

〈短 報〉

家兎 VX-2 癌における ^{99m}Tc -HM-PAO および ^{99m}Tc -MIBI の腫瘍集積性に関する研究

大塚 信昭* 三村 浩朗* 森田 浩一* 小野志磨人*
 曾根 照喜* 永井 清久* 柳元 真一* 友光 達志*
 浅野 貴子* 福永 仁夫* 亀井 健** 梶原 康正**

要旨 最近各種の血流イメージ剤が腫瘍シンチグラフィに応用されている。これらのうち、脳血流シンチグラフィ製剤である ^{99m}Tc -HM-PAO と心筋血流シンチグラフィ製剤である ^{99m}Tc -MIBI の腫瘍シンチグラフィ製剤としての有用性を家兎 VX-2 癌を用いて比較検討した。VX-2 癌を大腿部に移植後、10～20 日目の種々の腫瘍サイズの担癌家兎 6 羽について、初期像 (5 分後) と後期像 (50 分後) における軟部組織に対する腫瘍集積比を算出した。 ^{99m}Tc -HM-PAO は ^{99m}Tc -MIBI に比して初期集積率および腫瘍集積比は高く、また washout も遅れることが示され、腫瘍集積性に対する両薬剤の違いが示唆された。

(核医学 32: 199-203, 1995)

I. はじめに

腫瘍シンチグラフィ製剤として、 ^{67}Ga -citrate や ^{201}Tl -Cl などのほかに最近では脳血流シンチグラフィ製剤である ^{99m}Tc -hexamethyl propyleneamine oxime (^{99m}Tc -HM-PAO) の有用性が報告されている¹⁻⁴⁾。また、心筋血流シンチグラフィ製剤として開発された ^{99m}Tc -hexakis-2-methoxy isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc -MIBI) も、肺腫瘍などへの集積⁵⁻⁷⁾が確認され、腫瘍親和性放射性医薬品として注目されている。しかし、腫瘍集積について両放射性医薬品の差異を基礎的に検討した報告は少ない⁸⁾。そこで今回われわれは、家兎 VX-2 癌を用いて ^{99m}Tc -HM-PAO と ^{99m}Tc -MIBI の腫瘍親和性放射性医薬品としての有用性を比較検討した。

* 川崎医科大学核医学教室

** 同 放射線科教室

受付：6 年 10 月 12 日

最終稿受付：6 年 11 月 24 日

別刷請求先：倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学核医学教室

大塚 信 昭

II. 材料と方法

A. 実験動物

実験動物には体重 2.5～3.5 kg の白色家兎 6 羽を用いた。

B. 使用した家兎腫瘍およびその大腿筋内への移植方法

家兎腫瘍として Shope-virus 由来の扁平上皮癌 VX-2 を用いた。担癌家兎から VX-2 癌を無菌的に取り出し、はさみで細切する。ついで、2,000 U/ml のペニシリンを溶解したリン酸緩衝液を注入し、ガーゼで濾過した後、遠心分離 (1,800 g, 10 分) し、20% 細胞浮遊液とした。この 20% 細胞浮遊液の 0.1 ml (細胞数 $5 \times 10^5 \sim 10^6$ 個) を 18 ゲージ針を用いて家兎大腿筋部に移植した。

C. 大腿部 VX-2 腫瘍の描出

大腿部に移植後 10～20 日目の VX-2 担癌家兎を実験に用いた。ネブタール麻酔下でウサギを固定した後、両放射性医薬品のうちいずれか (148 MBq (4 mCi)) を耳静脈から投与し、初期像 (5 分後) と後期像 (50 分後) における軟部組織に

