 (LD ₅₀ 値) g/kg	4.25~5.83	1.2~3.5
胆嚢造影効果	##	++
胆管造影効果	++ ~ ##	++ ~ ##
胆汁排泄	77.2~75.5%	38.0~43.0%
尿中排泄	16.6~17.8%	15.8~37.7%
胆汁排泄 / 尿中排泄	4.24~4.65	1.01~2.72

し、合計 182 症例を経験したが、今回は現在本邦で唯一の使用可能な経静脈性胆嚢胆管造影剤である Iodipamide との比較を中心に再検討してみた。

対象と方法

最近 3 年間に当教室を訪れた入院または外来患者の

うち、肝胆道疾患の疑われる症例 157 症例、消化器癌や代謝疾患のために胆道系の検査をも併せ行う必要のあった症例 63 名計 220 症例 (Iodipamide 単独使用例 38 例を含む) を選び、本調査の対象とした。

造影剤投与方法としては、Iodoxamate 投与群は 40.3% Iodoxamate の 20ml (ヨード 3.67g 含有)

表 2 外科外来診療における胆嚢胆管造影法

(京大 第 2 外科)

年 度	点滴胆嚢胆管造影 (Iodoxamate)	経口胆嚢造影法 (Biloptin)	PTC その 他	合 計
1973	6 (60%)	4	0	10
1974	18 (78%)	4	1	23
1975	15 (60%)	9	1	25
1976	27 (82%)	5	1	33
	66例 (72%)	22例 (24%)	3例 (3%)	91例

表 3 入院後 Iodoxamate による点滴胆嚢造影施行例 (1974. 3 ~ 1976. 12)

No.	症 例	年令	性	病 名	胆嚢造影	排便回数	副 作 用	他剤使用
1	豊 ○ 恵 ○ 子	38	F	胆 石 症	-	2 回	嘔気・顔面蒼白	-
2	井 ○ 玲 ○	38	F	〃	+	0	-	+
3	坪 ○ 昌 ○	41	M	〃	-	1	-	+
4	斉 ○ 正	56	M	〃	+	0 → 1	腹部膨満	-
5	矢 ○ 正	46	M	〃	-	3	-	+
6	岡 ○ 利 ○ 郎	61	M	〃	+	1	-	+
7	田 ○ 千 ○ 子	58	F	〃	-	1	上腹部痛	+
8	平 ○ フ ○ エ	69	F	〃	+	2	-	+
9	黒 ○ キ ○	66	F	〃	-	1	-	+
10	田 ○ ミ ○	70	F	胆石・胆嚢炎	-	1	-	-
11	西 ○ ト ○ 子	47	F	〃	-	1	-	-
12	布 ○ 操	47	F	胆石症・糖尿病	-	1	-	-
13	滝 ○ 道 ○	51	F	乳癌・胆石症	-	1	-	-
14	内 ○ イ ○	68	F	胆 石 症	-	1	-	+
15	片 ○ 甚 ○	47	M	〃	-	2	-	-
16	布 ○ 操 ○	47	F	再 発	胆嚢切除後	2	腹 痛	-
17	谷 ○ 義 ○	76	M	胃癌・胆石症	-	1	-	-
18	津 ○ ト ○	60	F	胆 石 症	-	2 (下痢)	倦怠感	ERCP
19	小 ○ 薫	28	F	〃	-	4 (下痢)	嘔気・腹痛	+
20	菅 ○ 福 ○	59	F	〃	+	1	-	+
21	西 ○ 俊 ○	43	F	〃	+	2 (下痢)	嘔 気	+
22	堀 ○ 真 ○ 子	28	F	〃	-	1	-	+
23	松 ○ 富 ○ 子	56	F	〃	+	1	-	+
24	吉 ○ 好 ○	62	M	肝内結石	-	1	-	ERCP
25	鎌 ○ 清 ○	46	F	胆 石 症	+	1	-	-
26	江 ○ 京 ○	28	F	〃	-	2	-	+

27	田	○	千	○	36	F	〃	+	0	—	+
28	坂	○	栄	○	35	F	〃	—	1	熱 感	+
29	西	○	マ	○	64	F	〃	+	0	—	+
30	大	○	明	○	51	F	〃	—	1	嘔 気	—
31	野	○	喜	○	43	F	〃	—	2 (軟便)	—	+
32	大	○	茂	○	60	M	胆石・胆嚢炎	—	1	—	—
33	高	○	ふ	○	43	F	胆 石 症	—	1	—	+
34	宮	○	喜	○	38	M	〃	+	1	嘔気, 気分不良	+
35	中	○	又	○	63	M	胆石・胆嚢炎	—	8 (下痢)	—	経口併用
36	緩	○	重	○	47	M	胆 石 症	+	6 (下痢)	—	経口併用
37	大	○	正	○	34	M	〃	—	1	—	+
38	多	○	敏	○	45	M	胆石・胆嚢炎	—	1	—	—
39	紫	○	勝	○	64	F	胆 石 症	+	3	—	+
40	中	○	吉	○	44	F	総胆管結石	+	1	—	+
41	上	○	あ	○	52	F	〃	胆嚢切除後	1	—	—
42	吉	○	し	○	76	F	胆 石 症	+	3	—	+
43	勝	○	真	○	35	M	〃	—	1	—	+
44	奥	○	す	○	63	F	〃	+	4 (下痢)	—	+
45	山	○	康	○	50	F	〃	—	3	—	—
46	畠	○	春	○	49	F	〃	—	1	—	+
47	内	○	美	○	38	F	〃	+	3 (下痢)	—	+
48	猿	○	千	○	67	F	胆 汁 瘻 孔	—	1	—	—
49	清	○	登	○	42	F	胆 石 症	—	1	—(レスタミン30mg)	ERCP
50	安	○	新	○	61	M	Adenomyomatosis	+	1	—	ERCP
51	永	○	湊	○	42	F	胆 石 症	+	7 (下痢)	腹 痛	+
52	橋	○	健	○	53	M	胆嚢癌・胆石症	—	1	—	—
53	管	○	光	○	36	M	胆 石 症	—	1	—	+
54	上	○	忍	○	47	F	胆嚢管症候群	+	1	—	ERCP
									平均 1.7回		

