

## 《原 著》

塩 化 タ リ ウ ム -  $^{201}\text{Tl}$ 

—その体内挙動に関する基礎的ならびに臨床的検討—

鈴木 雅紹\*      森川 正浩\*      富田 一穂\*\*  
 吉田 章\*\*      周防 正行\*\*      松嶋 裕明\*\*\*  
 加藤 真\*\*\*      上田 信夫\*\*\*      山田 英夫\*\*\*\*  
 葉杖 正昭\*\*\*

## 緒 言

タリウムは、周期律表 IIIA に属する金属であるが、1価のイオンの場合、カリウムなど IA に属するイオンと類似した生体内挙動をとることが知られている<sup>1)</sup>。その理由としてタリウムがカリウムなどと同様に pyruvate kinase を活性化し<sup>1)</sup>、Na-K ATPase 系の活性化に関与して来る<sup>2)</sup>ためと考えられている。また Mullins らは、筋肉細胞膜における透過性をイオン半径の面から論じて、1価のタリウムがカリウムなどと同様の体内挙動を示す理由の1つとして挙げている<sup>3)</sup>。Table 1 に1価および3価のタリウムイオンのイオン半径をアルカリ金属 (IA 族) イオン半径と比較して示した<sup>4)</sup>。

このような理由から、Kawana ら<sup>5)</sup>がタリウムの心筋スキャン剤としての有用性を初めて提唱し、

\* 兵庫県立尼崎病院 研究検査部アイソトープ室

\*\* 兵庫県立尼崎病院 内科

\*\*\* 日本メジフィジックス株式会社 技術部

\*\*\*\* 日本メジフィジックス株式会社 学術部

受付：52年2月14日

最終稿受付：52年5月12日

別刷請求先：尼崎市北城内27番地 (〒660)

兵庫県立尼崎病院

研究検査部アイソトープ室

鈴木 雅 紹

Table 1 Ionic Radius of  $\text{Tl}^+$  and Related Ions.<sup>4)</sup>\*

Tl ion	Radius (Å)	Alkaline metal ion	Radius (Å)
$\text{Tl}^+$	1.64	$\text{K}^+$	1.52
$\text{Tl}^{3+}$	1.20	$\text{Rb}^+$	1.63
		$\text{Cs}^+$	1.84

\* Coordination number=6

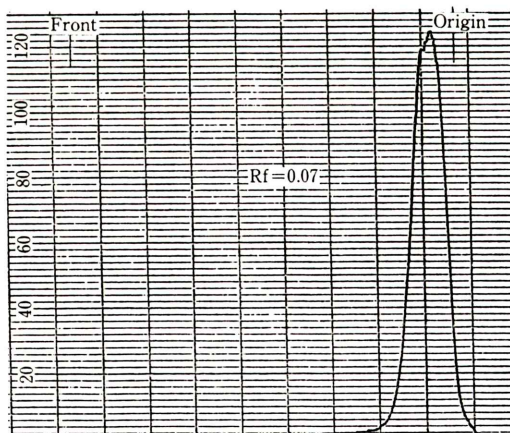
続いて Lebowitz ら<sup>6),7)</sup>によって放射性タリウム同位体として  $^{201}\text{Tl}$  が臨床的に導入されるに至って、タリウム-201 は、その優れた物理的性質とあいまって、臨床的にも高く評価され、現在最も注目を集めている心筋スキャン用の核種である<sup>8),9)</sup>。著者らは医用  $^{201}\text{Tl}$  の製造法などについて検討し報告した<sup>10)</sup>が、今回は同法により製造された塩化タリウム- $^{201}\text{Tl}$  注射液について、ラットにおける体内挙動を長時間にわたって追跡すると共に、代謝産物の検索など基礎的な検討を行なった。また、臨床的検討から診断上の諸知見を得、同時に体外計測法、サンプリング法などにより、関連臓器中の放射能の経時変化、排泄、代謝の様相などについて検討を加えた。さらに、動物およびヒトにおける  $^{201}\text{Tl}$  の体内分布およびその経時変化より、体内被曝線量を計算 (MIRD 法) し、他の報告者の値と比較した。

### I. 使用薬剤および方法

日本メジフィジックス社製、塩化タリウム- $^{201}\text{Tl}$ 注射液を用いた。核的、化学的純度などはすべて同社社内規格に適合したもので、1N 塩酸飽和 n-ブタノールを展開溶媒とするペーパークロマトグラフィーで、1 価のタリウムイオンに相当する Rf 値 ( $R_f=0.05\sim 0.15$ ) に、単一の放射能ピークを与えるものであった (Fig. 1)。放射能濃度は、検定日時において 1 mCi/ml であった。

ラットを用いた実験では 6 週齢の S.D. 系雌雄ラット (各 40 匹) の尾静脈より 0.2 ml (200  $\mu\text{Ci}$ ) の塩化タリウム- $^{201}\text{Tl}$  注射液を投与したのち、通常の代謝ケージ中で飼育した。この間、糞および尿を分別して採取すると共に、一定時間経過毎に雌雄各 5 匹ずつ屠殺、解剖した。ヘパリン処理をほどこした注射器で大動脈より採取可能な血液を全て採った後臓器を摘出し、摘出臓器、血液、尿および糞の放射能を、あらかじめ計数効率を決定した測定器 (シンチレーションカウンター PSM-1206) で測定した。

臨床検討においては、兵庫県立尼崎病院、アイ



**Fig. 1** Radio Paper Chromatogram of Thallous Chloride- $^{201}\text{Tl}$  Injection  
 Paper: TOYO No. 51  
 Solvent: n-Butanol saturated with 1N HCl  
 Scan. Speed; 25 mm/min.  
 Time Const.; 3 sec  
 Slit Width; 1 mm

ソトプ室において昭和51年8月から12月に心筋シンチグラフィーを行なった30例 (男18例, 女12例, 年齢17歳~76歳) を対象とした。その内訳は Table 4 に示すとおり、虚血性心疾患12例 (症例1~12) および非虚血性心疾患18例 (症例13~30) であり、異型狭心症の疑いで負荷心電図において陰性のものは非虚血性心疾患とした。症例29および30は諸検査上心機能に特に異常がなくコントロールとした。

塩化タリウム- $^{201}\text{Tl}$  注射液 1~2 mCi を肘静脈より静注し、ピンホールコリメーターを装着したガンマカメラ (東芝 GCA-101) により約20分後より撮影を行なった。方向は前面 (ANT), 45° 第II斜位 (LAO), 左側面 (L-LAT) とした。撮影条件はエネルギーピークを 80 keV, ウィンドウ幅を 30% とし、10万カウント/380秒で撮影した。

