

日本における放射性医薬品の開発と利用

加 藤 貞 武

はじめに

日本の核医学の歴史は、核医学会の前身である核医学研究会より数えて10年を経過した。まだ年月が若いにもかかわらず、この間、発展に発展を重ねて、現在では普及の規模において米国に次ぐ世界第二位にまで成長した。要約すれば、

日本の核医学は、米国の高度な技術と広い知識を吸収して、この10年の揺籃期をすごし、いよいよ真の成熟期を迎えようとしているということができよう。

このような現状において核医学用機器の進歩もさることながら、新しい放射性医薬品の開発に対しても、関係各方面から多大な努力が払われていることは、よろこばしい限りである。

核 種

日本には多くの原子種があるが、医学利用のための専用のものはなく、現在のところ ^{198}Au 、 ^{32}P 、 ^{51}Cr 、 ^{64}Cu の4核種が生産供給されているのみで、他の総ての核種を世界各国から輸入しているのが実情である。

表1は日本において1967年から1969年の間に核医学領域で使用された放射性同位元素の消費量 (mCi) を示したものである。

この表から明らかなように ^{125}I 、 ^{131}I はすでにプラトーンに達しているが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の消費量は急激に増加して

ダイナボット R I 研究所

受付：1971年5月

別刷請求先：東京都中央区八丁堀 1-2-8 近畿ビル

ダイナボット R I 研究所 (〒104)

加 藤 貞 武

(本報告は1970年11月ハーネマン核医学シンポジウムにおいて、visiting prof として発表したものの邦訳である。)

NUCLIDE (mCi) yrs	1967	1968	1969
Au-198	46.800	70.400	60.400
Co-57	3	10	0.3
Cr-51	710	780	590
Cs-131	—	240	250
Fe-59	100	100	60
Ga-67	—	—	1000
Hg-203	2.490	3.280	4.200
I-125	260	250	250
I-131 (NaI)	53.000	54.200	49.500
I-131 (compound)	8.800	70.400	60.400
Mo99-Tc99m	9.300	28.000	42.800
P-32	6.400	5.700	3.700
S-35	250	320	260
Se-75	210	330	500
Sr-85	50	100	130
Xe-133	3.160	6.100	5.700
others	5.800	5.580	1.870
I-131-T3-KIT	17.600	26.100	32.700
I-125-T4-KIT		250	2.250
Fe-59-UIBC-KIT		100	1.150
			kits

Table. 1. Consumption of Radionuclides for Medical Use in Japan (Data from J.R.I.A.)

いる。

又この表には掲げられていないが、サイクロトロンによって製出*される短半減期核種のうち、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{52}Fe 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga などの核種の製造研究が既存のサイクロトロンによって試みられていることを附記したい。

最近欧米のサイクロトロン・ブームを反映してわが国でも放医研、東大医科研等で、医用サイクロトロンの建設が開始された。

*製造とは区別するための遺語である。

医学利用上、サイクロトロンによって製造される核種は陰電子放出を伴わず、しかも短半減期のものが多いので、患者の被曝線量を最少限に抑えることができると同時に、同一患者に繰り返し投与することも可能である。

このような利点があるので、これら短半減期核種のルーチンな製造装置としてのサイクロトロンの設置が強く望まれている。現在米国では5基のサイクロトロンが医療施設に設置されて、短半減期核種の製造が行なわれており、1975年までには20基に達するであろうと予想されている。また米国では ^{99m}Tc をサイクロトロンで製造しようという計画が進んでおり、この方面の急速な進歩発展が期待されている。

またサイクロトロンでのみ製造される比較的長い半減期の核種も、その特異な有用性から放射性医薬品の新しい可能性として注目されている。

放射性医薬品の製造および承認

日本では放射性医薬品という言葉は、広義には“医療のために用いられる放射性同位元素およびその化合物”という意味に用いられている。従って *in vivo*, *in vitro* 両方の用途を包含している。即ち *in vitro* で使用する放射性同位元素も診断を目的とするものであれば、放射性医薬品としての規制をうけなければならない、この点は諸外国と異にするところである。日本における放射性医薬品製造の歴史は、1956年に研究が開始されたときにはじまり、1959年に厚生省の指定する放射性医薬品が製造販売されたときに公認のものとなり、以来進歩をつづけて今日に至っている。

放射性医薬品は米国では AEC, NIH, FDA 三者の監督を受けているが、日本では厚生省のもとに薬事法の規制を受け、繁用される放射性医薬品に関しては、日本薬局方並びに放射性医薬品基準によって規定されている。規定のない放射性医薬品については、当局の製造承認を得るために必要な試験成績、動物実験、臨床試験のデータを添えて申請書を提出しなければならない。

