

Title	Thorotrast の研究(第1報) 使用時の thorotrast の性質
Author(s)	大河原, 重之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1182-1188
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14805
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Thorotrast の研究 (第1報)

使用時の thorotrast の性質

長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設
放射線生物物理学部門 (主任: 岡島俊三教授)

大河原重之

(昭和40年7月5日受付)

Studies on Thorotrast

Report 1: The Properties of Thorotrast at the Time of the Animal Experiments

Shigeyuki Okawara

Department of Radiation Biophysics, Atomic Disease Institute,
Nagasaki University, School of Medicine, Nagasaki
(Director: Prof. S. Okajima)

The properties of thorotrast used are studied before animal experiments. The activity curves of thorotrast and activity ratio (Th-228/Th-232) are represented theoretically for the purpose of determining the date of manufacture. With the aid of the curves and autoradiograms, it is concluded that the elapsed time between chemical purification and injection into mice is one year and a half, in the American made thorotrast and 21 years in the German made thorotrast.

Nuclides other than Th series are found in the thorotrast. These amount to about 10 per cent of the amount of ^{232}Th in the thorotrast made in U.S.A., and six per cent in that made in Germany.

Radium sticking on the wall of glassware is negligible.

Grains of ThO_2 which are used in these experiments are from 30 to 100 Å in diameter and many of them have a tendency to aggregate.

I 緒言

1928年, Blümbaum, T. et al 等¹⁾²⁾³⁾が ThO_2 の colloid 溶液を X線造影剤として使用して以来, 造影能力が優れている事が認められ, この ThO_2 の略25% colloid 溶液は広く, thorotrast と呼ばれ, 血管撮影, 肝脾撮影, その他の臓器撮影に用いられた^{4)~8)}.

我が国でも戦前及び戦中獨乙より輸入され, 大学病院或いは旧陸軍病院等で一部使用された⁹⁾.

体内に入った ThO_2 は肝臓, 脾臓, 骨, その他の細網内皮系組織に沈着し, あまり排泄されないといわれ^{10)~13)}, その生物学的半減期は, I C

R P報告によれば約 200年¹⁴⁾, 又, Hursh, J.B. et al¹⁵⁾によれば約 400年であるといわれている.

一方, Th は天然放射性系列を作り, 逐次崩壊して11コの娘核種を作る. この崩壊の際, それぞれ一定の energy の α 線或いは β 線を放出し, 時には γ 線の放出も伴う. (Fig. 1)

体内の特定の臓器或いは組織内に thorotrast が長期間沈着すると, その臓器又は生体に障害が誘起される危険が起り, その障害例もかなり報告されている^{16)~25)}.

又, 体内で生成された Th の娘核種は, それぞれの化学的性質によつて固有の代謝を営み Th と

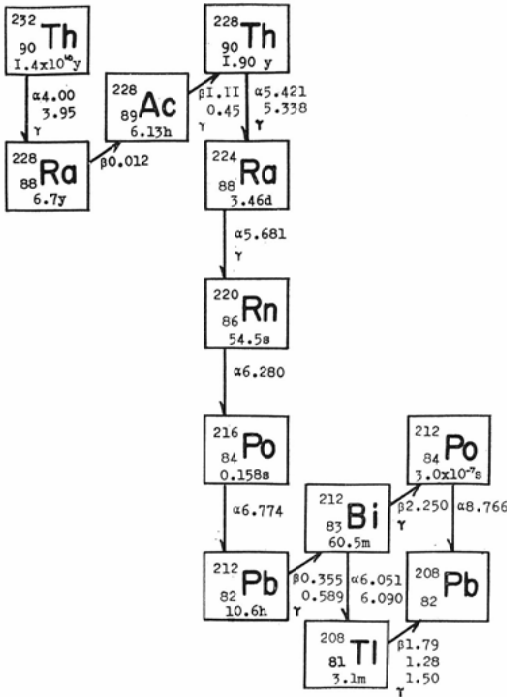


Fig. 1. Th decay series

かなり異つた分布，排泄をするであろう。

このような代謝を究明し，更に内部照射による被曝吸収線量と障害との関係等が明らかにされるならば，他の放射性物質による障害の研究の助けともなるであろう。

このような観点から，系統的に動物実験及び人体症例について，研究を行つているが，今回は使用時の thorotrast の性質を調べたので，その結果について報告する。

