
臨 床

Biliscopin による点滴静注胆嚢胆管造影法

京都大学医学部外科学教室第2講座 (主任：日笠頼則教授)

谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則

[原稿受付：昭和55年8月25日]

Drip Infusion Cholecysto-cholangiography with Biliscopin

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITO, and YORINORI HIKASA

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

Meglumine iotroxate (Biliscopin), a new contrast medium for cholegraphy, was injected by drip infusion in 20 cases. The gallbladder was visualized in 60 min after injection in 85% of these cases and such distinct cholecystograms that facilitate diagnosis were obtained, except for 2 cases of obstruction of the cystic duct by an impacted stone and 1 case of cholecystitis.

The common bile duct was visualized in 30 min in 90% of the cases and, except for some cases with indistinct image of intrahepatic bile duct, nearly the whole area of the biliary tree was delineated in all the cases at a density of contrast with which diagnosis was possible.

Even in patients with mild hepatic disorder, the radiograms were obtained in such a quality that facilitates to discern the organs expected to be visualized in case the exposure time was delayed and the visualization was superior to that obtained with other agents which were used before in these patients.

There were no changes in the values of liver function tests which may be ascribed to

Key words : Drip infusion cholecysto-cholangiography, Meglumine iotroxate (Biliscopin), PBI, Thyroid function tests.

索引語：点滴静注胆嚢胆管造影法, ビリスコピン, PBI, 甲状腺機能検査.

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

the contrast medium.

Blood PBI accounted for more than 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in all the cases from immediately after injection until the following day. The blood PBI level was, however, decreased nearly to the upper limit of the normal range in 1 week and recovered to the level before injection in 2 weeks in all the cases. The changes of T_3 and T_4 were nearly within the normal range and there seemed to be no effects on thyroid functions.

As to side effects in terms of subjective and objective symptoms, there was a case with diffuse angitis where mild allergic reaction was complicated. However, no serious side effects were observed.

It can be concluded from the above results that meglumine iotroxate (Biliscopin) is a new contrast medium which demonstrates a very high rate of excretion into bile, with which distinct cholecystograms and cholangiograms can be obtained and which involve less occurrence of serious side effects.

はじめに

1895年 Röntgen により発見されたX線による胆道疾患の診断に造影法が応用されたのは、1924年の Graham らによる Jodtetragnost の使用が最初であった。それと時を同じくして1926年本学内科の寺内は、Eosin や Erythrosin などの静脈内注射による胆嚢造影法を開発し、逸速くも胆嚢収縮像を検討している²⁹⁾。このように胆道造影剤は、最初静脈内注射の形で開発されたにも拘らず、ショックや血栓形成などの危険性が指摘されるに及び、その後は経口法が専ら行われるようになった。しかし、この経口法では胆管像を得ることができず、1953年 Biligrafin® が開発され、本邦ではごく最近まで唯一の静脈内投与の可能な排泄性胆道造影剤として広く繁用されてきた。

近年、PTC や ERC など直接胆道造影法がかなり普及してきたとはいえ、それらに伴う危険な合併症も皆無ではなく、また技術的にもかなりの熟練度を要するために、現在でもなお、単なる静脈注射という手技だけでよい排泄性胆道造影法が、胆道系疾患の診断にはまず第一に選択されている²⁵⁾。とはいえ、Biligrafin による点滴胆嚢胆管造影法では、薬剤の胆汁中排泄率の不充分なことなど幾つかの問題があり、さらに新しい胆道造影剤の開発が期待されていた。

その結果、1976年西独シェーリング社において Biligrafin の改良製品として meglumine iotroxate (Biliscopin®, Schering AG) が開発され、翌年より西独において発売され、以後年間約15万例にそれが使

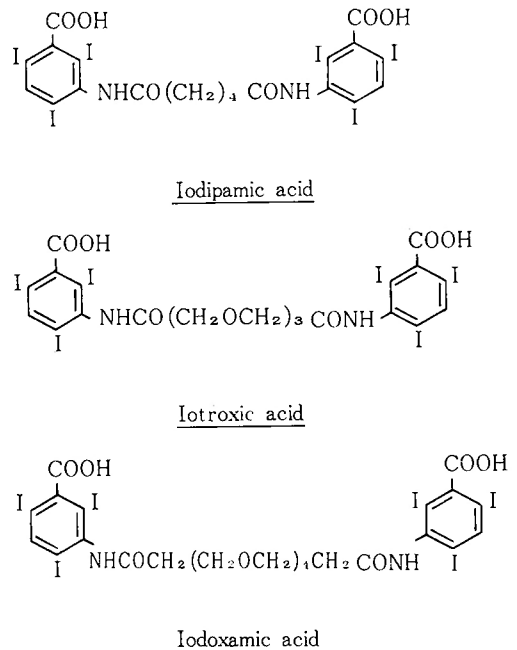


図1 胆道造影剤の化学構造式

用されてきた。今回、われわれはこの Biliscopin を入手する機会を得たので、ここにこの新しい造影剤による点滴静注胆嚢胆管造影法を試み、臨床的検討を加えてみた。

対象と方法

Meglumine iotroxate (Biliscopin) は3.3'-[oxybsi

表1 Biliscopin の物理化学的性状

	Biliscopin 50	Biligradin DIC	Cholegradin
分子式	$C_{36}H_{52}I_6N_4O_{19}$	$C_{34}H_{48}I_6N_4O_{16}$	$C_{40}H_{60}I_6N_4O_{20}$
1分子中ヨード含有率	47.4%	49.7%	45.4%
容量	100ml	250ml	20ml
ヨード量	5.0g	6.0g	3.67g
1ml中ヨード含有量	50mg	24mg	184mg
pH	6.0—7.5	6.0—7.0	7.2
粘稠度 (37°C)	0.9—1.0	1.1—1.2	4.7*
			*20°C

(ethyleneoxymethylenecarbonylimino)] bis [2, 4, 6-triiodobenzoic acid] なる化学構造で、下図の如く Biligradin よりも中間鎖を長くしたものである(図1).

その特徴は、

1) 速やかに胆汁中に比較的高濃度で移行するので、造影効果の立ち上がりが早く、また肝機能障害例でも比較的良好な造影像を期待できる²⁾.

2) 比較的低毒性で副作用発現率も同種同効製品に比較して低い²⁰⁾.

3) したがって、Biligradin で造影不能であったような症例でもよく造影され得る可能性がある(表1).

