

《原 著》

¹²³I 標識 6 ヨードメチル-19-ノルコレステノールによる 副腎シンチグラムの臨床的価値

舘野 之男*	宍戸 文男*	嶋井 逸馬**
松浦 啓一**	高木八重子***	橋本 省三***
堀田とし子****	有水 昇****	福士 清***
人江 俊章*	井戸 達雄*****	小嶋 正治*****
前田 稔*****	小川 弘*****	伊藤 隆之*****

要旨 従来 ¹³¹I 標識で用いられていた副腎シンチグラム用薬剤, 6-β-Iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3β-ol に ¹²³I 標識を行いその臨床的有用性の評価を行った。この評価に参加した施設は放医研, 九州大学, 慶応大学, 千葉大学の4病院, 患者はクッシング症候群10, 原発性アルドステロン症12を含む計44例, また投与量は平均 6 mCi, 投与から検査までの時間は1~3日であった。結果は若干の症例で身体バックグラウンドが高過ぎる例が見られた他は良好であった。この結果, ¹²³I の半減期 13.3 時間が従来副腎スキャンに使われていた投与後 1 週間ないし 10 日で検査という条件に合わないのではないかと危惧は解消し, その上数日間隔での反復検査も可能となった。以上の好結果が得られた理由は ¹²³I がシンチカメラに適したエネルギーを持つことと, 被曝の面から大量投与が可能になりデータの統計精度が上ったことにある。

I. はじめに

¹³¹I に代わる放射性ヨウ素として, 最近では ¹²³I に期待が集まっており, たとえば甲状腺スキャン剤などの大勢はすでに ¹³¹I から ¹²³I に変わりつつある。その場合 ¹²³I が ¹³¹I に比較してすぐれていると考えられている点は, a) 生体の受ける被曝線量を大幅に低減できる。b) 投与量が増加でき, 測定精度の向上が得られる。c) 159 KeV のガンマ線を放出するのでガンマカメラによる撮影に具合

が良い。d) 半減期が短いので短期間での反復検査が可能であり, また汚染, 安全管理上好都合であるなどである。

放射線医学総合研究所では昭和51年に特別研究「サイクロトロン医学利用に関する調査研究」を発足させたとき, その一環としてこうした ¹²³I の利点を他の ¹³¹I 標識化合物に生かすためのプロジェクトを発足させ, ¹²³I 標識の6-メードメチル-19-ノルコレステノール, ヨウ化ヒプル酸ナトリウム, ローゼベンガルなどについて研究を続けてきた。

このうち6-ヨードメチル-19-ノルコレステノールについては53年10月から臨床試用を始めて一応の有用性を少数の患者で確認できたので^{1,2)}, その後, 主として54年55年の2年度にわたって複数施設(放医研, 九州大学, 慶応大学, 千葉大学)における臨床評価を行った。本論文はその報告である。

II. 放射薬剤

放射線医学総合研究所「サイクロトロン製造放

* 放射線医学総合研究所

** 九州大学医学部

*** 慶応大学医学部

**** 千葉大学医学部

***** 東北大学サイクロトロンセンター

***** 九州大学薬学部

***** 第一ラジオアイソトープ研究所

受付: 56年11月20日

最終稿受付: 57年1月7日

別刷請求先: 千葉市穴川4-9-1 (☎ 260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

舘野 之 男

射薬剤品質管理基準」の要件を満たした6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroール (^{123}I) 注射液 (以下 ^{123}I -NCL と略す). その詳細は以下のとおりである.

6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroール (^{123}I) 注射液

1. 本品は, 無色澄明の水性の注射剤で ^{123}I を6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroールの形で含む.

本品は, 乳化剤, 安定剤としてエタノールおよび担体として6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroールを含むことがある.

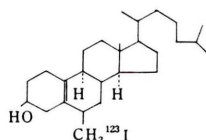
本品は, 定量するとき, 表示された時点において ^{123}I の表示された放射能の 90~100% を含む.

本品の比放射能は検定時において6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroール 1 mg に対して 3 mCi 以上ある注1,注2,注3).

