



Title	Thorotrast の研究(第2報) 臓器内沈着 thorotrast のactivity の測定
Author(s)	大河原, 重之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1189-1195
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17145
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Thorotrast の研究 (第2報)

臓器内沈着 thorotrast の activity の測定

長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設
放射線生物物理学部門 (主任: 岡島俊三教授)
大河原重之

(昭和40年7月5日受付)

Studies on Thorotrast
Report 2: Measurements of α - and γ -Ray Activity in Mice

Shigeyuki Okawara
Department of Radiation Biophysics, Atomic Disease Institute,
Nagasaki University, School of Medicine, Nagasaki
(Director: Prof. S. Okajima)

The experiments are made with the use of SM mice of 40 heads, weighing about 20 gm. At 4, 6, 14, 24 and 72 hours after intravenous injection of 0.5 cc of thorotrast, each mouse is sacrificed and each organ is removed immediately, and then the γ -ray activity is measured by the scintillation counter (NaI(Tl) 2×2 , well type) and the α -ray activity in the blood is measured by the autoradiogram method.

Observations are made on the changes of the activity with time. The following results are obtained.

1) The total γ -ray activity decreases rapidly with time. The observed activity is 49 per cent of the control 24 hours after injection, and 35 per cent after 72 hours. From these results and the fact (see Report 3) that the ThO_2 deposited in the organs is negligibly excreted, it is estimated that the considerable quantity of the daughter nuclides which are produced from the ThO_2 deposited in the organs, are excreted.

2) The γ -ray activity in the each organ other than the bone decreases rapidly with time after injection, and it is estimated that the metabolism of Th-products in the liver and spleen differs from that in the bone.

3) 24 hours after injection, the value of 82 per cent of the total activity in the mice is counted in the three organs (liver, spleen and bone), and the value becomes about 86 per cent 72 hours after injection. The distribution ratio of the liver, spleen and bone is 43:26:31 respectively 24 hours after injection, and the ratio becomes 39:17:44 72 hours later.

4) With the help of the autoradiography, it is found that the number of the α -decay nuclides in the blood decreases rapidly with time and becomes a constant value after a certain period.

I. 緒言

血中に注入された thorotrast は肝臓, 脾臓, 骨, その他の細網内皮系組織に沈着する^{1)~5)}. 沈着した ThO_2 及びその生成娘核種の一部は生体の代謝作用により臓器移行が行なわれる⁶⁾⁷⁾⁸⁾. そ

れ故に, thorotrast 注入後の血中及び臓器内の activity は経時的に変化すると考えられる.

余はこれらの点を研究するために動物実験を行い, thorotrast 沈着臓器の activity を計測し注入後の経過時間による変化について調べた.

今回は、注入後短期経過動物群の activity について研究した。長期経過動物群の結果については別紙に述べる。

II. 実験方法

実験動物は、生後約2カ月のSM系雌雄マウスで、飼育はオリエンタル固型飼料及び水を用い、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ の室内で行なわれた。

実験群、対照群にそれぞれ雌雄各々15匹、5匹ずつ合計40匹を使用し、5匹ずつ金網製飼育箱に入れた。

製造後約1.5年経過したと考えられる米国製 thorotrast 0.5cc を実験群マウスの尾静脈より注入した。注入後X線透視で注入部に洩出していない事を確かめた。(Fig. 1)

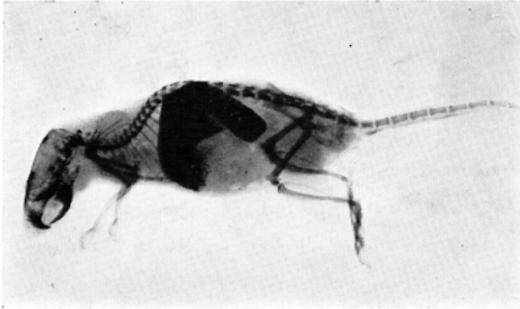


Fig. 1. X-ray picture of mouse into which 0.5cc of thorotrast was injected

注入後4時間で雌雄各々3匹計6匹を屠殺解剖した。解剖した臓器は肝臓、脾臓、骨、肺臓、血液及び心臓、腸、皮膚及び脂肪、腎臓等に分け試料とした。各試料は屠殺後1時間以内に γ 線 activity を計測した。

