



Title	睥造影法に関する実験的考察
Author(s)	吉本, 信次郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(2), p. 86-96
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20088
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

胰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：楢林和之教授）

言 本 信 次 郎

（昭和48年10月27日受付）

Experimental Studies on the roentgenologic opacification of the Pancreas

By

Shinjiro Yoshimoto

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No.: 515

Key Words: Contrast medium, Pancreatography, Nonionic surfactant

Endoscopic pancreatography is an effective method for morphological diagnosis of the diseases of pancreas. It is employed widely in these days. However in regard to the changes of pancreatic parenchyma and stroma, this method is hardly effective as it gives little information and therefore the development of new method for the roentgenologic opacification of the pancreas has been desired by various circles.

The author prepared a new trial contrast medium by adding nonionic surfactant, polyoxyethylene caster oil into Meglumin Iodamide and infused it into pancreatic duct of adult dog and obtained good pancreatic visualization.

Hereunder is given the report on such trial. Under this method the mechanism of visualization is considered to be as follows. Barrier function of acid mucopolysaccharide which is the component of protective barrier of pancreatic duct is inhibited by the action of surfactant and contrast medium leaks out of pancreatic duct into pancreatic parenchyma and stroma and as the result visualization of the pancreas is accomplished.

After such procedure, pancreas, liver, kidney and spleen were extracted with passage of time and examined under optical microscope but no apprehensive disturbances were found with them. Since this method enables satisfactory visualization of pancreas and observation of the process of disappearance of contrast medium with passage of time, it is anticipated to be applied profitably to the diagnosis of pancreatic diseases and to the clinical uses.

I 緒 言

膵疾患の放射線診断は、従来大きな盲点とされてきたが、近年における血管造影法や、Radioiso-

topeによる診断の進歩にともなつて、急速に進展しつつあり、更に最近に至つて Fiberscopy の開発は、非観血的膵管造影を可能とし、膵疾患診断

の前途を一層明るくした。この内視鏡による膵管造影法は、1968年 McCune¹⁹⁾ が Eder の Fiberduodenscope を用いて初めて行なつたものであり、我国においても1969年に Fiberduodenscope が試作され、同年に大井¹⁶⁾、高木²²⁾らが相ついで内視鏡的膵管造影法につき報告し、これまでの膵疾患診断に新分野が開かれた。その後のわが国におけるこの検査法の普及は目ざましく、今日では膵疾患に対する最も有力な形態学的診断法としてルーチン化されている。しかしこの検査法は膵管腔の形態描出に優れている反面、膵実質に関する情報は不十分であり、本検査法の限界が指摘されている。

一方膵実質造影の試みは、anilin 系色素のヨード化合物²⁵⁾、あるいは亜鉛²¹⁾及びマンガン¹⁸⁾のハロゲン誘導体、更には alloxan¹⁷⁾ を用いて行なわれた。しかし anilin 系色素のヨード化合物、及び亜鉛のハロゲン誘導体は、その毒性と不溶解性の為、好結果が得られず、マンガンもある程度膵に集るが亜鉛にくらべて、より特異性が少いと結論された。alloxan も膵のラ氏島細胞を破壊する為注目されたが、ラ氏島細胞は全膵実質の2%を占めるにすぎず、その全体を造影するにはとうてい不可能と考えられた。又 Kisseler¹¹⁾¹²⁾ は Secretin 注射によりおこるであろう膵血流の増加に期待して、水溶性造影剤を静注し、更に後腹膜腔及び胃内に気体を注入し、正面及び側面断層を行ない、膵造影を試みたが好結果は得られていない。更に選択的動脈造影を用いて膵造影を得ようとする試みが、田坂²⁴⁾ (1964年)、Taylor³⁾ (1966年)、高島²³⁾ (1967年)らによつて行なわれているが、未だ十分な膵造影には成功していない。西峯¹⁰⁾は、新造影剤 Popiodol Suspension を用いた肝造影、及び気管支周囲造影について報告し臓器実質造影の可能性を示唆している。

著者は今日、手技的に確立されている内視鏡的膵管造影法を用いて、膵実質造影を得る目的で造影剤を試作し、実験的膵造影法を行なつた。

II 対象並びに実験方法

雑種成犬40頭を用いて実験を行なつた。

1. 術式

24時間絶食させた体重約10kgの成犬に Sodium Pentobarbital (Nembutal) 25mg/kgを腹腔内に投与し、全身麻酔を行なつた。次いで正中切開にて開腹し、十二指腸漿膜側と膵との間をはく離し、副膵管を求めこれに穿刺針で小孔をあけ、27ゲージのポリエチレンチューブを挿入したのち結紮固定した。主膵管は原則として結紮せず放置した。

(Fig. 1).

