

Title	203Hgマーフィリンの体内分布に関する研究
Author(s)	松井, 謙吾; 津屋, 旭
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(7), p. 948-959
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20531">https://hdl.handle.net/11094/20531</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

$^{203}\text{Hg}$  マーフィリンの体内分布に関する研究

横浜市立大学 医学部  
放射線科 松 井 謙 吾  
癌 研  
放射線科 津 屋 旭

(昭和39年8月13日受付)

Studies on the Distribution of  $^{203}\text{Hg}$ -Merphyrin in Tumor  
Bearing Mice and Tumor Patients.

By

Kengo Matsui :  
Yokohama University School of Medicine, Department of Radiology

Akira Tsuya :  
Cancer Research Institute Hospital, Department of Radiology

The affinity of Hg-Hematoporphyrin (Merphyrin) to the tumor tissue has been studied by using  $^{203}\text{Hg}$ -Hematoporphyrin, for the tumor bearing DD strain mice and various types of tumor patients.

## RESULTS

1. In animal experiments, whole  $^{203}\text{Hg}$ -Hematoporphyrin activity decreased to about 1/10 after 5 to 7 days. In clinical cases, its effective half life was found to be longer than 7 days, with considerable individual variations.

2. The highest activity was found in the kidney and liver, which is illustrated in Fig. 3 (a), (b) and (c). The activities in other organs were measured in the decreasing order; tumor, spleen > bladder, ovary, blood, stomach, intestine, lung > skin, testis, heart, bone, muscle and brain.

Almost no blood activity was detected on the third day, indicating early removal from the blood.

3. The slower decrease of  $^{203}\text{Hg}$ -Hematoporphyrin activity in tumor tissue, is indicative of repeated administration of this agent, to assure its higher accumulation in the tumor tissue.

4. The microautoradiographic study of the specimens from the patients and animals, revealed higher activity in the marginal part of the tumor mass, basal layer of the skin, reticuloendothelial cells in the liver and tubular part of the kidney. The selective concentration in the basal layer of the skin is considered to explain the skin pigmentation.

tion observed clinically as a side effect.

5. The accumulation of  $^{203}\text{Hg}$ -Hematoporphyrin in tumor tissue could be found only in 5 out of 20 cases by using linear scanner, suggesting poor applicability in tumor detection.

6. It is concluded, that the direct effect of this agent to tumor tissue should not be overestimated.

The microautoradiographic study has been applied effectively to step forward for elucidating the mode of action of this agent.

緒言

日常抗癌剤として使用されているマーフィリン (Hg-Hematoporphyrin-Na) の腫瘍に対する親和性を検討すべく、放射性マーフィリン (構造式中の Hg を  $^{203}\text{Hg}$  で置換したもの) を使用し、腫瘍及び体内各種臓器の分布状態を動物実験及び臨床実験に於て検討し、興味ある知見を得たので之を報告する。

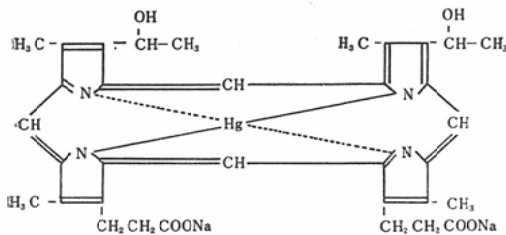


Fig. 1. Structural Formula of Merphyrin ( $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_4\text{Na}_2\text{Hg}$ )  
M.W. = 841.25  
Hg content  $\approx 24\%$

研究方法

(I) 動物実験

- 1) 使用動物 dd 系マウス. 20g 前後のもの使用. 固型飼料にて飼育
- 2) 実験腫瘍 Ehrlich 皮下固型腫瘍, 腫瘍細胞皮下接種後 7 日目のものを使用
- 3) 実験方法  
Ehrlich 皮下固型腫瘍形成マウスに  $5\mu\text{C}/20\text{g}$  (specific activity  $14.7\mu\text{C}/\text{mg}$ ) の  $^{203}\text{Hg}$  マーフィリンを腹腔内に投与後, 1 時間, 1 日, 3 日, 5 日, 7 日, 14 日, 21 日に殺し, 各臓器重量を計測の上, 過塩素酸 1 cc, 濃硝酸 2 cc にて湿性灰化し, ウェル型シンチレーションカウンターにて activity を測定した. 因みにマウス 3 匹を 1 群

とした.

一方 10 匹を 1 群として  $^{203}\text{Hg}$ -マーフィリン投与マウスの whole body counting を行い, 生物学的減衰状態の測定を行った.

更に  $^{203}\text{Hg}$ -マーフィリン投与後 1 日目に殺し, 主要臓器の組織標本を作製し, Microautoradiography を行った. ストリッピング法により, Kodak AR-10 を使用し, 2 週間曝写を行い, ギムザ染色を行った後検鏡した.

(II) 臨床実験

1. 各種悪性腫瘍患者 20 例 (下表)

Table 1. Patient cases

Diagnosis	Cases	Diagnosis	Cases
Stomach cancer	3	Pleuritis carcinomatosa	2
Oesophageal cancer	2	Breast cancer with pleuritis carcinomatosa	1
Colon cancer	1	Hypernephrom	1
Lung cancer	1	Reticrosarcom	1
Breast cancer	4	Seminom	1
Uterus cancer	3		

2. 実験方法

患者に対し  $^{203}\text{Hg}$  マーフィリン  $50\sim 100\mu\text{C}$  静注, 直後から 15 分, 30 分, 45 分, 1 時間, 2 時間, 1 日, 3 日, 5 日, 7 日, 14 日, 21 日後と経時的に体長方向及び横軸方向に Linear Scanning を行い, 体内分布状況を観察した.

