

《原 著》

# 新しいポジトロン標識肝診断薬剤-2-デオキシ-2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-D-ガラクトース

—第一報：急性毒性および被曝線量の評価—

福田 寛<sup>\*,\*\*</sup> 山口慶一郎<sup>\*\*</sup> 松沢 大樹<sup>\*,\*\*</sup> 阿部 由直<sup>\*\*</sup>  
 山田 健嗣<sup>\*\*</sup> 吉岡 清郎<sup>\*\*</sup> 佐藤多智雄<sup>\*\*</sup> 多田 雅夫<sup>\*\*\*</sup>  
 尾形 優子<sup>\*\*\*\*</sup> 高橋 俊博<sup>\*</sup> 井戸 達雄<sup>\*</sup>

**要旨** われわれはガラクトースのデオキシフルオロ体である 2-デオキシ-2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-D-ガラクトース (<sup>18</sup>FDGal) を新たに開発し、これが肝のガラクトース代謝のトレーサーとして利用できることを基礎的に示してきた。この論文では <sup>18</sup>FDGal の臨床応用開始のために、FDGal の毒性 (LD<sub>50</sub>) および <sup>18</sup>FDGal による被曝線量の評価を行った。ICR マウスおよびドンリュウラットに FDGal を静注した時の LD<sub>50</sub> は 800 mg/kg 以上であった。また MIRD 法に基づいて計算した被曝線量は肝、膀胱壁、腎に対してそれぞれ 541 mrad/mCi, 446 mrad/mCi, 252 mrad/mCi であった。また全身に対しては 50 mrad/mCi であった。以上の結果から <sup>18</sup>FDGal の臨床使用は毒性、被曝線量の面で特に問題がないことが示された。

## I. はじめに

ガラクトースは肝細胞に取り込まれた後、主として肝に存在するガラクトキナーゼにより、リン酸化されて代謝され、糖蛋白の合成に利用されるか、あるいはグルコースに変換されてエネルギー源となる。したがって肝のガラクトース処理能は、重要な肝機能の指標であると考えられ、しかもインスリン、血糖レベルに左右されないことから古くからガラクトース負荷試験として行われている<sup>1-3)</sup>。

一方、2-デオキシガラクトース (2-DGal) はガラクトースと同様にガラクトキナーゼによってリ

ン酸化されるが、以下の代謝は進行せず組織内にトラップされる<sup>4,5)</sup>。われわれの開発した 2-デオキシ-2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-D-ガラクトースは 2-DGal とほぼ同様の代謝過程で肝にトラップされることがわかった<sup>6)</sup>。動物実験により、<sup>18</sup>FDGal が局所肝機能評価のための有用なポジトロン標識薬剤であることが示された<sup>7)</sup>。

本論文では、<sup>18</sup>FDGal の臨床応用を開始するために、ラットの体内分布実験のデータに基づいて MIRD 法により被曝線量の計算を行った。またマウス、ラットを用いて FDGal の急性毒性 (LD<sub>50</sub>) の評価を行った。

## II. 材料・方法

### (1) <sup>18</sup>FDGal の合成

<sup>18</sup>FDGal の合成は多田らの方法<sup>8)</sup> によった。合成終了時の純度および比放射能はそれぞれ 98~99%、7~12 mCi/mg であった。

### (2) 被曝線量の評価

<sup>18</sup>FDGal による被曝線量を評価するために <sup>18</sup>FDGal の各臓器の集積量をラットを用いて調べ

\* 東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンター

\*\* 東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門

\*\*\* 同 薬理学部門

\*\*\*\* 仙台厚生病院

受付：61年9月5日

最終稿受付：61年11月13日

別刷請求先：仙台市星陵町 4-1 (☎980)

東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門

福田 寛

Table 1 Tissue distribution of  $^{18}\text{F}$ FDGal in rats expressed as % dose/g<sup>a)</sup>

