Percent Uptake of ^{131}I Radioactivity in Some Organs from
 ^{131}I -19-Iodocholesterol as Adrenal Tumor Localizing Agents

**Soitsu FUKUCHI, Katsuo NAKAJIMA, Takahiko TAKENOUCHI,
Seigi TSUCHIDA, Hiroshi OGAWA, Kazuo NITTA
and Nobuhiko NAKAZAWA**

Department of Internal Medicine and Department of Urology, Tohoku University
School of Medicine, Sendai, and Daiichi Radioisotope Lab., Tokyo, Japan

This report describes our experience in animal distribution studies and clinical scanning with a new compound, ^{131}I -19-iodocholesterol, with a suitably high specific activity and sufficient adrenal-gland specificity which should be useful for external scanning.

A group of Wister rats, after injected intravenously with a dose of $10\ \mu\text{Ci}/100\ \text{gm}$ body weight of ^{131}I -19-iodocholesterol, was sacrificed. The effective half-life of ^{131}I -19-iodocholesterol in rats was 8.80 days in thyroid and adrenals, 1.10 days in liver, 1.14 days in blood, 1.24 days in lungs, 1.81 days in kidneys, 2.19 days in testes and 3.52 days in ovaries.

After the administration of ^{131}I -19-iodocholesterol in 2 cases of primary aldosteronism, the radioactivity in stools and urine was estimated and the biological half-life of the compound was calculated. The biological half-life of the ^{131}I -19-iodocholesterol is 2.25–2.60 days, and by calculation, the effective half-life is 1.77–1.98 days. The total-body absorbed radiation dose from the ^{131}I then becomes 0.60–0.67 rad per millicurie dose of ^{131}I -19-iodocholesterol (assuming a 70.0-kg patient).

The adrenal adenoma of primary aldosteronism was removed and counted 8 days after injecting 1.2 mCi of ^{131}I -19-iodocholesterol. The adenoma weighed 2.1 g and was easily visualized; it contained 0.21% of radioactivity and 115 times radioactivity in blood. Most radioactivity in the adrenal adenoma was detected as ^{131}I -19-iodocholesterol or its ester.

The urine excreted on the fourth day after injection, contained 3.22 and 5.70% of radioactivity injected in 2 cases of primary aldosteronism and 1.15% in a case of Cushing's syndrome caused by adrenal adenoma. A part of the urine was incubated for 24 hours after adjusting pH to 1.0 with HCl and the other part was hydrolyzed with β -glucuronidase after adjusting pH to 6.8. After the incubation, the urine was extracted with dichloromethane, which was then dried. Most of the radioactivity in the urine was found in the aqueous phase, and less a 0.1% in the dichloromethane phase. The results suggest that most of the radioactivity in urine could be accounted for as inorganic iodide, not as adrenocortical steroid.

It can be concluded that only a small amount of cholesterol is utilized for steroid synthesis in adrenals and most of the radioactivity excreted in urine is of the metabolites from the organs other than the adrenal glands. Also the data, which show that the concentration of ^{131}I in the adrenal glands was much greater than the concentration in the liver and the kidneys, indicate that this labelled compound is suitable for scanning purpose.

(See pp. 1245~1253)

副腎スキャン剤 ^{131}I -19-コレステロールの生体内代謝

東北大学医学部第二内科

福地 總逸, 中嶋 凱夫
竹内 孝彦

東北大学医学部泌尿器科

土田 正義

第一ラジオアイソトープ研究所

小川 弘, 新田 一夫
中沢 信彦

(昭和48年5月11日受付)

副腎スキャン剤 ^{131}I -19-コレステロールの生体内代謝を検討した。有効半減期は1.77~3.74日, 被曝線量は0.60~2.13rad/mCiであつて, 頻回に検査を繰返さない限り安全に使用しうる薬剤と思われる。臓器別有効半減期は, 甲状腺と副腎で共に8.08日, その他の臓器では4.0日以内であつた。すなわち, 副腎の周辺組織では速かに代謝されるので, 投与8日目には副腎のみに放射能が残存して, 明瞭な映像を描出したものと考えられる。

