OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	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
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

日本医放会誌：48（8），1013—1023，1988（昭63）

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

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 ^{67}Ga 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 (^{67}Ga) is widely used for the detection of malignant tumors in many organs. But, the mechanism for ^{67}Ga uptake in tumor is still unclear.

In this study, we have investigated the relationships between tumor uptake of ^{67}Ga (tumor-to-brain count ratio), ^{67}Ga uptake in liver (liver-to-brain count ratio), blood retention rate of ^{67}Ga and blood chemistry data in 210 patients with malignant tumors.

These patients in this study were divided into three groups; the first is the group that has ^{67}Ga uptake into tumor (^{67}Ga uptake (+) Tumor (+) group, N=101), second is the group that has no ^{67}Ga uptake into tumor (^{67}Ga uptake (−) Tumor (−) group, N=43), and the third is the control group, of which tumors were resected or disappeared by therapy (^{67}Ga uptake (−) Tumor (−) group, N=66).

Liver-to-brain count ratio was closely correlated with the levels of serum transferrin and UIBC, and negatively with serum iron level.

However, tumor-to-brain count ratio was not correlated with the levels of serum transferrin, UIBC, and iron.

Serum haptoglobin level was closely correlated with tumor-to-brain count ratio, and negatively with blood retention rate.

These results gave the following suggestions: 1) ^{67}Ga may be incorporated into liver as iron analogue; 2) the mechanism of tumor uptake of ^{67}Ga may be different from that of ^{67}Ga uptake into liver; and 3) the degree of ^{67}Ga uptake into tumor may be related to the degree of inflammation around the tumor.

緒　言

1969年，EdwardsとHayes[1]によって悪性腫瘍に^{67}Gaが取り込まれることが発見され，それ以来^{67}Gaは悪性腫瘍の診断に使われるようになった．HartmanとHayes[2]は^{67}Gaが血中で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，トランスフェリン，ハプトグロビン，β-リポプロテ

インの名をあげたが，これに対してHara[5]は血中の^{67}Gaは主に遊離型であると述べている．しかし，Vallabhajosulaら[6]はアフィニテイクロマトグラフィを用いて血中^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みとの関係，更に血中^{67}Ga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^{67}Ga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．^{67}Gaシンチグラフィで腫瘍による^{67}Gaの取り込みである症例：^{67}Ga（＋）T（＋）群．

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

なお対象とした症例のうち^{67}Gaが炎症など腫瘍以外の病変にも取り込まれた症例(50例)，^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga（＋）T（＋）群101例，^{67}Ga（－）T（＋）群43例，^{67}Ga（－）T（－）群66例である．

各群の平均年齢は^{67}Ga（＋）T（＋）群56.4±15.3（9～80）歳，^{67}Ga（－）T（＋）群54.9±16.9(17～84)歳，^{67}Ga(－)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^{67}Ga（＋）T（＋）群1.4：1，^{67}Ga（－）T（＋）群1.3：1，^{67}Ga(－)T(－)群1.1：1であった．

2）^{67}Gaシンチグラフィ

クエン酸^{67}Ga 18.5×10^{7}Bq（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で頭頚部正面，側面，胸部正面，背面，腹部—骨盤部正面，背面の^{67}Gaシンチグラフィを行ない腫瘍の^{67}Ga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渣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^{67}Gaを排除した．

3）血液生化学検査

^{67}Ga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^{67}Ga残留率

^{67}Ga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カウンターで血液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^{67}Ga血中残留率を求めた．

5）肝の^{67}Gaの取り込み

肝の^{67}Gaの取り込みはバックグランドに対す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^{67}Ga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^{67}Ga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 ^{67}Ga scans on 144 patients with malignant tumor

Disease	Histopathology	Patient		(No. of positive/No. of cases)						
						Metastasis				
		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 &	Transitional cell ca.	10	4	1/7	0/1	2/2	—	—	2/2	—
the other urinary	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 schwanoma	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^{67}Gaの取り込み

腫瘍の^{67}Ga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）^{67}Ga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．^{67}Ga（+）T（+）群と^{67}Ga（−）T（+）群との間で有意差があったのはα_2グロブリン，ハプトグロビン，トランスフェリンであり，^{67}Ga(+) T（+）群でα_2グロブリン，ハプトグロビンは増加し，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，ハプトグロビン，トランスフェリンが腫瘍の^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みおよび血中^{67}Ga残留率

