



Title	硫酸バリウム造影剤の基礎的研究 1)現在市販されている硫酸バリウム製剤の物理化学的性状の検討 2)新造影剤の開発について
Author(s)	唐沢, 信安
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1970, 30(3), p. 237-257
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20487">https://hdl.handle.net/11094/20487</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

特別掲載

## 硫酸バリウム造影剤の基礎的研究

- 1) 現在市販されている硫酸バリウム製剤の物理化学的性状の検討
- 2) 新造影剤の開発について

日本医科大学放射線医学教室（指導：斎藤達雄教授）

日本医科大学放射線医学教室

研究生 唐沢信安

(昭和45年5月1日受付)

A fundamental chemicophysical and radiographic study of the Barium Sulfate contrast media for G.I. examination

- 1) A chemicophysical evaluation of the conventionally available Barium Sulfates
- 2) An attempt to incorporate improved contrast media

By

Nobuyasu Karasawa

Department of Radiology, Nippon Medical School, Tokyo

(Director: Prof. Tatu Saito)

Department of Radiology, Nippon Medical School, Tokyo

The exact demonstration of the fine morbid changes of the gastric mucosa is one of the utmost important factors for early detection of cancers radiographically. However, certain limitations are encountered in the barium sulfates currently available in view of the high viscosity in the hyperacidic gastric juice, while they are low viscous in water. We have made a critical evaluation of the physical properties of the barium sulfates in this study.

The study consisted of electron microscopic observation, measurement of electro-kinetic potential and investigation of interrelation of sizes of particles and dispersion.

The electron micrographs of various compound will be demonstrated.

The surface electro-kinetic potential of the barium particles is disclosed to be -23 mV. Additive agents of better quality are organic acid compounds and polyphosphates. Further it is disclosed that the strong acidic cation exchange resins are usable as additive agents in extremely hyperacidic state.

It is revealed that the aforementioned organic compounds, polyphosphates are obviously inhibited to dissociate in very hyperacidic stomach, while no alteration of the physical properties are encountered in the cation exchange resins in any pH conditions of stomach.

### 目 次

第一章 緒言

第二章 実験材料ならびに方法

第一項 現在市販されている硫酸バリウム製剤の物

理化学的性状の検討。

a) 硫酸バリウム造影剤の粒子性の電子顕微鏡的  
観察（粒子の大きさ、溶液のpHと粒子の集合  
性、粒子の均一性、コーティングの有無、添

加物の影響)

- b) 胃壁に対する付着性の電子顕微鏡的観察
- c) 硫酸バリウム製剤の有機添加剤の測定(示差熱分析装置による)
- d) 硫酸バリウム粒子の表面電位測定。
- e) 硫酸バリウムの付着度とpHとの関係(ゼラチンを塗布した濾紙による)
- f) 硫酸バリウムのpHと粘度変化(B型回転粘度計による)

#### 第二項 新造影剤の開発について

##### (A) 鉄フェライト造影剤

- a) 体外から移動制御可能な造影剤: 鉄フェライトについて
- b) 鉄フェライトの胃壁に対する親和性
- c) 鉄フェライトと添加物及びそのpHと粘度変化
- d) 添加物の量とpHとの関係
- e) 各種フェライトと硫酸バリウム造影剤とのX線学的造影能の比較

##### (B) 鉄コーティング硫酸バリウム造影剤

- a) 鉄コーティング硫酸バリウムの電子顕微鏡写真
- b) 鉄コーティング造影剤と添加物及びそのpHと粘度変化について
- c) 鉄コーティング造影剤の造影能
- d) 添加物の至適量
- e) 胃壁に対する親和性の顕微鏡的観察
- f) 鉄コーティング造影剤による実験的胃造影

#### 第三章 実験結果

#### 第四章 考 指

#### 第五章 総括および結論

#### 文 献

### 第一章 緒 言

日本人に発生する癌の大きな特徴の一つは、上皮性悪性腫瘍のうち胃癌が最も発生頻度が高いことであり、かつこれが現在臨床医学上最も重大な問題でもあることは今さら言うまでもないことがある。

X線学的診断法が胃癌の発見、診断に極めて重要な方法になつてすでに久しいこともまた言うまでもないことであるが、最近に至つて消化管に対する内視鏡学的、細胞学的検索法の著しい発展に

よつて、いわゆる早期胃癌に対する臨床病理学的知見は極めて著しい飛躍をとげるとともに、X線診断法も従来の疎大あらけずりな所見をもつてしては、この新しい飛躍に応ずることが不可能となり、胃粘膜表面上に起こつた肉眼病理的変化、すなわち、いわゆる微細病変を細大もらさず表現すべきことがきびしく要求されるようになつた。ところで、この胃X線造影の造影剤たる硫酸バリウム製剤は、周知の如く Krause (1913)<sup>49</sup>により実用化されて以来、胃造影剤の主流として、他の物質にとつてかわられることなく続いているものである。最近、吉田 (1963)<sup>49</sup>、Brown (1963)<sup>50</sup>らにより粒子の界面化学的立場より、個々の粒子の大きさ、表面電位、pHとの関係、添加物の性質などの諸問題に対し、新しい知見が加えられ、今後の硫酸バリウムのあり方についての一つの指針が述べられたのであるが、現在の硫酸バリウムは上述の如き、厳しい要求に充分に応えられるものであろうか。残念ながら否と云わざるを得ない。すなわち、硫酸バリウムの胃壁に対する親和性を改良し、強酸中における粘度変化を防止して、微細病変の造影能を向上させるために、根本的に個々の粒子の物理化学的性状を解明する必要など多くの問題が残されているのである。しかしこのように硫酸バリウムの基礎的な知見に向つての研究は極めて少ない。

そのため市販の硫酸バリウム製剤は、日常極めて頻回に臨床的使用を受けているにもかかわらず、多くの欠点を有していると思われる所以である。

著者はまず、電子顕微鏡により個々の硫酸バリウムの粒子性を観察して、粒子の表面電位を測定し、現在市販の硫酸バリウム製剤の添加剤を解明して、新しい耐酸性の添加物を開発し、胃壁に親和性を高めるよう硫酸バリウム粒子の表面のコーティングを行ない、さらに又体外より胃造影剤の移動の制御可能性、および胃壁に対する特に強い親和性についても検討を加えるなど一連の研究を行なつて上記の諸問題に対する出来る限りの根本的な究明を試みいくつかの知見を得たので、以下

に述べる。

## 第二章 実験材料ならびに方法

(本研究において行なつた一連の実験につき、その実験材料および方法を行なつた順序にしたがつてここに一括してみると以下の如くである)。

## 第一項：現在市販されている硫酸バリウム製剤の物理化学的性状の検討

a) 硫酸バリウム造影剤の粒子性の電子顕微鏡的観察（粒子の大きさ、溶液のpHと粒子の集合性、粒子の均一性、コーティングの有無、添加剤の影響）

所定の処方に従つて常水にて硫酸バリウム造影剤を溶解し(1:1)・さらに10倍に稀釈し、これをマイクログリット・メッシュの上にマイクロピペットにて吸い上げ、無染色でカーボン蒸着を行なつた後、日立11U-B型電子顕微鏡により加速電圧75~100kVにて観察した。又pH1・pH2・pH5に塩酸で溶液を調整し、溶液中の粒子の酸度に対する集合性を市販の硫酸バリウム製剤5種類と、局方硫酸バリウムとで比較検討した。又粒子の大きさ、均一性、コーティングの有無、添加剤の影響についても比較検討を加えた。(倍率12,000倍)(写真1~6)

#### b) 胃壁に対する付着性の電子顕微鏡的観察

剥出胃粘膜に硫酸バリウム剤溶液を、すみやかに用手的に塗布し、10%中性ホルマリンに1時間固定し、その後1時間、1% Osmicacid 固定、系列アルコールにて脱水後、プロピレン・オキサイドにて置換・EPON-812 に包埋熱重合後、Porter-Blum MT-2型超薄ミクロトームにて超薄切片を作成・電子染色後・日立 11U-B 型電子顕微鏡にて加速電圧75kV にて観察した。

又その一部は 0.5~1.0μ の Semi-ultrathin section を作成、Methylene Blue にて単染色後、光学顕微鏡的に観察した。

特に硫酸バリウム製剤の胃壁との親和性の有無について観察した。(比較的短時間で硫酸バリウムの付着状態や胃壁の変化を余り起こさないで、しかも確実に脱勾埋出来る Lane の方法を用いた)

c) 硫酸バリウム 製剤 の 有機添加剤の測定.

(示差熱分析装置による)

3種の市販のレリーフ用粉末硫酸バリウム造影剤と局方硫酸バリウムを選び、示差熱分析装置(Fig. 9), Fig. 10) {(pt-pt Rh) (13.1) 白金—白金ロジウム 熱電対の電位差で温度を計り、有機添加物の加熱減量した重量および、分解温度を自動的に記録する装置。}の白金ルツボ中で 800°C迄加熱した。

そこで有機添加物および水分の蒸発減量による有機添加物の全体に対する重量比と、その蒸発減量時の温度と種類を自動的に記録し、現在市販中のレリーフ用バリウム製剤の純度を測定し分析した。

併せて常法に従い、試料を純水に分散し、デカントエイションにより水溶性塩等を除去し、グラスフィルター（4 G）に移して 1 N の HCl および 0.1 N の NaOH で洗浄し、さらに洗液が中性になるまで水洗し、150°Cで脱水し精洗して造影剤中に含まれる BaSO<sub>4</sub> の純度を求めた。

d) 硫酸バリウム粒子の表面電位 (Electrokinetic potential) 測定 (流動電位測定装置による).