2. 製法

本品は, 6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroールのヨウ素原子を ^{123}I で置換させ, 未反応の ^{123}I および副成物をカラムクロマトグラフ法で除いて精製した後, 乳化剤を加え, 注射剤の製法により製する.

注1) 本品は, 主として副腎の診断に使用されるもので, 化学形を下記に示す.



6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroール

注2) 本品 1 ml 中次の成分分量を含む.

6β-ヨードメチル-16-コレスト-5(10)-	
3β-エン-3β-オール	0.5 mg 以下
安定剤 局方エタノール	0.02 ml 以下
乳化剤 局方ポリソルベート80	0.04 ml
溶 剤 局方生理食塩水	適量
	全量で 1 ml

注3) 本品は, エタノールを含むので, 30 秒以上かけてゆっくり投与すること.

3. 確認試験

(1) 「ヨウ化ナトリウム (^{123}I) 液」の確認試験を準用する.

(2) 本品は, 標品の6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroールと同一条件でクロロホルム・アセトン (95: 5) を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき同一 Rf 値を与える.

本品の吸収スペクトルを測定するとき, 波長 228 nm に吸収の極大を示す.

4. 純度試験

(1) 放射性核種異物: 「ヨウ化ナトリウム (^{123}I) 液」の純度試験を準用する.

(2) 放射性異物: 確認試験 3 (2) により試験を行うとき, 6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroール (^{123}I) のスポットの放射能は薄層上の総放射能の95%以上とする.

(3) 比放射能: 本品について放射能定量法で測定した全放射能を使用した原料の6-ヨードメチル-19-ノルコlesteroールの重量で除した値を比放射能とする.

5. 発熱性物質

本品は, 試験をするとき, これに適合する.

6. pH 5.0~7.0

7. 容 器

本品の容器は, 250°C で2時間乾熱滅菌したバイアルを使用する.

8. 有効期間

検定日時から24時間以内.

III. 症 例

放医研病院部, 九州大学病院放射線科, 慶応大学病院放射線科, 千葉大学病院放射線科の各施設で副腎スキンの適応ありと判断された症例, 延44例. その詳細は Table 1 のとおりである.

IV. 結 果

1) 最適投与量

投与量の最低は 2.6 mCi, 最高は 12.5 mCi, 平均 6.0 mCi であった. 使用量の少ない例として2.6 mCi を使った副腎正常例, 3.0 mCi を使った副腎治常1例, クッシング症候群1例, 原発性アルドステロン症2例があり, これらはいずれも画像が得られているものの, 良好な画像を得るには一般

