

Title	111In-Bleomycinの軟部腫瘍親和性について
Author(s)	秋庭, 弘道; 笥, 弘毅; 川名, 正直
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(3), p. 162-168
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19159
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

^{111}In -Bleomycin の軟部腫瘍親和性について

千葉大学医学部放射線医学教室

秋庭 弘道 寛 弘毅 川名 正直

(昭和48年11月5日受付)

(昭和48年12月18日最終原稿受付)

Affinity of ^{111}In -Bleomycin for Malignant Tumors

Hiromichi Akiba, Hirotake Kakehi and Masanao Kawana

Department Radiology, Chiba University School of Medicine, Chiba

Research Code No.: 732

Key Words: ^{111}In -bleomycin, Tumor scintigram

Affinity of ^{111}In -bleomycin for malignant tumors of the rat and those of human beings was investigated. The agent was injected intravenously to the rats that bore subcutaneous transplants of Yoshida sarcoma or ascites hepatoma of AH 109A. They were sacrificed 1, 2, 3, or 5 days after the injection. The radioactivity of the tumor, blood, muscle, liver, kidney, bone and spleen was measured by a well-type scintillation counter. Tumor to muscle concentration ratio of Yoshida sarcoma was 5.8, and that of AH 109A was 7.1. Kidney to muscle ratio was 13 invariably. The ratios of liver or spleen to muscle were 6-7. That of blood to muscle was 0.4. The whole body retention of the radionuclide at 24 hours of the injection was about 1/3 the dose. Twentyeight patients were investigated with ^{111}In -bleomycin, and the results were positive in 21 of them. In 4 cases its deposition was uncertain. Eight of the 28 were also examined with ^{67}Ga citrate and all the cases were positive. The results appear to indicate that tumor imaging with ^{111}In -bleomycin is prospective.

1. はじめに

腫瘍親和性アイソトープ化合物として、現在クエン酸ガリウムが最もすぐれているが最近抗癌剤であるブレオマイシンに種々のアイソトープを標識したものが軟部腫瘍スキャン剤として有用であるとの報告がなされている。我が国に於ては、前田等(4, 5, 6, 7)が ^{57}Co ブレオマイシン、鳥塚等(8)が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ブレオマイシンの基礎的、臨床的研究を行ない優れた成績を示している。

^{111}In ブレオマイシンは、現在フランス、英国及び米国で既に使用されており、英国ではハンマ

ースミス病院で $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ブレオマイシンと ^{111}In ブレオマイシンの比較検討の論文(10)が発表されている。米国では今年第20回の核医学会でも数題の(1, 2, 3, 9, 11)発表があり、標識ブレオマイシンによる腫瘍スキャン剤の一つのセッションとして取り上げられた。今回我々は ^{111}In ブレオマイシンを使用する機会を得たのでその成績を示したい。

2. 動物実験

2.1 実験材料

^{111}In ブレオマイシンは第1ラジオアイソトープ研究所製、ダイナボットRI研究所製、及び我

々の教室で日本化薬より入手したプレオマイシン A₂ に ¹¹¹In を 標 識 した も の の 三 者 を 使 用 した。

供試動物は体重 100 g の Donryu 系ラットに吉田肉腫の腹水浮遊細胞を左側背部に移殖し固形腫瘍としたものと、同じく Donryu 系ラットに腹水肝癌 A H 109 A の腹水浮遊細胞で同じ部位に固形腫瘍を作つたものを用いた。

2.2 実験結果

2.2.1 ¹¹¹In プレオマイシンの安定度

¹¹¹In プレオマイシンを室温で保存した場合の安定度をペーパークロマトグラフで調べた。ペーパークロマトグラフィーの展開剤は10%酢酸アンモニウムとメタノールの1:1混液を使用した。入手時の ¹¹¹In プレオマイシンと2週間室温に放置したものは、いずれも遊離の ¹¹¹In は10%以下で ¹¹¹In Cl₃ の場合と同様に原点にあり安定であることが確められた (Fig. 1)。