一方厚生省の諮問機関として調査会があり、これらの申請について調査審議され、承認の可否が中央薬事審議会に答申される。

調査会は若干名の学識経験者よりなる放射性医薬品調査会と24名よりなる医薬品特別部会、20名の常任部会とに分かれている。

表2は日本薬局方並びに放射性医薬品基準に規定されていない、いわゆる新しい放射性医薬品が製造承認されていく過程を示したものである。

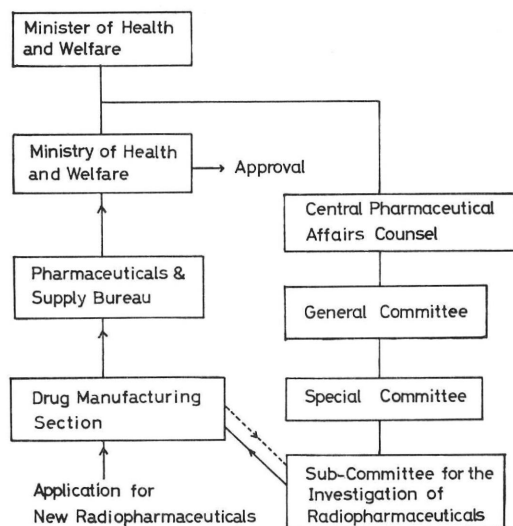


Table 2. Procedures of Application for Approval

また表3は放射性医薬品の製造承認申請に際し必要とする資料を示したものである¹⁾。

一般の医薬品と比較して大きく異なるところは、放射性医薬品は使用量が非常に少量であることから、表に示されているように種々の毒性試験の資料は通常必要とされない点である。しかし現在製造承認申請が行なわれている Macroaggregated Albumin- ^{131}I とか Mercury hydroxy propane- ^{203}Hg のようにその毒性が危惧され、調査会が必要と認めた場合には例外的に毒性試験の資料を提出しなければならない。

表4は現在日本で使用されている放射性医薬品ならびに標識化合物で、放射性医薬品としての許可の有無と、日局の収載の有無を米国薬局方 (USP) 英国薬局方 (B.P.) と比較して記載した。この表から理解されるように放射性医薬品として診断に使用することを許可されているのは68品目中20品目で、残り48品目は *investigational use* として認められているものであって、必要な data がそろい次第、製造承認申請がなされるべきものである。

1964年から1968年の間には製造承認された放射性医薬品はないが、一昨年から今年にかけて、前述の Macroaggregated Albumin- ^{131}I , Mercury hydroxy propane- ^{203}Hg の他、表に示したように Selenomethionine- ^{75}Se , ^{99}Mo - ^{99m}Tc generator, Sodium Pertechnetate- ^{99m}Tc Sterile Solution, Insulin- ^{131}I Solution, Tetra-

o: requested
-: not necessary

Classification of radiopharmaceuticals to be applied		Documentation							
		Origin the drug 1	Physical & chemical data 2 3		Data on toxicity 4 5 6	Pharmacological data 7 8 9			Clinical data 10
in vivo	Radiopharmaceuticals of which active ingredient (radionuclide or compound) is different from previously approved pharmaceuticals	0	0	0	-	0	-	0	0 ^{2),3)}
	Radiopharmaceuticals of which active ingredient is previously approved, but its application route is different	0	0	0	-	-	-	0	0 ²⁾
	Radiopharmaceuticals of which active ingredient is previously approved, but its dose is different	-	-	-	-	-	-	-	0 ²⁾
	Radiopharmaceuticals of which active ingredient is previously approved but its clinical virtue is different	-	-	-	-	0	-	0	0 ²⁾
in vitro	Radiopharmaceuticals of which active ingredient, application route, dose or virtue is different from previously approved pharmaceuticals	0	0	0	-	-	-	-	0 ²⁾

Table. 3. Documentations should be attached to the application paper for getting approval of manufacture or import of radiopharmaceutical

Notes :

- 1) This, in the above table, is a basic rule, so request may be modified sometimes according to the nature of applied radiopharmaceutical.
- 2) The clinical data in the table should include more than 100 examples offered from more than 5 hospitals or institutions.
- 3) The data should include more than 20 examples offered from more than 2 hospitals or institutions for each virtue of the pharmaceutical.
- 4) The numbers of documentations indicate the data or informations on the followings;
 1. Origin or invention of pharmaceutical and state of usage in foreign countries.
 2. Chemical structure, physical and chemical constructs and their basic experimental data, test method and specification and their basic experimental data.
 3. Stability of the pharmaceutical such as expire date.
 4. Acute toxicity.
 5. Sub-acute toxicity and chronic toxicity.
 6. Teratogenicity and specific toxicity.
 7. Fundamental data for the virtue.
 8. General pharmacological data.
 9. Absorption, distribution, metabolism and excretion.
 10. Clinical data with precise estimation or discussion.