結果はTable 3にまとめた．肝/大脳カウント比は^{67}Ga（+）T（+）群で^{67}Ga（−）T（−）群に比べて有意（$p<0.05$）の減少を示した．しかし^{67}Ga（−）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			
			^{67}Ga(−)T(+)Group		^{67}Ga(−)T(−)Group	
	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_1Glb. (g/dl)	0.34±0.10	81	0.31±0.11	31	0.25±0.08**	47
α_2Glb. (g/dl)	0.86±0.23	80	0.72±0.16**	29	0.72±0.16**	46
βGlb. (g/dl)	0.85±0.14	79	0.81±0.13	29	0.82±0.14	46
γGlb. (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 (μg/dl)	183±65	97	188±82	42	195±82	65
Iron (μg/dl)	76±50	79	93±59	30	98±40	44

Statistical comparisons were made between ^{67}Ga(+)T(+)Group, and ^{67}Ga(−)T(+)Group and ^{67}Ga(−)T(−) Group. (**$p<0.005$, *$p<0.05$)

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

	^{67}Ga(+)T(+)Group		^{67}Ga(−)Groups			
			^{67}Ga(−)T(+)Group		^{67}Ga(−)T(−)Group	
	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 ^{67}Ga(+)T(+)Group, and ^{67}Ga(−)T(+)Group and ^{67}Ga(−)T(−) Group (*$p<0.05$)

24時間，48時間血中^{67}Ga 残留率は3群の間で有意の差はなかった．

4）血中^{67}Ga 残留率と血液生化学データとの関係

結果はFig. 1に示すごとく^{67}Ga（＋）T（＋）群において，トランスフェリン値と24時間，48時間血中^{67}Ga 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^{67}Ga(－)の群では有意の差を認めなかった(Fig. 1(b)，(d)．ハプトグロビン値と24時間，48時間血中^{67}Ga 残留率との間でも^{67}Ga（＋）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^{67}Ga(－)の群では有意の相関は認められなかった．

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

5）肝の^{67}Ga 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．^{67}Ga（－）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

