

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

映像情報 Medical (1987.03) 19巻6号:314～318.

In-111-MDEGDを用いた肺癌の画像診断  
—Ga-67-citrateとの比較検討—

中島 進、林 秀雄、前田富興、星川義人、大島宏之、山  
崎弘資、久保良彦、鮫島夏樹、垣内美弘、進藤善雄、小清  
水功一、阪田 功、山内博彦、上田信夫

# In-111-MDEGD を用いた肺癌の画像診断

## — Ga-67-citrate との比較検討 —

中 島 進 林 秀 雄 前 田 富 與 星 川 義 人  
大 島 宏 之 山 崎 弘 資 久 保 良 彦 鮫 島 夏 樹  
垣 内 美 弘<sup>1)</sup> 進 藤 善 雄<sup>1)</sup> 小 清 水 功 一<sup>2)</sup> 阪 田 功<sup>3)</sup>  
山 内 博 彦<sup>4)</sup> 上 田 信 夫<sup>4)</sup>

●旭川医科大学第一外科 北大応用電気研究所<sup>1)</sup>

●京都大学農学部食品工学<sup>2)</sup> 東洋薄荷工業<sup>3)</sup>

●日本メジフィジックス<sup>4)</sup>

### 要 旨

最近新しい腫瘍陽性シンチグラム剤In-111-mono DT PA-Ethyleneglycol Ga Deuterporphyrin (In-111-MDEGD) を肺癌の診断用に開発した。本剤は現在までのGolden hamster 移植腺癌, C57 black mouse 移植Lewis肺癌, Nude mouse 移植人肺腺癌に於ける検討では、現在世界の臨床で使用されている Ga-67-citrate に比較して、腫瘍/肺, 腫瘍/腎, 腫瘍/血液 (比) にすぐれ、炎症巣には集積せず、Ga-67-citrate をしのぐ腫瘍陽性シンチグラム剤に発展する可能性を示唆したので報告する。

### 緒 言

近年我が国の肺癌死亡は急激に増加し、1935年の日本人口を標準人口として計算した年齢訂正死亡率をみても、1947年に男1.3, 女0.6であったものが、1984年には男17.2, 女6.2となり、男では13.2倍、女では10.3倍に増加している。この状態が続くと、男では1992年頃に、女でも2000年頃までに胃癌と肺癌死亡が入れ替り、肺癌死亡が最も多くなる事が予想されている<sup>1)</sup>。肺癌はおおくの場合、その進展、浸潤、転移が速い為に、診断確定時に手術可能と判断される症例は、全肺癌例の20~40%にとどまっている。こうした事から全肺癌症例の5年生存率は約15%とその予後は極めて悪い。そこで我々は肺癌の術後遠隔成績を向上させる為には、新しい肺癌の診断技術及び腫瘍組織に対する誘導技術の開発が不可欠と考え、現在世界の臨床で使用されている Ga-67-citrate よりも秀れた腫瘍陽性シンチグラムの開発をめざし研究を行ない、臨床応用をめざしているので報告したい。

### 現在までの腫瘍陽性シンチグラム開発の概要と方法

1) 現在まで、Golden hamster 移植腺癌を主として使用し、北大応用電気研究所で開発された N<sub>2</sub>-pulsed laser spectrofluorometry 法を用いて<sup>2)</sup>、東洋薄荷工業阪田博士により合成された140種のポルフィリン、フェオフォルバイド系誘導体及びそれらの金属錯体について、腫瘍集積性を分析してきた。

