

## 5. RI の Lymphnodal Localization に関する基礎的研究

本 田 昂\*

### I. 緒 言

放射性同位元素な径リンパ管注入が悪性リンパ節疾患あるいは手術的に摘出しえないきわめて小さな悪性の領域 (metastases lymph nodes) に対して治療的に利用できるのではないかと考え本研究を行なった。RI をリンパ管に注入し血流には移行させずリンパ系にのみ摂取せしめ選択的照射治療の効果をあげるのみならず、最近進歩改良されつつあるシンチスキャニング法によってこれを診断的にも役立たせんとするものである。各種の放射性同位元素の他の方法による生体内分布の報告は多いが径リンパ管注入に関するものは少ない。

RI の lymphnodal localization を目的とする径リンパ管注入に対してそれぞれ次の4区分について試みた。

- 1) 希土類元素 (Lanthanons), 2) 医療用コロイド (Medical colloids), 3) RI 微小粒子 (Microspheres), 4) 希土類元素とキレート (Chelate) 剤。

Lanthanon で代表される 15 の rare earth の医学的利用は未だ数少なく、特に径リンパ管注入に関する報告はほとんどない。元素の周期律表ではいわばstep childrenとしてのこの希土類元素は塩化物として注入すると生体内で容易に加水分解し aggregation をおこしコロイドを形成することはきわめて注目すべきことであり、この Lanthanons の径リンパ管注入を試みた。以上の4区分に従い、それぞれ径リンパ管注入後の生体内分布ならびに排泄等を検索し比較検討を行なった。

### II. 実験材料および方法

実験動物には成犬を用い Fig. 1, 2 に示すごとく lanthanons, medical colloids, microspheres, chelate 剤の径リンパ管注入を行なった。

イットリウムとセリウムは生体内できわめてよく似た様相を示し、この範疇に属する塩化物は pH の調整によりコロイドを形成し (pH 1.0 付近でコロイドの形成がはじまる), pH の大なるに従って粒子は互いに集まる (clumping) 傾向が強く実効直径は大となる。

$^{90}\text{Y}$  (半減期 64.4 時,  $\beta$ ):  $^{90}\text{Y}$ -generator より carrier-free の  $^{90}\text{Y}$  をうる (これはイオン交換樹脂床に 100mc の  $^{90}\text{Sr}$  を吸着させ溶出液 pH5.5 の 0.5% クエン酸液を通すことによりえられる). carrier を増加するに従い体内における移行が減少することから径リンパ管注入には  $\text{YCl}_3$  液の carrier-free ( $10^{-11}$  Moles/kg) と carrier の中間量を加えた ( $10^{-7}$  Moles/kg) 場合についてリンパ系における localization を比較した。

$^{144}\text{Ce}$  (282 日,  $\beta\gamma$ ): 注入後比較的長期にわたる観察およびシンチスキャニングのできることから

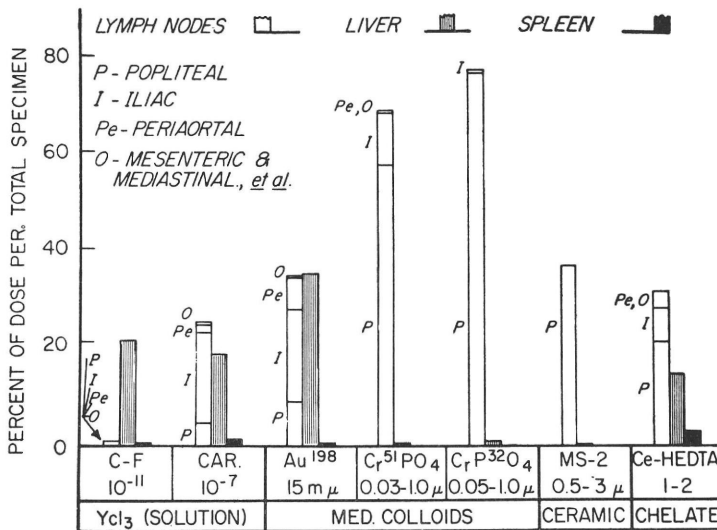


Fig. 1. Intralymphatic localization in dogs (one day)

\* A. Honda: 金沢大学放射線医学.