Table 1

No	Name	Age	Sex	Date	Dosis	Diagnosis	
1	Ho	TI	52	m	78.10.27	2.6 mCi	Normal adrenals
2	Ho	YI	65	m	78.11.10	6.7	Normal adrenals
3	Ky	TS	45	f	78.11.22	7.0	Primary aldosteronism (Postoperative state)
4	Ho	HO	52	f	78.12. 8	5.3	Cushing syndrome (Postoperative state)
5	Ky	OK	76	m	78.12. 8	7.0	Normal adrenals
6	Ho	IO	33	f	79. 2.23	5.5	Cushing syndrome
7	Ky	OR	36	f	79. 3.10	7.0	Normal adrenals
8	Ho	IO	33	f	79. 6.29	5.5	Cushing syndrome
9	Ho	IO	33	f	79. 7.27	6.0	Cushing syndrome
10	Ky	OS	33	f	79.10.31	7.0	Primary aldosteronism
11	Ke	TN	32	f	79.10.31	6.0	Cushing syndrome
12	Ky	WU	51	f	79.11.10	5.2	Primary aldosteronism
13	Ho	YT	52	m	79.11.10	4.6	Primary aldosteronism
14	Ch	TM	62	f	79.11.10	8.3	Normal adrenals
15	Ch	HG	48	m	79.12. 8	8.5	Normal adrenals
16	Ch	MK	48	m	79.12. 8	8.3	Normal adrenals
17	Ho	AI	34	m	79.12. 8	6.5	Normal adrenals
18	Ke	KY	31	m	79.12. 8	7.1	Bartter's syndrome susp.
19	Ke	HI	54	m	80. 2.16	7.2	Hypertension
20	Ch	HG	48	m	80. 3.15	5.8	Normal adrenals
21	Ch	HM	60	f	80. 3.15	5.6	Normal adrenals
22	Ke	YS	20	f	80. 3.15	5.0	Cushing syndrome
23	Ky	MT	1	m	80. 3.15	3.0	Normal adrenals
24	Ky	KK	27	f	80. 4.12	5.0	Primary aldosteronism
25	Ch	HM	61	f	80. 4.12	5.0	Normal adrenals
26	Ho	YI	56	f	80. 4.12	7.2	Normal adrenals
27	Ky	MS	30	f	80. 5.31	5.0	Addison's disease, susp.
28	Ch	MY	28	m	80. 5.31	12.5	Normal adrenals
29	Ky	KM	33	f	80. 7.12	7.0	Primary aldosteronism
30	Ho	ST	36	f	80. 9. 6	7.2	Normal adrenals
31	Ke	EE	33	f	80. 9. 6	6.7	Primary aldosteronism
32	Ke	NO	29	f	80.10.25	3.0	Cushing syndrome
33	Ke	TK	42	f	80.10.25	3.0	Primary aldosteronism
34	Ke	KN	44	m	80.10.25	3.0	Primary aldosteronism susp.
35	Ch	KI	66	m	80.10.25	5.2	Normal adrenals
36	Ky	MT	42	f	80.10.27	7.0	Cushing syndrome
37	Ky	OS	33	f	80.10.31	7.0	Primary aldosteronism
38	Ke	KH	28	m	80.11. 8	6.0	Juvenile essential hypertension
39	Ky	MT	56	m	80.11. 8	5.0	Primary aldosteronism
40	Ch	TK	55	f	80.11. 8	7.5	Cushing syndrome
41	Ch	MM	30	f	80.11.22	7.5	Primary aldosteronism
42	Ho	YW	44	m	80.11.22	7.2	Normal adrenals
43	Ky	AA	30	f	80.11.22	6.0	Cushing syndrome
44	Ky	KN	75	m	80.11.22	4.0	Adrenogenitalsyndrome Enzymetotal deficient

に 5 mCi 程度以上投与した方が良いと判断された。

2) 投与から撮影までの最適間隔

副腎の描出があり、かつ経過を追って検査することのできた33例についてみると、2日目を最適とするもの15例(45%)、3日目を最適とするもの18例(55%)であった。なおこのうちクッシング症候群では第3日目が最適と判断されたものが多く、正常その他では第2日目、第3日目がほぼ半々であった。

3) 副腎シンチグラムの画像の質

画像の質については、ガンマ線のエネルギーが適当でかつ十分なカウントを稼げるという利点と、検査時間が投与後2～3日になるため身体バックグラウンドが充分下り切らないという不利益が見られた。

前者に関連して画像形成のために収集したカウントおよびそれに要した時間を見ると、80～600 K のデータを 600～1700 秒で収集していた。これは 6 mCi 投与時に 100 K カウントのデータを収集するとして、2日目で平均148秒、3日目で782秒ということになる。

身体バックグラウンドについては特に2日目では腸管内、胆嚢内のものが障害となることがあり、また3日目でも肝内のものが問題になることがあるが、ほとんどの場合形態、位置などから判定がいった。

副腎シンチグラムの画像の質は以上の諸因子が複雑にからみ合って決定されるので、診断医の印象をアンケート調査した結果と、代表的な症例とを以下に示す。

(1) 診断医の印象のアンケート調査

シンチグラムの質について、検査当日の診断医の印象をアンケート調査した結果はデータの集まった36例について次の通りであった。

- | | |
|--------------------|----|
| (i) 良好なイメージが得られた | 24 |
| (ii) 期待した程ではなかった | 10 |
| (iii) イメージが得られなかった | 2 |

