

《寄稿》

¹³¹I 大量投与時の過剰被曝回避についての考察： 特に排尿頻度の意義について

小山田日吉丸* 内田 熊** 小泉 満** 久保 敦司***
橋本 順***

要旨 転移性甲状腺癌の¹³¹I治療では1回に3.7 GBq(100 mCi)あるいはそれ以上が投与され、複数回繰り返し行われるのが一般的である。したがって不必要的被曝は可能な限り低く抑える努力が要求される。

投与された¹³¹Iの主たる排泄経路は尿路系であり、一時的にせよ高濃度の¹³¹I含有尿が膀胱に貯留する。そこでまず最初にわれわれは、¹³¹I大量投与後の血中の残留放射能の推移についてひとつのモデルを考え、ふたつの排尿様式(様式A:2時間ごと排尿6回につづいて6時間ごと排尿2回と、様式B:6時間ごと排尿4回)での膀胱内貯留尿からの膀胱壁、子宮、卵巣、精巣、および全身の被曝線量の違いを検討した。

結果は、様式Bの場合はいずれの臓器でもまた全身でも、様式Aのほぼ倍の線量が膀胱内の尿からかかることが判明した。本研究は、従来の排尿の必要性についての漠然とした概念に数値的な裏付けを与えるものである。

(核医学 35: 239-244, 1998)

I. はじめに

転移性甲状腺癌に対する¹³¹Iの大量投与療法は、臨床の場においては大変重要な治療法¹⁻⁵⁾であるが、残念ながらわが国には諸外国にくらべて厳しい法的規制があるため、現在でも限られた施設でしか実施されていない。したがって、核医学関係者の間でさえも、この治療法に關係した問題点については一部の人たちしか関心をもっていないのも事実である。

その問題点はふたつに分けることができよう。すなわち、ひとつは法的な規制面からくる問題であり、もうひとつは実際に¹³¹I治療を実施した場合に生じる汚染や、患者や術者の被曝などなど、医療行為に直結して発生する問題である。ところで、この治療法は1回の大量投与で目的を達することはむしろ稀であり、同一患者に複数回投与する場合がほとんどである^{1,2)}ため、病巣が¹³¹Iを取り込んだことから生じる被曝はやむを得ないとしても、体内のそれ以外の部位に存在する¹³¹Iからの被曝はできるだけ低く抑えるべきである。その意味において、大量投与後の味覚刺激による唾液の排出や尿の排泄に留意することは大変大切なことである。

そのような背景のもと、体内残留量の推移に関してあるモデルを考え、それについて異なるふたつの排尿様式を仮定し、膀胱内に貯留した尿から

* 日本赤十字社 東京都東赤十字血液センター
** 癌研究会附属病院アイソトープ部

*** 慶應義塾大学医学部放射線科学教室
受付：10年1月21日

最終稿受付：10年3月9日
別刷請求先：東京都杉並区久我山4-13-17

(☎ 168-0082)
小山田 日吉丸

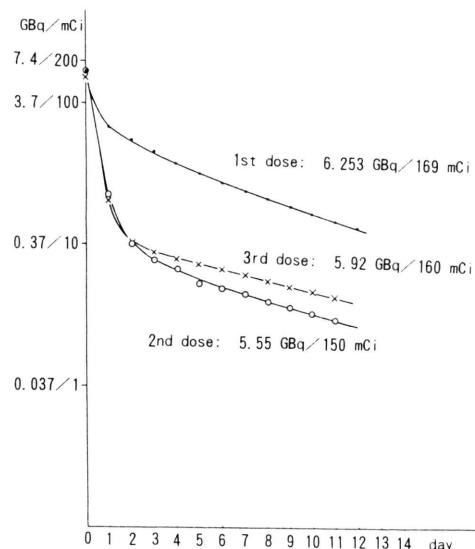


Fig. 1 Whole body retention curves after therapeutic doses of ^{131}I , 3 times, in a case of metastatic thyroid cancer, estimated from daily urinay excretions.

