腎スキャンニング剤としての ^{99m}Tc -DMS に関する基礎的検討

島村芳之, 池田勲夫, 倉田邦夫, 油井信春*

ダイナボット RI 研究所 中央区八丁堀1-2-8

*千葉がんセンター放射線科 千葉市仁戸名町666-2

1976年7月15日受理

腎スキャンニング剤としての ^{99m}Tc -dimercaptosuccinate (^{99m}Tc -DMS) のキット化を試み, 腎へ集積する complex の収率が80%以上のものを作ることができた。また, このキットを使用した動物の体内分布およびヒトにおける体内分布を測定し, また血中, 尿中排泄を求め, ヒトにおける被曝線量を計算し, 全身, 腎, 睪丸, 卵巣についてそれぞれ, 18.7, 674, 14.5, 20.6 mrad/mCi の値を得た。

1. 緒 言

腎スキャンニング剤としての ^{99m}Tc -dimercaptosuccinate (以下 ^{99m}Tc -DMS と略記) は, 1974年, Linらによって報告されて以来¹⁾, ^{203}Hg (^{197}Hg)-クロルメロドリンに代わる新しい放射性医薬品として注目され, 現在では臨床的にも応用されるに至っている。DMS (dimercaptosuccinic acid) は, メゾ体を主成分とする白色粉末で, 遊離酸は水にあまり溶けないが, 希アルカリに溶ける。そして, 種々の金属と安定なキレートを生じ, Pb, Cd などのいんべい剤として分析化学領域で使用される一方, 重金属解毒剤として有効であるといわれている²⁾。 ^{99m}Tc についても, 種々の方法を用いて $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を還元することにより, 容易に ^{99m}Tc -DMS 錯体が得られることは前にも報告したとおりである³⁾。しかし, 最近, 数種の異なった性質を有する ^{99m}Tc -DMS 錯体が存在し, 酸性領域で標識を行った場合, 少なくとも2種の錯体, (以下2種の錯体を complex I, complex II と略記) が生成し, complex I はまったく腎集積性を示さず, complex II が非常に高い腎親和性を示すことが明らかになった⁴⁾。

そこでわれわれは, この complex II の生成率を上げ, しかも一定した収率で得られるようなキットの製造を試み, このキットの安定性およびマウスによる体内分布を検討し, あわせてヒトにおける生物学的データを得て, MIRD 法による被曝線量を求めた。

2. 実 験

2.1 試薬およびキットの製法

実験に用いた DMS は, ドータイト製のものを使用

した。他の試薬はすべて特級試薬を使用した。

DMS 50mg を 0.1N NaOH 25ml に溶解し, 塩化第1スズ溶液 (10 mg/ml) を添加し, Sn-DMS のモル比を 1 : 3 にする。その後, 蒸留水にて 50ml に希釈したのち, 無菌ろ過をし, 1 ml ずつバイアルに分注し, 凍結乾燥をする。凍結乾燥したのちは, 使用時まで冷暗所保存をする。

2.2 標識および標識収率

標識は, ジェネレーターより溶出した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 2 ml をキットのバイアルに添加し, 軽く振とうし, 約5分間放置したのち使用した。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の還元収率は, TLC (イーストマンシリカゲル, 展開剤: アセトン) にて求め, complex II の収率は, ゲルクロマトグラフ (Bio-Gel P-10, 溶媒: $1 \times 10^{-3} M$ DMS) を用いて求めた。

この方法では, TLC にて complex I と complex II の総和を求め (Rf 値 $^{99m}\text{TcO}_4^- \approx 0.95$, complex I および complex II ≈ 0), ゲルろ過にて complex I と complex II の収率 (complex I はゲルに吸着されないが complex II はゲルに吸着される) を求めた。

2.3 動物実験

動物は体重 20~25 g の d-d 系雄マウスを1群3匹ずつ使用した。検体 0.05 ml (約 50~200 μCi) を尾静脈より投与し, 投与後経時的に屠殺し, 主要臓器の摘出をし, それらの放射能量および重量を測定した。

2.4 体内分布

本キットを使用して標識した ^{99m}Tc -DMS 5 mCi を正常腎機能の患者 (男性 29才, 体重 75 kg) へ静注

投与した。投与後1時間まで腎臓部にシンチカメラ (Nuclear Chicago PHO/Gamma III) を当て、データストアプレイバック装置によりビデオテープに収録し、関心領域を設定して腎臓の RI 集積曲線を求めた。全身分布は経時的に日立ホールボディスキャナ (R SW II A-520 型) で全身スキャンを行い、前後の検出器より得られたデータを加算して CDS-4096 に収録し、各臓器の領域を設定して求めた。