同時に、thorotrast の注入されていない対照群マウス2匹を屠殺解剖し、各臓器に thorotrast 0.5 cc を注入し、この時の γ 線 activity より control 値を求めた。

測定器は Well-type NaI(Tl) 2×2 Scintillation counter である。

解剖された各臓器は、外径1.5cm ϕ 、高さ15cmの polyethylene 試験管の底より2.5cm以内の深さに納め、更に10%ホルマリンを深さ3.0cm迄注入し、これを試料とした。

thorotrast 注入後、6時間、14時間、1日、3日経過したマウス群及び対照群にも全く同様な操作をし、 γ 線 activity を計測した。

一方、注入後、5分、1時間、1日、2日、3日、5日、7日、10日にそれぞれ尾静脈より毛細管ピペットで血液を0.02cc ずつ採取し、contact method を用い、autoradiogram を作った。露出時間は3日であり、その後 α 線の飛跡の数を測定し、血中濃度の経時的变化を調べた。

III. 実験結果

1. 各臓器の γ 線 activity の変化

注入後4時間経過マウス群の各臓器の γ 線 activity の平均値をそれぞれ1とした場合、注入後の時間の経過によりそれらの変化は Table 1 のようになり、図示すると Fig. 2 となった。

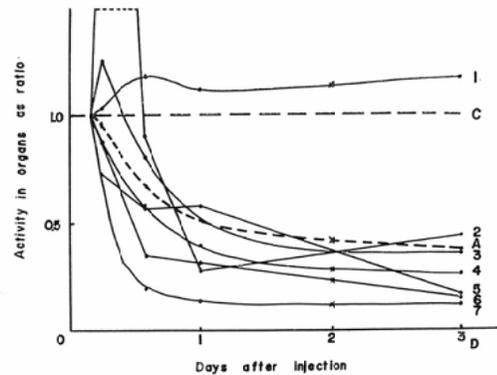


Fig. 2. Relative activity of γ -rays in each organ in which thorotrast is deposited, as a function of duration of burden

- 1: bone, C: control,
- 2: lung, A: average,
- 3: liver, 4: spleen,
- 5: intestine, 6: skin,
- 7: kidney,

control (Fig. 2.-C) は時間による変化を殆んど認めなかつた。体内全 activity (Fig. 2-A) は注入後の時間の経過と共に減少し、1日後は4時間後の約0.51、2日後は約0.43、3日後は約0.38となった。骨 activity (Fig. 2-1) は注入後時間と共に漸増する傾向を認め、4時間値を1とした場合、14時間値約1.18、1日値約1.12、3日値約1.17となった。肺臓 activity (Fig. 2-2) は6

Table 1. Relation between activity in each organ and duration of burden

Organ	Duration of burden Activity	4 hours	6 hours	14 hours	1 day	3 days
		Spleen	Activity Ratio 3624 1	2830 0.79	2300 0.63	1433 0.395
Liver	Activity Ratio 4644 1	5842 1.25	3760 0.79	2354 0.51	1654 0.36	
Heart	Activity Ratio 14 1	4 0.28	2 0.14	3 0.21	5 0.35	
Intestine	Activity Ratio 1008 1	740 0.73	584 0.57	599 0.58	117 0.16	
Lung	Activity Ratio 394 1	1048 2.66	350 0.89	112 0.28	174 0.44	
Bone	Activity Ratio 1554 1	1597 1.03	1826 1.18	1736 1.12	1817 1.17	
Skin	Activity Ratio 934 1	818 0.88	164 0.18	134 0.14	153 0.16	
Kidney	Activity Ratio 1156 1	411 0.35	410 0.35	362 0.31	134 0.11	

時間値は4時間値の約2.66となつたが、以後は4時間値よりも小さい値となつた。その他の臓器の activity は時間と共に減少する事がわかつた。

2. control 値に対する臓器 activity の変化
実験結果は Table 2 及び Fig. 3 となつた。
control の activity は時間により変化を認めな

Table 2 Ratio of activity to the control and distribution ratio of the liver, spleen and bone