の膀胱自体、近接臓器、それに全身への被曝線量が、それらふたつの様式の間でどの程度異なるかについての検討を行ったので報告する。

II. 体内残留量の推移について

われわれは、 ^{131}I 大量投与後は患者の全入院期間を通じ 24 時間全尿を蓄えてサンプル尿を採取し、後日それについての放射能を測定し、尿を介しての経日の ^{131}I 排泄量を算出している。その計算にあたっては、当然のことながら減衰の factor が考慮された。体内残留量については、 ^{131}I の体内からの排泄はすべて尿を介して行われるものと仮定した上で、投与量から日々の排泄量を差し引くことによって求められた。

Fig. 1 は同一症例に大量投与を 3 回行った場合の体内残留量の推移である。第 1 回目は体内の病巣量が多かったこともあって、第 2 回目や第 3 回目の場合よりもカーブが当然のことながら緩やかである。

しかし、臨床の現場では、第 1 回目のような推移を示す症例もないわけではないものの、病巣の

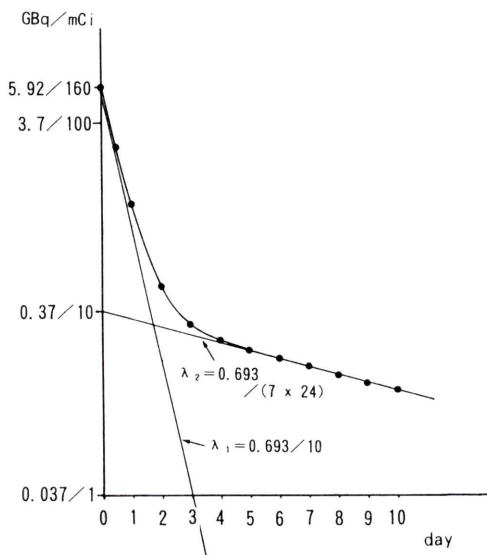


Fig. 2 A whole body retention curve after the administration of therapeutic dose, 5.92 GBq (160 mCi), which was drawn on a fictitious case. Half times of the fast and slow components are 10 hours and 7 days, respectively. See the text.

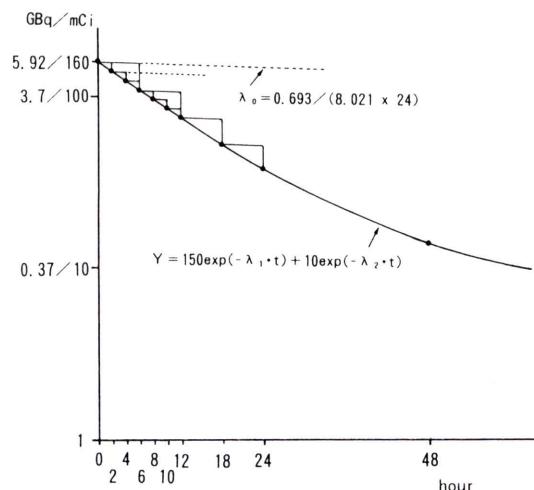


Fig. 3 Relationship between urination modes (A and B) and radioactivity in the urine to be evacuated upon each urination. See the text.

量の関係で第 2 回目や第 3 回目のような推移を示す症例に遭遇することも稀ではない。そこで、今回は Fig. 2 に示すような症例を仮定し、この症例

について、ふたつの異なる排尿様式のもとで、膀胱内に貯留している尿から膀胱壁、子宮、卵巣、精巣、それに全身への被曝線量を検討した。因に、Fig. 2 に仮定した体内残留量の推移は、投与量を 5.92 GBq (160 mCi) として以下のとおり式で表される。

$$Y = 150 \exp(-\lambda_1 \cdot t) + 10 \exp(-\lambda_2 \cdot t)$$

III. 排尿様式と膀胱内貯留尿の関係

排尿様式は上記 Fig. 2 の症例について、1 日あたり 2 時間ごと 6 回にひきつづいて 6 時間ごと 2 回の排尿（様式 A）と、はじめから 6 時間ごと 4 回の排尿（様式 B）の場合を仮定してみた。

