



Title	悪性腫瘍患者の腫瘍と肝における ⁶⁷ Gaとりこみと血液生化学データとの関係について
Author(s)	久保田, 昌宏
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(8), p. 1013-1023
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20555
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

悪性腫瘍患者の腫瘍と肝における⁶⁷Gaとりこみと 血液生化学データとの関係について

札幌医科大学放射線医学教室(主任:森田和夫教授)

久保田昌宏

(昭和62年8月31日受付)

(昭和63年1月27日最終原稿受付)

On the Relations between ⁶⁷Ga Uptake in Tumor or Liver and Blood Chemistry Data in Patients with Malignant Tumor

Masahiro Kubota

Department of Radiology, Sapporo Medical College

Research Code No. : 733

Key Words : Gallium-67, Tumor uptake, Liver uptake, Transferrin, Haptoglobin, Clinical study

Gallium-67(⁶⁷Ga)は広く悪性腫瘍検出に用いられるが、腫瘍における⁶⁷Ga取り込みの機序はまだ明確でない。

本研究では、210人の悪性腫瘍患者を⁶⁷Ga腫瘍取り込み(+), 肝取り込み(+), 血中貯留率, 血液生化データの4つを測定して、これらの間の関係を検討した。

本研究では、3つの群に分けた。第一群は腫瘍における⁶⁷Ga取り込み(+), 肝取り込み(+), 血中貯留率, 血液生化データの4つを測定して、これらの間の関係を検討した。

腫瘍における⁶⁷Ga取り込み(+), 肝取り込み(+), 血中貯留率, 血液生化データの4つを測定して、これらの間の関係を検討した。

しかし、腫瘍における⁶⁷Ga取り込み(+), 肝取り込み(+), 血中貯留率, 血液生化データの4つを測定して、これらの間の関係を検討した。

しかし、腫瘍における⁶⁷Ga取り込み(+), 肝取り込み(+), 血中貯留率, 血液生化データの4つを測定して、これらの間の関係を検討した。

しかし、腫瘍における⁶⁷Ga取り込み(+), 肝取り込み(+), 血中貯留率, 血液生化データの4つを測定して、これらの間の関係を検討した。

緒言

1969年、EdwardsとHayes¹⁾によって悪性腫瘍における⁶⁷Ga取り込まれることが発見され、それ以来⁶⁷Gaは悪性腫瘍の診断に使われるようになっ

た。HartmanとHayes²⁾は⁶⁷Gaが血清蛋白と結合することを報告した。更にGunasekeraら³⁾, Clausenら⁴⁾はその蛋白としてアルブミン, リンスフェリン, ハプトグロビン, β -リボプロテ

インの名をあげたが、これに対して Hara⁵⁾は血中の⁶⁷Ga は主に遊離型であると述べている。しかし、Vallabhajosula ら⁶⁾はアフィニティクロマトグラフィを用いて血中⁶⁷Ga はトランスフェリンとのみ結合していると述べている。

腫瘍への⁶⁷Ga の取り込みとトランスフェリンとの関係について in vitro および in vivo での多くの実験があるが^{7)~16)}、トランスフェリンが腫瘍の⁶⁷Ga の取り込みに関与するか否かについてはいまだ見解が一致していない。また悪性腫瘍患者で腫瘍の⁶⁷Ga の取り込みを詳細に検討した報告はみられない。

今回、著者は悪性腫瘍患者についてトランスフェリンおよび他の血清蛋白、不飽和鉄結合能 (UIBC) ならびに血清鉄値を測定し、腫瘍への⁶⁷Ga の取り込みがある症例とない症例でのこれらの値の違い、これらの値と腫瘍および肝における⁶⁷Ga の取り込みとの関係、更に血中⁶⁷Ga 残留率との関係を調べいささかの結果を得たので報告する。

対象および方法

1) 対象

1976年11月から1981年7月までの間に当病院で⁶⁷Ga シンチグラフィを行なった悪性腫瘍患者323例を対象とした。

これらの症例を次のように分類した。

1. ⁶⁷Ga シンチグラフィで腫瘍による⁶⁷Ga の取り込みである症例：⁶⁷Ga (+) T (+) 群。

2. ⁶⁷Ga シンチグラフィで腫瘍による⁶⁷Ga の取り込みがみられない症例：⁶⁷Ga (-) T (+) 群。

3. 原発、転移巣が手術、放射線療法、化学療法によって切除または消失し、⁶⁷Ga の取り込みがない症例：⁶⁷Ga (-) T (-) 群。

なお対象とした症例のうち⁶⁷Ga が炎症など腫瘍以外の病変にも取り込まれた症例(50例)、⁶⁷Ga が腫瘍に取り込まれたのか他の病変に取り込まれたのか確定できなかった症例(35例)は除外した。またステロイド使用例(18例)は腫瘍の⁶⁷Ga の取り込みが偽陰性となる可能性があるため、骨転移単独例(8例)は真の腫瘍の取り込みか、あるいは腫瘍周囲の骨の取り込みか区別できないため共

に除外した。さらに腸管内の⁶⁷Ga の重なりのために腫瘍の取り込みを確定できなかった2例も除外した。これらの症例を除いた結果210例を検討の対象とした。

内訳は⁶⁷Ga (+) T (+) 群101例、⁶⁷Ga (-) T (+) 群43例、⁶⁷Ga (-) T (-) 群66例である。

各群の平均年齢は⁶⁷Ga (+) T (+) 群56.4±15.3(9~80)歳、⁶⁷Ga (-) T (+) 群54.9±16.9(17~84)歳、⁶⁷Ga (-) T (-) 群49.7±18.5(6~81)歳で各群の間に差はなかった。また男女比は⁶⁷Ga (+) T (+) 群1.4:1、⁶⁷Ga (-) T (+) 群1.3:1、⁶⁷Ga (-) T (-) 群1.1:1であった。

