



Title	Microsphere(RI微小粒子)による組織内照射法 (第1報)
Author(s)	笈, 弘毅; 有水, 昇; 植松, 貞夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 23(11), p. 1372-1378
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17028
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Microsphere (RI 微小粒子) による組織内照射方法 (第 1 報)

千葉大学医学部放射線医学教室

寛 弘 毅⁽ⁱ⁾ 有 水 昇⁽ⁱⁱ⁾
植 松 貞 夫⁽ⁱⁱⁱ⁾ 秋 庭 弘 道^(iv)

(昭和38年12月19日受付)

A Method of Interstitial Irradiation Using Radioactive Microspheres.

1. Fundamental Study on Intra-capillary Deposits of Microspheres.

Hirotake KAKEHI, M.D. Noboru ARIMIZU, M.D.

Sadao UEMATSU, M.D. and Hiromichi AKIBA, B.S.

Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

The interstitial irradiation have been well applied to the treatment of superficial cancer, for instance, a skin cancer and tongue cancer. These are treated by the implantation with radium needles or radon seeds.

In recent years, the interstitial irradiation using radioactive minute particles named microspheres have been attempted in foreign countries, but, at present it is still in the experiments. Minute radioactive particles exceeding capillaries of a tissue in diameter are stopped up in them making intra-capillary embolism in the tissue after injecting the particles into a blood vessel nourishing it. β and γ rays emerging from the particles stopped up in capillaries are expected to bring about the selective irradiation of the tissue around them.

This paper reports fundamental researches concerning to intra-capillary embolism of minute radioactive particles.

The particles used in this study are composed of several kinds of insoluble inorganic radioactive sediments, Fe_3 ($^{32}\text{PO}_4$)₂, Ag^{131} 10_3 and $^{85}\text{SrCO}_3$, and ^{198}Au colloid absorbed carbon particles, produced by chemical preparations (Tab 1). The suitable size of the particles ranges from 30 to 50 microns in maximum diameter examined micoscopically (Tab 2).

The nearly entire amounts of these particles are proved to deposit in pulmonary tissues (Fig 1, 2 and 5) and remain there almost unchanged for a certain periods after the intravenous administration to rats and rabbits (Fig 3 and 4). When the particles are introduced into a gastrodoudenal artery of a dog, area scanning of its upper abdomen reveals that they deposit in stomach corresponding to the region nourished by the artery (Fig 6) and the histological examination shows a embolus of the particle in a capillary of stomach (Fig 7).

(i)教授 (ii)講師 (iii)大学院生 (iv)講師

Area scanning shows that the particles composed of $^{85}\text{SrCO}_3$ ranging from 30 to 50 microns, when injected into an antecubital vein of a patient, were exclusively trapped in pulmonary tissues (Fig 8). These results were confirmed by measuring the activities of patient's organs after autopsy (Fig 9). When administered into gastric arteries of patients, the radiostromium particles retained within stomach corresponding to the regions nourished by the arteries injected (Fig 10, 11 and 12).

No complication have been experienced in patients by the administration of the particles into blood vessels.

緒 言

悪性腫瘍の放射線治療方法に於てはなるべく腫瘍部のみを照射し周囲の健全組織を照射しないことが望ましい⁵⁾。この理想に最も近い方法が組織内照射⁴⁾である。組織内照射方法としては通常Ra針, Co 針, ラドンシードなどを組織内に挿入し, 腫瘍部位のみの均等照射が行なわれているので舌癌や皮膚癌のように, 体表に近い特定の疾患にしか使用されていない。これはRa 針等を体内深部にある腫瘍に刺入し腫瘍全体に均等照射を行なうことが技術的に困難なためである。更に近年放射性同位元素による組織内照射方法が試みられているが或る種の甲状腺癌に対する ^{131}I 治療に効果が認められる程度である。これは腫瘍に特異的に親和性をもつ放射性同位元素は一般に來だ発見されていないからである。

研究目的

著者等は昭和37年9月以来放射性同位元素による悪性腫瘍の組織内照射の一方法として, Microsphere¹⁾²⁾³⁾とよばれる放射性同位元素の微小沈澱物の毛細管内沈着による組織内照射方法を試みた。これについての基礎的研究を報告する。この原理は放射性同位元素の微小粒子を血管内より注入しその血管の灌流域の毛細管内に塞らせ, 即ちMicroembolieをおこさせ, 栓塞R I 粒子よりのβ線及びγ線により栓塞部組織の組織内照射を行なおうとするものである。

