

Title	胆嚢胆道造影能向上のための試み（第2報）胆汁分泌促進剤(Lipotrin)の胆嚢陰影濃度増強効果についての検討（I）
Author(s)	小池, 宣之; 范, 清鈺
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1970, 30(6), p. 508-517
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17098">https://hdl.handle.net/11094/17098</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 特別掲載

## 胆嚢胆道造影能向上のための試み

(第2報) 胆汁分泌促進剤 (Lipotrin) の胆嚢陰影濃度増強効果についての検討 (I)

大阪市立大学医学部放射線医学教室 (主任 玉木正男教授)

小池宣之, 范清鈺

(昭和45年8月3日受付)

An Experiment for the better Cholecystography.

Report 2. Effect of Cholaneretica (Lipotrin) for the Cholecystography.

By

Nobuyuki Koike, M.D. and Ching-yu Fan, M.D.

Department of Radiology, Medical College, Osaka City University

We had an experiment to get the better cholecystogram by the intravenous injection of cholagogue (Lipotrin) for the patients with the liver diseases.

With the rabbit, concentration of Biligradin in the excreted bile was increased distinctly by the injection of 150 mg or 200 mg Lipotrin.

The shadow-intensity of the cholecystogram in the patient was increased by the intravenous injection of 500 mg of Lipotrin.

Therefore, it is possible to get the better cholecystogram by the intravenous injection of Lipotrin more than 50 mg per Kg body weight in the patient with liver diseases.

## I 緒 言

1924年 Graham と Cole の Tetrabromphenolphthalein に始まる胆嚢胆道造影検査法は、その後優秀な造影剤の出現に伴って著しく改良され、現在では胆嚢胆道系疾患の診断に果す役割は大きくなり、これにより相当詳細な程度まで病状を窺知できるようになった。しかしながら、胆嚢胆道造影は経口法であれ経静脈法であれ、現在行なわれている方法でもなお時には造影しない場合があつて、必ずしも完璧な検査法であるとはいえない。ことに肝機能障害のある患者では、造影不成功に終ることが多い。この欠陥を補うために従来から色々の方法が試みられている。著者もまた、

黄疸患者の胆嚢造影能の向上を目的として、長年にわたつて種々の工夫や試みを続けて来た。

最近、数多くの胆汁分泌促進剤が開発されているが、著者は胆嚢陰影濃度増加のための一つの試みとして、胆汁分泌促進剤と胆嚢造影剤との併用により、胆汁中に造影剤の排出増量がおこり、胆嚢陰影が濃厚になることを期待して、動物実験ならびに臨床実験を行なつた。しかし、我々放射線科医が胆嚢胆道造影検査を行なう場合には、被検対象者は当科にとって外来の初診患者である場合が多いから、これらの患者に予め何日も前から、胆嚢造影能向上のための前処置を施すことは通常困難である。放射線科医にとって最も好都合なの

は、胆嚢造影剤を投与すると同時に、陰影濃度を増強させるために何らかの方策を講ずることである。そこで著者は、経静脈の胆嚢造影剤Biligradinを静注する際に、これと同時に胆汁分泌促進剤を併用することを考えた。著者は静注可能な胆汁分泌促進剤 Lipotrin を Biligradin と混合静注し、胆嚢造影能向上に対する効果の有無の検討を行なった。

## II. 基礎的実験

家兎に Biligradin と Lipotrin との混合静注を行ない、胆汁中に出現する Biligradin の化学的定量を経時的に実施し、Biligradin の胆汁中排出量が、Lipotrin の作用によって影響されるか否かをしらべた。

### A. 動物実験の方法

#### 1. 実験動物

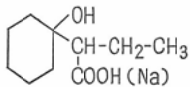
体重約 2.5kg の健全な家兎31匹を実験動物として使用し、オリエンタル製固形飼料と水とによる飼育に充分慣れさせた。しかし後述の理由により実験対象から除外した例があるため、実際の実験対象数は24匹であつた。

#### 2. 実験用薬品

胆嚢造影剤30% Biligradin (日独薬品)

胆汁分泌促進剤 Lipotrin 注射液 (ユーザイ)

(Fig. 1) 1 ml 中 100mg 含有。



$\alpha$ -(hydroxy-I-cyclohexyl) butyric acid

Fig. 1 The Chemical Formula of Lipotrin.

