

《原 著》

¹³¹I-BSP の基礎的検討と臨床応用

飯 尾 正 宏 右 田 徹 井 出 和 子
 亀 田 治 男 上 田 英 雄

I. 序 言

1925年 Rosenthal and White らにより導入されたBSP色素⁽¹⁾は、排泄試験として鋭敏な肝機能検査法であることが報告され、今日なお⁽²⁾非黄疸性肝疾患（肝硬変症、初期肝炎、肝腫瘍など）の最も鋭敏な検査法の1つと数えられている。BSPはその代謝過程で肝細胞による摂

取、貯蔵、グルタチオンとの抱合、胆汁中への排泄という一連の過程を経るため、排泄障害はこの4過程のいずれかの障害であり、且つビリルビン代謝はBSPと競合するため、黄疸疾患の鑑別診断には不適当とされてきた。すなわち一般に黄疸の存在する場合にはBSP試験は無意味であるか、やるべきでないともいわれてきた⁽³⁾。⁽⁴⁾。⁽⁵⁾。

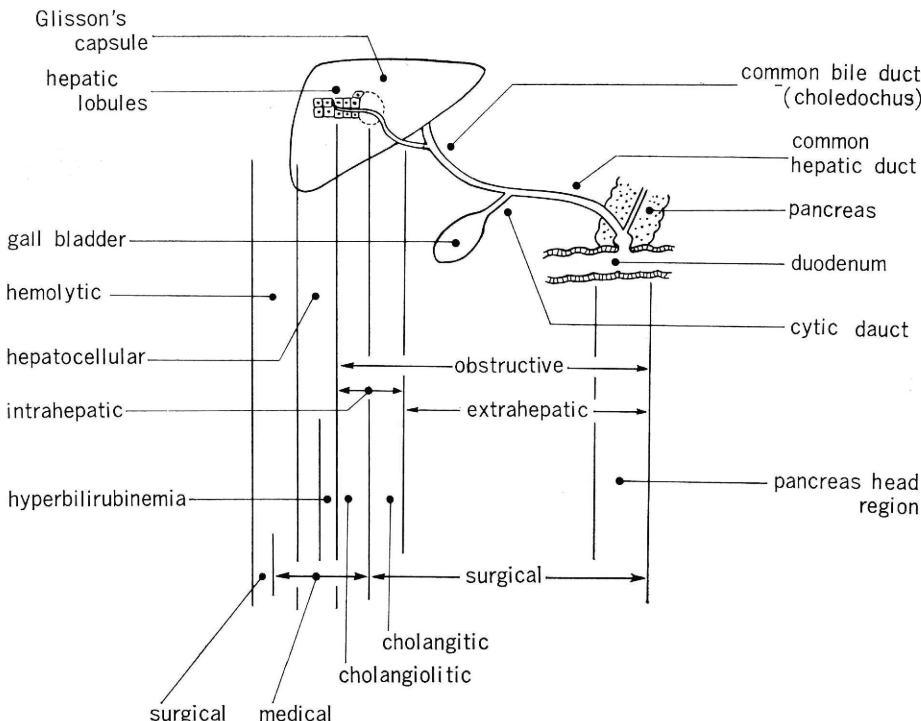


Fig. 1. definition of jaundices

東大上田内科

Fundamental Evaluation and Clinical application of
¹³¹I-BSP Masahiro Iio, Tohru Migita, Kazuko Ide,
 Haruo Kameda & Hideo Ueda (The 2nd Dept of
 Medicine, Univ of Tokyo)

1955年 Taplin⁽⁶⁾ らは同様な肝代謝性の色素 rose bengal を¹³¹I で標識し、この色素の排泄を肝上部で計測することにより、また後に Blahd⁽⁷⁾ らはこの方法で末梢プールを計測することにより、比色計測を行なうこ

となく、慢性、亜急性肝疾患の診断に ^{131}I ローズベンガルを用いてきた。

1968年に至り、山田・Taplin⁽⁸⁾らは ^{131}I ローズベンガル静注後、経時的に24時間、48時間の長時間に亘りスキャニングを行なうことにより、いわゆる内科的黄疸と外科的黄疸(第一図)の鑑別の可能なことを示した。