緒 言

副腎病変が腫瘍によるものかまたは過形成に由来するかを診断することはそれ程困難ではないが, 腫瘍が左右副腎のいずれに存在するかを判定することは極めて困難である。この目的に, 気後腹膜法によるレ線検査, 副腎静脈撮影, 副腎静脈血中ホルモンの測定などが行なわれているが, いずれも患者に対する侵襲が大なる上に, すべての症例の副腎腫瘍の局在を確実に診断しうるわけではない。そこで古くから各種のアイソトープを使用して副腎スキャンを行ない副腎病変を診断しようとする試みがなされていた。

われわれ¹⁾もすでに ^{131}I -スチグマステロールを使用して副腎腫瘍の描出を試みたが, 必ずしも満足すべき結果はえられなかつた。これに対し, 副腎にコレステロールが多量に存在する所から, 副腎のスキャン剤として ^{131}I -コレステロールが適当であると考えられた。

Appelgren²⁾ は ^{14}C -コレステロールをマウスに静注し autoradiography を行なつて全身の分布を調べた所, 副腎に多量に集積し, 投与24時間目で血液の放射能の約20倍であつたとのべている。Nagai ら³⁾ は Chloramine T 法によつて作製した ^{131}I -コレステロールをマウスに投与し, 副腎/肝比がわづかに2.70であつたことから, 生体内で著明な脱ヨード化が起つているものと考えた。

この様な事実から生体内において脱ヨード化に対して抵抗性をもつ ^{131}I -コレステロールの合成が必要と考えられた。Counsell らは19の位置にヨード化を行なつたコレステロールが理論的に最も安定であると考えた。この理論に基いて, Blair ら⁴⁾ は ^{125}I -19-コレステロールを合成し, これを3匹の犬に投与した所, 放射能の単位重量当りの副腎/肝比は注射6日目には168, 8日目には148であつて, 副腎スキャン剤として充分使用可能であることを明らかにした。さらに本剤を臨床的に応用し, 従来描出不可能であつた正常副腎の映像もうることが出来た。われわれ⁵⁾ もこれを輸入して臨床に試み, 原発性アルドステロン症およびクッシング

グ症候群の副腎腺腫の診断に有用であることを確認した。その後、九大小嶋教授および第一ラジオアイソトープ研究所 (DRI) の技術陣によつて、独自に本剤の合成に成功し、本剤が臨床的にすぐれたスキャン剤であることを明らかにした⁶⁾。

しかし本剤の投与量、スキャンの時期などについては経験的のものが多く、実際に本剤が副腎にどの程度集積し、さらにどの様に代謝されて減衰して体外に排泄されるかについての検討は未だ充分になされていない。この様な基礎的な検討は、 ^{131}I -19-コレステロール使用により明瞭な副腎像を描出し、かつ生体の被曝線量を少なくするために必要である。

そこで、われわれはミシガン大学より購入した ^{131}I -19-コレステロールおよびわれわれ自身 (DRI) によつて作製した ^{131}I -19-コレステロール⁶⁾をラットとヒトに投与して、その生体内代謝特に各臓器における放射能の推移を比較検討し、副腎スキャン剤としての有用性について考察を加えた。さらに ^{131}I -スチグマステロールの生体内代謝の結果とも比較した。

実験方法

1) ラットにおける実験

ラット30匹 (オス15匹, メス15匹) に対し、ミシガン大学より購入した放射能濃度 1.8mCi/mg の ^{131}I -19-コレステロールを生理的食塩水に希釈して、一匹当たり 0.1ml ($10\mu\text{Ci}$) ずつ下腿静脈より静注した。その後、4, 8, 24, 72および144時間目にそれぞれ3匹づつ断頭の上、副腎のほか、血液、甲状腺、肝、肺、腎、睾丸および卵巣に含まれる放射能を計測した。そのほか、これらのラットの尿および糞便中に排泄される放射能も計測した。さらに、その結果から、注射された放射能に対するラットの各臓器に検出された放射能の百分率と各臓器の単位重量当りの放射能の百分率を計算し、さらに各臓器における生物学的半減期と有効半減期を計算した。

