

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 ——

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・石井恵三・藤村昌樹・松田光彦

〔原稿受付: 昭和49年9月13日〕

Cholangiography and Cholecystography with a New Water-soluble Contrast Medium (BC-17) by Intravenous Drip Infusion (II). Effects on Tests of Thyroid Function

by

HIROSHI TANIMURA, KEIZO ISHII, MASAKI FUJIMURA, and MITSUHIKO MATSUDA

The 2nd Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Intravenous drip cholangio-cholecystography with a new contrast medium, iodoxamic acid (BC-17), was performed in more than seventy Japanese patients in our clinic and it was previously reported that this contrast medium had a marked biliary tropism and satisfactory contrasting qualities with excellent local and systemic tolerability.

On the one hand, it has the well-known drawback that iodine-containing X-ray contrast media, administered orally or parenterally, tend to raise serum protein-bound iodine (PBI) to an unexpected level, at which it may remain for a long period. In this paper, PBI, Resin-sponge triiodothyronine uptake (T_3 -RSU) and thyroxine (T_4) in the serum as in-vitro tests of thyroid function were investigated in 8 patients with biliary disorders for 4 weeks after cholangiography with BC-17.

1) Although PBI was limited within normal range in all cases before cholangiography, it tended to increase in only 2 cases from 0.4 to 1.7 γ /dl beyond the upper limit of normal range. The maximal level was often observed at the second week.

2) T_4 increased from 0.3 to 2.1 γ /dl after cholangiography, but the maximal level remained almost within normal limits.

3) T_3 -RSU showed abnormal level in a half of cases before cholangiography and 5 in 8 cases showed from 2.7 to 12.9% increase during 4 weeks.

4) However, T_7 calculated by T_3 -RSU and T_4 as an index of free thyroxine in the serum were inside normal limits in all cases before and after cholangiography.

From these results, the intravenous administration of BC-17 at dose of 8.06g is considered to have little serious effects on tests of thyroid function, because of more rapid excretion than the other biliary contrast media.

は じ め に

最近イタリアの Bracco 社で開発された経静脈性胆嚢胆管造影剤 Iodoxamic acid (BC-17) の造影効果ならびに副作用に関しては、本邦人70例以上にそれを使用し、従来の胆道造影剤と比較し、その優秀性を認めたので、その一部をすでに報告した¹⁾²⁾。

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³⁾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) にも影響を及ぼすことが指摘され、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 測定時の常識的な注意項目として取扱れるまでになっている^{4) 5)}。今回の新造影剤 BC-17 も 1 回使用量である 40.3%1アンブル20ml中には3670mgのヨードを含有しており、その静脈内投与は一過性にせよ血漿中のヨード含量を約15,000倍も増加させることになるから、その投与が PBI をはじめ T_3 RSU や T_4 といった甲状腺機能検査にどの程度の影響を及ぼすものであるかを十分に予め検討しておくことが必要であるように思われる。

検査対象と方法

最近当外科教室を訪れた入院 または 外来患者のうち、胆道疾患が疑われ、胆嚢胆管造影検査を必要としたが、甲状腺には全く異常がないと思われるもの8例 (男子6例, 女子2例) を対象とした。特に女性の症例では妊娠していたり、分娩後6ヶ月以内でないことを確認した上、検査を施行した。

造影剤の投与方法は既報と同様に¹⁾²⁾, 40.3%BC-17, 20mlを5%果糖液200mlで稀釈, 15~45分間を要して肘静脈より点滴注入した。その際ヨード過敏症例に対処するため、点滴開始後5~10分後までベッド・サイドで患者の全身状態や皮膚反応をよく観察し、その安全性を確かめた上で、その点滴注入を継続するように努めた。

外因性ヨードの影響が考えられる甲状腺機能の検査

法としては、従来慣用されて来た PBI 値の測定の他に T_3 RSU 及び T_4 値の測定をも併せ行なった。而もこの3項目についてBC-17の投与直前、及び投与後1週間目、2週間目、3週間目、4週間目と計5回、等間隔で、早朝空腹時に採血した患者血清についてそれぞれ測定した。測定方法として PBI については Barker のアルカリ灰化原法を応用、 T_3 RSU については Dainabot 社製の Triosorb キットを、 T_4 値については Mallinckrodt 社製の Res-O-Mat- T_4 キットをそれぞれ用いて、測定した。その正常値は PBI : 4.0~8.0r/dl, T_3 RSU : 25.0~35.0%, T_4 値 : 7.0~13.0r/dl である。また、 T_4 値と T_3 RSU 値から Free Thyroxine Index の一つである T_7 値を算出したが、その正常値は、 T_7 : 1.33~5.79である。BC-17投与による増加率はそれぞれ Δ PBI, Δ T_3 RSU, Δ T_4 値として算出した。

これらの症例に於ける胆汁内 BC-17 排泄状態については既報と同様に点滴注入直後、30分後、60分後、90分後、120分後及び胆嚢収縮剤投与30分後に腹臥位にてX線撮影を行なうとともに、点滴注入60分後の立位撮影と90分後断層撮影とを併せ行なって総合判定した。その造影度の判定は第12肋骨陰影と比較し、次の5段階評価によった。

(卅) : 肋骨陰影より明らかに濃いもの

(卅) : 肋骨陰影と同程度のもの

(十) : 肋骨陰影より薄いが胆嚢の輪郭、胆管の辺縁が明瞭なもの

(+) : 肋骨陰影より薄く胆嚢の輪郭、胆管の辺縁とも不明瞭なもの

(-) : 陰性のもの

また、BC-17 の排泄率に影響を及ぼすと考えられる肝機能・腎機能及び血清蛋白量の測定をも BC-17 投与前に併せ行なったが、それには GPT, GOT, LDH アルカリ・フォスファターゼ、総ビリルビン、コレステロール値、尿酸、Ca, P, Na, K, Cl, BUN, 血清総蛋白量及び血清アルブミン値の測定を行ない、判定の指標とした。

