

Experimental Investigation of the Potential Usefulness of N-Isopropyl-p-(I-123)-Iodoamphetamine in the Detection of Malignant Melanoma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7931

N-isopropyl-(I-123)-Iodoamphetamine による悪性黒色腫 診断に関する研究

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

渡 辺 直 人

(昭和62年1月30日受付)

N-isopropyl-(I-123)-Iodoamphetamine (I-123 IMP)は、脳血流測定用剤として開発されて脳血管障害などの種々の脳疾患に使用されているものの、一方メラニン産生のメラニン細胞にも集積することが報告されている。そこで、I-123 IMPが悪性黒色腫の診断に応用しうるのではないかと考え、実験的及び臨床的にI-123 IMPの悪性黒色腫診断への可能性ならびにGa-67 citrate, Tl-201 chlorideと対比し診断特異性の検討を行なった。実験的検討では、腫瘍としてB-16黒色腫、Lewis肺癌、エールリッヒ腹水腫瘍、肝癌AH109A、吉田肉腫を用いた。炎症としては、テレピン油及びクロトン油で誘発した炎症巣を用いた。イメージ用に各種モデルにI-123 IMP (100 μ Ci)、Ga-67 citrate (100 μ Ci)を投与して、経時的に撮像し比較検討した。B-16黒色腫及びLewis肺癌は、I-123 IMPを用いて生体内分布に関して検討した。B-16黒色腫に関しては、I-123 IMPとGa-67 citrate及びTl-201 chlorideを用いて生体内分布について比較検討した。臨床的検討では、I-123 IMPを用いて悪性黒色腫患者6例について、悪性黒色腫集積に関する検討を行なった。I-123 IMPの悪性黒色腫への集積機序解明のために、非放射性IMP負荷投与による阻害実験をin vivo及びin vitroに関して行なった。I-123 IMPの悪性黒色腫への集積度に関しては、B-16黒色腫を用いた検討では、良好なイメージが得られ、かつ体内分布では高い集積性を示した。さらに、Ga-67 citrateやTl-201 chlorideより高い腫瘍集積性が得られた。悪性黒色腫に対する診断的特異性に関しては、Ga-67 citrateは今回用いた全動物腫瘍及び炎症巣に集積を認めたが、I-123 IMPは、B-16黒色腫以外は僅かにLewis肺癌とテレピン油誘発炎症巣に集積を示した。悪性黒色腫の診断的特異性の点では、I-123 IMPはGa-67 citrateより遙かに良好な結果を示した。臨床的検討では、2 cm以上の病巣を有する患者では全例病巣が明瞭に描出され、悪性黒色腫局在診断薬として応用しうる結果が得られた。In vivo及びin vitroの阻害実験では、in vivoでは阻害は認められず、in vitroにおいて高濃度で腫瘍集積の阻害を認めることより、I-123 IMPの悪性黒色腫への集積機序は非特異的であると考えられた。以上、I-123 IMPは、悪性黒色腫診断上病巣への集積度のみならず診断的特異性の点でもGa-67 citrate, Tl-201 chlorideより遙かに良好な結果を示し、悪性黒色腫局在診断薬として有望であることが示された。

Key words N-isopropyl-p-(I-123)-iodoamphetamine, tumor detection, malignant melanoma

Winchell ら¹⁾によって開発された N-isopropyl-p-[I-123]Iodoamphetamine (I-123 IMP) は、初回循環で高率に脳組織に摂取され、しかも脳組織からの洗い出しが遅いため、局所脳血流診断薬として、現在脳血管障害を初め種々の脳疾患の評価に使用されている²⁾⁻⁷⁾。

一方、I-123 IMP はメラニン合成が活発なサル目の色素細胞に高い集積を示すことが、Holman ら⁸⁾⁹⁾の I-123 IMP のサルの体内分布の検討により明らかにされた。したがって、I-123 IMP はメラニン合成が活発な腫瘍である悪性黒色腫にも、高い集積を示す可能性が予想される。

Abbreviations: Ga-67 citrate, gallium-67 citrate; I-123 IMP, N-isopropyl-p-(I-123)-iodoamphetamine; PBS, phosphate buffer saline; Tl-201 chloride, thallium-201 chloride.

従来、悪性黒色腫の局在診断には、Edwards ら¹⁰⁾により開発された Ga-67 citrate が臨床上広く使用されてきた。しかしながら、Ga-67 citrate は悪性黒色腫病巣に高い親和性を有し、原発巣および転移巣の検出に有用^{11)~14)}な半面、悪性黒色腫以外の種々の悪性腫瘍^{15)~19)}や炎症巣^{20)~22)}にも高い親和性を示すため、悪性黒色腫に対する診断特異性の点で極めて問題が多いことも指摘されている。

そこで今回著者は、I-123 IMP がメラニン合成の活発な腫瘍である悪性黒色腫診断に応用しようのではないかと考え、悪性黒色腫を含めた動物実験モデルおよび悪性黒色腫患者を対象として、I-123 IMP の悪性黒色腫診断への応用の可能性ならびに Ga-67 citrate, Tl-201 chloride と対比し診断特異性の検討を行なった。

対象および方法

I. 対 象

1. 腫瘍モデル

1) B-16 黒色腫

In vivo, C57/BL6 マウス大腿外側に継代されている腫瘍を細切し、約 10^8 個の黒色腫細胞をマウス (体重約 20 g, 雌) 大腿外側皮下に移植し、約 2 週間後直径約 2 cm に発育した腫瘍を実験に用いた。

In vitro, C57/BL6 マウスに継代されている腫瘍を細切分離し、その腫瘍細胞を 1% の牛血清アルブミンを含む 0.2 M リン酸緩衝塩類液 (PBS, pH 7.4) 中に浮遊させて実験に用いた。

2) Lewis 肺癌

C57/BL6 マウスに継代されている腫瘍を 3~4 mm に細切し、その 2, 3 個の切片をマウス大腿外側皮下に移植し、約 2 週間後直径約 2 cm に発育した腫瘍を実験に用いた。

3) エールリッヒ腹水腫瘍

ddY マウス腹水中に継代されているエールリッヒ腹水腫瘍細胞約 10^8 個を ddY マウス (体重約 25 g, 雌) の大腿外側皮下に移植し、約 7 日後直径約 2 cm に発育した腫瘍を実験に用いた。

4) AH109A 肝癌

ドンリュウラット腹水中に継代されている AH109A 肝癌細胞約 10^8 個をドンリュウラット (体重約 200 g, 雌) の大腿外側皮下に移植し、約 7 日後直径 2 cm に発育した腫瘍を実験に用いた。

5) 吉田肉腫

ドンリュウラット腹水中に継代されている吉田肉腫細胞約 10^8 個をドンリュウラット (体重約 200 g, 雌) の大腿外側皮下に移植し、約 5 日後直径 2 cm に発育

した腫瘍を実験に用いた。

2. 炎症モデル

1) テレピン油誘発炎症

ドンリュウラット (体重約 200 g, 雌) の大腿外側皮下にテレピン油 0.2 ml 注射後 5 日経過した時点の結節を実験に用いた。

2) クロトン油誘発炎症

ドンリュウラット (体重約 200 g, 雌) の大腿外側皮下にクロトン油 0.1 ml 注射後 5 日経過した時点の結節を実験に用いた。

3. ヒト悪性黒色腫患者

病理組織学的に悪性黒色腫と診断された患者 6 例を対象とした。男性 4 例女性 2 例で、平均 70 才であった。

II. 方 法

1. ガンマカメラによる体外イメージング

1) 腫瘍モデルについての検討

各腫瘍モデルである、B-16 黒色腫、Lewis 肺癌、エールリッヒ腹水腫瘍、AH109A 肝癌及び吉田肉腫の各担癌動物に、それぞれ I-123 IMP (100 μ Ci/0.1 ml, 日本メジフィジックス, 宝塚) を尾静脈より静注後、経時的 (30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 15~17 時間, 22~26 時間後) にピンホールコリメーター装置ガンマカメラ (Picker, Washington) で、エネルギーピークは 159KeV, ウィンド幅 20% にて、各腫瘍モデルのイメージングを行なった。同様に同種の腫瘍モデルに関して、Ga-67 citrate (100 μ Ci/0.1 ml, 日本メジフィジックス) を静注後、経時的 (24 時間, 36 時間, 48~49 時間, 56 時間後) にピンホールコリメーター装置のガンマカメラ (Picker) で、エネルギーピークは、93 及び 183 Kev でウィンド幅それぞれ 20% で、イメージングを行なった。

