



Title	経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊と溶解との問題
Author(s)	小池, 宣之; 中村, 昌成
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1962, 22(9), p. 979-989
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/14906">https://hdl.handle.net/11094/14906</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊と溶解との問題

大阪市立大学医学部放射線医学教室（主任 藤野守次教授）

小池宣之 中村昌成

（昭和37年11月12日受付）

## On the Causation of Delayed Destruction and Dissolution of Oral Cholecystographic Media

By

N. Koike, M.D. M. Nakamura, M.D.

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

1. A 58-year-old man with duodenal ulcer, complaining of severe gastric colic and generalized weakness caused by incapability of taking food following administration of Telepaque in 6 tablets which remained in the stomach for nine days without passing through the pyloric ring into the small intestine where absorption takes place, was presented.
2. In such a case, the causes of delayed destruction and dissolution of the oral cholecystographic medium were thought to be possibly due to pH of gastric contents. It was therefore decided to study the relation of pH of various solvents to the destruction and dissolution of oral cholecystographic media.
3. The experimental results with various solvents were obtained as follows: the higher the acidity of the solvents the slower the destruction of Telepaque. The destruction of Osbil was accelerated in the alkaline solutions, but no influence of pH on the other media was found.
4. In dissolvability test of oral cholecystographic media, most of the contrast media varied according to pH: dissolvability in the acid solvents was very low, but very high in the alkaline solvents. The temperature effect on solubility was confirmed. It was found that the contrast media were more soluble with rise in temperature. Among the contrast media Osbil was found to be more soluble.
5. In the light of experimental observations on the destruction and dissolution of tablets, we tried the sodium salt instead of Telepaque. This substance which we have synthetized by ourselves, when applied clinically, has given rapid appearance of the gallbladder in human subjects and its clinical value was confirmed.

### I 緒言

1924年 Graham & Cole<sup>1)</sup>が Tetrabromphenolphthaleinにより胆囊造影に成功して以来、次

々と新しい胆囊造影剤が考案され<sup>2)3)4)5)6)</sup>、殊に1950年代に入つてからは文字通り日進月歩の有様で優秀な製剤が続出し<sup>7)8)9)10)11)</sup>、それに伴つて胆

・囊造影術の進歩並びに普及の度が著しく高まつて  
來た。

著者は、最近、経口的胆囊造影剤 Telepaque 錠を服用して後、9日間以上もそれが胃内に残留し、しかも十二指腸潰瘍による狭窄部に詰り、その為に激しい胃痛を繰返して起し、食物摂取が全く不能となつたため、急激に著しい全身衰弱を來した1症例に遭遇した<sup>12)</sup>。著者はその原因追求のための1手段として、各種経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊度試験と溶解度試験を行い、あわせて Telepaque 錠の改良を試みたので、その成績を報告する。

## II 症例

浅○某、男、58才。本学事務員であったが昭和35年4月停年退職。

当科初診：昭和35年6月29日。

主訴：腹部膨満感および空腹時上腹部痛。

前病歴および家族歴：特記するものはない。

現病歴：昭和34年11月中旬頃から腹部膨満感と空腹時の上腹部痛がしばしば起り、次第に強くなつて來た。その後呑酸・嘈囁・嗳氣を伴うようになつた。昭和35年1月レ線検査により十二指腸潰瘍の診断を受け、医治により症状はやや軽快したが、呑酸嘈囁が残つた。4月に停年退職後飲酒の機会が多く、6月13日酒を飲み過ぎて以来、上腹部に鈍痛が続くようになつた。この痛みは食事とは関係が無かつた。その後食思振わず、体重がやや減少して來た。便通は不規則で、睡眠は普通。喫煙量1日20本、酒量日本酒1日2～3合。6月25日全身の精密検査を希望して当病院内科に入院した。

入院時所見：体格中等、栄養やや不良。体温36.2°C。脈搏72至、整、緊張良。心界正常大、心音純、肺に打聴診上著変はない。腹部は外見上異常がない。肝、脾、腎を觸れない。右季肋下部に圧痛がある。下肢腱反射正常で、浮腫はない。その他に全身所見に特記すべきことはない。

臨床検査成績：Tab. 1に示す。

病状経過：6月28日夜8時、胆囊造影の目的で Telepaque 6錠を服用。その夜激しい上腹部痛が起つたので、ブスコパン及びノプロンを各1

Table 1. Laboratory Findings

urine	protein	—
	sugar	—
	urobilinogen	normal
faeces	ova	—
	occult blood B.	卅
	P.	廿
BSR	1 hr	20mm
	2 hrs	46mm
W-R		
R.B.C.		
haemoglobin content		
colour index		
W.B.C.		
differential white cell count	eosino.	1.6%
	polymorpho. I	2.4
	II	4.0
	III	20.0
	IV	23.2
	V	2.4
	lymph.	43.2
	baso.	0
	mono.	3.2
	stomach contents	free acidity total acidity

