技術報告

^{99m}Tc-フィブリノーゲンの腫瘍集積性に関する基礎的検討——⁶⁷Ga-citrate との比較——†

村中 明, 斉藤純一, 沢井通彦, 大塚信昭, 長井一枝,

寺島秀彰, 柳元真一, 伊藤安彦

川崎医科大学放射線科核医学教室

701-01 倉敷市松島577

1982年11月8日 受理

Key Words: technetium-^{99m}-fibrinogen, gallium-⁶⁷-citrate, tumor accumulation, tumor imaging, tissue distribution, labeling efficiency

1. はじめに

現在, 腫瘍スキャン剤として ⁶⁷Ga-citrate (以下, ⁶⁷Ga と略) が最も広く臨床に用いられている。しかし, ⁶⁷Ga は一部の正常組織や炎症巣にも集積し^{1),2)}, 腫瘍特異性という点で問題を残している。また, ⁶⁷Ga は93, 185, 300, 394 keV の4本のγ線を放出するため, イメージングに必ずしも適さず, より優れた新しい腫瘍スキャン剤の開発が急務であると考えられる。

近年, フィブリノーゲン (以下, fib と略) が ^{99m}Tc で標識され, 血栓スキャン剤として使用されてきている^{3),4)}。¹³¹I-fib は以前から腫瘍親和性が注目されており^{5),6)}, イメージング上優れた物理的特性をもつ ^{99m}Tc で標識された fib は, その腫瘍スキャン剤としての可能性が期待できる。筆者らも, ^{99m}Tc-fib を使用する機会を得, その腫瘍スキャン剤としての可能性を ⁶⁷Ga と比較しながら基礎的に検討したので報告する。

2. 材料と方法

2.1 ^{99m}Tc-fib の調製

^{99m}Tc-fib キットは CIS-Sorin 製で (株)ミドリ十字より提供を受けたものを使用し, 指示に従って標識調整

した。

2.2 標識率と安定性

調製後20分と6時間における標識率を, 東洋ろ紙 No. 51 を用いたペーパークロマトグラフィにて検討した。展開溶媒として85%メタノールを使用した。

2.3 動物実験

吉田肉腫担がんラットを用いて ^{99m}Tc-fib, ⁶⁷Ga (併第一ラジオアイソトープ研究所製) の組織内分布を比較した。すなわち, ドンリュウラット, オス(体重185~260 g)を用い, 吉田肉腫細胞(約5×10⁶個)を左大腿部皮下に移植し, 移植後7~10日で直径1~2 cmの結節に成長した時期に実験を行った。1匹当たり, 3.7 MBq (100 μCi) の ^{99m}Tc-fib, あるいは370 kBq (10 μCi) の ⁶⁷Ga を尾静脈より静注し, 投与後6, 24時間に各群5~8匹の担がんラットについて, 腫瘍および各臓器への ^{99m}Tc-fib と ⁶⁷Ga の集積を測定した。測定値はラットの体重差を補正するために, 各臓器について体重の1%の重さ当たりの取り込み量(% dose/% body weight)として表示した。

さらに, VX-2 担がん家兎を用いて ^{99m}Tc-fib および ⁶⁷Ga の腫瘍イメージを比較した。すなわち, 左大腿部に直径約3 cmの VX-2 腫瘍結節を有する同一家兎に ^{99m}Tc-fib 88.8 MBq (2.4 mCi) と ⁶⁷Ga 7.4 MBq (200 μCi) を2日間隔で静注し, 投与後6時間と24時間にシンチレーションカメラ(Pho/Gamma HP)にて同一条件(30,000 count/image)でイメージを撮像した。

† Experimental Studies on Tumor Accumulation of ^{99m}Tc-fibrinogen—A comparison with ⁶⁷Ga-citrate—. Akira MURANAKA, Junichi SAITO, Michihiko SAWAI, Nobuaki OTSUKA, Kazue NAGAI, Hideaki TERASHIMA, Shinichi YANAGIMOTO and Yasuhiko ITO: Div. Nuclear Medicine, Dept. of Radiology, Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki-shi 701-01.