2) 炎症モデルについての検討

テレピン油誘発炎症巣及びクロトン油誘発巣を有するドンリュウラットに、I-123 IMP (100 μ Ci) もしくは、Ga-67 citrate (100 μ Ci) をそれぞれ尾静脈より静注後、上記と同様な条件にて、ガンマカメラにて経時的 (24 時間, 48 時間後) にイメージングを行なった。

3) 臨床例における検討

各悪性黒色腫患者に、I-123 IMP (3 mCi) を経静脈的に投与して、30 分及び 3 時間後にガンマカメラ (東芝 GCA-90B, 東京) で、エネルギーピーク 159KeV, ウィンド幅 20~25%, カウント約 300,000~400,000 にて全身像、その直後にスポット像のイメージングを行なった。

2. 生体内分布

1) IMP の腫瘍集積性についての検討

腫瘍モデルである B-16 黒色腫及び Lewis 肺癌の担

癌マウスを用いて、それぞれ I-125 IMP (5 μ Ci/0.1 ml, 日本メジフィジクス) を尾静脈より投与し、投与後各モデル群を、3 時間、15 時間、22 時間後に、ジエチルエーテル麻酔下にて脱血解剖し、血液、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、眼、筋肉、大腿骨、脳及び腫瘍組織を採取し、それぞれ重量を測定した。ウェル型シンチレーションカウンター (アロカ、東京) で、エネルギーピーク 35 KeV, ウィンド幅 20%, 計測時間 1 分にて、各臓器及び腫瘍組織の放射能を測定し、それぞれ集積率を単位重量あたりの投与量に対する百分率 (% dose/g) で表現した。さらに、その数値より腫瘍対血液比及び腫瘍対筋肉比を算出し腫瘍への集積性を検討した。

なお、今回の実験では各群 6~7 匹を用いた。

2) I-123 IMP と Ga-67 citrate 及び Tl-201 chloride の比較検討

担癌動物としては、B-16 黒色腫マウスを用いて、各群にそれぞれ I-123 IMP (5 μ Ci/0.1 ml), Ga-67 citrate (5 μ Ci/0.1 ml), Tl-201 chloride (5 μ Ci/0.1 ml, 日本メジフィジクス) を尾静脈より投与し、24 時間後にジエチルエーテル麻酔下で脱血解剖し、血液、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、眼、筋肉、大腿骨、脳及び腫瘍組織を採取し、それぞれ重量を測定した。ウェル型シンチレーションカウンター (I-123 IMP: エネルギーピーク 159KeV, ウィンド幅 20%, 計測時間 1 分, Ga-67 citrate: エネルギーピーク 200 KeV, ウィンド幅 100%, 計測時間 1 分, Tl-201 chloride: エネルギーピーク 70 KeV, ウィンド幅 20%, 計測時間 1 分。)にて、各臓器及び腫瘍組織の放射能を測定し、それぞれ集積率を % dose/g で表現した。さらにその数値より腫瘍対血液比及び腫瘍対筋肉比を算出し腫瘍への集積性を検討した。今回の実験では各群 6~7 匹を用いた。

3) 非放射性 IMP 投与による I-123 IMP の腫瘍集積性の変化についての検討

i) In vivo モデル

B-16 黒色腫マウスに関しては、次の 3 群で比較検討した。生理的食塩水 0.1 ml 投与群、非放射性 IMP (1 mg/0.1 ml) 投与群および非放射性 IMP (0.1 mg/0.1 ml) 投与群である。生理的食塩水または、非放射性 IMP を 0.1 ml 腹腔内投与し、約 1 時間後に、それぞれの群に I-123 IMP (5 μ Ci/0.1 ml) を尾静脈より投与した。投与後 24 時間にて、各群ともにジエチルエーテル麻酔下で脱血解剖し、血液、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、眼、筋肉、大腿骨、脳及び腫瘍組織を採取し、それぞれ重量測定した。ウェル型シンチレーションカウンター (エネルギーピーク 159 KeV, ウィンド

幅 20%, 計測時間 1 分) で各臓器及び腫瘍組織の放射能を測定し、それぞれ集積率を % dose/g で表現し、非放射性 IMP 投与による I-123 IMP の腫瘍集積性の変化の有無を検討した。各群は、それぞれ 5 匹用いた。

Lewis 肺癌マウスに関しても、次の 3 群で比較検討した。I-123 IMP (5 μ Ci/0.1 ml) のみ投与の群、非放射性 IMP 0.1 mg を含有する I-123 IMP (5 μ Ci/0.1 ml) の投与群及び非放射性 IMP 1 mg を含有する I-123 IMP (5 μ Ci/0.1 ml) の投与群である。各群にそれぞれの I-123 IMP を尾静脈より投与し、24 時間後にジエチルエーテル麻酔下で脱血解剖し、血液、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、眼、大腿骨、脳、及び腫瘍組織を採取しそれぞれ重量測定を行なった。ウェル型シンチレーションカウンターで、各臓器及び腫瘍組織の放射能を測定し、それぞれ集積率を % dose/g で表現して、非放射性 IMP 投与による腫瘍集積性変化の有無を検討した。各群それぞれ 5 匹用いた。

ii) In vitro モデル

浮遊されている B-16 黒色腫細胞を、PBS 緩衝液 (pH 7.4) で 3 回洗浄し、50 μ l あたり 10^6 個の黒色腫細胞となるように調整した。各群ともに、上記浮遊液の 50 μ l を各栄研チューブに分注し、種々の濃度 (300 mM, 30 mM, 3 mM, 300 μ M, 30 μ M, 3 μ M, 300 nM, 30 nM) の非放射性 IMP 50 μ l を負荷投与し、I-123 IMP (40 nM) 50 μ l を加えた。また、PBS 緩衝液 50 μ l 投与し I-123 IMP 50 μ l を加えたものを対照とした。I-123 IMP 投与後、4 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、細胞を 1,000 回転で 10 分間遠心分離し、PBS 緩衝液にて沈降物を 2 回洗浄し、細胞成分の放射能をウェル型シンチレーションカウンターで測定した。対照の腫瘍細胞への結合度を 100% として、各濃度における結合度を % で求めた。各群 5 本とした。

成 績

I. 体外イメージングによる I-123 IMP の悪性黒色腫集積性に関する実験的及び臨床的検討

1. I-123 IMP と Ga-67 citrate の各動物モデルへの集積性に関する対比検討

1) B-16 黒色腫

I-123 IMP 投与、4 時間、15 時間、26 時間後のイメージ (背面像) を図 1 に示した。各イメージは、全カウント数でそれぞれ、935,190, 60,310, 49,055 で撮像されている。イメージ上方が頭部で下方が尾部であり、腫瘍は矢印で示すごとくイメージ右側に位置するように表示されている。(以下全イメージ共に同様に示した。) 4 時間後ですでに、大腿外側に移植した腫瘍が良

B-16 melanoma

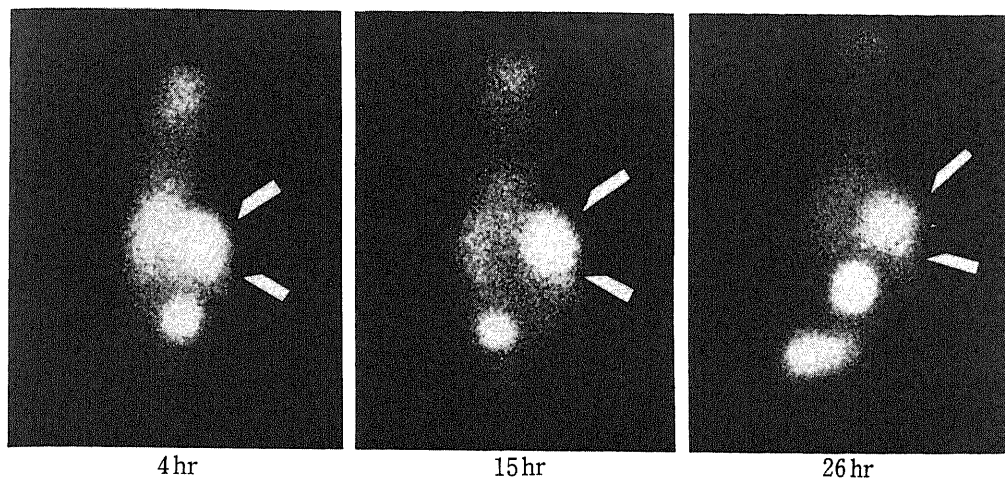
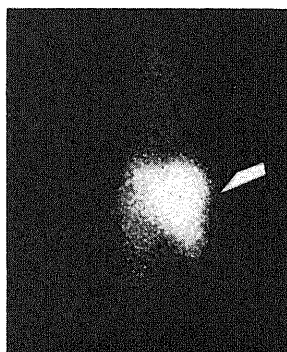
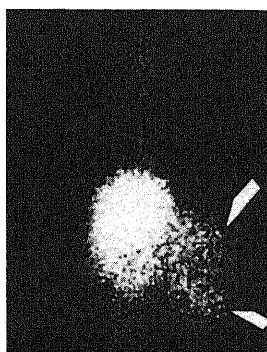


Fig. 1. I-123 IMP images of a B-16 melanoma bearing mouse obtained at 4, 15 and 26 hours following IV injection. B-16 melanoma was clearly visualized (arrows).