を5%果糖液 200mlで10倍に稀釈し, 15~60分間 (通常20分) を要して肘静脈から静脈内へ点滴注入した. Iodipamide はその30%溶液 40ml を5%果糖液 200ml で同様に稀釈し, 副作用防止のため30分以上かけて投与した.

点滴注入後, 右上腹部のX線撮影をその直後, 30分後, 60分後に夫々腹臥位にて行い, 60分後に立位撮影を行い, ついで3~12cm の間に互り1cm 間隔にて夫々断層撮影をも併せ行った. 90分後の撮影後収縮剤としてダイヤン顆粒内服, またはセルレイン (0.3μg/kg) の皮下注射を行い, 前者は30分後, 後者は15分後に再撮影し, 胆嚢収縮率を計測した.

本剤の使用に当ってはヨード過敏症例を除外するため, 一般に施行されている1mlのテストアンプルの単独静脈注射試験を一応行ったが, さらにIodoxamate では点滴開始後その20ml程度 (テストアンプル2A

2mlに相当) が注入される間, 患者を問診しながら, その全身状態や皮膚反応をよく観察して, その後検査を継続するか否かを決定することにした. しかし, Iodipamide は従来通り前日にテストを行い, テスト陽性例には使用しなかった. また, Iodoxamate 投与前にIodipamide テスト時または検査中に副作用のあったことを訴えた患者についてはあらかじめ Res-tamin 30mg を筋注しておいてから点滴を開始した.

造影効果は, X線写真上の胆道造影像が,

卍 非常に優れた造影像

卍 良好な造影像

+

— 診断不可能または造影を認めない

○ 胆嚢摘出症例

に分類し, 判定を行った.

副作用については, 既報で報告したように全身のヨ

ードアレルギー反応を示すようなもののほか、特に腸管運動や排便についても注意して観察した。

成 績

当科外来においては表2のごとく、1974年から1976年までの3年間は胆道系の外来検査法として、経口胆嚢造影法よりも積極的に Iodoxamate による点滴胆嚢胆管造影法 (Drip Infusion Cholecystocholangiography, DIC) を行って来ている。その理由は従来 Iodipamide による DIC は、1) その点滴中および帰宅後にも発生する可能性のある副作用の懸念から、主として入院後に施行するのが通例とされていたこと、2) 点滴時間としては60分位を要する方が副作用が少ないなどの経験、および 3) 外科外来では施行しがたく放射線科に依頼していることなどの理由により、当科外来では行っていなかったが、この Iodoxamate を入手してからは表2のごとく外来における胆道造影法の80%までは本剤を用いるDICによるのを通常とするようになった。初診時に他院、当大学病院内科又は放射線科において経口胆嚢造影のみしか行われていない場合には勿論のこと、Iodipamide による DIC が施行されていても、胆道系全体の情報が得られていない場合には、Iodoxamate による DIC を入院までに施行しており、66例に達した。

特に胆嚢摘出術後症例に対しては明白な胆管像を得る必要性から、胆嚢摘出術後症候群を疑われた症例18例にはすべて外来において Iodoxamate による DIC を施行した。

また先天性胆管拡張症の疑われた2症例(3カ月と4才)も翼状針と10倍に稀釈した Iodoxamate の静注を行なって胆道造影に成功した。

入院後の症例については1974年3月までの症例は既報¹⁾に一括して表示したので、その後1976年末までの54例をまとめて、表3に示した。外来施行例66例中1例においてのみ(女性)、Iodoxamate 施行後3週間に及ぶ激しい下痢を来した。しかし、その他は Iodipamide による副作用を経験したことのある症例に対してすらも Restamin 併用を行えば特に問題なく施行し得た。

入院後 Iodoxamate による DIC 施行例54例についてみると、その排便回数は1/3の18例で増加がみられ、平均3.3回となり、そのうち8例(15%)は点滴終了後18時間に2~8回の下痢をみた。これは既報¹⁾の下痢・軟便が54例中20例(37.0%)と大差なく(表4)、胆嚢管閉塞の有無とも、相関性は認められなかった。その他、腹痛や嘔気が各々8.3%にみられた。熱感、不快感、膨満感、倦怠感を訴えたものは各1例であった。検査終了後に一過性の顔面蒼白を呈した症例が1例認められたが、これも安静により自然に消失した。

最近2年間の入院患者における Iodipamide による DIC 施行例38例を対照群としてその副作用をみると表5のごとく肝胆道系の異常が主訴ではない消化器疾患32例(胃癌25例、結腸直腸癌3例、その他4例)においては下痢・軟便が8例(25%)で Iodoxamate 群より少ないようであるが、胆道疾患症例6例では3例(50%)に下痢・軟便がみられた。また全身症状も