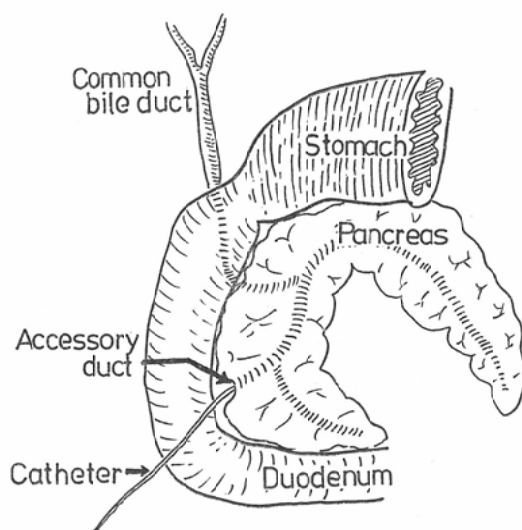


Fig. 1. Technique of cannulation and relation of the two main pancreatic ducts to the common bile duct

2. 試作造影剤

Meglumine Iodamide (Conraxin L) に非イオン性界面活性剤 Polyoxyethylene caster oil (以下 HCO-50 と略す) を 2.5%, 5%, 7.5%, 10% と種々の割合で添加した新しい性状を持つ造影剤をそれぞれ用いた。造影剤の使用量は3~5ml とした。

3. 造影剤注入速度

造影剤の注入速度を一定にする為、シャープ S 式動脈内持続注入ポンプ (Model SIP-II) を用いた。注入速度はモーターの回転速度によつて可変することが出来、1分間に 0.2ml. 0.5ml. 0.7

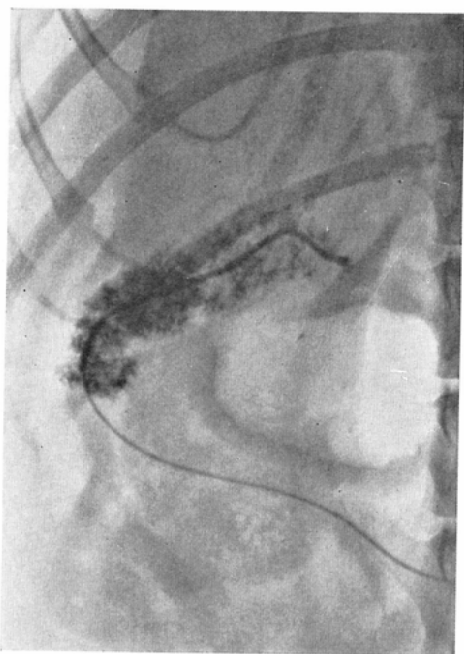


Fig. 2. Frontal view of pancreatogram one min. after the beginning of the infusion of the newly devised contrast media. Contains 5 % of HCO-50, infusion amount is 1 ml.

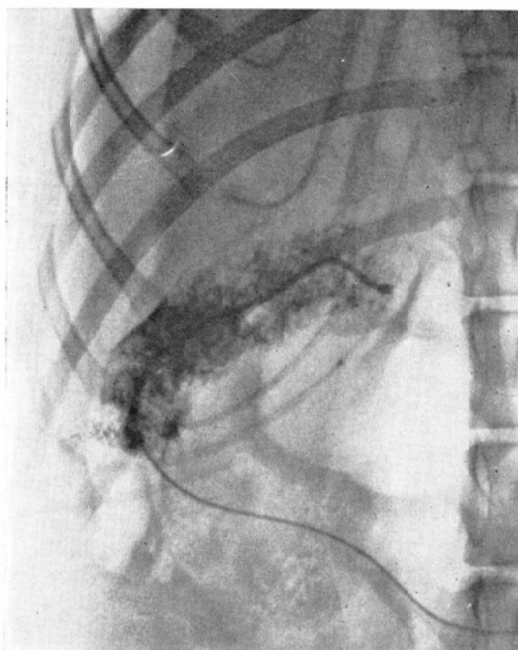


Fig. 3. Infusion of 2ml of contrast medium. Pancreas is diffusely visualized at its entire area.

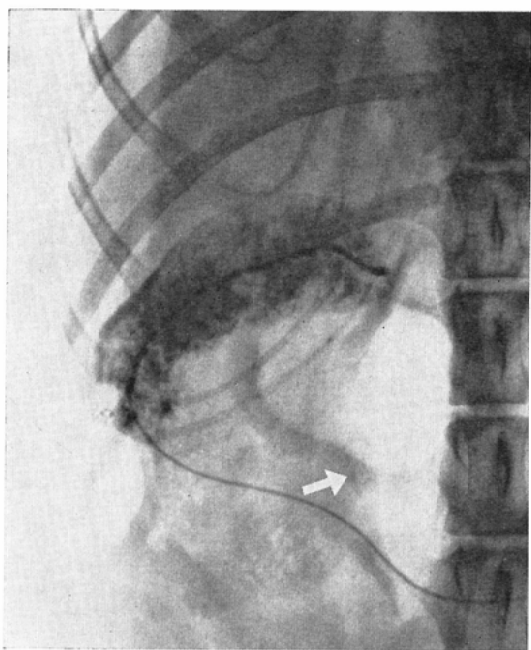


Fig. 4. Infusion of 3ml of contrast medium. Contrast medium reaches below the pancreatic membrane and outer periphery of pancreas is contrasted at its entire area. Pyelogram is observed at this time (mark).