一般に電解質中のコロイド粒子は帶電しており、固体の表面に固着した液層と、それに接する液体層の間に電位差がある。

すなわち電気的二重層があり、二重層間の電位差、すなわち表面電位を硫酸バリウムの粒子について次の方針で測定した。白金の多孔性の隔壁を用いて、両方から交互に水圧を加え、硫酸バリウムの両電極間の電圧を測定した。（圧力・液体の誘電率・電極間の電圧・液体の粘度より計算す）。

(流動電位測定装置 Migration potential meter : 実験化学講座 7 卷<sup>35)</sup> • 274 頁参照)

流动電位は一般に、次式1)によつて求めることが出来る。

すなわち、Helmholz, Smoluchowski の説によれば、移動する液体の量  $V$  は、隔壁の面積  $q$ 、隔壁と液体の界面でのジーター電位  $\xi$ 、加えられた電位勾配  $E$ 、ならびに誘電率  $D$  に正比例し、また液

体の粘度  $\eta$ , および電極間の距離  $l$  に反比例することが明らかにされた。Vの値と $\eta$ 電位の値は、液体中の電解質の存在により著しく影響される。

e) 硫酸バリウムの附着度とpHとの関係。(ゼラチンを塗布した濾紙による)。

- (1) 5%のゼラチン水溶液を作る。
- (2) 濾紙(東洋濾紙 No. 50 2×10)を上記水溶液に浸し風乾する。

(3) 各種pHにHClで調節した4種の市販硫酸バリウム製剤の水溶液中に上記の濾紙を10秒間浸し、風乾する。

(4) 濾紙に均一に造影剤の付着した部分をえらんで切りとり、白金ルツボで加熱して、濾紙は焼却し、付着した硫酸バリウムの重量分析を行なつた。Fig. 13)

f) 硫酸バリウムのpHと粘度変化。(B型回転粘度計による)

局方硫酸バリウムと4種の市販レリーフ用硫酸バリウム製剤とを、あらかじめ塩酸にてpH 1~7迄調整した液で(1:1)の溶液とし、その粘度変化をB型回転粘度計で測定した。

## 第二項：新造影剤の開発について

### (A) 鉄フェライト造影剤

a) 体外よりの移動・制御可能な造影剤：鉄 Ferrite について。

一般にフェライト(Ferrite)<sup>19)45)</sup>と呼ばれる磁性材料は  $MO \cdot Fe_2O_3$  で示す一般式をもち、Mは2価の金属酸化物(例えば酸化第一鉄、酸化マンガン、酸化銅等であり)Fig. 14) 強磁性体であるので磁石を近づける磁束密度は急速に上昇し、遠ざけると磁性を失う特性がある。(磁気履歴曲線 Hysteresis loop). Fig. 15)

この特性を利用して、体外より造影剤を必要な部位に積極的に移動せしめる目的で次の実験を行なつた。

まず鉄フェライトを常法により合成し、1μ内外の微粉未にし、クエン酸ソーダ1%, コンドロイチン硫酸ナトリウム3%添加、混濁液を調整し、猫の食道にゾンデを挿入し、フェライト(1:1)の混濁液を40ml注入し、胃粘膜レリーフ像

を得た。

さらに外部より簡単な磁石(1.500gauss)を腹部に接近させて、選択的に胃の局所をX線撮影し、後に体位の変換を行ない、硫酸バリウム造影剤と同様な写真を得た。Fig. 16)

さらに現在他の目的に使用されている各種フェライトについても同様の方法で実験した。

b) 鉄フェライトの胃壁に対する親和性。

猫の胃壁にそれぞれフェライト溶液と、硫酸バリウム造影剤とを塗布し、Laneの法で組織標本を造り比較検討した。Fig. 18)

c) 鉄フェライトと添加物、およびpHと粘度変化。

鉄フェライト30g・水39ml(あらかじめHClでpHを調節しておく) 添加物として(1)クエン酸ソーダ1%(2)高分子量リン酸ナトリウム0.3g,(3)コンドロイチン硫酸ナトリウム0.3gを加える。

B型回転粘度計を使用し、バリウム造影剤100W/V%とpHと粘度の関係を比較検討した。

d) 添加物の量とpHとの関係

鉄フェライト30g・水39mlにHClによりpHをあらかじめ調節した溶液に1)高分子量リン酸塩・2)クエン酸ソーダ・3)コンドロイチン硫酸ソーダにつき、それぞれ0.3g, 0.6g, 1.5gづつ加え、pH 1.0, pH 3.0, pH 5.0における粘度を測定し最適添加量とpHの関係を推定した。

e) 各種フェライトと硫酸バリウム造影剤とのX線学的造影能の比較

同一濃度とした硫酸バリウム製剤と各種フェライトをアクリル製陥没模型に入れ、X線の線量を同一条件にして撮影し、その造影能を比較検討した。

### (B) 鉄コーティング硫酸バリウム造影剤

a) 鉄コーティング硫酸バリウムの電子顕微鏡写真

0.5~1.5μの硫酸バリウム粒子に酸化鉄の微粒子0.03~0.07μを全量の1~2%コーティングして電子顕微鏡写真をとつた。

b) 鉄コーティング造影剤と添加物およびその

### pHと粘度変化について

従来からpH 1～2にて凝固しやすいことがわかつている添加物はさけ、

- 1) 強酸性陽イオン交換樹脂 (Dowex 50-8 : ダウケミカル社製) スチレンスルホン酸型樹脂 (200メッシュの粒子を0.8～1.0ミクロンの大きさに粉末にしたもの) を3%添加。
- 2) 弱酸に適するクエン酸ソーダ 1%添加。
- 3) 高分子量磷酸塩として、グレアム塩を1%添加。

以上三者を加えた局方硫酸バリウム製剤と、鉄コーティングをした硫酸バリウム製剤につきそのpHと粘度の関係、さらに局方硫酸バリウムおよび市販の硫酸バリウム製剤の粘度変化を比較検討した。

### c) 鉄コーティングの造影剤の造影能

1%の酸化鉄をコーティングした硫酸バリウム造影剤100gに50mlの水を加えたもの(高濃度・低粘性)と市販の硫酸バリウム製剤とを0.05cmの段差のある階段状に造れる四角形のアクリル樹脂製陥没模型に塗布し、同一撮影条件にてX線撮影して、その造影能を比較した(pH 2にHClで調節した)。Fig. 23), Fig. 24)

### d) 添加物の至適量

(各種強酸性陽イオン交換樹脂<sup>33)37)51)</sup>・CM C・クエン酸ソーダの添加剤としての至適量の実験)。

局方硫酸バリウム剤100gと、あらかじめHClでpHを調節した水100mlとの水溶液中に、各種の強酸性陽イオン交換樹脂 (Dowex 50-8・Dowex 50-4・Dowex 50-16・Amberlite CG 50)を0～10g添加し、充分混和後、B型回転粘度計で測定した。

又CMC、およびクエン酸ソーダについても同様に実験した。

### e) 胃壁に対する親和性の顕微鏡的観察

前記の如く、鉄フェライトが胃壁に静電的に親和性のある点より、酸化鉄でコーティングした硫酸バリウム製剤を胃炎・胃癌の人胃の表面に塗布し、Laneの方法にて脱包埋、市販の硫酸バリ

ウム製剤と付着性につき比較検討した。

f) 鉄コーティング造影剤による実験的胃造影 pH 1.5の高酸の犬の胃に、30mlの酸化鉄コーティング・バリウム造影剤を飲ませ、二重造影を試みた。

### 第三章 実験結果

(第二章において一括記述した実験によつて得られた結果を、その順序にしたがつて、同様に一括してみると次の如くである)。

#### 第一項 現在市販されている硫酸バリウム製剤の物理化学的性状の検討

a) 硫酸バリウム造影剤の粒子性の電子顕微鏡的観察。(粒子の大きさ・溶液のpHと粒子の集合性・粒子の均一性・コーティングの有無・添加物

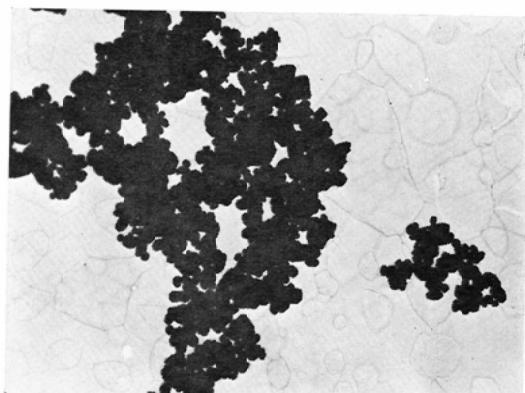


Fig. 1 J.P. Barium sulfate, pH. 2.0. ×12,000

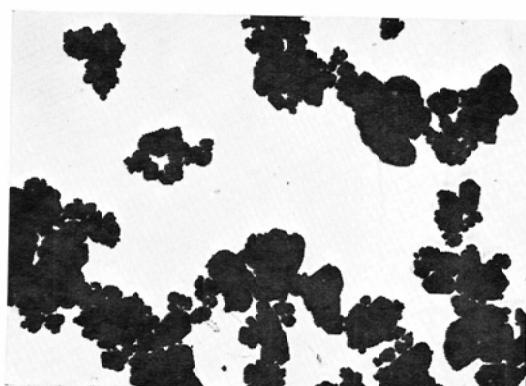


Fig. 2 Product A. Sizes of the particles measure 0.3μ to 2.0μ at pH 2.0. The particles are rather uniformly dispersed in this condition. ×12,000