Radiopharmaceuticals Used in Medicine in Japan

Radioactive Nuclides		Radiopharmaceuticals				
A	F	A	I	J. P. VIII	U.S.P. XVIII	B.P. X
³ H						
¹⁴ C						
	¹¹ C					
	¹³ N					
	¹⁵ O					
	¹⁸ F					
²² Na		Sodium Chloride ²² Na Sterile Solution	O			
²⁴ Na						
³² P		Sodium Phosphate ³² P Injection	O	O		O
		Sodium Phosphate ³² P Solution	O	O	O	
³⁵ S						
⁴² K						
⁴⁵ Ca						
⁴⁷ Ca						
⁵¹ Cr		Sodium Chromate ⁵¹ Cr Injection	O		O	O
⁵² Mn						
	⁵² Fe					
⁵⁵ Fe						
⁵⁹ Fe		Ferric Chloride ⁵⁹ Fe Injection	O			
		Ferric Citrate ⁵⁹ Fe Injection				O
		Ferrous Citrate ⁵⁹ Fe Sterile Solution		O		
		Iron-Chondroitin Sulfate ⁵⁹ Fe		O		
		Irosorb ⁵⁹ Fe Kit		P		
⁵⁷ Co		Cyanocobalamin ⁵⁷ Co Capsules	O		O	O
		Cyanocobalamin ⁵⁷ Co Solution	O		O	O
⁵⁸ Co		Cyanocobalamin ⁵⁸ Co				O
⁶⁰ Co		Cyanocobalamin ⁶⁰ Co Capsules	O			
		Cyanocobalamin ⁶⁰ Co Solution	O			
		Cyanocobalamin ⁶⁰ Co Kit		O		

Radioactive Nuclides

A: Approved by Japanese Government for medical use

F: Likely to be Approved in the Near Future

A: Approved by Japanese Government

P: Pending Approval

Radiopharmaceuticals

I: Investigational Use Including Items Pending Approval

J. P.: Compounds recognized in the Japanese Pharmacopeia

U. S. P.: Compounds recognized in the U. S. P.

B. P.: Compounds recognized in the British Pharmacopeia

Radioactive Nuclides		Radiopharmaceuticals				
A	F	A	I	J. P. VIII	U.S.P. XVIII	B.P. X
⁶⁴ Cu		Copper Chloride ⁶⁴ Cu Solution	O			
⁶⁵ Zn			O			
	⁶⁶ Ga					
	⁶⁷ Ga	Gallium Citrate ⁶⁷ Ga Injection	O			
⁷² Ga						
⁷⁴ As						
⁷⁶ As						
⁷⁵ Se		Selenomethionine ⁷⁵ Se Sterile Solution	P			
⁸² Br						
⁸⁵ Kr		Krypton ⁸⁵ Kr Injection	O			
⁸⁶ Rb		Rubidium Chloride ⁸⁶ Rb Sterile Solution	O			
⁸⁵ Sr		Strontium Chloride ⁸⁵ Sr Sterile Solution	P			
	^{87m} Sr	⁸⁷ Y- ^{87m} Sr Generator	O			
	⁸⁷ Y					
⁹⁰ Y						
⁹¹ Y						
	⁹⁹ Mo	⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc Generator	P			
	^{99m} Tc	Sodium Pertechnetate ^{99m} Tc Sterile Solution	P			
		Technetium Sulfur Colloid ^{99m} Tc Sterile Solution	O			
		Technetium Labelled ^{99m} Tc Serum Albumin Sterile Solution	O			
	¹¹³ Sn	¹¹³ Sn- ^{113m} In Generator	O			
	^{113m} In					
	¹²³ I					
¹²⁵ I		Iodinated ¹²⁵ I Serum Albumin	O		O	
		Sodium Iodide ¹²⁵ I Injection	O			
		Sodium Iodide ¹²⁵ I Solution	O		O	
		Thyroxine ¹²⁵ I Solution	O			
		Liothyronine ¹²⁵ I Solution	O			
		Rose Bengal ¹²⁵ I Sterile Solution	O			
		Insulin ¹²⁵ I Solution (for Radioimmunoassay)	O			
		Insulin ¹²⁵ I Kit	O			
		HGH ¹²⁵ I	O			
		HGH ¹²⁵ I Kit	O			
		Tetrasorb ¹²⁵ I Kit	O			
		Res-O-Mat T ₄ ¹²⁵ I Kit	O			
	¹³⁰ I					
¹³¹ I		Sodium Iodide ¹³¹ I Injection	O		O	O
		Sodium Iodide ¹³¹ I Solution	O		O	O
		Sodium Iodide ¹³¹ I Capsules	O		O	