2) ⁶⁷Ga シンチグラフィ

クエン酸⁶⁷Ga 18.5×10⁷Bq(5mCi)を患者に静注し、48時間後に島津シンチスキャナまたはSearle Radiographics Pho/Gamma LFOVで頭頸部正面、側面、胸部正面、背面、腹部一骨盤部正面、背面の⁶⁷Ga シンチグラフィを行ない腫瘍の⁶⁷Ga の取り込みを判定した。シンチスキャナで行なった症例は17例で、残りの症例は全てシンチカメラで行なった。シンチカメラを使用した症例ではシンチカメラとコンピューター(島津核医学データー処理システムシンチパック230)をオンラインで結び画像を64×64マトリックスサイズで収録した。また、シンチグラフィ撮影前日に低残滓食および下剤の投与をおこない、腹部読影の障害となる大腸内の⁶⁷Ga を排除した。

3) 血液生化学検査

⁶⁷Ga 静注前に全例採血をし、血清総蛋白、血清蛋白分画、不飽和鉄結合能、血清鉄、血清トランスフェリン、血清ハプトグロビンを測定した。ハプトグロビンは1-1型、2-1型、2-2型の3つの遺伝型があるが日本人では2型が約93%と圧倒的に多く¹⁷⁾、また2-1型でも2-2型でも測定値を補正する拡散係数(単純免疫拡散法)にはほとんど差がないので、今回は遺伝型は考慮せずに実測値を用いた。血清トランスフェリン、ハプトグロビンはBerringe-werke、M-Partigenを使用し一元免疫拡散法で測定した。

4) 血中⁶⁷Ga 残留率

⁶⁷Ga 静注5分、24時間、48時間後に採血し、ウ

エルタイプシンチレーションセンターで血液1 mlの放射能を測定した。5分値に対する24時間値、48時間値の百分率を計算し、24、および48時間⁶⁷Ga 血中残留率を求めた。

5) 肝の⁶⁷Ga の取り込み

肝の⁶⁷Ga の取り込みはバックグラウンドに対する

る肝のカウントの比として定量化した。脳は生体内で最も⁶⁷Ga の取り込みの少ない組織であり、大脳部の放射能は主に血中の⁶⁷Ga の放射能を示すと考えられるため¹⁸⁾、バックグラウンド領域として大脳部を選択した。コンピューターに収録した肝正面像と頭部側面像を用いて、肝の最大カウン

Table 1 Results of ⁶⁷Ga scans on 144 patients with malignant tumor

Disease	Histopathology	Patient		(No. of positive/No. of cases)						
		No.	Positive	Primary	Recurrence	Lung	Liver	Bone	Lymph node	Other
Ca.of the maxilla	Squamous cell ca.	2	2	—	2/2	1/1	—	—	1/1	—
Ca.of the nasopharynx	Lymphepithelioma	1	0	—	—	—	—	—	0/1	—
Ca.of the oral cavity	Squamous cell ca.	3	1	0/1	—	1/2	—	—	0/1	—
Ca.of the salivary glands	Squamous cell ca.	1	1	—	1/1	1/1	—	—	—	—
	Adenoid cystic ca.	3	0	0/2	—	0/2	—	—	—	—
Ca.of the larynx	Squamous cell ca.	4	2	1/2	—	1/1	—	—	1/3	—
Ca.of the lung	Adenocarcinoma	12	10	9/11	1/1	—	—	3/3	—	0/1
	Squamous cell ca.	12	11	10/10	1/2	1/1	2/2	—	5/5	—
	Small cell ca.	2	2	2/2	—	—	—	—	1/1	2/2
Mediastinal tumor	Embryonal cell ca.	1	0	—	—	0/1	—	0/1	0/1	—
Ca.of the breast	Adenocarcinoma	8	3	1/1	—	2/3	1/3	3/4	0/2	0/1
Ca.of the esophagus	Squamous cell ca.	2	2	1/1	—	—	—	—	2/2	—
Ca.of stomach	Adenocarcinoma	6	3	0/5	—	—	3/3	1/2	1/2	1/1
Ca.of the colon & the rectum	Adenocarcinoma	5	3	0/1	1/1	—	—	2/2	0/3	1/2
Ca.of the liver	Hepatoma	3	2	2/3	—	—	—	—	—	—
Ca.of the choledochus	Adenocarcinoma	1	1	1/1	—	—	—	—	1/1	—
Ca.of the pancreas	Adenocarcinoma	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—
Ca.of the kidney	Renal cell ca.	4	2	0/2	—	—	—	2/2	0/1	0/1
Ca.of the bladder & the other urinary	Transitional cell ca.	10	4	1/7	0/1	2/2	—	—	2/2	—
	Squamous cell ca.	1	1	—	—	—	—	—	1/1	—
Ca.of the prostate	Adenocarcinoma	1	0	0/1	—	—	—	—	—	—
Tumors of the testis	Malignant germ cell tumor	1	0	—	—	—	—	—	—	0/1
	Embryonal cell ca.	1	0	—	—	—	—	—	0/1	—
Tumors of the ovary	Adenocarcinoma	5	3	1/3	1/1	—	1/1	—	—	2/2
	Granulosa cell tumor	2	0	—	0/1	—	—	—	—	0/1
Ca.of the uterine cervix	Squamous cell ca.	1	0	0/1	—	—	—	—	—	—
Ca.of the skin	Squamous cell ca.	2	1	—	—	—	—	—	1/2	—
Malignant melanoma	Malignant melanoma	5	4	2/3	1/1	—	2/2	—	1/1	1/1
Tumors of soft tissues	Rhabdomyosarcoma	3	2	—	1/1	1/1	—	—	2/3	—
	Fibrosarcoma	2	2	1/1	—	—	—	—	—	1/1
	Liposarcoma	1	1	—	—	—	1/1	—	1/1	3/3
	Malignant schwannoma	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—
	Spindle cell sarcoma	2	2	2/2	—	—	—	—	1/1	—
Tumor of bone	Osteosarcoma	2	2	—	—	—	—	1/1	—	1/1
Malignant lymphoma	Malignant lymphoma	20	20	11/13	—	0/1	—	1/1	18/19	7/7
Primary unknown	Adenocarcinoma	7	6	—	—	1/1	1/1	2/3	1/1	3/3
	Squamous cell ca.	1	1	—	—	—	—	—	1/1	—
	Poorly differentiated ca.	4	4	—	—	—	—	2/2	3/3	2/2
	Epithelial malignant tumor	1	1	—	—	—	—	—	1/1	—
		144	101 (70.1%)	47/75 (62.7%)	9/12 (75.0%)	11/17 (64.7%)	11/13 (84.6%)	17/21 (81.0%)	45/61 (73.8%)	24/30 (80%)