しかし、Fig. 2 に見る体内残留量のカーブはさきに述べたごとく、24 時間の全尿中の放射能を引き算して該当日のところにプロットすることによって得られたものであるため、尿が膀胱内を素通りしている状態における体内残留量の推移と解釈すべきである。

したがって、膀胱内の累積放射能は、それぞれの時点における体内残留放射能についての ¹³¹I の物理的減衰を考慮した該当時間分の積分値から、体内残留量のカーブについての同じ時間分の積分値を引き算したものとなり (Fig. 3), mCi·h で表される。

実際の計算は以下のとくになる。

2 時間ごとに排尿した場合の膀胱内の累積放射能 (U mCi·h)

$$\begin{aligned} 0 \sim 2 \text{ 時間 } U_{0 \sim 2} &= 160 \int_0^2 \exp(-\lambda_0 \cdot t) dt \\ &\quad - \{ 150 \int_0^2 \exp(-\lambda_1 \cdot t) dt \\ &\quad + 10 \int_0^2 \exp(-\lambda_2 \cdot t) dt \} \\ 2 \sim 4 \text{ 時間 } U_{2 \sim 4} &= \{ 150 \exp(-\lambda_1 \cdot 2) \\ &\quad + 10 \exp(-\lambda_2 \cdot 2) \} \int_0^2 \exp(-\lambda_0 \cdot t) dt \\ &\quad - \{ 150 \int_2^4 \exp(-\lambda_1 \cdot t) dt \\ &\quad + 10 \int_2^4 \exp(-\lambda_2 \cdot t) dt \} \\ &\vdots \end{aligned}$$

6 時間ごとに排尿した場合の膀胱内の累積放射能 (U mCi·h)

$$\begin{aligned} 0 \sim 6 \text{ 時間 } U_{0 \sim 6} &= 160 \int_0^6 \exp(-\lambda_0 \cdot t) dt \\ &\quad - \{ 150 \int_0^6 \exp(-\lambda_1 \cdot t) dt \\ &\quad + 10 \int_0^6 \exp(-\lambda_2 \cdot t) dt \} \\ 6 \sim 12 \text{ 時間 } U_{6 \sim 12} &= \{ 150 \exp(-\lambda_1 \cdot 6) \\ &\quad + 10 \exp(-\lambda_2 \cdot 6) \} \int_0^6 \exp(-\lambda_0 \cdot t) dt \\ &\quad - \{ 150 \int_6^{12} \exp(-\lambda_1 \cdot t) dt \\ &\quad + 10 \int_6^{12} \exp(-\lambda_2 \cdot t) dt \} \\ &\vdots \end{aligned}$$

IV. 結 果

1) 排尿様式の違いと膀胱内累積放射能について

Table 1 に最初の 24 時間ににおける様式 A と様式 B の膀胱内累積放射能を示した。最初の 6 時間とつづいての 6 時間にについては、様式 B が様式 A よりも膀胱内累積放射能がそれぞれ約 3 倍になっている。

Table 2 はふたつの排尿様式について、24 時間ごと 7 日間にわたって計算した結果を示したものである。このことから、Fig. 2 に仮定したような症例では大量投与後 3 ないし 4 日間は排尿に留意すべきであることがわかる。

Table 1 Relationship between urination frequency (urination mode) and cumulative radioactivity (mCi·h) in the urinary bladder within the first 24 hours

Accumulation period (hr)	Cumulative radioactivity (mCi·h)		
	Urination mode A	Urination mode B	Difference B-A
0~2	18.79		
2~4	16.36	49.40	154.10
4~6	14.25		
6~8	12.20		
8~10	10.80	32.60	101.71
10~12	9.40		
12~18	67.14		67.14
18~24	44.33		44.33

Ref. urination mode A: Every 2 hour-urination ($\times 6$ times) followed by every 6 hour-urination ($\times 2$ times).
urination mode B: Every 6 hour-urination ($\times 4$ times).