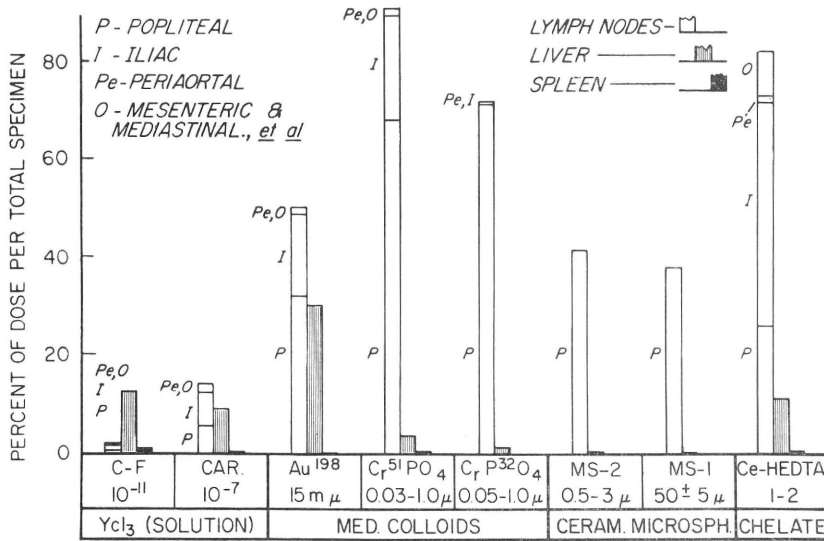


Fig. 2. Intralymphatic localizations in dogs (seven days)

$^{144}\text{Ce Cl}_3$  の注入をも行なった。

$^{198}\text{Au}$  (2.7日,  $\beta\gamma$ ): 平均粒子大15m $\mu$

$\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$  (14.3日,  $\beta$ ): 粒子大, 0.05~1.0 $\mu$

$^{51}\text{Cr PO}_4$  (27.8日,  $\gamma$ ): 粒子大, 0.03~1.0 $\mu$

をそれぞれ生理的食塩水を用いて注入した。

**RI 微小粒子 (microspheres):**  $^{144}\text{Ce}$  を含む生物学的には不活性な陶器の (ceramic) 微小粒子で MS-1;  $50 \pm 5\mu$ , MS-2; 0.3-3 $\mu$  粒子大のものを carbopol 液に浮遊させ注入した。

**Cerium chelation:** 使用したキレート剤は citrate, NTA ("Trio", Nitrilotriacetic acid), HEDTA (Hydroxyethylthylenediamine triacetic acid), EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid), DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic acid) で cerium の  $10^{-4}$ ~ $10^{-6}\text{M/kg}$  に対し種々の量の上記のキレート剤を使用し lymphnodal localization を比較した。生物学的に中等度の安定性をもつ HEDTA で  $\text{Ce}$  ( $10^{-6}\text{M/kg}$ ): HEDTA=1:2の場合に他のキレート剤にくらべもっとも良好な localization を示したのでそれについて報告する。

その他として silica gel, triolein- $^{131}\text{I}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ -labeled red cells の注入も試みた。

**径リンパ管注入法:** Nembutal で成犬を麻酔し Direct sky blue (0.5cc) を足背皮下に注射しおよそ5分後に後肢踝上リンパ管を外科的に裸出し 27-gauge 針にポリエチレン管 (No. 10) のきわめて細いものを着用しリンパ

管注入を行なった。いずれも追跡量として約 100 $\mu\text{c}$  の RI を含む 1ml 溶液を2分間で注入した。注入後1, 3, 7日にそれぞれ剖検を行ないリンパ系への移行状況および他の臓器への分布ならびに排泄を検索した。また経時シンテスキニングをも試み Ethiodol による lymphangiogram と比較した。体内分布の表はいずれの群も 3~5匹の平均値を示す。

### III. 結果の概要

$^{90}\text{Y}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ : 注入後1, 3, 7日において分布に多少の変動はあるが本質的に  $10^{-11}\text{M/kg}$ , すなわち carrier-free の注入群は体内で広範囲に分布し lymphnodal localization は非常に少なくほとんど IV 注入とよく似た分布を示した。carrier を加えた  $10^{-7}\text{M/kg}$  群ではリンパ節における localization は 10~20 倍に増大したが血流への移行もかなり多く、したがって肝、脾臓への分布も同様認められた。各リンパ節ならびに主要臓器の DAR (differential absorption ratio) を求め Table 1, 2, に示した。分布状況をさらに明らかにするためである。

$^{198}\text{Au}$ : リンパ節における localization は増大したが、肝、脾臓への移行もまた著しい。popliteal, iliac, periaortal lymph node へ比較的均等な分布移行を示しており経時移行したシンテグラム像もこのことを示した。

$^{51}\text{CrPO}_4$ ,  $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ : 粒子大は大体同じく分布もほとんど同様の結果を示したが、 $^{51}\text{CrPO}_4$  がごくわずかに小さい