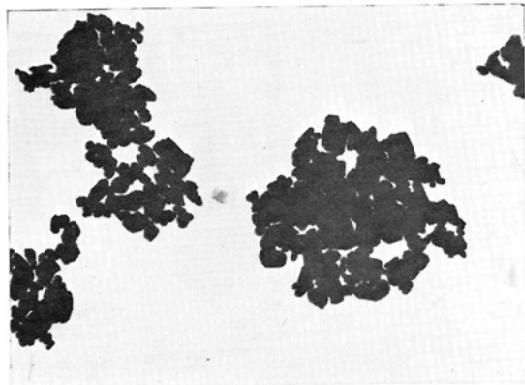


Fig. 3 Product B: The sizes of the particles measure 0.3 to  $1.0\mu$  in diameter. They tend to confluence each other at pH 2.0.  
×12,000

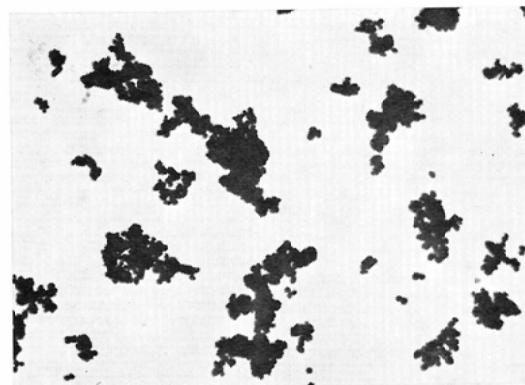


Fig. 4 Product C. The sizes of the particles measure 0.2 to  $0.5\mu$  in diameter at pH 2.0. The particles are well dispersed in pH 2.0.  
×12,000



Fig. 5 Product D. Electron micrograph of particles. Sizes measure 1.0 to  $4.0\mu$  at pH 5.0. The surface of each particle is covered with thin finely granular nodularities, measuring up to 0.03 to  $0.07\mu$   
×9,000

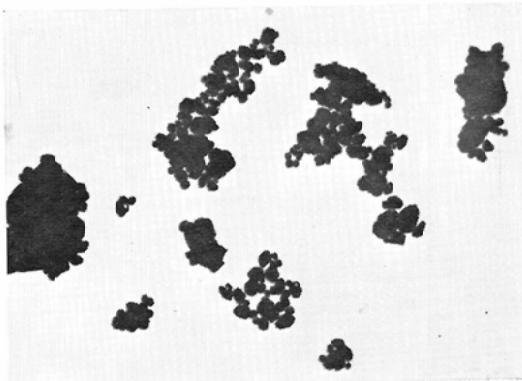


Fig. 6 Product E. Electron micrograph of particles. Sizes measure 0.3 to  $1.0\mu$  at pH 1.0. The particles are rather well dispersed. ×12,000

Table 1. Comparison of sizes of conventionally used barium sulfate products as studied with electron micron microscope

Property Product	Sizes of Particles	Dispersion in high acidic state	Uniformity of sizes	Coating	Weak acidic additives	Acid-resistant additives
J.B. Barium sulfate	0.3— 0.5	poor	rather uniform	—	—	—
Product A	0.3— 2.0	rather poor	not uniform	—	+	—
Product B	0.3— 1.0	rather poor	not uniform	—	+	—
Product C	0.2— 0.5	rather poor	uniform finely granular	—	+	—
Product D	1.0— 4.0	good	not uniform forms large particles	+	+	—
Product E	0.3— 1.0	good	not uniform	—	+	+

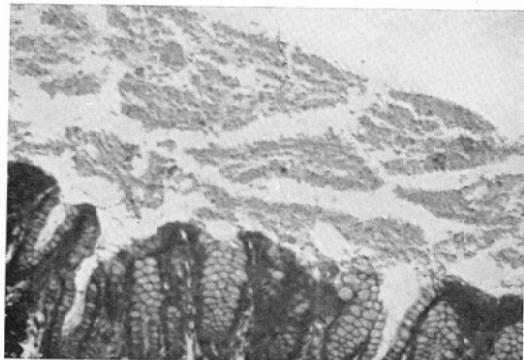


Fig. 7 Particles of barium sulfate on cat gastric mucosa at pH 2.5  $\times 400$  HE-stain Lané's method

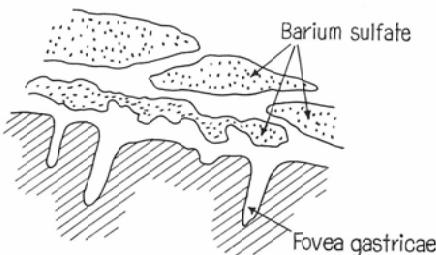


Fig. 8 Illustration of attaching pattern of barium sulfate to gastric mucosa Note aather poor penetration of barium sulfate particles into fovea gastricae

の影響)。

#### (小括)

1) 粒子の大きさ: 一般に  $1\text{ }\mu$  以下の大きさで、やや均一性の微粒子であるが、巨大な粒子 ( $3.0 \sim 4.0\text{ }\mu$ ) のD製品の様なものもある。粒子の均一性に各製品とも努力している。

2) pHと粒子の集合性: 一般に pH 1 ~ 2 の強酸中で分散性が悪く、集合像を見る (Fig. 3 参照)。集合する時は、大きい粒子を核にその周囲に集塊を作り凝集する。

局方硫酸バリウムは保護膠質が入っていないために、pHに関係なく分散性は不良である。

3) コーティング: D製品のように胃壁に親和性をもたせるため、 $0.03 \sim 0.07\text{ }\mu$  の粒子 {ポリビニールピロリドン (Polyvinyl pyrrolidone) (P.V.P) と思われる物質} を表面にコーティング

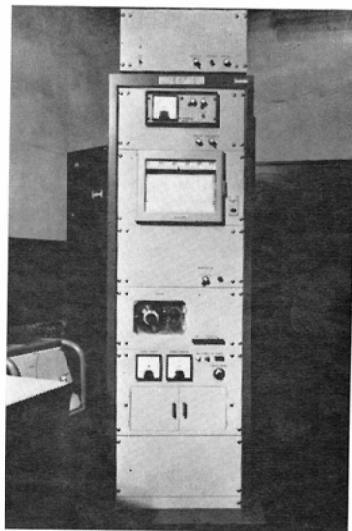


Fig. 9 Automatic recorder

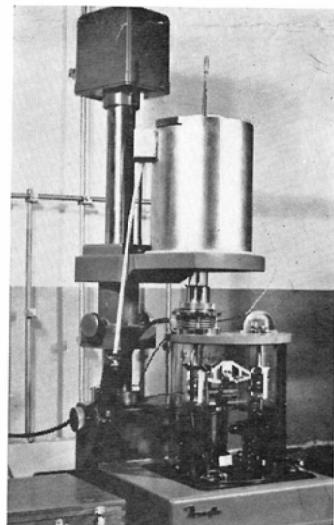


Fig. 10 Differential thermal analyzer

グしているものも見られる。 (Fig. 5 参照)

4) 添加物の影響: E製品のようにpHに関係なく比較的分散性の良いのは、強酸性および、弱酸性の両方に比較的安定な保護膠質 (例えばコンドロイチン硫酸ナトリウム Sodium Chondroitin Sulfate) が加えている。

b) 胃壁に対する付着性の電子顕微鏡的観察

#### (小括)

写真7の如く胃小窩 (Foveolae gastericae) に

Table 2. Measurement of purity of barium sulfate  
(Weight ratio and types of organic additives)

Product	Total Weightn (mg)	Decreased weight (mg) Organic Additives	Pure barium sulfate (%)	Additives	Evaporating temp. of organic additives
J.P. Barium sulfate	4551	Evaporation of water only	100	0	100°C (water)
Product A	4721	2	99.6	1	300°C
Product B	4452	8	98.2	2	① 330°C ② 420°C
Product C	4981	7	98.6	3	① 300°C ② 430°C ③ 530°C

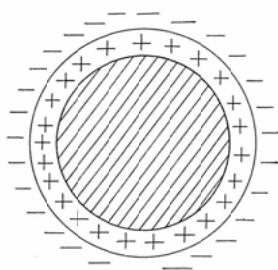


Fig. 11 Schematic presentation of electrical double layer of particle

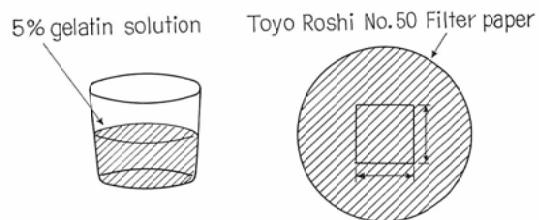


Fig. 13 Barium sulfate is weighed as follows.

In the first place, a filter paper is dipped in 5% gelatin solution and dried. Then the mid-portion of the dipped filter paper is cutting out and quantitative measurement has been achieved.

