

Production of Rh-105-EDTMP and application of this nuclide to therapeutic radiopharmaceuticals

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-05-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ando, Atsushi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00057321

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



Rh-105 の製造と治療用放射性医薬品への利用

(課題番号 10670833)

平成10年度～平成11年度 科学研究費補助金

基盤研究 (C)(2) 研究成果報告書

平成 12 年 3 月

研究代表者 安 東 醇

金沢大学附属図書館

(金沢大学医学部 教授)



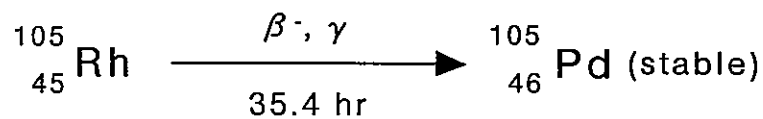
8000-89046-1

EN
9
大学

は し が き

放射性同位元素（以下 RI と略す）またはこの化合物を投与して、悪性腫瘍等の病巣に集積させ、この RI から放射される β^- 線または α 線等によって、悪性腫瘍細胞を照射し、悪性腫瘍を治療する方法が研究されている。ロジウム-105 ($^{105}_{45}\text{Rh}$) は下に示すように、物理学的半減期 35.4 時間で β^- , γ 崩壊し、安定なパラジウム-105 ($^{105}_{46}\text{Pd}$) になる。 β^- 線の最大エネルギーは 560keV (崩壊あたり 70%) と 247keV (30%) であり、体内照射治療に適したエネルギーである。 γ 線は 306keV (5%) と 319keV (19%) が照射されるので、この核種の集積部位および集積量を体外からシンチカメラで測定し、集積部位の確認と病巣への照射線量を正確に計算することができる。

そこで、本研究では、まず、(1)原子炉での ^{105}Rh の製造法の確立、(2)悪性腫瘍へ集積する物質に ^{105}Rh を結合させた ^{105}Rh 標識化合物を合成、(3)この ^{105}Rh 標識化合物を実験動物を使用して悪性腫瘍への集積性を確かめることを行うこととした。



	Maximum energy
β^- Ray	560 keV (70 %) 247 keV (30 %)
	Energy
γ Ray	306 keV (5 %) 319 keV (19 %)

研究組織

研究代表者：安東 醇 (金沢大学医学部・教授)
研究分担者：大石茂雄 (金沢大学医学部・助手)
小野口昌久 (金沢大学医学部・助手)
研究協力者：安東逸子 (金沢大学医学部・専修生)

研究経費

平成 10 年度	1 1 0 0 千円
平成 11 年度	9 0 0 千円
計	2 0 0 0 千円

研究発表

4. 学会誌等

Atsushi Ando, Itsuko Ando, Norihisa Tonami, Seigo Kinuya,
Natsuko Okamoto, Masami Sugimoto, Naoko Fukuda, Satomi
Matsumoto: Production of $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ and its bone
accumulation. *Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 52,
p. 211-215, 2000.

I. ^{105}Rh の製造

1. はじめに

核医学治療用核種として, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re などが研究されているが, 核種の物理学的性質やコバルト (Co) との類似性などの点で ^{105}Rh に興味を持った。そこで, 原子炉を使用して, $^{104}\text{Ru}(n, \gamma)^{105}\text{Ru} \xrightarrow[4.4\text{ hr}]{\beta^-} ^{105}\text{Rh}$ の核反応で生成した ^{105}Rh を Grazman and Troutner の変法¹⁾ により分離した。

2. 実験材料と原子炉による照射

天然の金属ルテニウム粉 (表 1) 25 mg を石英管に封入し, これをポリエチレンのシリンダーに入れて日本原子力研究所の原子炉 (JRR-3 M) で熱中性子密度 $1 \times 10^{14} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ で 3 時間照射した。

Table 1 Composition of natural ruthenium metal powder

Mass number of Ru	Atomic percentage (%)
96	5.51
98	1.87
99	12.75
100	12.62
101	17.07
102	31.61
104	18.58

3. ^{105}Rh の分離と精製

照射終了約 70 時間後に石英管を開封し, ターゲットを取り出し, 2 M KOH (20 ml) に懸濁させて, この懸濁液に室温で約 1 時間塩素ガスを通

した。この塩素ガスにより、金属ルテニウム粉は RuO_4 の気体として塩素ガスとともに流出したので、四塩化炭素のトラップで RuO_4 を、3 M NaOH のトラップで塩素ガスを回収した。

目的物の ^{105}Rh は最初の 2 M KOH 溶液中に残存しているので、不純物として含まれる RuO_4 を少量の四塩化炭素で洗浄して除いた。ついで、この ^{105}Rh を含む溶液を塩酸で酸性にした後、3 mg の Fe^{3+} とこれより過剰の NH_4OH を加え、生じた $\text{Fe}(\text{OH})_3$ の沈殿とともに $^{105}\text{Rh}(\text{OH})_3$ を共沈させた。この沈殿を集め、水洗後、乾燥させた。

4. 放射能測定

^{105}Rh と不純物として少量含まれるかも知れない ^{97}Ru および ^{103}Ru はマルチチャンネルアナライザーに連結した Ge(Li) デテクターで測定した。

5. 結果

4 回の実験結果を表 2 に示した。 ^{105}Rh の収量は照射終了 50 時間後の計算値で、15.1 MBq ~ 20.2 MBq であり、平均の核種純度は 99.2% であった。これらの実験結果から、核医学治療のための放射化学的研究および臨床的研究に必要な量と純度の ^{105}Rh が製造可能であることがわかった。

Table 2 Yields of ^{105}Rh and radiochemical purities
(50 hrs after end of irradiation)

No. of sample	Yields of ^{105}Rh (MBq)	Radiochemical purity (%)
1	16.5	99.4
2	15.1	99.0
3	22.0	98.3
4	20.2	99.9

II. ^{105}Rh -ブレオマイシンの製造と動物実験

1. はじめに

制癌剤であるブレオマイシンに放射性コバルトである ^{57}Co を結合させた ^{57}Co -ブレオマイシンが悪性腫瘍に強い集積性をもつことはよく知られている²⁾。しかしながら、 ^{57}Co の物理学的半減期が 270 日と長いために ^{57}Co -ブレオマイシンは臨床的に使用することが困難であった。そこでコバルトに類似の性質を持つロジウム (Rh) の放射性同位体 ^{105}Rh でブレオマイシンを標識し、その悪性腫瘍集積性を調べることにした。

2. $^{105}\text{Rh(III)}$ の $^{105}\text{Rh(II)}$ への還元

上記の Fe(OH)_3 と Rh(OH)_3 の混合物を氷酢酸 (3 ml) と無水エタノール (3 ml) の混合物に溶かした。この溶液に 25 mg の酢酸ナトリウム 3 水和物を加え、30 分間窒素ガスを流しながら攪拌した。その後、エタノールを除去し、 Fe(III) は NaOH で Fe(OH)_3 の沈殿として除去した。還元された $^{105}\text{Rh(II)}$ は溶液中に残り、還元されなかった $^{105}\text{Rh(III)}$ は Fe(OH)_3 と共沈した。この溶液 ($^{105}\text{Rh(II)}$ を含む) をブレオマイシンの標識に使用した。

3. ^{105}Rh によるブレオマイシンの標識

上記の $^{105}\text{Rh(II)}$ を含む溶液を塩酸で pH 7.0 に調整した。この溶液にブレオマイシン- A_2 (BLMA_2) 塩酸溶液 1 mg を加え、沸騰水浴中で 5 分間加熱した。

$^{105}\text{Rh-BLMA}_2$ は、メタノール : 10% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (1 : 1) を展開溶媒としたシリカゲル(シリカゲル 60, メルク社製) 薄層クロマトグラフィによって分離した。反応混合物や分離された $^{105}\text{Rh-BLMA}_2$ の純度を調べるために上記溶媒を使用してシリカゲル(シリカゲル 60F₂₅₄, メルク社製)薄層クロマトグラフィを行った。シリカゲルプレート上の放射能は薄層クロマトグラフィスキャンナーで測定した。

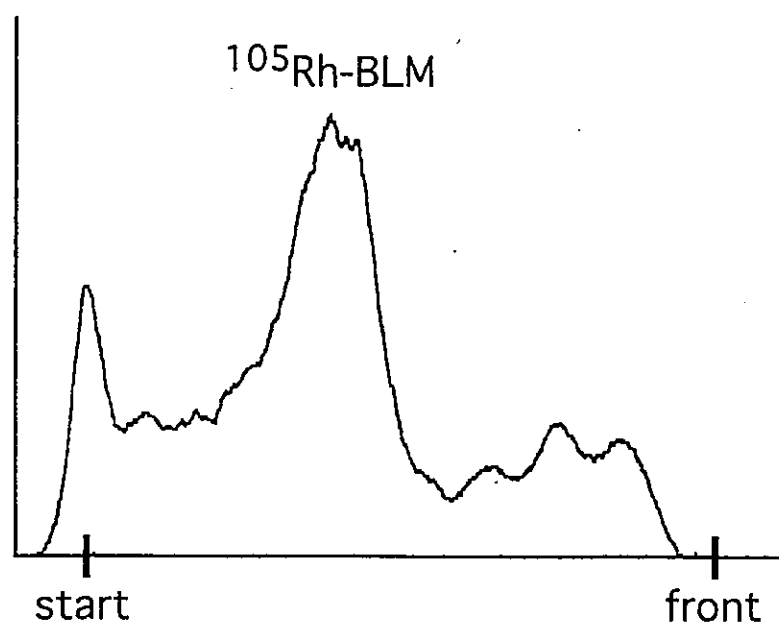


Fig. 1 Actigram for thin layer chromatography for the mixture of $^{105}\text{Rh-BLMA}_2$ and unbound ^{105}Rh

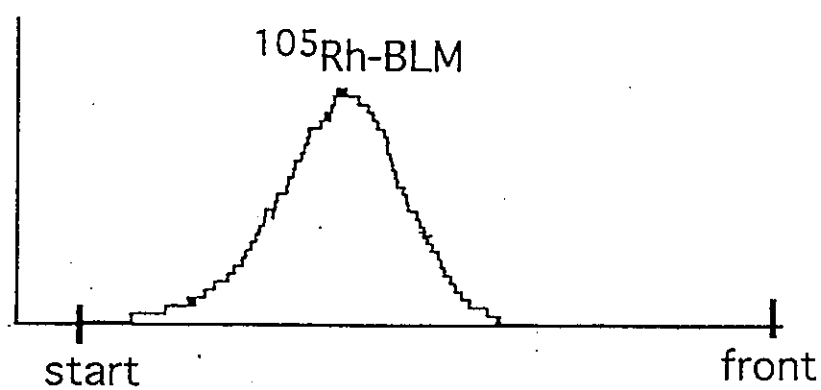


Fig. 2 Actigram for thin layer chromatography of $^{105}\text{Rh-BLM A}_2$

図1は5分間加熱後の反応混合物 ($^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ と未結合 ^{105}Rh を含む)の薄層クロマトグラフィーのアクチグラムである。未結合の ^{105}Rh を除いた $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ のアクチグラムを図2に示した。図2のごとく, $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ は純粹に分離された。 $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ の収率は使用した $^{105}\text{Rh}(\text{II})$ から計算して55.4%であった。

4. 動物実験

エールリッヒ癌を大腿皮下に移植した10匹の ddY マウス (体重 $40.4 \text{ g} \pm 4.1 \text{ g}$) の尾静脈に, $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ (20 kBq) を注射し, 注射1時間後および2時間後に各々5匹ずつ屠殺してエールリッヒ癌および血液, 筋肉等主要臓器組織を摘出し, 重量を測定後に ^{105}Rh の放射能を測定した。この測定値から, 投与全 $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ に対する臓器組織1gあたりへの $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$ の取込率を求めた。マウスの体重のバラツキを補正するために全てのマウスの体重が100gになるように計算により, 標準化した取込率を表3に示した。腫瘍/各臓器組織—取込比を表4に示した。

Table 3 Biodistribution of $^{105}\text{Rh}-\text{BLMA}_2$

	1 hour	2 hours
Blood	0.461 \pm 0.113	0.159 \pm 0.029
Muscle	0.086 \pm 0.015	0.072 \pm 0.022
Liver	0.187 \pm 0.047	0.128 \pm 0.043
Spleen	0.106 \pm 0.035	0.042 \pm 0.025
Kidney	1.96 \pm 0.68	1.14 \pm 0.35
Lung	0.274 \pm 0.079	0.101 \pm 0.038
Ehrlich tumor	0.279 \pm 0.069	0.105 \pm 0.005

Tissues are normalized to a body weight (BW) of 100 g by multiplying by BW/100.

