尿路造影劑ダイアヂノール (万有) について

東京大學醫學部泌尿器科教室

(主任: 市川篤二教授)

教授 市川篤二
助手 石清伊
助手 藤田
研究生 篤脩茂
二壽元之

USE OF DIAGINOL IN UROGRAPHY

T. Ichikawa, S. Ishiyama, S. Kiyoshima, K. Ito and K. Kazita

From the Urology Department, Medical Faculty, University of Tokyo

(Director: Prof. Dr. T. Ichikawa)

(本文の内容は昭和30年11月17日, 日本泌尿器科學會東京地方會で報告した)

緒 言

排泄性腎盂撮影法に於いて1923年 Mayo clinicの Osborne が10%ヨードナトリウムを用いたがそれ以來現在迄に用いられた造影劑の種類は十指に垂とする。靜脈内投與の爲に始めてつくられた有機ヨード化合物は Uroselektan で1928年に發表されたが, その後2~3年の間に Skiodan, Diodrast, Neo Iopaxなどが相ついで出た。構造上から之等を見ると, メタンスルホン酸, ピリジン及び安息香酸誘導體の3つの基本型に排列される。

我國で汎く用いられている Sugiuron はピリジン誘導體 Uroselektan B に類似して居り, 昭和8年高橋, 土屋及石津氏によつて臨床的に應用されて以來最も理想的な造影劑として聲價を保つてゐる。又製劑の最も多數出ているのは 3・5 diiod-4 pyridon-N-acetic acid でアルカリ性の Diaethanolamine を溶媒とした Jodpyracet と稱せられるもので我國では pyraceton が之に屬している。このものゝ溶解度を更に高める爲に1946年以後その基本酸に Methylglucamine を結合させ80%溶液がえられている。他方馬尿酸誘導體より發した造影劑に Hippuran があるが, 1944年 Wallingford は偶々 P C排泄に関する記事で P-amino hippuric acid が靜注性に白鼠に無害である事に氣付き, 之をヨード化する事を考えたがその中間産物につき検査中 Iodaminobenzoic acidが之をacetyl化する事によつて毒性の減退とそのNa鹽の水溶性を増加する事をみとめ遂に 3 Acetyl-amino 2・4・6 triiodbenzoic acid をえた。我國では Urokolon, Triodane が之に屬する。このものは70%溶液がえられているが, このものに類似の3・5acetyl-amino

2・4・6 triiodbenzoic acid に Methylglucamine を結合させた製劑ではそのNa鹽との混合物で75%に溶解度が高められている。

Diaginolは 3 Acetyl-amino 2・4・6 triiodbenzoic acid のNa鹽と又 Sodium acetrizoate ともいわれるものゝ商品名で, 最近我々はこのものゝ試供をうけ, 主として臨床的觀點から Sugiuron との比較對照を行う機會をえたので茲にその結果を述べる。

Diaginol について

“Diaginol”とは Sodium acetrizoateの商品名でこのものゝ滅菌水溶液に夫々 0.012%のSodium ethylen-diaminotetraacetate 及び酸性磷酸ソーダを配し, 30%, 50%及び70%製劑として市供されている。Sodium acetrizoate は次の構造式で示され, 分子量は 578.9, ヨード含有量は65.8%である。

物理化學的性状は白色結晶性の粉末で水に易溶性, 水溶液は無色無臭で強い日中光線又は直射太陽光線で變性し易いが通常の人工光線に對しては安定である。又溶液は高壓滅菌に耐えるが飽和溶液は低温に於いて結晶析出の傾向を有する。

Sodium acetrizoate は Urokon の名で Neuhaus 等による動物實驗並に Nesbit 等による臨床實驗が行われたが, 更に Bloor 等, Basett 等, Porporis 等及び

第1圖 造影能力の比較

1. Urografin	黒化計濃度	0.34
2. 30% Diaginol lot 422	"	0.85
3. 30% Diaginol lot 425	"	0.84
4. Sugiuron	"	0.84
5. 50% Diaginol	"	0.33
6. 水	"	1.65

第2圖 (向つて左側は Sugiuron, 右側は Diaginol, 上段は5分像, 下段は20分像,)