筒皮注し、その痛みはほぼ緩解した。Telepaque 錠服用後絶食し、翌29日午後2時即ち Telepaque 錠服用後18時間目に撮影を行なつた結果、胃と思われる場所にお殆んど原形を保つたままの Telepaque 6錠の陰影を認め、右季肋下部に極めて淡い胆囊陰影を見ることが出来た。(Fig. 1)

6月30日(Telepaque 服用後2日目)、少量の Barium 粥を服用させて胃の内形を確めた結果、なお Telepaque 錠は胃内に残留し、その大部分は原形を保つているが、一部は破壊して8個の陰影として認めることが出来た。(Fig. 2) この日30% Biligrafine 20mlを静注して鮮明な胆囊像を得ることが出来た。胆囊は雞卵大、橢円形で、何等の異常を認めなかつた。(Fig. 3)

7月1日(Telepaque 服用後3日目)、なお4～5個の Telepaque 錠の像が胃の中に残留していることを透視検査により確認した。

7月3日(Telepaque 服用後5日目)、やや大量の Barium 粥を服用させて胃腸検査を行つ

Fig. 1 Eighteen hours after the administration of Telepaque.

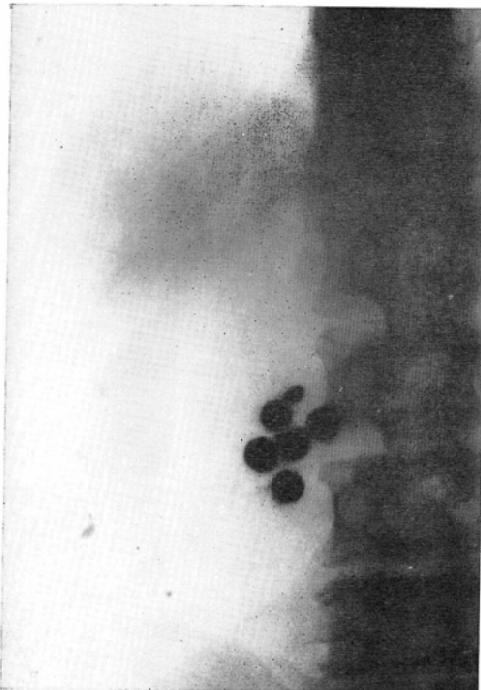


Fig. 2 Two days after the administration of Telepaque. Telepaque was clear-cut in the stomach by barium meal injection.

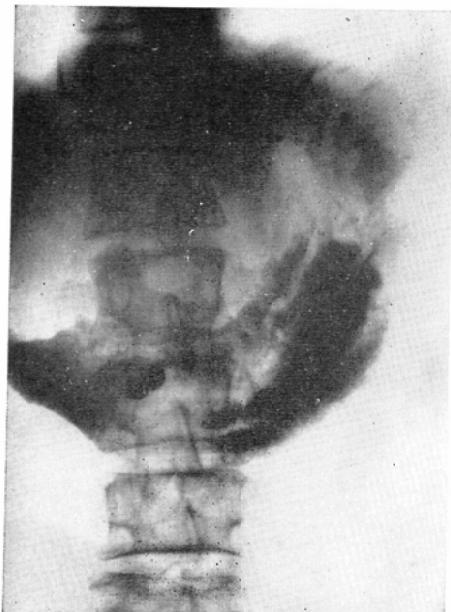


Fig. 3 Two days after the administration of Telepaque. Note the shadows of Telepaque and gallbladder which was visualized by 30 % biligrafin.

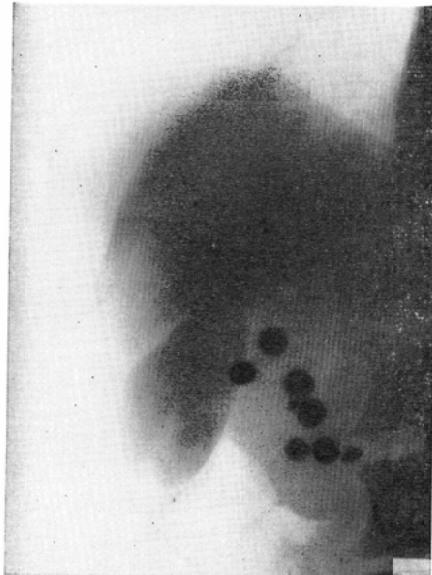


Fig. 4 Five days after the administration of Telepaque. Note a incarcerated semilunar Telepaque in duodenal cap.