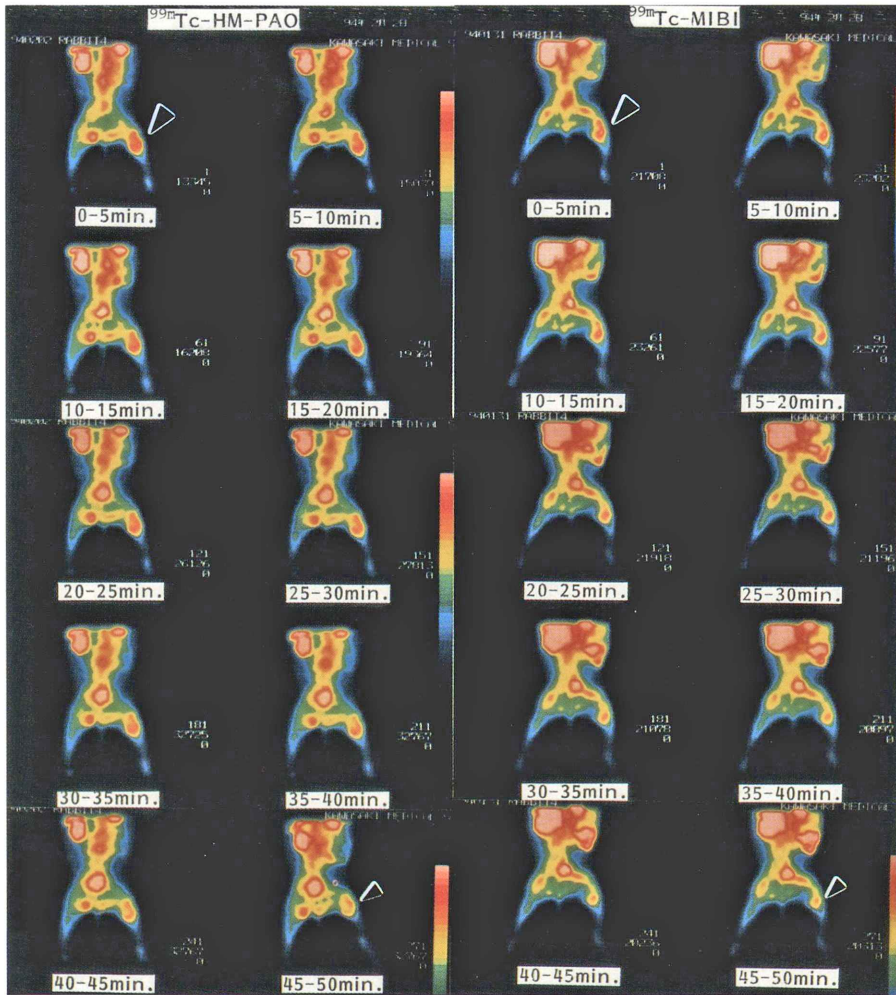


Fig. 1 Dynamic study of ^{99m}Tc -HM-PAO and ^{99m}Tc -MIBI in a rabbit bearing VX-2 cancer.

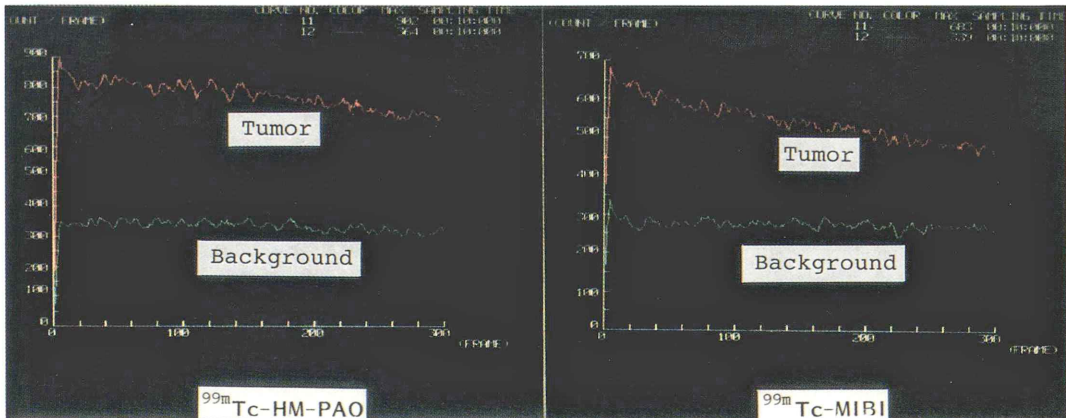


Fig. 2 Time-activity curve of ^{99m}Tc -HM-PAO and ^{99m}Tc -MIBI in a rabbit bearing VX-2 cancer.