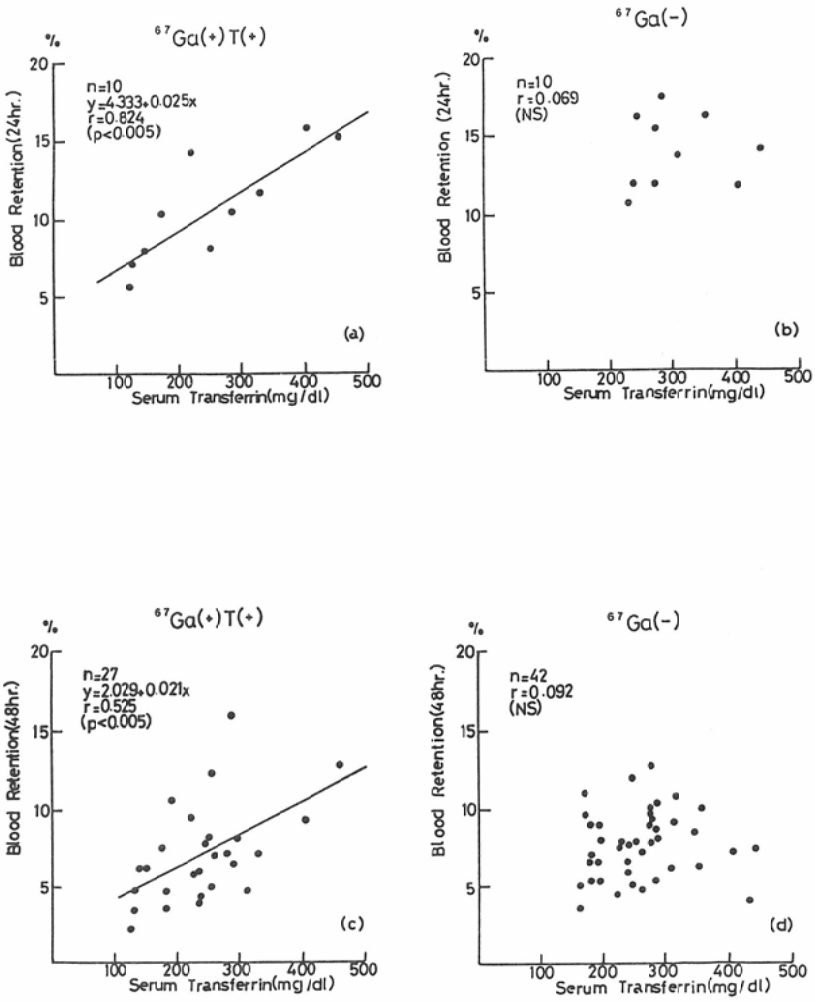

Fig. 1　Relationship between serum levels of transferrin, and blood retention rates of ^{67}Ga in ^{67}Ga（＋）T（＋）group (a, c), and in ^{67}Ga（－）group (b, d).

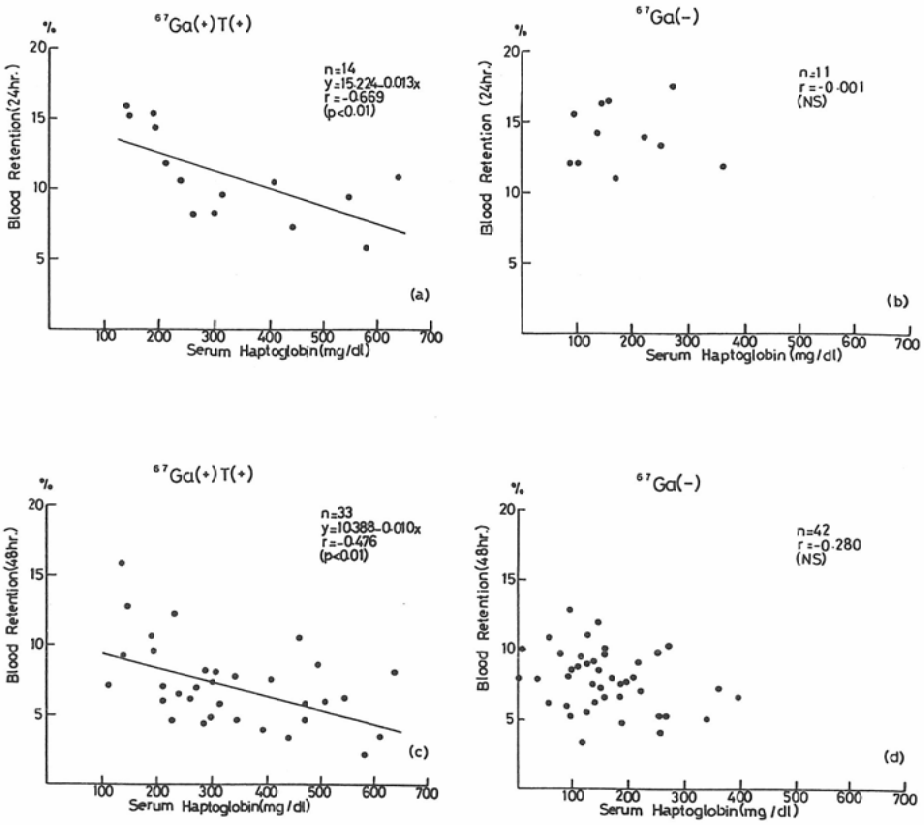

Fig. 2　Relationship between serum levels of haptoglobin, and blood retention rates of ^{67}Ga in ^{67}Ga (+) T (+) group (a, c), and in ^{67}Ga (−) group (b, d).

かし，^{67}Ga (+) 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^{67}Ga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^{67}Gaの取り込まれた症例を対象とし腫瘍の^{67}Ga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，膵癌1例，悪性黒色腫2例，縦隔腫瘍1例，肝癌1例および上顎癌再発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

^{67}Gaは肝でリソゾームに集積する[19)~22)]．肝の^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みの機序とし，Aulbertら[20)]は^{67}Gaが血中で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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みが増加したこと