### 3. 実験方法

#### a) 開腹、十二指腸液採取

数時間絶食させた家兎の上腹部に正中線方向の皮切を加えて開腹し、胃、十二指腸部を露出し、できるだけ血管などを傷つけないように嚴重に注意を払いながら、Vater 乳頭部を挟んだ十二指腸の幽門側と空腸側とを、太い結紮糸で強く2重に結紮して、十二指腸内容物が胃あるいは空腸内に流入しないようにする。このようにして盲端腔に

なつた十二指腸下行部の前壁に小切開を加えて、ネラトンカテーテルの先端を内腔へ挿入固定した上で腹壁を縫合し、カテーテルの他端を腹壁外に出して試験管内に入れ、胆道から出た胆汁を含む十二指腸液を自然的に試験管内に集め、20分毎に分割して全量を採取する (Fig. 2)。

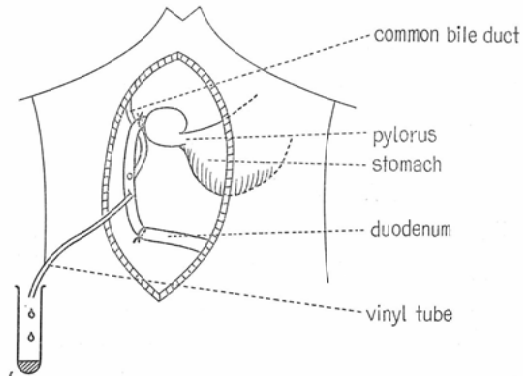


Fig. 2 Method of Bile Collection. (Rabbit)

この方法によると、胆汁を含む十二指腸液を、通常毎20分間に約3乃至5ml ずつ採取できるものであるが、20分毎の採集量が毎回極めて少い動物や、時間の経過と共に著しく減少して行く動物は、開腹時の侵襲による影響の可能性を考慮して、実験成績から除外した。

#### b) 第1回目 Biligradin 静注

胆汁が試験管中に充分流出していることを確認してから、30% Biligradin 3 ml を約1分間を費して徐々に耳静脈から静注し、注射終了後20分毎に試験管を取換え9回に分割して、3時間に至るまでの間の全量の十二指腸液を採集する。このようにして得た十二指腸液中の Biligradin の量を下記の比色定量法で定量し、これを対照として Lipotrin 混注の場合と比較する。

#### c) 第2回目 Biligradin 静注

前述の如くに、第1回目の Biligradin 注射を行ない、3時間にわたつて十二指腸液を採集した後、1時間の空白時間を置いて、今一度20分間を費して十二指腸液を集め、直ちにその中の Biligradin 量を定量し、すでに Biligradin の排出量がほとんど無視できる程少くなつていることを確認し

た上で、再び30% Biligradin 3 ml を単独に、または Lipotrin と混合して徐々に静注し、第1回目と同様、注射後3時間に至るまで全量の十二指腸液を分割採集し、Biligradin の比色定量を行ない、第1回目の Biligradin 量と比較する。

この際も十二指腸液排出量が毎回少ない場合や、対照実験時に比して著しく減少している場合は、長時間にわたる実験によつて家兎が衰弱を起している可能性があると考えて、実験成績から除外した。

#### d) 十二指腸液中の Biligradin の比色定量法

分割採集した含胆汁十二指腸液の中に存在する Biligradin の定量方法は、著者が大阪市立大学医学雑誌 6巻6号に発表した「ヨード系水溶性造影剤の研究(第2報)ヨード系水溶性造影剤の定量法」<sup>1)</sup>の中の比色定量法によつて行なつた。すなわち、被検液1または2 ml を正確に測つて試験管中にとり、これに氷醋酸 0.5 ml と亜鉛末 0.1 g とを加えて、重湯煎中で 100°C30分間加熱する。これを4~5分間流水に浸して十分に冷却させた後、濾過して亜鉛末を除く。もとのビーカーおよび亜鉛末を1~2 ml の蒸溜水で2~3回洗い、これを濾過して先の濾液に加え、液量を5 ml とする。

この液に正確に5 ml のクロロホルムを加え、さらに30%過酸化水素水 0.5 ml または新しく調製した1%過マンガン酸カリ液2 ml を加えて、密栓して振盪すると、ヨードは遊離してクロロホルム層に移行する。

このクロロホルム層を取り、無水硫酸ソーダを加えて透明になるまで脱水した後、キューベット中に移して、光電比色計による比色試験を行なう。

比色に際しては、予め予備実験を行なつて Biligradin の吸光度表を作成しておく。波長は 535m $\mu$  である。

#### B. 動物実験の成績

対照群では前後2回共に30% Biligradin 3 ml の静注を行なつた。一方、Lipotrin 群では第1回目の静注では30% Biligradin 3 ml を、第2回目の

静注では、1) 30% Biligradin 3 ml と Lipotrin 1 ml (100mg) との混合液を、2) Biligradin と Lipotrin 1.5 ml (150mg) との混合液を、または3) Biligradin と Lipotrin 2 ml (200mg) との混合液を用いた。