Duration of burden	Organ	Total activity	Total activity	Total activity	Distribution ratio of 3 organs
		Control	of 3 organs Control	of 3 organs Total activity	
	Control	1			
4 hours	Liver	0.98	0.72	0.74	0.47
	Spleen				0.37
	Bone				0.16
	Others				
6 hours	Liver	0.95	0.75	0.80	0.57
	Spleen				0.28
	Bone				0.15
	Others				
14 hours	Liver	0.69	0.54	0.84	0.47
	Spleen				0.30
	Bone				0.23
	Others				
1 day	Liver	0.49	0.41	0.82	0.43
	Spleen				0.26
	Bone				0.31
	Others				
3 days	Liver	0.35	0.31	0.86	0.39
	Spleen				0.17
	Bone				0.44
	Others				

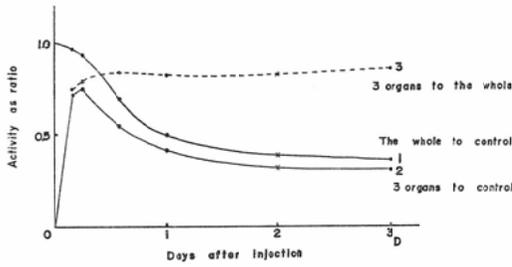


Fig. 3. Ratio of γ -ray activity of 3 organs (liver, spleen, bone) to the total in the body or the control

かつた。注入動物の全 activity は注入後の時間経過と共に減少した。注入後4時間で約0.98, 1日で約0.49, 3日で約0.35となつた。

肝臓, 脾臓, 骨の3臓器の合計 activity は control に対し, 4時間で約0.72, 以下6時間で約0.75, 14時間で約0.54, 24時間で約0.41, 3日で約0.31となつた (Fig. 3-2)。

3. 三臓器の activity 及びその分布比

肝臓, 脾臓, 骨の三臓器の合計 activity は全臓器 activity に対し, 注入後4時間で約74%であり, 時間と共に増加の傾向を認め, 6時間で約80%, 14時間で約84%, 1日で約82%, 3日で約

開

86%となつた. (Fig. 3-3)

全 activity の大部分が三臓器で占められる事がわかつた。

又, 三臓器の分布比は時間と共に変化した。注入後4時間経過動物群では, 肝臓, 脾臓, 及び骨の分布比は略47:37:16であつたが, その後時間の経過により, 骨の占める割合が増加し, 14時間で略47:30:23, 1日で略43:26:31, 更に3日では略39:17:43であつた. (Table 3)

4. 血中濃度の経時的变化

autoradiogram 中の α 線の飛跡の数から放射性核種の血中濃度の経時的变化を調べた結果, Fig. 4の如くになつた。この際, 注入後5分経過群の平均血中濃度を1とした。血中濃度は時間の経過と共に急減し, 1日後約0.12, 2日後約0.08, それ以後は変化が少なく, 10日後に約0.04であつた。5分値を基準に選んだために, このような結果となつたが, この時にはすでにかなりの量のthorotrast がそれぞれの臓器中に沈着していると考えられる。従つて, 経時的变化は基準値に注入後より採血迄の時間の選び方により異ると考えられる。

Table 3 Distribution ratio of 3 organs (liver, spleen, bone)

Duration of burden	Number of mice	Organ	Activity after vivisection	Total activity as ratio of injected amount	Distribution ratio of 3 organs	
					Total activity of 3 organs / Total activity of the whole body	Distribution ratio of 3 organs
		Control	13615	1		
4 hours	6	Liver	4644	0.98	0.74	0.47
		Spleen	3624			0.37
		Bone	1553			0.16
		Others	3506			
6 hours	6	Liver	5842	0.95	0.80	0.57
		Spleen	2830			0.28
		Bone	1596			0.16
		Others	2606			
14 hours	6	Liver	3670	0.69	0.84	0.47
		Spleen	2300			0.30
		Bone	1806			0.23
		Others	1508			
1 day	6	Liver	2354	0.49	0.72	0.43
		Spleen	1433			0.26
		Bone	1736			0.31
		Others	1207			
3 days	6	Liver	1654	0.35	0.86	0.40
		Spleen	712			0.17
		Bone	1817			
		Others	633			

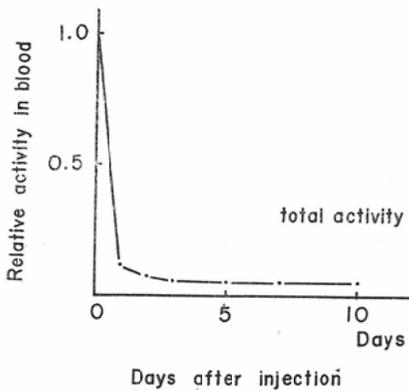


Fig. 4. Relative activity of α -particles in the blood, as a function of duration of burden

