

Title	ヒューマンカウンターによる長期間 ^{22}Na 残留率の測定とその解析
Author(s)	藪本, 栄三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(1), p. 44-57
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18005
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ヒューマンカウンターによる長期間 ^{22}Na 残留 率の測定とその解析

放射線医学総合研究所 臨床研究部

藪 本 栄 三

(昭和47年9月14日受付)

Measurement and analysis of long-term ^{22}Na retention using a whole-body counter

Eizo Yabumoto

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

Research Code No.: 704

Key Words: ^{22}Na retention, Compartment analysis, Whole-body counter

Long-term sodium metabolism was studied in two adult patients with essential hypertension. Measurements of ^{22}Na retention were made by a whole-body counter with scanning geometry. The retention curves under free sodium intake showed levelling off effect at the level of 0.1 per cent. On day 250 after intra-venous administration of ^{22}Na , the retention reached to the minimum measurable activity (MMA) with counting accuracy of 3 per cent standard deviation, and on day 400, the retention reached to the minimum detectable activity (MDA).

Mathematical analysis of retention data was performed using 2-compartment model or its equivalent hydrodynamic model.

The ^{22}Na concentration in rat organs on day 95 after administration was compared to that of ^{24}Na 24 hours after administration. The second compartment of the model was confirmed to be a slowly exchanging sodium pool in the bone. The sodium content in this pool was estimated to be 2-3 per cent of total exchangeable sodium (including slowly exchanging fraction).

The principle of measurement of total exchangeable sodium (Na_e) by the conventional method was shown to be valid within 2 per cent error until the retention reached to 10 per cent level. The subsequent Na_e values showed rapid erroneous increase.

Theoretical curves which are important to estimate the metabolism of stable sodium were derived from analyzed data of the present experiment with single administration of ^{22}Na .

Technical problems arisen at whole-body counting were also discussed.

I 緒 言

大型シンチレーターと遮蔽室を有し、人体内の微量放射能を定量するヒューマンカウンター

(whole-body counter) は、1950年代より、 ^{137}Cs など、核爆発実験後の放射性降下物の人体への蓄積量の測定や、放射性同位元素 (RI) を扱う職業

人の体内沈着量測定など、保健物理的応用を中心に発達してきた。しかし一方、その高感度を利用して、臨床医学的な使用も広く行なわれるようになってきており、最近ではむしろ医学目的のための装置の建設の方が多くなっている¹²⁾¹³⁾。

ヒューマンカウンターの核医学診断への応用としては、安定カリウムの中に一定の比率で天然に存在する⁴⁰Kの測定から、全身カリウム濃度を推定し、あるいは脂肪とそれ以外の成分との比を算出し、それらと疾患の関係を研究する方法と、人体に投与されたR I またはその標識物質の全身残留量を経時的に測定して、その動的代謝を定量的に研究する追跡子法に大別される。今回の研究も追跡子法への応用である。

ヒューマンカウンターによる方法を、従来の血液および排泄物の測定による方法と比較した場合の利点としては、全身R I 量の測定が直接的であり、毎回独立した測定であるために、排泄物の採集漏れなどによる誤差の蓄積がなく、特に長期間の測定でデータの信頼性が高い。さらに、被検者は通常入院の必要がなく、外来で一回1時間以内の測定ですむため、年余にわたる長期測定も可能である。しかし、長期間の測定ができたとしても、その結果を数理的に解析するためには、測定期間中の代謝の定常性が保たれていない限り困難であり、しかも、解析の結果得られるパラメーターと、他の手段による生理学的知見との対応についての研究が乏しいために、ヒューマンカウンターによる全身計測を利用して、R I の長期的代謝を定量化する方法の臨床医学的評価は、なお確立されたとは言い難い。

本論文では、体内での代謝様式が比較的単純なナトリウムについて、²²Na (物理的半減期 2.6年) の一回投与後の全身残留率を約1年間経時的に測定し、そのデータを数理的に解析した。さらに、その解析パラメーターから推定される全身ナトリウム代謝上の仮説を実証する目的で、ラットに一定の食塩を含む飼料と飲水を与えながら、²²Na一回投与後の全身残留率を長期間測定し、屠殺1日前に投与された²⁴Na (物理的半減期15時間)

と²²Naの臓器分布を測定し、比較した。

これらの実験結果と、文献上の考察によつて、長期的ナトリウム代謝の研究におけるヒューマンカウンターの有用性と、数理解析の意義について論じた。

II スキャン法による²²Na全身残留率測定

II-1 全身量測定法

ヒューマンカウンターに要求される性能は、その使用目的によつて異なるが、今回のように、長期間のR I 代謝を定量的に追跡する目的には、体内でのR I 分布が変動しても、計数率に大きく影響しないこと、の他に、半減期の長い核種を使う必要から投与量をできる限り少くすることが望ましく、しかも長期間の測定精度を上げるために、高感度の検出器を使用し、バックグラウンドを下げるため十分な遮蔽がなされていなければならない。検出感度を上げることと、身体各部からの感度分布を均一化するという矛盾しがちな要求を妥協させるためには、まず、検出器の配置、被検者の姿勢など、いわゆる測定のジオメトリの選択が重要となる。Na I (TI) シンチレーターを用いた場合、初期の装置では、単一の固定検出器に対して、身体各部からの距離がほぼ等しくなるような、標準椅子法あるいは円弧法などがよく採用されたが、上述の目的を満足させるためには、1個または数個の検出器を用いて、被検者の腹部と背部から、体軸に沿つて走査するスキャン法の方が優れている¹³⁾。また、⁴⁰Kの測定、あるいは、単一核種のみでの測定を行なう場合には、エネルギー分解能を犠牲にしても、感度を上げるためにNa I シンチレーターに代えて、大型のプラスチックあるいは液体シンチレーターを使用した方が有利な場合もある。

放医研には、これらの点を考慮して、1961年に2台のヒューマンカウンターが設置された⁶⁾。1台は、ベッドの上下に8φ×4インチの2個のNa I 検出器を有し、スキャンをする方式(Fig. 1)であり、他の1台は、大型直方体プラスチックシンチレーターを、ベッドの上下に4ユニットずつ配列した方式である。²²Naの残留率測定には、

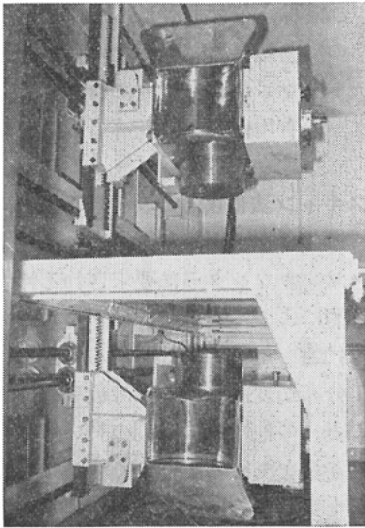


Fig. 1. NIRS whole-body counter with steel shielding room.

