

《原 著》

甲状腺細胞にとりこまれた ^{131}I の線量計算について

上野 陽里 鳥塚 菅爾 桜美 武彦*

緒 言

甲状腺機能亢進症の ^{131}I 療法はすぐれた治療法として一般に認められているが、最近本療法後の晩発性機能低下症の発生増加が着目されるに至っている^{1~11)}。この晩発性機能低下症の発生因に関して Stanbury ら¹²⁾は ^{131}I は甲状腺に対して初期障害を与えるのみでなく、長年間にわたって臨床的には明らかでない変化をもたらすと考え、その変化を 1) クロモゾームに対する重大なる損傷に基づく細胞の補充の阻害、2) 血管への損傷すなわち緩徐な閉塞に基づく二次的進行性乏血および線維化さらには、3) サイログロブリンその他のタンパクの放出に基づく自己免疫的反応といったものでないかと推定しており、また Greig ら¹³⁾は甲状腺細胞自体の変化として細胞の機能的な障害が起こらず再生能力のみが障害されるため、細胞の寿命がつづくあいだは機能が正常に営まれるが、寿命がつきるとあとの再生がないために徐々に低下していくと考えている。したがってこれらは細胞レベルまたは subcellular なレベルでの追究が必要であり、その一端として桜美、菅原ら¹⁴⁾はヒト甲状腺細胞の放射線に対する作用を知るために、ヒト甲状腺細胞を培養して、その成長に及ぼす X 線および ^{131}I の放射線の影響を検索している。

さてここに問題になるのは、 ^{131}I によるヒト甲状腺細胞培養時の甲状腺細胞に与える線量計算法であり、また ^{131}I 療法時の甲状腺に対する照射線量の計算法である。従来、臨床的には ^{131}I 療法時の甲状腺照射線量に Marinelli ら¹⁵⁾の計算式が用いられているが、著者らは臨床的にまた生物学的に甲状腺に ^{131}I がとりこまれたときの蓄積吸収線量の計算および相互の比較を試みたので報告する。

計算方法

* Y. Ueno: 京都大学放射能基礎医学; K. Torizuka, T. Sakurami: 同中央放射性同位元素診療部。

1. β 線による吸収線量

一般に β 線による吸収線量 R_β は次のように示される。

$$R_\beta = 3.7 \times 10^4 \times C \times 1.60 \times 10^{-6} \bar{E}_\beta \times 10^{-2} \\ = 5.92 \times 10^{-4} \bar{E}_\beta C \quad (\text{rad/sec}) \quad (1.1)$$

ここで、 C は $\mu\text{Ci/g}$ で示した RI の放射能、 $1.60 \times 10^{-6} \times \bar{E}_\beta$ は erg で示された β 線の平均エネルギーであり、 $\times 10^{-2}$ は erg から rad への換算のためである。

したがって、 t という時間における蓄積吸収線量 $D_\beta(t)$ は次のようにになる。

$$D_\beta(t) = \int_0^t R_\beta(t) dt = 5.92 \times 10^{-4} \bar{E}_\beta \int_0^t C(t) dt \quad (1.2)$$

次に

$$C(t) = C_0 e^{-0.693t/\text{Teff}} \quad (1.3)$$

(ただし、Teff は秒単位とする) であるから

$$D_\beta(t) = 8.54 \times 10^{-4} \bar{E}_\beta C_0 \text{Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \quad (1.4)$$

Teff を日単位で示すと、

$$D_\beta(t) = 73.8 \bar{E}_\beta C_0 \text{Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \quad (1.5)$$

今、 ^{131}I の β 線の飛程に対して甲状腺の大きさが十分大きいとして、 ^{131}I に対する $\bar{E}_\beta = 0.187 \text{ Mev}$ であるから、

$$D_\beta(t) = 13.8 C_0 \text{Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \quad (\text{rad}) \quad (1.6)$$

ここで A を μCi で示した投与量、 U を甲状腺へのとりこみのフラクション、 M を g で示した甲状腺の質量とすると、

$$D_\beta(t) = 13.8 \times A \times U \times \frac{1}{M} \text{Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \\ = \frac{13.8 A U \text{Teff}}{M} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \quad (\text{rad}) \quad (1.7)$$