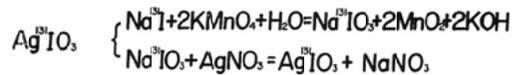
研究方法及び研究結果

(i) R I 沈澱物の作製⁶⁾⁷⁾

実験に使用したR Iは ^{131}I , ^{32}P , ^{85}Sr 等の水溶液及び ^{198}Au -colloidである。これらのR Iに表1の如き化学的操作を加へて不溶性沈澱物を作製

Table 1. Chemical formula representing the preparation of microscopic particles composed of insoluble RI sediments, $\text{Fe}_3(\text{}^{32}\text{PO}_4)_2$, $\text{Ag}^{131}\text{IO}_3$ and $^{85}\text{SrCO}_3$.

Sizes of the microscopic RI sediments can be easily fixed within a certain limit by adjusting the temperature during the chemical reactions.



した。これら不溶性沈澱物はそれぞれの均一の大きさの結晶様粒子よりできている。

沈澱粒子の大きさは操作条件を変へる, 例へば沈澱生成時の温度を変へることによりある程度変へることが出来る $\text{Fe}_3(\text{}^{32}\text{PO}_4)_2$ では常温で15~25 μ , 60°Cで30~40 μ , 100°Cで40~60 μ , $^{85}\text{SrCO}_3$ では常温で30~40 μ , $\text{Ag}^{131}\text{IO}_3$ では100°Cで30~40 μ の大きさとなる。沈澱粒子の大きさを顕微鏡下で実測した結果 $\text{Fe}_3(\text{}^{32}\text{PO}_4)_2$, $^{85}\text{SrCO}_3$, $\text{Ag}^{131}\text{IO}_3$ 等の沈澱物は35±5 μ の範囲で, 温度操作により, 大体一定の大きさとなることが確かめられた。 ^{198}Au -colloidは炭粉に吸着させたものを使用するがその大きさを一定にするためステンレス製の2枚のふるいを使用し, 先ず30 μ 以下の粒子をふるいおとし, 次に50 μ 以下の粒子をふるいおとして40±10 μ の大きさとする事が出来た。それぞれの粒子の大きさは表2の如くであるが, その大きさは粒子の長径を示す。

Table 2. The sizes of various particles are shown in the maximum diameter examined microscopically.

The size of various particles

Kinds of particles	Size
Erythrocyte	7 — 8 μ
Leucocyte	7 — 20 μ
^{199}Au -colloid	10 — 40 μm
^{198}Au -carbon	30 — 50 μ
$\text{Fe}_3(^{32}\text{P})_2$	30 — 40 μ
$\text{Ag}^{110}\text{I}_3$	30 — 40 μ
$^{85}\text{SrCO}_3$	30 — 50 μ

(ii) RI 粒子の大きさと臓器分布

(a) 静脈内へ注入した場合

Microembolie を引き起すのに最適の粒子の大きさを調べるため、重量 180gr、雄の Rat の尾静脈より $\text{Fe}_3(^{32}\text{P})_2$ の粒子 1mg、4 μC を注入し24時間後屠殺し各臓器 1gram あたりの比放射能を G.M 管で測定した。粒子の大きさが30 μ 以上になると肺に蓄積した比放射能の量を 100% とした時、他の臓器はすべて5%以下となつた。即ち尾静脈より30 μ 以上の粒子を注入すると殆んど全ての粒子が肺毛細管に栓塞をおこす。15~25

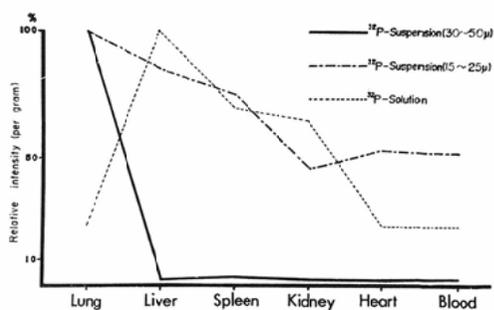


Fig. 1. Distribution of radiophosphorus(^{32}P) in the essential organs of rats one day after intravenous administration of the microscopic particles of various sizes, composed of insoluble salts of ferric phosphate and radiophosphate and the solution dissolving radiophosphate. Specific activities in the various organs are composed in per-centage. An organ indicating 100% intensity means one possessing the maximum specific activity in all. The particles, ranging from 15 to 25 microns and 30 to 50 microns in size, localize in lung at the maximum intensity, however, P-32 salt dissolved in water accumulates in liver at the maximum intensity.