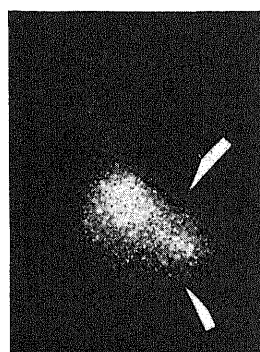
A, Melanoma



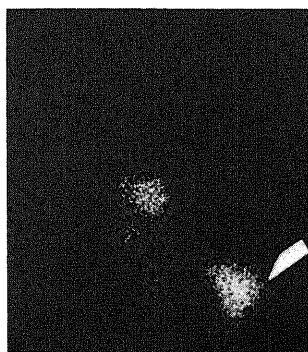
B, Lewis



C, Ehrlich



D, Hepatoma



E, Yoshida



Fig. 2. Ga-67 citrate imagen of 5 tumor models (A, B-16 melanoma ; B, Lewis lung cancer ; C, Ehrlich ascites tumor ; D, Hepatoma AH109A ; E, Yoshida sarcoma). These tumors were clearly visualized after 56 hours following IV injection (arrows).

好に描出され、15時間、26時間と経過して行くにつれバックグラウンド放射能が低下し、腫瘍の描出がより明瞭となった。

Ga-67 citrate 投与、56時間後のイメージを図2, Aに示した。全カウント78,688で撮像されている。56時間後像では、大腿外側に移植された腫瘍は明瞭に描画された。

2) Lewis 肺癌

I-123 IMP 投与、2時間、14時間、22時間後のイメージ(背面像)を図3に示した。各イメージは、全カウント、54,561、650,452、77,407で撮像されている。2

時間後で、大腿外側に移植された腫瘍は良好に描出され、14時間、22時間と経過していくにつれ、バックグラウンド放射能が減少し、腫瘍の描出がより明瞭となった。

Ga-67 citrate 投与、56時間後のイメージ(背面像)を図2, Bに示した。全カウント57,460で撮像されている。56時間後の像では、大腿外側に移植された腫瘍は陽性描画された。

3) エールリッヒ腹水腫瘍

I-123 IMP 投与、15時間後のイメージ(背面像)を図4に示した。全カウント72,062で撮像されている。

Lewis lung cancer

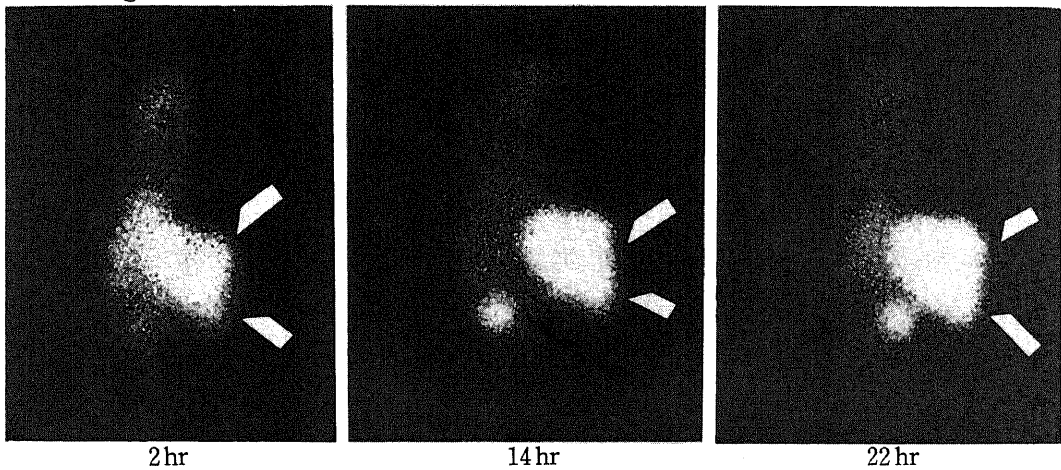


Fig. 3. I-123 IMP imagen of a Lewis lung cancer bearing mouse obtained at 2, 14 and 22 hours following IV injection. Lewis lung cancer was clearly visualized (arrows).

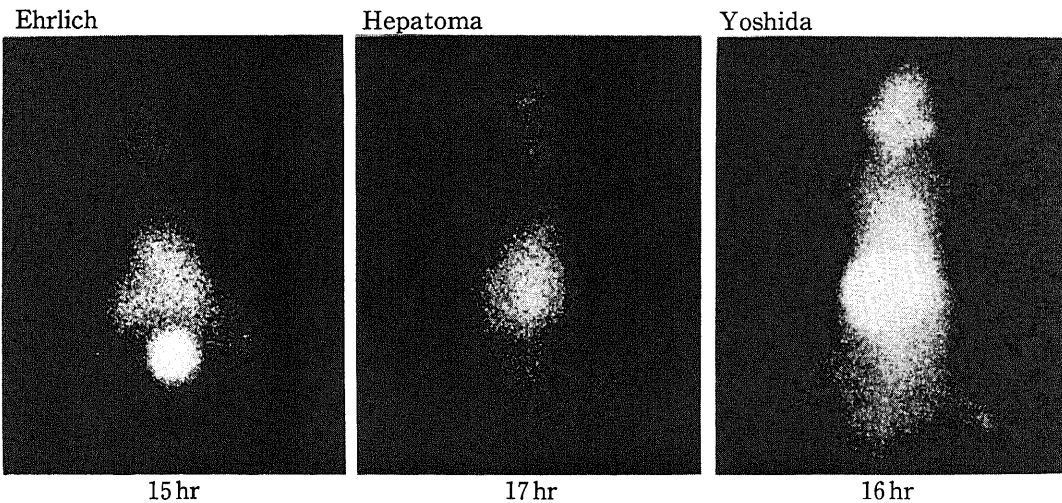


Fig. 4. I-123 IMP images of three tumor models (Ehrlich, Ehrlich asites tumor; Hepatoma, Hepatoma AH109A; Yoshida, Yoshida sarcoma). These tumors were not visualized.

15 時間後のイメージでは、大腿外側に移植した腫瘍の明瞭な描画は認めなかった。

Ga-67 citrate 投与、36 時間後のイメージを図 2, C に示した。全カウント 83,194 で撮像されている。36 時間後像では、大腿外側に移植された腫瘍は陽性描画された。

4) AH109A 肝癌

I-123 IMP 投与、17 時間後のイメージ（背面像）を図 4 に示した。全カウント 65,247 で撮像された。17 時間後像では、大腿外側に移植された腫瘍は、明瞭に描画されなかった。

Ga-67 citrate 投与、48 時間後のイメージ（背面像）を図 2, D に示した。全カウント 24,136 で撮像された。48 時間後の像では、大腿外側に移植された腫瘍は明瞭に描画された。

5) 吉田肉腫

I-123 IMP 投与、16 時間後のイメージ（背面像）を図 4 に示した。全カウントは、38,288 で撮像されている。16 時間後像では、大腿外側に移植された腫瘍の明瞭な描画は認められなかった。

Ga-67 citrate 投与、49 時間後のイメージ（背面像）を図 2, E に示した。全カウント 27,426 で撮像された。49 時間後像で、大腿外側に移植された腫瘍は明瞭に描画された。

今回検討した各種腫瘍モデルへの I-123 IMP と Ga-67 citrate の集積結果を表 1 に示した。Ga-67 citrate は B-16 黒色腫以外に Lewis 肺癌、エールリッヒ腹水腫瘍、AH109A 肝癌、吉田肉腫に陽性を呈したのに対し、I-123 IMP は B-16 黒色腫以外では Lewis 肺癌のみに陽性像を呈した。

2. I-123 IMP と Ga-67 citrate の炎症モデルへの集積性に関する対比較討

1) テレピン油誘発炎症（誘発 5 日目）

I-123 IMP を投与、24 時間後のイメージ（背面像）を図 5 に示した。全カウント 85,130 にて撮像されている。24 時間後像では、大腿外側に誘発された炎症巣に明らかな集積が認められた。