た。胃はやや低緊張性で拡張の傾向を示し、胃液が多く、胃粘膜皺襞は著しく粗大であつた。胃の中になお3個のほぼ原形を保つたままのTelepaque錠を認めることが出来た。十二指腸球部は著しく不規則に変形し、Barium粥の通過が極めて早く、その中央部に半月状に割れた1個のTelep-

**aque** 錠がはまり込み固定されているのを確認出来た。十二指腸上部にはやや大きな気泡が認められた。(Fig. 4)

7月5日(Telepaque服用後7日目)にも、なお胃と思われる部に数個の壊れた Telepaque 錠の陰影を認め得たが、7月3日に服用した Barium は胃の中には勿論腹部の何所にも見ることが出来なかつた。

7月7日(Telepaque服用後9日目)には、下腹部即ち拡張した胃の最下端と思われる部位に、3個の壊れた Telepaque 錠の陰影を認め得、手圧を加えることにより、上下左右へ自由に移動出来た。(Fig. 5)

6月28日に Telepaque 服用以来、それまでになかつた激しい胃痛が毎日繰り返して起り、そのために食物摂取が全く不可能となり、患者は脱水症状強く、急激に著明な羸瘦・全身衰弱を来たし、歩行も困難となり、遂にはそれ以上のレ線検査が不可能となつたので、7月9日以後はレ線検査を打切つた。

患者の状態は外科的処置を要するものと考えら

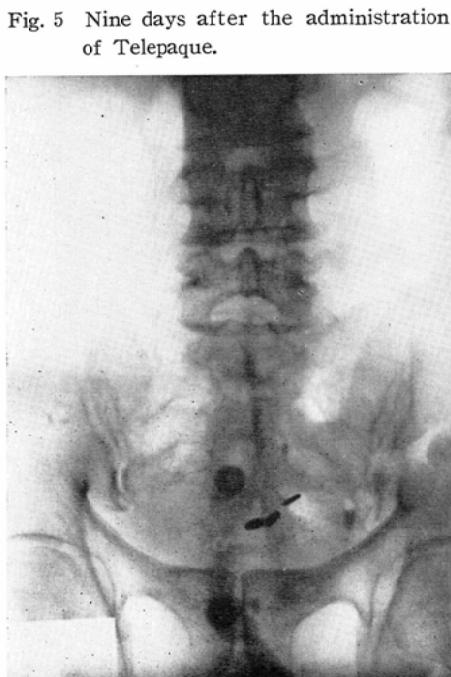


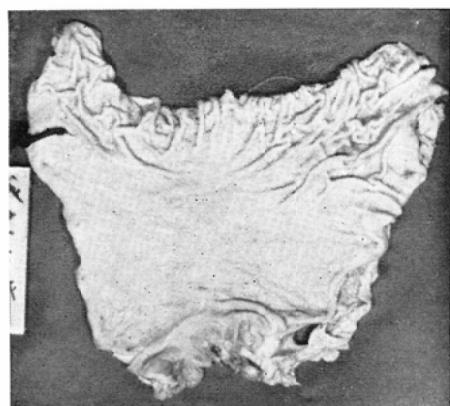
Fig. 5 Nine days after the administration of Telepaque.

れたので、その後、繰り返して大量の補液、輸血を続行し、体力がやや回復するのを待つて、7月19日開腹手術を行なつた。

手術所見：十二指腸球部は全体に硬く細くなり、その内面に大きな潰瘍を有し、瘢痕形成のために幽門部は著しく狭く小指の通過が不可能な程度となり、十二指腸の前面は胆囊と強く癒着し、後面は脾臓と癒着していた。幽門の周囲の2～3個の淋巴腺は大豆大・弾力性硬に腫脹していた。胃はやや拡張しており、幽門前庭部の後壁は結腸間膜と癒着していた。

ここにおいて胃切除術および Billroth 第2法による胃腸吻合術が行われた。(Fig. 6)

Fig. 6 Specimen of stomach.



### III 経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊度試験

本症例は幽門・十二指腸狭窄のために錠剤が通過せず、この部分に錠剤が引っ掛けたことが直接胃痛の原因であると推定されるが、錠剤の崩壊時間が著しく遅延した原因として、胃内容の pH が重要な関係があるものと考えられた。

胆囊造影剤の各種錠剤が崩壊するために、どれだけの時間が必要か、また、崩壊が pH の影響をどの程度受けるかを知るため、著者は Telepaque, Biliselectan, Osbil 及び Biloptyn の4種類の経口的胆囊造影剤錠について、薬局法に規定された腸溶性製剤崩壊度試験法<sup>13)</sup>に準じた錠剤の崩壊度試験を行い、胆囊造影剤錠はいかなる条件下でその崩壊時間を延長するかを検索した。

## A. 試験方法

## 1) 実験器具

a) 底に10メッシュの金網を取着けた内径2cm, 長さ16cmの円筒ガラス管.

b) 500ml入りビーカー.

c) 重湯煎.

d) 秒時計.

## 2) 被検錠剤

a) Telepaque

b) Biliselectan

c) Osbil

d) Biloptin

## 3) 検査液

次の検査液を各2000mlずつ調製し、1回の検査に500mlずつ使用する.

a) N/10 NaOH

b) N/10 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

c) N/10 NaHCO<sub>3</sub>

d) 人工腸液

薬局法の規定により調製す<sup>13)</sup>.

## 処方

NaHCO<sub>3</sub> 1.5g

Pankreatin 2.8g

Aq

全量 1,000 ml

e) 水道水

f) 生理的食塩水

g) 人工胃液

薬局法の規定により調製す<sup>13)</sup>.