成 績

各症例に於ける PBI, T_3 RSU, T_4 値の測定成績を

示したのが表1及び図1(A, B, C)である。

投与前の PBI は 5.9~7.9 γ /dl と全例正常範囲内にあったが、 T_4 値は症例1, 症例5の2例で13.5 γ /dl, 14.2 γ /dlと正常範囲をわずかながら超え、 T_3 RSUでもこの症例では35.4%, 36.1%とそれぞれ軽度であるがやや高値を示した。更に T_3 RSU では症例4, 症例7を含めて8例中4例が正常範囲を0.4~3.3%程度超えていた。しかし、 FT_4 の指標としての T_7 は2.94~5.13と全例正常範囲内にあった(表2)。

BC-17を投与した際の PBI の4週間以内の上昇率(Δ PBI)は投与前値に較べて2例を除き0.5~1.7 γ /dlの増加にとどまり、正常値を超えたものは9.0 γ /dlと8.4 γ /dlを示した症例4, 症例5のみであった。 T_4 値の4週間以内の上昇率(ΔT_4 値)も投与前値に較べて2例を除き0.3~2.1 γ /dlの増加にとどまり、正常値を超えたものは2週間後の症例4と症例6に於ける13.7 γ /dlと13.2 γ /dlに過ぎなかった。

T_3 RSU は5例に於いて術前値に比較して4週間以内に2.7~12.9%の増加(ΔT_3 RSU)を示したが、投与前値から26.5~38.3%と個人差がかなり認めら

れ、BC-17投与後は8例中6例に於いて4週間以内に35.0%を超える時期があった。しかし、体内末梢での

B サイロキシンの経過 (8例)

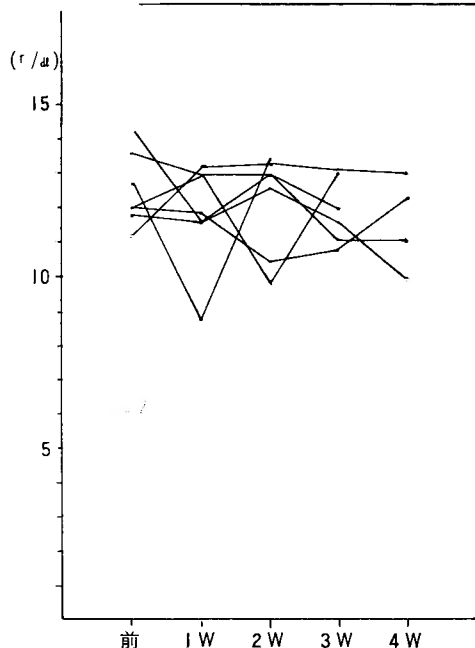


図1B BC-17の甲状腺機能におよぼす影響

A 蛋白結合ヨードの経過 (8例)

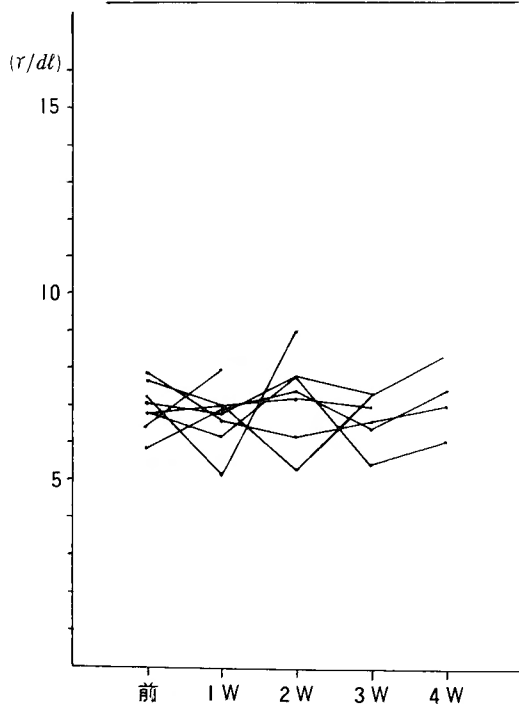


図1A BC-17の甲状腺機能におよぼす影響

C トリヨード・サイロニンの経過 (8例)

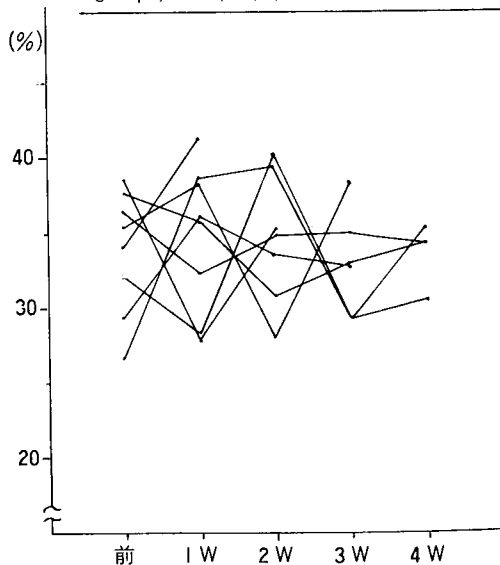


図1C BC-17の甲状腺機能におよぼす影響

表 2. BC-17の甲状腺機能に及ぼす影響 (T₇値)