3. 結 果

3.1 標識率 および 標識の安定性

原点の放射能は調整後20分:
88.0~90.8% ($n=4$), 6時間:
93.0~94.2% ($n=3$) であった。
また R_f 0.55~0.7 (free $^{99m}\text{TcO}_4^-$)
の位置の放射能は調製後20分:
0.5~1.2%, 6時間2.5~3.9% で
あった。

3.2 吉田肉腫担がんラットに おける ^{99m}Tc -fib と ^{67}Ga の組織内分布の比較

投与後6, 24時間において検討
した成績を Table 1 に示した。 ^{99m}Tc -fib の投与後6
時間の成績では、血液、肝、脾、腎への集積が高く、
ラットの血液量を体重の5.4%と仮定すると⁷⁾、血中
残存率は投与量の25.7%であった。腫瘍結節への集積
は筋肉の約20倍であったが、血液中放射能の約1/4で
あった。投与後24時間の組織内分布では、血中残存率
は投与量の7.8%と6時間値の約1/3に減少したが、
肝、脾、腎では著明な変化は認められなかった。腫
瘍への集積は血中濃度とほぼ同程度であった。Free
 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の存在の指標として胃への集積を検討した
が、6, 24時間とも著明な集積を認めなかった。

^{99m}Tc -fib と ^{67}Ga の成績を比較すると、腫瘍への集
積は ^{67}Ga の方が6, 24時間値とも約1.6倍大であ
った。 ^{99m}Tc -fib の集積は筋肉、骨(右大腿骨で骨髓を
含む)で ^{67}Ga より少なかったが、他の臓器における
腫瘍対組織放射能比はいずれも ^{67}Ga の方が小であ
った。

3.3 VX-2 担がん家兎の腫瘍シンチグラフィ

Fig. 1 に ^{99m}Tc -fib および ^{67}Ga を用いて、投与後
24時間に撮像した VX-2 担がん家兎の腫瘍シンチグ
ラフィの一例を示した。 ^{99m}Tc -fib の投与後6時間の
イメージにおいては、肝、脾、腎、膀胱が強く描出さ
れ、腫瘍はほとんど描出されなかったが、投与後24時
間のイメージにおいては Fig. 1 の矢印で示した通り、
腫瘍部位に一致して ^{99m}Tc -fib の集積が認められた。
 ^{67}Ga を用いた投与後24時間のイメージと比較すると
腫瘍の描画はほぼ同程度であった。

Table 1 Tissue distribution of ^{99m}Tc -fibrinogen(fib) and ^{67}Ga -citrate(^{67}Ga)
in Yoshida sarcoma bearing rats

Tissue	% dose/% body weight*			
	6 h after i.v.		24 h after i.v.	
	^{99m}Tc -fib ($n=5$)	^{67}Ga ($n=8$)	^{99m}Tc -fib ($n=5$)	^{67}Ga ($n=8$)
Blood	4.76 $\pm$ 1.08	1.53 $\pm$ 0.73	1.45 $\pm$ 0.29	0.21 $\pm$ 0.08
Liver	5.71 $\pm$ 0.31	3.69 $\pm$ 0.89	5.02 $\pm$ 1.07	3.10 $\pm$ 0.82
Spleen	2.44 $\pm$ 0.33	3.78 $\pm$ 1.16	2.18 $\pm$ 0.39	3.72 $\pm$ 0.86
Lung	0.87 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.16	0.71 $\pm$ 0.16	0.58 $\pm$ 0.27
Kidney	13.64 $\pm$ 0.90	1.90 $\pm$ 0.32	12.97 $\pm$ 1.80	1.61 $\pm$ 0.34
Bone (+marrow)	0.80 $\pm$ 0.16	2.64 $\pm$ 0.50	0.70 $\pm$ 0.18	—
Muscle	0.06 $\pm$ 0.01	0.57 $\pm$ 0.14	0.04 $\pm$ 0.01	0.40 $\pm$ 0.17
Tumor	1.26 $\pm$ 0.25	2.08 $\pm$ 0.34	1.40 $\pm$ 0.35	2.17 $\pm$ 0.62
Stomach	0.41 $\pm$ 0.26	—	0.24 $\pm$ 0.10	—

* The values are expressed as the mean $\pm$ standard deviation.

^{99m}Tc -fibrinogen

^{67}Ga -citrate

Fig. 1 Comparison of tumor images at 24 h following administration of ^{99m}Tc -fibrinogen and ^{67}Ga -citrate in a VX-2 tumor bearing rabbit.