Uptake rates in various tissues are expressed as % of administered dose per gram tissue weight.

Values represent the mean \pm S.D. of five animals.

エールリッヒ癌への取込率は投与 1 時間後で 0.279 ID%/g, 2 時間後で 0.105 ID%/g であった。 $^{105}\text{Rh-BLMA}_2$ の筋肉への取り込みはすくなくかったが, 血液, 腎臓等への取り込みは多かった。

Table 4 Tumor-Organ -Ratio of $^{105}\text{Rh-BLMA}_2$

	1 hour	2 hours
Tumor / Blood	0.61 ± 0.11	0.68 ± 0.11
Tumor / Muscle	3.22 ± 0.54	1.56 ± 0.44
Tumor / Liver	1.50 ± 0.16	0.88 ± 0.25
Tumor / Spleen	2.70 ± 0.38	3.24 ± 1.01
Tumor / Kidney	0.17 ± 0.08	0.10 ± 0.03
Tumor / Lung	1.05 ± 0.28	1.26 ± 0.67

Values represent the mean ± S.D. of five animals.

5. 小括

上記のように $^{105}\text{Rh-BLMA}_2$ の合成には成功したが, 現時点では $^{105}\text{Rh-BLMA}_2$ は悪性腫瘍の治療薬となる可能性は少ないと思われた。

Ⅲ. ^{105}Rh -EDTMP の製造と生体内分布

1. はじめに

甲状腺癌、乳癌および前立腺癌では進行すれば 80%に骨転移を生じる。骨転移はしばしば激的な痛みが伴う。近年、がん告知率や医療における患者の生活の質 (QOL) の重要性が高まるにしたがい、効果的な疼痛緩和への必要性が増している。従来から、ホルモン療法、化学療法、放射線治療、麻酔および鎮痛剤投与などの治療方法があるが、痛みのコントロールに苦慮する症例も多くみられる。このような場合に、放射性医薬品による疼痛の緩和療法が有効であると考えられている。現在、 ^{89}Sr -chloride³⁾, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA⁴⁾, ^{186}Re -HEDP⁵⁾, ^{131}I - α -amino-(4-hydroxybenzylidene)-diphosphonate⁶⁾, ^{153}Sm -EDTMP⁷⁾, ^{177}Lu -EDTMP⁸⁾ などの化合物が転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用または研究されている。

しかしながら、これらの放射性化合物は核種の物理学的性質および化合物の生物学的性質の点で問題が多い。そこで、我々は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の目的で ^{105}Rh -EDTMP を製造し、この化合物の骨集積性など詳細に検討することとした。

2. ^{105}Rh -EDTMP の合成実験

(株)同仁化学研究所製 EDTMP (ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid) (10 mg/ml) の 0.1 M NaOH 溶液 0.6 ml に上述の ^{105}Rh -chloride 0.1 M 塩酸溶液 (0.45 ml, 20 MBq) を加え、pH 8.4~8.6 に調整後、沸騰水浴中で 30 分間加熱して ^{105}Rh -EDTMP を合成した。 ^{105}Rh -EDTMP の放射化学的純度はアセトン：メタノール：水 (2 : 2 : 1) を展開溶媒とするミニペーパークロマトグラフィーで決定した。

3. ^{105}Rh -EDTMP のマウス生体内分布実験

^{105}Rh -EDTMP 溶液 (1 ml 中に ^{105}Rh の 0.1~0.8 MBq と 0.3 mg の EDTMP

を含む) の 0.2 ml を ddY マウス (体重 31.2 g \pm 2.2 g) の尾静脈に注射し、注射後 1 時間、3 時間、24 時間、48 時間、96 時間後に各々 5 匹ずつ屠殺して、主要臓器組織を摘出し、重量と放射能を測定した。

^{105}Rh -EDTMP 投与 1 時間後までと 3 時間後までの全尿を採取し、排出放射能を測定した。

比較のためのに、骨描画剤として使用されている $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP についても同様に実験した。このとき、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の放射能は 4MBq/ml, MDP は 167 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のものを 1 匹あたり 0.2 ml 尾静脈より注射した。

4. 実験結果

1) ^{105}Rh -EDTMP の合成

図 3 に ^{105}Rh -EDTMP のアクチグラムとオートラジオグラムを示した。図に示すように ^{105}Rh -EDTMP は原点にとどまり、 ^{105}Rh -chloride は Rf 値 0.42~0.48 であった。 ^{105}Rh と EDTMP との反応は常に 99%以上の効率で生成した。 ^{105}Rh -EDTMP は生成後 5 日間室温に放置しても遊離の ^{105}Rh は認められず、非常に安定であった。

2) ^{105}Rh -EDTMP のマウス生体内分布

臓器組織取り込みの表現については投与量を 100%とした場合の各臓器組織 1 g 当たりへの取込率 (% ID/g) を求めた。ついで、この値から大腿骨/各臓器一取込比を求めた。

結果は表 5 に示した。この表はマウスの体重のバラツキを補正し、計算により体重を 100g に標準化して表した。 ^{105}Rh -EDTMP は大部分が骨に取り込まれ、投与 1 時間後で大腿骨に 4.95%ID/g, 頭頂骨に 3.13%ID/g であり、時間の経過とともに徐々に減少した。腎臓への取り込みは投与 1 時間および 3 時間後で、各々 0.348%ID/g, 0.337%ID/g であり、経時的に減少した。他の臓器組織への取り込みは骨取り込みと比較すれば無視できるものであった。 ^{105}Rh -EDTMP の投与 1 時間までおよび 3 時間までの

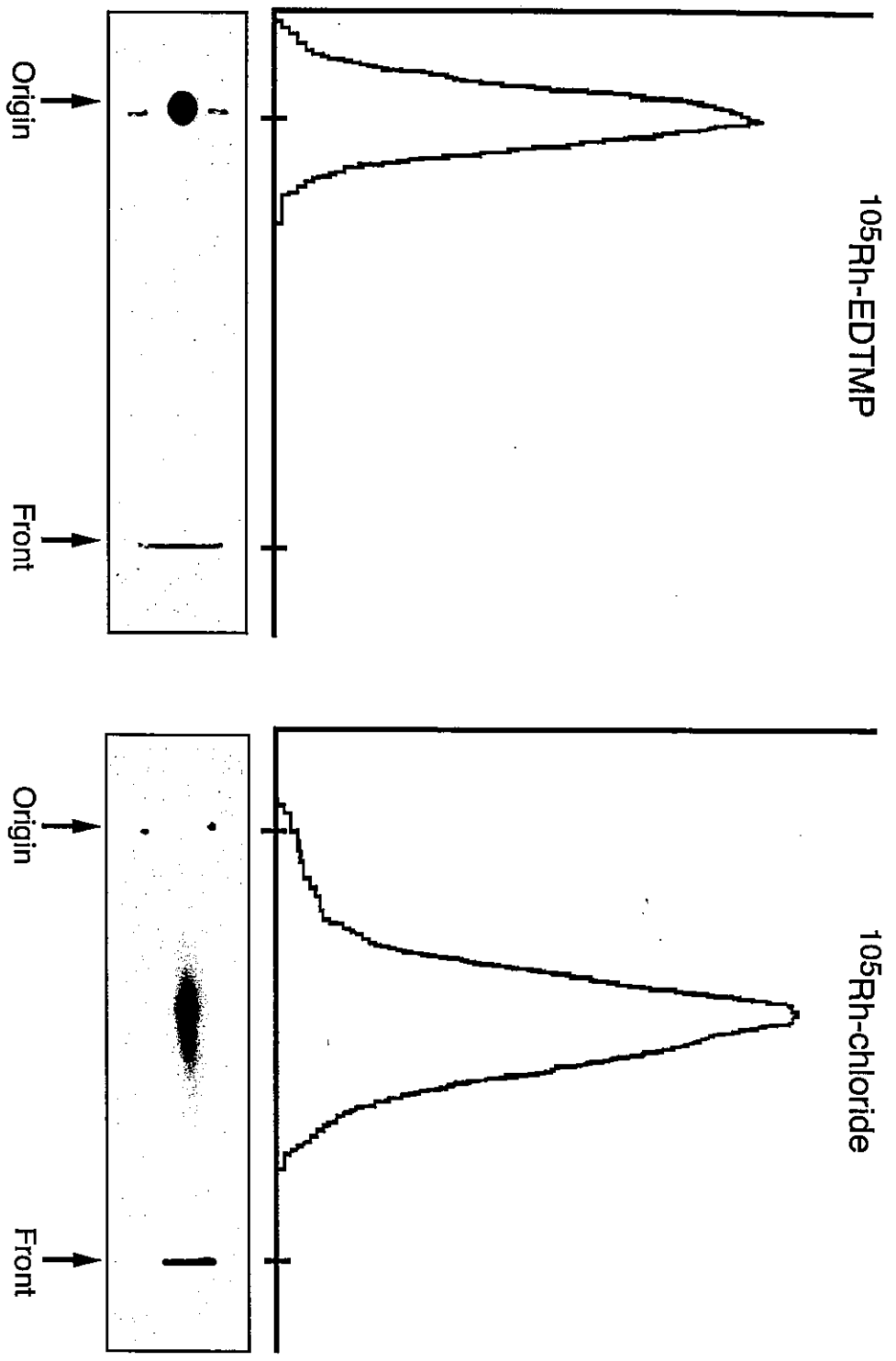


Fig. 3 Actigram and autoradiogram for miniature paper chromatography with $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ and $^{105}\text{Rh-chloride}$
Solvent system; acetone / methanol / water (2 : 2 : 1)

Table 5 Biodistribution of $^{105}\text{Rh-EDTMP}$

	1 hour	3 hours	24 hours	48 hours	96 hours
Blood	0.034 ± 0.006	0.009 ± 0.001	0.001 ± 0.0001	0.0008 ± 0.0002	0.0005 ± 0.0001
Muscle	0.011 ± 0.003	0.007 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.0005	0.003 ± 0.0006
Liver	0.023 ± 0.003	0.020 ± 0.003	0.015 ± 0.001	0.011 ± 0.001	0.011 ± 0.002
Spleen	0.011 ± 0.003	0.008 ± 0.003	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.008 ± 0.002
Kidney	0.348 ± 0.089	0.337 ± 0.156	0.132 ± 0.025	0.093 ± 0.010	0.053 ± 0.012
Lung	0.040 ± 0.006	0.021 ± 0.005	0.008 ± 0.003	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.002
Stomach	0.020 ± 0.004	0.013 ± 0.004	0.005 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001
Pancreas	0.009 ± 0.002	0.006 ± 0.003	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001
Heart	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001
Small intestine	0.019 ± 0.008	0.008 ± 0.001	0.006 ± 0.003	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001
Brain	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.0003 ± 0.0001	0.0005 ± 0.0002	0.0004 ± 0.0002
Testis	0.013 ± 0.004	0.010 ± 0.001	0.007 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001
Parietal bone	3.13 ± 0.35	3.10 ± 0.24	2.82 ± 0.66	2.28 ± 0.20	2.03 ± 0.57
Femur	4.59 ± 0.24	4.20 ± 0.24	3.75 ± 0.64	3.75 ± 0.32	3.23 ± 0.58

Uptake rates in various tissues are expressed as % of administered dose per gram tissue weight.

Tissues are normalized to a body weight (BW) of 100 g by multiplying by BW/100.

Values represent the mean ± S.D. of five animals.

