液体シンチレーション計数技術(VII)[†]

臨床医学研究における利用

山田英夫

東京都養育院附属病院核医学放射線部

東京都板橋区栄町35-2

近年、臨床医学へのラジオアイソトープの応用は著しいものがあるが、その多くは γ 線放射射物質の利用であり、液体シンチレーションカウンタによる計測を必要とする β 線放射射物質の利用は、一般に広く行なわれているとはいえない。一方医学分野においても生化学領域への応用は目ざましく、tracer なしにはほとんど今日の生化学は考えられないといえよう。しかし、臨床医学におけるラジオアイソトープ応用の最大の特徴は、その高い測定感度を利用して体内の代謝を乱すことなく、目的とする物質の希釈過程を追跡できることにある。またその結果が疾病の診断・病態の解明に役立つことにある。したがって、本講座においては、臨床医学への応用に焦点をしばって、液体シンチレーションカウンタの医学研究における利用を述べてみたい。

1. β 線利用の臨床検査

7 線計測の医学利用における最大の利点は、体外測定が可能なことにあり、貴重な情報を提供してくれる。しかし、ごく一部の物質（甲状腺ホルモンなど）を除き、生物学的活性を完全に残したまま、7 線放射物質を標識することはきわめて困難である。一方構造中に、H, C, Sなどを有する有機化合物を、置換法ないし合成過程において、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S などを用いて標識すれば、生物学的にも活性を失わない標識物質を得ることができる。 ^{131}I で標識した ^{131}I -BSP (bromsulphalain) と構造中の S を合成過程から ^{35}S で標識した ^{35}S -BSP とは、もはや同じ代謝を示さないものになってしまう (表 1)。同様にホルモンの receptor (後述) の研究においても、 ^{125}I 標識のペプチイドホルモンの生物学的活性の失活が問題となる。

したがって、医学利用における γ 線放射物質の利用が主として imaging で代表される体外計測にあるのに対し、 β 線放射物質の利用は、主として代謝の研究

表1 ^{35}S -BSP と ^{131}I -BSP の代謝の差

	³⁵ S-BSP	¹³¹ I-BSP
1. Plasma clearance ($t_{1/2}$)	3.5min	5.0min
2. Hepatic extraction	>90%	
3. Conjugation	Glutathione cysteine	Small, if present mercaptide? (Tubis)
4. Rebound phenomenon in D-J syndrome	Observed	Not observed

にあるといえよう。

表2に液体シンチレーション計測を必要とする臨床
 応用のおもなものをまとめてみた。

2. 水分代謝の測定

これには全身水分量の測定と細胞外液量の測定がある。

全身水分量の測定は、希釈法の原理に基づいて行なう。希釈の指標となる物質は、比較的短時間に身体全体の水に均等に分布すること、代謝されにくいこと、測定が正確に行なえること、体外の排泄量が測定できること、などの諸条件が要求される。従来 antipyrine, N-acetyl-4-aminopyrine などが用いられ、比色による測定が行なわれていた。1947年 Pace ら¹⁾によりトリチウム水が紹介されて以来、もっぱらトリチウム水が用いられるようになった。

200~500 μCi のトリチウム水を早朝空腹時に静注し、約3時間後に平衡に達するのを待って、数回採血

† Liquid Scintillation Counting Technique (VII),
Clinical Application of Labeled Compounds,
Hideo YAMADA: Tokyo Metropolitan Geriatric
Hospital, 35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku,
Tokyo.

表2 液体シンチレーションカウンタの臨床的応用

1) 水分代謝	
全身水分量	$^3\text{H}\text{OH}$
細胞外液量	$\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$
2) ステロイド分泌量	
コーチゾル	^3H または ^{14}C 化合物
コルチコステロン	
アルドステロン	
3) 血球動態	
赤血球寿命	DF^{32}P , ^{14}C -グリシン
白血球および血小板の動態	//
4) 吸収試験	
D-キシロース吸収	^{14}C -D-キシロース
鉄吸収	^{55}Fe , ^{59}Fe
カルシウム吸収	^{45}Ca , ^{47}Ca
5) 呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ の動的解析	
葉酸代謝	
グルコース代謝	
胆汁酸代謝	^{14}C -化合物
脂肪吸収代謝	
ラクトース吸収など	
6) 腎・肝機能検査	
糸球体ろ過値	^{14}C -イヌリン
肝色素代謝	^{35}S -BSP, ^{35}S -ICG
7) 薬剤代謝	
強心配糖体など	
8) 細胞・組織の標識	
9) 物質の測定	
アイソトープ希釈誘導体試験	
競合的タンパク結合反応	
酵素測定	
細菌の検査	
10) その他の代謝	