どちらの型も使用できるが、今回は、体内分布の変動をスリットコリメーターを装着したプロフィールスキャンで実測する必要があつたため、NaI型ヒューマンカウンターを用いた。

測定に必要な機器の構成は Fig. 2 に示す。全身 R I 量の測定には、スリットコリメーターを開き、被検者の頭頂（または拇趾端）より定速度で他端まで検出器を走査する。スキャン中の両検出器からの信号を加算して波高分析器に収集されたエネルギースペクトルが生データとなり、このうちの定められた最適エネルギーバンド内の計数に各種

の補正を加えたものが全身残留量となる。身体バックグラウンドの測定は R I 投与前日に行ない、 ^{40}K からの寄与率は測定期間中一定とみなし、バックグラウンドの日差変動は、人体を模した水ファントムの測定値で補正した。

体内分布測定のためのプロフィールスキャンは、スリット幅 10 cm、厚さ 5 cm の鉛コリメーターを上下の検出器につけ、全身量測定の場合と同様にスキャンを行ない、計数率の変化をペンレコーダーで描かせるとともに、マルチスケーラーでデータの収集を行なつた。

II-2 初期量 (100% 値) の決定と最適エネルギーバンドの選択

R I 残留率測定においては、絶対測定ではなく、投与量に対する相対値のみを求めればよいから、人体ファントムなどによる厳密な測定値の較正は必要でなく、被検者自体の測定値から較正すればよい。しかし、一般に、R I 投与直後の体内分布は急速に変化することが多いので、そのための測定効率の変動による誤差を最少限にする工夫がある。そのためには、投与後数日の体内量を排泄物の測定値から求め、体内分布が一定になってからのヒューマンカウンターのデータに規準化して代用する方法がよく行なわれる。しかし、 ^{22}Na の場合は、Fig. 3 に示すように、排泄物データからの体内量の計算値の方が高いことが多く、投与後日数が増すほどその差が拡大する。これは、汗腺か

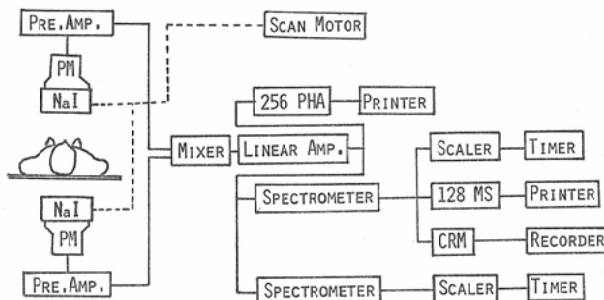


Fig. 2. Block diagram of the counting system.

256 PHA: 256-channel pulse height analyzer.

128 MS: 128-channel multi-scaler.

CRM: count-rate meter.

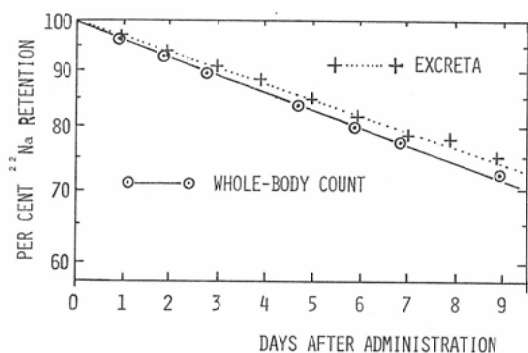


Fig. 3. Comparison of ^{22}Na retention curves obtained by whole-body counting and excreta data.

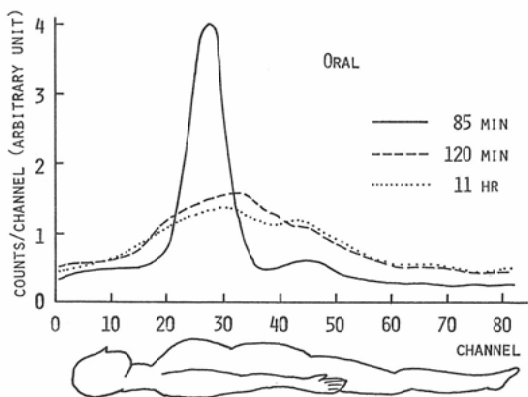
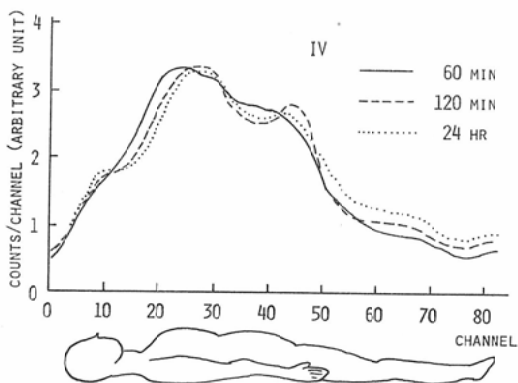


Fig. 4. (a) Normalized profile distribution of ^{24}Na after oral administration.



(b) Normalized distribution of ^{22}Na after intra-venous administration.

Table 1. Relative efficiency of ^{22}Na and ^{24}Na in scanning geometry measured by repeated whole-body counting after intra-venous and oral administration

I.V. (^{22}Na)			Oral (^{24}Na)		
Subject	15min.	2hr.	Subject	15min.	2hr.
M.S.	100.00	99.86	S.T.	100.00	83.11
H.H.	100.00	100.19	E.Y.	100.00	91.95

- (1) Energy band (MeV) ^{22}Na : sum of 0.41—0.59 and 1.13—1.41 ^{24}Na : 2.10—3.33.
- (2) Urinary excretion was avoided during two measurements.

