



Title	小腸の吸収機能に関するX線学的研究：経口的胆嚢造影剤およびKCI腸溶錠を指標として
Author(s)	小林, 敏雄; 清野, 邦弘; 横山, 健
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 27(2), p. 147-157
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15587
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

小腸の吸収機能に関するX線学的研究

—経口的胆嚢造影剤および KCl 腸溶錠を指標として—

信州大学医学部放射線医学教室

小林 敏雄 清野 邦弘 横山 健

(昭和41年 9 月 24 日受付)

An X-ray Study on the Absorptive Function of Small Intestine Using Peroral Opaque Media for Cholecystography and Enteric Coated KCl as the Indices

By

Toshio Kobayashi, Kunihiro Kiyono and Takeshi Yokoyama

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Shinshu University

The function of the small intestine may be divided into motility and absorption. Although many x-ray studies are already available concerning the motor function of the small intestine, scarcely any x-ray studies on the absorptive function have been reported except for descriptions on malabsorption syndrome. The authors are trying to interpret the absorptive function of the small intestine roentgenologically from an original standpoint. Concerning the roentgenological evidence of the valve-like structure of anatomically described circular folds (Kerckring) to make effective the absorptive function, three reports were already made by the authors. An old term "valvulae conniventes" means "closing valves". In the author's opinion, the circular folds retard the passage of the food and afford an increased surface and also a time for absorption.

In the present paper, with the use of drugs which are absorbed from the small intestine and, on the other hand, absorb x-ray such as peroral cholecystographic media and enteric coated tablet of KCl, one aspect of the absorptive function of the small intestine was studied in relation to the clinical picture. Following results were obtained.

1) Coarse macular or flecked shadows frequently seen in the intestine following peroral cholecystography and similar findings of peroral cholecystographic media retaining in the stomach for long hours resemble the experimentally produced picture of opaque media undergoing disintegration in acid solution, probably representing a state resisting dissolution.

2) The fine homogeneous structure of the peroral cholecystographic media seen in the artificial intestinal fluid appears to represent steps leading to dissolution.

3) It is necessary to show the process from disintegration to dissolution of the tablets to study the process of absorption. Among several peroral cholecystographic media tested by the above described principle, osbil and biloptin showed excellent results.

4) It is also pointed out that ordinarily used enteric coated tablets frequently pass through the intestine without being absorbed. It is necessary to pay attention to the absorptive capacity from the small intestine of patients as well as the method of administration in order to obtain the expected effect of drugs.

腹部単純X線写真で、しばしば腸管内に崩壊あるいは溶解していない内服錠剤の陰影が認められる。それらの薬剤は、ときに溶解吸収されないまま、消化管内を移動し、通過して行く場合もあるかと考えられる。また、経口的胆嚢造影を行った際に、小腸で吸収されなかった造影剤が大腸内に残存している像を認めることも稀でない。これらのX線像はいずれも、それぞれの薬剤が小腸で吸収されなかったという事実を示すものであり、期待した薬効の点から、またX線診断上の不成功、ときには誤診源としての意味からも重要な問題を提供してくれると考えられる。小腸で吸収されることを期待すべきこれらの薬剤が、崩壊乃至溶解が不完全であつたり、あるいは崩壊しても吸収されていない場合には、小腸の吸収機能が障害されている状態があると考えてよいであろう。また、このようにX線写真でとらえられる現象を追求することによって、小腸の吸収機能の一面をX線学的に説明することには十分な意味がある。経口的胆嚢造影剤は消化管の影響を受け易く、経口造影剤の造影能に関しては、腸管内における溶解吸収という重要因子を考えねばならない¹⁰⁾¹²⁾。他方、溶解吸収が完全に行なわれる経口的胆嚢造影剤では、その消化管内での状態から逆に小腸の溶解吸収状態を推測出来るであろうことも報告されている¹⁶⁾。内服錠剤、経口的胆嚢造影剤等の溶解、吸収過程をX線学の立場から実験的に追跡するために、錠剤崩壊試験を行ってその崩・溶解過程をX線写真でとらえ、小腸の吸収、その吸収が障害されていると解される現象、あるいは吸収され易い場合と然らざる場合の条件及び理由を検討し、吸収機能の一面をとらえてみた。

錠剤の崩壊時間並びに溶解度は溶媒の温度に依存するとされている。同様に、溶媒のpHにも大きく左右されることはこれまでに報告されており⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾、特にそれは経口的胆嚢造影用錠剤について詳しい。著者らは、市販内服錠剤が崩・溶解するための所要時間と、溶媒のpHがどのように影響するかを知るために、3種類の薬剤について崩壊試験を行い、その崩・溶解過程を2,3の条件

下でX線学的に追跡した。また、5種類の経口的胆嚢造影剤についても崩壊試験を同様にを行い、特に、造影剤の崩壊沈澱物が溶媒のpHの影響をどのように受けるかを見るために、崩壊沈澱物の構造を顕微鏡的、X線学的にとらえ、考察を加えた。

材料と方法

A. 被検錠剤

1) 経口的胆嚢造影剤：1) Osbil, 2) Biloptin, 3) Solu-Biloptin, 4) Telepaque, 5) Orablix 2) 内服錠剤（いずれも腹部単純写真で陰影の認められたもの）：6) 総合ビタミン・ミネラル製剤（以下PM錠と略称）、7) 総合消化酵素剤（BF錠）、8) 塩化カリウム腸溶錠（KCl錠）