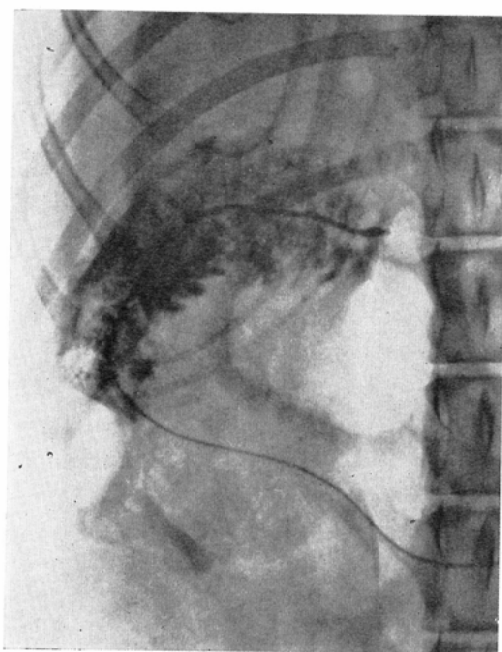


Fig. 5. Infusion of 4ml of contrast medium. The periphery of pancreas becomes somewhat obscure. Thick linear images running in right angle to main pancreatic duct are observed. Pyelogram becomes clearer.



Fig. 6. Infusion of 5ml of contrast medium. The periphery of pancreas becomes further obscure and irregularity of contrast becomes remarkable.

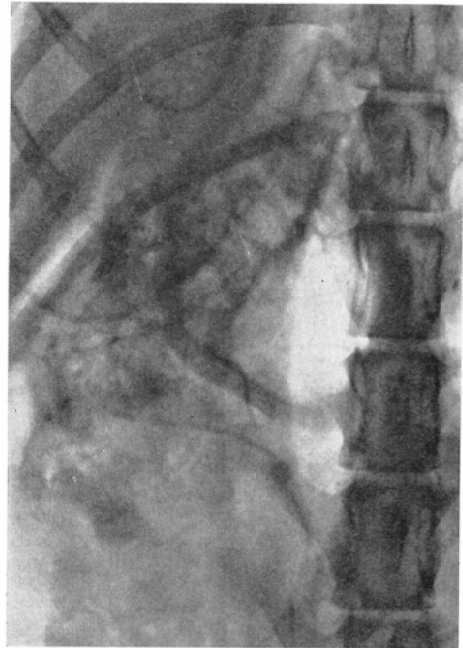


Fig. 7. Roentgenogram at 5 min. after end of infusion of 5ml of contrast medium. Very light and uneven amount of contrast medium is observed to be present at the right upper abdominal part but the contrasting of main pancreatic duct and pancreas is already disappeared.

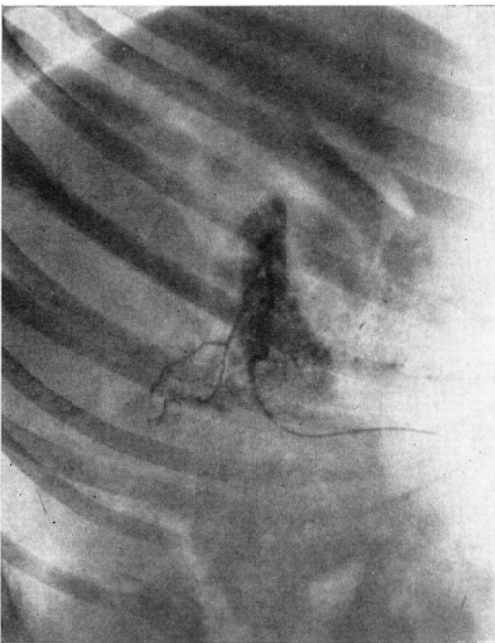


Fig. 8. Lateral view of pancreatogram given by infusion of 5 % HCO-50 for 2 min. at infusion speed of 1ml/min. Pancreatic parenchyma is stained in relatively dark shade at the proximal portion of the point where cannule is inserted.

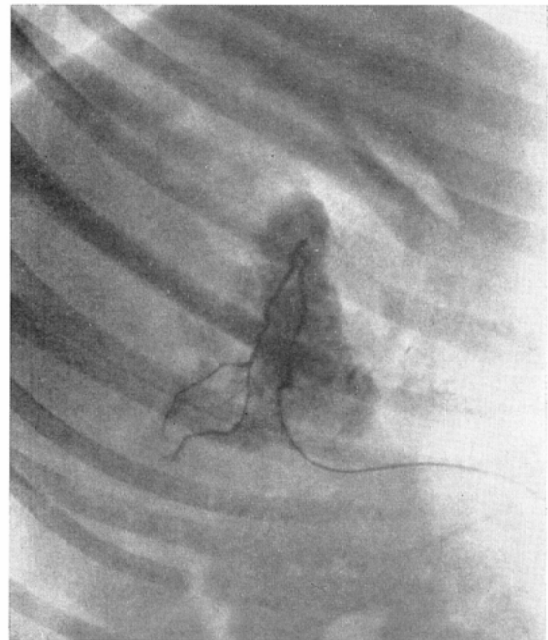


Fig. 9. Infusion of 3ml of contrast medium. Pancreatogram of proximal portion of the main pancreatic duct becomes clearer.