ト部と頭部中央部に4×4マトリックス(2.4×2.4cm)の関心領域を作り、カウント数を測定し、肝/大脳カウント比を算出した。

6) 腫瘍の⁶⁷Gaの取り込み

腫瘍の⁶⁷Gaの取り込みは腫瘍/大脳カウント比で定量化した。腫瘍の最大カウント部と頭部側面像の頭部中央部に3×3マトリックス(1.8×1.8cm)の関心領域を作り、カウント数を測定し、腫瘍/大脳カウント比を算出した。

結果

1) ⁶⁷Gaシンチグラフィ

腫瘍のある144例の患者についての結果をTable 1にまとめた。患者全体での腫瘍陽性率は70.1%, 原発巣、再発巣ではそれぞれ62.7%および75.0%, 転移巣では肺64.7%, 肝84.6%, 骨81.0%, リンパ節73.8%, その他の部位80.0%であった。

2) 血液の生化学データ

3群の血液生化学データの結果をTable 2に示した。⁶⁷Ga(+)T(+)群と⁶⁷Ga(-)T(+)群との間で有意差があったのは α_2 グロブリン、ハプトグロブリン、トランスフェリンであり、⁶⁷Ga(+)T(+)群で α_2 グロブリン、ハプトグロブリンは増加し、トランスフェリンは減少していた。この結果より α_2 グロブリン、ハプトグロブリン、トランスフェリンが腫瘍の⁶⁷Gaの取り込みと関係があるのではないかと思われる。

3) 肝の⁶⁷Gaの取り込みおよび血中⁶⁷Ga残留率

結果はTable 3にまとめた。肝/大脳カウント比は⁶⁷Ga(+)T(+)群で⁶⁷Ga(-)T(-)群に比べて有意($p<0.05$)の減少を示した。しかし⁶⁷Ga(-)T(+)群との間には有意差はなかった。

Table 2 Blood chemistry data in three groups

	⁶⁷ Ga(+)T(+)Group		⁶⁷ Ga(-)Groups			
	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	N
TP (g/dl)	7.20±0.70	82	7.10±0.60	31	7.40±0.50	50
Alb. (g/dl)	3.83±0.61	81	4.03±0.53	31	4.40±0.45**	49
α_1 Glb. (g/dl)	0.34±0.10	81	0.31±0.11	31	0.25±0.08**	47
α_2 Glb. (g/dl)	0.86±0.23	80	0.72±0.16**	29	0.72±0.16**	46
β Glb. (g/dl)	0.85±0.14	79	0.81±0.13	29	0.82±0.14	46
γ Glb. (g/dl)	1.24±0.39	80	1.28±0.39	31	1.19±0.30	47
Transferrin (mg/dl)	245±73	58	282±72*	29	270±66	52
Haptoglobin (mg/dl)	358±165	64	173±102**	29	180±106**	53
UIBC (μ g/dl)	183±65	97	188±82	42	195±82	65
Iron (μ g/dl)	76±50	79	93±59	30	98±40	44

Statistical comparisons were made between ⁶⁷Ga(+)T(+)Group, and ⁶⁷Ga(-)T(+)Group and ⁶⁷Ga(-)T(-)Group. (**p<0.005, *p<0.05)

Table 3 The ratio of ⁶⁷Ga uptake by liver to brain and blood retentions of ⁶⁷Ga in three groups

	⁶⁷ Ga(+)T(+)Group		⁶⁷ Ga(-)Groups			
	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	N
Liver/Brain	6.4±2.4	62	7.3±3.5	22	7.7±3.8*	51
24hr-Blood Retention Rate (%)	12.1±3.4	34	12.6±2.5	13	14.1±3.3	12
48hr-Blood Retention Rate (%)	7.2±2.8	65	7.9±2.5	21	7.8±2.2	41

Statistical comparisons were made between ⁶⁷Ga(+)T(+)Group, and ⁶⁷Ga(-)T(+)Group and ⁶⁷Ga(-)T(-)Group (*p<0.05)

24時間、48時間血中⁶⁷Ga 残留率は3群の間で有意の差はなかった。

4) 血中⁶⁷Ga 残留率と血液生化学データとの関係

結果はFig. 1に示すとく⁶⁷Ga (+) T (+) 群において、トランスフェリン値と24時間、48時間血中⁶⁷Ga 残留率との間に有意の正の相関を認めた ($r=0.824$, $r=0.525$) (Fig. 1 (a), (c))。

しかし⁶⁷Ga (-)の群では有意の差を認めなかつた (Fig. 1(b), (d))。ハプトグロビン値と24時間、48時間血中⁶⁷Ga 残留率との間でも⁶⁷Ga (+) T (+) 群は有意の負の相関を示した ($r=-0.669$,

$r=-0.474$) (Fig. 2(a), (c))。しかし⁶⁷Ga (-) の群では有意の相関は認められなかつた。

これ以外の血液生化学データでは血中⁶⁷Ga 残留率との間に有意の相関が認められたものはなかつた。

5) 肝の⁶⁷Ga の取り込みと血液生化学データとの関係

結果はFig. 3に示した。⁶⁷Ga (-) の群において肝/大脳カウント比はトランスフェリン値 ($r=0.531$), UIBC 値 ($r=0.624$) との間に有意の正の相関を認め、血清鉄値 ($r=-0.427$) との間に有意の負の相関を認めた (Fig. 3 (b), (d), (f))。し