Table 2 Day-by-day relationship between urination modes (A and B) and cumulative radioactivity ($\text{mCi} \cdot \text{h}$) for a period of 7 days

Accumulation period (hr)	Cumulative radioactivity ($\text{mCi} \cdot \text{h}$)		
	Urination mode A	Urination mode B	Difference B-A
0~24	193.47	367.28	173.81
24~48	36.84	69.87	33.03
48~72	7.14	13.48	6.37
72~96	1.49	2.76	1.27
96~120	0.41	0.71	0.30
120~144	0.19	0.31	0.12
144~168	0.14	0.22	0.08

Ref. urination mode A: Every 2 hour-urination ($\times 6$ times) followed by every 6 hour-urination ($\times 2$ times). urination mode B: Every 6 hour-urination ($\times 4$ times).

2) 排尿様式の違いと膀胱壁、近接臓器および全身の被曝線量について

膀胱内に貯留した尿から受ける膀胱壁、子宮、卵巣、精巣、全身の被曝線量の算出には、MIRD Pamphlet に掲載されている S 値⁶⁾を用いた。投与後 3 日間についての結果を Table 3 に示す。当然のことながら、様式 B では様式 A に比べ膀胱壁への過剰被曝線量が際立って多くなっていることがわかる。ついで、膀胱との距離の関係もあって、過剰被曝線量は子宮、卵巣、精巣の順となっている。全身については 3 日間で様式 B はほぼ 1 cGy の過剰となっていることがわかる。

V. 考 察

甲状腺癌の臨床においては、¹³¹I の大量投与療法は大変重要であり、現在まで多くの成果が報告されている。しかし、はじめのところでも述べたごとく、非密封 RI を用いることに起因するいろいろな規制があり、実施にあたっては法的な面での細心の注意が必要である。

一方、実際の治療では 3.7 GBq (100 mCi) あるいはそれ以上の¹³¹I が用いられるのが一般的であり、患者や術者の被曝、周囲の汚染、廃棄物の問題などなど、留意すべき点が多い。現実には、複数回の投与を必要とする症例がたくさんいることを考えれば、病巣に集積した¹³¹I からの被曝はや

Table 3 Relationship between urination modes (A and B) and cumulative absorbed doses of urinary bladder and neighboring organs from the urine retained in the urinary bladder (cGy)

Organ	Accumulation period (hr)	Cumulative absorbed dose (cGy)		
		Urination mode A	Urination mode B	Difference B-A
Urinary bladder wall	0~24	232.16	440.74	208.58
	24~48	44.21	83.84	39.63
	48~72	8.57	16.18	7.61
Uterus	0~24	8.32	15.79	7.47
	24~48	1.58	3.00	1.42
	48~72	0.31	0.58	0.27
Ovary	0~24	3.68	6.98	3.30
	24~48	0.70	1.33	0.63
	48~72	0.14	0.26	0.12
Testis	0~24	2.71	5.14	2.43
	24~48	0.56	0.98	0.42
	48~72	0.10	0.19	0.09
Whole body	0~24	1.14	2.17	1.03
	24~48	0.22	0.41	0.19
	48~72	0.042	0.080	0.038

Ref. urination mode A: Every 2 hour-urination ($\times 6$ times) followed by every 6 hour-urination ($\times 2$ times). urination mode B: Every 6 hour-urination (4 times). absorbed dose (cGy)=cumulative radioactivity ($\mu\text{Ci} \cdot \text{h}$) \times S value (MIRD Pamphlet)

むを得ないとしても、それ以外の体内部位からの¹³¹I による急性放射線障害はもとより、繰り返し投与からの被曝蓄積による晩発性放射線障害発症の可能性は、治療の都度できるだけ排除すべきである。