μ になると肺だけでなく肝脾にも相当量沈着することが解つた。(図1)

他のRI例へば30~50 μ の大きさの ^{198}Au colloid 吸着炭粉(100mg, 100 μC)と ^{198}Au -colloid(100

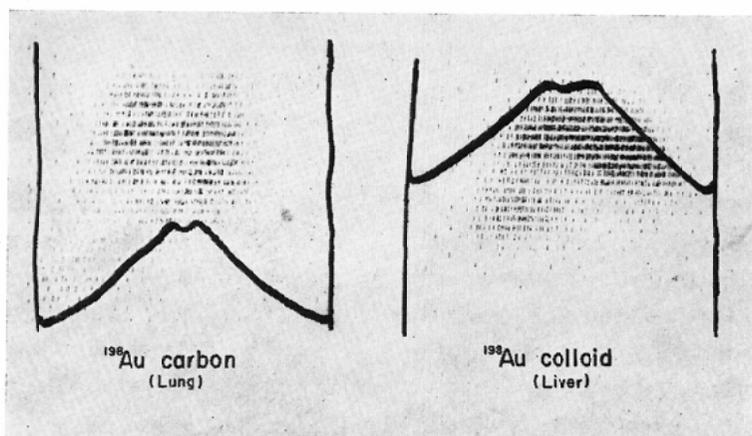


Fig. 2. Area scanning of a rabbit's upper body was performed one day after intravenous administration of ^{198}Au colloid absorbed carbon particles ranging from 30 to 50 microns in size (left) and ^{198}Au colloid solution (right)

The left scanning reveals the lung depositing the ^{198}Au carbon particles in it, however, the right scan the liver depositing ^{198}Au colloid.

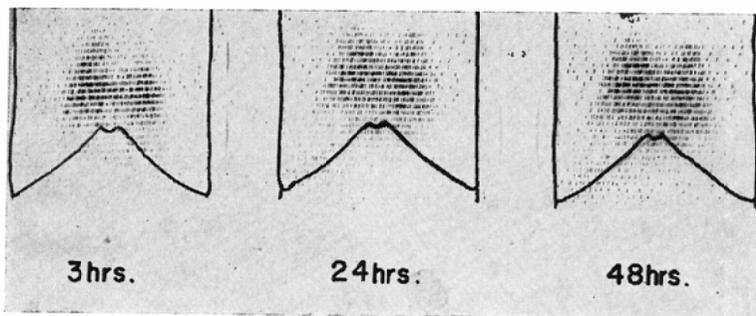


Fig. 3. Three area scanings of a rabbit's upper body were respectively performed at 3 hours, 24 hours and 48 hours after intravenous administration of the ^{198}Au colloid absorbed carbon particles, $100\ \mu\text{c}$.

All scanings reveal the lung in the same size, indicating that the distribution of the isotope remains there almost unchanged in 48 hours.

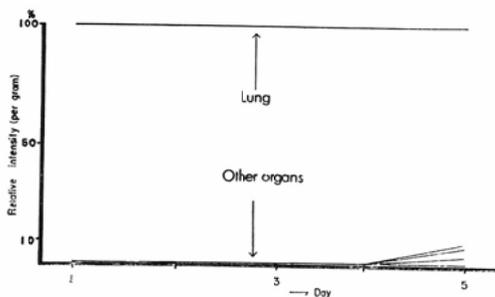


Fig. 4. Distributions of radioactive strontium (^{85}Sr) in the essential organs of rats from one to five days after intravenous administration of microscopic radioactive particles ranging from $30\text{--}50$ microns in maximum diameter.

Specific activities in the organs are compared with those of lung in percentage.

