

169Yb,67Ga,111In

の悪性腫瘍親和性の研究:〔I〕担がん動物における
体内分布

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/2297/4616

^{169}Yb , ^{67}Ga , ^{111}In の悪性腫瘍親和性の研究

〔I〕担がん動物における体内分布

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

安 東 逸 子

(昭和50年8月6日受付)

1969年 Edwards および Hayes¹²⁾により ^{67}Ga の悪性腫瘍親和性が報告されて以来、この核種の悪性腫瘍親和性の基礎的研究^{3)~7)}が続けられるとともに、臨床応用が行なわれてきた。これに続いて、ともに周期律第Ⅲ族元素である ^{111}In の強い悪性腫瘍親和性が Hunter ら⁸⁾⁹⁾により報告された。また1972年には同じく周期律第Ⅲ族元素であるが、希土類元素である ^{169}Yb の強い悪性腫瘍親和性が久田らにより報告されて以来、これら元素の悪性腫瘍親和性について詳細に検討が進められている^{10)~19)}。またほぼ同時期、わずかに遅れて東らも希土類元素の悪性腫瘍親和性を報告^{20)~22)}し、検討を続けている。このように悪性腫瘍に強い親和性を示す ^{67}Ga , ^{111}In および ^{169}Yb は3者とも周期律第Ⅲ族に位置し、化学的には相当に類似した性質を示すことから、本研究はこれら3元素の担がん動物における体内分布を詳しく検討し、これら核種の臨床応用のためのより適確な情報を得るとともに、悪性腫瘍親和性機序解明の助けとするために行なった。

I. ^{169}Yb と ^{67}Ga , ^{169}Yb と ^{111}In の同時投与

動物実験においては動物の個体差、腫瘍の発育差、その他種々の原因により誤差が生ずることが多い。そこで、できるだけ誤差の少ない条件で ^{169}Yb と ^{67}Ga , ^{169}Yb と ^{111}In を比較するために、これらの混合物を同一個体に投与して個体差のない状態で比較するために、以下の実験を行なった。

1. 実験材料

使用動物: 体重 $151 \pm 26\text{g}$ のドンリウ系ラットの大腿皮下に吉田肉腫腹水細胞を約 1×10^6 個移植し、市販の固型飼料を用いて6~7日間飼育後、直径約2cmの結節となったときに使用した。

^{169}Yb , ^{67}Ga -citrate 混合注射液 (^{169}Yb -citrate の carrier 量は金属 Yb に換算して $0.005\mu\text{g}$ 含む。以下

カッコ内の数字は carrier 量。 ^{67}Ga -citrate は carrier free): ^{169}Yb -chloride とクエン酸ナトリウムを用いて安東(醇)¹²⁾¹³⁾らの方法に準じて ^{169}Yb -citrate (Yb $0.005\mu\text{g}$) を作り、これに Philips Duphar 社製 ^{67}Ga -citrate 注射液を加えたものを1匹あたり 0.4ml (^{169}Yb 約 $2\mu\text{Ci}$, ^{67}Ga $5\mu\text{Ci}$) 注射した。

^{169}Yb , ^{111}In -citrate 混合注射液 (Yb $0.005\mu\text{g}$, In carrier free): 前述¹²⁾¹³⁾の方法に準じて ^{169}Yb -citrate (Yb $0.005\mu\text{g}$) 注射液と ^{111}In -citrate (carrier free) 注射液を調製して混合したものを1匹あたり 0.4ml (^{169}Yb , ^{111}In とも約 $3\mu\text{Ci}$) 注射した。

2. 実験方法

上記ラットをペントバルビタールナトリウム (ネンブタール) の腹腔内注射で麻酔したのち、上記注射液をそれぞれ静注3, 24, 48, 72時間後 (^{169}Yb , ^{111}In -citrate 注射液は72時間後は行なわず) に5匹ずつ屠殺し、腫瘍および血液、筋肉、肝臓、腎臓、脾臓、骨 (頭頂骨) を摘出し、ただちに重量および放射エネルギーを測定した (測定値 I)。また同じ試料を約10日後に2回目の放射エネルギーを測定した (測定値 II)。これより ^{67}Ga , ^{169}Yb の各試料に存在する放射エネルギー X, Y は下記の式より計算¹⁰⁾できた。 $I = X + Y$, $II = AX + BY$ (ただし、A, B はそれぞれ ^{67}Ga , ^{169}Yb の第2回目測定時における減衰率) この連立方程式を解き、各核種の屠殺時における量を求め、臓器組織 1g 中に含まれる各核種の投与量に対する割合 (減衰補正した値) を求めた。つぎに各臓器組織全体に含まれる放射エネルギーを計算した (血液、肝臓、筋肉、骨はそれぞれ体重の 7.4%, 4.07%, 43%, 10%²³⁾²⁴⁾ として、腎臓、脾臓は全量摘出、腫瘍は 2g として計算した。

3. 実験結果

臓器組織 1g あたりへの取込率: ^{169}Yb , ^{67}Ga -citrate 投与群の腫瘍および臓器組織 1g あたりへの取込率を

Affinity of ^{169}Yb , ^{67}Ga and ^{111}In for malignant tumor (I) Distribution of ^{169}Yb , ^{67}Ga and ^{111}In in the tumor bearing animals. Itsuko Ando, Department of Nuclear Medicine, (Director: Prof. K. Hisada), School of Medicine, Kanazawa University.

Fig. 1. Mean retention values of ^{169}Yb and ^{67}Ga in tissues of rats with Yoshida sarcoma after the administration of a mixture of ^{169}Yb -citrate and ^{67}Ga -citrate.

