OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	123I-rose bengalによる肝胆道シンチグラフィーに関する基礎的研究
Author(s)	楢林, 勇; 紺野, 勝信; 伊藤, 安彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(5), p. 520-527
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20279
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{123}I-rose bengal による肝胆道シンチグラフィーに関する基礎的研究

川崎医科大学放射線科核医学教室
楢林　勇
川崎医療短期大学放射線技術科
紺野　勝信
川崎医科大学放射線科核医学教室
伊藤　安彦　大塚　信昭　村中　明　長井　一枝

（昭和53年11月4日受付）
（昭和53年11月27日最終原稿受付）

Basic studies on the hepatobiliary scintigraphy with ^{123}I-rose bengal

Isamu Narabayashi
Department of Radiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki
Katsunobu Konno
Department of Radiological Technology, Kawasaki Paramedical College, Kurashiki
Yasuhiko Ito, Nobuaki Otsuka, Akira Muranaka and Kazue Nagai
Department of Radiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

Research Code No.: 701
Key Words: ^{123}*I-rose bengal, Hepatobiliary scintigraphy, Obstructive jaundice*

The purpose of this investigation is to evaluate the values of ^{123}I-rose bengal. ^{99m}Tc-labels for the hepatobiliary radiopharmaceutical are not fully satisfied because of greater urinary excretions, especially in cases of hyperbilirubinemia.

^{123}I is a lower gamma ray energy emitter more suitable for imaging and has a short half life with 13 hours.

Commercially obtained rose bengal was purified using Sephadex G-25 column on gelfiltration. ^{123}I-rose bengal was prepared using iodine exchange reaction between nonradioactive rose bengal and Na^{123}I.

Radiochemical purity of ^{123}I-rose bengal was examined by paper chromatography. Biological distribution of ^{123}I-rose bengal in rabbits at 1 hour after intravenous injection indicated that the tracer was cleared from the blood to the liver, thereafter excreted into the small intestine through the common bile duct.

Hepatic uptake and excretion of activity had been measured for 60 minutes using a scintillation camera in conjunction with a VTR system. There existed no significant difference relative to those of ^{131}I-rose bengal.

Serial scintigraphic images showed satisfactorily better images even in a rabbit with complete obstructive jaundice.

I. 緒　言

従来よりの肝胆道系放射性薬剤である ^{131}I 標識色素剤にかわって，最近 ^{99m}Tc 標識製剤が開発され，良質な画像と被曝線量の軽減のために，^{99m}Tc-PI と ^{99m}Tc-HIDA が広く臨床的に導入されつつある．しかしながら，現在のところこれらの ^{99m}Tc 標識製剤は，閉塞性黄疸や重篤な肝障害による過ビリルビン血症に対しては必ずしも病態を現わし得ず，尿中排泄率が比較的大きいこともあって，肝胆道機能の把握に関しては ^{131}I 標識製剤の rose bengal（以下 RB と略す）や bromsulphalein（以下 BSP と略す）に全面的に優るとはいい難い[1]．そこで，著者らはサイクロトロン生産の短半減期核種であり，159KeV のエネルギーピークをもつ ^{123}I を RB に標識して，基礎的検討を行った．

II. 実験材料および方法

1) 使用した ^{123}I：^{123}I はサイクロトロンで ^{124}Te (p, 2n) ^{123}I 反応により製造されたもので，水溶液を使用した．

2) ^{123}I 水溶液中の混入核種の検討：NaI シンチレーションカウンターとマルチチャンネルアナライザー (512 channels) を用いて，検定日時におけるγ線スペクトルを求めて，放射核種純度を検討した．

3) ファントーム実験による ^{123}I イメージの検討：IAEA 肝ファントームを使用して，Searl Radiographics 社製シンチカメラ Pho/Gamma HP で撮影したイメージについて ^{123}I を ^{131}I, ^{99m}Tc と比較検討した．コリメーターは，^{123}I が15,000孔高分解能平行孔型と1,200孔高エネルギー用平行孔型の両方について検討し，^{131}I は高エネルギー用平行孔型，また ^{99m}Tc は高分解能平行孔型を装着させた．

