

Title	Popiodol Suspension による臓器造影法の実験的研究
Author(s)	西峯, 康雄; 河野, 通雄; 梶原, 康正 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1972, 31(10), p. 1083-1089
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15003">https://hdl.handle.net/11094/15003</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# Popiodol Suspension による臓器造影法の実験的研究

神戸大学医学部放射線医学教室 (主任: 榎林和之教授)

西峯 康雄 河野 通雄 梶原 康正 吉本信次郎  
吉田 裕 佐古 正雄 榎林 和之

(46年9月3日受付)

Experimental Studies on the opacification of the Organs by Popiodol Suspension

Michio Nishimine, Michio Kono, Yasumasa Kajihara, Yutaka Yoshida,  
Shinjiro Yoshimoto, Masao Sako, and Kazuyuki Narabayashi  
Department of Radiology, School of Medicine, Kobe University

Research Code No.: 502

Key Words: Contrast medium, Popiodol suspension organography

A new oily contrast medium, "Popiodol Suspension", devised in our Department in 1964, has made it possible to visualize the lymph nodes of the mediastinum, liver, stomach and pancreas by injecting into the abdominal cavity and the tissues surrounding the organs. These studies have already been performed by Nishimine and Kone, the coauthors of this paper.

Further investigation with this contrast medium enabled us to obtain opacification of the liver parenchyma (Hepatography) and the peribronchial tissue (Peribronchography) by means of intraarterial administration using Seldinger's method.

1 Hepatography of the adult dog was carried out 10 to 20 minutes after slow infusion of Popiodol Suspension into the celiac artery. Previously implanted Epolack balls 5 mm in diameter were demonstrated on hepatotomogram of the dog liver as filling defects corresponding to the pseudotumors.

2. Peribronchography was successfully achieved 10 minutes after slow infusion of Popiodol Suspension into the bronchial arteries. The peribronchial tissue was seen as a fine linear shadow parallel to the bronchial wall. In experimental pneumonia and atelectasis of the dog, the peribronchial obstructive findings were indicated.

3. Popiodol Suspension consists of emulsified iodized poppy seed oil, surfactant and glucose solution.

It is suggested that Popiodol Suspension may be noteworthy as a new contrast medium to determine the characteristics of lesions by injection into arteries or tissues. To avoid the oily properties, however, further study on new kinds of water-soluble contrast media is necessary for clinical application.

## I 緒言

諸臓器のレ線学的形態診断に不可欠の造影剤は、陽性造影剤のうち無機化合物である硫酸バリ

ウムと有機化合物としてのヨード製剤が最も多用され、消化器以外の造影にはもっぱら後者が使用されていることは衆知のところである。また、こ

これらのヨード製剤は漸次改良を加えられ、静脈内、動脈内、リンパ管内と注入部位の適応も拡がり、副作用が少なく造影能の優れた造影剤が得られるに至った。しかし、今日の優れた造影剤をもつてしてもなお、造影不能臓器は少なくない。例えば、肝、脾の実質ならびに、肝、脾、胃、肺等の一次リンパ節等である。われわれは、これらの造影の盲点が造影方法によるとともに造影剤自身に負うところが大きいものと考え、目的に適合する新しい造影剤を求めて探索し、市販の諸造影剤と異なる性状をもつ造影剤を試作し、これを用いて従来得られなかつた組織、器管の造影像を得ることに成功した。

## II 使用造影剤

使用造影剤は、ケン油のヨード化直鎖脂肪酸のエチルエステルである Popiodol (第一製薬) を基剤として、5%ブドウ糖中に懸濁化させた白色の乳濁液で、その組成および性状は表1のごとくである。この混合剤を超音波を用いて、Emulsion

Table 1

Component	Content of Iodine	Particle of Contrast Medium	Note
Popiodol, 5% Glucose, Tween 20, 10% Sodium Lauryl Sulfate.	16w/v%	smaller than 0.5 $\mu$	emulsified by ultrasonic (20KC) for 5 min. and sterilized. Specific Gravity 1.102 (15.0°C) 1.101 (37.2°C) Viscosity 8.1cps (15.0°C) 7.7cps (37.0°C)

とし、油粒子の大きさが0.5~1.0 $\mu$ の間に均一に維持されるように作製した。1964年西峯はこの新造影剤を Popiodol Suspension (以下 P.S と記す) と呼称し、本邦において初めて間接的リンパ造影法 (Indirect Lymphography) の研究に用い造影に成功した。

