血管外に漏れた ^{201}Tl による患者被ばくの簡易推定法

山口 一郎^{*1}, 富樫 厚彦^{*2}

(2001 年 11 月 22 日受理)

(2002 年 1 月 18 日再受理)

Dosimetric Consequences of Interstitial Extravasation Following i.v. Administration of ^{201}Tl

Ichiro YAMAGUCHI^{*1} and Atsuhiko TOGASHI^{*2}

There is a slight possibility that radiopharmaceutical administrations are infiltrated to the subcutaneous tissue at intravenous administration. ^{201}Tl has a long effective half life at subcutaneous tissue. It thus appears that there is some risk for radiation dermatitis when ^{201}Tl is injected subcutaneously. To estimate radiation dose from extravasated ^{201}Tl chloride, we created simple models. An absorbed dose to the basal cell layer of skin because of an inadvertent intravenous injection of ^{201}Tl chloride was calculated from these models. The result indicated that extravasated ^{201}Tl chloride may cause radiation burdens at high specific activity.

KEY WORDS: radiopharmaceutical, subcutaneous infiltration, ^{201}Tl , radiation dermatitis, absorbed dose, basal cell layer, skin

I 緒 言

わが国では、約 1,300 の病院及び診療所で核医学診療が行われ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 調整用試薬使用量が年間 30 万バイアルに及ぶなど¹⁾, 多数の核医学検査及び核医学治療が実施されている。これらの核医学診療では、診療用放射性同位元素を患者に投与する。診療用放射性同位元素の投与経路には、経口、静脈内、吸入があるが、最も頻度が多いのは、静脈内投与である。これらの診療用放射性同位元素のうち、治療で使われるものは、患部に集積させ確

定的影響を病変部に発生させることを目的としている。また、検査を目的とするものも、RI を患部に集積させるが、患部あるいはより放射線感受性が高い臓器において確定的影響は引き起こさず、確率的影響のリスクも検査によるメリットを下回るようにして投与されている。また、機能診断の場合であっても、放射線被ばくによるリスクが、検査によるメリットを下回る場合に実施されている。

核医学診療に伴う有害事象として、これまで、診療用放射性同位元素を経静脈的に投与した際に皮下に漏洩した事例や、血管外に漏洩した RI がリンパ節に集積した事例が観察されてきた²⁾。また、経静脈的に投与した P-32 が血管外に漏れ放射線皮膚炎を起こした事例が報告されている³⁾。

さらに、 ^{201}Tl を経静脈的に投与した場合、なんらかの原因で投与部の皮下に診療用放射性同位元素が漏れたことによる放射線皮膚炎が発症した事例が報告されるとともにその被ばく線量評価や防止法が提案されている⁴⁾。

^{*1} 国立保健医療科学院生活環境部; 東京都港区白金台 4-6-1 (〒108-8638)

Department of Environmental Health, National Institute of Public Health; 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8638, Japan.

^{*2} 新潟大学医学部保健学科放射線技術科学専攻; 新潟県新潟市旭町 2-746 (〒951-8518)

Department of Radiological Technology, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Niigata University; 2-746 Asahimachi, Niigata, Niigata 951-8518, Japan.

一方、これまで、わが国ではこのような報告が全くなかった。しかし、先般、心筋シンチグラフィーで使用した ^{201}Tl が血管外に漏れたため放射線皮膚炎を発症したことが疑われた症例が報告された⁵⁾。これは、放射性塩化タリウム (^{201}Tl , 74 MBq) を注射する際に誤って血管から皮下に漏出し、2週間後に皮膚壊死を発症し、その後、外用剤による保存的治療が行われ、潰瘍は癒痕上皮化し、4年経過しても皮膚の萎縮、色素脱失、角化、硬化、毛細血管拡張が認められ、放射線皮膚炎が否定できないとするものである。この症例報告では、被ばく線量の推定が試みられている。しかし、その評価対象線量は明らかではなく、外部被ばく線量の評価に用いられる実効線量当量率定数を利用した方法であり、適切な方法とは考え難い。さらに、この症例報告には被ばくを直接裏付ける所見がなく放射線皮膚炎と確定診断できず、今後のさらなる検討が必要である⁶⁾。