4. 考 案

^{131}I 標識 フィブリノーゲン(fib)を用いた腫瘍スキ
ャンの有用性に関しては、すでに10年以上前に久田ら
の報告^{5),6)}がある。その中で、吉田肉腫担がんラット
を用いた動物実験では、 ^{131}I -fib は投与後24時間で
 ^{67}Ga -citrate (^{67}Ga) よりも約2倍高い腫瘍集積性を示
し、腫瘍対肝臓比や腫瘍対腎臓比においても ^{67}Ga より
も優れた成績を示すことが報告されている。しかし、
臨床的検討においては、 ^{131}I -fib は血中濃度が高
いため waiting time を長くする必要があること、長
い時間の観察では ^{131}I -fib から ^{131}I の離脱等が認めら
れ、 ^{131}I 標識の安定性に問題があること、 ^{131}I の γ 線
のエネルギーが364 keV と高く、シンチレーションカ
メラによるイメージングには適していないことなどの
問題点が指摘されている。このため、一般的な腫瘍ス
キャン剤としては、腫瘍集積性、安定性、被曝線量、

廃棄物処理等の総合的評価より ^{67}Ga が広く使用されてきた。 $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ は主として血栓シンチグラフィのために開発されたものであるが、久田ら^{5),6)}が動物実験で示した fib の優れた腫瘍親和性に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の物理的特性が加われば腫瘍スキャン剤としての可能性も十分考えられるため、動物実験によってその基礎的評価を試みた。

$^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ の標識率の検討では、調製後20分の標識率が約90%程度と調製後6時間の標識率より低かった。これは、調製後20分では free $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の存在が大きいためではなく、原点 ($^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$) と R_f 0.55~0.7 (free $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) の間に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の放射能が分布するため、何らかの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の中間産成物の存在によるものかもしれない。この存在は調製後6時間ではほとんど認められなかった。 $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ の投与後6、24時間において、ラット胃への集積が著明に認められなかったことから、 $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ は生体内で安定であると考えられる。

吉田肉腫担がんラットにおける $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ の組織内分布の検討では、投与後6、24時間においても腫瘍結節への集積は ^{67}Ga よりも低く、腫瘍対肝臓比、腫瘍対腎臓比とも ^{67}Ga より小さく、 $^{131}\text{I-fib}$ の成績⁹⁾とは異なった結果が得られた。久田ら⁵⁾は $^{131}\text{I-fib}$ の腫瘍親和性は標識された fib の状態によって大きく影響されたと報告しており、 $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ においても腫瘍親和性という観点から標識の条件を検討する必要があると考えられる。

$^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ は血中クリアランスが遅く、腫瘍イメージングのためには投与後24時間以上の waiting time が必要と考えられた。しかし、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の半減期6時間を考慮すると24時間以上の waiting time は不可能と考

えられ、この点からはもう少し半減期の長い核種での標識が望まれる。

大口ら⁸⁾も $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ は血中放射能が高く、腫瘍では臨床応用の可能性が低いと報告している。しかし、 $^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ の筋肉、骨、骨髄への集積は ^{67}Ga に比し少なく、VX-2 家兎のイメージで示したごとく四肢の腫瘍イメージングにおいては有効と考えられた。

5. 結 論

$^{99\text{m}}\text{Tc-fib}$ は腫瘍スキャン剤という観点からは、 ^{67}Ga よりも優れているとはいえず、標識の条件、標識核種等の改善が必要と考えられる。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フィブリノーゲンキットを提供してくださいました(株)ミドリ十字に深謝します。

文 献

- 1) Ito, Y., et al.: *Radiology*, **100**, 357~62 (1971)
- 2) Ito, Y., et al.: *Radioisotopes*, **24**, 410~15 (1975)
- 3) Wong, D.W., et al.: *J. Nucl. Med.*, **16**, 343~47 (1975)
- 4) Harwi, S.S.L., et al.: *ibid.*, **17**, 40~46 (1976)
- 5) Hisada, K., et al.: *ibid.*, **9**, 324 (1968)
- 6) 久田欣一, 他: 総合臨床, **20**, 1772~83 (1971)
- 7) Sjöstrand, T.: "Hand Book of Physiology", p. 52, American Physiological Society, Washington, D.C. (1962)
- 8) 大口 学, 他: 核医学, **19**, 340 (1982)