IV. 考案

内部照射による影響はその生体、又は、部位に於ける被曝線量の大きさに依存する^{9)~11)}。体内沈着 thorotrast の場合、沈着 ThO_2 は殆んど排泄されないが、もし Th の娘核種が安定な核種ならば、Th の半減期が非常に長いために、比放射能は低く、注入 thorotrast 量が10~80CCでは被曝線量はかなり少ないと考えられる。従つて、thorotrastによる障害の場合、崩壊生成娘核種による被曝線量が大きな意味を持つ。それ故に、娘核種をも含む全核種の体内での行動が明らかにされる事は大切な事と思われる。

すでに1937年 Taft, R.B⁹⁾ は thorotrast 沈着臓器より生成される娘核種はかなりの量が排泄されるであろうといっているが、その後この状態は或る程度明らかにされたが、尙不明な点も多い。

本実験では、まず臓器内 activity の変化を γ 線計測により調べた。 γ 線は α 線或いは、 β 線に比し自己吸収が少ないため、試料作成が簡単となり、従つて精度が高い。放射性物質の代謝を調べるには一般には、屠殺直後の状態が明らかにされる事が望ましい。autoradiogram の場合、屠殺後測定迄に時間がかかると、その間に娘核種が生成され、生前と著しく異つた状態となる。特に、半減期の短い娘核種の状態を調べるには屠殺後測定迄の時間が問題となる。

又、 γ 線は α 崩壊或いは β 崩壊に附随して放射され、しかも、核種一崩壊に放射される割合及びそれらの energy の強さはそれぞれの核種によつて異なる¹²⁾¹³⁾。従つて、各核種の放射する γ 線を個々に追跡し得るならば、それぞれの核種の分布、排泄状態等を明らかにし得るであろう。

本実験では、全 γ 線測定が行なわれたが、臓器内 γ 線 activity は、注入後時間と共に著しく減少し、一定時間後はあまり変化しない結果となつたが、骨では反対に時間と共にやや増加の傾向を認めた。すでにいろいろな報告にみられるように臓器内に沈着した ThO_2 の移動性は比較的少ない¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。にもかかわらず、本実験では γ 線 activity が経時的に著しく変化した。この事から Th の娘核種が著しい代謝作用を受ける事を考えさせる。又、骨の代謝は他の臓器の代謝と異り、肝臓及び脾臓などから排泄された核種の一部が再移行するという事を考えさせる。更に注入後一定期間より γ 線 activity があまり変化しないという事から、thorotrast 注入後一定の期間後には臓器内で生成される娘核種量とその臓器より排泄される量との間に動的な平衡が成立する事を意味するのではなからうか。

一方、血中の放射性物質の濃度の経時的变化を autoradiogram により α 線の飛跡を計数し調べた。このような autoradiogram method は① β 崩壊核種は調べ得ない。②又、autoradiogram 作製に一定期間の露光が必要であり、この期間内に生成された娘核種の飛跡も乾板上に作るため血中に存在していなかつた核種の飛跡も現れる可能性もある。それ故に、このような実験方法では定量的分析は不可能である。しかしながら、露光時間に比較して半減期の非常に長い核種の分析は可能である。更に、露光時間を一定にすれば、定性分析をする事も可能である。③放射性核種の血中濃度の変化の基準に注入後5分値を選んだが、この時間の決定も問題とならう。

血中濃度は注入後急速に減少したが、1日以後は略一定となつた。この事から血中の放射性核種は臓器に沈着、或いは排泄等により急速に移行し、一定期間後血中に流入する量と血中より排泄

される量との間に平衡関係が成立する事を考えさせる。

沈着 thorotrast による障害は注入後かなり経過した後に発生すると考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。従つて、被曝吸収線量の推定には長期経過動物群についての代謝をも調べる必要がある。今回は注入後短期経過マウス群の経時的 activity の変化について調べた結果、ThO₂ により作られる娘核種の排泄はかなりあり、しかもその速度が比較的早い事を予測させた。