2.5 血中, 尿中および糞中の測定

血中の RI は経時的に採血し, 1 ml を井戸型シンチレーションカウンタで測定し, ^{131}I -HSA により求めた循環血液量から全血液中の RI 量を投与量の百分率で求めた。尿中の RI 量は排尿時に採集し, 血中と同様に求めた。糞は一部分を採集し, RI の有無を求めた。

3. 結 果

3.1 標識

Table 1 Stability of DMS kit form stored at 2-8°C after production

Time (month)	Complex I* (%)	Complex II* (%)	$^{99m}\text{TcO}_4^{2-}$ ** (%)
0	19.3	80.4	0.3
1	14.8	84.8	0.4
3	20.7	79.1	0.2
6	15.0	84.9	0.1

* Complex I and Complex II by gel chromatography

** $^{99m}\text{TcO}_4^{2-}$ by thin-layer chromatography

Fig. 1 Organ distribution of ^{99m}Tc -DMS after intravenous injection in mice.

$^{99m}\text{TcO}_4^{2-}$ の還元収率は, TLC で求めた結果, 99% 以上であった。そこでゲルろ過による complex I と complex II の生成収率を求めた結果を Table 1 に示した。complex II の生成収率は, 約 80% 前後であり, キットの製造後, 6 か月を経過しても変化せず安定であった。

3.2 マウスの体内分布

腎への集積は顕著であり, Fig. 1 に示したとおり, 投与数分後で約 20% dose/g-organ 取りこまれ, その後経時的に徐々に増加し, 3 時間後において約 60% dose/g-organ の集積が認められた。一方, 他の臓器については顕著な集積は認められず, 経時的に減少の傾向がみられた。

3.3 ヒトの体内分布

ヒトに投与された ^{99m}Tc -DMS の体内分布を経時的に測定し, 物理学的崩壊を補正し, 生物学的な変化として求めた (Fig. 2)。

^{99m}Tc -DMS の血中消失は, 2 相性の指数関数的減少を示し, 投与後 1 時間で 50% が消失し, 第 2 相成分

Fig. 2 Organ distribution of ^{99m}Tc -DMS in man.

Fig. 3 Blood clearance curve and urine cumulative curve.

Fig. 4 Kidney uptake and clearance curves in normal subject after injection of 5mCi ^{99m}Tc -DMS.

の生物学的半減期は13時間と長かった (Fig. 3)。血中から腎臓への集積は、血中消失の第一相の減少に伴い、腎集積曲線が示すように1時間まで増加を示し (Fig. 4)、3時間後に投与量の34.1%が両腎へ集積した。その後の生物学的減衰は非常に長く、集積した ^{99m}Tc -DMS はほとんど腎にとどまっていた。心臓部、その他の軟部組織は血中の消失とともに減衰した。一方肝臓には約7%が集積した。投与後1時間の腎シンチグラムと全身シンチグラムを Fig. 4, 5 に示した。

糞中の排泄はなく、尿への排泄量は23時間で投与量の32.1%であり、多くが体内に残留していた。各臓器の生物学的半減期を Table 2 に示した。

4. 考 察

4.1 標識

われわれが今まで検討してきた結果によれば、 ^{99m}Tc -DMS 錯体は、反応条件によって少なくとも4

Fig. 5 Whole body scintigram (posterior) at 1 hour after injection and CRT image.

種類の錯体種が存在することがわかっており、今回標識を行った条件下では、complex I および complex II が存在し、complex II は complex I を経て生成する⁴⁾。そのため、反応が十分でないと complex I の含量が増大し、その結果、腎集積率が低下することになる。そこで complex II の生成率を正確に知る必要があるが、一般的に使用されている ^{99m}Tc 標識化合物の反応収率の求め方は、85%メタノールを展開溶媒とするペーパークロマトグラフィを利用し、未反応の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を検出することにより反応収率を計算している。DMS の場合、この方法では complex I および complex II の総和としてしか得られず、おのおのの収率を

求めることはできない。しかし、complex I および complex II とともに、 Tc -DMS 錯体であり、標識収率がそれらの総和であることには違いはないが、腎臓に集積するのはそのなかの complex II であり、この主成分の収率を求める必要がある。

このことは、DMS に限らず、他の ^{99m}Tc 標識用試薬についても同様、標識のさい、数種の体内分布が異なる ^{99m}Tc 錯体が生成するようなものについては、単に標識収率を求めるのではなく、主成分である錯体種の収率を求める必要があろう。