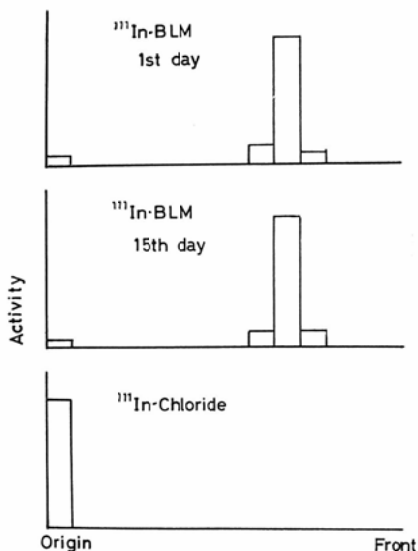


Fig. 1 Paper chromatograms of ¹¹¹In-Bleomycin and ¹¹¹In-Chloride.

2.2.2 ¹¹¹In プレオマイシンの担癌ラットの腫瘍への取り込みと体内分布

腫瘍への取込みを観察するため、吉田肉腫結節ラットの尾静脈より ¹¹¹In プレオマイシン50~100 μCi を注射し、1日、2日、3日、5日後に経時的に屠殺し、腫瘍と筋肉との比でその取り込

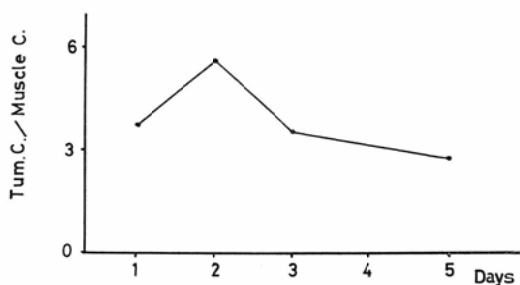


Fig. 2 Mean retention values of the tumor to muscle concentration ratios in rats administered with ¹¹¹In-Bleomycin.

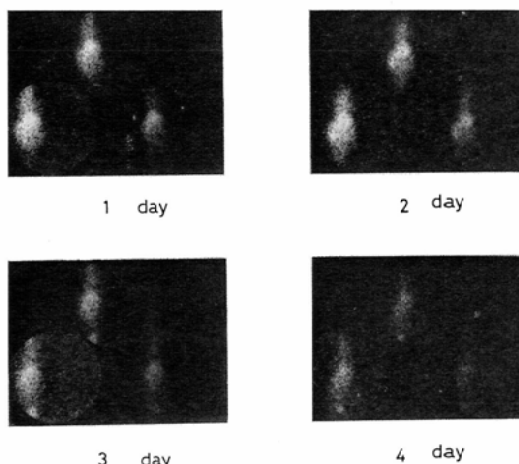


Fig. 3 Scintiphotos of the Yoshida sarcoma bearing rats on 1, 2, 3, 4 days after the injection of 50uCi of ¹¹¹In-Bleomycin.

みをみた (Fig. 2) 腫瘍に最も多く摂取されるのは注射後2日目、筋肉の 5.8倍であり、他の日は3倍前後であつた。

背部左側に固形腫瘍を移殖した同一ラットのシンチグラムを1日、2日、3日、4日と時間を追つて撮つて見ると2日目の像に腫瘍がよく描記されている (Fig. 3)。

動物の腫瘍の種類により取り込み方に差があるかどうかをみるために吉田肉腫のほかにはラットの上皮性の腫瘍である A H 109 A で実験を行なつた。A H 109 A 固形腫瘍に ¹¹¹In プレオマイシンを注射後2日目の腫瘍、筋肉比は 7.1倍で吉田肉腫固形腫瘍の場合の 5.8倍より、やや多く集まる (Fig. 4)。

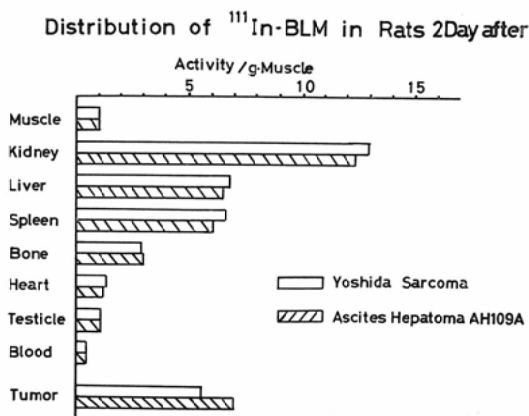


Fig. 4 The distribution ratio of radioactivity muscle is taken as the standard in Yoshida sarcoma and AH 109A bearing rats at 2 days after the injection of ¹¹¹In-Bleomycin.