又組織標本切除可能の場合には, 静注後 24 時間目にその一部を切除し, 組織標本を作製すると共に Autoradiography を行った.

3. 使用装置

- 島津製 : SCC-5 型 Linear Scanner
- Scintillation crystal :  $2 \times 2$  吋上下 2 ケ使用
- Collimator :

長軸方向 1 cm 巾, shit cone  
 横軸方向 5 cm 巾, cylindrical  
 cone  
 Area Scan. 10cm honey comb  
 を使用

Recorder : Varicorder (日本電気機械製)

実験結果

(I) 動物実験

1. 生物学的減衰及び各臓器に於ける activity の減弱.

マウスの whole body counting により, 生理的減衰状態を観察した結果は, Fig. 2 に示す如く. 5~7日で最初の約 1/10 に減弱したが, 10日以後に於てはその程度は軽度であつて, 反覆注射により, その濃度が蓄積されることが知られる.

又各臓器別の activity は Fig. 3 a,b,c に見る如く, 腎, 肝が最も高く腫瘍, 脾臓がこれに次ぎ, 胃腸等が中等度の activity を示し, 脳に於て最も低い値を示している. 又血中に於ける activity は1日目には比較的高いが, 3日以内に急速に血中より消する事が判明した.

腫瘍組織の activity は, 他臓器に比し減弱の程度が遅く, 2週間後迄比較的高値を保っていることが示されている.

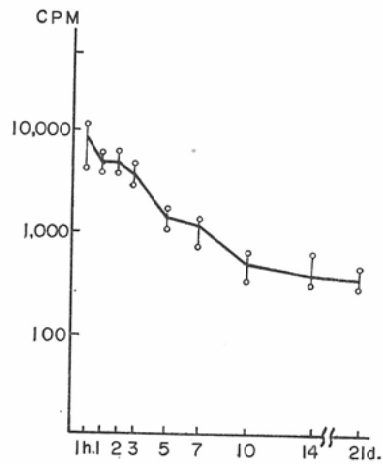


Fig. 2. Whole body <sup>203</sup>Hg-MH activity in mice (against time)

2 Microautoradiography 所見

主要臓器特に Activity の高い腎, 肝について観察した結果は次の如くである. 即ち腎に於ては Fig. 4, 5 に見られる如く, 細尿管に Activity の大部分を認め, 糸球体にはほとんど見当らなかつた.

又肝に於ては Fig. 8, 9 に示す様に網内系細胞に貧食された形として存在し, 肝細胞自身には activity を証明し得なかつた.

Ehrlich 皮下腫瘍もの場合には, Fig.10の如

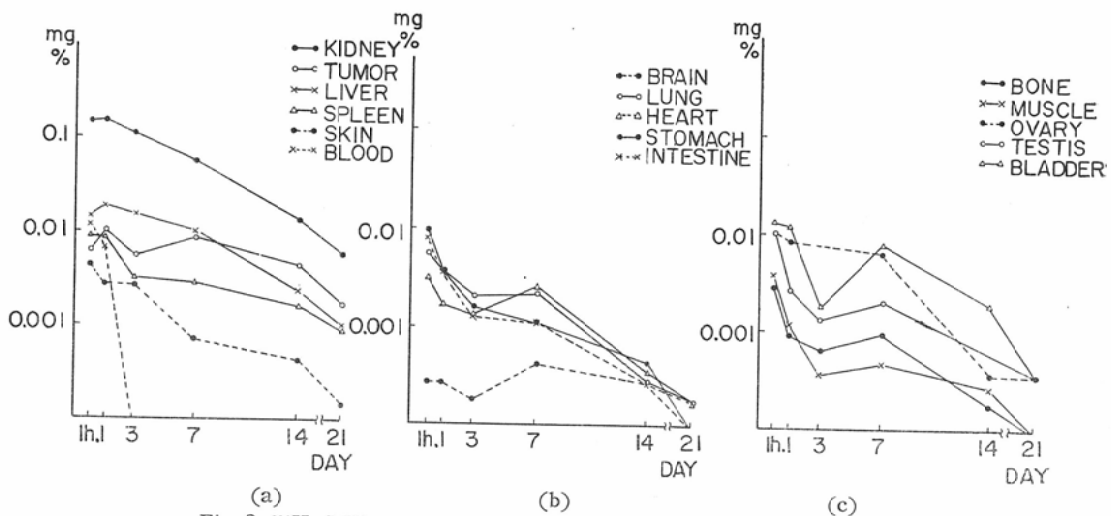


Fig. 3. <sup>203</sup>Hg-MH activity in various organs of mice (against time)

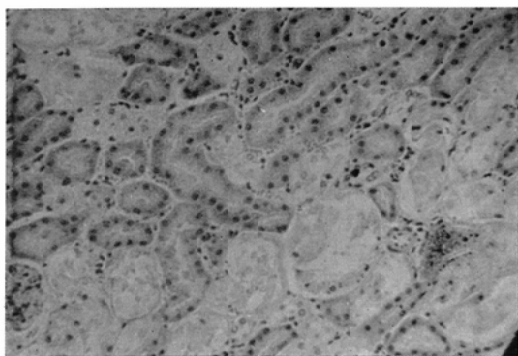


Fig. 4. HE staining, ordinary tissue section of mouse kidney ( $\times 400$ )