またわれわれ (DRI)⁶⁾が Blair ら⁴⁾の方法に準じて作製した ^{131}I -19-コレステロール (1mCi/mg) と過沃度酸法によつて作製した ^{131}I -スチグマステロールについても同様の検討を行った。

2) ヒトにおける実験:

a) ミシガン大学製 (1.8mCi/mg) および DRI 製 (1mCi/mg) の ^{131}I -19-コレステロール⁶⁾を原発性アルドステロン症2例に投与し、その後尿および糞便中に排泄される放射能を連続的に測定し、その生物学的半減期および有効半減期を計算した。

b) 尿中放射性化合物の分析

原発性アルドステロン症の2例およびクッシング症候群の1例に対し、それぞれ 1.2mCi の ^{131}I -19-コレステロールを静注し、4日目の尿につき以下にのべる操作を行なつた。すなわち、24時間尿の一部 10ml に塩酸を加えて $\text{pH } 1.0$ とし 25°C に24時間加水分解した。これに倍量のジクロロメタンを加え、5分間振盪して抽出し、 5ml の 0.1M NaOH , 5ml の 0.1M HCl , 次いで 5ml の蒸留水で洗浄後、 45°C で減圧乾固してその放射能を計測した。

そのほか一部尿 20ml に細菌性 β -glucuronidase 50mg を加え、 $\text{pH } 6.8$ として24時間 37°C に incubate, 3倍量の醋酸エチルで2回抽出、 10ml の 0.1M NaOH , 次いで 10ml の蒸留水で洗浄後、 45°C で減圧乾固してその放射能を計測した。

c) 副腎腺腫および糞便中の放射能の分析

原発性アルドステロン症の1例において、 1.2mCi の ^{131}I -19-コレステロール (ミシガン大学製) 投与後7日目に副腎スキャンを行ない、右副腎に腫瘍像を描出した。8日目に手術を行ない、 2.2g の腺腫を摘出した。この副腎腺腫および腺腫以外の副腎組織のほか同時に採取した血液中の放射能を比較検討した。同様の検討は ^{131}I -スチグマステロールについても行なつた。

次いでこの副腎腺腫 1.1g を破砕し、80% アセトン (生理的食塩水 20ml + アセトン 80ml) 20ml を混じ、室温で5時間振盪後、Buchner 漏斗を用いて、アセトン水層を分離、残渣に再び80% アセトン 10ml を加

えて3時間室温で振盪後アセトン水層を再び分離した。抽出液（アセトン水層）を合せ、45°C以下で rotary evaporator を使用して減圧の上アセトン層を除き、水層よりジクロロメタン 20ml で2回抽出乾固した。これに 10ml の石油エーテルと 10ml のエタノールを加えて溶解し、蒸留水を加えることによりアルコールの濃度を90%, 80%, 70%と次第に低下させて、逐次析出する石油エーテルを分離した。ついで水アルコール層を減圧乾固して paper chromatography (hexane : benzene : methanol : water 1 : 9 : 5 : 2.5) によりステロイドを分離してのち、paper chromatogram scanner により放射能の位置を確認した。

さらにクッシング症候群の1例について ^{131}I -19-コレステロール投与後2日目の糞便6~8gについても副腎組織と同様の検討を行なった。

実験結果

1) ラットの各臓器における放射能の分布

ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールは投与後初め肝、血液および肺に多量に蓄積されるが、やがて急速に減衰して、糞便と尿中に排泄された。腎、睪丸および卵巣における放射能は注射直後から注射量の5%以下と極めて少く、急速に減衰した。これに反し、甲状腺と副腎の放射能は初め10%以下と少量存在するにすぎなかつたが、次第に貯積されて8~24時間で最高値に達し、その後は殆んど変化しなかつた (Fig. 1)。