昭和55年2月から5月までの4カ月間に当教室を訪れた入院または外来患者のうちから、胆石症、胆嚢炎など肝胆道系障害を主訴としたもの14例、および消化器癌などのために胆道系の検査も併せ行う必要があったもの6例の計20例(男10名、女10名)を、本検査の対象とした。年齢は35~67歳である。

投与方法としては、Biliscopin 50 1バイアル 100ml を約30分(25~35分)を要して肘静脈から静脈内に点滴注入した。

撮影方法としては、点滴注入後15分、30分、60分、90分に夫々腹臥位第2斜位にて撮影した。また60分後には腹臥位で3~10cmの間に亘たり、1cm間隔で夫々断層撮影を併せ行った。さらに90分後の撮影が終了時点で、胆嚢収縮剤としてダイヤン顆粒を少量の水にて服用させ、30分後に腹臥位で再撮影し、胆嚢収縮率をも検討した。

本剤は一種のヨード剤であるため、ヨード過敏症例を除外するため予め1mlのテスト・アンプルの静脈内注入を試みたが、実際には斯るテストでは不十分と思

われたので、点滴開始後少なくとも5分間は、全身状態や皮膚反応をよく観察すると共に、患者の社会的背景などの問診を行いながら、患者が検査に対して不安感を抱かないように心掛け、副作用の防止に努めた。

造影効果の判定は、各種撮影時間のX線フィルムについて、胆嚢・肝内胆管・総肝管・総胆管の造影度を右Ⅱ肋骨陰影と比べ、下記の基準に従って、5段階評価を行った²⁰⁾。

卅：肋骨陰影より明瞭なもの

卅：肋骨陰影と同程度のもの

十：肋骨陰影より淡いが、胆嚢の輪郭あるいは辺縁が明瞭で診断容易なもの

土：肋骨陰影より淡く、胆嚢の輪郭あるいは胆管の辺縁が不明瞭で診断困難なもの

一：陰性のもの

これらの症例では必ず消化管造影をも併せ行い、また手術を施行した際には肝胆道系の異常や結石の有無などについて胆道造影所見と手術所見とを対比、検討するように努めた。また、必要に応じて術中胆道造影や超音波断層撮影、ERC、PTC などをも併せ行った。

副作用は、患者の訴えおよび医師の観察により、Biliscopin 注入中および注入後に薬剤投与などの処置を必要としたもの卅、訴えがあっても特別な処置を必要としなかったもの十、全く副作用のなかったもの一の3段階で評価した。

臨床検査としては、血圧測定と共に、一般血液検査(赤血球数、白血球数、血色素量、Ht値)、およびGOT、GPT、Al-P、血清総ビリルビン値などの肝機能検査、BUN、Na、K、血清総蛋白量の測定を夫々 Biliscopin 投与前および投与後に行った。

表2 造影成績一覽表

No.	症 例	年令	性	病 名	造 影 効 果																副 作 用
					胆 囊				肝 内 胆 管				総 肝 管				総 胆 管				
					15'	30'	60'	90'	15'	30'	60'	90'	15'	30'	60'	90'	15'	30'	60'	90'	
1	西 ○ 武 ○	35	M	胆 囊 結 石 症	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	±	+	+	+	±	-
2	渡 ○ 晶 ○	56	M	胆 囊 炎 (疑)	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	±	+	+	+	±	-
3	三 ○ 政 ○	46	F	胆 石 症	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
4	井 ○ 喜 ○ 子	46	F	胆 囊・総胆管・肝内結石	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
5	大 ○ 正 ○	35	M	胆 囊 炎 (疑)	+	+	+	/	+	+	+	/	+	+	+	/	+	±	+	/	発 疹 悪 心 倦 怠 嘔 吐 心 悸 亢 進 胸 部 圧 迫 感
6	広 ○ ス ○	64	F	胆 石 症・胃 癌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
7	成 ○ 繁 ○	53	M	盲 腸 癌	+	+	+	/	+	+	+	/	+	+	+	/	+	+	+	/	-
8	中 ○ 忠 ○	59	M	胃 癌, 肝 転 移	+	+	+	+	-	-	-	-	±	±	+	±	+	+	+	±	-
9	広 ○ 治 ○	44	F	総 胆 管 結 石	-	-	+	±	±	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
10	寺 ○ 朝 ○	67	M	胆 囊・総胆管結石	+	+	+	/	+	+	+	/	+	+	+	/	+	+	+	/	-
11	下 ○ 邦 ○	56	M	胃 癌	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	±	-	-	+	±	+	-
12	小 ○ 英 ○	57	F	総 胆 管 結 石 症	-	-	-	/	-	-	-	/	±	+	+	/	±	+	+	/	-
13	中 ○ 和 ○	40	F	急 性 膵 炎	+	+	+	+	+	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-
14	大 ○ 英 ○	63	M	胆 石 症・胃 癌	+	+	+	+	±	±	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	嘔 吐 下 痢
15	吉 ○ き ○	63	F	直 腸 癌・肝 転 移	+	+	+	+	±	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	±	-
16	五 ○ 美 ○	53	F	胃 癌	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	腹 部 膨 満 感
17	深 ○ 智 恵 ○	67	F	慢 性 膵 炎	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
18	川 ○ 元 ○	59	M	胆 囊・総胆管結石・急性胆 囊炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	±	+	+	±	±	-
19	鈴 ○ 勝 ○	58	M	胆 石 症	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-
20	野 ○ 絹 ○	53	F	胆 石 症 (疑), S 字 状 結 腸 癌	+	+	+	+	-	±	-	-	±	+	+	±	+	+	±	±	-

Biliscopin による点滴静注胆嚢胆管造影法

表3 Biliscopin による造影効果 (胆嚢, 肝内胆管): 例数と (%)

撮影時間	対象例	胆 嚢						肝 内 胆 管					
		卅	卅	+	±	-	+以上	卅	卅	+	±	-	+以上
15分	20	9 (45.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	0 (0)	4 (20.0)	16 (80.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	7 (35.0)	10 (50.0)
30分	20	13 (65.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0)	4 (20.0)	16 (80.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	9 (45.0)
60分	20	14 (70.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0)	3 (15.0)	17 (85.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	7 (35.0)	10 (50.0)
90分	18	11 (61.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)	13 (72.2)	1 (5.6)	3 (16.7)	3 (16.7)	2 (11.1)	7 (38.9)	7 (35.0)
最高* 造影時	20	14 (70.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0)	3 (15.0)	17 (85.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	6 (30.0)	12 (60.0)