Ga-67 citrate を投与、24 時間後のイメージ（背面像）を図 5 に示した。全カウント 35,626 で撮像されている。24 時間後像では、I-123 IMP 投与の場合と同様に大腿外側に誘発された病巣は、明瞭に描画された。

2) クロトン油誘発炎症（誘発 5 日目）

I-123 IMP を投与、24 時間後のイメージ（背面像）を図 5 に示した。全カウント 81,000 で撮像されている。24 時間後像では大腿外側に誘発された炎症巣には明瞭な描画は認められなかった。

Ga-67 citrate 投与、24 時間後のイメージ（背面像）を図 5 に示した。全カウント 29,484 で撮像されている。大腿外側に誘発された炎症巣に明らかな描画を認めた。

以上、今回検討した炎症モデルの I-123 IMP と Ga-67 citrate の集積結果を表 2 に示した。Ga-67 citrate は、テレピン油誘発炎症巣とクロトン油誘発炎症巣ともに陽性集積を示したのに対して、I-123 IMP はテレピン油誘発炎症巣には陽性像を示したが、クロトン油誘発炎症巣には集積は認められなかった。

3. I-123 IMP の悪性黒色腫集積性に関する臨床的検討

病理組織学的に確認された悪性黒色腫患者で原発巣及び転移巣が 2 cm 以上の大きさを示した場合（今回の検討では、6 例中 4 例が 2 cm 以上の大きさの病巣を示した。）、4 例全例ともに悪性黒色腫病巣は明瞭に描出された。しかしながら、今回の検討例 6 例中 2 例の病巣は、明瞭に描画されなかったが、2 例共に約 1 cm の大きさの病巣であった。表 3 に今回検討した結果を示す。以下に I-123 IMP が明瞭に集積した 2 例を示す。

1) 症例 1 は、52 才女性で、約 1 年前に悪性黒色腫の診断で右足が切断されたものの、術後に鼠径部皮下に転移を示した。図 6 に I-123 IMP 3 mCi 静注 3 時間後の全身像を示した。

矢印に示す如く、右鼠径部の転移巣に I-123 IMP の明瞭な集積が認められた。

2) 症例 2 は、90 才男性で、左踵に悪性黒色腫を認め、

Table 1. I-123 IMP and Ga-67 citrate imagings in animal tumor models

Tumor model	I-123 IMP	Ga-67 citrate
B-16 melanoma	+	+
Lewis lung cancer	+	+
Ehrlich ascites tumor	-	+
Hepatoma AH 109	-	+
Yoshida sarcoma	-	+

+, Positive; -, Negative.

病巣切除後，放射線療法，化学療法で加療中左鼠径部リンパ節に転移を認めた．図7にI-123 IMP 静注1時間後の骨盤及び大腿部前面像を示した．矢印の如く，左鼠径部リンパ節転移は明瞭に描画された．

II. 生体内分布による放射性ヨードIMPの悪性黒色腫集積性に関する検討

1. B-16 黒色腫モデルでのI-125 IMPの生体内分布

B-16 黒色腫にI-125 IMP 投与，3時間，15時間，22時間後の生体内分布を表4に示した．腫瘍組織への集積率(% dose/g)は，3時間，15時間，22時間後でそれぞれ 18.39 ± 7.09 (平均値±標準偏差)， 18.34 ± 8.22 ， 16.16 ± 2.67 と高い集積結果を示した．腫瘍対血液比は，3時間，15時間，22時間後では 11.30 ± 2.22 ， 13.24 ± 2.61 ， 10.70 ± 4.13 と高値を示した．一方腫瘍対筋肉比も，それぞれ 10.56 ± 1.44 ， 23.24 ± 2.40 ，

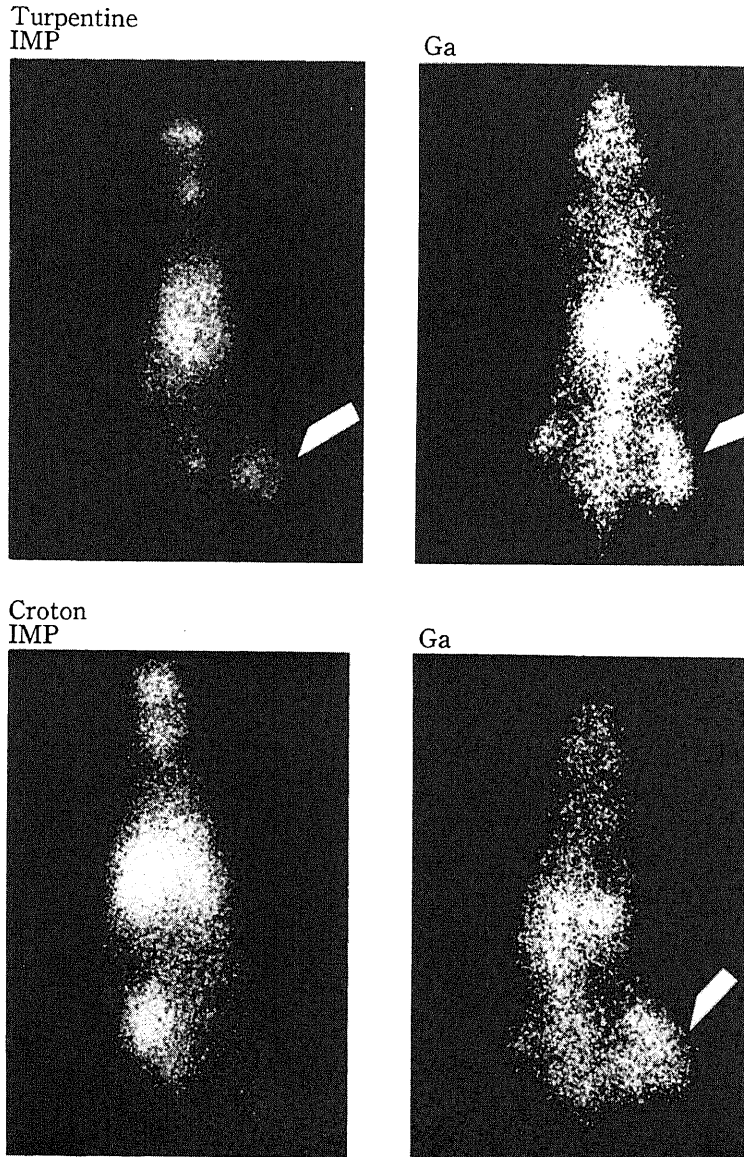


Fig. 5. I-123 IMP and Ga-67 citrate images of inflammation models (Turpentine oil induced and croton oil induced). Both models were clearly visualized by Ga-67 citrate. However, only turpentine oil induced inflammation was visualized by I-123 IMP (arrow).

17.49±2.56 と高値を示した。以上より、I-125 IMP の B-16 黒色腫に対する高い腫瘍親和性が示された。

2. Lewis 肺癌モデルの I-125 IMP の生体内分布

Lewis 肺癌に I-125 IMP 投与、3 時間、15 時間、22 時間後の生体内分布を表 5 に示した。腫瘍への集積率は、3 時間、15 時間、22 時間後で、それぞれ 14.45±3.43, 10.93±1.76, 9.41±3.47 と良好な集積性を示した。腫瘍対血液比は、それぞれ 14.94±2.98, 13.27±4.57, 13.40±3.80 又腫瘍対筋肉比は、それぞれ 11.46±1.17, 23.93±2.91, 30.77±3.96 と高い集積性を示した。以上より、I-125 IMP は Lewis 肺癌にも高い腫瘍親和性を示した。

3. I-123 IMP と Ga-67 citrate 及び Tl-201 chloride との B-16 黒色腫モデルへの集積性に関する対比検討

表 6 に示す如く、腫瘍への集積率は放射性薬品投与 24 時間後で、I-123 IMP は 14.21±4.70, Ga-67 citrate は 5.99±1.13, Tl-201 chloride は 2.85±0.33 であり、I-123 IMP は Ga-67 citrate や Tl-201 chloride に比してより良好な集積結果を示し、悪性黒色腫への高い親和性を示した。腫瘍対血液比、腫瘍対筋肉比に関する検討でも、I-123 IMP が Ga-67 citrate や Tl-201 chloride と比較し、より良好な結果を示した。また、Ga-67 citrate は腫瘍対血液比が 1.19±0.49 となり、I-123 IMP の 16.10±4.36 や Tl-201 chloride の