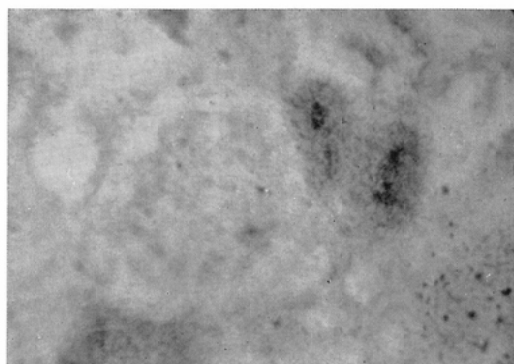


Fig. 7. Microautoradiogram of the kidney. No activity was found on the glomerulus, ( $\times 600$ )

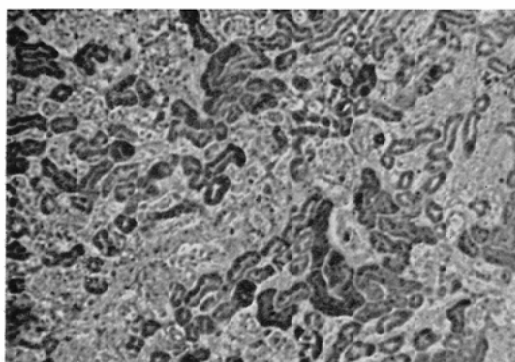


Fig. 5. Microautoradiogram of the kidney. Activity was found on the tubulus ( $\times 400$ )

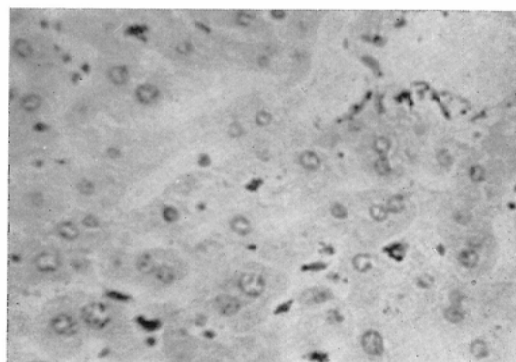


Fig. 8. HE staining, ordinary tissue section of mouse liver. ( $\times 600$ )

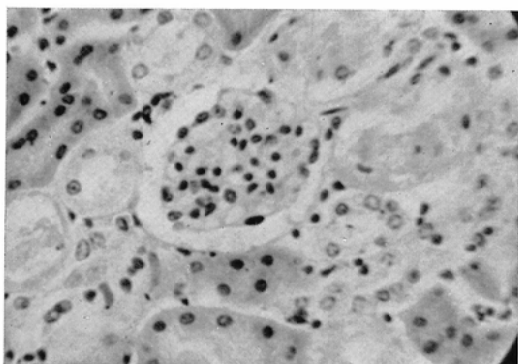


Fig. 6. HE staining, ordinary tissue section of mouse kidney ( $\times 600$ )

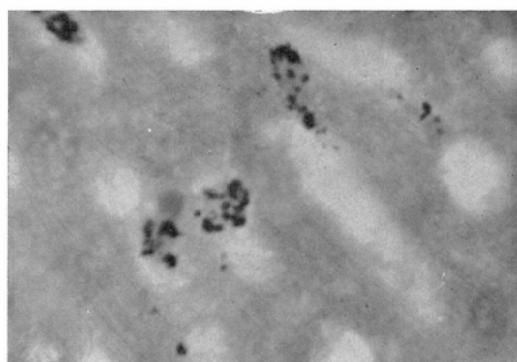


Fig. 9. Microautoradiogram of the liver tissue. Activity was found mainly on the RES. ( $\times 1000$ )

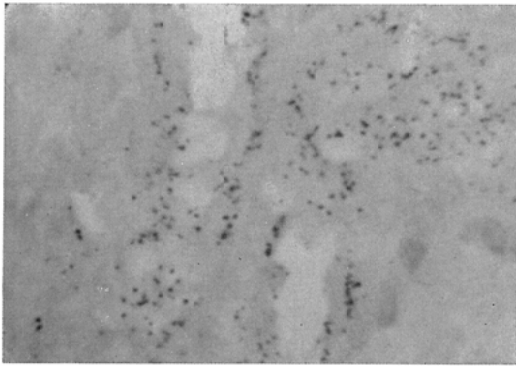


Fig. 10. Microautoradiogram of Ehrlich tumor tissue. Activity was found homogenously distributed( $\times 1000$ )

く、その一部に activity を認めたが、一般には腫瘍の周辺部又は down growth を示す部分に集合する傾向があり、興味ある所見と思われる。

(II) 臨床実験

経時的に得られた Linear Scan 上、患者体長軸又は横軸方向の一方又は両方に明らかなピークを認め得た場合を陽性と判定した。

その曲線の1例(症例1)を分析して見ると(Fig.11)、静注直後に於ては全体にゆるやかな曲線しか見られないが、30分~1時間の後に於ては、剣状突起に位置する部分に高いピークが出現し、最も長く存在したが、この大部分は肝及び腎に於

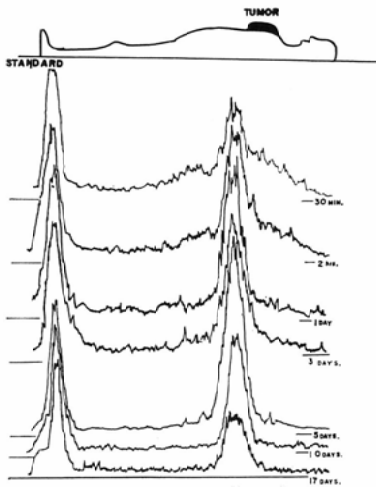


Fig. 11. Linear Scan of Case 1.