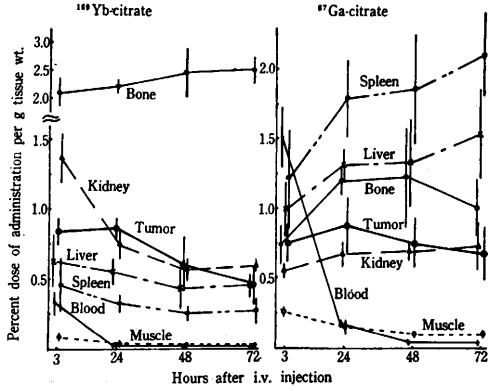
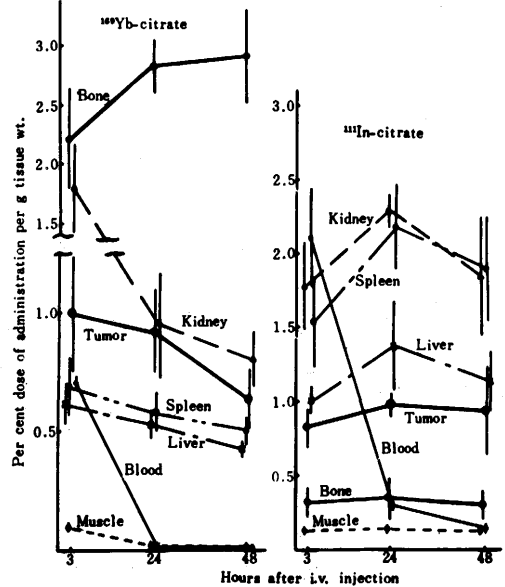


Fig. 1 に、同様に ^{169}Yb , ^{111}In -citrate 投与群のものを Fig. 2 に示した。Fig. 1 からわかるように、腫瘍取込率は ^{169}Yb , ^{67}Ga は 3, 24 時間で比較的良好であったが、48, 72 時間では ^{169}Yb の方がやや小さかった。これに対し、血液、筋肉は ^{169}Yb が非常に小さく、ことに 24 時間以後ではほとんど認められないほどであった。肝臓、脾臓は ^{169}Yb の方が小さかったが、逆に腎臓は ^{169}Yb の方がやや大きく、骨はさらに ^{169}Yb が大きかった。

^{169}Yb , ^{111}In -citrate 投与群については Fig. 2 に示したが、 ^{169}Yb については Fig. 1 の場合とほぼ同様であった。 ^{111}In では腫瘍取込率は ^{67}Ga , ^{169}Yb と大きな相違はないが、筋肉は ^{169}Yb より大きく、 ^{67}Ga とほぼ等しく、血液は ^{169}Yb より大きく、 ^{67}Ga とほぼ類似しており、腎臓は 3 核種中 ^{111}In が最高であった。最も異なる点は骨で ^{67}Ga よりもさらに小さく、3 核種中最少であった。

腫瘍/各臓器取込一比較: 腫瘍をシンチグラフィで陽性描画するためには、投与量のできるだけ多くが腫瘍組織へ取り込まれることと同時に、腫瘍組織は正常組織より何倍濃く取り込まれるかということが重要である。Fig. 1 の腫瘍値を各正常組織値で割った値を ^{169}Yb , ^{67}Ga のそれぞれについて Table 1 に示した。同様に Fig. 2 の腫瘍値を各正常組織値で割った値も Table 1 に示した。Table 1 に示すように ^{169}Yb では腫瘍/血液、腫瘍/筋肉一比較は大きく、ことに 24 時間以後では非常に大きかった。これに比較して同じ個体で比較しておりながら ^{67}Ga でははるかに小さくなり、

Fig. 2. Mean retention values of ^{169}Yb and ^{111}In in tissues of rats with Yoshida sarcoma after the administration of a mixture of ^{169}Yb -citrate and ^{111}In -citrate.



^{111}In は腫瘍/筋肉一比較は ^{67}Ga とほぼ同様であったが、腫瘍/血液一比較はさらに小さくなった。腫瘍/肝臓一比較は ^{67}Ga , ^{111}In とほぼ ^{169}Yb の半分であり、腫瘍/腎臓一比較は ^{67}Ga は ^{169}Yb より大きく、 ^{111}In は ^{169}Yb のほぼ半分であった。これに対し腫瘍/骨一比較は ^{169}Yb が最小であり、 ^{67}Ga は ^{169}Yb の 2~3 倍と大きく、 ^{111}In は ^{169}Yb のほぼ 10 倍大きかった。

主要臓器組織全体への取込率: ^{169}Yb , ^{67}Ga -citrate については Fig. 1 の値から、 ^{111}In -citrate は Fig. 2 の値から計算したものを Table 2 に示した。Table 2 からわかるように、腫瘍取込率は 3 核種とも 2% 弱で大きな差はなかった。しかし血中濃度は ^{169}Yb では急激に減少し、24 時間以後ではほとんど存在していなかった。 ^{67}Ga はこれよりややゆっくりと減少し、 ^{111}In はさらに遅かった。筋肉では ^{169}Yb は 3 時間後に 5.4% であったものが速やかに減少し、 ^{67}Ga はかなり遅く、 ^{169}Yb の 3~5 倍の取込率を示した。 ^{111}In は時間にほとんど関係なく 8.0~8.5% であった。肝臓では ^{169}Yb は 3~4% で経時的に減少の傾向を示したが、 ^{67}Ga は ^{169}Yb の 2~3 倍と大きくて経時的に増大の傾向を示した。 ^{111}In は ^{67}Ga とほぼ同様であった。腎臓では ^{169}Yb , ^{67}Ga は 1% 前後と小さく、 ^{169}Yb は経時的にやや減少の傾向を示したが、 ^{67}Ga はその逆であ

Table 1. Tumor-organ concentration ratio in case of the administration of a mixture of ^{169}Yb -citrate and ^{67}Ga -citrate and a mixture of ^{169}Yb -citrate and ^{111}In -citrate.

		3 hr	24hr	48hr	72hr
^{169}Yb -citrate	T/Bl	2.6 ± 0.5	43.2 ± 6.1	41.3 ± 27.3	43.6 ± 17.9
	T/M	10.9 ± 3.1	24.0 ± 0.5	28.0 ± 19.2	17.9 ± 7.2
	T/L	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.7	1.1 ± 0.5
	T/K	0.6 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.3
	T/Bo	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1
^{67}Ga -citrate	T/Bl	0.5 ± 0.1	5.1 ± 1.9	16.7 ± 9.8	15.3 ± 2.3
	T/M	2.9 ± 0.7	6.1 ± 2.0	7.3 ± 2.8	6.5 ± 2.7
	T/L	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2
	T/K	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2
	T/Bo	1.0 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.2
^{169}Yb -citrate	T/Bl	1.4 ± 0.3	51.8 ± 10.4	50.9 ± 11.3	
	T/M	10.9 ± 2.4	42.8 ± 9.3	37.1 ± 9.4	
	T/L	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.4	1.6 ± 0.3	
	T/K	0.6 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	
	T/Bo	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.03	
^{111}In -citrate	T/Bl	0.4 ± 0.1	3.5 ± 0.5	6.4 ± 1.2	
	T/M	6.6 ± 0.5	7.6 ± 3.2	7.1 ± 2.2	
	T/L	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1	
	T/K	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	
	T/Bo	2.8 ± 0.9	3.1 ± 1.1	3.7 ± 2.3	

