

Title	Thorotrast の研究(第4報) 臓器内生成娘核種の排泄
Author(s)	大河原, 重之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1201-1207
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17210
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Thorotrast の研究 (第4報)

臓器内生成娘核種の排泄

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 4: Metabolism of Daughter-Nuclides Produced in the Organs Containing Thorotrast

Shigeyuki Okawara

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

Amount of 0.5 cc of thorotrast(produced 1.5 years before)is injected into SM mice intravenously. After a certain period the mice are sacrificed and the γ -ray activity of each organ removed is measured at intervals of 24 hours for 30 days. By using of these values, the build-up curves are made. From analysis of these curves, the quantity of the daughter nuclides excreted from the organs, is estimated. The excreted quantity from the liver and spleen has a tendency to increase with time between injection and sacrifice. On the third day after injection, about 71 per cent of the daughters in the liver and about 75 per cent in the spleen are excreted. In the case of the bone, it is thought that the quantity reabsorbed from the liver and spleen is more than the quantity excreted from the bone. On the third day after injection a quantity of about 117 per cent of the daughter nuclides which are produced in the bone is counted.

I. 緒言

thorotrast による障害を論ずる場合、沈着臓器の被曝吸収線量を推定する事は重要な事である。被曝吸収線量を推定するには、 ThO_2 の分布、排泄、更はその娘核種の代謝が明らかにされる事が望ましい。

thorotrast の分布、排泄量の測定については前報迄に報告した。

今回は臓器内沈着 thorotrast より生成された娘核種の排泄について研究した。

尙、注入後長期経過動物群の結果については今後の機会に述べたい。

II. 実験

実験動物、その飼育及び放射能測定器は前報告迄の方法とだいたい同じである。すなわち、実験動物は、生後約2カ月のSM系マウスである。飼育はオリエンタル固型飼料と水を用い、 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ の室内で行つた。実験群、対照群それぞれ30匹、10匹、合計40匹を使用した。これらのマウスの同性のものを5匹ずつ金網製飼育箱に入れた。

使用した放射性物質は米国製 thorotrast であり、製造後約1.5年経過したと考えられる。この thorotrast 0.5ccずつ実験群マウスの尾静脈より注入した。注入後X線透視にて注入部に洩出して

いない事を確めた。

注入後4時間で雌雄マウスそれぞれ3匹ずつ合計6匹を屠殺した。屠殺後1時間以内に各臓器を取り出し、重量を測定し、更にγ線 activity を計測した。その後同一臓器のγ線 activity を24時間間隔で約30日間に亘って計測した。これと同時に対照群も2匹殺し各臓器の重量及びγ線 activity を計測し、この時得られた値を back ground とした。そして、これらの各臓器に thorotrast 0.5 cc を注入し、この試料のγ線 activity を計測した結果得られた値を control とし、この試料も実験群試料と同じように30日間に亘って計測した。

注入後6時間、14時間、24時間、3日経過したマウス群及び対照群も全く同様にして試料を作成し、30日間に亘ってγ線 activity を計測した。

測定器は Well-type NaI (T1) 2 × 2 Scintillation counter であり、試料は、外径1.5cmφ 長さ15cmの polyethylene 試験管の底より 2.5cm以内に収め、更に深さ3.0cm迄10%ホルマリンを入れた。

測定時間は各試料とも2分間とし、3回計測しその平均値を測定とした。

III. 実験結果

解剖後の臓器γ線 activity の経時的变化及び解剖時γ線 activity を1とした時、その後のγ線 activity の比の経時的变化は Table 1 のようになった。

1. 臓器内γ線 activity の経時曲線

同一臓器内のγ線 activity が経時的にどのように変化するか調べた結果、Fig. 1 及び Fig. 2 となった。Fig. 1 は肝、脾、Fig. 2 は骨の結果を示す。測定期間内では control のγ線 activity は経時的な変化を認めなかつた。肝、脾γ線 activity の経時曲線は thorotrast の負荷時間により差異を認めた。すなわち、曲線(1)は注入後4時間経過マウスの肝臓、曲線(2)は6時間経過マウス、曲線(3)は14時間、曲線(4)は1日、曲線(5)は3日経過マウスの肝臓、脾臓であり、実線は肝臓、

