OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Erythrosine-B静注後の体内分布に関する実験的研究 : 131I-erythrosine-Bを使用して |
| Author(s) | 高島, 力; 力丸, 茂穂; 見谷, 厳 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(8), p. 1025-1029 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/18905 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# Erythrosine-B 静注後の体内分布に関する実験的研究 ($^{131}$I-Erythrosine-B を使用して)

金沢大学医学部放射線医学教室（主任　平松博教授）
高島　力　力丸茂穂　見谷　巖
金沢大学医学部X線技師学校
安東　醇

（昭和44年1月18日受付）

Experimental studies on the distribution to the organs following intravenous injection of $^{131}$I-erythrosine B

By

Tsutomu TAKASHIMA, Shigeho RIKIMARU, Iwao MITANI, and Atsushi ANDO

Department of Radiology, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan.
(Director: Prof. H. Hiramatsu, M.D.)

The visualization of the pancreas has not, as yet, become a routine procedure, because of failure in finding the contrast media for which the pancreas has direct affinity.

In a series of experiments in cats, Erythrosine B was claimed to concentrate selectively in the pancreas and to visualize the pancreas in a significant degree, arousing a glow of hope for the diagnostician. However, the intravenous injection of erythrosine-B failed to visualize the pancreas in our experiments in dogs.

It is the purpose of this presentation to examine experimentally the distribution of erythrosine-B following the intravenous administration, using $^{131}$I-labeled erythrosine B.

The erythrosine-B on the market was labeled with radioactive iodine according to following method: Na $^{131}$I and acetate buffer of pH 4.5 were added to Erythrosine B solution, with heating at 140°C for 2 hrs. And then, with adding hydrochloric acid, $^{131}$I-Erythrosine B was collected as the precipitate. $^{131}$I-erythrosine B showed good quality on purity with paper-chromatogram.

The ratios of the concentration of radioactivity in the pancreas to the concentration in the muscle following intravenous injection of $^{131}$I-erythrosine-B into rats shows only low affinity, contrary to show high in the liver. Even after injection of Secretin, it falls short of our expectation unfortunately.

The results mean that, because of low affinity for pancreas, Erythrosine B is not competent to a contrast agent for pancreatic visualization.

人体臓器の中でレントゲン学的に造影の難かしいのは実質性臓器と呼ばれるもので，その中でも膵臓に関しては，そこに集中的に集まる造影剤がまだ発見されず，為に膵臓実質造影が難かしく，この事が膵臓疾患の診断を困難ならしめている一つの理由でもある．この意味からしても膵臓は我々放射線医にとつてchallengeable organの一つであろう．

所が1964年 Desgrez ら[1]により Erythrosine-B なる色素が血中に投与された場合，膵実質に多量に摂取され，さらに膵液中に分泌されると述べ，しかもこの色素にはヨードがついている点より造

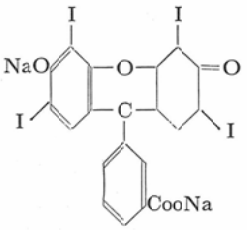
影剤ともなり得て，実験的膵実質造影として報告された．続いて1966年同じくLedoux-Lebardら[2]がこれを人体に用いて，断層撮影の併用により膵実質造影に成功したと報告した．

しかし当教室でもDesgrezの報告より実験的に犬でErythrosine-Bを静注，又は腹腔動脈よりの動注と試みてみたが膵実質造影と呼ばれるものには成功せず，さらに使用量をかなり増量したり，膵臓そのものを体外へ取り出して撮影をしてみたりしたがいずれも不成功に終つた．

そこで果してErythrosine-Bが静注された場合にどれだけ膵臓に集まるかを調べる目的で$^{131}$I-Erythrosine-Bを作製し，実験動物でその体内分布を調べることにした．

**I. Erythrosine-B について**

構造式は．




tetraiodofluorescein sodium salt

の赤色色素で室温で100ccの水に約8gまでは溶ける．又その$LD_{50}$はラットで300mg/kgといわれている．その造影剤としてのレントゲンに対する陰影濃度を各種造影剤と比較してみるとほぼヨード含有量8%の水溶性造影剤と同じくらいで造影剤としては低濃度である．