## 処方

NaCl	1.4 g
------	-------

KCl	0.5 g
-----	-------

CaCl <sub>2</sub>	0.06 g
-------------------	--------

Pepsin	3.2 g
--------	-------

HCl (dil.)	24.0 ml
------------	---------

Aq	
----	--

全量	1,000 ml
----	----------

## 4) 実験方法

500ml入りビーカーの中に検査液を満し、この液温を重湯煎により37°Cに保つ。この検査液の中を、底に金網を張ったガラス管を、網を下にして、1分間に約30回の早さで静かに垂直に上下運動させる。上下運動の振幅はほぼ5cmとし、ガラス管が一番下つた時にも、網の面がビーカーの底から約2.5cm離れるよう、また最も上つた時にも液面の下約2.5cmにあるように保つ。予め金網の上に錠剤を横たえて乗せておき、錠剤が最初に液面に達してから錠剤が崩壊して、全く網の目上に残らなくなるまでに要する時間を秒時計で計測する。

## B. 試験成績

Tab. 2は各種検査液のpHおよび各錠剤の崩壊所要時間の測定結果を示している。

Telepaqueはアルカリ性の液の中では、常に5~6分間で完全に崩壊するが、水道水並びに生理的食塩水の中では崩壊時間がやや延長する。然るに酸性の液の中では崩壊時間は著しく遅延し、

Table 2. pH of each test solvent and the time for destruction of cholecystographic media.

solvent	pH	time			
		Telepaque	Biliselectan	Osbil	Biloptin
N/10 NaOH	13	5'10"	1'30"	1' 0"	15'10"
N/10 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	11.5	5'28"	1' 6"	1' 4"	14'30"
N/10 NaHCO <sub>3</sub>	8.56	5'17"	1'18"	1' 7"	13'24"
artificial intestinal juice	8.13	6' 9"	56"	3'48"	13'30"
water	6.7	13'39"	1' 0"	8'54"	14'15"
physiological salt solution	6.6	11'31"	51"	10'10"	13' 8"
artificial gastric juice	1.2	25'30"	1' 7"	11' 7"	15' 6"
N/10 HCl	1.0	61' 6"	1'10"	11'27"	14'54"

人工胃液中では25分30秒、N/10HCl中では実に1時間以上も崩壊に時間を要した。しかもその沈殿物にはざらざらした粒子が存在しており、Telepaque 服用後大腸内に残る斑点状陰影に似た形のものが認められた。

Biliselectanは何れの検査液中においても、常に崩壊が極めて早く、錠剤が液の中に入ると同時に、早くもばらばらと崩壊が始まり、たちまち液は白濁して、液のpHの如何にかかわらず1分前後で崩壊が終り、極めてもろい錠剤である印象が強く、しかもいずれの液中でも、殆んど粒子の沈殿が認められなかつた。

Osbilは錠剤が液中に入ると可成り早くから壊れ始め、どの液の場合でも、最初の約45秒間に粟粒大の小粒子に分碎されたが、それ以後は検査液によつて経過が異り、アルカリ性液中では既に約1分で崩壊が終つたが、その他の液では約10分で崩壊を完了した。殊に酸性液中では崩壊時間がやや延長した。

Biloptinは、いずれの検査液中においても、約6分でそのカプセルに縦の1本のひび割を生じ、それが次第に広く口を開き、10分前後でカプセルは殆んど溶解し、白い煉瓦磨様をしたその内容物は次第に細くなつて行き、いずれの検査液中でも14~15分で完全に溶解し、pHによる影響が認められなかつた。この場合は沈殿物は全くなく、液の表面に油状の物が浮遊していた。

#### IV. 経口的胆囊造影剤の溶解度試験

各種経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊並びに腸内吸収に対する影響は、造影剤の溶解度が大きな関係を有していると考えられる。胆囊造影剤の溶解が、温度並びにpHに影響されるかどうかを知るために、種々のpHを有する溶媒を数種の温度に保ち、これらの液の中における Telepaque, Biliselectan, Osbil 及び Solu-Biloptin の飽和度、すなわち溶解度を知らべてみた。

##### A. 試験方法<sup>14)</sup>

###### 1) 実験器具

- a) 200ml 入ビーカー。
- b) 重湯煎。
- c) 漏斗。
- d) 漏紙。

- e) 冷蔵庫。
- f) 溶解度測定用コルベン。
- g) 温度計。
- h) ガラス管。
- i) ビューレット。
- j) 純花。
- k) 試験管。
- l) 光電比色計。
- 2) 被検造影剤
  - a) Telepaque
  - b) Biliselectan
  - c) Osbil
  - d) Solu-Biloptin
- 3) 検査溶媒
  - a) N/10 NaOH
  - b) 人工腸液<sup>13)</sup>
  - c) 水道水
  - d) 人工胃液<sup>13)</sup>
  - e) N/10 HCl
- 4) 実験薬品
  - a) 氷醋酸
  - b) 亜鉛末
  - c) クロロホルム
  - d) 30%過酸化水素水
  - e) 無水硫酸ソーダ
- 5) 実験方法

