



Title	肝造影法に関する実験的研究
Author(s)	吉田, 裕
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(5), p. 383-396
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19875
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝造影法に関する実験的研究

神戸大学医学部放射線医学教室 (主任: 権林和之教授)

吉 田 裕

(昭和50年11月21日受付)

(昭和50年12月18日最終原稿受付)

Experimental Studies of Hepatography

By

Yutaka Yoshida

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No.: 514

Key Words: Hepatography, Nonionic surfactant, Contrast medium

Hepatography is considered to be a useful radiodiagnostic method for the detection of small tumor masses in the liver, making up for the diagnostic limit in angiography and scintigraphy. However in clinic this procedure has not been employed, because of the unsolved problems in contrast media and technical difficulties.

For the purpose of improving the procedure and clinical application, hepatography was carried out experimentally in dogs and a distinct hepatogram was successfully obtained by using a new water soluble contrast medium prepared in this Department.

The contrast medium was made by adding a nonionic surfactant, HCO-50 (Polyoxyethylene castor oil derivative), into meglumine iodamide (Conraxin L) or sodium and meglumine iodamide (Conraxin H).

The contrast medium containing 1, 3 and 5% HCO-50 was infused very slowly into the celiac artery by means of Seldinger's technique in adult dogs of about 10 kg. body weight.

The optimum technique is as follows: 30 to 40 ml of contrast medium (3 to 4 ml/kg of body weight) in 3 to 5% concentration of HCO-50 were given for about 10 min. (3.0 to 4.5 ml/min).

The most distinct hepatogram was demonstrated at the completion of infusion and lasted for about 10 minutes without any considerable decrease in intensity. For more precise examination tomograms of the liver were taken in this maximum phase and revealed a filling defect of 0.5 cm in diameter, corresponding to the pseudo-tumor mass implanted into a dog liver.

The mechanism of opacification in this procedure is considered to be that by the action of the surfactant, the contrast medium stagnates transiently in the sinusoidal and portal capillary space, and then leaks out of the sinusoidal space into the perisinusoidal space, the Disse's space and, as a result, the concentration of the contrast medium increases gradually in the parenchyma of the liver.

No significant side effects except transient tachypnea following infusion of a large quantity of the contrast medium were observed throughout the examination.

The results of hematological examination and liver function tests performed before and after the examination remained within the normal range.

The optical microscopic histological studies of the liver and other organs extracted with passage of time did not reveal any significant changes such as degeneration, necrosis and fibrotic changes of the liver tissue.

目次

I. 緒言

II. 実験方法

1. 試作造影剤
2. 造影方法
3. X線撮影

- 1) 経時的X線撮影
- 2) 断層撮影

4. 血液および肝機能検査
5. 組織学的検索

III. 実験成績

1. 造影成績

- 1) 肝造影像の経時的变化
- 2) 肝造影像
- 3) HCO-50 の濃度および造影剤注入量と肝造影像
- 4) 基剤 Conraxin L と Conraxin H の比較
- 5) 注入速度
- 6) 注入動脈
- 7) 断層撮影

2. 副作用

3. 組織学的検索

IV. 考案

V. 結語

I. 緒言

肝疾患特に肝腫瘍の放射線診断には、選択的腹腔動脈撮影をはじめとする脈管造影、肝シンチグラフィ、および α -Fetoprotein のラジオイムノアッセイが広く臨床に用いられていることは衆知の如くである。しかし、これらの診断法を駆使してもなお診断の限界が指摘され、これを補う新しい検査法の開発が待たれている。

肝造影法は、肝全体の実質像を染め出し形態を明瞭に具現し、又断層撮影を行うことによつて

1.0cm以下の小腫瘍の描出を可能とし診断能を向上せしめる¹⁷⁾。

しかし、用いる造影剤と注入量および造影手技が困難であり、現在臨床導入に至っていない。

即ち、肝造影法には、従来肝の摂取機能を利用した Thorotrast に代表される造影法¹⁹⁾²¹⁾と、肝内門脈毛細管枝および類洞に栓塞を生ぜしめる粒子の大きい油性造影剤⁵⁾⁶⁾¹²⁾、あるいはその Emulsion¹⁰⁾²⁰⁾を用いる造影法の2つがあるが、前者はその放射性に起因する肝障害のため使用不可となつて久しく、又後者も粒子が大きく肺栓塞等の副作用のため臨床使用が困難とされている。

1970年以来、著者および西峰ら¹⁸⁾は従来の造影剤と異なる水溶性造影剤による肝造影をもくろみ、肝造影像を得たことを既に報告したが、造影剤の大量注入と添加剤の選択に未解決な問題がある。著者は、臨床への導入には副作用の少ない添加剤と造影剤の少量使用とが必要と考え、市販の水溶性造影剤を基剤として改良した新しい造影剤を作製し、これを用いて実験的に鮮明な肝実質造影に成功した。

II. 実験方法

平均体重10kgの成犬を45頭使用した。

1. 試作造影剤

使用造影剤は、Table 1の如く基剤 Meglumine Iodamide (Conraxin L) 又は Sodium & Meglumine Iodamide (Conraxin H) に非イオン性界面活性剤の一種である HCO-50 (Polyoxyethylene hydrogenated castor oil derivative) を1%、3%、5%の濃度の割合で添加したもので、清潔な攪拌器中で十分に混和均等化した。基剤のヨード含有率はそれぞれ30%、38%と比較的高く、HCO-

Table 1. Newly Prepared Contrast Medium

Nonionic Surfactant	Iodamide	Concentration of HCO-50	Iodine Compound (mg/ml)	Viscosity (37.0°C)
Chemical Formula : Polyoxyethylene hydrogenated castor oil derivative Chemical Structure : $\begin{array}{c} \text{O} & & \text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_x\text{H} \\ \parallel & & \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \\ & & \\ \text{O} & & \text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_y\text{H} \\ \parallel & & \\ \text{CH}-\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \\ & & \\ \text{O} & & \text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_z\text{H} \\ \parallel & & \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \end{array}$ HLB : 13.4 Trade Name : NIKKOL HCO-50	Meglumine Iodamide (Conraxin L)	1 %	297	6.62(cp)
	Iodine Compound : 300mg/ml	3 %	291	7.24
		5 %	285	9.42
	Sodium and Meglumine Iodamide (Conraxin H)	1 %	376	13.26
		3 %	369	14.85
		5 %	361	16.29

