

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撰

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當とされてきた。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⁾。

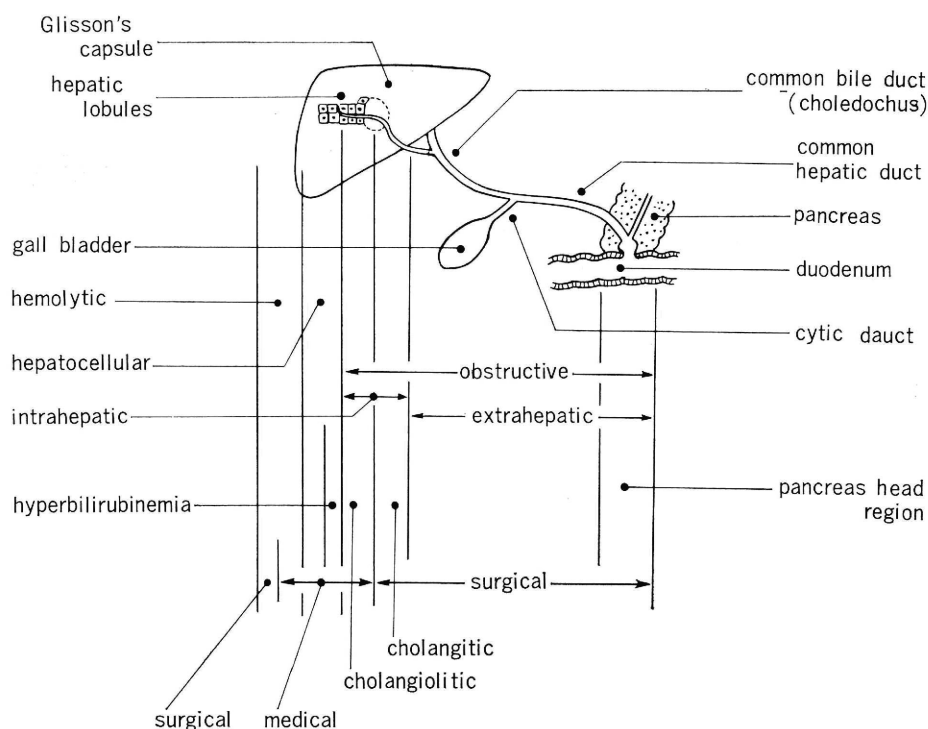


Fig. 1. definition of jaundices

東大上田内科

Fundamental Evaluation and Clinical application of

¹³¹IBSP Masahiro Iio, Tohru Migita, Kazuko Ide, Haruo Kamada & 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 Bland⁽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時間の長時間に互りスキ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當であるという見解も多いが、十二指腸液中への 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ニング法による黄疸の鑑別診断が標識 BSP でも行ないうることが分かったので、 ^{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、ダイナボット・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 の標識はスルホ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、血清中での安定性、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への放射能の分布を、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 $1.0\sim 1.9\text{mCi}$ 静注後30分毎に胆汁を採取し、胆汁中への 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 $350\mu\text{Ci}$ ($1.64\sim 7.34\text{ng}$) 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時間後にスキニングを行い、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

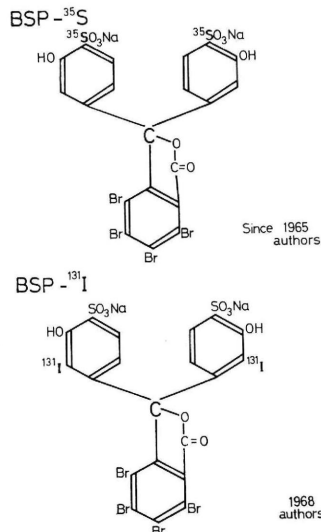


Fig. 2. Chemical formula of labelled BSP

* ダイナボットラジオアイソトープ研究所

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、以下にの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 表に示すごとくで 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}I -BSP 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 (Rf 0.77) は BSP (Rf 0.67) 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}I -BSP 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。これが代謝にどのような影響を及ぼすかを BSP および ^{35}S -BSP などと比較しつつ検討した。

3) ^{131}I -BSP の検討

(a) ラットの体内分布

^{131}I -BSP も BSP と同じく強い肝親和性を有することは第 5 図に示すごとくで、 ^{131}I -BSP は急速に肝にとりこまれ、胆道を介して腸管中への排泄は 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 および ^{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 IV 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。こ

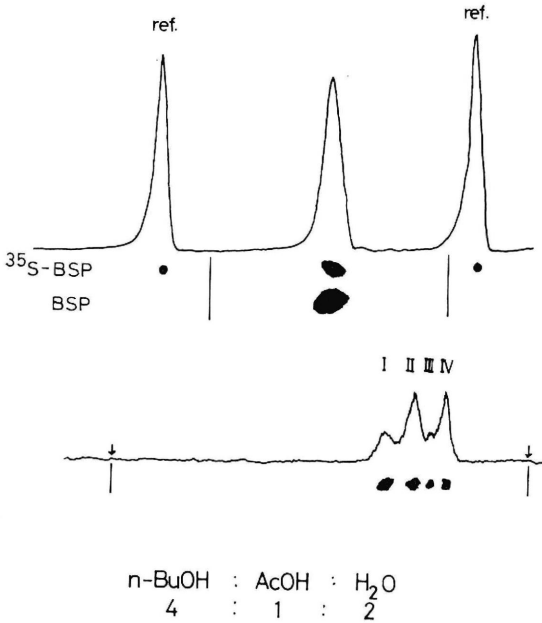


Fig. 3.