μc) を家兎 (♂, $3\ \text{kg}$) の耳静脈に注入し24時間後体外より面スキヤニング^{8) 9)} を行うと ^{198}Au -colloid 吸着炭粉は殆んど全く肺に, ^{199}Au -colloid は肝に沈着することがわかった。(図2)

更に肺での栓塞状態がどの位長く存続するかを調べるため ^{198}Au -colloid 吸着炭粉を家兎 (雄, $3\ \text{kg}$) の耳静脈に注入し3時間, 24時間, 48時間後面 Scanning を行うとその分布状態は殆んど変っていないことがわかった。(図3)

更に $^{85}\text{SrCO}_3$ の $30\text{--}40\ \mu$ ($2\ \text{mg}$, $4\ \mu\text{c}$) から成る粒子を10匹の Rat (雄, $180\ \text{gr}$) の尾静脈に注入し, 経時的に屠殺しその臓器分布を調べると

5日迄は殆んど全ての粒子が肺毛細管に詰つてゐることがわかった。5日以後になると $^{85}\text{SrCO}_3$ の肺沈着は減少し ^{85}Sr の体外への排泄が認められる, 従つて $^{85}\text{SrCO}_3$ の溶解が考えられる。(図4)

以上の実験は R I 粒子から出来ている Suspension の静脈内への注入例で, $30\ \mu$ 以上の粒子を注入すればその殆んど全てが肺毛細管に沈着することがわかった。又その時の肺組織を調べると肺毛細管における栓塞状態がよく理解出来る。(図5)

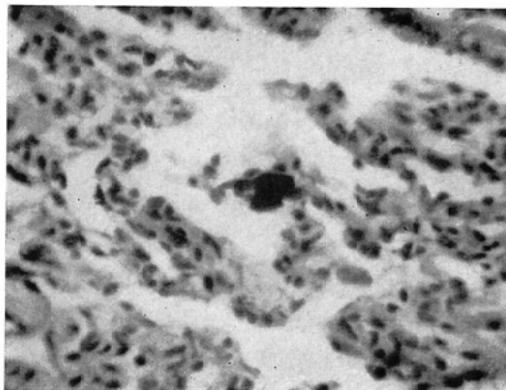


Fig. 5. A microscopic view of a rat's lung tissue after the intravenous administration of ^{198}Au -colloid absorbed carbon particles. A dark spot appearing at the center of the photograph corresponds to an intracapillary deposit of the carbon which makes a capillary embolus.

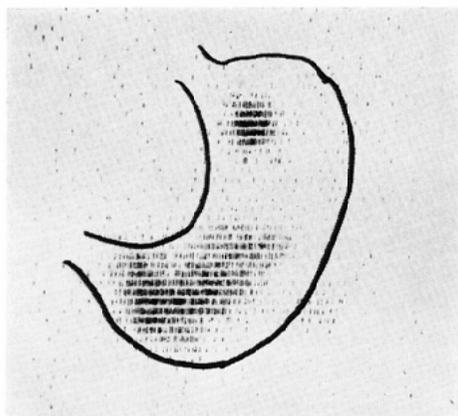


Fig. 6. Area scanning of a dog's upper abdomen was performed with 2" focused Honey Cone collimator, at 2 hours after the injection of ^{198}Au colloid absorbed carbon particles, $200\ \mu\text{c}$, ranging from 30 to 50 microns in size, into the gastroduodenal artery and the left gastric artery.

The scanning reveals two high radioactive areas; larger one, shown at the lower part of the stomach, corresponds to the regions nourished by gastroduodenal artery, however, another smaller at the upper part corresponds to the site of the injection, meaning the focal accumulation of the isotope arising from the technical failor of the injection into the artery.

(b) 動脈内へ注入した場合,

次にR I 粒子の動脈内への注入実験を行った。犬(雄, 6 kg)を用い静脈麻酔の下に開腹し, 左胃動脈, 胃十二指腸動脈に $30\sim 50\ \mu$ の ^{198}Au -粒子(100mg , $100\ \mu\text{c}$)を注入し, 閉腹後3時間して体外より面スキヤニングを行うと各々の動脈の支配する毛細管に沈着をおこすことがわかつた。(図6)

又R I 注入後24時間で屠殺し各臓器1 gram 当たりの比放射能を調べると, 胃を100%としたときその他の臓器はすべて7%以下となる。

胃の組織像を調べると ^{198}Au -粒子が胃毛細管に沈着しているが明かに解る。(図7)

(c) 小括

上述の如く $30\ \mu$ 以上の粒子を有するSuspensionを静脈内に注入するとその殆んど全ての粒子が肺毛細管で栓塞をおこす, 又動脈内に注入するとそ

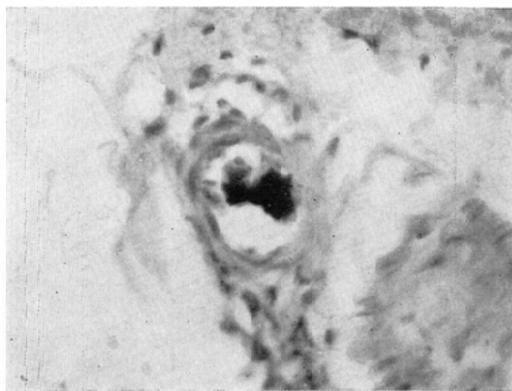


Fig. 7. A microscopic view of a dog's stomach tissue at 24 hours after the injection of ^{198}Au colloid absorbed carbon particles into gastroduodenal artery.