この各臓器の放射能の推移は、各臓器g当りで検討するとさらに著明であつた。すなわち、Fig. 2 に示す如く、肺、肝、血液、腎、睪丸および卵巣における放射能は初めから少なく急速に減衰するが、甲状腺と副腎とでは ^{131}I -19-コレステロールまたはその分解産物を積極的にとりこみ、かつ蓄積された放射能はほとんど代謝されないことを示していた。

これらの臓器の有効半減期は、甲状腺と副腎では共に8.08日、肝1.10日、血液1.14日、肺1.24日、腎1.81日、睪丸2.19日、卵巣3.52日であつた。

Fig. 1. Mean uptake of the whole organ of rats after the administration of ^{131}I -19-iodocholesterol. Blood uptake was based on estimated blood volume of 8% of body weight.

Fig. 2. Mean uptake in percent dose per gram tissue of various organs after the administration of ^{131}I -19-iodocholesterol.

DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールを 0.1ml (10 μCi) づつラットの下腿静脈より投与した場合には、ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールに比してやや長く、甲状腺と副腎はいずれも8.08日、肝1.44日、血液1.41日、肺1.84日、腎2.34日、睪丸3.16日、卵巣8.08日であつた。

^{131}I -スチグマステロール 0.2ml (20 μCi) をラットの下腿静脈に投与し、経時的に血中、尿中および糞便中の放射能の推移を検討した所、血中の放射活性は急速に減少し、それと反対に尿中および糞便中に速やかに排泄され、24時間内に投与量の約70%が排泄された。 ^{131}I -スチグマステロール投与後、経時的に各臓器内の放射能分布を検討した所では、投与後24時間目には甲状腺が約10%と最も高く、次に肝の3~8%、肺2~3%、腎1%、副腎および卵巣では0.3~0.8%であつた (Fig. 3)。単位重量当りの投与放射能に対する比率は、Fig. 4 に示す如く、副腎が最も高く、投与4~8時間目に70~90%を占めた。次いで卵巣の20~50%、

Fig. 3. Mean uptake of the whole organ of rats after the administration of ^{131}I -stigmastrol.

Fig. 4. Mean uptake in percent dose per gram tissue of various organs after the administration of ^{131}I -stigmastrol.

肺、血液、肝等は2~10%であつた。単位重量当りの放射能を副腎/肝、副腎/腎および副腎/血液比で比較した所、副腎/肝および副腎/腎比は投与4時間後にそれぞれ15および45で、その後次第に減少した。副腎/血液比は経時的に大きな変化が認められず、投与8時間目に最高値13を示した。

2) ヒトにおける実験結果

a) 生物学的半減期および有効半減期 (尿中および糞便中放射能の推移)

ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロール (1.8mCi/mg) を副腎過形成によるクッシング症候群の1例と本態性高血圧症の1例に投与してのちの尿中および糞便中に排泄される放射能は Table 1 に示す如くであつた。すなわち放射能は主として尿中に排泄され、時日の経過とともに比較的急速に減少した。これに対し、糞便中への排泄はやや遅れて減少することが認められた。生物学的半減期はクッシング症候群の1例では2.60日、本態性高血圧症の1例では2.25日であつた。また有効半減期はそれぞれ1.98日、1.77日であつてクッシング症候群の半減期がやや長いことが認められた。また MIRD 法によつて計算した標準体重 70kg のヒトの被曝線量は 1mCi 当り 0.60~0.67rad であつた。

DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールの生物学的半減期は、正常者で6.60日、腺腫によるクッシング症候群

Table 1. Studies of radioactivity excretion.
Case 1. Cushing's Syndrome, Administered Dose 1.2 mCi

Days	(% of administered dose)			Cumulative Total
	Urine	Stools	Total	
1	31.8	3.15	34.95	34.95
2	10.1	2.20	12.30	47.25
3	2.8	2.50	5.30	52.55
4	1.5	0.49	1.99	54.54
5	0.9	0.19	1.09	55.63
6	0.55	0.36	0.91	56.54
7	0.50	0.45	0.95	57.49
8	0.44	0.10	0.54	58.03
9	0.22	0.10	0.32	58.35
10	0.22	0.05	0.27	58.62