Fig. 12. Transverse linear Scan of the kidney at the site of the highest peak, from back. (Case 1)

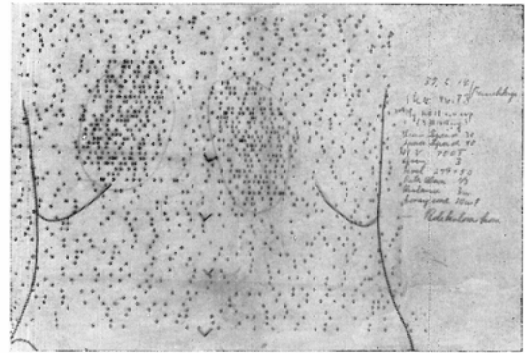


Fig. 13. Area Scan of the kidney. (Case 1)

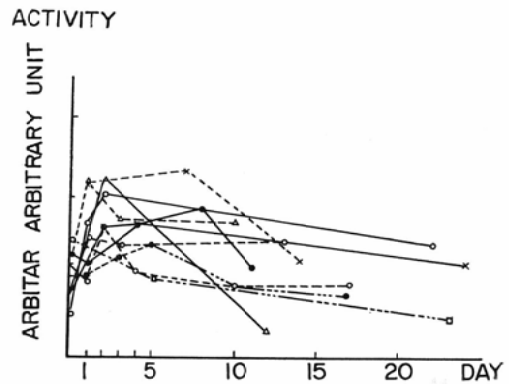


Fig. 14. Daily change of the highest peak (kidney and liver) in 10 patients

ける蓄積である事が、背部からの横軸方向の Linear Scan (Fig. 12), Area Scan (Fig. 13) によつても示されている。

このピークの高さを示標として生物学的な減衰を観察した結果はFig.14の様であつて、患者によりかなり個人差がある事、又生物学的半減期が動物実験の場合に比して、少々長いことが推定された。

又腫瘍部分に於けるピークの出現は、極めて短時間(30~60分)且一過性で、肝腎のピークに比し著しく低く、吾々の初期の期待からは遠かつた。又陽性例も20例中5例に過ぎなかつた。

マーフィリンは従来胃癌に著効をみることがあると云われているので、特に注意を持って観察したが、いずれも陰性であつた。この際位置的にこのピークが Linear Scan 上肝腎の高いピークと重なる事が予想され、differential absorption ratio が著しく高い場合以外はその存在は証明し得ないと考えられた。

次に腫瘍上に明らかに <sup>203</sup>Hg マーフィリンの activity を証明し得た5例につき述べる。

症例1 69才 男 肺癌

組織像 Anaplastic carcinoma

右前胸壁に約鶏卵大の腫瘍を認め肋骨カリエスとして治療を受けていた (Fig.15) . 胸部X線 (Fig16) にて肺癌と診断された。

患者に nonactive のマーフィリン 100mg 静注後、<sup>203</sup>Hg マーフィリン 50 $\mu$ c を静注、Linear Scanning を行い Fig. 17の如き曲線を得た。



Fig. 15. Case 1. Lung cancer

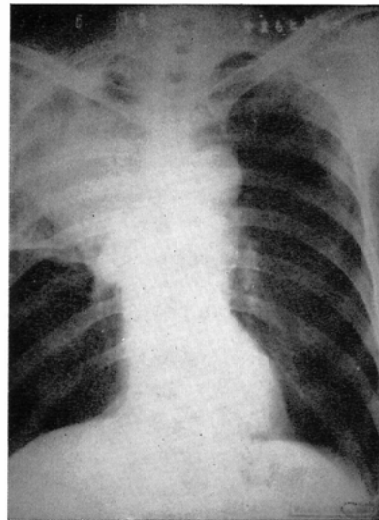


Fig. 16. Chest x-ray film (Case 1)

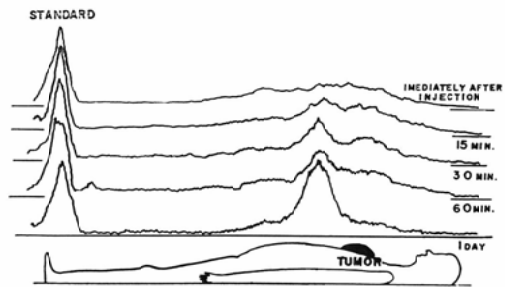


Fig. 17. Change in linear scan (Case 1)

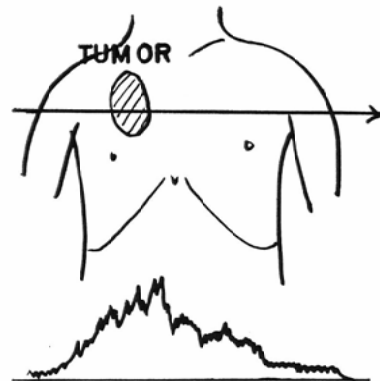


Fig. 18. Transverse linear scan of at the site of the region (Case 1)

経時的に観察すると約1時間後に腎肝に相当するピーク以外に、明らかに腫瘍の位置に相当して比較的高い山が見られ、放射性マーフィリンの集

積がうかゞわれる。

之は横軸方向の Scanning によつてなお明らかである。(Fig. 18) 因みにこの際は cylindrical cone を使用し、肝腎よりの影響を除外する様留意した。症例は Tele  $^{60}\text{Co}$  照射とマーフィリンの併用により腫瘍の縮小、レ線像の改善が認められた。