シンチグラムの読影は肉眼によった。その判定は一照準方向によらず、各方向の総合判断を行ない、心筋像の均一な分布を示すものを正常 (normal), コントラストの低い陰性部のあるものを分布低下 (distribution ↓), 心筋部の明らかな陰性部または、コントラストの高い陰性部を認めるものを欠損部 (defect) とした。

上記被検者のうち、5例については経時的に、採血、採尿、採糞便して、放射能を測定 (ウエル型シンチレーションカウンター) し、血中クリアランスの状況および排泄の様相を調べた。また同じ例において、心臓部および肺部については平行コリメーターを装着したガンマカメラにより関心領域 (ROI) を設定し、また同時に両腎部については2系統レノグラム装置を用い体外計測法によって投与直後から30分まで各 ROI における放射能の経時的推移を調べた。

ラットの12時間までの蓄積尿および糞、臨床例 (1例) の1時間尿に含有される放射性成分に関して、ペーパークロマトグラフィーを実施、排泄物中の代謝産物の検索を行なった。尿は均一にした後、そのまま濾紙上につける方法により、ラットの糞はピーカー中にとって、少量の水を加えて粉碎、よく混合したのち濾過して濾液を濾紙上につ

ける方法によった。濾紙は TOYO No. 51 を用い、1N 塩酸飽和 n-ブタノールを溶媒として、上昇法により展開したのち、ラットの排泄物についてはラジオクロマトスキャナー (TLC-101 U 型) で走査することにより、またヒトの尿を展開したペーパーは、一定間隔に裁断して、その各切片の放射能をシンチレーションカウンターで計測することによって、濾紙上の放射能分布を測定した。

## II. 結 果

### 1. 体内カインेटックスおよび代謝

#### 1.1 ラットにおける吸収、分布および排泄

ラットにおける放射能体内分布の経時変化を Table 2 にまとめた。いずれも 1 測定点は 5 匹からの平均値であり、投与量に対する % 値で示した。もっとも高い分布を示したのは、内臓を摘出したあとのカーカスであったが、臓器では、消化管、腎臓、肝臓の順に高く、雌雄間にはほとんど差を認めなかった。主な臓器における放射能分布の経時変化を Fig. 2 に示した。減少勾配から推定した半減期は、消化管：40 時間、腎臓：52 時間、肝臓：4 時間（初期）および 100 時間（後期）、心臓：1 時間（初期）および 80 時間（後期）であり、消化管および腎臓では 1 相性の、肝臓および心臓では 2 ないし 3 相性の指数関数で近似できる。

Fig. 3 に血中濃度の経時変化と、診断対象臓器である心臓における放射能濃度の変化を、単位容量または単位重量中に含まれる放射能の投与量に対する百分比 (%/ml または %/g) でとってプロットした。いずれの場合も 2 ないし 3 相性の合成指数関数で近似でき、勾配より推定した初期半減期は心臓、血液とも約 1 時間、後期半減期は約 110 時間であった。

尿および糞中への排泄の様相を蓄積排泄率として Fig. 4 に示した。解剖時における膀胱内容物中放射能は排泄されたものとして取扱った。尿、糞中排泄ともほぼ直線で近似できる様相を示し、72 時間後では、尿、糞をあわせて約 47% が排泄されるという結果を得た。初期においては尿中排泄量が糞中排泄量を上回っているが、24 時間以降の蓄

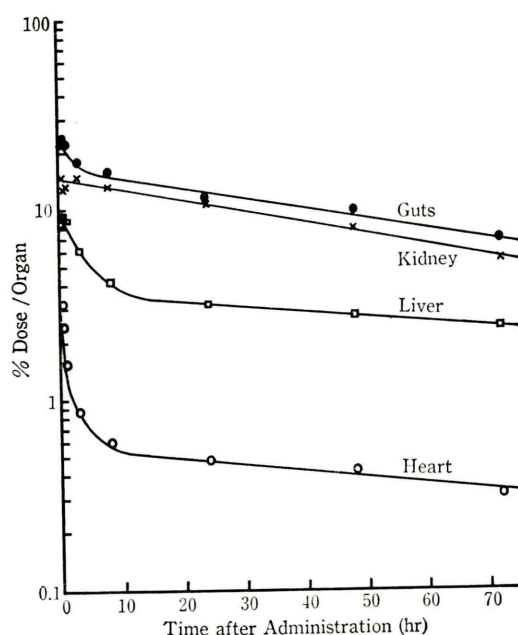


Fig. 2 Organ Distribution of Tl-201 in Rat

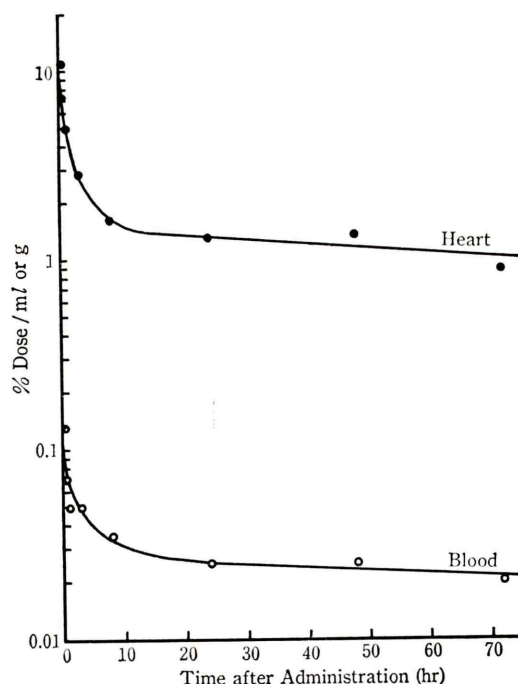


Fig. 3 Radioactivity Concentration in Heart and Blood Clearance Curve in Rat



Table 2 Organ Distribution of Tl-201 in Rat (% Dose/Organ) at Various Times After Administration.