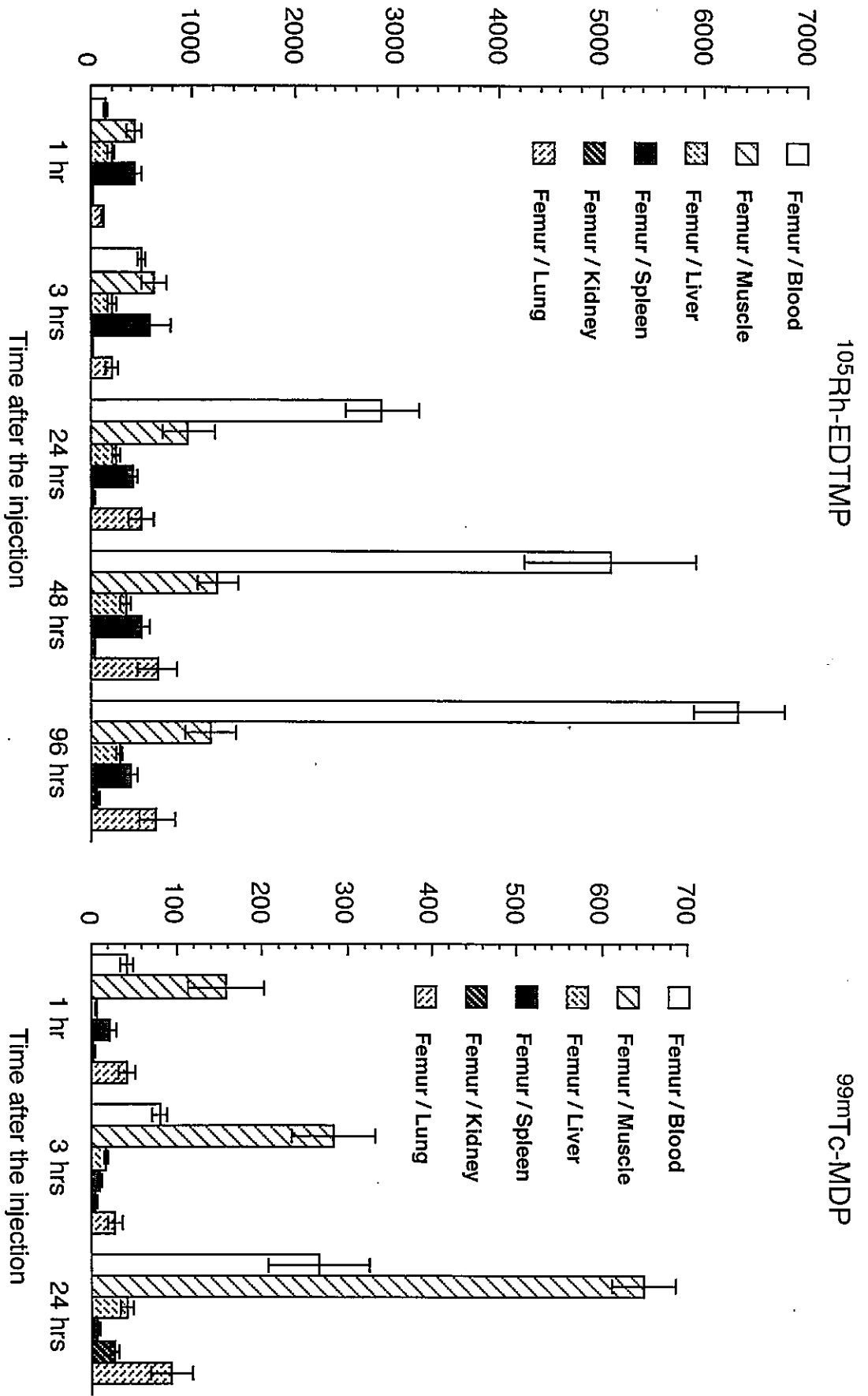


Fig. 4 Femur-to-organ uptake ratios of $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ and $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$

尿中への排泄量は各々投与量の $57.5 \pm 10.3\%$ および $61.0 \pm 5.9\%$ であった。 $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ の大腿骨/各臓器一取込比は図 4 に示すように極端に高かった。この値は時間により異なるが、大腿骨/血液一取込比は 138~6327, 同/筋肉一取込比は 429~1311, 同/肝臓一取込比は 206~351, 同/脾臓一取込比は 429~571, 同/腎臓一取込比は 14~64, 同/肺一取込比は 118~651 であった。

3) $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ のマウス生体内分布

$^{105}\text{Rh-EDTMP}$ の骨取込率と比較するため、臨床的に骨描画剤として使用されている $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ のマウス生体内分布結果を表 6 に示した。 $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ の骨取り込みは $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ の骨取り込みに類似していた。その上、 $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ は血液中からの消失が $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ よりも速やかであった。図 4 に示すように、 $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ の骨/各臓器一取込比は $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ のそれよりもはるかに大きかった。

5. 小括

$^{105}\text{Rh-EDTMP}$ は $^{105}\text{Rh-chloride}$ と EDTMP から容易に合成することができ、合成された $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ は放射化学的に非常に安定であった。 $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ は骨に大量に集積した。この骨集積量は骨描画剤として臨床的に使用されている $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ とほぼ同じ値であった。 $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ の血液および軟組織への集積は $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ のそれに比較して非常に少なかった。このように $^{105}\text{Rh-EDTMP}$ は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用できる可能性が大きいことがわかった。

Table 6 Biodistribution of ^{99m}Tc-MDP

	1 hour	3 hours	24 hours
Blood	0.117 ± 0.016	0.078 ± 0.017	0.021 ± 0.003
Muscle	0.032 ± 0.006	0.022 ± 0.005	0.008 ± 0.001
Liver	0.716 ± 0.177	0.373 ± 0.117	0.131 ± 0.015
Spleen	0.245 ± 0.113	0.698 ± 0.225	0.702 ± 0.228
Kidney	2.87 ± 1.56	1.36 ± 0.76	0.201 ± 0.035
Lung	0.122 ± 0.025	0.245 ± 0.096	0.062 ± 0.019
Stomach	0.059 ± 0.008	0.056 ± 0.015	0.103 ± 0.021
Pancreas	0.049 ± 0.014	0.035 ± 0.015	0.027 ± 0.013
Heart	0.073 ± 0.010	0.063 ± 0.011	0.021 ± 0.008
Small intestine	0.051 ± 0.017	0.064 ± 0.035	0.019 ± 0.004
Brain	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.0013 ± 0.0002
Parietal bone	3.89 ± 0.29	4.68 ± 1.08	3.30 ± 0.33
Femur	4.91 ± 0.32	6.24 ± 1.24	5.37 ± 0.48

Uptake rates in various tissues are expressed as % of administered dose per gram tissue weight.

Tissues are normalized to a body weight (BW) of 100 g by multiplying by BW/100.

Values represent the mean ± S.D. of five animals.

IV. 総括

核医学治療に適する物理学および化学的性質を有する ^{105}Rh の製造を試みたところ、放射薬品化学的および臨床的研究に十分な量および純度の ^{105}Rh を製造することができた。

制癌剤であるブレオマイシンの ^{105}Rh による標識とこの ^{105}Rh -ブレオマイシンの悪性腫瘍集積性をテストしたところ、 ^{105}Rh -ブレオマイシンは製造することができたが、この化合物は悪性腫瘍へ集積性を示さなかった。

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤とする目的で、 ^{105}Rh -EDTMP の合成を試みたところ、容易にこの化合物が合成でき、放射化学的にも非常に安定であった。この化合物は大量に骨に集積し、血液および軟組織への集積は非常に少なかった。これらのことより、 ^{105}Rh -EDTMP は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用できる可能性が大きいことがわかった。

文 献

1. Grazman B, Troutner E: ^{105}Rh as a potential radiotherapeutic agent. *Appl Radiat Isot* 1988; **39**: 257-260.
2. Kono A, Kojima M, Maeda T: The tumor specific localizing agents for radioisotope image – The preparation of labeled bleomycins and their distributions in the tumor bearing mice-. *Radioisotopes* 1972; **21**:118-120.
3. 木村良子, 濱本研, 古館正從, 他: 転移性骨腫瘍に伴う骨性疼痛に対する放射性ストロンチウム(^{89}Sr)製剤 SMS.2P の有用性 —他施設における第Ⅲ相臨床試験—. *核医学* 1996; **33**: 1347-1358.
4. Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al: Biodistribution of Sn-117m(4+)DTPA for Palliative Therapy of Painful Osseous Metastases. *Radiology* 1993; **186**: 279-283.
5. Mathieu L, Chevalier G, Galy G, et al: ^{153}Sm -EDTMP and ^{186}Re -HEDP as Bone Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 1987; **14**: 223-232.
6. Eisenhut M: Iodine-131-Labeled Diphonates for the Palliative Treatment of Bone Metastases: I. Organ Distribution and Kinetics of I-131 Bdp3 in Rats. *J Nucl Med* 1984; **25**: 1356-1361.
7. Goeckeler WF, Edwards B, Volkert WA, et al: Skeletal Localization of Samarium-153 Chelates: Potential Therapeutic Bone Agents. *J Nucl Med* 1987; **28**: 495-504.
8. Ando A, Ando I, Tonami N, et al: ^{177}Lu -EDTMP: A potential therapeutic bone agent. *Nucl Med Commun* 1998; **19**: 587-591.

転移性骨腫瘍に起因する疼痛の
緩和剤としての $^{105}\text{Rh-EDTMP}$
に関連する研究

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究 —放射性ストロンチウムの骨集積について—

要旨： 転移性骨腫瘍はしばしば激しい疼痛を伴い、鎮痛剤などで痛みをコントロールすることができない症例もある。その場合に、疼痛緩和剤として放射性医薬品が有望視されている。この研究では、代表的骨集積物質である放射性ストロンチウム (^{85}Sr -chloride) の骨取込率、主要臓器組織取込率および尿中排出率を正確に把握するために行った。 ^{85}Sr -chloride 溶液をラットに静注して一定時間後に主要臓器組織を摘出し、各臓器組織の重量と ^{85}Sr の放射能を測定した。静注 1 時間以後では投与した ^{85}Sr の 68~80% が骨に取り込まれ、血液および軟部組織への取込みは非常に少なかった。また、静注 3 時間後までに投与量の約 5% が尿中へ排出された。 Sr -chloride は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として非常に優れた生物学的性質を持っていることが確認された。

I. はじめに

甲状腺癌、乳癌および前立腺癌では進行すれば約 80% に骨転移を生じる¹⁾。骨転移はしばしば激しい痛みが伴う。近年、がん告知率や医療における患者の生活の質 (QOL) の重要性が高まるに従い、効果的な疼痛緩和への必要性が増している。従来から、ホルモン療法、化学療法、放射線治療、麻薬および鎮痛剤投与などの治療方法があるが、痛みのコントロールに苦慮する症例も多くみられる。このような場合に、放射性医薬品による疼痛の緩和療法が有効であると考えられている。現在、 ^{89}Sr -chloride^{2,3)}、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA⁴⁾、 ^{186}Re -HEDP⁵⁾、 ^{131}I - α -amino-(4-hydroxybenzylidene)-diphosphonate⁶⁾、 ^{153}Sm -EDTMP^{5,7)}、 ^{177}Lu -EDTMP⁸⁾などの化合物が転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用または研究されている。特にこの研究においては、欧米ではすでに臨床で使用され、わが国でも放射性医薬品として認可されるであろう ^{89}Sr -chloride (β 線の $E_{\text{max}}=1.46\text{MeV}$ 、物理学的半減期 $T_{1/2}=50.5\text{days}$) に注目した。ストロンチウムは代表的骨集積物質で、静注すると Ca とほぼ同様に骨皮質ミネラルに集積し、腎尿路系から排泄される。 ^{89}Sr は純 β 線放出核種であり、有効飛程は 2.4 mm であるので、その範囲内の転移性骨腫瘍が照射され、除痛効果を発揮する。

この研究では、今後の疼痛緩和剤研究の基本データとなる ^{89}Sr の骨取込率、主要臓器組織取込率および尿中排出率を正確に把握するために、トレーサー実験の行いやすい ^{85}Sr (γ 線: 514keV (100%)、物理学的半減期 $T_{1/2}=64\text{days}$) を使用して実験した。

II. 実験材料

^{85}Sr -chloride 注射液： NEN life Science Products 社製(米国)の ^{85}Sr -chloride 0.5M HCl 溶液 (74MBq/0.24ml, 464MBq/mg·Sr)に 0.5M HCl を加え 1ml にしたのちに適当な放射能を分取し、これに生理食塩水を加え、 NaHCO_3 で pH=5.7 に調整したものを注射液とした。この注射液をラット 1 匹あたり 544.8~832.5 kBq (Sr: 1.17~1.79 μg) 投与した。

