



Title	Thorotrast の研究(第5報) 放射線学的方法に依る Th02 の体内分布 及び排泄量の決定
Author(s)	大河原, 重之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1208- 1212
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18599
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5報)

放射線学的方法に依る ThO_2 の体内分布 及び排泄量の決定

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 5: Measurements of Distribution and Excretion of ThO_2 by Radiometric Method

Shigeyuki Okawara

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

On the 30th day after sacrifice of two-month-old mice of SM series into which 0.5 cc of thorotrast is injected intravenously, the γ -ray activity of each organ removed is measured. The quantity of ThO_2 deposited in the organs as well as that excreted is determined. The following results are obtained.

1) A considerable amount of thorotrast is excreted on the first day. The amount of the excretion on the first day is about 17 per cent of the injected amount and the total for three days is 18 per cent.

2) About 90 per cent of thorotrast which is deposited in the whole body is distributed in the three organs (liver, spleen and bone) on the third day after injection. The distribution ratio of these organs is 57:28:15 respectively.

I. 緒言

thorotrast の体内分布及び排泄に関しては、先に光電比色法に依る化学的方法に依り研究し、その結果を前報にて報告した¹⁾。

今回は、Th 及びその娘核種の崩壊する際に放射される γ 線 activity の計測に依り、thorotrast 量の決定を試みた。この方法を用いて thorotrast 注入マウスの臓器内分布及び排泄量の決定をし、更に経時的变化を調べた。

II. 実験方法及び Th 定量方法

1. 実験方法

使用した動物は生後約2カ月のSM系雌雄マウスである。飼育はオリエンタル固型飼料と水を用

い、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ の室内で行った。

雌雄同数のマウスを実験群、対照群それぞれ30匹、10匹合計40匹使用した。

使用した thorotrast は製造後約 1.5年過経したと考えられる米国製であり、その 0.5cc を実験群マウスの尾静脈より注入し、注入後 X 線透視にて注入部に洩出していない事を確かめた。注入後 4 時間で雌雄各々 2 匹ずつ合計 4 匹を屠殺解剖した。解剖後各臓器の重量を測定し直ちに内径 1.5cm、高さ 15cm の polyethylen 製の試験管に入れ、更に 10% ホルマリンを底より 3.5cm になる迄注入し測定試料とした。作製された試料はその後約 30 日間放置した後各臓器の γ 線 activity を計測した。同時

に对照群マウス2匹をも屠殺し解剖し各臓器に0.5ccのthorotrastを注入し、その γ 線 activityを計測し、この時得られた値を基準値とした。

全く同様な操作をthorotrast注入後6時間、14時間、1日、3日経過したマウス群についても行い、その γ 線 activityを計測した。解剖した臓器は肝臓、脾臓、骨、その他で全臓器を測定試料とした。

測定器はwell-type NaI (TI) 2×2 scintillation counterである。

2. Th 量決定法

Thは自然放射性物質であり、逐次崩壊し、安定な元素 ^{208}Pb になる。各母核種が崩壊して娘核種による際、多くの核種は γ 線を放出する。本実験で臓器内で沈着したthorotrastより生成される娘核種はそれぞれの化学的性質が異なるため、その性質に従って再分布、排泄等が行なわれる。しかしながら、屠殺解剖後取り出された臓器内では代謝がないため、ここで生成された娘核種はそのまま臓器内にとどまる。 ^{228}Th 以下の娘核種はその半減期がかなり短いため、たとえ ^{228}Th のみ分離されても約30日で ^{228}Th 以下の全娘核種が ^{228}Th

と平衡になる。従つて、解剖後1カ月後にはその臓器内の ^{228}Th 以下の全娘核種は臓器内 ^{228}Th と平衡となる。製造後1.5年のthorotrast中の ^{228}Ac からの γ 線の放出が無視出来ると假定すれば、解剖後1カ月の臓器の γ 線 activityを計測し、別に用意された对照群の γ 線 activityと比較すれば、臓器内Thの定量が行ない得る。

III. 実験結果

1. Thの排泄

thorotrast注入後Thの排泄が時間と共にどのように変化するか調べた結果、Table 1のようになった。

この結果より明らかなように注入thorotrastは注入後1日で約17~18%が排泄され、3日でも17%となり、殆んど差を認めなかつた。

2. thorotrastの体内分布

血管より注入されたthorotrastは体内の全ての臓器に分布する事がわかつた。しかしながら、沈着thorotrastの大部分は肝臓、脾臓、骨の三臓器に集る事がわかつた。