その意味において、特に便秘傾向のある患者についての腸管内容物の早期排泄は考慮に値するといえようし、通常の患者の場合でも一応の注意を払う必要がある。Silberstein⁷⁾ は下剤の投与が消化管および全身の被曝を下げてくれようとしている。一方、Van Nostrand ら⁸⁾ は自己の症例および文献の調査などから、胃腸障害(吐気、嘔吐、下痢)の発症は 33% どまりから自己例の 67% という数値をあげている。

唾液腺についても、以前から酸味のものの投与による¹³¹I の早期排泄が提唱されている。Freinkel

and Ingbar⁹⁾によれば、¹³¹Iを静脈内に投与した場合の唾液中の¹³¹I濃度と血清中の¹³¹I濃度比は、正常甲状腺機能患者17例で平均17.4±1.4、甲状腺機能低下患者10例で14.0±1.6、甲状腺機能亢進患者6例で19.8±2.1であったという。一方Gooldenら¹⁰⁾は、¹³¹Iをそれぞれ3.7MBq(100μCi)静脈内に投与した1例と5.55GBq(150mCi)経口投与した1例についての投与後1時間から4.5ないし8時間の経過観察で、唾液中の¹³¹I濃度は血清中のそれに比べて約30~40倍にもなったという。また彼らは、3.7~7.4GBq(100~200mCi)の¹³¹I投与で唾液腺の被曝線量は、ガンマ線の寄与は10%未満ということで無視するとしても、700cGy前後にも達すると述べている。そのほか、Allweissら¹¹⁾の報告によれば、¹³¹I治療のあと11.5%の症例にsialadenitisがおこったということであり、唾液腺に対する注意を怠ることも許されない。このことに関連してLevy and Park¹²⁾は、reserpineの併用療法が唾液腺の¹³¹Iからの被曝を低減させてくれるので、reserpineの投与はチューインガム、レモンキャンディ、水分付加などとともに推奨されると述べている。

同様の意味において、全身に分布しているだけで病巣の破壊に直接関与していない¹³¹Iを薬剤によって素早く尿中に排泄させる試みも報告されている。すなわち、furosemide系の薬剤とthiazide系の薬剤を比較したSeaboldら¹³⁾によれば、前者の方が効果があったということであり、実際の臨床の場でもそのような方式を採用しているところもあるものと思われる。今回の著者らの報告は、そのつぎの段階、つまり尿中に排泄され、膀胱に貯留している尿からの近傍臓器の被曝について、あるモデルを考えて考察を加えたものである。¹³¹Iを経口的に投与した場合、卵巣と精巣の被曝はそれぞれ0.038mGy/MBq(0.14cGy/mCi)および0.023mGy/MBq(0.085cGy/mCi)程度という報告¹⁴⁾があるが、著者らが試算した膀胱内¹³¹Iからのこれら臓器の被曝は前述のごとき排尿様式の違いによって、つまり様式Bでは様式Aに比べほぼ100%近い過剰被曝となることを示している。

膀胱壁、子宮および全身についても同様であったが、特に膀胱壁では¹³¹Iを5.92GBq(160mCi)投与した場合に、排尿様式Aに比べ排尿様式Bではおよそ250cGyも過剰となった。

膀胱内に貯留した尿からの過剰被曝を避けるには、留置カテーテルを介しての持続排尿が理想的ではあるが、それは臨床の場では非現実的である。今回のわれわれの報告は、膀胱内の尿からの患者自身の被曝量が、異なった排尿頻度でどのように違うかを示したものであり、今までの漠然とした概念に数値的な裏付けを与えるものである。この情報が今後の臨床現場に役立つことを期待するものである。