らのナトリウム排泄が測定されていないためと推定されており¹⁶⁾, 個人差も大きい。

^{22}Na または ^{24}Na 投与後の体内分布の変動をプロフィールスキャンのデータでみると¹⁷⁾, Fig. 4 のようになる。すなわち, 経口投与でも, 2時間で分布が一定となり, 静脈内投与では, さらに早期よりほぼ一定の分布パターンを示した。この傾向には個人差はみられなかった。また, 同じ対象の投与15分後より測定した値と, 排尿を禁じて2時間より測定した値を比較してみると, Table 1 のように, 静脈内投与では, 両者の差は1%以内であつた。

以上のことから, ^{22}Na の残留率測定における100%値の決定には, 排泄物データを使う必要はなく, 静注投与では15分後の測定値を用いてよいことが確められた。

今回の測定では, ^{22}Na のエネルギーバンドを, 0.51MeV, 1.28MeV の2本の光電ピークをはさんだ部分の和と定めたが, これは, Fig. 5 からわかるように, 人体内 ^{22}Na のスペクトルでは, この部分の計数が最も身体バックグランドとの比が高く, しかも, ^{40}K からの計数を比較的少くできるという点から, 体内量が減少した場合の精度を高めることを考慮して選んだ。この場合, 点線源で測定したスペクトルには, 1.02MeV に相当したピークがあらわれているが, これは, 線源を上下2個の検出器の中央に固定して測定したため

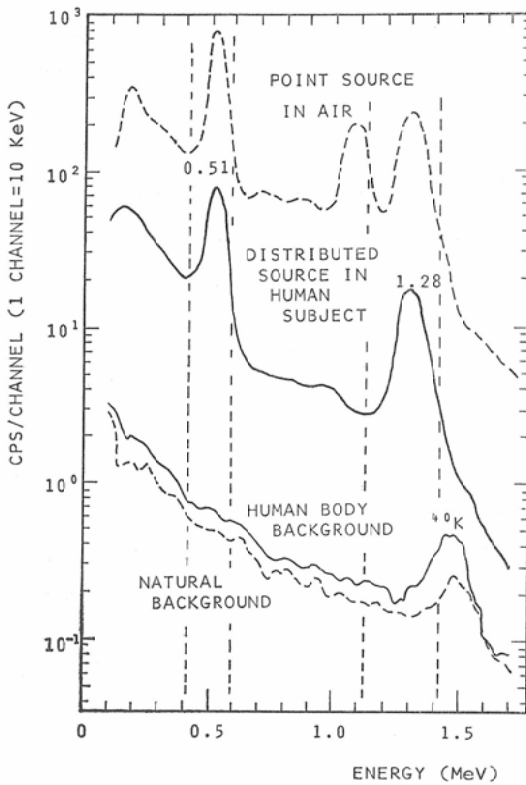


Fig. 5. ²²Na spectra measured by the whole-body counter. Energy bands used for measurements of ²²Na retention are shown by vertical dashed lines.

に、陽電子による2本の消滅放射線が上下の検出器で同時に検知され、加算されたためである。人体内のように線源が拡がると、このような上下検出器での同時計数の確率は著しく少くなり、散乱線に覆われてあらわれない。

II-3 最少測定限界 (MMA) と最少検出限界 (MDA)

長期間R I 残留率測定に要求される測定精度は、その測定結果の評価が定性的なものでよいか、あるいは、モデルによる数理解析を含む定量的なものまで必要かによつて定まる。数理解析を行なう場合には、通常、測定誤差が3%以内でなければならないとされる。不定の誤差要因が多い場合には、計数誤差は1%以内でなければならない場合もある。このような測定精度を保証し得る範囲内で測定できる最少の放射活性を最少測定限界 (minimum measurable activity: MMA)²⁸⁾ とし、定性的な評価が可能な最少の放射活性を最少検出限界 (minimum detectable activity: MDA) とし、MDAは、バックグラウンドの測定計数の標準偏差の3倍の計数に対応する量とした。Table 2は、前節までに記したスキャン法で実測した例から計算した数核種のMMAとMDAの値である。この計算に用いたバックグラウンド計数の中には、⁴⁰K や、¹³⁷Cs などからの計数を含んで

Table 2. Comparison of counter sensitivity, minimum detectable activity (MDA) and minimum measurable activity (MMA) for different isotopes

Isotope	Energy band (MeV)	Sensitivity (cps/ μ Ci)	MDA ^{a)} (m μ Ci)	MMA ^{b)} (m μ Ci)	
				3%	1%
¹³¹ I	0.30-0.43	254.6	0.51	6.6	27
⁸⁵ Sr	0.42-0.62	540.6	0.24	3.1	13
⁴⁷ Ca	1.15-1.45	22.98	0.38	5.3	25
²⁴ Na	2.10-3.33	400.3	0.18	9.2	53
²² Na	0.41-0.59	690.4	0.30	3.6	13
	plus 1.13-1.41				

In whole-body and body background measurements, 5 cm/min. scan speed was used. A measuring time was about 40 minutes.

- a) Activity of which net counts are equivalent of 3 standard deviation of background measurement.
- b) Activity that can be measured with a statistical counting accuracy of 3 per cent or 1 per cent standard deviation.

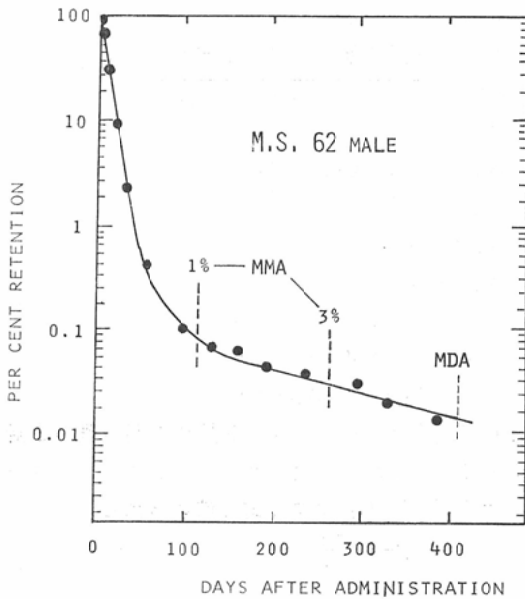


Fig. 6. Whole-body retention curve of an adult patient with essential hypertension. See Table 2 for MMA and MDA.