使用動物： 5 週齢の Wistar 系正常雄ラット (体重: 163.7 \pm 23.7g) を使用した。

使用機器：オートウェルガンマカウンター ARC-380 (アロカ社製)で放射能を測定した。

III. 実験方法

ラットにチオペンタールナトリウム(ラボナール)の腹腔内注射で麻酔した後、上記の ^{85}Sr -chloride 注射液 0.4ml を尾静脈に注射した。投与 15, 30 分, 1, 2, 3 時間, 1, 2, 4, 6, 10 日後に各 5 匹ずつ屠殺して、血液、筋肉、肝臓、脾臓、腎臓、肺臓、胃、心臓、膵臓、頭頂骨、大腿骨、小腸、大腸を摘出し、その重量と放射能を測定した。また、投与 15, 30 分, 1, 2, 3 時間後の屠殺時にそれまでに累積した尿も採取し、放射能を測定した。ついで、投与量を 100% とした場合の各臓器組織 1g 当たりへの取込率 (%ID/g) と、大腿骨/各臓器—取込比を求め、尿中排出率も求めた。また、投与量に対する全骨および全血液への取込率を計算により求めた。

IV. 結果

臓器組織への取込率：体重の異なるラットを同一基準で比較するために各ラットを体重 100g に標準化し、表 1 に示した。臓器組織への取込率は、大腿骨に最も多く ^{85}Sr が集積し、投与 1 時間後で 14.0 ± 1.21 (%ID/g) であった。次いで、頭頂骨に多く取り込まれ、10 日後で 14.1 ± 0.84 (%ID/g) と高い値を示した。腎臓は 15 分後で 1.03 ± 0.071 (%ID/g) で、その後急速に減少していった。他の臓器組織は、胃腸管がやや高めの値であったが、それでも 15 分後で胃、小腸、大腸がそれぞれ 0.59, 0.46, 0.53 (%ID/g) と取込率は小さかった。

表 1. ^{85}Sr -chloride の臓器組織取込率 (%ID/g)

	15 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間
血液	1.12 ± 0.049	0.64 ± 0.020	0.43 ± 0.037	0.17 ± 0.018	0.12 ± 0.004
筋肉	0.32 ± 0.038	0.20 ± 0.012	0.16 ± 0.024	0.09 ± 0.008	0.07 ± 0.003
肝臓	0.30 ± 0.017	0.18 ± 0.011	0.12 ± 0.014	0.06 ± 0.005	0.04 ± 0.003
脾臓	0.35 ± 0.023	0.22 ± 0.018	0.15 ± 0.010	0.06 ± 0.005	0.05 ± 0.003
腎臓	1.03 ± 0.071	0.62 ± 0.010	0.44 ± 0.048	0.18 ± 0.009	0.12 ± 0.003
肺臓	0.93 ± 0.078	0.57 ± 0.039	0.40 ± 0.047	0.18 ± 0.010	0.13 ± 0.004
胃	0.59 ± 0.045	0.37 ± 0.019	0.28 ± 0.028	0.14 ± 0.018	0.11 ± 0.003
心臓	0.45 ± 0.047	0.26 ± 0.009	0.17 ± 0.020	0.07 ± 0.006	0.05 ± 0.003
膵臓	0.37 ± 0.013	0.27 ± 0.026	0.23 ± 0.03	0.13 ± 0.008	0.12 ± 0.008
頭頂骨	4.87 ± 0.60	6.42 ± 0.94	9.35 ± 1.37	8.26 ± 0.78	9.01 ± 0.34
大腿骨	8.36 ± 0.37	9.01 ± 0.14	14.0 ± 1.21	12.0 ± 0.81	11.7 ± 0.28
小腸	0.46 ± 0.084	0.37 ± 0.099	0.24 ± 0.052	0.15 ± 0.061	0.09 ± 0.011
大腸	0.53 ± 0.034	0.36 ± 0.052	0.31 ± 0.046	0.17 ± 0.015	0.13 ± 0.014

	1 日	2 日	4 日	6 日	10 日
血液	0.017 ± 0.0009	0.011 ± 0.0006	0.006 ± 0.0002	0.005 ± 0.0002	0.004 ± 0.0002
筋肉	0.008 ± 0.0009	0.005 ± 0.0008	0.003 ± 0.0002	0.002 ± 0.0002	0.002 ± 0.0002
肝臓	0.006 ± 0.0006	0.005 ± 0.0006	0.004 ± 0.0005	0.003 ± 0.0002	0.002 ± 0.0002
脾臓	0.008 ± 0.0003	0.010 ± 0.001	0.008 ± 0.0010	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.0010
腎臓	0.016 ± 0.0010	0.011 ± 0.001	0.007 ± 0.0009	0.005 ± 0.0004	0.004 ± 0.0008
肺臓	0.033 ± 0.003	0.012 ± 0.004	0.008 ± 0.002	0.011 ± 0.006	0.006 ± 0.003
胃	0.021 ± 0.004	0.015 ± 0.005	0.008 ± 0.001	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.001
心臓	0.008 ± 0.0004	0.005 ± 0.0004	0.003 ± 0.0003	0.002 ± 0.0003	0.002 ± 0.0003
膵臓	0.014 ± 0.002	0.009 ± 0.0004	0.005 ± 0.0008	0.004 ± 0.0004	0.003 ± 0.0007
頭頂骨	10.6 ± 0.65	11.6 ± 1.48	11.1 ± 0.87	11.8 ± 0.92	14.1 ± 0.84
大腿骨	13.8 ± 0.55	12.2 ± 0.46	11.5 ± 0.12	10.8 ± 0.46	10.8 ± 0.45
小腸	0.014 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.004 ± 0.0006	0.003 ± 0.0004	0.002 ± 0.001
大腸	0.020 ± 0.001	0.011 ± 0.001	0.006 ± 0.0009	0.004 ± 0.0005	0.004 ± 0.0003

大腿骨/各臓器一取込比：図1に示すように、各臓器とも経時的に高くなった。特に、大腿骨/筋肉、大腿骨/肝臓一取込比では、10日後でそれぞれ5288、4580であった。

全骨および全血液への取込率と尿中排出率：全骨への取込率は注射量に対する全大腿骨の取り込みの25倍⁷⁾とし、全血液への取込率は全血液量をラットの体重の6.5%⁸⁾として算出した。図2に示すように、投与量に対する全骨への取込率は、1日後で81.8%と最大となり、その後ゆっくりと排出されていき、10日後でも59.4%骨に留まっていた。全血液では、15分後で7.07%、それ以後急速に減少し、1日後に0.11%となった。尿中排出率は表2に示すように、わずかに2.4~5.1%であった。

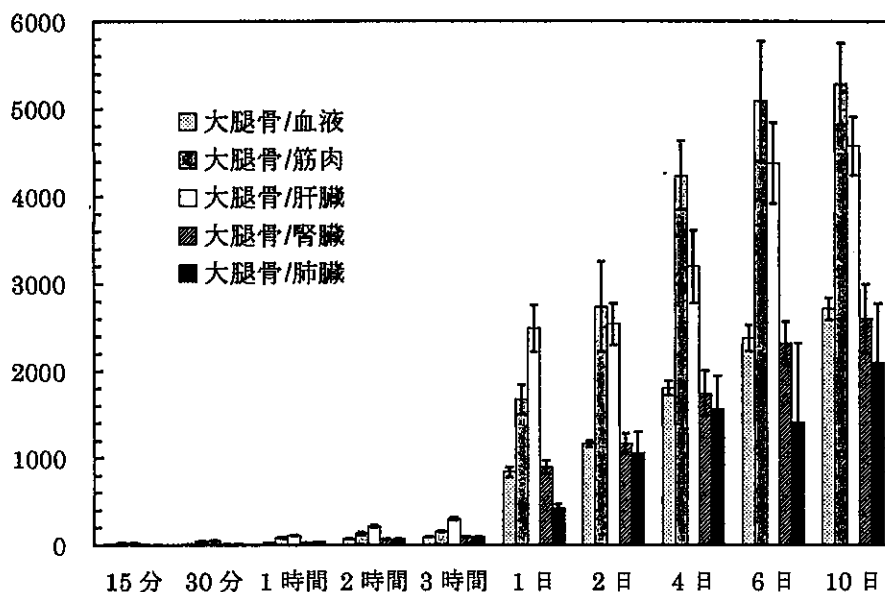


図1. ⁸⁵Sr-chloride の大腿骨/臓器組織一取込比

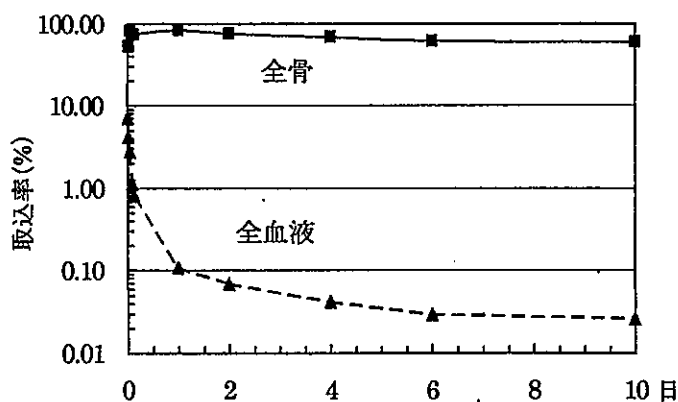


図2. ⁸⁵Sr-chloride の全骨および全血液への取込率(%)

表2. 尿中排出率

15分	2.5±1.2%
30分	3.6±2.2%
1時間	5.1±1.6%
2時間	4.3±0.9%
3時間	2.4±0.5%

V. 考察

Srの集積部位は、⁸⁵Sr-chlorideを用いた検討で^{99m}Tc-MDPと一致した集積が認められている²⁾。⁸⁹Sr-chloride投与の患者選択基準の一つとして、投与前の骨シンチグラムにて骨転移部位への強い集積が認められることが示されている。骨転移部位での生物学的半減期は、健常骨での約14日に比べ50日以上と長い。前立腺癌および乳癌では、⁸⁹Sr-chlorideによる治療の有効率はそれぞれ79%および83%と高く、約20~30%は他の鎮痛剤の投与が不要となることが報告されている²⁾。今回の実験にお

いても、 ^{85}Sr -chloride は尿中への排出は投与3時間までで約5%以下であったが、全骨には59~82%と多く集積し、非常に優れた生物学的動態を持つことを示した。

しかし一方で、 ^{89}Sr は β 線エネルギー1.46MeV、物理学的半減期50.5日という核特性より、骨髄被曝や、患者から排出される尿などの汚染物の管理・廃棄の問題が生じうる。

臨床に有用な転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤は、 Sr^{2+} に類似した生物学的動態を持ち、かつ優れた物理学的特性を持つ核種(またはその化合物)を探索することで得られると考えられる。

VI. まとめ

- 1) 静注1時間以後では投与した ^{85}Sr の68~80%が全骨に取り込まれ、全骨に取り込まれた ^{85}Sr はゆっくりと全骨から排出された。
- 2) ^{85}Sr の骨以外の臓器組織への取り込みは非常に少なく、大腿骨と他の臓器組織との単位重量あたりの取込比は臓器により異なるが、静注1時間後で32~113倍、1日後で423~2491倍、10日後で2099~5288倍であった。
- 3) 尿中排出率は静注3時間後までで投与量の5%以下であった。

以上より、転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤としては、生物学的性質が Sr^{2+} に類似して、かつ、核特性に優れた放射性核種(またはその化合物)を探索すべきことが確認された。

文 献

- 1) 横山邦彦, 絹谷清剛, 利波紀久, 他: VII.新しいRI内用療法—放射免疫法, 放射線滑膜切除術, 骨転移の除痛療法—. *Radioisotopes* 1995; 44: 123-134.
- 2) 木村良子, 濱本研, 古館正従, 他: 転移性骨腫瘍に伴う骨性疼痛に対する放射性ストロンチウム(^{89}Sr)製剤 SMS.2P の有用性—他施設における第III相臨床試験—. *核医学* 1996; 33: 1347-1358.
- 3) Kinuya S, Yokoyama K, Kinuya K, et al: Strontium-89 for the Treatment of Painful Bone Metastases of Prostatic Cancer. *Memoirs Al Med Prof. Kanazawa* 1995; 19: 43-49.
- 4) Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al: Biodistribution of $^{117m}(4+)\text{DTPA}$ for Palliative Therapy of Painful Osseous Metastases. *Radiology* 1993; 186: 279-283.
- 5) Mathieu L, Chevalier G, Galy G, et al: ^{153}Sm -EDTMP and ^{186}Re -HEDP as Bone Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 1987; 14: 223-232.
- 6) Eisenhut M: Iodine-131-Labeled Diphonates for the Palliative Treatment of Bone Metastases: I. Organ Distribution and Kinetics of I-131 Bdp3 in Rats. *J Nucl Med* 1984; 25: 1356-1361.
- 7) Goeckeler WF, Edwards B, Volkert WA, et al: Skeletal Localization of Samarium-153 Chelates: Potential Therapeutic Bone Agents. *J Nucl Med* 1987; 28: 495-504.
- 8) Ando A, Ando I, Tonami N, et al: ^{177}Lu -EDTMP: A potential therapeutic bone agent. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 587-591.