Sex	Organ	Time after administration								
		10 min	30 min	1 hr	3 hrs	8 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs	
Female	Heart	3.20±0.24	2.37±0.23	1.76±0.11	0.97±0.14	0.66±0.04	0.49±0.04	0.46±0.05	0.33±0.04	
	Liver	9.91±1.15	9.04±0.83	9.91±1.54	7.25±0.91	5.05±0.82	3.11±0.30	2.76±0.17	2.33±0.18	
	Spleen	1.29±0.34	1.11±0.23	0.82±0.19	0.53±0.16	0.41±0.12	0.30±0.12	0.21±0.05	0.14±0.02	
	Kidneys	15.61±1.45	14.27±1.22	14.05±2.13	15.77±2.06	13.25±1.47	10.41±1.85	7.99±0.85	5.06±0.10	
	Lungs	3.33±0.22	2.66±0.25	1.76±0.32	1.28±0.11	0.95±0.08	0.69±0.09	0.64±0.06	0.39±0.65	
	Guts	22.83±2.14	24.42±0.12	23.41±1.91	19.39±1.17	17.40±1.32	12.45±1.43	11.81±2.86	7.24±0.55	
	Ovaries	0.19±0.03	0.23±0.02	0.16±0.02	0.09±0.02	0.07±0.02	0.06±0.01	0.07±0.01	0.03±0.01	
	Carcass	42.60±3.41	44.87±1.98	47.07±4.40	52.97±1.03	58.18±1.12	55.14±2.83	50.40±3.48	39.90±3.72	
Male	Heart	3.18±0.19	2.49±0.97	1.41±0.15	0.76±0.04	0.54±0.03	0.46±0.03	0.37±0.05	0.28±0.04	
	Liver	7.20±0.30	9.92±0.83	8.12±1.42	5.29±0.75	3.59±0.26	3.28±0.48	2.77±0.43	2.51±0.37	
	Spleen	1.45±0.36	0.80±0.28	0.86±0.29	0.42±0.07	0.41±0.08	0.32±0.09	0.21±0.07	0.17±0.04	
	Kidneys	13.65±1.39	11.16±1.07	12.16±1.38	13.99±0.75	13.14±1.15	11.11±2.78	7.72±1.09	5.79±1.64	
	Lungs	3.64±0.43	2.37±0.62	1.48±0.15	1.03±0.05	0.76±0.09	0.60±0.05	0.49±0.03	0.42±0.12	
	Guts	21.69±1.74	21.85±3.27	21.34±1.02	16.59±0.41	14.42±1.77	10.48±1.18	7.89±0.96	6.38±0.33	
	Testes	0.38±0.03	0.46±0.19	0.52±0.06	0.79±0.07	1.11±0.11	1.67±0.13	1.48±0.26	1.24±0.35	
	Carcass	47.90±2.43	50.14±3.07	54.39±3.09	59.95±1.33	61.77±1.75	57.51±2.99	46.33±3.44	34.66±1.95	

\* Mean±S.D.



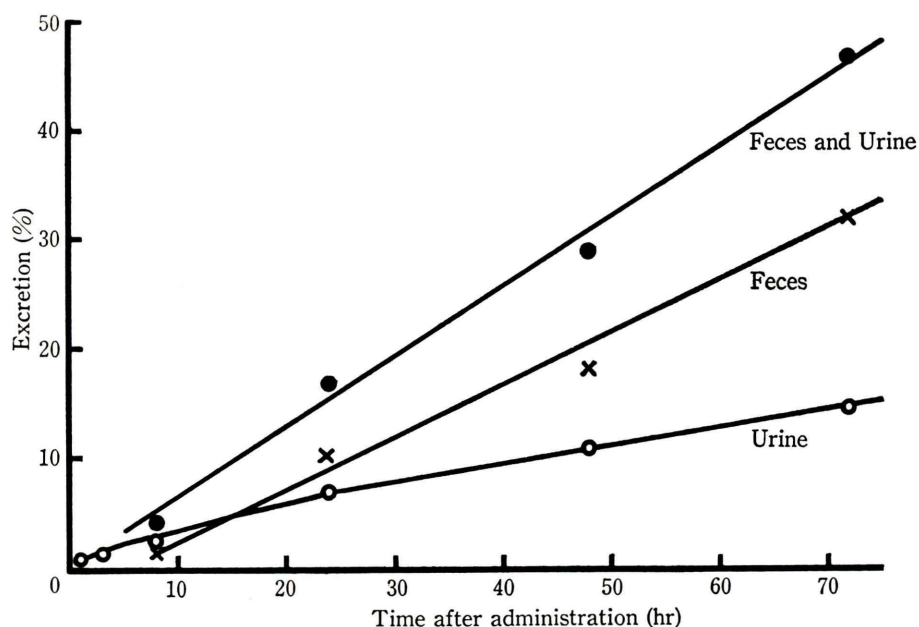


Fig. 4 Cumulative Excretion in Urine and Feces (Rats)

**Table 3** Clearance of Tl-201 from Organs in Man  
(Values expressed as percent, using peak uptake at 1 min after injection as 100%)

Organ	Patient No.	Time after injection (min)								
		0.5	1	2	5	10	15	20	25	30
Heart	1	111.0		98.7	93					
	2	116.3		96.6	93.6	88.4		79.1		79.1
	3	113.1	100	94.7	93.4	93.4		93.0		92.0
	4	128.6		91.7	88.5	88.3		84.7		84.7
	5	114.9		96.6	97.7	97.7		95.4		95.4
	Mean	116.8		95.7	93.3	92.0		88.1		87.8
	±S.D.	±6.2		±2.3	±3.3	±3.9		±6.5		±6.3
Lungs	1	152.2		79.6	78.3					
	2	130.8		95.1	85.7	76.2		71.3		66.4
	3	115.3	100	84.4	83.7	76.9		65.3		61.6
	4	127.9		71.8	61.3	56.4		51.2		50.2
	5	137.9		86.3	75.9	65.3		56.8		56.2
	Mean	132.8		83.4	80.2	76.9		61.2		58.6
	±S.D.	±12.1		±7.7	±8.8	±10.1		±7.7		±6.1
Kidney	1				102.6	103.9	103.5	104.1	102.2	105.4
	2				125.6	116.7	113.8	109.5	104.1	94.6
	3		100		137.1	130.8	129.8	128.1	124.5	119.8
	4				136.9	142.0	140.1	137.6		
	5				104.7	107.6	103.8	101.9	98.1	91.5
	Mean				121.6	120.2	118.2	116.2	107.2	102.8
	±S.D.				±14.8	±14.3	±14.5	±14.1	±10.2	±11.1