18.60±5.44 より低値を示し、一方 Tl-201 chloride は、腫瘍対血液比は高い数値を示したものの腫瘍対筋肉比は、0.59±0.16 となり、I-123 IMP の 25.65±4.41 に比して極めて低い値であった。

III. 非放射性 IMP 負荷投与による I-123 IMP の腫瘍集積性の変化について

1. In vivo モデルによる検討

B-16 黒色腫モデルの腫瘍への集積率は表 7 に示すように非放射性 IMP を負荷投与しなかった対照群の 16.66±2.34 と比較して、1 mg の非放射性 IMP 負荷投与した群の 15.68±3.06 も 0.1 mg の非放射性 IMP 負荷投与した群の 14.95±2.06 も、Student T-test により有意の変化は認めなかった。

Lewis 肺癌モデルの腫瘍への集積率は、表 8 に示すように対照群の 6.92±1.61 と比較して、1 mg の非放射性 IMP 投与群の 6.56±2.47 も、0.1 mg の非放射性 IMP 投与群の 7.45±1.00 も Student T-test により有意の変化は認めなかった。

2. In vitro モデルによる検討

図 8 に示したが、濃度 3 μM の非放射性 IMP を負荷投与した群で、I-123 IMP の黒色腫細胞への結合が 50% 阻害される結果が得られた。この結果は、加えた I-123 IMP の濃度の 40 nM に比べて投与した非放射性 IMP 濃度の 3 μM は遙かに大きい負荷量であり、したがって大量の非放射性 IMP の負荷投与によって

Table 2. I-123 IMP and Ga-67 citrate imagings in animal inflammation models.

Inflammation	I-123 IMP	Ga-67 citrate
Tupentine oil induced	+	+
Croton oil induced	-	+

+, Positive; -, Negative.

Table 3. Classification of 6 patients with malignant melanoma evaluated by I-123 IMP imaging

Sex	Year	Site	Size	Accumulation
1 Female	52	Inguinal node*	2 cm	+
2 Male	90	Inguinal node*	5 cm	+
3 Female	92	Eye Lid	3 cm	+
4 Male	67	Foot	4 cm	+
5 Male	62	Nose	1 cm	-
6 Male	56	Foot	1.2cm	-

*, Metastasis.

のみ、I-123 IMP の黒色腫細胞への結合に阻害が起こることを示している。

考 察

Edwards ら¹⁰⁾によって開発された腫瘍親和性放射性薬品である Ga-67 citrate は、種々の腫瘍の診断薬として、現在広く日常臨床上利用されている。特に、悪性黒色腫は、悪性リンパ腫²³⁾、肺癌²⁴⁾、肝細胞癌²⁵⁾と共に Ga-67 citrate が最も高率に集積を示す疾患であり、悪性黒色腫患者の病期決定における特に転移巣の検出という点では、Ga-67 citrate スキャンの占める重要性は次第に増している。

Milder ら¹¹⁾は、Ga-67 citrate を術前に投与して、術後悪性黒色腫病巣への集積率を求めた結果では、悪性

黒色腫への集積率は高値であり、悪性黒色腫に対して高い親和性を示したと述べている。同時に、悪性黒色腫のリンパ節転移及び皮下転移巣と周囲の健常組織の放射能比を求めた場合、Ga-67 citrate は極めて高い腫瘍対バックグラウンド（健常組織）放射能比を示したと述べ、Ga-67 citrate の悪性黒色腫への高い親和性をさらに強調している。

しかしながら、Milder らは病理組織学的に診断された悪性黒色腫患者での検討で、Ga-67 citrate による悪性黒色腫の検出成績は 54%であったと報告している。また、Jackson ら¹²⁾は、Ga-67 citrate の悪性黒色腫の検出成績は、70%であったと報告している。したがって、悪性黒色腫の検出成績という点では、これらの結果は必ずしも満足できる数値ではない。

さらに Milder らは、Ga-67 citrate の悪性黒色腫への集積に関して、マイクロオトラジオグラフィによる検討結果では、Ga-67 citrate がメラニン産生黒色腫だけではなく、メラニン非産生黒色腫にも同様に集積を示したと述べている。したがって、Ga-67 citrate がメラニン色素に結合するということが、悪性黒色腫へ

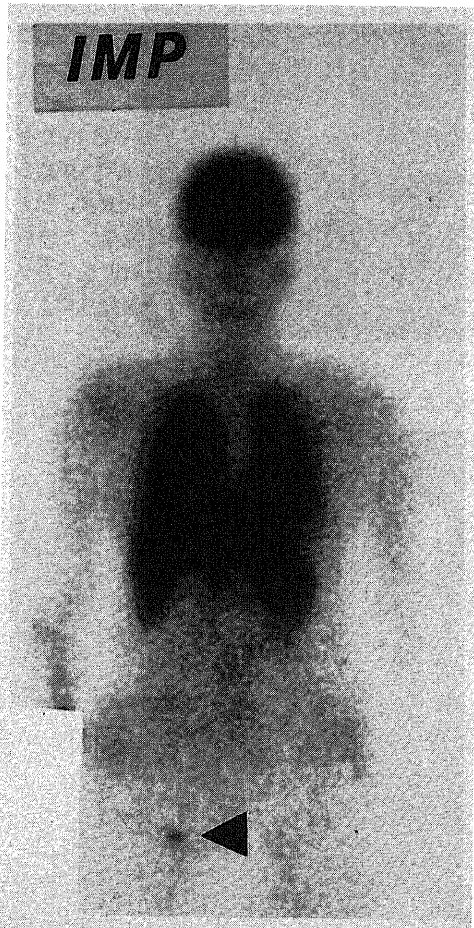


Fig. 6. I-123 IMP images of patient with right inguinal subcutaneous metastasis with malignant melanoma obtained at 3 hours following IV injection. Right inguinal metastasis was clearly visualized (arrow).

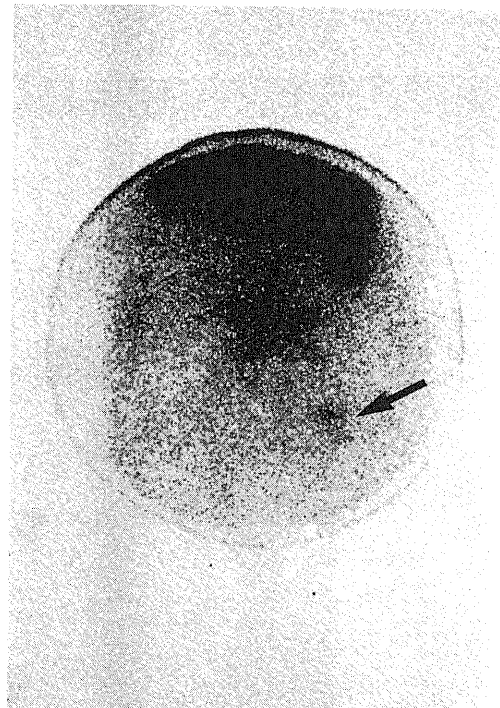


Fig. 7. I-123 IMP images of a patient with left inguinal lymphnode metastasis of malignant melanoma obtained at 1 hour following IV injection. Left inguinal lymphnode metastasis was clearly visualized (arrow).

の Ga-67 citrate の集積機序である可能性は極めて低いものと考えられる。

また, Ga-67 citrate による悪性黒色腫の評価についての他の問題は, Ga-67 citrate が悪性黒色腫以外に, 悪性リンパ腫, 肺癌, 肝細胞癌等の悪性腫瘍に高い集積性を示すのみならず, 炎症巣にも高い集積結果を示すことである。したがって, Ga-67 citrate は悪性黒色腫に対する診断的特異性に乏しいことになる。

従来悪性黒色腫の評価に関しては, Ga-67 citrate 以外に, Beierwaltes ら²⁶⁾により報告された放射性ヨード標識クロロキシアナログがあげられる。放射性ヨード

標識クロロキシアナログは, メラニンに対して強い結合性を有することから, 悪性黒色腫の診断に有効であったと述べている²⁶⁾²⁷⁾。しかし放射性ヨード標識クロロキシアナログは, メラニン産生細胞ではなく単にメラニン色素に結合性があるだけなので, 病巣内のメラニン色素に乏しい悪性黒色腫の診断の点では問題が残ると思われる。

一方, 悪性黒色腫と I-123 IMP 集積との関連では, Holman ら⁹⁾はメラニン産生が既に終了したような成人の眼の色素細胞には, I-123 IMP は集積を示さず, 現在活発にメラニンを産生しているサルの子の色素細胞

Table 4. Biodistribution of I-125 IMP in B-16 melanoma bearing mice

Organ	3hr		15hr		22hr	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Blood	1.62	0.47	1.38	0.10	1.51	0.91
Heart	3.95	1.05	1.85	0.44	2.08	1.33
Lung	23.94	5.44	13.26	3.06	13.49	7.86
Liver	11.52	2.88	3.83	0.62	3.64	1.82
Spleen	8.30	3.00	3.47	1.25	3.35	2.34
Kidney	12.40	4.04	6.61	0.44	7.17	4.17
Eye	40.81	12.54	42.51	6.90	47.44	14.22
Muscle	1.74	0.42	0.78	0.15	0.92	0.59
Bone	2.04	0.70	1.12	0.29	0.95	0.38
Brain	8.57	2.38	3.75	0.66	3.09	1.71
Tumor	18.39	7.09	18.34	8.22	16.16	2.67
T/B	11.30	2.22	13.24	2.61	10.70	4.13
T/M	10.56	1.44	23.24	2.40	17.49	2.56

Each value represents a mean SD (% injected dose/g). T/B, tumor blood ratio; T/M, tumor muscle ratio.

