

Title	イットリウム-90の臨床的應用に關する基礎的研究(第1報) ?化イットリウム(Y90Cl3)の採取方法の検討並びにその臨床的應用の可能性について
Author(s)	宮川, 正; 吉澤, 康雄; 長塚, 晃
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(9), p. 1021-1025
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20519
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

イットリウム-90の臨床的應用に關する基礎的研究 (第1報) 鹽化イットリウム ($Y^{90}Cl_3$) の採取方法の 検討並びにその臨床的應用の可能性について

東京大学医学部放射線医学教室 (主任 宮川正教授)

宮川 正 吉澤 康雄 長塚 晃

(昭和32年4月27日受付)

緒 言

放射性同位元素の醫學とくに、診断及び治療への應用に關しては、近年その研究、適應がとみに擴がりつゝある。イットリウム-90 (Y^{90}) の治療への應用に關しては著者らはすでに數回にわたり報告し^{1)~3)}、人体の各種疾患とくに悪性腫瘍治療に對する利用の可能性を主張して來た。即ち、 Y^{90} は半減期の長い Sr^{90} の生成元素として半永久的に反復採取出来るため隨時使用でき、又經濟的に有利であること、半減期 (61時間) 及び平均エネルギー (2.35MeV) が治療用の β 線源として適當であること、水酸化鐵と共沈させて組織内に注入し、内部照射の目的に使用出来ることなどを利點としてあげ、検討をつづけて來た。とくに内部照射源としての Y^{90} の利用は、その應用範圍も廣く、悪性腫瘍内へ直接注入し、ラドン・シード刺入と同様の効果を期待出来ることは勿論のこと、体腔内に注入し、滲出液の存在する腫瘍性の肋膜炎或は腹膜炎にも用いることが出来る。併し、著者らが従來用いて來た、 Y^{90} を水酸化鐵と共沈させて使用する方法是、局所によくとゞまる點では一應目的を達することが出来るが、粒子が大きすぎる傾向があるため、血管内注入により全身に分布させ、細網内皮系への撰擇的吸収を利用して全身性腫瘍性疾患の治療に用いるには難點がある。われわれはpHが中性或はアルカリ側に傾いた場合 Y^{90} がコロイド形成をする可能性があるため、 Y^{90} を鹽化イットリウム ($Y^{90}Cl_3$) の形で投與するれば生体内において所謂 Radiocolloid を形成し、注入局所又は細網内皮系の組織に沈着し、 Au^{198} と同様コロイド状アイソトープとしての治療効果を得ることが出来るのではないかと考

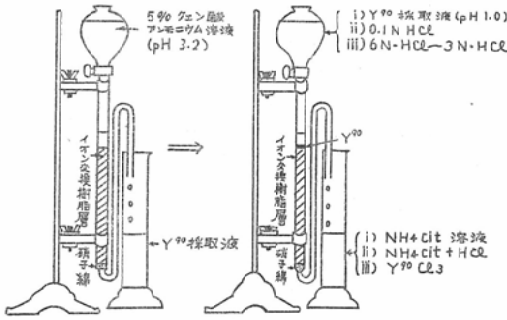
えた。今回は $Y^{90}Cl_3$ の採取調整方法を検討するとともに、臨床的應用の可能性を探究する目的から、その Radiocolloid の性質を中心として Y^{90} の基礎的研究を重ねて來た。動物實驗の結果並びに人体へ利用した成績につき、2、3の知見が得られたので報告する。

實驗方法及び成績

〔I〕 $Y^{90}Cl_3$ の採取調査方法の検討

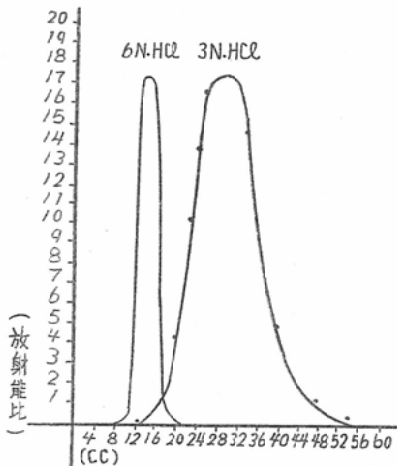
Y^{90} と平衡状態にある Sr^{90} ($Sr^{90}Y^{90}$) より Y^{90} を陽イオン交換樹脂により分離採取する方法は前報に述べた通りである³⁾ (第1圖)。即ちHR型とした陽イオン交換樹脂 Amberlite I R-120 (直径 1.0cm, 長さ 12.0cm) に $Sr^{90}Y^{90}$ を吸着せしめた後、5%クエン酸アンモニウム (pH 3.2) を通して、 Y^{90} を溶出せしめる。出て來た Y^{90} はクエン酸鹽となつているため、これを $Y^{90}Cl_3$ とする必要があるが、沈澱、遠沈、加熱などの操作を加えることは汚染その他の危険を伴うおそれがあるため、出来るだけ直接試料に觸れずに処理する方法をとることがのぞまれる。われわれは、2、3の方法につき検討の結果、第1段階即ち $Sr^{90}Y^{90}$ より Y^{90} の分離採取と同様、イオン交換樹脂による方法を用いた。Amberlite I R-120より5%クエン酸アンモニウム (pH 3.2) にて溶出した Y^{90} を含む溶液を HCl にて pH 1.0 とする。あらかじめ pH 1.0 の HR 型とした陽イオン交換樹脂 Dowex -50 (100~200mesh, 直径 1.0cm, 長さ 10.0cm) にこの溶液を通す (流出速度 2 cc/min)。この操作により Y^{90} は樹脂層に吸着され、クエン酸は流出するため、流出液中には放射能は認められない。つぎに、0.1N HCl を通して樹脂層を洗い、残つたクエン酸を流出せしめる。