症 例	投与前	1週目	2週目	3週目	4週目	
1. 61 M	4.78	4.91	2.72	4.91	—	正常値* 1.33 ~5.79
2. 52 M	3.74	3.23	5.00	3.36	2.99	
3. 58 M	3.45	4.64	4.32	3.89	—	
4. 69 M	4.83	2.43	4.66	—	—	
5. 45 M	5.13	3.73	4.46	3.83	3.75	
6. 40 M	2.94	5.04	5.20	3.80	4.54	
7. 30 F	4.46	4.20	3.19	3.31	4.16	
8. 54 F	4.02	5.43	—	—	—	

$$T_7 = T_4 \times T_3\text{-RSU} \times \frac{1}{100}$$

*仙田ら：ホルモンと臨床18：11，1970

ホルモン作用を示すといわれている遊離型サイロキシン (FT₄) の指標として T₇ を計算し、その変化を観察すると、投与後 4 週間以内では全例とも正常範囲 1.33~5.79 以内にあり、全く異常を認めなかった (表 2)。

各症例に於ける BC-17 投与後の最高値を示した時期を調べると、PBI は 2 週間後に 7 例中 4 例が、T₄ 値でも 7 例中 5 例が 2 週間後であった。T₃RSU では 7 例中 6 例に於いて最高値は 1~2 週間後で、全体を通じて 2 週間目にわずかであるがピークを示すような傾向が認められた。

各症例に於ける造影効果は表 1 に示した如く、点滴注入直後から 150 分までの撮影のうちで最も良く造影された造影度をみると、総胆管では 8 例中 6 例に (++) 以上の造影像が得られ、胆嚢でも 8 例中 6 例で (++) 以上の造影像が得られた。

造影不良の 2 例はともに胃癌の症例であり、症例 6 は胃癌のため胃全剝術後 1 年目に臍頭部から肝門部に及ぶ領域に癌が再発して来た例であり、BC-17 投与前の肝機能は総ビリルビン 10.5mg/dl 以上、GOT 108, GPT 122, アルカリ・フォスファターゼ 245 (国際単位)、黄疸指数 128 と高度の肝機能障害例であった。結局 PTC 施行により総胆管の十二指腸上縁に於ける胆道閉塞と判明し、空腸との吻合術により黄疸の消失した症例である。

症例 3 は、幽門部の胃癌が胆嚢、胆道、肝門部を一塊とするほどに浸潤し、ために肝機能は正常範囲を示していたにも拘らず、造影像を認めなかった症例である。これら 2 例に於いては BC-17 投与後、PBI, T₄ 値, T₃RSU はいずれも極めてわずかであるが上昇傾

向を示した (表 1)。しかし、その上昇は、胆嚢造影の明瞭に認められた症例 2 及び症例 8 とほぼ同程度であった。唯、T₄ 値は症例 6 に於いて 2.26γ/dl 上昇と 8 例中最も高度であった。

なお、BC-17 投与による副作用は今回の症例 8 例中には 1 例も認められなかった。

考 按

PBI の測定はやや煩雑ではあっても余り高価な器械を要せず、健常状態下ではサイロキシンのヨードがその 90% 以上を占め、血中サイロキシンともよく相関するものとされている。最近に至り臨床的に応用されるようになった Triosorb や Tetrasorb などの放射性ヨードを Resin に吸着させる Radiostereocassay 法が広く普及するまでの間はこの PBI の測定が in vitro で行ない得る甲状腺機能検査として最も繁用されて来たことは周知の如くである。しかし、他方妊娠や避妊薬を服用している女性に於けるサイロキシン結合グロブリン値の変化など甲状腺以外の疾患によってもそれが上昇したり、外因性ヨードが治療や診断の目的で投与された際に PBI がサイロキシン量とは関係なく上昇したりすることも次第に明らかにされるようになって来た³⁾⁴⁾。

体内のヨード総量は成人では 25mg 前後であり、その約 1/4 が甲状腺に存在するが、他の臓器にも広く分布しており、特に筋肉中に多く含まれている。その排泄は主として腎を通じて行なわれ、本邦人では海藻類を摂らない時には尿中 78γ、糞中 77γ の排泄であるとされている。このような状態にヨード含有 X 線造影剤 (通常ヨードとして約 3,000mg) を投与することは血漿中のヨード (PBI) 量の約 15,000 倍の投与を受けることになり、当然その排泄速度の如何により一定時期 PBI 値の上昇することが予測される。

このことを最初に指摘したのは Riggs³⁾ で、当時 (1941) あった iodopyracet (Diodrast), phenetiot halein Na (Iso-isodeikon) 及び iodized oil (Lipiodol) といった造影剤投与後に PBI の増加することを報告した。その後、経口胆嚢造影剤として Biliselectan (1946), Telepaque (1949), Teridax (1953), Orabilix (1958), Osbil (1958), Biloptin (1959), Cholamil (1969) など、次々と開発、実用化されるとともに、そのいずれもが PBI の上昇を惹起することが指摘されるに至った。