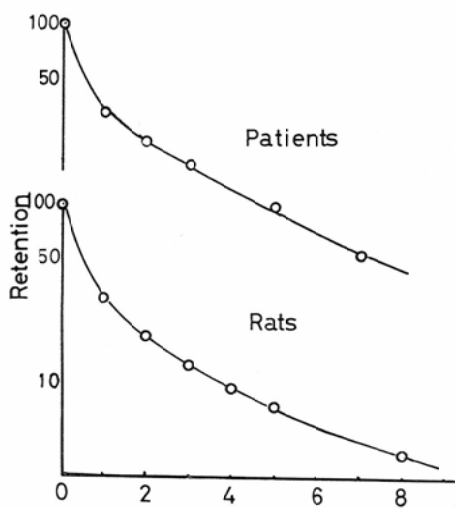


Fig. 5 Retention values (%) of ¹¹¹In-Bleomycin in patient's and rat's whole body after the i.v. injection.

腫瘍以外の体内分布は両者ともほとんど差はなく、筋肉のグラム当りの放射能を1とすると腎に最も多く集まり約13倍、肝臓と脾臓に6~7倍、骨に3倍等である。血液は0.4倍で静注2日後にはほとんど血流中から¹¹¹In プレオマイシンは消失している。

全身からの¹¹¹Inの消失をアニマル・カウンターで測定すると、静注後1日目投与量の²/₃が体

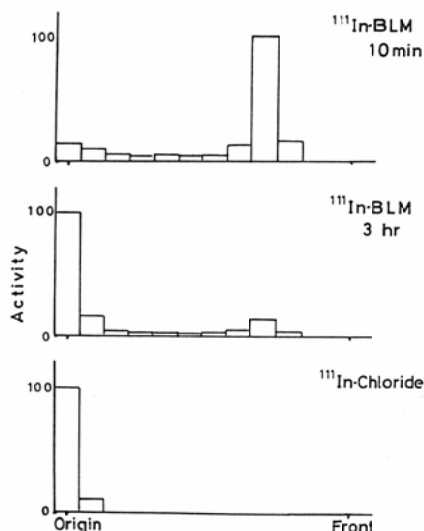


Fig. 6 Paper Chromatograms of Rat's Serum Obtained after i.v. Injection of ¹¹¹In-BLM

外に排泄され、その後はあまり排泄されない。患者についても同じようにホール・ボディ・カウンターで測定すると、ラットと同じような結果である (Fig. 5)。

¹¹¹In プレオマイシン複合体 (市販品) と ¹¹¹In プレオマイシン A₂ のラット腫瘍への取込みには有意の差は認められなかった。

ラットに静注した¹¹¹In プレオマイシンの血流中の安定度をペーパークロマトグラフで調べた。静注10分後の血清では原点に spot が現れ、時間の経過と共に増加し、3時間後では原点の放射能は約90%となり、静注後はやい時期に血清中の¹¹¹In プレオマイシンの spot は減少する (Fig. 6)。

3. 臨床結果

臨床例は28例あり ¹¹¹In プレオマイシン1~2 mCi 静注後1~2日後にスキャンを施行した。使用機器は5インチ対向スキャナである。代表症例を以下に示す。

症例1, K.W. 男, 47才, 皮膚癌腋窩リンパ節転移, 左第3手指の皮膚癌のため左第3手指切断術を施行し、プレオマイシンによる治療を受けた。8カ月後左腋窩リンパ節の腫大に気づき、当