4.2 体内分布

マウスによる体内分布は、投与3時間後において腎集積が顕著であり、60% dose/g-organ 前後を示した。しかし、Subramanian らが指摘しているように、腎集積については、動物種差が大きく、Donryu ラットでは d-d 系マウスの約2倍の腎集積を示し、ヒトでは、それ以上の集積があることがわかっている⁵⁾。このことは、異種の動物種による定量的な評価はできず、単にそのものの定性的な評価としてのみ利用できることを意味している。

ヒトにおける全身分布の測定には、種々の方法が考えられている。今回は、前後、両面の全身スキャンデータを64×64のコアマトリックスに3 cm×3 cmの面積からのデータを1つのコアに記録した (Fig. 5)。データは臓器による放射線の吸収および設定臓器領域の臓器以外からのバックグラウンドは無視できるものとして除いた。本法による他の ^{99m}Tc 標識試薬を用いて求めた体内分布の結果は、実際のシンチグラムなどと矛盾しない結果を得ている⁶⁾。

血液中の RI は、赤血球と結合せず大部分は血清タンパクと結合し、その消失は多相性を示し、^{99m}Tc 標識 DMS の体内での生物学的挙動が複雑である一端を示し、今後の解明が期待される。

Table 2 Biological half life in critical organs

Organ	Biological half life	
	1 st face	2 nd face
Blood	54 m	13 h
Heart	3 h	...
Kidney	72 h	...
Liver	∞	...
Soft tissue	2 h	56 h
Whole body	3.2 h	88 h

Table 3 Comparative renal dosimetry of renal scanning agents

Compound	Administered activity (μCi)	Absorbed dose (mrad)			
		Whole body	Kidneys	Testes	Ovaries
^{99m} Tc-DMS	1000	18.7	674	14.5	20.6
²⁰³ Hg-chloromerodrin ⁷⁾	100	160	8040	—	900—
¹⁹⁷ Hg-chloromerodrin ⁷⁾	150	12	1500	...	...

4.3 MIRD 法による被曝線量

前項のヒトの体内分布データより腎、睪丸、卵巣、全身の被曝線量を MIRD 法によって求めた。計算のための仮定として、a) 今回の生物学的データは MIRD 法による体重 70kg のヒトに 1 mCi を投与した場合と同じとした。b) 尿は 6 時間ごとに体外へ排泄したとする。c) 被曝は血液、心臓、軟部組織、肝臓、腎臓、膀胱の各線源臓器からの放射線により、全身、腎臓、睪丸、卵巣の標的臓器が被曝すると考えた。

4.3.1 被曝線量の計算式

MIRD パンフレット 1 の 3b 式より

$$\bar{D} = \frac{\tilde{A}}{M} \sum \Delta_i \phi_i \quad (1)$$

$\bar{D}$: 平均吸収線量

$\tilde{A}$: 累積放射能 (μCi-h)

M : 標的臓器重量 (g)

Δ : 平衡吸収線量定数 (g-rad/μCi-h)

ϕ : 吸収率

4.3.2 線源臓器の累積放射能: $\tilde{A}$

各線源臓器の RI の消長から 3 つの場合を想定し、式を求め計算した。

a) 臓器に均一に分布した RI が減衰する場合⁷⁾

$$\tilde{A}(t) = \sum_j \frac{q_j}{\lambda + \lambda_j} [1 - e^{-(\lambda + \lambda_j)t}] \quad (2)$$

時間 t が無限大のとき

$$\tilde{A}(\infty) = \sum_j \frac{q_j}{\lambda + \lambda_j} \quad (3)$$

q_j : 放射能

λ : 物理学的崩壊定数

λ_j : 生物学的崩壊定数

b) A から B 臓器へ移動する場合の B 臓器の放射能⁷⁾

$$\tilde{A}(t) = A_1 t + \frac{A_1}{\lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - 1) \quad (4)$$

c) B 臓器から一定間隔で体外へ排泄する場合、(物理学的崩壊定数を考慮した場合)⁸⁾

$$\tilde{A}(\infty) = A_1 \left\{ T \left(\frac{e^{-(\lambda + \lambda_1)T}}{1 - e^{-(\lambda + \lambda_1)T}} - \frac{e^{-\lambda T}}{1 - e^{-\lambda T}} \right) - \left(\frac{1}{\lambda + \lambda_1} - \frac{1}{\lambda} \right) \right\} \quad (5)$$