いる。したがって、計算された精度が保証されるためには、目的核種に対する感度の安定性だけでなく、 ^{40}K に対する感度とバックグラウンドの安定性が、全測定期間を通じて保たれている必要があるが、今回の測定期間中には、 ^{22}Na 、 ^{40}K の標準線源および自然バックグラウンドの計数率が3%以上の変動を示すことはなかった。

^{22}Na $10\mu\text{Ci}$ を投与した今回の測定例では、Fig. 6に示すように、MMA 1%は、投与後約110日、3%は約250日、MDAは約400日で達した。いかえれば、250日以後の測定値は数理解析には使えず、400日以後の測定値は、仮に計算できても、評価の対象とはならない。

III ^{22}Na 全身残留率曲線の解析

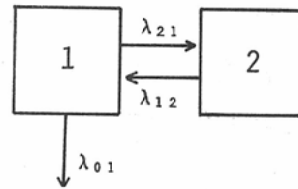
III-1 モデルによる数理解析

軽度の本態性高血圧症を有し、血清ナトリウム濃度が長期間正常値で安定している老人2例に、通常の食事を摂らせながら、 ^{22}Na を $10\mu\text{Ci}$ ずつ静脈内に投与し、前章の方法で全身計測を繰り返した。Fig. 6はその1例であるが、2例とも、約0.1%より勾配がゆるやかとなり、平定化現象

(labelling off)がみられた。MMA 3%に達するまでの測定値について、最少二乗法を使って2個の指数関数の和に分解した。MMAに達した以後の測定点も、それ以前のデータから求めた最終指数関数の延長線から大きく外れる傾向はなかった。

一回投与された ^{22}Na の長期的全身代謝を、巨視的に単純化すれば、Fig. 7に示すような2-コンパートメントモデル、あるいは、それと等価な確率過程論的モデル(パイプモデル)を仮定することができる。このモデルが妥当であるかどうか、また2個のコンパートメントに対応する生理学的なプールは何かということ、全身計測データのみからは不明で、これを説明する他の実験データが必要であるが、ここでは、Greenらの説¹⁰⁾に従って、コンパートメント1は、血漿を含む軟部組

COMPARTMENT MODEL



PIPE MODEL

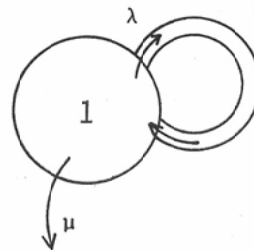


Fig. 7. Two-compartment model and its equivalent hydrodynamic model (pipe model).

織のナトリウムのすべてと、骨中のナトリウムのうち交換の速い成分であり、コンパートメント2は、骨中の交換の遅い成分をあらわすと仮定しておく。

RI 一回投与の実験からモデルを仮定して代謝

の解析を行なう方法、特に、全身計測データのみから、multi-compartment mammillary model を解く方法は、福田らによつて提唱されている²¹⁾。以下、彼らの方法にしたがつて数理解析を試みた。

R I 一回投与により、時間 t の関数として規準化された全身放射エネルギーを $Q(t)$ とし、それが、

$$Q(t) = \sum_{i=1}^n A_i e^{-\alpha_i t}$$

の形に指数分解された場合、このデータを、中心コンパートメント (1) と、周辺コンパートメント (2, 3, …, n) からなるモデルにあてはめる。(1) から体外 (0) への移行の速度係数 λ_{01} 、(1) から (i) への移行速度係数 λ_{i1} 、その逆の λ_{1i} を、観測から得られたパラメーター $[A_i]$ 、 $[\alpha_i]$ を用いて計算するのが解析の手法である。その理論式は省略して、解析の手順のみを示すと次のようになる。

$$\lambda_{01} = \sum_{i=1}^n A_i \alpha_i$$

$$\sum_{j=2}^n \frac{\alpha_j A_j}{\lambda_{11} - \alpha_j} = 0 \quad (i = 2, 3, \dots, n)$$

$$\sum_{i=2}^n \frac{\lambda_{1i} \alpha_j}{\lambda_{11} - \alpha_j} + \alpha_j - \lambda_{01} = 0$$

$$(j = 1, 2, \dots, n)$$

これらの式を解けば λ_{01} , λ_{11} , λ_{1i} が求まる。さらに、これらの値を用いて、投与量に対して規準化された各コンパートメントの R I 量の時間的推移がわかる。すなわち、

$$Q(t) = \sum_{i=1}^n q_i(t)$$

$$q_i(t) = \sum_{j=1}^n A_{ij} e^{-\alpha_j t} \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

が成り立っており、その A_{ij} は次のように解ける。

$$A_{1j} = \frac{\alpha_j A_j}{\lambda_{01}} \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

$$A_{i1} = \frac{\lambda_{1i} - \alpha_j}{\lambda_{11} A_{1j}}$$

$$(i = 2, 3, \dots, n) \quad (j = 1, 2, \dots, n)$$

上の一般解に、2-コンパートメントの場合にあてはめると、さらに次のように簡単に解ける。

$$\lambda_{01} = A_1 \alpha_1 + A_2 \alpha_2$$

$$\lambda_{12} = \alpha_1 \alpha_2 (A_1 + A_2) / \lambda_{01}$$

$$\lambda_{21} = (\lambda_{01} - \alpha_1) (\lambda_{12} - \alpha_1) / \alpha_1$$

$$\lambda_{22} = -\lambda_{12}$$

$$\lambda_{11} = -(\lambda_{01} + \lambda_{21})$$

として、速度係数 λ の値が定まり、ここで、

$$z = \sqrt{(\lambda_{11} + \lambda_{22})^2 - 4(\lambda_{11}\lambda_{22} - \lambda_{21}\lambda_{12})}$$

とおくと

$$A_{11} = (-\lambda_{11} + \lambda_{22} + z) / 2z$$

$$A_{12} = 1 - A_{11}$$

$$A_{21} = -\lambda_{21} / z$$

$$A_{22} = -A_{21}$$

となり、これから

$$q_1(t) = A_{11} e^{-\alpha_1 t} + A_{12} e^{-\alpha_2 t}$$

$$q_2(t) = A_{21} e^{-\alpha_1 t} + A_{22} e^{-\alpha_2 t}$$

として、各コンパートメント内 R I 量の理論曲線が求まる。また、2個のコンパートメントのプールサイズ C_1 , C_2 は次の式で求められる。

$$C_1 = \frac{A_{11}}{\alpha_1} + \frac{A_{12}}{\alpha_2}$$

$$C_2 = \frac{A_{21}}{\alpha_1} + \frac{A_{22}}{\alpha_2}$$

Fig. 8 に、理論的に求めた曲線 $q_1(t)$, $q_2(t)$ とその和 $Q(t)$, および、 $Q(t)$ に対応する実測点を示した。 $q_1(t)$ の主要成分をなすと考えられる血漿中の ^{22}Na の測定値を同時に示したが、その勾配は、 $q_1(t)$ の初期勾配とよく一致した。