Organ	1 min	10 min	30 min	60 min	120 min	360 min
Blood	1.03 (0.16)	0.51 (0.01)	0.23 (0.02)	0.20 (0.01)	0.20 (0.03)	0.20 (0.03)
Heart	NE	0.50 (0.03)	0.34 (0.04)	0.37 (0.04)	0.54 (0.05)	1.31 (0.43)
Lung	NE	0.48 (0.01)	0.34 (0.03)	0.37 (0.04)	0.25 (0.02)	0.37 (0.06)
Liver	4.32 (0.53)	4.83 (0.01)	6.33 (0.75)	7.05 (0.60)	7.03 (0.47)	6.15 (0.71)
Kidney	1.76 (0.24)	2.84 (0.25)	2.64 (0.32)	2.74 (0.26)	2.43 (0.31)	1.51 (0.15)
Spleen	0.31 (0.16)	0.38 (0.02)	0.33 (0.02)	0.37 (0.03)	0.40 (0.07)	0.48 (0.08)
Brain	NE	0.52 (0.05)	0.47 (0.08)	0.50 (0.05)	0.54 (0.03)	0.91 (0.22)
Small intestine	0.92 (0.17)	0.78 (0.06)	0.80 (0.11)	0.71 (0.10)	0.87 (0.11)	0.65 (0.05)
Large intestine	0.59 (0.16)	0.42 (0.03)	0.29 (0.03)	0.34 (0.07)	0.36 (0.09)	NE
Stomach	0.44 (0.08)	0.40 (0.04)	0.28 (0.04)	0.29 (0.04)	0.30 (0.07)	NE
Pancreas	0.42 (0.07)	0.29 (0.02)	0.20 (0.03)	0.20 (0.04)	0.22 (0.04)	0.18 (0.03)
Bone	0.48 (0.12)	0.31 (0.05)	0.20 (0.04)	0.18 (0.02)	0.20 (0.04)	0.23 (0.06)
Muscle	NE	0.23 (0.03)	0.12 (0.01)	0.11 (0.02)	0.09 (0.01)	0.13 (0.01)
Adrenal	0.59 (0.15)	0.42 (0.09)	0.37 (0.08)	0.25 (0.05)	0.29 (0.09)	NE
Thyroid	0.99 (0.24)	0.56 (0.11)	0.23 (0.07)	0.26 (0.11)	0.23 (0.12)	NE
Testes	0.25 (0.06)	0.18 (0.01)	0.11 (0.01)	0.11 (0.02)	0.12 (0.03)	NE

a: Values in parentheses represent standard deviation from 7-8 rats.

NE: not examined.

た。オスのドンリュウラット (160-180 g) に約 10  $\mu\text{Ci}$  の  $^{18}\text{F}$ FDGal を静注した後 1, 10, 30, 60, 120, 360 分後に屠殺して、各臓器の放射能をオートガンマカウンターで測定した。RI 集積量は減衰補正をした後、%dose/g または %dose/organ で表した。

被曝線量の評価は、MIRD 法<sup>9,10)</sup> を用いた。ラットのデータを用いたため以下に例記した仮定のもとに計算した。

- 1) ラットで求めた体内分布 (%dose/organ) が人間でも同じと仮定した。
- 2) 筋肉およびその他の組織 (脂肪, 皮膚, 結合組織), 血液, 骨の全体重に占める割合は文献値<sup>11)</sup> による。
- 3) 膀胱内への RI 集積量を測定するためにラット尿管に挿管し 120 分にわたって尿を採取した。被曝線量計算上, RI は膀胱内に貯留し続けると仮定した。
- 4) 血液による被曝線量の計算において, 血液は全身に均等に分布していると仮定した。

被曝線量 D は MIRD 法に基づき次式により計算した。

$$D = \bar{A}S \text{ (rad/mCi)}$$

ここで  $\bar{A}$  は各臓器放射能曲線の時間積分値であ

り,  $\mu\text{Ci-h}$  の単位を持つ。S は,  $\bar{A}=1 \mu\text{Ci-h}$  の時の吸収線量 (rad) である。MIRD パンフレット No. 11 では, ある臓器を線源臓器 (source organ) とした時の標的臓器 (target organ) の S 値を各臓器ごとに示してある。

### (3) 毒性試験

FDGal の急性毒性試験 (LD<sub>60</sub>) はオスの ICR マウス (26-28 g) とドンリュウラット (180-200 g) を使用して行った。利用できる FDGal の量がきわめて少なかったため, まず代謝のよく似た 2-デオキシ-D-ガラクトース (2-DGal) を用いてマウスの毒性試験を行い, 投与量を推定した。用いた量は 6,500, 1,300, 800, 80, 7.5 mg/kg 体重である。2-DGal は生理食塩水溶液として 0.5 ml を尾静脈から投与した。これらのデータを参考にして FDGal については, 生食溶液 800 mg/kg (0.5 ml) をマウスおよびラットに尾静脈から投与した。投与後の急性期反応を観察したのち, 飼育を続け 40 日後に屠殺して各臓器のヘマトキシリン-エオジン組織標本を作製した。

## III. 結 果

Table 1 は,  $^{18}\text{F}$ FDGal のラット体内分布を示したものである。 $^{18}\text{F}$ FDGal は, 肝に高集積を示し,