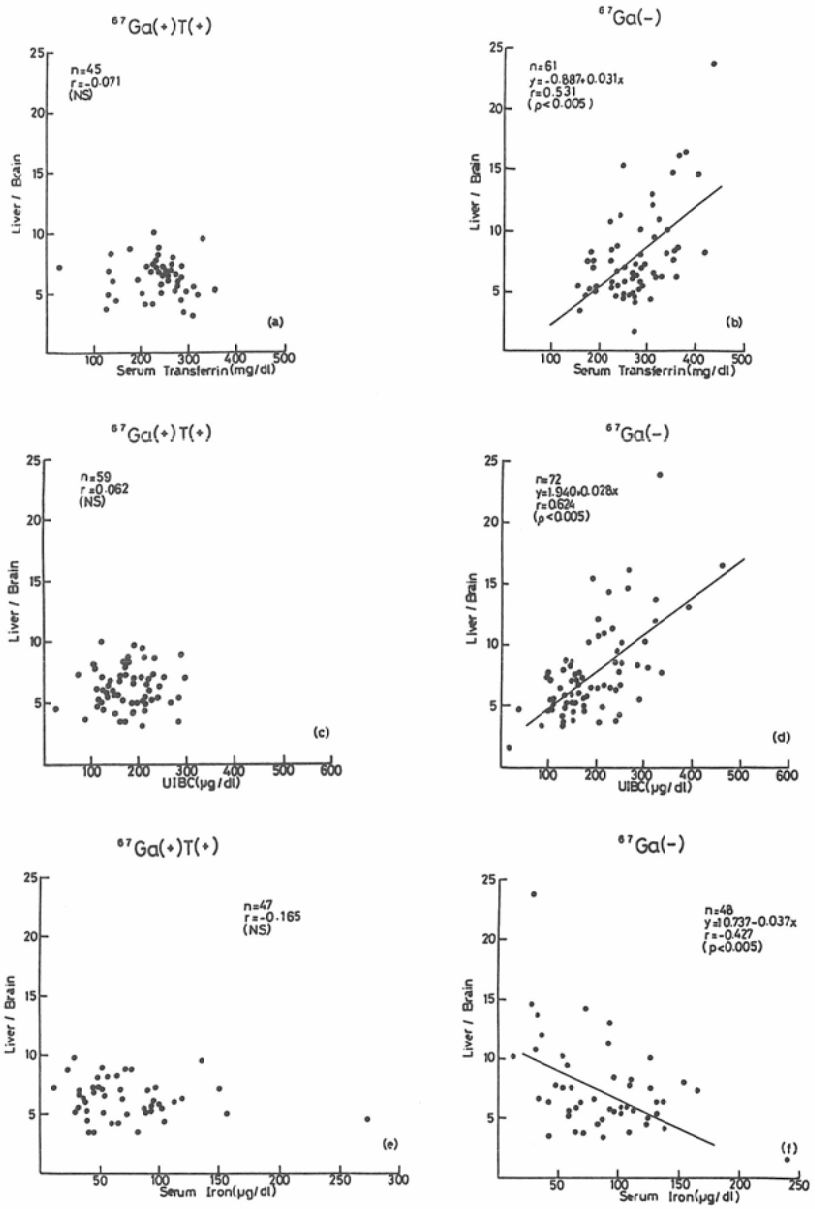

Fig. 3 Relationship between liver-to-brain count ratios and serum levels of transferrin (a, b), UIBC (c, d), and iron (e, f) in ^{67}Ga (+) T (+) group (left) and ^{67}Ga (−) group (right).

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}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