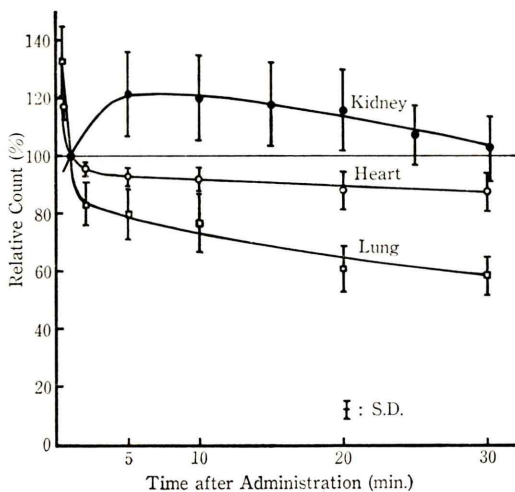


Fig. 5 Organ Clearance at Various Times after Intravenous Injection

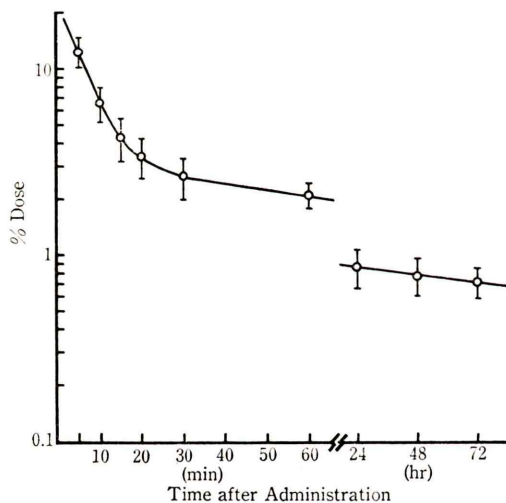


Fig. 6 Blood Clearance in Man

積値では糞中排泄が、尿中における値を越え、主な排泄経路となることが示された(72時間後で、糞中へ約32%, 尿中へ約15%)。

#### 1.2 ヒトにおける吸収、分布および排泄

体外計測法により得られた放射能計測値について、それぞれ投与後1分における値を100とした時の相対値で示してTable 3にまとめ、Fig. 5に図示した。投与後30分までの初期における値であるが、腎臓においては、5分後まで増加する傾向

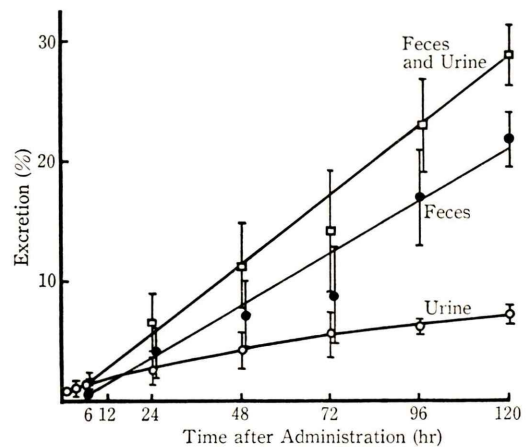


Fig. 7 Cumulation Excretion of TI-201 in Man

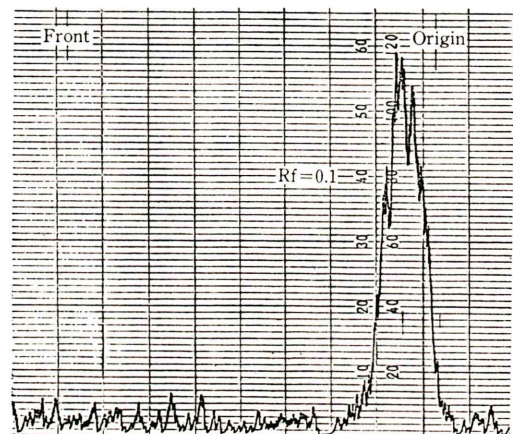
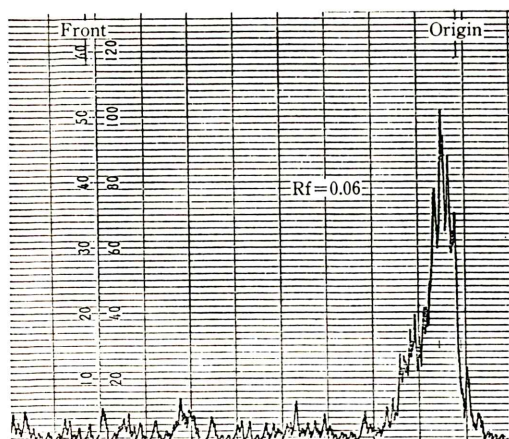


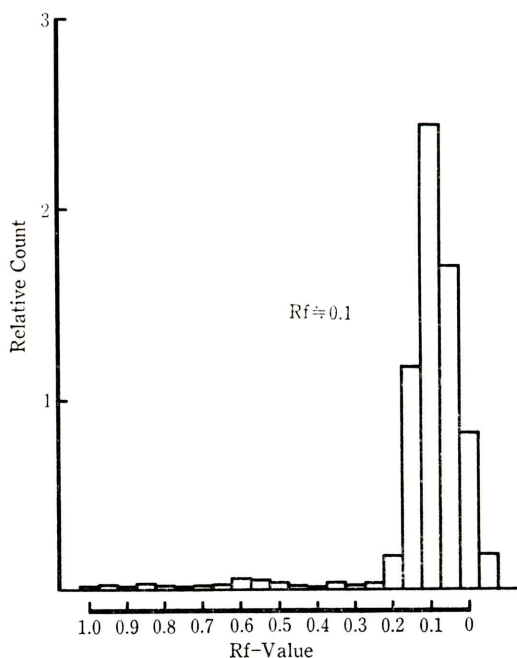
Fig. 8 Radio Paper Chromatogram of Rat Urine  
Paper: TOYO No. 51  
Solvent: n-Butanol saturated with 1N HCl  
Scan. Speed; 12.5 mm/min.  
Time Const.; 3 sec  
Slit Width; 1 mm

をとり、10分以後はゆるやかに減少する傾向を示した。心臓および肺においては、投与直後に早い減少を示し、2~5分以後はゆるやかな減少に移行するが、肺における減少の早さは常に心臓における減少速度を上回った。

Fig. 6に血中クリアランスの様相を、初期クリアランスと24時間以後の長期にわたるクリアランスの2相に分けて示した。接線の勾配から読みとった初期クリアランス半減期は約5分、24時間以



**Fig. 9** Radio Paper Chromatogram of Water Extract of Rat Feces  
 Paper: TOYO No. 51  
 Solvent: n-Butanol saturated with 1N HCl  
 Scan. Speed; 12.5 mm/min.  
 Time Const.; 3 sec  
 Slit Width; 1 mm



**Fig. 10** Histogram of Radioactivity on Paper Chromatogram of a Patient's Urine

降における半減期は96時間（4日）と推定された。

尿および糞便への蓄積排泄量を投与量に対するパーセントで示した（Fig. 7）。

主排泄経路は糞便中排泄であり、120時間蓄積排泄値（糞で21.6%，尿中へ7.2%）では糞便における値は尿の値の約3倍に達した。また120時間迄の総排泄量は約29%であった。

### 1.3 排泄物中代謝物の検索

ラット尿およびラット糞の水溶性物のペーパークロマトグラム（スキャナーによる走査結果）をそれぞれFig. 8およびFig. 9に示した。両者とも、主ピーク（尿で $R_f=0.1$ ，糞で $R_f=0.06$ ）以外に夾雑ピークをほとんど認めないクロマトグラムを与えた。

患者の尿のペーパークロマトグラムでは、放射能濃度が低く、スキャニング法による測定は困難であったので、展開距離の両側を含めて22等分して各々の切片の放射能をシンチレーションカウンターで測定、この結果をFig. 10に示した。 $R_f=0.6$  近辺にごく微量の放射性成分の存在を認めるが、 $R_f=0.1$  を最高値とするほぼ単一ピークと言ってよいヒストグラムが得られた。