**II. $^{131}$I-Erythrosine Bの合成**

放射性エリスロシンはエリスロシン中のヨウ素原子を放射性ヨウ素（$^{131}$I）で置換したものである．

a）合成法の検討

放射性ヨウ化化合物の合成に於ては，非放射性のヨウ化化合物のヨウ素原子に放射性ヨウ素原子を交換反応で置換させて放射性ヨウ化化合物を合成することが良く行なわれる．今回の放射性エリスロシンの合成に於ては市販の非放射性のエリスロシン* に放射性ヨウ素イオンを置換させる方法で行なつた．市販のエリスロシンを蒸留水に溶かし，放射性ヨウ化ナトリウムとキャリヤーとしての少量のヨウ化カリウムを加えて加熱することでも置換反応はある程度進行した．そこで最も置換反応の行なわれやすいpHと適当な反応時間を次の如くにして求めた．

エリスロシン15mgを10mlの蒸留水に溶かしNa $^{131}$I 100$\mu$Ci（1ml），KI 0.25mg（1mg/ml溶液として），及び各pH 0.5モル酢酸緩衝液2mlを加え，撹拌下に約140℃の油溶で還流して反応させた．なお酢酸緩衝液はpH 3.5，4.5，5.0，5.5，6.0のものを使用した．室温30分反応後，3時間加熱反応して各pHにおける反応時間と反応率は次の如くにして求めた．すなわち，反応液1滴を遠沈管に取り，これにキヤリヤーとしてのエリスロシン少量を加え，0.1N $NaHCo_3$ 0.1mlを加えて溶かしのち，0.1N HCl 1mlを加えて析出したエリスロシンを遠沈し，上澄及び沈澱を各々Well-type scintilation counterで測定した．反応率は次の式で表わされる．

$$\text{反応率} = \frac{\text{沈澱の放射能量}}{\text{沈澱及び上澄液の放射能量}} \times 100\ (\%)$$

各pHに於る時間と反応率の関係は表1に示した如くとなり，この結果，pH 4.5，反応時間2時間を最適の反応条件とした．

b）合成法

市販のエリスロシン15mgを10mlの蒸留水に溶かし，Na $^{131}$I 2mCi（2mCi/ml），キャリヤーとしてのKI 0.25mg（KI 1mg/mlの溶液として），pH 4.5の0.5モル酢酸緩衝液2mlを加え，50mlのナス型フラスコ中で撹拌下に油溶で約140℃に加熱しながら2時間還流して反応させた．反応終了後反応液を遠沈管に移し，0.1N HCl 5mlを加えてエリスロシンンを沈澱として集めた．このとき未反応のNa $^{131}$Iは上澄液中に残るので，これを除いたのち，沈澱のエリスロシンに0.1N $NaHCO_3$ 3mlを加えて溶かし，さらに0.1N HClを加えてエリスロシンを析出させ，遠沈後上澄液を除いた．この操作を4回繰り返して未反応の

* 東京化成販売株式会社（東京都北区豊島六丁目十五）

Tyble 1. Relationship between reaction time and rate of reaction in various pH.

| reaction time / pH | room temperature | 100℃ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30 min. | 30 min. | 1 hr. | 1.5 hrs. | 2 hrs. | 2.5 hrs. | 3 hrs. |
| 3.5 | 27.6% | 23.7% | 28.0% | 33.4% | 36.9% | 39.8% | 37.8% |
| | 34.7 | 25.3 | 26.2 | 30.8 | 33.2 | 41.1 | 39.3 |
| 4.0 | 30.9 | 44.5 | 61.0 | 70.5 | 79.0 | 81.8 | 84.1 |
| | 26.2 | 44.5 | 61.0 | 70.5 | 80.5 | 79.7 | 83.6 |
| 4.5 | 17.8 | 64.4 | 82.8 | 88.3 | 90.0 | 92.0 | 92.8 |
| | 19.5 | 67.3 | 82.5 | 87.5 | 90.7 | 92.0 | 93.7 |
| 5.0 | 26.7 | 45.6 | 57.0 | 65.8 | 72.0 | 77.8 | 82.8 |
| | 30.6 | 43.7 | 58.6 | 64.2 | 73.8 | 78.6 | 81.7 |
| 5.5 | 26.2 | 33.7 | 38.5 | 40.0 | 44.0 | 47.1 | 53.3 |
| | 23.0 | 30.8 | 34.8 | 40.0 | 42.7 | 44.6 | 55.8 |
| 6.0 | 26.0 | 18.3 | 22.2 | 26.3 | 21.6 | 28.7 | 24.1 |
| | 24.5 | 17.7 | 22.0 | 26.4 | 31.4 | 23.1 | 22.8 |

(Two sample were meatured at the same time.)