解析された2例のパラメーターと、 ^{22}Na 投与3~5日目に、Veall ら²⁴⁾の方法で計算した総交換可能ナトリウムの平均値を C_1 に対応する安定ナトリウム量と仮定して計算した安定ナトリウムの排泄率と、コンパートメント1および2間の移行率を Table 3 に示した。

コンパートメントモデルでは、測定期間中の代謝の定常性だけでなく、各コンパートメント内での R I が、瞬間的に均等分布するという仮定が必要であるが、実際には、各コンパートメント内での R I は、ある確率法則にしたがった滞留時間の分布を示している。この滞留時間分布関数 $G(t)$ は、中心コンパートメント (1) から体外への移行の速度係数を μ とし、パイプへの移行速度係数を λ とすると、

$$\int_0^{\infty} G(t') dt' = 1$$

$$G(t) = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\mu} e^{-\frac{\alpha_1 \alpha_2}{\mu} t}$$

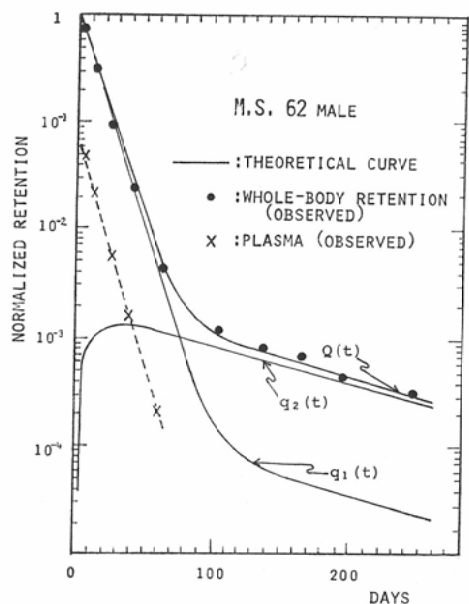


Fig. 8. Analyzed theoretical curves of $q_1(t)$, $q_2(t)$ and $Q(t)$ versus observed points. Initial slope of $q_1(t)$ showed good agreement with the slope of plasma disappearance curve.

で与えられ、次のように μ, λ を解くことができる。

$$\mu = A_1\alpha_1 + A_2\alpha_2$$

$$\lambda = \alpha_1 + \alpha_2 - \frac{\alpha_1\alpha_2}{\mu} - \mu$$

この μ は、コンパートメントモデルの λ_{01} と、また λ は、同じく λ_{21} と等価である。

III—2 ラットによる臓器分布の測定

前節で得られた解析パラメーターの生理的意義を検討するために、ラットを用いた次の実験を行なった。

発育あるいは性周期によるナトリウム代謝の変動を避けるために、十分成熟した5カ月令の Wistar 系雄ラット6匹に、0.1%食塩水を飲水として自由に与え、同一ロット番号の固型飼料 (Na濃度0.14mg%) で飼育しながら、 ^{22}Na 20 μCi ずつを腹腔内投与し、対向した3 ϕ ×2インチの Na I シンチレーター2個を有するアニマルカウンターで、94日間全身計測を行ない、94日目に ^{24}Na 100 μCi ずつを同じく腹腔内投与し、その24時間後に採血後脱血死させて、主要臓器内の ^{24}Na および ^{22}Na の濃度を、ウエル型シンチレーションカウンターで測定した。Fig. 9は、全身残留率曲線を6匹の平均値で示してあるが、体内量約

Table 3. Calculated parameters of the model

	Subject	
	M.S.	H.H.
Observed values from curve fitting		
A_1	0.9980	0.9976
A_2	0.0020	0.0024
α_1	0.0921	0.0834
α_2	0.0072	0.0065
Two-compartment model		
λ_{01}	0.0920	0.0832
λ_{21}	0.000156	0.000170
λ_{12}	0.00724	0.00650
C_1	10.87	12.02
C_2	0.235	0.315
Calculated sodium turnover		
Na_e (meq)	2650	2320
Excretion rate (meq/day)	243.7	193.0
Transfer rate between compartment 1-2 (meq/day)	0.416	0.394

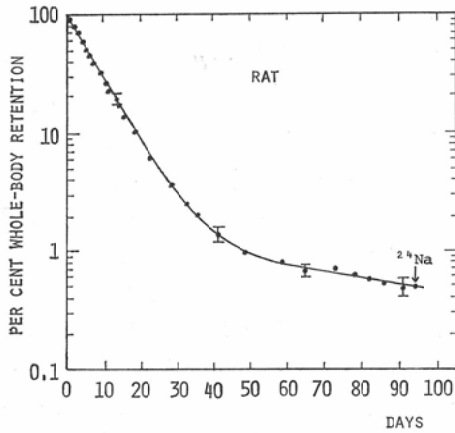


Fig. 9. Whole-body retention curve of rats after intra-peritoneal administration of $20 \mu\text{Ci}$ of ^{22}Na . Each point represents mean of six animals with standard deviation. On day 94, $100 \mu\text{Ci}$ of ^{24}Na was administered intra-peritoneally and the rats were sacrificed 24 hours later.

1%から平定化がみられる。臓器測定において、 ^{24}Na は、Fig. 10に示すように、 ^{22}Na からの寄与を避けて、 2.75MeV 光電ピークをはさんだ計数を取り、 ^{22}Na は、7日間放置して ^{24}Na の減衰を待つて測定した。

Table 4 (a) は、血漿 1ml 中の R I 濃度を

基準にして、臓器湿重量 1g あたりの相対濃度を示す。測定期間中のナトリウム代謝は、定常状態にあつたと考えられるから、 ^{24}Na のデータは、 ^{22}Na 投与1日後の臓器分布と等しいはずである。 ^{24}Na (投与1日後) では、すべての臓器濃度が血漿濃度より低いのに反して、 ^{22}Na (投与95日後) では、骨の濃度だけが血漿を著しく上廻り、骨への濃縮が確かめられた。しかし、他の臓器では、 ^{24}Na の相対濃度と有意の差はなく、骨以外の臓器では、24時間以内に、R I と安定ナトリウムとの交換が完了することを推測させた。

次に、体重に対する、骨、筋肉、血漿の重量比を、それぞれ、8%、45%、3%、と仮定して、臓器間の R I 分布を推定してみると、Table 4 (b) のようになった。 ^{24}Na 分布は、 ^{22}Na 経口投与1日後のラットの臓器分布を調べた Richmond の成績¹⁹⁾ とよい一致を示したが、 ^{22}Na のデータ、すなわち、全身残留率曲線が平定化して以後の臓器分布については報告がない。