2) その結果現在までに各種誘導体の側鎖構造と腫瘍組織集積性についての関連性を明らかにする事が出来、報告してきた<sup>3)4)5)</sup>。

3) これからの基礎的研究の成果を肺癌の診断治療に生かすべく Ga-67-citrate よりも物性上秀れた画像を示しうる In-111 に注目し検討の結果、最近になり In-111-DTPA-Ethyleneglycol Ga-OH Deuterporphyrin (DTPA = Diethylene triamine pentaacetic acid) を発見し検討を行った。用いた腫瘍はGoldenhamster移植腺癌(体重150~200gr, 6匹)<sup>6)</sup>、C57 blackmouse 移植 Lewis 肺癌(体重30~70g, 6匹)<sup>7)</sup>及び Nude mouse 移植人肺癌(体重, 30~70gr, 4匹)で、In-111-MDEGDは1mCi/100gr・体重、Ga-67-citrate は0.57mCi/100g・体重を静注し、SEARLE L.F.O.Vを用いて静注後24時間、48時間、72時間後のシンチ画像をえた。In-111-MDEGD 及び Ga-67-citrate の生体内分布はShimadzu Seisakusho Pulse Height analyser を用いて静注後72時間の時点で動物を犠牲死させ、各組織を取り出し測定した。更に炎症に対する集積性をテストする為に急性炎症をモデルとして東洋薄荷製のテレピン油を Sprague-Dawley rat の後肢皮下に0.1ml注射し、又慢性炎症モデルとしてクロトン油を同様に皮下注を行い、72時間後にIn-111-MDEGD 及び Ga-67-citrate の炎症巣に対する集積性を検討した。

結果

図1は側鎖に親水性のOH基がついたヘマトポルフィリンの骨格内に種々の金属を結合させた新しい誘導体を合成し、その腫瘍組織集積性を $N_2$ -pulsed laser spectro-fluoro meterにより測定した結果を示している。図からわかる様にポルフィリン骨格内にGa, Znを結合させた誘導体は著しい腫瘍集積性を獲得することがわかる。後にも述べる様に In-111-MDEGD はこうした基礎研究の成果を基に合成された。表1はGoldenhamster 移植腺癌の In-111-MDEGD 及び Ga-67-citrate の静注後72時間後の腫瘍に対する各臓器の放射能カウント比を示す。また腫瘍に対する肝臓及び脾臓のカウントが高いという弱点(これはGa-67-citrateも同じ)を有しながらも Ga-citrate に比較して腫瘍/肺, 腫瘍/腎臓(比)が高く、最も特徴的な事は腫瘍/血液(比)が、In-111-MDEGD の場合、Ga-citrate に比較して約20倍高い値を示し血液中からの排泄が極めてすみやかな事である。この事実は図2に示す体内分布の時間推移のデーターをみるとよりはっきりする。すなわち In-111-MDEGD は静注後7時間で血液中

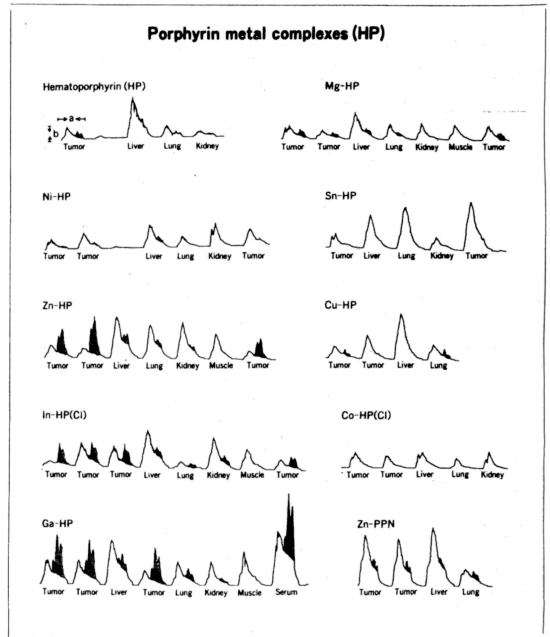


図1 ヘマトポルフィリン金属錯体の腫瘍組織集積性 a: 波長(350~850nm), b: relative fluorescence intensity. 黒い部分が各誘導体特有の集積性。