このうち(ii)の回答をした中には、投与量が少な過ぎた(この症例は 3.85 mCi 投与している)とい

うもの1例、この検査の前に 75 Se シンタドレンで検査してあったためバックグラウンドが高かったというものが1例が含まれるが、その他4例でバックグラウンドが高過ぎるという意見があった。

(2) 代表的な症例

症例2(65歳, 男) 正常副腎

昭和53年11月10日 ^{123}I -NCL 6.7 mCi 静注後2日目のシンチグラムを Fig. 1 に示す。肝、腸管などがかなり濃く描記され、中にさらに濃く左右両副腎が写っている。また原疾患である胃癌の肝転移も肝影上の欠損として描記されている。

症例19(54歳, 男) 正常副腎

昭和55年2月16日、 ^{123}I -NCL 6.7 mCi 静注後2日目のシンチグラムを Fig. 2 に示す。体の輪郭が認められる中に肝影が淡く描かれ、さらにその中に両側副腎が描記されている。

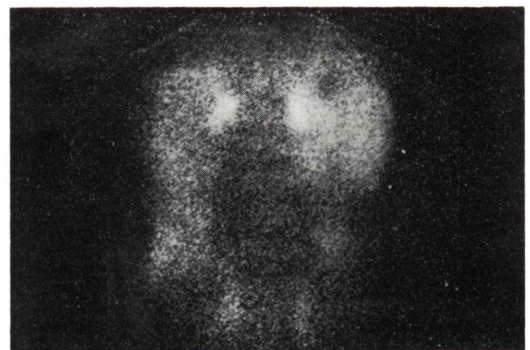


Fig. 1 Normal adrenals (Case 2)
2 days after injection of 6.7 mCi.

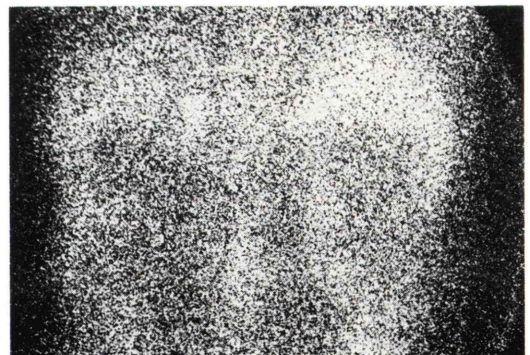


Fig. 2 Normal adrenals (Case 19)
2 days after injection of 7.2 mCi.

症例38 (28歳, 男) 正常副腎

昭和55年11月8日, 若年性高血圧の診断名で副腎シンチグラム施行. 投与量 6 mCi. 3 日目のシンチグラムを Fig. 3 に示す. 肝, 腸管, 胆嚢などが描記されている他, 左右副腎もよく描記されている. 左右差はない.

症例43 (30歳, 女) クッシング症候群

昭和55年11月22日, ^{123}I -NCL 6 mCi 静注後 3 日目のシンチグラムを Fig. 4 に示す. シンチグラムでは体の輪郭がうすく写っている中に右副腎が異常に濃く描記され, 左副腎は描記されていない. 肝などのバックグラウンドはほとんど認められない. この症例は開腹の結果右副腎に $3.2 \times 3.3 \text{ cm}$ (13 g) 大の腺腫を認め, 摘出している.

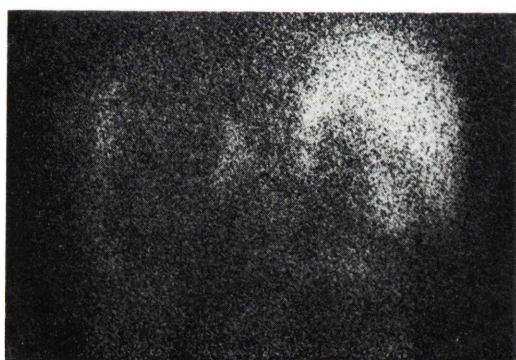


Fig. 3 Normal adrenals (Case 38)
3 days after injection of 6 mCi.