Fig. 10. Roentgenogram obtained by infusion of 4ml of contrast medium. Contrast image at proximal portion of main pancreatic duct becomes still more sharp and clear. Periphery of pancreas is also sharply contrasted.

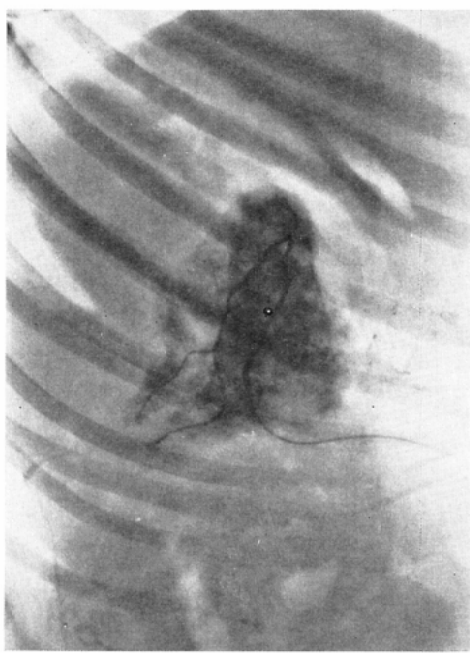


Fig. 11. Infusion of 5ml of contrast medium. parenchymal image is clearly observed at all regions of pancreas.

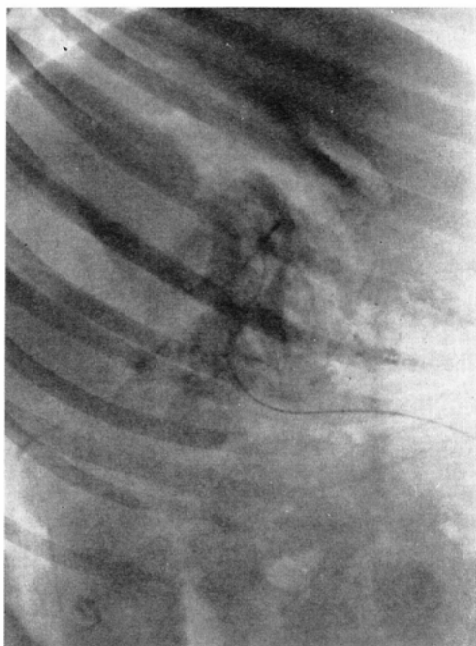


Fig. 12. Roentgenogram at 3 min. after the end of infusion of 5ml of contrast medium. The shade of pancreas has become remarkably pale.

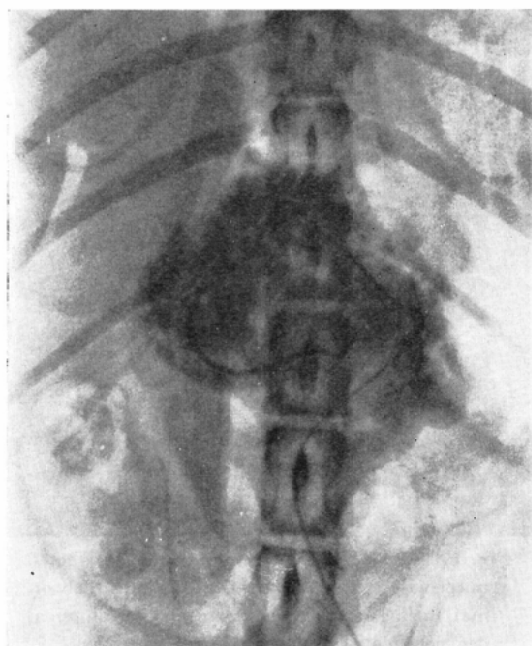


Fig. 13. Frontal view of pancreatogram 3ml of newly devised contrast media containing 10 % HCO-50 has been infused for 3 min.

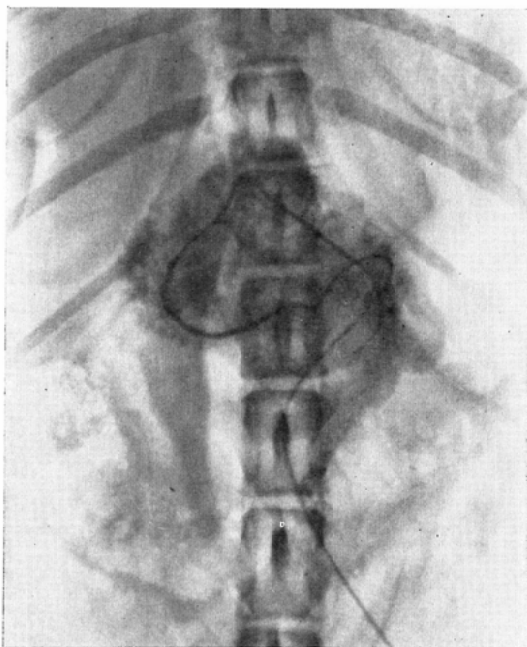


Fig. 14. Roentgenogram obtained by infusion of 5ml of contrast medium containing 10 % HCO-50. All regions of pancreas are stained in dark shade.