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究 —放射性スズ化合物の合成—

要旨 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤開発の目的で、 ^{117m}Sn -EDTMP の製造を試みた。そのための基礎研究として ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA を合成することとし、 ^{113}Sn と EDTMP または DTPA のモル比、反応液の pH および反応時間など合成のための最適条件を求めた。また、 ^{116}Sn (n, γ) ^{117m}Sn の反応で ^{117m}Sn を製造し、 ^{117m}Sn -EDTMP を合成した。これらの結果をもとに ^{113}Sn -EDTMP の合成は、Sn と EDTMP のモル比を 1:50、pH 6 とし、沸騰水浴中で 20 分間加熱して行った。 ^{113}Sn -DTPA の合成は、Sn と DTPA のモル比を 1:50、pH 4 とし、沸騰水浴中で 20 分間加熱して行った。 ^{117m}Sn -EDTMP は、比放射能が 11.4 kBq/mg Sn-EDTMP のものが製造できた。

^{113}Sn -EDTMP は高収率で、かつ ^{113}Sn -DTPA に比べ、簡単に合成でき、放射化学的に安定であった。高比放射能の ^{117m}Sn -EDTMP を合成するには、原子炉において長時間照射し、高比放射能の ^{117m}Sn を製造する必要があった。

I. はじめに

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として放射性医薬品が重要になってきた。疼痛緩和用放射性医薬品として数種類の放射性化合物が臨床使用または研究されている¹⁾。この中で ^{117m}Sn -DTPA は低エネルギー内部転換電子 (130 keV, 150 keV) の組織中での飛程 (0.3 mm) が短いために骨髄毒性が小さく、この点でこの化合物が注目されている^{2, 3, 4)}。 ^{117m}Sn イオンは骨集積性があるが、キレート剤の DTPA には骨集積性はない。私たちは、強い骨集積性をもつキレート剤である EDTMP と ^{117m}Sn イオンの化合物 ^{117m}Sn -EDTMP は ^{117m}Sn -DTPA よりも強い骨集積性をもつと考えると ^{117m}Sn -EDTMP の合成を試みた。そのための基礎研究を入手しやすい ^{113}Sn を使用して行った。まず、 ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の合成の最適条件を求め、ついで原子炉で製造した ^{117m}Sn を使用して ^{117m}Sn -EDTMP を合成した。

II. 実験材料および使用機器

- ^{113}Sn -chloride (4 M 塩酸溶液 740 MBq/ml, 635 MBq/mg Sn); NEN Life Science Products 社製
- ^{116}Sn (95.7 % 濃縮); 米国国立オークリッジ研究所製
- EDTMP (ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid); (株) 同仁化学研究所製
- DTPA (diethylenetriamine-N, N, N', N'', N''' -pentaacetic acid); (株) 同仁化学研究所製
- ミニペーパークロマトグラフィ装置⁵⁾
- 薄層クロマトスキャナ; アロカ社 JDC-701 型
- バイオイメージングアナライザー BAS 2000; 富士写真フィルム株式会社
- マルチチャンネル Ge 半導体検出器; EG&G ORTEC 社 GEM-10220
- NaOH, HCl, NaCl 等; 試薬特級, 和光純薬工業社製

III. 実験方法

1. ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の合成

EDTMP (1 mg/ml~10 mg/ml) の 0.1 M NaOH 溶液, または DTPA (1 mg/ml~10 mg/ml) の 0.1 M NaOH 溶液に ^{113}Sn -chloride と蒸留水を加えて全量を 0.2 ml にした。ついで pH を調整し, 室温での攪拌または沸騰水浴中での加熱を行うことにより, 化合物を合成した。つぎに, これらの反応液をミニペーパークロマトグラフ用濾紙にスポットし, 展開した。乾燥後, アクチグラムおよびオートラジオグラムを作成し, 生成率 (使用した放射性スズに対する合成された目的の放射性スズ化合物の割合) を確認した。

この際, ^{113}Sn -chloride とキレート剤のモル比, 反応液の pH, 反応液の室温での攪拌時間または沸騰水浴中での加熱時間を検討した。 ^{113}Sn -EDTMP または ^{113}Sn -DTPA と未反応の ^{113}Sn -chloride の分離に使用できる展開溶媒を探索した結果, 生理食塩水が最も適していたので, これを展開溶媒とするミニペーパークロマトグラフィで生成率を求めた。

2. ^{117m}Sn -EDTMP の合成

1) ^{117m}Sn の製造

日本原子力研究所の JRR-3M で ^{116}Sn (n, γ) ^{117m}Sn の核反応により ^{117m}Sn を製造した。この際, ターゲットは, 95.7%濃縮の ^{116}Sn 83.2 mg を使用し, 熱中性子束密度は, 1×10^{14} (n/cm² sec), 照射時間は, 60 時間であった。

2) ^{117m}Sn -EDTMP の合成

照射した金属スズ 83.2 mg を濃塩酸に溶かした後, 塩酸を蒸発乾固して, ^{117m}Sn -chloride とした。これに, 1.2 ml の蒸留水を加えて溶かした後, EDTMP (250 mg/ml) 溶液 6.2 ml を加えた。1M NaOH で pH 6 に調整して, 沸騰水浴中で 30 分間加熱して, ^{117m}Sn -EDTMP を合成した。 ^{113}Sn の場合と同様に, 生成率を調べた。

IV. 結果

1. ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の合成

反応液の pH と ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の生成率の関係を 3 回の実験の平均値で表 1 に示した。 ^{113}Sn -EDTMP では, pH 4~pH 8 で 99% 以上の生成率であった。一方, ^{113}Sn -DTPA では, pH 4 で 99.9% の生成率であったが, その他の pH では生成率は非常に低かった。

^{113}Sn : EDTMP または DTPA のモル比と ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の生成率の関係を 3 回の実験の平均値で表 2 に示した。 ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA 共に, ^{113}Sn : EDTMP または DTPA のモル比が 1 : 25~1 : 200 の間で 99% 以上の生成率であった。

反応液の室温での攪拌時間または沸騰水浴中での加熱時間と ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の生成率の関係を 3 回の実験の平均値で表 3 に示した。 ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA 共に, 室温での攪拌時間または沸騰水浴中での加熱時間が 10 分から 30 分間では, 99% 以上の高い生成率であった。

^{113}Sn -DTPA の合成は, ^{113}Sn と DTPA のモル比を 1 : 50, pH を 4 とし, 沸騰水浴中での加熱 20 分間を最適条件とした。

この合成の最適条件により, 動物実験用の ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA を合成した。

1) 動物実験用 ^{113}Sn -EDTMP の合成

EDTMP (10 mg/ml) の 0.1 M NaOH 溶液 1.1 ml に ^{113}Sn -chloride の 0.4 M HCl 溶液 0.5 ml

を加えた。pHを6に調整し、沸騰水浴中で20分間加熱して、 ^{113}Sn -EDTMPを合成した。

2) 動物実験用 ^{113}Sn -DTPAの合成

DTPA (10 mg/ml) の0.1 M NaOH溶液 0.6 ml に ^{113}Sn -chloride の0.4 M HCl溶液 0.3 mlを加えた。pHを4に調整し、沸騰水浴中で20分間加熱して、 ^{113}Sn -DTPAを合成した。

ここで得られた ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA および ^{113}Sn -chloride のアクチグラムおよびオートラジオグラムを図1に示した。図1からわかるように、 ^{113}Sn -chloride は、原点にとどまっていた。一方、 ^{113}Sn -EDTMP は、Rf値が0.95、 ^{113}Sn -DTPA は、Rf値が0.99であり、両者とも生成率は、ほぼ100%であった。

表1 反応液のpHと ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPAの生成率の関係

pH		4	5	6	7	8
生成率 (%)	^{113}Sn -EDTMP	99.6	99.6	99.6	99.4	99.0
	^{113}Sn -DTPA	99.9	2.3	1.7	1.6	—

^{113}Sn : EDTMP または DTPA = 1:50, 沸騰水浴中での加熱 20分

表2 ^{113}Sn : EDTMP または DTPA のモル比と ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の生成率の関係

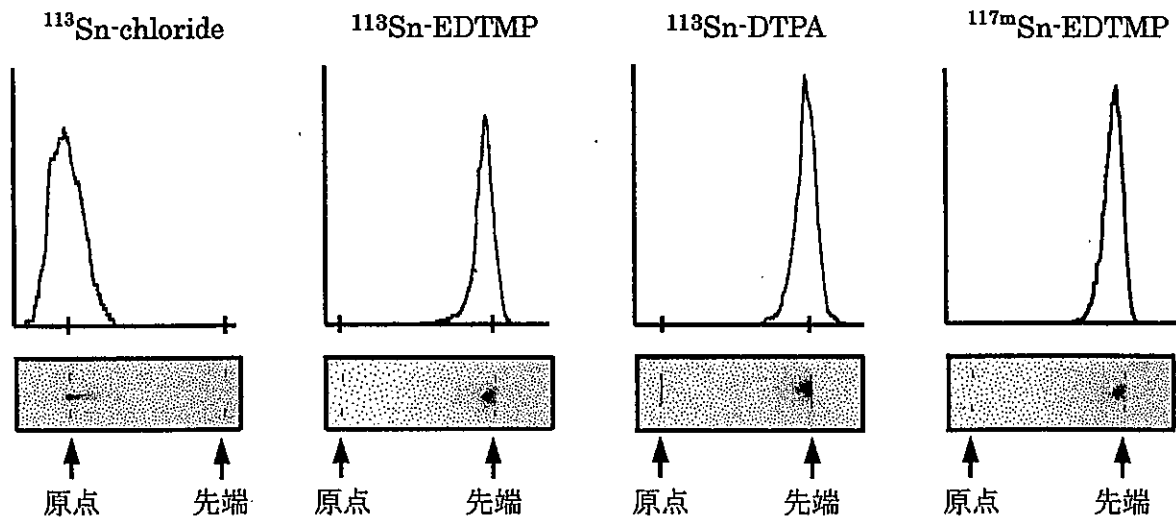
^{113}Sn : EDTMP ^{113}Sn : DTPA		1:10	1:25	1:50	1:100	1:200
生成率 (%)	^{113}Sn -EDTMP	90.1	99.1	99.6	99.6	99.6
	^{113}Sn -DTPA	93.2	99.7	99.9	99.9	99.9

EDTMP:pH 6, DTPA:pH 4, 沸騰水浴中での加熱 20分

表3 反応液の室温での攪拌時間, 沸騰水浴中での加熱時間と ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA の生成率の関係

		室温での攪拌			沸騰水浴中での加熱		
		10分	20分	30分	10分	20分	30分
生成率 (%)	^{113}Sn -EDTMP	99.7	99.6	99.8	99.7	99.8	99.8
	^{113}Sn -DTPA	99.8	99.9	99.9	99.9	99.9	99.8

^{113}Sn : EDTMP または DTPA = 1:50, EDTMP:pH 6, DTPA:pH 4



展開溶媒: 生理食塩水

図1. ^{113}Sn -chloride, ならびに生成された ^{113}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA および $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -EDTMP のアクチグラムとオートラジオグラム

2. ^{117m}Sn -EDTMP の合成

1) ^{117m}Sn の製造

原子炉で製造された ^{117m}Sn の生成放射能は、マルチチャンネル Ge 半導体検出器で測定した結果、照射終了時で 25.7 MBq、放射性核種純度は 99.9 % 以上、比放射能は 309 kBq/mg であった。