**Table 2** Tissue distribution of <sup>18</sup>FDGal in rats expressed as % dose/organ<sup>a)</sup>

Organ	1 min	10 min	30 min	60 min	120 min	360 min
Blood*	10.86 (1.94)	5.37 (0.28)	2.44 (0.34)	2.16 (0.16)	2.08 (0.23)	1.99 (0.24)
Heart	NE	0.33 (0.04)	0.23 (0.04)	0.25 (0.03)	0.35 (0.04)	0.85 (0.32)
Lung	NE	0.50 (0.08)	0.36 (0.06)	0.39 (0.07)	0.26 (0.04)	0.38 (0.07)
Liver	28.02 (3.71)	31.53 (1.91)	41.43 (4.65)	46.82 (3.20)	44.73 (2.47)	39.61 (4.01)
Kidney	2.61 (0.36)	4.25 (0.40)	3.98 (0.51)	4.17 (0.36)	3.55 (0.44)	2.21 (0.16)
Spleen	0.14 (0.07)	0.17 (0.03)	0.15 (0.01)	0.17 (0.01)	0.17 (0.03)	0.21 (0.03)
Brain	NE	0.71 (0.11)	0.65 (0.13)	0.70 (0.10)	0.72 (0.10)	1.21 (0.25)
Small intestine	4.80 (0.90)	4.14 (0.50)	4.25 (0.59)	3.84 (0.53)	4.47 (0.60)	3.36 (0.26)
Large intestine	0.86 (0.28)	0.62 (0.04)	0.43 (0.05)	0.51 (0.11)	0.51 (0.12)	NE
Stomach	0.36 (0.07)	0.33 (0.04)	0.24 (0.03)	0.24 (0.03)	0.24 (0.05)	NE
Pancreas	0.22 (0.04)	0.15 (0.01)	0.11 (0.02)	0.10 (0.02)	0.11 (0.02)	0.09 (0.02)
Bone*	4.69 (1.16)	3.06 (0.59)	1.98 (0.40)	1.81 (0.27)	1.93 (0.40)	2.22 (0.31)
Muscle and other tissue*	NE	28.43 (5.47)	14.92 (3.01)	13.81 (2.06)	10.83 (2.24)	15.33 (2.14)
Adrenal	0.015 (0.004)	0.011 (0.002)	0.009 (0.002)	0.006 (0.001)	0.006 (0.003)	NE
Thyroid	0.016 (0.004)	0.009 (0.002)	0.004 (0.001)	0.004 (0.001)	0.005 (0.001)	NE
Testes	0.27 (0.04)	0.25 (0.01)	0.15 (0.02)	0.16 (0.02)	0.16 (0.04)	NE

a: Values in parentheses represent the standard deviation from 7-8 rats.

Mean weight of the organs and tissues were measured using Donryu rats (160-180 g) or estimated by literature (\*).

**Table 3** Radiation dose to the organs from <sup>18</sup>FDGal

Organ	$\bar{A}(\mu\text{Ci} \cdot \text{h})^*$	Radiation dose (mrad/mCi)
Adrenal	$1.60 \times 10^{-1}$	77
Bladder wall	$2.34 \times 10^2$	446
Bone	$5.92 \times 10^{-1}$	32
Stomach	$6.96 \times 10^0$	48
Small intestine	$1.04 \times 10^2$	131
Large intestine	$1.61 \times 10^1$	69
Kidney	$8.93 \times 10^1$	252
Liver	$1.10 \times 10^3$	541
Lung	$9.91 \times 10^0$	44
Muscle and other tissue	$3.98 \times 10^2$	39
Pancreas	$2.75 \times 10^0$	85
Spleen	$4.74 \times 10^0$	51
Testes	$6.88 \times 10^0$	41
Thyroid	$1.60 \times 10^{-1}$	24
Total body	$6.50 \times 10^2$	50

\* Values at 1 mCi administration.

時間とともに増大して、30分後に6.33% dose/gを示した。120分までほぼ一定値を保つが、360分ではやや減少していた。肝に次いで集積の多いのは腎で、投与30分後には2.64% dose/gを示した。

Table 2は、各臓器の集積を臓器全重量あたり

**Table 4** Toxicity of FDGal and 2-DGal

Compound	Dose (mg/kg)	Number of animals*	
		Mice	Rats
FDGal	800	16 (0)	6 (0)
2-DGal	6,500	9 (1)	NE
	1,300	16 (0)	NE
	800	6 (0)	NE
	80	6 (0)	NE
	7.5	7 (0)	NE

\* Values in parentheses represent number of dead animals.

NE: not examined.