BSP は前述したように黄疸の鑑別には不適当であるという見解も多いが、十二指腸液中の BSP 排泄の有無より、悪性腫瘍による胆管閉塞を診断しようとしたり⁽⁹⁾、また抱合 BSP と遊離 BSP の血清レベルの推移より診断を行なう試みもあり⁽¹⁰⁾、さらに Burton らは⁽¹¹⁾ BSP 投与後ヒト肝外性閉塞性黄疸では24日におよぶ停滞をみとめたことを報告して居り、山田・Taplin らがローズベンガルでみたと同様の経時的スキャニング法による黄疸の鑑別診断が標識 BSP でも行なうことを知ったので、 ^{131}I -BSP* を調整、その基礎的、臨床的検討を行なった。

II. 実験方法および対象

1) ^{131}I -BSP の調製

1961年 Tubis らの導入した方法⁽¹²⁾に基き、ダイナポット・ラジオアイソトープ研究所で試験製造したもので、標識の位置はまだ完全に同定されていないが、第2図に示すように ^{131}I の標識はスルファン酸基のオルトの位置の水素と置換した形のものと考えられる新らしい標識色素である。比放射能は $100\mu\text{Ci}/0.33\text{mg}$ である。

2) ^{131}I -BSP の検討

標識の冷蔵庫中、血清中の安定性、各種展開溶媒によるクロマトグラフ解析を行なった。

3) ^{131}I -BSP の代謝

ラット24匹に ^{131}I -BSP $2.5\mu\text{Ci}$ 静注、20分、40分、2, 6, 24時間および8日後に各3匹づつ屠殺し、肝腎腸管および残余の体中の放射能の分布を、3インチクリスタル対向のアニマルカウンターで測定した。

またイヌ2頭の胆管内にカニューレを挿入し、 ^{131}I -BSP $1.0\sim1.9\text{mCi}$ 静注後30分毎に胆汁を採取し、胆汁中の BSP 出現時間、胆汁内 ^{131}I -BSP と通常の BSP の胆汁内代謝産物との差異を検討した。

さらにヒトに於ける代謝をしらべるために、19例に ^{131}I -BSP $350\mu\text{Ci}$ ($1.64\sim7.34\text{ng}$) を静注、5, 7, 9, 12, 15, 30及び45分後に採血カウントし、また静注後20, 90, 3

時間、5~6時間、24時間後にスキャンを行い、血中消失と体内分布を測定した。また一部の症例に BSP $5\text{mg}/\text{kg}$ を上記検査にひきつづき静注し、同様採血をしてその代謝を測定した。このさいトレース量の ^{131}I -BSP 血中クリアランスと比較するため BSP と同じと考えうる ^{35}S -BSP ($20\mu\text{Ci}$) を BSP と混じ、それぞれ $0.1\text{mg}/\text{kg}$, $1.0\text{mg}/\text{kg}$, $2.5\text{mg}/\text{kg}$, $5.0\text{mg}/\text{kg}$ としたものを静注、液体シンチレーションスペクトロメータによりその血中クリアランスを測定(33例) ^{131}I -BSP の血中クリアランスと比較検討した。

Solvent system	Rf	
	BSP	NaI
n-BuOH : H ₂ O : AcOH		
1.48 : 1 : 0.37	0.85	0.39
50 : 47 : 3	0.83	0.51
4 : 2 : 1	0.80	0.32
tert-BuOH : H ₂ O		
17 : 1	0.98*	0.78
n-Propanol : AcOH : H ₂ O		
10 : 1 : 5	0.97*	0.71