## III 造影臓器並びに造影方法

試作造影剤 P.S が微小な油の粒子である特性にかんがみ、その粒子が、1) リンパ管等の組織内

に吸収されること、2) 肝の星細胞等に貪食されること、3) 細小血管の栓塞を起こし得ること等を考慮し、これらの予知が可能である機序を利用して造影部位としてリンパ管およびリンパ節、肝臓、気管支周囲の3つを選択した。しかし、これら3者の造影方法にはおのずから差異があり、リンパ造影に関しては著者の一人西峯<sup>10)</sup>が1967年第17回日本医学会総会シンポジウム「脈管造影」において、またその基礎的実験については教室の河野<sup>7)</sup>がすでに発表し、楳林<sup>8)9)</sup>は1968年に「肝疾患の放射線診断および肺における腫瘍の進展様相」において肝造影と気管支周囲造影の意義について述べているが、今回は肝造影法ならびに気管支周囲造影法がほぼ確立したので報告する。

### a) 肝造影法

体重約10kgの成犬を用い、Sodium Pentobarbital 25mg/kgを腹腔内に注入し全身麻酔を施す。造影剤注入は、舌下静脈よりの静注法と Seldinger 氏法による腹腔動脈よりの注入法とによつたが、造影結果および造影剤の使用量を検討し、後者が優れていることが判明したので、総て腹腔動脈に選択的に造影剤を注入した。注入量は1~2cc/kgで、全量を5~10分間に手圧注入した。

造影像の観察は主としてレ線透視下で経時的に追跡しスポット撮影を行なつた。レ線撮影は通常正面および右側面方向とし、必要に応じて斜位撮影または断層撮影を行ない、さらに長時間の経過を観察する場合には、24時間後、48時間後の撮影を加えた。

### b) 気管支周囲造影法

成犬を用いて Seldinger 氏法により気管支動脈に P.S 1~2cc/kgを手圧で注入する。注入所要時間は5~10分が適正である。

造影像の観察は肝造影と同様で、レ線透視下で行ない、スポット撮影ならびに断層撮影等によつて検討した。

## IV 結果

### a) 肝造影

P.S の腹腔動脈内注入を経時的に観察すると、注入開始直後より肝臓は、淡くその全域の形態を

描出しはじめ、注入量増加に伴ってその濃度が増強し、注入終了10~20分後には肝全体の像が最も濃厚でかつびまん性の均等影として造影された (Fig. 1).

さらに観察を続行すると、肝陰影は60分後には漸次淡くなりはじめ、24時間後には P.S 注入前とほとんど同様の濃度となり肝の形態は全く不明瞭となった。

静脈内注入による実験では、最も濃く造影される時期が20~30分後であり、肝造影像の濃度は比較的淡く腹腔動脈内注入例に劣る。

#### b) 気管支周囲造影

気管支動脈内に P.S を注入すると、注入中より気管支の走行にそってその外側が造影されはじめ、漸次気管支末梢まで周囲像が濃染されるのがみられた。注入終了20~30分後には注入側肺の全域にわたる気管支周囲が明瞭に造影された (Fig. 2)。120分後には造影は淡くなりはじめ、24時間後ではレ線写真上気管支周囲像は消失し注入前の対照レ線写真と同一になる。

### V 考案

#### 1) 造影剤

油性造影剤の Emulsion の基質としては、油の粒子はできるだけ小さいことが望ましく、P.S は製剤の過程で、可能なかぎり微細にしたが、現在の製法で 0.5~1.0 $\mu$  以下の均等大きさの粒子を作ることは技術的に困難である。しかし、この大きさは赤血球よりも小さく理論上血管内注入による栓塞は考え難いが、造影剤を経時的に検鏡するとチンダル現象により粒子の大きさに変化が起こっていることが観察され、栓塞を起こす可能性が考えられる。したがって、より安定した造影剤に改良されなければならないが、未だ解決するに至っていない。この対処として現在使用している P.S には、油粒子の凝集をできるだけ少なくするため Tween 80等の界面活性剤を添加しているが、一面これらの毒性が問題であり、添加量にも限界があり臨床応用への道を遮げる因となっている。注入された造影剤の排泄に関する検討は、<sup>131</sup>I を標識した P.S を用いて行なつた。15分後

には尿中にすでにその排泄の開始をみ、1時間後には小腸内への排泄を認める。しかし造影剤の90%は腎より24時間内に排泄され、一部は肝より胆汁を経て便中に排泄される。