文 献

- 1) Hilton G, Pochin EE, Cunningham RM, Halnan KE: The Role of Radioiodine in the Treatment of Carcinoma of the Thyroid. *Brit J Radiol* **29**: 297-310, 1956
- 2) 小山田日吉丸、照井頃二、海老原敏、小野 勇、斎藤裕夫、亀谷 徹: 甲状腺癌の¹³¹I治療——72例の治療成績について。ホルモンと臨床 **29**: 405-411, 1981
- 3) Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Smith CH, et al: Radioiodine-131 Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer—A Quantitative Radiation Dosimetric Approach: Outcome and Validation in 85 Patients. *J Nucl Med* **33**: 1132-1136, 1992
- 4) 日下部きよ子、牧 正子: 甲状腺疾患のアイソトープ治療。核医学 **30**: 813-819, 1993
- 5) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P, Gardet P, Lumbroso J-D, et al: Radioactive Iodine Treatment and External Radiotherapy for Lung and Bone Metastases from Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* **37**: 598-605, 1996
- 6) Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB: "S" Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs. MIRD Pamphlet No. 11, New York; The Society of Nuclear Medicine, 1975
- 7) Siberstein EB: The Treatment of Thyroid Malignancies. in "Nuclear Medicine" edited by Henkin RE, et al., Mosby, St. Louis, 1996
- 8) Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F: Side Effects of "Rational Dose" Iodine-131 Therapy for Metastatic Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* **27**: 1519-1527, 1986
- 9) Freinkel N, Ingbar SH: Concentration Gradients for

- Inorganic ^{131}I and Chloride in Mixed Human Saliva. *J Clin Invest* **32**: 1077–1084, 1953
- 10) Goolden AWG, Mallard JR, Farran HEA: Radiation Sialitis Following Radioiodine Therapy. *Brit J Radiol* **30**: 210–212, 1957
- 11) Allweiss P, Braunstein GD, Katz A, Waxman A: Sialadenitis following I-131 Therapy for Thyroid Carcinoma: Concise Communication. *J Nucl Med* **25**: 755–758, 1984
- 12) Levy HA, Park CH: Effect of Reserpine on Salivary Gland Radioiodine Uptake in Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med* **12**: 303–307, 1987
- 13) Seabold JE, Ben-Haim S, Pettit WA, Gurli NJ, Rojeski MT, Flanigan MJ, et al: Diuretic-enhanced I-131 Clearance after Ablation Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Radiology* **187**: 839–842, 1993
- 14) MIRD primer for absorbed dose calculations. Prepared by Loevinger R, Budinger TF, Watson EE in collaboration with MIRD Committee, New York, The Society of Nuclear Medicine, 1991

Summary

Some Considerations on the Avoidance of Excess Body Burden in Case of High Dose ^{131}I Treatment: With Special Reference to the Urination Frequency

Hiyoshimaru OYAMADA*, Isao UCHIDA**, Mitsuru KOIZUMI**, Atsushi KUBO*** and Jun HASHIMOTO***

*Tokyo Eastern Blood Center, Japanese Red Cross Society

**Radioisotope Division, Cancer Institute Hospital

***Department of Radiology, Keio University School of Medicine

In case of the treatment of metastatic thyroid cancer with radioiodine (^{131}I), 3.7 GBq (100 mCi) or more is often repeatedly administered to the patient. Therefore, we must be aware of avoiding unnecessary exposure to the radioiodine except for the lesions to be treated.

The administered radioiodine is excreted mainly through urinary system, resulting in an accumulation of the urine in the bladder for a certain period, which is highly concentrated with it. Based on this fact, we set one case having a particular pattern of the whole body retention curve. Then, two different modes of urination were considered; mode A indicates every 2 hour-urination \times 6 times followed by every 6 hour-urination \times 2 times, and mode B indicates every 6

hour-urination \times 4 times. Focusing on the different amounts of urine in the bladder upon the different modes of urination, the radiation exposures from the urine to the neighboring organs, such as bladder wall, uterus, ovary and testis, and also to the whole body were calculated.

As the results, it was found that the urination mode B would cause radiation exposure from the urine in the bladder twice as much as the urination mode A to the neighboring organs as well as to the whole body. This study will supply arguments for the necessity of frequent urination in the cases receiving radioiodine treatment for metastatic thyroid cancer.

Key words: Thyroid cancer, Radioiodine-131 treatment, Excess exposure, Urination.