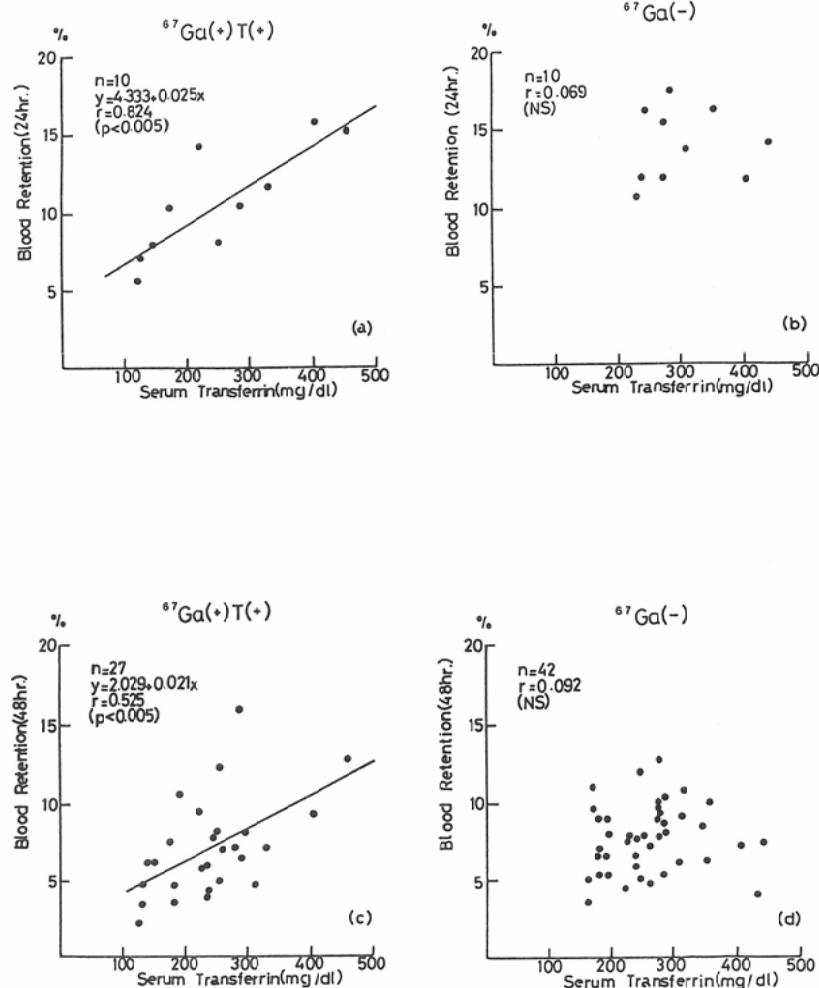


Fig. 1 Relationship between serum levels of transferrin, and blood retention rates of ⁶⁷Ga in ⁶⁷Ga (+) T (+) group (a, c), and in ⁶⁷Ga (-) group (b, d).

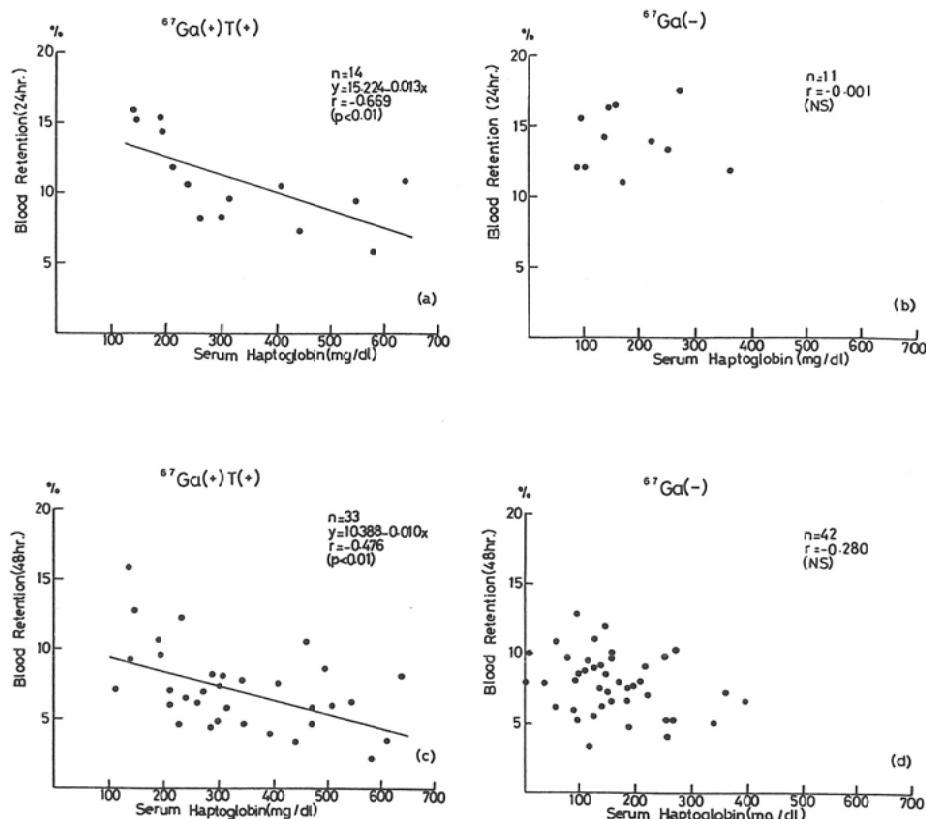


Fig. 2 Relationship between serum levels of haptoglobin, and blood retention rates of ⁶⁷Ga in ⁶⁷Ga (+) T (+) group (a, c), and in ⁶⁷Ga (-) group (b, d).

かし、⁶⁷Ga (+) T (+) 群では有意の相関は認められなかった(Fig. 3(a), (c), (e))。肝/大脳カウント比ではこれら以外の血液生化学データとの間に有意の相関を認めたものはなかった。

6) 腫瘍の⁶⁷Gaの取り込みと血液生化学データとの関係

原発巣または再発巣にのみ⁶⁷Gaの取り込まれた症例を対象とし腫瘍の⁶⁷Gaの取り込みの程度と血液生化学データとの関係を検討した。対象となった症例は16例で内訳は、肺癌8例、耳下腺癌1例、喉頭癌1例、肺癌1例、悪性黒色腫2例、縦隔腫瘍1例、肝癌1例および上頸癌再発1例である。これらの症例のトランスフェリン、UIBC、血清鉄、ハプトグロビン値と腫瘍/大脳カウント比との関係を検討した。この結果はFig. 4に示すごとく、ハプトグロビン値と腫瘍/大脳カウント比との間には有意の正の相関を認め、相関係数は $r=$