B. 検査液

- 1) 人工胃液（pH 1.2）（日本薬局方¹⁸⁾による）
- 2) 人工腸液（pH 8.3）（同上）
- 3) N/10 HCl 溶液（pH 1.0）

C. 崩壊試験方法

崩壊試験方法は、薬局方に規定された錠剤崩壊度試験法に準拠した。

コルペン中に検査液を25ml 入れてこの液温を37°Cに維持し、この中に錠剤を2～3錠（Solu-Biloptin の場合には1回量8gの $\frac{1}{3}$ ）入れて1分間に約120回の速度で水平に振盪させた。左右の振巾はほぼ5cmとした。検査は、一定時間の振盪後に内容物を全部プラスチック製の容器にあげ、X線写真を撮影すると同時に胆嚢造影剤の場合にはその崩壊沈澱物の顕微鏡像も観察した。

この崩壊試験での振盪度は、日本薬局方の崩壊度試験法に規定されているものよりも十分に強いと解してよいと思われる。

実験成績

A. 経口的胆嚢造影剤の崩壊試験

1) 人工胃液乃至塩酸溶液による場合：酸性溶媒である人工胃液、およびHCl溶液中で振盪を1時間続けた場合、いずれの胆嚢造影剤も原型を保つことはなかった。しかし、完全な崩壊乃至溶解はし難く、ざらざらした多量の造影剤粒子が最後まで沈澱として残った。X線像は粗な斑点状陰

Fig. 1 Microscopic picture after one hour incubation of cholecystographic media in artificial gastric juice. (70 $\times$)

Fig. 2 X-ray picture, same as above. (1 $\times$)

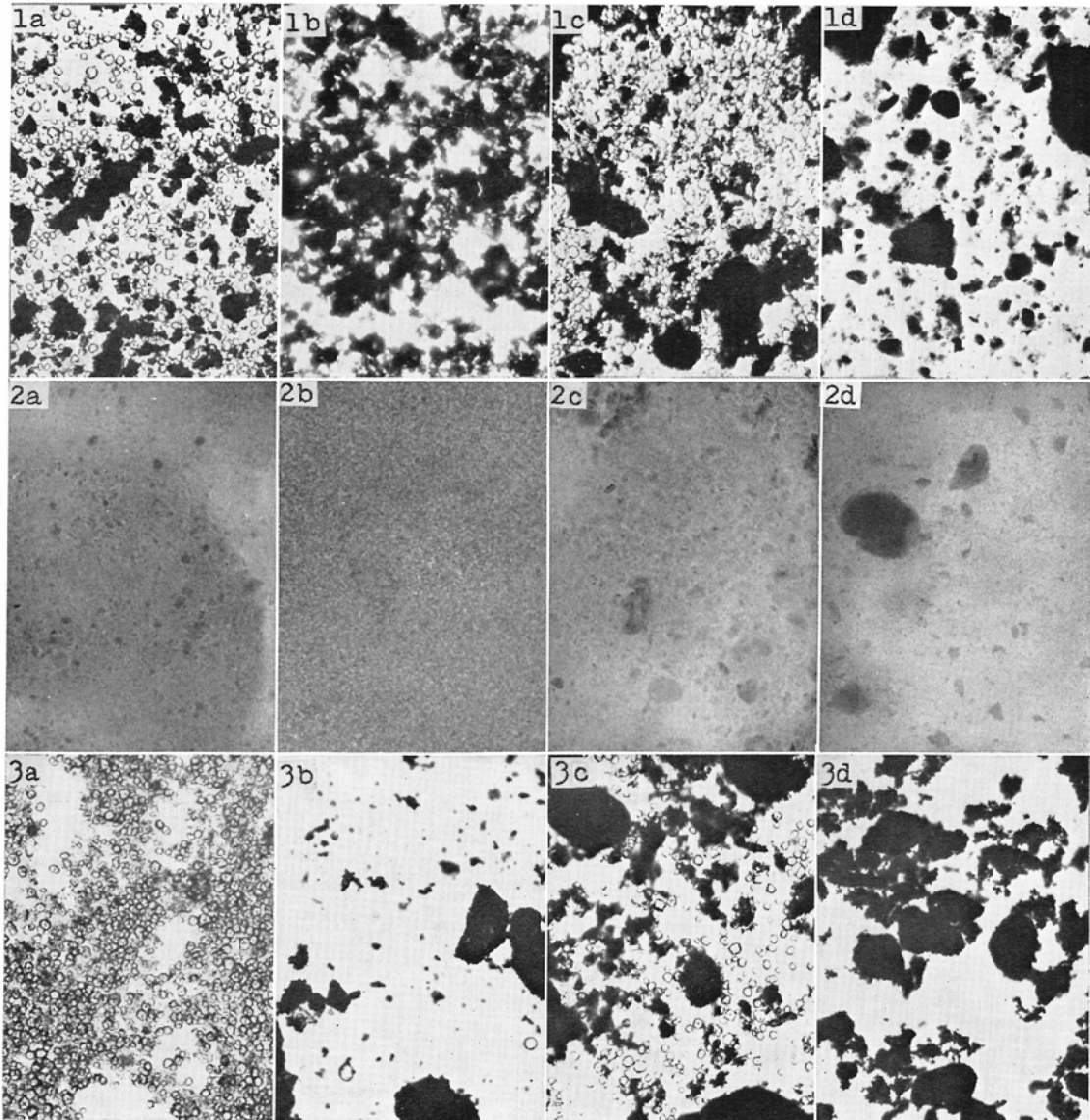
Fig. 3 Microscopic picture after one hour incubation of cholecystographic media in N/10 HCl solution. (70 $\times$)