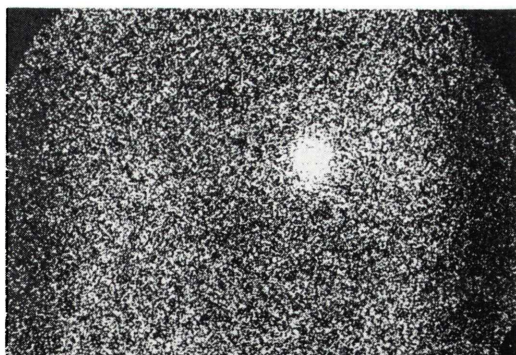


Fig. 4 Cushing syndrome (Case 43)
An adenoma ($3.2 \times 3.0 \text{ cm}$) was found in the right adrenal gland.

症例32 (29歳, 女) クッシング症候群

昭和55年10月25日, ^{123}I -NCL 3 mCi 静注後 3 日目のシンチグラムを Fig. 5 に示す. シンチグラムでは体の輪郭がうすく写っているなかに, それよりは濃く肝が描記され, さらに右副腎が極度に濃く写っている. 左副腎が写っていない. この症例は手術により右副腎に 4 cm 径の腺腫があったことが確認されている.

症例6 (33歳, 女) クッシング症候群

昭和54年2月23日, ^{123}I -NCL 5.5 mCi 静注後 2 日目のシンチグラムを Fig. 6 に示す. 肝影・腸管影が明瞭に識別できる他, 左右の副腎が濃く描記され, 形も左右それぞれ副腎の形に見える. この症例はこのシンチグラム所見から hyperplasia と判断されたので開腹はせず下垂体照射を行ったところ軽快し, ACTH およびコルチゾール値は現在正常上限値を保っている.

クッシング症候群ではこの他症例11および36で腺腫が確認されており, その大きさは症例11で $2.5 \times 3.0 \times 3.5 \text{ cm}$, 症例36で $2.3 \times 3.2 \text{ cm}$ であった. これらの症例のシンチグラムもここに例示したものと似たものであった.

症例29 (33歳, 女) 原発性アルドステロン症

昭和55年7月12日, ^{123}I -NCL 7 mCi 静注後 3 日目のシンチグラムを Fig. 7 に示す. 平行コリメータで広い範囲を写したシンチグラム (a) では体の輪郭が写っているなかに左右副腎, 結腸, 肝が描

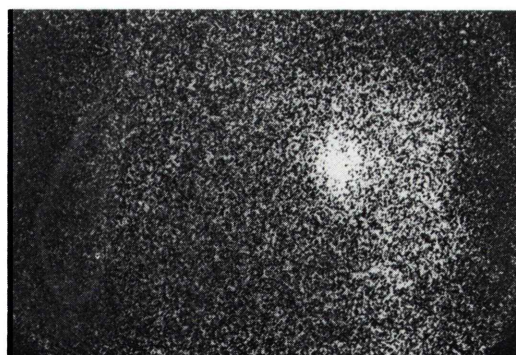


Fig. 5 Cushing syndrome (Case 32)
An adenoma (4 cm ϕ) was found in the right adrenal gland.

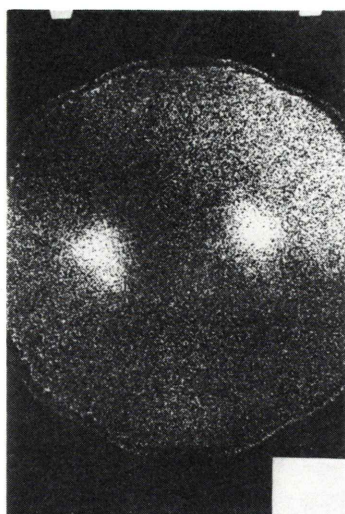


Fig. 6 Cushing disease (Case 6)

This case has been controlled by hypophysis irradiation.