Table. 1. Chromatographies of ^{131}I BSP

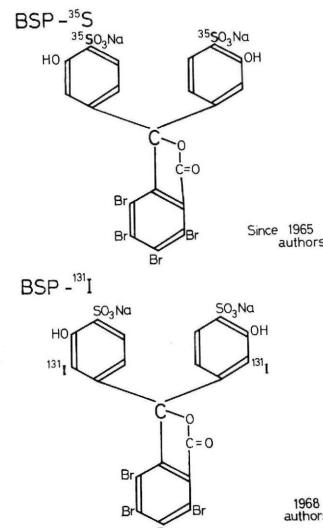


Fig. 2. Chemical formula of labelled BSP

* ダイナポットラジオアイソトープ研究所

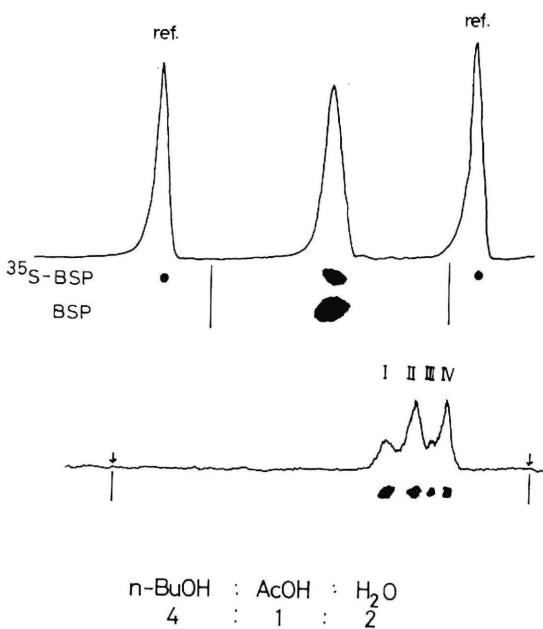


Fig. 3.

Chromatographies of ^{35}S BSP & BSP (upper) and ^{35}S BSP in bile (lower)

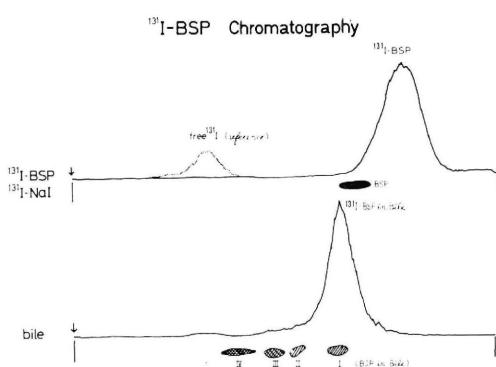


Fig. 4.

III. 結 果

1) 標識の安定性

ダイナボット RI 研究所で調製された ^{131}I 標識は極めて安定で、冷蔵庫内に保存 4 週後でも標識の解離なく、Rf も常に一定値を示した。 ^{131}I が血清中で解離することもない。これは著者らが前に経験した別の製品の不安定性に比すると非常に優れた長所で、以下に述べる臨床応用を可能とした。

2) ^{131}I -BSP の検討

種々の展開剤による ^{131}I -BSP の Rf は第 1 表に示すごとく Na^{131}I の Rf とともに総括した。展開には、ブタノール、醋酸、水 (4:2:1 または 1.48:1:0.37) が Na^{131}I と ^{131}I -BSP の分離によく、また $^{131}\text{IBSP}$ のピークもシャープである。将来この製品の基準が作られる際の参考とした。

しかし合成で作製した ^{35}S -BSP* が第 3 図上段に示すごとく当然 BSP と同じ Rf を示すのに対し、 ^{131}I -BSP (Rf0.77) は BSP (Rf0.67) とは異なるピークを示した (第 4 図上段)。これは ^{131}I rose bengal と同じく $^{131}\text{IBSP}$ は BSP に発した別の色素と考えるべきことから当然であろう。これが代謝にどの様な影響を及ぼすかを BSP や ^{35}S -BSP などと比較しつゝ検討した。