4) 市販 RB の精製：市販 RB には化学的に純粋な RB (4, 5, 6, 7-tetrachloro 2′, 4′, 5′, 7′-tetraiodofluorescein) 以外にそれと関連した fluorescein 系の不純物が含まれているため精製を行う必要がある．市販 RB は和光純薬製特級品を使用した．精製は Desai の原法[2]に改良を加えた久保寺らのゲル濾過法[3]に準じて行った．すなわち，市販 RB 700mg を 0.14N NH_4OH 6ml に溶解し，Sephadex G-25 fine カラム (15mm×250 mm) 上に注意深く添加する．蒸留水を溶媒とし，室温で，1ml/min の流速で流出させ，フラクションコレクター (Gilson 社製 FC-80) で 3ml ずつ80本分取した．それらのうち，自記分光光度計（日立—323）で吸収極大波長 λ max が548nm を示すフラクションに濃リン酸を加えて沈殿させ，遠心分離後2回水洗，0.1N NaOH に溶解した後 0.1N HCl で沈殿後遠心分離すること2回，さらに2回水洗後，デシケーター中にて乾燥した．しかる後，精製した RB の一部をペーパークロマトグラフィー（東洋濾紙 No. 51，展開溶媒：アンモニア：エタノール：水＝5：10：85，展開距離：20cm，室温上昇法）により分析し，また，赤外線吸収スペクトルを赤外線分光光度計（日立—285）で KBr 錠剤法により測定した．

5) ^{123}I-RB 標識方法と放射化学的純度：RB の ^{123}I 標識方法は Serafini ら[4]の同位体交換方法に，^{123}I 標識 RB の精製および滅菌方法等に若干の改良を加えて行った．すなわち，Na ^{123}I 溶液に，carrier として NaI (0.25mg/ml) を 2ml 加え，pH 2 に調整後，pH 4.7 の酢酸緩衝液 1ml，精製 RB 5mg および酸化剤として30%過酸化水素水0.15ml を加えて，更に pH を3～5に調整した．その混合溶液を水浴上で98℃，1～2時間還流し，反応終了後 1N HCl を加えて RB を沈

殿させ，遠心分離（3.000rpm，5分）した．その後0.1N $NaHCO_3$，1N HCl 処理を2回行って遊離 ^{123}I を除去し，水洗2回の上，pH 7.2のリン酸緩衝液に溶解させ，最終的な pH を7～7.5に調整した．このようにして得られた ^{123}I-RB をミリポアフィルターに通して滅菌後，注射液とした．放射化学的純度は，市販 RB の精製の項で述べたものと同一条件によりペーパークロマトグラフィーを行い，風乾後，濾紙断片をウェル型シンチレーションカウンターで測定して検定した．

6）^{123}I-RB 組織内分布：体重3～3.5kg の4羽の家兎を用いて，^{123}I-RB 50μCi 静注1時間後における主な臓器の放射能分布を，投与量を希釈した standard 液とともに geometry-independent counter[5] により測定して，投与放射能の各臓器比を百分率で求めた．

7）経時的肝胆道シンチグラフィー：家兎4羽を用いて，Nembutal 静脈麻酔により，経時的肝胆道シンチグラフィーを行った．測定方法は，^{123}I-RB 300μCi の静注と同時に，1,200孔平行型コリメーターを装着した Searle Radiographics 社製シンチカメラ Pho/Gamma HP にて，20×10^4 counts で撮像を開始し，以後 preset time にて経時的に5分毎60分後まで肝胆道イメージを撮像した．

8）肝摂取・排泄と血中クリアランス：シンチカメラよりの情報を real time で VTR に収録し，肝右葉末梢部および心臓部に設定した関心領域の摂取・排泄曲線を再生して，hepatogram と血中クリアランス曲線を得た．

9）胆道閉塞実験：家兎を用いて，Nembutal 静注および Flothane 吸入麻酔下に総胆管結紮術を施行し，結紮1時間後に ^{123}I-RB 300μCi を静注し，肝胆道シンチグラフィーにより，肝内胆管の描画について検討した．