第1図 Y⁹⁰Cl₃ 採取法



そのうち、6 N乃至3 Nの HCl を通す（流出速度 2 cc/min.）と Y⁹⁰ は Y⁹⁰Cl₃ として流出して来る。この際の Y⁹⁰ の流出状態は第2 圖に示す通りである。高濃度のものを得る場合は流出液を fraction collector などて一定量づつ分離採取し、高濃度の部分のみを用いればよい。生体内に注入するには流出液を NaOH で中性附近にまで調整し、煮沸滅菌のち用いる。圖に示す通り、溶出液として用いる HCl の濃度の高いほど、Y⁹⁰ の流出も速く、Y⁹⁰ の高濃度のものが得られる。しかし、一方 pH 調整に多量のアルカリを要するので、両者の関係を考慮しつつ、必要に応じて、適当な HCl 濃度を選定する。高濃度のものを得るために Y⁹⁰Cl₃ 溶液を蒸發、濃縮することは微量であるが Y⁹⁰ が水蒸氣とともに空气中に逃げるおそれがあるからさけるべきである。

第2図 Dowex-50に吸着せる Y⁹⁰ の溶出に及ぼす塩酸濃度の影響



〔II〕 Y⁹⁰Cl₃ の腫瘍内注入に関する實驗

Y⁹⁰Cl₃ を腫瘍内に直接注入した場合、局所にとどの程度にとどまるかを知るため、ラットの實驗腫瘍 (Murphy 腫瘍) に Y⁹⁰Cl₃ を注入し、局所の放射能の減衰状態を Nuclear Instrument and Chemical Corporation 製 Portable Survey Meter Model 2612により一定条件の下で外部から測定した。同時に腫瘍のない健常の皮下組織にも注入して同様に放射能の測定を行った。結果は第3 圖に示す通りである。Y⁹⁰ の物理的減衰曲線と比較して考察すると、腫瘍内に注入した Y⁹⁰ はよく局所にとどまっていることがわかる。また、健常皮下組織と比べて腫瘍内の方が Y⁹⁰ の排出がおそい。つぎにこの腫瘍内に Y⁹⁰Cl₃ を注入し、72時間後に各臓器を採取し、G-M計數管により Y⁹⁰ の分布状態を測定した。結果を第4 圖に示す。大部分が腫瘍内にとどまって居り、他の臓器にも Y⁹⁰ の存在が認められるが、腫瘍内のそれに比べると極く微量である。人間の腫瘍内に注入のち外部測定により減衰をみた結果、第5 圖に示すような成績を得た。動物實驗の場合と同様 Y⁹⁰ はよく局所にとどまっている。