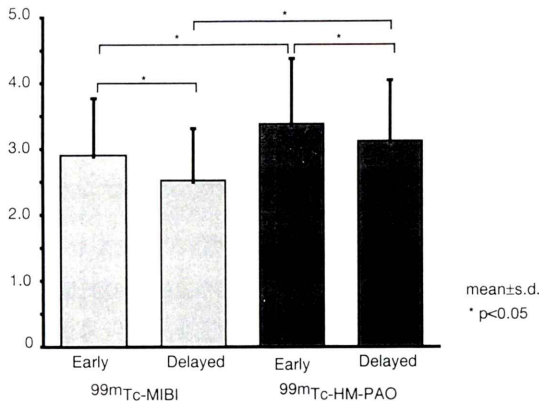


Fig. 3 Tumor to soft tissue uptake ratio of ^{99m}Tc -HM-PAO and ^{99m}Tc -MIBI in early images and in delayed images.

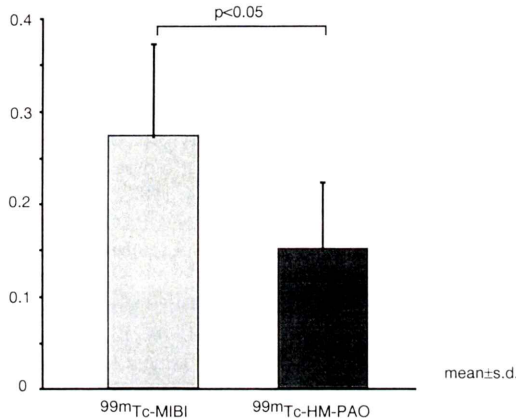


Fig. 4 Tumor washout rate of ^{99m}Tc -HM-PAO and ^{99m}Tc -MIBI.

対する腫瘍集積比を求めるとともに、washout rate を併せて算出した。washout rate は ^{99m}Tc -HM-PAO および ^{99m}Tc -MIBI の初期像の腫瘍カウントから後期像の腫瘍カウントを減じたものを初期像のカウントで除して算出した。

なお、両放射性医薬品の投与は、各 VX-2 担癌家兎について交互に行い、同一家兎では約 30 時間の間隔をあけて投与した。画像収集条件は、 64×64 matrix で、1 秒/フレーム、3,300 フレーム (55 分間) の経時的収集を行い、その後 300 フレーム毎に画像加算を行い、腫瘍組織内および大腿部

軟部組織内の放射能濃度の算出画像を得た。有意差の検定は paired student t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

腫瘍径は最小 12×10 cm、最大 52×45 cm であり、いずれの腫瘍においても ^{99m}Tc -HM-PAO および ^{99m}Tc -MIBI の強い集積が認められた。代表例における静注 5 分後から 50 分後までの経時的イメージを示したが、 ^{99m}Tc -HM-PAO は早期のイメージにおいても後期のイメージにおいても ^{99m}Tc -MIBI に比して良好に腫瘍を描出した (Fig. 1)。また、腫瘍部と大腿軟部組織 (Background) に関心領域を設定し、静注直後から 50 分間の time-activity curve を比較すると、 ^{99m}Tc -MIBI の方が腫瘍部の減衰が著明であった (Fig. 2)。