し、0時に補外して、0時の濃度を求める。静注後より採血時までの尿量を測定し、尿中への総排泄量を求める。血清サンプル、尿サンプルは液体シンチレーションカウンタで測定する。次式にしたがって、

$$\text{全身水分量(ml)} = \frac{{}^3\text{H 注入総_尿中排泄総}}{\text{カウント_カウント}} \times \frac{\text{血清 1 mlあたりのカウント}}{\text{血清 1 mlあたりのカウント}}$$

全身水分量を求める。

一方細胞外液量は、体重の20～25%を占め、解剖学的には4相より形成される。

- (i) 血漿水分量
- (ii) 細胞間質液
- (v) 硬質結合組織、軟骨、骨の一部
- (=) 細胞通過液

このうち主要なものは、血漿水分量と細胞間質液であり、この両者の間にイオンと小分子のすみやかな交換が行なわれる。一方、(v)、(=)は生理学的には不活発

であり、平衡に達するには長時間を要するが、その占める率は少なく、臨床的意義も小さい。

この場合に用いるトレーサの備える条件は、静脈内に注入されたのち、毛細血管壁を自由に通過して、細胞外液中に均一に分布するが、細胞膜を通過しないことである。そのほか、排泄が少ないこと。代謝されたり、水分平衡に影響を与えるものでないこと、などが要求される。現在までに ^{24}Na , ^{36}Cl , ^{35}Cl , ^{82}Br , ^{75}Se , ^{131}I -イヌリン, ^{14}C -イヌリン, ^3H -イヌリン, $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ などが用いられている。このうち、 ^{14}C , ^3H , ^{35}S の場合には液体シンチレーションカウンタによる測定が必要である。このうち比較的広く用いられている $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ の場合を述べる。

安静6～8時間絶食後に、採血、排尿を行ない、ついで約 $30 \mu\text{Ci}$ の $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ を静注する。平衡に達する時間は短く、採血は60, 90, 120分に行ない、0時に補外して、0時の濃度を求める。

計算は全身水分量の場合と同様であり、

$$\text{細胞外液量} = \frac{\text{注入総カウ_尿中排泄総カウ}}{\text{ント(A)_ント(E)}} \times \frac{\text{血漿 1 mlあたりのカウント}(C_0)}{\text{血漿 1 mlあたりのカウント}(C_0)}$$

として求める。

$\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ を用いる場合にも各種臓器細胞内に取り込まれたり、赤血球内に移行する可能性もあるが、広く用いられている ^{82}Br 法に比し少なく、測定時間内での補正の必要はないとされている。したがって血漿水分量、Donnan 効果の補正のみを行なえばよいとされている。

したがって、

$$\text{細胞外液量} = \frac{A-E}{C_0} \times 0.93 \times 0.92$$

となる。

0.93: 血漿水分量の補正 (総タンパク 7.0 g/dl として)

0.92: Donnan 効果の補正

3. ステロイドの分泌量の測定

ラジオイムノアッセイの応用により、ステロイドホルモンの測定は著しく容易なものとなった。尿中排泄量の測定により、1日分泌量のあらましは知ることができるが、代謝の状態、測定する代謝物質の回収率などにより左右される。したがって、ステロイドホルモンの分泌量を測定することがのぞましいとされる。この分泌量の測定は、たとえばアルドステロンに例をとってみると、従来二重標識希釈誘導体法によって行な

われていた²⁾。最近ではラジオイムノアッセイ法が応用されている³⁾。

その方法は図1に示したとおりである。一定量の放射能標識アルドステロン (D-aldosterone-1, 2-³H, 5~10 μ Ci など) を静注する。これは *in vivo* で内因性アルドステロンと混和希釈され、肝で代謝されたのち腎より排泄される。この尿を一定時間 (24時間) 蓄尿する。その一定量を取り、塩酸処理により, aldosterone-18-glucuronide から aldosterone を遊離させ、測定に用いる。このサンプルを、ろ紙クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、カラムクロマトグラフィなどにより分離する。一定量をシンチレーションカウンタにて測定し、そのカウント数 dpm を求める。残りの一定量を用いて RIA によりアルドステロンの量を測定する。