各種錠剤20錠またはSolu-Biloptin 10gを50mlの各種溶媒中に入れ、重湯煎中で20分間加熱し、過飽和の状態に溶解させる。これを濾過して、1昼夜氷室中に入れ、過飽和溶解分を折出させた後、3箇の孔を開けたゴム栓が施されたコルベンの中に移す。

このゴム栓の3箇の孔には、1)温度計、2)空気を送るためのガラス管、3)純花のフィルターの入ったビューレットが挿入されている。ビューレットの先端はできるだけコルベンの底に近づけ、送気管の先端はゴム栓に近づける。(Fig. 7)

このコルベンを重湯煎中につけ、1分間に1°Cの割合で温度を上昇させ、20°C・30°C・40°C・50°Cの各温度において、送気管から空気を吹き込むことにより、ビューレットを経て各種造影剤の溶

Fig. 7 Apparatus of dissolubility test.

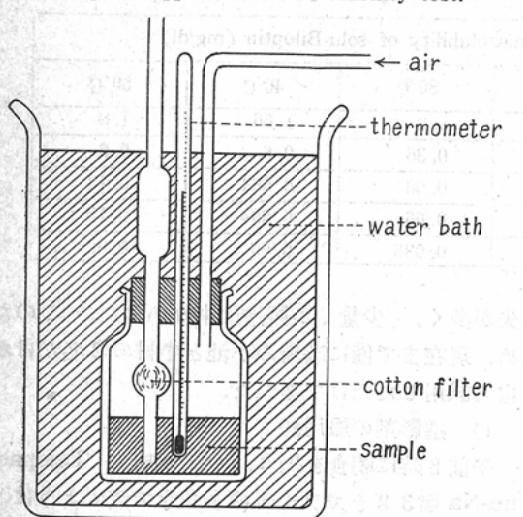


Table 3. The result of the dissolubility tests of oral cholecystographic media "Telepaque".

solvent	pH	dissolubility of Telepaque (mg/dl)			
		20°C	30°C	40°C	50°C
N/10 NaOH	13.0	0.84	1.2	1.44	1.8
artificial intestinal juice	8.13	0.6	0.6	0.84	0.84
water	6.7	0.0012	0.0012	0.0012	0.0012
artificial gastric juice	1.2	—	—	—	—
N/10 HCl	1.0	—	—	—	—

Table 4. The result of the dissolubility tests of oral cholecystographic media "Biliselectan".

solvent	pH	dissolubility of Biliselectan (mg/dl)			
		20°C	30°C	40°C	50°C
N/10 NaOH	13.0	1.44	1.44	1.56	1.8
artificial intestinal juice	8.13	0.36	0.36	0.48	0.6
water	6.7	0.018	0.018	0.024	0.03
artificial gastric juice	1.2	0.0006	0.0006	0.0006	0.0006
N/10 HCl	1.0	—	—	—	—

Table 5. The result of the dissolubility tests of oral cholecystographic media "Osbil".

solvent	pH	dissolubility of Osbil (mg/dl)			
		20°C	30°C	40°C	50°C
N/10 NaOH	13.0	2.6	2.7	2.8	3.0
artificial intestinal juice	8.13	1.6	1.6	1.7	1.8
water	6.7	0.15	0.015	0.02	0.02
artificial gastric juice	1.2	0.001	0.001	0.002	0.002
N/10 HCl	1.0	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005

Table 6. The result of the dissolubility tests of oral cholecystographic media. "solu-Biloptin".

solvent	pH	dissolubility of solu-Biloptin (mg/dl)			
		20°C	30°C	40°C	50°C
N/10 NaOH	3.0	0.6	1.2	1.66	1.8
artificial intestinal juice	8.13	0.24	0.36	0.6	0.6
water	6.7	0.06	0.06	0.084	0.12
artificial gastric juice	1.2	0.06	0.06	0.084	0.12
N/10 HCl	1.0	0.024	0.036	0.06	0.06

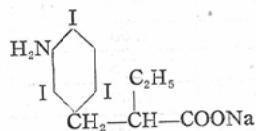
Solu-Biloptin は酸性液中でも他の造影剤よりもやや強く溶解するようであつた。

一方、アルカリ性の溶媒中では、経口的胆囊造影剤は Osbil を筆頭にいずれも著しく溶解度を増し、殊に N/10 NaOH 中では溶解度高く、50°C では Osbil では 1 dl 中に実に 3 mg の多量を、他の 3 種の造影剤でも 1 dl 中に 1.8 mg の溶解を見た。また温度による影響も著明であつて、どの造影剤の場合も温度が上昇すると共に溶解度を増した。

#### V. Telepaque 錠の改良

著者は経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊ならびに溶解に関する実験成績に鑑み、pH の影響を受けることが比較的少く、腸内における溶解及び吸収が容易で、胆囊像の出現が迅速な経口的胆囊造影剤の製作を企図し、Telepaque の改良を試み、Telepaque を Na-塩化することを企てた。(Fig. 8)