症例 2 49才 女 右乳癌

組織像 Adenocarcinoma

初診時すでに右乳房の形態をとどめず、右胸壁に潰瘍を形成 (Fig. 19), 胸部X線像にて肺転移を認めたので、マーフィリン及びホルモン療法を開始、マーフィリン 325mg 投与後、 $^{203}\text{Hg}$  マーフィリン  $50\mu\text{c}$  の注射を行った。

Fig. 20に於て明らかなの如く体長方向の Scanning では不明であるが、横軸方向への Scanning に於て (Fig. 21) 腫瘍上に明らかなピークを認めた。以後X線写真に見る如く、マーフィリン及び



Fig. 21. Transverse linear scan at the site of the region (Case 2)



Fig. 19. Case 2. Breast cancer

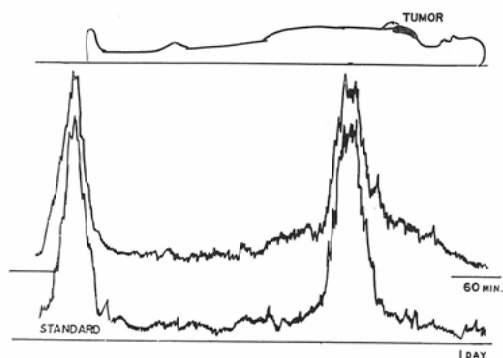


Fig. 20. Linear scan of Case 2

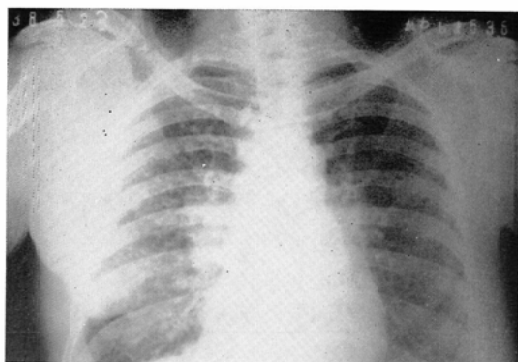


Fig. 22. Chest x-ray film (Case 2), on 22-5-1963. Note moderate hematogenous dissemination in bilateral lung fields.

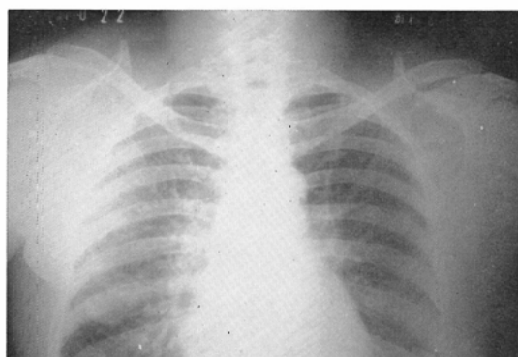


Fig. 23. Chest x-ray film (Case 2), on 22-10-1963. After 500 mg MH administration. Note considerable disappearance of the dissemination.





Fig. 24. Case 3, Breast cancer

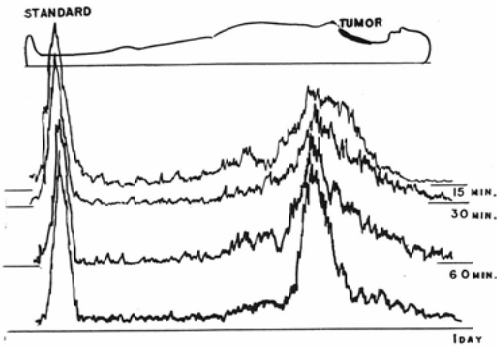


Fig. 25. Linear scan of case 3



Fig. 26. Transverse linear scan (Case 3)

ホルモン療法の併用療法により、X線像の著しい改善を認めたが (Fig. 22, 23), 胸壁の癌性潰瘍の改善は認められなかつた。

症例3 54才女 右乳房  
組織像 Adenocarcinoma

鑑状癌であつて、右乳房より右鎖骨上窩肩胛部に広範な皮膚浸潤が認められた (Fig.24).  $^{203}\text{Hg}$  マーフィリン静注後15~30分頃に一過性に腫瘍上にピークが認められたが、1日後は全く平坦となつた (Fig.25, 26) .

症例4 74才女 右乳房  
組織像 Adenocarcinoma

巨大なる右乳房腫瘍にて来診す (Fig.27). Tele Cobalt 治療のかたわら、 $^{203}\text{Hg}$  マーフィリン静注を行つた. 横軸方向への Scanning により腫瘍上著名なピークを認めた (Fig.28, 29). 以後マーフィリン療法と Tele Cobalt との併用に