3) ^{131}I -BSP の検討

(a) ラットの体内分布

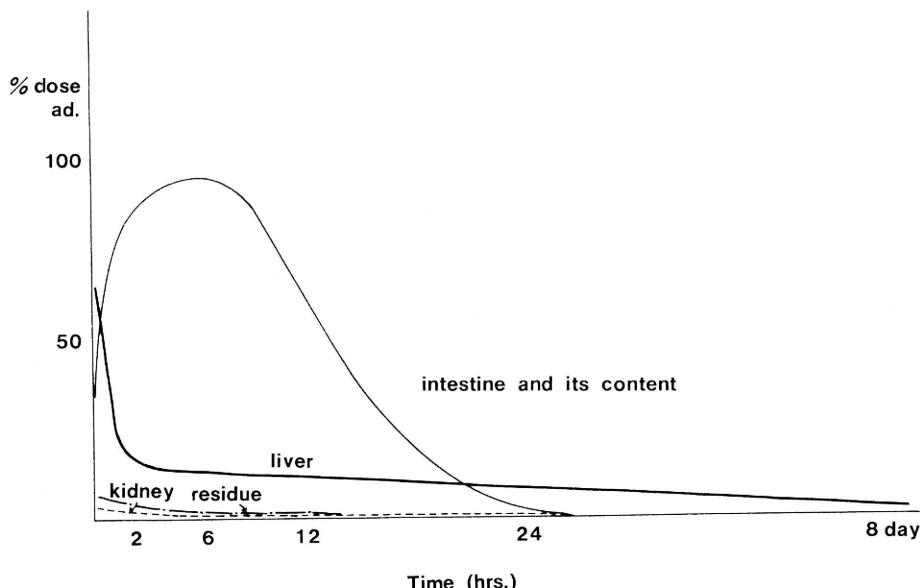
$^{131}\text{IBSP}$ も BSP と同じく強い肝親和性を有することは第 5 図に示すごとく、 ^{131}I -BSP は急速に肝にとりこまれ、胆道を介して腸管中えの排泄は 6 時間でピークに達し、24 時間でほぼ消失する。肝内には 8 日後にも相当残るが、これが BSP「貯蔵」によるものか、「腸肝循環」によるものか、或はその両者であろうが、極く少量投与であるため腸肝循環の寄与は少いと考えられる。

(b) イヌ肝による代謝

^{131}I -BSP や ^{35}S -BSP* を静注後イヌ胆汁を採取し、その中の BSP をクロマトグラフ展開して検討した。

^{131}I -BSP は静注後 30 分以内に胆汁中に現れ 60-90 分と排泄は増加する。血中よりの半減時間は 6 分である。一般に BSP は肝臓通過後クロマトグラフィーで Rf を異にする 3-4 band になり、その 1 つは BSP そのもの (遊離 BSP) であり、他のものはアミノ酸と抱合した代謝型であるといわれる¹²⁾。イヌ胆汁中の ^{35}S -BSP は第 3 図下段の如く I II III VI の 4 バンドとなり、発色および放射能ピークも一致し全く BSP と同一の行動をとる。

* 第一化学

Fig. 5. Distribution of ^{131}I BSP in rat

	Dose	No. of exam.	Average	range
^{131}I -BSP	0.66-2.0 mg/whole body	7	0.139	0.099-0.193
^{35}S -BSP	0.1 mg/kg	14	0.222	0.140-0.256
	1.0	5	0.162	0.144-0.173
	2.5	6	0.136	0.107-0.173
	5.0	8	0.098	0.075-0.154

Table 2. Clearance of ^{131}I and ^{35}S labelled BSP

れに反しイス胆汁中の ^{131}I -BSP は第4図下段の如く1つのピークとなり、 ^{35}S -BSP の如く4つに分れない。また肝臓を経ることにより ^{131}I の解離もみられない。