このような症例に対する患者被ばく線量の評価法は、様々な核種について示されてきたが³⁶⁻¹²⁾、 ^{201}Tl が血管外に漏れた場合について、医療現場でも実施できる具体的かつ簡便な評価法は示されていない。本稿では、血管外に ^{201}Tl が漏洩した場合における患者皮膚吸収線量について既存の被ばく線量評価モデルを用いその推定法を検討した。

II 方 法

1. 総崩壊数の算出

血管外に漏洩した RI の総崩壊数は、皮下での吸収を考慮し残留関数を求め、また、 ^{201}Tl の物理的半減期も考慮し求める必要がある。ラットによる動物実験の結果、皮下に投与した放射性塩化タリウムの消失有効半減期が 270 分とするデータがある¹²⁾。このため、今回は、皮下に投与された塩化タリウムの有効半減期を 2 時間から 24 時間とした。なお、皮下での吸収を 1 相性の減衰とすると有効半減期と皮下での RI の総崩壊数は比例する。このため、より信頼できるデータが得られた場合には、今回の試算結果を容易に利用できる。

2. 被ばく線量算定対象組織に与えるエネルギーの算出

皮膚組織の放射線感受性を考慮し被ばく線量算定対象組織は皮膚基底細胞層とした。この組織に ^{201}Tl が与える放射線のエネルギーは、特性 X 線及び内部転換電子、オージェ電子のそれぞれのエネルギーごとに放出率を考慮して計算した。皮膚の構造は、間質、上皮層、基底細胞とした。それぞれの厚さは、間質 10 μm 、

上皮層 500 μm 、基底細胞 15 μm とし、質量減弱係数は組織を水等価と仮定した。それぞれのエネルギーの特性 X 線等について、各層での減弱割合を計算し、基底細胞に与えるエネルギーを求めた。なお、算定対象とする基底細胞方向を考慮し、 ^{201}Tl から放出された放射線のうち、 2π 方向のみを被ばく線量計算に用いた。また、本モデルでは、間質と上皮層の密度及び質量減弱係数は同じと見なしたのでこれらの層を合わせて推計した。

^{201}Tl から放出される X 線のエネルギーと放出率は、0.08 MeV の光子を 0.94、0.01 MeV の光子を 0.46 とした。 ^{201}Tl は、他にも 0.167 MeV 等のエネルギーを持つ γ 線を放出する。しかし、今回の被ばく線量算出ではその概要を求めることが目的であるため無視した。また、 ^{201}Tl の蛍光収率を考慮し、オージェ電子は内部転換電子による寄与と比較し小さいので無視した。内部転換電子は、最大飛程内で指数関数的にエネルギーを失うと仮定した。その際、生体構成元素が軽いことを考え制動放射を無視して計算した。なお、上皮層 500 μm とした場合には基底細胞層に内部転換電子が到達しないため、その寄与は無視した。なお、X 線の入射方向は、基底細胞層と垂直とした。

3. 吸収線量の算出

算定対象とした基底細胞の質量は、基底細胞層のうち関心領域の面積を 10 cm^2 、密度を 1 g/cm^3 とし、上記の厚さをを用い吸収線量を求めるための皮膚組織質量を計算し吸収線量を得た。

4. 皮膚表面汚染密度から皮膚吸収線量の換算係数を用いた吸収線量の算出

皮膚吸収線量を求めるより簡便な方法として、皮膚表面汚染密度から皮膚吸収線量の換算係数を用いた方法が考えられる。この方法は、皮膚表面に汚染があった場合と、皮下に汚染があった場合では、基底細胞層に与える影響が同じと仮定するものである。さらに、漏洩 RI が皮下の一定面積に均一に分布したと仮定し、汚染密度を設定し、それに、皮膚表面汚染密度から皮膚吸収線量の換算係数をかけることで、皮膚吸収線量を求めた。

III 結 果

1. 皮下における総崩壊数

投与放射エネルギーを 7.4×10^7 Bq とし、皮下組織への漏洩率を 10% とした。また、有効半減期は 500 分とし 1 相性に減衰するものとした。この結果、皮下組織での ^{201}Tl の総崩壊数は、 3×10^{11} 個となった。

Fig. 1 Absorbed dose and thickness of dermis.