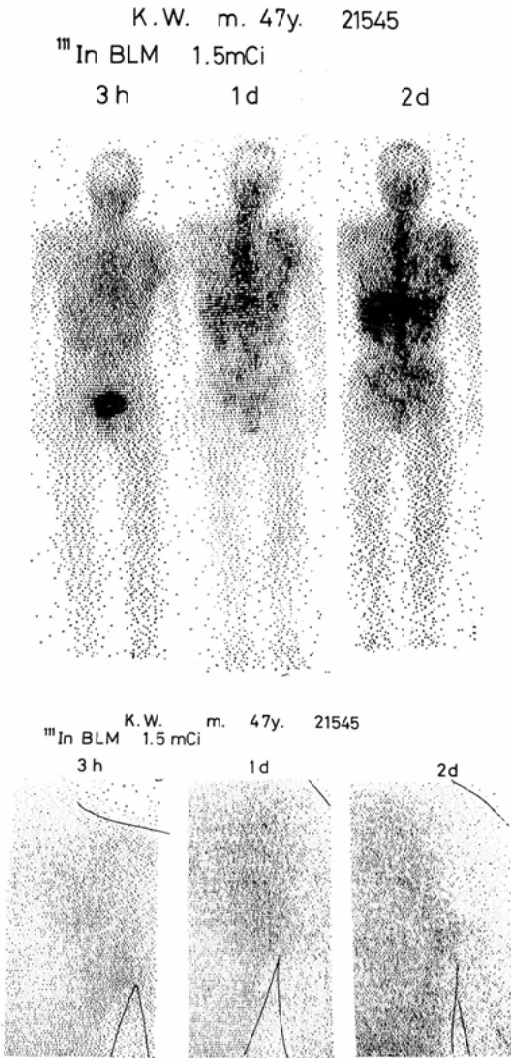


Fig. 7 Case 1 Axilla metastases of the cutaneous carcinoma.

科来院時には小児手拳大であつた。¹¹¹In プレオマイシン 1.5mCi注射。3時間、24時間、48時間後にスキャンを施行した。3時間後のスキャンでは膀胱部への集積が著しい。左腋窩部への集積も軽度ながら見られる。1日後では膀胱への集積は消失し、肝臓への集積がみられてくる。また胸骨か縦隔に相当する部位への集積がある。腋窩腫瘍部への集積は3時間後のものに較べると一そうはつきりして来る。2日後のスキャンは肝臓への



Fig. 8 Case 2 Left orbital tumor

集積がかなり高く、脊椎、骨盤も描記されている。腫瘍への集積は第1日目とほぼ同様にみられる (Fig. 7).

症例2. S.K. 女, 51才, 左眼窩腫瘍

頭痛, 吐気, 耳痛の初発症状より4ヵ月後, 当院眼科に入院し, 当科にスキャンを依頼した。まず ⁶⁷Ga citrate のスキャンを行ない, 6日後に ¹¹¹In プレオマイシンのスキャンを施行した。両者とも左眼窩部への集積が同程度にみられた。この症例では ⁶⁷Ga で耳下腺への集積がみられるのに対し, ¹¹¹In プレオマイシンではこれがほとんど認められない (Fig. 8).

症例3. K.S. 女, 24才, 上顎癌。

右頬部腫脹が次第に増大, 当院耳鼻科で右上顎癌と診断され当科にコバルト照射を依頼された。照射開始時に ⁶⁷Ga citrate を注射し, 2日後にスキャンを施行したが, 腫瘍部に一致してかなり高い ⁶⁷Ga の摂取がみられる。 ¹¹¹In プレオマイシン