例えば、Ralston は同じ経口胆嚢造影剤で、しかも

表1 BC-17 20ml 点滴静注症例一覧表

No	症 例	性	年齢 (才)	病 名	注入 速度 (分)	甲 状 線									
						蛋白結合ヨード (PBI)						血清サイロキシ			
						前	1w	2w	3w	4w	△PBI	前	1w	2w	3w
1	岡○利○郎	M	61	胆 石 症	30	7.7	7.0	5.3	7.2	—	—0.5	13.5	12.9	9.7	12.9
2	沢○芳○	M	52	直 腸 癌	40	6.8	6.2	7.8	5.5	6.1	+1.0	11.7	11.5	12.5	11.5
3	沼○ 勇	M	58	胃 癌	20	6.8	7.0	7.2	7.0	—	+0.4	11.8	12.9	12.9	11.9
4	笹○亀○	M	69	胃 癌	30	7.3	5.2	9.0	—	—	+1.7	12.6	8.7	13.3	—
5	古○昭○	M	45	十 二 脂 腸 潰 瘍	35	7.1	6.8	7.8	7.3	8.4	+1.3	14.2	11.5	12.9	11.0
6	田○弘○	M	40	胃 癌	45	5.9	6.9	7.4	6.4	7.4	+1.5	11.1	13.1	13.2	13.0
7	名○志○子	F	30	胆 石 症	15	7.9	6.6	6.2	6.6	7.0	—0.9	11.9	11.8	10.4	10.7
8	梶○敏○	F	54	胆 石 症	14	6.5	8.0	—	—	—	+1.5	11.9	12.9	—	—

構造式が少ししか異ならないにもかかわらず、その排泄の仕方や速度がそれぞれ異なる三つの造影剤 Prio-dax (Biliselectan), Teridax, Telepaque について比較検討している⁶⁾。

これら経口胆嚢造影剤はいずれもその服用後、胃を経て小腸に至りその上皮面で溶解され、小腸細胞膜から拡散により吸収されるが、それは一時肝や筋肉内に脂肪や血漿アルブミンとともに蓄えられ、肝マイクロソーム内に存在する酵素によりエステル化されてグルクロン酸抱合型となる。ところで、この抱合型造影剤は水溶性で、胆嚢に達した後胆嚢内で濃縮され、ために明瞭な胆嚢の造影像を描出せしめる。そして、そのいずれもが BSP や 甲状腺ホルモンと同じように一部は再び小腸から吸収されて腸肝循環をするものとされている。このような造影剤のうち Biliselectan は遊離型のまま尿へ62～72%が排泄され、糞中には9日間で2%が排泄されるに過ぎない。また Telepaque は尿中12.4%、糞中73.6%と主として粪便排泄型で、5日間にその86%が排泄される。そして、これら造影剤投与後のPBIは6.5～12週間以内にそれぞれ正常化するとされている⁶⁾。しかし、Teridax は尿排泄が主であるが、2日間で17～23%と低く、19日までの尿中排泄量と5日間の糞便中への排泄量とを併せてもわずか25%に過ぎない。イヌによる実験では肝、皮膚、脂肪及び筋肉内に集積し、特に皮膚と肝に多いという。従って、この Teridax は図2に示すように2,000～18,000 γ /dlという極めて高いPBI値を、しかも長期間に亘た

り持続することが特徴的である。Astwoodは Teridax 服用後33年後もなお PBI が高値を示した症例のあることを報告しているし⁷⁾、また Shapiro は51人の母親から63人の子供への Teridax の胎盤通過を認め⁸⁾、Jankowski も Teridax を服用しなかった時の3人の子供にはPBIに異常が認められなかったにもかかわらず Teridax 服用後8年間に娩出した3人の子供ではPBIの異常高価が認められたという1家族を報告している⁹⁾。このように同じ胆嚢造影剤でも Teridax だけがPBIの上昇が特になく持続するのはその排泄が極めて遅いことによるものと考えられる。

しかし、このような有機ヨードが長年月に亘たり体内に存在することがどの程度有害であるかについてはよくわかっていない。

本邦人の1日ヨード摂取量は欧米人の約200 γ に比べて1～6mgとかなり高い。その中でも特にコンブを多量摂取する北海道の日高地方、礼文島、礼尻島などでは地方病性甲状腺腫の存在することが知られている。

しかし、海藻類の摂取が1年のうち定期的に偏っているため全例甲状腺機能低下症を伴うことはないという。しかしごく最近本邦でも漢方薬として根コンブの水エキスの長期服用によって甲状腺機能低下を伴う甲状腺腫例が見出されている¹⁰⁾。

多量のヨードがバセドウ病患者や甲状腺機能亢進の実験動物に於いて甲状腺ホルモンの合成、分泌の抑制せしめるといういわゆる Wolff-Chaikoff 効果を提唱し

機能検査値								造影効果						十二指腸造影	腎造影
ン値 (T ₄)		トリオソルブ (T ₃ RSU)						0	30	60	90	120	収30縮後分		
4w	△T ₄	前	1w	2w	3w	4w	△T ₃	分	分	分	分	分			
—	-0.6	35.4	38.1	28.0	38.1	—	+2.7	冊/冊	冊/冊	冊/冊	/	冊/冊	/	—	—
9.8	+0.8	32.0	28.1	40.0	29.2	30.5	+8.0	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	+	+
—	+1.1	29.2	36.0	33.5	32.7	—	+6.8	/	-/-	+/-	/	/	/	+	+
—	+0.7	38.3	27.9	35.0	—	—	-3.3	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	+	—
11.0	-1.3	36.1	32.4	34.6	34.8	34.1	-1.3	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	+	+
12.9	+2.1	26.5	38.5	39.4	29.2	35.2	+12.9	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	/	—	—
12.2	+0.3	37.5	35.6	30.7	32.8	34.1	-1.9	/	+/-	冊/冊	冊/冊	+/-	冊/冊	—	+
—	+1.0	33.8	42.1	—	—	—	+8.3	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	冊/冊	—	—