このラットの実験データを、患者の解析データにあてはめてみると、コンパートメント 2 は、骨の中の交換の遅い成分であり、コンパートメント 1 は、骨以外の組織のすべてと、骨の中の交換の速

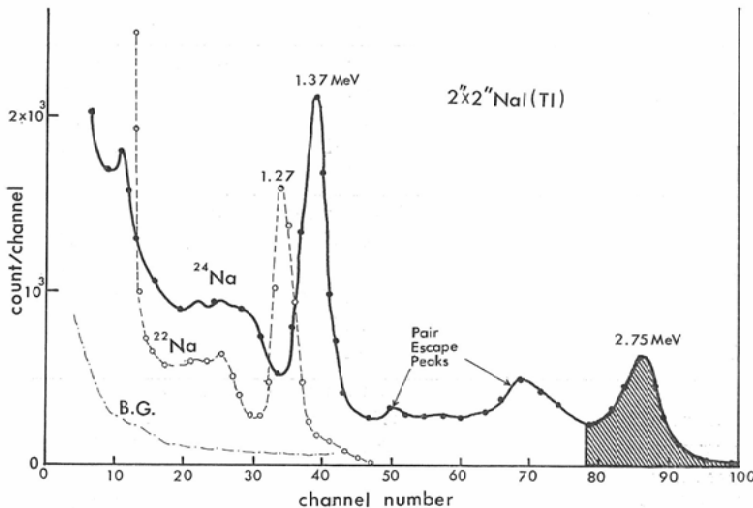


Fig. 10. Energy spectra of ^{24}Na and ^{22}Na . The photopeak band of 2.75MeV was used for ^{24}Na measurements to avoid the contribution from ^{22}Na .

Table 4(a). Relative concentrations of radiosodium in rat tissues at 24 hours and 95 days after single administration as expressed by tissue-plasma ratios^{a)} (See Fig. 9)

	²⁴ Na (24 hr.)	²² Na (95 d.)
Bone (shaft of femur)	0.650 ± 0.019 ^{b)}	37.3 ± 3.4
Bone (end of femur)	0.641 ± 0.026	48.3 ± 3.0
Bone (skull)	0.718 ± 0.028	49.5 ± 3.6
Muscle	0.159 ± 0.012	0.236 ± 0.082
Skin	0.417 ± 0.040	0.469 ± 0.156
Brain	0.363 ± 0.017	0.523 ± 0.084
Liver	0.202 ± 0.012	0.216 ± 0.025

a) Counts in g wet tissue/counts in ml plasma.

b) Mean of 6 rats ± standard error.

Table 4(b). Distribution of radiosodium in rat tissues

	Per cent of whole body activity	
	²⁴ Na (24 hr.)	²² Na (95 d.)
Bone ^{a)}	17.90 ± 1.15	91.99 ± 11.81
Muscle ^{b)}	23.93 ± 1.80	2.71 ± 0.94
Plasma ^{c)}	10.04 ± 0.21	0.76 ± 0.12
Others	48.13 ± 6.62	4.53 ± 2.01

- (1) Relative weight of tissues was estimated as: a) 8 per cent, b) 45 per cent, and c) 3 per cent, of body weight.
 (2) Radiosodium concentration in the bone was estimated by the mean of three different regions.

い成分を含んだナトリウムプールであろうとの仮説が裏づけられた。

IV 考 察

²²Naの全身計測を臨床的に応用したのは、1955年 Veall ら²⁴⁾が総交換可能ナトリウム(以下 Na_eと略す)の計算に応用したのが始まりである。当時は、測定器としてGM管を使用していたので測定精度は悪かったが、従来の排泄物データからの計算より簡便で、長期の測定に適した方法とされた。その原理は、体内での²²Naと安定ナトリウムの交換は急速に完了するとの前提から、尿の比放射能と全身残留率とから、体内の交換可能なナトリウムを推定するもので、単一コンパートメントを仮定した希釈法といえる。本法の発表後主として英国で臨床的な応用が試みられた。測定装置に改良がなされた⁹⁾うえて、てんかん患者の月経周期とNa_eの関係が研究されたが、有用な結果は得られなかつた¹⁾。また、Martin ら¹⁶⁾は、バラ

ンス法と併用して、両測定法のよい一致が得られたと報告している。しかし、彼らの報告の中の一例では、脳下垂体の手術とステロイド投与により、²²Na 残留率曲線が、治療前より上昇している。R Iの追加投与なしに、残留量が増加するのは不合理で、明らかに全身計測の系統的誤差、おそらく、²²Naの分布変化による測定感度の変動による誤差が生じたものと思われる。

大型シンチレーターを使った低レベルのヒューマンカウンターが出現し、全身計測法が改良されてからは、より精度の高い測定が可能となつた。Dahl ら⁸⁾は、食塩摂取を一定に保たせうえて、本態性高血圧患者と正常者の²²Na 残留率を測定し、高血圧群に有意の生物学的半減期の延長がみられると報告したが、後年、同じ著者らは、症例を増して再検討した結果、前報の結論を否定した⁴⁾。同じグループは、種々の食塩負荷のもとで、²²Naの全身残留率を測定した結果、摂取食塩量

と生物学的半減期の間、予測し得るほどの高い相関があることを認め、また、6～11カ月にわたる長期測定により、食塩負荷の多少にかかわらず、体内量1%前後から残留率曲線の平定化が見られ、それ以後の長い半減期の成分も、食塩摂取量によりその半減期に影響を受けることを見出した²⁰⁾。長期 ^{22}Na 残留率曲線が平定化する現象は、Richmond¹⁹⁾ によつても報告されており、著者らのプラスチック型ヒューマンカウンターで測定した6例²²⁾や今回の測定結果からも明らかであるが、Veallら²⁴⁾、Millerら¹⁸⁾によつても早くから示唆されていた事実である。これは、骨中の交換の遅いナトリウム成分に由来するものと推定はされていたが、詳しい検討はされていなかった。一方、Hineらは、全身の ^{22}Na 残留率測定と血液試料の ^{22}Na と ^{23}Na (安定ナトリウム) の測定から、Veallらと同様に、長期間の Na_e の測定が可能で、その間、 Na_e の計算に影響するような交換の遅い成分はないと結論している¹¹⁾。その根拠は、(1) 低ナトリウム食で実験を始めた3人の正常者の、8、19、21日目に測定し計算した Na_e の値に変化がなかった、(2) 同一の食塩摂取のもとで、 ^{22}Na 投与71日目に測定した Na_e と、同日 ^{24}Na を投与して24時間後測定した ^{24}Na にもとづく Na_e の値が極めてよく一致した、(3) 全身計測と同時に測定した膝部、頭部、血清の ^{22}Na