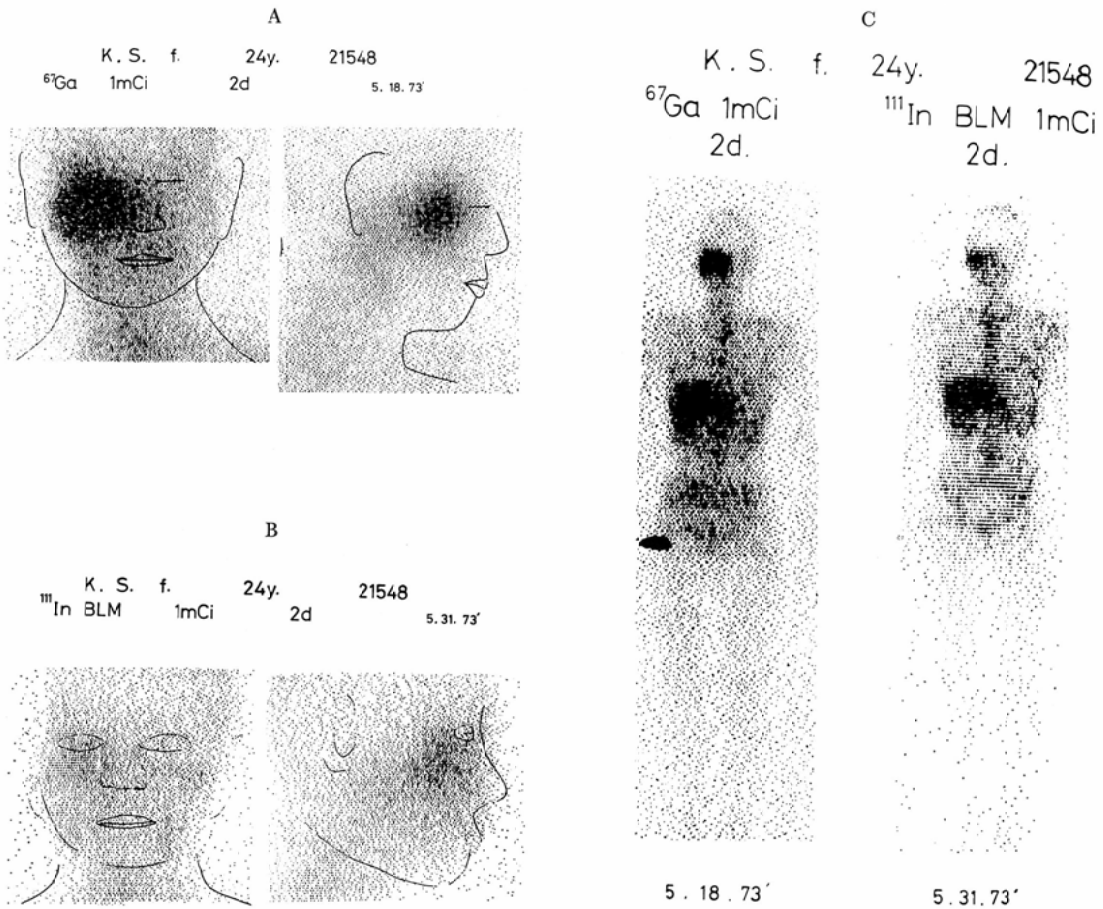


Fig. 9 Case 3 Carcinoma of maxilla

ンのスキャンはその13日後で2800 rad 照射時に施行している。照射効果のためか ^{67}Ga よりも腫瘍部への集積は低いが、はつきりした陽性描記を得ている (Fig. 9)。

症例4. K.I. 女, 44才, 右乳癌術後肺及び骨転移。

約3年前に右乳癌根治手術後, コバルト照射を施行した。3年後来院時に左肺野及び左腋窩部に腫瘍を認め, それぞれ5500 rad の照射を行なった。 ^{67}Ga スキャンは照射開始時に行なっており, ^{57}Co プレオマイシンは2000 rad 照射時, ^{111}In プレオマイシンは照射終了後2カ月目に施行した。

^{67}Ga スキャンをみると身体バックグラウンドも高いが肺腫瘍部への集積がよくみとめられる。

^{57}Co プレオマイシンでは照射効果のためか腫瘍部位への撮取はあまりない。 ^{111}In プレオマイシンのスキャンでは肝臓への集積が著明にみられるが左肺腫瘍部への集積が軽度のみられる。この三者はスキャンの時期がずれていて, 条件がかなり異つているので比較は困難である (Fig. 10)。