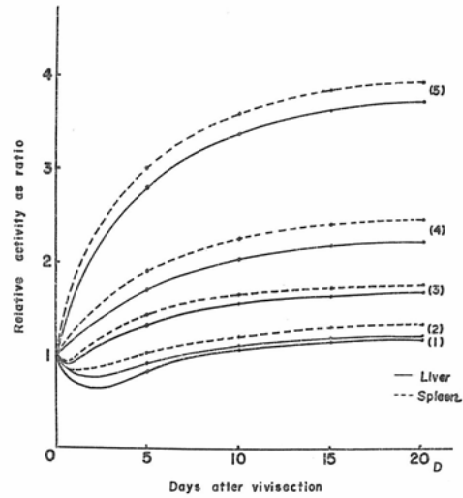


Fig. 1. Build-up curves the liver and the spleen

Table 1 Change of activity in organs after sacrifice

Duration of burden	Days after vivisection	Organ											
		0	1	2	3	4	5	8	11	15	20	25	30
4 hours	Liver	1	0.70	0.67	0.65	0.74	0.82	1.01	1.07	1.13	1.14	1.15	1.16
	Spleen	1	0.78	0.70	0.74	0.81	0.88	1.08	1.12	1.16	1.18	1.20	1.21
	Bone	1	1.11	1.16	1.18	1.16	1.12	1.04	1.03	1.06	1.08	1.07	1.08
6 hours	Liver	1	0.81	0.78	0.77	0.84	0.90	1.04	1.12	1.14	1.16	1.17	1.19
	Spleen	1	0.82	0.81	0.81	0.94	1.02	1.14	1.22	1.25	1.27	1.29	1.28
	Bone	1	1.11	1.16	1.18	1.17	1.13	0.98	0.96	0.98	0.97	0.98	0.98
14 hours	Liver	1	0.96	1.11	1.24	1.36	1.45	1.59	1.68	1.70	1.79	1.80	1.83
	Spleen	1	0.92	1.06	1.18	1.24	1.32	1.54	1.60	1.68	1.72	1.76	1.78
	Bone	1	1.14	1.20	1.22	1.21	1.18	0.98	0.96	0.94	0.95	0.94	0.93
1 day	Liver	1	1.18	1.32	1.46	1.61	1.71	1.92	2.08	2.14	2.16	2.18	2.19
	Spleen	1	1.26	1.48	1.64	1.79	1.91	2.14	2.26	2.37	2.42	2.44	2.46
	Bone	1	1.16	1.24	1.25	1.23	1.18	0.96	0.88	0.86	0.85	0.84	0.84
3 days	Liver	1	1.62	2.02	2.34	2.61	2.80	3.14	3.29	3.38	3.44	3.47	3.49
	Spleen	1	1.81	2.24	2.52	2.80	3.01	3.41	3.62	3.79	3.87	3.92	3.97
	Bone	1	1.20	1.28	1.30	1.24	1.18	0.94	0.88	0.88	0.87	0.86	0.85

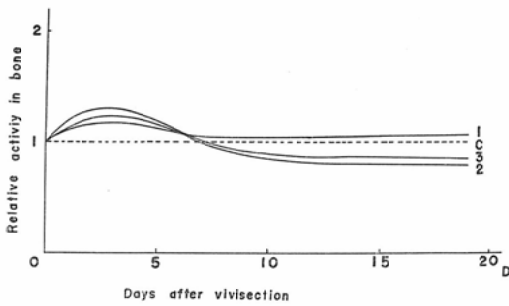


Fig. 2. Build-up curves in the bone

破線は脾臓の γ 線 activity の変化を示す。同一臓器では脾臓の γ 線 activity の変化は肝臓の変化より大きい。脾臓の娘核種臓器外排泄能力は肝臓の能力よりも大きい事を示すと考えられる。但し、14時間経過動物群では逆の結果を得た。注入後4~14時間経過した動物群の γ 線 activity は解剖後約2日間に亘り減少し、以後時間と共に増加した。しかしながら、注入後24時間以上経過した動物群の γ 線 activity は時間と共に増加し、減少は認められなかった。これらの γ 線 activity は解剖後約1週間が最も変化が著しく、以後変化はあまりなく、約20日以後は殆んど変化を認めなかった。