今、甲状腺機能亢進症の甲状腺に対する Teff を 6 日、 U を 0.75 とすると、

$$D_\beta(t) = 62 \frac{A}{M} (1 - e^{-0.116t}) \quad (\text{rad}) \quad (1.8)$$

この式によって、 ^{131}I 投与後任意の日数 t 日後までの蓄積吸収線量を示すことができる。もし、甲状腺細胞が *in vitro* で培養されているとすると、その細胞のはいった培地の質量を Mg 、その大きさが ^{131}I の β 線の飛程に比べて、十分大きいとして、(1.6) 式から、

$$D_\beta(t) = 13.8 \frac{U A}{M} \text{Teff} (1 - e^{-0.639t/\text{Teff}}) \quad (\text{rad}) \quad (1.9)$$

ここで、培地中の ^{131}I の濃度と細胞中の ^{131}I の濃度がほぼ

等しいと仮定して $U=1$ とし, T_{eff} は T_{phys} の8日を用いると,

$$D_{\beta}(t) = \frac{110.4}{M} A (1 - e^{-0.087t}) \text{ (rad)} \quad (1.10)$$

さらに, 培地中の細胞の占める質量の割合が a であったとすると, 細胞内の実際の吸収エネルギーは,

$$D_{\beta}(t) \times a \times 100 \text{ (erg)} \quad (1.11)$$

で示されることになる。

2. γ 線による吸収線量

一般に体内にとりこまれた RI からの γ 線の線量 $D_{\gamma}(t)$ は次のようにして与えられる。

$$\bar{D}_{\gamma}(t) = 10^{-3} \rho \Gamma \bar{g} \int_0^t C(t) dt \text{ (R)} \quad (2.1)$$

ここで ρ は組織密度, Γ は $\text{cm}^2\text{-R}/\text{mCi-h}$ で示される dose-rate 常数である. \bar{g} は cm で示される average geometric factor で $3\pi R$ である. (1.3) 式を用いて,

$$\bar{D}_{\gamma}(t) = 10^{-3} \times 1.44 \times 24 \times \rho \Gamma \bar{g} \text{ Co Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) = 0.0346 \rho \Gamma g \text{ Co Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \text{ (R)} \quad (2.2)$$

ここで Teff は日単位である.

¹³¹I に対しては, $\Gamma = 2.18 \text{ cm}^2\text{-R}/\text{mCi-h}$ として

$$\begin{aligned} \bar{D}_{\gamma}(t) &= 0.0755 \bar{g} \text{ Co Teff} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \\ &= \frac{0.71 RUA \text{ Teff}}{M} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \\ &= \frac{0.69 UA \text{ Teff}}{M} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \text{ (rad)} \end{aligned} \quad (2.3)$$

甲状腺に対しては,

$$\bar{D}_{\gamma}(t) = 3.1 \frac{A}{M} (1 - e^{-0.116t}) \text{ (rad)} \quad (2.4)$$

R から rad への換算は ¹³¹I の γ 線に対して $1R = 97 \text{ erg/g}$ として行なった.

以上の式によって, ¹³¹I 投与 t 日後の γ 線の蓄積吸収線量が示される. もし, *in vitro* の培養のときは, β 線の場合と同様にして,

$$\begin{aligned} \bar{D}_{\gamma}(t) &= \frac{0.69 UA \text{ Teff}}{M} (1 - e^{-0.693t/\text{Teff}}) \\ &= \frac{5.5 A}{M} (1 - e^{-0.087t}) \text{ (R)} \\ &= \frac{5.3 A}{M} (1 - e^{-0.087t}) \text{ (rad)} \end{aligned} \quad (2.5)$$

さらに, 培地中の細胞の占める質量の割合が a であったとすると,

$$\bar{D}_{\gamma}(t) \times a \times 100 \text{ (erg)}$$

が細胞内の実際の吸収エネルギーとなる.

3. X線外部照射の吸収線量

いま, 甲状腺の比重 1.0 とし, 照射線量を $A(\text{R})$ とすると, 吸収線量は

$$A \times \frac{95}{100} \text{ (rad)} \quad (3.1)$$

となり, g あたり吸収エネルギーは

$$A \times 95 \text{ (erg)} \quad (3.2)$$

である. ただし, 250KVP の X線の 1R を 95erg/g とした.