50の濃度とそれぞれのヨード含有率および粘調度は Table 1 の如くである。

2. 造影方法

絶食させた実験犬に25mg/kgの割合で0.5% Sodium Pentobarbital (Nembutal) を腹腔内に注入し全身麻酔を施す。次いで、Seldinger 法により大腿動脈より KIFA RED 又は COOK PERT 5.0のカテーテルを選択的に腹腔動脈に wedge する。造影剤は、0.2~10ml/分迄任意に注入速度を変えることのできる Sharp 社製 SIP-II 型動脈内自動注入器を用いて一定の注入速度で持続注入する。

注入枝は腹腔動脈であり31例に施行した。その他対照として固有肝動脈3例、脾動脈2例、上腸間膜動脈2例に注入を行った。

造影剤の注入速度は、3.0~6.0ml/分で約10分間に総量25~60mlを緩徐に注入する。注入量は、30ml以下の少量、30~40mlの中等量、および40~60mlの大量の3群を比較した。更に市販の水溶性造影剤のみによる肝造影を行い、試作造影剤との比較を行った。

3. X線撮影

1) 経時的X線撮影

あらかじめ造影剤注入前に対照として単純撮影を行う。撮影条件は、1/20sec, 100mA, 72~

78kVp で、フィルムは Fuji KX-4γ, 増感紙は KYOKKO FS を使用した。次いで少量の造影剤を注入し目的動脈を確認する。通常成犬では肝造影像は側面像が観察し易いため、撮影体位は右側臥位で行った。X線撮影は透視下で Spot 撮影を用い、その間隔は造影剤注入開始より注入終了15分後迄は3~5分毎に、以後は15分毎に60~90分後迄行い像の出現消失の経過を観察した。又造影経過に応じてX線像上で横隔膜頂部と肝最下縁間の垂直距離(DLDとした)を測定し、その変化により肝の大きさの変化を観察する。同時に尿路系の撮影も併せ行い、造影剤の肝外排出および体外排泄を観察した。注入終了5分後には使用したカテーテルを抜去する。

2) 断層撮影

適当な疑似腫瘍の作成には、肝とほぼ同等の密度を有しX線吸収に差のない粗材として、鶏の肝、胃壁等を用いた。疑似腫瘍の埋入は、開腹し直視下で肝に切開を入れ、0.5~2.0cmφ大の粗材3~4コを1~2cmの深さにうめ込む。次いでカットグートにより肝を縫合、もとの位置にもどし、腹腔内 air を充分に吸引排除したのち腹壁縫合を行った。

断層撮影は、まず腹部単純撮影を行い、疑似腫瘍による negative 又は positive shadow が認めら

Table 2. Changes of Liver Opacification by Time

Phase	Time	Infused Volume of Contrast Medium
(a) Beginning Phase of Liver Opacification	About 3 to 5 min. after beginning of infusion	15~20 ml
(b) Maximum Phase of Liver Opacification	Immediately after infusion, and last for about 10 min.	30~40 ml
(c) Decreasing Phase of Liver Opacification	About 15 min. after infusion	
(d) Disappearance Phase of Liver Opacity	About 60 to 90 min. after infusion	

れないことを確認したのち造影剤注入前に行う。撮影条件は、1.0sec, 70~100mA, 68~75kVp でフィルムは Fuji KX-4 γ を使用した。次いで造影剤の注入が開始され、肝実質像が最も濃染する時期に右側臥位で4 cmから10cmまでを0.5又は1 cm間隔で撮影する。

断層撮影終了直後に解剖して、工業用フィルムを用い摘出肝のX線撮影を行う。

4. 血液および肝機能検査

界面活性剤を含む本造影剤の注入により、溶血による貧血、肝機能障害等の副作用を考慮し、7頭の実験犬に、造影剤注入直前および造影剤注入終了後60分に大腿静脈より採血を行い、赤血球数、白血球数、Ht, Hb等の一般血液検査および血清総蛋白、総ビリルビン、GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ、総コレステロール等の肝機能検査を行った。

5. 組織学的検索

造影剤注入による組織の変化と併せて造影機序の解明を組織学的に検討した。

造影施行直後の10分後より30分、1時間、24時間、3日、8日、30日、更に最長は90日後の各時期に Nembutal を静注して実験犬を死亡させ、直ちに剖検を行った。肝、脾、膵、腎、胃、小腸、肺、心筋および脳の各組織を摘出し、肉眼的ならびに H・E 染色による組織学的観察を行う。直接造影された肝については、H・E 染色の他に Azan Mallory, Van Gieson および Sudan III 染色をそれぞれ用いて検鏡した。

III. 実験成績

1. 造影成績

1) 肝造影像の経時的变化

造影剤注入に伴う肝造影像の具現過程をX線像上で観察し、肝全域の濃度が増強されるが形態の不鮮明な時期を、(a) 肝全域像出現期、更に造影剤の注入が持続され肝全域はびまん性に濃染し形態も鮮明になる時期を、(b) 肝全域像最濃染期 (Fig. 1, B)、造影剤注入終了後肝全域の濃度が次第に淡くなり形態も不鮮明になる時期を、(c) 造影像減退期、更に濃度が淡くなり遂に造影剤注入前 (Fig. 1, A) と同一になる時期を、(d) 造影像消失期 (Fig. 1, C) の各期に分類して検討した結果は Table 2. の如くである。

即ち (a) は造影剤の注入開始3~5分後で、15~20ml が注入された時期であり、(b) は10分後の注入終了時から認められ約10数分持続する。造影剤の肝外排出に伴い造影濃度は次第に減少し、(c) は注入終了10~15分後にみられるようになり、60~90分後にはほぼ (d) に至る。

又、全経過を通じてX線像上肝の大きさの変遷が観察された。造影剤注入量の増加に従い肝の大きさは増し、注入終了後5~10分の最濃染期後半に最大に達する。注入終了後15~30分に減少しはじめ、60~90分後にはほぼ造影像出現時に戻る。横隔膜頂部と肝最下縁間の垂直距離 (DLD) は、最大時には造影像出現時の最小に比して平均1.3cmの増加がみられた。

2) 肝造影能

最濃染時の肝造影像を、肝全域がびまん性に充分濃染し、肝縁および分葉縁の形態が最も鮮明なものを、(i) 造影良好: "good" (Fig. 1, 2, 3) とし、肝全域はびまん性に濃染されている