0.824と高値であった(Fig. 4(d))。トランスフェリン、UIBC、血清鉄値と腫瘍/大脳カウント比との間には有意の相関を認めなかった(Fig. 4 (a), (b), (c))。

考 察

⁶⁷Gaは肝でリソゾームに集積する^{19)~22)}。肝の⁶⁷Gaの結合物質としてフェリチン²³⁾、トランスフェリン²⁰⁾、酸性ムコ多糖²¹⁾²²⁾²⁵⁾²⁶⁾、分子量10~12万および4~5万の物質²⁴⁾が報告されている。

肝の⁶⁷Gaの取り込みの機序とし、Aulbert ら²⁰⁾は⁶⁷Gaが血中にトランスフェリンと結合し、endocytosisにより肝に取り込まれると述べ、Ando らは⁶⁷Gaは肝で酸性ムコ多糖と結合し、肝に取り込まれると述べている。また Scheffel ら²⁷⁾は灌流肝で⁶⁷Gaの取り込みを検討し、トランスフェリンがなくても肝に取り込まれることを示し、また鉄欠乏肝で著しく⁶⁷Gaの取り込みが増加したこと

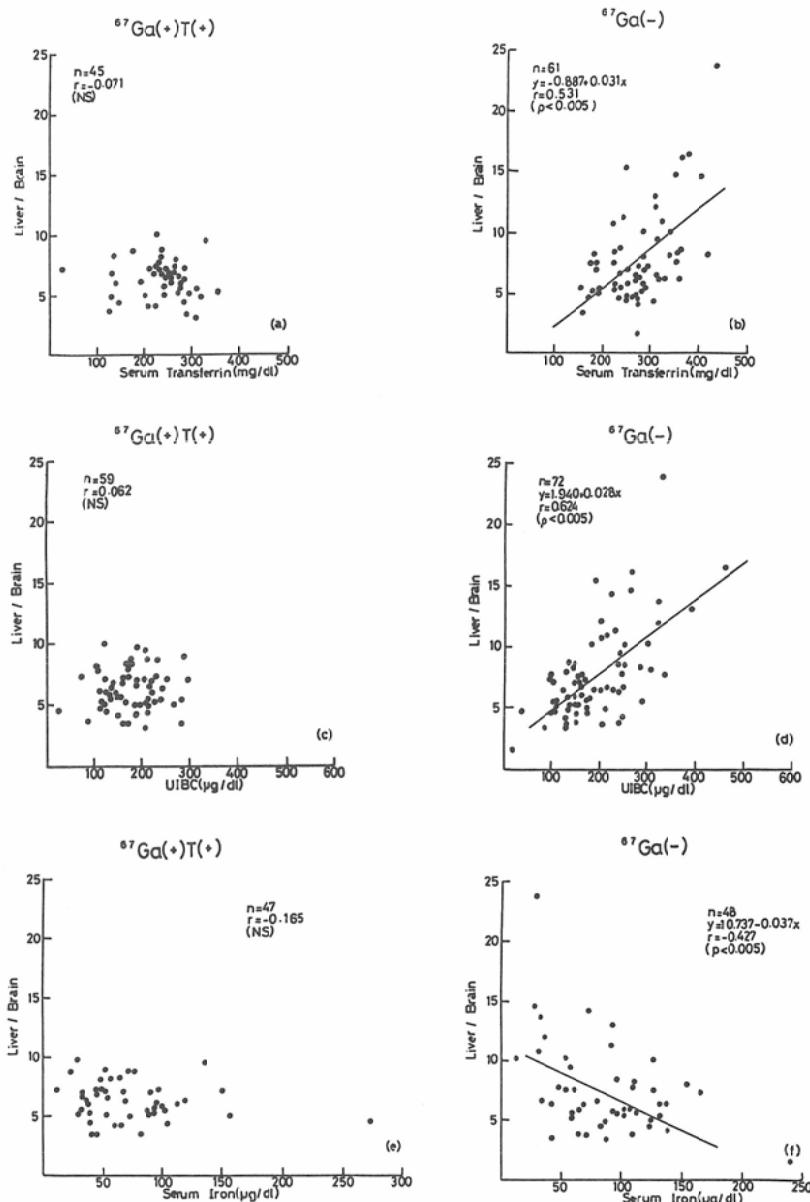


Fig. 3 Relationship between liver-to-brain count ratios and serum levels of transferrin (a, b), UIBC (c, d), and iron (e, f) in $^{67}\text{Ga}(+)\text{T}(+)$ group (left) and $^{67}\text{Ga}(-)$ group (right).

から、肝内の鉄の量が肝の ^{67}Ga の取り込みに関係すると報告した。

血清 UIBC 値と肝の ^{67}Ga の取り込みとの関係について、Bradley ら⁹はラットの肝の ^{67}Ga の取り込みが鉄欠乏性貧血群ではコントロール群に比し有意に増加し、血清 UIBC 値と正に相関をする

と述べている。また全身照射²⁸、メソトレキセート投与²⁹、過剰鉄投与³⁰により血清 UIBC 値が低下した場合には肝の ^{67}Ga の取り込みが低下することが報告されている。