4. 甲状腺に対する吸収線量

甲状腺に対する吸収線量を D_{gland} とすると

$$\begin{aligned} D_{\text{gland}}(t) &= D_{\beta}(t) + \bar{D}_{\gamma}(t) \\ &= 6.2 \frac{A}{M} (1 - e^{-0.116t}) + 3.1 \frac{A}{M} (1 - e^{-0.116t}) \\ &= \frac{65.1}{M} A (1 - e^{-0.116t}) \text{ (rad)} \end{aligned} \quad (4.1)$$

in vitro の細胞とその培養液に対しては

$$\begin{aligned} D_{\text{med}}(t) &= D_{\beta}(t) + \bar{D}_{\gamma}(t) \\ &= \frac{110.4}{M} A (1 - e^{-0.087t}) + \frac{5.3}{M} A (1 - e^{-0.087t}) \\ &= \frac{115.7}{M} A (1 - e^{-0.087t}) \text{ (rad)} \end{aligned} \quad (4.2)$$

また,

$$D_{\text{cell}}(t) = D_{\text{med}}(t) \times a \times 100 \text{ (erg)} \quad (4.3)$$

である.

計算例

いま, ある患者に ¹³¹I を治療目的で 5.0mCi を投与した. この患者の甲状腺の面積から求めた質量は 52g であった.

いま $t=3$ 日とすると, (4.1) 式から,

$$\begin{aligned} D_{\text{gland}}(3) &= \frac{65.1 \times 5000}{52} (1 - e^{-0.345}) \\ &= \frac{5000 \times 65.1}{52} (1 - \frac{1}{1.415}) \\ &\approx 1830 \text{ (rad)} \end{aligned}$$

また $t=\infty$ 日とすると,

$$D_{\text{gland}}(\infty) = 6,200 \text{ (rad)}$$

いま, 10ml の培地中に *in vitro* で培養した甲状腺細胞に $100\mu\text{Ci}$ の ¹³¹I を添加し, 10日放置した. (4.2) 式にしたがって,

$$\begin{aligned} D_{\text{med}}(10) &= \frac{115.7}{10} \times 100 (1 - e^{-0.87}) \\ &= 95.5 \text{ rad} \end{aligned}$$

もし, 10ml の培地中に細胞の占める体積が 35mg であったとすると,

$$D_{\text{cell}}(10) = 95.5 \times 100 \times \frac{35}{1000} = 273 \text{ erg/35mg}$$

これを生体での外部照射と比較してみよう. 上記のように, 細胞 35mg に 273erg 入ることは 1g 中に 9550erg 入ることである. ゆえに,

$$9550 \text{ erg/g} = 100.5 \text{ R}$$

したがって, ほぼ 100R に対応することになる.

考 案

本報告にあたってはいろいろの仮定がおかれていた。まず、甲状腺に投与するとき、治療効果が現われるにつれて M 値は減少する。その減少は、個人によって大きな差があろう。したがって、 ^{131}I 投与後の経過につれて M , A を各個体ごとに変化させていかなければならない。甲状腺機能亢進症では U は 0.5—0.9 にあり、本報告に用いた U は、その中央値と考えてよいから、かなりの治療経過期間にわたって、事実上 $U=0.75$ を用いてよいであろう。しかし治療開始前であれば、各個人についての U を求めることはできるわけである。 M 値は推定できる。 A 値は投与時の投与量になるが、そのときの甲状腺内の濃度は AU である。しかしながら、 t 日後は Teff にしたがった減少に加えて、亢進している機能の正常化に伴なう減少が加わるはずである。本来ならば Teff も治療中で変化していくはずであるが、各個人にとってあらかじめ治療前の Teff を測定し、それを用いればよい。 t 日後の AU 値は、甲状腺部におけるカウント値から、大凡の外挿値を得ることは可能であろう。このようにして ^{131}I 投与後経時に AU 値を補正していけば、治療の各時点における蓄積吸収線量をより正しく知ることができる。

In vitro の培養実験においては次の問題がある。まず、培地と細胞内とでどの程度の ^{131}I の濃度傾斜が存在するか、ということである。本計算では濃度傾斜がないと仮定している。また、もし濃度傾斜があると考えると、細胞内濃度は生体にあったときと等しいと考えられないので、この問題は改めて実測されなければならない。また培地中で細胞が分裂し、細胞量が増加する場合 a 値が変化するし、母細胞と娘細胞とのあいだに当然 ^{131}I 濃度に差が生まれるであろう。この点は実測されなければならない。また、培地は球型で細胞はその中に均等に分布していると仮定しているが、この点も実際と異なるので誤差がはいるであろう。