注 1) 造影効果の上段は総胆管, 下段は胆嚢を示す。

2) 副作用は全例に認められなかった。

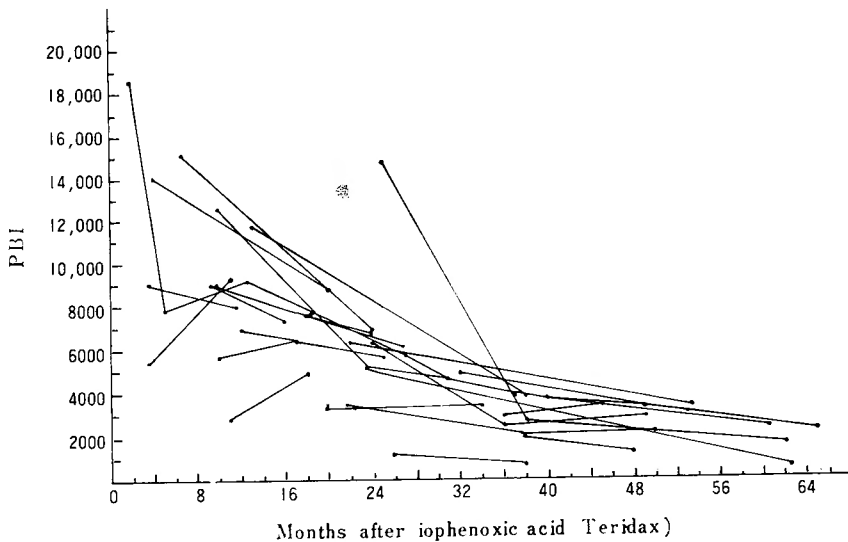


図 2 経口胆嚢造影剤 Teridax 投与後に於ける PBI の推移⁹⁾

たかの有名な Wolff は, かかるヨード過剰性甲状腺腫 154例を検討し, そのうち気管支造影のために Lip-iodol を使用した症例が 8 例あったことを報告しているが¹¹⁾, また Teridax による甲状腺腫も 1 例含まれていたとしている¹²⁾. これらは体内にながく滞留し, 長期にわたりヨードを貯蔵所部位から緩徐にそれを放出して, 体内のヨード・プールを増加せしめているこ

とが考えられる. その他, 造影剤ではないがイギリスでよく用いられる 4-iodoantipyrine に構造の似ている Felsol[®], benziodarone, や diiododoquin などの有機ヨード剤による甲状腺機能低下や甲状腺腫大の報告もみられる¹¹⁾.

さて Teridax 以降現在でも用いられている経口胆嚢造影剤である Biloptin では, その応用に際し PBI

の上昇は12週間¹³⁾から4~5カ月に亘たるといふ¹⁴⁾ Osbil も11週以内では正常化しない¹⁵⁾とされている。また、Telepaque¹⁶⁾についてもほぼ同程度のPBIの上昇が報告されている。しかし最近開発されたCholimilについては1週間後¹⁷⁾、または2週間後にピークを示し、4週間後には正常化するか¹⁸⁾、あるいは増加の傾向にあってもそれはほとんど正常範囲内の変動にとどまるもの¹⁹⁾とされており、PBIへの影響は極く軽微なものとされている。

その理由としては48時間以内に尿中に52%、胆汁中に33%計85%が排泄されてしまうという従来の造影剤と比較にならない排泄性の改善によるものと考えられる。

一方、唯一の実用的な経静脈性胆嚢胆道造影剤である Biligrafin (1953) については PBI の変動はどうか。Biligrafin の排泄に関しては発売当時の Langecker らの研究では胆汁中に90%、尿中に10%排泄されるとされていたが、石毛によるとどんなに緩急に注入しても36%に腎盂が造影されてくるという²⁰⁾。この Biligrafin が経口胆嚢造影剤と最も異なる点は、経口胆嚢造影剤が脂溶性であり血漿アルブミンと強力に結合しているのに反し、Biligrafin は非脂溶性

で非抱合型で、急速に胆道系に排泄されるとともに、殆んど腸肝循環を行なわないことである。その理由として日野は蛋白との結合状態を重視し、経口胆嚢造影剤と Biligrafin の相異は腸肝循環をする BSP に対して、同じ色素排泄機能検査に用いられる ICG では腸肝循環が行なわれ得ないという類似性をあげ説明している²¹⁾。

従来、造影剤の胆道排泄には血清アルブミンとの結合が関連性を持つものとされて来たが、Evansblue はアルブミンと強く結合しているのに胆汁中に余り排泄されないことや、パラアミノ馬尿酸のように血清蛋白と結合していない物質であり乍ら胆汁中へよく排泄されるものもある点から、胆嚢造影剤は血清よりも肝細胞に強い親和性のあることが推測される。最近 Levi は血中には認められないが肝細胞原形質内のみ存在する Y, Z 蛋白を発見し、この蛋白が BSP やビリルビンなどの色素の血清から肝細胞への移送に重要な役割を果たしていることを明らかにしている²²⁾。

この蛋白はラットのみならず哺乳類のすべてに見出され、肝の BSP, ビリルビン摂取を阻害する薬剤はこの Z 蛋白 との結合を競合する。また電気泳動、免疫

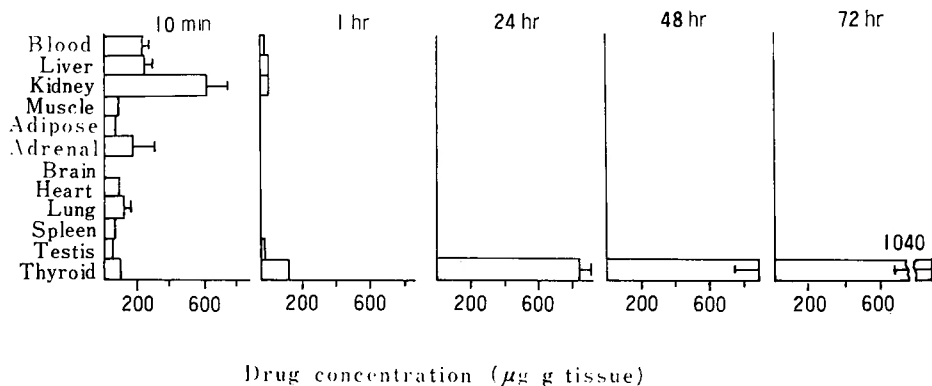


Fig. 3 Tissue Concentration of the Radioactivity after Intravenous Injection of the ^{125}I -labeled Drug in Rats²²⁾