2) ^{117m}Sn -EDTMP の合成

合成した ^{117m}Sn -EDTMP は、放射能が 19.9 MBq (原子炉での照射終了 7 日後)、比放射能が、11.4 kBq/mg Sn-EDTMP であった。 ^{117m}Sn -EDTMP のアクチグラムとオートラジオグラムを図 1 に示したが、 ^{117m}Sn -EDTMP の生成率は、ほぼ 100 % であった。

V. 考察とまとめ

1. DTPA は非常に限られた pH でのみ ^{113}Sn イオンと安定なキレート化合物 ^{113}Sn -DTPA を形成した。
2. EDTMP は pH 4 ~ pH 8 の間で ^{113}Sn イオンと安定なキレート化合物 ^{113}Sn -EDTMP を形成した。
3. ^{113}Sn -EDTMP は 14 日間以上、分解することなく、放射化学的に安定であった。
4. ^{113}Sn -EDTMP および ^{113}Sn -DTPA は容易に合成できるが、 ^{113}Sn -EDTMP は特に簡単に合成でき、かつ放射化学的に非常に安定であった。
5. ^{117m}Sn は原子炉での熱中性子照射によって簡単に製造できるが、臨床に使用可能な高比放射性 ^{117m}Sn -EDTMP を製造するためには、原子炉での長時間の照射が必要ながわかった。

以上より ^{117m}Sn -EDTMP は容易に合成でき、放射化学的にも安定であることがわかったが、臨床に使用可能な高比放射性 ^{117m}Sn -EDTMP を製造するためには、高濃縮 ^{116}Sn を長時間原子炉で照射することが必要であった。

文 献

- 1) 横山邦彦, 絹谷清剛, 利波紀久, 他: VII. 新しい RI 内用療法 —放射免疫法, 放射線滑膜切除術, 骨転移の除痛療法—. *Radioisotopes* 1995; 44: 123-134.
- 2) Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al: Biodistribution of Sn-117m(4+)DTPA for Palliative Therapy of Painful Osseous Metastases. *Radiology* 1993; 186: 279-283.
- 3) Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al: Tin-117m(4+)-DTPA for Palliation of Pain from Osseous Metastases: A Pilot Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 725-729.
- 4) Krishnamurthy GT, Swailem FM, Srivastava SC, et al: Tin-117m(4+)DTPA: Pharmacokinetics and Imaging Characteristics in Patients with Metastatic Bone Pain. *J Nucl Med* 1997; 38: 230-237.
- 5) 安東醇, 真田茂, 安東逸子, 他: ^{99m}Tc 標識医薬品の迅速純度検定法. *Radioisotopes* 1984; 33: 226-229.

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究

—放射性スズ化合物の骨集積性—

要旨 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として放射性医薬品が注目されている。この中で ^{117m}Sn 化合物は骨髄毒性が小さい点で大きな長所を持っている。米国で ^{117m}Sn -DTPA が開発されたが、これより優れた ^{117m}Sn 化合物を目指して、私たちは既に $^*\text{Sn}$ -EDTMP 化合物 (^{113}Sn -EDTMP, ^{117m}Sn -EDTMP) を合成したので、これら化合物の生物学的性質を ^{113}Sn -DTPA と比較しながら調べた。

^{113}Sn -EDTMP は骨に多く取込まれ、血液および軟組織の取込みは少なかった。大腿骨/各臓器—取込比は経時的に大きくなった。全骨へは投与量の 41~47% が取込まれ、24 時間後に血液にはほとんど残存しなかった。これらの結果は ^{113}Sn -DTPA の結果に類似していた。 ^{117m}Sn -EDTMP は比放射能が低いため ^{113}Sn -EDTMP よりも大腿骨への取込みが少なく、血液および軟組織の取込みは多かった。以上より比放射能の高い ^{117m}Sn -EDTMP は ^{117m}Sn -DTPA とほぼ同様の性質を示すことがわかった。

I. はじめに

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として放射性医薬品が重要視されている¹⁾。この目的に使用する放射性医薬品として数種類の放射性化合物が臨床に使用または研究されている。これらの中で ^{117m}Sn -DTPA は、 ^{117m}Sn からの低エネルギー内部転換電子 (130keV, 150keV) の組織中での飛程 (0.3mm) が短いために骨髄毒性が小さく、大きな長所を有している^{2, 3)}。そこで私達は別の研究で ^{117m}Sn -DTPA よりも優れた ^{117m}Sn 化合物を開発する目的で ^{113}Sn -EDTMP, ^{117m}Sn -EDTMP, ^{113}Sn -DTPA を合成した⁴⁾。本研究はそこで合成された3種の放射性スズ化合物の骨集積等、生物学的特性を調べるために行った。

II. 実験材料および方法

^{113}Sn -EDTMP 溶液⁴⁾ に生理食塩水を加えて希釈し、pH6~pH7 に調整して注射液とした。5 週齢の Wistar 系正常雄ラット(平均体重 $157.5 \pm 26.7\text{g}$) の尾静脈に 0.3ml (1 匹当たり 473-946kBq, Sn に換算して $0.745\text{--}1.49\mu\text{g}$, EDTMP に換算して 0.30mg) 注射した。投与 1, 3, 24 時間, 2~10 日後に屠殺し、血液および骨などの主要臓器組織の一部を摘出した。重量を測定後、ウェル型シンチレーションカウンタで放射能を測定した。測定値より注射量を 100% とした場合の、各臓器組織 1g 当たりの ^{113}Sn の取込率(%ID/g) を算出した。投与から 1, 3 時間後については累積した尿を採取し、放射能を測定した。

^{117m}Sn -EDTMP 溶液⁴⁾ も上記と同様に希釈調整したものを、上記と同様のラット(平均体重 $178.0 \pm 31.5\text{g}$) の尾静脈に 0.3ml (1 匹当たり 201kBq, Sn $0.866\mu\text{g}$, EDTMP 4.84mg) 注射し、投与 3, 24 時間, 2~13 日後に屠殺し、上記と同様に行った。投与から 3 時間後については累積した尿を採取した。 ^{113}Sn -DTPA 溶液⁴⁾ も上記と同様に希釈調整したものを、上記と同様のラット(平均体重 $154.9 \pm 19.1\text{g}$) の尾静脈に 0.3ml (1 匹当たり 620-740kBq, Sn $0.977\text{--}1.165\mu\text{g}$, DTPA $0.170\text{--}1.203\text{mg}$) 注射し、投与 3, 24 時間, 2 日, 6 日後に屠殺し、上記と同様に行った。投与から 3 時間後については累積した尿を採取

した。以下 ^{113}Sn -EDTMP の場合と同様に実験を行った。

III. 結果と考察

体重の異なるラットを同一基準で比較するために各ラットを体重 100g に標準化し、以下の表に示した。動物実験の結果は 5 匹の平均値で示し、以下同様である。投与量を 100% とした場合の各臓器組織 1g 当たりへの取込率(%ID/g)を表 1, 2, 3 に示した。 ^{113}Sn -EDTMP では、主に骨に集積した。大腿骨では 1 時間値 7.87%ID/g、頭頂骨では 1 時間値 3.98%ID/g であり、その後もほぼ同じ値を示した。腎臓では 1 時間値 1.75%ID/g、3 時間値 1.37%ID/g とやや大きな値を示し、ほぼ経時的に減少した。血液および筋肉等の軟組織の取込みは、骨のそれと比べると非常に少なかった。

表 1. ^{113}Sn -EDTMP の臓器組織取込率 (%ID/g)

	1 時間	3 時間	24 時間	2 日	4 日	6 日	10 日
血液	0.28±0.04	0.03±0.01	0.003±0.0004	0.002±0.0003	0.001±0.0001	0.001±0.0001	0.001±0.0001
筋肉	0.06±0.01	0.01±0.001	0.005±0.0004	0.004±0.001	0.004±0.0002	0.003±0.0004	0.003±0.0002
肝臓	0.12±0.02	0.08±0.01	0.05±0.004	0.05±0.002	0.05±0.002	0.04±0.004	0.04±0.01
脾臓	0.07±0.01	0.04±0.01	0.03±0.002	0.03±0.002	0.03±0.002	0.03±0.003	0.03±0.003
腎臓	1.75±0.25	1.37±0.33	1.58±0.19	1.35±0.17	0.87±0.11	0.68±0.19	0.53±0.11
肺臓	0.18±0.04	0.05±0.01	0.03±0.004	0.02±0.003	0.02±0.003	0.01±0.002	0.02±0.002
胃	0.14±0.04	0.08±0.02	0.03±0.004	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.001	0.02±0.004
心臓	0.10±0.01	0.03±0.01	0.01±0.001	0.01±0.001	0.01±0.001	0.01±0.0004	0.01±0.002
頭頂骨	3.98±0.33	4.29±0.57	4.53±0.86	4.61±0.35	4.80±0.61	4.66±0.63	5.31±0.22
大腿骨	7.87±0.51	7.48±0.15	8.44±0.60	8.64±0.37	8.69±1.07	8.43±0.76	8.57±0.52
小腸	0.06±0.01	0.03±0.004	0.01±0.001	0.01±0.001	0.01±0.002	0.01±0.001	0.01±0.001
大腸	0.09±0.02	0.04±0.01	0.02±0.003	0.01±0.001	0.01±0.002	0.01±0.001	0.01±0.001

表 2. ^{117m}Sn -EDTMP の臓器組織取込率 (%ID/g)

	3 時間	24 時間	2 日	4 日	8 日	13 日
血液	0.82±0.11	0.31±0.02	0.20±0.02	0.08±0.01	0.02±0.001	0.01±0.001
筋肉	0.05±0.01	0.02±0.004	0.02±0.003	0.02±0.01	0.01±0.001	0.01±0.001
肝臓	1.44±0.10	0.91±0.04	0.76±0.02	0.69±0.02	0.68±0.05	0.63±0.03
脾臓	0.71±0.08	0.47±0.05	0.47±0.01	0.44±0.03	0.41±0.02	0.49±0.04
腎臓	6.07±0.65	4.19±0.17	3.51±0.36	2.05±0.37	1.10±0.11	0.51±0.06
肺臓	0.32±0.10	0.14±0.01	0.12±0.03	0.09±0.004	0.05±0.01	0.04±0.01
胃	0.24±0.06	0.16±0.03	0.14±0.07	0.12±0.04	0.06±0.01	0.06±0.02
心臓	0.11±0.01	0.05±0.01	0.04±0.001	0.03±0.002	0.02±0.001	0.02±0.002
頭頂骨	3.19±0.38	3.29±0.29	3.32±0.33	3.36±0.23	3.79±0.30	3.65±0.23
大腿骨	5.98±0.61	5.98±0.43	5.96±0.30	6.02±0.37	5.75±0.64	5.69±0.41
小腸	0.30±0.09	0.07±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	0.02±0.004	0.02±0.004
大腸	0.23±0.03	0.08±0.01	0.06±0.01	0.04±0.003	0.02±0.002	0.02±0.003

表 3. ^{113}Sn -DTPA の臓器組織取込率 (%ID/g)

	3 時間	24 時間	2 日	6 日
血液	0.03±0.01	0.004±0.0004	0.003±0.0003	0.001±0.0004
筋肉	0.02±0.003	0.01±0.0004	0.01±0.001	0.004±0.001
肝臓	0.12±0.02	0.06±0.01	0.07±0.002	0.06±0.01
脾臓	0.07±0.01	0.04±0.004	0.05±0.01	0.05±0.01
腎臓	2.13±0.52	2.08±0.29	1.34±0.27	0.74±0.12
肺臓	0.11±0.02	0.04±0.01	0.03±0.004	0.02±0.12
胃	0.18±0.09	0.03±0.01	0.06±0.02	0.03±0.01
心臓	0.04±0.01	0.02±0.002	0.02±0.001	0.01±0.002
頭頂骨	4.66±0.53	4.79±0.83	4.86±0.58	5.28±0.54
大腿骨	8.97±0.81	9.50±0.50	9.50±0.35	8.48±0.73
小腸	0.03±0.004	0.02±0.01	0.01±0.001	0.01±0.003
大腸	0.05±0.01	0.02±0.002	0.02±0.003	0.02±0.003