A_1 : A から B 臓器へ移動した放射能

λ_1 : A 臓器の生物学的崩壊定数

T : B 臓器からの排泄間隔時間

上式 2, 3, 4, 5 より各線源臓器の累積放射能を計算すると下記の値となる。

血液	$\tilde{A}_B = 2.28 \times 10^3 \mu\text{Ci-h}$
心臓	$\tilde{A}_H = 0.058$
軟部組織	$\tilde{A}_S = 4.003$
肝臓	$\tilde{A}_L = 0.606$
腎臓	$\tilde{A}_K = 3.34$
膀胱	$\tilde{A}_{BL} = 0.137$

4.3.3 ^{99m}Tc の物理学定数および吸収率

	平衡吸収線量 Δ_i (g-rad/μCi-h)	吸収率 ϕ_i
140, 142 keV	0.2644	(MIRD パンフレ ット 5 1)
内部変換電子 K X 線, オージェ電子	0.0393	

4.3.4 被曝線量の計算

生物学的データおよび仮定から腎臓の被曝線量を例として求めた。

$$\begin{aligned} \bar{D}_K = & \frac{\tilde{A}_B}{M_K} \Delta \phi (K \leftarrow B) + \frac{\tilde{A}_S \times (M_K/M_T)}{M_K} \\ & \cdot \Delta_{np} \phi_{np} + \frac{\tilde{A}_H}{M_K} \Delta \phi (K \leftarrow H) + \frac{\tilde{A}_S}{M_K} \Delta \phi (K \leftarrow S) \\ & + \frac{\tilde{A}_L}{M_K} \Delta \phi (K \leftarrow L) + \frac{\tilde{A}_K}{M_K} [\Delta \phi (K \leftarrow K) + \Delta_{np} \\ & \cdot \phi_{np}] + \frac{\tilde{A}_{BL}}{M_K} \Delta \phi (K \leftarrow BL) = 674.4 \text{ mrad} \end{aligned}$$

式の第1, 3, 4, 5, 7項は血液, 心臓, 軟部組織, 肝臓, 膀胱からの被曝である。第2項は腎臓中の血液からの非透過性放射線による被曝である。腎臓内部からの被曝は γ 線と非透過性放射線により式の第6項に示した。

他臓器についても同様に求め, 他の放射性医薬品と被曝線量を比べると非常に少ない結果であった。(Table 3)。

5. 結 論

- 1) 本キットは腎へ集積する complex II が80%と高収率が得られ, 安定性は6か月を経過しても変化せず安定であった。
- 2) マウスおよびヒトにおける腎集積率は60% dose/g-organ, 34.1%/dose と良好な集積率を示した。
- 3) 本キットで標識した ^{99m}Tc -DMS による被曝線量は ^{203}Hg -, ^{197}Hg -クロルメロドリンよりも低く, 全身18.7mrad/mCi, 腎674mrad/mCi であった。

文 献

- 1) Lin, T.H., Khentigan, A. and Winchell, H. S.: *J. Nucl. Med.*, **15**, 34 (1974)
- 2) 小川栄一, 都築 博, 山崎八千栄: *Radioisotopes*, **25**, 21 (1976)
- 3) 池田勲夫, 井上 修, 倉田邦夫: 核医学, **13**, 410 (1976)
- 4) Ikeda, I., Inoue, O. and Kurata, K.: *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, to be published
- 5) Arnold, R.W., et al.: *J. Nucl. Med.*, **16**, 357 (1975)
- 6) 小坪正木, 木下富士美: 第32回日本放射線技術学会(福島) 1976-5 発表
- 7) 上田英雄, 飯尾正宏著: 核医学(臨床生理診断法)(第2版) 医歯薬出版
- 8) 山田英夫, 飯尾正宏: 核医学, **8**, 80 (1971)

Abstract

Evaluation of ^{99m}Tc -DMS Complex as Renal Scanning Agent

Yoshiyuki SHIMAMURA, Isao IKEDA, Kunio KURATA
and Nobuharu YUI*

Dainabot Radioisotope Lab.: 1-2-8 Hatchobori 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 104

* Chibaken Cancer Center, Radiology: 6662-2 Nitona-machi, Chiba-shi, Chiba 280

A simple kit for the preparation of ^{99m}Tc -labeled dimercaptosuccinate in a lyophilized form is described. The kit provides consistent more than 80% yields of the complex having the kidney seeking properties. The distribution of the complex was performed in the human by blood clearance, external renal measurements and scintillation camera imaging. Radiation dose based on the organ distribution in human was calculated, and the dose of whole body, kidney, testes and ovaries was 18.7 mrad/mCi, 674 mrad/mCi, 14.5 mrad/mCi and 20.6 mrad/mCi, respectively.

(Received July 15, 1976)