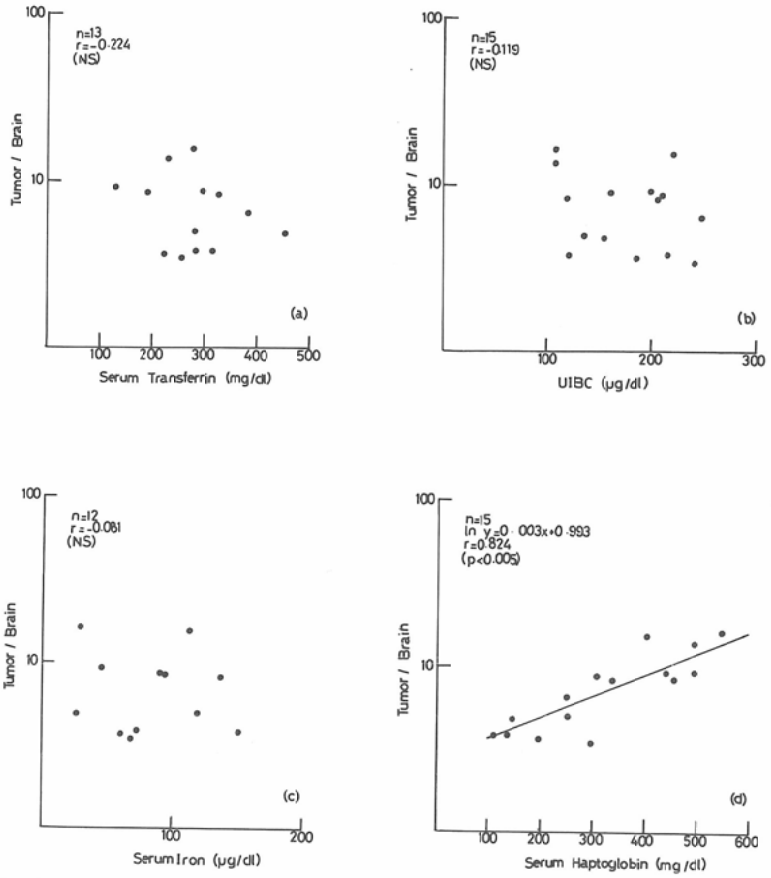

Fig. 4　Relationship between tumor-to-brain ratios, and serum levels of transferrin (a), UIBC (b), iron (c), and haptoglobin (d) in patients with ^{67}Ga uptake in only primary tumor or reccurred tumor.

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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みの機序が異なると思われる．

腫瘍の^{67}Ga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^{67}Ga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．

^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みを増加させることから腫瘍細胞の^{67}Ga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

—^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Gaを単独で投与した場合よりも腫瘍の^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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らと異なった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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みを組織培養，潅流肝，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^{67}Gaの取り込みは増加するが，潅流肝ではトランスフェリンなしで腫瘍に^{67}Gaが取り込まれ，トランスフェリンを加えても腫瘍の^{67}Ga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^{67}Ga（＋）T（＋）群で^{67}Ga（－）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^{67}Ga残留率と血清ハプトグロビン値との間には^{67}Ga（＋）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^{67}Gaの取り込みは増加し，そのため血中の^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みが悪性腫瘍でのハプトグロビン増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^{67}Ga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）に強く腫瘍の壊死部では^{67}Gaは集積しないと述べ，また腫瘍や炎症での^{67}Ga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^{67}Gaの取り込みとの関係から腫瘍の^{67}Ga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

^{67}Gaシンチグラフィを行なった悪性腫瘍患者を^{67}Ga（＋）T（＋）群，^{67}Ga（－）T（＋）群，^{67}Ga（－）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^{67}Gaの取り込み（腫瘍/大脳カウント比），肝の^{67}Gaの取り込み(肝/大脳カウント比）および血中^{67}Ga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) ^{67}Ga (−) 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^{67}Ga 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^{67}Ga (+) 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った．これは腫瘍と肝とでは^{67}Ga 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^{67}Ga (+) T (+) 群において^{67}Ga (−) 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^{67}Ga (+) T (+) 群で腫瘍/大脳カウント比と正の相関を示し，血中^{67}Ga 残留率と負の相関を示した．

これは腫瘍の^{67}Ga の取り込みがハプトグロビンの増量の機序と密接な関係があることを示唆し，腫瘍の^{67}Ga 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 ^{67}Ga 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: ^{67}Ga binding to human serum proteins and tumor compornents. 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: ^{67}Ga-transferrin and ^{67}Ga-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 ^{67}Ga uptake to citrate dose, compared with ^{67}Ga-chloride and ^{67}Ga-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 ^{67} Gallium accumulating fraction in normal rat liver. Nucl Med 13: 72—84, 1974
20) Aulbert E, Gebhardt A, Schulz E, et al: Mechanism of ^{67}Ga 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 ^{67}Ga-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 ^{67}Ga in normal and malignant animal tissues. Cancer Res 33 : 3265—3272, 1973
25) Ando A, Ando I, Hiraki T, et al : ^{67}Ga-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 ^{67}Ga 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 : Alternation 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 ^{67}Ga in abscess-bearing rabbits. Nucl Med 19 : 274—277, 1980
31) Ito Y, Okuyama S, Sato K, et al : ^{67}Ga 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 ^{67}Ga-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 : ^{67}Ga 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 ^{67}Gallium 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 ^{67}Ga. 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, Kirpatick 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