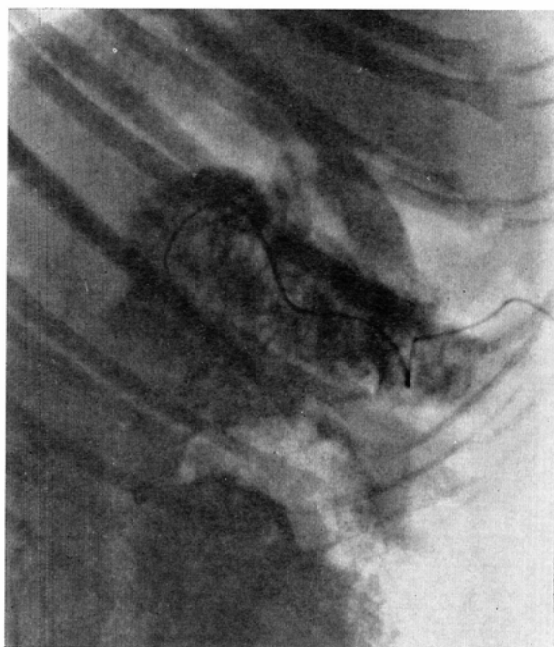


Fig. 15. Lateral view of pancreatogram immediately after infusion of 5ml of contrast medium. Image of pancreas becomes irregular and linear images running right angle to main pancreatic duct are observed.

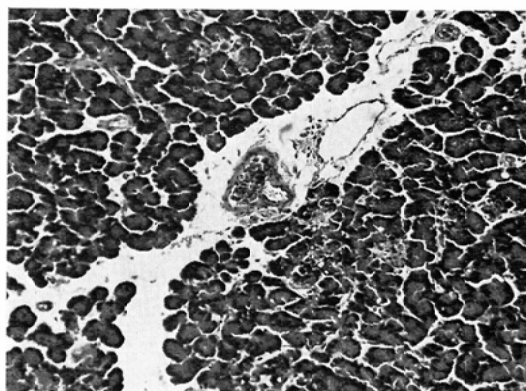


Fig. 16. Histological image of pancreas extracted immediately after contrasting ($\times 40$). No. abnormal findings except medium degree of dropsical degeneration between cells.

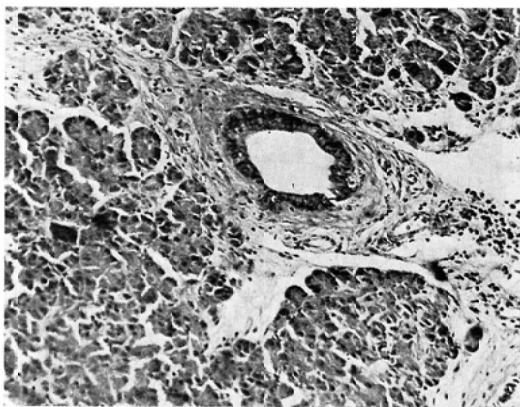


Fig. 17. Histological image of pancreas of the dog which lived for 37 days after application of pancreatic visualization ($\times 40$). Dropsical degeneration and light chronic inflammation of lobules were observed but fibrosis and necrosis were not found.

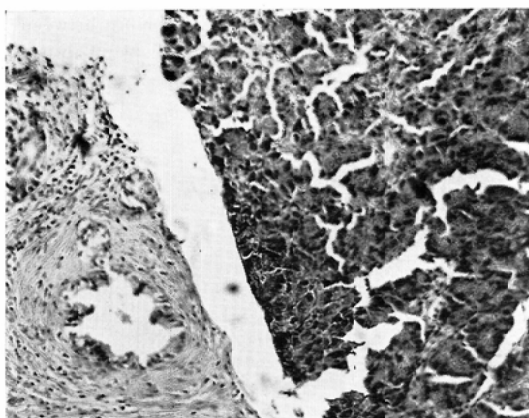


Fig. 18. Histological image of pancreas of the dog which lived 90 days after application of pancreatic visualization ($\times 40$). Dropsical degeneration between lobules is observed but inflammation, fibrosis and necrosis were not found and island of Langerhans was also normal.