表4 Biliscopin による造影効果 (総肝管, 総胆管): 例数と (%)

撮影時間	対象例	総 肝 管						総 胆 管					
		卅	卅	+	±	-	+以上	卅	卅	+	±	-	+以上
15分	20	4 (20.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	13 (65.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	17 (85.0)
30分	20	4 (20.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	16 (80.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0)	18 (90.0)
60分	20	4 (20.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	17 (85.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	0 (0)	16 (80.0)
90分	18	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (16.7)	6 (33.3)	1 (5.6)	9 (50.0)	4 (22.2)	2 (11.1)	4 (22.2)	6 (33.3)	0 (0)	10 (55.6)
最高* 造影時	20	6 (30.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0)	18 (90.0)	7 (35.0)	9 (45.0)	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)	20 (100.0)

* 最高造影時; 全撮影時間15~90分を通じ, 最もすぐれたフィルムを対象として判定した。

さらに本剤の甲状腺機能に及ぼす影響を検討するため, 本剤投与前および投与後翌日, 3日後, 5日後, 1週後, 2週後, 4週後の血中 PBI, T₃-RIA および T₄-RIA を測定した。その際, PBI は Riley らのオートアナライザー法¹⁹⁾, T₃ と T₄ はダイナボット社の T-3・リアキット II, T-4 リアキット II を使用して, 夫々測定した。

造 影 成 績

Biliscopin 投与による胆嚢・胆道造影効果は表2の如くである。また, 各撮影時間の X線フィルム上の造影効果の判定結果は表3, 4の如くである。

診断容易 (判定+以上) と判定した造影率は, 胆嚢

では点滴注入終了後15分および30分で80% (16/20), 60分で85% (17/20), 90分で72% (13/18) であった。また, 全撮影時間15~90分を通じて, 最もすぐれた X線フィルム (最高造影) を対象とすると診断容易な症例は20例中17例 (85%) に及んだ。胆嚢造影不良の3例は, 胆嚢管嵌頓結石2例, 胆道系に炎症が波及したもの1例であった。

肝内胆管は15分で50% (10/20), 30分で45% (9/20), 60分で50% (10/20), 90分で35% (7/18) であった。最高造影率についてみると, 20例中12例 (60%) で診断容易と判定された。肝内胆管造影不良例は8例で, 胃癌の肝転移および総胆管結石による軽度肝機能障害2例, 胆嚢周辺に強い癒着のあった胃癌例および胆道



図2 35才, 男, 胆嚢結石
Biliscopin 点滴60分後 (症例1)



図4 64才, 女, silent stone
Biliscopin 点滴60分後 (症例6)



図3 46才, 女, 胆嚢結石
Biliscopin 点滴60分後 (症例3)



図5 46才, 女, 胆嚢管嵌頓結石と総胆管結石
Biliscopin 点滴30分後 (症例4)

系に炎症の波及がみられたもの各1例, 胃癌, 結腸癌, 胆石症, 胆嚢炎(疑)各1例であった。

総肝管は15分で65%(13/20), 30分で80%(16/20), 60分で85%(17/20), 90分で50%(9/18)であった。最高造影率についてみると, 20例中18例(90%)が診断容易であり, 造影不良の2例は胆道系に炎症が波及していた1例と胃癌の1例であった。

総胆管は15分で85%(17/20), 30分で90%(18/20), 60分で80%(16/20), 90分で55%(10/18)であった。最高造影率についてみると, 100%(20/20)であった。

すなわち, 肝内胆管を除く各撮影部位では, 点滴注入終了後15~30分という比較的早い撮影時間で, 症例の80%以上に, ほぼ満足すべき造影効果を得た。肝内胆管では, 全撮影時間を通じて最もすぐれたX線フィルムを対象にして判定しても60%の造影率に止まったが, 造影された症例の大部分は点滴注入終了後15分で診断容易であった。

以下, X線写真像を示しながら, 本剤の特徴を述べ

る。

症例1は最近, 月に1~2回の割合で右季肋部痛をきたす有症状の胆嚢結石例で, 某院で Biligrafin で DICを受けていたが, 総胆管の判読はできず, 胆嚢内結石のみ指摘されていた。Biliscopin 点滴静注では図2の如く, 総胆管の走行が正常で, 胆管結石のないことが診断できた。

症例3は, 3年間ケノデオキシコール酸による胆石溶解療法が行われていた女性で, 図3の如く, 大きい胆石が胆嚢内に明瞭に判読できる。

症例6は, 胃癌のため胃切除術を施行する予定で入院せしめた64才の女性で, 糖尿病をも伴っていた。Biliscopin による点滴で胆道造影を行い, 胆嚢内に図4の如く, コレステロール系胆石の存在を認めた。肝内胆管もかなりの分枝まで造影されており, 殆ど全ての胆道系が60分後の1枚のX線写真で判読可能である。