Table 1 Energy transfer in stratum basale.

	Mass attenuation coefficient (cm ² /g)	Attenuation in dermis	Attenuation in stratum basale	Energy transfer in stratum basale
0.08 MeV	1.1787	9.9×10^{-1}	2.7×10^{-4}	5×10^{-7} J
0.01 MeV	5.157	7.7×10^{-1}	5.9×10^{-3}	2×10^{-6} J

2. 基底細胞層にあたえるエネルギー

各層における X 線の減弱割合と基底細胞層に与えるエネルギーを計算した結果を Table 1 に示す。基底細胞層でエネルギーを失う割合は、0.01 MeV のエネルギーを持つ光子の方が高かった。皮下組織での ^{201}Tl の総崩壊数を、 3×10^{11} 個としたときに、基底細胞層に与えるエネルギーは、 2.1×10^{-6} J であった。

3. 基底細胞層における吸収線量の計算

関心皮膚領域の表面積を 10 cm^2 とすると、その領域における基底細胞層の質量は $2 \times 10^{-5} \text{ kg}$ であるため、吸収線量は 140 mGy となった。

4. パラメータを変化させた場合の吸収線量の変化

間質及び上皮層の厚さを変化させ、基底細胞層に与えるエネルギーを評価した。結果を Fig. 1 に示した。間質及び上皮層の厚みを減らすと、基底細胞層に与えるエネルギーは増大した。 $500 \mu\text{m}$ から $250 \mu\text{m}$ にすると吸収線量が約 1 割増大した。間質及び上皮層の厚みを $50 \mu\text{m}$ にすると吸収線量は約 2 割増大した。さらに間質及び上皮層の厚みを薄くすると内部転換電子の寄与を受けるため吸収線量は急激に増大した。 ^{201}Tl の皮下での分布を変化させ、それに応じて照射された皮膚面積による

Fig. 2 Absorbed dose and extravasation area.

吸収線量の違いを推計した。漏洩率を 1%, 30%, 80% とした場合の結果を Fig. 2 示す。血管外に漏洩した ^{201}Tl が極めて限局した場合には、吸収線量が著しく高くなった。皮下での ^{201}Tl の有効半減期と吸収線量の関係を調べた結果を Fig. 3 に示した。有効半減期を延長させると被ばく線量は増大した。吸収線量は、皮下での ^{201}Tl の全崩壊数によって決まり、全崩壊数は有効半減期に比例する。従って、何らかの原因により皮下における吸収が遅延すると吸収線量は増大する。

5. 皮膚表面汚染密度から皮膚吸収線量の換算係数を用いた方法による皮膚吸収線量

投与放射エネルギーを $7.4 \times 10^7 \text{ Bq}$ 、血管外への漏洩率を

Fig. 3 Absorbed dose and effective half life at interstitial extravasation.

10%, 有効半減期を 500 分, 汚染面積を 10 cm^2 とし均等に 10 箇所点線源が存在すると仮定し皮膚表面から $70\text{ }\mu\text{m}$ の深さにおける吸収線量を計算した。

計算は以下の式を用いた。

$$\text{Absorbed_Dose} = \int_0^\infty A(t) D dt$$

ここで, $A(t)$: 放射能面密度, D : 放射能単位面密度当たりの皮膚吸収線量率である。放射能面密度は, 放射能量 (A_0), 汚染面積 (Area), 有効半減期 (T_{eff}) によって決まる。ここで, 上記の仮定を用いると,

$$\begin{aligned} \text{Absorbed_Dose} &= \frac{T_{\text{eff}}}{0.693} \times \frac{A_0}{\text{Area}} \times D \\ &= 1.9\text{ Gy} \end{aligned}$$