^{117m}Sn -EDTMP も同様に骨に多く集積し、経時的にほとんど変化しなかった。しかし ^{113}Sn -EDTMP よりも骨への取込みは少なく、大腿骨では 3 時間値 5.98%ID/g、頭頂骨では 3 時間値 3.19%ID/g であった。腎臓では 3 時間値 6.07%ID/g、24 時間値 4.19%ID/g と大きな値を示し、経時的に減少した。

血液および筋肉等の軟組織の取込みは、骨のそれと比べると非常に少なかったが、 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ よりも取込みは多かった。 $^{113}\text{Sn-DTPA}$ も同様に骨に多く集積し、経時的にほとんど変化しなかった。この化合物は $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ よりも骨への取込みがやや多く、大腿骨では 3 時間値 8.97%ID/g、頭頂骨では 3 時間値 4.66%ID/g であった。腎臓では 3 時間値 2.13%ID/g、24 時間値 2.08%ID/g と比較的大きな値を示し、経時的に減少した。血液および筋肉等の軟組織の取込みは、 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ と同様に少なかった。転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤としては骨に多量に集積し、骨以外の軟組織への集積が少ないほど理想的である。そこで大腿骨への集積が各臓器組織に比較して何倍大きいかが表したものが、大腿骨/臓器組織—取込比であり、 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ の値を図 1 に示した。 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ では、取込比は経時的に値が大きくなった。投与後の時間によって異なるが、大腿骨/血液は 32~9117、大腿骨/筋肉は 139~2644、大腿骨/肝臓は 66~201、大腿骨/腎臓は 5~17、大腿骨/肺臓は 47~549 であった。 $^{117\text{m}}\text{Sn-EDTMP}$ では、大腿骨/血液は 7~532、大腿骨/筋肉は 115~1038、大腿骨/肝臓は 4~9、大腿骨/腎臓は 1~11、大腿骨/肺臓は 20~153 であった。 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ よりも全体的に取込比は小さかった。 $^{113}\text{Sn-DTPA}$ では、大腿骨/血液は 297~6236、大腿骨/筋肉は 456~2069、大腿骨/肝臓は 74~142、大腿骨/腎臓は 5~12、大腿骨/肺臓は 82~367 であった。 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ とほぼ同じ傾向を示した。

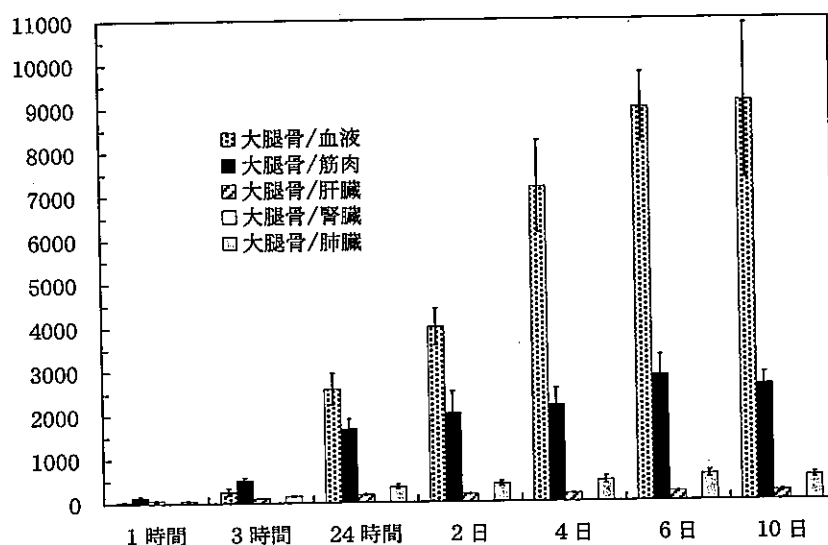


図 1 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ の大腿骨/臓器組織—取込比

次に全骨、全血液への取込率(%)および尿中排出率について述べる。全骨への取込率は注射量に対する全大腿骨への取込みの 25 倍⁵⁾、全血液への取込率は全血液量をラットの体重の 6.5%⁶⁾ として算出した。

$^{113}\text{Sn-EDTMP}$ では図 2 に示すように、全骨へ投与量の 41~47%が取込まれ、その後ほとんど変化しなかった。全血液への取込率は 1 時間値 1.7%で、24 時間後までに急激に減少し、その後も減少した。尿中排出率は 1 時間値 36.7%、3 時間値 50.2%であった。 $^{117\text{m}}\text{Sn-EDTMP}$ は、全骨へ投与量の 31~35%が取込まれた。全血液への取込率は 3 時間値 5.3%で、時間とともに緩やかに減少していった。尿中排出率は 3 時間値 39.7%であった。 $^{113}\text{Sn-DTPA}$ は、全骨へ投与量の 48~58%が取込まれた。

全血液への取込率は3時間値0.2%で、 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ とほぼ同じ傾向を示した。尿中排出率は3時間値36.7%であった。

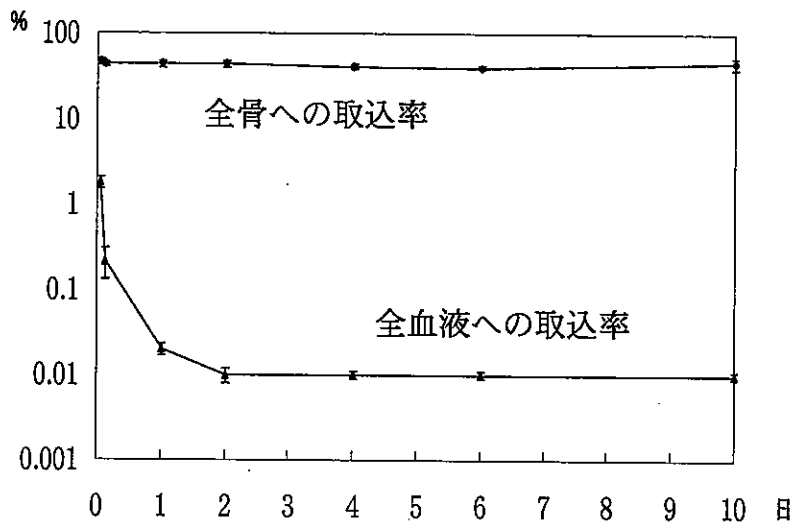


図2 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ の全骨，全血液への取込率

IV. まとめ

$^{113}\text{Sn-EDTMP}$ は多量に骨に集積し、一度取込まれたものはほとんど排出されなかった。血液および軟組織への取込みは非常に少なく、尿路系により体外に排出された。しかしこれらの結果は、 $^{113}\text{Sn-DTPA}$ の結果と類似しており $^{113}\text{Sn-DTPA}$ に比較して特に優れた点は認められなかった。 $^{117\text{m}}\text{Sn-EDTMP}$ は、 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ および $^{113}\text{Sn-DTPA}$ の2化合物よりも骨への取込みが少なく、血液および軟組織への取込みが多かった。これは今回の実験において $^{117\text{m}}\text{Sn-EDTMP}$ の比放射能が低かったためと考えられる。原子炉での照射時間を長くし、比放射能の高い $^{117\text{m}}\text{Sn}$ で製造した $^{117\text{m}}\text{Sn-EDTMP}$ では、 $^{113}\text{Sn-EDTMP}$ と同様の結果が得られると考えられる。

文 献

- 1) 横山邦彦, 絹谷清剛, 利波紀久, 他: VII. 新しい RI 内用療法—放射免疫法, 放射線滑膜切除術, 骨転移の除痛療法—. *Radioisotopes* 1995;44:123-134.
- 2) Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al: Biodistribution of Sn-117m (4+) DTPA for Palliative Terapy of Painful Osseous Metastases. *Radiology* 1993;186:279-283.
- 3) Krishnamurthy GT, Swailem FM, Srivastava SC, et al: Tin-117m (4+) DTPA: Pharmacokinetics and Imaging Characteristics in Patients with Metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1997;38:230-237.
- 4) 森田美絵, 岡本奈津子, 大寄裕子, 手鹿由香里: 9902. 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究—放射性スズ化合物の合成—. 1999年度(第1回)卒業研究論文集 1999.
- 5) Goeckeler WF, Edwards B, Volkert WA, et al: Skeletal Localization of Samarium-153 Chelates: Potential Therapeutic Bone Agents. *J Nucl Med* 1987;28:495-504.
- 6) Mathieu L, Chevalier G, Galy G, et al: $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ and $^{186}\text{Re-HEDP}$ as bone Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 1987;14:223-232.

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究

—¹⁷⁷Lu-EDTMP の骨髄毒性について—

要旨 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の開発の目的で、¹⁷⁷Lu-EDTMP が研究されているので、この化合物の骨髄毒性について研究した。マウスに、¹⁷⁷Lu-EDTMP (1.2 MBq, 2.4 MBq, 3.6 MBq, 6.0 MBq) を尾静脈より投与し、赤血球数、白血球数、血小板数についてその変化を経時的に (実験 1 は 30 日間, 実験 2 は 14 日間) 観察した。3.6 MBq 以下の投与量の場合、赤血球数は経時変化が 30 日間は観察されなかった。白血球数は投与後減少し、その後正常値に回復した。血小板数は投与後一時的に増加し、その後正常値に戻った。さらに、投与量の違いによるグループ間の変化については、赤血球数は違いがなかったが、白血球数と血小板数は、投与量が多いほど減少数が大きい傾向を示した。以上の結果から、¹⁷⁷Lu-EDTMP 3.6 MBq 以下の投与では、致命的な急性障害は生じないことが明らかになった。

I. はじめに

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として、放射性医薬品が重要視されている¹⁾。この疼痛緩和の目的で数種の放射性化合物が研究され、臨床的に使用されているものもあるが、未だ理想的なものは得られていない。

¹⁷⁷Lu は物理学的半減期が 6.75 日で、最大エネルギー 176 keV (12.2%), 384 keV (9.1%), 497 keV (78.6%) の 3 種類の β 線と、2 種類の γ 線エネルギー 113 keV (6.4%), 208 keV (11.0%) を放出する。¹⁷⁷Lu は ¹⁷⁶Lu をターゲットとし (n, γ) 反応で生成され、この ¹⁷⁶Lu は核反応断面積が 1778 barn と大きいので、比放射能の高い ¹⁷⁷Lu を作るができる。これらの特性のために、¹⁷⁷Lu は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤用核種として優れている。

EDTMP (ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid) は骨に強く集積し、かつ金属と結合しやすい特性を持つキレート剤である。¹⁷⁷Lu と EDTMP が結合した ¹⁷⁷Lu-EDTMP は容易に製造でき、かつ放射化学的に安定であり、この化合物は骨に極めて強い集積性を持っている。それゆえに、安東らはこの化合物が優れた疼痛緩和剤となるであろうと報告した²⁾。

疼痛緩和剤として最も留意すべき点の 1 つは骨髄毒性であるので、私たちは ¹⁷⁷Lu-EDTMP の骨髄毒性について研究を行った。

II. 実験材料および器材

・ ¹⁷⁷Lu-EDTMP 注射液

¹⁷⁷LuCl₃ 1 M 塩酸溶液 (日本原子力研究所製) と EDTMP (同仁化学研究所製) を使用して安東ら²⁾ の方法により製造した。

実験 1 に使用した ¹⁷⁷Lu-EDTMP 注射液 (1 匹あたりの投与量 ¹⁷⁷Lu 1.2~3.6 MBq, Lu 6.4~19.2 μ g, EDTMP 238~714 μ g)

実験 2 に使用した ¹⁷⁷Lu-EDTMP 注射液 (1 匹あたりの投与量 ¹⁷⁷Lu 1.2~6.0 MBq, Lu 0.56~2.82 μ g, EDTMP 113~565 μ g)

- ・ddy系正常マウス 雄 5週齢 平均体重 28.6 ± 0.8 g
- ・Burker-Turk 血球計算盤；エルマ販売株式会社
- ・光学顕微鏡；オリンパス光学工業株式会社 CH40-21型
- ・1.5% EDTA-2K 溶液, Turk 液, 1% シュウ酸アンモニウム溶液 等；和光純薬工業株式会社