Table 5. Biodistribution of I-125 IMP in Lewis lung cancer bearing mice

Organ	3hr		15hr		22hr	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Blood	0.96	0.17	0.82	0.13	0.70	0.12
Heart	1.94	0.51	0.72	0.20	0.54	0.10
Lung	17.81	3.89	6.92	1.43	5.06	1.06
Liver	6.98	1.94	2.37	0.49	1.42	0.19
Spleen	5.69	2.50	1.38	0.16	1.07	0.22
Kidney	7.17	1.90	3.35	1.07	2.13	0.28
Eye	21.85	5.80	28.50	8.33	24.57	5.10
Muscle	1.26	0.50	0.45	0.14	0.30	0.04
Bone	1.57	0.48	0.48	0.11	0.34	0.08
Brain	5.65	2.38	1.78	0.71	1.19	0.19
Tumor	14.45	3.43	10.93	1.76	9.41	3.47
T/B	14.94	2.98	13.27	4.57	13.40	3.80
T/M	11.46	1.17	23.93	2.91	30.77	3.96

Each value represents a mean SD (% injected dose/g).

胞に I-123 IMP は高い集積を示すことを述べている。したがって、この事実より、I-123 IMP の集積と、メラニン代謝との密接な関連が明らかとなった。さらに、Holman ら⁹⁾は *in vitro* での検討で、メラニン色素を含むメラニン細胞に I-123 IMP が高い集積を示すことを指摘している。以上の結果は、メラニン産生細胞ではなく、単にメラニン色素に結合性を示す放射性ヨード標識クロロキシアナログよりは、メラニン色素産生細胞に結合性を示す I-123 IMP の方が、悪性黒色腫の診断により適していることを示していると言える。

今回、I-123 IMP を用いた悪性黒色腫の集積度に関

する検討では、悪性黒色腫の動物実験モデルとして、メラニン産生 B-16 黒色腫²⁸⁾を用いた場合、ガンマカメラによる体外イメージング及び屠殺後の腫瘍や各臓器への集積率を求めた生体内分布による結果から、良好なる腫瘍集積性が得られた。

従来より臨床的に心筋シンチグラフィ^{29)~32)}用放射性薬品として広く利用されている Tl-201 chloride は、肺癌や甲状腺癌^{33)~35)}にも良好な集積を示すため、現在腫瘍イメージング用として使用されることも多い。したがって、今回 Tl-201 chloride も含めて、B-16 黒色腫への集積性を I-123 IMP と Ga-67 citrate 及び Tl-201 chloride 間で比較検討した。その結果、I-123

Table 6. Biodistribution of I-123 IMP, Ga-67 citrate and Tl-201 chloride in B-16 melanoma bearing mice 24 hrs after injection

Organ	I-123-IMP		Ga-67		Tl-201	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Blood	0.88	0.15	5.02	1.37	0.15	0.02
Heart	0.97	0.26	5.21	1.90	4.72	0.50
Lung	7.96	2.74	5.18	1.64	3.23	0.35
Liver	4.08	1.31	8.12	3.07	3.60	0.20
Spleen	1.46	0.29	8.99	3.54	3.11	0.15
Kidney	2.94	0.91	18.17	6.44	42.55	11.74
Eye	55.69	19.27	0.43	0.15	3.44	0.37
Muscle	0.55	0.16	1.21	1.03	4.82	0.58
Bone	0.84	0.34	9.05	1.88	3.75	0.64
Brain	1.98	0.74	0.33	0.09	1.77	0.24
Tumor	14.21	4.70	5.99	1.13	2.85	0.33
T/B	16.10	4.36	1.19	0.49	18.60	5.44
T/M	25.65	4.41	4.94	1.63	0.59	0.16

Each value represents a mean SD (% injected dose/g).

Table 7. The effect of the addition of cold IMP on I-123 IMP biodistribution in B-16 melanoma bearing mice

Organ	Control		0.1 mgIMP		1 mgIMP	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Blood	0.96	0.24	1.05	0.17	0.94	0.25
Heart	1.41	0.23	1.07	0.14	2.36	1.21
Lung	11.92	3.79	8.60	1.28	19.85	6.96
Liver	2.95	0.45	2.27	0.20	5.66	2.07
Spleen	2.52	0.93	1.71	0.11	6.75	3.98
Kidney	5.70	1.22	4.17	0.47	9.88	6.42
Eye	52.08	13.82	37.29	9.23	43.03	17.28
Muscle	0.71	0.14	0.56	0.12	0.63	0.10
Bone	1.35	0.78	0.73	0.17	2.10	0.90
Brain	2.41	0.46	2.21	0.51	3.14	0.56
Tumor	16.66	2.34	14.95	2.06	15.68	3.06

Each value represents a mean SD (% injected dose/g).

Table 8. The effect of the addition of cold IMP on I-123 IMP biodistribution in Lewis lung cancer

Organ	Control		0.1 mgIMP		1 mgIMP	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Blood	0.90	0.27	0.58	0.13	0.78	0.19
Heart	0.79	0.19	0.71	0.28	1.01	0.54
Lung	8.02	2.38	6.95	1.54	8.55	3.59
Liver	2.13	0.56	1.69	0.33	2.65	1.11
Spleen	1.17	0.25	1.24	0.26	2.01	0.96
Kidney	3.51	1.27	2.57	1.08	3.73	1.84
Eye	20.29	6.06	15.29	0.66	12.31	2.98
Muscle	0.59	0.22	0.37	0.09	0.73	0.27
Bone	0.53	0.20	0.47	0.15	0.59	0.23
Brain	1.76	0.35	1.44	0.30	1.95	0.83
Tumor	6.92	1.61	7.45	1.00	6.65	2.47

Each value represents a mean SD (% injected dose/g).

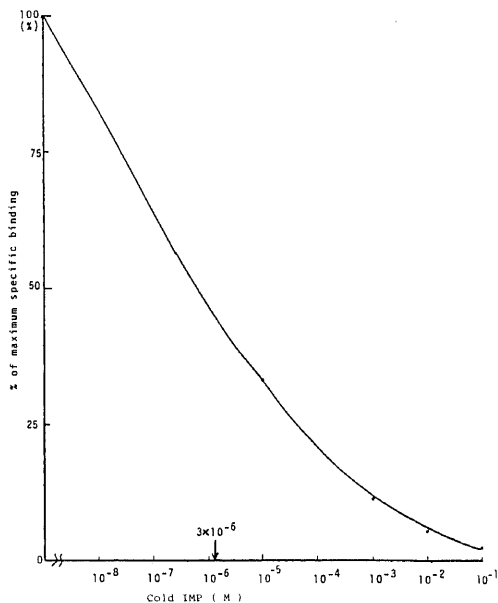


Fig. 8. The effect of the addition of cold IMP on I-123 IMP binding to B-16 melanoma cells in vitro.