となる。

IV 考 察

1. 皮下にある RI による被ばく線量評価の問題点

適切なモデルを構築することが正確な線量評価のために不可欠である。線量評価のためのパラメータとしては, 皮膚および皮下組織の各層の厚さや密度, 皮下での存在の不均一性, その容量, RI の皮下での局所的な吸収の速度, 局在の拡散パターン, 血管外漏洩率, 投与量などが上げられる。このような事例が発生した場合には, それぞれ推定する必要がある。これらパラメータの推定には, 経時的な局所サーベイニング, 放射性コロイドを使って行われているセンチネルリンパ節探索法における情報が役立つ可能性がある。これらの措置が行えなかった症例では, 確定診断のためには適切な追跡調査が必要で

ある。

2. 本モデルの妥当性の検証

本モデルでは, 線量評価対象細胞を皮膚基底細胞とし, 被ばくに寄与する放射線は低エネルギー X 線をその対象とした。皮下組織に漏れた ^{201}Tl は, 皮下組織中の毛細リンパ管に回収されるため, 基底細胞に ^{201}Tl が近接することは考えがたい。このため, X 線のエネルギーが基底細胞により大きく付与したり, 内部転換電子及びオージェ電子が基底細胞に直接エネルギーを与える可能性が低く, このモデルを使っても概ね非安全側になることは少ないと考えた。

今後の課題としては以下があげられる。(1) ^{201}Tl が皮内に漏れた場合には, 有効半減期が皮下組織のそれと比べ 2 倍程度長くなり得る上, 内部転換電子のエネルギーが直接基底細胞に与えるため比実効エネルギーが大きく異なり, 確定的影響がおこることが否定できない。

(2) これまでの ^{201}Tl による放射線皮膚炎とされる症例は手背に発生しており, 皮膚の構造が発症に寄与していることも考えられる。このため予測部位の皮膚構造をより詳細に知る必要がある。(3) 光線過敏や遺伝性出血性毛細血管拡張症等遺伝子修復能が低下している患者では注意が必要。このため, 患者の放射線感受性を線量評価モデルに組み込むことが必要。(4) 細胞に対する放射線影響は, DNA に対する影響のみ規定されるものではなく, 細胞膜への影響, 細胞周囲のラジカル量など周辺組織に与えられた放射線エネルギーが影響を与える可能性もある。このため, 基底細胞層以外に与えられたエネルギーも評価対象とすべきことがありうる。内部転換電

子によって与えられる線量分布は著しい不均等分布を示す。このため、周辺組織に与えられた放射線エネルギーを考慮すると吸収線量が増加する。(5) ^{201}Tl が吸収に至るまでの過程において血管内皮細胞に近接してしばらく存在する場合には、血管内皮細胞への影響を検討する必要がある。(6) 物理学的半減期や放出する放射線が ^{201}Tl と類似している ^{67}Ga は、皮下での吸収が速く、皮下組織における有効半減期が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と同じ程度である。このため、 ^{67}Ga は ^{201}Tl よりも放射線皮膚炎のリスクが少ないと考えられた。放射性核種の化学的性質は線量評価に大きな影響を与える。(7) 本モデルでは線源から放射線が皮膚面に垂直に放出されると仮定して計算した。実際には放射線はそれぞれ皮膚組織層に斜めに入射するため付与するエネルギーが変化する。

また、皮膚表面汚染密度から皮膚吸収線量の換算係数を用いた方法により皮膚吸収線量を求める方法は、基底細胞と線源との関係が皮膚表面と皮下では異なる扱いをしないでよい場合には、極めて簡便に評価できる利点を有する。しかし、仮定により、計算結果は大きく異なる。特に、漏洩率と汚染面積の設定の寄与が大きい。このため、これらの方法を使う際には、可能な範囲で経過時的にデータを採取して、より正確な推定を試みるべきである。

