

## 《短 報》

## 家兎 VX-2 癌における $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin と $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の 腫瘍集積性に関する比較検討

大塚 信昭\* 玉田 勉\* 三村 浩朗\* 曾根 照喜\*  
森田 浩一\* 友光 達志\* 柳元 真一\* 福永 仁夫\*

**要旨** 最近, 心筋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  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin ( $^{99m}\text{Tc}$ -TF) と  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI について家兎 VX-2 癌を用いて腫瘍集積性について比較検討を行った. VX-2 癌を大腿部に移植後, 17~21 日目の担癌家兎 7 羽について腫瘍集積を初期像 (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にて算出した.  $^{99m}\text{Tc}$ -TF と  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の初期腫瘍集積性は同様に高いものの,  $^{99m}\text{Tc}$ -TF は  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI に比して washout が早いことが示され, 腫瘍集積に対する両薬剤の違いが示唆された.

(核医学 34: 939-943, 1997)

### I. はじめに

心筋血流シンチグラフィ製剤として開発された  $^{99m}\text{Tc}$ -hexakis-2-methoxy isobutyl-isonitrile ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI)<sup>1-3)</sup> と,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin ( $^{99m}\text{Tc}$ -TF)<sup>4-6)</sup> は各種腫瘍への集積が確認され, 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ない. そこで今回われわれは, 家兎 VX-2 癌を用いて  $^{99m}\text{Tc}$ -TF と  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の腫瘍親和性放射性医薬品としての差異を比較検討した.

### 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 7 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% 細胞浮遊液を作成した. 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. $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin と $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の調整

$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin は 1 バイアル中に tetrofosmin を 0.23 mg 含むコールドキット (凍結乾燥粉末, Amersham International 社) に過テクネチウム酸ナトリウム 1,180 MBq/2~3 ml を加えて, 室温で 15 分間放置後, 使用した.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI は 1 バイアル中にテトラキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) 銅 (I) 四フッ化ホウ酸 1.0 mg を含むコールドキット (結晶粉末, ジュポンメルクファーマシューティ社) に過テクネチウム酸ナトリウム 555 MBq/1~2 ml を加えてふり混ぜ, 95~99°C で 15 分間加熱したのち,

\* 川崎医科大学核医学

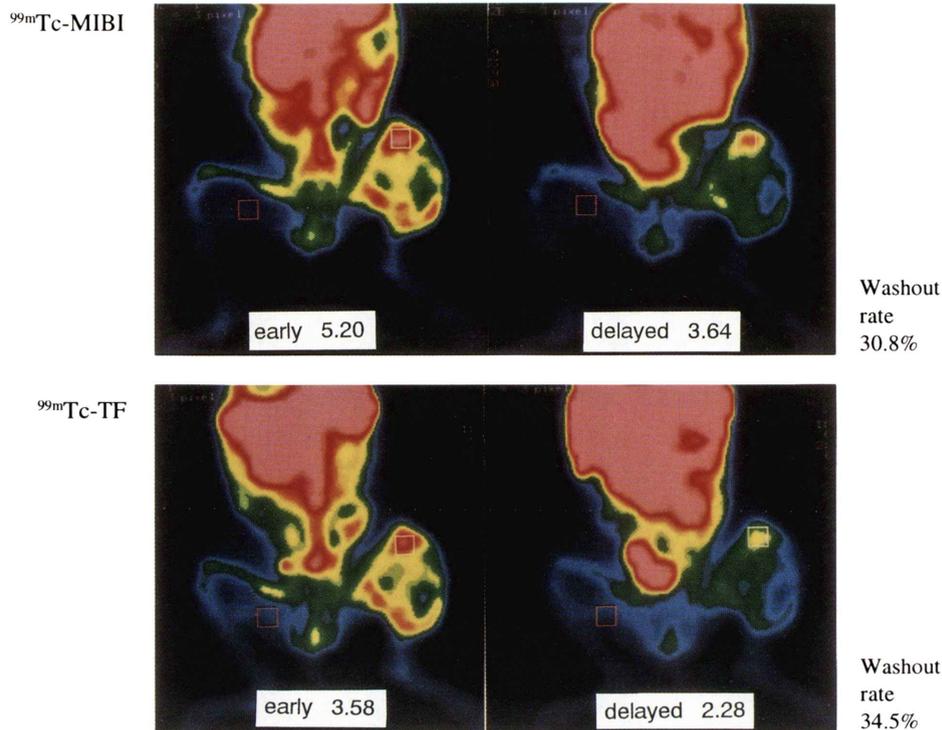
受付: 9 年 4 月 14 日

最終稿受付: 9 年 8 月 25 日

別刷請求先: 倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学核医学

大塚 信昭



**Fig. 1**  $^{99m}\text{Tc}$ -TF and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphies showed increased activity in the viable tumor region. Compared with  $^{99m}\text{Tc}$ -TF, tumor to soft tissue accumulation ratio of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI was higher, and the washout was delayed.