も1~2%に止めてある。

局方硫酸バリウムは100°Cで水分の蒸発を認める。他の硫酸バリウム製剤の有機添加物は、300°C~530°Cで蒸発する。

#### d) 硫酸バリウムの粒子の表面電位測定<sup>32)35)</sup>

流動電位測定装置によると硫酸バリウムの粒子はその表面電位が(-23mV)で負の荷電を有する。

#### (小括)

硫酸バリウムの表面電位は、負に荷電しているため、添加物も負に荷電している物(例えば、CMC、アルギン酸ナトリウムの如き物質)を加え、粒子の静電気的反発により、分散させ凝集を防ぐようにすべきである。然し硫酸バリウムの粒子も添加物も共に強酸中では表面電位を失い凝固しやすくなる。

#### e) 付着度とpHの関係

(ゼラチンを塗布した濾紙法による)。

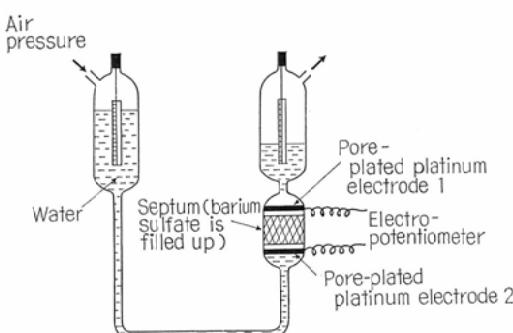


Fig. 12 Device for measuring flow potential with septum

は硫酸バリウムの粒子は入つて行かず、胃壁の表面に浮いた如く付着している様に、顕微鏡的に観察出来る。

すなわち、胃壁との親和性は充分でない。

c) 硫酸バリウム製剤の有機添加剤の測定(示差熱分析装置による)

#### (小括)

各種製品とも有機添加物は1~3種で、重量比

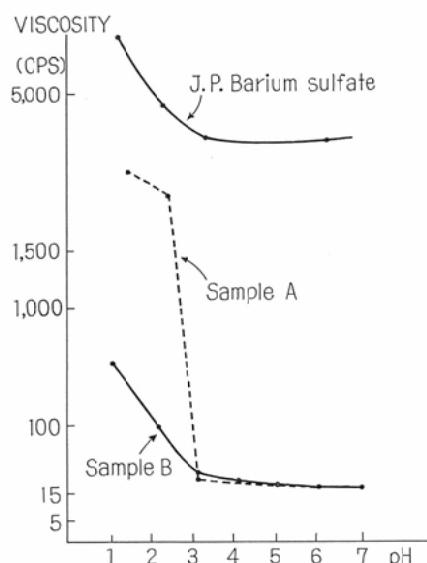
Table 3. Interaction of affinity and pH Product pH

Product \ pH	1	3	5	7
Product A	0.035	0.038	0.041	0.045
Product B	0.035	0.068	0.070	0.072
Product C	0.030	0.038	0.038	0.040
Product D	failed to check because of coagulated state	failed to check because of coagulated state		0.042
				0.045

\* Studied with filter papers which are coated with gelatin solution

Table 4 Changes of viscosity at various pH in three types of contrast media ( $\text{BaSO}_4$  1. g. in 100ml)

\* Studied with B-type rotary viscosimeter



(小括)

表3の如く粒子の大きいC製品(1.0~4.0  $\mu$ )は薄く、pHに関係なく一様に付着する。耐酸性に対して弱い保護膠質の入つているD製品はpH 1~3で凝固して検査不能である。

一般に弱酸で良く付着し、強酸中では付着性は弱まる。これは粒子性、添加物およびコーティングと関係がある。

f) pHと粘度変化(B型回転粘度計による)。

(小括)

1) 局方硫酸バリウムはpH 2~1で表面電位を

失い粘度を増す。

2) 市販の硫酸バリウム造影剤はpH 3~1の間で急激な粘度変化を示す。

## 第2項 新造影剤の開発について

### (A) 鉄 Ferrite 造影剤

a) 体外から移動制御可能な造影剤(鉄 Ferrite について)<sup>7)8)19)45)</sup>

(小括)

猫および犬において、外部より1,500ガウスの磁石で鉄 Ferrite 造影剤を目的部分に移行せしめることが出来た。

又磁石を遠ざけることにより、軟磁性材料の鉄 Ferrite は磁性を失い、体位の変換、透視台の傾斜により、普通の硫酸バリウム造影剤におけるがごとき、レリーフ像を得た。

b) 鉄フェライトの胃壁に対する親和性。

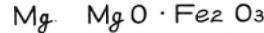
(小括)

胃底腺の表面に鉄フェライトの粒子が、静電磁

### Ferrite (磁性材料)



t-2価の金属酸化物



Spinel 尖晶石形の構造

その他 magneto-plumbite 形 garnet 形

Fig. 14 Chemical formula of ferrite and chemical constituents

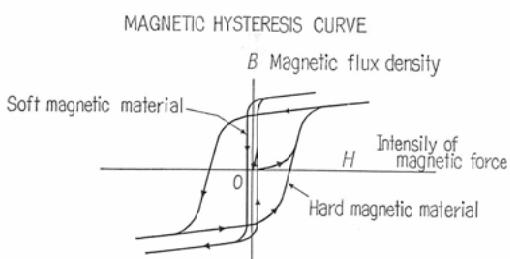


Fig. 15 Differences of magnetization between permanent magnets and soft magnetic materials



Fig. 16 Visualization of cat stomach mucosa with external control of 1,500 gauss magnetic field

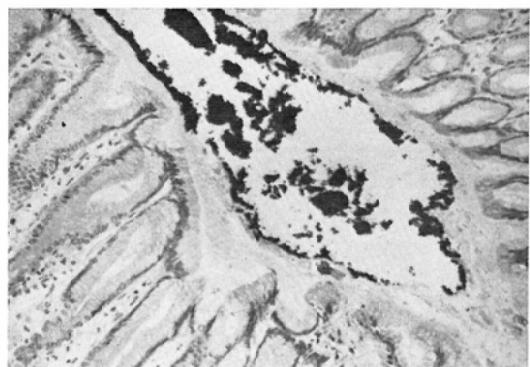


Fig. 18 Photograph shows affinity of ferrite to cat gastric wall

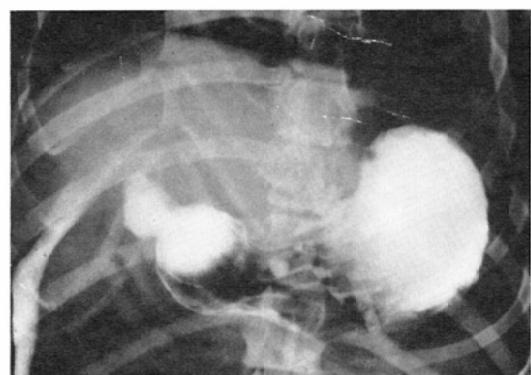


Fig. 17 Visualization of dog stomach mucosa with ferrite

Table 5. No change of viscosity is observed in pH 1-3 when chondroitin sulfate is added to ferrite. In this circumstance, good qualified contrast having low viscosity and easy fluidity are observed.

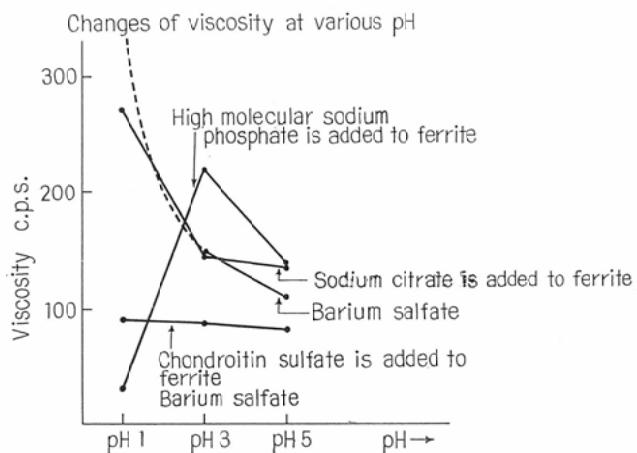


Table 6. Optimum dosage of additives in ferrite

A

High molecular sodium phosphate (g)	pH		
	1	3	5
0.3	3.0	220	139
0.6	116	150	121
1.5	162	255	149

Formula: Ferrite 30 gms

water 39 ml

Additive × gms

\* Studies with rotary viscosimeter (cps)

B

Sodium citrate (g)	pH		
	1	3	5
0.3	271.5	143.0	137.0
0.6	211.0	138.5	135.0
1.5	197.5	135.0	129.0

C

Chondroitin sulfate (g)	pH		
	1	3	5
0.3	87.0	86.5	83.0
0.6	109.5	116.0	102.5
1.5	128.5	174.0	184.0

Thus it is concluded that addition of 1% additives is most effective

的に付着している。

すなわち、鉄フェライトは従来の硫酸バリウムに比して、胃壁の表面に親和性が大きい特性を有する事を写真18は証明している。

c) 鉄フェライトの添加物および、そのpHと粘度変化

d) 添加物の量とpHの関係（単位 C.P.S.）

各1%の添加が最も有効である。

(小括)

{c) およびd)に対する小括}鉄フェライトに

コンドロイチン硫酸ナトリウム1%添加・高分子量磷酸塩（グレアム塩）1%添加により強酸中においても、粘度変化をしめさない低粘性の造影剤を得た。（表6参照）

表7—ⒶⒷⒸのごとく添加剤の至適量を実験した結果、コンドロイチン硫酸ナトリウム・グレアム塩、クエン酸ソーダとともに1添加が最も有効で

Fig. 19 Comparison of ray absorption of barium sulfate. (No. 1) and various ferrites (No. 2-6)

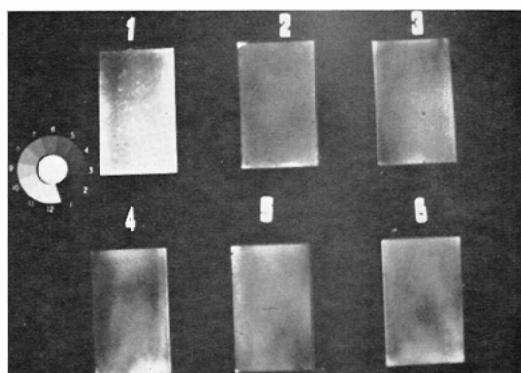
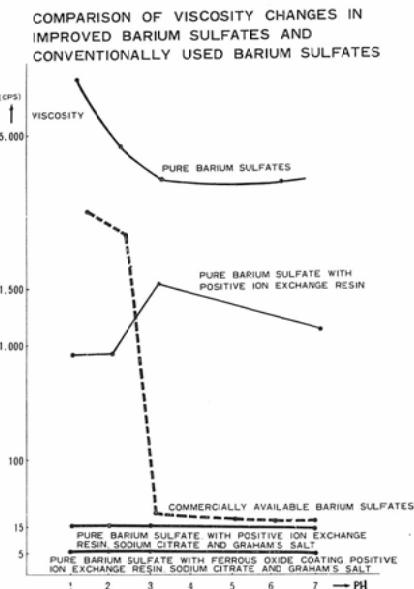


Table 7. An interaction between viscosity and pH in conventionally used barium sulfate and contrast media of ferrous coating.