Radioactive Nuclides		Radiopharmaceuticals				
A	F	A	I	J. P. VIII	U.S.P. XVIII	B.P. X
¹³¹ I	Sodium Iodide ¹³¹ I Tablet	O				
	Iodinated ¹³¹ I Serum Albumin	O		O	O	O
	Iodinated Triolein ¹³¹ I Capsules	O				
	Iodinated Triolein ¹³¹ I Solution	O				
	Iodinated Oleic Acid ¹³¹ I Soluion	O				
	Iodinated Oleic Acid ¹³¹ I Capsules		O			
	Sodium Rose Bengal ¹³¹ I Injection	O			O	
	Liothyronine ¹³¹ I Solution	O				
	Triosorb ¹³¹ I Kit	O				
	Res-O-Mat T ₃ ¹³¹ I Kit	O				
	Sodium Iodohippurate ¹³¹ I Injecion	O			O	O
	Iodinated BSP ¹³¹ I		P			
	Sodium Iothalmate Sterile Solutiou		O			
	Thyroxine ¹³¹ I		O			
	Aggregated Albumin ¹³¹ I (AA)		O			
	Macroaggregated Albumin ¹³¹ I (MAA)	O				
	Microaggregated Albumin ¹³¹ I (MIAA)		O			
	Insulin ¹³¹ I Solution (for Radiomunoassay)	O				
¹³² I						
¹³³ Xe	¹³³ Xe Injection		O			
¹³¹ Cs	Cesium Chloride ¹³¹ Cs Injection		O			
¹³⁷ Cs						
	¹⁵³ Sm					
	¹⁶⁹ Yb		O			
	¹⁷¹ Er					
¹⁷⁷ Lu						
¹⁸² Ta						
	¹⁸⁶ Re					
¹⁹² Ir						
¹⁹⁸ Au	Gold ¹⁹⁸ Au Injection	O		O	O	O
	¹⁹⁹ Au					
¹⁹⁷ Hg	Chlormerodrin ¹⁹⁷ Hg Iniection					
	Merisoprol ¹⁹⁷ Hg Injection (MHP)		O		O	
²⁰³ Hg	Chlormerodrin ²⁰³ Hg Injection	O			O	
	Merisoprol ²⁰³ Hg Injection (MHP)	O				
	Mersalyl ²⁰³ Hg injection		O			
²²² Rn						
²²⁶ Ra						
Albumin Microsphere (^{99m} Tc, ^{113m} In)						
Antimony Sulfide Colloid (^{99m} Tc)						

Table. 4.

sorb kit BSP-¹³¹I が、現在承認申請に対する調査答申の手続を経て、放射性医薬品として許可されるのを待っている状態である。いうまでもなく製造承認申請の業務は放射性医薬品製造業者の当然の責務であるが、表に示されているように、5カ所以上の施設より、100例以上の臨床データを必要とされるので、臨床医の協力のもとに、現在この方面の仕事に大きな努力がはらわれている。

放射性医薬品の利用

日本における放射性同位元素の使用量は、用途別に概観すると医学利用、75～80%、工業利用10～15%と推定され、医学利用は米国の50～60%と比較して比率として高いもので、日本においては医学利用が工業利用と比較して一歩先に進んでいる観がある。

病院の大きさの一つの目安となっているベット数より病院を五段階に分類し、放射性医薬品の採用率を表わすと表5に示したようになる。1970年の放射性医薬品の採

用病院の数は1964年のそれと比較して5倍に達し、大学病院においては1968年にすでに100%の採用率を示し、300以上のベッド数を有する病院では50%以上の採用率となっている。

また表1に示されているように診断を目的とし in vitro で使用するキットが急速に伸びていることがうかがえる。

放射性医薬品の開発

日本の核医学の歴史は浅いにもかかわらず独自の研究も進められておりその成果が上がりつつある。

1) in vitro (検査用放射性医薬品)

核医学は in vivo 診断法を主流とするものであるが、日本においては前述のように in vitro の進歩も著しく、最近特に活発な研究が行なわれている。Radioimmunoassay, Competitive Protein Binding Assay は内分泌学の急速な発展に寄与している。即ち Insulin, HGH はキットとして発売されており、その測定は研究室から臨床検査室へ移行し広く行なわれている。

その他に研究的にはほとんど全ての蛋白性ホルモン、ペプチドホルモンの Radioimmunoassay が行なわれている。測定手技が容易で、特異性も高く、しかも感度、精度も高いことから、ホルモン以外の物質やそれ自体では抗原性のないような低分子の物質にも応用範囲が広がられている。これらの物質としては Aldosterone のようなペプチドホルモン、血清肝炎と密接な関係をもつ Au 抗原、原発性肝癌患者の血清中に存在する α -Feto-protein, 強心配糖体の Digitalis, 各種ホルモンの 2nd messenger としての役割をになっている cyclic AMP 等興味深いものが報告されている。