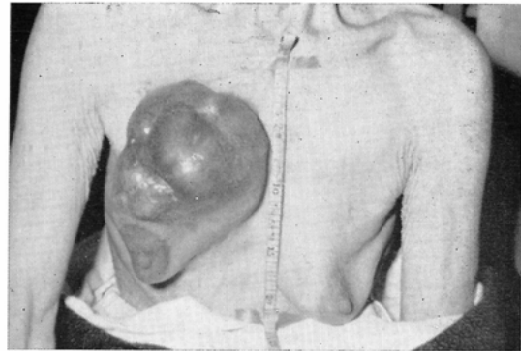


Fig. 27. Case 4

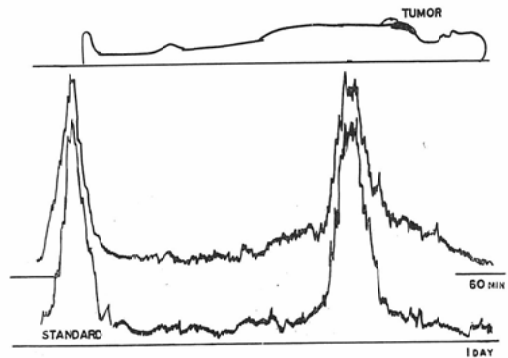


Fig. 28. Linear scan of case 4

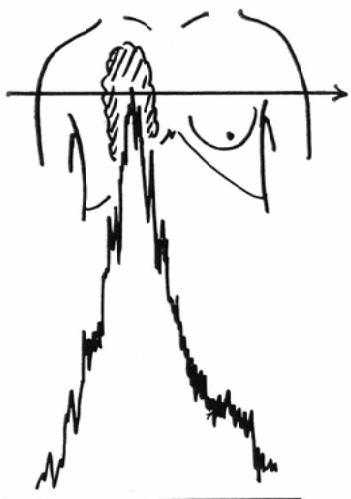


Fig. 29. Transverse linear scan (Case 4)

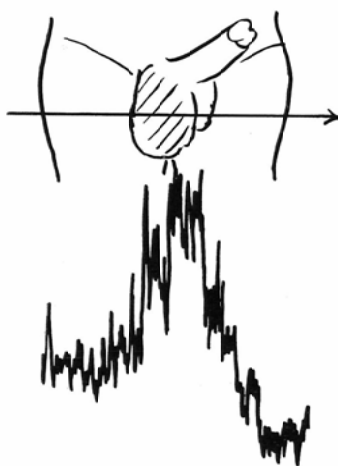


Fig. 31. Transverse linear scan (Case 5)

より腫瘍の著しい縮少及び消失をみた。

症例5 26才 男 ゼミノーム

組織像 Seminoma

nonactive マーファイリン 100mg 静注後  $^{203}\text{Hg}$  マーファイリンを静注し、1日以内に於て一過性に腫瘍部に一致して明らかな Activity をみとめた。

又参考のために、case 2, 3の切除標本の Microautoradiography を行い Fig. 32, 33の如く、腫瘍内に $^{203}\text{Hg}$  マーファイリンによる activity を認めた。

特に之が腫瘍辺縁部の発育の盛んな部分に著明に認められた事は腫瘍細胞の分裂能と開聯して興味深い。又症例3はマーファイリンの副作用として

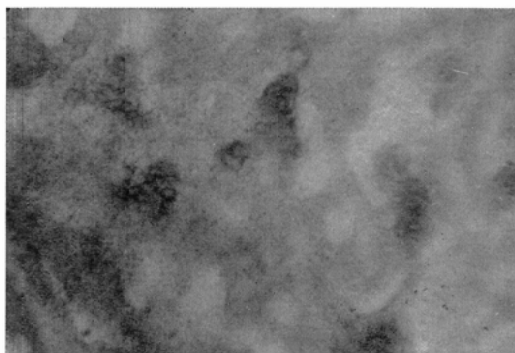


Fig. 32. Microautoradiogram of tumor tissue (Case 2) ( $\times 600$ ).

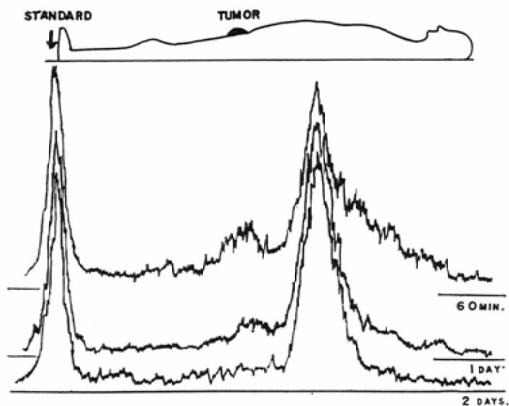


Fig. 30. Linear scan (Case 5)

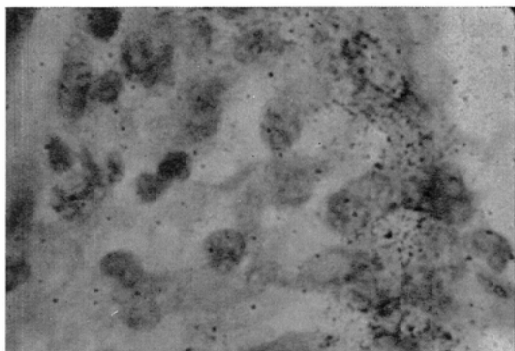


Fig. 33. Microautoradiogram of tumor tissue (Case 3). Note activity in the peripheral part of the tumor tissue ( $\times 600$ ).

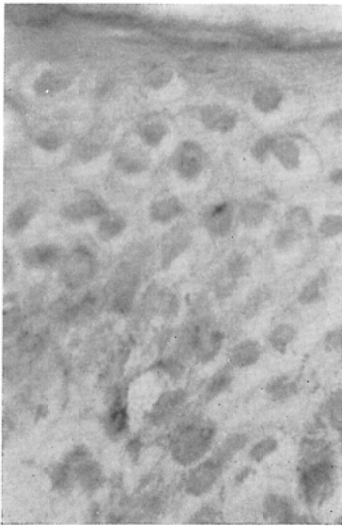


Fig. 34. Ordinary tissue section of the skin (Case 3) ( $\times 600$ )

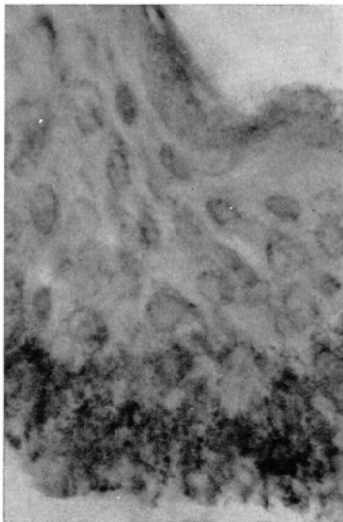


Fig. 35. Microautoradiogram of the skin (Case 3). Note activity in the basal layer of the skin ( $\times 600$ ).