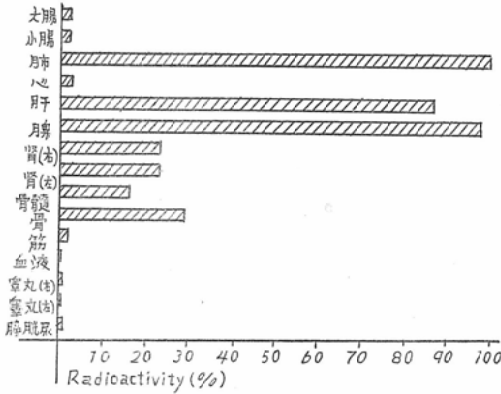
〔III〕 Y⁹⁰Cl₃ の体腔内注入に関する實驗

マウス (D-D系) に實驗腹水癌 (Ehrlich 腹水癌) を移植し、5 日後に腹腔内に Y⁹⁰Cl₃ を注入し、30分、1 時間、2 時間、17時間目に腹水の一部を採取し、遠心沈澱し、細胞部分と液体部分に分け、細胞部分は生理的食鹽水で数回洗浄し、兩部分の放射能を G-M計數管装置により測定し、Y⁹⁰ の濃度を比較した。腹水中に含まれる赤白血球は極く微量であり、細胞部分の殆んど大部分は腫瘍細胞である。第6 圖に示す通り、Y⁹⁰ は急速に腫瘍細胞に吸着する。肋膜に癌性浸潤を來たし、滲出液の著明に蓄積した1 症例の肋膜腔内に Y⁹⁰Cl₃ 15mc を注入した。注入後25日目に死亡、剖檢の際、肋膜腔内滲出液、肋膜 (壁側肋膜) などを採取し、それぞれの Y⁹⁰ の量を測定した。結果は第1 表に示す通りである。動物實驗の場合と同様に Y⁹⁰ は滲出液よりも癌性浸潤を示した肋膜によく吸着している。骨、血清などにはごく微量しか Y⁹⁰ は含まれていない。

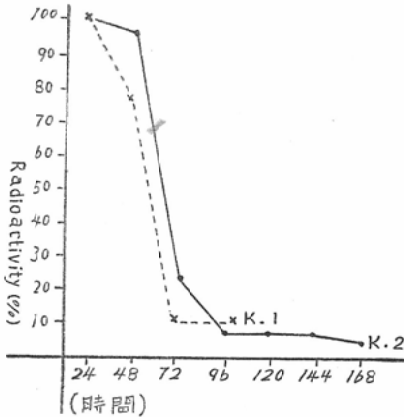
〔IV〕 Y⁹⁰Cl₃ の静脈内注入に関する實驗

家兎の耳静脈より Y⁹⁰Cl₃ (pH 7.0) を注入し、

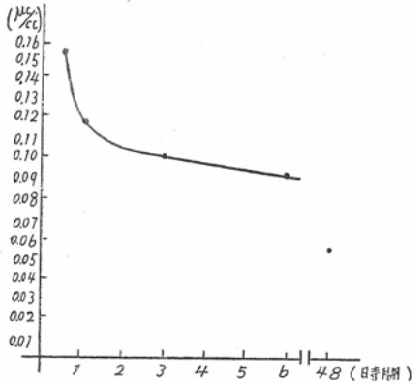
第8図 成熟家兎 (2.3 kg ♂) に静注せる $Y^{90}Cl_3$ 体内の分布
ii) 7日後 (肺を100とした百分率)



第9図 成熟家兎に静注せる $Y^{90}Cl_3$ の尿中への排泄状況

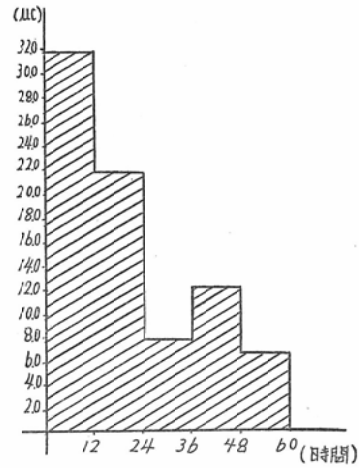


第10図 $Y^{90}Cl_3$ (900 μ c) 静注後の血清中の濃度



してはすでに Gofmann⁴⁾ の報告がある。しかし、Yは無機イオンの型で存在する場合でも、アルカリ性の条件下ではコロイドを形成することは

第11図 $Y^{90}Cl_3$ (900 μ c) 静注後の尿中への排泄



すでに知られて居り⁵⁾, このことは分析法としても應用されている. Bulkley ら⁶⁾ は, $Y^{90}Cl_3$ を前立腺内に注入し, 治療に用い得ることを指摘した. 水酸化鐵と共沈させた場合のように粒子の比較的大きい状態で腫瘍内に注入すると注射した局所にのみとどまるが, $Y^{90}Cl_3$ のようなイオンの型で注入し, 生体内でコロイドを形成させると, 注入局所よりある程度ひろがつてから沈着するため, 病巣を平等に照射する点ではより有効ではないかと思われる. また腫瘍内に注入した方が, 健常皮下に注入した場合より Y^{90} の排出が遅いことは興味がある.

肋膜腔及び腹腔内に Y^{90} を注入し, 悪性腫瘍の治療に用い得ることは Andrew その他も報告している⁷⁻¹⁴⁾. 著者らは基礎的方面よりの検討をつづけているが, 本報告にのべた剖検例からも, 著者らの方法により調製した $Y^{90}Cl_3$ が治療のための Radiocolloid としての条件をそなえているものと思われる.