表4 入院例における Iodoxamate による DIC に際して観察された副作用

	既報 (54例) ¹⁾ (~1974.3)	本報 (54例) (1974~1976)	計 (108例)
副作用まったくなし	26例	32例	58例 (53.7%)
下痢・軟便	20	18	38例 (35.2%)
腹痛	5	4	9例 (8.3%)
嘔気	4	5	9例 (8.3%)
発熱・熱感	2	1	3例 (2.7%)
息苦しさ	3	0	3例 (2.7%)
腹部不快感	2	2	4例 (3.7%)
頭痛	2	0	2例 (1.8%)
紅斑・顔面紅潮	2	0	2例 (1.8%)
全身倦怠感	0	1	1例 (0.9%)
顔面蒼白	0	1	1例 (0.9%)
しゃっくり	1	0	1例 (0.9%)

表5 Iodipamide による点滴胆道造影施行例(1975. 1—1976. 12)

No.	症 例	年令	性	病 名	排便回数	副 作 用
1	森 福 ○	24	F	膀胱性腫瘍	1	(-)
2	山 ○ 勇 ○	49	M	胃 癌	2	(-)
3	大 ○ 信 ○	77	M	結 腸 癌	2(下痢)	(-)
4	木 ○ 富 ○	40	M	乳癌・肝炎	1	(-)
5	中 ○ 信 ○	57	M	胃 癌	1(浣腸)	(-)
6	大 ○ 依 ○	63	M	〃	0	(-)
7	枝 ○ 政 ○	53	M	〃	1	(-)
8	沢 ○ 芳 ○	50	M	〃	0	(-)
9	赤 ○ 勝 ○	30	F	腹壁ヘルニア	0	(-)
10	小 ○ フ ○	73	F	胃癌・糖尿病	1	(-)
11	山 ○ 正 ○	62	M	胃 癌	1	(-)
12	矢 ○ 知 ○	57	F	〃	0	(-)
13	木 ○ 真○代	52	M	〃	1	(-)
14	牧 光 ○	65	F	〃	3(下痢)	(-)
15	加 ○ 新 ○	58	M	〃	3(下痢)	(-)
16	岩 ○ 稜 ○	55	F	〃	1	(-)
17	高 ○ し○子	64	F	直腸癌	3→6	(-)
18	福 ○ 弥○郎	77	M	〃	3→3	(-)
19	村 ○ 正 ○	60	M	胃 癌	1	(-)
20	小 ○ 勝○郎	63	M	〃	0	くしゃみ
21	市 ○ 千○子	40	F	〃	0	(-)
22	中 ○ 親 ○	59	M	〃	1(多量)	(-)
23	米 ○ 巖 ○	66	M	〃	2	(-)
24	太 ○ 比○子	21	F	S状結腸過長症	0	(-)
25	八 ○ 太○男	64	M	胃 癌	2	(-)
26	山 ○ 鶴 ○	66	M	〃	1	(-)
27	堀 ○ 健 ○	57	M	〃	1	(-)
28	北 ○ キ ○	60	F	〃	1	(-)
29	小 ○ 亘	61	M	〃	1	(-)
30	井 ○ 艶 ○	52	F	〃	1	(-)
31	尾 ○ 善○郎	69	M	〃	2→2	(-)
32	蔵 ○ 請 ○	67	M	〃	1	(-)
33	新 ○ ヤ○エ	58	F	胆石症	1	(-)
34	滝 ○ 道 ○	51	F	胆石症・乳癌	1	嘔吐(+), 冷汗(+), 顔面蒼白(+)
35	小○原 ○三○	50	M	胆石症・胃癌	1	(-)
36	河 ○ 数 ○	58	F	胆石症	2	(-)
37	三 ○ 春○子	47	F	〃	2(下痢)	嘔吐(+), 胃不快感(+), 血圧 80/50
38	田 ○ 敏 ○	47	F	〃	2	嘔気, 嘔吐

肝胆道系に異常を見出し得なかった32例では唯一例にくしゃみを伴ったにすぎないが、胆道疾患症例6例についてみると、その3例(50%)にかなり激しい嘔吐、冷汗、顔面蒼白、低血圧をみた。

さて今回の調査の主たる目的は同一症例において

Iodipamide と Iodoxamate の両者による DIC 施行例の造影効果と副作用出現の比較であるが、当科において経験したかかる症例は表6のごとく最近3年間に32例(男性14例, 女性18例)ある。それらの症例中経口胆嚢造影剤によって胆嚢造影像が得られたものは

表6 同一症例に対する Iodipamide と Iodoxamate による点滴胆道造影施行例 (1973. 10—1976. 12)