肝、脾の貪食作用を利用して肝、脾の実質を造影する方法としては、1929年岡<sup>11)</sup>が重金属化合物である Thorotrast (Thoriumdioxyd-Sol) を静注して肝脾像を得たことを報告して以来 Thorotrast が用いられたが、その排泄がきわめて緩徐であり、Thorium より発生する $\alpha$ 線による放射線障害が起こり、さらには癌変化を惹起したため臨床的には Thorotrast の使用は全く不能となった。他方1930年 Keith<sup>6)</sup> が "Emulsion of Halogenated Oil" による肝造影の報告と Olsson<sup>12)</sup>による Jodsol の検討があり、油性造影剤の Emulsion による造影も試みられているが、粒子が大きすぎるため臨床応用には至っていない。さらに1953年五井<sup>9)</sup> は、硫酸バリウムヒドロゾルによる肝、脾造影を実験的ならびに臨床的に行なっているが、造影剤の排泄が遅く R.E.S 系の機能障害等に問題があり、その後使用されない。われわれの試作造影剤も Keith および Olsson が使用したものと同様の油性造影剤の Emulsion であるが、粒子がきわめて小さいのが特徴であり、したがって腹腔動脈より注入しても副作用がなく十分な造影像を得ることができた。

#### 2) 造影方法

肝造影像は、P.S を静脈内に注入することによっても得られることは第25回日本医学放射線学会ですでに発表したが、腹腔動脈内注入による方法が直接的に造影剤を肝臓の血管を通じて注入できるため、少量使用で十分な肝の濃染像を得易いことが明らかとなった。また、静注時には心肺血管を先に造影剤が通過するので、一過性肺栓塞症状と考えられる軽度の呼吸促迫がみられることがあるが、腹腔動脈内注入では経路の差異と注入量の関係からこれらの症状はみられず、この2つの利点から腹腔動脈内注入法が肝造影に最も適当であると考えられる。Granone<sup>5)</sup> は Oily Contrast Medium を用いて Splenopography を行ない

肝実質造影をみたと報告しているが、この方法より本法は手技も簡便でかつ造影能も良好である。

一方、気管支周囲造影には、P.S を気管支動脈内に緩徐に注入することが必要で、急速に注入すると造影像が不明瞭となり、呼吸促迫を起こし易い。これは気管支動脈と肺動脈あるいは、気管支静脈を介して肺静脈との吻合により肺循環系に造影剤が多く流入するためと考えられる。

### 3) 造影機序

造影機序を解明するために摘出臓器の脂肪染色による観察と、 $^{131}\text{I}$  標識 P.S による Microradioautogram の検討を行なった。最もよく造影された時期に実験犬を即死させ、直ちに肝臓、肺臓等を摘出し氷結切片を作成し、Sudan III による脂肪染色を行なった。造影剤中の油粒子は赤染されるので組織内に造影剤が存するか否かが判明する。肝造影時の肝臓では、星細胞内に赤染した脂肪粒子が認められた。これは造影剤が星細胞に貪食されたことを示すものと考えられる。このことは、組織学的に造影剤の栓塞を証し得ず、造影剤が星細胞に貪食されることによつて肝実質が造影されるものと推考される。気管支周囲造影後の肺臓では気管支動脈末梢と考えられる毛細管内および、その近傍の気管支周囲組織内に赤染した粒子を証明し得た。したがつて気管支動脈末梢に栓塞した造影剤と、気管支周囲組織で血管外に漏出した造影剤によつて気管支周囲組織が造影されたものと考えられる。

次に、 $^{131}\text{I}$  標識 P.S の腹腔動脈内注入後の、肝臓および気管支動脈内注入後の肺臓をおのおの摘出し、Microradioautograph により観察すると、 $^{131}\text{I}$  による Grain が Sudan III 染色で赤染した脂肪粒子のみられる部位に一致して、肝では星細胞内に、肺では気管支動脈末梢毛細管内および気管支周囲組織内に証明された。これは、Sudan III で赤染された脂肪が、生理的にその部位に存在する脂肪ではなく、注入した造影剤であり既述の造影機序に関する推考を証し得るものといえる (Fig. 3)。

### 4) 副作用

P.S の注入による副作用には、静脈内注入および気管支動脈内注入時に一過性の呼吸促迫がみられることがある。しかし症状は放置すれば2~3分後に軽快する。この原因は、造影剤粒子による肺栓塞と考えられ、P.S 注入量を少なくし注入を緩徐に行なえばほとんどみられなくなる。