$Y^{90}Cl_3$ を静脈内注射すると, 肝, 脾などの細網内皮系組織に多く集まること, 尿からの排泄が比較的緩徐であることは, これが放射性金コロイド等と同じように, 全身性の腫瘍性疾患に用いることを暗示している. 静脈内に注射した場合, 肺に多く集まることは, 今後とも検討を重ねるが, 肺が外呼吸の場であるところから, ガス交換との関連性などについても考慮する必要があるであろう.

結 論

1) Sr^{90} - Y^{90} より Y^{90} を分離採取し, $Y^{90}Cl_3$ とする方法につき検討を加え, 陽イオン交換樹脂による方法が適當であること, 及びこの方法により調整した $Y^{90}Cl_3$ は人体に静脈注射することが出来る。

2) 腫瘍内に注入した $Y^{90}Cl_3$ はよく局所にとどまり, 内部照射の目的を達することが出来る。

3) 腫瘍性疾患により滲出液のたまつた肋膜腔或は腹腔に注入した $Y^{90}Cl_3$ は, 滲出液中の腫瘍細胞或は浸潤を來した肋膜(腹膜)面によく沈着する。

4) 家兎の静脈内に注射した $Y^{90}Cl_3$ は肺, 肝, 脾などに多く集まる。

5) 人及び家兎の静脈内に注射した $Y^{90}Cl_3$ の尿中からの排泄は1~2日目に最も多く以後は比較的少ない。

6) $Y^{90}Cl_3$ は腫瘍内, 体腔内, 又は静脈内に注入して, β 線内部照射の目的に用いることが出来る。

文 献

- 1) 宮川正, 田中利彦, 長瀬勝也, 早野育男: *Radioisotopes*, 4, 79 (1955). — 2) 宮川正, 田中利彦, 長瀬勝也, 早野育男: *日医放誌*, 15, 40 (1956). — 3) 宮川正, 吉沢康雄, 長塚晃, 田中利彦, 早野育男: 第1回日本アイソトープ会議報告書, アイソトープ研究利用総覧, 61頁 (1956). — 4) Gofmann, J. W.: *J. Lab. and Clin. Med.* 34, 297 (1949). — 5) Schweitzer, G. K., Stein, B. R. and Jackson, W. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 793 (1953). — 6) Bulkley, G. J., Cooper, J. A. D. and O'Connor, V. J.: *Surg., Gynec & Obst.*, 100, 405 (1955). — 7) Andrew, G. A., Kyker, G. C., Kniesley, R. M. and Palmer, E. L.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2, 1 (1955). — 8) Andrew, G. A., Kniesley, R. M., Palmer, E. L. and Kretchmar, A. L.: *Peaceful uses of atomic energy*, 10, 122 (1955). — 9) Goldie, H. and West, H. D.: *Cancer Research*, 16, 489 (1956). — 10) Lewin, R. et al.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1, 28 (1954). — 11) Lewin, R. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.* 15, 131 (1954). — 12) Siegel, E., Hart, H., Brothers, M., Spencer, H. and Laszlo, D.: *Proc. of the Am. Assoc. for Cancer Research*, 2, 46 (1955). — 13) Siegel, E. P., Hart, H. E., Brothers, M., Spencer, H. and Laszlo, D.: *J.A.M.A.*, 161, 499 (1956).

FUNDAMENTAL STUDIES ON THE CLINICAL USES OF
RADIOYTTTRIUM COLLOID

By

Tadashi Miyakawa, Yasuo Yoshizawa & Akira Nagatsuka

Department of Radiology Medical Faculty, Tokyo University

(Director: Prof. Dr. T. Miyakawa)

Radio-yttrium (Y^{90}) is distributed to the whole body and has a tendency to deposit reticuloendothelial systems, such as radio-gold (Au^{198}). Furthermore, it has short-life β -emitter (2.35 MeV, $T^{1/2}$ 61 hours) and forms colloidal particles in neutral or alkaline solution. Therefore, it is able to administrate intravenously to patients which have leukemia and other systematic neoplastic diseases.

Radio-yttrium ($Y^{90}Cl_3$) was isolated from Sr^{90} - Y^{90} with two columns of ion-exchange resin (H-form, Amberlite IR-120). Citrate- Y^{90} complex was eluted out from first column using 5% ammonium citrate solution (pH 3.0-3.5) and then $Y^{90}Cl_3$ was eluted with 1N-HCl from second column. The final effluent was adjusted to pH 7.0 and was administered in animals.

The results were as follows:

1) Radio-yttrium injected in transplantable subcutaneous solid tumor (Murphy's tumor) remained in injected parts for a considerably long time.

2) When radio-yttrium was administered intravenously in rabbits, it deposited in the lungs and reticuloendothelial systems more than the other organs.