Fig. 4 Microscopic picture after one hour incubation of cholecystographic media in artificial intestinal fluid. (70 $\times$)

Fig. 5 X-ray picture, same as above. (1 $\times$)

Fig. 6 Microscopic picture of cholecystographic media kept in an artificial intestinal fluid after shaking one hour in an artificial gastric juice. (70 $\times$)

Fig. 7 X-ray picture, same as above. (1 $\times$)

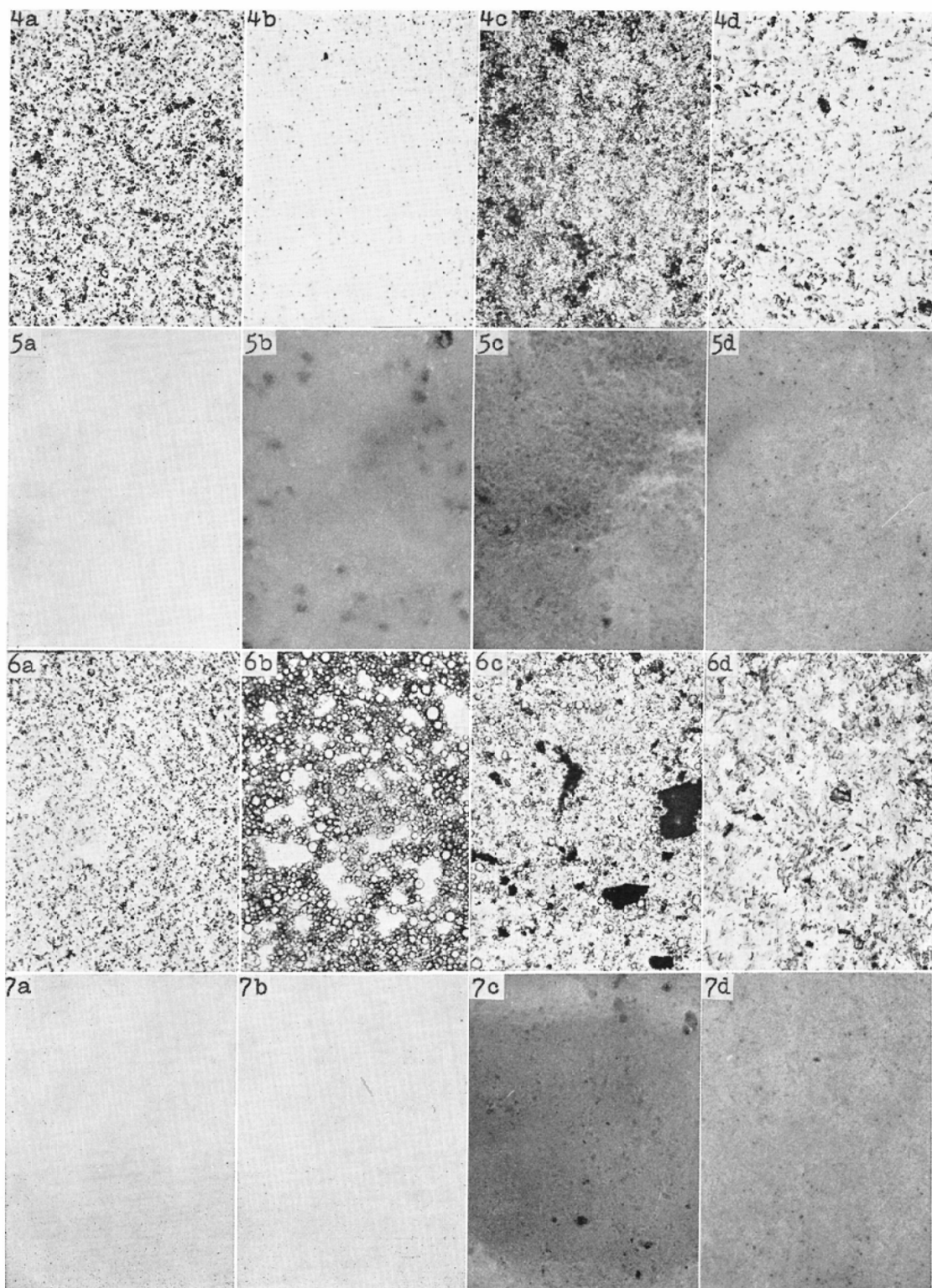


a. Osbil

b. Biloptin

c. Telepaque

d. Orabilix

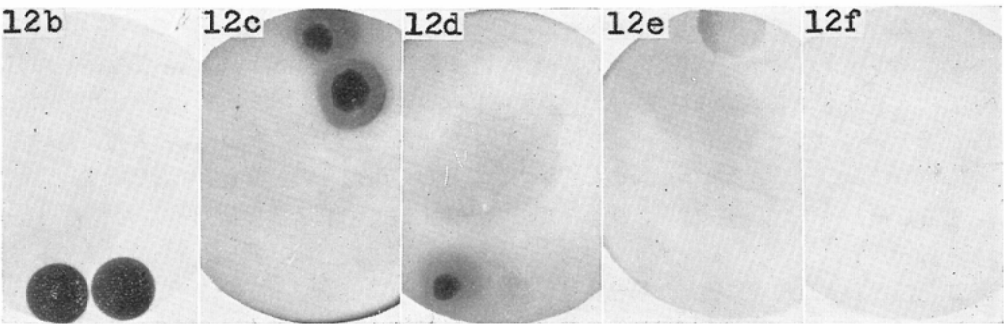
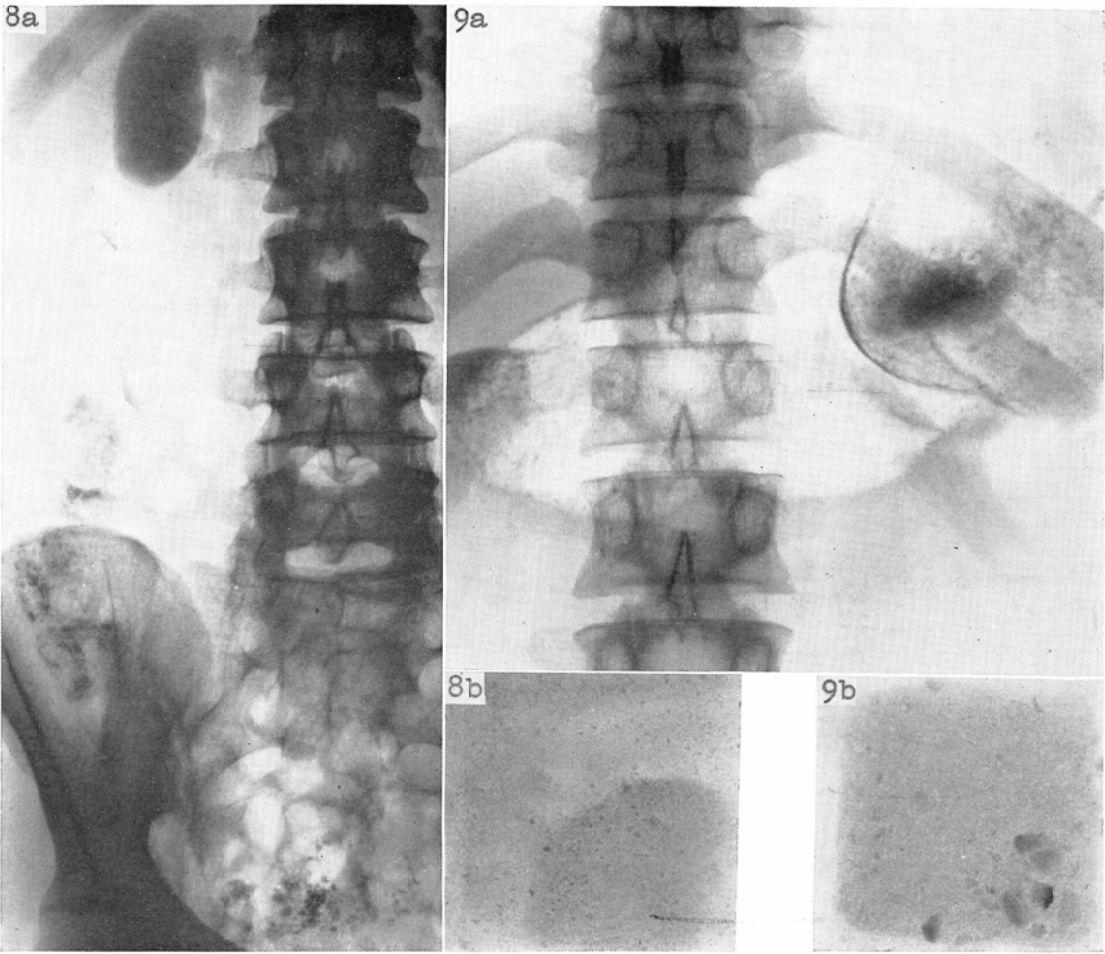


a. Osbil

b. Biloptin

c. Telepaque

d. Orabilix



- Fig. 8 a: A case, ten hours after administration of Solu-Biloptin. b: X-ray picture of the same preparation after three hours of shaking in an artificial gastric juice. (1×)
- Fig. 9 a: A case, one hour after administration of Osbil. b: X-ray picture after three hours of shaking in an artificial gastric juice. (1×)
- Fig. 10 a: A case, six hours after administration of six BF tablets. b: X-ray picture after three hours of shaking in an artificial gastric juice. (1×) c: X-ray picture when the preparation was transferred into an artificial intestinal juice after one hour of shaking in an artificial gastric juice. (1×)
- Fig. 11 a: A case of administration of PM tablets. b: X-ray picture of the same preparation, after three hours of test for disintegration in an artificial gastric juice. (1×) c: X-ray picture taken when the preparation was transferred into an artificial intestinal fluid after one hour of shaking in an artificial gastric juice. (1×)
- Fig. 12 a: A case at six hours after administration of KCl tablets. b: X-ray picture of the same preparation, taken after three hours of test for disintegration in an artificial gastric juice. (1×) c: X-ray picture of KCl tablets one hour after transferring into an artificial intestinal juice following one hour of shaking in an artificial gastric juice. (1×) d: Same as above after two hours. e: Same as above after three hours. f: Same as above after four hours.