No.	症 例	年齢	性	経口胆嚢造影	Iodipamide 点滴胆道造影	Iodoxamate 点滴胆道造影
1	野 ○ 嘉 ○	43	F	— **	++ **	卅 **
2	中 ○ 又 ○	63	M	—	—	卅
3	緩 ○ 重 ○	47	M	+	+	卅
4	大 ○ 正 ○	34	M	—	+	卅
5	高 ○ シ○子	50	F	—	—	卅
6	中 ○ 吉 ○	44	F	—	嘔吐にて中止	卅
7	勝 ○ 真 ○	35	M	—	+	卅
8	岡 ○ 保 ○	45	M	—	++	卅
9	国 ○ 睦 ○	35	F	—	発疹にて中止	レスタミン30mg卅
10	畠 ○ 春○枝	49	F	—	++	卅
11	清 ○ 登○子	42	F	—	2回+	レスタミン30mg卅
12	安 ○ 新 ○*	61	M	++	卅	卅
13	藤 ○ 様 ○	46	M	—	—	卅
14	横 ○ マ ○	47	F	—	—	++ (16ml)悪心
15	篠 ○ 日○造	39	M	—	—	卅
16	滝 ○ 道 ○	51	F	—	+嘔吐, 冷汗, 顔面蒼白	卅
17	田 ○ 敏 ○	68	F	—	+嘔吐, 嘔気, 2回下痢	卅
18	浜 ○ 寿 ○	56	F	++	++	卅
19	堀 ○ 真 ○	28	F	—	+	卅
20	松 ○ 富○子	56	F	卅	卅	卅
21	吉 ○ 好 ○	62	M	—	—	+ (黄疸)
22	坂 ○ 栄 ○	35	F	—	+	卅 熱感
23	西 ○ マ○エ	64	F	—	++	卅
24	山 ○ 正 ○	36	F	—	+	卅
25	関 ○ 喜○子	48	F	—	+	卅
26	宮 ○ 雅 ○	29	M	—	—	卅
27	矢 ○ 正	46	M	—	+	卅
28	岡 ○ 利○郎	61	M	—	++	卅
29	田 ○ 千○子	58	F	—	—	卅
30	西 ○ 良○郎	69	M	—	+	卅
31	鈴 ○ 八 ○	75	M	—	+	卅
32	村 ○ は ○	73	F	—	+	++

* Adenomyomatosis (胆石を認めず)

** 卅 ~ — : 造影効果判定結果

わずか4例であり、胆石の有無を判定し得たのは3例(9.4%)にすぎない。これらの症例に対して Iodipamide による胆嚢胆管造影が行われているが、発疹および嘔吐にて各1例が検査中止の止むなきに至っている。また Iodipamide による DIC 施行30例中8例では胆道造影は陰性で、その目的が達せられなかった。またその他の14例でも明白な像が得られず、その所見の判読に困難を感じた。結局、Iodipamide により十分な所見を判読し得た症例は、経口胆嚢造影法でもよ

く造影され得た症例をも含めて8例(26.7%)にすぎなかった。

一方、Iodoxamate による DIC ではこのような症例に対しても、黄疸を伴った表6の症例21を除けば、その他のものでは全て十分な判定が得られた(図1~3)。ただ3例の造影濃度がやや不十分であった。従って、28例(87.5%)までは極めて良好な造影像を示した。しかも発疹のために Iodipamide 投与を断念された症例9や Iodipamide を2回も施行しながらなお

確定診断し得なかった症例11に対してすらも Restamin 30mg 筋注を併用することにより DIC を順調に終了することが出来た。Iodipamide にて嘔吐、冷汗、などのため再度の DIC に不安を訴えていた症例中 Restamin 非使用下に点滴中の観察を十分行いながら、造影剤全量を注入し得たものもある。ただ症例14の47才の女性例では悪心により点滴時間を緩徐とする必要があったため 16ml/60分にて点滴を中止した。

また、Iodoxamate による DIC の造影限界は図4, 5に示すごとく、GOT にて 200 unit, Alkali-phosphatase 250·Somogi unit であることが判明した。

考 按

Iodoxamate (BC-17) は化学名 4, 7, 10, 13-Tetra-oxahexadecan-1, 16-dioyl-bis-(3-Carboxy-2, 4, 6-triiodoanilide) であり, Iodipamide (Biligradin®) と同様に本来水に不溶性であるが methylglucamine 塩の製剤は容易に溶解し, 水溶液として臨床応用し得る。Iodipamide と比較したその特徴は表1のごとく

であり, 現在唯一の市販品 Iodipamide の有する欠点を少なくしたものとして大いに期待される静脈注射用胆道造影剤といえる。

すなわち, Iodipamide は脂溶性ではないので肝でグルクロン酸に抱合されることなく, 血清アルブミンと強く結びついて肝細胞から胆汁中へ排出されるが, 血清ビリルビン値が高い場合にはビリルビンと競合するため, 血清アルブミンと結合しないものは異所性に腎より排泄され, ために腎障害の報告も少なくない。

従って, 血清アルブミンとの結合能を増加させるため, 点滴静注胆嚢胆管造影法 (DIC) が過去10年間次第にルーチン化されるようになって来たのであるが, この DIC 法は副作用の軽減に関しては意見の一致をみるも, 造影効果の向上については異論のあるところである。すなわち1965年 Fischer が提唱した造影剤至適量 (0.15mg/kg) なる概念が認められ, 造影剤は一定限界量 (最大移送量, T_{max}) までは増やすことには意味があっても, それを超える場合には肝から排泄されず腎の方に排出されることになるので, 1973年



(a)



(b)

図1 症例25(表6)の Iodipamide (a) と Iodoxamate (b) による点滴胆嚢胆管造影像 (点滴終了60分後, 胆嚢管結石嵌頓)