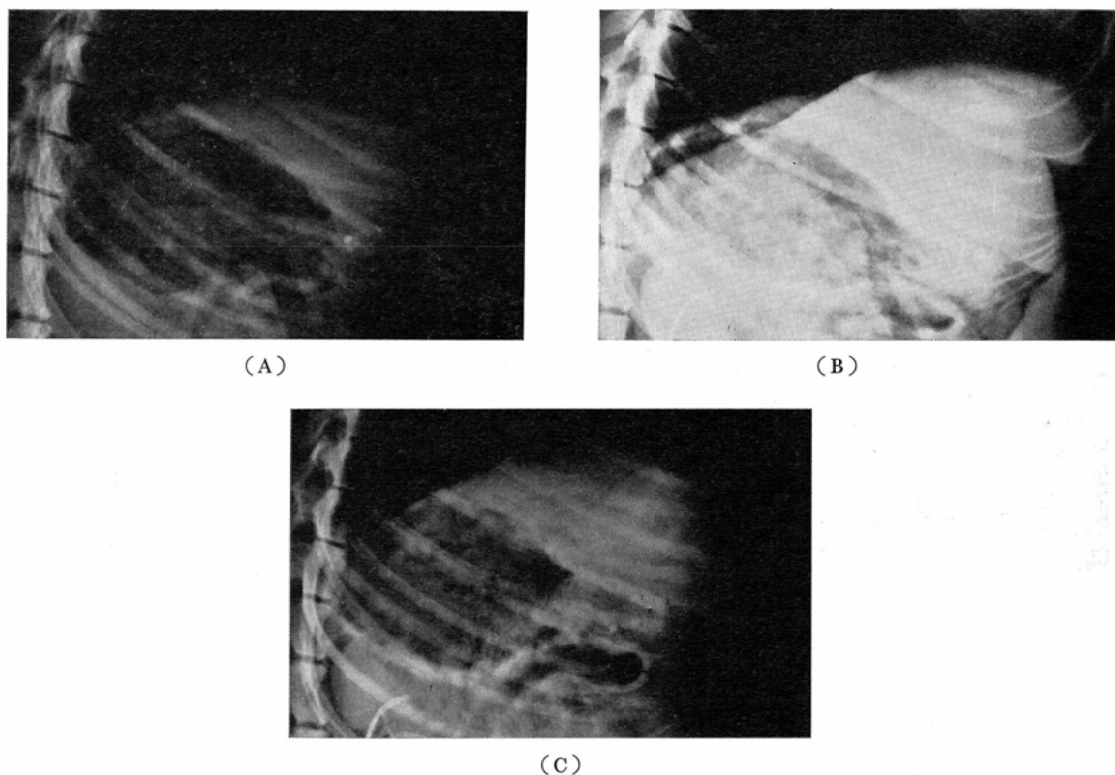


Fig. 1. Lateral view of hepatogram taken by time using newly prepared contrast medium containing 3% HCO-50 and sodium & meglumine iodamide (Conraxin H). The contrast medium of 36 ml (3 ml/kg) was infused into the celiac artery at the rate of 3.6 ml/min. for 10 min.

A) Preliminary plain film.

B) Roentgenogram showing the maximum opacification of the liver, lasting for 10 min. This film was taken 1 min. after infusion and hepatogram was demonstrated most distinctly. Liver was uniformly and most densely opacified, and the margin of the liver was clearly visualized. Nephrogram is observed at this time.

C) Roentgenogram showing disappearance of hepatogram. This film was taken 60 min. after infusion. Radiopacity of the liver has been decreased markedly and the liver margin has almost disappeared. Nephrogram became markedly indistinct.

が、肝の形態のやや不鮮明なものを、(ii) 中等度良好：“fair”，更に肝全域はびまん性に造影されるが、濃度も低く形態も不鮮明なものを、(iii) 造影不良：“poor” とした結果は Table 3 の如くである。腹腔動脈注入の31例中不良例は皆無で、すべて造影良好又は中等度良好であつた。これらの造影像を確認するため最濃染時に肝を摘出し、工業用フィルムで撮影して観察すると、造影剤はびまん性に肝全域に拡がり肝は濃染していることが判明した (Fig. 3, C)。

Table 3. Results of Liver Opacification (Analysis of 31 Cases Infused into Celiac Artery in Dogs)

Degree of Opacification	No. of Cases	%
(i) good	20	64.5
(ii) fair	11	35.5
(iii) poor	0	0
Total	31	100.0

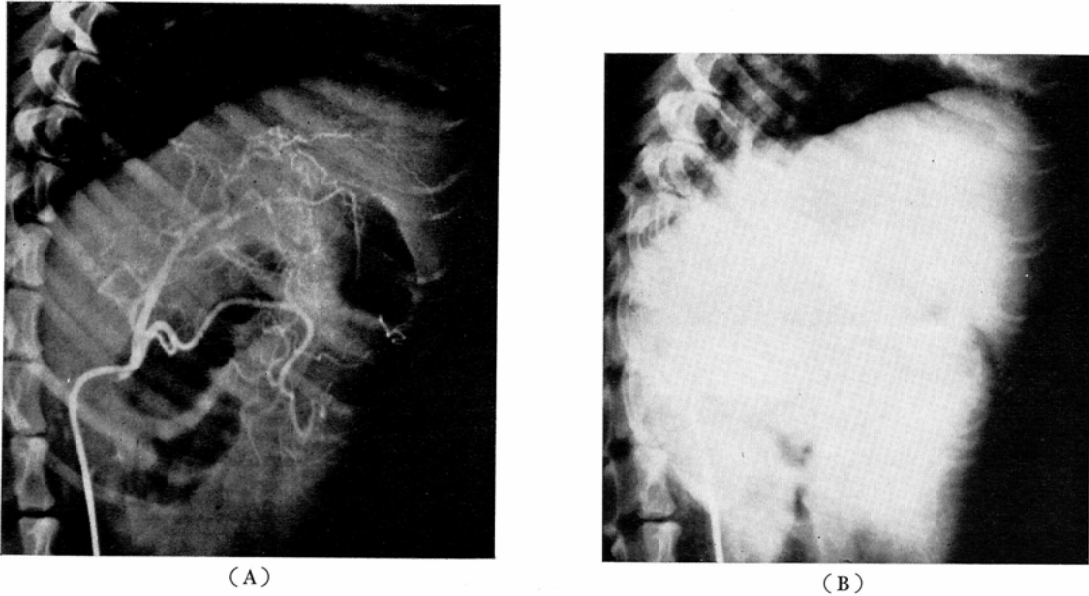


Fig. 2. Distinct hepatogram obtained by using the contrast medium containing 5% HCO-50 and Conraxin H. The contrast medium of 30 ml (3 ml/kg) was infused for 10 min. (3ml/min.).

- A) Normal selective celiac arteriogram. Liver is not opacified.
- B) Roentgenogram showing maximal liver opacification taken 2 min. after infusion. Liver and spleen were densely opacified and their margin clearly visualized.

