



Title	骨髓内網内系細胞の貪食能に影響する放射性コロイドの性状について
Author(s)	伊藤, 安彦; 高橋, 邦文; 佐藤, 多智雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1971, 30(11), p. 101-106
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17531
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

骨髓内網内系細胞の貪食能に影響する放射性
コロイドの性状について

東北大学抗酸菌病研究所放射線医学研究部（指導：菅野巖教授）

伊藤 安彦，高橋 邦文，佐藤多智雄

（昭和45年12月19日受付）

Studies on Radioactive Colloids Nature affecting
Phagocytosis in Bone Marrow of Rabbits

by

Yasubiko Ito, Kunibumi Takahashi and Tachio Sato

Department of Radiology, Research Institute for Tuberculosis,

Leprosy and Cancer, Tohoku University

(Director: Professor Iwao Kanno)

The effects of various colloidal preparations on the distribution of radioactive colloids in the Reticuloendothelial (R-E) cells of the liver and bone marrow of rabbits were studied.

As protective colloids, Sodium chondroitin sulfate, Gelatin, Dextran, and P.V.P. were added separately to ^{113m}In solution which had been prepared by Wagner's method.

Besides these colloids, ^{198}Au colloids of 50 Å or 200–500 Å in diameter, ^{113m}In -sulfur-antimony colloids, ^{113m}In -stannous oxide colloids, ^{99m}Tc -sulfur colloids, ^{99m}Tc -sulfur-antimony colloids and ^{59}Fe -Sodium chondroitin sulfate colloids were used in the experiment. Tissue results were expressed as the ratio of net cpm per gram of marrow to that of liver i.e. marrow to liver ratio.

The results were as follows.

- 1) The most significant bone marrow uptake was demonstrated in the marrow to liver ratio of ^{113m}In -Sodium chondroitin sulfate colloids, 3.1 times as great as that of 200–500 Å ^{198}Au . This value did not reduce significantly in a sterilized procedure with Millipore-filter of 0.45 micron.
- 2) The marrow to liver ratios of ^{59}Fe -Chondroitin sulfuric acid colloids and ^{99m}Tc -Sulfur-antimony colloids were slightly higher, compared with that of 200–500 Å ^{198}Au colloids.
- 3) The ratio of ^{99m}Tc -sulfur colloids and ^{113m}In -Sulfur antimony colloids were nearly the same as that of 200–500 Å gold.
- 4) The autoclaved colloids which were prepared using protective colloids, such as Sodium chondroitin sulfate, Gelatin and Dextran, were taken up less by R-E cells of the marrow than was ^{198}Au .
- 5) The number and size of radioactive colloids are important factors in the phagocytosis of bone marrow R-E cells, however, the greatest factor affecting colloidal distribution appears to be the physico-chemical nature of the protective colloids.

緒 言

骨髓内細網内皮系 (RES) 細胞の放射性コロ

イド摂取能は、1) 肝，脾，骨髓に対する血流量，2) 骨髓内RESの機能，3) 放射性コロイ

ドの粒子の大きさ, 数, 性質等によつて影響される。

現在のところ, ^{59}Fe , ^{52}Fe の如く直接的に erythroid precursors をラベルする方法は一般的でないため, 放射性コロイドを用いる骨髓スキャンは, active marrow の分布を知る方法として優れた情報を与え, さらに腫瘍の骨, 骨髓転移の早期診断法としても価値が大きい。骨髓スキャンの解釈に上記の各因子の影響を考慮する必要があるが, 放射性コロイドの性状に関するこれまでの発表はほとんどが肝スキャンを目的としたものである。

Hayes らは ^{67}Ga -labeled hydrous ferric oxide コロイドにより肝への摂取が少く, 骨髓内 RES への取り込みを大にできたことを報告しているが¹⁾, 臨床的应用には必ずしも適していない。骨髓スキャンにこれまで最も多く用いられてきた ^{198}Au コロイドは, その約 80~90% が肝に摂取され骨髓にはたかだか約 5% が取り込まれるに過ぎず²⁾³⁾, 従つて肝の放射線被曝量も大きい。肝, 骨髓に対する被曝の面からも短半減期核種は優れているが, $^{113\text{m}}\text{In}$ のコロイド調製法中最も一般的な Wagner らの方法⁴⁾では, 肝内 RES への摂取が ^{198}Au コロイドと大差がない。著者らは, 肝, 骨髓に対する被曝の軽減の点から $^{113\text{m}}\text{In}$ を選び, 各種コロイドの肝, 骨髓内 RES 摂取について実験をすすめ, さらに骨髓内への摂取が高率であるよう調製法を検討したので発表する。