T : Tumor, Bl : Blood, M : Muscle, L : Liver, K : Kidney, Bo : Bone

った。 ^{111}In はその2~3倍と大きかった。脾臓では ^{169}Yb は0.5%以下と小さく、 ^{67}Ga 、 ^{111}In は1~2%であり、経時的に増大の傾向を示した。骨では ^{169}Yb が最高で30~40%が取り込まれ、 ^{67}Ga はそのほぼ半分であったが、 ^{111}In は非常に小さく、 ^{169}Yb のほぼ1/10であった。

II. シンチレーションカメラ撮像

I. 1で述べた方法で調製した ^{169}Yb -citrate注射液(Yb 0.1 μg , 20 μCi)、 ^{67}Ga -citrate注射液(carrier free, 60 μCi)および ^{111}In -citrate注射液(carrier free, 60 μCi)をI. 1で述べた担吉田肉腫結節ラットにそれぞれ注射し、24時間後にピンホールコリメーターを付けたシンチレーションカメラ(Nuclear Chicago社製、Pho/Gamma III)でラット

の下半身を撮像した。撮像条件は3核種とも30,000 countで、撮像時間は ^{169}Yb 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In を投与したラットに対してそれぞれ992秒、284.8秒、188.9秒であった。結果はFig. 3に示すごとく矢印(T)が腫瘍部で、矢印(B)が骨部であるが、 ^{169}Yb は腫瘍と骨部に多く、 ^{67}Ga 、 ^{111}In は腫瘍と骨部にもあるが、軟組織の方がむしろ多かった。

III. ^{169}Yb 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In の腫瘍取込率と腫瘍/各臓器一比の分布状態

1. 実験材料と方法

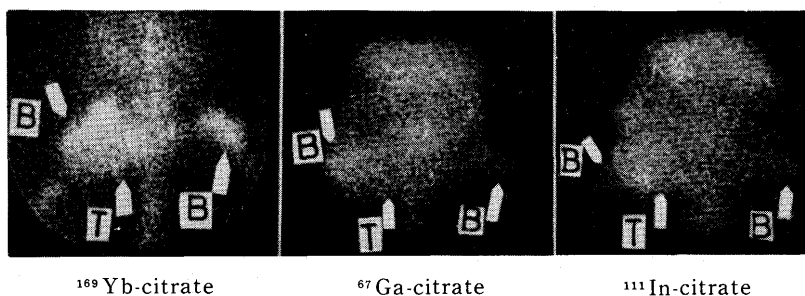
使用動物および ^{169}Yb -citrate注射液、 ^{67}Ga -citrate注射液、 ^{111}In -citrate注射液はI. 1の方法に準じて調製したものを使用した。ラット1匹投与量あたりのcarrier量が金属Ybに換算して11 μg 以下

Table 2. Mean retention values of ¹⁶⁹Yb, ⁶⁷Ga and ¹¹¹In-citrate in tissues of rats with Yoshida sarcoma.

		Blood	Muscle	Liver	Kidney	Spleen	Bone	Tumor	Total
¹⁶⁹ Yb-citrate	3 hr	3.9%	5.4%	4.1%	1.2%	0.4%	32.7%	1.7%	49.4%
	24hr	0.2	2.5	3.8	1.2	0.3	38.1	1.7	47.8
	48hr	0.1	1.7	3.1	0.9	0.2	42.0	1.2	49.2
	72hr	0.1	1.8	2.9	0.9	0.2	40.0	0.9	46.8
⁶⁷ Ga-citrate	3 hr	17.3	17.1	6.3	0.8	1.0	11.5	1.5	55.5
	24hr	2.2	10.4	8.9	1.0	1.5	20.9	1.8	46.7
	48hr	0.6	7.7	9.3	1.1	1.6	21.3	1.4	43.0
	72hr	0.5	7.5	9.9	1.2	1.9	16.6	1.3	38.9
¹¹¹ In-citrate	3 hr	22.6	8.0	6.0	2.5	0.9	4.8	1.7	46.5
	24hr	3.0	8.5	7.5	3.0	1.3	4.3	2.0	29.6
	48hr	1.6	8.5	7.0	2.8	1.4	4.5	1.9	27.7

Fig. 3. Scintigram of Yoshida sarcoma-bearing rats at 24 hours after i. v. injection of ¹⁶⁹Yb-citrate, ⁶⁷Ga-citrate and ¹¹¹In-citrate.

T : Tumor, B : Bone.



の ¹⁶⁹Yb-citrate 注射液を静注し24時間後に屠殺したもの、同様に ⁶⁷Ga-citrate (carrier free) および ¹¹¹In-citrate (carrier free) をそれぞれ静注し、24時間後に屠殺したものがいまままでにそれぞれ39匹、42匹、16匹となった。これらについて投与量を100%としたときの腫瘍1gあたりへの取込率と、単位重量あたりの腫瘍/各臓器取込一比を個々のラットについて求め、Fig. 4, 5, 6に示した。

2. 実験結果

Fig. 4に示すごとく、¹⁶⁹Yb-citrate の腫瘍取込率は0.3~1.5%/gに分布しているが、多くは0.6~1.1%/gにあり、平均値0.86%/g、変異係数 (coefficient of variation) 29%であった。同じく ⁶⁷Ga-citrate は0.5~2.2%/gに分布しており、平均値1.17%/g、変異係数33%であった。¹¹¹In-citrate も0.8~1.5%/

gに分布しており、平均値1.06%/g、変異係数16%であった。Fig. 5に示すごとく ¹⁶⁹Yb-citrate の腫瘍/血液一比は19~89に分布しているが、大部分は29~56に分布し平均値、変異係数はそれぞれ45.9、32%であった。同様に ⁶⁷Ga-citrate、¹¹¹In-citrate は比較的狭い範囲に分布していたが、平均値はそれぞれ6.6、3.2であり、変異係数はそれぞれ39%、20%であった。腫瘍/筋肉一比では ¹⁶⁹Yb-citrate は13~85に分布し平均値および変異係数はそれぞれ39.5、44%であった。⁶⁷Ga-citrate、¹¹¹In-citrate は分布範囲が小さくなり平均値はそれぞれ13.1、6.4であり、変異係数はそれぞれ60%、43%であった。腫瘍/肝臓一比は Fig. 6に示すごとく、¹⁶⁹Yb-citrate は0.8~3.0に分布し平均値および変異係数はそれぞれ1.7、35%であった。⁶⁷Ga-citrate、¹¹¹In-citrate はほとんど1.0以下に分布

Fig. 4. Tumor uptake of ^{169}Yb -citrate, ^{67}Ga -citrate and ^{111}In -citrate at 24 hours after i. v. injection.