剤注入速度 1 ml/min である。

造影剤注入量 2 ml の時期では、ほぼその中央で急激に屈曲している主膵管の走向及び一部分枝の状態が良く観察される。膵実質像は挿管部近傍で比較的濃厚陰影として見られるが、膵尾部では膵管像のみである (Fig. 8)。

注入造影剤量が 3 ml になると、主膵管近位部の膵実質像は一層明瞭となり、実験症例 1 と異なり、acinal filling によると思われる斑状影は殆ど見られない (Fig. 9)。

更に造影剤量が 4 ml になると主膵管近位部の膵実質像は、ますます濃厚度を加え、膵の辺縁も明瞭となり、主膵管屈曲部より末梢の膵実質像も、びまん性の辺縁鋭な像として認められる (Fig. 10)。

造影剤 5 ml 注入時の X 線像では、膵全域の実質像は一層明瞭である (Fig. 11)。

造影剤注入終了 3 分後の X 線像では、膵の陰影は著しく淡くなっており、造影剤の排出が速かであることを示している (Fig. 12)。

c. 実験例 3

HCO-50 濃度を 10% とした造影剤を使用し、造影剤注入速度 1 ml/min での造影経過をみると、造影剤 3 ml 注入時の X 線像では、主膵管は末梢

まで十分造影されているが、膵管分枝は明確でなく、膵実質がほぼびまん性に造影され (Fig. 13)。造影剤を 5 ml まで注入すると、膵実質像は全域にわたって一層濃染してくる (Fig. 14)。

造影剤を 5 ml 注入後、注入を中止し直ちに側面にして撮影した X 線像では、主膵管に対して直角方向に走る線状影が認められる (Fig. 15)。

3. 組織学的検討

a. 膵組織

造影直後の摘出膵組織 4 例の検討では、細胞間の浮腫性変化が中等度にみられる他、特に異常所見はなかつた (Fig. 16)。

造影後 37 日間生存させた実験犬の摘出膵では、小葉間の浮腫性変化と軽度の慢性炎症像が見られるが、線維化及び壊死等は、認められなかつた (Fig. 17)。

更に造影実施後 90 日間の長期生存犬例の膵では、小葉間に浮腫性の変化はあるが、慢性炎症像及び線維化、壊死は認めず、外分泌細胞並びにラ氏島も正常であつた。 (Fig. 18)。

b. 肝、腎及び脾組織

造影施行後 1 カ月、3 カ月、6 カ月の生存犬の肝及び腎を夫々摘出し検討した結果、肝及び腎には造影剤による中毒性変化は、全く見られなかつた。即ち、肝細胞索の乱れや細胞の変性及び壊死はなく、腎においても尿管の変化は認められなかつた。又脾組織も著変なく、特に喰食細胞の増生はなかつた。

IV 考 案

1951 年 Doubilet⁽⁴⁾⁽⁵⁾ が operative pancreatography を報告して以来、この方法は膵疾患の新しい形態学的診断法として注目されたが、手術操作を必要とする手技上の制約があり、ルーチン検査法となり得なかつた。その後 1965 年に Ravinov⁽¹⁹⁾ が、レ線透視下で cannule を経口的に十二指腸乳頭口に挿入し、逆行性胆管造影を行なつたが、8 例中 1 例の成功を見たにすぎず、確実な方法ではなかつた。しかるに 1968 年 Mc Cune⁽⁹⁾ が内視鏡的膵管造影法を報告するに及び、この方法は、膵疾患診断の有用な検査法として今日広く用いられ

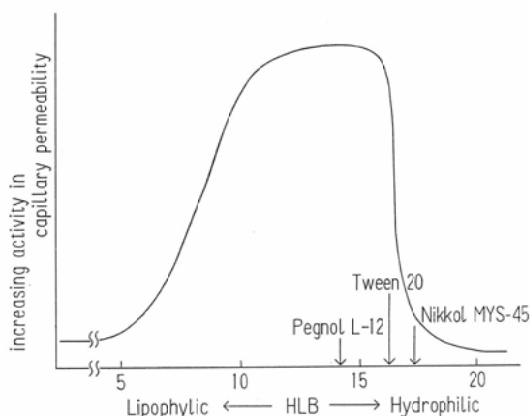
ようになった。しかしその診断的有用性が認められる一方、膵管造影で見られる膵管の狭窄、閉塞、壁硬化像は膵癌及び慢性膵炎の両者に共に見られる主要所見であるため膵管造影のみでは膵癌と慢性膵炎との鑑別が困難な場合があり、又膵実質及び間質の病変に関しては更に診断が困難で、本検査法の有用性の限界がみられ、膵実質造影法の開発が期待されるゆえんであった。

著者は、内視鏡的膵管造影法を用い膵実質造影像を得るには、膵管内へ注入した造影剤が膵管より膵実質へ速やかに透過することによつて可能となるものと考え、透過性亢進因子として非イオン性界面活性剤を添加した新しい性状を持つ造影剤を試作した。

この非イオン性界面活性剤は、毛細血管壁に対してその透過性を亢進する作用があり、その mechanism に関しては M. Suzuki 等⁷⁾が、壁性因子である lipid に対する浸透、ぬれ、洗浄、可溶化といった界面活性作用が一義的であり、界面活性剤のもつ組織ヒスタミン遊離作用は、二義的であると述べている。又、非イオン性界面活性剤の透過性亢進作用はその HLB (hydrophilic lipophilic balance) 値に関係があり、この HLB 値の上昇とともに透過性亢進作用が増加し中間値附近で最高に達し、更に高値になると反対に急激に低下する (Table 2)。本造影剤に使用した HCO-50 の HLB 値は13.5であり透過性亢進作用が強く、従つて著者が意図した膵実質造影の機序に適した界面活性剤といえる。