II thorotrast の activity 及びその経時的変化^{26)~31)}

放射性系列を作る半減期の長い母核種が存在する場合，娘核種の生成と共に系全体の activity は変化する。そしてその系が平衡となると activity も最大となる。

今，A を母核種とし，崩壊して B になる核種があつたとする。時刻 t に於ける A の原子の個数 $N_1(t)$ は，t=0 の時， $N_1(0)$ とすれば，

$$N_1(t) = N_1(0)e^{-\lambda_1 t} \quad \lambda_1 \text{ は A の崩壊係数}$$

同様に n 個の鎖からなる系列の場合，n 番目の核種の生成物の量は時間の函数として，

$$N_n(t) = N_1(0) (C_1 e^{-\lambda_1 t} + C_2 e^{-\lambda_2 t} + \dots + C_n e^{-\lambda_n t})$$

$$C_1 = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{n-1}}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1) \dots (\lambda_n - \lambda_1)}$$

$$C_2 = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{n-1}}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_2) \dots (\lambda_n - \lambda_2)}$$

.....となる。

λ_n は n 番目の核種の崩壊係数

故に母核種が t=0 で 1 秒に 1 個崩壊すれば，t 秒後の系全体の activity は時間の函数として次のようになる。

$$\sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_1 N_1(0)} \quad \text{となる。}$$

thorotrast の場合，次のようになる。

1. 製造時 ^{232}Th のみが存在する場合

a. α 線 activity の経時的変化

$$\left[\sum_{i=1}^{11} \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_1 N_1(0)} \right]_{\alpha} \quad \text{となる。}$$

ここで [] $_{\alpha}$ は Th 系列のうち α 崩壊するものの activity を指す。

従つて，系全体の α 線 activity は $6e^{-\lambda_1 t} - 7e^{-\lambda_2 t} + 2e^{-\lambda_3 t}$ となる。

b. β 線 activity の経時的変化

$$\left[\sum_{i=1}^{11} \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_1 N_1(0)} \right]_{\beta} \quad \text{となり，}$$

$4e^{-\lambda_1 t} - 4.8e^{-\lambda_2 t} + 0.8e^{-\lambda_3 t}$ となる。

2. 製造時 ^{232}Th と ^{228}Th が平衡な場合

a. α 線 activity の経時的変化

今時刻 t で ^{228}Th を母核種とし ^{232}Th より i 番目の核種の個数を $N_i'(t)$ とすると，系全体の α 線 activity の変化は，

$$\left[\sum_{i=1}^{11} \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_1 N_1(0)} + \sum_{i=4}^{11} \frac{\lambda_i N_i'(t)}{\lambda_4 N_4(0)} \right]_{\alpha} \quad \text{となり，}$$

$6e^{-\lambda_1 t} - 7e^{-\lambda_2 t} + 7e^{-\lambda_3 t} - 4.2e^{-\lambda_4 t} + 0.2e^{-\lambda_5 t}$ となる。

b. β 線 activity の経時的変化

$$\sum_{i=1}^{11} \left[\frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_1 N_1(0)} + \sum_{i=4}^{11} \frac{\lambda_i N_i'(t)}{\lambda_4 N_4(0)} \right]_{\beta} \quad \text{となり，}$$

$4e^{-\lambda_1 t} - 4.8e^{-\lambda_2 t} + 2.8e^{-\lambda_3 t} - 2.3e^{-\lambda_4 t} + 0.3e^{-\lambda_5 t}$ となる。

上式より α 線 activity の経時的変化を表示すると，Fig. 2 のようになる。製造時 ^{232}Th のみで他の娘核種が存在しない場合，thorotrast の α 線

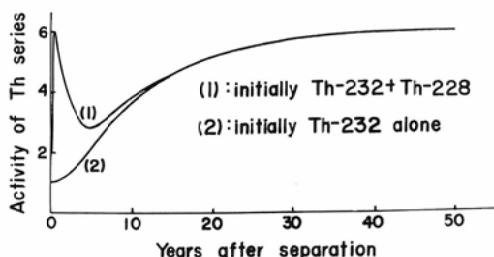


Fig. 2. Activity of α -particles of Th series, as a function of time

activity は経時的に増加し、約30年後に略95%平衡となり、製造時の略6倍となる。又、製造時 ^{232}Th と ^{228}Th とが平衡な場合、thorotrastの α 線 activity は急増し、製造後約1カ月以内で製造時の約3倍となり、以後約5年間漸減し製造時の約1.4倍となる。その後時間と共に漸増し約30年で略95%平衡となる事がわかった。