細胞それ自体への線量は一般にはレントゲン単位 (R) やラッド単位 (rad) で示されており、これらの利用は便利であろうが、本計算では erg で示した。このことは UV 照射実験を行なうときに比較しやすいしその生物学的効果を比較するためには細胞内にはいったエネルギーをより正しく示すであろう。

以上、各種の条件のもとで第一近似として、甲状腺にとりこまれた ^{131}I による蓄積吸収線量の計算を試みた。近似はさらに接近させることはできるが、臨床的生物学的実験においては、測定不可能であったり、測定がきわめて困難な因子があつたりして、かえって実用にならない。むしろ本計算の近似で十分実用にたえうると考えられる。

総 括

- 1) ^{131}I を臨床上、生物学上甲状腺にとりこむときの蓄積吸収線量の計算をいくらかの仮定のもとで試みた。
- 2) これによって、臨床上甲状腺の線量を経時に算定することができる。
- 3) また、甲状腺細胞培養時の線量を、経時に算定しうる。
- 4) *In vitro, in vivo*, 外部照射と内部照射の線量の相互比較を行なうことができる。

謝辞 本稿作成にあたっての岩瀬鈴子嬢、馬渕由起子嬢のご援助に感謝する。

- 文 献 1) Bierwaltes, W. H. & Johnson P.C.: Arch. Inter. Med., **97**: 393, 1956. 2) Werner, S. C., Coelho, B. & Quimby, E. H.: Bull. N. Y Acad. Med., **33**: 783, 1957. 3) Blagg, C. R.: Lancet, **II**: 1364, 1960. 4) Skanse, B. & Nilsson, S. B.: Acta. Med. Scand., **170**: 461, 1961. 5) Beling, U. & Einhorn, J.: Acta Radio., **56**: 275, 1961. 6) Green, M. & Wilson, G. M.: Brit. Med. J., **1**: 1005, 1964. 7) Dunn, J. T. & Chapman, E. M.: New Engl. J. Med., **271**: 1037, 1964. 8) Einhorn, J., Astrid, F. & Jonsson, J.: J. Clin. Endocrin., **25**: 1218, 1965. 9) Nofal, M. M., William, H., Bierwaltes, W. H. & Ponto, M. E.: JAMA, **197**: 605, 1966. 10) 三宅 儀、鳥塚莞爾: 核医学, **3**: 79, 1966. 11) 鎮目 和夫: 内科, **16**: 1277, 1965. 12) Stanbury, J. B. & DeGroot, L. J.: New Engl. J. Med., **271**: 195, 1964. 13) Greig, W. R.: J. Clin. Endocrin., **25**: 1411, 1965. 14) 桜美武彦、鳥塚莞爾、深瀬政市、堀川正克、菅原 努: 第7回日本核医学会総会(東京)にて報告, Nov., 1967. 15) Marinelli, L. D., Edith, M. A., Quimby, H. & Hine, G. J.: Am. J. Roentgenol., **59**: 260, 1948.

Summary

**On the Calculation of Accumulated Absorbed Dose
of the Thyroid Cell Uptaking ¹³¹I**

Yori Ueno, M. D.

Department of Experimental Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

Kanji Torizuka, M. D. & Takehiko Sakurami, M. D.

Central Clinical Radioisotope Laboratory, Kyoto University Medical School, Kyoto

1) In the present report, the calculation to estimate an accumulated absorbed dose in the thyroid gland cell at a given time after the administration of substances containing ¹³¹I was performed under the several conditions.

2) For the thyroid gland,

$$D_{\text{gland}}(t) = 6.51 \frac{A}{M} (1 - e^{-0.116t}) \text{ (rad)}$$

and for the cultured medium including the thyroid gland cells,

$$D_{\text{med.}}(t) = 115.7 \frac{A}{M} (1 - e^{-0.087t}) \text{ (rad)}$$

was given as the accumulated absorbed dose respec-

tively, where A was the administered dose in microcurie, R was the radius of each sphere of thyroid gland or the radius of sphere with same volume as one of cultured medium in centimeter and t was the day after the administration of ¹³¹I.

3) The comparison of radiation injuries in the thyroid gland cell in clinic and in the experiments with internal or external irradiation under the condition of same accumulated absorbed dose was possible using the present method.

4) The present method of calculation was discussed.

* * * * *

* * * * *