#### 1. 対照実験群

前後2回ともに30% Biligradin 3 ml を静注した家兎6匹の含胆汁十二指腸液中の Biligradin 量を、一括して表示すると Tab. 1 のようになり、20分毎の排出量を積算的に図示すると Fig. 3 のようになった。

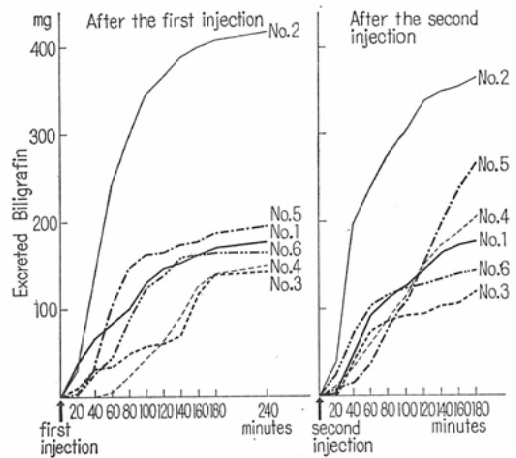


Fig. 3 Accumulated Amount of Biligradin excreted after Intravenous Injection of 3ml of the 30% Solution. (6 rabbits)

第1回目の Biligradin 静注後3時間で、すでに胆汁中の Biligradin 量は極めて微量になつており、以後の実験に影響を及ぼすことはほとんどないと考えられた。また、胆汁中の Biligradin の排出量は個体差がかなり大きい、同一動物では第1回目の注射後に排出して来た Biligradin 総量と、第2回目の注射後に排出して来た Biligradin 総量との間には比較的差が少く、前者の多いものが3例、後者の多いものが2例、ほぼ等しいものが1例で、その間に一定した関係を見出すことができなかった。

#### 2. Lipotrin 100mg混注群

第1回目には30% Biligradin 3 ml を静注し、

Table 1 Accumulated amount of Biligrafin (30% 3 ml) only.

Rabbit No.	B.W.	3 hrs. after the 1st injection.		3 hrs. after the 2nd injection.		Ratio 2nd/1st	decreased or increased
		Amount of Bile	Amount of Biligrafin	Amount of Bile	Amount of Biligrafin		
	kg	ml	mg	ml	mg	%	
1	2.5	44.8	169.75	29.3	176.98	104.3	±
2	1.7	41.0	408.31	32.7	365.35	89.5	—
3	3.0	23.3	139.13	14.8	120.68	86.7	—
4	2.5	29.8	139.35	26.0	203.77	146.2	+
5	3.0	32.0	194.01	35.1	267.67	138.0	+
6	2.5	24.4	183.56	53.6	143.9	78.4	—

Table 2 Excreted Biligrafin after injection of Biligrafin and Lipotrin 100 mg.

Rabbit No.	B.W.	3 hrs. after the 1st injection. (Biligrafin 3ml.)		3 hrs. after the 2nd injection. (Biligrafin 3ml and Lipotrin 100mg.)		Ratio 2nd/1st	decreased or increased
		Amount of Bile	Amount of Biligrafin	Amount of Bile	Amount of Biligrafin		
	kg	ml	mg	ml	mg	%	
7	2.5	47.0	189.50	45.1	148.2	78.2	—
8	2.1	41.7	268.79	42.8	232.93	87.4	—
9	2.0	39.0	351.82	32.6	375.36	106.7	+
10	2.0	33.1	259.05	19.1	231.02	89.2	—
11	3.0	33.4	195.42	21.9	117.29	60.0	—
12	2.5	38.8	249.92	29.0	217.71	87.1	—
13	2.5	31.4	162.09	24.0	148.68	91.7	—
14	3.0	47.4	390.63	41.2	317.09	81.1	—

第2回目には30% Biligrafin 3 ml と Lipotrin 100 mg (1 ml) との混合静注をした家兎8匹の、含胆汁十二指腸液中の Biligrafin 量を一括して表示すると Tab. 2 に示す結果となつた。

第2回目の静注の際に Biligrafin と Lipotrin 100mg との混合液を用いた実験群では2回目注射後の胆汁中 Biligrafin の総量が、初回注射後の胆汁中 Biligrafin の総量よりむしろやや少ない場合が大多数で、予期に反した結果となり、Lipotrin 注射によつて Biligrafin 排出量の増加を示した例は、8匹中僅かに1匹しかなかつた。すなわち Lipotrin 100mg では Biligrafin の胆汁中排出量向上効果が認められなかつた。

### 3. Lipotrin 150mg混注群

先ず第1回目に30% Biligrafin 3 ml を静注し、続いて第2回目には30% Biligrafin 3ml と Lipotrin 150mg (1.5ml) との混合液を静注した家兎5