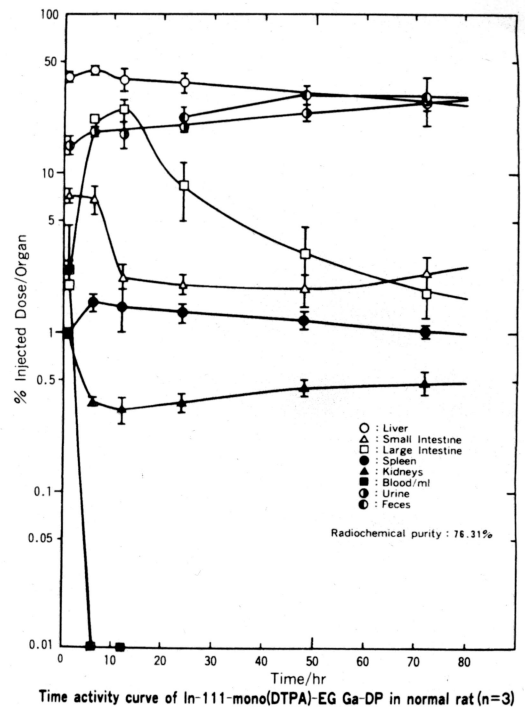
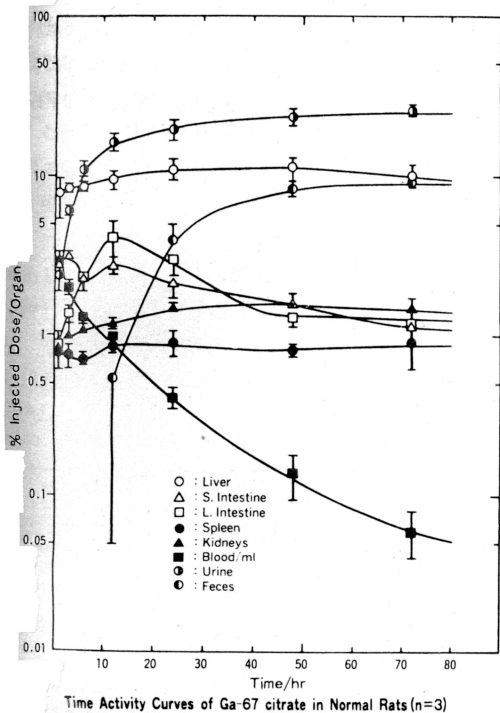


図2 In-111-MDEGD(左図), Ga-67-citrate (右図) の生体内代謝。  
In-111-MDEGD の血液からの消失が著しいことが特徴的。

**Table 1 Biodistribution Result of  $^{111}\text{In}$ -MDEGD,  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in Pancreatic Cancer in Syrian Goldenhamster at 72 hours post injection**

	$^{111}\text{In}$ -MDEGD (n=3)	$^{67}\text{Ga}$ -citrate (n=3)
Tumor/Liver	0.29±0.11	0.32±0.03
Tumor/spleen	0.52±0.17	0.78±0.15
Tumor/lung	2.04±0.95	1.29±0.20
Tumor/Heart	3.22±0.98	3.64±0.66
Tumor/Kidney	1.39±0.57	0.54±0.04
Tumor/blood	84.06±19.08	4.69±1.09

から消失するのに対してGa-67-citrateは静注後72時間後に於いても血中に残存し体内からのクリアランスが良好でない事が明らかとなった。写真1は Golden hamster 移植腺癌に於ける Ga-67-citrate の静注後72時間後のシンチ画像をしめす。矢印にしめす如く腫瘍部は判別出来るが、頭部、肝臓、腎臓にGa-67が残存しており、肝臓の濃度をコンピューターの操作によりIn-111-MDEGDと同様なレベルまで下げると腫瘍部分は判然としなくなる。写真2は同じ腫瘍のIn-111-MDEGDの静注後72時間後のシンチ画像を示す。肝臓及び脾臓及び消化管に残存するIn-111の陰影は認めるもののIn-111-MDEGDの組織全体からの抜けはよく、腫瘍部分が明瞭に認められ