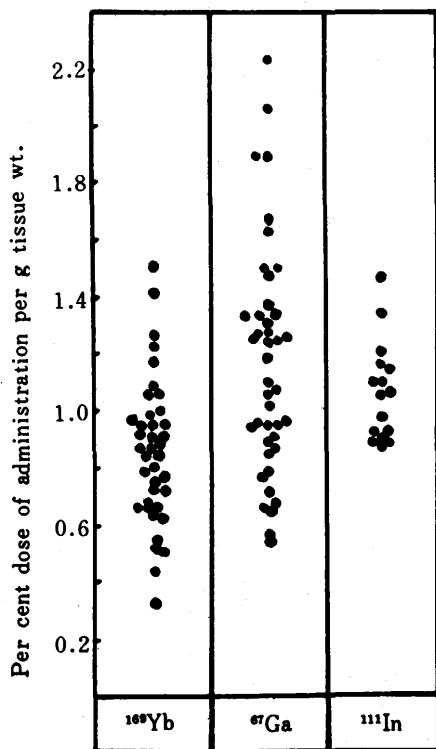
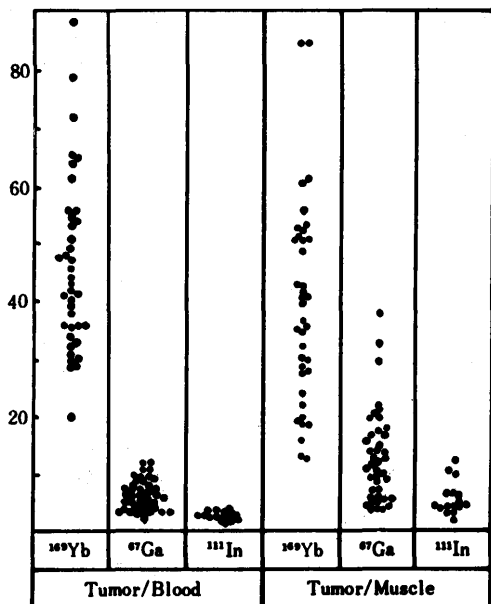
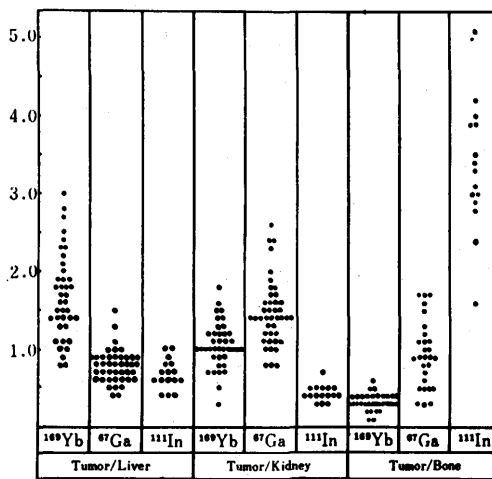


Fig. 5. Tumor-organ concentration ratio at 24 hours after i. v. injection of ^{169}Yb -citrate, ^{67}Ga -citrate and ^{111}In -citrate.



し平均値はそれぞれ0.8, 0.7であり, 変異係数はそれぞれ25%, 27%であった. 同様に腫瘍/腎臓—比の平均値は ^{67}Ga -citrate の1.5が最高で, ^{169}Yb -citrate はやや小さく1.1であるが, ^{111}In -citrate はさらに小さく0.4であった. 変異係数はこの順に 27%, 27%, 24%であった. 腫瘍/骨—比では ^{111}In -citrate は1.6~5.1と広い範囲に分布するが, 平均値は3.3で最高であり, ^{67}Ga -citrate, ^{169}Yb -citrate の平均値はそれぞれ0.9, 0.3であり, 変異係数はこの順に25%, 44%, 33%であった.

Fig. 6. Tumor-organ concentration ratio at 24 hours after i. v. injection of ^{169}Yb -citrate, ^{67}Ga -citrate and ^{111}In -citrate.



IV. 動物腫瘍の種類と ^{169}Yb , ^{67}Ga の悪性腫瘍親和性.

いままでの実験は吉田肉腫皮下移植ラットを用いての結果であったため, はたして他の腫瘍にも強い親和性を示すだろうかという疑問があった. これを明らかにする目的で ^{67}Ga -citrate および ^{169}Yb -citrate を吉田肉腫皮下移植ラットのほかに Walker carcinosarcoma 256 皮下移植ラット, Sarcoma 180 皮下移植マウスおよび Ehrlich 癌皮下移植マウスでそのがん親和性を比較した.

1. 実験材料

^{169}Yb -citrate 注射液 (Yb 0.006 μg , 約 2 μCi), ^{67}Ga -citrate 注射液 (carrier free, 約 5 μCi): I. 1の方法に準じて調製した.

吉田肉腫皮下移植結節ラット: 体重156 \pm 31gのドンリウ系または雑系ラットに, 吉田肉腫腹水を大腿皮

下に移植し、市販の同型飼料を用いて6~7日間飼育後、直径約2cmの結節となったときに使用した。

Walker carcinosarcoma 256 皮下移植ラット：体重 $155 \pm 18\text{g}$ の Sprague-Dawley 系ラットに Walker carcinosarcoma 256 を右側胸壁皮下に移植し、市販の固型飼料を用いて10日間飼育し、直径約2cmの結節となったときに使用した。

Sarcoma 180 皮下移植マウス：体重 $30.8 \pm 2.8\text{g}$ の ddYs 系マウスに Sarcoma 180 をソケイ部皮下に移植し、市販の固型飼料を用いて8日間飼育し、直径約1cmの結節となったときに使用した。

Ehrlich 癌皮下移植ラット：体重 $30.8 \pm 3.9\text{g}$ の ddYs 系マウスに Ehrlich 癌腹水をソケイ部皮下に移植し、市販の固型飼料を用いて14日間飼育し、直径約1cmの結節となったときに使用した。