第2圖(1) 症例 3

73KV 95mA

73KV 95mA

第2圖(2) 症例 4

69KV 86Am

69KV 88mA

73KV 90mA

73KV 90mA

71KV 90mA

73KV 95mA

第2圖(3) 症例 11

第2圖(4) 症例 12

第2圖(5) 症例 21

第2圖(6) 症例 22

土屋等による動物試験, Bohn 等, Richardson 等及び土屋等による臨床試験が行われている。これらを要するに毒性に関してはラツテ、犬及猿にて人體使用のプロキロ量の4～8倍量投與で何等の副作用を見ず、又プロキロ 0.2g 連續2週間投與で夫々腎に、又犬で膽嚢造影量投與で肝、胸骨及び肋骨に何等の變化を見ず、又家兎に於ては腦血管の透過性の變化と E.E.G. の變化が見られている。腎よりの排泄は家兎では極めて速かに注入後の排泄は大體血中濃度の降下に比例する。この事は人體に於ても同様で排泄された物質につき分析の結果體內で全く變化をうけない事が知られた。經口投與による吸収は極めて不良でラツテに於いては48時間後に僅に投與量の14%が腎より排泄されたにすぎなかつたという。

實驗的研究

臨床的使用に先立ち、我々は“Diaginol”の造影能力を測定した。

方法はレ線吸収力が等しくつくられた内徑11mm, 厚さ5mmの合成樹脂容器に0.5ccの造影劑をいれ、これをフィルム面に対して垂直に保持して撮影、夫々の黒化度を黒化計にて測定した。被檢造影劑は30% Diaginol lot 422, 同 lot 425, 50% Diaginol, Sugiuron及び對照に水を用いた。撮影條件は電壓45KV, 電流30mA, 時間は0.1秒, 焦點フィルム間距離は140cmとし増感紙を用いた。被檢物の黒化計による濃度は夫々0.85, 0.84, 0.83, 0.84及び水の1.65で、30% Diaginol と Sugiuron との間に殆ど差をみとめなかつた(圖1)。

臨床使用所見

我々が臨床的に用いたものは30%及び50%のDiaginolで排泄性腎盂撮影に67例, 逆行性腎盂撮影及び尿道撮影に各2例, 膀胱撮影に1例, 計72例に使用した。30% Diaginol は先に述べた如く Sugiuron と、その造影能力が略々等しく且多量の試供をうけたので、このものによる排泄性腎盂尿管像と Sugiuron によるそれとを比較検討した。施行症例は各25例で内譯は腎結核症10例, 前立腺肥大症3例, 尿路結石症3例, 遊走腎及び膀胱炎各2例, 馬蹄鐵腎, 兩側尿管狹窄(疑), 血尿及び正常の各1例宛である。

方法は同一症例につき連續して2日間撮影し、前處置として當日の朝食を攝せず、撮影期間中は水分攝取、食餌の種類、生活様式及び撮影時刻等を可及的一致する様に配慮した。撮影時には尿管壓迫帶を使用し、藥劑は何れも使用前加温などの處置をする事なしに使用し、注入速度は約2分とし、注入開始より5分及び20分の2回

に撮影した。撮影條件は焦點フィルム間距離1m, 電壓68～75KV, 電流80～100mA, 時間は1.5秒で各個人につき可及的に誤差の少い様に注意した。(誤差は電壓で0～4KV, 電流で0～8mAの範圍に留つた)。フィルム現像は各個人の2回撮影分を蓄えて同時に行い、現像による差異を出来るだけ避ける事に努めた。

比較の基準は之を造影劑排泄の有無、腎盂尿管描出の程度及びコントラストの度合に置いて検討した。

結果 (表1, 2, 3, 及び圖2)

第1表30% Diaginol と Sugiuron による
排泄性腎盂尿管像の比較

	氏 名	年齢性	診 断	5 分	20 分
1	島 海	34♂	左腎結石 (術後)	D>S	D>S
2	黒 田	24♀	膀胱炎	D>S	D>S
3	永 井	24♀	遊走腎	D>S	D>S
4	細 淵	38♀	腎結核の疑	D>S	D>S
5	若 色	45♂	馬蹄鐵腎	D=S	D>S
6	落 合	24♀	右腎結核	D=S	D>S
7	宇 井	25♀	右腎結核	D=S	D>S
8	佐 納	39♂	右腎結核	D=S	D>S
9	宇佐美	30♂	右腎結石	D=S	D>S
10	加 納	75♂	前立腺肥大	S>D	D>S
11	小 林	66♂	前立腺肥大	S>D	D>S
12	町 田	29♂	遊走腎	S>D	D>S
13	宇佐美	30♂	右腎結核	S>D	D>S
14	石 岡	22♀	膀胱炎	右S>D 左D>S	D>S
15	川 上	20♀	左腎結核	D>S	D=S
16	鈴木	34♂	右腎結核	D>S	D=S
17	渡 邊	20♂	左腎結核	S>D	D=S
18	江 原	28♂	血 尿	S>D	D=S
19	寶 田	24♀	右腎結核	S>D	D=S
20	貫 井	28♂	右腎結核	S>D	D=S
21	三 浦	31♂	尿管狹窄の疑	右D>S 左S>D	D=S
22	森	21♀	正 常	S>D	S>D
23	爲我井	67♂	前立腺肥大	S>D	S>D
24	大 木	38♀	膀胱腫瘍	S=D	S>D
25	城 所	30♂	左腎結核	S=D	S>D