A spot, dark, irregular shaped and shown at the center of the photograph, indicates a carbon particle depositing in a capillary, which makes capillary embolus.

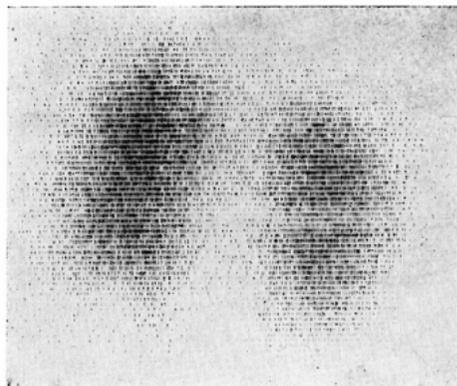


Fig. 8. Area scanning of the chest of a female patient 62 years old, was performed at 3 hours after intravenous administration of radio-strontium particles ($^{85}\text{SrCO}_3$), $60\ \mu\text{c}$, revealing the area of deposit corresponding to lung.

の支配域の毛細管に同様に栓塞をおこすことが判明した。

(iii) 臨床的応用

症例1 Y.A. 36才 女性 骨腫瘍
 ^{85}Sr -Suspension $60\ \mu\text{c}$ ($^{85}\text{SrCO}_3$ 4 mg/ H_2O 20cc)を静注し, 3時間後に面スキヤニングを行うと肺のみを明白に描記でき, 又線スキヤニングを行うと肺部にR Iの集積するのを見た。又



Fig. 9. Specific activities of a patient's essential organs following intravenous administration of radiostrontium particles are compared with that of lung and the result are shown in percentage.

この際副作用は全然認められなかった。

症例2 K.S. 62才, 女性, 甲状腺癌及び肺転移, $^{85}\text{SrCO}_3$ $60\mu\text{c}$ (4 mg) 注入し, 面スキヤニングを行つたところ肺のみが描記された。(図8)

又死後各臓器1 gram 当たりの比放射能を調べるとほとんど全ての粒子が肺毛細管に塞つてることがわかつた。又肺正常組織と肺癌組織との比放射能の比は1:1.19であつた。(図9)

症例3 S.S. 74才 男, 胃ポリープ

胃切除直前, 左胃動脈, 右胃大網動脈に $^{85}\text{SrCO}_3$ -Suspension (3 mg, $30\mu\text{c}$) を注入し, 切除せる胃の面スキヤニングを行うと各々の動脈の

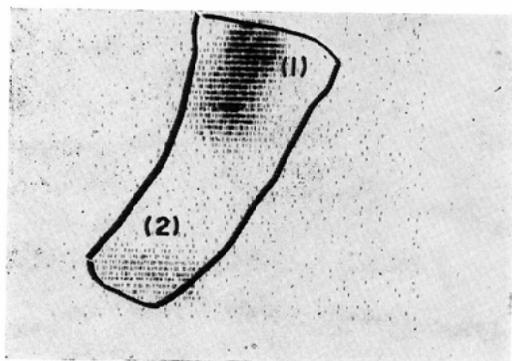


Fig. 10. Area scan of the removed stomach, at 2 hours after the injection of radiostrontium particles into the left gastric artery and the right gastroepiploic artery of a male patient, 74 years old, showing two radioactive areas corresponding to the regions nourished by the left gastric artery (1) and the right gastroepiploic artery (2)

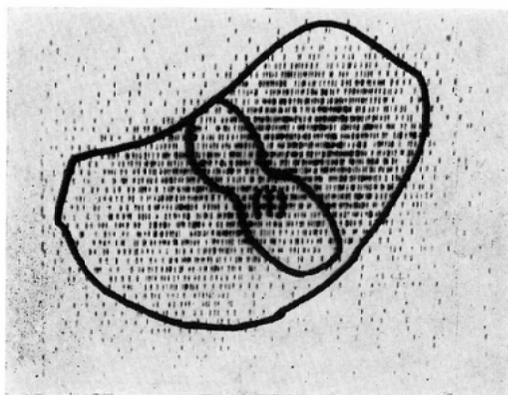


Fig. 11. Area scan of the removed stomach of the case of stomach cancer following the injection of radiostrontium particles $30\mu\text{c}$ into the left gastric artery shows the area of deposit of radioisotope corresponding to the regions nourished by the artery.