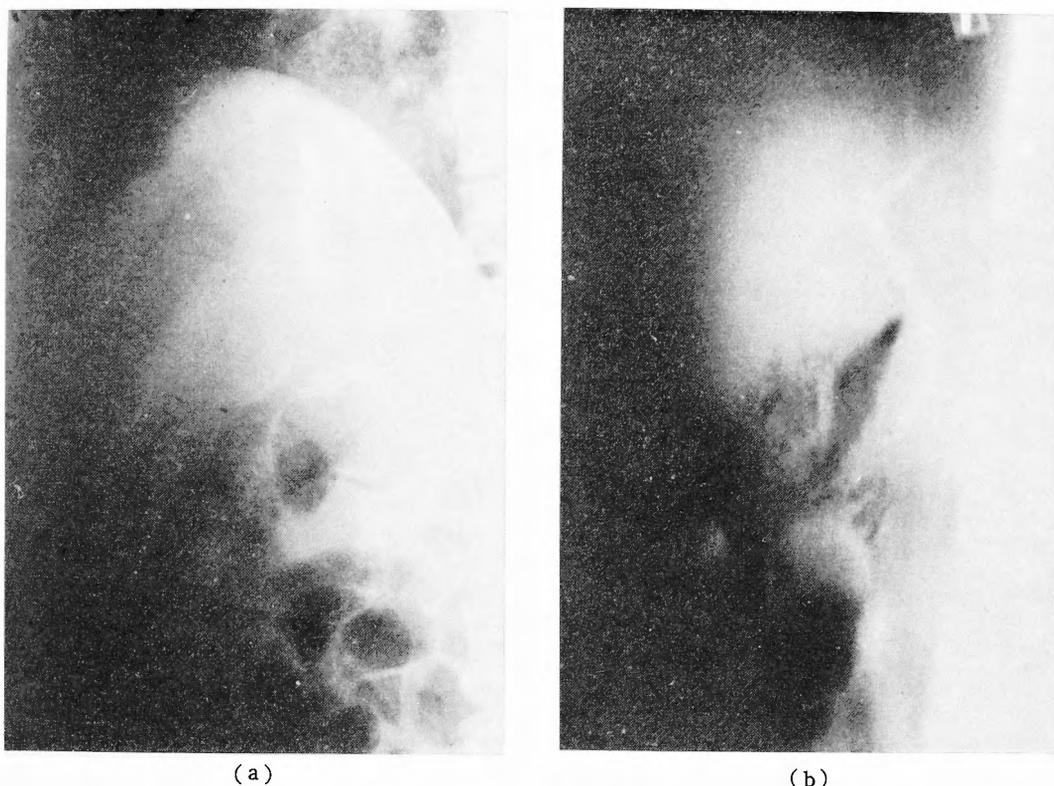


図2 症例26 (表6) の Iodipamide (a) と Iodoxamate (b) による点滴胆嚢胆管造影像
(点滴終了60分後胆嚢管結石閉塞, bは断層 7cm)

Ansell らは経口造影剤のヨード含量などから計算して 50% Iodipamide 10ml で充分であるという最少必要量説を提唱した。

しかし, Iodipamide そのものが行する毒性は如何ともし難く, 1959年 Sobin が23例の死亡例を報告して以来, 本邦でも村上 (1956) の報告, 自験例¹⁾ など重篤な全身反応が常につきまとう怖れがある。

かかる観点から Iodoxamate はその注入速度を 1/5 にするとその安全性は 50% 増加することになるし, Biliotropism が Iodipamide の 2~4 倍も高いこともあって, Iodoxamate の 40.3% 溶液 20ml を DIC 法で投与すれば副作用は遙かに軽減され得るものと考えられ, また実際使用してみた経験からみても虚脱, 呼吸困難, 痙攣など重篤な全身作用を示したものは既報62例中にも¹⁾²⁾, 本報120例中にも 1例も認められなかった。このことからわれわれは, 外来検査として Iodoxamate による DIC は安全に施行し得ることを確認し, 現在では胆道系病変の疑われる症例の入院前検査として胆道造影の80%までは本法によってい

る (表2)。

ヨード過敏症例の検索のために施行されるテストアンプル 1ml 1A 静注法は法的基準ではあるが, 本邦における Iodoxamate 使用例1165例 (30施設集計)⁴⁾ 中16例が陽性反応を呈したに過ぎない。しかし実際に何らかの過敏性反応を呈したものは66例あり, われわれが行っているように最初の5分間または10倍稀釈液が 20ml 程度以上入る間, 患者の問診および全身状態の観察をすることは必要であろう。なお単独静注法では401例中31例 (7.7%) に発生した過敏性反応は DIC 法によると764例中35例 (4.6%) となり, 半減せしめ得たことになる。また静注法でみられた虚脱例 (2例) が DIC 法では全く認められなかったことも重要な所見である。

副作用の完全な把握の可能な入院患者症例について検討すると, 既報54例と本報54例との副作用出現率には表4のごとく大差なく, 108例中53.7%のものでは全く副作用を認めなかったが, 既報同様に軟便乃至下痢を 2~8 回/18 時間の割合に來たしたものは 35.2