3. ^{228}Th の α 線 activity の経時的变化

^{232}Th は半減期が 1.4×10^{10} 年であるため、問題とする期間中には変化はないと考えられる。一方、 ^{232}Th の α 線 activity に対し ^{228}Th が時間と共に変化する状態は製造時 ^{232}Th のみの場合、 $e^{-\lambda_1 t} - 1.4e^{-\lambda_2 t} + 0.4e^{-\lambda_3 t}$ となり、

又、製造時 ^{232}Th と ^{228}Th とが平衡な場合、 $e^{-\lambda_1 t} - 1.4e^{-\lambda_2 t} + 1.4e^{-\lambda_3 t}$ となる。それらの結果は Fig. 3 となり、製造時 ^{232}Th のみの場合は ^{228}Th の α 線 activity の ^{232}Th に対する比は時間と共に漸増し約30年後に0.95となる。一方、 ^{232}Th と ^{228}Th とが平衡であつた場合は製造時その割合は1であり、以後時間と共に減少し約5年で最小となり、その後は漸増する事がわかった。そして

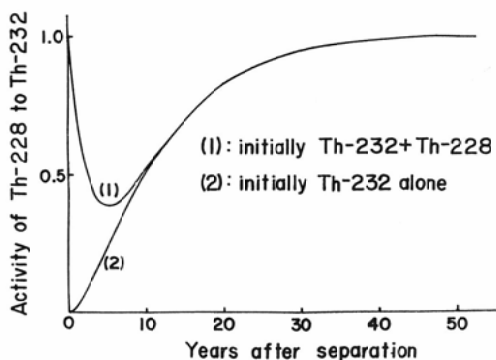


Fig. 3. Activity of Th-228 to Th-232, as a function of time

約30年で0.95となりそれ以後はほぼ一定となる。

III 実験及び結果

このように thorotrast の activity は経時的に変化するので動物実験を行い、代謝の研究或いは線量を推定する際には、使用時 thorotrast の製造後の経過時間の推定及び、 ^{232}Th と ^{228}Th との関係が明らかにされる事が望ましい。

更に、Th の娘核種のうち或る種のもの、特に Ra はガラス容器壁に吸収され失なわれるといわれている。

又、thorotrast 中の colloid の状態特に粒子の大きさ及び凝集状態等についても明らかにされる事が望ましい。

今回はこれらの点について実験した。

1. 使用時 thorotrast の経過時間の推定及び製造時 ^{232}Th と ^{228}Th の関係

a. 実験方法

米国製及び獨乙製 thorotrast を使用した。

contact method で thorotrast の autoradiogram を作製し、その飛跡の長さより核種を分析した。

暗室内で thorotrast の一滴を厚さ 100 μ の原子核乾板の乳剤面に取り血液の strich を作る要領で薄く伸ばし、塗布後扇風機で乾板を乾燥し、黒紙に包み、これを低温低湿に保つため塩化カルシウムを入れた密閉容器に納め、冷蔵庫に入れ露光した。5日間露光した後、現像し、出来た autoradiogram を顕微鏡下で2000倍に拡大し、 α 線の飛跡の長さを測定し核種を決定した (Fig. 4)。米国製、獨乙製それぞれ6枚ずつ計12枚作製した。

b. 実験結果

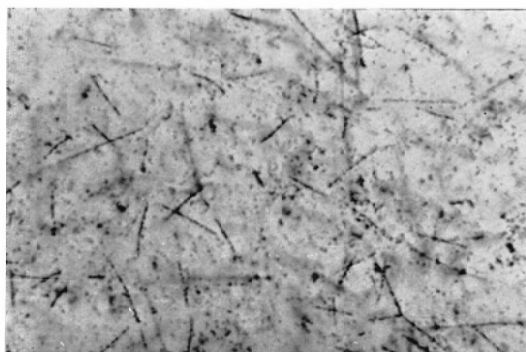


Fig. 4. Autoradiogram of α -particles of Thorotrast

同一視野内の α 線の飛跡の長さを測定し飛跡と頻度との関係を求めると、米国製では Fig. 5 のようになり、更に、この関係を棒グラフに直すと Fig. 6 となった。