III. 結　果

1）^{123}I 水溶液中の混入核種の検討：^{123}I の検定日時におけるγ線スペクトルを Fig. 1 に示した．NaI 検出器のエネルギー分解能に限界があるため，個々の核種を分離し，定量することは難しいが，^{124}I の存在を確認し得た．^{124}I の物理的半減期は4.15日であるが，その混入の割合は少なく，メーカー発表の検定日時における ^{123}I の放射化学的純度は98.76%である．

2）ファントーム実験による ^{123}I イメージの検討：IAEA 肝ファントームにより，^{123}I のイメージを検討した．コリメーターは，高分解能型では background が高く，良好な画像が得られなか

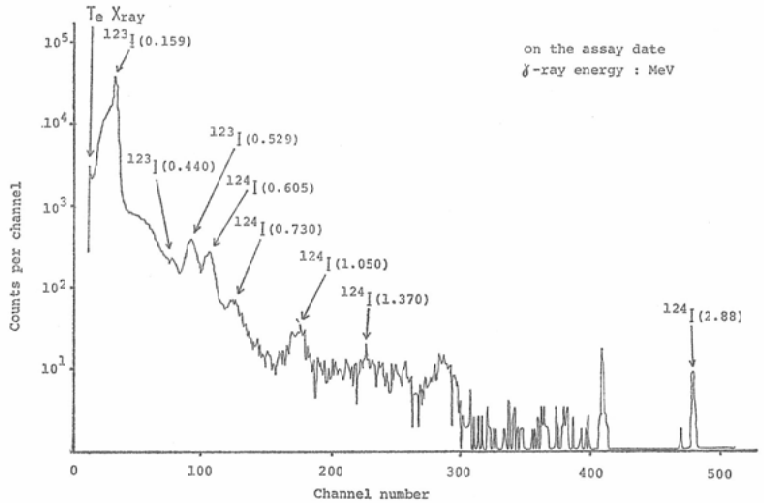

Fig. 1　Gamma ray spectrum of ^{123}I made with scintillation counter on the assay date

ったので，高エネルギー用1200孔平行型を装着して撮像し，同じコリメーターによる ^{131}I イメージおよび高分解能型による ^{99m}Tc イメージと比較した．その結果，Fig. 2 に示す如く，^{123}I の欠損像検出能は ^{131}I よりも優れており，^{99m}Tc と大差はなかった．