これらthorotrastの臓器内分布の注入後経過時間による変化はFig. 1のようになった。

Table 1. γ -ray activity and distribution of thorotrast in organs

Duration of burden	Number of mice	Organ	Activity (cp2m)		Thorotrast in organ		
			Immediately after vivisection	30th day after vivisection	Total (%)	Amovnt in 3 organs (liver, spleen, bone) Total	Distribution ratio of 3 organs
		Control	13615	13618	100		
4 hours	6	liver	4644	5387	99	84	48
		Spleen	3624	4385			38
		Bone	1553	1638			14
		Others	3506	2109			
6 hours	6	Liver	5842	6953	98	91	57
		Spleen	2830	3622			30
		Bone	1597	1565			13
		Others	2606	1252			
14 hours	6	Liver	3670	6716	99	93	54
		Spleen	2300	4094			33
		Bone	1826	1698			12
		Otehrs	1508	975			
1 day	6	Liver	2354	5155	82	91	51
		Spleen	1433	3525			35
		Bone	1736	1458			14
		Others	1207	1005			
3 days	6	Liver	1654	5772	83	90	57
		Spleen	712	2828			28
		Bone	1817	1544			15
		Others	633	1156			

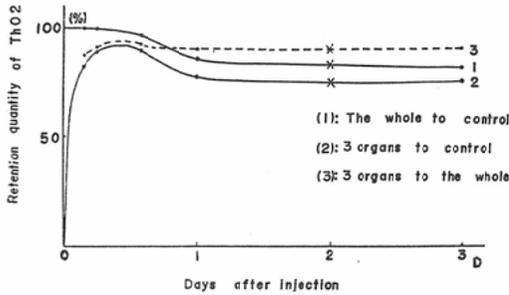


Fig. 1. Retention quantity of thorotrast, as a function of time

血管を通して注入された thorotrast は注入後体内沈着量の約84%が肝臓, 脾臓, 骨の三臓器に沈着し, 以後6時間で約91%, 14時間で約93%, 1日で約91%, 3日で約90%沈着している事がわかった。

一方, 三臓器に沈着する thorotrast の割合は Fig. 2 の如くになり, 4時間で肝臓:脾臓:骨は略47:39:14であり, 6時間で略57:30:13となり, 14時間で略54:32:14, 1日で略51:35:14, 3日で略57:28:15であつた。

注入された thorotrast は4時間後に比し6時間後では, 脾臓内沈着量が減少するが, 反対に肝臓内沈着量は増加する事がわかった。

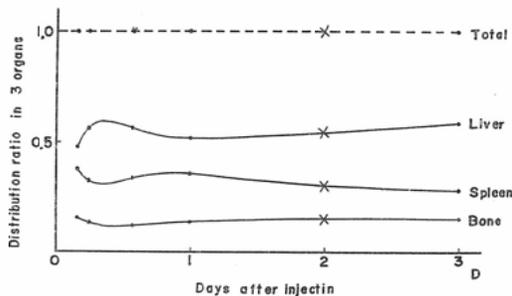


Fig. 2. Distribution ratio of the liver, spleen, and bone

IV. 考案

thorotrast 注入後, その分布, 排泄についての放射線学的研究方法及びこの方法を用いて注入後3日以内の短期間での経時的变化について実験したが, 以下二, 三の点について考案する。

1. 測定法の選擇について²⁾³⁾⁴⁾

thorotrast は α 線, β 線及び γ 線の三種類の放射線を放射する。これらのうち, α 線及び β 線は飛程が小さいため, 臓器内 Th の定量をするには試料作成が複雑で, しかも, 自己吸収による誤差を作りやすい。本実験では γ 線 activity の計測により Th の定量を試みた。臓器摘出後約30日後に測計し, 得られた γ 線 activity と, control に用いた thorotrast の γ 線 activity と比較して Th 量を決定した。この場合, ^{228}Th 以下の娘核種は約30日間で ^{228}Th と平衡になるが, ^{228}Ac はこの期間内では ^{228}Th と平衡になり得ない。従つて, 解剖30日後の臓器の γ 線の activity から Th 量を推定する場合には, やや過小評価する恐れがある。