以上現在まで ^{111}In プレオマイシンの臨床例は28例であり, 21例が陽性描記であつた。

^{67}Ga は8例に行ない, いずれも十であつた。(Fig. 11)。

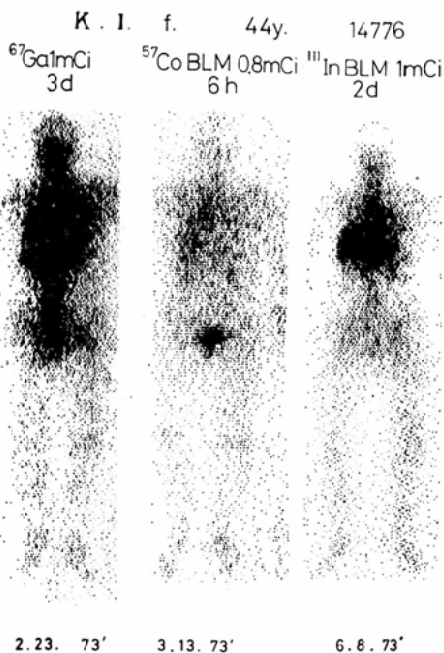
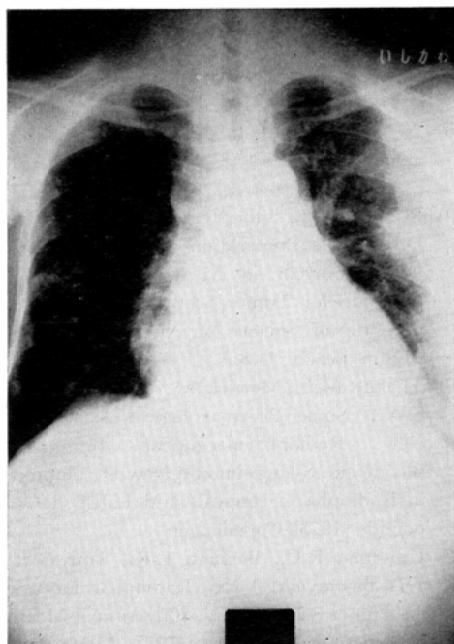


Fig. 10 Case 4 Multiple lung metastases of the breast Carcinoma.

CASES ADMINISTERED WITH ^{111}In -BLEOMYCIN AND ^{67}Ga -CITRATE

NAME	SEX	AGE	DISEASES	$^{111}\text{In BLM}$	^{67}Ga
K.W.	M	47	AXILLARY META. OF SKIN CA.	+	
S.K.	F	51	ORBITAL META. OF LUNG CA.	+	+
K.S.	F	24	MAXILLARY CA.	+	+
G.I.	M	44	MALIG. LYMPHOMA	±	+
K.I.	F	44	LUNG META. OF BREAST CA.	+	+
S.O.	M	61	LUNG CA.	+	+
M.K.	F	70	SKIN CA.	±	
C.M.	M	64	LYMPHOSARCOMA	+	+
K.K.	M	62	LUNG CA.	+	
K.E.	M	57	ESOPHAGEAL CA.	+	
T.Y.	F	72	FIBROSARCOMA	+	
S.K.	M	25	MALIG. LYMPHOMA	+	+
N.K.	M	45	LUNG CA.	±	
K.D.	M	68	NECK META OF ESOPH. CA.	+	
K.K.	M	76	LUNG CA.	+	
T.O.	M	34	MEDIASTINAL TUMOR	-	
H.K.	M	49	LUNG SARCOMA	-	
K.Y.	M	43	MAXILLARY CA.	+	
T.O.	M	59	LUNG CA.	+	
K.K.	F	53	KIDNEY TUMOR	+	+
C.O.	M	41	SIGMOID CA.	-	
T.B.	F	70	LUNG META OF CERVICAL CA.	+	
H.H.	F	66	LUNG META OF BREAST CA.	+	
S.M.	M	46	TONSILLAR SARCOMA	±	
S.I.	F	66	LARYNGEAL CA.	±	
S.Y.	M	59	LUNG CA.	+	
K.K.	F	57	TONSILLAR CA.	+	
S.M.	M	72	NECK TUMOR	+	

Fig. 11: Cases administered with ^{111}In -Bleomycin and ^{67}Ga -citrate.