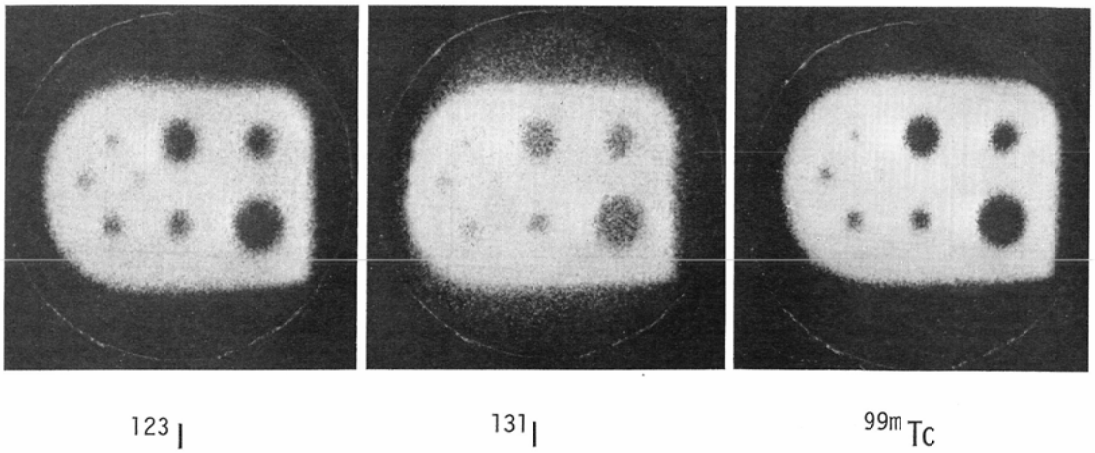

Fig. 2　Images of IAEA liver phantom with ^{123}I, ^{131}I and ^{99m}Tc

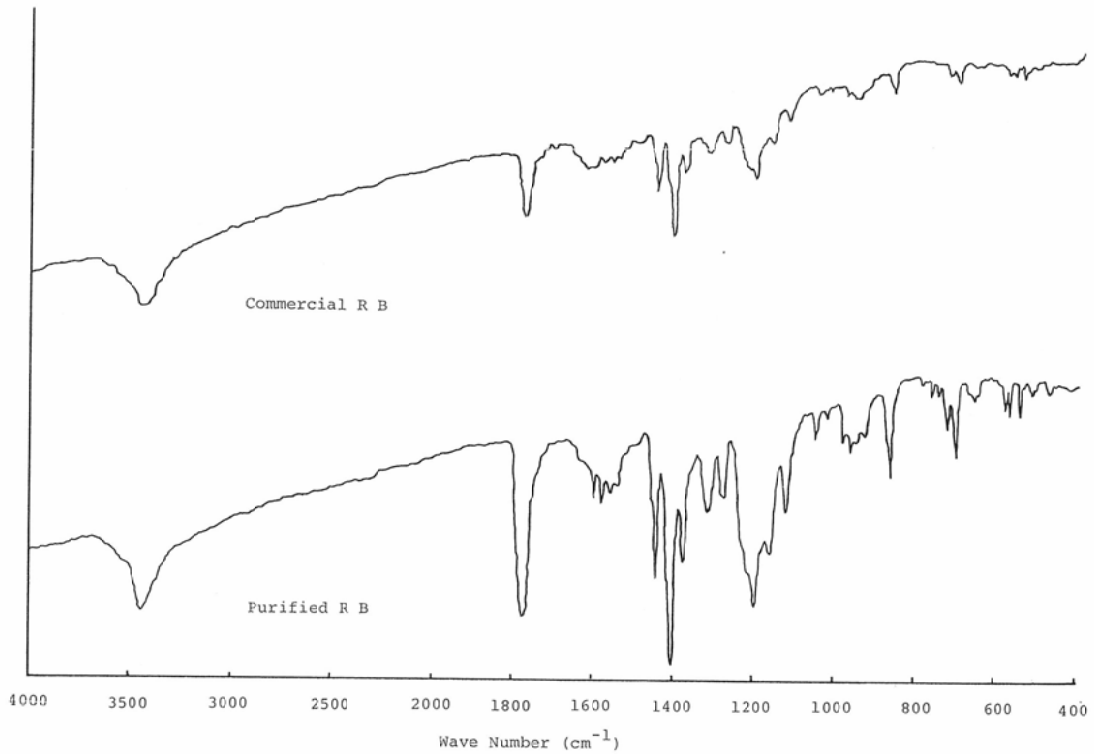

Fig. 3　Infared spectra of commercial rose bengal and purified rose bengal obtained by gelfiltration uinig Sephadex G-25 column

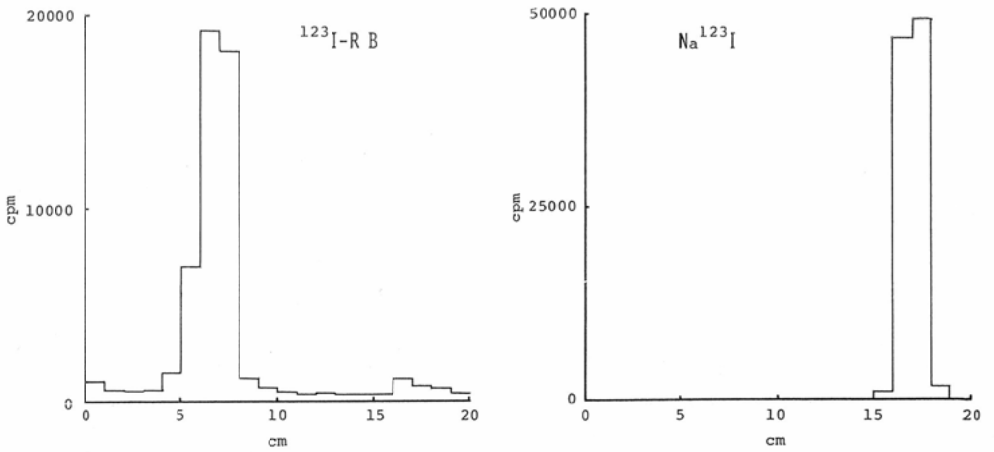

Fig. 4　Distribution of radioactivity on the paper chromatography with ^{123}I-RB and Na ^{123}I in ammonia-ethanol-water (5 : 10 : 85) solution.