このように胆嚢内の状態は Biliscopin 点滴60分後

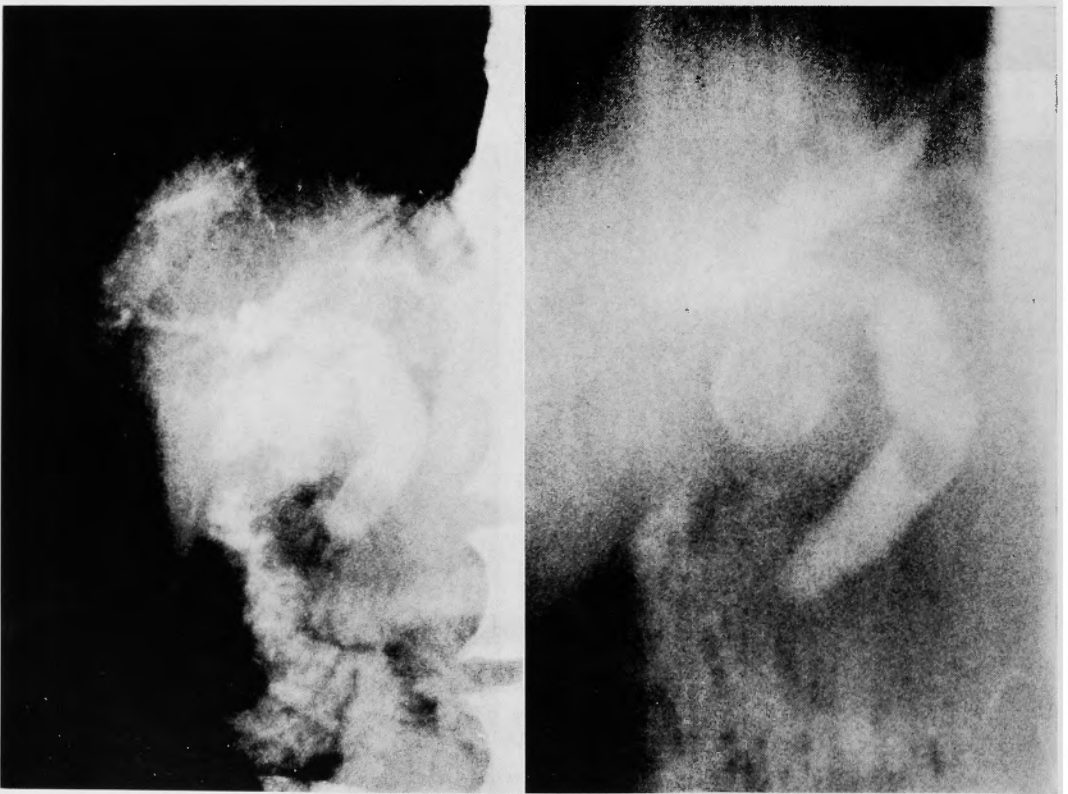


図6 67才, 男, 胆嚢結石と総胆管結石
Biliscopin 点滴30分後(左)と60分後断層像(右) (症例10)

で最も明瞭に描出され、しかもこの時期に胆管像も明白に造影されるので、60分後のX線撮影で、胆嚢・胆管の何れも、すなわち、全胆道系の判読可能なものが多かった。

総胆管については、症例4のように胆嚢内に多数の結石があり、それにより胆嚢管が閉塞され、しかもその1部が総胆管内に落下している場合、図5の如く、Biliscopin 点滴30分後にその状態が容易に診断できた。この際、肝内胆管も十分に描出されている。

図6は67才の男性で、石灰殻を有する大きな胆嚢結石と、拡張した総胆管内にもかなり大きな胆石が存在していることが、Biliscopin 点滴30分後の像で、みごとに描出されている。とくに石灰像と総胆管との関係は図6の如く、60分後の断層撮影にて、さらに明白になった(症例10)。この症例は1カ月前に Biligrafin による胆道造影を受けていたが、その胆管像はかなり淡く、Biliscopin により胆管像がより明瞭となった点は、術前カンファレンス出席者全員によって確認された。

さらに症例9は、入院時に胆嚢を触知し得た44才の

女性で、胆道感染症のため肝機能障害をも伴っていた。図7の如く、Biliscopin 点滴60分後に、著しく拡張した総胆管と淡い胆嚢が描出され、総胆管末端に胆石の存在が認められた。

このように総胆管を中心に胆管系をみるには、Biliscopin 点滴による胆管造影法では、通常30分後、肝機能障害時には60分後が最もよいと思われる。

激しい右季肋部痛と血清・尿アミラーゼ値の上昇、および肝機能障害を伴った40才の女性の症例13では、腹部単純で右上腹部に石灰化像を伴い、総胆管結石が疑われたが、Biliscopin 点滴60分後のX線像で、胆嚢内にも総胆管内にも結石の存在は証明されず、石灰化像は胆管に沿ったリンパ節の石灰化像であることが容易に診断できた(図8)。

とくに症例14では、約30年前の腹膜炎時の腹壁創痂開兼内臓脱による腸管癒着、肝機能障害により、過去3回、他の胆嚢造影剤による胆道造影が行われているが、いずれも胆道系が描出されなかったにも拘らず、



図7 44才，女，総胆管拡張を伴う結石症
Biliscopin 点滴60分後(症例9)



図8 40才，女，急性膵炎
Biliscopin 点滴60分後，石灰化像は
胆石でなく石灰化リンパ節であるこ
とが判明(症例13)

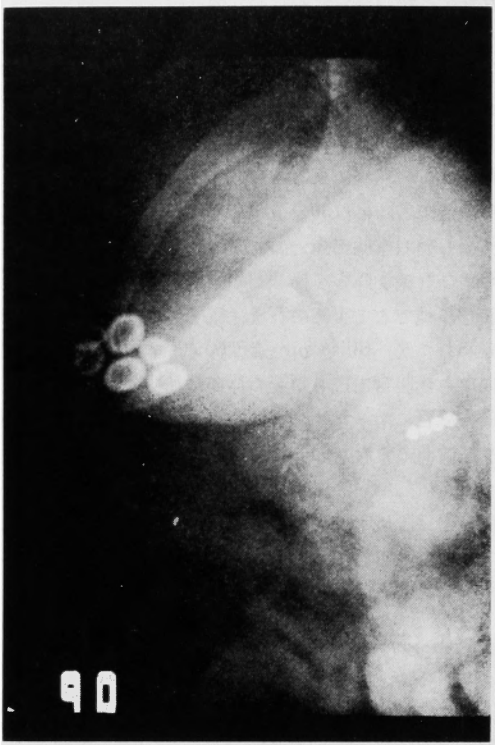


図9 63才, 男, 他の造影剤で3回造影を試みたが不成功であった例
Biliscopin点滴90分後(症例14)

今回, 胃癌による胃切除術のために入院した際, Biliscopin 点滴90分後のX線フィルム上には, 明瞭な胆嚢像とその中に数個の胆石像がみられた。このことは軽度の肝機能障害時でも, やや撮影時間を遅らせれば, かなり判読できる症例のあることを示すものといえよう(図9)。

臨床検査に及ぼす影響

まず肝機能に及ぼす影響については, 原則として投与前10日以内および投与後 7 ± 3 日に GOT, GPT, 血清総ビリルビン, Al-P を測定した。その結果を示したのが図10である。

症例6では胃癌手術および胆嚢摘出術後の影響がみられるが, 本剤に起因すると思われる肝機能の変化はみられなかった。

その他, 赤血球数, 白血球数, 血色素量, Ht 値, 血清総蛋白量, B UN, Na, K 値については全く影響を認めなかった。

甲状腺機能については, 投与前および投与後1日, 3日, 1週, 2週, 4週における PBI, T_3 , T_4 を測定した。その結果を示したのが図11~13である。

1) 血中 PBI に対する影響

投与前は平均濃度 $7.2 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが, 投与後1日目には全例とも $20 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の値を示した。3日目以降は徐々に減少し, 1週目には平均 $11.7 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり, さらに2週目には $8.9 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ とほぼ投与前値にまで回復した。