る。表2は C57 blackmouse 移植 Lewis 肺癌のデータを示す。Golden hamster 移植腺癌の場合と同様にIn-111-MDEGDはGa-67-citrateに比較して腫瘍/肺、腫瘍/腎臓、腫瘍/血液(比)の値が高い。写真3はGa-67-citrateの写真4はIn-111-MDEGDのLewis肺癌のシンチ画像を示すが、In-111-MDEGDの方が明瞭な腫瘍画像がえられた。表3はNude mouse 移植人肺腺癌に於けるIn-111-MDEGDの静注後72時間後の生体分布のデータを示したものであるが比較的高い腫瘍/肺、腫瘍/腎、腫瘍/血液(比)が得られた。写真5はクロトン油による炎症巣に対するGa-67-citrateの集積性を示したものであるが写真6にみられる如くIn-111-MDEGDでは集積像は認められず、In-111-MDEGDはより特異的に癌組織に集積する性質を有する事が判明した。

### 考 察

1924年 Policard が血色素の基本骨格であるポルフィリンが腫瘍組織に特異的に集積し蛍光を発生する事実を報告して以来<sup>9)</sup>、多くの研究者達により、この物質を利用した癌の診断治療への応用が試みられて来た。なかでも最近Doughertyによって開始されたPhotoradiation therapyは適応に限界があるものの表在癌に対して効果があることが明らかにされつつあり<sup>9)10)</sup>、本邦に於いての東京医大の早田教授や金沢大学の久住教授<sup>11)</sup>によって多くの臨床経験が生まれ報告されている。1979年以来我