Fig. 8 Telepaque-Sodium



#### A. Telepaque-Na 塩の製作

Telepaque 錠を粉碎し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中に入れて重湯煎で加熱し、これを濾過して賦形薬を除去する。再び重湯煎中で長時間加熱濃縮し、Telepaque-Na 塩の結晶をとる。この結晶を可及的壁の厚いカプセル中に詰めて密封する。

#### B. Telepaque-Na 塩の臨床実験成績

著者が研究室で手製で作った造影剤であつて、材料が不足な上に、賦形薬除去に際して主剤の消

失が多く、少量しか製造出来なかつた。このため、現在まで僅に著者の小池と中村の 2 名だけが自ら試用しただけであつた。

#### 1) 造影剤の服用法

午前 8 時に朝食を摂り、午前 10 時に Telepaque-Na 塩 3 g をカプセルのまま水で流すようにして服用し、それ以後は検査終了まで一切の飲食をとらなかつた。

#### 2) レ線撮影

レ線撮影に際しては、被験者を撮影台上に正しく腹臥位に寝かせ、4 切フィルムを使用し、左中腹部にベノア硬度計を入れて、次の条件で撮影を行なつた。

使用装置：後藤風雲堂製 Neo-Heliophos

使用管球：東芝製 DRX-70、焦点 2 × 2 mm

管電圧：78 KVp

管電流：100 mA

曝射時間：0.8 秒

焦点フィルム間距離：100 cm

使用ブレンデ：Schönandel Blende (8 : 1)

使用増感紙：極光 F S

撮影時間：造影剤服用後 3, 4, 5, 6, 7,

8 及び 9 時間目

#### 3) 陰影濃度の測定

東京光電製の光電濃度計を用いて、胆囊陰影中の 5箇所以上の点の陰影濃度をはかり、その平均値をとり、これをベノア硬度計の陰影濃度と比較し、ベノア指数を得た。

因みに第 11 肋骨の陰影濃度は、通常ベノア指数 4 であつた。

#### 4) 胆囊陰影出現所要時間

造影剤服用後 3 乃至 9 時間ににおける胆囊像の陰

Table. 7 The visualization of the gallbladder after the oral administration of Telepaque-Na.

time (hours)	Bénoist hardness	
	case I (Koike)	case II (Nakamura)
3	7	5
4	/	6
5	8	7
6	8	8
7	8	9
8	8	/
9	10	11

影濃度をベノア指数で示すと、Tab. 7 の如くになつた。

即ち、2例ともに服用後3時間で既に胆嚢像が出現し、5時間で濃厚な陰影を得ることが出来て

Fig. 9 Four hours after the administration of Telepaque-Na (case II: Nakamura).

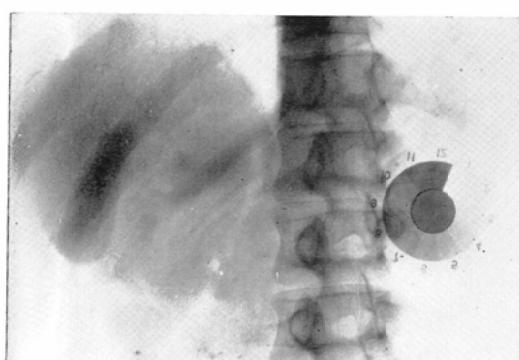
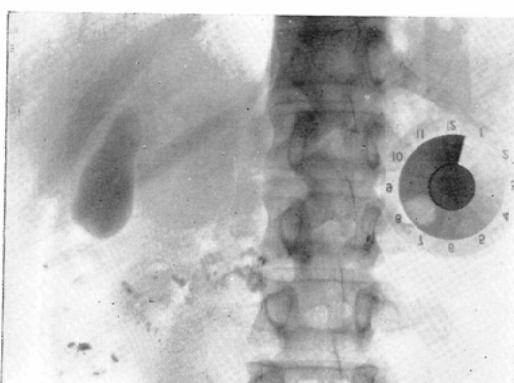


Fig. 10 Nine hours after the administration of Telepaque-Na (case II: Nakamura).



従来の経口的胆嚢造影剤に比して胆嚢像の出現が非常に早かつた。ただし、使用したカプセルが悪かつたため、一部カプセルが胃内で壊れ、胃並びに腸の中に造影剤が残留した。

### 5) 副作用

2例共に副作用は何も起らなかつた。

### VI. 考按

著者は十二指腸潰瘍に伴う幽門・十二指腸狭窄のために、実に9日間以上も Telepaque 錠が胃内に残留し、激しい腹痛を伴つた例に遭遇した。本症例は十二指腸潰瘍の結果起つた幽門・十二指腸狭窄のため Telepaque の錠剤が通過せず、この部分に錠剤が引掛けたことが胃痙攣を起した直接の原因と推定されるが、Telepaque の胃内長期残留の原因として、錠剤の崩壊並びに溶解の遅延が考えられた。