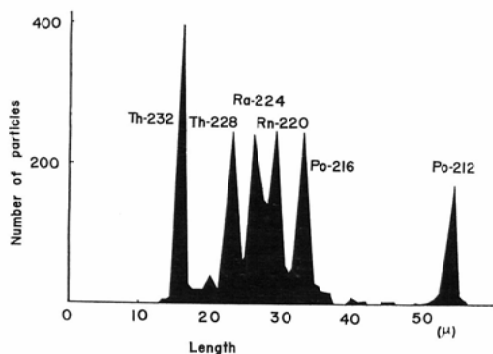


Fig. 5. Spectrum of α -particles

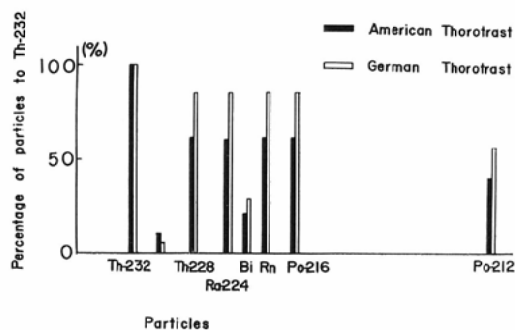


Fig. 6. Relation of daughter nuclides in American and German Thorotrast to Th-232

米国製及び獨乙製で娘核種の頻度分布が異り、 ^{232}Th に対して ^{228}Th の存在比は米国製で0.62、獨乙製で0.85となった。

一方、 ^{232}Th に対する ^{228}Th の activity の経時的変化の理論曲線 (Fig. 3) を用いると、米国製は製造後約 1.5年又は12~13年となる。しかしながら、この thorotrast の γ 線 activity は2~3カ月の測定期間内で減少の傾向を認めた。このように γ 線 activity が経時的に減少するのは製造時 ^{232}Th 及び ^{228}Th が存在し、しかも、製造後5~6年以内である事を意味する。従つて、12~13年ではなくて 1.5年という事になる。

一方、獨乙製では同様にして経過時間を推定すると、約21年となる。

2. ^{224}Ra のガラス壁への吸収について

a. 実験方法

動物実験に使用した米国製 thorotrast の空瓶の内壁に附着している核種による autoradiogram を作り、その結果を分析した。autoradiogram は stripping method を用いた。

空瓶は未水洗の群、5分間水洗の群、10分間クロム硫酸で洗浄後水洗した群を使用し、対照群として thorotrast を用いた。それぞれ処理された空瓶を割り暗室内で内面と乾板とを密着し autoradiogram を作成した。

b. 実験結果

まず、controlより求められた核種の飛程をグラフの基線に取り、実験群の飛程及び頻度との関係を示すと、Fig. 7 のようになり、基線上の核種の位置とグラフの山とは完全には一致しなかつたが、それぞれ対応し得た。

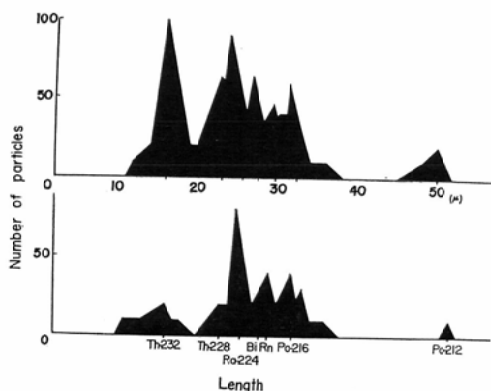


Fig. 7. Spectrum of α -particles on the innerwall of glass receptacle

水洗群及びクロム硫酸洗浄群の間には著しい差は認められなかつたが、未水洗群 (Fig. 7 の上図) と水洗群 (Fig. 7 の下図) との間にはかなりの差異が認められ、水洗群の場合、 ^{232}Th に対する ^{224}Ra は未水洗群に比しかなり多く、 ^{224}Ra が比較的水洗され難い事を考えさせる。しかしながら、容器壁全体の核種によつて作られる飛跡の数は control に比較して非常に少ないため、従つて、 ^{224}Ra がガラス壁に吸収され失なわれる量は非常に少ない。又、 ^{224}Ra の如き短半減期のもの