室温で 15 分間放置後、使用した。

#### D. 大腿部 VX-2 腫瘍の描出

大腿部に移植後 17~21 日目の VX-2 担癌家兔を実験に用いた。ネブプ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の 148 MBq (4 mCi) を耳静脈から投与した。画像収集条件は、 $64 \times 64$  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。なお、関心領域 (ROI) の設定はデータを収集後、担癌家兔をただちに安楽死させ、腫瘍を取り出しその大きさを測定後、腫瘍内部を肉眼的にも壊死部、viable 部を確認し、一部は組織学的に検討し、その情報を基に  $2 \times 2$  pixel サイズで 3~8 個の ROI を設定し、その平均値を用いて評

価した。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求めるとともに、washout rate を併せて算出した。washout rate は  $^{99m}\text{Tc}$ -TF および  $^{99m}\text{Tc}$ -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 担癌家兔について交互に行い、同一家兔では約 30 時間の間隔をあけて投与した。また有意差の検定は 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  $5.5 \times 5.0 \times 4.0$  cm, 最大  $8.0 \times 7.0 \times 6.5$  cm であり、いずれの腫瘍においても腫瘍の中心の壊死部は  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI および  $^{99m}\text{Tc}$ -TF の欠

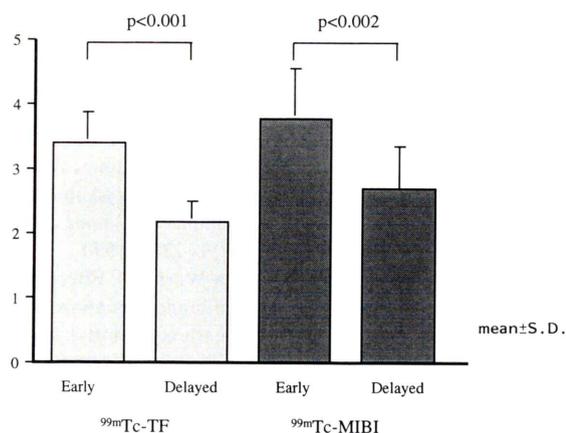


Fig. 2 Tumor to soft tissue uptake ratio of  $^{99m}\text{Tc}$ -TF and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in early images and in delayed images.

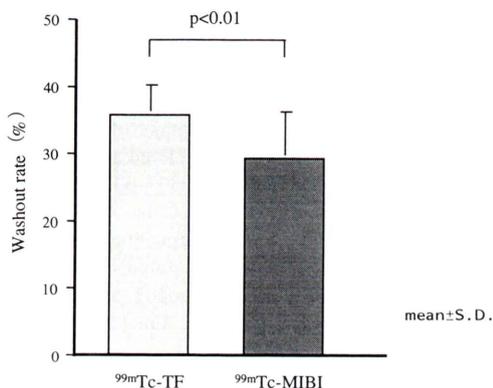


Fig. 3 Tumor washout rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -TF and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.

損を呈し、周囲の腫瘍部は逆に強い集積が見られた。代表例における静注 5 分後および 50 分後のイメージを Fig. 1 に示す。  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{99m}\text{Tc}$ -TF とも早期のイメージにおいて良好に腫瘍が描出された。しかし、  $^{99m}\text{Tc}$ -TF は  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI に比して washout が早いことが示唆された。

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI および  $^{99m}\text{Tc}$ -TF それぞれの初期像 (5 分後) と後期像 (50 分後) における大腿部軟部組織 (Background) に対する腫瘍集積比は、  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の初期像では  $3.78 \pm 0.76$  であり、後期像では  $2.71 \pm 0.65$  であった。一方、  $^{99m}\text{Tc}$ -TF の初期像は  $3.41 \pm 0.47$  であり、後期像では  $2.17 \pm 0.32$  であった

(Fig. 2)。また、washout rate (%) は、  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の場合  $29.4 \pm 7.1$  で、  $^{99m}\text{Tc}$ -TF の場合  $36.1 \pm 4.5$  であった (Fig. 3)。このように、  $^{99m}\text{Tc}$ -TF と  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI は、初期集積性は高いものの、washout は  $^{99m}\text{Tc}$ -TF の方が有意に ( $p < 0.01$ ) 早いことが示された。

#### IV. 考 案

最近心筋血流シンチグラフィ用製剤として  $^{99m}\text{Tc}$ -標識化合物が開発されたが、これらの放射性医薬品は腫瘍イメージングへの応用が検討されている。特に、  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI<sup>1-3)</sup> や  $^{99m}\text{Tc}$ -TF<sup>4-6)</sup> 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、両者の詳細な比較検討は十分なされていない。そこで VX-2 担癌家兎を用いて腫瘍親和性放射性医薬品としての差異を比較検討した。その結果、両放射性医薬品はともに初期腫瘍集積性は良好であるものの、washout に差を認め腫瘍集積性に対する両薬剤の違いが示唆された。