造影剤注入55日後まで観察した例では、体重減少もなく、造影剤による副作用と考えられる症状は認められなかつた。

また注入後長期観察例を逐一剖検を行ない、肝、肺、腎、脳等の組織学的検索を行なつた。

P.S の気管支動脈注入後7日目の剖検例で、気管支周囲に異物反応と考えられるリンパ球および組織球の軽度の浸潤を観察したのみで、他の例では特記すべき所見はみられなかつた。

### 5) 実験的病変の造影所見

実験的に成犬を用いて肝腫瘍、無気肺、肺炎を惹起させ、その後それぞれ造影を行ない、造影所見より本法の診断能および意義を検討した。

a) 肝腫瘍については次の方法で行なつた：まず開腹して肝内にポリエステル系合成樹脂のエポラックを注入する。注入されたエポラックは肝内で直ちに固形化し塊状または板状の腫瘍を形成する。その直後または2~3日後に肝造影を施行した。単純撮影で、疑似腫瘍は、肝の濃染像と対照的に明瞭な陰影欠損として描出され、さらに断層撮影を行なうと陰影欠損の部位が一層明瞭となる (Fig. 4)。

肝腫瘍の診断には、肝シンチグラムおよび肝動脈造影が最も有用な検査法ではあるが、診断の限界として Rossi<sup>18)</sup> は肝シンチグラムでは、2.0~2.5cmでも困難な場合があり、血管造影でも1cmの大きさの腫瘍が診断の限界であるとしている。しかし、本法による肝造影法では1cm以下の微小な腫瘍の診断が実験的腫瘍の観察結果から十分可能となり、現在の諸検査法と異なつた情報が得られ、有用な検査法となるものと期待し得る。

b) 気管支周囲造影においては、同様に成犬を用い実験的無気肺および肺炎を惹起させてその造影所見を検討した。

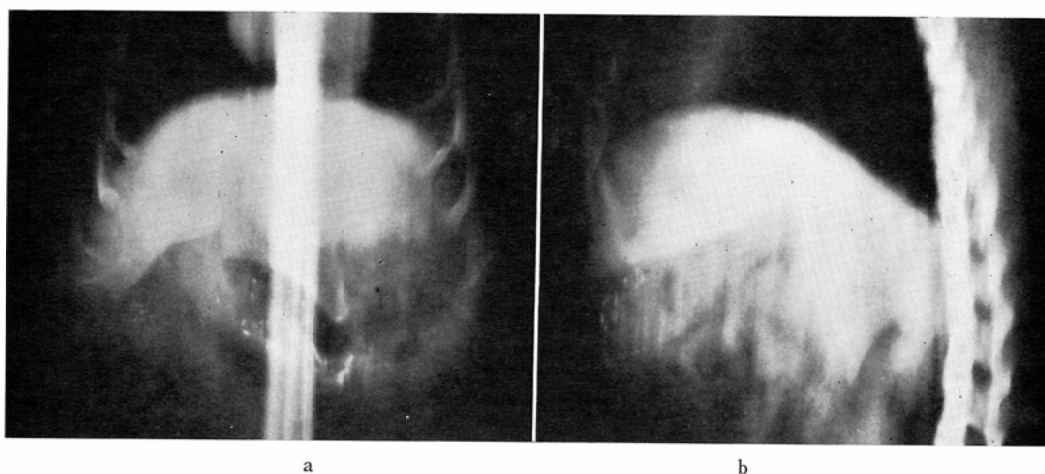


Fig. 1 Hepatogram: Maximal opacification was obtained 30min. after injection of the contrast medium.  
a. Frontal view b. Lateral view

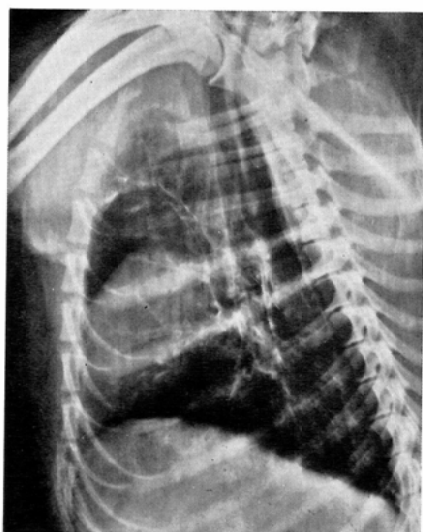


Fig. 2 Peribronchogram (normal lung): All the peribronchi of the right lung were opacified 20min. after injection.