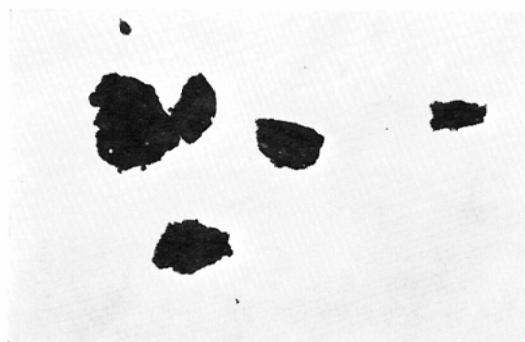


Fig. 20 Electron micrograph of barium sulfate with ferrous oxide coating

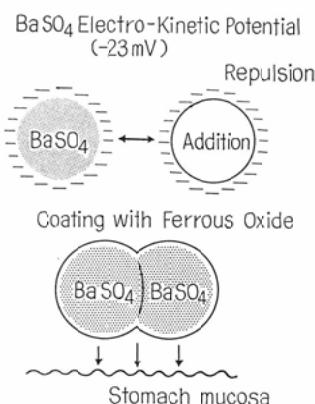


Fig. 21 Theoretical basis for dispersing action and coating mechanism of the newly developed additive

あつた。

e) 各種フェライトと硫酸バリウム造影剤とのX線学的造影の比較

(小括)

写真19のごとく、硫酸バリウム1と、各種フェライト2~6のX線吸収の比較において、原子番号の多い硫酸バリウムに比して、鉄フェライトその他他のフェライト剤は造影能において劣る。

f) 鉄コーティング造影剤と添加物およびそのpHと粘度変化について。

(B) 鉄コーティング硫酸バリウム造影剤

a) 鉄コーティング硫酸バリウムの電子顕微鏡写真

(小括)

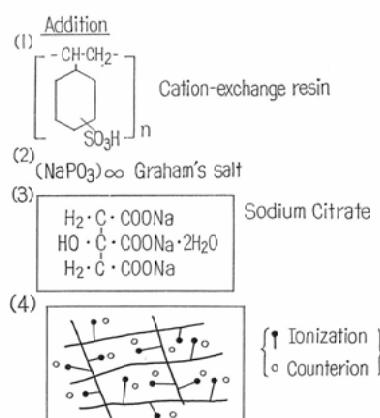
1) 局方硫酸バリウムに陽イオン交換樹脂2%加えると強酸中で粘度が下がる。

2) それにクエン酸ソーダおよびグレアム塩を1%添加するとpHに関係なく低粘性となり、流动性がよくなる。

3) 鉄コーティング硫酸バリウム造影剤に上記の添加物を加えると、さらに低粘性となる。

c) 鉄コーティング造影剤の造影能  
(小括)

従来の硫酸バリウム造影剤は、pH 2.0において0.05cmの階段を有する四角形のアクリル樹脂陥没



Cross linked high-molecular substance

Fig. 22 A new type of additive.

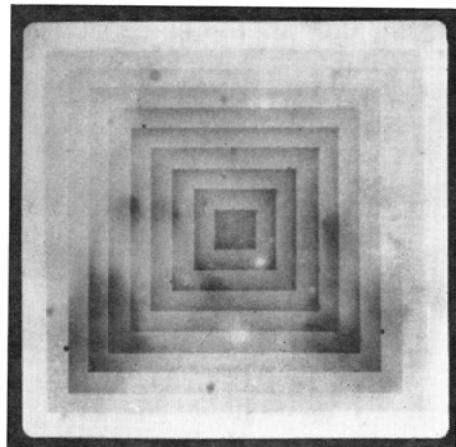


Fig. 23 Conventionally being used barium sulfate at pH 2

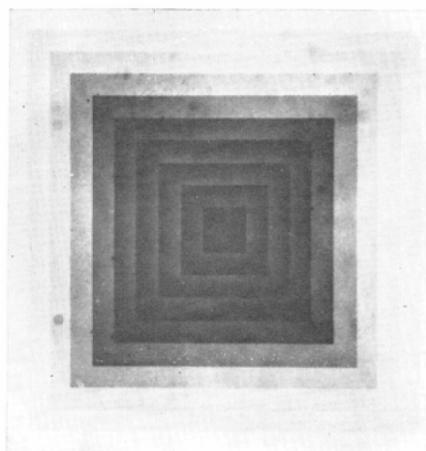


Fig. 24 Barium sulfate with ferrous oxide coating at pH 2

模型で、100 W/V %において、濃淡不均一・不鮮明な凝固像を示し、階段の差を充分描写するX線像を認めない。

それに比して、鉄コーティング硫酸バリウム剤

Table 8. The interaction between weight ratios of strong cation exchange resins at respective pH and viscosity change

(A) Dowe  $\times 50 \times 4$  (200—400 mesh)

Dowe $\times 50 \times 4$ (g)	pH			
	1.0	2.0	3.0	6.0
2.0	890	1260	590	580
ø 3.0	1550	139	840	620
4.0	186	1110	480	880

Formula: Barium sulfate 100 gms  
Water 100 ml  
Ion Exchange resin X gms

(B) Dowe  $\times 50 \times 2$  (200—400 mesh)

Dowe $\times 50 \times 2$ (g)	pH			
	1.0	2.0	3.0	6.0
2.0	2390	1390	2010	1080
ø 3.0	1510	1440	1690	1490
4.0	2150	1310	1030	1900

(C) Dowe  $\times 50 \times 16$  (200—400 mesh)

Dowe $\times 50 \times 16$ (g)	pH			
	1.0	2.0	3.0	6.0
ø 2.0	980	920	1510	1260
3.0	1400	1330	1120	950
4.0	1290	830	820	940

Table 9. Relation of viscosity change and optimum addition of CMC, sodium citrate at various pH change

(A)

CMC (g)	pH			
	1	2	3	7
0.5	18.5	22.7	31.0	32.2
ø 1.0	61	100	420	1090
2.5	92	180	640	2160

Formula: Barium sulfate with ferrous oxide coating 100 gms  
Water 100 ml  
CMC X g

\* Studied with rotary viscosimeter (cps)

(B)

Sodium citrate (g)	pH			
	1	2	3	7
0.5	6.7	6.0	5.3	4.2
ø 1.0	4.7	6.6	11.1	11.5
2.5	5.0	7.1	10.0	10.5

Formula: Barium sulfate with ferrous oxide coating 100 gms  
Water 100 gms  
Sodium citrate x gms

は、鮮明な濃度差を示し、充分階段の描写をしている。

#### d) 添加物の至適量

各種強酸性陽イオン交換樹脂・CMC・およびクエン酸ソーダにつき検討<sup>33)37)51)</sup>

(強酸性陽イオン交換樹脂のpHと至適添加量と



Fig. 25 Affinity of barium sulfate with ferrous oxide coating to human gastric mucosa, suffering from chronic gastritis ( $\times 400$ )

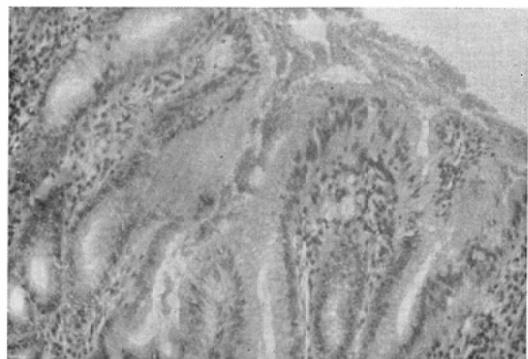


Fig. 28 Affinity of barium sulfate with ferrous oxide coating to intact human gastric mucosa ( $\times 400$ )

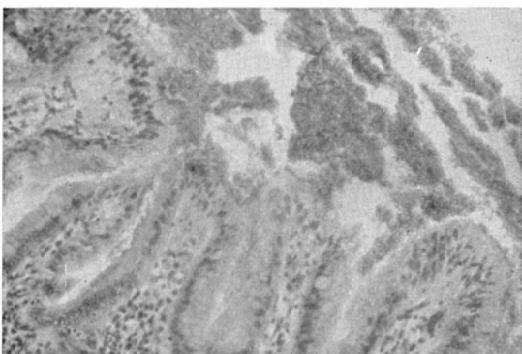


Fig. 26 Affinity of barium sulfate with ferrous oxide coating to human gastric mucosa, suffering from peptic ulcer ( $\times 400$ )

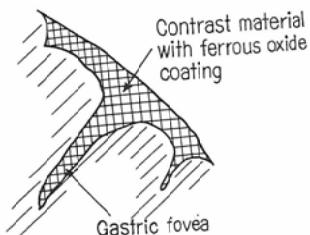


Fig. 29 Note close attachment of contrast material with ferrous oxide coating in gastric fovea