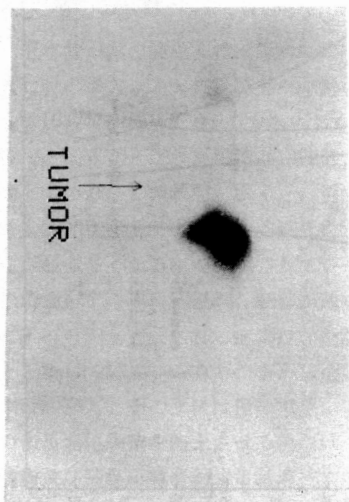


写真1 Golden hamster 移植腺癌に於ける Ga-67-citrate のシンチ画像  
矢印部が腫瘍部分を示す。

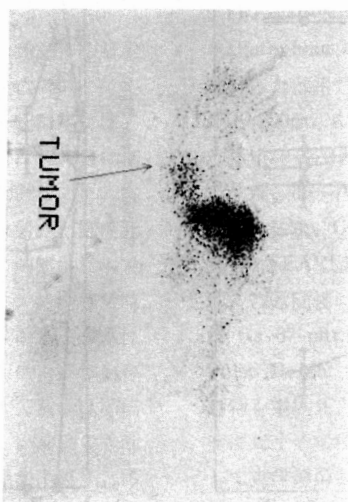


写真2 Golden hamster 移植腺癌に於ける In-111-MDEGD のシンチ画像  
矢印部が腫瘍部分を示す。

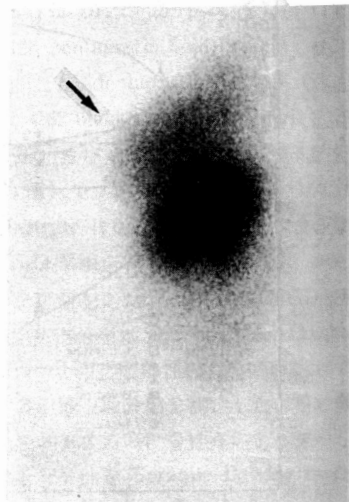


写真3 C57 black mouse 移植 Lewis 肺癌の Ga-67-citrate のシンチ画像  
矢印部が腫瘍部分を示す。

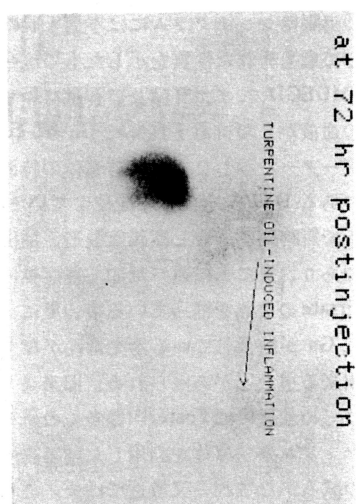
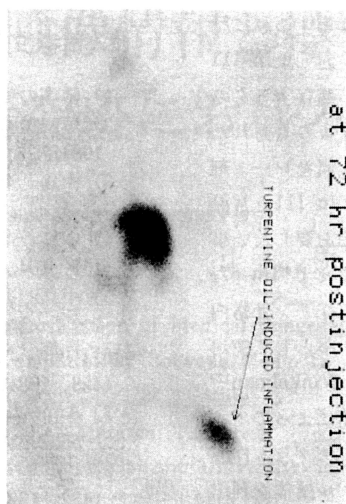
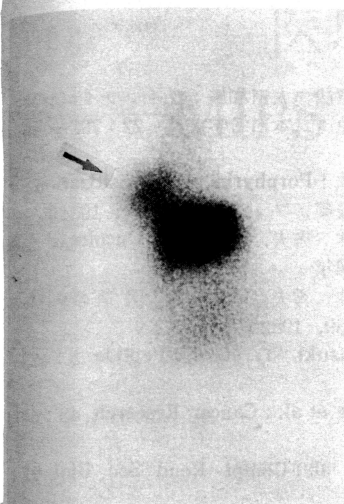


写真4 C57 black mouse 移植 Lewis 肺癌の In-111-MDEGD のシンチ画像  
矢印部が腫瘍部分を示す。

写真5 クロトン油による慢性炎症部位に対する(矢印)Ga-67-citrate の集積性

写真6 クロトン油による慢性炎症部位に対する(矢印)In-111-MDEGD の集積性

々のグループは140種以上にのぼるポルフィリン、フェオフォルバイド系誘導体及びその金属錯体を合成し、側鎖構造と腫瘍組織集積性に関する検討を  $N_2$ -pulsed laser spectro fluorometry 法を用いて行ってきた。その結果、側鎖構造、配位する金属の種類、疎水、親水性基の配置の状態によって腫瘍集積性が大きく異なり、その関係には一定の法則性のある事が明らかとなり報告してきた。これらの基礎的研究の成果を臨床に応用すべく現在世界の臨床で使用されている Ga-67-citrate よりも秀れた腫瘍陽性シンチグラムを開発し、現在診断治療に困難を極めている肺癌に対して何らかの寄与をすべく研究を開始した。核種として In-111 を選択したのは、①Gaに比較して In-111 は放射効率が良く鮮明な画像が期待

出来る事 ②放射線被曝が少ない ③Ga-67と同様に半減期が72時間と臨床応用をする場合便利であるなどの理由である。実際の In-111-MDEGD 作成までの過程としては、まず基礎的検討から腫瘍組織集積性に秀れていると思われるIn錯体24種類を合成し、それらの腫瘍組織集積性と他の臓器に対する選別性を検察した。その中では In-hematoporphyrin (HP), In-HP-glutamic acid, In-HP-glyeine, In-MDEGD などに腫瘍組織集積性を認め、ついで In の代りに In-111 をそれぞれの誘導体にラベルシンチ画像や生体内分布を測定した。ポルフィリン骨格内にIn-111をラベルしたIn-111-HPの様な誘導体ではポルフィリンが肝臓で分解されにくくなり、静注後72時間に至るも In-111 が肝臓及び消化管に強く残存し、