3. 予見性の問題

これまで我が国には、症例報告がないこともあり、この問題に対する総説がなかった。しかし、ありうるべき事態を想定し、定量的な評価を行っておくことは必要である。一方、曖昧情報のみで安全性評価を行う場合、安全係数の過度を見積もることは必ずしも得策でない。一方、マウスにおける動物実験データをそのままヒトに外挿すると、3時間以内の局所汚染除去により皮膚吸収線量は約 1/10 となる。このため、障害発生が予測できる場合には、より正確なリスク評価に基づく迅速な処置が望まれる。さらに、長期的な影響を考慮した等価線量の評価では、組織・臓器の著しい不均等被ばくを考慮する必要がある。いずれにしても、患者の利益の視点にたち、専門家が信頼できる説明を行うことで、患者がより主体的に判断できるように、より正確な評価を試みるべきである。また、これまで創傷部位から侵入した放射性核種による被ばくについては、その評価法が確立しているとは言いがたい現状にある。このような事例を詳細に検討することは放射性の汚染を伴う皮膚損傷への対処法を考える際に有益な情報を提供する。

V 結 論

皮下に漏洩した RI による患者皮膚被ばく線量評価モデルを構築した。

このモデルに従い吸収線量を算出すると、経静脈的に投与した ^{201}Tl が皮下に限局的に漏洩した場合、皮膚に確定的影響が生じる可能性があることが示唆された。皮下に RI が漏洩したことが疑われる場合には、適切な対応を取ることが必要であると考えられる。

文献を提供して頂いた慈恵医大の森豊先生と群馬大学の遠藤啓吾先生に感謝致します。また、有益な議論を提供していただきました東京女子医大金谷信一副技師長及び公衆衛生院環境放射線室杉山英男室長に感謝します。

参 考 文 献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会；第4回全国核医学診療実態調査報告, *Radioisotopes*, **47**, 67-120 (1998).
- 2) F. ONGSENG, C.R. GOLDFARB and H. FINESTONE; Axillary lymph node uptake of technetium-99m-MDP, *J. Nucl. Med.*, **36**, 1759-1799 (1995).
- 3) B.D. MINISKY, R.L. SIDDON and J.S. NAGEL; Dosimetry of aqueous P-32 after soft-tissue infiltration following attempted intravenous administration, *Health Phys.*, **52**, 87-89 (1987).
- 4) J.C. HUNG and J.A. PONTO; Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts, *Seminars in Nuclear Medicine*, **26**, 208-255 (1996).
- 5) 稲葉智子, 山中恵一, 水谷 仁; 塩化タリウムによる放射線皮膚炎, 皮膚病診療, **23** (9), 919-921 (2001).
- 6) 放射線防護分科会; 塩化タリウムの放射線皮膚炎, 日本放射線技術学会防護分科会誌, **13**, 38 (2001).
- 7) S.L. BREEN and A.A. DRIEDGER; Radiation injury from interstitial injection of iodine-131-iodocholesterol, *J. Nucl. Med.*, **32**, 892 (1991).
- 8) D.A. PIERS and H. BEEKHUIS; Local radiation dose from extravasal ^{201}Tl , *J. Nucl. Med.*, **28**, 684 (1987).
- 9) B. HOOP; The infiltrated radiopharmaceutical injection: Risk considerations, *J. Nucl. Med.*, **32**, 890 (1991).
- 10) B. SHAPIRO, M. PILLAY and P.H. COX; Dosimetric

consequences of interstitial extravasation following i.v. administration of a radiopharmaceutical, *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**(10), 522-523 (1987).

- 11) F.P. CASTRONOVO Jr, K.A. Mc KUSICK and H.W. STRAUSS; The infiltrated radiopharmaceutical injection: dosimetric considerations, *Eur. J. Nucl. Med.*, **14**(2), 93-97 (1988).
- 12) F.P. CASTRONOVO Jr, K.A. McKUSICK and H.W. STRAUSS; Dosimetric consequences of radiopharmaceutical infiltrations, *Invest. Radiol.*, **29**(1), 59-

64 (1994).

山口 一郎 (やまぐち いちろう)

平成元年大分医大医学部卒業，都立墨東病院で臨床研修後，東京都内の保健所に勤務。平成 10 年国立公衆衛生院専門課程を修了後，同放射線衛生学部 に所属。

平成 14 年 4 月から国立保健医療科学院生活環境部。専門は公衆衛生学。

E-mail: drhyama@iph.go