骨内 γ 線 activity の経時的变化 (Fig. 2) に於ても control の経時的变化はなく、実験群の変化は曲線 (1) と (2) の間にあつた。曲線 (1) は4時間経過動物群、曲線 (2) は3日経過動物群、曲線 (3) は14時間経過動物群を示し、さらに曲線 (C) は control を示す。 γ 線 activity は解剖後約2日間増加し、以後漸次減少したが、その変化は肝脾の場合と同様、解剖後7日間が最も著しく以後あまり変化を認めなかった。解剖後2日後の γ 線 activity は解剖直後の γ 線 activity に対し、4時間マウスで約1.18、6時間マウスで約1.21、14時間マウスで約1.23、1日マウスで約1.28、3日マウスで約1.31であつた。又、解剖後約30日後の γ 線 activity は解剖時の γ 線 activity に対し4時間マウスで約1.08、6時間マウスで約0.98、14時間マウスで約0.93、1日マウスで約0.84、3日マウスで約0.85となつた。

2. build-up curve の解釈

^{224}Ra は半減期が3.64日であるため、たとえ

^{228}Th と分離されても約20日後には ^{228}Th と平衡となる。又、 ^{224}Ra 以下の娘核種はすべて半減期が非常に短い。それ故に生前中 thorotrast 沈着臓器内で生成された娘核種が排泄されたとしても解剖後約20日で ^{228}Th 以下の核種はすべて平衡となる。一方、 ^{228}Ra はこれらの核種に比較して半減期が非常に長いため、この実験測定期間内では変化しないと考へて差し支えない。従つて、肝臓、脾臓及び骨で測定された γ 線 activity により作られた build-up curve は ^{228}Th 以下の娘核種の γ 線 activity の変化によるものと考えられる。

a. 肝臓内及び脾臓内 γ 線 activity の build-up curve

本実験ではすべての肝脾に於て平衡時 (解剖後20~30日) γ 線 activity は解剖時 γ 線 activity よりも大である。この事は生前 thorotrast 沈着肝脾内で生成された娘核種の一部が臓器外に移行する事を示す。しかも、注入後解剖迄の時間が長くなるに従つて、その build-up は急峻となつた。この事から、臓器内生成娘核種の臓器外移行量は注入後の時間が長くなるに従つて大となる事と考へさせる。又、注入後4時間及び6時間経過マウス群では、解剖後2~3日に亘つて γ 線 activity の減少を認めた。この減少は ^{212}Pb ($T=10.6\text{h}$) により作られたものと考えられる。すなわち、注入前の thorotrast は ^{228}Th 以下の全娘核種が平衡であつたが、血管内で或る程度の臓器親和性によりこの期間内では ^{224}Ra の肝脾内蓄積量が ^{212}Pb の蓄積量に比較して少ない事を示すと考へられる。或いは、臓器内で生成された ^{224}Ra が ^{212}Pb よりも移行速度が速い事を示すとも考へられる。

a. 骨内 γ 線 activity の build-up curve

本実験では平衡時の γ 線 activity は解剖時の γ 線 activity に比較して注入後4時間経過マウス群では大であつたが、それ以上に経過したマウス群では小となつた。この事から注入後4時間では骨内の ^{224}Ra 量は骨内 ^{228}Th と平衡状態に於ける時の ^{224}Ra 量よりも少なく、従つて、一部の ^{224}Ra が骨外に移行している事を考へさせ、それ以後の経過マウス群では肝脾より移行した ^{224}Ra の一部が骨に再沈着し、その量は骨内 ^{228}Th により生成