一方 Konock and Thompson⁶⁾によれば膵管上皮は Alcian blue 陽性、PAS 陰性のムチン顆粒を含み膵管上皮は、その分泌物と考えられる粘液の被覆層でおおわれていて、その被覆層が膵管と膵実質との間で protective barrier として働き、この粘液特質は、その染色態度より酸性ムコ多糖類で構成されていると考えられる。又末梢血管の透過性に関する最近の知見では、血管壁透過には血管の壁因子、ことに酸性粘液多糖類の持つ意義が指摘され、特にその粘稠度の低下に伴う内皮間結合力の減退が重要な因子の一つとされてい

Table 2. Pattern which shows relationship between the increasing activity in capillary permeability and HLB of nonionic surfactants. (M. Suzuki et al.)



る。

従つて、これらの諸因子を考慮して、本造影法の造影機序を考察すると、膵管上皮の protective barrier である酸性ムコ多糖類に界面活性剤が作用し、その粘稠度の低下により barrier 機能の低下を招き、造影剤が膵管より間質に漏出する結果、膵実質造影像が得られるものと考えられる。

又、造影剤の膵管よりの透過に関するもう一つの重要な因子としては、造影剤の注入速度、即ち注入圧がある。成犬に於ては、膵管圧を50cmH₂O以上に上昇させると、リンゲル液中に入れたバテントブルー色素は血液より早期に胸管リンパ液中出现すると共に、膵被膜下に漏出することが知られており²⁾、又 Pirola¹⁸⁾は、膵管内へ注入した india ink が膵の正常分泌圧のもとでも間質へ逸脱すると述べている。

又、間質へ逸脱した注入物質の排出に関して、Anderson¹⁾は膵管内へ注入した india ink は、膵管の損傷をおこすことなく periacinal space に出、そこからリンパ系を経て運び去られると述べており、又、Waldron²⁰⁾は膵管内へ Sodium diatrizoate を注入すると早期に pyelogram が得られることから、水溶性造影剤は duct interstitial venous pathway を経て腎より排出されると述べている。

本造影法において、造影剤注入速度が 0.2ml/min では造影不良例は約50%にみられ、至適注入速度としては 0.5ml/min 以上を要したが、このことは脾間質より造影剤の排出が速かであるため、良好な脾造影像を得るには、脾より排出される造影剤量に漸次重複されるに足る十分な量を短時間内に注入し、造影剤を脾に pool する必要がある。この注入速度は、1 ml/min が至適であった。

副作用に関する問題は次の2点に要約できる。即ち1) 脾管上皮の protective barrier の障害により、脾管内容の脾管外への逸脱に起因する脾炎発生の可能性と、2) 造影剤及び界面活性剤の局所作用による脾組織障害の可能性である。

protective barrier の障害に関しては、水本等¹⁵⁾の報告によれば、ムコ多糖類を分解する hyaluronidase を家兎の脾管に注入したところ、生理的食塩水を注入した対照群と差異がなく、組織障害は殆どない。又、非イオン性界面活性剤の局所作用については、各種 polyoxyethylene oxide 系活性剤を家兎に筋注した美間ら¹⁴⁾の報告があり、HCO系界面活性剤では局所作用がなく、Tween系界面活性剤に比して臨床用注射薬に用いるのに好適であると述べている。水溶性造影剤についても前記の如く Waldron²⁰⁾ は Sodium diatrizoate は犬の脾管に注入すると、造影剤は速やかに尿路系に排出されるため、特に組織障害をみないと報告している。本実験に於ても、造影後の組織学的検索の結果、脾組織に特記すべき所見がなく、その他の肝、腎、脾等の主要臓器にも著変を見なかつたことより、試作造影剤の副作用としては、懸念される問題点は殆どなく、本法の臨床応用への可能性は高いと考えられる。しかし、各種脾疾患における副作用の有無に関しては、実験による観察だけでは不十分であり今後の臨床検討が必要である。

本造影法の診断的意義に関しては、本法によつて脾実質が造影されること及び、正常脾では造影によつて脾容積が増大し、又、造影像の消失経過が観察できること等から

1) 脾癌と慢性脾炎との鑑別、2) 脾癌進展範囲の推定、3) 慢性脾炎の診断、4) adenoma, acinar cell adenocarcinoma, islet cell tumor. 5) 非上皮性腫瘍、及び転移性脾腫瘍の診断の可能性が期待される。

V 結 語

1) 脾管内に試作造影剤を逆行性に持続注入し、脾実質の明確な全域造影像を得た。

2) 新造影剤は Meglumine Iodamide に非イオン性界面活性剤 HCO-50 を添加し試作したもので HCO-50 濃度は5~10%、注入速度は1 ml/min. 注入量は3~5 ml が至適であつた。