Case 2. Essential Hypertension, 1.2 mCi

Days	(% of administered dose)			Cumulative Total
	Urine	Stools	Total	
1	27.9	2.5	30.4	30.4
2	10.1	2.5	12.6	43.0
3	16.1	1.07	17.17	60.17
4	6.23	0.54	6.77	66.94
5	1.10	0.79	1.89	68.83
6	0.59	0.22	0.81	69.64
7	0.44	0.42	0.86	70.50
8	0.28	0.24	0.52	71.02
9	0.39	—	0.39	71.41
10	0.24	0.28	0.52	71.93

で7.00日、本態性高血圧症で6.60日であつて、ミシガン大学製のものに比べて長かつた。有効半減期はそれぞれ3.62日、3.74日および3.62日で、クッシング症候群の半減期が他の疾患に比べてやや長かつた。本剤の被曝線量は3名平均1mCi 当り 2.13radであつた。しかしわれわれの臨床例ではミシガン大学製のものでもDRI製のものでも、いずれも放射能障害を思わせる所見は認められなかつた。

b) 尿中放射性化合物の分析

ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロール投与後4日目の24時間尿について検討した所、放射能の大部分は抽出後の水層に残り、ジクロロメタン層には0.1%以下の放射能が見出されたにすぎなかつた。この結果は塩酸加水分解の尿でもまた β -glucuronidase加水分解後の試料でも同様であつた。すなわち、尿中に排泄された ^{131}I は、その大部分が無機ヨードとして存在し、副腎皮質ステロイドの代謝産物中には含まれていないことを示していた。

DRI製の ^{131}I -19-コレステロールおよび ^{131}I -ステグマステロールについても全く同様の結果がえられた。

c) 副腎腺腫および糞便中の放射能

原発性アルドステロン症の1例にミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールを投与し、8日目に手術を施

行して右副腎から2.2gの腺腫を摘出した。この腺腫組織1g中には投与量の0.21%に相当する放射能が血中放射能濃度の115倍の濃度で存在することが見出された (Table 2)。

Table 2. Uptake of radioactivity per gram tissue of adrenal adenoma, adrenal gland and plasma after the administration of ^{131}I -stigmasterol and ^{131}I -19-iodocholesterol.

	^{131}I -Stigmasterol cpm/gm	^{131}I -Cholesterol cpm/gm
Adrenal Adenoma (A)	61,600	518,280
Adrenal Gland (B)	15,200	83,700
Plasma (C)	2,170	4,480
Ratio I (A/C)	28.4	115
Ratio II (B/C)	7.0	18.7

^{131}I -スチグマステロールを原発性アルドステロン症に投与して8日目に手術を施行して副腎腺腫を摘出した。この際、同時に血液も採取してその放射能を測定した。その結果は Table 2 に示す如く、 ^{131}I -19-コレステロールと同様、副腎腺腫に最も多量に放射能が集積し、腺腫以外の副腎にはわずかに放射能が集積するにすぎなかった。すなわち副腎組織のグラム当りで見ると副腎腺腫に血液の28.4倍、腺腫以外の副腎組織には7.0倍の放射能が集積した。すなわち ^{131}I -19-コレステロールの方が ^{131}I -スチグマステロールよりも多量に副腎に集積することが明らかとなった。

^{131}I -19-コレステロール投与後8日目に摘出した副腎腺腫中に含まれる放射性物質をアセトンで抽出した場合には、放射能はアセトン層に移行し、腫瘍残渣中には有意の放射活性を検出しなかった。さらにアセトン層を乾固後、石油エーテルとエタノールの液相分配を行なった所、放射能はエタノール層には見出されず、主として石油エーテル層に見出された。この結果は、副腎腺腫中に集積された放射能が、 ^{131}I -19-コレステロールまたはそのエステルとして存在することを示している。

また、 ^{131}I -19-コレステロール投与後2日目の糞便について放射能を含有する分画を検討した所、放射能はエタノール層と石油エーテル層との両者に見出された。これは糞便中の放射能が ^{131}I -19-コレステロールまたはそのエステルおよび胆汁酸として存在することを示唆している。