ではたとえガラスへの吸収があつても本動物実験には影響がないと考えられる。又、 ^{228}Ra は β 崩壊のため、本法では直接に測定する事は不可能であつた。更に、本実験に使用された thorotrast は製造後 1.5年であるため、 ^{228}Ra の生成量は非常に少なく、特別に考慮される必要はない。

3. thorotrast 中の colloid の状態

1滴を分取し、約10倍に稀釈し、その少量を銅製メッシュに取り、電子顕微鏡写真を撮つた (Fig. 8).

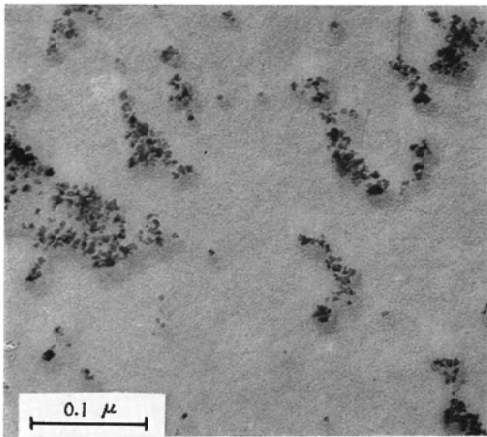


Fig. 8. Electron microscopic picture of Thorotrast

ThO_2 の粒子は直径が30~100Åで、粒子の大きさは比較的整つていた。又、粒子は多く集り塊状となる傾向が認められた。

IV 考 案

体内に注入された thorotrast の代謝について研究するには使用時の状態を明らかにする事が必要である。

thorotrast の γ 線 activity の経時的変化を理論的に調べ、この結果を用いて製造後の経過時間の決定を試みた。決定法に autoradiogram method を使用したが、この場合、thorotrast 内での各核種の分布は均等であり、autoradiogram 作製に使用された thorotrast 滴内に於ても同様に分布していると假定した。autoradiogram による核種分析の報告にはいろいろあり^{32)~35)}、この際、原子核乾板の収縮率が問題となる。しかしながら、本実

験の如く、存在している核種が予め明らかかな場合には、この点を考慮する必要はない。

α 線の飛程は約0.2 μ 迄正確に測定した。飛程頻度曲線上に7個の山があり、1個の山を除いて他の6個の山はそれぞれの核種の飛程に対応した。核種の分析に際して、山以外の部位の核種はそれぞれ最も近い山の核種とみなした。又、理論的には ^{212}Bi に相当した部位に1コの小さな山を作るべきであるが、これを認めなかつた。恐らく energy が ^{224}Ra 及び ^{220}Rn の中間にあり、これらの山にかくれたものと思われる。

thorotrast 中に Th 系列以外の核種群があつた。米国製で10%内外、獨乙製で6%内外である。元来、Th 鉱石中には、多少の U 系列を含む³⁶⁾³⁷⁾。U の娘核種 I_0 (^{230}Th) は、 ^{232}Th と同位元素であるため、化学的に分離し得ない。従つて、thorotrast 中に I_0 の含まれる可能性が大きい。不明核種群の飛程と併せ考えると、この物質は I_0 であると考えられる。

従来、thorotrast は製造時 ^{232}Th と ^{238}Th が平衡であるといわれている。本実験では米国製 thorotrast は平衡であると考えられたが、獨乙製は不明であつた。これは製造後経過時間が長いためである。又、米国製 thorotrast は製造後 1.5年経過していたが、同じ thorotrast を α 線 spectrum 分析法により加藤³⁸⁾は 1.4年経過していると報告している。

Rundo, J³⁹⁾., Rotblat, J³²⁾. らによれば thorotrast 内で生成された Ra の約50%はガラス壁に吸収され失なわれるといわれているが、動物実験に使用した米国製 thorotrast では、この失なわれる量は少なく、実験には無視し得る事が判つた。