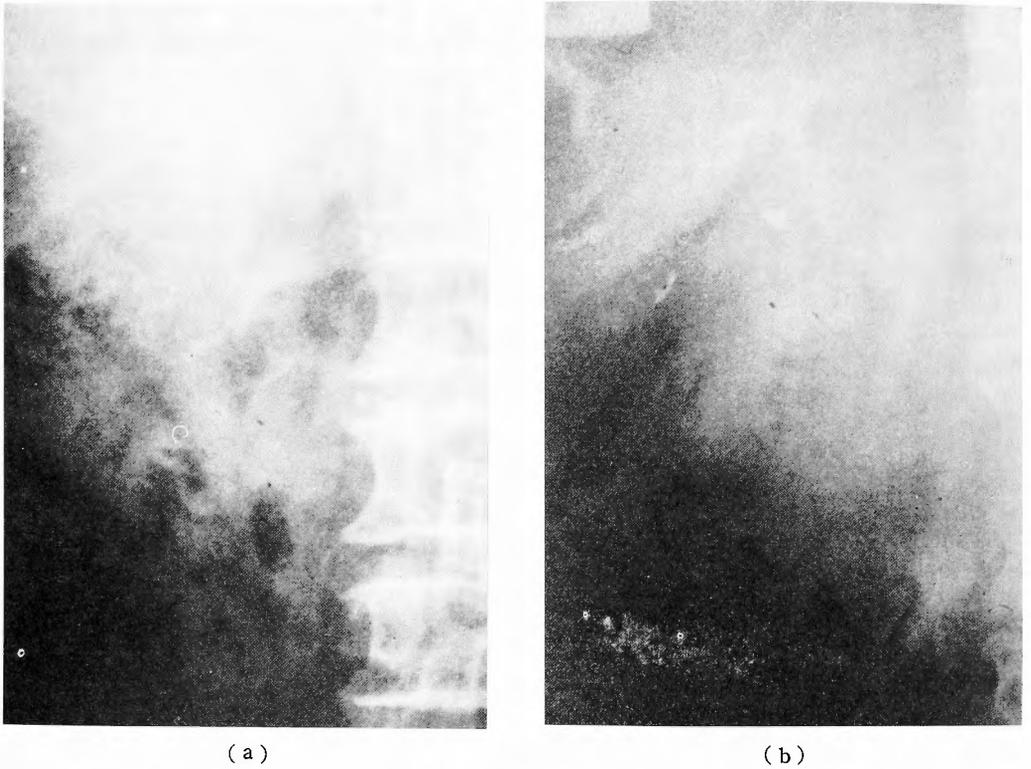


図3 症例32 (表6) の Iodipamide (a) と Iodoxamate (b) による点滴胆嚢胆管造影像 (点滴終了30分後, 胆嚢管結石嵌頓)

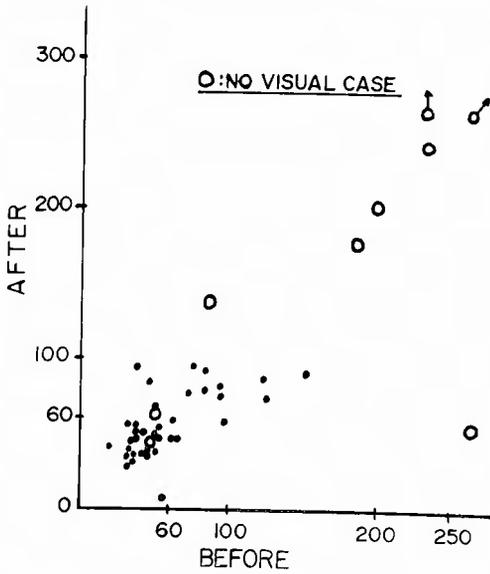


図4 Iodoxamate による DIC 前後の GOT

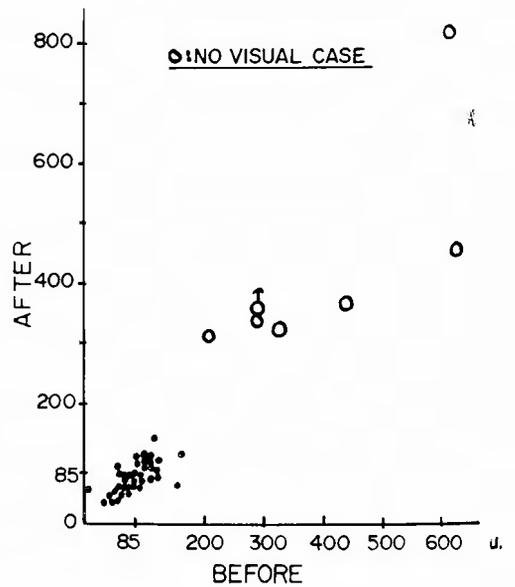


図5 Iodoxamate による DIC 前後のアルカリ・フォスファターゼ

%を占めた。このことはまた胆嚢造影陰性と陽性症例の間に有意差なく、造影剤の腸内排泄の良好なことを意味し、そのことはすなわち胆汁排泄の極めて優れていることを示している。最近、翌日(24時間後)に他の目的で腹部単純撮影した症例においてバリウムによる経口消化管透視後と間違えられた程、鮮明な造影剤の集塊を横行結腸に認めた症例が2例あったこともこの事実を裏付けているといえよう。

Iodipamide に関してはあまり軟便・下痢についての報告はないので、最近2年間の当科で、Iodipamide 30% 40ml を5%果糖 200ml にて希釈して行ったDIC施行症例38例を対照として比較すると、表5のごとく、肝胆道系疾患が主訴でない場合には軟便・下痢の発率は25%とやや頻度が低いが、胆石症例では6例中3例(50%)と Iodoxamate より多いが、全体としては29%と有意の差を認め難い。しかし副作用の頻度と重篤度は胆石症に対する Iodipamide 群においてはその半数に嘔吐、冷汗、血圧降下、顔面蒼白などのかなりの重篤例を認め、これは従来からのわれわれの経験と一致するものである。二重盲検法に準じた群別比較を行った本邦の276例の検討でも⁹⁾、また米国のRobbinsらの90例の分析でも¹⁰⁾、明らかに Iodipamide 投与群よりも Iodoxamate 投与群には副作用出現率は低率であった。しかもその程度は例えば嘔吐、顔面蒼白は Iodipamide 投与群のみに出現しているし⁹⁾、血圧降下も Iodipamide 群で著しかった¹⁰⁾と報告されている。