実験材料および方法

体重 2 ~ 2.5kg の正常家兎を用いた。使用した核種は, $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{59}Fe および ^{198}Au である。

I. コロイドの調製

A. 保護コロイドの種類

$^{113\text{m}}\text{In}$ コロイドの調製に用いた保護コロイドは次の通りである。

Sodium chondroitin sulfate	
m.w. 40,000~50,000	2%
(Ch-s と略)	
Gelatin	1%

Dextran m.w. 30,000±15,000	1%
Polyvinyl pyrrolidone	

m.w. 12,600±2,700 1%

(P.V.P. と略)

これらの他に, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ コロイド調製用に開発された Hasting Radiochemical Works, Inc. の硫化アンチモン (Sb_2S_3 と略) コロイドを用いた。

B. コロイドの調製

1. Wagner らによる調製⁴⁾

2. 保護コロイドを用いた $^{113\text{m}}\text{In}$ コロイドの調製

B. 1. の調製法を基にし次の様に調製した。

溶離液 5.0ml に 5 $\mu\text{g/ml}$ の $\text{InCl}_3 \cdot \text{N-HCl}$ 溶液 0.08 ml, および保護コロイド液 1.0 ml を加え, 稀 NaOH 溶液により pH 7.4±0.2 に調整, 10% NaCl 0.45ml を加えて等張化。

3. Subramanian らによる調製⁵⁾

4. B. 3. の調製法を基にして Gelatin の代りに Ch-s を加えた調製

5. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ コロイドの調製⁶⁾

6. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Sb_2S_3 および $^{113\text{m}}\text{In}$ - Sb_2S_3 コロイドの調製

Sb_2S_3 コロイド液は 1 バイアル 5 ml で, これに 20mCi の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離液, または $^{113\text{m}}\text{In}$ 溶離液を加えて混和。 $^{113\text{m}}\text{In}$ の場合は最終 pH 7.4±0.2 に調整。

C. ^{59}Fe Ch-s コロイド*

II. 投与方法ならびに投与量

すべて耳静脈内投与。放射アッセイには ^{59}Fe コロイドを 15 μCi , その他のコロイドは約 300 μCi 使用。

III. 放射アッセイ

コロイド投与後 15 分で肝, 脾, 骨髓, 血液の放射能をウェル型シンチレーションカウンタで測定し, 肝, 骨髓内 RES への摂取を M:L 比として次の様に表わした。

$$\frac{M}{L} = \frac{\text{cpm per gram of bone marrow}}{\text{cpm per gram of liver}}$$

脚注: * ダイナボット R I 研究所の Radio-Blutal- ^{59}Fe を使用。

但し, ^{59}Fe コロイドは投与後6時間で臓器を摘出し同様に表わした。

IV. 肝, 骨髓スキヤニング

^{113}mIn コロイド約1 mCi 静注20分後に肝, 上下肢骨髓スキヤニングを行なった。スキヤナーは5"φ×2"のクリスタル, 163孔, 焦点距離10cmのハニカムコリメーター, マルチドット方式の東芝製スキヤナーを用いた。

V. コロイドの血中よりの消失

$^{113}\text{mIn-Ch-s}$ および ^{113}mIn -酸化第一スズ (Sn O と略) コロイドについての血中よりの消失を検討した。静脈内投与後, 心臓穿刺により採血したのち, ウェル型シンチレーションカウンタで放射能を測定し cpm/g 値を片対数表にプロットし

$T^{1/2}$ (min) で表わした。

実験成績

I. 肝, 骨髓の放射アッセイによるM:L比
各種コロイドの性状とM:L比を Table 1, Table 2 に示した。Ch-s, Gelatin, Dextran を保護コロイドとして加熱滅菌処理を行なった。 ^{113}mIn コロイドは, すべて 200~500 Å の ^{198}Au コロイドよりもM:L比は低値であり, Wagner らの調製によるものと同程度であつた。しかし加熱滅菌の代りに Millipore filter による濾過滅菌を行なった $^{113}\text{mIn-Ch-s}$ のM:L比は 200~500 Å の ^{198}Au の約 3.1倍, Wagner らの調製の約 4.8倍であつた。また $^{113}\text{mIn-Sb}_2\text{S}_3$ も Wagner らの調製によるM:L比とはほぼ同程度であつた。

Table 1. Effects of radiochemical nature of ^{113}mIn -colloids on bone marrow to liver uptake ratio in rabbits

$$\frac{M}{L} = \frac{\text{cpm per gram of bone marrow}}{\text{cpm per gram of liver}}$$