Table 1. Differential absorption ratio of nodes and organs (One-day dogs)

| Specimen             | Radioactive preparation, Intralymphatic |          |                   |                                 |                                  |         |                     |
|----------------------|---|----------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------|---------------------|
|                      | Yttrium                                 | chloride | <sup>198</sup> Au | <sup>51</sup> CrPO <sub>4</sub> | Cr <sup>32</sup> PO <sub>4</sub> | MS-2    | Chelate<br>(Ce*+Ce) |
|                      | (Y*)                                    | (Y*+Y)   |                   |                                 |                                  |         |                     |
|                      | Total body=1.00                         |          |                   |                                 |                                  |         |                     |
| Node, popliteal      | 122                                     | 1, 180   | 1, 630            | 3, 300                          | 13, 500                          | 4, 500  | 730                 |
| superficial inguinal | —                                       | —        | —                 | 0. 05                           | 0                                | 0       | 94                  |
| inguinal             | 2. 0                                    | —        | —                 | 0. 4                            | —                                | 0       | 1. 6                |
| iliac                | 17                                      | 1, 920   | 2, 860            | 790                             | 62                               | 1. 5    | 193                 |
| periaortol           | 1. 8                                    | 507      | 284               | 5. 1                            | 0. 3                             | 0. 1    | 0. 8                |
| mesenteric           | 0. 3                                    | 0. 2     | 0. 2              | 0                               | 0. 1                             | 0       | 0. 2                |
| mediastinal          | 1. 1                                    | 4. 7     | —                 | 27                              | 0. 1                             | 0       | 0. 6                |
| Spleen               | 0. 8                                    | 4. 1     | 2. 0              | 0. 2                            | 0. 1                             | 0       | 9. 3                |
| Liver                | 5. 0                                    | 7. 5     | 10. 4             | 0. 09                           | 0. 4                             | 0. 1    | 4. 1                |
|                      | Liver=1.00                              |          |                   |                                 |                                  |         |                     |
| Node, popliteal      | 24                                      | 157      | 163               | 36, 670                         | 33, 750                          | 45, 000 | 178                 |
| superficial inguinal | —                                       | —        | —                 | 0. 6                            | 0                                | 0       | 23                  |
| inguinal             | 0. 40                                   | —        | —                 | 4. 4                            | —                                | 0       | 0. 40               |
| iliac                | 3. 4                                    | 256      | 286               | 8, 780                          | 155                              | 15      | 47                  |
| periaortol           | 0. 36                                   | 68       | 28                | 57                              | 0. 75                            | 1. 0    | 0. 20               |
| mesenteric           | 0. 06                                   | 0. 03    | 0. 02             | 0                               | 0. 25                            | 0       | 0. 05               |
| mediastinal          | 0. 22                                   | 0. 63    | —                 | 300                             | 0. 25                            | 0       | 0. 15               |
| Spleen               | 0. 16                                   | 0. 55    | 0. 2              | 2. 2                            | 0. 25                            | 0       | 2. 2                |

\* Radioisotope: <sup>90</sup>Y, <sup>144</sup>Ce

め popliteal LN から次の iliac LN へ若干の移行を認められたのに対し Cr<sup>32</sup>PO<sub>4</sub> の場合はほとんど大半が注入部位に近い popliteal LN に局在し移行はごくわずかし認められなかった。7日後においても1,3日の分布とほとんど変わらない結果を示した。

**Microspheres:** MS-1, MS-2, いずれも粒子大が大き過ぎほとんど注入部位とそれに近い popliteal LN に局在しそれ以上の移行は認められなかった。このシンチグラム像からも注入された微小粒子が注入部から popliteal LN に至るリンパ管に沈着している様相を知ることができる。注入後比較的長期(1,2カ月)にわたるも移行は観察されなかった。

**Cerium-chelates:** 種々のキレート剤を使用した結果生体内で中等度の安定性をもつ<sup>144</sup>Ce-HEDTA が比較的良好なリンパ節 localization を示した。DTPA の場合は血行への移行次いで排泄も早く localization はほとんど認められない。Ce:HEDTA=1:2の注入群では1,3,7日と経時多少移行の度も増加し7日群ではリンパ節 localiza-

tion は非常に増大しその様相も popliteal, iliac, periaortol LN とかなり均等に移行分布を示した。しかし肝, 脾臓への移行もまたまぬがれない。リンパ節の autoradiogram は注入された RI の均一な分布状況を示した。