Rate of reaction

$$= \frac{\text{Activity in precipitate}}{\text{Activity in precipitate and supernatant fluid}} \times 100\ (\%)$$

Na $^{131}$Iを完全に除いた．精製の終つたエリスロシンの沈澱に 0.1N $NaHCO_3$ 3 ml を加えて溶かし蒸留水を加えて 1 mCi/ml（エリスロシン 8.3 mg/ml）となるように調整した．収量は1.62mCiでNa $^{131}$Iから計算して81%の収率であつた．

c）純度検定

純度検定はペーパークロマトグラフィーで行なつた．展開溶媒としてエタノール：10%アンモニア水：水（1：2：5）を使用し，上昇法で展開した．この溶媒ではエリスロシン及び Na $^{131}$I はそれぞれ Rf =0.33, 0.90となるが，精製後においては Na $^{131}$I は全く存在しなかつた．しかしペーパークロマトグラフィーで原点近くに留まる不純物が約3%あり，純度97%であつた．ついでこれを冷蔵庫に保存し，20日間の経時変化を追跡したが認められる程の変化はなかつた．

**III. $^{131}$I-Erythrosine B静注後の各臓器分布**

a）実験方法

体重約 120grのラットを一群3匹よりなる4群に分け，A群では $^{131}$I-erythrosine-B 約40$\mu$ciをそれぞれ尾静脈より注射し，いずれも5分後に殺して各臓器をとり出した．B群では $^{131}$I-erythrosine-B静注後30分，C群では1匹につき1単位の secretin* 静注後5分で $^{131}$I-erythrosine-B静注し，それから5分後に，D群では同単位の secretin 注入後同じく5分に $^{131}$I-erythrosine-B を静注30分後に各臓器を取り出した．そしてそれぞれの臓器の一部を Bang Torsionsbalance で秤量し，その放射能をWell-type scintillation counterで測定した．

成績標示法として「臓器筋肉比」を用いた．

本研究の目的は Erythrosine B が生体内に投与された時にどれくらい集中的に膵臓に集積するか，又他の臓器へはどうかという事を知る為である．従がつて一定重量の臓器に含まれている放射能と，筋肉一定重量に含まれている放射能との比を指標として選んだ．

$$\text{Organ-Muscle Ratio} = \frac{\text{Concentration of Radioactivity in per-g-organ}}{\text{Concentration of Radioactivity in per-g-muscle}}$$

従つてこの Ratio が大きい程，その臓器への Erythrosine-B の親和性が強いという事になる．

b）実験成績（表2）

期待に反して膵臓への集積は良くなく，肝臓に良く集まるという結果が出た．又膵の分泌機能を

*Boots Pure Drug Co. England（エーザイ株式会社，東京）

Table 2. Ratios of the concentration of radioactivity in organs to the concentration in muscle following intravenous injection of $^{131}$I-Erythrosine-B.