^{99m}Tc -HM-PAO および ^{99m}Tc -MIBI おのこの初期像 (5 分後) と後期像 (50 分後) における大腿軟部組織 (Background) に対する腫瘍集積比は、 ^{99m}Tc -HM-PAO の初期像では 3.37 ± 0.99 であり、後期像では 3.11 ± 0.93 であった。一方、 ^{99m}Tc -MIBI の初期像では 2.90 ± 0.87 であり、後期像では 2.52 ± 0.79 であった。また、washout rate は、 ^{99m}Tc -MIBI の場合 0.27 ± 0.10 で、 ^{99m}Tc -HM-PAO の場合 0.15 ± 0.07 であった。このように、 ^{99m}Tc -HM-PAO は ^{99m}Tc -MIBI に比して初期集積比は高く、また washout も遅れることが示された (Fig. 3, 4) (いずれも $p < 0.05$)。

IV. 考 案

核医学的手段による腫瘍のイメージングには、他の形態学的検査法 (CT, MRI など) では捉え難い機能的性状の描出が可能である特徴がある。このため、全身の転移巣検索などのほかに、治療前後における質的診断の手段としての利用が期待されている。従来、数多くの腫瘍親和性放射性医薬品が開発されたが、臨床的应用において ^{67}Ga -citrate や $^{201}\text{TlCl}$ より優れ、これに置き換わるものは開発されていない。最近脳血流シンチグラフィや心筋シンチグラフィの製剤として ^{99m}Tc -標識化

合物が開発されたが、これらの放射性医薬品はまた腫瘍イメージングへの応用が検討されている。特に、脳血流シンチグラフィ製剤の $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ や心筋血流シンチグラフィ製剤の $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ が注目されている。両放射性医薬品はともに各種の腫瘍に良好な集積を示すことが報告されているが¹⁻⁸⁾、両者の詳細な比較検討は十分なされていない。そこで、われわれは VX-2 担癌家兔を用いて腫瘍親和性放射性医薬品としての有用性を比較検討した。その結果、両放射性医薬品はともに腫瘍集積性は良好であるが、 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ の方が $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ に比して初期集積比が高く、また washout も遅れることが示され、腫瘍集積性に対する両薬剤の違いが示唆された。

$^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ が腫瘍に集積する機序としては、Hammersley¹⁾らの ^{86}Rb を用いた実験では腫瘍血流量を反映していることが示唆されている。一方、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の場合、血流や血管透過性亢進などの要因のほかに、腫瘍組織の代謝活性やミトコンドリア含量にも腫瘍の集積は規定されると考えられる。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ は、細胞膜やミトコンドリア膜の内外に存在する膜電位に依存して細胞内へ取り込まれ、細胞質、主としてミトコンドリア内に分布する⁹⁻¹¹⁾。悪性腫瘍ではその活発な代謝活性を反映して、これら膜を介した電位差が高く、これが $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の腫瘍での集積亢進の要因となりうる。 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ は体内で代謝を受けやすく、脳においては 1 回循環で脳細胞内に取り込まれ、脂溶性の拡散性物質から水溶性の非拡散性代謝物に変換され、細胞内に滞まる。同様のことが、腫瘍細胞内でも生じている可能性が考えられる。また、血球内での水溶性代謝物への変換や血清蛋白との結合のため、血液プールとしての作用も除外できない。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ は体内で代謝を受けにくく、心筋では受動拡散により心筋細胞に取り込まれ、心筋細胞のミトコンドリアに結合し、長時間保持される¹²⁾。しかし、心筋細胞と腫瘍細胞とでは $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ のミトコンドリアの結合に差があるのか不明である。

臨床応用の面から考えると、 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ は

腫瘍集積性は高いが、正常肺組織に比較的高い集積を伴うため、肺腫瘍では一般に $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の方が描出能に優れると思われる。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ は、集積機序は異なるものの、 ^{201}Tl と同様に腫瘍の代謝活性をある程度反映して集積することが予想され、この点からも $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の利用が期待される。これに対し、 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ は washout が $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ に比して遅れるため、任意の時間に撮像できる利点を有す。また、腫瘍部への集積が高く、さらに $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ と異なり腹部への生理的集積が低いことから、腹部や骨盤領域での腫瘍の描出にも応用できるものと考えられる。