Table 4. Relationship between Good Liver Opacification, Concentration of HCO-50 and Infused Volume of Contrast Medium (Analysis of 31 Cases)

Volume / Concentration	Less than 30 ml	30~40 ml	40~60 ml	Total (%)
Iodamide Only	0/1 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/5 (0)
HCO-50 1%		1/5 (20.0)	2/6 (33.3)	3/11 (27.3)
HCO-50 3%	0/1 (0)	7/8 (87.5)	4/4 (100)	11/13 (84.6)
HCO-50 5%	2/2 (100)	3/4 (75.0)	1/1 (100)	6/7 (85.7)
Total (%)	2/3 (66.6)	11/17 (64.7)	7/11 (63.6)	20/31 (64.5)

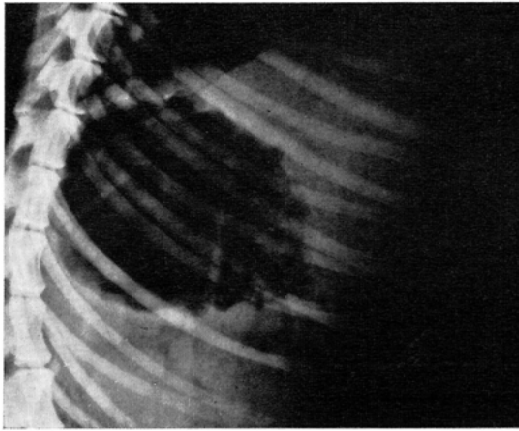
Note : 1) Cases surrounded by a thick line : 15/17 (88.2%)
 2) A numerator shows number of good liver opacification.
 A denominator shows number of cases examined.

3) HCO-50 の濃度および造影剤注入量と肝造影能

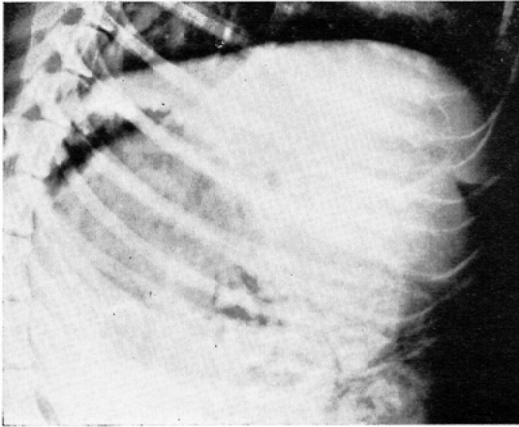
HCO-50 の濃度は、それぞれ1%、3%、5%であり、造影剤の注入量を30ml以下の少量、30~40mlの中等量、40~60mlの大量とに区分すると、良好像を得たのはTable 4.の如くである。1%の濃度では11例中3例(27.3%)であり

少ないが、3%および5%と濃度が高くなると85%以上に得られた。注入量が増加しても良好像の得られる割合は変わらないが、同じ注入量でも濃度が高くなると良好像が得られ易く、特に3%以上の濃度で注入量が30ml以上の場合は、17例中15例(88.2%)と高い。

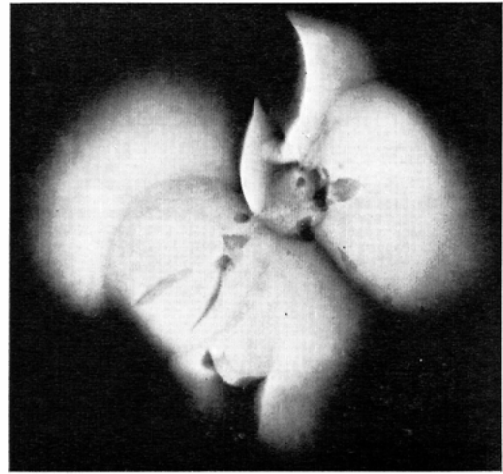
Conraxin L 又は Conraxin H の単独注入では、



(A)



(B)



(C)

Fig. 3. Lateral view of distinct hepatogram using the contrast medium containing 3% HCO-50 and Conraxon H. The contrast medium of 36 ml (4.0 ml/kg) was infused into celiac artery for 8 min. (4.5 ml/min.).

A) Preliminary plain film.

B) This film was taken immediately after infusion. Liver was uniformly and most densely opacified, and the liver margin was clearly visualized.

C) Roentgenogram of resected liver of the same case dissected 5 min. after infusion. This film shows the contrast medium spreading diffusely throughout the liver and the liver densely opacified.

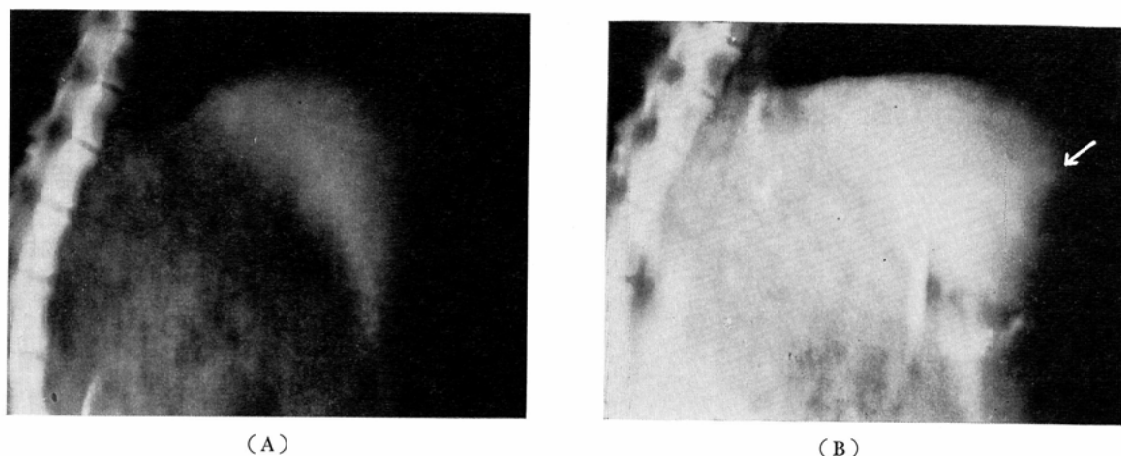


Fig. 4. Lateral view of hepatotomogram with filling defect using the contrast medium containing 5% HCO-50 and Conraxin H. The contrast medium of 36 ml (2.5 ml/kg) was infused into celiac artery at the rate of 4.5 ml/min. for 8 min.

- A) Preliminary tomogram 8 cm in depth. Pseudotumors are implanted into the liver, but no filling defects are observed.
 B) Tomogram made 2 min. after completion of infusion. A filling defect 1.5 cm in diameter was clearly visualized corresponding with pseudotumor (arrow).