| group \ organs | | muscle | pancreas | spleen | kidney | liver | stomach | intestine | thymus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Ⅰ | 1 | 1.72 | 3.16 | 28.51 | 107.34 | 2.96 | 39.59 | 2.21 |
| | Ⅱ | 1 | 2.29 | 4.77 | 37.38 | 129.74 | 5.39 | 6.12 | 2.39 |
| | Ⅲ | 1 | 1.45 | 3.75 | 26.59 | 134.09 | 9.89 | 171.46 | 2.61 |
| | Average | 1 | 1.82 | 3.89 | 30.83 | 123.72 | 6.08 | 72.39 | 2.40 |
| B | Ⅰ | 1 | 4.85 | 6.67 | 20.86 | 144.33 | 3.07 | 5.15 | 4.84 |
| | Ⅱ | 1 | 3.36 | 8.59 | 32.95 | 131.09 | 4.03 | 8.32 | 6.72 |
| | Ⅲ | 1 | 1.33 | 5.04 | 24.71 | 130.21 | 4.19 | 5.46 | 3.83 |
| | Average | 1 | 3.18 | 6.77 | 26.17 | 135.21 | 3.76 | 6.31 | 5.13 |
| C | Ⅰ | 1 | 3.42 | 3.85 | 20.05 | 3.30 | 4.49 | 4.02 | 3.00 |
| | Ⅱ | 1 | 6.83 | 3.38 | 19.86 | 19.63 | 5.25 | 4.16 | 2.50 |
| | Ⅲ | 1 | 2.10 | 2.13 | 14.39 | 32.30 | 6.68 | 3.14 | 1.60 |
| | Average | 1 | 4.12 | 3.12 | 18.10 | 18.41 | 5.47 | 3.77 | 3.55 |
| D | Ⅰ | 1 | 5.91 | 4.52 | 19.42 | 86.11 | 7.85 | 4.23 | 6.64 |
| | Ⅱ | 1 | 2.87 | 4.64 | 14.67 | 34.15 | 2.87 | 2.71 | 3.84 |
| | Ⅲ | 1 | 4.31 | 6.01 | 15.91 | 73.02 | 8.12 | 5.61 | 4.39 |
| | Average | 1 | 4.36 | 5.06 | 16.67 | 64.43 | 6.28 | 4.18 | 4.96 |

group A: 5 min. after injection.
group B: 20 min. after injection.
group C: 5 min. after injection following secretin injection (one unit).
group D: 20 min. after injection following secretin injection (one unit).

亢進させるといわれている secretin を静注しラットの膵分泌機能を亢進させて後の Erythrosine B の分布を調べたが，肝臓への集積が著しく低下したのに反し膵への集積は約2倍になつたにすぎなかつた．

又 Erythrosine B 投与後の膵への集積率の経時的変化についても5分後ではわずかに後者の方が良い様である．A群における intestine の数値の大きなばらつきは，おそらく $^{131}$I-erythrosine-Bの膵液中への分泌結果ではないかと考えられる．しかし膵液そのものの測定は行なつていないので断定はできない．

## IV 考 按

$^{131}$I-erythrosine-B を用いて，その体内分布を調べた文献は見出せなかつた．

我々の結果からすると Erythrosine-B は集中的に膵臓に集まるとはとても言えないと考える．又 secretin を用いて，膵液分泌を増加させた状態でも集中的というわけではない．

ただ我々の実験では Erythrosine-B 静注後30分までのしか行なつていない．5分後の結果より30分後の結果の方が集積度が良いという事より，もつと遅い時期にはあるいはもう少し良い結果が出るかもしれない．しかし Erythrosine B のヨード含有量が少く造影剤としては低濃度であるので，これが膵実質造影用造影剤となり得る程度に膵臓に集中的に集積するとは考えられない．

## 結 論

Erythrosine B で膵実質造影を試みたが成功しなかつたので，これがどれくらい膵臓に集まるかを知る目的で$^{131}$I-erythrosine-B を作製し，これをラットに静注し経時的にその体内分布を調べた．しかし膵臓には集中的に集積するという結果は，secretin を使用した場合でも得られなかつた．

御指導，御校閲をいただいた平松教授に深謝いたします．

尚，この論文の要旨は第27回日本医学放射線学会総会（昭和43年4年）に於て発表した．

## 文 献

1) Desgrez, H., Ledoux-Lebard, G., Heitz, F.,

Atlan, H., Rosier, J., Behar, A.and Aries, M.: Pancreátographie par voie veineuse. Etude expérimentale, C. R. Acad. Sci., 258 (1964), 4376—4378.

2) Ledoux-Lebard,G., Heitz, F. , Behar, A., Rosier, J., Leger, L., Siguer, F. and Prémont, M.: La pancreatographie par voice veineuse a L'Eryihrosine B en clinique humaine (Etudedes 30 premiéres ovservations.) J. de Radiol., 48 (1966), 373—378.