IMPが最も高い集積性を示したことは、B-16黒色腫への腫瘍集積性の点では、I-123 IMPがGa-67 citrateやTl-201 chlorideよりも優れた悪性黒色腫の局在診断薬と云えよう。

次にI-123 IMPの悪性黒色腫に対する診断的特異性を検討するための悪性黒色腫以外の各種瘍及び炎症動物モデルを用いた実験では、Ga-67 citrateは悪性黒色腫以外のLewis肺癌、エールリッヒ腹水腫瘍、AH109A肝癌及び吉田肉腫に良好な腫瘍集積性を認めたのみならず、テレピン油誘発炎症巣及びクロトン

油誘発炎症巣にも良好な集積を認めた。一方、I-123 IMPは悪性黒色腫以外には僅かにLewis肺癌及びテレピン油誘発炎症巣に集積を認めたのみであった。したがって、悪性黒色腫に対する診断的特異性の点では、I-123 IMPはGa-67 citrateより遙かに優れていると云える。

以上、動物実験的には、I-123 IMPは悪性黒色腫の診断用薬として、Ga-67 citrateやTl-201 chlorideよりも病巣への集積のみならず診断的特異性の面でも遙かに優れていると考えられる。

臨床的に悪性黒色腫を検出するには、従来Ga-67 citrateによる成績では、腫瘍の大きさや局在部位の差異が検出率に影響を与えることが指摘されている。腫瘍の大きさによる検討では、Milderら¹⁴⁾は病理組織学的に確診された悪性黒色腫の検出率は2 cm以上の場合は75%であり、2 cm以下の場合は11%であったと述べている。したがって、病巣の大きさからみたGa-67 citrateによる検出能は、直径2 cm位が限界と思われる。

今回のI-123 IMPの悪性黒色腫に関する臨床的検討6例では、病理組織学的に確診された悪性黒色腫の原発巣及び転移巣が2 cm以上を示した4例の場合、4例中全例の100%でI-123 IMPにより病巣が明瞭に検出された。しかしながら、直径約1 cmの病巣の大きさを示した悪性黒色腫の残り2例では、I-123 IMPによる明らかな病巣描出は認められなかった。この結果は、Ga-67 citrateの場合と同様、I-123 IMPの場合も病巣検出の際に、病巣の大きさが大きく関与しているものと考えられる。

腫瘍の局在部位に関しては、MilderらのGa-67

citrate の検討では、肺、脳転移巣の検出率は 60%以上であるが、リンパ節や皮下への転移巣も検出率は 50~60%で、病巣の局在部位の相違による検出成績の相違が指摘されている。

今回の I-123 IMP の場合、病巣検出が可能であった 4 例中 2 例は四肢の原発巣（皮膚）であり、残り 2 例中 1 例は鼠径部皮下転移巣で他の 1 例は鼠径部リンパ節転移巣であった。しかしながら、今回の検討例では含まれなかったものの、I-123 IMP は正常な組織である肺、肝、脳では集積性を認めるため、これらの臓器への転移巣検出は困難であると考えられる。

今回 I-123 IMP は、実験的にも臨床的にも悪性黒色腫に良好な実験を示したものの、その集積機序に関する詳細な報告は現在に至るまで認められていない。正常組織である肺、眼、脳への I-123 IMP の集積機序に関しての検討では、肺組織への I-123 IMP の集積は、Touya ら³⁰⁾の *in vivo* での非放射性 IMP 投与による阻害実験から、リセプター結合の関与が示唆されている。しかしながら、眼への I-123 IMP の集積に関しては、Holman ら⁹⁾の人の眼には集積を示さないにもかかわらず、サルの眼には集積を認めるという結果より、非特異的結合の関与が示唆されている。脳組織については、Winchell ら³⁷⁾のラットの脳を用いてのアミン摂取阻害および放出実験の検討から、眼の場合と同様に非特異的結合の関与が示唆されている。

そこで、今回、悪性黒色腫の I-123 IMP の集積機序に関して、非放射性 IMP を負荷投与し、*in vivo* 及び *in vitro* での悪性黒色腫への I-123 IMP の集積変化を観察することで、集積機序の検討を行なった。*In vivo* では、致死量に近い非放射性 IMP を負荷投与したにもかかわらず、I-123 IMP の B-16 黒色腫への腫瘍集積の変化は認めなかった。しかし、*in vitro* では、さらに高濃度の非放射性 IMP の負荷投与によってのみ I-123 IMP の悪性黒色腫細胞への結合が阻害された。この *in vitro* の結果は、最近森ら³⁹⁾が *in vitro* での I-125 IMP の脳組織への集積を検討し、I-125 IMP の結合成分はアンフェタミン結合部よりも多量に存在し、親和性の低い成分であると考えられ、I-125 IMP の脳組織への結合の特異性は低いと述べた報告とほぼ同一のものであると推定される。

以上の結果より、I-123 IMP の悪性黒色腫への集積は、肺組織のようなりセプター結合ではなくて、眼や脳と同様に非特異的結合であると考えられる。

結 論

I-123 IMP の悪性黒色腫診断への応用の可能性、ならびに悪性黒色腫診断における病巣の集積度および診

断的特異性に関し、悪性黒色腫を含む種々の動物実験モデルおよび悪性黒色腫患者を対象として検討を行なった結果、次のような結論を得た。

1. 悪性黒色腫の集積度に関して、動物の悪性黒色腫モデルとして B-16 黒色腫を用いた検討では、I-123 IMP は悪性黒色腫病巣へ高い集積性を示し、かつ Ga-67 citrate や Tl-201 chloride との対比検討でも、より高い腫瘍対血液比、腫瘍対筋肉比を示し、良好な結果が得られた。

2. 悪性黒色腫の診断的特異性に関して、悪性黒色腫以外の腫瘍および炎症動物モデルを用いた検討結果では、Ga-67 citrate は悪性黒色腫以外のモデルの Lewis 肺癌、エールリッヒ腹水腫瘍、肝癌 AH109A および吉田肉腫、テレピン誘発炎症およびクロトン油誘発炎症で明瞭な病巣への集積を示したのに対し、I-123 IMP は、悪性黒色腫以外は僅かに Lewis 肺癌およびテレピン油誘発炎症が描画されたのみであった。したがって、悪性黒色腫に対する診断的特異性の点では、I-123 IMP が Ga-67 citrate より遙かに良好な結果を示した。

3. 悪性黒色腫診断の応用の可能性に関する臨床的検討では、病理組織学的に悪性黒色腫と診断された原発巣または転移巣が 2 cm 以上の病巣を有した場合、全病巣が極めて明瞭に描出され、悪性黒色腫局在診断薬として応用しうる結果が得られた。

4. 悪性黒色腫への集積機序に関する検討では、*in vivo* では致死量に近い非放射性 IMP の負荷投与でも、I-123 IMP の B-16 黒色腫及び Lewis 肺癌への集積は何らかの変化も認められなかった。また、*in vitro* の検討でも、より高濃度の非放射性 IMP の負荷投与で I-123 IMP の B-16 黒色腫細胞への結合性の変化を認めただけであった。以上の結果より、I-123 IMP の悪性黒色腫への腫瘍機序は、リセプターが関与したような特異的結合ではなく、むしろ非特異的結合であると考えられた。

以上今回の検討より、I-123 IMP は悪性黒色腫診断上病巣集積度のみならず特異性の点でも、現在用いられている Ga-67 citrate や Tl-201 chloride 等より、遙かに良好な結果を示し、将来悪性黒色腫の局在診断薬として有望であることが示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った久田欣一教授に謹んで謝意を表します。また、終始直接の御指導を賜った油野民雄講師、小泉潔助手をはじめ実験グループ各位に深く感謝致します。更に動物腫瘍を提供して下さいた金沢医大越村三郎教授及び金沢医療短大東安醇教授また臨床例を協力して下さいた金沢大学廣根孝衛教授に厚く御礼

申しあげます。

本研究は、昭和59年度文部省一般研究(C)(課題番号59570436)、昭和60年度厚生省がん研究助成金(課題番号60:39)昭和61年度文部省一般研究(C)(課題番号61570504)の補助によったことを付記し、謝意を表します。

本論文の要旨は、第44回癌学会総会(東京,1985)、第33回米国核医学会総会(ワシントン,1986)、第26回日本核医学会総会(千葉,1986)、他国内学会にて発表した。