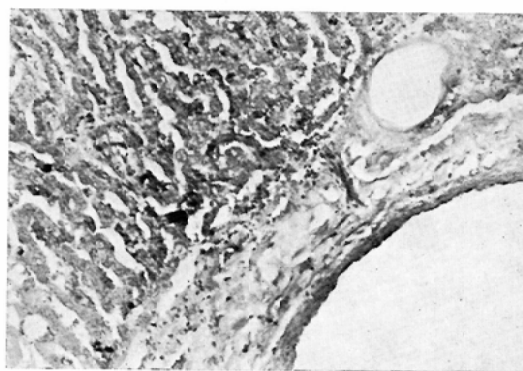


Fig. 3 Microradioautogram (extirpated liver of hepatogram): Grains of <sup>131</sup>I-Popiodol Suspension were taken up by the Kupffer's cells.

まず、気管支鏡を用いて直径5mm程度のゴム栓を右下葉の肺気管支につめ、2日後にレ線写真で無気肺が起こっている事を確認したのち気管支周囲造影を行なった。気管支周囲像は、無気肺域においては、正常肺域に比し造影像が淡く末梢気管支周囲像の観察は不能であつた (Fig. 5)。

また、誤飲性肺炎を擬して気管支内に胃液を注

入し、2日後に肺炎が起こっていることを確認したのち、気管支周囲造影を行なった。肺炎域での気管支周囲造影像は得られなかつた。

これらの変化は、炎症時に気管支動脈と肺動脈との吻合が高度となり、気管支動脈末梢での造影剤の栓塞が起こり難いため気管支周囲造影がみられなくなるものと考えられる。

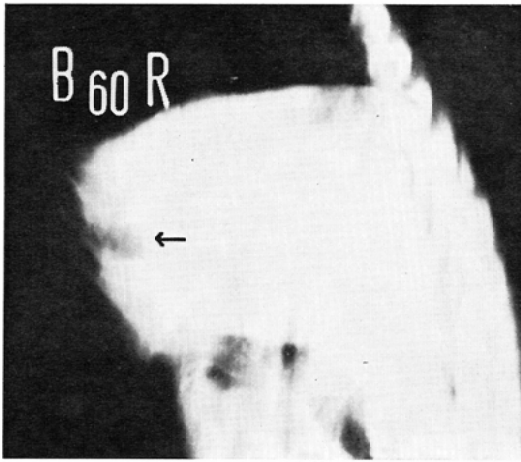


Fig.4 Amass of Epolack, a phantom tumor, was observed a filling defect in the liver on lateral tomogram. (arrow)



Fig.5 Peribronchogram (extirgated lung of experimental atelectasis): Peribronchial opacification is obscure in the segment of atelectasis, comparing with the normal segment.

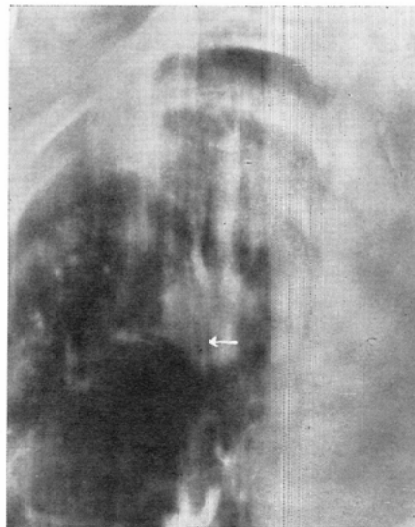


Fig.6 Peribronchogram (Tuberculoma) On tomogram, opacified peribronchus penetrated the tuberculoma through its mid-portion. (arrow)

6) 臨床への導入

a) 肝造影

転移性肝腫瘍患者の腹腔動脈内に P.S を全量 5 cc 注入した。肝造影像は、肝縁がある程度観察可能であつたが、肝全体の濃染像は得られなかつ

た。もちろん造影剤注入量をごく少なくしたことが造影不良の原因と推察するが、副作用を考慮したためであり、臨床応用における注入量の問題解決が必要である。

b) 気管支周囲造影



対象は肺癌および肺結核腫の各1例である。肺癌症例では、P.S.を全量2cc注入し30分後に断層撮影を行なうと、上葉に一部気管支周囲造影像がみられ、腫瘍に一致してその直前で造影像の途絶が認められた。これは悪性腫瘍による気管支の途絶を意味し、1つの知見といえる。