その対策として、Iodipamide がヒスタミン遊離を有意に促進することが証明されていること(1971年、Lesser)に基づき、Wiseらは抗ヒスタミン剤(brompheniramine maleate, Dimetane) 10mgを予防的に投与すれば副作用の頻度を12.3%から5.5%に減少させることが出来たと報告して以来、Peter(1966年)、Govoni(1969年)らも同様の成績を得ている¹¹⁾。われわれはDiphenhydramine (Restamin®) 30mg筋注を点滴開始10分前に施行している。また副腎皮質ホ

ルモンが使用されることもある。

この方法で、Iodipamide のテストまたは投与中に発疹、嘔吐などの副作用のため、DICの施行が出来なかった症例でも、抗ヒスタミン剤投与下に Iodoxamate の応用により DIC が安全に施行され得るに至った症例も少なくない。さらに Iodoxamate ヨード過敏反応テストの陽性率は1.4%と極めて低率であるが、その16例の陽性例に対してあえて Iodoxamate を投与した7例における副作用出現率は掻痒感、紅斑、息苦しさの各1例計3例(42.9%)にすぎなかった⁸⁾。また前夜から絶食状態のまま胆道造影を開始するよりも、軽い朝食を摂らせることにより副作用出現率を10.1%から4.7%に減少出来たともいわれ、胆嚢内を一旦空虚にして置くためにも脂肪食を摂らせることが米国では一般に行われている¹¹⁾。

このような前処置を行い、且つ点滴静注で患者を観察しながら投与すれば、Iodipamide よりもかなり安心して DIC を施行出来るといえよう。

次の問題は果して Iodipamide よりも Iodoxamate が造影効果の面でも優れているか否かという点であろう。われわれの経験した同一症例における Iodipamide と Iodoxamate による DIC 施行例は32例であり、特に Iodipamide が優れていたと思われる症例は全くなく、同程度の所見しか得られなかったもの8例を除けば、殆どの症例(24例、75.0%)においては Iodoxamate による DIC の方が優れていると判断し得た(表6)。また本邦における文献より集計し得た40例^{4)~7)}についても(表7)胆石症以外の症例18例中14例(77.8%)では Iodipamide, Iodoxamate の何れでも同程度の所見が得られ、Iodipamide より Iodoxamate の方が造影効果が優れていたものは16.7%に過ぎなかったが、しかし、明らかに胆石症と診断された症例22例においては、その9例(40.9%)において Iodipamide よりも Iodoxamate の方が優れた造影所見を呈していたとされている。

われわれは、Iodipamide でも十分に診断しうる胃

表7 同一症例に対する Iodipamide と Iodoxamate による胆道造影の比較

	症例数	Iodipamide が優れていたもの	両剤の造影効果は同程度のもの	Iodoxamate が優れていたもの
胆石症(自験例)	32例	0例	8例	24例(75.0%)
胆石症(本邦集計)	22	2	11	9(40.9%)
その他の疾患(本邦集計)	18	1	14	3(16.7%)

本邦集計は文献4)~7)より行った

癌や結腸癌などに対しては表5のごとく殆ど Iodipamide をもって対処し、胆石症でも持参の Iodipamide による胆道造影が明白な診断根拠を与えてくれる場合には、敢て Iodoxamate により更に追加検査することは患者に対する負担となる故出来るだけ避けた結果、表6の症例はどれも Iodipamide では不十分な診断しかなし得なかった症例ばかりであり、かかる症例に慎重に Iodoxamate によるDICを施行すれば、Iodipamide で造影像の得られなかった8例(25%)と不鮮明な造影像しか得られなかった14例(43.8%)、副作用のため造影を断念していた症例2例(6.3%)計24例(75%)に極めて満足すべき結果を得た(図1~3)。これにどちらかといえば Iodoxamate の方が優れているものを加えると30例(93.8%)となる。

その一つの根拠は Bracco 社の Rosati はイヌに 66.9mg I/kg の Iodoxamate と Iodipamide とを cross over で静注し、胆嚢胆管造影効果を比較検討して、胆嚢胆管のいずれに対しても Iodoxamate の方が明らかにその造影効果において優っていることを証明している¹²⁾。さらに Berk らも同様の実験をイヌについて行い、同濃度の造影剤の同じ速度の点滴静注ではいずれの速度でも Iodoxamate の方が Iodipamide よりも胆汁排泄速度が早く(図6)、その意味で

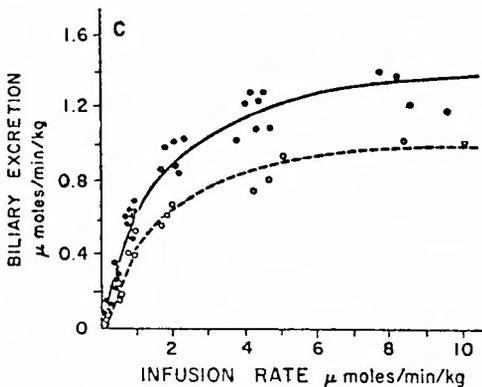


図6 点滴速度と胆汁分泌量の関係¹³⁾

●印 Iodoxamate
○印 Iodipamide

Iodoxamate の投与は、Iodipamide よりも新しい造影剤を含む胆汁が、胆嚢胆管に残存する造影剤を含まない胆汁を wash out することで、より速く、より濃厚に造影し得ることになると結論している¹³⁾。従って 40.3% Iodoxamate 20ml を30分間で 50kg の