の色素沈着が著しかつた症例であるが、患部皮膚の基底細胞層に activity が認められ、マーフィリンの分裂細胞への摂取能が想定された (Fig. 34, 35)。

Linear scan により  $^{203}\text{Hg}$  マーフィリンの activity が証明出来なかつた胃癌症例に於ても、Autoradiography に於て明らかにその activity

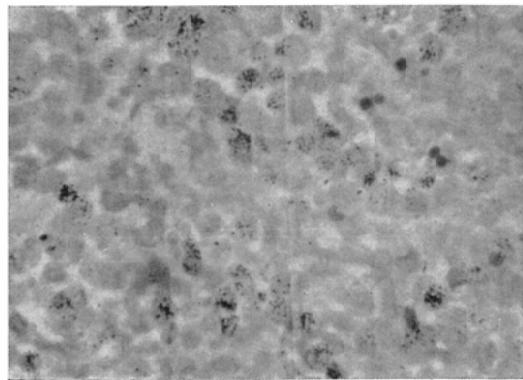


Fig. 36. Microautoradiogram of stomach cancer tissue. Note spotty concentration of  $^{203}\text{Hg}$ -MH ( $\times 600$ ).



Fig. 37. Pyelogram of a hypernephrom patient

が証明された例がある (Fig. 36).

又 Hypernephrom の症例に於ては患側腎への activity の集積を期待して、 $100\mu\text{c}$  の  $^{203}\text{Hg}$  マーフィリンを静注後 Area Scanning を行つた所、期待とは全く逆に正常腎にのみ集り患側腎は全く陰影欠損として認められた (Fig. 37, 38). かくの如く、 $^{203}\text{Hg}$ -MH は Area Scanning として使用する事も可能であるが、他の RI-化合物に比してその集積の程度が低いので臨床的意義は少ない。

なお Autoradiography による研究中、Hela 細胞、L細胞の組織培養液中に  $^{203}\text{Hg}$  マーフィリンを各々培養液 1cc 当り  $0.005\mu\text{c}$ 、 $0.01\mu\text{c}$ 、

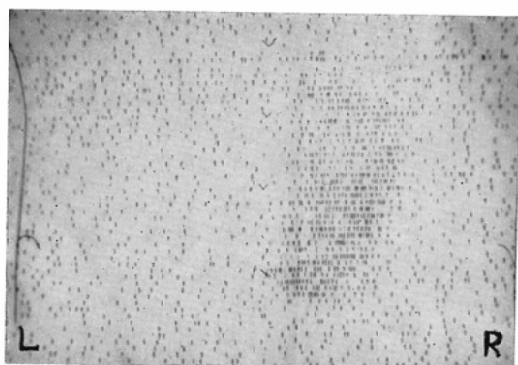


Fig. 38. Area scan of a hypernephrom patient  
Note no activity in the affected side.

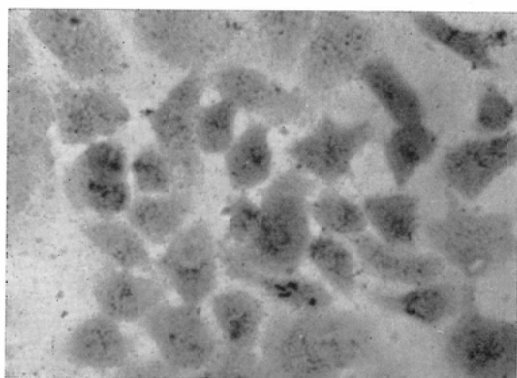


Fig. 39. Microautoradiogram of HeLa cells. (tissue culture) ( $\times 600$ )

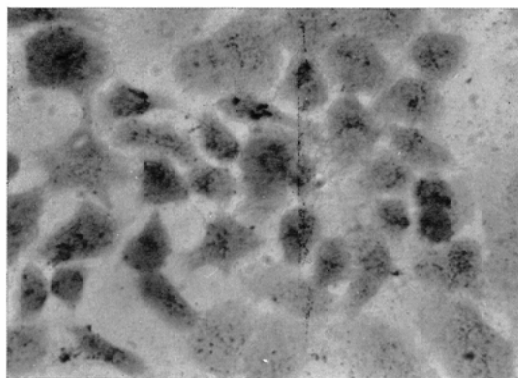


Fig. 40. Microautoradiogram of L-cells. (tissue culture) ( $\times 600$ )

0.02 $\mu$ c 注入し、1日、2日、3日と培養後 Autoradiogram を作成、細胞上に明らかにその activity が観察出来た。(Fig. 39, 40)

## 考 察

Hg-Hematoporphyrin はその構成成分である Hematoporphyrin、或はHgだけでも、腫瘍発育抑制作用があると報告されている。即ち Woodward<sup>1)</sup> は Hematoporphyrin が制癌剤同様に酵母の解糖作用を抑制する事を報告し、Figge<sup>2)</sup> らは或種の Porphyrin (Hematoporphyrin を含む) が腫瘍組織と親和性を持つていると云っている。又 Hg 自身についても核酸の酵素リボヌクレアーゼ (RNA-ase) を著明に抑制する事が認められている。<sup>3)4)</sup>