今後 in vitro での放射性同位元素の利用が Radioimmunoassay, competitive protein binding assay を中心に急速に発展することは疑う余地のないところである。

2) in vivo 診断用放射性医薬品

核医学の主流であるスキャン剤の開発にも力が注がれており、最近わが国で行なわれ成果が期待されている研究として、Minicow²⁾, ¹³¹I-BSP, ⁸⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ ¹³¹I-Micro aggregated albumin¹³⁾ について述べたい。

a) Minicow (⁹⁹Mo-^{99m}Tc)

表1に示したように ^{99m}TcO₄⁻ の需要は急速な勢いで伸びているがこれは ⁹⁹Mo-^{99m}Tc generator による Milking system の開発に負うところが大きい。またこれとは別に、東京、大阪およびその近郊では ^{99m}Tc の半減期が6時間と短いにもかかわらず、その需要の可

HOSP SIZE	64	65	66	67	68	69	70
UNIV HOSP (54)	78%	90%	96.2%	98.1%	100%	100%	100%
~500 (147)			48.2	55.0	68.9	63.3	66.7
500~300 (375)			28.1	37.2	35.1	47.2	55.7
300~200 (450)			11.1	12.9	15.0	17.6	23.8
200~100 (1105)			3.5	5.0	0.8	7.0	8.5
100~ 20 (3836)			0.1	0.2	8.4	1.5	2.5
TOTAL HOSP (5967)	2.1	2.9	5.1	6.4	.2	9.0	9.9

() : Total number of Hospitals

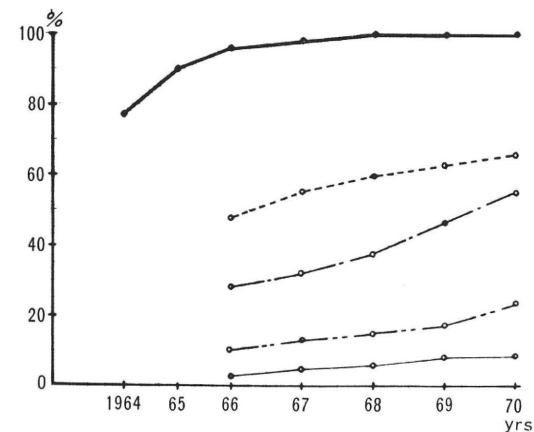
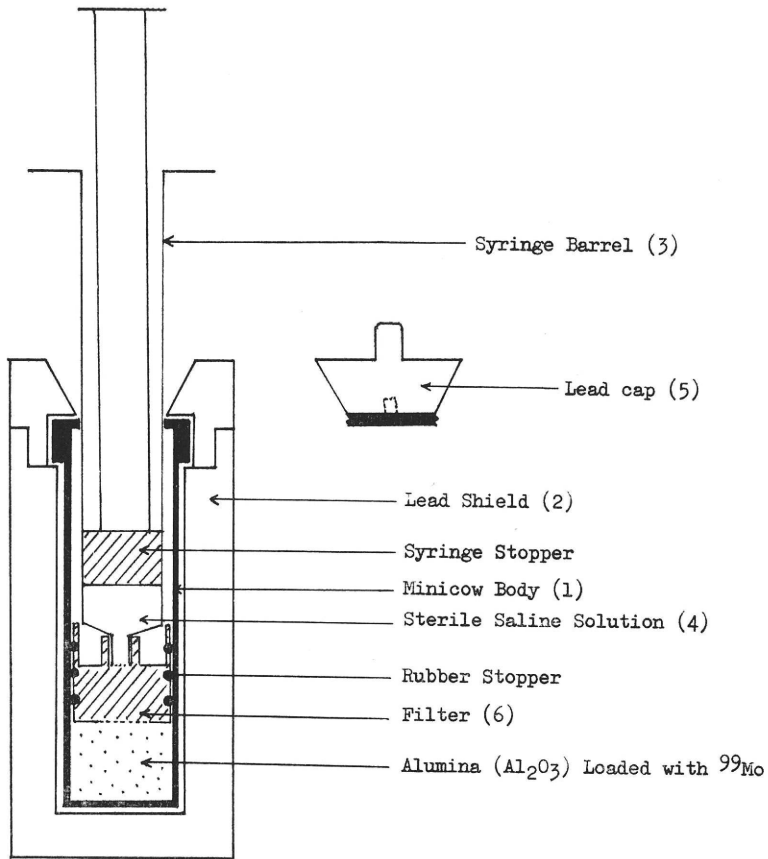