匹の、含胆汁十二指腸液中の Biligrafin 量を一括表示すると Tab. 3 のようになった。

第2回目の静注の時に Lipotrin 150mg (1.5 ml) を混注した場合は、100mg の場合の成績と著しく異なる。すなわち、5匹中4匹に2回目注射後の胆汁中にかなり著明に Biligrafin の排出増加を認めることができた。残りの1匹では Biligrafin の排出量が減少していたが、この場合は十二指腸液そのものの排出量も減少していた。

### 4. Lipotrin 200mg混注群

第1回目には30% Biligrafin 3ml を静注し、第2回目には30% Biligrafin 3 ml と Lipotrin 200mg (2 ml) とを混注した家兎5匹の、十二指腸液中に排出された Biligrafin 量を表示すると Tab. 4 に示すようになった。

Lipotrin 200mg を混合注射した場合も、150mg を混注した場合と同様、5匹中4匹において

Table 3 Excreted Biligrafin after injection of Biligrafin and Lipotrin 150 mg.

Rabbit No.	B.W.	3 hors. after the 1st injection. (Biligrafin 3ml.)		3 hors. after the 2nd injection. (Biligrafin 3ml and Lipotrin 150mg.)		Ratio 2nd/1st	decreased or increased
		Amount of Bile	Amount of Biligrafin	Amount of Bile	Amount of Biligrafin		
	kg	ml	mg	ml	mg	%	
15	2.0	40.45	297.82	30.4	199.95	67.1	—
16	2.5	48.4	160.63	48.2	188.81	117.5	+
17	2.0	30.8	258.8	20.1	328.46	126.9	+
18	2.5	46.7	133.41	32.9	249.79	187.2	++
19	2.2	38.3	239.01	32.8	333.95	139.7	+

Table 4 Excreted Biligrafin after injection of Biligrafin and Lipotrin 200mg.

Rabbit No.	B.W.	3 hors. after the 1st injection. (Biligrafin 3ml.)		3 hors. after the 2nd injection. (Biligrafin 3ml and Lipotrin 200 mg.)		Ratio 2nd/1st	decreased or increased
		Amount of Bile	Amount of Biligrafin	Amount of Bile	Amount of Biligrafin		
	kg	ml	mg	ml	mg	%	
20	2.5	35.0	236.67	35.6	254.58	107.6	+
21	2.5	46.6	302.09	34.6	335.82	111.2	+
22	3.0	51.1	317.28	46.8	239.80	75.6	—
23	3.0	78.6	161.89	59.8	310.47	191.8	++
24	2.0	42.6	147.09	36.1	292.49	198.9	++

Biligrafin の排出量が著しく増加していた。しかし残りの1匹では第2回目には、十二指腸液の流出量が減じると共に、Biligrafin の排出量も減少していた。

### C. 小括

健常家兎を用いた動物実験では、Biligrafin 静注後3時間経過すると胆汁中の Biligrafin 量は極めて微量になっており、第1回目静注と第2回目静注との間に4時間以上の間隔を置くならば、第1回目に静注した Biligrafin が、第2回目の注射以後に胆汁中に排出される Biligrafin の量にほとんど影響を及ぼさないことがわかった。また胆汁中に排出される Biligrafin の量は、動物による個体差がかなり大きかったが、同一動物では第1回目の注射後に排出される Biligrafin 総量と第2回目の注射後に排出される Biligrafin 総量との間の

差は比較的少かつた。一方、第2回目の静注の際 Lipotrin を混注すると、Lipotrin 量が100mgの時は2回目注射後の Biligrafin 量はむしろやや減少するケースが多く、排出増量の効果は認められなかったが、150mgおよび200mgを混注すると著明に Biligrafin 排出量の増加が認められた。

### III 臨床的実験

Biligrafin と Lipotrin との混合静注を行なった患者の胆嚢陰影濃度を、ペノア硬度計の陰影濃度と比較してペノア指数を得、Biligrafin のみを単独静注した成績と比較した。

#### A. 臨床実験方法

##### 1. 実験対象

昭和36年7月から昭和39年3月までの間に、大阪市立大学病院、大阪北市民病院、吉川病院、高津病院、耳原病院、木津川診療所および三木診

療所における入院または外来患者で、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変などの肝疾患のある者98名を臨床実験対象とした。

2. 前処置ならびに造影剤の静注

胆嚢造影検査施行の前日に、B.S.P. (45分値)等の肝機能検査を行なった患者に、検査当日の朝、朝食前に30% Biligrafin 20ml を単独で、または30% Biligrafin 20ml と Lipotrin 500mg (5 ml) の混合液を5分間を費して静注した。