された ^{224}Ra のうち骨外に移行する量よりも大である事を示すと考えさせる。しかも、注入後屠殺迄の時間が長くなるに従つて、再沈着量がやや増加する傾向のある事を示すか、或いは骨より移行する ^{224}Ra 量が減少する事を示すと考えさせる。

又、解剖後2~3日間に亘つて γ 線 activity は増加する事を認めた。この事より ^{224}Ra 以下の娘

核種のうち割合排泄の早い核種の存在する事を考えさせる (^{212}Pb ?)。すなわち骨内では ^{224}Ra がそれ以下の核種と平衡を保たず、例えば、 ^{212}Pb が ^{224}Ra に比して存在量がかなり少ない事を示す。

3. 娘核種排泄量の推定

thorotrast 中の各種より放射される γ 線の性質は Table 2 のようになり、 ^{232}Th 及び ^{227}Th から

Table 2 The Th series

Isotope	Type of decay	Energy of radiation (MeV)	
		particles	γ -transition
^{232}Th	α	4.007	$\gamma = 0.059$ (24%)
^{228}Ra	β^-	0.012	$\gamma = 0$
^{228}Ac	β^-	2.18 (10%) 1.85 (9.6%) 1.7 (6.7%) 1.11 (53%) 0.64 (7.6%) 0.45 (13%)	$\gamma = 0.058$ 0.1 0.129 0.184 0.209 0.270 0.328 0.388
^{228}Th	α	5.421 (71%) 5.338 (28%) 5.208 (0.4%) 5.173 (0.2%) 5.137 (0.03%)	$\gamma = 0.084$ 0.0214 0.132 0.167
^{224}Ra	α	5.681 (95%) 5.445 (4.9%) other (lim, 0.1%)	$\gamma = 0.2411$ (3.7%) 0.212 (4.6%)
^{220}Rn	α	6.28	$\gamma = 0.542$ (0.03%)
^{212}Po	α	6.775	$\gamma = 0$
^{212}Pb	β^-	0.331 0.569 (12%)	$\gamma = 0.2386$ (40%) 0.3 (4%)
^{212}Bi	α 36.2% β^- 63.8%	6.084 (27.2%) 6.047 (69.9%) 5.765 (1.7%) 5.622 (0.15%) 5.603 (1.1%) 5.481 (0.016%) 2.25	$\gamma = 0.04$ 0.114 0.164 0.288 0.328 0.432 0.452 0.472 $\gamma = 0.72$ (19%) 0.83 (19%) 1.03 (6%) 1.34 (5%) 1.61 (7%) 1.81 (7%) 2.20 Spect conv.
^{208}Tl 36.2%	β^-	1.79 1.23 1.5	$\gamma = 2.62$ 0.589 0.582 0.51 0.277
^{212}Po 63.8%	α	8.78 10.543 (0.018%) 10.422 (0.002%) 9.492 (0.004%)	$\gamma = 0$
^{208}Pb	stable		

もかなりの γ 線放射を認める。しかしながら、本実験に使用した測定器では energy discriminator により 0.1 MeV 以下の γ 線は計測されていない。従つて、Th 以下の γ 線は殆んど計測していない事になり、又、本実験に使用した thorotrast は製造後約 1.5年のものであるので ^{228}Ac は殆んど生成されておらず、その量は無視し得る。従つて、本測定器で計測し得られた γ 線 activity はすべて ^{224}Ra 以下の娘核種より放射されたものと考へてよい。それ故に、本実験で得られた build-up curve を利用して ^{228}Th 以下の娘核種の排泄量を推定し得る。すなわち、

$$\left(1 - \frac{\text{解剖時の}\gamma\text{線計測値}}{\text{平衡時の}\gamma\text{線計測値}}\right) \times 100 (\%)$$
 となりこの式より蓄積量を推定した結果は Table 3 となる。