図1 アルドステロン分泌率の測定

ここで注入量を D とし、尿中サンプルの比放射能 $\text{dpm}/\mu\text{g}$ を SA とすれば、アルドステロン1日分泌量 (ASR) は、

$$ASR = \frac{D}{SA} (\mu\text{g})$$

として求められる。

4. 血液学的検査

血球の寿命, kinetics の測定は、今日では取扱いの容易さや測定の簡便さのために、⁵¹Cr が一般に用いられている。しかし DF³²P (diisopropylfluorophosphate) も赤血球、白血球、栓球などを標識することができ、しかも ⁵¹Cr と異なり *in vivo* での遊出がほとんどないなどの点で優れている。その他、標識により寿命が変わらない、細胞がこわれて離れた DF³²P は再利用されないなどの利点もある。標識も比較的容易

であるが、場合によってはかなり大量の血液を要する。

顆粒細胞の kinetics は、Athens らによると表3に示すごとくで、循環している白血球は、全白血球の約半数である⁴⁾。残りは、いわゆる marginal granulocytes であり、エピネフリンによって循環白血球プールに動員される。

表3 顆粒細胞の動態⁴⁾

Determination	Mean	Range
TBGP $\times 10^7$ cells/kg	65	33-117
CGP $\times 10^7$ cells/kg	32	15-54
MGP $\times 10^7$ cells/kg	33	9-79
$T_{1/2}$	6.6	4-9
GTR $\times 10^7$ cells/kg/day	180	86-341

TBGP: Total blood granulocyte pool

CGP: Circulating granulocyte pool

MGP: Marginal granulocyte pool

GTR: Granulocyte turnover rate

5. 吸収試験

臨床的には、吸収不良症候群の診断に、¹³¹I 標識脂肪または脂肪酸を用いることが多い。これは主として測定の簡便さによるものである。しかし、ヨウ素標識物質の純化は必ずしも容易でないこと、保存中に分解されてくること、生体内で脱ヨウ素が起こることなどの理由により好ましい試験薬ではない。最近の液体シンチレーションカウンティング技術の進歩により、全血漿の測定も容易になってきているので ¹⁴C 標識物質の使用がのぞましい。キシリトールの吸収試験も、吸収不良症候群の診断に用いられているが、血中あるいは尿中のキシリトールを正確に測定することは必ずしも容易ではない。ここにも ¹⁴C-キシリトールの利用が可能である。

この分野において、きわめてユニークな方法として、¹⁴C 標識物質を投与し、その吸収、代謝の結果呼出される ¹⁴CO₂ を測定する方法がある (後述)。

一般に吸収試験を行なう場合、投与された物質は、吸収され、血行性またはリンパ行性に全身血に移行し、内因性物質と混和希釈され、血中より消失し、代謝過程にはいる。さらに代謝されたのち呼気中、尿中、糞便中などに排泄されることになる。したがって、吸収された物質を血中で測定する場合、その濃度は、吸収速度、内因性物質のプールサイズ、turn over rate などの関数であり、ただ単に血中の濃度を測定しても吸収量を正確に知ることはできない。このよう

な欠点を補うために、二重標識法を用いて、一方は経口、一方は静注により投与し、静注投与されたアイソトープより内因性物質の希釈過程を知ろうとするものである。

鉄、Ca などの吸収試験に応用されている。

鉄の場合： ^{55}Fe の一定量を経口投与し、同時に標準サンプルを作成する。4～6時間後、 ^{55}Fe を静注する。 ^{55}Fe の標準サンプルをも作成する。2～3週後血液を採取し、 ^{55}Fe は液体シンチレーションカウンタで測定し、 ^{59}Fe はウエル型シンチレーションカウンタで測定する。次式により鉄の吸収率を求める。

$$\text{鉄吸収率} = \frac{Y \cdot \frac{X_0}{X}}{Y_0} \times 100$$

X_0 : ^{59}Fe 標準サンプルのカウンタ

X : 血液サンプル中の ^{59}Fe のカウンタ

Y_0 : ^{55}Fe 標準サンプルのカウンタ

Y : 血液サンプル中の ^{55}Fe のカウンタ

この方法では吸収された鉄の利用率と静注した鉄の利用率が等しいと考えて、吸収された鉄の量を求めるものである。

鉄の場合のように、一度血中にはいった鉄が、骨髄に摂取され、さらに赤血球に取り込まれて血中に出てくるような場合と異なり、カルシウムなどはプールへの希釈そのものが問題となり、話はさらに複雑となる。しかし、このような場合にも、たとえば ^{45}Ca を経口投与し、 ^{47}Ca を静注して、希釈過程を知ることにより、見かけの吸収量を補正することができる。吸収を取り扱うときの問題点については、Loo らが理論的考察を行なっている⁵⁾。