(c) ^{131}I -BSP のヒトに於ける代謝

全量0.66-2.0mg (200 μCi ~400 μCi) の ^{131}I -BSP を健康症例に静注、その血中クリアランスを測定した。その結果は第2表に示すごとく消失常数 k 値 ($0.693/\text{t}_{1/2}$) は 0.099-0.193 (平均0.139) で、 ^{35}S -BSP 0.1mg/kg の 0.222, 1.0mg/kg の 0.162 に比すると有意に遅く、BSP 2.5mg/kg 投与時のクリアランス値に近いことが分る。すなわち ^{131}I -BSP の血中クリアランスは早いが、BSP (^{35}S -BSP) に比するときは有意におそく、代謝の差が明らかにみとめられる。

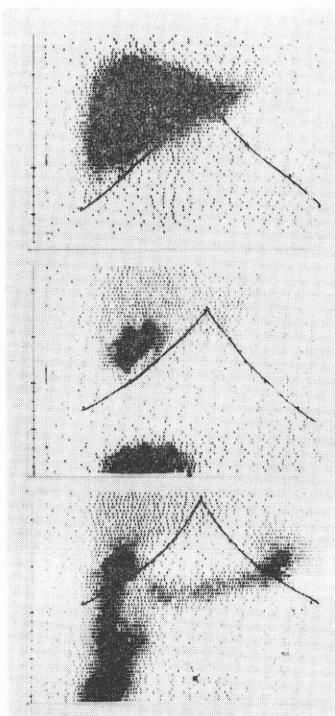
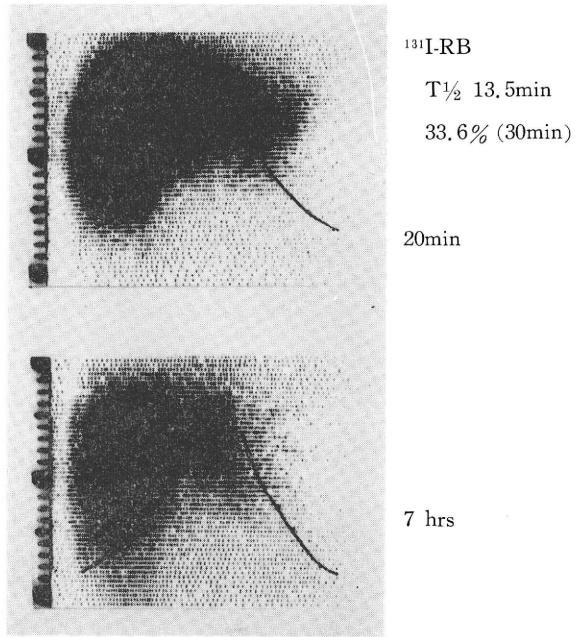


Fig. 6. Scanning of Liver and Intestine by ^{131}I BSP in nomal case (upper) 20 min after injection (middle) 1 hour after injection and (lower) 5 hours after injection

正常人の体内分布をスキャニング法により検討したものが第6図である。正常対照例では¹³¹I-BSPは急速に肝に摂取され、かつすみやかに胆道中に排泄され静注後20分で肝影の他に胆囊の充影像をみとめ5時間後には、ほとんど腸管中に排泄される。

¹³¹I-ローズベンガルのクリアランスと比較すると第7,



S. K. 36ys M Choledocholithiasis

Al-p-ase >24 GOT 56

MG 39 GPT 48

S. K. 36ys M Choledocholithiasis

Al-p-ase >24 GOT 94

MG 30 GPT 58

Fig. 7. Comparison of ¹³¹IRB and ¹³¹I BSP Scans

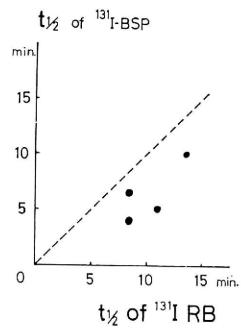


Fig. 8.

Comparison of ¹³¹I BSP and ¹³¹IRB clearances

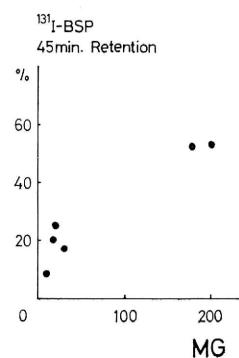


Fig. 9.

Relationship between ¹³¹I BSP retention test and MG.