^{228}Ac は 1β 崩壊する際に 100~300%のいろいろな強さの γ 線を放出するが, 本実験では γ 線 activity の計測に際して, energy discriminator により 0.1 MeV 以下の強さの γ 線は計測され得ないように操作した。更に本実験に使用した thorotrast は製造後約 1.5年経過したものであるから, 実験時 ^{232}Th 1個崩壊に際して ^{228}Ac の γ 線放射の割合は, λ_1 を ^{232}Th , λ_3 を ^{228}Ac の崩壊係数, 実験時の ^{232}Th の個数を $N_1(t)$, ^{228}Ac の個数を $N_3(t)$ とすれば,

$$\frac{\lambda_3 N_3(t)}{\lambda_1 N_1(t)} \times 100 \times 3$$

以下となり, 全 γ 線 activity の5%以下となり, 本実験にはこれらの γ 線 activity は無視した。

次に, 臓器内 Th の定量に化学的方法を使用する場合は前報にて報告したように, その操作が複雑であるという欠点があるが, かなり微量迄測定し得るという利点がある。もし, かなり大量の Th 量を決定するには放射線学的方法が便利である。今, γ 線 activity による方法では1日後の排泄量が17~18%, 3日後で17%の排泄を認め, 一方, 化学的定量法では, 1日後18%, 3日後18%となり両者は充分に一致する事がわかった。

2. thorotrast の排泄について

1957年, Hursh, J.B. et al⁵⁾ は thorotrast 注入動物の排泄について調べた結果, 注入された thorotrast は排泄されないと報告している。一方,

Stover, B.J.⁶⁾ は犬に ^{232}Th を注入した結果、初めの9日間に注入量の約10%が排泄されたと報告している。

Hevesy, G.V. et al⁷⁾ は尿及び糞便中にも Th の排泄を認めている。又、Gros, C.M.⁸⁾ は腎細尿管中に ThO_2 を認めこの排泄を証明している。余の実験に於ても注入後約1日に17%の ThO_2 の排泄を認めた。この値は、Stover⁶⁾ の値に比しやや大であるが、いずれの場合にもかなりの量が注入後、短時間に排泄される事がわかつた。

3. thorotrast の分布について

血管を通して注入された thorotrast は体内の細網内皮系組織に広く分布するが、その大部分は肝臓、脾臓、骨の三臓器に沈着する。

肝臓では正常細胞に一樣に摂取された後に時間と共に血管周囲の結合組織に移行するといわれ、又、脾臓では貪食細胞に一樣に取り入れられた後、時間の経過と共に脾梁の周辺又は、血管周囲に移行する。更に、これら肝脾内 thorotrast の一部は臓器外に排泄され、リン巴組織或いは骨に再沈着するといわれる^{9)~15)}。

Easton, J.W.¹⁶⁾, Faber, M.¹⁷⁾ は肝臓、脾臓、骨、淋巴腺、肺臓、腎臓、卵巣等に thorotrast の沈着を認め、更に、腎細尿管にも ThO_2 の沈着を認めたと報告している。余の実験に於ては体内の多くの臓器中に ThO_2 の沈着を認めたが、その大部分は肝臓、脾臓、骨の三臓器に認めた。Taft¹⁸⁾ は注入直後に肝臓に約50%、脾臓に約10%沈着すると報告しており、足立¹⁹⁾は肝臓に60~70%、脾臓に約10%沈着すると報告している。一方、Jacobson, L.E., et al²⁰⁾ は注入後5年に肝臓に25%沈着していたと報告している。

このように症例により沈着の割合が異なる。この事は注入量、各臓器を支配する血流量、臓器の活動性、注入後の経過時間等により差異が生ずるものと思われる。又、肝臓、脾臓、骨の沈着 ThO_2 の分布比についてもいろいろ報告があり、Rotblat, J. et al²¹⁾ は人体例で肝臓：脾臓の比は75：25であると報告しており、Rundo, J.²²⁾ は肝臓に75%、脾臓に17%、骨に7%に沈着すると報告し

ている。又、最近、余の経験した一症例では肝臓：脾臓の分布比は約80：20であつた。

最後に注入後経過時間による thorotrast の体内分布状態及び排泄についての変化を追求した実験は、報告がないが、本実験で明らかな如く経過時間により差異を認めた。又、本実験に使用された動物はマウスであり、使用量は0.5ccであるため、これらの結果をそのまま人体に適用する事は出来ない。しかしながら、この結果より、定性的な傾向を知る事は可能であろう。尚、かくの如き放射性物質の実験は人体を対照に選ぶ事が出来ないため、出来得る限り人体に近い動物について追試される事が望ましい。