2. 実験方法

担吉田肉腫結節ラットについては、 ^{169}Yb -citrate 注射液および ^{67}Ga -citrate 注射液をおのおの別々のラットに静注し、静注3, 24, 48時間後に腫瘍、血液、筋肉、肝臓、腎臓、骨(頭頂骨)等を摘出し、投与量を100%とした場合にこれら臓器組織1gあたりへの取込率を求めた。われわれがいままでに ^{169}Yb -citrate を静注したラットの総数74匹(3時間15匹, 24時間39匹, 48時間20匹)、 ^{67}Ga -citrate を静注したラットは総数67匹(3時間12匹, 24時間42匹, 48時間13匹)となったので、これら全部の平均値を実験結果として示した。担 Walker carcinosarcoma 256 結節ラットについてはこれらを2群に分け、 ^{169}Yb -citrate 注射液または ^{67}Ga -citrate注射液をおのおのに静注し、静注3, 24, 48時間後におのおの5匹ずつ屠殺し腫瘍、血液、筋肉、肝臓、腎臓、骨(頭頂骨)等を摘出し、注射量を100%とした場合にこれら臓器組織1gあたりへの取込率を求めた。担 Sarcoma 180 結節マウスおよび Ehrlich 癌マウスについては、おのおのマウスを2群に分け、それぞれに ^{169}Yb -citrate 注射液または ^{67}Ga -citrate 注射液を腹腔内注射し、注射3, 24, 48時間後(担 Ehrlich 癌マウスについては3, 24時間のみ)に屠殺して腫瘍、血液、筋肉、肝臓、腎臓、骨(頭頂骨)等を摘出し、注射量を100%とした場合のこれらの臓器組織1gあたりへの取込率を求めた(測定値はすべて減衰補正した)。

3. 実験結果

結果の表現方法について：IV. 2で述べたごとく、まず注射量を100%とした場合の腫瘍および臓器組織1gあたりへの取込率を求めた。ついでこれから「腫瘍1gあたりへの取込率/各臓器組織1gあたりへの取

込率」一比(略して腫瘍/各臓器一比)を求めた。このような方法で表わすと、ラットとマウスは体重が非常に異なるので、1gあたりへの取込率が非常に異なり、各種腫瘍間の比較が困難なので、つきのごとくにして体重を補正することとした。すなわち体重補正=(1gあたりへの取込率)×体重/100の式により「体重補正值」を求めた。このように補正することによりいずれも体重100gの動物として考えることができ、体重差は考慮しなくてもよくなった。このようにして表わした場合の腫瘍1gあたりへの取込率ならびに腫瘍/各臓器一比(この値は体重補正前後において変わらない)を Table 3 に示した。

結果：Table 3 に示すごとく、担吉田肉腫結節ラットの場合、まず腫瘍取込率では24時間後の値で ^{67}Ga は ^{169}Yb よりやや大きい、3, 48時間値では大差なかった。腫瘍/血液一比、腫瘍/筋肉一比では ^{169}Yb が圧倒的に大きく、腫瘍/肝臓一比においても ^{169}Yb の方が大きかった。しかし腫瘍/腎臓一比では時間により ^{169}Yb の方が小さいか、または ^{67}Ga と同じであり、腫瘍/骨一比では ^{169}Yb の方が小さかった。

Walker carcinosarcoma 256 においては、 ^{67}Ga の3時間値を除いては ^{67}Ga , ^{169}Yb とともに腫瘍取込率は吉田肉腫の場合よりも小さかった。この腫瘍の場合、3時間値では ^{169}Yb は ^{67}Ga のほぼ半分であるが24, 48時間値では2元素間に大差なく、 ^{169}Yb がやや小さい程度であった。腫瘍/血液一比、腫瘍/筋肉一比では ^{169}Yb の方がはるかに大きく、24, 48時間値ではこの傾向はことに著しかった。腫瘍/肝臓一比は3時間値では ^{67}Ga , ^{169}Yb が等しく、それ以外では ^{169}Yb が大きかったが、両元素ともその値は小さく、最高でも1.3であった。腫瘍/腎臓一比は3, 24時間値で ^{67}Ga が大きく、48時間値で ^{169}Yb がやや大きい、その値はいずれも小さかった。腫瘍/骨一比は各時間値とも ^{169}Yb の方が小さかった。

Sarcoma 180 については腫瘍取込率は各時間とも ^{67}Ga より ^{169}Yb の方が小さく、 ^{169}Yb の取込率は ^{67}Ga の83~59%であった。腫瘍/血液一比は ^{67}Ga より ^{169}Yb の方が大きく、ことに24, 48時間値はその差が著しかった。腫瘍/筋肉一比は3時間値では差はないが、24, 48時間値では ^{169}Yb の方が大きかったが、その差が他の腫瘍の場合ほど著しくなかった。腫瘍/肝臓一比は ^{169}Yb が大きい、両元素ともその数値は小さく、腫瘍/腎臓一比は両元素間にほとんど差がなかった。しかし腫瘍/骨一比では ^{169}Yb が著しく小さかった。

Ehrlich 癌の場合は腫瘍取込率は他の3種の腫瘍と

Table 3. Corrected uptake rate in tumor tissue of ^{169}Yb and ^{67}Ga , and tumor-organ concentration ratio in 4 strains of tumor-bearing rats and mice.