(%dose/organ)で示したものである。集積の多いのは肝、筋およびその他の組織、膀胱内、腎、小腸の順で60分後でそれぞれ投与量の46.8%、13.8%、4.2%および3.8%であった。また膀胱内容は120分で13%であった。これらの値を用いてMIRD法によって計算した各臓器の被曝線量をTable 3に示した。肝への被曝が最大で541 mrad/mCiであった。膀胱壁、腎がこれに次ぎ446 mrad/mCiおよび252 mrad/mCiであった。また全身被曝は50 mrad/mCiであった。

Table 4は、毒性試験の結果を示したものである。800 mg/kgのFDGalを投与されたマウス、ラットのうち死亡したものは、一匹もなく、40日後の体重にも有意の差はみられなかった。また、各臓器の組織像にも特に異常は認められなかった。一方、2-DGalについては最高6.5 g/kgの投与を行ったが、死亡は一匹だけでなおLD<sub>50</sub>には達しないことがわかった。

#### IV. 考 察

ラットの体内分布実験から、<sup>18</sup>FDGalは主として肝に集積し、60分後で46.8%であった。<sup>99m</sup>Tc-フチン酸が95%以上肝に集積するのに比べて肝特異性が低い。これは、ガラクトースが主として肝、腎で代謝される以外に細胞膜合成に必要な糖蛋白合成にも利用されるためであろう。ラット体内分布に基づいてMIRD法により計算した被曝線量は、肝に対して541 mrad/mCiであった。この値は、<sup>99m</sup>Tc-フチン酸による値(360 mrad/mCi)<sup>12)</sup>に比べると約1.5倍である。腎、膀胱壁、全身の被曝線量は、それぞれ、252, 446, 50 mrad/mCiであったが、この値を2-デオキシ-2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-D-グルコース(<sup>18</sup>FDG)による値85, 440, 39 mrad/mCi<sup>13)</sup>と比較すると腎の被曝線量が多いが、<sup>18</sup>FDGの場合、投与量が5-10 mCi程度なので<sup>18</sup>FDGalによる被曝線量の方が少ないと言える。

これらの結果から、われわれは当分の間投与量を2 mCi以下とすることを東北大学臨床研究委員会において決定した。2 mCiの<sup>18</sup>FDGalによる肝、腎、膀胱、全身の被曝線量はそれぞれ1,082, 504, 892, 100 mradで、肝は<sup>99m</sup>Tc-フチン酸5 mCiによる被曝と同程度、腎、膀胱、全身に対しては、<sup>18</sup>FDGより少ないと言える。ただし、これらの値はラットデータに基づいて計算したもので、おのずから限界があり実際の人間でのデータに基づいて修正を加える必要がある。

毒性実験に関しては、十分な量のFDGalを合成することがきわめて困難であったために、800 mg/kg以上の試験を行うことができず、LD<sub>50</sub>は求められなかった。FDGalの急性毒性について

の報告はないが、これと代謝のよく似た2-DGalについては、540 mg/kgの2-DGalをラットに一日二回連日投与した後、肝、脾臓障害があらわれたとの報告<sup>14)</sup>がある。しかし、本論文では、急性毒性についてはマウスに6,500 mg/kgを用いてもなおLD<sub>50</sub>に達しなかった。FDGalと2-DGalの代謝は異なっていること、フッ素化合物は一般に毒性が強いことなどから、一概に論じられないが、2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコースのLD<sub>50</sub>が600 mg/kg<sup>15)</sup>なのに対して、2-デオキシ-D-グルコースのLD<sub>50</sub>は、2,500 mg/kg<sup>16)</sup>で約4倍のひらきがあることが知られている。仮に、2-DGalとFDGalのLD<sub>50</sub>に5倍のひらきがあるとしても、FDGalのLD<sub>50</sub>は1.3 g/kg以上ということになる。

注射時の<sup>18</sup>FDGalの比放射能は3-10 mCi/mgであるから、仮に1 mgを60 kgの人に投与しても、0.016 mg/kg体重である。この量は、800 mg/kgに対して、5.0×10<sup>4</sup>倍の安全係数があることになり臨床上、十分と考えられる。