	Colloids by Wagner		Sodium chondroitin sulfate			Gelatin		Dextran		P.V.P.
		auto-claved		millipore-filtered	auto-claved		auto-claved		auto-claved	
M:L Ratio	0.263 ± 0.054	0.172 ± 0.055	1.017 ± 0.023	0.811 ± 0.015	0.164 ± 0.015	0.429 ± 0.001	0.169 ± 0.004	0.358 ± 0.001	0.122 ± 0.004	0.197 ± 0.003

Numbers of rabbits: 5~8

Body weight: 2~2.5kg

Millipore filter: 0.45 μ

Autoclave: 120°C, 20min

Table 2. Effects of radiochemical nature of colloids on bone marrow to liver uptake ratio in rabbits

$$\frac{M}{L} = \frac{\text{cpm per gram of bone marrow}}{\text{cpm per gram of liver}}$$

	¹⁹⁹ Au		⁵⁹ Fe	^{113m} In-SnO		^{113m} In-Sb ₂ S ₃		^{99m} Tc ₂ S ₇			^{99m} Tc-Sb ₂ S ₃	
	200~ 500 Å	50 Å	100 Å	Chon- droitin	Gelatin			Chon- droitin	Gelatin			
							auto- claved	auto- claved		auto- claved		auto- claved
M:L	0.260	0.141	0.431	0.275	0.287	0.185	0.137	0.177	0.347	0.360	0.709	0.444
Ratio	± 0.005	± 0.001	± 0.002	± 0.005	± 0.001	± 0.011	± 0.001	± 0.001	± 0.001	± 0.001	± 0.078	± 0.015

Numbers of rabbits: 5~8

Body weight: 2~2.5kg

Autoclave: 120°C, 20min

$^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ は Wagner らによる調製の約 2.1倍であつた。また、Ch-s- ^{59}Fe コロイドは Wagner らの調製法によるM:L比の約 2.5倍、200~500 Å の ^{198}Au の約 1.7倍高値であつた。Subramanian らの方法により調製した $^{113m}\text{In-SnO}$ コロイドは、保護コロイドとして Gelatin を用いた場合も、Ch-s を用いた場合ともに 200~500 Å の ^{198}Au と同程度であつた。

同一保護コロイドでも ^{113m}In コロイド調製時の加熱操作によりM:L比は著しく変動した。Ch-s, Gelatin, Dextran を保護コロイドとした場合はいずれも加熱処理によりM:L比は低下した。また、 Sb_2S_3 コロイドにより調製した ^{113m}In および ^{99m}Tc コロイドも同様に加熱によりM:L比はやや低下した。

加熱操作によるM:L比の変動は $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ コロイドでは ^{113m}In コロイドと様相を異にし、加熱によりM:L比はやや増大した。また、P.V.P. を保護コロイドにした ^{113m}In コロイドの場合、加熱処理を行なわなくとも Wagner らの調製によるM:L比と同程度であつた。

II. 肝、骨髓スキャンニング

上記の如く Ch-s を保護コロイドとし Millipore filter により滅菌操作を行なつた ^{113m}In コロイドは、肝、骨髓の放射アッセイにより高値を示したので家兎に静脈内投与しスキャンニングを行なつた。加熱処理を行なわなかつた場合、および autoclave を行なつた場合との比較は Fig. 1 の如くである。すなわち Millipore filter を通したコロイドによるシンチグラムは、加熱処理を行なわなかつたものとはほぼ同程度のスキャン濃度であり、autoclave を通したものは良好なシンチグラムを得られなかつた。坐骨上の放射能測定値も Millipore filter を行なつたものは、加熱処理を行なわなかつたものと同程度であつた。

III. $^{113m}\text{In-Ch-s}$ コロイドの血中消失

$^{113m}\text{In-Ch-s}$ の血中よりの消失は加熱処理により促進された (Fig. 2)。

また、Subramanian らによる $^{113m}\text{In-SnO}$ コロイドで保護コロイドとして Gelatin を用いて

調製した場合は、Ch-s を用いた場合よりも消失は速やかであつた (Fig. 3)。

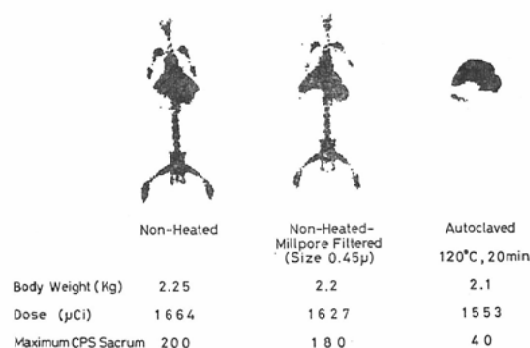


Fig. 1 Effects of nature of colloidal preparations on bone marrow scans Isotope: ^{113m}In -Sodium chondroitin sulfate colloids