6. 呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 測定法

呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ を測定することは、 ^{14}C 標識物の代謝を動的に診断するうえで、きわめて有用な手段である。この方法は、患者の代謝状態を観察するさい、まったく非観血的であり、しかも何回でも容易に繰り返しサンプルを採取することができる。これは特定の標識物質を静注し、代謝速度あるいは特殊な酵素の欠損状態などの測定も可能であり、また経口投与により吸収、異化などの動態を知ることができる。Tolbert, Cozzetto らの装置は、図2に示すごとくで、呼気中の ^{14}C 、呼気中の CO_2 、酸素消費量、流量などを測定できるものである⁶⁾。このような方法により、いろいろな物質の異化動態の研究が報告されている。

図3に示した呼気中 CO_2 捕集装置は、著者らの使

図2 呼気分析装置の模式図⁶⁾

図3 呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 捕集装置¹⁴⁾

用しているものである¹⁴⁾。この方法ではマスクを通して集めた呼気を塩化カルシウム中を通して水分を吸収し、1 mmol hyamine hydroxide 1 ml, methanol 2 ml, フェノールフタレン 1～2 滴を入れた液シン用バイアルに導く。呼気中 CO_2 が hyamine を中和し、フェノールフタレンの色が消えることを目標として、定量的に 1 mmol の CO_2 を測定用バイアルに捕集することができる。そのバイアルにシンチレータを加えて液体シンチレーションカウンタにて測定する。

最近話題となっている疾患に胆石症がある。コレステロール系胆石症を有する患者の胆汁は、胆汁中の主成分であるコレステロール、胆汁酸、レシチンの割合に異常が見られ、コレステロール結晶が析出しやすい状態、lithogenic bile を示すものが多いといわれている。その原因の1つとして、体内における胆汁酸プールの減少が関係する可能性も示唆されている。

胆汁酸は肝で、コレステロールより合成され、グリシンまたはタウリンで抱合され、一次胆汁酸として胆管より腸管中に排泄される。これらの大部分は腸管より再吸収され、いわゆる腸肝循環が成立する。抱合型ないし非抱合型胆汁酸の能動的再吸収は回腸において行なわれている。非抱合型の胆汁酸、グリシン抱合型の胆汁酸の一部の吸収は、全腸管を通して受動的にも行なわれている。胆汁酸の腸肝循環をささえているものは、能動的再吸収であり、胆汁酸の体内プールの維持のうえで大きな役割を演じていると考えられてい

る。

抱合型胆汁酸の加水分解は、腸肝循環中で一定の割合で起こり、一次非抱合胆汁酸または二次非抱合胆汁酸が生成される。これらの脱抱合された一次ないし二次胆汁酸の一部は、受動的に再吸収を受ける。この脱抱合された胆汁酸の腸管再吸収の部位は、腸内細菌叢の分布により異なる。なぜなら脱抱合の加水分解は腸内細菌により行なわれているからである。正常時には、胆汁酸の脱抱合を行なう細菌は、主として大腸に生存し、回腸末端部では少なくなる。したがって一般には、脱抱合の胆汁酸の再吸収は、大腸で行なわれると考えられる。この間の kinetics の研究は非常に複雑であるが、現在までのところ、その量は1日に循環する胆汁酸の約15%と推定される。しかしながら胆汁酸再吸収の主要部分は、回腸末端部からの抱合型胆汁酸の能動的移送である(図4)。

図4 胆汁酸の腸管循環¹⁴⁾

この胆汁酸の脱抱合、再吸収の障害は呼吸法によって診断することができる。すなわち、 ^{14}C -glycine-cholic acid を投与すると、その大部分は腸肝循環の胆汁酸プールにはいる。一部は大腸に達し、細菌により加水分解され、再吸収され、グリシンより放出される $^{14}\text{CO}_2$ が呼気中に呼出される。

回腸切除術, blind loop syndrome, 小腸の憩室症などの細菌の異常分布を呈する疾患においては、呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ は対照群に比し、異常に増加する(図5)。このような方法は、下痢症、吸収障害症候群などの疾患の鑑別診断に有用な方法である。