2) 血中 T_3 に対する影響

投与前平均濃度は $101 \pm 8 \text{ng}/\text{dl}$ であったが, 投与後1日目には $83 \pm 8 \text{ng}/\text{dl}$ とやや減少し, 3日目以降4週目まで正常範囲内で推移し, 投与前値に復した。唯1例で投与前の値が $118 \text{ng}/\text{dl}$ であったものが $46 \text{ng}/\text{dl}$ まで減少し, 以後回復傾向を示したが, この症例は胃疾患が主体であり, 経口摂取量の影響が大いにあったものと考えられる。

3) 血中 T_4 に対する影響

投与後の血中 T_4 の変化は全て正常範囲で推移し, 本剤投与による影響は認められなかった。

副 作 用

全症例に対して, 注入中および注入後24時間目までの間, 熱感, 発疹, 掻痒感, 腹痛, 悪心・嘔吐, 血管痛, 悪寒, 冷汗, めまい, 口渴, 倦怠感, 心悸亢進(頻脈), 胸部圧迫感, 顔面蒼白, 呼吸困難, 血圧低下やショックの有無について観察した。その結果表2に示す如く, 20症例中4例に何らかの症状を認めた。その詳細は, 嘔吐(胃癌症例), 下痢(直腸癌症例), 腹部膨満感(早期胃癌症例)を夫々来したものが各1例みられたが, この3例では何れも原疾患の症状と区別できない程度のものであった。

しかし, 症例5では, 汎発性血管炎(原因不明, 膠原病?)で右季肋部痛と持続性の発熱のため, 胆嚢炎を疑って Biliscopin による胆道造影を行い, 投与後40分目に悪心, 全身倦怠感を訴え, 同時に発疹, 嘔吐, 軽度血圧低下, 心悸亢進などを認めたので, 直ちに強力ミノファゲンCを1A, ソルコーチフ100mg, Vit-C 1000mgを静注したところ, 悪心, 倦怠感を除いては, すぐにそれらの諸症状は消失し, 20~30分後には悪心も, また50~60分後には倦怠感も消失した。この症例は原疾患の診断も確定的でなく, 特殊な1例であると思われる。