崩壊遅延の原因を検討するため、著者は4種の胆嚢造影剤錠の崩壊度試験を行なつた。

その結果、Telepaque は酸度が高まるとその崩壊時間が著しく延長することを知つた。またその沈殿物はざらざらした粒子として残存し、Telepaque 服用後しばしば大腸内に見られる斑点状陰影はこのためであることがわかつた。山中及び草地<sup>16)</sup>は「Telepaque 錠は酸にはあまり溶解しないでアルカリ溶液中でよく溶解し、一旦長く酸に触れた Telepaque は、次にこれをアルカリ溶液中に入れても溶解し難い」と述べ、草地<sup>17)</sup>及び恩田<sup>18)</sup>は「胃・十二指腸潰瘍、胃炎で過酸を示す症例では、小腸上部における酸中和作用が十分でないため、服用した Telepaque の溶解が不良となつて吸収され難く、そのため胆嚢造影度が低く、結腸内に未吸収の Telepaque 像が見られる」と称しているが、胃内の酸度が高いために錠剤の崩壊時間が延長することもまた、腸内吸収の悪い原因であると考えられる。

一方、Biliselectan 錠は液体中では著しく崩壊性が強い錠剤であつて、恐らく胃の中に入れれば数分以内に完全に崩壊が終るであろうし、時には胃内に入る以前すでに崩壊が始まり、咽頭・食道粘膜を刺戟することが起り得る。このように錠剤の崩壊があまりにも早いことは、幽門狭窄患者に使用しても障害を起きないと考えられる反面、腸溶性錠剤としての資格が不十分であると考えら

れる。

Osbil 錠はどの液の中においても、最初の約45秒で粟粒大に壊れた。しかし崩壊を完了するためには、アルカリ性液中では約1分間を要したに過ぎなかつたが、他の液中では約10分かかつた。Osbil 錠もまたその錠剤崩壊にpHの影響が認められるけれども、酸性液中でも崩壊完了までにTelepaque 程の長時間を要するわけではないし、また可成り短時間の中に粟粒大までには壊れることであるから、幽門・十二指腸狭窄例に於いても使用に支障を来たさないと考えられる。

Biloptin 球はカプセルに包まれており、カプセルが溶解するには一定の時間を要するから、腸溶性製剤としての資格を有していると考えられる。しかもこのカプセルはpHのいかんにかかわらず、ほぼ一定時間中に溶解するから、幽門あるいは十二指腸に狭窄のある患者の場合でも、著者の遭遇した例のごとき障害を起さないはずであり、また胆囊造影の可能性がある。

次に、経口的胆囊造影剤の溶解度に関する実験の結果、いずれの造影剤もpHの影響を強く受け、酸性溶媒中では溶解率が極めて低く、アルカリ性溶媒中では高かつた。殊にN/10 HCl中では大部分の造影剤では全く溶解を起さず、人工胃液中でも僅に痕跡的に溶解したに過ぎなかつた。このことから胆囊造影剤は腸内のアルカリ液によつて始めて溶解され、吸收が可能となるのであつて、過酸症の患者において胆囊造影成績が不良であることも理解され、錠剤が胃で崩壊しないで腸に入つて始めて崩壊を起すことが要求される理由がある。

さて、草地<sup>17)</sup>はその論文中に、試験管内実験として「3組の試験管に a) 蒸溜水 b) pH 1.5 の HCl c) N/10 NaOH 溶液20ml を造り、このa), b), c) の中にそれぞれ Telepaque 錠を入れ、60分放置した後振盪し、これを肉眼的に観察して、Telepaque 錠の溶解度を検索した。」と記載しているが、草地の実験は一種のTelepaque の錠剤崩壊に関する実験と考えるべきであつて、草地の言う如き溶解度の検索とは申し難く、錠剤崩壊と溶解とが混同されていると解すべきであ

り、山中<sup>13)</sup>ならびに草地<sup>13)17)</sup>の称する溶解は本来の意味での溶解ではなく、極めて曖昧な表現と申すべきである。勿論、著者の実験結果では、Telepaque 錠は酸性溶媒中では錠剤崩壊が比較的遅く、また溶解度も極めて低いから、錠剤崩壊と溶解との混同は Telepaque に関する限り結果的には同一であるが、他の胆囊造影剤では錠剤崩壊が必ずしもpHの影響を受けないため、錠剤崩壊と溶解とを混同すると、全く異った結果を来すことになる。故に錠剤崩壊と溶解とを厳重に區別して考える必要がある。

山中<sup>13)</sup>および草地<sup>13)19)</sup>は重曹加 Telepaque を胃内難溶性のカプセルに入れ、経口投与して、良好な造影成績を得ているが、著者はこれを一步進めて、水に極めて溶け易い造影剤、すなわち、Telepaque-Na 塩を製作し、優秀な成績を得ることが出来た。使用したカプセルについてはなお検討の餘地があるが、この新しい造影剤を量産して一層の臨床実験を追加する計画である。