考 按

副腎スキャン剤の有用性を検討し、適当な投与条件を決定するためには、ヒトに投与した場合の各臓器における放射能の推移を明らかにする必要がある。この問題に関して、 ^{131}I -19-コレステロールについては Morita ら⁸⁾のすぐれた報告が、 ^{131}I -スチグマステロールについては Nagai ら⁹⁾の簡単な報告がある。Morita ら⁸⁾は body phantom を用いて ^{131}I -19-コレステロール投与後のヒト副腎の放射能の推移を検討した。しかし彼らの実験は体外からの計測で、副腎ソシキ内放射能の実測に基づくものではない。すなわち、ヒトの各臓器別の放射能分布の計測は実地上不可能なので、われわれはラットを用いて ^{131}I -19-コレステロールおよび ^{131}I -スチグマステロールの放射能の臓器内分布とその時間的推移を検討した。すなわち ^{131}I -19-コレステロールをラットに投与した場合には、放射能は甲状腺と副腎とに主に集積した。またこれらの臓器における有効半減期が約8日と特に長かつたことは、一度集積した放射能がほとんど代謝されないことを示唆している。Lieberman ら^{7b)}もヒトで体外計測によつて副腎の有効半減期を計測した所、6~8日と長かつたという。さらにその他の臓器、すなわち、肺、肝、血液、腎、睪丸、卵巣の放射能の集積は初めから少く、しかも急速に減衰した。このことは、時間の経過と共に target to non-target ratio が大となるので、本剤が副腎のスキャン剤として極めてすぐれた薬剤であることを示している。

さらに甲状腺における放射能の集積もかなり大なので、あらかじめ無機沃度を投与して甲状腺における放射性沃度の摂取を低下させておくことが必要である。甲状腺の摂取する沃度は無機沃度の形なので、 ^{131}I -19-コレステロールは主として副腎に摂取され、分解された産物が甲状腺に集積するものと考えられる。

DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールの各臓器における有効半減期もミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールと同様、甲状腺と副腎で最も長かつた。しかしそれ以外の臓器でもミシガン大学製のものに比べて有効半減期がやや長く、代謝も遅かつた。これは、DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールの純度が97~99%とかなり高かつたためと思われる。ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールの純度は、アメリカ発送時91.3~98.0%であつて、われわれが受領した時点で thin layer chromatography によつて純度を検討した所では80~84%であつたので、輸送途上、かなり破壊されたことを示している。DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールの純度がミシガン大学製にくらべてすぐれていたのは、Blair ら⁴⁾の ^{131}I -19-コレステロール作製のさいの ^{131}I 交換率が52%であつたのに対し、DRI 製は90%と格段に高かつたためと考えられる。ヒトにおける実験結果でも、ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールは DRI 製のものに比べてその生物学的半減期が短かつた。実際にえられた副腎の映像も DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールを用いた場合に副腎により高い放射能が集積するので、ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールを用いた場合よりも明瞭であつた (Fig. 5)。

Fig. 5. Adrenal scan with ^{131}I -19-iodocholesterol (DRI) in a patient of primary aldosteronism with left adrenal adenoma.

すなわち Lieberman ら⁷⁾の成績では、生物学的半減期3.15日、有効半減期2.26日、われわれがミシガン大学より輸入したものの生物学的半減期は2.20~2.60日、有効半減期1.77~1.98日、DRI 製のものではそれぞれ6.60~7.00日、3.62~3.74日であつた。従つて副腎スキャン剤としては純度が高く、比放射能の高い ^{131}I -19-コレステロールを合成し、その後なるべく速かに使用することが望ましい。

^{131}I -ステグマステロールをラットに投与した所、 ^{131}I -19-コレステロールに比べて極めて速かに排泄され24時間以内に投与量の約70%が排泄された。さらに各臓器別の放射能の集積は甲状腺が最も高かつた。この様な事実は ^{131}I -ステグマステロールが速かに分解され、早期に無機ヨードが生成されて甲状腺に集積され