一方, 合併症として, 糖尿病(症例6, 14), 肝硬変

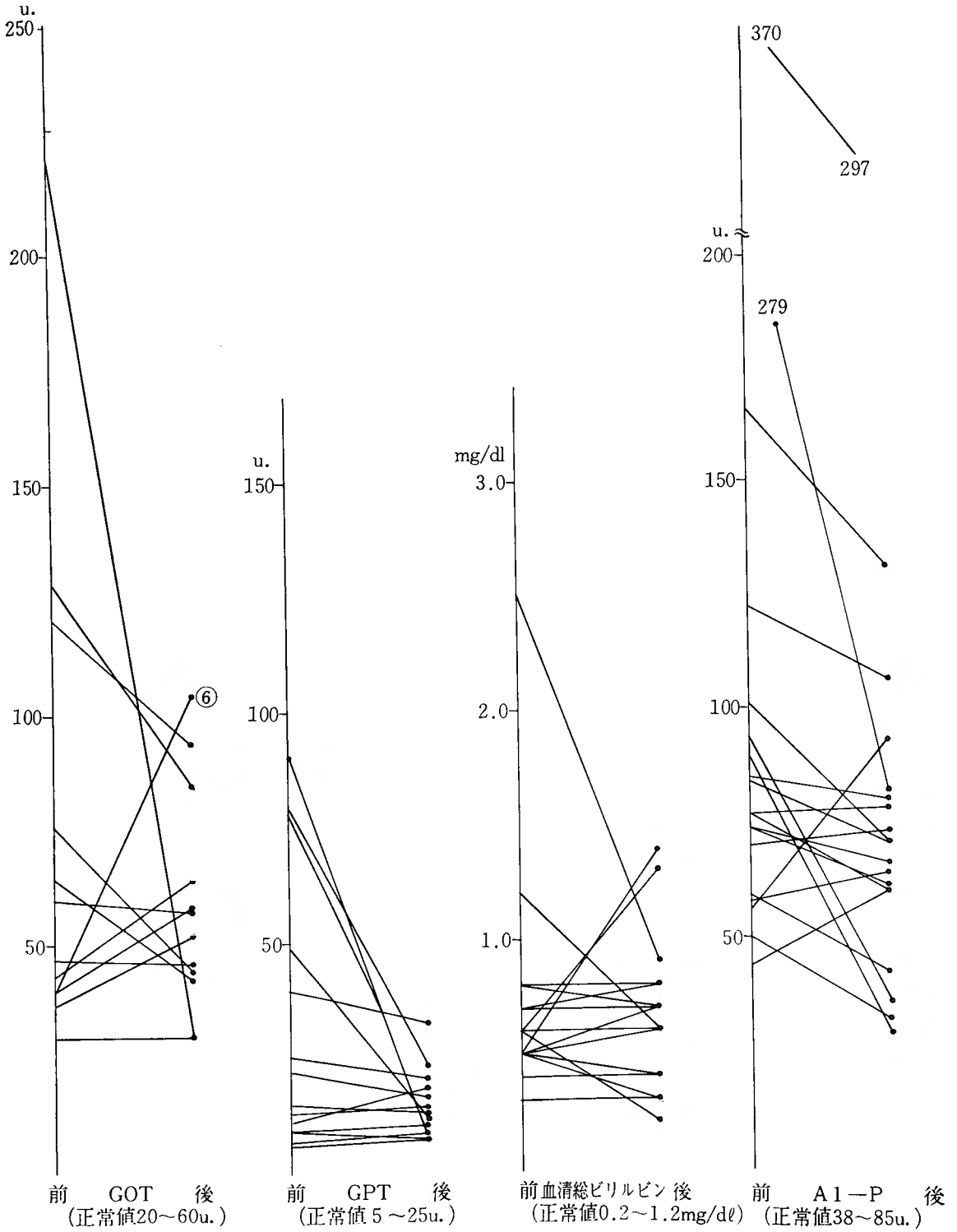


図10 Biliscopin 点滴前後の肝機能検査の変動

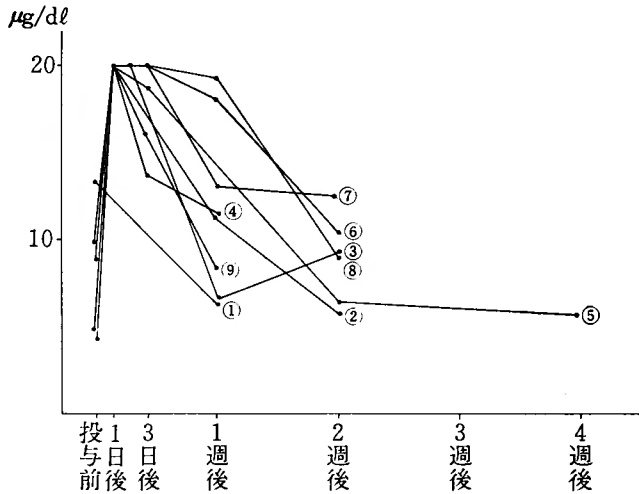


図11 Biliscopin 投与後の血中PBIの変動

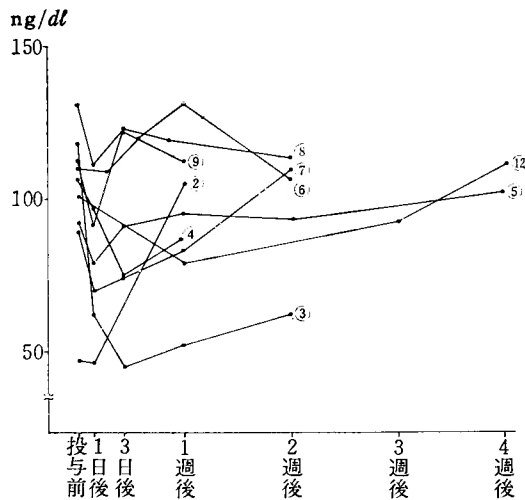


図12 Biliscopin 投与後の T₃-RIA の変動 (正常範囲 90-170ng/dl)

(症例8), 癌肝転移(症例15), 膀胱結石(症例19), 狭心症または冠不全(症例13, 17)などを有する症例でも, Biliscopin 点滴による胆道造影では何ら副作用を認めなかった。しかも, 症例9の胆道感染症例では, Urografin のテスト・アンプルにて嘔吐した既往があるにも拘らず, Biliscopin のテスト・アンプル静注時および点滴施行時には何ごともなかった。この症例は, 総胆管截石後にもセファロsporin系抗生物質の静注で血圧低下, 悪寒, 発熱をきたすなどかなりの

アレルギー体質であったが, 本剤が何ら副作用を呈さず投与できたことは, 本剤の副作用が比較的少ないことを示唆するものといえよう。

考 按

本邦における唯一市販の経静脈排泄性胆道造影剤であった Biligrafin は, その胆汁移行性が不十分なことと, かなりの副作用の併発をみることもあって, 安全性の面から, 最近 ERC や PTC などのような直接的

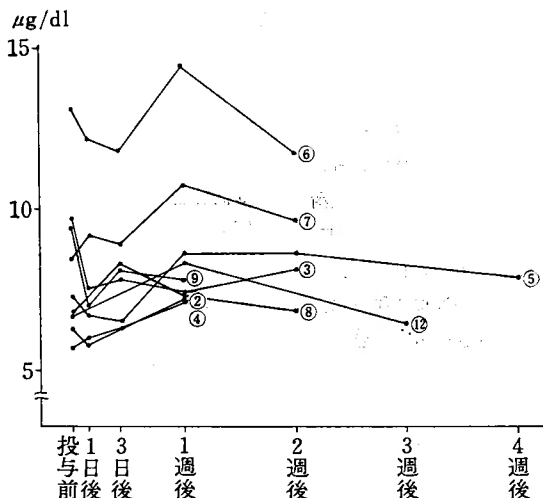


図13 Biliscopin 投与後の T₄-RIA の変動
(正常範囲 6-13µg/dl)

胆道造影を第1選択とすることを促がした。

一方、患者に苦痛を与えない超音波断層検査や CT 検査では、胆管系全域をみることはできない。したがって、静脈注射という簡易な手技だけで胆嚢・胆管系を同時に診断できる排泄性胆道造影法の実施に際して、より安全で、より造影能の優れた薬剤の開発が、この25年間、常に期待され続けてきたのである。

本年になり、この adipodon 製剤 (Biligradin®) の改良品である iodoxamate 製剤 (Cholegradin®) が本邦でも市販されるようになったが、さらに西独シエーリング社においては iotroxate 製剤が開発され、西独では既に臨床応用の域にまで至っている。

われわれは iodoxamate 製剤の使用経験から^{26,27,28)}、胆道造影剤の優劣を論ずる場合にはまずその安全性、すなわち副作用の発現率の低下を第1条件と考えており、今回 Biliscopin を使用した際の副作用の出現、甲状腺機能に及ぼす影響の有無を中心に検討した。

iotroxate を西独ではじめて ioglycamide と2重盲検臨床試験で比較したのは、Taenzer ら (1975) である²³⁾。彼等は67例に使用して、iotroxate は ioglycamide よりも良好な造影像が得られ、副作用も少ないことを指摘した。ついで、Stillger らは43例に iotroxate を用い、86.5%に有用で、胆嚢が投与30分後より出現し始め、60分後には殆ど全例描出されることを明らかにした²²⁾。さらに、Krueger らは304例において ioglycamide や iodoxamate と iotroxate とを比較し

(iotroxate 使用例は101例)、iotroxate 投与後60~90分後に良好な造影像が得られ、5分以上かければ副作用も問題なしとした¹⁶⁾。さらに Barner は10分間で投与しても、30分間点滴と同様の効果が得られ、副作用の増加や経腎排泄の増加がないと報告した⁹⁾。

とくに Taenzer は1群200例、計400例を対象とした iotroxate と iodoxamate の2重盲検臨床試験を行い、胆嚢のある症例360例では両剤に造影能の差はないが、投与30分後における造影率では、iotroxate の方が46.5%と iodoxamate の14.2%よりも高く、早期から造影されること、さらに胆嚢摘出後症例39例では、中等度以上の胆管造影像が iotroxate で81%の症例に得られ、iodoxamate 61%よりも優れていたとしている²⁴⁾。

これらの臨床例における iotroxate の胆道造影上の優秀性は、ラット、ウサギ、イヌやブタにおいても確認され^{3,5,21)}、静脈内に投与された胆道造影剤は、血清蛋白と結合し、体内循環する一方、血清蛋白と結合していない遊離型の造影剤が濃度勾配に従って肝細胞内に入り、肝細胞内の Y, Z 蛋白と結合して貯蔵される一方、能動的に bile canaliculi に放出されるものとされているが、iotroxate は胆汁内排泄速度は iodipamide や iodoxamate より遙かに良好であること、さらに 500 mg/kg までは胆汁中排泄速度が肝組織中濃度に比例することから²¹⁾、iotroxate によって迅速鮮明な胆嚢胆管造影が得られ、肝機能障害例でも良好な造影が期