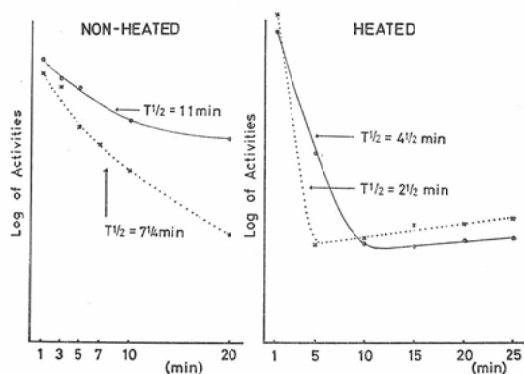


Fig. 2 Disappearance of ^{113m}In -Sodium chondroitin sulfate colloids from blood

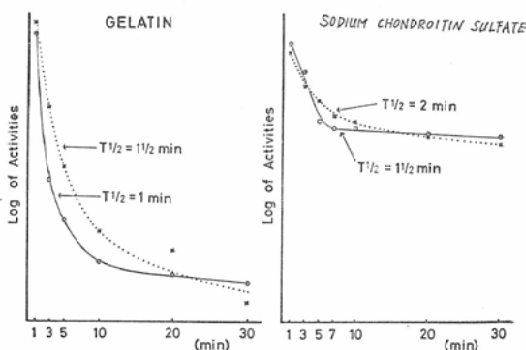


Fig. 3 Disappearance of $^{113m}\text{In-SnO}$ -colloids from blood

考 按

放射性コロイドを用いた骨髄スキャニングは、 ^{59}Fe , ^{52}Fe などの erythroid precursors を直接ラベルする方法に比して経済的である上に、赤血球生成能を比較的良く反映する。また、腫瘍の骨、骨髄転移の診断にも優れた方法である⁷⁾⁸⁾。しかし投与されたコロイドの約80~90%程度が肝に摂取されるため、肝に覆われた脊椎骨髄の解析は不可能である。さらに良いシンチグラムを得るために骨髄内RESに多く貪食されるコロイドが必要である。これをコロイドの面からみると、粒子の大きさが揃っていること、ある範囲内の大きさであること、適当な粒子数であること、コロイドが安定であることなどの諸性質を兼ねたものであることが要求される。

以上の観点より著者らの成績を考按すると、従来肝、骨髄スキャニングに繁用されている ^{198}Au は電顕像による大きさは $200 \sim 500 \text{ \AA}$ であり、 $M:L$ 比は 0.260 であつた。次に $50 \text{ \AA}$ の粒子の小さい ^{198}Au は、 $M:L$ 比が 0.141 であり、粒子の小さいものが必ずしも骨髄内RESに多く取り込まれるとは限らなかった。

しかし、粒子の平均直径が2倍になると同一重量では粒子の数は $1/22$ になる。すなわち直径 $20 \text{ m}\mu$ の粒子数は 1μ のものに比し $120,000$ 倍になるはずである。

このことは $^{113m}\text{In-Ch-s}$ の血中クリアランスおよび $M:L$ 比からもうかがわれる。すなわち加熱しないコロイドの血中消失は加熱したものより遅延し、 $M:L$ 比はむしろ大であつた。加熱しない状態ではコロイド粒子が小さく、粒子数が多いため骨髄内RESに、より多く摂取されたものと考えられる。このことは ^{198}Au コロイドの粒子の大きさとコロイドの血中消失率を検討した Brucerらの発表⁹⁾に一致する。

また、 $^{113m}\text{In-Ch-s}$ 投与15分後の $M:L$ 比は 1.017 であつたが、投与30分後では 1.45 に増加した成績は、骨髄内RESに摂取されたコロイド粒子数が増加したためと考えられる。

Subramanian らは $^{113m}\text{In-SnO}$ コロイドの調

製に保護コロイドとして Gelatin を用いているが、血中からのコロイドの消失をこれと Ch-s を用いて調製したコロイドとで比較すると、後者の方が $T^{1/2}$ の遅延を認めた。

この理由としては、(1) carrier として Sn が大量に添加されていること、(2) 保護コロイドの性質によつて生成したコロイドの物理化学的な性質の相違によるものと推論される¹⁰⁾。従つて放射アッセイの成績が両者ほぼ同値であつたことは、コロイドの大きさ、数が骨髄内RESのコロイド摂取能を支配するものとは考え難い。