## VII. 総括

1) 経口的胆囊造影剤 Telepaque 錠6錠を服用して後、9日間以上も造影剤が胃内に残留し、しかも十二指腸潰瘍による狭窄部に詰り、そのため激しい胃痛が続き、食物摂取が全く不能となつたため、急激に著しい全身衰弱を起した58才の男性の1症例に遭遇した。

2) 本例の場合、経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊および溶解の遅延した原因が、胃内容のpHと密接な関係があるものと考えられたので、各種の経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊および溶解に関する試験を、種々のpHを有する溶媒を用いて行つた。

3) 錠剤崩壊度試験の結果、Telepaque は溶媒の酸度が高まると崩壊時間が著しく延長することを知つた。また、Osbil はアルカリ性液中では崩壊が促進し、その他の造影剤ではpHによる影響が殆んど見られなかつた。

4) 経口的胆囊造影剤の溶解度試験では、いずれの造影剤もpHの影響を強く受け、溶解率は酸性溶媒中では極めて低く、アルカリ性溶媒中では高かつた。また、温度の影響も明に認められ、温度が高い程よく溶けた。各種造影剤中 Osbil が最

も溶解度が高かつた。

5) 錠剤崩壊ならびに溶解に関する実験成績に鑑み、Telepaque の改良を試み、Telepaque の Na 塩を自家試作し、臨床的に使用した結果、胆囊出現の速かな、優秀な成績を得ることが出来た。

### VIII. 結語

著者は、胆囊造影剤 Telepaque を服用後、9 日間以上にわたつてそれが胃内に残留し、その間に激しい胃痛を繰り返して起した1例を経験したので、その原因を追求し、経口的胆囊造影剤の錠剤崩壊度試験と溶解度試験とを行つた。錠剤崩壊度試験の成績から、胆囊造影剤は製剤の種類により崩壊時間に著しい差のあることを知つた。殊に Telepaque は酸度が高くなると共に錠剤崩壊が著しく遅延し、強く pH の影響を受けるが、Osbil はアルカリ性液中では崩壊が促進し、Biliselctan・Biloptin は pH の影響がほとんどないことがわかつた。

一方、溶解度試験では、いずれの造影剤も、溶媒がアルカリ性が強い程、また温度が高い程溶解度が強く、強酸溶媒中ではほとんど溶解が起らなかつた。著者は、Telepaque が酸性液中では錠剤崩壊ならびに溶解が遅れることから、寧ろ始めから Telepaque を Na 塩化して溶解を促進し、造影時間の短縮・腸内残存陰影の減少を企て、新しい造影剤 Telepaque-Na を製作し、2例に対して臨床実験を行い、所期の目的を達することが出来た。

経口的造影剤による胆囊検査実施に際しては、その適応症であるか否かについて慎重に考慮する

と共に、造影剤についても慢然と使用すべきでなく、その性質を熟知して、常に病状によつて使用薬品を適宜選択すべきであつて、著者らの遭遇した症例から考えて、幽門部あるいは十二指腸部に狭窄を有する患者や、胃内容の酸度の著しく高い患者では、錠剤崩壊の困難な薬品を使用することは不適当であると考える。

本論文の要旨は昭和36年10月6日第17回日本医学放射線学会中四国・関西・九州合同部会で報告した。

### 参考文献

- 1) Graham, E.A. & Cole, W.H.: J.A.M.A., 82, 613 (1924). —2) Graham, E.A., et al.: J.A.M.A., 85, 953 (1925). —3) Whitaker, L.R., Milliken, G. & Vogt, E.C.: Surg. Gynec. & Obst., 40, 847 (1925). —4) Sandström, C.: Acta radiol., 12, 8 (1931). —5) Menees, T.O. & Robinson, H.C.: Am. J. Roentgenol., 39, 373 (1938). —6) Dohrn, M. & Diedrich, P.: Deutsche med. Wochenschr., 66, 1133 (1940). —7) Hoppe, J.O. & Archer, S.: Federation Proc., 10, 310 (1951). —8) Langecker, H., Harwart, A. & Junkmann, K.: Arch. exper. Path. u. Pharmak., 220, 3, 195 (1953). —9) Frommhold, W.: Fortsch. Röntgenstr., 79, 3, 283, 1953. —10) Junkmann, K.: 日独医報, 5, 1 (1960). —11) Keiner, F.: Medizinische, 51, 2530 (1959). —12) 小池宣之, 入江敏夫, 赤土洋三, 福井慶典, 中村修司, 三宅重昌: 日独医報, 5, 4, 515 (1961). —13) 厚生省薬務局監修: 第2改正国民医薬品集普及版(解説付), 薬事日報社, 123 (1955). —14) 日本分析化学会編: 分析化学便覧, 150, 丸善 (1961). —15) 小池宣之: 大阪市大医誌, 6, 6, 477 (1957). —16) 山中太郎, 草地伸勲: 最新医学, 12, 9, 132 (1957). —17) 草地伸勲: 日本医放誌, 18, 11, 1645 (1959). —18) 恩田和彦: 日本医放誌, 19, 2, 322 (1959). —19) 草地伸勲: 日本医放誌, 18, 11, 1659 (1959).