### 2. 臨床検討結果

正常の心筋像（Fig. 11）は、心筋の層と血流量の関係より、シンチグラム像に左心および心室中隔が主として影像され、馬蹄形として示される<sup>11)</sup>。シンチグラム像による判定はTable 4に示すが、すべての例で明らかな心筋像を得る事ができた。

虚血性心疾患群（IHD）においては、すべてのシンチグラムで分布低下またはdefectの判定がなされた。defectと診断された7例の心筋梗塞（MI）部位と、心電図で推定される部位とは、後壁梗塞の一部を除いてよく一致した。Fig. 12はMI（症例6）のシンチグラムである。壁部（矢印）に明らかな欠損陰影が認められ、心電図（Fig. 12）による推定部位と一致した。しかしMIでないIHDのシンチグラムと心電図による部位の推定に不一致が認められた。

非虚血性心疾患群中に分布低下と判定された2例（症例15および20）のうち1例（症例15）は



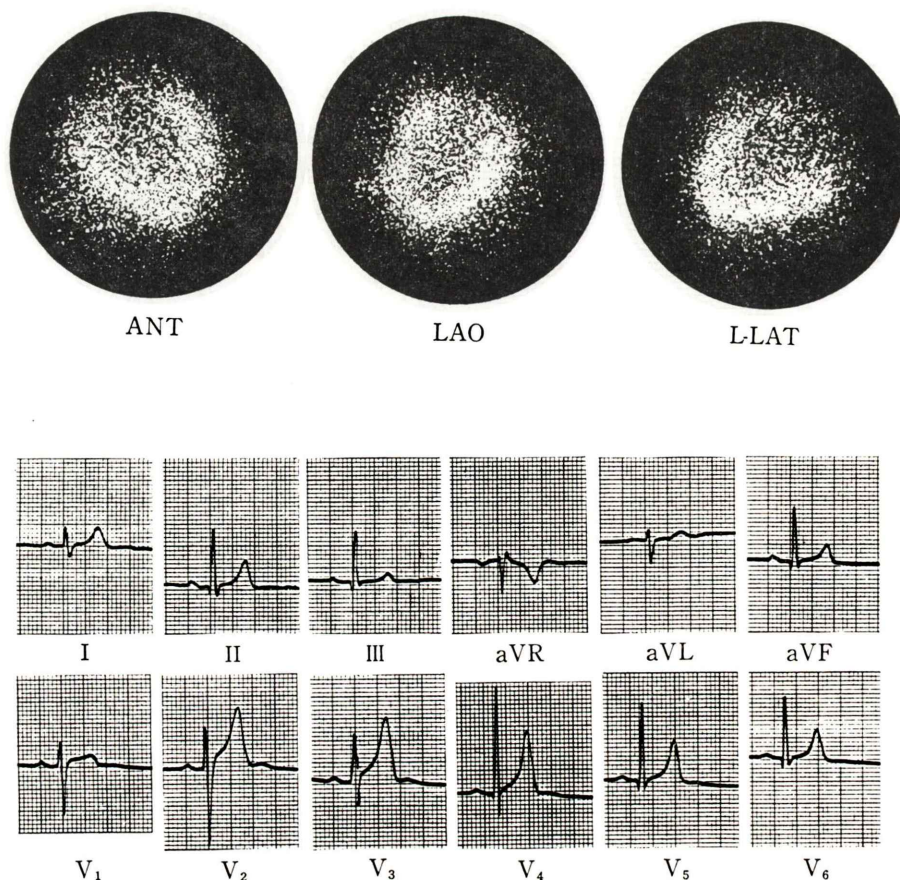


Fig. 11 Myocardial Scintigram and ECG in a Normal Case

Primary Myocardial Disease の疑いのあった例である。

心房中隔欠損症例（症例22）については、正常心では描出されない右心室壁が大きく拡大して描出され、右心室の Dilation が観察された。

また本剤投与による副作用は認めなかった。

### III. 考 察

#### 1. 体内挙動および代謝について

ラットの体内カイネティックスのデータから見て、診断対象臓器である心臓への塩化タリウム- $^{201}\text{Tl}$  の分布は、他の臓器に比べて高いとは言えない (Fig. 2) が、放射能濃度 (% Dose/g Organ) で比較してみると、たとえば10分後において、心臓 11.0, 腎臓 9.4, 肺 3.3, 肝臓 1.3 と計算され、心

臓において最も高い値を与える。実験方法（大静脈より十分に採血）から判断して、心臓での放射能濃度は心筋における値と考えてよいであろう。カーカス中の放射能は投与後10分で40~50%であり、以後8時間（約60%）まで漸増したのち減少する傾向を示した。このカーカスに分布した放射能について、筋肉中における濃度を測定した結果は、先に筆者らが報告<sup>10)</sup>したように約0.4%/g（1時間後）であった。試みにラット体重を150gとして、その筋肉重量比を45.4%<sup>12)</sup>とにおいて、筋肉中の全放射能を評価すると約27% Dose となる。一方 Table 3 に示すようにこの時点（1時間点）におけるカーカス中放射能は50%前後であり両者の間に約23%の差が認められるが、別途報告を予定しているマウスについてのオートラジオグラフィー

Table 4

Case number	Sex	Age	Clinical diagnosis	ECG	Scintigram
1	M	70	MI (3M), IHD	Ant MI	Ant defect
2	M	65	MI (3M), IHD	Lat MI	Ant-lat defect
3	M	33	MI (old), IHD	Post-lat MI	Lat defect
4	M	51	MI (old), IHD	Post-lat MI	Inf-lat defect
5	M	47	MI (2W), IHD	Lat MI	Lat defect
6	M	52	MI (6W), IHD	Ant-sept MI	Ant-sept defect
7	M	71	MI (2W), IHD	Ant-lat MI	Ant-lat defect
8	M	57	IHD	ST ↓ V <sub>5-6</sub> , master (+)	Lat distribution ↓
9	M	38	IHD, AR	Q V <sub>1-3</sub> , ST ↓ II, IIIa V <sub>F</sub> LVH	Post-lat defect
10	M	65	IHD	ST ↓ V <sub>5-6</sub>	Inf distribution ↓
11	M	56	IHD	ST ↓ T ↓ V <sub>5-6</sub>	Lat distribution ↓
12	M	63	IHD	ST ↓ T ↓ V <sub>4-6</sub>	Apex-lat distribution ↓
13	F	65	PAF (Behcet's)	Normal	Normal
14	F	48	MR	ST ↓ V <sub>5-6</sub>	Normal
15	M	60	MR	ST ↓ II, a V <sub>F</sub> , V <sub>5-6</sub>	Inf-lat distribution ↓
16	F	22	MR	ST ↓ T ↓ II, a V <sub>F</sub> , V <sub>4-6</sub>	Normal
17	M	24	MR	AF, LVH	Normal
18	F	35	MS	Normal	Normal
19	F	56	AR	Normal	Normal
20	F	54	AS	ST ↓ T ↓ II, V <sub>5-6</sub>	Lat distribution ↓
21	F	32	AS	LVH	Normal
22	M	17	ASD	incomp. RBBB	Right ventricular dilatation
23	F	61	SCS	Normal	Normal
24	M	29	HYT	LVH	Normal
25	F	76	HYT	Normal	Normal
26	F	48	HYT	ST ↓ T ↓ I, II, V <sub>5-6</sub>	Normal
27	M	57	HYT	Normal	Normal
28	F	31	HYT	Normal	Normal
29	F	32	Basedow	Normal	Normal
30	M	18	Innocent murmur	Normal	Normal