3)　精製 RB のペーパークロマトグラフィー及び赤外線スペクトル：市販 RB を Sephadex G-25 カラムによるゲル濾過で精製した RB のペーパークロマトグラフィーでは，Rf 値0.35に単一の深赤色スポットが得られた．また，その赤外線スペクトルを Fig. 3 に示した．精製 RB のスペクトルは，久保寺らによる精製 RB のもの[3]と特性吸収帯，指紋領域共に一致し，更に市販 RB のスペクトルに比し，ピークが鮮鋭であることが判明した．

4)　^{123}I-RB の放射化学的純度：^{123}I-RB のペーパークロマトグラムを Na ^{123}I のものと共に，Fig. 4 に示した．^{123}I-RB では，pure ^{123}I-RB と考えられる Rf 値0.35付近では89.6%であり，遊離 ^{123}I である Rf 値0.8付近では3%に過ぎず，原点付近の成分も2—3%であった．この結果は，同様の方法で著者らが検討した市販 ^{131}I-RB の放射化学的純度[1]と比較しても，優るとも劣らず，且つ ^{131}I-RB の標識率に関する放射性医薬品の基準（厚生省告示）を準用しても満足出来るものであった．

5)　^{123}I-RB 静注による家兎の組織内分布：^{123}I-RB 静注1時間後における主な臓器の投与量に対する分布率を Table 1 に示した．すなわち，肝12.78±1.58%，胆嚢1.59±0.93%，小腸56.03±2.13%，大腸2.18±3.48%であり，^{123}I-RB は

Table 1　Biological distribution of ^{123}I-RB in rabbits at 1 hour after intravenous administration

Liver	12.78±1.58%
Gallbladder	1.59±0.93%
Small intestine	56.03±2.13%
Large intestine	2.18±3.48%
Stomach	1.37±0.63%
Spleen	0.04±0.02%
Lung	0.27±0.29%
Heart	0.11±0.03%
Kidney	1.11±0.15%
Urine	0.14±0.09%
1 ml blood	0.02±0.01%

肝胆道系からかなり腸管内へ排泄されており，腎1.11±0.15%，全尿（含膀胱内）0.14±0.09%であり，尿中排泄は少なく，腎尿路系を併わせても1.5%以下であった．その他の臓器では，心0.11±0.03%，肺0.27±0.29%，脾0.04±0.02%，胃1.37±0.63%，血液 1ml 0.02±0.01%と activity の分布は低かった．この結果は ^{123}I-RB が，静注1時間後には胆道系を経て腸管内へ58.21%が排泄されたことを示しており，これは著者らが ^{131}I-RB で経時的に胆汁を採液して測定した成績[1]と一致した．