#### 文 献

- 1) Tengstrom B: An intravenous galactose tolerance test with an enzymatic determination of galactose: a comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary diseases. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 92: 132-142, 1966
- 2) Myren J, Kievlulf P: The intravenous galactose tolerance test as indicator of the extent of fibrosis in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Gastro Enterol* 4: 453-456, 1969
- 3) Kardel T, Ramsøe K, Norby RS: Preoperative liver function tests correlated with encephalopathy after porta-caval anastomosis. *Scand J Gastroenterol* 10: 29-32, 1975
- 4) Henderson PJF, Giddens RA: 2-deoxy-D-galactose transport system on *Escherichia coli*. *Biochem J* 168: 15-22, 1977
- 5) Kleinzeller A, McAvoy EM: Transport and phosphorylation of 2-deoxy-D-galactose in renal cortical cells. *Biochim Biophys Acta* 455: 126-143, 1976
- 6) Ishiwata K, Imahori Y, Ido T, et al: Accumulation of 2-deoxy-2-(F-18)fluoro-D-galactose in the liver by metabolic trapping. *The Japanese J Nucl Med* 23: 611 (abstr), 1986
- 7) Fukuda H, Matsuzawa T, Tada M, et al: 2-deoxy-

- 2-(<sup>18</sup>F) fluoro-D-galactose: A new tracer for the measurement of galactose metabolism in the liver by positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* **11**: 444-448, 1986
- 8) Tada M, Matsuzawa T, Ohroi H, et al: Synthesis of some 2-deoxy-2-fluoro-(<sup>18</sup>F)-hexopyranoses, potential diagnostic imaging agents. *Heterocycles* **22**: 565-568, 1984
- 9) 安齋育郎: MIRD 法による内部被曝線量の評価. 日本放射線技術会雑誌 **36**: 209-225, 1981
- 10) Synder WS, Ford MR, Warner GG, et al: "S, Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs", MIRD pamphlet No 11, Society of Nuclear Medicine, 1975
- 11) Caster WO: Tissue weights of rat. I. Normal values determined by dissection and chemical method. *Proceedings Society Experimental Biology & Medicine* **91**: 122-126, 1956
- 12) 飯尾正宏: 核医学診断マニュアル. インビボ編. テクノ出版, 1978
- 13) Jones SC, Alavi A, Christman D, et al: The radiation dosimetry of 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose in man. *J Nucl Med* **23**: 613-617, 1982
- 14) Latke H, Koch HK, Lesch R, et al: Consequences of recurrent phosphate trapping induced by repeated injections of 2-deoxy-D-galactose. *Biochemical and morphological studies in rats. Virchows Archive B Cell Path* **30**: 297-312, 1979
- 15) Bessell EM, Courteney VD, Foster AB, et al: Some in vivo and in vitro antitumor effects of deoxy fluoro-D-glucopyranose. *Eur J Cancer* **9**: 463-470, 1973
- 16) Laszlo J, Humphreys SR, Goldin A: Effects of glucose analogues (2-deoxy-D-glucose, 2-deoxy-D-galactose) on experimental tumors. *J Natl Cancer Inst* **24**: 267-281, 1960

## Summary

### 2-Deoxy-2-(<sup>18</sup>F)Fluoro-D-Galactose: A New Tracer for the Evaluation of Liver Function by PET

#### — I. Evaluation of Toxicity and Radiation Dose —

Hiroshi FUKUDA<sup>\*,\*\*</sup>, Keiichiro YAMAGUCHI<sup>\*\*</sup>, Taiju MATSUZAWA<sup>\*,\*\*</sup>, Yoshinao ABE<sup>\*\*</sup>, Kenji YAMADA<sup>\*\*</sup>, Seiro YOSHIOKA<sup>\*\*</sup>, Tachio SATO<sup>\*\*</sup>, Masao TADA<sup>\*\*\*</sup>, Yuko OGATA<sup>\*\*\*\*</sup>, Toshihiro TAKAHASHI<sup>\*</sup> and Tatsuo IDO<sup>\*</sup>

*\*The Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University*

*\*\*Department of Radiology and Nuclear Medicine, \*\*\*Department of Pharmacology, The Research Institute for Tuberculosis and Center, Tohoku University*

*\*\*\*\*Sendai Kosei Hospital, Sendai*

We have developed a positron-labeled galactose analog, 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-galactose (<sup>18</sup>FDGal), and showed its potential for the evaluation of galactose metabolism in the liver by PET in animal studies. In this paper, we described about toxicity of FDGal and radiation dose to the organs from <sup>18</sup>FDGal. LD<sub>50</sub> of FDGal to ICR mice and rats were more than 800 m<sub>3</sub>/kg and radiation doses

from <sup>18</sup>FDGal calculated using MIRD schema were 541, 446, 252 and 50 mrad/mCi, respectively, to the liver, bladder wall, kidney and total body. These were permissible values for clinical use of <sup>18</sup>FDGal.

**Key words:** <sup>18</sup>F-deoxyfluoro-galactose, Liver, PET, Radiation dose, LD<sub>50</sub>.