待できるものとされている。

事実、われわれの臨床例でも、胆管は30分で90%のもの、胆嚢は60分で85%のものにおいて、夫々診断上有意義な造影像が得られており、とくに肝機能異常の症例8、14例においても良好な成績が得られている。しかし、iotroxate といえども、顕性黄疸症例では血清蛋白との結合率が低下し、腎への排泄率がかなり増加するので⁹⁾、あまり高度黄疸例には用いられない。

一方、1941年 Riggs がヨード含有X線造影剤は血清蛋白結合ヨード (PBI) 値を上昇させると報告¹⁸⁾して以来、その後開発された各種のX線造影剤が外因性ヨードとして PBI をはじめ、ブタノール抽出結合蛋白 (BEI)、さらにはトリヨードサイロニン・レジン摂取値 (T_3 RSU)、血清サイロキシン値 (T_4) にも影響を及ぼすものと指摘され、とくに数十年にも亘り高い PBI 値をその応用に際して示すに至る X 線造影剤の存在することが認識され、PBI 値の測定は造影剤使用時の常識的な注意検査項目とされている^{11,14)}。

しかし、それらの報告は殆んど経口胆嚢造影剤についてであった²⁷⁾。Biligradin については、Foldenauer らが、PBI が1週間後でもなお $30\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上と上昇したままであり、2週間後から復元してくることを報告し¹⁰⁾、Frischauf らは、50% Biligradin 20ml でも PBI は40日で初めて正常化するのに、BEI はもっと早期から正常範囲に復するとしている¹¹⁾。

一方、Costa⁹⁾ は生検または剖検で得た材料209個のヨード濃度測定結果から、ヒトにおける排泄性胆道造影剤投与後の、脳、肺、肝、副腎、胸腺、脂肪組織 (大網および皮下脂肪)、筋肉、骨、皮膚などの各組織のヨード濃度上昇の有無を検討している。Biligradin の DIC (8.5g I 含有) を点滴静注投与した14例では、投与2日後には PBI が $92\mu\text{g}/\text{dl}$ 、4日後には PBI $62\mu\text{g}/\text{dl}$ となり、その際の脂肪組織内ヨード濃度は $125.9\mu\text{g}/100\text{g}$ 、筋肉組織内 $75.8\mu\text{g}/100\text{g}$ であった。10日~14日後には脂肪組織 $5.7\mu\text{g}/100\text{g}$ 、筋肉組織 $2.6\mu\text{g}/100\text{g}$ と殆ど正常値に近づいた。正常では、肝が甲状腺ホルモンの腸肝循環のため血漿中より高いヨード値を示したほかは、各組織ともヨード値は $2\sim 4\mu\text{g}/100\text{g}$ であった (脳組織は $0.85\mu\text{g}/100\text{g}$)。しかし、14日後の PBI が $68\mu\text{g}/\text{dl}$ と高値を示した症例では、脂肪組織 $15.9\mu\text{g}/100\text{g}$ 、筋肉組織 $11.8\mu\text{g}/100\text{g}$ 、皮膚組織 $49.3\mu\text{g}/100\text{g}$ と、かなりのヨードが検出されたという。

iodoxamate については、われわれの既報²⁷⁾のごとく、PBI が数週間に亘り上昇する例が認められた。

iotroxate 投与後の PBI 値の変動を検討したのは、われわれが最初であるが、Biligradin と同様の傾向を示した (図11)。

静脈内投与された胆道造影剤によって惹起された甲状腺機能亢進症は、ごく最近にも Herrmann らにより9例報告されており、その治療法として Li 投与法が開発されているとはいえ、造影剤投与後2~16週で発症してくることから、iotroxate についても検討しておく必要がある¹³⁾。Clauz⁷⁾ らは Biliscopin 30 ml を投与した8例において、24時間後、48時間後の血中 T_3 、 T_4 、 T_3 -Uptake について、アボット社の T_3 -RIA キット、 T_4 -RIA キットと Triosorb を使用して測定した結果、全例正常値を示したという⁷⁾。また、われわれの成績でも殆ど正常範囲内にあった。したがって、PBI の一過性上昇は、甲状腺機能を反映するものではなく、本剤中のヨードによる影響と推測され、経口胆嚢造影剤とは異なり、iotroxate の甲状腺機能に対する影響はまずないものと考えられる。

しかし、X線造影剤として最も重要な副作用は、ヨードショックの問題であろう。Biligradin ではヨード過敏症に基づくと思われる死亡例が報告されており²⁸⁾、当教室でも単独静注時に死亡した症例を経験している²⁶⁾。幸いにして iotroxate は、Taenzer の2重盲検試験では、ioglycamate 5.3g の20.4%と比較して、3.6g に減量した iotroxate では、副作用がその約1/2の10.3%に減少し、また iodoxamate との比較では、iodoxamate 例の副作用16%に対し、iotroxate では、それより低い11.6%に止まっている²⁴⁾。したがって、Hübener らは、CT 検査時の contrast enhancement など検査中被曝防止のため遠隔操作の必要なときでも、iotroxate を使用することはその副作用の少なさから有意義であるとさえいっている¹⁵⁾。

ヨード含有造影剤の副作用発現機序については、Lieberman らの綜説¹⁷⁾があるが、主としてヒスタミンや補体増加などによるもので、感作原性や抗原性は iotroxate には殆どないものとされている¹²⁾。

われわれの症例のうち、胆嚢炎が疑われた汎発性血管炎の1例において、嘔吐、発疹、心悸亢進、胸内苦悶が発現しているが、これは原疾患が特殊な症例であり、それ以外には重篤な全身反応を呈した症例はなかった。なかでも Urografin のテスト・アンプルで嘔吐した既往と、術後にセフェロスポリン系抗生物質にも血圧低下を招来した症例においても、iotroxate 点滴静注が何らの副作用もなく投与し得ており、一気に血中

濃度を高めないことこそ重篤な副作用防止の第1歩であらう。

結 語

1) 新胆道造影剤 meglumine iotroxate (Biliscopin) を20例に対して点滴静注法により投与した結果、胆嚢造影率は60分後に85%で、胆嚢管嵌頓結石2例と胆嚢炎の1例を除いて、すべて胆嚢は診断容易な明白な造影像を得た。