#### IV. 考察ならびに結論

以上の結果より

1) lymphnodal localization に対し Yttrium, Cerium (rare earth) の carrier-free の径リンパ管注入では localization はきわめて少なくIV注入とほとんど同様の分布を示すが, carrier を加えること, すなわち生体内での colloidal behavior によってかなり増大し, radiocolloidal gold ではさらに著しい localization が認められるが, これらの非常に小さな粒子大ではいわゆる circulatory organ への移行もまた著しい。

2) これらよりも一層大きい粒子すなわち CrPO<sub>4</sub> や microspheres の注入では粒子が大き過ぎ注入部位とそ

Table 2. Differential absorption ratio of nodes end organs (Seven-day dogs)

| Specimen             | Radioactive preparation, Intralymphatic |                    |                   |                                 |                                  |        |                     |
|----------------------|---|--------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------|---------------------|
|                      | Yttrium chloride<br>(Y*)                | chloride<br>(Y*+Y) | <sup>198</sup> Au | <sup>51</sup> CrPO <sub>4</sub> | Cr <sup>32</sup> PO <sub>4</sub> | MS-2   | Chelate<br>(Ce*+Ce) |
| Total body=1.00      |   |                    |                   |                                 |                                  |        |                     |
| Node, popliteal      | 161                                     | 1,250              | 7,020             | 6,000                           | 19,000                           | 3,400  | 5,800               |
| superficial inguinal | —                                       | 41                 | —                 | 32                              | 0.3                              | 5.1    | 3.0                 |
| inguinal             | 2.5                                     | —                  | —                 | 37                              | —                                | —      | 18                  |
| iliac                | 122                                     | 380                | 4,800             | 1,360                           | 93                               | 0.9    | 4,800               |
| periaortal           | 2.9                                     | 32                 | 88                | 1.3                             | 1.3                              | 0.3    | 440                 |
| mesenteric           | 0.6                                     | 0.5                | 0.5               | 0.04                            | 0                                | 0      | 0.4                 |
| mediastinal          | 2.2                                     | 55                 | 490               | 32                              | 0.9                              | 0      | 420                 |
| Spleen               | 0.4                                     | 1.4                | 0.6               | 1.0                             | 0.3                              | 0      | 1.5                 |
| Liver                | 2.4                                     | 2.7                | 9.2               | 1.9                             | 0.3                              | 0.1    | 3.0                 |
| Liver=1.00           |   |                    |                   |                                 |                                  |        |                     |
| Node, popliteal      | 67                                      | 463                | 763               | 3,160                           | 63,670                           | 34,000 | 1,930               |
| superficial inguinal | —                                       | 15                 | —                 | 17                              | 1.0                              | 51     | 1.0                 |
| inguinal             | 1.0                                     | —                  | —                 | 19                              | —                                | —      | 6.0                 |
| iliac                | 51                                      | 141                | 522               | 716                             | 310                              | 9.0    | 1,600               |
| periaortal           | 1.2                                     | 12                 | 10                | 0.7                             | 4                                | 3.0    | 145                 |
| mesenteric           | 0.25                                    | 0.19               | 0.05              | 0.02                            | 0                                | 0      | 0.1                 |
| mediastinal          | 0.91                                    | 20.                | 53                | 17                              | 3.0                              | 0      | 140                 |
| Spleen               | 0.17                                    | 0.52               | 0.07              | 0.5                             | 1.0                              | 0      | 0.5                 |

\* Radioisotope: <sup>90</sup>Y; <sup>144</sup>Ce

れに近い最初の lymphnodes にまでしか到達しない。

3) キレート剤の使用はその biological stability に従って dissociate し比較的 large chemical dose についてはかなり幅広く大きな粒子大のコロイドが生体内でできる結果以上の 1) 2) よりも良好なリンパ節 localization が望まれる。しかも注入部位から離れたリンパ系への移行も認められる。

4) lymphnodal localization のみに最適な粒子大はほぼ0.1 $\mu$ 前後と考えられる適当に carrier を加えキレート剤を使用することによってもかなり良好な結果が期待で

きるが、この場合毒性量以下にとどめるべきである。

5) 径リンパ管注入は手技的には若干熟練を要するが RI の注入によって急速に系統的リンパ系へ摂取されリンパ流中の癌細胞に対する直接効果やリンパ節転移巣周囲への移行が期待され治療的に役立ちうる方法であり、また scintiscanning を試みリンパ系の状況を知る上にも有用であると考ええる。

6) 以上各種 RI の径リンパ管注入による lymphnodal localization について比較検討し、その概要を報告した。

\*

\*

\*