3. 撮影

静注終了後30分、1・2および3時間目に患者を正しく腹臥位に寝かせ、左側の中腹部にベノア硬度計を置き、常に4つ切フィルムを使用して撮影を行なった。

撮影条件は次の如くであった。

使用装置：後藤風雲堂製 Neo-Heliophos

使用X線管：東芝製 DRX-90 焦点2×2mm

X線管電圧：約75kVp

X線管電流：200mA

曝射時間：0.6秒

焦点フィルム間距離：100cm

使用ブレンデ：ブッキーブレンデ

使用増感紙：極光FS

4. 胆嚢陰影濃度の比較

胆嚢陰影濃度の測定は、常に Biligrafin 静注後3時間目のフィルムを使用した。

測定には東京光電製の光電濃度計を用いて、胆嚢陰影中の5カ所以上の点の陰影濃度を測定し、その平均値をとり、これを同フィルムでのベノア硬度計の陰影濃度と比較し、陰影濃度の一致するベノア番号をベノア指数とした。この指数によつて相互の例を比較した。因みに、通常第11肋骨前部の陰影濃度はベノア指数4に相当した。それ故、以下にでてくる表の中で、ベノア指数1、2、3の場合は、陰影濃度が不十分であることを印象づけるために、その数字を○で取囲んである。

B. 臨床実験成績

1. 対照実験群

30% Biligrafin 20ml のみを単独に静注した対照群72例の B.S.P. 値と胆嚢陰影濃度との関係は Tab. 5 で示す如くになった。すなわち Biligrafin

Table 5 Comparison of Bénoist Index (Shadow-intensity of the Gallbladder) with B.S.P. Values 3 hours after injection of 30% Biligrafin 20ml.

B.S.P. -30%		B.S.P. 30-15%		B.S.P. 15-4%		B.S.P. 4%-	
B.S.P.	B.	B.S.P.	B.	B.S.P.	B.	B.S.P.	B.
60	—	30	①	12.7	5	2.5	6
60	—	30	②	10.3	5	2.25	8
60	—	30	4	10	5	2	9
50	—	30	5	10	7	2	9
50	—	29.5	—	9	9	1.7	5
50	—	25	—	7.5	4	1	5
50	—	25	—	4.3	6	1	6
47.5	4	25	—	4	4	0.5	4
45	—	25	①	4	5	0	5
41.5	—	25	①			0	6
40.75	②	25	②			0	6
40	—	25	4			0	8
40	—	25	4			0	8
40	①	25	12			0	10
39.6	—	21.5	10			0	11
38	—	20.75	—			0	12
38	—	20	4				
34.5	—	17.5	—				
34.4	4	17.5	②				
34	—	15.9	—				
31.7	—	15.7	—				
30.8	—	15	—				
30.3	—	15	②				
		15	③				

B.: Bénoist.

による胆嚢陰影濃度はB.S.P. (45分値)と平行関係を有し、胆嚢造影がおおむね不成功に終る限界は B.S.P. 値が30%であつて、必ず成功する限界は15%であると考えられた。

2. Biligrafin および Lipotrin 混合静注群

30% Biligrafin 20ml と Lipotrin 500mg (5 ml) との混合液を静注した臨床例群26例について、B.S.P. 値ならびに胆嚢陰影濃度を B.S.P. 値の高いものから順次に並べてみると Tab. 6 のようになった。すなわち、B.S.P. 値30~15%の群8例中にでもかなり濃厚な陰影の出現した例は3例であつた。

Table 6 Comparison of Bénoist Index with B.S.P. Values 3 hours after injection Biligradin and Lipotrin 500mg.

B.S.P.		B.S.P.		B.S.P.	
30—15%		15— 4%		4%—	
B.S.P.	B.	B.S.P.	B.	B.S.P.	B.
30	—	12.5	4	2	8
30	7	12.5	8	0	8
27.5	—	12	6	0	8
20.0	—	10	②	0	8
20.0	②	10	6	0	10
17.5	②	10	6	0	12
15	4	10	6		
15	8	10	7		
		10	8		
		10	9		
		9	7		
		9	12		

B.: Bénoist

### C. 小括

肝炎の如き肝疾患を有する患者98名を対象として臨床実験を行なった結果、30% Biligradin 20ml 単独静注群では、ある程度濃厚な胆嚢像を得ることができた例は、B.S.P. 値30%以上のもの23例中僅かに2例(8.7%)であり、B.S.P. 値30~15%のもの24例中では7例(29.2%)であつたのに対して、30% Biligradin 20ml と Lipotrin 500 mg との混合液静注群では、B.S.P. 値30~15%のもの8例中かなり濃厚な胆嚢陰影を認めることができた例は3例(37.5%)であつて、単独静注群よりもやや優れた成績を得ることができた。