		hr	corrected uptake rate (%/g) in tumor	T/Bl	T/M	T/L	T/K	T/Bo
Yoshida sarcoma	^{67}Ga -citrate	3	1.11 ± 0.17	0.4 ± 0.1	3.3 ± 1.4	0.8 ± 0.2	1.2 ± 0.3	0.9 ± 0.2
		24	1.72 ± 0.45	6.6 ± 2.6	13.1 ± 7.8	0.8 ± 0.2	1.5 ± 0.4	0.9 ± 0.4
		48	1.27 ± 0.32	16.5 ± 5.7	7.1 ± 2.6	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.3
	^{169}Yb -citrate	3	1.36 ± 0.22	1.8 ± 0.6	10.1 ± 2.6	1.4 ± 0.4	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1
		24	1.27 ± 0.39	45.9 ± 14.8	39.5 ± 17.3	1.7 ± 0.6	1.1 ± 0.3	0.3 ± 0.1
		48	1.19 ± 0.56	56.6 ± 33.6	35.5 ± 14.9	1.4 ± 0.6	0.9 ± 0.4	0.3 ± 0.1
Walker carcinosarcoma 256	^{67}Ga -citrate	3	1.35 ± 0.26	0.8 ± 0.3	3.3 ± 0.7	1.0 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.2 ± 0.4
		24	0.99 ± 0.18	4.5 ± 1.3	3.9 ± 1.5	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2
		48	1.01 ± 0.07	11.3 ± 1.6	4.9 ± 1.1	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.9 ± 0.2
	^{169}Yb -citrate	3	0.65 ± 0.09	2.0 ± 0.7	8.9 ± 3.0	1.0 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.05
		24	0.89 ± 0.21	42.1 ± 14.3	17.3 ± 4.2	1.3 ± 0.4	0.6 ± 0.2	0.2 ± 0.07
		48	0.87 ± 0.53	50.7 ± 9.1	27.7 ± 14.1	0.9 ± 0.3	0.7 ± 0.5	0.3 ± 0.17
Sarcoma 180	^{67}Ga -citrate	3	1.02 ± 0.22	0.3 ± 0.07	2.6 ± 0.5	0.9 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.1
		24	1.38 ± 0.10	2.2 ± 0.4	5.6 ± 1.8	0.7 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.7 ± 0.2
		48	1.26 ± 0.17	7.6 ± 2.8	7.9 ± 4.8	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.7 ± 0.1
	^{169}Yb -citrate	3	0.85 ± 0.21	0.7 ± 0.2	2.5 ± 0.6	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.3 ± 0.1
		24	0.92 ± 0.14	23.3 ± 3.6	10.2 ± 2.2	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.2	0.2 ± 0.03
		48	0.74 ± 0.21	42.6 ± 9.4	11.7 ± 2.4	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.1 ± 0.04
Ehrlich tumor	^{67}Ga -citrate	3	0.66 ± 0.11	0.4 ± 0.05	1.9 ± 0.4	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.2
		24	0.81 ± 0.18	2.6 ± 0.9	6.3 ± 0.6	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2
	^{169}Yb -citrate	3	0.85 ± 0.24	1.4 ± 0.3	6.4 ± 2.8	1.5 ± 0.6	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.07
		24	0.93 ± 0.15	35.9 ± 15.2	21.5 ± 4.7	1.6 ± 0.5	0.6 ± 0.2	0.2 ± 0.02

T : Tumor, Bl : Blood, M : Muscle, L : Liver, K : Kidney, Bo : Bone

As body weights of rats and mice are very different, uptake rate in tumor tissue was corrected by the following formula:

"corrected uptake rate (%/g)" = uptake rate (%/g) in tumor tissue × (body weight)/100

は異なって ^{169}Yb の方がやや大きかった。腫瘍/血液一比、腫瘍/筋肉一比は ^{169}Yb がはるかに大きく、また腫瘍/肝臓一比でも ^{169}Yb が大きかった。腫瘍/腎臓一比は3時間値で ^{67}Ga が大きく、24時間では両元素の値が等しかった。また腫瘍/骨一比は ^{169}Yb の方が小さかった。

つぎに ^{169}Yb が ^{67}Ga に比べてどのくらいすぐれているか、また劣っているかを数値で表わすために、Table 3 の各腫瘍の ^{169}Yb の値を ^{67}Ga の値で割った値 (たとえば吉田肉腫について示せば、 ^{169}Yb の3時間後の腫瘍取込率である1.36%/gを ^{67}Ga の3時間後の腫瘍取込率である1.11%/gで割った値、また ^{169}Yb

Table 4. Comparison the values of ^{169}Yb with the values of ^{67}Ga .

	hr	RSI of uptake rate in tumor	T/Bl	T/M	T/L	T/K	T/Bo
Yoshida sarcoma	3	1.23	4.07	3.09	1.78	0.50	0.48
	24	0.74	6.95	3.02	2.13	0.73	0.33
	48	0.94	3.43	5.02	3.00	0.97	0.50
Walker carcinosarcoma 256	3	0.49	2.36	2.70	1.03	0.15	0.18
	24	0.90	9.44	4.39	2.51	0.78	0.40
	48	0.86	4.48	5.67	2.62	1.10	0.27
Sarcoma 180	3	0.83	1.97	0.96	1.16	0.73	0.23
	24	0.67	10.67	1.82	1.64	1.00	0.21
	48	0.59	5.60	1.48	2.08	0.96	0.20
Ehrlich tumor	3	1.29	3.41	3.29	1.53	0.56	0.40
	24	1.16	13.59	3.42	3.81	1.03	0.32

T : Tumor, Bl : Blood, M : Muscle, L : Liver, K : Kidney, Bo : Bone

Relative superiority index(RSI) were calculated by the following formula.

: Relative superiority index(RSI)=(the value of ^{169}Yb)/(the value of ^{67}Ga)

の3時間後の腫瘍/血液一比である1.8を ^{67}Ga の3時間後の腫瘍/血液一比である0.4で割った値、以下同様)をTable 4に示した。この値が1.0のときには ^{169}Yb と ^{67}Ga が等しく、1.0より大きいときに ^{169}Yb がすぐれ、小さいときに ^{169}Yb が劣っていることを意味し、その数値が大きくなるほど、また小さくなるほどその程度の著しいことを示すものである。Table 4からわかるように、腫瘍取込率については1.0以上になるのは吉田肉腫の3時間値と Ehrlich 癌の場合であり、その他はいずれも1.0以下であるので、このことは腫瘍取込率では大部分の場合 ^{67}Ga の方がすぐれ、 ^{169}Yb の方がやや劣ることを示していた。腫瘍/血液一比はいずれも1.0以上であり、ことに24、48時間値は大きかった。腫瘍/筋肉一比は Sarcoma 180 が比較的小さく、この3時間値が0.96と特に小さいが、その他はいずれも2.7以上であり、腫瘍/血液一比と同様にこの場合も ^{169}Yb がすぐれていた。腫瘍/肝臓一比は最低が Walker carcinosarcoma 256 の3時間値の1.03であり、最高が Ehrlich 癌の24時間値の3.81であり、腫瘍種、時間によらず ^{169}Yb がすぐれていた。しかし腫瘍/腎臓一比は大部分が1.0以下であり、腫瘍/腎臓一比を全体的にみると ^{169}Yb の方

がやや劣っているようであった。腫瘍/骨一比は最高が吉田肉腫の48時間値の0.5であり、大部分が0.4~0.2の間にあり、明らかに ^{169}Yb の方が劣っていた。

V. ^{169}Yb , ^{67}Ga , ^{111}In の炎症への親和性

1. 実験材料および方法。

使用動物：体重 152 ± 26 gのドンリウ系ラットに croton oil 0.025mlを皮下注射し、48時間後に注射箇所を炎症部として使用した。

^{169}Yb , ^{67}Ga -citrate 混合注射液 (Yb 0.005 μg , Ga carrier free) : I. 1で述べたものを使用した。

^{111}In -citrate 注射液 (carrier free) : 安東(醇)ら¹⁵⁾の方法に準じて調製した。

実験方法：上記ラットにI. 2の方法により ^{169}Yb , ^{67}Ga -citrate 混合注射液を尾静脈より注射し、24時間後に5匹屠殺して血液、筋肉、肝臓、腎臓、脾臓、骨(頭頂骨)、炎症部を摘出し、以下はI. 2の方法に準じて臓器組織1g中に含まれる ^{169}Yb および ^{67}Ga の投与量に対する割合を算出した。 ^{111}In -citrate 注射液については ^{169}Yb , ^{67}Ga -citrate 混合注射液の場合と同様に注射し、臓器組織を摘出したのち、ただち

Table 5. Mean retention values of ^{67}Ga , ^{169}Yb and ^{111}In in inflammatory tissue of rats and inflammatory tissue-organ concentration ratio at 24 hours after i.v. injection.