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI が腫瘍に集積する機序として、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<sup>7-9)</sup>。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一因となる可能性がある。一方、  $^{99m}\text{Tc}$ -TF の場合、単離ラット心筋ミトコンドリアにて取り込みを検討した結果では、心筋細胞のミトコンドリアへの集積は代謝エネルギーによる膜電位差に依存する単純拡散と考えられており<sup>10,11)</sup>、  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI と似た放射性薬剤と考えられる。しかし、  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI と  $^{99m}\text{Tc}$ -TF において心筋細胞と腫瘍細胞とではミトコンドリアの結合および保持に差があるか否かは不明である。しかし、心筋への集積および washout と同様に、腫瘍においても  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI と  $^{99m}\text{Tc}$ -TF は両薬剤とも同程度の腫瘍

集積を示し、washoutは心筋からのwashoutと同様<sup>99m</sup>Tc-TFの方が早いことが示された。

臨床応用については、<sup>99m</sup>Tc-MIBIは<sup>201</sup>Tlと同様に肺癌、甲状腺癌、乳癌およびその転移巣の評価に応用されている。しかし、同様の腫瘍集積性を示す<sup>99m</sup>Tc-TFは腫瘍シンチグラフィとして系統的な臨床応用は少ない<sup>6,12-14</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-TFは<sup>99m</sup>Tc-MIBIと同様、肝・胆道系からの排泄のため腹部や骨盤領域での腫瘍描出には不適と考えられるが、頭頸部、胸部の腫瘍診断の一助になると期待される。

本研究は川崎医科大学プロジェクト研究費(No. 8-307)の援助によって行われたものである。

## 文 献

- 1) 大塚信昭, 曾根照喜, 森田浩一, 玉田 勉, 白井博志, 亀井 健, 他: 肺癌およびその転移巣の検出における<sup>99m</sup>Tc-MIBIの有用性の検討. 日本画像医学雑誌 **15**: 156-163, 1996
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Rambaldi PF, Mansi L, Procaccini E, Gregorio FD, Vecchio ED: Breast cancer detection with Tc-99m Tetrofosmin. Clin Nucl Med **20**: 703-705, 1995
- 5) Basoglu T, Sahin M, Coskun C, Koparan A, Bernay I, Erkan L: Technetium-99m-tetrofosmin uptake in malignant lung tumours. Eur J Nucl Med **22**: 687-689, 1995
- 6) Kosuda S, Yokoyama H, Katayama M, Yokokawa T, Kusano S, Yamamoto O: Technetium-99m tetrofosmin and technetium-99m sestamibi imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med **22**: 1218-1220, 1995
- 7) Delmon-Moingeon 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
- 8) 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
- 9) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronauge JF: Membrane potential-sensitive retention of Tc-99m MIBI cultured chick heart cells. Radiology **173**: 281, 1989 (Abstract)
- 10) Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD: Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. J Nucl Cardiol **2**: 317-326, 1995
- 11) Younes A, Songadele JA, Maublant Platts E, Pickett R, Veyre A: Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated adult rat heart mitochondria. J Nucl Cardiol **2**: 327-333, 1995
- 12) Klain M, Maurea S, Cuocolo A, Colao A, Marzano L, Lombardi G, et al: Technetium-99m tetrofosmin imaging in thyroid diseases: comparison with Tc-99m-pertechnetate, thallium-201 and Tc-99m-methoxyisobutylisonitrile scans. Eur J Nucl Med **23**: 1568-1574, 1996
- 13) Arbab AS, Koizumi K, Arai T, Toyama K, Araki T: Application of Tc-99m-tetrofosmin as a tumor imaging agent: Comparison with Tl-201. Ann Nucl Med **10**: 271-274, 1996
- 14) Ishibashi M, Hayashi A, Takamori S, Ohzono H, Morita S, Hayabuchi N: <sup>99m</sup>Tc Tetrofosmin uptake in lung cancer. Acta Radiol **37**: 763-766, 1996

## Summary

### Comparative Study on the Tumor Accumulation of $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin and $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in Rabbits Bearing VX-2 Cancer

Nobuaki OTSUKA, Tsutomu TAMADA, Hiroaki MIMURA, Teruki SONE,  
Koichi MORITA, Tatsushi TOMOMITSU, Shinichi YANAGIMOTO  
and Masao FUKUNAGA

*Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School*

Each of myocardial blood flow imaging agents has a potential usefulness as an agent for tumor scintigraphy. The tumor accumulation and washout of  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI were comparatively studied using rabbits bearing VX-2 cancer. From seventeen to twenty days after the implantation of VX-2 cancer into the femoral region of seven 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  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin, the T/S ratio of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 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,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, VX-2 cancer.