Table 5. Comparison of Two Kinds of Basal Contrast Medium (Conraxin L and Conraxin H) in Liver Opacification (Analysis of 31 Cases)

Basal Contrast Medium	Volume		Less than 30 ml*	30~40 ml	40~60 ml	Total (%)
	Concentration					
Meglumine Iodamide (Conraxin L)	HCO-50 1%		0	0/3 (0)	1/4 (25.0)	1/7 (14.3)
	HCO-50 3%		0	2/3 (66.6)	2/2 (100)	4/5 (80.0)
	HCO-50 5%		0	1/2 (50.0)	0	1/2 (50.0)
	Total (%)		0 (0)	3/8 (37.5)	3/6 (50.0)	6/14 (42.9)
Sodium and Meglumine Iodamide (Conraxin H)	HCO-50 1%		0	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)
	HCO-50 3%		0/1 (0)	5/5 (100)	2/2 (100)	7/8 (87.5)
	HCO-50 5%		2/2 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)
	Total (%)		2/3 (66.7)	8/9 (88.9)	4/5 (80.0)	14/17 (82.4)

Note : 1) Cases surrounded by a thick line ; 10/10 (100%)

Cases surrounded by a dotted line ; 5/7 (71.4%)

2) A numerator shows no. of good liver opacification.

A denominator shows no. of cases examined.

* Minimum infused volume is 25 ml.

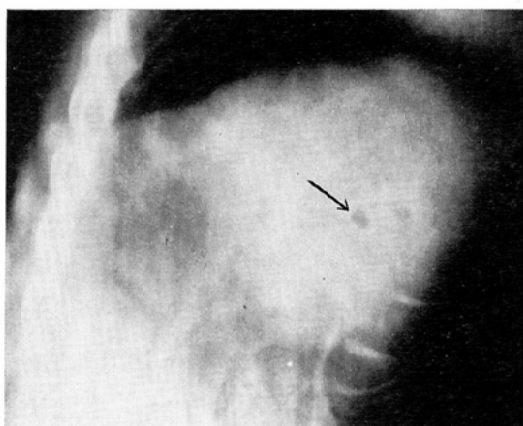


Fig. 5. Lateral view of hepatotomogram made 2min. after infusion of 32 ml (3 ml/kg) of the contrast medium containing 3% HCO-50 and Conraxin H. A filling defect 0.5 cm in diameter was demonstrated clearly (arrow).

すべて不良又は中等度以下であった (Table 4).

4) 基剤 Conraxin L と Conraxin H の比較

Conraxin L は14例, Conraxin H は17例にそれぞれ使用した. Table 3 の良好像20例のうち Conraxin L が6例, Conraxin H が14例である. 即ち Conraxin L では14例中6例 (42.9%), Conraxin H では17例中14例 (82.4%) に良好像が得られた (Table 5). 又, HCO-50 の1%濃度では, Conraxin H では4例中2例 (50%) に対し, Conraxin L は7例中1例 (14.3%) に過ぎない. 特に良好像の得られる割合の高い3%以上の濃度と30ml以上の注入群 (Table 5, 太線および点線内) では, Conraxin H が10例中10例 (100%)

であり, Conraxin L は7例中5例 (71.4%) と, いずれも Conraxin H を使用した方が良好像を得易い.

5) 注入速度

3.0~4.5ml/分と4.5~6.0ml/分の注入速度を比較すると, 良好像を呈した20例中, 3.0~4.5ml/分注入が13例 (65%) と多かつた.

6) 注入動脈

腹腔動脈注入は31例でありその造影成績は Table 3 に示す如くである. 腹腔動脈以外の注入は7例で, 肝動脈に1例, 脾動脈に1例の良好像がみられたにすぎず, 他はすべて中等度造影であった.

7) 断層撮影

最濃染期の断層像は, 造影剤注入前に比し肝全域は明らかに濃染し, 肝の形態も明瞭で周囲組織との重なりも少く, 解剖学的構造上胆嚢による陰影欠損像が認められる.

一方, 疑似腫瘤例では, 埋入を行つた部位および大きさに一致して円形の陰影欠損像が認められ (Fig. 4), 0.5cmの大きさ迄描出し得た (Fig. 5).

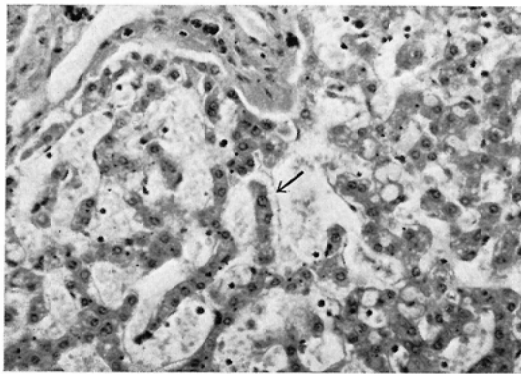
断層撮影終了直後の摘出肝は, 造影剤がびまん性に拡がり疑似腫瘤による陰影欠損部位は, 断層写真と全く一致することを確認し得た.

2. 副作用

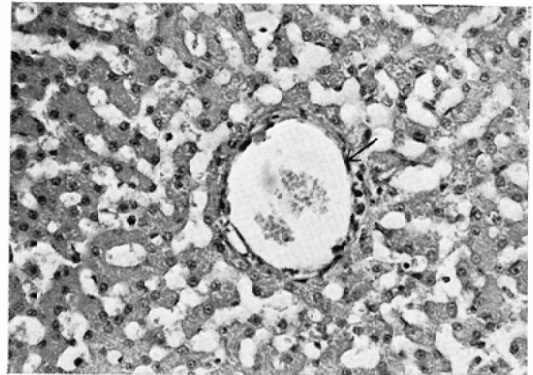
造影剤を50~60ml (5~6ml/kg) 以上大量注入した例では, 注入中に呼吸促拍をきたすものもみられたが, 30~40ml (3~4ml/kg) の中等量以下の注入では, 全例に副作用はみられなかつ

Table 6. Results of Hematological Examination in 7 Cases Performed before Infusion of the Contrast Medium and 60 Min. after Infusion.