	%/g	Infla/Bl	Infla/M	Infla/L	Infla/K	Infla/S	Infla/Bo
^{169}Yb -citrate	0.39 ± 0.09	21.6 ± 6.2	17.2 ± 5.7	0.9 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.04
^{67}Ga -citrate	0.56 ± 0.08	4.6 ± 0.9	7.2 ± 1.8	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
^{111}In -citrate	1.25 ± 0.16	3.2 ± 0.7	3.7 ± 1.9	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.9 ± 0.1

Infla : Inflammatory tissue, Bl : Blood, M : Muscle, L : Liver,
K : Kidney, S : Spleen, Bo : Bone.

に重量および放射エネルギーを測定して臓器組織1g中に含まれる ^{111}In の量を求めた。

2. 実験結果

Table 5 に示すごとく、炎症部への取込率は ^{111}In , ^{67}Ga , ^{169}Yb の順に小さくなり、それぞれ1.25%/g, 0.56%/g, 0.39%/gであった。炎症/血液一比はこの順に大きくなり、それぞれ3.2, 4.6, 21.6であり、炎症/筋肉一比も同様に3.7, 7.2, 17.2であった。炎症/肝臓一比、炎症/腎臓一比、炎症/脾臓一比はいずれも1.0以下であったが、炎症/骨一比は非常に異なり ^{169}Yb , ^{67}Ga , ^{111}In の順に大きくなり、それぞれ0.1, 0.4, 1.9であった。

VI. 考 察

動物実験においては、よほど注意深く行なっても個体差等によるバラツキが生ずるので、それをなくする意味で ^{169}Yb -citrate と ^{67}Ga -citrate, ^{169}Yb -citrate と ^{111}In -citrate の同時投与を行なった。この場合は個体差によるバラツキは全く無視できる。この方法で行なった結果が Fig. 1, 2, Table 1, 2 であり、腫瘍への取込率では ^{169}Yb , ^{67}Ga , ^{111}In 間に大きな差はないが、24時間以後では ^{169}Yb がやや速く減少し、 ^{111}In が最も遅かった。このことは腫瘍親和性において、この3元素間にある程度の差のあることを示しているのであろう。3元素間の著しい相異は ^{169}Yb は速やかに、しかも極めて高率に骨に取り込まれ、これにともなって速やかに血中および筋肉中から減少したが、 ^{111}In は骨への取り込みが少なく、血中に長くとどまり、軟組織への残存も多かったが、 ^{67}Ga は骨への移行、血中への残存とも両元素のほぼ中間の性質を示した。このことは Fig. 3 のシンチレーションカメラ像でもはっきりと現われており、腫瘍部は3核種とも同様に描画されているが、 ^{169}Yb では3者中骨に最も多くて軟組織が少なく、 ^{67}Ga , ^{111}In では骨が描画されなかった。東らも ^{169}Yb の強い骨親和性を報告²¹⁾ して

おり、このことは ^{169}Yb の大きな特徴の1つといえる。われわれは動物実験では通常5匹の平均値をもって表わしているが、実験の性質上、相当なバラツキがあるので、できるだけ正しい値を知るために1匹ずつの実験値を示し、その平均値と変異係数を求めたものが Fig. 4, 5, 6 である。これにおいて平均値でみるかぎり I で述べたと同様に各元素の特徴をよく表わしていた。変異係数においては各元素間で著しい差のあるものはなく、ほぼ同様のバラツキを示していた。担吉田肉腫結節ラットで実験したかぎりでは、以上のごとき結果であったが、はたしてこの事実が一般に他の動物腫瘍、ひいてはヒトの腫瘍にもあてはまるかどうかを推定するために、ラットの腫瘍として Walker carcinosarcoma 256, マウスの腫瘍として Sarcoma 180, Ehrlich 癌を用いて ^{169}Yb -citrate と ^{67}Ga -citrate を実験した結果が Table 3 である。この結果が示すように ^{169}Yb と ^{67}Ga について担吉田肉腫結節ラットでみられた結果は、他の3種の動物腫瘍でも同様な傾向がみられた。 ^{169}Yb と ^{67}Ga の優劣を数字で表わしたものが Table 4 であり、ここで1.0は両者間に優劣の差がなく、1.0以上は ^{169}Yb がすぐれ、以下は ^{169}Yb が劣ることを意味するが、この表から腫瘍取込率では Ehrlich 癌以外ではやや ^{169}Yb が劣り、腫瘍/血液一比、腫瘍/筋肉一比、腫瘍/肝臓一比は明らかに ^{169}Yb がすぐれており、腫瘍/腎臓一比ではやや ^{169}Yb が劣っており、腫瘍/骨一比では ^{169}Yb は明らかに劣っていることを示していた。Hayes らも4種の動物腫瘍を使用して同様な実験をしており、7777 hepatoma, Ca-755 adenocarcinoma, P-1798 lymphosarcoma では ^{169}Yb と ^{67}Ga は類似した性質を示し、Ehrlich ascites cells では ^{169}Yb がすぐれていたと報告²⁵⁾ しており、彼等の結果ともほぼ一致する。これらのことから考えて、おそらく他の動物腫瘍、ひいてはヒトの腫瘍にもあてはまると考えてよさそうである。さてここで悪性腫瘍の陽性描画

に使用されている薬剤で、炎症部へも親和性をもっているものが多く、 ^{67}Ga -citrate についても臨床的にこのことが認められている²⁶⁾。そこでこれら3元素の炎症部への親和性を比較したものが Table 5 であり、炎症部への取込率は ^{169}Yb , ^{67}Ga , ^{111}In の順に大きくなったが、炎症/血液一対、炎症/筋肉一対ではこの順に小さくなり、3者とも炎症部へも親和性があることが確認されたが、同様のことは東ら²¹⁾も認めており、これら元素は純粋に悪性腫瘍親和性物質とはいえないことがわかった。