Table 3. Retention quantity of daughter nuclides in three organs

Duration of burden	Numbers of mice	Organ	Retention quantity (%)
4 hours	6	Liver	86
		Spleen	83
		Bone	93
6 hours	6	Liver	84
		Spleen	78
		Bone	102
14 hours	6	Liver	55
		Spleen	56
		Bone	108
1 day	6	Liver	46
		Spleen	51
		Bone	119
3 days	6	Liver	29
		Spleen	25
		Bone	118

肝臓及び脾臓内の娘核種は注入後の経過時間と共に著しく排泄され、注入後3日では肝臓で71%以上、脾臓で75%以上の娘核種が移行している事がわかつた。

一方、骨では ^{224}Ra 以下の娘核種は排泄量に比し再吸収量が大きい事がわかつた。すなわち、注入後3日では骨内沈着娘核種量は約 117%となつた。

IV. 考案

臓器内成生娘核種量を推定するには、化的定量法、放射線計測による定量法が考えられるが、前者は感度の点で不可能である。

thorotrast の放射線学的研究は多種報告されており^{1)~8)}、Taft, R.B.⁹⁾ 或いは Rundo, J.¹⁰⁾ などにより肝臓内沈着 thorotrast による γ 線 activity の build-up の性質のある事が報ぜられている。本実験では肝脾内の γ 線 activity の build-up の経時的变化、更に、骨内 γ 線 activity の build-up 及びその経時的变化を調べ、2, 3の新しい現象を見出している。

一方生体内での娘核種の排泄に関する研究も二、三報告されており、Hursh, J.B.¹¹⁾ などは注入された ^{226}Ra は12%が体外に排泄されると報告しており、又、ICRP¹²⁾によれば体内 ^{224}Ra の多くは血中にあつても吸収されるかの如き状態を呈すると報告している。本実験に於ても、肝脾などの諸臓器中にて生成された ^{224}Ra の非常に多くが臓器外に排泄される事が明らかになつた。更に、骨組織に於ては軟組織より排泄された娘核種の一部が再吸収される事を確認した。一方、Rundo, J.¹³⁾ は被曝吸収線量を推定した際に、娘核種の20%が排泄されるといつてより、Rotblat, J.¹⁴⁾ は50%以下の排泄があると報告しているが、これらの場合、実験対象がすでに生前機能障害を起し、代謝機能低下が考えられるが、このような実験の場合、正常な状態の生体を極力選ぶ事が好ましい。このような点については再考の余地があると思われる。一方、骨内成生娘核種の代謝に関しては現在みるべき報告が少ない。しかしながら、本実験では骨内に再沈着する娘核種量と骨外に移行する量との間には略一定の関係が成り立ち、動的平衡状態にあると考えさせる。

本実験では、全 γ 線 activity の計測により排泄娘核種量の推定を試みたが、Th 系列の娘核種の放出する γ 線の energy の強さはそれぞれ異つており¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、測定器の特性により energy の強さによりそれぞれ測定器の効率が異り、従つて、本実験の如き放出 γ 線の強さの異なる核種を含む試料の計測にはそれぞれの γ 線に対する測定器の効率

に対する補正が必要であり、又、核種一崩壊時に放出する γ 線の個数もそれぞれ異り、このような点が考慮される事が必要であるが、実際には放出する γ 線の割合のわかつていない核種もあるので、これらの点をすべて考慮に入れる事は不可能であろう。又、 ^{228}Th から 0.1 MeV 以上の γ 線は無視し得る程度ではあるが、放出している。それ故に、本実験より推定された算出値は幾分小さくなると考えられる。

更に、排泄される娘核種は build-up curve より、半減期3.64日の ^{224}Ra 以下のものと推測した。製造後 1.5年のため本実験に使用された thorotrast 内の ^{228}Ra の量は少なくとも問題にはならないが、この場合にも同様な排泄のある事が予測され、人体の如く、長期間負荷されている場合には当然このような点が考慮されなければならないものと思われる。