### IV 考 按

近年胆嚢胆道造影検査法は著しく進歩して来たけれども、造影剤を経口的あるいは経静脈的に投与する場合は、それが肝細胞から胆道内へ胆汁に混じつて排出され、しかも胆汁中に造影剤が一定濃度以上に含有されることによつて始めて造影に成功するのであるから、胆嚢胆道陰影濃度は、肝細胞の働き、すなわち肝の排出機能に影響されることは申すまでもないことであつて、一般に黄疸患者では造影不能に終るか極めて薄い胆嚢像しか得

られないものである。すでに著者は日本医学放射線学会雑誌第22巻第11号に掲載した論文「黄疸例に於ける胆嚢造影：(第1報) 黄疸例の胆嚢造影可能の限界」<sup>12)</sup>において、「Biligradin による胆嚢造影では、陰影濃度は B.S.P. 値および Meulengracht 黄疸指数と平行関係を有し、胆嚢造影に必ず成功する限界は B.S.P. (45分値) が15%で、Meulengracht 値が10であり、おおむね不成功に終る限界は B.S.P. が30%、Meulengracht 値が30である」と記載した。一方、黄疸患者であつても経口的または経静脈的方法による胆嚢胆道造影に成功したいと希望して、肝細胞の排出機能を亢進させ、造影剤の胆道内排出量を増加させるための種々の試みを、今までにも数多くの人々が行なつてきた。

すなわち、横・渡部<sup>7)</sup>は Biligradin を緩徐に静注することにより、胆道造影能を向上させることができると述べており、三輪ら<sup>8)</sup>は経口造影法と経静脈造影法の併用が有効であると称している。一方、恩田<sup>12)</sup>は併用法は消化管系異常例では造影能が増すから推奨できるが、肝機能障害により造影度の減弱が認められる場合では造影限界の向上する可能性はないといつている。中原ら<sup>10)</sup>は造影不良の時は利胆剤を連日投与すると称し、梅宮<sup>15)</sup>は肝機能障害のあるものでは、肝庇護療法により肝機能特に B.S.P. 値が良好になるに従い、胆嚢陰影が出現したと述べている。亀田<sup>4)</sup>は胆嚢造影不成功の場合は、1) 造影剤を増量する、2) 錠剤を粉末にしてカプセルに入れる、3) 経口用造影剤と静注用造影剤を併用する、4) 利胆剤を一定期間服用させる、5) 直接造影法を行なうと称している。内田<sup>14)</sup>は30%または50% Biligradin 20ml を5分間で静注後、30、60、90および120分目に撮影を行なつて造影陰性の場合には50%ブドウ糖液20ml を静注し30分後に撮影すると、Biligradin 単独では造影しなかつた15例中11例において胆嚢像が陽性になり、肝機能障害例でも造影し得た例があつたと記載している。中村<sup>11)</sup>は dehydrocholic acid と Biligradin を併用して、陰影濃度増加に有効であつたと述べている。神田<sup>5)</sup>は胆嚢胆道系疾患



または肝疾患で B.S.P. 値の高いもの10例に Telepaque と Biligrafin の併用を行ない、1) 30% または 50% Biligrafin 20ml 静注前10~30分に Lipotrin 5 ml を、2) Biligrafin と Lipotrin 5 ml 混注を、3) Biligrafin 静注後15分で Lipotrin 5 ml 注射を行なった。その結果、10例中 Lipotrin により造影が改善されたもの7例、不変3例であったが、肝機能障害重症例では Lipotrin を併用しても造影不能であった。Lipotrin を投与した時は投与後30分で Biligrafin の排出が顕著となり、同時併用の場合は胆管像が鮮明となった。Lipotrin の前処置は今後なお考察を要する問題であつて、同時併用は肝機能障害例には試みるべきであると記述している。

著者は槇らの主張を取入れて、平素から Biligrafin 20ml を5~10分を費して極めて緩徐に静注し、ある程度まで胆嚢陰影増強の目的を達している。しかし、この方法でも肝機能障害のある患者ではほとんど無効であつた。また内田の意見に従つて50%ブドウ糖を併用してみたが、この場合も所期の成績を得ることができなかつた。そこで著者は、槇等と内田の意見を折衷して、Biligrafin を5%ブドウ糖液 400ml に混合し、1時間を費して点滴静注を行なつてみた。しかしこの場合も、B.S.P. 値の高い症例では必ずしも陰影出現状態が良くなり、現在までのところでは満足な結果を得ていない<sup>9)</sup>。経口法と経静脈法との併用法に関しては恩田の意見と同様で、著者の経験でも肝機能障害例に対しては無効であつた。

肝機能障害のある患者に胆汁分泌促進剤を投与して胆嚢造影を行なう方法は、前に述べたように何人かの人達によつて試みられている。しかしながらこれらは、予め検査の数日前から連日これらの薬剤を投与する方法が多い。実際に我々放射線科医が胆嚢胆道造影検査を行なう場合は、放射線科の特殊性として検査の対象の大部分が他科からの依頼患者で当科にとつては検査当日が外来初診であるため、これらの患者に検査の数日前からの前処置で陰影濃度の増強を計ることは比較的困難である。放射線科医にとって最も都合なのは、