記され、それぞれが識別できる。コンバージングコリメータで視野を限って撮影したもの (b) ではほとんど均質なバックグラウンドの中に濃い左副腎と淡い右副腎とが写っている。この症例は後日の手術で左副腎の 1.5 cm 径の腺腫が摘出された。

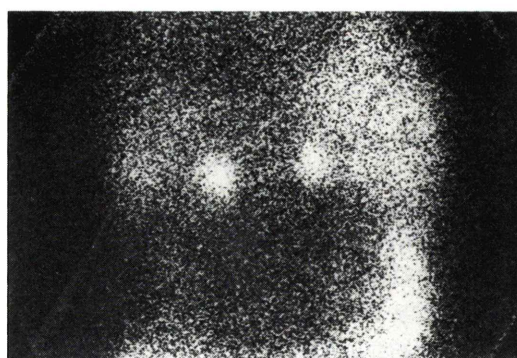
症例12 (51歳, 女) 原発性アルドステロン症

昭和54年11月10日, ^{123}I -NCL 5.2 mCi 静注後 3 日目のシンチグラムを Fig. 8 に示す。身体バックグラウンドは症例29に比べると低いが, それでもなお肝影は識別できる。副腎は右が濃く, 左が非常に淡い (a)。コンバージングコリメータで視野を限って撮影したもの (b) は左右副腎ともより明瞭である。この症例は手術で右副腎を除去し 1.5 cm 径の腺腫が確認されている。

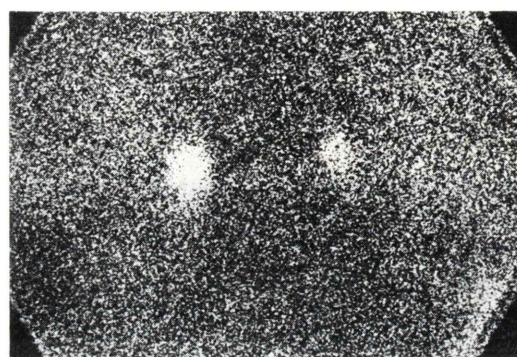
症例34 (44歳, 男) 原発性アルドステロン症

昭和55年10月25日, ^{123}I -NCL 3 mCi 静注後 2 日目のシンチグラムを Fig. 9 に示す。体の輪郭が淡く造影されている中に肝がやや濃く写っており, さらにその中に濃い右副腎とそれよりは淡い左副腎とが写っている。手術の報告では右副腎に hyperplasia と multiple cortical nodules があったという。

原発性アルドステロン症の患者はこの他, 症例



(a)



(b)

Fig. 7 Primary aldosteronism (Case 29)

Parallel hole collimator (a) is convenient for overviews and converging collimator (b) is good for seeing adrenal glands. This case had an adenoma (1.5 cm) in the left adrenal gland.

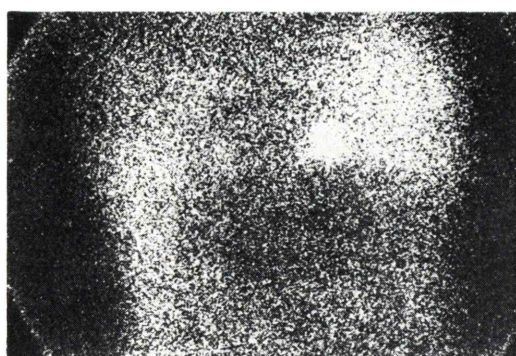
10, 13, 24, 37 が手術で確認がとれており, 症例10 は $3.0 \times 2.5 \times 1.4$ (6 g) の腺腫, 症例13 は 3.5 g の腺腫が発見されており, 症例24は左副腎皮質の過形成と径 1 cm の結節が確認されている。