III. 実験方法

1. ^{177}Lu -EDTMP 注射液の投与

実験は ^{177}Lu -EDTMP の投与量をそれぞれ変えて、2回行った（以下、実験1、実験2とする）。

実験1では、マウス15匹をA、B、Cの3グループ（各5匹）に分け、 ^{177}Lu -EDTMP 注射液（0.2ml）を1匹当たり1.2 MBq（Lu：6.4 μg ，EDTMP：238 μg ），2.4 MBq（Lu：12.8 μg ，EDTMP：476 μg ），3.6 MBq（Lu：19.2 μg ，EDTMP：714 μg ）尾静脈より注射した。

実験2でも、実験1と同様にマウス15匹を3グループに分け、 ^{177}Lu -EDTMP 注射液（0.2ml）を1匹当たり1.2 MBq（Lu：0.56 μg ，EDTMP：113 μg ），3.6 MBq（Lu：1.69 μg ，EDTMP：339 μg ），6.0 MBq（Lu：2.82 μg ，EDTMP：565 μg ）尾静脈より注射した。

2. 採血

血液抗凝固剤として1.5% EDTA-2K 溶液1.5 μl を試験管に分取した。1グループの5匹のマウスから、1匹当たり3 μl を尾静脈より採血し、この試験管に入れて混合し、総血液量を各グループ15 μl とした。

採血は、実験1では注射後2日、5日、7日、9日、12日、16日、21日、26日、30日に、実験2では注射後2日、5日、7日、9日、12日、14日に行った。

3. 血球の算定

1) 赤血球：試験管に生理食塩水200 μl と、血液1 μl を加え、振盪し、血液を200倍に希釈した。これを計算盤に広げ、1～2分後に計算盤上で数えた5ヶ所の赤血球の総数から、血液1 mm^3 中の総赤血球数を求めた。

2) 白血球：試験管にTurk液40 μl と、血液4 μl を加え、振盪し、血液を10倍に希釈した。これを計算盤に広げ、1～2分後に計算盤上で数えた4ヶ所の白血球の総数から、血液1 mm^3 中の総白血球数を求めた。

3) 血小板³⁾：試験管に1% シュウ酸アンモニウム液100 μl と、血液1 μl を加え、振盪し、血液を100倍に希釈した。これを計算盤に広げ、1～2分後に計算盤上で数えた5ヶ所の血小板の総数から、血液1 mm^3 中の総血小板数を求めた。

4. 体重測定

実験1では、体重測定は ^{177}Lu -EDTMP 注射液投与前と、最終採血日（投与30日後）に測定した。

実験2では、体重測定は ^{177}Lu -EDTMP 注射液投与前と、投与後は採血日に採血直前に測定した。

IV. 結果

^{177}Lu -EDTMP 注射液投与前に採血して求めた血球数を正常値とし、図1～6では0日に示した。

実験1における赤血球数の変化を図1に示した。赤血球数は、1.2 MBq、2.4 MBq、3.6 MBqの3グループ間で、変化が見られなかった。また、経時的变化も30日間は観察されなかった。

実験1における白血球数の変化を図2に示した。白血球数は、1.2 MBq、2.4 MBq、3.6 MBqの3グループとも、投与2日後から9日後において減少が見られ、その後正常値に回復した。また、投与量が多いほど、減少数が大きい傾向を示した。

実験 1 における血小板数の変化を図 3 に示した。血小板数は、1.2 MBq, 2.4 MBq の 2 グループは、投与 5 日後まで増加し、その後正常値に戻った。3.6 MBq のグループは、投与 7 日後まで増加し、その後減少し、正常値に戻った。

実験 2 における赤血球数の変化を図 4 に示した。この場合も実験 1 と同様に、グループ間において赤血球数の差はなく、経時変化も 14 日間は観察されなかった。

実験 2 における白血球数の変化を図 5 に示した。1.2 MBq のグループは、投与後やや減少し、その後回復した。3.6 MBq, 6.0 MBq の 2 グループは投与直後から急激に減少した。また、実験 1 と同様に、投与量が多いほど、減少数が大きい傾向を示した。

実験 2 における血小板数の変化を図 6 に示した。血小板数は 3 グループとも投与後一時的に増加し、その後減少したが、1.2 MBq, 3.6 MBq のグループについては 12 日以後回復していく傾向にあった。

実験 1 におけるマウスの体重変化は、0 日のとき ($^{177}\text{Lu-EDTMP}$ 注射液投与前) 1.2 MBq のグループは 28.4 ± 1.0 g, 2.4 MBq のグループは 28.0 ± 1.0 g, 3.6 MBq のグループは 28.2 ± 0.4 g であり、30 日後には 1.2 MBq のグループは 43.4 ± 2.4 g, 2.4 MBq のグループは 41.4 ± 4.3 g, 3.6 MBq のグループは 41.6 ± 1.8 g となって、どのグループのマウスも正常に成長した。

実験 2 におけるマウスの体重変化は表 1 に示した。マウスは、3 グループとも正常に成長した。

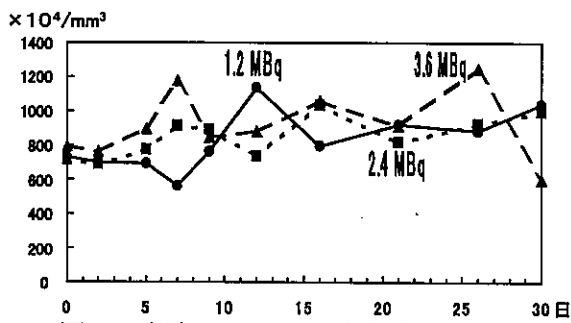


図 1 実験 1 における赤血球数の変化

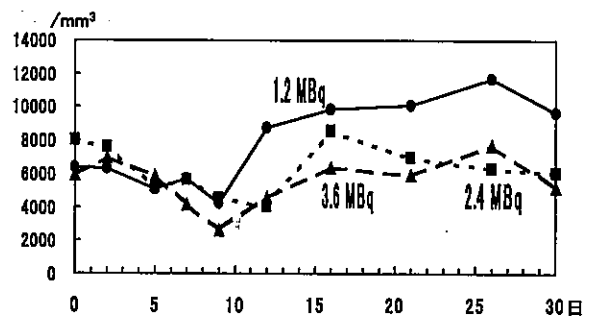


図 2 実験 1 における白血球数の変化

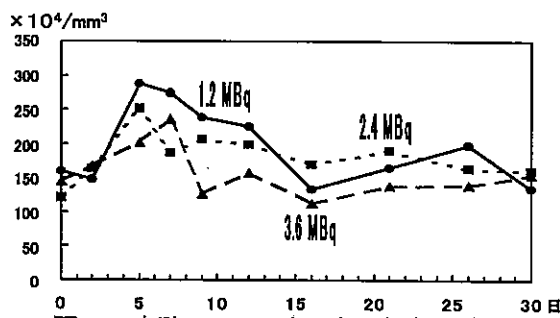


図 3 実験 1 における血小板数の変化

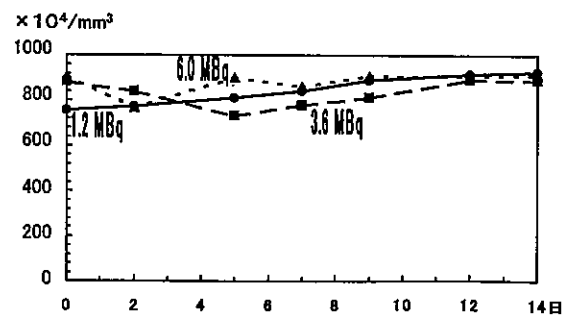


図 4 実験 2 における赤血球数の変化

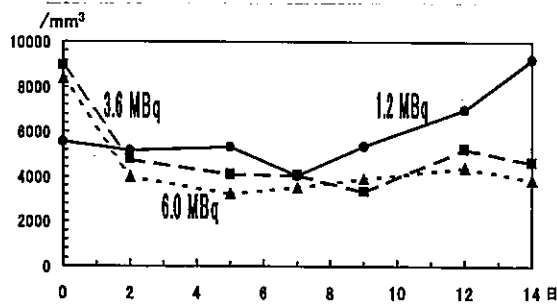


図 5 実験 2 における白血球数の変化

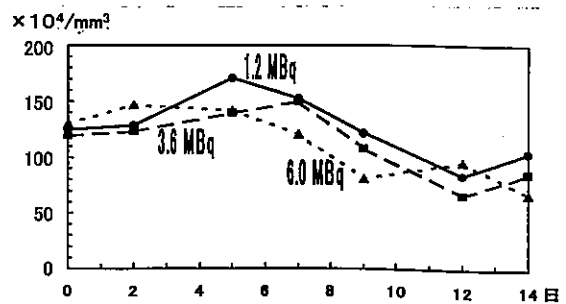


図 6 実験 2 における血小板数の変化

表1 実験2におけるマウスの体重変化

	0日	2日	5日	7日	9日	12日	14日
1.2 MBq	28.9±0.4 g	30.4±0.9 g	32.7±1.3 g	33.3±1.4 g	33.9±2.1 g	35.2±1.5 g	38.6±5.4 g
3.6 MBq	29.2±0.6 g	31.9±1.6 g	33.0±1.3 g	34.2±1.4 g	35.3±2.5 g	37.1±2.5 g	37.9±3.0 g
6.0 MBq	29.0±0.6 g	30.8±0.9 g	32.4±1.2 g	34.0±2.0 g	32.3±5.5 g	34.3±4.8 g	35.4±4.3 g

V. 考察

マウスの体重を 35 g, 投与量を 3.6 MBq とすると, 体重 1 kg 当たりでは 103 MBq となる。体重 50kg の人に投与する場合を考えると, 単純に体重比で計算すると, 約 5100 MBq となる。

外国では, 物理学的半減期は 47 時間であるが, その他の性質が ^{177}Lu -EDTMP に類似している ^{153}Sm -EDTMP の臨床試験が行われている⁴⁾。この臨床試験が, 1人当たり, 1850 MBq ~ 10800 MBq で始められたことを考慮すると, 私たちの実験結果は妥当なものと考えられる。

^{177}Lu -EDTMP はマウス 1 匹当たり, 3.6 MBq 以下では大きな影響はなく, 6 MBq 投与の場合でも実験を行った 14 日間は体重が順調に増加するなど, 致死的障害は認められなかった。これは ^{177}Lu から放射される β -線が, 比較的エネルギーが低いことによるものと考えられる。このように骨髄毒性が小さいことは骨腫瘍による疼痛の緩和剤としては非常に好ましい特徴と言える。

VI. まとめ

赤血球数は, ^{177}Lu -EDTMP 注射液が 3.6 MBq 以下の投与量では, 投与 30 日後までは変化しないことが分かった。白血球数は, ^{177}Lu -EDTMP 注射液 1.2 MBq, 2.4 MBq, 3.6 MBq の投与の場合, いずれも減少し, 徐々に回復していくことが明らかになった。しかし, 6.0 MBq については, 投与後減少はしたが, その後回復するかどうかは 14 日間では判定できなかった。血小板数は, ^{177}Lu -EDTMP 注射液 1.2 MBq ~ 6.0 MBq の投与の場合, 投与後一時的に増加し, 次いで減少に転じ, 3.6 MBq 以下の投与の場合において 20 日後には正常値に回復することが分かった。

^{177}Lu -EDTMP 注射液の投与量の違いによるグループ間の変化について, 赤血球数は違いがなかったが, 白血球数と血小板数は, 投与量が多いほど減少数が大きい傾向を示した。

これらのことから, マウス 1 匹当たり, ^{177}Lu -EDTMP 注射液が 3.6 MBq 以下の投与では, 致死的な急性障害は生じないことが明らかになった。

文献

- 1) 横山邦彦, 絹谷清剛, 利波紀久, 他: VII. 新しい RI 内用療法 —放射免疫法, 放射線滑膜切除術, 骨転移の除痛療法—. Radioisotopes 1995 ; 44 : 123-134.
- 2) Ando A, Ando I, Tonami N, et al : ^{177}Lu -EDTMP : A potential therapeutic bone agent. Nucl Med Commun 1998 ; 19 : 587-591
- 3) Denardo SJ, Kukis DL, Kroger LA, et al : Synergy of Taxol and radioimmunotherapy with yttrium-90-labeled chimeric L6 antibody: Efficacy and toxicity in breast cancer xenografts. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 ; 4000-4004
- 4) Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al : Samarium-153-EDTMP in Bone Metastases of Hormone Refractory Prostate Carcinoma. J Nucl Med 1993 ; 34 ; 1839-1844