Ⅶ. 結 論

^{169}Yb , ^{67}Ga および ^{111}In は動物腫瘍への取込率は大きな差はなかったが、 ^{169}Yb は血液中から速やかに骨に取り込まれ、そのために軟組織残存率が減少したが、 ^{111}In は骨にあまり取り込まれず、血液中に比較的長く留まったために軟組織中の残存率が3元素中最も大きく、 ^{67}Ga は丁度この両者の中間の性質を示した。

^{169}Yb と ^{67}Ga を4種類の動物腫瘍を使用して比較した結果、腫瘍取込率は ^{169}Yb は ^{67}Ga よりやや小さかったが、軟組織残存率では ^{169}Yb は ^{67}Ga よりはるかに小さく、この点は ^{169}Yb の ^{67}Ga にまさる点であった。しかし骨取込率は ^{169}Yb は ^{67}Ga よりはるかに大きく、一度取り込まれたものは非常に排出されにくかった。

^{169}Yb , ^{67}Ga および ^{111}In はともに炎症へも親和性を示した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師久田欣一教授に深く感謝いたします。また種々お世話になりました医局長利波紀久講師に感謝いたします。

文 献

- 1) Edwards, C. L. & Hayes, R. L. : J. Nucl. Med., 10, 103 (1969).
- 2) Edwards, C. L. & Hayes, R. L. : J. Nucl. Med., 10, 332 (1969).
- 3) 東 与光・池本真一・久田太郎・中山義之 : 核医学, 6, 217 (1969).
- 4) 安東 醇・久田欣一 : Radioisotopes, 19, 239 (1970).
- 5) Swartzendruber, D. C., Byrd, B. L., Hayes, R. L., Nelson, B. & Tyndall, R. L. : J. Nat. Cancer Inst., 44, 695 (1970).
- 6) 東 与光・中山義之・秋場 仁・伊藤勝雄・久田太郎・三木太平・川井邦男 : 核医学, 8, 155 (1971).
- 7) Orii, H. : Strahlentherapie, 144, 192 (1972).
- 8) Hunter, W. W. Jr. & Dekock, H. W. : J. Nucl. Med., 10, 343 (1969).
- 9) Hunter, W. W. Jr. & Riccobono, X. J. : J. Nucl. Med., 11, 328 (1970).
- 10) 久田欣一・安東 醇 : 医学のあゆみ, 81, 825 (1972).
- 11) 久田欣一・安東 醇 : 医学のあゆみ, 82, 634 (1972).
- 12) 安東 醇・久田欣一 : Radioisotopes, 21, 549 (1972).
- 13) 安東 醇・久田欣一 : Radioisotopes, 21, 648 (1972).
- 14) Hisada, K. & Ando, A. : J. Nucl. Med., 14, 615 (1973).
- 15) 安東 醇・久田欣一・平木辰之助・安東逸子 : Radioisotopes, 22, 415 (1973).
- 16) 安東 醇・久田欣一・平木辰之助・安東逸子・真田 茂 : Radioisotopes, 23, 52 (1974).
- 17) 安東 醇・久田欣一・平木辰之助・安東逸子・真田 茂 : Radioisotopes, 23, 161 (1974).
- 18) Hisada, K., Tonami, N., Hiraki, T. & Ando, A. : J. Nucl. Med., 15, 210 (1974).
- 19) 安東 醇・久田欣一・平木辰之助・安東逸子・氏家俊光 : Radioisotopes, 24, 104 (1975).
- 20) 東 与光・戸村健児・関野政則・戸張宏彦・中山義之 : 医学のあゆみ, 82, 209 (1972).
- 21) 東 与光・藤村忠士・中山義之・久田太郎・戸村健児・川井邦男・中村 功 : 核医学, 10, 27 (1973).
- 22) Higasi, T., Ito, K., Tobari, H. & Tomura, K. : Int. J. Nucl. Med. and Biol., 1, 98 (1973).
- 23) 奥木 実 : 実験動物, 第1版, 273頁, 東京, 南山堂, 1968.
- 24) Subramanian, G., McAfee, J. G., Bell, E. G., Blair, R. J., O'Mara, R. E. & Ralston, P. H. : Radiology, 102, 701 (1972).
- 25) Hayes, R. L., Brown, D. H. & Carlton, J. E. : J. Nucl. Med., 15, 501 (1974).
- 26) 久田欣一・平木辰之助 : 医学のあゆみ, 72, 590 (1970).

Abstract

The tumor affinity of ^{169}Yb -citrate, ^{67}Ga -citrate and ^{111}In -citrate was examined by using Yoshida sarcoma-bearing rats, and the affinity of these compounds for inflammation was also tested using rats with inflammation induced by croton oil injection.

In this investigation there was no great difference of the uptake in the tumor tissue among these compounds. But great difference was observed in the retention value in the blood and uptake rate in the bone. ^{169}Yb -citrate was cleared rapidly from the blood and was taken mostly into the bone. So the retention values in the soft tissues became very small. On the other hand, ^{111}In -citrate was slowly and slightly taken into the bone from the blood, so the retention values in the soft tissue remained relatively high. ^{67}Ga -citrate showed the intermediate value between the bone uptake rate of ^{169}Yb -citrate and that of ^{111}In -citrate. In the following experiments, ^{169}Yb -citrate and ^{67}Ga -citrate were compared in four strains, Yoshida sarcoma, Walker carcinosarcoma 256, Sarcoma 180, and Ehrlich tumor. The uptake rate of ^{169}Yb in tumor tissue was much larger than that of ^{67}Ga in Ehrlich tumor-bearing mice, but the value of ^{169}Yb was slightly smaller than those of ^{67}Ga in Yoshida sarcoma-bearing rats, Walker carcinosarcoma 256-bearing rats and Sarcoma 180-bearing mice. Tumor to organ ratios of ^{169}Yb , which were most important for tumor scanning, were much larger than those of ^{67}Ga in all four strains except tumor to bone ratios of ^{169}Yb .

From the above-described facts, it was shown that ^{169}Yb -citrate had a stronger tumor affinity than ^{67}Ga -citrate and that the tumor affinity of ^{169}Yb -citrate was similar in these four strains of tumor bearing animals. And these three compounds had a relatively strong affinity of the inflammatory tissue.