MI: Myocardial infarction. IHD: Ischemic Heart Disease. AR: Aortic Regurgitation. PAF: Paroxysmal Atrial Fibrillation. MR: Mitral Regurgitation. MS: Mitral Stenosis. AS: Aortic Stenosis. ASD: Atrial Septal Defect. SCS: Systolic Click Syndrome. HYT: Hypertention. LVH: Left Ventricular Hypertrophy

の予備実験結果から判断して、残部放射能は、唾液腺、胸腺、ブラウン脂肪などを中心に分布しているものと考えられる。いずれにしても、心筋イメージの鮮明度に直接影響すると考えられる放射能濃度では（特に投与後短時間において）心筋が最も高い値を与え、良質のイメージの描出が示唆される。心筋シンチグラフィーにおいてバックグラウンドとなる肺の放射能濃度は心筋の約1/3以下であり、この面からもコントラストの高い良質の画像が期待される。臨床例における体外計測の結果、5分以後は放射能相対値にあまり変

化は見られず、分枝ら<sup>8)</sup>の観察結果と一致した。しかし、さらに長時間の測定を続行した結果から判断すると、わずかではあるが減少の傾向を認めた。また、肺部における減少勾配は常に心臓部におけるそれを上まわった。ラットにおける心臓（心筋）中放射能濃度を血中濃度と対比させてFig. 3に示したが、両者の経時変化はほぼ同一のパターンで推移した。しかしながら、心筋における放射能濃度は常に血中濃度のほぼ50倍以上の値を保ち、特に初期においてはその差はさらに大きく、心筋イメージングにおいて心プールの放射能



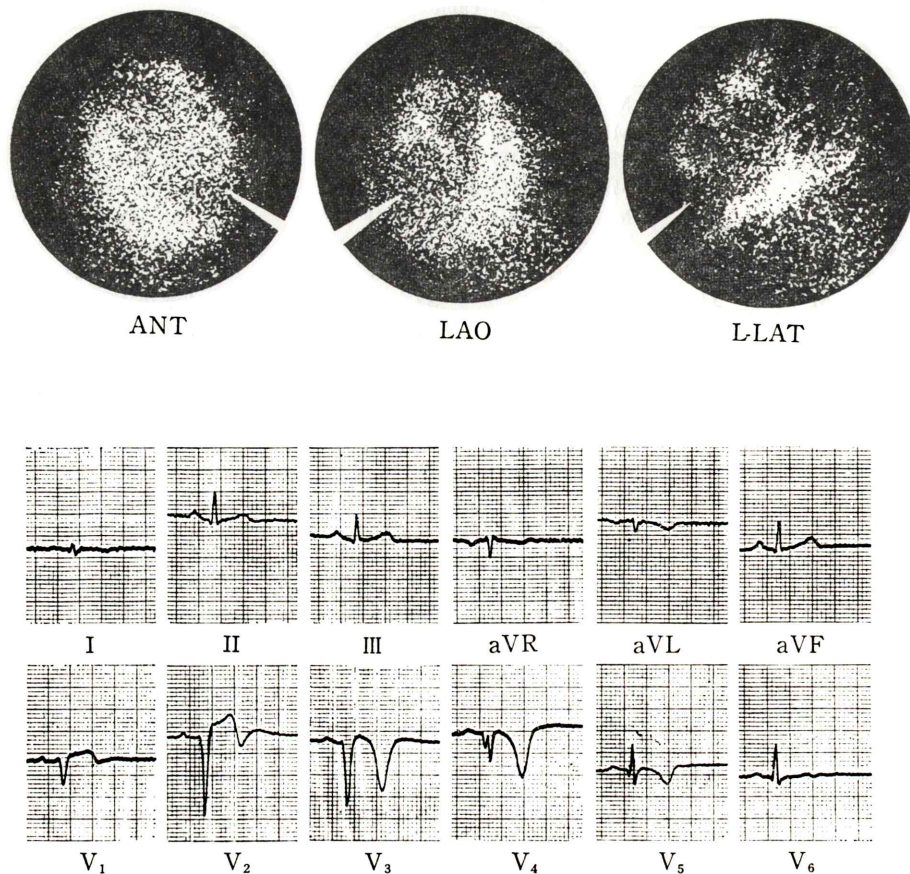


Fig. 12 Myocardial Scintigram and ECG: Anterior-Septal Myocardial Infarction (case No. 6): The Defect Indicated by Arrow

による妨害（鮮明度の低下）が少ないものと考えられる。

血中クリアランスの初期半減期は、実験値の勾配よりラットで約1時間、ヒトで約5分と実験結果の部に記したが、これは投与後第1回採血までの時間に左右される数値であり、投与直後のごく初期における血中クリアランスの半減期はさらに短いものと考えられる。今仮に、投与直後において投与された塩化タリウム- $^{201}\text{Tl}$ 注射液が血中に均一に拡散するものとして考え（投与直後において100% Dose）、この値と最初の実測値を結ぶ線の勾配より半減期を求めると1.6分となる。同様にラットの平均体重を160gとして、血液量を体重の6.5%と置き上記と同様に考察すると、投

与直後の血中濃度は9.6%/mlとなり、これより、ごく初期の血中クリアランス半減期は1.5分と推定される。すなわち投与直後のごく初期においては、ヒト、ラットとも1~2分の半減期で $^{201}\text{Tl}$ が血中から消失するものと考えてよいであろう。

排泄の主な経路は、ヒト、ラットとも糞便中排泄によるものと考えられる (Fig. 4 および Fig. 7). しかしながら、その排泄の総量にはかなりの差があり、72時間値で比較するとヒトでは約14%しか排泄されないのに対して、ラットでは約47%が排泄されるに至る。内部被曝線量の計算にあたって考慮しなければならない条件の一つであろう。なお Gehring らがラットについて、投与後12時間までの臓器内濃度経時変化を報告<sup>1)</sup>しているが、本