胆嚢造影剤投与と同時に、陰影濃度を増強させるための何らかの方策を講ずることである。

著者は今回の実験では次の理由によつて、胆汁分泌促進剤としては静注可能な Lipotrin を、胆嚢造影剤としては経静脈性造影剤である Biligrafin を用いた。

(1) 経口投与による胆汁分泌促進剤では、被検動物の腸の薬剤吸収能力にある程度の個体差があり得るから、その効果の判定に困難が起り得る。

(2) 経口剤では数日間を費して投与する必要があるから、その期間中に肝機能に何らかの変化が起つてくる可能性が多分にあつて、仮にこの方法によつて造影効果が向上したとしても、それが果して胆汁分泌促進剤併用によつて造影能が高まつたものか、肝疾患が改善された結果によるものか判別が不可能である。

(3) 動物実験を行なう際に胆汁中に排出される Biligrafin 量は個体差がかなり強いから、異なつた動物の間で排出量の比較を行なうことは余り意味がない。しかも同一動物でも胆道附近に強い侵襲が加わると、胆汁の排出量が著しく減じてくる。したがつて対照実験と本実験とは同一動物について行なう必要があり、しかも実験的侵襲をなるべく同一条件に近づけるために、肝臓・胆道・胆嚢およびその附近の血管ならびに神経を損じないよう細心の注意を払い、胆道内にカテーテルなどのような異物を直接挿入することを極力慎んだ上で、対照実験と本実験との間隔を可及的短時間にする必要がある。それ故、胆汁分泌促進剤を経口的に投与した場合は、薬剤の作用出現までに長時間を要し、第1回目の対照実験と第2回目の本実験との間に数日間の日数を費すことになり、この間における動物の生活状態を無視できないし、同一程度の侵襲で両実験を行なうことが不可能となる。

(4) 経口造影剤を使用した場合は、造影剤が腸内に長く残留し徐々に吸収されることと、胆汁中に排泄された造影剤が腸で再吸収されるため、初回の実験の影響が後の本実験の場合にもなお残っている可能性がある。

(5) Lipotrin は1回だけの投与よりも、数日間にわたって繰り返し投与したり、あるいは造影剤注射の数時間前に注射する方が有効かもしれないけれども、第3項で述べた如く、対照実験との間隔を短縮する必要があるために、Lipotrin の注射回数はただ1回だけとし、Biligradin に混合して静注を行なった。

肝臓胆道系の動物実験では上述の如く動物に加えられた実験的侵襲が実験成績に強く影響するので、著者は胆汁を含む十二指腸液の採集量が毎回極めて少い場合や、時間の経過とともに減少して行く場合や、対照実験時に比較して本実験時の採集量が著しく少い場合は、実験による侵襲の影響の可能性を考慮して実験成績から除外した。

胆汁分泌促進剤は、その作用機序から水性利胆剤 (Hydrocholeretica) と真性胆汁分泌促進剤 (Cholaneretica) の2種類に大別される。前者の代表的なものは胆汁酸製剤である Dehydrocholic acid であつて、主として水分の分泌を促進し、胆汁中には固形成分の含有率が少くなる。後者では分泌促進された胆汁中の有機成分は少し減少するが、無機分の含量%の低下は見られず、固形成分を豊富に含有している。フランスの Maillard<sup>6)</sup> の創製になる  $\alpha$ -(Hydroxy-1-cyclohexyl)-butyric acid (Lipotrin) は後者に属する。Lipotrin は肝血流量を増す作用があり、Morin<sup>9)</sup> によるラットの実験では B.S.P. 排泄をやや促進するとされている。Van Lerberghe<sup>16)</sup> は患者に十二指腸ゾンデの送込中に Lipotrin 500mg を静注または十二指腸内に注入すると、その後5分目の C胆汁が3倍に増加し、その作用が15分間続くことから、無差別の患者42例に Biligradin 静注後10分で Lipotrin 500mg を静注した結果、対照群42例に比してやや良好な造影成績を得たと発表している。

体重約 2.5kg の健康家兎を用いた著者の動物実験成績、および肝疾患患者98例の臨床実験成績を総括すると次のようになつた。

1) Biligradin は静注後20分ですでに胆汁中に出現し、最高の排出量を見るのは通常20~80分の間であつた。

2) 家兎による実験では30% Biligradin 3ml 静注後3時間目には、すでに胆汁中の Biligradin 量は極めて微量になつており、第1回目の Biligradin 静注後4時間目に再び Biligradin を静注しても、初回の Biligradin は、第2回目の Biligradin の胆汁内排出量にほとんど影響を及ぼさなかつた。