V. 結論

1. SM系 マウスに thorotrast 0.5 cc 注入し ThO_2 の体内分布及び排泄量について調べた。その結果、注入後約1日で注入量の17%程度の排泄があつたが、その後の排泄は殆んどなく、3日後でも18%以上の排泄を認める事は出来なかつた。又、血管を通して注入された ThO_2 の内で体内に残つた量の約90%が肝臓、脾臓、骨の三臓器に集り、その分布比は注入後3日で肝：脾：骨で略57：28：15であつた。

2. 本実験方法を化学的定量法による方法と比較した結果、測定値がよく一致する事がわかり、 ThO_2 の分布及び排泄量の決定法として有効である事がわかつた。

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8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) 大河原重之：化学定量法による Th 量の決定，日医放誌投稿中。
- 2) Hollander, J.M., et al.: Table of Isotopes, Rev. Modern Phys., 25 : 469, 1953.
- 3) 小丘正彦：アイソトープ実験技術，第1集 基本操作編，南江堂，東京，昭34。
- 4) 小丘正彦：アイソトープ実験技術，第2集 応

- 用操作編 I, 南江堂, 東京, 昭35.
- 5) Hursh, J.B., et al.: Excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration to human subjects, *Acta radiol.*, 47 : 481, 1957.
 - 6) Stover, B.J., et al.: On the metabolism of ^{228}Th (RdTh) and its daughters, *Radiation Research*, 3 : 352, 1955.
 - 7) Hevesy, G.V. und Wagner, O.H.: Die Verteilung des Thoriums im tierischen Organismus, *Naunyn-schmiedebergs Archiv für experimentelle Patho. Pharmakolo.*, 149 : 336, 1930.
 - 8) Gros, C.m., et al.: Elimination du thorotrast par le glomerule renal et l'epithelium renal, *Soc. Biol. Strasburg*, 150 : 566, 1956.
 - 9) Jin, E.: Histopathologie bei Versuchen mit thorotrast Injektion, *Allge. Pathol. Anatomie*, 8 : 439, 1935.
 - 10) Mattes, T. und Kriegel, H.: Über die Speicherung von Thoriumdioxid in den Keimdrüsen von Kaninchen und beim Menschen, *Strahlentherapie*, 105 : 441, 1958.
 - 11) Orr, C.R., et al.: Study of effect of thorium dioxide sol injected in rabbit, *Radiology* 30 : 370, 1938.
 - 12) Schüttemeyer, W. und Rothauwe, H.W.: Spätbeobachtungen nach Anwendung des radioactiven röntgenkontrastmittels Thorotrast zur Gefassdarstellung beim Menschen, *Burns. bestr.*, 195 : 316, 1957.
 - 13) Canella, G.: Thorotrast, tiereche, clinische, radiologische od anatomo-pathologische, *Atti. Accad. Sci. Med.*, 12 : 311, 1936.
 - 14) Johansen, C.: Histological changes in man and rabbits after paraenteral thorium administration, *Radiobiology symposium proceedings*, 1955.
 - 15) Krücke, W.: Histologische Befunde an den Körperorganen nach Arteriographie des Gehirns mit Thorotrast, *Zbl. Neurochir.*, 10 : 189, 1950.
 - 16) Easton, J.W.: The role of macrophage movements in the transport and elimination of intravenous thorium in mice, *Am. J. Anat.*, 90 : 1, 1952.
 - 17) Faber, M.: Thorotrast in man-the carrier state and the sequelae, *Proceed. Symposium. Utah*, 8 may 1961.
 - 18) Taft, R.B.: Potential hazards of diagnostic use of thorium dioxide sol, *J.A.M.A.*, 108 : 1779, 1937.
 - 19) 足立 忠: 微弱放射性物質としての「トロトラスト」の研究, *日本レントゲン学会雑誌*, 17 : 289, 1940.
 - 20) Jacobson, L.E., and Rosenbaum, P.: Post-mortem findings and radioactivity determinations five years after injection of thorotrast, *Radiology*, 31 : 601, 1938.
 - 21) Rotblat, J. and Ward, G.: The radioactivity from thorotrast and its retention in tissues. *Phys. Med. Biol.*, 1 : 125, 1956.
 - 22) Rundo, J.: Radiation dosage from thorotrast, *Transactions of IX Internat. Congress of Radiology, München, Germany, July 1959.*