我々は主として動物実験に於て、各臓器の分布状況を観察したが、腫瘍(エールリツヒ皮下腫瘍)に於ける activity の減衰状況は他の臓器に比して、比較的長くまで存在し、腫瘍への親和性がうかがわれ、飯島<sup>5)</sup> Figge<sup>6)</sup> 等の報告と良く一致している。然し山村<sup>7)</sup> らは腫瘍の activity は6日目に零になると報告している。

又腎、肝に於ては腫瘍組織よりも高い activity が観察されたが、飯島<sup>5)</sup>、安藤<sup>8)</sup> らも同様この点を指摘している。

Figge らは更に又 Hg や Porphyrin の蛍光発光の実験で、必ずしも高濃度に癌組織に集るとは限らないが、その周辺部に存在していると報告し、又小川<sup>9)</sup> 等はエールリツヒ皮下腫瘍の Macroautoradiogram を発表しているが、我々の Microautoradiogram 所見は之を臨床的に証明したものである。又皮膚に於て細胞分裂可能な基底細胞層に activity を認め得た事は、副作用としての皮膚色素沈着<sup>10)</sup> の発生機序と開聯して興味深い。

Scanning によつて腫瘍組織への集積が証明された例も20例中5例にすぎず、本剤の作用機序が腫瘍への直接作用以外に間接作用に負う所が多い事を証明している。殊に肝星細胞への集積は網状系機能<sup>11)</sup> との深い関係を示唆するもので、間接作用の一面を解明するものであろう。

## 結 論

1. 動物実験に於ける <sup>203</sup>Hg マーフィリンの

生物学的減衰は5~7日で最初の $1/10$ 前後になると考えられるが、臨床例の Linear Scanning に於ける観察に於ては、少々長いこと、又個人差がはなはだしいことが知られた。

2. 各臓器の activity は第一日目で腎肝に於て最も高く、腫瘍、脾臓がこれに次ぎ、膀胱、卵巣、血液と続き、胃、腸、肺、がほぼ同値でこれに次ぎ、皮膚、睾丸、心臓、骨、筋肉の順と少くなり、脳に於て最低値を示した。然しこの内、血液はすでに3日目にはほとんどその activity を認めず  $^{203}\text{Hg}$ -マーフィリンの血中よりの早期の消失がうかがわれる。

3. 又腫瘍に於る activity の減少状態は、他の臓器のそれに比して、ゆるやかで長くまで存在しているので、反覆注射による腫瘍部へのマーフィリンの蓄積が期待された。

4. 一方 Microautoradiography による研究によつて、腎に於ては細尿管にその大部分が存在し、肝に於ては網内系に認められ、腫瘍に於ては発育の盛んと思われる部分に activity が認められた。

又皮膚に於ては基底細胞層に activity の存在を認めた。これはマーフィリンの副作用としての皮膚色素沈着の成立を説明し得るものと思われ興味深い。

5. 臨床例に於て、Scanning による体内腫瘍の発見の可能性は少く、20例中5例にすぎなかつた。

6. 放射性マーフィリンの体内分布の状況から、その効果を直接作用に多くを期待するのは困難であると思われる。各臓器の Microautora-

diography による研究は、その作用機序の解明に一歩を進めたものと考えられる。

擧筆するに当り、放射性マーフィリンを提供された第一製薬学術部に感謝の意を表する。

#### 文 献

- 1) Woodward: "Inhibition of yeast fermentation as a technic for selecting compounds likely to inhibit tumor glycolysis" *Cancer Research* Vol. 18, No. 8, 403~410.
- 2) Figue: "Evaluation of the Combined effects of Hematoporphyrin and Radiation" *Cancer*. Vol. 10, 1957, 529-539.
- 3) 宮治外: "吉田肉腫及び人体悪性腫瘍に対する水銀化合物の抑制効果(第一報)" 癌45巻448~490, 昭29年 "人体悪性腫瘍に対する水銀化合物の抑制効果(Ⅲ)" 癌47巻406~409, 昭31年 "人体悪性腫瘍に対する水銀化合物の抑制効果(Ⅳ)" 癌48巻434, 昭32年.
- 4) 三浦他: "癌の生化学に関するコンフェレンス" 総合医学, 14巻5号昭32年.
- 5) 飯島: "癌化学療法の研究(第一報)ヘマトポルフィリン水銀塩(MH)のユールリッヒ癌に対する作用" *Chemotherapy* Vol. 6, No. 2, 121~126, 1958.
- 6) Figue: "Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins". *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* Vol. 68, 640-641, 1948.
- 7) 山村: "腹水癌の $^{203}\text{H}$ -Hematoporphyrinの代謝" 第18回日本癌学会総会発表, 昭34年.
- 8) 安藤: "実験的担癌マウスに於ける $^{203}\text{Hg}$ -hematoporphyrinの体内分布及び小腸への影響" 第21回日本癌学会発表, 昭37年. 第1回マーフィリン研究会, 昭38年.
- 9) 小川他: " $^{203}\text{Hg}$ による新しい癌治療薬 Hg-Hematoporphyrin-Na"の研究" マーフィリン文献集(基礎編), 1960.
- 10) 飯島外: "ヘマトポルフィリン水銀の制癌効果に関する臨床的研究" マーフィリン文献集臨床編, 1960.
- 11) 神前: "ポルフィリン及び金属ポルフィリン" 臨床医学文庫, 145, 昭29年.