最後に、thorotrast 中の ThO_2 の粒子の大きさに関しては Zamboni, L⁴⁰⁾., Hampton, J.C.⁴¹⁾ 等の研究がある。Zamboni は thorotrast の粒子の大きさは 100Å 以下であると報告しており、又、Hampton は個々の粒子の大きさは約 70Å であるが、多くの粒子が集つて 150~250Å の塊状となると報告している。本実験に用いられた thorotrast 中の ThO_2 の粒子の大きさは 30~100Å であり、塊状をなす傾向を認め、これらの報告とよく一致している事が判つた。

V 結 論

生体内に注入された thorotrast の代謝の研究をするには、使用時の状態を知る必要があり、今回はこれらの点について実験分析した。

1. 製造時 ^{232}Th のみの場合と、 ^{232}Th と ^{228}Th とが平衡に存在している場合とに於て α 線 activity の経時的変化を求めた。すなわち、 ^{232}Th のみの場合は経時的に増加し約30年後に略95%平衡となるが、 ^{232}Th と ^{228}Th が平衡な場合は製造後約1カ月内外で、 α 線 activity は急増し製造時の約3倍となり、以後約5年間漸減し、製造時の約1.4倍となり、以後漸次増し、約30年後に略95%平衡となる。

2. 動物実験に使用した米国製 thorotrast は製造時 ^{232}Th と ^{228}Th が平衡であった。獨乙製は不明であった。

3. ^{232}Th に対する ^{228}Th の割合は米国製は0.62であり、獨乙製は0.85であった。理論値より推定すると、米国製は約1.5年、獨乙製は約21年前に製造された事になる。

4. thorotrast 中に Th 系列以外の核種の存在を認め、 I_0 (^{230}Th) と考えられ、米国製では約10%、獨乙製では約6%認められた。

5. Ra のガラス容器壁附着量は比較的少なく、動物実験には無視し得る事が明らかとなつた。

6. Th O_2 の粒子は30~100Åであり、比較的均一であつたが、多くの粒子が凝集する傾向を認めた。

本研究は文部省科学研究費特定研究“電離放射線による日本人の悪性腫瘍発生の研究(班長:高橋信次教授)の基礎研究その4をなすものである。

稿を終るに臨んで、終始御指導、御助言を頂いた名古屋大学医学部放射線科高橋信次教授及び同教室の諸先生に厚く感謝致します。

文 献

- 1) Blühbaum, T., Frik, K., und Kalkbrenner, H.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgen-diagnostik, Fortschr. Röntgenstr., 37 : 18, 1928.
- 2) Frik, K. und Blühbaum, T.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Roentgen-diagnostik, Fortschr. Röntgster., 38 : 1111, 1928.

- 3) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz, Fortschr. Röntgenstr., 40 : 497, 1929. 41 : 892, 1930.
- 4) Gottlieb, R.: Use of colloidal thorium in clinical medicine, Canad. Med. Assoc. J., 27 : 356, 1932.
- 5) Kadanka, S., und Rossior, T.: Hepatosplenographies accessoirement, Osteomyelographies et nephrographies experimentales, Acta Radiol., 12 : 369, 1931.
- 6) Pomeranz, R.: Colloidal thorium in localization of disease, Radiology, 29 : 660, 1937.
- 7) Wegner, W.: Zur Kontrastuntersuchung der Tränenwege mittels Thoriumdioxid, Zeitschr. Augenheilkunde, 79 : 532, 1913.
- 8) Ehrhardt, K.: Die röntgenologische Darstellung der Placenta Klin. Wschr., 11 : 332, 1932.
- 9) Okajima, S.: Personal communication, 1963.
- 10) Borner, W., Moll, P., Schneider, P. und Stucke, K.: Zur Problematik der Thorotrastschaden, Fortshr. Röntgenstr., 93 : 287, 1960.
- 11) Ebhardt, K.: Kritisches zur Anwendung des Thorotrast, Arch. Klin. Chir., 174 : 209, 1933.
- 12) Cook, H.H., Hepatolienography; experimental study of elimination of contrast medium, Arch. Surg., 29 : 29, 1934.
- 13) Naegeli, T. und Iauche, A.: Befunde an Leber und Milz eines über 2 Jahre Beobachteter mit Thoriumdixidylsol gespritzten Hundes, Klin. Wschr., 11 : 2029, 1932.
- 14) Morgan, K.Z., Hursh, J.B., et al: Report on Amendments to the Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Radiology, 70 : 261, 1958.
- 15) Hursh, J.B., Stedman, L.T. and Loony, W. B.: Excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration to human subjects, Acta Radiol., 47 : 481, 1957.
- 16) Backer, O.G., Faber, M. and Ramussen, H.: Locale sequelae to carotid angiography with colloidal thorium dioxide, Acta Chir. Scand., 115 : 417, 1958.
- 17) Gerlin, P.G.: Thorotrastgranulom, eine selte Ursache von Recurrensparalyse, Ned. T. Geneesk, 104 : 1862, 1960.
- 18) Grot, W., Pampus, F. and Wappenschmidt, T.: Beitrag zur Thorotrastschädigung nach Arteriographie der Hirngefasse, Chir., 28 : 109, 1955.
- 19) Kreschner, F.: Zur Kenntnis der Thorotrastschaden der Niere, Zentralbl. Chir., 78 : 883, 1953.