Table. 5. Adoption of Nuclear Medicine at Hospitals in Japan

Fig. 1. Minicow (^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$) の断面図

成の部分は $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の形で供給されている。最近開発された Minicow は $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の簡便さと ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator の必要に応じて使用できる長所とが組み合わされたものであり $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の地理的 handicap を克服し、大量の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を必要としない小さな病院にも経済的に使用できるという日本の国状に適合した idea ものである。Minicow の概略を図 1 に示した。その操作法については別紙に記載があるので省略する。

Minicow の開発により $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ はより一層使いやすい状態になったわけであるが、今後種々の化合物用試薬が kit 化されることになれば、より一層便利なものとなるであろう。

b) ^{131}I -BSP

^{131}I -BSP の臨床研究にふれる前に、chemical な分野について述べたい。

Chemical な研究

BSP のヨード化反応を図 2 に示した。塩酸性にて

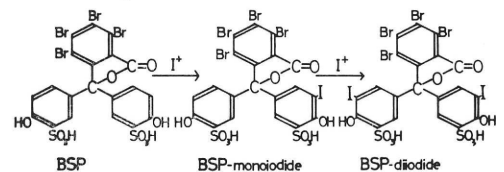
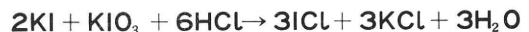


Fig. 2. Iodination Reaction of BSP

KI, KIO_3 を作用させると反応は二段階に進む。反応混合物は Sephadex LH 20 カラムクロマトグラフィーにより分離精製された。また薄層クロマトグラフィーにより各フラクションは単一のスポットであることが確認されている。これらのチャートを図 3 に示した。

また元素分析より Fr-I は BSP, Fr-II は BSP-

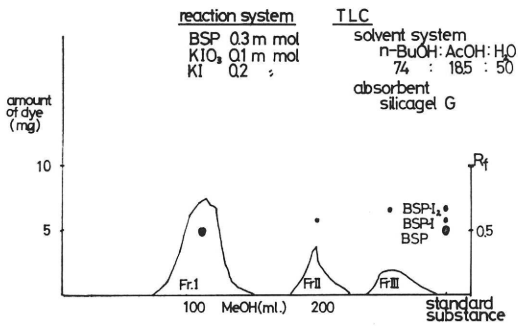


Fig. 3. Sephadex LH 20 Column Chromatography And Thin Layer Chromatography Of Reaction Mixture

monoiodide, Fr Ⅲ は BSP-diiodide と推定された。
 (表 6)

	Fr. I			Fr. II			Fr. III		
Found	C	H	O	C	H	O	C	H	O
	30.1	1.30	-	25.05	1.03	-	22.01	0.58	-
	S	Br	I	S	Br	I	S	Br	I
	8.01	39.98	none	6.47	33.65	13.15	5.79	28.95	23.66
	BSP			BSP-monoiodide			BSP-diiodide		
calculated	C	H	O	C	H	O	C	H	O
	30.25	1.27	20.15	25.12	1.37	20.08	22.04	0.55	14.68
	S	Br	I	S	Br	I	S	Br	I
	8.08	40.25	none	6.70	33.43	13.27	5.88	29.33	23.29

Table. 6. Values Of Elementaly Analysis Of Each Fraction

NMR スペクトルよりそれらの構造式は図 2 に示したように水酸基のオルト位にヨード原子が附加したものと同定された。(図 4)