著者の今回の検討では $^{67}\text{Ga}(-)$ 群で肝/大脳カウント比と血清トランスフェリン値、血清 UIBC

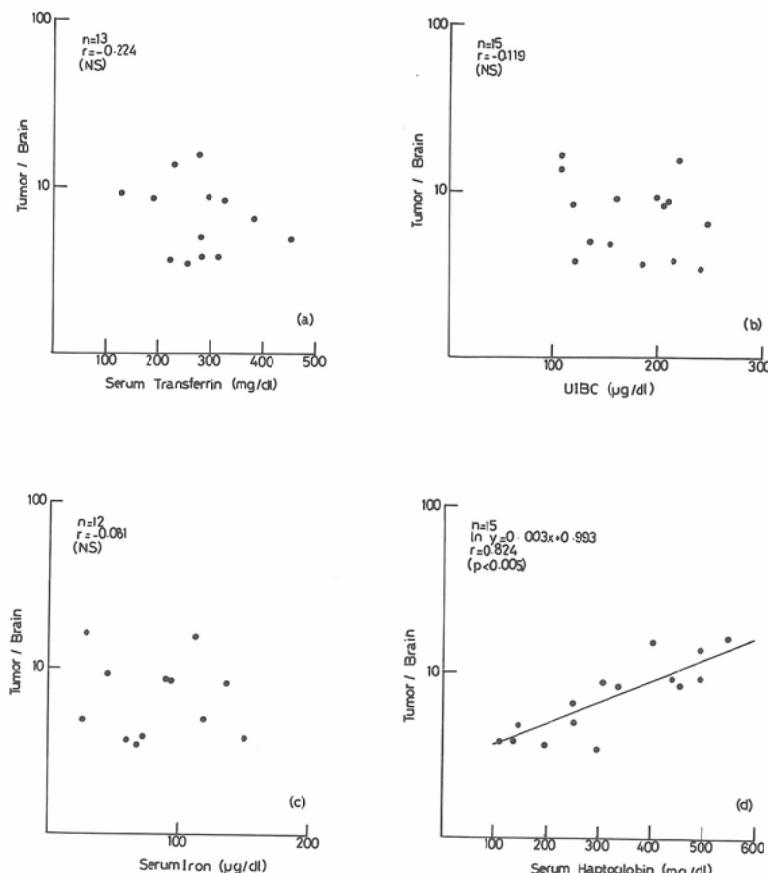


Fig. 4 Relationship between tumor-to-brain ratios, and serum levels of transferin (a), UIBC (b), iron (c), and haptoglobin (d) in patients with ⁶⁷Ga uptake in only primary tumor or recurred tumor.

値との間に有意の正の相関を認め、血清鉄との間には有意の負の相関を認めた (Fig. 3 (b), (d), (f))。これは肝の⁶⁷Gaの取り込みがトランスフェリンを介在してなされることを示唆するのか、または肝内の鉄の量が肝の⁶⁷Gaの取り込みの程度に関係することを示唆しているのか、いずれにせよ鉄類似物質として肝に⁶⁷Gaが取り込まれると推定された。

一方、腫瘍/大脳カウント比と血清トランスフェリン値、血清UIBC値、血清鉄値との間には相関が認められず (Fig. 4 (a), (b), (c))、腫瘍と肝では⁶⁷Gaの取り込みの機序が異なると思われる。

腫瘍の⁶⁷Gaの集積の機序については血流が関与するという説³¹⁾、トランスフェリンレセプター説⁷⁽⁸⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾、生体内の⁶⁷Gaの結合物質といわれて

いるラクトフェリン³²⁾、分子量45,000の糖蛋白³³⁾や酸性ムコ多糖²¹⁾⁽²²⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾が関与するという説、腫瘍周囲の炎症が関与するという説³⁴⁾⁽³⁵⁾、腫瘍周囲のpHが関与するという説³⁶⁾、腫瘍のリソゾームの機能が関与するという説³⁷⁾など多くの説がある。

⁶⁷Gaは腫瘍の生きている部位に集積し壊死部の集積は少ない³⁸⁾。腫瘍細胞の中では⁶⁷Gaはリソゾームに局在すると報告されているが^{39)~42)}、これに反対する説もある²¹⁾⁽²²⁾⁽³¹⁾。

Septon ら⁷⁾はトランスフェリンが *in vitro* での腫瘍細胞の⁶⁷Gaの取り込みを増加させることから腫瘍細胞の⁶⁷Gaの取り込みにはトランスフェリンが介在すると推定した。Larson ら⁸⁾はこの説を更に発展させ、腫瘍細胞にトランスフェリン

—⁶⁷Ga 結合体を受容するトランスフェリンレセプターの存在を示唆している。

これらの in vitro での研究から in vivo の腫瘍でも同様にトランスフェリンが介在しているであろうと考えられた。

しかし, in vivo の腫瘍ではトランスフェリンが関与しているという説¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾としないという説^{9)~11)14)15)}がある。

Larson ら¹²⁾や Wong ら¹³⁾は ⁶⁷Ga をトランスフェリンと結合させて動物に投与した実験で ⁶⁷Ga を単独で投与した場合よりも腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みが増加したことから in vivo でもトランスフェリンが腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みに関与すると述べている。しかし Vallabhajosula ら¹⁴⁾や Hammersley ら¹⁵⁾は腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みは減少するかまたは差がみられなかったと Larson らや Wong らと異なる結果を報告している。Chan ら¹⁶⁾は抗ヒトトランスフェリンレセプターモノクローナル抗体を投与した群で腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みがコントロール群に比して著しく減少したことから in vivo の腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みにはトランスフェリンが関与することを示唆している。

一方, Bradley ら⁹⁾は血清 UIBC 値高値の鉄欠乏性貧血のラットの腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みはコントロール群と較べて差がなかったと報告している。また Hayes ら¹⁰⁾は鉄を投与して血清 UIBC 値を低値としたラットでは腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みはコントロール群と差がなく、鉄欠乏性貧血のラットやアポトランスフェリンを投与して血清 UIBC 値高値にしたラットでは有意に腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みが減少することを報告し、この結果から腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みにトランスフェリンは介在しないと推測している。

Scheffel ら¹¹⁾はラット肝癌細胞の ⁶⁷Ga の取り込みを組織培養、灌流肝、およびラットで検討し、培養細胞ではトランスフェリンを加えると細胞の ⁶⁷Ga の取り込みは増加するが、灌流肝ではトランスフェリンなしで腫瘍に ⁶⁷Ga が取り込まれ、トランスフェリンを加えても腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みは増加しないことを報告している。

今回の検討では、血清ハプトグロビン値は ⁶⁷Ga

(+) T (+) 群で ⁶⁷Ga (-) 群に比して有意に高値であり(Table 2), 腫瘍/大脳カウント比との間に正の高い相関を認めた(Fig. 4 (d))。また血中 ⁶⁷Ga 残留率と血清ハプトグロビン値との間には ⁶⁷Ga (+) T (+) 群で有意の負の相関がみられた(Fig. 2 (a), (c))。

すなわち、血清ハプトグロビン値が高値となるほど腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みは増加し、そのため血中の ⁶⁷Ga の量は低下するものと推定される。このことは悪性腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みが悪性腫瘍でのハプトグロビン增量の機序と密接な関係があることを示唆する。