6)　経時的肝胆道シンチグラフィー：体重3.5 kg の家兎による経時的イメージを Fig. 5 に示し

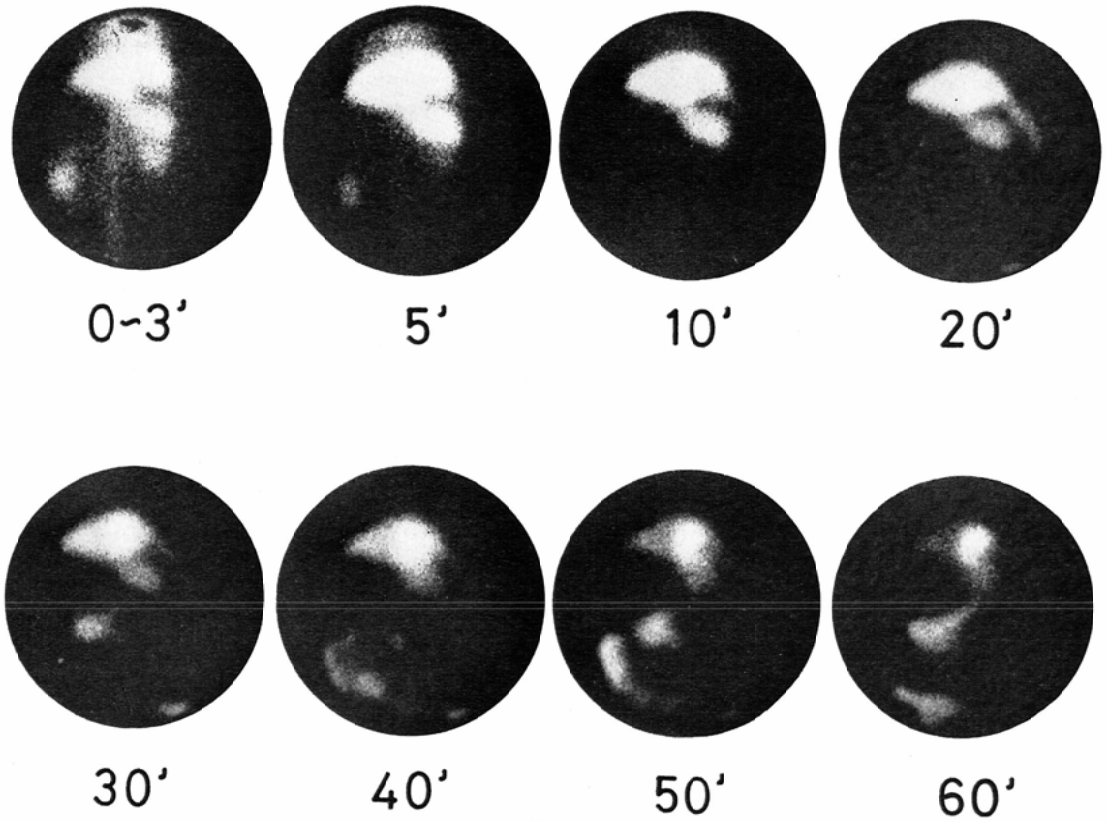

Fig. 5 Serial hepatobiliary images with ^{123}I-RB in a normal rabbit

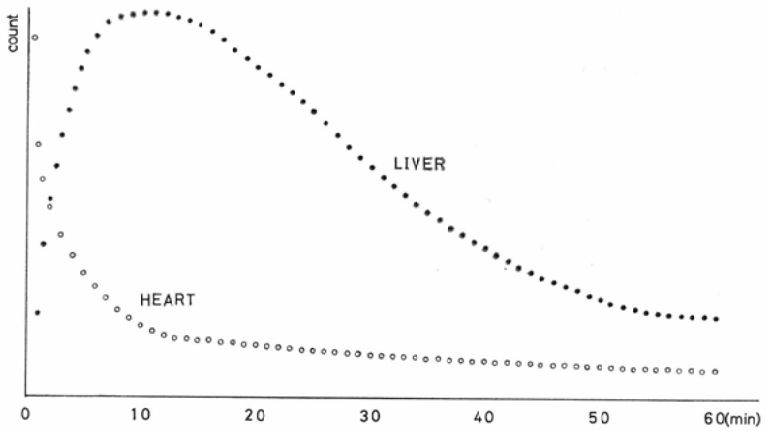

Fig. 6 Time activity curves with ^{123}I-RB over liver and heart

た．^{123}I-RB は静注後，心・血管系から肝へ摂取され，その後に肝から胆道系を経て腸管へ排泄される様相が明らかである．心・血管像消失時間，肝摂取・排泄時間，胆嚢・腸管出現時間は ^{131}I-RB のものと一致した[1]が，イメージは ^{123}I-RB による方がはるかに鮮明であった．