邦人に投与することは 3.18 μmoles/min/kg となり、34 μmoles/ml の胆汁中濃度が得られることになり、胆道造影として必要な濃度 13~16 μmoles/ml を遙かに凌駕することになり、明白な胆嚢胆管像が得られるわけであるが、腎排泄を最少限度に抑えること、すなわち血漿中濃度を無害にあげないためには肝機能が正常範囲ならば 1 μmole/min/kg 程度がよく、それでも 28 μmoles/ml の胆汁中濃度が得られる。しかも、この際には腎排泄は無視し得ることになる。

肝機能検査からみた Iodipamide の造影限界については、全国 202 施設のアンケート集計¹⁴⁾によると、黄疸指数30、総ビリルビン値 3mg/dl、GOT 100 unit が常識的な限界とされているが、Iodoxamate 62例¹²⁾の GOT、Alkali-Phosphatase の造影限界はそれぞれ 200、250 Somogi unit と可成高値まで造影可能であることを示している(図4、5)。この点からも Iodoxamate の造影効果の優れていることが窺われるのである。

結 語

新胆道造影剤 Iodoxamate を、182例に対して点滴静注法(40.3%、20ml を5%果糖液 200ml に希釈)により投与し、その副作用と造影効果について Iodipamide (Biligradin®, 30% 40ml を5%果糖液 200ml に希釈)と比較検討した。

1) 外科外来における胆道造影法として最近では Iodoxamate を用いることにより、その80%までが点滴胆嚢胆管造影をルーチンに行い得るようになった。特に胆嚢摘出術後の18例では全て Iodoxamate を用いた。

2) 副作用は既報と同様、軟便、下痢が108例中38例(35.2%)に認められた。しかし、Iodipamide を応用した際50%のものにみられた嘔吐は全く認められず、軽度の嘔気(8.3%)をみるに止まった。重篤な全身反応を呈したものは1例もなかった。Iodipamide にヨード過敏反応が認められた症例でも Restamin 併用により Iodoxamate は安全に投与され得た。

3) 同一症例に対する Iodipamide と Iodoxamate による胆道造影法の比較を32例について行い、Iodipamide では全く造影されないか、または、不十分な造影像しか得られなかった症例、および副作用のために造影を断念したものの24例(75%)においても極めて満足すべき胆道造影像を得ることが出来た。

4) 肝機能検査からみた造影限界は、GOT 値につ

いて比較すると, Iodipamide では 100 unit に対して, Iodoxamate では 200 unit であり, 後者の方が優れていた。

5) 以上の成績から, Iodipamide に比較して, Iodoxamate は副作用の面からも, 造影効果の面からも優れており, 経口胆嚢造影では判読し得なかったような症例に対してすら, 外来で Iodoxamate による点滴胆嚢胆管造影法は殆ど安全に施行され得た。

文 献

- 1) 谷村 弘, 他: BC-17 による点滴静注胆嚢胆道造影法. 日本外科宝函, **43**: 222, 1974.
- 2) 谷村 弘, 他: BC-17 による点滴静注胆嚢胆道造影法 (Ⅱ) ——甲状腺機能に及ぼす影響について——日本外科宝函, **43**: 476, 1974.
- 3) 谷村 弘, 他: 新造影剤 (Iodoxamic acid) による点滴胆道造影法の検討. 第115回近畿外科学会, 1974.
- 4) 大藤正雄, 他: 経静脈胆道造影剤 BC-17 の造影効果ならびに造影度判定の信頼性の検討. 日本臨牀, **33**: 208, 1975.
- 5) 穴沢雄作, 他: BC-17 による胆道造影法の臨床的検討. 薬理と治療, **2**: 167, 1974.
- 6) 丸橋 暉, 他: Iodoxamic acid の胆嚢胆管造影に関する臨床的研究. 内科宝函, **21**: 135, 1974.
- 7) 古沢悌二, 他: BC-17 (methylglucamine salt of iodoxamic acid) による胆道造影法. 診断と治療, **62**: 159, 1974.
- 8) コレグラフィン投与時にアレルギー様症状を認めた症例の既往歴および症状の詳細に関する調査結果, 武田薬品, 1976.
- 9) 大藤正雄, 他: Iodoxamic acid 製剤の胆道造影効果 Adipiodone 製剤との比較対照試験による検討. 日消学会誌, **72**: 703, 1975.
- 10) Robbins, A. H. et al.: Double-blind comparison of Meglumine Iodoxamate (cholevue) and Meglumine Iodipamide (cholografin). Am. J. Roentgenol., **127**: 257, 1976.
- 11) Hatfield, P. M. and Wise, R. E.: Radiology of the gallbladder and bile ducts. Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1976.
- 12) Rosati, G.: BC-17 (B10610) 基礎実験成績, p. 86, 1970. Bracco, Italy.
- 13) Berk, R. H. et al.: Saturation Kinetics and choleretic effects of Iodoxamate and Iodipamide. An experimental study in dogs. Radiology, **119**: 529, 1976.
- 14) 松本泰二: 胆道造影法に関する全国アンケート結果. 日独医報, **21**: 491, 1976.