本実験結果は、マウスによる値であるため、この値はそのまま人体に應用する事は不可能であろうが、人体に於ても同じような傾向があるものと考えられる。

最後に、本実験は注入後短期間経過マウス群について行つたが、実際には長期経過動物の結果が必要であろう。これらの結果については現在実験中であり、別紙にて述べる。

V 結論

SM系マウス40匹を使用し、製造後 1.5年経過した米国製 thorotrast 0.5ccを注入し、thorotrast 沈着臓器内生成娘核種量の決定について研究した結果、次のような結論を得た。

1. 解剖後の臓器内 γ 線 activity は約20日間に亘り経時的に変化した。その後変化は少なかった。一方、control は変化しなかつた。

2. 肝臓及び脾臓内の γ 線 activity の build-up curve は相似するが、骨内 γ 線 activity の build-up curve はこれと全く異つた。

3. 脾臓内娘核種は肝臓内娘核種より排泄速度及び割合が大きく、又、これらの臓器内では ^{24}Ra より ^{212}Pb の排泄速度が大である事を考えさせ、又、骨内では ^{212}Pb より ^{228}Th の存在比が非常に大である事を考えさせる。

4. 肝臓及び脾臓内娘核種は経時的に排泄量の割合が大となり、3日後では脾臓で75%以上、肝臓で71%以上の排泄を認めた。一方、骨では排泄量に比し、再吸収量の割合が大である事を考えさせ、注入後3日で約 117%の娘核種の存在を認めた。

本論文は文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7をなすものである。

謝辞 稿を終るに臨んで本研究の御指導を賜つた名古屋大学医学部放射線科高橋信次教授並びに同教室の諸先生、更に名古屋大学第一病理学教室の諸先生に深く感謝する。尚、本研究の一部に文部省科学研究費を使用した。

文 献

- 1) Stenstrom, W. and Vigness, I.: Elimination of radioactive elements in patients who have received thorotrast intravenously, Proc. Soc. exp. biol. Med., 44 : 18, 1940.
- 2) Fresco, J., et al.: Radiometric properties of the thorium series, Nucleonics, 10 : 60, 1952.
- 3) Schaeffer, H.J. and Golden, A.: The effectiveness of colloidal thorium dioxide as an internal emitter, Yale J. of Biol. Med., 6 : 27, 1955.
- 4) Loony, W.B., et al.: Autoradiographic and histopathological studies of thorium dioxide patients, Arch Path., 60 : 173, 1955.
- 5) Reynolds, J.C., et al.: Retention and elimination of radium isotopes produced by decay of thorium parent within body. Calculatin and comparson with experimental findings, Argonne National Lab. Report, ANL-5689, 1957.
- 6) 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., Loncon, 1958.
- 7) 足立忠: 微弱放射性物質としての「トロトラス」の研究, 日本レントゲン学会雑誌, 17 : 289, 1940.
- 7) 橋詰雅他: トロトラス使用患者の決定臓器被曝線量の推定, 日本医学放射線学会雑誌, 23 : 284, 1962.
- 9) Taft, R.B.: Radioactivity of thorium dioxide sol, J.A.M.A., 108 : 1779, 1937.
- 10) Rundo, J.: Total body gamma radioation from patients with internally deposited thorium, Rec. Trav. Chem., 74 : 615, 1955.

- 11) Hursh, J.B., et al.: The excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration, *Acta Radiol.*, 47 : 481, 1957.
- 12) Morgan, K.Z., et al.: Recommendations of the international commission on radiological protection, *Health physics*. 3 : 1, 1960.
- 13) Rundo, J.: Consideration of limits of radiation dosage from thorotrast, *Brit. J. Radiol.*, 28 : 615, 1955.
- 14) Rotblat, J. and Ward, G.: Analysis of radioactive content of tissues by alpha-track autoradiography, *Phys. Med. Biol.*, I : 57, 1956.
- 15) Hollander, J.M., et al.: Table of Isotopes, *Rev. Modern Phys.*, 25 : 469, 1953.
- 16) Friedlander, G. and Kennedy, J.W.: Nuclear and radiochemistry, John Willy & sons, Inc, New York, 1955.
- 17) 木村健二郎: 放射線データブック, 地人書館, 東京, 1963.