ることを示唆している。 ^{131}I -スチグマステロール投与後各臓器の単位重量当りの放射能は、副腎が最も高く、その他の臓器では極めて少なかった。すなわち ^{131}I -スチグマステロールでも比較的多量の放射能を投与すれば明瞭な副腎像を獲得しうることを示唆している。Nagai ら³⁾も、 ^{131}I -スチグマステロール投与後の副腎の放射能濃度は肝の6倍、血液および腎の30~50倍であつて、副腎スキャンの目的に使用しうる筈であるとのべた。彼らはまた実際に腺腫によるクッシング症候群の1例に ^{131}I -スチグマステロールを投与して副腎腺腫を描出するのに成功したが、正常副腎は映像を描出しなかつたという。

次に投与された ^{131}I -19-コレステロールが体内で如何に代謝排泄されるかについて考察を加えることとする。まず副腎には投与された放射能のわずか0.21%が検出されたにすぎなかつた。しかしこの集積した放射能は非常に緩徐に代謝され、反対に甲状腺を除く他の臓器内の放射能は速かに代謝されるので、投与後8日目には、副腎のみに放射能が存在する様になつて明瞭な副腎の映像をうるものと思われる。

さらにこの副腎内に集積した放射能を分析した所、 ^{131}I -19-コレステロールまたはそのエステルとして存在することが判明した。Blair ら⁴⁾も ^{14}C -と ^{125}I -コレステロールとを投与した犬で、副腎皮質の放射能を Folch⁹⁾ procedure で分析した所、放射能はクロロホルム層に見出され、メタノール層には見出されなかつたという。この事実は副腎に遊離型の無機ヨードの形で存在せず、コレステロールまたはそのエステルとして存在することを示唆する所見である。さらに thin layer chromatography によつて分析した所、エステルの形で80~85%、残余が遊離型コレステロールであつたという。すなわち副腎はステロイド産生の材料としてコレステロールを摂取するが、ステロイド合成に利用されるのは副腎内に摂取されたコレステロールのごく一部にすぎず、副腎に集積したコレステロールは殆んど代謝されないで副腎に残存するものと考えられる。次に尿中に排泄された放射能の大部分は無機ヨードの型であつて、ステロイドあるいはコレステロールの誘導体としては殆んど排泄されなかつた。この事実も ^{131}I -19-コレステロールの大部分が副腎以外の臓器で代謝されて、無機ヨードとなり、その一部は甲状腺に集積し、残りの大部分が尿中に排泄されるものと推測される。

^{131}I -19-コレステロールは副腎以外では肝に集積する割合が大である。しかし肝における代謝は速かで、その有効半減期は1.44日であつた。この肝から排泄される放射能が大部分を占めると考えられる糞便中の放射性物質を分析した所、 ^{131}I -19-コレステロールまたはそのエステルおよび胆汁酸として排泄されることが明らかとなつた。この事実は肝に集積する放射能が ^{131}I -19-コレステロールとして存在することを裏付けている。

^{131}I -19-コレステロールの被曝線量はミシガン大学製 1mCi 当り 0.60~0.67rad、第一ラジオアイソトープ製 1mCi 当り 2.13rad であつた。Lieberman ら⁷⁾は 1mCi 当り 0.97rad と発表している。被曝線量は同じ核種の場合、その生物学的半減期に比例する。従つて DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールによる被曝線量が最大であつたことは当然である。しかし本剤が最も明瞭な副腎映像を描出し、かつ現在の所、放射線障害を思わせる異常を何等認めていない。従つて 1mCi 前後の投与量の場合、頻回に投与を行なわない限り、安全に行なう検査法と考えられる。

総括ならびに結論

ミシガン大学および第一ラジオアイソトープ研究所 (DRI) 製の ^{131}I -19-コレステロールおよび ^{131}I -スチグマステロールをラットに投与した場合の臓器別の有効半減期とヒトに投与した場合の全身の有効半減期を計測し、さらに尿、糞便および副腎腺腫中の放射性物質の化学的性質について検討し、次の結果をえた。