コロイド調製にあたりコロイド形成時の pH は粒子の大きさを変える一因子である。すなわち In はほぼ pH 3.4以上で不溶性の $\text{In}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ を作り始め、pH を高くすることにより粒子の大きさが増す。しかし pH を等しくした場合でも、保護コロイドの種類により $M:L$ 比に著明な差が認められたことは骨髄内RESの貪食能を支配する因子として粒子の大きさ以外の諸因子を考慮すべきであることを示すものと思われる。

本実験において保護コロイドとして Ch-s を用い、加熱処理を行なわないで ^{113m}In コロイドを調製した場合、骨髄内の摂取が最も優れていた。すなわち、 $^{113m}\text{In-Ch-s}$ コロイドの肝への摂取は投与量の約34%であり、骨髄内摂取は約57%と推定された。これは Hayes らの ^{68}Ga -labeled hydrous oxide コロイドと同程度であつた。その作用機構に関して、Ch-s投与による骨髄内血流量の増加、すなわち Ch-s の末梢血管拡張作用はその一因を成すものと考えられる。その詳細については後日発表の予定である。

結 論

保護コロイドとして Sodium Chondroitin Sulfate (Ch-s), Gelatin, Dextran, P.V.P. を用いて調製した ^{113m}In コロイド、 ^{113m}In -硫化アンチモンコロイド、 $^{113m}\text{In-SnO}$ コロイド、 $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ コロイド、 ^{99m}Tc -硫化アンチモン (Sb_2S_3) コロイド、 $^{59}\text{Fe-Ch-s}$ コロイドの肝、骨髄内網内系細胞内摂取を $200 \sim 500 \text{ \AA}$ の ^{198}Au コロイドのそれと比較し次の結果を得た。

I. 実験に使用した各種コロイド中 $^{131}\text{mIn-CHs}$ のM:L比は最高値を示し ^{198}Au コロイドの約3.1倍であり、Millipore filter による滅菌操作は骨髓内コロイド摂取にほとんど影響を与えなかった。

II. $^{59}\text{Fe-CHs}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-Sb}_2\text{S}_3$ コロイドは ^{198}Au コロイドよりやや高値を示した。

III. $^{99\text{m}}\text{Tc}_2\text{S}_7$, $^{113\text{m}}\text{In-Sb}_2\text{S}_3$ コロイドは ^{198}Au コロイドと同程度であつた。

IV. 加熱滅菌操作を行なつたコロイド中、保護コロイドとして CH-s, Gelatin, Dextran を用いたものはいずれも ^{198}Au コロイドよりM:L比は低値であつた。

V. コロイドの数、大きさは骨髓内RES摂取に影響するが、最大の因子は保護コロイドの物理化学的性状と考えられる。

稿を終るにあたり、Antimony colloidを御恵賜わつた Hasting Radiochemical Works, Inc. の President, Mr. Othel L. Pirtle, Jr. のに深甚の謝意を表します。又、電子顕微鏡によりコロイド粒子の大きさを測

定して下さいました当研究所山口淳二博士及び石森武男技師に感謝致します。

文 献

- 1) Hayes, R.L., Carlton, J.E., Byrd, B.L. and Rafter, J.J.: ORAU Research Report. ORAU-106 (1967), 105—110.
- 2) Ganz, A. and Brucer, M.: J. Laboratory and Clinical Medicine, 52 (1958), 20—26.
- 3) 伊藤安彦, 高橋邦文, 佐藤多智雄, 奥山信一, 菅野巖: 医学のあゆみ, 72 (1970), 425—426.
- 4) Goodwin, D.A., Stern, H.S. and Wagner, Jr. H.N.: Nucleonics, 24 (1966), 65—66.
- 5) Subramanian, G. and McAfee, J.G.: J. Nuclear Medicine, 11 (1970), 365—366.
- 6) Larson, S.M. and Nelp, W.B.: J. Nuclear Medicine, 7 (1966), 817—826.
- 7) 菅野 巖, 伊藤安彦, 佐藤多智雄: 臨床放射線, 14 (1969), 800—809.
- 8) 菅野 巖, 伊藤安彦: 抗酸菌病研究雑誌, 20 (1968), 447—460.
- 9) Zilversmit, D.B., Boyd, G.A. and Brucer, M.: J. Laboratory and Clinical Medicine, 40 (1952) 255—260.
- 10) 中西 豊, 倉田邦夫, 吉村嘉男, 於勢真輔: 薬学雑誌, 86 (1966), 46—50.