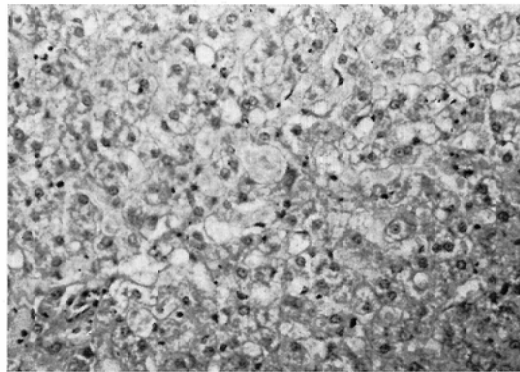
Dog No.	Red Blood Cell Count (10 ⁴ /mm ³)		White Blood Cell Count (10 ³ /mm ³)		Hematocrit (Ht) (%)		Hemoglobin (Hb) (gr/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after
No. 1	551	540	12.5	11.0	48	46	14.5	14.0
No. 2	623	604	7.6	7.9	42	43	13.5	12.3
No. 3	640	632	9.3	7.6	45	44	15.0	13.4
No. 4	580	535	10.2	8.1	42	41	13.5	13.2
No. 5	442	438	7.4	6.4	36	35	11.5	10.8
No. 6	687	661	18.7	14.9	49	42	16.1	15.4
No. 7	865	787	12.3	15.6	57	56	17.9	19.5



(A)



(B)



(C)

Fig. 6. Histological images of the liver (Hematoxylin-eosin stain)

- A) Photomicrograph of a section of the liver 10 min. after administration of 50 ml of newly prepared contrast medium containing 1% HCO-50 and meglumine iodamide (Conraxin L). This image shows marked dilatation of the sinusoidal space and the Disse's space (arrow). Slight hemolysis was observed, but degeneration and necrosis were not found. ($\times 200$)
- B) Photomicrograph of a section of the liver 30 min. after administration of 30 ml of the contrast medium containing 5% HCO-50 and Conraxin L. This image showing dilatation of the sinusoidal space and the central vein (arrow). No abnormal findings such as degeneration and necrosis of the liver cells were observed. ($\times 200$)
- C) Photomicrograph of a section of the liver 30 days after administration of 50 ml of the contrast medium containing 1% HCO-50 and Conraxin L. No abnormal changes such as degeneration, necrosis, and fibrosis of the liver were observed. ($\times 200$)

た。血液検査および肝機能検査の結果は Table 6, 7 の如くで、血液検査では、造影剤注入後赤血球数で全例に、Ht および Hb でそれぞれ 7 例中 6 例に軽度減少がみられるが、いずれも正常値であり貧血、白血球減少をきたしたものはない。又、肝機能検査でも血清総蛋白は 7 例中 6 例に軽度の低下がみられるが正常値の範囲であり、

Table 7 の犬 No. 1, No. 2 は注入前すでにやや低値を示し、栄養状態も良好といえなかつた。その他、GOT に 1 例、GPT で 2 例、総コレステロールで 2 例に軽度の上昇がみられるにすぎず、明らかな肝機能障害はみられなかつた。

3. 組織学的検索

肝造影施行後、各時期の剖検肝は肉眼的に茶褐

Table 7. Results of Liver Function Tests in 7 Cases Performed before Infusion and 60 Min. after Infusion

Dog No.	Total Serum Proteins (gr/dl)		Total Serum Bilirubin (mg/dl)		GOT (KU)		GPT (KU)		Alkaline Phosphatase (K A)		Total Serum Cholesterol (gr/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
No. 1	5.8	5.0	0.2	0.2	25	29	16	12	3.9	3.0	115	82
No. 2	6.5	5.0	0.2	0.2	63	49	83	55	3.9	3.4	84	60
No. 3	7.0	6.9	0.3	0.2	40	33	63	80	6.3	9.6	205	256
No. 4	7.7	6.4	0.2	0.2	21	6	11	4	4.3	4.5	229	148
No. 5	7.8	6.2	0.2	0.2	28	17	80	85	4.4	3.4	148	167
No. 6	7.2	7.0	0.2	0.2	37	34	35	26	4.3	4.0	191	134
No. 7	7.7	8.4	0.2	0.2	52	40	36	23	5.8	8.1	175	160

色で正常色を呈し、変色部、出血部位等はみられなかつた。

組織学的には、10分後から24時間後の短期例に類洞、Disse 腔、中心静脈および門脈毛細管の拡張と軽微の溶血像が認められる (Fig. 6, A, B) が、30日、90日後の長期例を含み全例において、肝の変性、壊死および線維性変化はみられなかつた (Fig. 6, C)。

他臓器においても肉眼的には各剖検時の摘出臓器に変色、出血等はなく、組織学的には脾の軽度のうづ血と、30分から60分後の短期例において胃および胆嚢粘膜下組織の浮腫および水腫様変化をみる以外に特記する所見が認められなかつた。

IV. 考 察

肝腫瘍のX線学的診断については、楢林¹⁶⁾、鈴木²⁴⁾および Rossi²²⁾によると、選択的腹腔動脈撮影では 1.0cmの大きさが限界であり、肝断層シンチグラフィでは 2.0cm以下のものは診断困難であると報告している。又、佐々木²³⁾によると、肝腫瘍の描出能は両検査を併用すると90%以上可能であるとしているが、腫瘤の大きさを考慮すると診断能は低下するとしている。

肝実質造影では、Idezuki⁶⁾、Granon⁵⁾らは、臨床的に 1.5cmの大きさの腫瘤の欠損像が観察可能であつたとし、著者ら¹⁷⁾は実験的に 1.0cm以下の腫瘤の指摘が可能であり、断層撮影の併用によつて 0.5cmの大きさ迄描出し得ると報告している。

従つて、両者の診断能限界を十分に補える本造

影法の診断的有用性は極めて高いと思われる。

従来の肝造影機序には、肝細胞および肝網内系細胞である星細胞が微小なコロイド粒子を摂取する機能を利用したものと、肝内門脈毛細管および類洞に栓塞を生ぜしめるものがある。

前者の造影機序による代表的造影剤としては、1929年 Oka¹⁹⁾、Radt²¹⁾ らがはじめて肝脾造影に用いた Thorotrast (25% suspension of thorium dioxide) があり、他に1954年の五井⁴⁾による硫酸バリウムヒドロゾル、1957年の Fischer³⁾による Colloidal Stannic Oxide 等があるが、いずれも現在使用されていない。即ち、Thorotrast²⁵⁾ はX線不透性も高く肝造影像は鮮明であるが、肝内の粒子の沈着は半永久的で網内系ブロックを行い、トリウムを放出する α 、 γ 線の放射線障害と悪性腫瘍の発生が報告されるに至り、臨床的には全く使用されなくなつた。

他方、後者の造影機序による造影剤としては、1930年の Keith¹⁰⁾ および Olsson²⁰⁾ らによる粒子の大きな油性造影剤の Emulsion があるが、静脈内注入であるため肺栓塞等の副作用を伴い不適であつた。1962年に至り、Lawson¹²⁾ が経脾門脈性に Lipiodol 又は Ethiodol を注入し、実験的および1例の臨床応用を行つて以来、Lipiodol Ultrafluid を経門脈性又は経脾門脈性に注入し、実験的、臨床的に肝造影を行つた報告が続いた。これについて、1965年 Idezuki⁶⁾ らは、造影機序を造影剤粒子の門脈毛細管栓塞であることを組織