1 ミシガン大学製の ^{131}I -19-コレステロールのラットにおける有効半減期は、甲状腺と副腎では共に 8.08日、肝1.10日、血液1.14日、肺1.24日、腎1.81日、睪丸2.19日、卵巣3.52日であつた。DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールは、甲状腺と副腎でいずれも 8.08日、肝1.44日、血液1.41日、肺1.84日、腎2.34日、睪丸3.16日、卵巣8.08日とやや長かつた。すなわち、DRI 製の ^{131}I -19-コレステロールは、ミシガン大学製に比較して、純度が高く副腎への放射能の集積がより大なので、すぐれた副腎スキャン剤であるといえる。

^{131}I -ステグマステロールを投与した場合、投与した放射能の約70%が24時間以内に分解され排泄されたので、副腎スキャン剤としては ^{131}I -19-コレステロールの方がすぐれている。

2 ヒトにおける有効半減期は、ミシガン大学製1.77~1.98日、DRI 製3.62~3.74日であつた。被曝線量は、前者 1mCi 当り 0.60~0.67rad、後者 1mCi 当り 2.13rad であつた。

3 ^{131}I -19-コレステロール投与後、放射能は尿中に無機ヨードとして排泄され、副腎皮質ステロイドの代謝産物中には見出されなかつた。また糞便中にはコレステロールまたはそのエステルおよび胆汁酸として排泄された。副腎にはコレステロールまたはそのエステルとして存在し、代謝され難かつた。副腎腺腫中には ^{131}I -19-コレステロールの場合、血液の115倍、 ^{131}I -ステグマステロールの場合、血液の28.4倍の放射能を検出した。

以上の結果から ^{131}I -19-コレステロールを投与した場合、副腎の放射能はコレステロールまたはそのエステルとして集積し、ほとんど代謝されないことが判明した。副腎周囲の肝、肺、血液、腎、睪丸、卵巣、などの放射能は急速に減少するので、投与8日目には副腎のみに放射能が残存して明瞭な映像を描出することが可能であつた。

分解されて生じた無機の放射性沃度は主に尿中に排泄され、一部は甲状腺に摂取された。甲状腺に集積する放射性沃度の代謝も遅いので、 ^{131}I -19-コレステロールを投与する前に充分量の無機沃度を投与して、あらかじめ放射性沃度の甲状腺摂取を低下させておくことが必要である。

本剤の被曝線量はかなり高いが、頻回に検査を繰返さない(半年に一回以内)限り放射線障害を生じないものと思われる。

文 献

- 1) 福地總逸, 竹内孝彦, 中村 護, 新田一夫, 中沢信彦: 第45回日本内分泌学会総会講演, 東京 (1972).
- 2) Appelgren, L.E.: *Acta Physiol. Scand.*, **68**: Suppl. 301, 3 (1967).
- 3) Nagai, T., B.A. Solis and C.S. Koh: *J. Nucl. Med.*, **9**: 576 (1968).
- 4) Blair, R.J., W.H. Beierwaltes, L.M. Lieberman, C.M. Boyd, R.E. Counsell, P.A. Weinhold, and V.M. Varma: *J. Nucl. Med.*, **12**: 176 (1971).
- 5) 福地總逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫, 中村 護, 新田一夫, 中沢信彦: 日本医事新報, No.2531, p.29 (1972).
- 6) 小嶋正治, 小川 弘, 新田一夫, 中沢信彦, 福地總逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫: ホルモンと臨床, **21**: 331 (1973).
- 7) Lieberman, L.M.: *New Engl. J. Med.*, **285**: 1387 (1971).
- 8) Morita, R., L.M. Lieberman, W.H. Beierwaltes, J.W. Conn, A.N. Ansari and H. Nishiyama: *J. Clin. Endocr. & Metab.*, **34**: 36 (1972).
- 9) Folch, J., M. Lees and G.H. Sloane-Stanley: *J. Biol. Chem.*, **226**: 497 (1957).