文 献

- 1) Winchell, H. S., Baldwin, R. M. & Lin, T. H.: Development of I-123- labeled amines for brain studies: Localization of I-123 Iodophenylalkyl amines in rat brain. *J. Nucl. Med.*, **21**, 940-946 (1980).
- 2) Lee, R. G. L., Hill, T. C., Holman, B. L., Uren, R. & Clouse, M. E.: Comparison of N-Isopropyl (I-123) p-Iodoamphetamine brain scans using anger camera scintigraphy and single-photon emission tomography. *Radiology*, **145**, 789-793 (1982).
- 3) Lee, R. G. L., Hill, T. C., Holman, B. L. & Clouse, M. E.: N-Isopropyl (I-123) p-Iodoamphetamine brain scans with single-photon emission tomography: Discordance with transmission computed tomography. *Radiology*, **145**, 795-799 (1982).
- 4) Lassen, N. A., Henriksen, L., Holm, S., Barry, D. I., Paulson, O. B., Vorstrup, S., Rapin, J., le Poncin-Lafitte, M., Moretti, J. L., Askienazy, S. & Raynaud, C.: Cerebral blood-flow tomography: Xenon-133 compared with Isopropyl-Amphetamine-Iodine-123: concise communication. *J. Nucl. Med.*, **24**, 17-21 (1983).
- 5) Creutzig, H., Schober, O., Gielow, P., Friedrich, R., Becker, H., Dietz, H. & Hundeshagen, H.: Cerebral dynamics of N-Isopropyl-¹²³I) p-Iodoamphetamine. *J. Nucl. Med.*, **27**, 178-183 (1986).
- 6) Sharp, P., Gemmall, H., Cherryman, G., Besson, J., Crawford, J. & Smith, F.: Application of Iodine-123-Labeled Isopropylamphetamine imaging to the study of dementia. *J. Nucl. Med.*, **27**, 761-768 (1986).
- 7) Cohen, M. B., Graham L. S., Lake, R., Metter, E. J., Fitten, J., Kulkarni, M. K., Sevrin, R., Les Yamada, Chang, C. C., Woodruff, N. & Kling, A. S.: Diagnosis of Alzheimer's disease and multiple infarct dementia by tomographic imaging of Iodine-123 IMP. *J. Nucl. Med.*, **27**, 769-774 (1986).
- 8) Helman, B. L., Zimmeran, R. E., Schapiro J. R., Kaplan, M. L., Jones, A. G. & Hill, T. C.: Biodistribution and dosimetry of N-Isopropyl-p- [¹²³I] Iodoamphetamine in the primate. *J. Nucl. Med.*, **24**, 922-931 (1983).
- 9) Holman, B. L., Wick, M. M., Kaplan, M. L., Hill, T.C., Lee, R. G. L., Wu, J. & Lin, T.: The relationship of the eye uptake of N-Isopropyl-p- [¹²³I] Indoamphetamine to melanin production. *J. Nucl. Med.*, **25**, 315-319 (1984).
- 10) Edwards, C. L. & Hayes, R. L.: Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate. *J. Nucl. Med.*, **10**, 103-105 (1969).
- 11) Milder, M. S., Frankel, R. S., Bulkley, G. B., Ketcham, A. S. & Johnston G. S.: Gallium-67 scintigraphy in malignant melanoma. *Cancer*, **32**, 1350-1356 (1973).
- 12) Jackson, F. I., McPherson, T. A. & Lentle, B. C.: Gallium-67 Scintigraphy in multisystem malignant melanoma. *Radiology*, **122**, 163-167 (1977).
- 13) Romolo, J. L. & Fisher, S. G.: Gallium⁶⁷ scanning compared with physical examination in the preoperative staging of malignant melanoma. *Cancer*, **44**, 468-472 (1979).
- 14) Kirkwood, J. M., Myers, J. E., Vlock, D. R., Neumann, R., Ariyan, S., Gottschalk, A. & Hoffer P.: Tomographic Gallium-67 citrate scanning: Useful new surveillance for metastatic melanoma. *Ann. Intern. Med.*, **97**, 694-699 (1982).
- 15) Edwards, C. L. & Hayes, R. L.: Scanning Malignant Neoplasms with Gallium 67. *JAMA*, **212**, 1182-1190 (1970).
- 16) Silberstein, E. B.: Cancer Diagnosis, the role of tumor-imaging radiopharmaceuticals. *Am. J. Med.*, **60**, 226-237 (1976).
- 17) Kaplan, W. D. & Adelstein S. J.: The radionuclide identification of tumors. *Cancer*, **37**, 487-495 (1976).
- 18) Hoffer, P.: Status of Gallium-67 in tumor detection. *J. Nucl. Med.*, **21**, 394-398 (1980).
- 19) Bekerman, C., Hoffer, P. B. & Bitran, J. D.: The role of Gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Semin. Nucl. Med.*, **14**, 296-323 (1984).
- 20) Teates, C. D. & Hunter, J. G.: Gallium scanning as a screening test for inflammatory lesions. *Radiology*, **116**, 383-387 (1975).

- 21) **Damron, J. R., Belhn, R. M. & Deland, F. H.**: Detection of upper abdominal abscesses by radionuclide imaging. *Radiology*, **120**, 131-134 (1976).
- 22) **Lisbona, R. Rosenthal, L.**: Observations on the sequential use of ^{99m}Tc -phosphate complex and ^{67}Ga imaging in osteomyelitis, cellulitis, and septic arthritis. *Radiology*, **123**, 123-129 (1977).
- 23) **Anderson, K. C., Leonard, R. C. F., Canellos, G. P., Skarin, A. T. & Kaplan, W. D.**: High-dose Gallium imaging in lymphoma. *Am. J. Med.*, **75**, 327-331 (1983).
- 24) **Deland, F. H., Sauerbrunn, B. J. L., Boyd, C., Wilkinson, R. H., Friedman, B. I., Moinuddin, M., Preston, D. F. & Kniseley, R. M.**: ^{67}Ga -citrate imaging in untreated primary lung cancer: Preliminary report of cooperative group. *J. Nucl. Med.*, **15**, 408-411 (1974).
- 25) **Lomas, F., M. R. A. C. P., Dibos, P. E. & Wagner, H. N.**: Increased specificity of liver scanning with the use of ^{67}Ga citrate. *N. Engl. J. Med.*, **286**, 1323-1329 (1972).
- 26) **Beierwaltes, W. H., Liberman, L. M., Varma, V. M. & Counsell, R. E.**: Visualizing human malignant melanoma metastases, use of chloroquine analog tagged with Iodine 125. *JAMA*, **206**, 97-102 (1968).
- 27) **Boyd, C. M., Lieberman, L. M., Beierwaltes, W. H. & Varma, V. M.**: Diagnostic efficacy of a radioiodinated chloroquine analog in patients with malignant melanoma. *J. Nucl. Med.*, **11**, 479-486 (1970).
- 28) **Roscoe, B.**: Handbook on genetically standardized JAX mice, 1st., p.28-30, Bar Harbar Times Publ, Bar Harbar, 1962.
- 29) **Lebowitz, E., Greene, M. W., Fairchild, R., Bradley-Moore P. R., Atkins, H. L., Ansari, A. N., Richards, P. & Belgrave, E.**: Thallium-201 for medical use. 1. *J. Nucl. Med.*, **16**, 151-155 (1975).
- 30) **Strauss, H. W., Harrison, K., Langan, J. K., Lebowitz, E. & Pitt, B.**: Thallium-201 for myocardial imaging relation of Thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation*, **51**, 641-645 (1975).
- 31) **Holman, B. L., Hill, T. C., Wynne, J., Lovett, R. D., Zimmerman, R. E. & Smith, E. M.**: Single-photon transaxial emission computed tomography of the heart in normal subjects and in patients with infarction. *J. Nucl. Med.*, **20**, 736-740 (1979).
- 32) **Garcia, E. V., Train, K. V., Maddahi, J., Prigent, F., Friedman, J., Areeda, J., Waxman, A. & Berman, D. S.**: Quantification of rotational Thallium-201 myocardial tomography. *J. Nucl. Med.*, **26**, 17-26 (1985).
- 33) **Tonami, N. & Hisada, K.**: Clinical experience of tumor imaging with ^{201}Tl -chloride. *Clin. Nucl. Med.*, **2**, 75-81 (1977).
- 34) **Hisada, K., Tonami, N., Miyamae, T., Hiraki, Y., Yamazaki, T., Maeda, T. & Nakajo, M.**: Clinical evaluation of tumor imaging with ^{201}Tl chloride. *Radiology*, **129**, 497-500 (1978).
- 35) **Tonami, N. & Hisada, K.**: ^{201}Tl scintigraphy in postoperative detection of thyroid cancer: A comparative study with ^{131}I . *Radiology*, **136**, 461-464 (1980).
- 36) **Touya, J. J., Rahimian, J., Grubbs, D. E., Corbus, H. F. & Bennett, L. R.**: A noninvasive procedure for in vivo assay of a lung amine endothelial receptor. *J. Nucl. Med* **26**, 1302-1307 (1985).
- 37) **Winchell, H. S., Horst, W. D., Braun, L., Oldendorf, W. H., Hattner, R. & Parker, H.**: N-Isopropyl- [^{125}I] p-Iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J. Nucl. Med.*, **21**, 947-952 (1980).
- 38) **森 厚文, 柴 和弘, 辻 志郎, 松田博史, 久田 欣一**: N-Isopropyl-p-(I-125) - Iodoamphetamine のラット脳における結合部位および細胞下分布. *核医学*, **23**, 1585-1594 (1986).