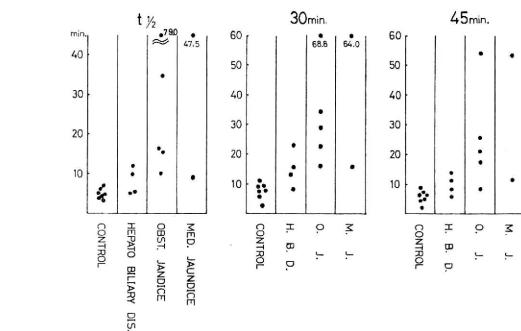


Fig. 10.

¹³¹I BSP retention test

8図に示すように ^{131}I -BSP の方が常にクリアランスの早いことがみとめられた。

VI. 考 察

ここに基礎検討を行なった ^{131}I -BSP は BSP, ^{35}S -BSP とは異なる代謝を行なう新らしい色素であるが、BSPと同様に主に肝により代謝排泄され、ことに安定した ^{131}I 標識があるため、スキャニングの目的に適している。 ^{131}I -BSP による経時の腹部スキャニング法による黄疸の鑑別は別の原著¹³⁾にゆづるが、この新らしい色素が種々の点で興味深い代謝を行なうことは、この論文でのべてきた如くである。ほとんど肝により代謝されるに拘らず、BSP および ^{35}S -BSP に比し血中クリアランスのおそいことは抱合を起こさぬ為胆汁への排泄が BSP より起り難いためとも考えられる¹²⁾。本法による排泄試験も第9図第10図の如く、臨床的に有用と考えられが、在來の BSP 排泄試験との大きな差は BSP 排泄試験が、摂取・貯蔵・抱合・排泄の BSP 代謝の全体を反映したものであったに比し、 ^{131}I -BSP では抱合の過程を恐らく異にする点であろう。しかし在來の BSP 法がことに本邦で副作用が多く、また世界的にも^{14) 15)}、すでに 8人のアナフィラキシー死が報告されている現状では、極く少量の投与で比色によらず測定可能で副作用のない標識 BSP による排泄試験は BSP 法の 1つの改善ともいふことができよう。

閉塞性黄疸時に BSP の停滞延長がみられ¹¹⁾かつ十二指腸への排泄を欠く⁹⁾との報告は ^{131}I -BSP を用い単に体外よりのスキャニング法のみで外科的・内科的黄疸の鑑別を可能とすることを示し、従来不可能とされた BSP による黄疸の鑑別診断の面での大きな方法の改善を果しうるものである。 ^{131}I -ローズベンガルに比し、 ^{131}I -BSP の代謝の早いのは、利点と考えてよいであろうし、またローズベンガルに比し、不利と考えられる BSP の腸肝循環の存在も大量投与のときは問題となるが、2mg/kg 以下の少量ではほとんど問題とならぬ^{16) 17)}ことから無視しえよう。さらに BSP 排泄と RES の関係^{18) - 21)}には、まだ未解決のことが多く、 ^{131}I -BSP, ^{35}S -BSP の導入はこの面でも新らしい、武器となりうるであろう。また BSP に代る ^{131}I -BSP, ^{35}S -BSP による肝血流量の測定²²⁾も、吟味の価値があると考える。

V. 結 論

新らしく調製された、標識の安定な ^{131}I -BSP につい

て、その基礎的検討を行なった。 ^{131}I -BSP は、BSP(^{35}S -BSP)に由来する新らしい色素と考えるべきもので、BSP に酷似した高い肝親和性を有し、主として肝で代謝され、胆道中に排泄される。 ^{131}I -BSP は肝での抱合を異にすること、また多分そのために血中クリアランスのおそいことも明らかになった。しかし、その標識のゆえに計測は容易となり、ことに経時の腹部スキャニング法と並用して黄疸の鑑別診断にも用いることは、BSP の臨床応用の巾をさらに広げたものといえよう。