Table 2 Biodistribution Result of  $^{111}\text{In}$ -MDEGD,  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in Lewis Lung Cancer in C57 Black mice at 72 hours post injection

	$^{111}\text{In}$ -MDEGD (n=3)	$^{67}\text{Ga}$ -citrate (n=3)
Tumor/Liver	0.44±0.05	0.41±0.1
Tumor/Spleen	0.63±0.16	0.40±0.1
Tumor/Lung	1.58±0.58	1.09±0.02
Tumor/Heart	1.92±0.91	2.42±0.03
Tumor/Kidney	1.62±0.66	0.29±0.02
Tumor/Blood	16.39±6.59	4.91±0.2

Table 3 Biodistribution Result of  $^{111}\text{In}$ -MDEGD in Human Lung Cancer (adenocarcinoma) in Nude mice at 72 hours post injection

	$^{111}\text{In}$ MDEGD (n=2)
Tumor/Liver	0.32
Tumor/Spleen	0.73
Tumor/Lung	2.01
Tumor/Heart	2.56
Tumor/Kidney	2.14
Tumor/blood	130.02

腫瘍陽性シンチグラムには不適と判断された。これに反して最も秀れた性質を示したものは今回検討したIn-111-MDEGDで、まだ肝臓及び脾臓にIn-111が残存するものの血液からの排泄も良好でGa-67-citrateよりも秀れたデータを示した。この誘導体の特徴は金属キレート剤であるDTPAを側鎖に配位している為にIn-111と常温下で短時間に結合し複雑な製造、抽出過程を要しない事であり、更に先に述べた如く炎症巣に集積せず<sup>67</sup>Ga-67-citrateの欠点を補っている事、更にポルフィリン骨格内にGaが結合している為光毒性がなく診断薬として使用出来る事などがあげられる。旧来よりもWinkelman<sup>12)</sup>はじめ最近ではFoster<sup>13)</sup>等多くの研究者達によってポルフィリン系誘導体を利用した腫瘍陽性シンチグラム作成の試みがなされ、又最近ではモノクロナール抗体を利用した腫瘍陽性シンチ剤の開発が行われるがいずれも欠点がありGa-67-citrateをしのぐ腫瘍陽性シンチグラム剤は登場していない。我々の開発したIn-111-MDEGDは理想的ではないが秀れた性質を有しており、急増する肺癌の診断治療に役立つべく臨床応用を急いでいる。

〈参考文献〉

- 1) 肺癌の化学療法 太田和雄：ライフサイエンス。
- 2) 垣内美弘，他：日本ME学会誌 22：798—799，1984年
- 3) 中島 進，他：Porphyrin photosensitization ワークショップ抄録集，フィラデルフィア，1984年
- 4) 中島 進，林 秀夫，鮫島夏樹：Oncologia 9巻 151—154，1984年
- 5) 中島 進，林 秀夫，鮫島夏樹：医学のあゆみ 122(4) 256—259，1982年
- 6) Ueda, N. Suzuki, Y. et al. : Peptide 5 : 423—428, 1984.
- 7) Anne-Louise et al. : Cancer Research 43 : 5414—5532, 1983.
- 8) Policard et al. : Compt Rend Soc Biol 91 : 1432, 1924.
- 9) Dougherty, T.J et al. : Cancer Reseach 38 : 3628—3635, 1978.
- 10) Dougherty, T.J et al. : Advance in Experimental Method and Drug Advance 160 : 3—13, 1983.
- 11) Hayata, T. Kato, H. Chest 81 : 269—277, 1982.
- 12) Winkelman, J. et al. : Cancer Research 27 : 2060—2064, 1967.
- 13) Natalie Foster et al. : J. Nucl Med 26 : 756—760, 1985.
- 14) Laeson S.M. et al. : J. Nucl. Med, 26 : 538—545, 1985.

本研究は昭和60年度文部省科学研究費一般研究Bによって一部行なわれた。