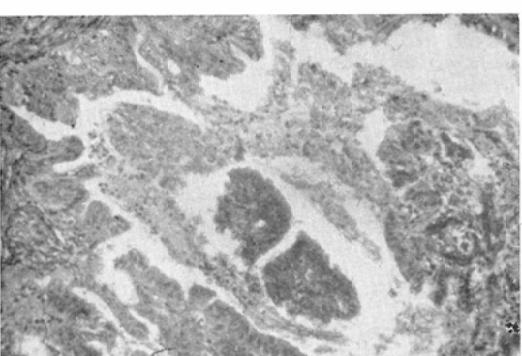


Fig. 27 Affinity of barium sulfate with ferrous oxide coating to human gastric mucosa, suffering from adenocarcinoma of the stomach ( $\times 400$ )



Fig. 30 X-ray photograph of dog stomach. Note visualization of rugae with newly improved contrast medium

## 粘度変化測定) (回転粘度計使用)

处方	BaSO <sub>4</sub> .....	100 g
	H <sub>2</sub> O.....	100ml
	強酸性陽イオン交換樹脂…	2 g～4 g

(小括)

1) 強酸性陽イオン交換樹脂の至適添加量は2～3%である。

2) クエン酸ソーダおよびCMCの至適添加量は1%である。

## e) 胃壁への親和性の顕微鏡的観察

(小括)

人胃の胃壁に対し付着性が良く、胃小窩まで造影剤が入っているのが認められる。

従来の硫酸バリウム造影剤に比して、胃壁に親和性が大きい特性を示している。

## f) 鉄コーティング造影剤による実験的造影

(小括)

高酸中でも鮮明な胃のX線像を犬の胃で撮影し得た。

## 第四章 考 按

硫酸バリウム造影剤のあり方については、従来青山<sup>1)</sup>、吉田<sup>4)</sup>・片山等によつて経験的に、種々の意見が述べられて來た。すなわち、

- 1) 単位体積中になるべく多くの硫酸バリウムを含有すること。
- 2) 硫酸バリウム溶液の粘度が、なるべく低いこと。
- 3) 胃壁に対して、付着性に富んでいること。
- 4) 薄層に硫酸バリウムが付着した場合、均等に付着すること。
- 5) 胃酸と混在した場合、凝固しないこと。
- 6) なるべく沈澱しないこと。
- 7) 胃内で発泡しないこと。
- 8) 硫酸バリウムの粒子は、1 μ内外であれば、それよりも小さくても余り意味がないこと。
- 9) 高価でないことなどである。

以上のごとき諸性質は總て、経験的な実験をしてゐる。そこで著者はこの諸性質について高分子化学的立場より、粒子性を論じ、種々の分析実験を行ない、さらに、電子顕微鏡的観察を

加え、上記の各項を理論づけ、その理論を基にして新バリウム造影剤を試作した。

## 1) 硫酸バリウム製剤の物理化学的性質

a) 粒子性：現在市販の硫酸バリウムを電子顕微鏡写真(Fig. 1～6)を用いてその粒子性を観察した所、次のような結果を得た。

大きさは0.2～1.0 μの硫酸バリウムを使用している。中には4.0 μ大の巨大な粒子を用いた製品もある。比較的均一な製品もあるが、表2)不均一な製品が多く、強酸中では大きな粒子が核となり、写真3)それを中心に集塊を造り、凝集する傾向が認められる。

粒子が小さいと、単位体積中の総表面積が大となり、粘度を増し、流動性を減ずる。理想的な造影剤は低粘性で流動性に富み、付着性も良いことが必要条件である。その点につきBrown<sup>3)</sup>は硫酸バリウムの粒子の大きさを統一する事が重要であり、凝集の核になる大きな粒子をなくすことが必要であると述べている。

著者もその説には同意見をもつてゐる。

粒子の大きさも0.5～1.0 μ迄が適當であろう。

実際に4.0 μの巨大粒子の製品と、微細粒子(0.3～1.0 μ大粒子)を使用している製品との付着性の比較実験では、明らかに、巨大粒子の製品の方が劣る。(但しコーティング・添加剤の作用も受けている)(表4 : C製品)

f) 添加剤：硫酸バリウム造影剤には、各種の添加剤が加えてあるが、各社ともその製法および組成を公表しないので、その研究は極めて困難である。出来れば食品衛生上、添加物などを明記される事を著者は望む。

Miller<sup>31)</sup>もその点について種々の実験を通じて同様に主張している。

EmbringとMattsson<sup>6)</sup>は造影剤の性質を左右するのは、粒子の大きさの問題より、粒子の集合性であるとし、それは添加剤によるものであると述べている。

そこで著者は、表3、写真9、10の如く、示差熱分析装置を用いて、4種の硫酸バリウム造影剤

の主要添加剤である有機添加物を測定した所、有機添加物の数は1～3種で、量は全体の1～2%と、最少限量を加え、最大限の効果を望んでいることが推定出来る。

従来の添加物として①CMC<sup>4)48)49)</sup>(sodium carboxymethylcellulose) ②MC (methylcellulose) ③アルギン酸ソーダ (sodium alginate) ④アルギン酸プロピレン・グリコール・エステル (A P G E) ⑤アラビアゴム⑥トラガントゴム⑦低分子量ポリ磷酸ナトリウム⑧ポリビニール・ピロリドン (P V P) ⑨ソルビトール⑩クエン酸ソーダ⑪コンドロイチン硫酸ナトリウム⑫シリコン樹脂⑬グリシン⑭酒石酸ナトリウム⑮アスコルビン酸ナトリウム⑯液化二酸化炭素(発泡剤として)⑰炭酸水素ナトリウム(発泡剤)⑱シクラミン酸ナトリウム⑲人工甘味料⑳香料㉑色素等が加えられている。

実験材料ならびに方法第二章・第一項d)の実験のごとく、硫酸バリウムの表面電位は-23mVである。すなわち溶液中では表面電位として、負の荷電を有しているので、添加物も負の荷電を有することが要求される。

例えばCMC<sup>32)</sup>・アルギン酸ナトリウム等は負の荷電を有する。

そして静電気的に負の荷電を持つ粒子は、互に反発して、凝集を防げる。(Fig. 31: B図参照)。

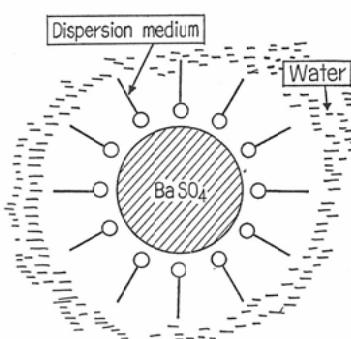
しかし、強酸中(pH 1～3)では、硫酸バリウム粒子自身も、表面電位が変化し、又この組成では凝固沈澱しやすくなり、添加剤も荷電が失われ、表面電位自身も変化し、その保護膜質の性質を失う。その結果粘度は急激に上昇する(表5参照)。

少量の電解質を加えて、電気的反発作用を利用する添加剤の他に、メチルセルローズ(MC)やポリビニールアルコール(PVA)は粒子の表面に吸着されて、吸着層および水和層を生じ、分散剤の役目をはたす。

分散剤(保護膜質)としての添加剤の選択には上記のような二種類の考え方がある。

EmbringとMattsson<sup>6)</sup>の考えでは、高濃度、

Fig. 31 A. Theoretical basis of dispersion medium (Stabilization of colloids)



Dispersion medium is adsorbed at the surface of particles, producing adsorbed and hydrated layers (stereo-disturbance effect) (Methyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, sodium citrate etc)

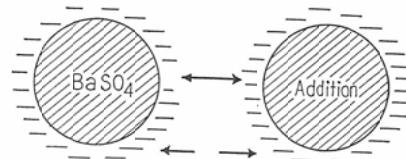


Fig. 31 B. Electrostatic repulsive force, by electrical charging of particles. (Ionic surfactant, such as CMC, or sodium alginate have both electrostatic repulsive force and stereodisturbance effect)

低粘性の硫酸バリウム造影剤を得るに、1%のクエン酸ソーダを添加した。これは粒子の表面に吸着され、吸着層および、水和層を生じ、分散の役目をはたしているのである。これは低酸中では非常に秀でた分散剤で、低粘性で流動性に富んだ懸濁液となる。

ただし、強酸中ではその効力を失う。

種々の実験では添加物の量として、高分子量リノ酸ナトリウム・クエン酸ナトリウム・コンドロイチン硫酸ナトリウム等、各々1%が至適量である。しかも上記三者を混入した方が相乗効果が得られ好ましい。(実験:第二項(B)d)参照)

著者のクリニックの外来患者中、昭和43年11月より、昭和44年11月迄の約1年間の胃疾患有す

Table 11. Table of measurement of pH of gastric juice (Hungry time)  
 Analysis of outpatient clinic (157 cases of both sexes)  
 in term of November, 20, 1968 to November, 9, 1969.

	pH							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Age	70	5	3	2	2	1	2	1
	60	5	2	4	4	2	3	
	50	7	2		6	2		2
	40	10	10	5	3	2	11	1
	30	13	13	8	3	4	9	2
	20							
	10	1	1		2		2	1
Total	41	32	19	20	11	27	1	
	73						39	

る患者 157名（空腹時測定）中 pH 1～3 の強酸の人が 73名あつた。すなわち約半数である。

高酸度の胃液に合うと市販の硫酸バリウム造影剤は 100 W/V で (pH 4 : 28cps) が (pH 2 : 2,000cps) と著しい粘度の変化を示す。 (表 4 : B 製品参照)

そのため、炎症面や、高度の胃液分泌面に対し前述の造影剤では、検査は困難となる。猫のpH 2.5の胃壁に市販バリウム製剤を塗布すると、写真7のごとく、硫酸バリウムの粒子は胃小窩（Foveolae gastricae）に入つて行かない。