D: 30% Diaginol

S: Sugiuron

5分像ではSugiuronによる造影のすぐれたものは10例, Diaginol のすぐれたものは6例, 両者に差異のみとめられなかつたものは7例で、他の2例では兩側に於いて

優劣が互に相反した。20分像では両者に可成りの差がみとめられた。即ち Sugiuron 使用例のすぐれたもの4例に對し Diaginol のすぐれたものは14例で略々同等とみとめられるものは7例であつた。

第2表 30% Diaginol と Sugiuron による
排泄性腎盂尿管像の比較 (25例)

	5分	20分
スギウロンに依る像の優れたもの	10	4
ダイアデノール "	6	14
略々同じもの	7	7
左右別々のもの	2	0

第3表 30% Diaginol と Sugiuron による
ネフログラムの比較 (25例)

		5分	20分	計
スロ ギ ウン	両側の完全描出	4	5	9
	一側 〃	2	5	7
	一側又は両側の不完全描出	3	2	5
ダノ イール デル	両側の完全描出	4	3	7
	一側 〃	6	8	14
	一側又は両側の不完全描出	3	5	8

次にネフログラム描出につき比較を行つたが、兩側共完全に描出されたものは Sugiuron 9例, Diaginol 7例, 1側のみ完全に描出されたものは Sugiuron 7例, Diaginol 14例で一部のネフログラムしかみとめられなかつたものは、Sugiuron 5例, Diaginol 8例であつた。従つてネフログラム描出に關しては兩者に特別の差異はない模様である。

同一症例につき30%及び50% Diaginol の撮影像を比較したものは1例にすぎなかつたがこの例では30%の方が排泄、描出共に良好であつた。

副作用 (表4)

靜脈内投與時の副作用は輕微なもので、惡心、嘔吐、皮疹、温熱感、局所疼痛及び肩の疼痛などでこの種の藥劑に共通のものであつた。

30% Diaginol によるものは54例中8例 (14.8%), 50% Diaginol によるもの13例中3例 (22.6%) に對し Diaginol 使用期間中に一般に使用した Suginron 症例は169例でうち上記の副作用の見られたものは21例 (12.4%) であつた。

尚比較對照例では25例中1例に惡心、2例に嘔吐が見られたが、これらの症例では Sugiuron, Diaginol 共に反應を見た。皮疹は抗ヒスタミン劑によつて寛解を見、

他のものも特に處置を要する程度のものはなかつた。

第4表 30% Diaginol, 50% Diaginol と
Sugiuron による副作用の比較

	30%ダイアデノール54例		50%ダイアデノール13例		スギウロン169例	
	例數	%	例數	%	例數	%
惡心	2	3.7	2	15.1	5	2.9
嘔吐	1	1.8	1	7.5	3	1.8
ヨード疹	3	5.5	0	—	3	1.8
温熱感	2	3.7	0	—	8	4.7
局所痛	0	—	0	—	1	0.6
肩の疼痛	0	—	0	—	1	0.6
計	8	14.8	3	22.6	21	12.4

考 按

Diaginol 及び Sugiuron の化學的性狀を比較すると次の表の如くである。

化學的性狀の比較

	Sugiuron	Diaginol
構造式
分子量	426.90	578.9
ヨード含有量	59.2%	65.8%
1管中 含有量	33%30cc 中5.9g	30%25cc 中 4.9g

30% Diaginol 25ccを用いた場合含有されるヨードの量は 4.9g, Sugiuron は 5.9gである。Sugiuronの排泄に關し高橋、土屋及石津氏は27乃至33%の溶液を用い2時間迄に60%のヨード排泄を見、30% Sodium acetateに關しては土屋、高井及豐田氏が Urokolonを用いて2時間迄に約70%のヨード排泄を見た。Nesbit等は Urokonで50%溶液につき3時間迄に60%の排泄を見ている。尚土屋氏等は30分迄に於ける兩造影劑の排泄狀況を見ているが、それによると Sugiuron は5分乃至10分像が最も鮮鋭であり一方 Sodium acetate では5分前後で急激に排泄濃度を増加し最大の排泄量は10乃至14分前後に見られると推定した。