V. 結論

SM系雌雄マウスに thorotrast 0.5CC を静注し、臓器内γ線 activity の経時的变化及び血中α線 activity の経時的变化について調べた。又、これらの変化が control に対しどのような値を示すかを調べた結果、次のような結論を得た。

1) thorotrast 注入マウスの体内全γ線 activity は経時的に急減し、以後略一定となつた。すなわち、注入後1日で注入時の約49%、3日後で約35%であつた。

2) 骨及び肺臓を除く他の臓器のγ線 activity は経時的に減少した。骨γ線 activity は経時的に増加したが、16時間以後はその変化はあまり著明でない。肺臓のγ線 activity は4時間値に比し6時間値は増加したが、以後漸減した。

3) 注入後1日で体内全 activity の約82%、又、3日で約86%が肝臓、脾臓及び骨の三臓器に集つた。

4) 肝臓、脾臓、骨の三臓器のγ線 activity の比は注入後1日で略43:26:31、又、3日では39:17:44であつた。

5) 血中のα線 activity は経時的に急減し、一定期間後に略一定となつた。

6) これらの実験結果より臓器内沈着 Th O₂ により生成される娘核種はかなりの量が臓器外に移行する事が予測された。又、骨と他の臓器とはその代謝様式が異なる事を推論させた。

本研究は本部省科学研究費特定研究“電離放射線による日本人の悪性腫瘍発生の研究(班長:高橋信次教

授)の基礎研究その5をなすものである。

稿を終るに臨んで、終始御指導、御助言を頂いた名古屋大学医学部放射線科高橋信次教授及び同教室の諸先生並びに名古屋大学医学部第1病理学教室柴田偉雄先生に厚く感謝致します。

文 献

- 1) Blünbaum, T., et al.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik, Fortschr. Röntgenstr., 37: 18, 1928.
- 2) Kalkbrenner, H.: Über eine neue röntgenologische Untersuchungsmethode des Dickdarms, Fortschr. Röntgenstr., 38: 325, 1928.
- 3) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz, Fortschr. Röntgenstr., 40: 497, 1929.
- 4) Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Milz und Leber, Klin. Woch., 46: 2128, 1929.
- 5) Weiser, A.: Die Verwendung von Thoriumverbindungen zur Urographie, Wiener Med. Woch., 80: 1427, 1930.
- 6) Harrington, H.L. and Huggins, C.: Rate of removal of thorium dioxide from blood stream, Arch. Int. Med., 63: 445, 1939.
- 7) Hursh, J.B., et al.: Excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration to human subjects, Acta Radiol., 47: 481, 1957.
- 8) Taft, R.B.: Radioactivity of thorium dioxide sol, J.A.M.A., 108: 1779, 1937.
- 9) Pohle, E.A., and Ritchie, C.: Histological studies of liver, spleen and bone marrow in rabbits following intravenous injection of thorium dioxide, Am. J. Roentg., 31: 512, 1934.
- 10) Shute, E., and Davis, M.R.: Histologic change in rabbits and in dogs following intravenous injection of thorium preparations, Arch. Path., 15: 27, 1933.
- 11) Luwin, D.A.: Experimental intravenous administration of colloidal thorium dioxide, Am. J. Roentg., 27: 130, 1932.
- 12) Freedlander, G., and Kennedy, J.W.: Nuclear and Radiochemistry, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1955.
- 13) Hollander, J.M., Perlman, I., and Seaborg, G.T., Table of Isotopes, Rev. Modern Phys., 25: 469, 1953.
- 14) Jacobson, L.E., et al.: Postmortem findings and radioactivity determinations five year after injection of thorotrast, Radiology, 31: 601, 1938.

- 15) Rundo, J.: Measurements and dosimetry of radioactive isotopes deposited within the human body, with special reference to colloidal thorium dioxide, following intravenous injection, Ph. D. Thesis, Univ., London, 1958.
 - 16) Fontaine, R., et al.: Contribution a l'etude des dangers de la thorostrariographie, La' Presse Med., 62 : 970, 1954.
 - 17) Patoir, et al.: Lesions histologiques tardives apres injection de thorostrast, Reve Chir., 77: 540, 1939.
 - 18) Randerath, E. und Schlesinger: Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des Thorostrast im Tierkörper, Z. exper. Med., 80 : 245, 1932.
-