4. 考 按

教室では軟部腫瘍スキャンには ^{67}Ga citrate を一般に用いているが、数年前より $^{111}\text{InCl}_3$ によるスキャンを行ない比較検討を行なった。 $^{111}\text{InCl}_3$ によるスキャン症例は24例のうち12例、50%に陽性像を得ている。 ^{111}In プレオマイシンでは28例中21例、75%に陽性であり、同一症例ではないが ^{111}In プレオマイシンの方が $^{111}\text{InCl}_3$ より陽性率が多少よい結果が得られた。動物実験でも ^{111}In プレオマイシンが $^{111}\text{InCl}_3$ より腫瘍摂取率が高い。

^{111}In プレオマイシンは体内で ^{111}In とプレオマイシンとに分離するかどうかを検討した結果、10分ではあまり分離しないが3時間ではほとんど分れている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ プレオマイシンとの比較や腫瘍にどんな形で入っていくかについては更に研究して行きたい。

5. 結 論

我々は ^{111}In プレオマイシンを用いて担癌ラット及び臨床例でその腫瘍親和性について検討した

結果、悪性腫瘍に比較的良好に取込まれ、軟部悪性腫瘍スキャン剤として秀れているものと思われる。

文 献

- 1) Emerson, D.A., Omara, R.E., Lilien, D.L.: ¹¹¹In-Bleomycin as a Tumor Imaging Agent: 20th Annual Meeting of Society of Nucl. Med. (1973) Miami Beach U.S.A.
- 2) Goodwin, D.A., Lin, M.S., Diamanti, C.I., Goode, R.L. and Meaves, C.F.: ¹¹¹In-Labeled Bleomycin for Tumor Localization by Scintiscanning: J. Nucl. Med. 14 (1973), 401.
- 3) Grove, R.B., Eckelman, W.C., Reba, R.C.: Preparation, Distribution and Tumor Imaging Properties of In-111, Co-57, Ga-67 and Fe-59 Labeled Bleomycin.: 20th Annual Meeting of Society of Nucl. Med. (1973) Miami Beach, U.S.A.
- 4) 河野 彬, 小島正治, 前田辰夫.: The Tumor Specific Localizing Agents for Radioisotope Image: Radioisotopes. 12 (1972), 118—120.
- 5) 河野 彬, 小島正治, 前田辰夫.: 悪性腫瘍親和性物質. 臨床放射線, 18 (1973), 195—196.
- 6) 前田辰夫, 河野 彬, 小島正治: Tumor Scanning with ⁵⁷Co-Bleomycin: Radioisotopes 21 (1972), 436—438.
- 7) 前田辰夫.: ⁵⁷Co-Bleomycin による腫瘍スキャンング. 臨床放射線, 18 (1973), 197—200.
- 8) 森 徹, 浜本 研, 島塚莞爾.: ^{99m}Tc 標識 Bleomycin による診察腫瘍断の基礎的検討ならびに臨床成績, 臨床放射線, 18 (1973), 201—205.
- 9) Robbins, P.J., Silberstein, E.B. and Fortman, D.L.: The Preparation and Distribution of ¹¹¹In-Bleomycin in Mice as Compared to ¹¹¹In Cl₃ for Tumor Scanning: 20th Annual Meeting of Society of Nucl. Med. (1973) Miami Beach. U.S.A.
- 10) Thakur, M.L., Merrick, M.V. and Gunasekera S.W.: Some Pharmacological Aspects of a New Radiopharmaceutical Indium-111-Bleomycin: Symposium on New Developments in Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds (1973) Copenhagen.
- 11) Umerma, R.C., Bennett, L.R., Touya, J.J.: ¹¹¹In-Bleomycin: A New Radiopharmaceutical for Tumor Scintigraphy: 20th Annual Meeting of Society of Nucl. Med. (1973) Miami Beach U.S.A.