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

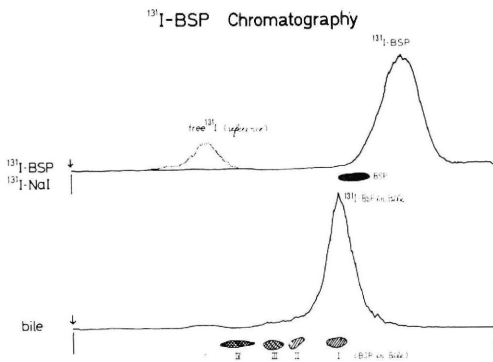


Fig. 4.

* 第一化学

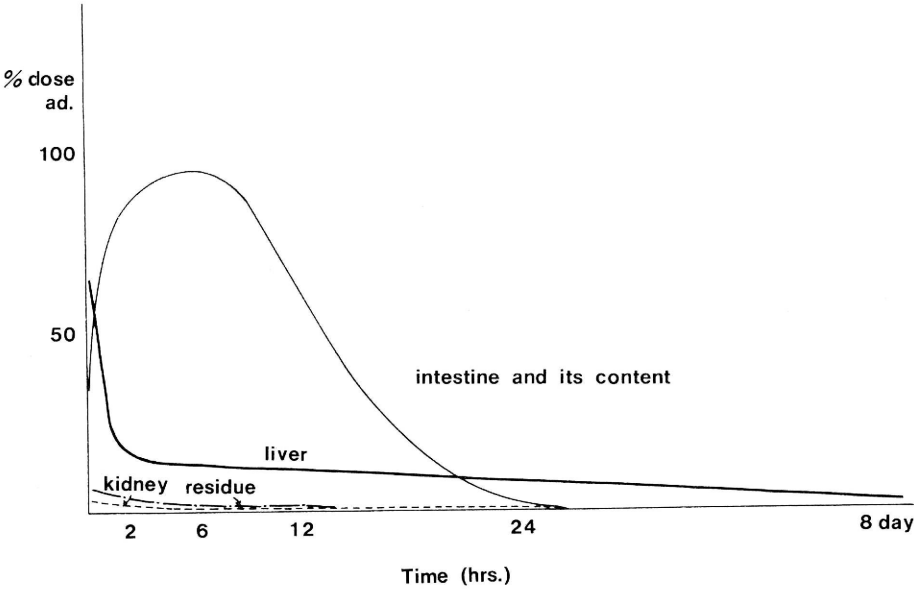


Fig. 5. Distribution of ¹³¹I BSP in rat

	Dose	No. of exam.	Average	range
¹³¹ I-BSP	0.66-2.0 mg/whole body	7	0.139	0.99-0.193
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 ¹³¹I and ³⁵S labelled BSP

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

(c) ¹³¹I-BSP のヒトに於ける代謝

全量 0.66—2.0mg (200 μ Ci~400 μ Ci) の ¹³¹I-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/t_{1/2}) は 0.099—0.193 (平均 0.139) で、³⁵S-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 ¹³¹I-BSP の血中クリアランスは早い、BSP (³⁵SBSP) 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。

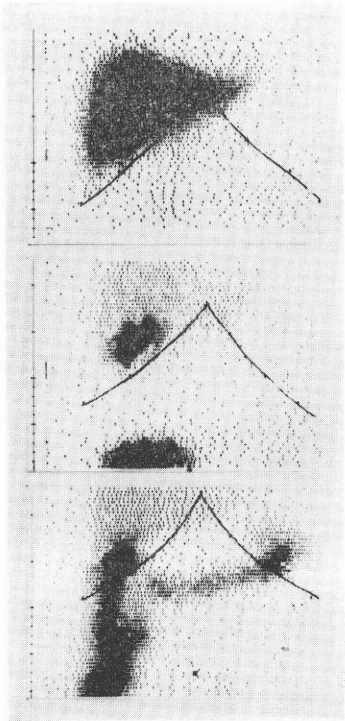
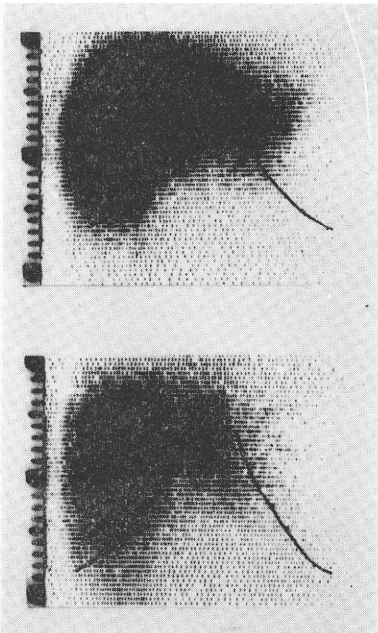