3) 造影機序は、新造影剤に含まれる界面活性剤により、脾管上皮の protective barrier の変化を来とし、脾管内に注入した造影剤が脾管より脾実質に漏出する結果、脾造影像が得られると考えられる。

4) 新造影剤は脾よりの排出が速かで、リンパ系、血管系を経て尿路系に移行し、造影施行後の脾及び肝、腎、脾等の諸臓器には病理組織学的に憂慮すべき障害を見なかつた。

謝辞、稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた榎林和之教授に深甚なる謝意を表します。又本研究に対し多大なる御援助、御指導を賜つた西峰康雄助教授、窪田彬博士、教室造影グループの諸先生、及び教室員各位の御協力に深く感謝致します。

(本研究の要旨は第32回、日本医学放射線学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Anderson, M.C. and Schiller, W.R.: Micro-circulatory dynamics in the normal and inflamed pancreas. *Amer. J. Surg.*, 115 (1968) 118—127.
- 2) 青山進午他：脾臓病 (1970), 34—35, 医学書院。
- 3) Donald, A., Taylor, Kevin, L., Macken, AMERICO S. Fiole.: Angiographic visualization of the secretin-stimulated pancreas., *Radiol.* 87 (1966), 525—526.
- 4) Doubilet, H. and Mulholl, J.H.: Intubation of the pancreatic duct in the human, *Proc. Soc. Exper. Biol & Med.*, 76 (1951) 113—114.
- 5) Doubilet, H., Poppel, M. and Mulholl, J.H.: Pancreatography *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 8

- (1959) 829.
- 6) Konok, G.P. and A.G. Thompson: Pancreatic ductal mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis: *Am. J. Surg.* 117 (1969) 18—23.
 - 7) Mamoru Suzuki, Katsuhiro Motoyoshi, Hiro-suke Arai and Hisao Horikawa: Mechanism of the increased capillary permeability induced by nonionic surfactants injected intracutaneously in rabbits. *Jap. J. Pharmacol.* 17 (1967), 525—537.
 - 8) 末梢循環研究会編: 末梢循環とその病態生理 (1967), 159—161, 東京大学出版会.
 - 9) McCune, W.S., Shorb, P.E. and Moscovitz, H.: Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: A preliminary report, *Ann. Surg.*, 167 (1968) 752—756.
 - 10) 西峰康雄, 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.
 - 11) Kisseler, B., Leistner, G.H. and Barth, E.: Zur Darstellung des Pankreas in röntgen Bild.: *Fortshr. Röntgenol.*, 100 (1964) 309—318.
 - 12) Kisseler, B., Leistner, G.H. and Barth, E.: A new method for the roentgenologic opacification of the pancreas.: *Radiol.*, 83 (1964) 6—11.
 - 13) Meschan, M.D., James, L. Quinn, Richard, L. Witcofski and Thomas, A., Hosick: The utilization of radioactive zinc and manganese in an effort to visualize the pancreas. *Radiology*, 73 (1959), 62—70.
 - 14) 美馬博之, 矢敷孝司, 中谷弘美, 新谷 茂, 臼居敏仁: 製薬学的研究 (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) 水本竜二, 倉塚 均, 吉良勝正, 本庄一夫: 急性膵炎の発生と膵管上皮の変化, 特に protective barrier について, 日消誌, 68 (1971), 27—36.
 - 16) 大井 至: Fiberduodenoscope (FDS-Lb) による内視鏡的膵管造影, 日消誌, 66 (1969), 880—883.
 - 17) Peskin, G.W. and Johnson, C.: Pancreatic visualization.: *Am. J. Med. Science*, 249 (1965), 223—229.
 - 18) Pilola, R.C. and A.E. Davis: Effect of pressure on the integrity of the duct-acinar system of the pancreas. *Gut*. 11 (1970), 69—73.
 - 19) Ravinov, L.R. and Simon, M.: Peroral cannulation of the ampulla of Vater for direct cholangiography and pancreatography. *Radiol.* 85 (1965) 693—697.
 - 20) Robert, L. Waldron, II.: Reflux pancreatography: evaluation of contrast agents for studying pancreas: *Am. J. Roentgenol.*, 104 (1968) 632—640.
 - 21) Shapiro, R.: Experimental opacification of the pancreas.: *Radiol.*, 69 (1957), 690—692.
 - 22) 高木国夫, 池田靖洋, 中川安房, 坂口信昭, 高橋 孝, 熊倉賢二, 丸山雅一, 染矢内記, 中野浩, 高田亮, 竹腰隆男, 金孟和: 十二指腸ファイバースコープの研究—第3報: 逆行性膵管および総胆管造影—胃と腸, 5 (1970), 103—111.
 - 23) 高島 力, 力丸茂穂, 木戸哲也, 山本 進: 膵実質造影について, 臨床放射線, 12 (1967), 357—370.
 - 24) 田坂 皓, 竹内尚聡: 膵の動脈造影, 日消誌, 61 (1964), 952.
 - 25) Thomas, T. White, D.F. Magee: Attempted opacification of the pancreas with the use of iodinated dyes, *Radiol.* 72 (1956), 238—241.