文 献

- 1) S. M. Rosenthal & E. C. White : JAMA 84 : 1112, 1925.
- 2) R. M. Charm : JAMA 202 : 979, 1967.
- 3) Kolmer & Boerner : Approved laboratory technic 4th Ed 1945
- 4) J. G. Mateer et al : JAMA 133 : 909, 1945
- 5) J. F. Weir : Med. Clin. North Am. 29 : 973, 1945
- 6) G. V. Taplin, O. M. Meredith & H. Kade : J. Lab. & Clin. Med. 45 : 665, 1955
- 7) W. H. Blahd & R. A. Nordyke : Clin. Res. Proc 5 : 40, 1957
- 8) H. Yamada, G. Taprin & L. A. Swanson : J. Nucl Med. 9 : 361, 1968
- 9) L. J. Schoenfield : Gastroenterology 51 : 59, 1966
- 10) 村上他 : 日本医事新報 No. 2058 p. 6. 昭38.10.5.
- 11) G. Burton, et. al. : J. Lab & Clin. Med 38 : 210, 1951.
- 12) J. S. Krebs & R. W. Brauer : Am. J. Physiol 194 : 37, 1958.
- 13) 右田他 : 日本医事新報、投稿中
- 14) W. A. Katz & M. Scarf. : A. J. Med. Sci. 248 : 545, 1964.
- 15) S. Landau, et. al. : JAMA 202 : 238, 1967
- 16) S. H. Lorber, et al. : J. Clin. Invest. 30 (6) 658, 1951
- 17) 常岡他 : 最新医学 6 : 1128, 1951
- 18) R. I. Klein & S. A. Levinson : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 31 : 179, 1933
- 19) M. A. Mills & C. A. Dragstedt : Arch. Int. Med. 62 : 216, 1938
- 20) E. M. Cohn et al. : Am. J. Physiol. 150 : 199, 1947

- 21) E. M. Cohn et. al. : Am. J. Physiol. 155 : 286, 1048
22) S. Sherlock et. al. : J. Lab. & Clin. Med. 35 : 1945
923, 1950
- 23) S. E. Bradley et. al. : J. Clin. Invest. 24 : 890,

* * *

Summary

Fundamental Evaluation of ¹³¹I BSP and Its Clinical Application

Masahiro Iio, Tohru Migita, Kazuko Ide
Haruo Kameda & Hideo Ueda

2nd Dept. of Medicine
University of Tokyo

In 1968 Yamada & Taplin introduced the method to differentiate the so-called medical and surgical jaundice by long term scanning of ¹³¹I rose bengal.

In order to evaluate the possibility to differentiate these jaundices by ¹³¹I BSP fundamental evaluation of ¹³¹I BSP was performed.

¹³¹I BSP was specially prepared and supplied by Dinabot Radioisotope Laboratoy. Specific activity is about 300 μ Ci/0.33 mg. Stability of the label during storage and in plasma was found to be satisfactory.

Metabolism of ¹³¹I BSP in the rat, dog and man was studied and compared with ³⁵S-BSP. ¹³¹I was accumulated into the liver of rat rapidly and excreted into intestine almost completely within 24 hours. ¹³¹I BSP has appeared in the bile in 30 min after injection. Chromatography of the ¹³¹I BSP in the bile revealed

only single peak when compared with the formation of 3 & 4 band by ³⁵S BSP. This indicate the the different metabolism (most possidly conjugation process) of ¹³¹I BSP. Clearance of tracer dose ¹³¹I BSP (0.66 - 2.0 mg/whole body) in man shows disappearance rate constant of 0.099 - 0.193 (mean 0.193). This is remarkably slow when compared with the clearance of ³⁵S BSP (0.222 for 0.1mg/kg, 0.162 for 1.0mg/kg and 0.136 for 2.5mg/kg). However, the clearance rate of ¹³¹I BSP is significantly high when compared with ¹³¹I rose bengal.

Scintigram of ¹³¹I BSP in normal cases shows quick visualization of gall bladder & excretion into intestine. Scintigraphical evaluation of jaundiced cases is also to be published.

* * * * *