学的に明らかにしている。しかし、その後この造影方法は手技が比較的難しく臨床にあまり用いられていない。

著者ら¹⁷⁾は、肝の摂取機能を利用し Popiodol Suspension¹¹⁾ を腹腔動脈より持続注入し、実験的に肝造影を試み、断層撮影を併用して 0.5cm の大きさの疑似腫瘍を欠損像として描出した。しかし、造影剤のヨード含有量が比較的 low 低く、粒子の大きさおよび添加剤に未解決な点があり、臨床適応を行っていない。

この解決にあつて、著者は肝実質造影の臨床への導入には水溶性造影剤によることが不可欠と考え、Iodamide 又は Diatrizoate に Tween 80 あるいはアルギン酸ソーダを加え、実験的に肝造影を行い鮮明な肝実質造影に成功した¹⁸⁾が、この添加剤は数種類ありそれぞれ刺激性と安全性が多少異なり、又造影剤の注入量が多い。従つて、臨床導入に際しては更に安全な新しい造影剤の試作と、同時に可能な限り注入量を減少する必要がある。

これらの要素を充足するものとして非イオン界面活性剤である HCO-50 は、肝実質内に暫時造影剤を停滞させる作用をもち、かつ現在市販の臨床注射剤にも安全に用いられていることから、添加剤として最適と考えられる。

即ち、W.C. Griffin および川上らにより系列化された H L B 値 (Hydrophile-Leiophile-Balance)⁷⁾ により界面活性剤の性質および用途を推定できるが、添加剤 HCO-50 の H L B 値は 13.4 で吸着、浸透、濡れおよび可溶化といった界面活性作用に優れており⁷⁾、可溶化剤、乳化剤等として医薬品にも広く利用され、血管内投与を含めその使用の安全性が最も高い非イオン性界面活性剤である。マウス静注による LD₅₀ は 8000~12000mg/kg¹⁹⁾ で、本造影に使用した量は 50~250mg/kg と少量でありその毒性には問題がない。

Kajihara⁹⁾ は吸着および浸透作用を利用して peribronchography を、吉本²⁷⁾ は膀胱上皮の透過性の亢進をはかり膀胱実質造影を実験並びに臨床的に成功させた。

非イオン界面活性剤の中には、溶血作用あるいは血圧降下作用を呈するものもあるが、HCO-50 の溶血性は犬、ラットによる *In vitro* の実験では、10% 溶液においても全く溶血を呈さず、人血に対してもほとんど溶血がない⁸⁾¹⁴⁾²⁶⁾。本実験では組織学的に肝に軽微の溶血像が認められてはいるが、血液検査では貧血の発生は認められず、1~5% 濃度では安全性が高いといえる。

又、血圧降下作用に関しては、非イオン界面活性剤は血管壁に作用してヒスタミン遊離を呈し、犬では血圧低下を来すこともあるが、人に対しては副作用は起こらないとされている⁹⁾。本実験では血圧低下を考慮し、ステロイドおよび抗ヒスタミン剤を併用したが、特に障害を経験しなかつた。

一方基剤として用いた水溶性造影剤は、Conraxin L および Conraxin H であるが、それぞれのヨード含有量は 300mg/ml, 380mg/ml であり、ヨード含有量の高い Conraxin H の使用が良好な肝造影像の得られる率は高く適している。

試作造影剤が平均 100~200 μ /sec と著るしく緩徐な血流速度で、250~500 μ の長さといわれる¹⁵⁾ 類洞を通過するうち、HCO-50 の吸着といった界面活性作用により造影剤の類洞壁への付着がもたらされる。付着の増大に伴い類洞は拡張し、血流速度は一層遅くなり、造影剤が類洞を通過するのに長時間を要し滞留する。

一方、末梢血管壁の透過性亢進の重要な因子として類洞を形成している内皮細胞間結合の低下が考えられ、そのため透過性の一層の亢進がみられ、perisinusoidal space あるいは Disse 腔への造影剤の漏出が起る。

即ち、類洞の生理的因子に加え、HCO-50 の透過性亢進あるいは浸透という界面活性作用が、肝実質内に造影剤を pool せしめ肝実質像がもたらされるものと推考される。

組織学的には類洞および Disse 腔の拡大が認められ、X線像上では肝容積の増大が観察されたことは、肝実質内における造影剤貯溜によるものであり、本造影機序を裏づけている。

HCO-50の濃度については、非イオン界面活性剤の特質として、ある一定の濃度以上では界面活性作用の増強はむしろなくなり、一定の値をとるようになる⁷⁾。従つて本造影法において、HCO-50の濃度をより増しても必ずしもより鮮明な肝造影像が得られるといえず、3~5%の濃度が適正と考える。又、造影剤の注入量は、50ml以上の大量を注入しても良好像の得られる割合には変化がなく、かえつて呼吸促拍等の副作用がみられるようになり適正ではない。30~40mlの中等量注入では、良好像の得られる率も高く副作用もみられず、適正な注入量と考えられる。なお、30ml以下最小は25mlの少量注入で良好像を呈するものもあり、HCO-50の濃度と注入量との相関性については今後さらに検討を加えたい。

HCO-50の界面活性作用は、時間の経過とともに増加し、比較的長時間の後に一定値に達する⁷⁾ので、造影剤の注入速度は緩徐にしかも持続注入されることが望ましく、3.0~4.5ml/分の注入速度が最も適当である。

又、注入部位については、従来は経脾門脈注入を含め全て静脈内注入であつたが、本法はSeldinger法による腹腔動脈内注入により行われ、門脈血流と肝動脈血流の両者による注入が得られるので、肝全域のびまん性濃染には最良の方法といえる。一方、他の動脈よりの注入では、犬の門脈流線現象⁸⁾により肝全域の濃染像は得難い。

造影剤の肝実質内貯溜により肝実質造影が行われるが他方では、肝外排出および体外排泄がみられ肝造影像は次第に減退し消失する。即ち、類洞に貯溜した造影剤は、時間の経過につれ血流により漸次洗い出され肝外へ流出する。X線像では、下大静脈、心室および肺血管影等の濃度の増強として促えられ、造影剤注入後半から注入終了5~15分にかけて最も著るしくなる。又、Disse腔に漏出した造影剤は、肝リンパ系を経て肝外に排出される²⁾ものと推察される。腎盂尿管像は、造影剤注入10分後の注入終了前後から認められるようになり、注入終了10~15分後に著るしく、90~120分後にはほぼ消失する。