7）肝摂取・排泄と血中クリアランス：シンチカメラによる VTR on line system で，肝右葉部および心臓部に関心領域を設定して得た time activity curve を Fig. 6 に示した．hepatogram 上，^{123}I-RB の肝摂取は 11.2±1.1分で最高値に達し，排泄曲線の半減時間は 28.7±5.6分であった．また，心臓部における血中クリアランス曲線では，5分値に対する20分値の ^{123}I-RB の血中残存は44.1±5.2%であった．これらの結果は著者らの家兎における ^{131}I-RB の data[1] とほぼ一致していた．

8）胆道閉塞実験：家兎の総胆管結紮1時間後に，^{123}I-RB を静注し，肝内胆管を描画することが出来た（Fig. 7）．^{131}I-RB では肝内胆管を識別し得ないことを考えると，^{123}I を使用した利点が認められる．

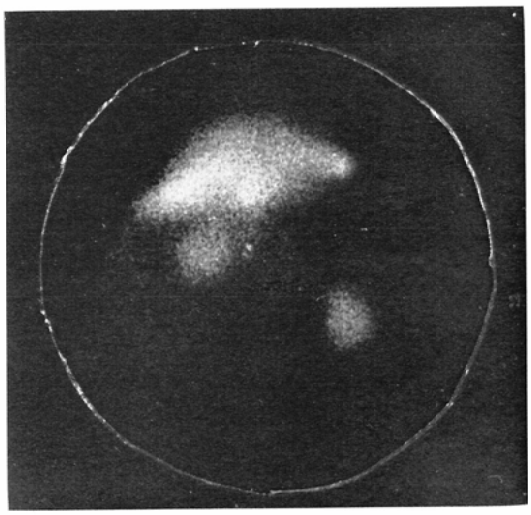

Fig. 7　Visualization of intrahepatic bile ducts on a rabbit with complete obstructive jaundice from a surgical ligation of the common bile duct

IV. 考　案

肝疾患における色素移送動態の観察は，肝の病態を明らかにし得る．核医学の分野においても，従来より肝胆道機能の解析に放射性色素剤が用いられてきた．ただ，それらは ^{131}I 標識物であるため，良質な画像が得られず，病態によっては被曝線量が必ずしも少なくなかった．^{123}I は物理的半減期が13時間と短く，しかも崩壊形式が electron capture で β 線を放出しないため，^{131}I に比し著しく被曝線量が軽減される．また，イメージングの上からも，159KeV の γ 線を放出する ^{123}I は理想的なアイソトープのひとつである．

^{123}I に肝機能検査用色素を標識する試みは indocyanin green（以下 ICG と略す）で行われた[6]．ICG は腸肝循環，腎への排泄，尿中への出現もほとんどみられないため，肝機能を検査するには理想的な色素である．ただ，^{123}I 製造方法によっては標識が困難であり，広く臨床的に導入されるには至っていない．その他の肝機能検査用色素剤として，Goris[7] によって ^{123}I-BSP が既に報告されている．

今回，著者らが ^{123}I-RB について検討した意義は，冒頭にも述べた如く，肝胆道機能の把握に関しては，^{99m}Tc-PI，^{99m}Tc-HIDA が現在のところ，必ずしも ^{131}I 標識色素剤に代わり得ない点もある[1]ためである．従って，^{123}I-RB は，RB により肝疾患の色素代謝を観察出来る長所と ^{123}I の優れた物理的特性を結合させたものといえる．^{123}I-RB 標識上の技術的問題として，市販 RB の精製が重要な点の一つである．これについは，^{131}I や ^{125}I で RB を標識する際に，市販 RB の純度が放射化学的純度を左右する大きな因子として挙げられており[2)3)]，^{123}I の場合も全く同様である．また，^{123}I が短半減期のため，^{131}I や ^{125}I とは異なり，標識に要する時間を短縮する必要がある．最近，Hupf ら[9]は ^{123}I-RB のコールドキット化を目的として，溶媒に酸性エタノール，酸化剤に KIO_3 を用いて室温で15分以内で ^{125}I と ^{131}I を RB に標識した報告をしている．今後，^{123}I-RB が臨床に導入されるためには，この点に