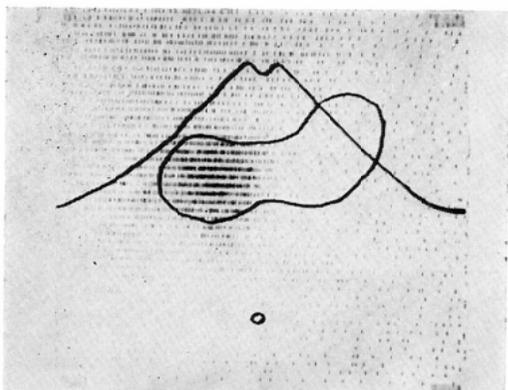


Fig. 12. Radiostrontium particles were infused into a right gastroepiploic artery through a catheter which was used to serve the continuous irrigation of mitomycin C to the inoperative stomach cancer. Area scanning of the upper abdomen reveals an accumulation of radioactivities corresponding to the pyloric region of the stomach, suggesting that Mytomycin C flows into there at first.

支配すると考えられる領域の毛細胞に集積していることが解つた。この場合も副作用は全然認められなかった。(図10)

症例4 S.M. 53才 男 胃癌

レ線上癌組織は胃体部小弯より大弯にかけてあるため, 胃全摘術を行う直前, 左胃動脈に $^{85}\text{SrCO}_3$ -Suspension (3 mg, $30\mu\text{c}$) を左胃動脈に注

入し、切除した胃に面スキヤニングを行うと粒子は胃全体に分布していることがわかった。(図11)

症例5 K.S. 49才. 男 胃癌

手術時右胃大網動脈にカテーテルを挿入したのみで胃切除を施行しなかつた症例である。術後そのカテーテルより抗癌物質と一緒に ^{85}Sr 粒子 100 μc 注入し、腹部の面スキヤニングを行ったところ、幽門部が描記されていて、従つて抗癌物質は先ず幽門部を灌流することがわかつた(図12)

結 論

以上の基礎的実験により、30 μ 以上の粒子からなる Suspension を経静脈的に注入すると、その殆んど全ての粒子が肺毛細管に沈着し、又動脈内へ注入した場合はその支配域の毛細管に殆んど全ての粒子が沈着する。従つて特定臓器又はその臓器の特定部位に RI 粒子を沈着させることができれば、その粒子の放射能を高めて組織内照射を行うことができると考えられる。

本論文の要旨は一部昭和38年4月第22回日本医学放

射線学会及び同年12月第1回日本癌治療学会に於いて発表した。本研究は文部省科学研究費によつて行われた。

参考文献

- 1) Guzman T., Loken M.K., Root H. & Perry J.S. (1962): Changes in Hepatic Function Following Hepatic Irradiation by ^{90}Y Microspheres. 9th Annual Meeting of Nuclear Medicine, Dallas, Texas, USA, June 28, 1962. — 2) Ariel I.M.: (1962): Organ Irradiation by Means of Radiation Microspheres. *ibid.* — 3) Lahr T.N., Halva C.J. & Ryan J.P. (1963): Properties and Medical Uses of Radioactive Ceramic Microspheres. 10th Annual Meeting of Nuclear Medicine, Montreal, Canada, June 27, 1963. — 4) Paterson R.: The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy, Second Edition. Edward Arnold LTD., London. 1963. — 5) 梅垣洋一郎 (1959) 放射線医学, 医学書院, 東京. — 6) 実験化学便覧 共立出版, 東京1954. — 7) The Merk Index of Chemicals and Drugs. Merk & Co Inc., Rahway, N.J., USA., 1960. — 8) 算弘毅 (1962): ラジオアイソトープ (RI) の診断的応用 体外よりの RI 測定法を中心として, 日医放学誌22, 57-89. — 9) Brucer M. (1959): Radioisotope Scanning. ORINS, Tenn, USA.