学的に、それはアルブミンとは異なり、Sokoloff の研究によると Y, Z 蛋白との結合の強さは $\text{BSP} > \text{Telepaque} > \text{Biligrafin}$ の順で、尿路造影剤である Conrey 400 は全く結合を示さないという²³⁾。この事実は、PBI の増加が経口胆嚢造影剤 Osbil, Telepaque, や Biloptin では12週間、経静脈性胆道造影剤 Biligrafin では4~6週間 (表3)、血管・腎盂尿路造影剤

Urografen, Urovison, Urovist, Conrey, Angiografin では、最初の24時間乃至1週間以内にとどまるといふことと大いに関連があるように思われる¹³⁾¹⁵⁾。

さて、BC-17の胆汁排泄はウサギ 3時間で77.2%、ネコ 6時間で75.5%であり、尿中排泄を合するとウサギ 3時間で93.8%、ネコ 6時間で93.3%と殆んど排泄されてしまうものとされている²⁴⁾ (表5)。ま

表3 胆嚢造影後の PB¹²⁷J の変化¹⁰⁾

造 影 剤	PB ¹²⁷ J	1W	2W	4W	8W	12W	16W
Biligradin 20ml	6.9	>30	25	12.5			
Biligradin 20ml	3.9	>30	12.6				
Biligradin 40ml	4.0	>30		6.9			
Biligradin 40ml	3.7	>30		8.6			
Biloptin	5.9	>30	>30	>30	>30		
Biloptin	4.3	>30	>30	>30	>30	10.9	7.1
Biloptin	5.8					13.1	
Biloptin	4.0	>30			14.6		
Biloptin	4.8				8.8	8.0	
Biloptin	4.1	>30					7.9
Biloptin					16.5		7.6

表4 Biligram による胆嚢造影後の甲状腺機能¹²⁾

	投 与 前	Biligram-Injection 後					
		15min	24h	5-7d	10d	14-21 d	28-42 d
n	10	8	1	3	1	4	3
T ₄ (μ g/100ml)	3.9	4.3	4.5	4.4	5.5	3.0	3.9
PBI (μ g/100ml)	7.1	>100	>100	13.0	10.5	12.4	9.3

表5 経静脈性胆嚢胆管造影剤の排泄^{21) 22)}

検 体	動 物	胆汁内 排泄 (%)	尿中排泄 (%)	合 計 (%)	
BC-17	ウサギ	77.2	16.6	93.8	3時間
	ラット	87.0	10.1	97.1	4時間
	ネ コ	75.5	17.8	93.3	6時間
Biligradin	ウサギ	38.0	37.7	75.7	3時間
	ネ コ	43.0	15.8	58.8	6時間

たラットでは4時間以内に97%も排泄される²⁵⁾。PBIの測定誤差と日差変動は0.6~1.2 γ /dlといわれているので、今回測定したBC-17投与後のPBIの変動は正常範囲内と考えられ、それがこの造影剤の秀れた排泄速度と排泄経路によることはいままでのないようである。また腸肝循環も殆んど無視し得る程度のものであろう。

われわれはBC-17, 8.06gを200mlに希釈、点滴投与しているが、BC-17単独静注ではPBIの軽度上昇剤を認めたとの報告がある²⁶⁾。

しかし、一般に胆道造影剤は肝 Disse 腔でアルブミンと離れ遊離の造影剤となり、濃度較差により拡散して細胞膜を通過し、一旦肝細胞内 Y, Z 蛋白と結合、次いで胆汁中にそれら蛋白の動きで排泄されることになるものであるから、胆汁流量を変動させてもまた一定以上に血中濃度を高めても、それが胆嚢や胆管の造影効率を増大するものではなく²⁷⁾、従って BC-17は200mg/kg以上投与する必要はない²⁵⁾。しかも血中濃度というものは点滴注入法による場合は、単独静注の約1/2のレベルに達するに過ぎないので²⁸⁾。甲状腺への影響もそれだけ少なくすむことになるから是非とも点滴注入法を推めたい。

また、造影剤は in vitro で コリ ンエステラーゼ阻害剤として作用することが知られている²⁹⁾。従って、造影剤による毒性がアセチルコリン作用によることも大いに考えられ、そのような意味でもまた緩徐に点滴注入することは、造影剤の副作用としての低血圧作用や、悪心、嘔吐、下痢を軽減させることになるものと思われる。

以上のように、PBI はヨード含有X線造影剤の影響を極めて強く受けることから、1951年 Man は血清をアルカリで加水分解して butanol で 蛋白結合ヨードを抽出、測定するブタノール抽出蛋白結合ヨード (BEI) 値を測定、それによって造影剤の影響を観察しているが、その成績によると Telepaque では4週間¹⁶⁾、Teridax では8年間も高値を示す例が認められたという⁹⁾。従って PBI によるよりも確かにそれを指標とする時は早く正常化するようであるが、かなりの影響は避けられないようである。50% Biligradin 20 ml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している³⁰⁾。