残留率曲線は全身のそれとまったく平行した、という事実にもとづいている。この根拠が、今回の解析結果と矛盾しないかどうかを検討した。まず、(3)については、その全身残留率の最終値が約10%であるが、Fig. 8から明らかのように、この時期の全身量 $Q(t)$ は、その約99%が交換の速いナトリウム成分中の RI 量 $q_1(t)$ からなりたっているから、身体各部または血清の残留率曲線が全身のそれと平行して当然である。次に Na_e の値について考えると、全測定期間中の血清 ^{23}Na 濃度が一定であると仮定するならば、 Na_e の経時的な相対値は $Q(t)/q_1(t)$ で定まる。今回の解析データから、全身残留率とその時期の計算による Na_e の相対値を示すと Table 5 のようになる。全身量15%では、投与24時間後の計算値と比較して0.9%しか増加しないが、全身量1%では、12.6%も増加し、以後急速に誤つた高い値を示すことがわかる。Hineらが示している(1)の時期では、まだ全身量が多いので、 $Q(t)/q_1(t)$ が変化していなかったと推定される。(2)についても同様の考え方で説明できる。71日目の全身残留率が記されていないので結論は出せないが $Q(t)$ が高い時期であつたと思われる。したがつて、全身残留率曲線を用いた Na_e の計算が長期間一定の値を示すのは、第1相の生物学的半減期の長い例だけであり、日本人の標準食のもとでは2%以内の

Table 5. Serial increase of calculated total exchangeable sodium (Na_e) in case M.S.

Days	Retention per cent	Relative Na_e *
1	90.804	1.0000
10	39.918	1.0024
20	15.474	1.0085
30	6.4775	1.0215
40	2.6420	1.0531
50	1.1326	1.1258
80	0.1732	2.4778
100	0.1071	6.0508
150	0.0628	12.7125

*Estimated from the theoretical curves obtained by analysis as $Q(t)/q_1(t)$. ^{23}Na concentration in plasma was assumed to be constant during the course of study.

系統的誤差を保証できるのは、たかだか30日以内と思われる。

今回の解析で、コンパートメント2に対応するナトリウムプールが骨に存在することは、ラットによる実験 (Table 4) から明らかであるが、これ以外に、24時間以内にR Iとの交換が完了しない成分が存在するかどうかについては、今回の実験だけでは結論が出し難い。しかし、前述のHineの実験は、24時間以内に、コンパートメント1内のR Iの交換が完了すると著者の推定を裏づけるものである。また、Edelman らも、骨中のナトリウムの35~58%は24時間以内に交換が完了し、犬では、その後1ヶ月間にそれ以上の交換はみられなかつたと報告している⁵⁾。

骨中のナトリウムの代謝は、年齢¹⁵⁾、水分量⁸⁾などによつて異なるので、その定量的評価は困難であるが、Bergstrom によれば、腹膜灌流や、脱塩利尿剤の投与によつて、骨中のナトリウムのうち、最大30%まで血漿中に放出されるという²⁾。Forbes は、成人の死体からの実測と、希釈法による実験から、人体のナトリウムの約 $1/3$ は骨に存在し、交換可能ナトリウムは、全身の約70%であつたと報告している⁷⁾。ナトリウムの急激な喪失に際して、骨が貯蔵庫の役割りを果していることは、上の Bergstrom の実験から明らかであるが、これが今回の解析におけるコンパートメントに対応するナトリウムプール内のものだけかどうかは不明である。コンパートメント2の成分が長期にわたる全交換可能ナトリウムのうちで占める割合は、Table 3に示すように2~3%にすぎない。これから、1年にわたる長期の観察にもかかわらず、なおR Iと交換の行なわれないナトリウムが体内量の約30%あることが推定される。しかし、このような固定されたナトリウムは、少なくとも定常状態では動的代謝に関与しないのであるから、臨床的な意義は乏しいであろう。

体内に蓄積された安定ナトリウムの代謝を知るためには、²²Naを長期間連続投与して、平衡に達してから測定をする必要があるが、これを実験的に行うことは困難である。一回投与実験の解析デ

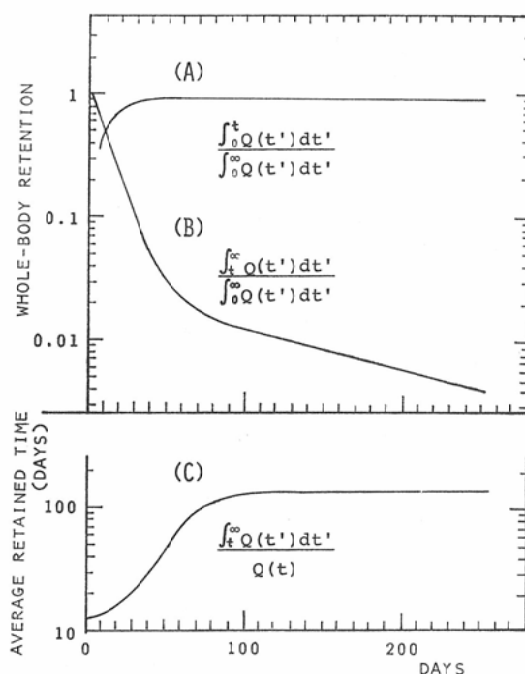


Fig. 11. Theoretical curves derived from analyzed data of an experiment with single administration.

- (A) Accumulation of radiosodium in the whole-body, if administered continuously.
- (B) Elimination of saturated radiosodium from the body.
- (C) Average retention time of radiosodium as a function of time after single administration.