Table 5 Initial Distributions, Half Lives and Cumulated Activities for Organs

Organ	Initial Distribution (% Dose)	Biological Half life (hr)	Effective Half life (hr)	Cumulated Activity (μCi-hr)
Heart	3.2	31.0	21.8	1,010
Liver	9.9	50.0	29.8	4,250
Spleen	1.4	27.5	20.0	400
Kidneys	14.6	4.8	4.5	948
Lungs	3.5	28.0	20.3	1,030
GI	23.1	50.0	29.8	—
(Stom)	—	—	—	1,430
(SI)	—	—	—	6,020
(ULI)	—	—	—	1,480
(LLI)	—	—	—	980
Gonad (Ovaries)	0.2	26.0	19.2	55
Whole body	100.0	115.0	44.8	64,500

実験で得られた対応する時間における経時変化の様相は、傾向的にはよい一致を示している。

ラットおよびヒトの尿のペーパークロマトグラム (Fig. 8 および Fig. 10) およびラットの糞の水溶性成分のペーパークロマトグラム (Fig. 9) を、塩化タリウム-<sup>201</sup>Tl 注射液のそれと比較すると、排泄物中の放射性成分は 1 価のタリウムの化学形を保っていると判断される。タリウムは 3 価の原子価状態を取り得るが、この場合は同じクロマト系において、Rf 値約 0.7 に放射能ピークがあらわれることはすでに報告したところである<sup>10)</sup>。このことから考えて生体内に投与された塩化タリウム-<sup>201</sup>Tl は、その代謝過程において酸化などの代謝変化を受けることなく原形のまま、尿および糞中に排泄されるものと考えられる。またその Rf 値、ピークの形状から考えて、なんらかの体内成分と結合した状態での排泄でないことが示唆された。

## 2. 内部被曝線量の計算

ラットにおける体内分布および排泄データを基礎として、これに臨床例からの諸データを勘案、できるだけヒトにおける実際の分布および排泄に近似した生物学的データを設定、これによって MIRD 法による内部被曝線量を計算した。

計算にあたって採用した生物学的諸条件および計算基礎は次のとおりである。

1) 投与直後における初期分布値はラットにお

ける値をそのまま採用した。

2) 各臓器中の放射能の生物学的半減期は次のように設定した。すなわち、ラットにおける 72 時間後の分布値を、同時時点のラットおよびヒトでの全体内残存率の比で補正し、これをヒトの 72 時間後分布値とした。この値と初期分布値を結ぶ直線の勾配より、ヒトにおける生物学的半減期を求めた。

3) 腎中半減期はラットにより、腎中放射能の経時変化が 1 相性の指数関係で近似し得たので、臨床例の放射能減少曲線の勾配より求めた。

4) ラットにおける睾丸中放射能分布の経時変化は、Gehring らが山羊について得た値<sup>1)</sup>と大きな差があり、ヒトにそのまま適用するには疑問があるので、生殖腺については卵巢についてのみ計算を行なった。

5) 消化管については、放射能分布値を重量比<sup>14)</sup>で胃、小腸、大腸上部、下部に分け、それぞれ独立した線源臓器として取扱った。

6) MIRD パンフレット<sup>13)</sup>に心筋に対する吸収率に関する数値が与えられていないので、他の筋肉と同じ吸収率値をとるものとして取扱った。また線源臓器として考える場合は相反理論を適用した。

7) <sup>201</sup>Tl の物理的半減期としては、MIRD パンフレット<sup>13)</sup>に記載の値 (73.5 時間) を採用した。

8) 臓器重量、累積放射能の計算は、MIRD パ

Table 6 Absorbed Dose (Rads/mCi)

Organ	Our calculation	Bradley-Moore <sup>6)</sup>	Feller <sup>13)</sup>
Heart	0.64	0.32	0.24
Liver	0.47	0.43 <sup>14)</sup>	0.15
Spleen	0.45	—	—
Kidney	0.40	0.52	0.39
Lung	0.24	—	0.12
Gonad	0.71	0.25	0.30
	(Ovaries)	(Testes)	(Testes)
Whole body	0.17	0.07	0.24

ンフレット記載の値および方法によった<sup>14)</sup>。

9) 投与直後に初期分布値に達し、かつ、各臓器中放射能分布はすべて均一であるとした。

以上の設定条件により計算した実効半減期などの諸数値を Table 5 に、また内部被曝線量計算結果を Table 6 にまとめ、既報告値<sup>7),15),16)</sup>と比較して示した。われわれの計算結果において（特に心臓、肺、生殖腺などが）比較的高い被曝線量値を示したのは、生物学的半減期に関する条件設定において、ラットとヒトにおける排泄率の差に由来する体内残存率の補正をほどこしたためと考えられる。この補正によりヒトにおける <sup>201</sup>Tl の体内カイネティックスに、より近い条件設定をし得たものとする。臨床的に更に詳しいヒト体内カイネティックスデータを得て、被曝線量計算値をより精度の高いものにしていく予定である。

### 3. 臨床検討について

先に体内カイネティックスに関する考察で言及したところであるが、臨床例の体外計測において、心筋イメージ上バックグラウンドとなる肺部の放射能減少勾配が常に心臓部の勾配を上まわったことから（心筋放射能絶対量の低下にともなう問題はあがあるが）投与後かなり長時間にわたってコントラストの良いイメージが得られることが示唆された。また肺と同様に、心筋イメージ上バックグラウンドとなる血中放射能濃度 (Fig. 6) について、5分値と20分値を比較すると、この間に約20%に低下しているのに対し、心臓部の体外計測値にはほとんど変化がみられない (Fig. 5)。これらのことから投与後かなり長時間にわたって、コントラストの高い描出が期待されるが、実際投与後20分

から2時間においてその鮮明度に特に差異を認めなかった。

心筋梗塞症例において、シンチグラムにおける梗塞部位と心電図によって診断された梗塞部位は、後壁梗塞の1例を除いて一致し、この方法により患者に侵襲を加えることもなく視覚的に梗塞部位をほぼ的確に確認しうるものと判断される。

ガンマカメラの分解能、コリメーターなど装置の改善、画像処理装置、心収縮によるゲートイメージング画像処理法<sup>11)</sup>の導入などによって、また心電図診断との対比症例の増大に従って、よりの確な判断が可能になると考えられる。さらには非侵襲的な心筋血流量の測定、末梢筋の血流量、カリウム同族体としての <sup>201</sup>Tl の定量的カイネティックスなど、カリウム代謝の推定にも今後寄与していく可能性が大きいと考える。

## IV. 総括および結論

最近、心筋イメージング剤として注目を集めている塩化タリウム-<sup>201</sup>Tl 注射液について、ラットおよびヒトにおける体内カイネティックスの基礎的な検討を行ない、その結果から内部被曝線量を計算した。またラットおよびヒトの排泄物中の代謝物に関する検索もあわせて実施した。さらに30症例について、塩化タリウム-<sup>201</sup>Tl 注射液を投与、心筋シンチグラフィーを実施、心電図所見と比較し診断上の有用性を評価した。