しかし、この BEI の測定は PBI よりも更に手技が煩雑なため、その後1959年 Hamolsky らによって¹³⁾ I-T₃ resin sponge 摂取率や Tetrasorb-125試験による血清サイロキシン (T₄) の測定が考案され、今日広く普及している。最近では血清遊離サイロキシンの測定や、血清トリヨードサイロニンの測定が Radio-immunoassay によって可能となって来たが、まだ限られた施設でしか行ない得ない現状である。今回はヨード含有造影剤の影響を検討する目的から本実験を施行したこともあって T₃RSU と T₄ 値を測定するにとどめた。

この T₃RSU はわずかに Levin が Telepaque で測定して異常がなかったとし¹⁶⁾、最近の Cholimil でも

異常値を示さなかったとしているが^{4),18),19)}, いずれも数値は示されていない. BC-17 についてみると, T_3R SU は投与前に比較して減少したものの3例(-1.3~-3.3%), 却って増加したものの5例(+2.7~+12.9%)と一定の傾向を見出し得なかった.

しかし, Column 法による T_4 測定を各種のヨード含有X線造影剤について系統的に行なった Seegelen の報告によると経口胆嚢造影剤 Osbil では T_4 値も約1ヶ月間は正常の2倍程度の上昇を示したが, 30% Biligram 30ml では投与15分後より42日までの間まったく異常を示さなかったという(表4)¹⁵⁾. しかし, リンパ管造影に用いた Lipidol では5ヶ月間, 気管支造影に用いた Hytrast では14日間に亘たり T_4 値は上昇を示したという. 血管撮影に用いる Angiografin では70~90ml という多量を使用しても1時間以後 T_4 は正常値に復するという¹⁵⁾.

われわれも BC-17 投与後に T_4 値に於いて2週間目に最高2.1 γ /dl の上昇を認めた1例(症例6)を経験したが, それも正常値の上限をわずか0.2 γ /dl 超える程度の変化であった.

T_3RSU や T_4 は昼から夕刻にかけて高くなるという日内変動のみられることが指摘されていること, 更には食餌の影響を避ける意味で常に午前8時に採血するように努めた. T_3RSU は血中甲状腺ホルモン濃度の間接的な測定法であるから甲状腺疾患ばかりでなく, Thyroxine binding globulin (TBG) の増減や結合能の変動によっても測定値が変化することのあり得ることを十分に考慮すべきで, 例えば, 妊娠や避妊薬の摂取で TBG が増加しているときは, 血中 T_4 は増量した TBG と結合して, その総量は高値を示すことになるが, 遊離型 T_4 の絶対濃度は正常に保たれており実際には甲状腺機能の亢進はみられないのである. また, ネフローゼや肝疾患や重症疾患による低蛋白血症の際などには, TBG が減少し, 血中 T_4 総量は低くなるが甲状腺機能低下は実際にはないのである. 本検査の症例4や症例7に於ける T_3RSU の変動は後者の状態によるものと考えられ, BC-17 の直接の影響とは断言出来ない.

一方, 甲状腺ホルモンはその99.97%が蛋白 [TBG に60%, Thyroxine binding prealbumin (TBPA) に30%, およびアルブミンに10%] と結合し, 残りの0.03%が遊離型であるといわれるが, 組織細胞へは, 蛋白結合型の T_4 は移行しない. 従って生体末梢細胞に対してホルモン作用を発揮するものは遊離型のもの

で, 临床上, 甲状腺機能を把握するにはこの遊離型の定量が最も信頼しうる指標であるとされている. しかし, それを直接測定しなくても, 血中総 T_4 量と甲状腺ホルモン結合蛋白の結合予備能を測定 (Triosorb) することにより算出される Free Thyroxine Index によって大体判定し得るものとされており, 今回も T_3RSU と T_4 値より T_f を算出した. その結果 BC-17 投与前, 並びに投与後1~4週間においては全例異常値を示さなかった.

しかし¹²⁵I 標識 BC-17, 200mg 静注後の組織へのとり込みをラットでみると24時間後より72時間にかけて800~1040 μ g/g tissue と甲状腺への¹²⁵I のとり込みが明白に認められ(図3)²⁵⁾, 全く影響がないものとはいえないように思われた.

結 語

- 1) 新しい経静脈性胆道造影剤 Iodoxamic acid (BC-17) 8.06g を5%果糖液200ml に稀釈し, それを8例(男子6名, 女子2名)に15~45分間を要して点滴静注し, その投与前及び投与後1週間目, 2週間目, 3週間目, 4週間目にその PBI, T_3RSU 及び T_4 値を測定した.
- 2) 投与前 PBI は全例正常範囲内にあり, 投与後は0.4~1.7 γ /dl の上昇を認めた. 併し正常値の上限8.0 γ /dl を超えたものは2例に過ぎず, それも極くわずかであった. 投与後の最高値は主として2週間目に認められた.
- 3) T_4 値は投与前既に正常値の上限13.0 γ /dl を超えるものが2例あった. BC-17 投与後は0.3~2.1 γ /dl の上昇を認めたが, 最高値は0.2~0.3 γ /dl 程度上限を超える程度で, 殆んど正常範囲にあるといつてよい.
- 4) T_3RSU は投与前既に8例中4例が上限を超えており, BC-17 投与後も2.7~12.9%の上昇を認めるものがあった.
- 5) しかし, 遊離型 T_4 の指標としての T_f は全例投与前は勿論, 投与後も全く正常範囲内にあった.
- 6) 以上の結果から, 胆道造影剤 BC-17, 8.06g の点滴静注は甲状腺機能にさしたる影響を及ぼすものでないことが判明した.
- 7) その理由は従来の胆嚢造影剤に較べて, その排泄が極めて良好で, 約4時間にして殆んど完全に全量が排泄されてしまうためと考えられる.