- 20) Machata, G.: Rascher Nachweis einer Thorotrast-intoxikation, Wien. Klin. Wschr., 72 : 809, 1960.
- 21) Rössle, R.: Spätschäden durch Thorotrast, Zbl. Allg. Path. und Path. Anat., 85 : 227, 1949.
- 22) Rühle, W., und Mehl, H.: Thorotrastschädigung nach retrograder Pyelographie, Fortschr. Geb. Röntgenstr., 84 : 343, 1956.
- 23) Collins, D.C.: Dangers of employing thorium dioxide solution in mammography, Canad. M.A.J., 40 : 440, 1939.
- 24) Krebs, A.: Über die Toxität der Thoriumemanation, Naturwiss., 28 : 766, 1940.
- 25) 大河原重之 : 肝癌の一症例及びその娘核種の代謝の研究, Thorotrast 長崎医学会雑誌, 20 : 169, 1965.
- 26) Fresco, J., Jetter, E. and Harley, J.: Radiometric Properties of thorium series, Nucleonics, 10 : 60, 1952.
- 27) Editorial, C.: Potential hazard of the diagnostic use of thorium dioxide, J.A.M.A., 108 : 1655, 1937.
- 28) Rotblat, J. and Ward, G.: Radioactivity from thorotrast and its retention in tissues, Phys. Med. Biol., 1 : 125, 1956.
- 29) Rundo, J.: Radiation dosage from thorotrast, Proc. Internat. Cong. Radiol., 9 : 1258, 1961.
- 30) Stenstrom, W. and Vigness, I.: Elimination of radioactive elements in patients who have received thorotrast intravenously, Proc. Soc. Exp. Biol., 44 : 18, 1940.
- 31) 木村健二郎編 : アイソトープ・データーブック, 地人書館出版, 1960.
- 32) Rotblat, J. and Ward, G.: Analysis of radioactive content of tissues by alphatrack autoradiography, Phys. Med. Biol., 57, 1956.
- 33) Levi, H.: Improved Alpha-Track Autoradiographs of Biological Specimens, Nature, 171 : 123, 1953.
- 34) Schaeffer, H.: Supernachweis radioaktiver Substanzen im biologischen Gewebe, speziell im Hinblick auf die Diagnostik der Radiumvergiftungen, Strahlen therapie, 78 : 563, 1949.
- 35) Yogoda, Radioactive measurements with nuclear emulsions, (John Wiley edit.), New York, 1941.
- 36) 柴田雄次 : 無機化学全書, XVII-1 U. 丸善, 1953.
- 37) 木村一治 : 原子核物理学実験, I, 東西出版社, 1958.
- 38) 加藤義雄 : α 放射性物質による決定臓器吸収線量の研究 (I), トロトラスト患者決定臓器からの ^{228}Ra 排泄について, 日医放, 23 : 891, 1963.
- 39) Rundo, J.: Radioactivity of thorotrast, Phys. Med. Biol., 1 : 138, 1956.
- 40) Zamboni, L. and Pease, D.C.: The vascular bed of red bone marrow, J. Ultrastr. Res., 5 : 65, 1961.
- 41) Hamton, J.C.: An electron microscope study of the hepatic uptake and excretion submicroscopic particles injected into the blood stream and into the bile duct, Acta Anat., 32 : 262, 1958.