我々のえたレ線所見では一般に5分像にて Sugiuron

が稍々まきり、20分像で Diaginol にすぐれた結果がえられ、排泄が最大量に達する時間は Sugiuron の方が早くそれ以後ではむしろ Diaginol のより迅速な排泄を思わせた。この傾向は土屋氏等の臨床的研究と背馳しないが、5分、20分の2回撮影法では本質的な影像の差はみとめられず、僅に Diaginol による像の排泄、充盈、コントラストの點で一般的にすぐれた印象をうけた。我々は一般に排泄性造影法に於いて腎機能をも推定する習慣をもつが、その本質はやはり逆行性腎盂撮影法にも對比すべき明瞭な影像をうる事であり、夫々の造影劑の機能を最大限に發揮せしめうる時間的條件で比較する事も必要であろう。

既述の如く投與量中のヨード量が Diaginol は Sugiuron の83%にすぎない事と我々のとつた5分、20分の2回撮影法で略々同等乃至それ以上の成績をえた事は、造影劑としての Diaginol の優越性をみとめるに十分であろう。

Richardson 等は從來の造影劑に比してその迅速な排泄と影像のコントラストの優秀な事を述べているが、他方 Nesbit 等はその高ヨード含有性にも不拘、從來の低ヨード含有性造影劑に比して根本的な差異をみとめず、土屋等も邦製 Urokolon に於いて同様の見解を述べている。Bohn 等は又30%及び70%製劑を100例について比較し、70%のものでは69%に良好、24%に普通、7%に不良の結果をえたが30%のものではこの比率が夫々33、52及び15%で前者がすぐれており、殊に前者では逆行性腎盂像に匹敵する程の成績がえられたと云う。

我々の30%及び50%を共に用いた1例では、結果はむしろ30%のものの方が良好で50%製劑の30分迄に描出しなかつた1側腎を30%製劑の5分像で描出を見ている。この點は尚症例を重ねて検討する必要があると考える。

副作用に關する記載は Richardson 等の2952例に用いて惡心、嘔吐、發疹などを見たもの13.4%、Nesbit 等の症例ではその18%に、土屋等は30%溶液を2分間で注入した場合16%に是るものを見ている。我々のえた結

果では50% Diaginol で稍々多いが、30%のものでは上の諸家の數字と略々一致を見た。但し Sugiuron との比較では僅にこれよりもその頻度が高い様である。

然し、いずれも軽度で特殊の處置は不必要であつた。

Diaginol は靜脈内適用の他にも種々の部位の動脈撮影が可能であり又 Hepatolienography, Angiocardiography, Cholecystography なども可能であり、Hyaluronidase との併用で脈管外投與も可能であるという。

禁忌として高度の腎機能障礙、アレルギー體質及び有機性ヨード過敏症などが擧げられている。

結 語

新造影劑“Diaginol”の造影能力を黒化計により Sugiuron のそれと比較した。結果は大體30%製劑が Sugiuron と等しい事を明かにした。

Diaginol を種々の泌尿器科疾患72例に用い、うち25例について排泄性腎盂尿管造影能力を Sugiuron と比較した。用いた30%製劑では総合的に之を凌駕する成績がえられた。

副作用は輕微なものであるが我々の條件では Sugiuron に比し稍々その頻度が高い事が觀察された。尚對照例により、その本質が類同のものである事がみとめられた。

自家經驗例を諸家の報告と對比検討し、Diaginol が排泄性尿路造影劑としてすぐれた性能を有するものである事をみとめた。

稿を終るに當り黒化度測定に關し種々御便宜を賜つた東大放射線科瀧戸博士の御厚意に深謝する。

文 獻

- 1) 土屋、石津：皮尿誌，**32**，1011，1932.
- 2) 高橋、土屋、石津：皮尿誌，**33**，1018，1933.
- 3) 土屋、高井、豊田：治療，**34**，445，1952.
- 4) De Vaal, O. M.: Camera radiologica, **19**, June 1954.
- 5) Diaginol 1st Ed.: May & Baker LTD.
- 6) Wallingford, V.H.: J. Amer. pharm. Ass. Sci., **42**, 721, 1953.