結核腫例では、P.S.を全量3cc注入したが腫瘍状影内を貫通している気管支周囲造影像がみられた (Fig. 6)。

この2つの症例から良性と悪性腫瘍との造影像に差異のあることが判り、本造影の診断的意義が高いことを示唆するものといえる。しかしながら、動物実験のごとき十分な造影像を得ることができず、診断能をより高め得なかつたのは、注入造影剤量と副作用に関与しているためで、造影剤注入時にみられる一過性呼吸促迫等を考慮すれば、実際には十分な造影像を得るに必要な量を注入し得ないのが現況である。

これらの問題点の解決には、1) P.S.の注入量を少なくしてなお造影能を良くする。2) 緩徐な注入を行なう。3) 造影剤の改良。等の工夫が必要となる。

われわれは、現在の造影剤の改良を試みるとともに新しい観点による造影剤の開発をなしつつあり、臨床応用への扉が近く開かれるであろう。

## VI 結 語

1) 油性造影剤の Emulsion である Popiodol Suspension を開発し、これを用いて肝造影および気管支周囲造影を行なつた。

2) 腹腔動脈内に P.S. を注入することにより肝実質が造影され、疑似腫瘍が欠損像として 0.5cm まで明瞭に観察できた。この造影機序は造影剤が肝の星細胞に食食されるためである。

3) 気管支動脈内に P.S. を注入すると、注入側肺全域の気管支周囲像が明瞭に得られる。この造影機序は気管支動脈末梢における造影剤の栓塞および造影剤の気管支周囲組織内への漏出により得られる。

4) 造影剤の静脈内および気管支動脈内注入による副作用は、注入時に一過性の呼吸促迫がある

のみで重篤なものではなく、長期観察においても異常を認めない。

5) 臨床応用における未解決の問題を提起し造影手技および造影剤の改良を行なつて臨床応用を可能にすることが本法の意義を高める。

稿を終るにあたり、本研究は文部省科学研究費によつたことを記して感謝の意を表すとともに、造影剤の開発にたえざる御協力と御尽力を賜つた、第一製薬株式会社並びに、同社田中孝男、浅井外夫両氏に深謝致します。

## References

- 1) Beckermann, F., and Popken, C.: Kontrastdarstellung der Leber und Milz im Röntgenbild mit Jodsolen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 58 (1938), 519—535.
- 2) Fischer, H.W.: Colloidal Stannic Oxide. Animal Studies on a New Hepatolienographic Agent. Radiology 68 (1957) 438—498.
- 3) 五井重一: 硫酸バリウムヒドロゾルの研究. 第1編, 製造方法並びに肝脾造影. 日医放会誌. 14 (1954), 1—10.
- 4) 五井重一: 硫酸バリウムヒドロゾルの研究, 第2編, 貯蔵臓器の肉眼的組織学的検査所見, 日医放会誌, 14 (1954), 97—100.
- 5) Granone, F.G., and Juliani, G.: Portohepatography with an Oily Contrast Medium. Amer. J. Roentgenol. 111 (1971), 547—553.
- 6) Keith, W.S., and Briggs, D.R.: Roentgen Ray Visualization of Spleen Following Injection of Emulsions of Halogenated Oils. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 27 (1930), 538—540.
- 7) Kono, M.: Lymphographic and Venographic Diagnosis of the Mediastinal and Retroperitoneal Tumors: Experimental and Clinical Studies. Nippon Acta Radiol. 27 (1967), 223—240.
- 8) 檜林和之: 肺における腫瘍の進展様相の放射線学的観察. 癌の臨床, 14 (1968), 242—248.
- 9) Narabayashi, K.: Studies on the Radiological Diagnosis of Hepatic Diseases. Memorial Publication of the 10th Anniversary of the Waksman Foundation of Japan. (1968), 57—72.
- 10) 西峰康雄: 上腹部器官のリンパ造影, 第17回日本医学会総会, 学術講演集, 4 (1967), 148—151.
- 11) Oka, M.: Eine Neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 40 (1929), 497—501.
- 12) Olsson, O.: On Hepatosplenography with Jodsol. Acta Radiol. 22 (1941), 749—761.
- 13) Rossi, P., and Gould, H.R.: Angiography and Scanning in Liver Disease. Radiology 96 (1970), 553—562.