影を、顕微鏡像は大型の粒子乃至凝集状の粒子の存在を示し、これは、経口的胆嚢造影剤服用後しばしば大腸内に見られる斑点状陰影と同一のものと考えられた(図1, 2)。また Osbil, Telepaque では結晶状の粒子も見られた(図1 a,c)。このような粗大な粒子は N/10 HCl 溶液による崩壊試験でも同様に存在し(図3)、この場合には凝集が一層強く、Osbil の結晶状粒子は更に明瞭となり、X線像では大きな塊状の陰影を示したものがあつた。

2) 人工腸液による場合：アルカリ性溶媒である人工腸液による崩壊試験の場合には、いずれの造影剤も常に崩壊が速く、溶解性も良好であつた。沈澱物は非常に微細で、時には全く沈澱物が認められない程完全に溶解し Osbil, Biloptin では痕跡的に沈澱を残すのみであつた(図4)。従つてX線写真にも斑点状の陰影は殆んど認められず、均等な陰影を示している(図5)。しかし、Telepaque 及び Orabilix は人工腸液中においてもやや溶解し難く、粗な粒子の顕微鏡像と、微小な斑点状のX線像を示した。

3) 人工胃液から人工腸液に移した場合：造影剤を人工胃液で1時間振盪した後更に人工腸液内に移して振盪した場合、Osbil 及び Biloptin の崩壊沈澱物の状態は最も好ましい構造を示しているように思われた。すなわち、その沈澱粒子は

微細であり、Solu 状または糊状を示した。溶解性も Osbil, Biloptin の場合が最も良好で、殊に Biloptin では沈澱物が全くなく、油滴状の物質が残つたのみであつた(図6 a,b; 図7 a,b)。しかし Telepaque 及び Orabilix では、却つて人工腸液による場合よりも強いと思われる斑点状陰影や、比較的大型の沈澱粒子が多量に認められ、人工胃液に触れる時間がある程度関係するようにも思われたが、触れる時間が10～180分の間では、今回の実験に関する限り特に有意の差は認められなかつた。Orabilix では、人工腸液による場合と同様、針状ないし棘状の粒子像がこの場合にも認められた(図6 c,d; 図7 c,d)。

経口的胆嚢造影剤の崩壊試験の結果を表1に示した。表中上半部のX線像で、HCl 溶液による場合 Osbil, Biloptin は均等な陰影を示したが、これは沈澱物が多く、沈澱粒子が区別出来ないまま高濃度の均等陰影になつたものと考えられた。Solu-Biloptin は、人工腸液中においても短時間では溶解し難く、斑点状陰影を示したが、4～5時間の振盪で完全に溶解し、沈澱物は全く残さなかつた。