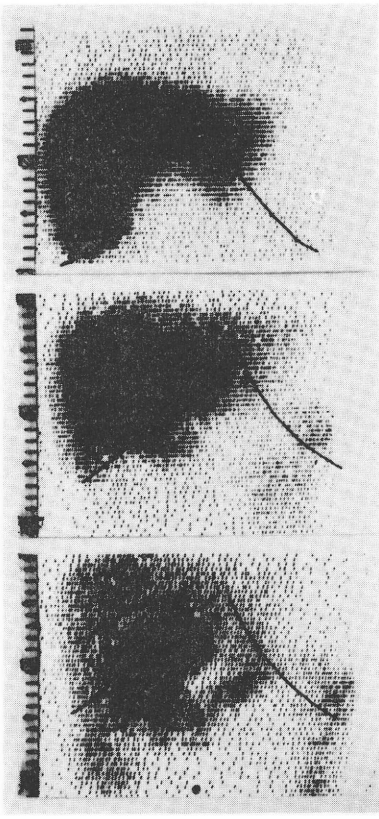
Fig. 6. Scanning of Liver and Intestine by ¹³¹I BSP in nomal case (upper) 20 min after injection (middle) 1 hour after injection and (lower) 5 hours after injection

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 分で肝影の他に胆嚢の充影像をみとめ 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、



¹³¹I-IRB
 $T_{1/2}$ 13.5min
33.6% (30min)



¹³¹I-BSP
 $T_{1/2}$ 13.5min
15.7% (30min)
20min
5 hrs
22hrs

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

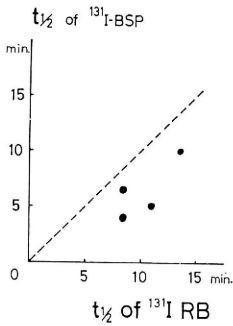


Fig. 8.
Comparison of ¹³¹I BSP
and ¹³¹IRB clearances

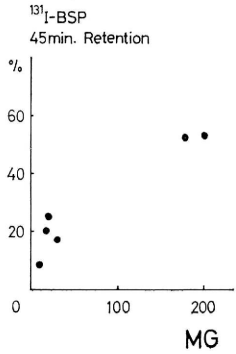


Fig. 9.
Relationship between ¹³¹I
BSP retention test and
MG.

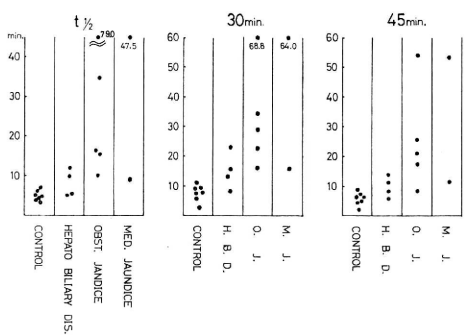


Fig. 10.
¹³¹I BSP retention test

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しい色素であるが, BSP と同じく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, スキャンニングの目的に適している。 ^{131}I -BSP による経時的腹部スキャンニング法による黄疸の鑑別は別の原著¹³⁾にゆずるが, この新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, 在来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のに比し, ^{131}I -BSP では抱合の過程を恐らく異にする点であろう。しかし在来の 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つの改善ともいうことができよう。

閉塞性黄疸時に BSP の停滞延長がみられ¹¹⁾ かつ十二指腸中への排泄を欠く⁹⁾との報告は ^{131}I -BSP を用い単に体外よりのスキャン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える。

V. 結 論

新しく調製された, 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, ことに経時的腹部スキャン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 technique 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. Taplin & 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, 1945

*

*

*

Summary

Fundamental Evaluation of ^{131}I 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 ^{131}I rose bengal.

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

^{131}I BSP was specially prepared and supplied by Dinabot Radioisotope Laboratory. Specific activity is about 300 $\mu\text{Ci}/0.33\text{mg}$. Stability of the label during storage and in plasma was found to be satisfactory.

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

only single peak when compared with the formation of 3 & 4 band by ^{35}S BSP. This indicates the different metabolism (most possibly conjugation process) of ^{131}I BSP. Clearance of tracer dose ^{131}I 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 ^{35}S 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 ^{131}I BSP is significantly high when compared with ^{131}I rose bengal.

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

*

*

*

*

*

*

*

*

*