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: 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.
 - 3) Riggs, D. S., Gildea, E. F., Man, E. B. and Peters, J. P.: Blood iodine in patients with thyroid disease. *J. Clin. Invest.*, **20** : 345, 1941.
 - 4) 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. 日本臨牀, **31** : 1657, 1973.
 - 5) Acland, J. D.: The interpretation of the serum proten-bound iodine. A review. *J. Clin. Path.*, **24** : 187, 1971.
 - 6) Ralston, D. E., Schattenberg, T.T., Owen, C. A. Jr. and McConahay, W.M.: Protein-bound iodine in serum and thyroid uptake of I^{131} . *Post. Med.*, **36** : 141, 1964.
 - 7) Astwood, E. B.: Occurrence in sera of certain patients of large amounts of a newly isolated iodine compound. *Tr. A. Am. Physicians.*, **70** : 183, 1957.
 - 8) Shapiro, R.: The effect of maternal ingestion of iophenoxic acid on the serum protein-bound iodine of progeny. *New Eng. J. Med.*, **264** : 378, 1961.
 - 9) Jankowski, J. J., Feingold, M. and Gellis, S. S.: Effect of maternal ingestion of iophenoxic acid (Teridax) on protein-bound iodine: Report of a family. *J. Pediatrics*, **70** : 436, 1967.
 - 10) 萩原俊男, 他: 根こんぶによる甲状腺機能低下症. 日本臨牀, **32** : 2434, 1974.
 - 11) Wolff, J.: Iodide goiter and the pharmacologic effect of excess iodide. *Am. J. Med.*, **47** : 101, 1969.
 - 12) DeJonge, C. A.: Vruchtbeschadiging door farmaca. *Folia med. Neerl.*, **8** : 65, 1965 cited by Wolff.
 - 13) Foldenauer, A., Meynen, Ch. und Böhm. P.: Über das Verhalten des proteingebundenen Jods ($PB^{127}J$) im Serum nach Verabreichung jodhaltiger Substanzen, insbesondere Röntgen Kontrastmittel. *Dtsch. med. Wschr.*, **92** : 745, 1967.
 - 14) Krüskemper, H. L.: Unerklärte Erhöhung des proteingebundenen Jods. *Dtsch. med. Wschr.*, **97** : 959, 1972.
 - 15) Seegelken, K. und Nies, D.: Fehlermöglichkeiten bei der In-vitro-Diagnostik der Schilddrüsenfunktion. *Dtsch. med. Wschr.*, **98** : 2197, 1973.
 - 16) Levin, K., Josephson, B. and Grünewald, G.: The effect of iodochloro-oxyquinoline and iopanoic acid on the determination of PBI and BEI. *Acta Endoc.*, **52** : 627, 1966.
 - 17) 早川 滉: コリミールの使用経験. コリミール文献集 p. 12, 1970.
 - 18) 安部井 徹: 新経口胆嚢造影剤 TD-73 について. 薬物療法, **3** : 1191, 1970.
 - 19) 島倉康守, 他: 経口の胆嚢胆管造影剤 コリミールの使用経験. 実験治療, No. **476** : 15, 1972.
 - 20) 石毛 寛: 胆石症における胆嚢造影の臨床的意義に関する研究. 日消誌, **63** : 1004, 1966.
 - 21) 日野貞雄: 胆嚢疾患の X 線診断. 医学書院, 1968.
 - 22) Levi, A. J., Gatmaitan, Z. and Arias, I. M.: Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin. sulfobromophthalein, and other anions. *J. Clin. Invest.*, **48** : 2156, 1969.
 - 23) Sokoloff, J., Berk, R. N., Lang, J. H. and Lasser, E. C.: The role of the Y and Z hepatic proteins in the excretion of radio-graphic contrast materials. *Diag. Radiol.*, **106** : 519, 1973.
 - 24) Rosati, G., Schiantarelli, P. and Tirone P.: Radiopaque contrast media XXV I I, II *Farmaco-Ed. Sc.*, **28** : 996, 1973.
 - 25) Shibota, M. et al.: The metabolic fate of a cholecysto-cholangiographic agent, 4, 7, 10, 13-tetraoxahexadecane-1, 16-di-ol-bis-(3-carboxy 2, 4, 6-triiodoanilide), in the rat. *Takeda Res. Lab.*, **33** : 96, 1974.
 - 26) 柁原昭夫, 他: BC-17 の下垂体・甲状腺系におよぼす影響について. 発表予定, 1974.
 - 27) Dunn, R. and Berk, R. N.: The pharmacokinetics of Telepaque metabolism: The relation of blood concentration and bile flow to the rate of hepatic excretion. *Am. J. Roentgen.*, **114** : 758, 1972.
 - 28) Moss, A. A., Nelson, J. and Amberg, J.: Intravenous cholangiography: An experimental evaluation of several currently proposed methods. *Am. J. Roentgen.*, **117** : 406, 1973.
 - 29) Ansell, G.: A national survey of radiological complications: Interim report. *Clin. Radiol.*, **19** : 175, 1968.
 - 30) Frischauf, H., Honetz, N., Jesserer, H., Kotzaurek, R. und Stefanelli, N.: Vergleichende Untersuchung über die diagnostische Brauchbarkeit einiger häufig geübter Schilddrüsenfunktionsteste. *Deut. Arch. Klin. Med.*, **207** : 329, 1961.