B. 内服用錠剤の崩壊試験

3種の市販内服用錠剤の崩壊試験の結果を表2並に図10～12に示した。各錠剤について、人工胃液内における場合と更に人工腸液内に移した場合

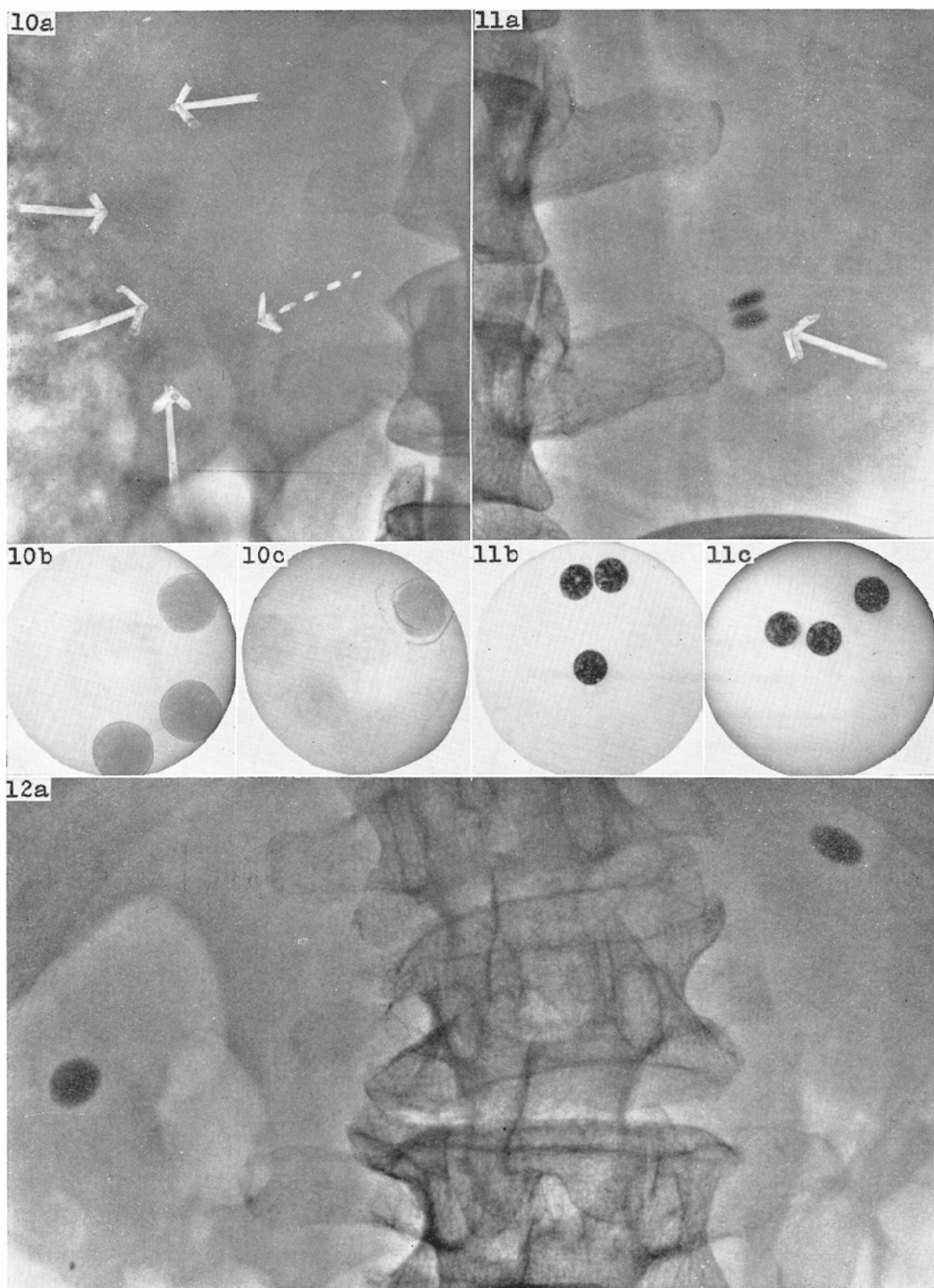
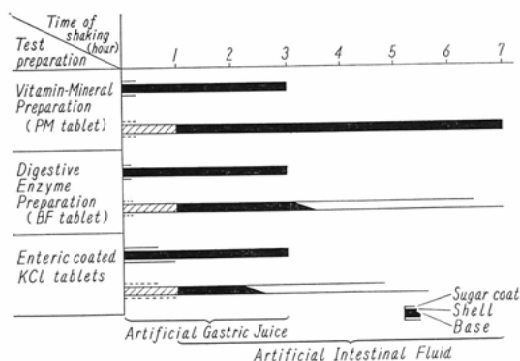


Table 1. Test for disintegration of cholecystographic media.

Test Solution		Artificial Gastric Juice (AGJ)		N/10 HCl	Artificial Intestinal Fluid (AIF)			From AGJ (60 min.) to AIF			
X-ray Findings	Test Preparation	60 min	120 min	60 min	60 min	120 min	180 min	60 min	120 min	180 min	† macular or flecked shadows
	Osbil	+	±	—	—	—	—	—	—	—	+ spotted shadows
	Biloptin	+	±	—	—	—	—	±	—	—	— homogeneous shadow
	Solu-Biloptin	+	+		+			—	—	—	
	Telepaque	+	+	†	—	—		+	+	±	
	Orabilix	+	+	†	+	±	±	+	+		
Microscopic Findings		10—120 min	60 min		60—180 min			60—180 min			
	Osbil	†	○	○	—			—			† large agglutinated particles
	Biloptin	†		†	—			—			○ crystalline particles
	Solu-Biloptin	†			†			—			+ spotted or spicular particles
	Telepaque	†	○	†○	—			+			— scarcely any precipitates
	Orabilix	†		†	—			+			

Table 2. Test for disintegration of peroral tablets.



の結果である。表中、Shell (剤被) とは糖衣 (Sugar coat) の内側にあって基剤を包むもの、あるいは基剤そのものであっても表面が硬い被膜乃至鼓状になっていると考えられるものなどを意味する。今回使用した錠剤のうちPM錠は、本実験の範囲内ではこの剤被の存在がはつきりしなかった。崩壊試験の結果は、いずれの錠剤も崩壊は起さず、原型が判別出来なくなつた場合もその主因は溶解によるものであることを示した。

1) 人工胃液による場合：3種類の錠剤ともに糖衣は10～30分で完全に溶解したが、基剤の崩壊乃至溶解は殆んど起らず、3時間の振盪後にもほぼ原型のままであつた。恐らく、人工胃液内での

崩壊は起らず、相当長時間溶解も進まないと予想された。

2) 人工胃液から人工腸液に移した場合：人工胃液内で1時間振盪してから人工腸液内に移した場合、BF錠の溶解は比較的速いが剤被の溶解はかなり遅く、X線写真では5～6時間後にもその崩れた残りの像が見られた。しかし基剤の溶解はかなり早くから始つており、3～4時間後にはほぼ完全な溶解を示した。