2) 総胆管造影率は30分後に90%で、一部の症例における肝内胆管不鮮明を除いて、胆管の殆ど全域が描出され、しかも診断可能な造影濃度を示した。

3) 軽度肝機能障害例でも撮影時間を遅らせれば、判読可能な造影像が得られ、それらの症例において以前に施行された他剤による造影能より優れていた。

4) 本剤に起因すると思われる肝機能検査値の変化は認められなかった。

5) 血中PBIは、投与直後より翌日には全例20 μ g/dl以上となったが、1週間後には殆ど正常値上限に、2週間後には全例投与前値に回復した。T₃、T₄は殆ど正常範囲内の変動であり、甲状腺機能への影響はないものと思われた。

6) 自・他覚的症狀よりみた副作用は、汎発性血管炎の1例に軽度のアレルギー反応が併発したが、重篤な副作用は認められなかった。

7) 以上の成績から、meglumine iotroxate (Biliscopin) は胆汁中への排泄率が極めてよく、胆嚢、胆管の造影所見が鮮明で、しかも重篤な副作用の少ない造影剤といえよう。

文 献

- 1) Acland JD : The interpretation of the serum protein-bound iodine. A review. *J Clin Path* **24** : 187, 1971.
- 2) 東 治喜, 他 : ラットにおける Iotrox acid の薬物動態. III. 低速連続注入時の胆汁中排泄動態について. *日独医報* **25** : 3, 1980.
- 3) 東 治喜, 押野 臨 : ラット摘出灌流肝臓における薬物の胆汁中移行過程に関する研究. *日薬理誌* **76** : 307, 1980.
- 4) 東 治喜, 押野 臨 : 薬物の化学構造と胆汁中排泄について—ヨウ素系造影剤の摘出灌流肝臓並びに in vivo における胆汁中排泄—*日薬理誌* **76** : 321, 1980.
- 5) 東 治喜, 他 : ラットにおける Iotrox acid の薬物動態 I. 血中濃度ならびに排泄. *日独医報* **25** : 143, 1980.
- 6) Barner L and Strecker EP : Klinische Erfahrungen bei der Schnellinfusion von Jotroxamid zur Cholegraphie. *Röntgen-Bl* **33** : 77, 1980.
- 7) Clauß, : Einfluß des Megluminioitroxinats auf den peripheren Schilddrüsen-Hormonpool (Thyroxin und Triiodthyronin). Schering AG Pharm Forschungsbericht No. 3432, 1978.
- 8) Costa A, et al : Iodine content of human tissue after administration of iodine containing drugs or contrast media. *J Endocrinol Invest* **1** : 221, 1978.
- 9) Doran J, et al : Iotroxamide studies in man—plasma binding, renal and biliary excretion studies in jaundiced and anicteric patients. *Br J clin Pharmac* **6** : 311, 1978.
- 10) Foldenauer A, et al : Über das Verhalten des proteingebundenen Jods (PB¹²⁷J) im Serum nach Verabreichung jodhaltiger Substanzen, insbesondere Röntgen Kontrastmittel. *Dtsch Med Wschr* **92** : 745, 1967.
- 11) Frischauf H, et al : Vergleichende Untersuchung über die diagnostische Brauchbarkeit einiger häufig geübter Schilddrüsenfunktionsteste. *Deut Arch Klin Med* **207** ; 329, 1961.
- 12) 林 正, 他 : ヨード含有造影剤の抗原性に関する研究. *日独医報* **24** : 185, 1979.
- 13) Herrmann J und Krüskemper H L : Gefährdung von Patienten mit latenter und manifester Hyperthyreose durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente. *Dtsch Med Wschr* **103** : 1434, 1978.
- 14) 平野井直英 : 甲状腺機能検査における PBI 測定の意義について. *日本臨床* **31** : 1657, 1973.
- 15) Hübener KH : Computertomographische Densitometrie von Leber, Milz und Nieren bei intravenös verabreichten lebergängigen Kontrastmitteln in Bolusform. *Fortsch Röntgenstr* **129** : 289, 1978.
- 16) Krueger P : Klinische Vergleichsstudie zwischen den Kontrastmitteln Biligram®, Endomirabil[®] und Biliscopin®, *Röntgen-Bl* **31** : 360, 1978.
- 17) Lieberman P, et al : Anaphylactoid reactions to iodinated contrast material. *J Allergy Clin Immunol* **62** : 174, 1978.
- 18) Riggs DS, et al : Blood iodine in patients with thyroid disease. *J Clin Invest* **20** : 345, 1941.
- 19) Riley M and Gochman N : A fully automatic method for the determination of serum protein-bound iodine. 1964 Technicon New York Symposium, Technicon Instruments Corporation.
- 20) Speck VU, et al : Pharmakologie der Iotroxinsäure, eines neuen intravenösen Cholegraphikums. II. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verträglichkeit.

- äglichkeit. *Arzneim. - Forsch./Drug Res* **28** (II) : 2290, 1978.
- 21) Speck VU, et al : Pharmakologie der Iotroxinsäure, eines neuen intravenösen Cholegraphikums. I. Pharmakokinetik und Radiologie beim Tier. *Arzneim-Forsch/Drug Res* **28**(II) : 2143, 1978.
- 22) Stillger E, et al: Klinische Erfahrungen bei der Infusionscholegraphie mit Iotroxamid (Biliscopin®). *Röntgen-Bl* **30** : 414, 1977.
- 23) Taenzer V, et al : Intravenöse Cholegraphie mit Cholegram. Deppelblindstudie gegen Bilivision. *Fortschr Röntgenstr* **123** : 414, 1975.
- 24) Taenzer V and Volkhardt V : Double blind comparison of meglumine iotroxate (Biliscopin), meglumine iodoxamate (Endobil) and meglumine ioglycamate (Biligram). *AJR* **132** : 55, 1979.
- 25) 谷村 弘 : 胆道疾患. 実験治療 **566**: 14, 1980.
- 26) 谷村 弘, 他 : BC-17による点滴静注胆嚢胆管造影法. *日外宝* **43** : 222, 1974.
- 27) 谷村 弘, 他 : BC-17による点滴静注胆嚢胆管造影法 (II) — 甲状腺機能に及ぼす影響について. *日外宝* **43** : 476, 1974.
- 28) 谷村 弘, 他 : 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. *日外宝* **46**: 313, 1977.
- 29) 寺内 実 : 胆嚢の「レントゲン」学的研究. 実験消化器病学 **1**: 47, 1926.