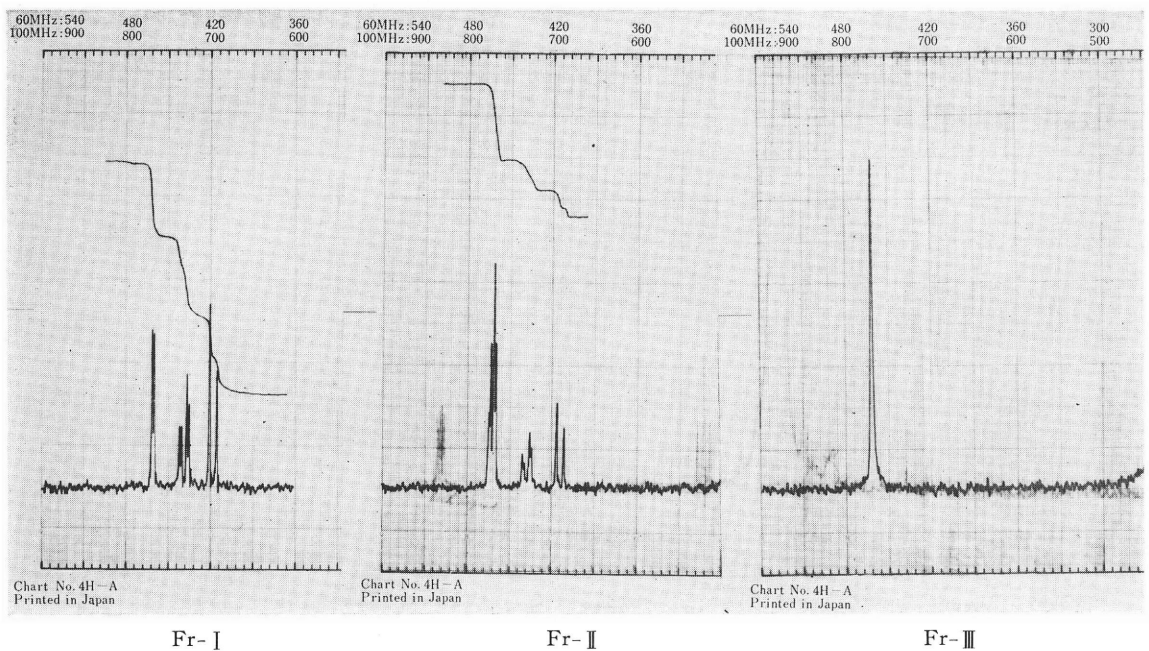


Fig. 4. NMR analysis

Fr-I : BSP

Fr-II : monoiodo BSP

Fr-III : diiodo BSP

(東大応微研 奥田重信教授らと共同)

また反応条件を精査した結果 BSP と KI, KIO₃ のモル比により未反応の BSP と反応生成物の BSP-monoiodide, BSP-diiodide, これら三者の割合は図 5 に示したような結果となった。

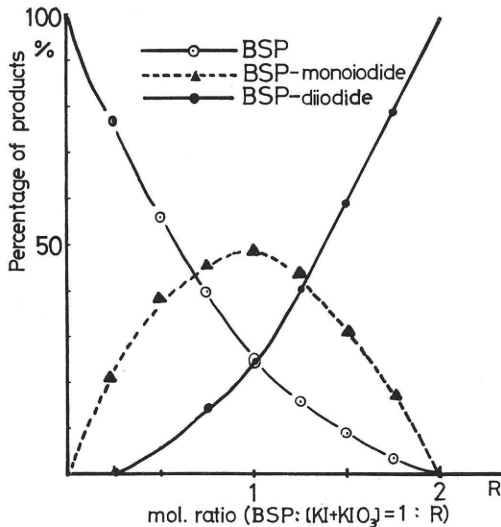


Fig. 5. Relation With Molecular Ratio And Products

即ち BSP-diiodide を含まず BSP-monoiodide のみを生成させるためには BSP 1 モルに対して KI, KIO₃ 0.25 モル以下でなければならない。この BSP-monoiodide に関する報告は現在までなされておらず、新しい物質と考えられる。

種々の BSP の物理的、化学的性質を図 7 に示した。

	BSP	BSP-monoiodide	BSP-diiodide
$\lambda_{\max}(\text{m}\mu)^*$	577	589	600
Discoloration Point (pH)	6.9	6.3	5.5
R _f values** (T.L.C.)	0.5	0.58	0.64

* in 0.1N NaOH

** n-BuOH:AcOH:H₂O = 74:18.5:50

Table 7. Physicochemical Properties Of Iodinated BSP

¹³¹I-BSP の代謝

¹³¹I-BSP-monoiodide は強い肝親和性を有し、胆道から腸管中への排泄は 6 時間で peak に達し、24 時間でほぼ消失する。

種々の BSP の人における血中クリアランス ($T_{1/2}$) を図 8 に示した。

³⁵ S-BSP	$T_{1/2}$ 3 min.
¹³¹ I-BSP (Mono)	5
¹³¹ I-RB	8
¹³¹ I-BSP (Di)	10

Table 8. Blood Clearance of Labelled Dyes (Human)

すなわち、¹³¹I-BSP-monoiodide の血中クリアランスは BSP (³⁵S-BSP) よりも有意に遅く、¹³¹I-BSP-diiodide よりも有意に速い。これは ¹³¹I-BSP-monoiodide が BSP と比較して非常に僅かしか抱合をうけないことと密接な関係があるのではないかとされている。

臨床研究

¹³¹I-BSP-monoiodide に関する臨床研究は諸家により多数報告されているので、ここでは要点だけを記載するにとどめる。

¹³¹I-BSP-monoiodide による retention test ¹³¹I-BSP-monoiodide のトレース量による retention test (負荷試験の約 $\frac{1}{500}$ の色素量) が肝血流量の異常だけでなく、肝細胞が変成していることによっても、かなり感度よくスクリーニングできるということは次のような data からある程度理解できる。