PM錠は人工胃液内におけるとほぼ同様、7時間の振盪後にも崩壊は全く起らなかった。また溶解も著明ではなく、識別出来る程の錠剤の形の変化は認められなかった。

KCl錠は比較的速く人工腸液で溶解し、人工胃液内から人工腸液内に移して振盪した場合、数時間後には殆んど完全な溶解を示した。

考 按

小腸には吸収という重要な機能がある。これをX線診断学的に説明してみようと、バリウム診断における輪状ヒダの意義付けなどに中心をおいて若干の検討を加えて来た³⁾⁴⁾⁵⁾。今回は、経口的胆嚢造影剤およびKCl腸溶錠その他2,3の内服用錠剤を指標として、小腸の吸収機能の一面に触れ

ようと試みた。

薬剤が小腸で吸収されるためには、それが、崩壊し、更に溶解される必要がある。崩壊は溶解への前段階であり、溶解は吸収への予備段階である。そしてそれらの現象は、原型が崩れて均一な構造としてとらえられることに一応の目標がおかれてよいであろう。崩壊が不均等で粗大な粒子や団塊を示すものは溶解され難い状態と解される。著者らは、小腸で吸収さるべき薬剤である経口的胆嚢造影剤5種類と、内服用錠剤3種類の崩壊試験を行い、その崩・溶解過程並びに崩壊沈澱物の構造をX線学的に追求し、小腸における崩・溶解一吸収への過程を類推した。

経口的胆嚢造影を行つた際に、胆嚢陰影は充分な大きさと濃度に達していながら、腸管内に吸収されなかつた造影剤の残りを認めることがしばしばであり、本邦でも小池⁷⁾、恩田¹⁴⁾らに詳しく述べられているほか多くの報告がある⁹⁾¹¹⁾¹⁷⁾。小池ら⁷⁾は、このような腸内残像の見られる原因として胃内のpHの重要性を指摘し、酸性溶媒中ではTelepaque錠の崩壊時間が著しく遅延し、溶解度も極めて低く、粗な沈澱粒子を残すが、一方アルカリ性溶媒中では崩壊時間は速く、溶解度も増大すると述べ、また山中、草地²⁰⁾は、Telepaque錠は酸にはあまり溶解しないのでアルカリ溶媒中で良く溶解し、一旦長く酸に触れたTelepaque錠は酸性胃液との間に化学変化を起し、再びこれを人工腸液に移してももはや溶解しにくいと述べている。著者らの実験でも、酸性溶媒内での経口的胆嚢造影剤の崩・溶解性は悪いという結果を示したが、人工腸液内での崩壊が人工胃液に触れた時間に影響されるという成績は得られなかつた。しかし、振盪の強さの影響も完全には無視出来ず、また、人工胃液内から人工腸液内に移す際、実際に体内で行なわれている如く、胃液内に順次腸液を増しつつ崩壊試験を行つてみる必要もあるかと考えられる。山中¹⁹⁾は、Telepaqueの吸収に対して腸内のアルカリ度を重視し、草地¹⁰⁾は、消化管からの消化吸収で主役を成しているのは小腸、殊に十二指腸液のpHの変動であると述

べ、小池⁸⁾は、人工胃液内でも過剰に試料を加えると中性またはアルカリ性溶媒と変らぬだけの溶解を起すことを取り¹⁾上げ、これは試料と溶媒(胃液乃至腸液)の比率において、試料が過剰になることによりそのpHが中和点を越えてアルカリ性に傾くためであるとも説明している。しかし、胃内からの排泄を促がすなどして胃液との接触を少なくし、溶解を助ける試みも成されてよいであろう⁹⁾¹⁸⁾。

小池ら⁷⁾は、Telepaque錠の崩壊沈澱物は酸性溶媒中で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と結論した。しかし、経口的胆嚢造影剤の崩壊沈澱物が実際にどのような性状を持つかについては、これまで殆んど報告がない。著者らの実験で人工胃液内で見られた粗な粒子あるいは結晶状の粒子は、いずれもその属する溶媒中での溶解し難い状態を示すものと考えられ、またそのX線像は腸管内に認められる斑点状陰影と一致し、酸の効果に相当するという推論を下した(図8a,b)。また、長時間胃内に停滞した経口的胆嚢造影剤もこれと類似した粗な斑点状陰影を示し(図9a,b)、X線像の上からは同様に酸の効果によるものとみなしてよいであろう。これは当然小腸で吸収され難い状態と解され、新らしく市販される経口的胆嚢造影剤の良否を判定するには、独自の立場から上記の崩壊試験を行つて参考の資とする必要のあることを知らされた。

人工腸液内では、経口的胆嚢造影剤の崩壊沈澱物の粒子は微細で均等な構造を持ち、溶解への段階に通ずるものと推測された。均等な陰影を示す胆嚢内での造影剤は、このような状態にあるものとX線学的に解される。経口的胆嚢造影剤としては、人工腸液内崩壊試験で沈澱物を残さないか、或いはその粒子の微細なものが良好と考えられるが、人工腸液内においても粗な粒子を残すものは不良と見做すと、Osbil, Biloptin, Solu-Biloptinが比較的良い経口的胆嚢造影剤であると判定された。