1) ラットにおいて最も高い臓器内分布を示したのは消化管で、以下腎臓、肝臓、心臓の順であったが、%/g 値では、心臓が最も高い値を示した。血中クリアランス曲線と心臓中の放射能曲線は相似であったが、心臓中濃度は常に血中濃度を大きく上まわった。主排泄経路は糞中排泄であり、72時間までの累積排泄率は尿で約15%、糞で約32%であった。

2) ヒトにおける体外計測（右肺野、心臓部および両腎部）から、肺中放射能の減衰曲線の勾配は心臓部のそれを常に上まわり、投与後かなり長期にわたる描出の可能性が示唆された。血中クリアランスの半減期は初期において約5分、後期で

約4日と評価されたが、投与時から第1回採血時までの時間を考慮した場合、ごく初期における半減期は1~2分と推定された。主な排泄経路はラットと同様、糞便中排泄であったが、72時間で尿糞あわせて約14%と、ラットに比して少なかった。

3) ラットおよびヒトの尿およびラットの糞の水可溶性成分について、ペーパークロマトグラフィ法による代謝物検索をおこなった結果、 $^{201}\text{Tl}$ は生体内において、酸化などの代謝変化を受けることなく、原化学形のまま排泄されるとの結論に達した。

4) ラットおよびヒトの体内カイネティクスより、生物学的計算基礎を設定、MIRD法による被曝線量計算をおこなった。既報告の値に比してやや高い線量値が得られたが、生物学的半減期の設定の仕方によるものと考えられる。

5) 臨床例においては全例について鮮明なシンチグラムが得られ、診断上有用であった。心筋梗塞例においては、心電図所見とほぼ一致した梗塞部位診断結果が得られた。

## 文 献

- Gehling PJ and Hammond PB: The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharm Exp Therap* **155**: 187-201, 1968.
- Brittes JS, Blank M: Thallium activation of ( $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ) activated ATPase of rabbit kidney. *Biochem Biophys Acta* **159**: 160-166, 1968
- Mullins LJ and Moore RD: The movement of Thallium ions in muscle, *J Gen Physiol* **43**: 759-773, 1960
- 日本化学会編：化学便覧基礎編，改訂2版，丸善（株），東京，1975，P 1407
- Kawana M, Krizel H, Porter J et al:  $^{199}\text{Tl}$  as a Potassium analog in scanning. *J Nucl Med* **11**: 333, 1970
- Lebowitz E, Greene MW, Bradly-Moore PR et al: Thallium-201 for medical use. *J Nucl Med* **16**: 151-155, 1975
- Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW et al: Thallium-201 for medical use 11: Biologic Behavior. *J Nucl Med* **16**: 156-160, 1975
- 分校久志，利波紀久，久田欣一：大視野ガンマカメラによる  $^{201}\text{Tl}$  心筋スキャンにおける撮像条件と早期臓器集積の検討 *Radioisotopes* **25**: 797-799, 1976
- 石井靖，神原啓文，米倉義晴他： $^{201}\text{Tl}$ による心筋シンチグラフィ及び心血流量測定について，核医学 **13**: 787-797, 1976
- 上田信夫，中本俊輔，松島裕明他： $^{201}\text{Tl}$ の製造に関する検討。第16回核医学会総会で発表，核医学 **13**: 653, 1976
- Strauss HW: Cardiovascular Nuclear Medicine: A New Look at An Old Problem. *Radiology* **121**: 257-268, 1976
- 小山良修：動物実験手技，協同医書出版社，東京，1972，P 308
- Snyder WS, Ford MR, Warnere GG, et al: "S" Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides And Organs. MIRD Pamphlet No. 11: Society of Nuclear Medicine, New York, 1976, p 250-251
- Snyder WS, Ford MR, Warner GG et al: Estimates of Absorbed Fractions for Monoenergetic Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of A Heterogeneous Phantom. MIRD Pamphlet No. 5: *J Nucl Med* **10**: Suppl. No. 3, 1969
- Feller PA, Sodd VJ: Dosimetry of Four Heart-Imaging Radionuclides. *J Nucl Med* **16**: 1070-1075, 1975
- Watson EE, Coffey JL: Radiation Dose to the Liver from  $^{201}\text{Tl}$ . *J Nucl Med* **16**: 1089 and Lebowitz E, Atkins HL: The Author's Reply. *ibid.* 1090, 1975



## Summary

### Thallous Chloride-<sup>201</sup>Tl—Fundamental Studies on its Biological Behavior and Clinical Evaluation

Masatsugu SUZUKI\*, Masahiro MORIKAWA\*  
 Kazuo TOMITA\*\*, Akira YOSHIDA\*\*, Masayuki SUWO\*\*  
 Hiroaki MATSUSHIMA\*\*\*, Makoto KATO\*\*\*, Nobuo UEDA\*\*\*  
 Hideo YAMADA\*\*\*\* and Masaaki HAZUE\*\*\*

*\*Department of Clinical Pathology (Radioisotope Laboratory)*

*Kenritsu Amagasaki Hospital, Amagasaki*

*\*\*Department of Internal Medicine, Kenritsu Amagasaki Hospital, Amagasaki*

*\*\*\*Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Takarazuka*

Biological behavior of Tl-201 in rat and man was studied for evaluation of its myocardial imaging properties, and the MIRD method was used to calculate dose. Metabolites in urine of rats and patient and water soluble component of rat feces were chromatographically examined. Scintiphographic images obtained from 30 patients were evaluated from the diagnostic point of view in comparison with the diagnosis obtained from ECG.

Results and conclusions were:

- 1) In rat, organ uptakes were observed in gut, kidney and liver, with the highest radioactivity concentration being observed in the heart (myocardium). Blood clearance and clearance from the heart changed with time showing a similar pattern to each other, the concentration in the heart, however, was always higher than that of the blood. Within 72 hrs, 15% and 32% of administered dose were excreted in urine and feces, respectively.
- 2) From the clinical data, a slower activity clear-

ance was observed in the heart when compared to the right lung region. Half-life for blood clearance at the initial stage was calculated to be 1 to 2 min. A possibility of clear myocardial imaging for a considerably long time after injection was suggested from the results obtained by body surface counting and blood clearance. Fecal excretion was predominant and in 72 hrs, 14% of administered dose were excreted.

- 3) Chromatographic examinations on excretions of rat and patient revealed that Tl-201 administered was excreted without any metabolic changes, such as oxidation to thallic ion.

- 4) Estimated exposure doses were different from that of reported values. This may be due to using longer biological half-life values based on the excretion data obtained from patients in our calculations.

- 5) All the myocardial images were clear and useful for myocardial disease and the diagnostic results agreed well with those obtained from ECG.