ータから連続投与実験の結果を模擬することができる (Fig. 11). この方法の応用も、長期的R I代謝研究では有用であろう。上から、²²Naを連続投与した場合の全身への蓄積曲線、連続投与により平衡に達した後の²²Naの消失曲線、最後に、一回投与された²²Naの平均体内残留時間の経時的推移を示している。

V 結 語

²²Naとスキャン法を用いたNa I型ヒューマンカウンターの使用により、2例の高血圧患者の長期²²Na残留率曲線を求め、2-コンパートメントモデルによる数理解析を試みた。さらに、ラットによる実験で、その解析データの生理的意義を

検討した。その結果をまとめると。

(1) ^{22}Na 静脈内投与後の体内分布は、直後よりほぼ一定であり、100%値は、15分後の測定値を採用できることがわかった。

(2) スキャン法による ^{22}Na 全身計測で問題になる点を示し、最適条件での最少測定限界と最少検出限界を実例から計算した。

(3) ^{22}Na 全身残留率曲線は、体内量が約 0.1% のレベルから平定化がみられ、 ^{22}Na の $10\mu\text{Ci}$ 投与では、約 250日まで解析可能で、約 400日まで定性的な評価が可能であつた。これを 2—コンパートメントモデルで解析し、パラメーターの算出とそれを利用した体内でのナトリウム代謝回転の値を推定した。

(4) ラットによる実験から、骨以外の組織は、24時間以内に安定ナトリウムと R I との交換が完了することが推定され、骨だけは、95日目の ^{22}Na 相対濃度が24時間値の約70倍に増加していた。

(5) 解析で得られるコンパートメント 2 の成分は、骨の中の交換の遅いナトリウムプールであることが確められ、その相対量は、長期の総交換可能ナトリウム量の 2—3% を占めた。

(6) 従来の方法による総交換可能ナトリウムの計算を長期の全身残留率測定値から行なうと、体内量が約10%以下になつた場合に、急速に誤つた高値を示すようになることが明かにされた。

(7) ^{22}Na 回投与実験の解析データから、安定ナトリウムの代謝を模擬する ^{22}Na 連続投与実験の結果を導き出せることを示した。

最後に、本研究に御指導と御助言を頂いた千葉大学放射線医学教室箕弘毅教授、前放医研臨床研究部長（現三井記念病院内科部長）田中茂博士、放医研福田信男、飯沼武両博士に深く感謝する。また、放医研松本徹、石原十三夫、八代重夫、朽木満弘諸氏の技術的援助を受けたことに謝意を表したい。

本論文の要旨は、昭和44年4月9日、第28回日本医学放射線学会総会で発表した。

文 献

- 1) Ansell, B. and Clarke, E.: Epilepsy and menstruation, the role of water retention. *Lancet* 271-1 (1956), 1232—1235.
- 2) Bergstrom, W.H.: The participation of bone in total body sodium metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.* 34 (1955), 997—1004.
- 3) Dahl, L.K., Smilay, M.G., Silver, L. and Spraragan, S.: Prolonged biological half-life of sodium-22 in patients with essential hypertension. *Nature* 192 (1961), 267—268.
- 4) Dahl, L.K., Lax, L.C., Young, C.R., Schackow, E. and Knudsen, K.D.: Failure to confirm a prolongation of the biological half-life of ^{22}Na in hypertensive patients. *Circulation Research* 19 (1966), 750—754.
- 5) Edelman, I.S., James, A.H., Baden, H. and Moore, F.D.: Electrolyte composition of bone and the penetration of radiosodium and deuterium oxide into dog and human bone. *J. Clin. Invest.* 33 (1954), 122—131.
- 6) Eto, H., Watanabe, H., Tanaka, E. and Hiramoto, T.: The whole-body counters at the Japanese National Institute of Radiological Sciences. *Whole-Body Counting, IAEA, Vienna* (1962), 211—218.
- 7) Forbes, G.B. and Lewis, A.M.: Total sodium and chloride in adult man. *J. Clin. Invest.* 35 (1956), 596—600.
- 8) Forbes, G.B.: Bone sodium and Na^{22} exchange, relation to water content. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 102 (1959), 248—251.
- 9) Fowler, J.F.: A whole-body radioactivity counter for bed patients. *Physics in Med. Biol.* 2 (1957), 64—67.
- 10) Green, D.M., Reynolds, T.B. and Girend, R.J.: Effects of diet, salt intake and salt-loading on tissue sodium concentration and turnover. *Am. J. Physiol.* 181 (1955), 97—104.
- 11) Hine, G.J., Jagger, P.I. and Burrows, B.A.: Use of a clinical body counter for long-term exchangeable sodium studies. *Whole-Body Counting, IAEA, Vienna* (1962), 413—426.
- 12) IAEA: *Directory of Whole-Body Radioactivity monitors, 1970 Edition, IAEA, Vienna* (1970).
- 13) IAEA: *Conclusions of the panel, in Clinical Uses of Whole-Body Counting, IAEA, Vienna* (1966), 271—276.
- 14) 飯沼 武: ヒューマンカウンター概説—装置、測定および校正の面から—、日本医学会特別シンポジウム講演、*日本医師会雑誌* 59 (1968), 1165—1168.
- 15) Kellerman, G.M.: Retention of sodium-22 in rat bone. *Nature* 181 (1958), 914—915.

- 16) Martin, M.M., Walker, G. and Chapman, M.: Sodium balance studied with ^{22}Na and an external counter for measuring whole-body radioactivity. *Lancet* 272-1 (1957), 653—656.
- 17) 丸山隆司, 飯沼 武: 事故時における被曝線量の推定, I. ヒューマンカウンターによる全身 ^{24}Na 量の推定. *日本医放会誌*, 26(1967), 1531—1538.
- 18) Miller, H., Munro, D.S. and Wilson, G.M.: The human use of ^{22}Na . *Lancet* 272-1 (1957), 734—734.
- 19) Richmond, C.R.: Retention and excretion of the alkali metals by five mammalian species. Los Alamos Scientific Laboratory Report, LA-2207 (1958), 1—139.
- 20) Smilay, M.G., Dahl, L.K. and Spraragen, S.C.: Isotopic sodium turnover studies in man, evidence of minimal sodium (Na^{22}) retention 6 to 11 months after administration. *J. Lab. & Clin. Med.* 58 (1961), 60—66.
- 21) 杉田元宜, 福田信男: 代謝系の安定性と制御に関する数理, 一橋大学研究年報, 自然科学研究, 11 (1969), 1—34.
- 22) Tanaka, S., Yabumoto, E., Yamane, T., Iinuma, T., Maryama, T. and Yashiro, S.: The long-term study of sodium-22 in Japan. *J. Nucl. Med.* 7 (1966), 361—362.
- 23) Trott, N.G. and Cottrall, M.F.: Multiple-crystal systems for whole-body counting. *Clinical Uses of Whole-Body Counting*, IAEA, Vienna (1966), 136—166.
- 24) Veall, N., Fisher, H.J., McClure Browne, J.C. and Bradley, J.E.S.: An improved method for clinical studies of total exchangeable sodium using ^{22}Na and a whole-body counting technique. *Lancet* 268-1 (1955), 419—422.