3) 胆汁中に排出される Biligradin の量は、動物による個体差がかなり大きい、同一動物では第1回目の注射後に排出される Biligradin 総量と、4時間目の第2回注射後に排出される Biligradin 総量との間には比較的差が少かつた。(したがつて、前後2回 Biligradin を静注し、各々の場合の胆汁中の Biligradin の量を比較することは意味のあることである。)

4) 第2回目の Biligradin 静注の際に Lipotrin を混注すると、Lipotrin 1.0ml (100mg) 混注の場合は、第2回目静注後胆汁中に排出される Biligradin 量が、初回の場合よりやや減少している例が多かつたが、Lipotrin 1.5ml (150mg) および 2.0ml (200mg) を混注した場合は、大部分の実験例で可成り著明に排出量が増加していた。

5) 臨床実験として肝炎等の肝疾患のある患者72例に30% Biligradin 20ml を単独で静注し、3時間目に X線撮影を行ない、胆嚢陰影濃度を測定すると、B.S.P. (45分値) 30%以上の症例23例中、ある程度濃厚な陰影を得ることのできた例は僅かに2例 (8.7%) であり、B.S.P. 30—15%の症例24例では、鮮明な像またはある程度濃厚な像を得ることのできた例は7例 (29.2%) であつた。

6) 一方30% Biligradin 20ml と Lipotrin 5ml (500mg) とを混合静注して胆嚢造影を行なつた26例の場合は、B.S.P. 30~15%の症例8例中、かなり濃厚な胆嚢陰影の出現した例は3例 (37.5%) であつて、単独静注群よりもやや優れた成績を得ることができた。

7) 動物実験成績から考察すると、Biligradin にやや大量の Lipotrin を混合して静注するならば、Biligradin の胆汁中排出量を増加し、胆嚢造影能向上効果があると考えられる。著者の行なつ

た臨床実験では Lipotrin の量がやや少過ぎたため、完全に満足できるだけの効果を挙げることはできなかつたが、10ml 以上を混注していたならば、今一層優秀な成績を得ることができたであろうと推察できる。

### V. 結 語

肝機能障害患者の胆嚢胆道造影能向上のための一つ的手段として、胆汁分泌促進剤 Lipotrin を Biligrafin に加えて静注する方法を検討した。

家兎の実験では、150mgあるいは200mgの大量の Lipotrin を使用すると胆汁中の Biligrafin 排泄量が著明に増加し、胆嚢造影能向上に有効であると考えられたが、肝機能障害患者に対する臨床実験では、500mgの Lipotrin 混合静注群では無使用群よりもやや優れた造影成績を収め得たに過ぎなかつた。しかし患者に対しても、もしも Lipotrin の使用量を動物の場合と同一体重比にして毎kg 0.5ml (50mg) 以上にするならば、Biligrafin と Lipotrin との混合静注法は胆嚢造影能向上のための一手段として臨床的に有効と考える。

(本論文の一部は昭和38年4月4日第22回日本医学

放射線学会総会において発表した。玉木正男教授の御校閲を深謝する)。

### 文 献

- 1) 小池宣之：大阪市大医誌, 6 (1957) 477—491.
- 2) 小池宣之, 中村昌成：日医放誌, 22 (1963) 1233—1239.
- 3) 小池宣之：日独医報, 7 (1962) 139—144.
- 4) 亀田治男：内科, 6 (1960) 543—555.
- 5) 神田耕介：臨床放射線, 7 (1962) 793—798.
- 6) Maillard, J., Morin, R. et Benard, M.M.: *Semaine, Therapeut.*, 33 (1957) 836.
- 7) 横哲夫, 渡部昭：日本臨床, 18 (1960) 1944—1953.
- 8) 三輪清三ら：日本臨床, 18 (1960) 1971—1977.
- 9) Morin, R., Maillard, J. et Benard, M.M.: *Semaine, Therapeut.*, 34 (1958) 230.
- 10) 中原一臣, 藤井正道, 長瀬佳平, 矢田由美子, 森山義雄, 渋谷忠夫：臨床放射線, 5 (1960) 692—701.
- 11) 中村昭：臨床内科小児科, 13 (1958) 405.
- 12) 恩田和彦：日医放誌, 19 (1959) 322—345.
- 13) Roquet, J. et Jousse, S.: *Arch. int. pharmacodyn.*, 125 (1—2) (1960) 172.
- 14) 内田茂美：日独医報, 5 (1961) 523—527.
- 15) 梅宮次郎：日医放誌, 20 (1960) 2028—2040.
- 16) Van Lerberghe, B.: *Acta gastrologica Belgica*, 22, (1959) 168.