ついても十分な考慮をしなければならない．わが国の現状では，^{123}I-RB は，医用サイクロトロン設備の少なさによる輸送上の問題および高価な点から考えると，必ずしも臨床的に実用化出来うる薬剤とはいい難い面もある．これらの問題点が改善されるならば，^{123}I-RB は ^{131}I-RB のもつ長所を生かし，短所を失わせしめる有望な肝胆道放射性薬剤と思われる．^{99m}Tc 標識製剤と比較しても，^{123}I-RB は決して劣らない良質な画像が得られ，静注1時間後に肝，胆嚢，腸管内に投与量の72.6%が認められ，その胆汁中移行率は ^{99m}Tc-PI，^{99m}HIDA よりもすぐれていた．また，これらの ^{99m}Tc 製剤ではしばしば適用し難い血清総ビリルビン値が7mg/dl 以上の過ビリルビン血症[1]の患者にも応用可能と思われる．

V. 結　語

^{123}I に RB を標識して基礎的検討を加え，下記の如き結論を得た．

1) ファントーム実験によるイメージの検討では，^{123}I は ^{131}I よりすぐれ，^{99m}Tc に比しても大差はなかった．

2) 市販 RB を精製後，^{123}I で標識し，得られた ^{123}I-RB の放射化学的純度をペーパークロマトグラフィーで検定し，満足すべき結果を得た．

3) ^{123}I-RB 静注1時間後の家兎の組織内分布は，肝，胆嚢，腸管内に投与量の72.6%が分布し，腎，尿路系への排泄は1.5%以下であった．

4) 家兎の ^{123}I-RB による経時的シンチグラフィーは，^{131}I-RB よりはるかに鮮明な画像が得られた．

5) 家兎における ^{123}I-RB の肝摂取・排泄および血中クリアランスは，^{131}I-RB と同様の態度を示した．

6) 家兎の総胆管結紮1時間後に，^{123}I-RB を静注し，肝内胆管の描出を認めた．これは，^{123}I-RB が ^{99m}Tc 標識製剤に優るとも劣らないことを示した．

稿を終わるにあたり，本研究に御助言戴いた東京理科大学放射薬品学久保寺昭子助教授に深謝します．また，終始御協力戴いた本学附属病院核医学診断部横林常夫氏，寺島秀彰氏に謝意を表します．

本論文の要旨は第13回日本核医学会中国四国地方会および第18回日本核医学会総会で発表した．

References

1) 楢林　勇，重本弘定，伊藤安彦，村中　明，大塚信昭，横林常夫，寺島秀彰，緋野勝信：^{99m}Tc-PI による肝・胆道機能検査の基礎的・臨床的検討—^{99m}Tc-HIDA，^{131}I-RB との比較—．核医学16：147—157，1979

2) Desai, C.N. and Hegesippe, M.: Preparation of radioiodine labelled rose bengal for liver function studies. International Journal of Applied Radiation and Isotopes 19: 153—155, 1968

3) 久保寺昭子，鶴藤　丞：ラットにおける放射性ローズベンガル肝摂取率におよぼす不純物の影響．Radioisotopes 22： 422—427，1973

4) Serafini, A.N., Smoak, W.M., Hupf, H.B., Beaver, J.E., Holder, J. and Gilson, A.J.: Iodine-123-rose bengal: an improved hepatobiliary imaging agent Journal of Nuclear Medicine 16: 629—632, 1975

5) 村中　明，伊藤安彦，市川恒次，今城吉成，横林常夫：Geometry-independent counter の性能に関する基礎的・臨床的検討．Radioisotopes 25： 603—607，1976

6) Ansari, A.N., Atkins, H.L., Lambrecht, R.M., Redvanly, C.S. and Wolf, A.P.: ^{123}I-indocyanine green (^{123}I-ICG) as an agent for dynamic studies of the hepato-biliary system) IAEA-SM-185/61 Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine 1974 1: 111—123, 1975

7) Goris, M.L.: ^{123}I-iodo-bromsulphalein as a liver and biliary scanning agent Journal of Nuclear Medicine 14: 820—825, 1973

8) Hupf, H.B., Wanek, P.M., O'Brien, H.A. and Holland, L.M.: Rapid radioiodination of rose bengal at room temperature Journal of Nuclear Medicine 19: 525—529, 1978