症例27 (30歳, 女) アジソン病の疑

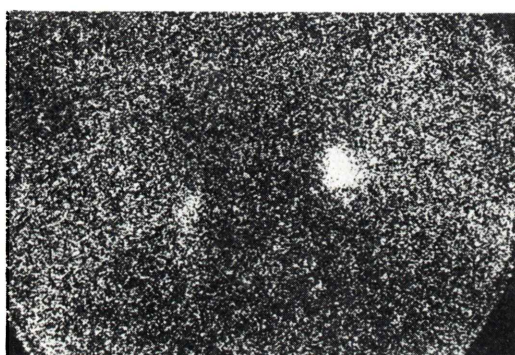
昭和55年 5月31日, ^{123}I -NCL 5.0 mCi 静注後 3 日目のシンチグラムを Fig. 10 に示す。左右の副腎が明瞭に描記されている他, 肝, 胆嚢も識別できる。

症例44 (75歳, 男) 副腎生殖器症候群

昭和55年11月22日, ^{123}I -NCL 4.0 mCi 投与後 4 日目のシンチグラムを Fig. 11 に示す。身体バックグラウンドとして肝などの影が認められるが, 副腎は両側とも描記されていない。酵素全欠損型の



(a)



(b)

Fig. 8 Primary aldosteronism (Case 12)

(a) Parallel hole collimator

(b) Converging collimator

In this case 1.5 cm sized adenoma was found in the right adrenal gland.

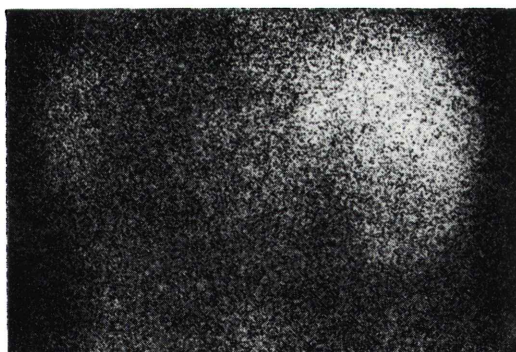


Fig. 9 Primary aldosteronism (Case 34).

In this case, hyperplasia and multiple cortical nodules were found in the right adrenal gland.

副腎生殖器症候群であるので、副腎機能が極度に低下しているためと思われる。

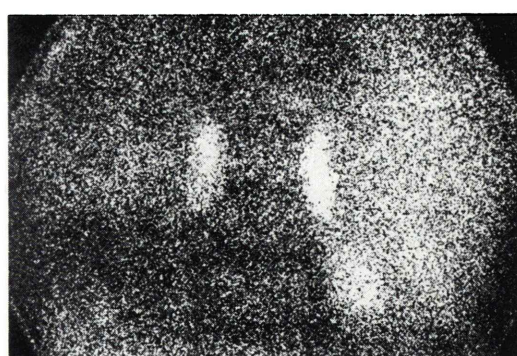


Fig. 10 Addison's disease suspected (Case 27).

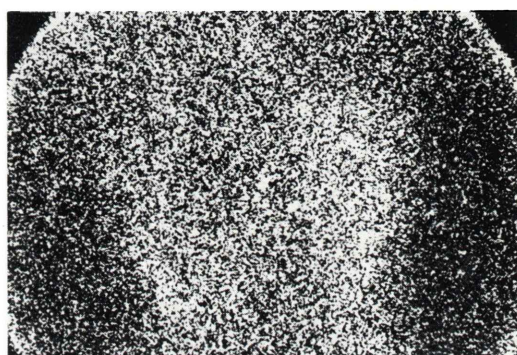


Fig. 11 Adrenogenital syndrome (Case 44).

4) 副作用

副作用関連で報告があったのは、症例 17, 21, 30 の 3 例である。このうち 17, 21 の 2 例は一過性の心悸亢進など製剤中に含まれるアルコールの作用と思われるものであった。特に症例 17 では注射のスピードが早過ぎたことが明らかにされている。また症例 30 は検査当日の夜胃痛を訴えたことが報告されたものであるが、これは検査のためというより原疾患 (子宮癌 III 期) のためと考えられる。

結局副作用およびその対策については ^{131}I 製剤と同様と考えてよい。

V. 考察および結論

副腎シンチグラム用薬剤として有用性が高く認められている ^{131}I 標識 6 β -iodomethyl-19-norcholest-5 (10)-en-3 β -ol を ^{123}I 標識に代えることの利点と欠点とは次のようなものである。まず利点と