大量注入による軽度の呼吸促拍を除いては副作用はみられず、血液、肝機能検査にも異常はなく、又組織学的にも肝をはじめ諸臓器にも憂慮すべき障害みられず、本造影剤および造影手技の安全性がある程度裏づけられ、臨床導入の可能性が示唆される。

V. 結 語

1) 試作造影剤を腹腔動脈より緩徐に注入することによつて、肝全域がびまん性に濃染した肝実質像を実験的に得た。

2) 鮮明な肝実質像は、HCO-50の濃度が3~5%、造影剤の注入量が30~40mlで最も得易く、注入速度は3.0~4.5ml/分、注入時間は約10分が至適である。

3) 肝の鮮明な全域濃染像は、造影剤注入終了時より約10分間認められ、この時期に断層撮影を可能とし、肝内に疑似腫瘤を埋入した結果、0.5cmの陰影欠損像を描出し得た。

4) 造影機序は、HCO-50の吸着、および透過性の充進あるいは浸透という界面活性作用により、肝内毛細血管および類洞に試作造影剤の滞溜が促がされ、一方では類洞の内皮細胞間の結合力が低下し、Disse腔等肝の組織間隙へ造影剤が漏出し、一時的に肝実質内に造影剤が貯溜するものと推考される。組織学的には、類洞およびDisse腔の拡大がみられ造影機序がうらざけられた。

5) 試作水溶性造影剤により安全にしかも鮮明な肝実質造影に成功したことは、今後臨床導入への可能性を示唆しその意義は深い。

謝辞、稿を終るに当たり、御懇切なる御指導と御校閲を賜りました恩師橋本和之教授に深甚の謝意を表します。また、本研究に対し御指導と多大の御援助を賜りました奈良医科大学西峯康雄教授に心より感謝いたしますとともに、終始御援助と御協力を戴きました教室河野通雄講師をはじめ、梶原康正講師、協同研究グループの諸先生、および教室員各位に深く感謝いたします。

(本研究の要旨は、第31回日本医学放射線学会総会において発表した。昭和46年度並びに50年度文部省科学研究費に負う処が多い。)

文 献

- 1) Copher, G.H. and Dick, B.M.: "Stream line" phenomena in the portal vein and the selective distribution of portal blood in liver. *Arch. Surg.* 17 (1928), 408.
- 2) Elias, H.: A re-examination of the structure of the mammalian liver. II. The hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary systems, *Amer. J. Anat.* 85 (1949), 379.
- 3) Fischer, H.W.: Colloidal stannic oxide. Animal studies on a new hepatolienographic agent. *Radiology* 68 (1957), 488—498.
- 4) 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.
- 5) Granon, F.G. and Juliani, G.: Portohepatography with an oily contrast medium. *Am. J. Roentgenol.* 111 (1971), 547—553.
- 6) Idezaki, Y., Sugiura, M., Hatano, S. and Kimoto, S.: Hepatography for detection of small tumor masses in liver: experience with oily contrast medium. *Surgery* 60 (1966), 566—572.
- 7) 飯野重礼, 山口昌夫, 田川清行, 大庭範秋, 堤武男: *Hand Book of Drug & Cosmetic Materials*, 3版, 126—174, 日光ケミカルズ株式会社, 日本サーファクタント工業株式会社, 東京. 1970.
- 8) 岩山陽治: 界面活性剤の毒性と生理作用. *日光報*, No. 47 (1970), 280—287.
- 9) Kajihara, Y.: Experimental studies of peribronchography, *Invest. Radiol.* 8 (1973), 219—227.
- 10) Keith, W.S. and Briggs, D.R.: Roentgenray visualization of spleen following injection of emulsions of halogenated oils. *Pros. Sos. Exper. Biol. & Med.* 27 (1930), 538—540.
- 11) Kono, M.: Lymphographic and venographic diagnosis of the mediastinal and retroperitoneal tumors: Experimental and clinical studies. *Nippon Acta Radiol.* 27 (1967), 223—248.
- 12) Lawson, G.M.: Hepatography with oily contrast agents, *Radiology* 79 (1962), 316—317.
- 13) 美間博之, 朝日 豊, 神沢徳之助: 製剤学的研究 (第6報), ビタミンA, Dの水溶性その2水素添加ヒマシ油系界面活性剤による可溶性について. *薬学雑誌*, 77 (1957), 1201—1207.
- 14) 美間博之, 矢敷孝司, 中谷弘美, 新谷 茂, 白居敏仁: 製剤学的研究 (第13報) 非イオン性界面活性剤水性注射液の局所作用. *薬学雑誌*, 82 (1962), 1171—1176.
- 15) 中田勝次: 肝の微小循環. *最新医学*, 20 (1965), 277—284.
- 16) 植林和之: 悪性腫瘍に対する放射線診断の進歩. 第16回日本医学会総会学術講演集, 3 (1963), 655—670.
- 17) 西峯康雄, 河野通雄, 梶原康正, 吉本信次郎, 吉田 裕, 佐古正雄, 植林和之: Popiodol Suspensionによる臓器造影法の実験的研究, *日医放会誌*, 31 (1972), 1083—1089.
- 18) 西峯康雄, 河野通雄, 梶原康正, 吉田 裕, 佐古正雄, 吉本信次郎, 植林和之: 肝造影法, *脈管学*, 15 (1975), 265—269.
- 19) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz. *Fortscher. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 40 (1929), 497—501.
- 20) Olsson, O.: On Hepatosplenography with "Jodsol". *Acta radiol.* 22 (1941), 749—761.
- 21) Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Milz und Leber. *Klin. Wchnschr.* 8 (1929), 2128—2129.
- 22) Rossi, P. and Gould, H.R.: Angiography and scanning in liver disease. *Radiology* 96 (1970), 553—562.
- 23) 佐々木常雄, 金子昌生: 肝脈管造影所見と肝シンチグラム, 所見との関連. *日本臨床*, 27 (1969), 497—513.
- 24) 鈴木仁一, 長谷川康幸, 安倍 淳, 但木 博, 藤井功衛: 肝動脈造影像と病理所見との関連. *日本臨床*, 27 (1969), 487—496.
- 25) Thomas, S.F., Henry, G.W. and Kaplan, H.S.: Hepatolienography: past, present and future. *Radiology* 57 (1951), 669—684.
- 26) 山本隆一, 山本恵津子: 非イオン界面活性剤類の可溶性と溶血性, 厚生化学研究報告, 医薬品の乳化剤の使用規準に関する研究, (1966), 454—467.
- 27) 吉本信次郎: 脾造影法に関する実験的研究, *日医放会誌*, 34 (1974), 86—96.