またアメリカ南西部のインディアンには胆石症の多発が見られ、これらでは胆汁酸プールの減少が見られ

図5 正常者(●—●)と回腸切除患者(×—×)の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ の排出の差

図6 コール酸の比放射能の経日的推移について胆石保有者の代表例と正常者との比較¹⁷⁾

ることが問題となっている^{16,17)}。図6の研究は Vlahcevic らのものである¹⁶⁾。これは $15\sim 25\mu\text{Ci}$ の ^{14}C -cholic acid にコール酸25mg を carrier として投与し、その後約1週間にわたり十二指腸液を採取し、コール酸の specific activity の変化を見たものである。この図で見られるごとく、この例のごとく turn over rate が亢進しているように見えるものもある。また Hepner ら¹⁸⁾は胆嚢摘除後の患者において、胆汁酸の腸内細菌による脱抱合、二次胆汁酸への変化が亢進していることを指摘している。そのさい手術をしていな

い胆石症患者においても同様な変化が見られたという。

著者らは ^{14}C -1-glycine cholic acid 投与により、胆石症患者のなかには、 $^{14}\text{CO}_2$ の呼気中排出が増加しているものがあることを認めた(図7, 8)。これは、少なくとも脱胞合が亢進している可能性のあることを示唆している。

図7 正常対照者(健常医師)と胆石症患者のグリコロール酸経口投与後の $^{14}\text{CO}_2$ 排出率

図8 ^{14}C -グリコロール酸経口投与後の $^{14}\text{CO}_2$ 排出率

これらの胆汁酸の腸肝循環の異常、プールサイズの減少が、lithogenic bile 生成の原因になっているものが存在するという可能性がある。この腸肝循環の異常が、回腸における能動的移送の障害によるものか、小腸内における細菌の異常増殖によるものかは、まだ明らかでない。

呼気分析法は、上記のような場合、その中間で何が起きているのかは知ることができない。このような

black box の存在にもかかわらず、非観血的に容易に行なえること、いろいろな物質に応用できることなどの点で、臨床検査としての将来の可能性は大きいといえよう。

7. 物質の測定に対する応用

従来ステロイドなどの測定には、アイソトープ希釈誘導体法などが用いられてきた。しかし、この方法は操作も複雑であり、研究室測定域を出ず、臨床検査とは成り得なかった。

一方、インシュリンなどのペプチドホルモンから出発した radioimmunoassay (RIA)や、サイロキシンホルモンの測定から出発した competitive protein binding assay (CPBA) などが、これらステロイドホルモンなどにも応用されるに至った。

標識抗原ないし測定物質の標識には、 ^{125}I 標識物質が使われているのが一般である。しかし、ステロイドホルモン、その他の物質でヨウ素標識の困難なもの、あるいはできても性質がだいぶ異なるようなものでは、まだ ^3H 標識物質が使われているのが実情である。

RIA: 1959年 Yalow と Berson は ^{131}I 標識インシュリンとインシュリン抗体を用いて、血漿中のインシュリンを測定することに成功した。この方法は感度がきわめて高く、多数の試料を同時に測定できるという特徴をもっている。その後本法はほとんどすべてのペプチドホルモンの測定に応用され、さらに抗体作成法の進歩により、ステロイドホルモン、薬剤、プロスタグランディンのような脂肪酸、胆汁酸などの測定も可能になってきた。本法の原理、実際の応用については、多くの論文、成書があるので省略する。

ペプチドホルモンの測定が、ほとんど血清ないし血漿そのものを用いて測定できるのに対し、ステロイドホルモンのように類似物質の多いものでは、交叉免疫反応をさけるため、RIA 測定に先立ち、あらかじめ抽出・分離などを行なわなければならない。

ここで ^3H 標識物質について、もっとも大切なことは回収率測定に加える ^3H 標識物質の純度である。純度が悪いときには見かけの回収率の低下を招き、その回収率によって補正された値は、高い値を呈することになる。現在 RIA 用のキット類が多く市販されているが、そのなかの ^3H 標識物質はすでになんらかの方法により純化され、“highly purified”などと記されているのがふつうである。しかし、これを検討せずにそのまま使用することは危険である。図9に示すごと

く、これらのなかには、かなり純度の悪いものがあることに注意を要する。

図9 セファデックス LH-20 (2.5g) による ^3H -アルドステロンの画分
cyclohexane : benzene : methanol = 60 : 40 : 10