しては(1)ガンマカメラで鮮明な像が得られる。(2)被曝線量が低減できる。(3)投与からスキャンまでの時間が2~3日と短縮できる。(4)反復検査の間隔を1週間程度に短縮できる。また欠点としては(1)投与からスキャンまでの時間を長くとれないので、身体バックグラウンドの多い状態で検査しなければならない。(2)半減期が短いので供給体制の整備が厄介である。

このうち利点の(1), (3), (4)および欠点の(1)として挙げた項目は密接にからみ合っているが、全体として見れば結果のところの説明したとおり、利点の方が多いと評価できるであろう。

利点の(2)として挙げた被曝線量の低減については前論文²⁾で論じたところであるが、6 mCi という標準的な投与量で検査したとして、¹³¹I NCL 1 mCi 使った場合と比較すると、副腎で25分の1、生殖腺で5.8分の1となる。

欠点の(2)として挙げた供給体制に関しては、すでに供給が行われている無機の¹²³Iに加えて、

¹²³I ヨウ化ヒプル酸ナトリウム注射液、¹²³I ローズベンガル注射液など、¹²³I 製剤のレパートリーが広がれば、あながち無理な話ではなくなるようにも思われる。

VI. ま と め

¹²³I-NCL の臨床評価を複数施設で行い、副腎シンチグラムに使用して有効な薬剤であるとの結論を得た。

本研究の一部は文部省科学研究費補助金 (No. 48905) の助成を受けた。

文 献

- 1) I. Kamoi, Y. Oshiumi, Y. Tateno, et al: Adrenal Scintigraphy Using ¹²³I Labeled 6β-Iodomethyl-19-norcholest-5 (10)-en-3β-01 (NCL-6β-¹²³I). Jap J Nucl Med 17 (4): 389-393, 1980
- 2) 矢野文男, 館野之男, 井戸達雄, 他: ¹²³I-6β-Iodomethyl-19-norcholesterolによる副腎イメージング. Radioisotopes, 29 (11): 527-532, 1980

Summary

Clinical Values of Adrenal Scintigraphy by ^{123}I -6- β -Iodomethyl-19-Norcholesterol (^{123}I -NCL)

Y. TATENO*, F. SHISHIDO*, I. KAMOI**, K. MATSUURA**, Y. TAKAGI***, S. HASHIMOTO***, T. HOTTA****, N. ARIMIZU****, K. FUKUSHI*, T. IRIE*, T. IDO*****, M. KOJIMA**, M. MAEDA**, H. OGAWA***** and T. ITOH*****

*National Institute of Radiological Sciences, Chiba

**Kyushu University, Fukuoka

***Keio University, Tokyo

****Chiba University, Chiba

*****Tohoku University, Sendai

*****Daiichi, Radioisotopes Laboratories Ltd, Tokyo

Clinical evaluation of ^{123}I labeled 6 β -Iodomethyl-19-Norcholester-5 (10)-en-3 β -ol (^{123}I -NCL) were carried out on 44 cases, which included 10 cases of Cushing syndrome and 12 cases of primary aldosteronism. The images obtained were superior to that of ^{131}I -NCL. The average dose of administered ^{123}I -NCL was 6.0 mCi, which gave an absorbed radiation dose for the adrenals smaller by the factor of 1/25 as compared to the standard ^{131}I -NCL dose of 1.0 mCi. The scanning time was 48–

72 hrs post injection as opposed to 6–8 days with ^{131}I -NCL or ^{131}I -19-Iodocholesterol. This is a great convenience since it allows the examination of the patient in a shorter intervals.

Judging from all these findings, it was concluded that ^{123}I -NCL is a useful radiopharmaceuticals for adrenal scintigraphy.

Key words: Adrenal Scintigraphy, Iodine 123, ^{123}I -6- β -Iodomethyl-19-Norcholesterol (^{123}I -NCL).