* 本研究は平成 6 年度川崎医科大学プロジェクト研究 (課題番号: 6-302) より行ったものである

文 献

- 1) Hammersley PAG, McCready VR, Babich JW, Coghlan G: $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ as a tumour blood flow agent. *Eur J Nucl Med* **13**: 90-94, 1987
- 2) Tait D, McCready VR, Ott RJ: HM-PAO assessment of human tumour perfusion. *Eur J Cancer Clin Oncol* **25**: 789-793, 1987
- 3) Rowell NP, McCready VR, Tait D, Flower MA, Cronin B, Adams GE, et al: Technetium-99m HMPAO and SPECT in the assessment of blood flow in human lung tumours. *Br J Cancer* **59**: 135-141, 1989
- 4) Otsuka N, Fukunaga M, Morita K, Ono S, Nagai K, Tomomitsu T, et al: Accumulation of $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ in photon deficient areas in bone scan of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Ann Nucl Med* **6**: 215-220, 1992
- 5) Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, et al: Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med* **14**: 333-340, 1989
- 6) Aktolun C, Bayhan H, Kir M: Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors: Preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* **17**: 171-176, 1992
- 7) Campeau RJ, Kronemer KA, Sutherland CM: Concordant uptake of Tc-99m Sestamibi and Tl-201 in unsuspected breast tumor. *Clin Nucl Med* **12**: 936-937, 1987
- 8) 管 一能, 内迫博路, 本間 穰, 倉光達也, 伊東

- 克能, 中木浩司, 他: 家兔 VX-2 腫瘍における ^{99m}Tc -HMPAO 腫瘍シンチグラフィの検討. 核医学 **28**: 1049-1055, 1991
- 9) Delmon-Moingcon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbleele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG: Uptake of the cation hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines *in vitro*. Cancer Res **50**: 2198-2202, 1990
- 10) Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D: Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. J Nucl Med **31**: 1646-1653, 1990
- 11) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronauge JF: Membrane potential-sensitive retention of Tc-99m MIBI cultured chick heart cells. Radiology **173**: 281, 1989 [Abstract]
- 12) Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML: Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. J Nucl Med **32**: 1992-1999, 1991

Summary

Study on Tumor Accumulation Property of ^{99m}Tc -HM-PAO and ^{99m}Tc -MIBI in Rabbits Bearing VX-2 Cancer

Nobuaki OTSUKA*, Hiroaki MIMURA*, Koichi MORITA*, Shimato ONO*, Teruki SONE*, Kiyohisa NAGAI*, Shinichi YANAGIMOTO*, Tatsushi TOMOMITSU*, Takako ASANO*, Masao FUKUNAGA*, Tsuyoshi KAMEI** and Yasumasa KAJIHARA**

*Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

**Department of Radiology, Kawasaki Medical School

Each of blood flow imaging agents has a potential usefulness as an agent for tumor scintigraphy. The usefulness for tumor scintigraphy of two agents, i.e. cerebral blood flow scintigraphy agent ^{99m}Tc -HM-PAO and myocardial blood flow scintigraphy agent ^{99m}Tc -MIBI, was comparatively studied using rabbits bearing VX-2 cancer. From then to twenty days after the implantation of VX-2 cancer into the femoral region of five rabbits, tumor to soft tissue accumulation

ratio (T/S ratio) of each agent was calculated in early images (5 min after injection) and in late images (50 min after injection). Compared with ^{99m}Tc -MIBI, the T/S ratio of ^{99m}Tc -HM-PAO was higher and, moreover, the washout was delayed. These results suggest that there is a difference in tumor accumulation property between these two agents.

Key words: Tumor scintigraphy, ^{99m}Tc -HM-PAO, ^{99m}Tc -MIBI, VX-2 cancer.