ハプトグロビンは α_2 グロブリン分画に属する血漿蛋白で肝細胞で産生されることが知られており^{43)~45)}、血中で遊離ヘモグロビンと結合し安定な複合体を形成しヘモグロビン運搬体として働く、また急性炎症や手術後に 2 ~ 3 日で異常高値を示す急性相反応物質の一つとして知られているが慢性炎症や悪性腫瘍でも増加を示す。悪性腫瘍でハプトグロビンが増加する機序としては腫瘍が原因不明の物質を放出し、それが肝のハプトグロビン産生を刺激すると推定されている^{46)~48)}。

Ando らは腫瘍のマクロオートラジオグラフィで ⁶⁷Ga の集積は腫瘍の生きている部位よりも腫瘍に隣接した結合織(特に炎症部)に強く腫瘍の壞死部では ⁶⁷Ga は集積しないと述べ、また腫瘍や炎症での ⁶⁷Ga の結合物質は陽イオン交換樹脂類似物質である酸性ムコ多糖であったと報告している²¹⁾²²⁾²⁵⁾²⁶⁾³⁴⁾³⁵⁾。すなわち、血清ハプトグロビン値と腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みとの関係から腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込みの程度には腫瘍周囲の炎症の有無や程度が関与することが示唆された。

結語

⁶⁷Ga シンチグラフィを行なった悪性腫瘍患者を ⁶⁷Ga (+) T (+) 群、⁶⁷Ga (-) T (+) 群、⁶⁷Ga (-) T (-) 群の 3 群に分け各群の患者の血液生化学データーについて腫瘍の ⁶⁷Ga の取り込み(腫瘍/大脳カウント比)、肝の ⁶⁷Ga の取り込み(肝/大脳カウント比)および血中 ⁶⁷Ga 残留率を測定し、得られた結果と血液生化学データとの関係について考察した。

1) ⁶⁷Ga(−)の群では血清トランスフェリン値および血清UIBC値と肝/大脳カウント比との間に有意の正の相関が認められ、また血清鉄値と肝/大脳カウント比との間に有意の負の相関が認められた。このことから⁶⁷Gaは鉄類似物質として肝に取り込まれると推定される。

2) 血清トランスフェリン値は⁶⁷Ga(+)T(+)群で低値であったが、血清UIBC値、血清鉄値は各群の間で有意差がなく、血清トランスフェリン値、血清UIBC値、血清鉄値と腫瘍/大脳カウント比との間には肝とは異なって相関が認められなかつた。これは腫瘍と肝とでは⁶⁷Gaの取り込みの機序が異なることを示唆すると思われる。

3) 血清ハプトグロビン値および α_2 グロブリン値は⁶⁷Ga(+)T(+)群において⁶⁷Ga(−)の群より有意に増加していた。また血清ハプトグロビン値は⁶⁷Ga(+)T(+)群で腫瘍/大脳カウント比と正の相関を示し、血中⁶⁷Ga残留率と負の相関を示した。

これは腫瘍の⁶⁷Gaの取り込みがハプトグロビンの增量の機序と密接な関係があることを示唆し、腫瘍の⁶⁷Gaの取り込みの程度には腫瘍周囲の炎症の有無、程度が関与すると推定される。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜わった札幌医科大学放射線医学教室森田和夫教授に深謝いたします。

本論文の要旨は、第38回日本医学放射線学会総会、第20回および21回日本核医学会総会にて発表した。

文献

- 1) Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate. J Nucl Med 10: 103–105, 1969
- 2) Hartman RE, Hayes RL: The binding of gallium by blood serum. J Pharmacol Exp Ther 168: 193–198, 1969
- 3) Gunasekera SW, King LJ, Lavender DJ: The behavior of trace gallium-67 towards serum proteins. Clin Chim Acta 39: 401–406, 1972
- 4) Clausen J, Edeling C-J, Fogh J: ⁶⁷Ga binding to human serum proteins and tumor components. Cancer Res 34: 1931–1934, 1974
- 5) Hara T: On binding of gallium to transferrin. J Nucl Med Biol 1: 152–154, 1974
- 6) Vallabhajosula SR, Harwig JF, Siemsen JT, et al: Radiogallium localization in tumors: Blood binding and transport and the role of transferrin. J Nucl Med 21: 650–656, 1980
- 7) Septon RG, Harris AW: Gallium-67 citrate uptake by cultured tumor cells stimulated by serum transferrin. J Nat Cancer Inst 54: 1263–1266, 1975
- 8) Larson SM, Rasey JS, Allen WR, et al: A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. I. Studies in tissue culture. J Nucl Med 20: 837–842, 1979
- 9) Bradley WP, Alderson PO, Weiss JF: Effect of iron deficiency on the biodistribution and tumor uptake of Ga-67 citrate in animals. J Nucl Med 20: 243–247, 1979
- 10) Hayes RL, Rafter JJ, Byrd BB, et al: Studies of the in vivo entry of Ga-67 into normal and malignant tissue. J Nucl Med 22: 325–332, 1981
- 11) Scheffel U, Wagner HN, Klein JL, et al: Gallium-67 uptake by hepatoma: Studies in cell cultures, perfused livers, and intact rats. J Nucl Med 26: 1438–1444, 1985
- 12) Larson SM, Rasey JS, Allen DR, et al: A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. II. Studies in vivo (BALB/c mice). J Nucl Med 20: 843–848, 1979
- 13) Wong H, Turner UK, English S, et al: The role of transferrin in the in vivo uptake of gallium-67 in a canine tumor. Int J Nucl Med Biol 7: 9–16, 1980
- 14) Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Lipszyc H, et al: ⁶⁷Ga-transferrin and ⁶⁷Ga-lactoferin binding to tumor cells: Specific versus nonspecific glycoprotein-cell interaction. Eur J Nucl Med 8: 267–270, 1981
- 15) Hammersley PAG, Zivanovic MA: The relationship of ⁶⁷Ga uptake to citrate dose, compared with ⁶⁷Ga-chloride and ⁶⁷Ga-transferrin in rodent tissues and tumors. Nucl Med 19: 25–28, 1980
- 16) Chan SM, Hoffer PB, Maric N, et al: Inhibition of gallium-67 uptake in melanoma by an anti-human transferrin receptor monoclonal antibody. J Nucl Med 28: 1303–1307, 1987.
- 17) 村井京子: ハプトグロビン型に関する遺伝的研究, 人類遺伝誌, 5: 205–223, 1960
- 18) Nelson B, Hayes RL, Edwards CL, et al: Distribution of gallium in human tissues after intravenous administration. J Nucl Med 13: 92–100, 1972
- 19) Aulbert E, Haulbold U: Isolation of the ⁶⁷Gallium accumulating fraction in normal rat liver. Nucl Med 13: 72–84, 1974
- 20) Aulbert E, Gebhardt A, Schulz E, et al: Mechanism of ⁶⁷Ga accumulation in normal rat liver lysosomes. Nucl Med 15: 185–194, 1976
- 21) Ando A, Ando I, Takeshita M, et al: Subcel-