造影剤に限らず、X線を吸収してフィルム上に

影を作るような錠剤では、日常のX線フィルムの中に腹部異常陰影として認められることがあり、結石、リンパ節石灰沈着などX線診断学的な誤診の原因となる²⁾⁵⁾⁶⁾。KCl錠に含まれるKはCaとほぼ同一のエネルギー吸収を示し、従つてX線写真においても濃い陰影を作る。最近KCl腸溶錠は小腸潰瘍の誘因としての可能性も指摘されており、今後とも興味ある問題を提示してゆくことであろう⁷⁾。PM錠も同様にK, Caを含むほかFe, Pなども含み、濃い影を作ることが考えられる。他方、BF錠は特にX線を良く吸収するような元素を含まず、錠剤自体の密度によつて写つたものと考えられ、この種内服用錠剤がX線写真に陰影を作りうることを認識し、X線診断学上の誤診源ともなりうることを指摘した。

図10はBF錠、図11はPM錠服用の例を示した。図12はKCl錠を服用している例であるが、服用して7時間以上後にもなお腸内にその影が認められた。崩壊試験では比較的溶解し易いKCl錠が、薬剤効果が期待される基剤の部分が溶解する時間を過ぎてなお腸内に残っており、小腸に何らかの吸収機能の障害がある可能性を考えさせた。しかしまたBF錠の例の如く(図10)、ここでは一度に6錠という多量を服用していることが、小腸の吸収機能の障害の原因として否定出来ない。柴田¹⁵⁾は、腸溶皮錠の多数個の1回服用は錠剤相互間の機械的摩擦作用のために崩壊が起り易いが、1回服用個数が多い程胃内停滞時間がより延長し、1回5個以下が適当であると報告している。人体内と試験管内とは条件が異なるであろうが、薬剤効果を得るためには、崩・溶解が吸収の予備条件であることを考え、使用した内服用錠剤が実際に溶解し、あるいは吸収されているか否かに注意し、吸収されていない場合には投与方法を考慮し、小腸の吸収と関係して考えねばならないという事実を示した。また、一般内服用錠剤で薬効を期待して患者に服用させているものの中には、崩壊試験に合格していても、体内では素通りする場合が必ずしも稀でないことも識られる。

結 論

1) 経口的胆嚢造影を行つた後しばしば腸管内に見られる粗大な斑点状陰影、或いは長時間胃内に停滞した経口的胆嚢造影剤の同様な斑点状陰影は、実験的に酸性溶液中で崩壊した造影剤の像と類似し、溶解し難い状態と推測された。

2) 人工腸液中で見られた均等微細構造を示す胆嚢造影剤の構造は、溶解への段階に通ずるものと推測された。

3) 上記の立場から数種の経口的胆嚢造影剤の良否を判定したが、Osbil, Biloptinが良好な結果を示した。

4) 通常使用される内服用錠剤が小腸で吸収されずに素通りしてしまう場合が稀でなく、患者に投与した薬剤の効果をj得るために、投与方法乃至小腸の吸収能に注意せねばならないことを識つた。

本研究には文部省科学研究費の援助を受けた。記して謝意を表す。また、本論文の要旨は昭和41年4月、第25回日本医学放射線学会総会で報告した。

REFERENCES

- 1) Boley, S.J., L. Schultz, H. Krieger, S. Schwartz, A. Elguezal, & A.C. Allen: J.A.M.A., 192, 763 (1965).
- 2) Hinkel, C.L.: Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 65, 575 (1951).
- 3) 小林敏雄: 臨放, 9, 247 (1964).
- 4) 小林敏雄: 消化器病の臨床, 5, 263 (1964).
- 5) 小林敏雄: 日本医師会医学講座, 金原出版, pp. 212—226 (1964).
- 6) 小林敏雄, 張木金治, 松田憲司, 鈴木博: 日本医放会誌, 24, 646 (1964).
- 7) 小池宣元, 中村昌成: 日本医放会誌, 22, 979 (1962).
- 8) 小池宣元, 中村昌成, 武内徹一: 臨放, 9, 637 (1964).
- 9) 恒元博, 山上保: 臨放, 8, 188 (1963).
- 10) 草地伸典: 日本医放会誌, 18, 1645 (1959).
- 11) Morgan, L.A., & R.E. Parks: Radiology, 74, 436 (1960).
- 12) 中原一巨, 藤井正道, 長瀬佳平, 矢田由美子, 森山義雄, 渋谷忠夫: 臨放, 5, 692 (1960).
- 13) 南江堂編: 第七改正日本薬局方注解, 南江堂, p. 1580 (1965).
- 14) 恩田和彦: 日本医放会誌, 19, 322 (1959).
- 15) 柴田良治, 木村千鶴子, 塩見治郎: 通信医学,

- 12, 287 (1960).
- 16) 篠原 慎治, 赤崎 郁郎: 臨放, 10, 752 (1965).
- 17) White, W. W., & H. W. Fischer: Am. J. Roentgenol., Rad, Therpy. & Nuclear Med., 87, 745 (1962).
- 18) Whiteside, C.G.: Brit. J. Radiol., 34, 295 (1961).
- 19) 山中太郎: 臨床内科小児科, 11, 597 (1956).
- 20) 山中太郎, 草地伸勲: 最新医学, 12, 132 (1957).
-