胃壁に対して従来の市販の硫酸バリウム製剤は、胃壁および、その分泌物に対し静電的に親和性が充分でない。

以上のごとく、低粘性で流動性・付着性に富む造影剤としての添加物が多く研究されて来たが、耐酸性の問題・すなわち強酸中で、粘度変化を起こさない点と、胃壁およびその分泌物に対する親和性の不充分・さらに胃穹窿部のごとき局所の選択造影の困難さの問題点等の改良の必要がある。

以下その三項について順を追つて述べまし

## 第二項 新造影剤の開発について

⑧ 鉄 Ferrite 造影剤（体外部より制御可能な造影剤）軟磁性体<sup>19)45)</sup>としての Ferrite は磁力に対して強い反応を示す粉末であるが、磁石を遠ざけるとその作用は、急速に消失して行く特性（磁

気履歴曲線) がある。これをを利用して消化管の造影、特に胃穹窿部のような、従来造影困難な場所を磁石により造影剤の集中的、選択的造影を試みた。Frei と Gunders<sup>7,8)</sup> は各種の磁性体を造影剤として海豚、犬、および人間の有志に用いた。

特にマグネシウム・フェライトを造影剤として用い、このものはX線の吸収度は、硫酸バリウムに比して、原子番号の点で多少劣るが、実用的にはほぼ同等の性能があると述べ、体外より磁力により制御しうるので、胃・小腸の詳細な検討に適している。又治療剤として局所に塗布するのに利用する可能性があると述べている

著者は磁力に対して作用し、最も毒性が少なく実用化が早いと思われる鉄 Ferrite を利用して猫や犬の胃の造影を試みた。（写真11, 13）鉄 Ferrite は猫の胃では、1,500 Gauss の磁石に充分反応を示したが、大型の犬の胃の造影（体重13kg）には充分とはいえないなかつた。

1 μ 内外の鉄 Ferrite の黒色粉末は沈澱しやすく、添加物の研究が必要である。(表5)のごとく強酸中で粘度変化を示すことなく、低粘性で、1% クエン酸ソーダと 3% のコンドロイチン硫酸ソーダの添加、および高分子量磷酸塩 3% を加わえ全く pH に影響を受けない懸濁液を得た。

添加物の至適量は表8—ⒶⒷⒸのごとく1~3%が限度のようである。

鉄 Ferrite は胃壁に対して付着性、親和性が非常に大きい特性がある。Fig. 18は猫の胃に鉄 Ferrite を塗布して、Lane の方法で処理した顕微鏡写真である。Fig. 7 の硫酸バリウムの付着に比して胃壁・胃底腺の表面に良く密着していることが認められる。

吉田<sup>40)</sup>が市販の硫酸バリウム造影剤は胃レリーフの間隔の広い所に入るが、狭い所には入り難いので内壁の全面の造影が困難だと述べているが、その点の解決点のように思える。

Gasic<sup>41)</sup>は「電気的に負の荷電をもつ物質は、電磁界学的に細胞表面のイオン群 (Lonogenic group) と結合する」という仮説を証明するため、コロイド状の鉄剤が胃壁に静電的に付着することを実験的に証明している。

要するに耐酸性の造影剤で、胃壁の炎症面および分泌物に關係なく表面に均一に付着し、鮮明な像が得られ、かつ体外より局所に選択造影が出来れば理想的であるといえよう。

#### (b) (鉄コーティング硫酸バリウム造影剤)

硫酸バリウムの粒子は吉田<sup>42,43)</sup>および実験 I (b) 写真(7)の如く胃壁に充分な親和性を有しない欠点をもっている。ただし原子番号および原子量よりみて、すぐれた造影能を有する点はすて難い。

そこで著者は、鉄 Ferrite の特性である胃壁、胃小窩 (Foveolal gastrical) 迄微細に付着する点に着目した。Berwick, Sorrentino<sup>44)</sup>も実験的に、電気的負荷をもつ鉄イオン物質が、細胞表面に静電的に付着すると述べている。

そこで造影能に秀でた硫酸バリウムの粒子 0.5 ~ 1.0 μ に酸化鉄の微粒子 (0.03~0.07 μ) を 1 % 表面にコーティングした。実験第二章 B-a) 写真(14) 図(2)参照

そして両者の特性を生かし、付着がよく、造影能にすぐれた改良型新バリウム造影剤を試作した。それを人胃の正常胃、胃炎、胃癌の表面に塗布し、従来の硫酸バリウム製剤と比較検討した所、胃小窩に充分静電的に付着する事実を認めた。写真15, 16, 17

鉄コーティング硫酸バリウムを使用して、pH 1.5の強酸の犬に使用し鮮明な胃のレリーフ像を得た。写真(18)充分従来の硫酸バリウムの粘膜造影力の不足な点を補い得るものと思える。

#### (c) (新添加剤の開発)

従来の添加剤 (保護膠質剤、界面活性剤) は pH 3 ~ 1 で粘度を増し、流動性を失い凝固を来る。(CMC, アルギン酸プロピレングリコールエステル、トラガントゴム等)

従つてこの様な弱酸に適する添加物混入の造影剤は実験 I (b) 表(5)のごとく pH 3 ~ 1 で急激に粘度の上昇を認める。食道より高酸度の胃中に流入し胃壁に接すると何十倍の粘度の変化を起こした懸濁液に急変し、又は凝固して、微細な病変を造影する事は不可能となる。

そこで、耐酸性で、低粘性で付着性に富む造影剤を得るには新添加剤の必要性にせまられる。

##### 1) 陽イオン交換樹脂<sup>38,39,51)</sup> (Fig. 22 参照)

(強酸性陽イオン交換樹脂はスルホン基 (-SO<sub>3</sub>H) を多く有するため pH の低い領域でも解離し、硫酸バリウムを分散する効力をもつ)。

##### 2) グレアム塩

(グレアム塩はホスホン基 (-PO<sub>3</sub>Na) を有し、スルホン酸とカルボン酸の中位にあるのできわめて小さな pH ではその解離がおさえられる)。

##### 3) クエン酸ソーダ

(クエン酸ソーダは COONa を有するカルボン酸のため中性付近のみで硫酸バリウムの分散性に役立つ。

上記三種の添加物の至適量は実験第二章 B-d) に示す如く陽イオン交換樹脂 2 ~ 3 % クエン酸ソーダ、グレアム塩 1 % である。

さらに鉄コーティング硫酸バリウム剤に前記の添加物を加えると表(9)の様に pH に關係なく、極めて低粘性・流動性・付着に富んだ造影剤が得られた。写真9)の如く 0.05cm の階段状のアクリル製陥没模型に塗布しても鮮明な像を示す。動物についての急性毒性試験の結果、ほぼ本剤は毒性がない事実が明らかになつた。

早期癌や胃炎の微細な変化を描出し、忠実に現

わしうる造影剤の開発には、この様な基礎的実験と考え方が必要であると考えられる。ただし、今後実際に人体に使用するにはさらに慎重な基礎的ならびに臨床的研究が必要である。それは1)顕微鏡的に良く付着する事の立証、2)肉眼的にも充分付着している事の確認、3)さらにX線学的に造影能が良いと云う三段階であるが、それぞれには、物理的にみて、それぞれ単独の異なつた因子の組合せであり、単にこれらの一項目、あるいは二項目が立証されたからといつて、これが直ちに放射線学的にみて最良の造影剤であると速断するのは妥当ではないと思われる。しかしながら著者の観察においては、改良された硫酸バリウム剤の胃壁への付着度の向上は、物理化学的特性の改善の程度と、ほぼ一致していることが明らかであり、このような方法論に基づく硫酸バリウム製剤の吟味は、その quality の改善の上に少なからぬ役割を果す可能性を明らかにしたと考える。

### 第五章 総括および結論

#### 第一項 現在市販されている硫酸バリウム製剤の物理化学的性状の検討

- 1) 保護膜質の添加物は出来るだけ少なくしている。(1~2%)
- 2) 耐酸性の保護膜質の研究が行なわれている。
- 3) 界面活性剤、表面処理(Coating)を行なつて粒子の分散性を良くしている。
- 4) 局方硫酸バリウムの粒子の荷電は(負)で、表面電位は-23mVである。
- 5) 粘度は80~200c.p.s.(常温)でpHは4~8に調製してある。
- 6) 付着性は、ある程度硫酸バリウム自身がもつているものであるが、添加物の種類、粒子の大きさにも左右される。
- 7) pH 1~2の強酸中では、局方硫酸バリウムの表面電位は大きく変化し、沈澱しやすく、又粘度も増加する。
- 8) 粒子の大きさは、出来るだけ均一にすべきである。(又粒子の大きさは0.5~1μ大が理想的な大きさと思われる)。

#### 第二項 新造影剤の開発について

##### (A) 鉄 Ferrite の造影剤としての効果

- 1) 鉄 Ferrite の粒子は胃壁に対して親和性が強く、静電磁的に付着する。
- 2) pH 1~2の強酸中でも低粘性で、耐酸性がある。
- 3) 胃の必要部位に外部より、磁力により移行出来る。
- 4) 単体で使用する場合、造影能は硫酸バリウム製剤より劣る。

5) 毒性は極めて少なく、将来臨床的応用が可能であると云う見通しを得た。

6) 粒子が沈澱しやすく、添加剤として、コンドロイチン硫酸ナトリウム・クエン酸ソーダが適当と思われる。

##### (B) 酸化鉄でコーティングした新硫酸バリウム造影剤と新添加剤

- 1) 添加物として、強酸性陽イオン交換樹脂3%添加によりpH 1~3の強酸中で充分、硫酸バリウムを分散させ得た。
- 2) さらにグレアム塩1%添加により、極めて小さいpHの領域でその解離をおさえ得た。
- 3) さらにクエン酸ソーダ1%の添加により、pHの高い領域又は中性付近で、極めて低粘性の分散性の良い硫酸バリウム剤を得た。
- 4) 以上三者を混入すると相乗作用により、低粘性で流動性、付着性もよく、造影能にすぐれた硫酸バリウム剤をえる。