i) ¹³¹I-BSP-monoiodide のトレース量は BSP 2.5 mg/kg 負荷時の K 値とほぼ等しい。

ii) 肝血流量が正常である Rotor 型体質性過ビリルビン血症においても、¹³¹I-BSP-monoiodide のトレース量は肝摂取の遅延を認める。

またトレース量の ¹³¹I-BSP-monoiodide による retention test の利点としては次のようなことが記載されている。

i) 黄疸を増強することなく、しかも比色法によらず放射能を測定することから黄疸の患者にも使用できる。

ii) 副作用は現在のところ全くない。

iii) 投与量がトレース量の範囲であれば retention rate に影響を与えず、体重により投与量を変える必要がない。

また ¹³¹I-BSP-monoiodide の継続的 スキャンニングに

よる肝・胆道系の疾患の診断は次のような場合に有用であると報告されている。

- i) 外科的黄疸の完全閉塞と不完全閉塞の鑑別診断
- ii) 外科的黄疸と内科的黄疸の鑑別診断
- iii) 体質性過ビリルビン血症の鑑別診断
- c) ¹³¹I-Microaggregated Albumin

肝スキニング用物質として、わが国でも最近 ^{99m}Tc S コロイドや ^{113m}In Fe (OH)₃ コロイドなど短半減期の核種が用いられている。しかしこれらは用時調製する必要がある、いくつかの長所を有しているにもかかわらず、¹⁹⁸Au コロイドがもっとも広く使用されている。また ^{99m}TcS コロイドや ^{113m}In Fe (OH)₃ コロイドは Stabilizer としてのゼラチン、デキストランなどによると思われる重篤な副作用も報告されており、現在米国の核医学会が調査を行なっていると聞いている。

金コロイドにおいては生体内で代謝されず被曝線量も少なからず問題となっている。

1961年に Taplin らは Benacerraf らの方法を改良して Albumin Aggregates (AA) を作る方法を発表した。これは粒子が 10~20m μ と小さく、肝内停滞時間が約 30分と短いので、肝スキャン用物質としては広く用いられるに至らなかった。

1967年に Taplin らは加熱大凝集アルブミン (MAA) を超音波洗浄器を用いて破壊し、ミクロンサイズの粒子を作ることに成功した。

1970年われわれは、原理的には Taplin らの方法により製法の改良を試み、粒子の大きさ 1~5 μ の安定した ¹³¹I-Microaggregated Albumin を製造することに成功した。

この物質は肝で代謝をうけ ¹⁹⁸Au コロイドと比較して被曝線量も著しく軽減される。また肝血流量の測定には ¹⁹⁸Au コロイドよりも再現性のある data が得られると報告されている。今後 Microsphere の問題とも関連してさらに一歩進んだ研究成果が期待される。

以上最近、わが国で行なわれた研究の一部について記載したが in vivo, in vitro 両面にわたって多くの活発な研究が、現在も進行中であるということを書き添えて稿を終えたい。

文 献

- 1) 日本公定書協会：医薬品製造指針 1970年
- 2) ダイナボット RI 研究所：ミニカウキット製品説明書
- 3) 飯尾，右田，井出，亀田，上田：
¹³¹I-BSP の基礎的検討と臨床応用，核医学 6 (2)，185 (1969)
- 4) 右田，飯尾，井出，亀田，上田：
¹³¹I-BSP の臨床応用，日本医事新報 No. 2371，10 (1969)
- 5) 飯尾，山田，千葉，亀田，上田，井内，石和：
¹³¹I-BSP 継時的肝スキニング法による体質性過ビリルビン血症の診断とその病態の検討，核医学 7，(3) 189 (1970)
- 6) 山田，飯尾，千葉，亀田，上田，井内，石和：
¹³¹I-BSP による肝機能検査，日本医事新報 No. 2417，12 (1970)
- 7) 今枝，仙田，山田：¹³¹I-BSP による継時的腹部シンチグラフィー，臨床放射線 15 (11)，828 (1970)
- 8) 有森，吉岡，長谷川，尾崎，岩崎，林：¹³¹I-BSP による肝胆道系疾患の解析，日本消化器病学会雑誌，67，(10) 881 (1970)
- 9) 金子，佐々木：胆のアイソトープ診断，最新医学 25 (11)，2300 (1970)
- 10) 土田，笠原：¹³¹I-BSP による経時的スキニング法の臨床的応用，基礎と臨床 4 (10)，224 (1970)
- 11) 湯本，難波：¹³¹I-BSP による肝胆道系の動態機能の検討，日本消化器病学会雑誌 68 (1)，3 (1971)
- 12) 岩瀬，佐々：¹³¹I-BSP 経時的スキニング法の胆道機能検査法としての意義，内科 27 (4)，666 (1971)
- 13) 山田，飯尾，千葉，井内，石和：¹³¹I-Albumin Microaggregates による肝脾スキャン (1) 基礎的検討臨床応用および被曝線量，核医学 7 (1)，(1971)
- 14) 加藤，奥田，倉田，分林，佐藤：放射性ヨウ化 Sulfobromophthalein について，日本薬学会91年会 (於福岡)

* * * * *