- lular distribution of gallium-67 in tumor and liver. *Int J Nucl Med Biol* 9: 65-69, 1982
- 22) Ando A, Ando I, Sanada S, et al: Tumor and liver uptake models of ⁶⁷Ga-citrate. *Eur J Nucl Med* 10: 262-268, 1985
- 23) Hegge FN, Mahler DJ, Larson SM: The incorporation of Ga-67 into the ferritin fraction. *J Nucl Med* 18: 937-939, 1977
- 24) Hayes RL, Carlton JE: A study of the macromolecular binding of ⁶⁷Ga in normal and malignant animal tissues. *Cancer Res* 33: 3265-3272, 1973
- 25) Ando A, Ando I, Hiraki T, et al: ⁶⁷Ga-binding substances in the tumor and liver tissues. *Radioisotopes* 29: 250-251, 1980
- 26) Ando A, Ando I, Hiraki T, et al: Mechanism of tumor and liver concentration of ⁶⁷Ga binding substances in tumor tissues and liver. *Int J Nucl Med Biol* 10: 1-9, 1983
- 27) Scheffel U, Wagner HN, Frazier JM, et al: Gallium-67 uptake by the liver: Studies using isolated rat hepatocytes and perfused liver. *J Nucl Med* 25: 1094-1100, 1984
- 28) Bradley WP, Alderson PO, Eckermann WC, et al: Decreased tumor uptake of gallium-67 in animals after whole-body irradiation. *J Nucl Med* 19: 204-209, 1978
- 29) Chilton HM, Witcofski RL, Watson NE, et al: Alteration of gallium-67 distribution in tumor-bearing mice following treatment with methotrexate. *J Nucl Med* 22: 1064-1068, 1981
- 30) Scheffel U, Tsan M-F: Effect of serum unbound iron-binding capacity on the tissue distribution of ⁶⁷Ga in abscess-bearing rabbits. *Nucl Med* 19: 274-277, 1980
- 31) Ito Y, Okuyama S, Sato K, et al: ⁶⁷Ga tumor scanning and its mechanisms studied in rabbits. *Radiology* 100: 357-362, 1971
- 32) Hoffer PB, Huberty J, Khaym-Bashi H: The association of Ga-67 and lactoferrin. *J Nucl Med* 18: 713-717, 1977
- 33) Lawless D, Brown DH, Hubner KF, et al: Isolation and partial characterization of a ⁶⁷Ga-binding glycoprotein from Morris 5123C rat hepatoma. *Cancer Res* 38: 4440-4444, 1978
- 34) Ando A, Ando I, Sanada S, et al: Study of the distribution of tumor affinity metal compounds and alkaline metal compounds in the tumor tissues by macroautoradiography. *Int J Nucl Med Biol* 11: 195-201, 1984
- 35) Ando A, Nitta K, Ando I, et al: ⁶⁷Ga accumulation in inflammatory lesion and its mechanism: Comparison with malignant tumor. *Eur J Nucl Med* 12: 560-566, 1987
- 36) Vallabhajosula SR, Harwig JF, Wolf W: Effect of pH on tumor cell uptake of radiogallium in vitro and in vivo. *Eur J Nucl Med* 7: 462-468, 1982
- 37) Hammersley PAG, Taylor DM: The role of lysosomal enzyme activity in the localization of ⁶⁷Gallium citrate. *Eur J Nucl Med* 4: 261-270, 1979
- 38) Hayes RL, Nelson B: Swartzendruber DC, et al: Gallium-67 localization in rat and mouse tumors. *Science* 167: 289-290, 1970
- 39) Swartzendruber DC, Nelson B, Hayes RL: Gallium-67 localization in lysosomal-like granules of leukemic and nonleukemic murine tissues. *J Natl Cancer Inst* 46: 941-950, 1971
- 40) Brown DH, Swartzendruber DC, Carlton JE, et al: The isolation and characterization of gallium binding granules from soft tissue tumors. *Cancer Res* 33: 2063-2066, 1973
- 41) Brown DH, Byrd JE, Carlton JE, et al: A quantitative study of the subcellular localization of ⁶⁷Ga. *Cancer Res* 36: 956-963, 1976
- 42) Takeda S, Uchida T, Matsuzawa T: A comparative study on lysosomal accumulation of Gallium-67 and Indium-111 in Morris hepatoma 7316A. *J Nucl Med* 18: 835-839, 1977
- 43) Krauss S, Sarcione EJ: Synthesis of serum haptoglobin by the isolated perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 909: 301-308, 1964
- 44) Merril DA, Kirpatrick CH, Wilson WEC, et al: Changes in serum haptoglobin type following human liver transplantation. *Proc Soc Exp Biol Med* 116: 748-751, 1964
- 45) Peter JH, Alper CA: Haptoglobin synthesis. II. Cellular localization studies. *J Clin Invest* 45: 314-320, 1966
- 46) Bottinger LE: Studies in renal carcinoma. II. Biochemical investigations. *Acta Med Scand* 167: 455-465, 1960
- 47) Muller WK, Handschumacher R, Wade MW: Serum haptoglobin in patients with ovarian malignancies. *Obst Gynec* 38: 427-435, 1971
- 48) Vickers M: Serum haptoglobins: A preoperative detector of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 112: 310-312, 1974