Competitive protein binding assay は、抗体の代わりに血漿中に存在する特異的な結合タンパクを binder として用いるものである。サイロキシン、コーチゾルその他のステロイドホルモンなど非タンパク性ホルモンは、血中において、おのおのの物質に特有な結合タンパク (TBG, CBG, など) に結合して循環している。このような性質を測定に用いている。

また最近では、ペプチドホルモンにおいて、細胞膜に存在する receptor, target 臓器細胞中の ligand が、測定の binder として用いられるようになり、いわゆる receptor assay とよばれる。本アッセイにおいては、RIA が免疫学的活性を測定しているのに対し、生物学的活性を測定するものとして注目されている。

同様な技術を酵素の測定に応用した酵素アッセイとよばれるものがある。この方法では一般に基質を標識し、酵素-基質反応の結果生じた産生物 (product) を分離して、その放射能を測定し、酵素活性を求めるものである。基質と産生物の分離には、さまざまな方法が用いられている (表4)。

8. 細菌の測定

血液培養により細菌の有無を検出するには、通常1日以上を有する。一般にほとんどすべての細菌は、そ

表4 放射酵素測定法

(S) と (P) の分離法

1. 沈殿法
2. 揮発法
3. 溶媒抽出法
4. イオン交換法
5. 吸着法 (炭末など)
6. 電気泳動法
7. クロマトグラフィ

の代謝経路の一部において、ブドウ糖を用い、これを CO_2 とすることが知られている。

^{14}C -U-ブドウ糖を含む培養液に細菌を含む試料を入れ、 37°C で incubate し、発生する $^{14}\text{CO}_2$ を測定する方法では細菌の検出時間を著しく短縮することができる。また感度も高い。

このような目的に応じた装置も Bactec として市販されている。

9. まとめ

臨床医学においては、核医学の進歩にもかかわらず、液体シンチレーションカウンタが十分応用されているとはいえない。半減期の長い β 線が測定の対象であること、測定技術も γ 線計測に比し複雑であり、高価につくことなどが臨床検査となりがたい理由であろう。

しかし ^3H , ^{14}C 標識物質には、標識によってもまったく性質を変えることがないことなどの利点もあり、とくに有機物質の代謝の研究には欠かせないものである。これら β 線測定によらなければ求めることのできない臨床検査の例をあげ、著者の比較的関心の深い領域のものについて簡単に解説した。これらの検査のなかには捨て難いものが多く、今後の利用、発展がのぞまれる。

文 献

- 1) Pace, N., et al.: *Biol. Chem.*, **168**, 459 (1947)
- 2) Peterson, R.E.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, **15**, 231 (1959)
- 3) F. Bayard, et al.: *J. Clin. Endocr.*, **31**, 507 (1970)
- 4) Athens, J.W. et al.: *J. Clin. Invest.*, **40**, 989 (1961)
- 5) Loo, J.C.K. and Riegelman, S.: *J. Pharm.*

- Sci.*, **57**, 918 (1968)
- 6) Cozzetto, F.J.: *Am. J. Dis. Child.*, **107**, 605 (1964)
- 7) Fish, M.B., et al.: *Blood*, **21**, 447 (1963)
- 8) Segal, S., et al.: *Science*, **136**, 150 (1962)
- 9) Tolbert, B.M., et al.: *Am. J. Physiol.*, **185**, 269 (1956)
- 10) Spratt, J.L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **107**, 387 (1961)
- 11) Hughes, A.M. and Tolbert, B.M.: *J. Biol. Chem.*, **231**, 339 (1958)
- 12) Baker, N., et al.: *Metabolism*, **5**, 22 (1956)
- 13) 上田英雄, 他: 内科, **24**, 725 (1969)
- 14) 上田英雄, 飯尾正宏: 核医学臨床生理診断法, p.195, 医歯薬出版, 東京 (1971)
- 15) Tyor, M.P., Gurbutt, J.T. and Lach, L.L.: *Am. J. Med.*, **51**, 614 (1971)
- 16) Vlahcevic, Z.R., et al.: *Gastroenterol.*, **57**, 165 (1970)
- 17) Vlahcevic, Z.R., et al.: *Gastroenterol.*, **62**, 73 (1972)
- 18) Hepner, G.W., et al.: *Gastroenterol.*, **66**, 556 (1974)
-