5) 酸化鉄の微粒子が胃壁の表面の粘膜組織に対し、静電磁的に結合する点より、微細な酸化鉄粉末(0.03~0.07μ)1~2%硫酸バリウムの表面にコーティングして胃壁に親和性をもたらした。

今後胃レリーフ用造影剤をさらに改良していくには、造影剤の粒子性の研究、添加剤の開発(特に耐酸性の分散剤の開発)および胃壁に対する親和性の問題、造影能の問題に留意し、硫酸バリウム剤にとどまらず、色々の物質について検討の余地がある様に考える。かくの如くして、如何なる微細病変も、容易に発見来る新造影剤が速かに開発されることが望ましい。

謝辞 稿を終るに当り、終始ご懇切なご指導とご校閲を頂きました恩師斎藤達雄教授に深謝します。又多大なご指導とご協力を頂きました加藤富三助教授、電々公社健康管理所放射線科部長森弘博士、東大生産技術研究所山辺研究室高井信治先生、日本医科大学第一病理学教室相原薰博士及び、日本医科大学放射線医学教室の諸先生方に感謝の意を表します。

(本論文の要旨は、昭和43年4月第27回日本医学放射線学会総会、昭和44年4月第28回日本医学放射線学会総会と、昭和43年5月第197回日本医学放射線学会関東地方会及び、昭和44年10月第12回国際放射線医学会議で発表した。)

### 文 献

- 1) 青山大三：硫酸バリウムの作り方、飲ませ方：胃と腸、Vol. 3-12, P 1613-1615, 1968.
- 2) 浅岡忠和：コロイド化学、三共出版、1966.
- 3) Brown, G.: High density barium-sulfate suspensions: An improved diagnostic medium: Am. J. Radiol: 81, P 839-845, 1963.
- 4) 重松運夫：硫酸バリウム、新X線造影剤、P 63-80、医学書院、1966.
- 5) Caffey, J.: The stomach: pediatric X-ray diagnosis P 553-568, Year Book Med. Publishers. 1961.
- 6) Embring, G. and Mattsson, O.: Barium contrast agents: Acta radiologica: 7C Fasc. 3); P 245-254, 1968.
- 7) Frei, E.H. and Gunders: Ferrites as Contrast material for medical X-ray Diagnosis. Journal of applied physics: vol. 39. No. 2 P 999-1001, 1968
- 8) Frei, E.H.: Magnetism and Medicine; Journal of applied physics. Vol. 40. No. 3. P 955-957, 1969.
- 9) Gasic, G.J., Berwick, L. and Sorrentino, M.: Positive and negative colloidal iron as cell surface electron stains: Lab. Inoast: 18 (1), P 63-71, 1968.
- 10) 五の井哲朗、五十嵐勤：胃潰瘍（I）：消化管X線読影講座：2巻、金原出版、1969.
- 11) 藤井光雄：高分子化学通論：共立出版、1967.
- 12) 市川平三郎、山田達哉、土井偉善：胃X線診断の実際、文光堂、1966.
- 13) 岩狭与三郎、林右市、田中薰樹：増粘剤、乳化剤および肉類結合剤、P 51, 食品衛生実験：共立出版、1965.
- 14) Jirgensons, B.M.E. Straumanis: 電子顕微鏡による粒子の大きさと形の決定: Textbook of colloid chemistry, Pergaman Press 玉虫文一訳：培風館、1967.
- 15) Kirsh, I.E. and Spellberg, M.A.: Examination of small Intestine with carboxymethyl cellulose: Radiology: P 701-707, 1953.
- 16) 草地伸穂、村田雄一、内田隆也、河野孝雄：胃粘膜用造影剤の改良に関する実験的臨床的研究：臨床放射線：6 (5), P 324-337, 1961.
- 17) 古賀正道、荒川規矩男：胃X線診断における胃粘膜の酵素による溶解処置の効果：日本医学放射線学会雑誌：24 : P 1011-1031, 1964.
- 18) 唐沢信安、齊藤達雄、加藤富三、恵畠欣一、森弘、山中延元、小俣則夫：硫酸バリウム製剤の基礎的検討、第一報：第197回日本医学放射線学会関東部会口演、1968 (5月).
- 19) 桐沢忠義：フェライトとその応用、オーム社. P 1-28, 1964.
- 20) 唐沢信安、齊藤達雄、加藤富三、森弘、山岸嘉彦、青山文七、小林直紀、隈崎達夫、山中延元、西尾豊彦、竹中清次、浅川義次、間口和男：消化管造影剤の基礎的研究（制御可能な造影剤）、第2報、第28回日本放射線学会総会、1969, 4, 8. 口演22) 久留勝：I, 胃炎, P 232-274: 病態生理学, 7巻, 中山書店, 1964.
- 21) Karasawa, N.: A critical evaluation of Barium Sulfates as contrast material for G.I. X-ray Diagnosis: 12th International Congress of Radiology 口演, Tokyo, 1969, 10, 7.
- 22) 久留勝：I, 胃炎, P 232-274: 病態生理学, 7巻, 中山書店, 1964.
- 23) 亀田魁輔：IV, 胃, P 52-80, 放射線診断学, 2巻, 南山堂, 1967.
- 24) 桐山良一, 桐山良子：結晶構造の移行, P 15: 構造無機化学: 共立出版, 1966.
- 25) 近藤保：界面化学：三共出版社：1967.
- 26) 北原文雄、青木幸一郎：コロイドと界面の化学：広川書店，1967.
- 27) 刈米達夫：第2版食品添加物公定書注解、金原出版、1968.
- 28) Les produits de contraste Traité de Radiodiagnostic, p. Masson et Cie, Paris, 1969.
- 29) 松永藤雄、山口保：消化管のX線診断における造影剤の工夫：臨床放射線：6 (5), P 8-19, 1961.
- 30) Myers, P.H., Cronic, F. and Nice, C.M.: Experimental approach in the use and magnetic control of metallic iron particles in the Lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotopic agent: Am. J. Ophthalm: 90, P 1068-1077, 1963.
- 31) Miller, E.R.: Barium Sulfate suspensions: Radiology: 84, P 241-251, 1965.
- 32) 中垣正幸：表面状態とコロイド状態, P 201-290, 1968.
- 33) 成田耕三、垣花秀武：最新イオン交換、広川書

- 店, 1968.
- 34) 西一郎, 今井治知郎, 笠井正威: 界面活性剤便覧: 産業図書, 1966.
  - 35) 日本化学会編: 表面電位, P 269: 実験化学講座: 界面化学, 丸善, 1967.
  - 36) 日本化学会編: バリウム化合物, P 380-384, 化学便覧, 丸善, 1967.
  - 37) 森芳弘, 垣花秀武: イオン交換入門, 広川書店, 1969.
  - 38) O.Ya. サモイロフ(上平恒訳): イオンの水和一電解質水溶液の構造, 地人書館, 1967.
  - 39) P.J. フロー(岡小天, 金丸競訳) 高分子化学: 丸善, 1966.
  - 40) Myers, P.P.H., Nice, C.M. Jr., Meckstroth, G.R., Hal, C. Becker, Moser, P.J. and Goldstein, M.: Pathologic studies following magnetic control of metallic iron particles in the lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotopic agent: Am. J. Rent: 96, P 913-921, 1966.
  - 41) 斎藤達雄, 加藤富三, 恵畑欣一, 森弘, 山中延元, 小俣則夫, 唐沢信安: 硫酸バリウム造影剤の基礎的検討(胃粘膜撮影法における蒸留X線検査法の応用研究): 第27回日本医学放射線学会総会発表: 1964, 4.
  - 42) 白壁彦夫, 吉田明, 大島敏美, 草地伸煦, 桜木四郎: 消化管造影剤について: 臨床放射線: 6(5), P 338-365, 1961.
  - 43) Scholtan, W.: II. physikalisch-chemische Eigenschaften von Röntgenkontrastmittelsuspensionen im Handbuch der medizinischen Radiologie Encyclopedie Band III (Allgemeine Röntgendiagnostische Methodik: Springer-Verlag-Berlin— P 567-582, 1964.
  - 44) Schinz, H.R., Baensch, W.E., Rommbold, W.F., Glauner, R., Uehlinger, E. and Wellauer, J.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik: Georg thieme verlag, stuttgart, 1966.
  - 45) 佐藤齊, 七条祐三: フェライト, P 1-117, 1959.
  - 46) 立入弘: 消化管, P 179-248, 南山堂, 1965.
  - 47) Vold, M.J. and Vold, R.D.: Colloid chemistry. Science of Large molecules, small particles, and surfaces; Reinbold, Publishing Corp. N.Y. 1966.
  - 48) 山下久雄, 加藤俊男: 硫酸バリウム: 特殊X線造影法, P 37-47, 医学書院, 1967.
  - 49) 吉田明: 胃腸X線診断用硫酸バリウム造影剤の具備すべき性状についての再検討: 日本医事新報: 2031, P 23-27, 1963, 3, 30.
  - 50) 山田二郎, 石橋房雄, 大沢健一, 栗田和夫, 佐藤靖夫: 造影剤の胃内凝縮に関する問題: 臨床放射線: 6(5), P 314-323, 1961.
  - 51) 山辺武郎, 清水哲郎: イオン交換樹脂, 日刊工業新聞社, P 1-77, 1959.