

《原 著》

鉄剤による ^{67}Ga 腫瘍イメージの増強について

東 与光* 古川 恵司* 若尾 博美* 小林 雅人*
大塚 均*

要旨 鉄とガリウムが拮抗的であることから、鉄剤あるいは鉄キレート剤を ^{67}Ga 注射の前後に注射して、 ^{67}Ga の腫瘍イメージを増強する動物実験の報告は、今までに少なくない。今回、著者らは、腫瘍に ^{67}Ga が十分に取り込まれた後に鉄剤を投与して、血中および正常組織から ^{67}Ga を排泄し、腫瘍イメージの増強の可能性を検討した。実験には、担癌マウスおよび担癌家兎を用い、臨床例では、肺癌の症例について ^{67}Ga を注射して 24~72 時間後に鉄剤の Fesin を静注して、腫瘍イメージを対照と比較した。その結果、動物実験および臨床例で ^{67}Ga の腫瘍イメージは、やや増強されることがわかった。しかし、鉄剤の投与によって、 ^{67}Ga は腫瘍自身からも排泄するために、期待したほどの良い腫瘍イメージは得られなかった。

I. はじめに

^{67}Ga -citrate (以下 ^{67}Ga と略す) と鉄との関係は、1971年、東¹⁾ らによつてはじめて担癌マウスについてなされた。その後、1974年、Clausen²⁾、Hara³⁾ らによつて注射された ^{67}Ga が血液中の transferrin と結合することがわかり鉄との関係が重要視された。1979年 Larson⁴⁾、1980年 Hammersley⁵⁾ らによつて、担癌動物の腫瘍に ^{67}Ga の取り込みの増強の目的で鉄投与がこころみられた。

臨床的には、 ^{67}Ga の腫瘍イメージの改善のために、1980年、Sephton⁶⁾ および Smith ら⁷⁾ によつて ^{67}Ga 注射前後に鉄剤の投与がこころみられている。今回、著者らは、 ^{67}Ga が腫瘍に十分に摂取されてから鉄剤を投与して血液中および正常組織から ^{67}Ga を排泄して、腫瘍イメージの増強の可能性について検討したので報告する。

II. 実験材料および方法

実験動物として、担癌マウスと家兎を使用した。

担癌マウスは、腫瘍はじめ各臓器の ^{67}Ga の分布をしらべ、担癌家兎は ^{67}Ga の腫瘍イメージをしらべた。担癌マウスは、体重 20~30 g の雌の成熟マウス (ddy 系) を使用し、その右大腿部にエールリッヒ腹水癌細胞を移植し、腫瘍が直径 1 cm の結節となったときに実験に用いた。

担癌家兎は、体重 2.5~3.0 kg の雌の日本白色種の家兎を使用し、その右足大腿部に VX-II 癌細胞を移植し、腫瘍の直径が約 3~5 cm になったときに実験に用いた。

使用した ^{67}Ga -citrate は、第一ラジオアイソトープ研究所製で、担癌マウス 1 匹当たり $10\ \mu\text{Ci}$ ($3.7 \times 10^5\ \text{Bq}$) を腹腔内に注射した。使用した鉄剤は、貧血治療剤の Fesin (含糖酸化鉄製剤) で、これを担癌マウス 1 匹当たり 0.05 ml (鉄剤として 1 mg) を尾静脈より静注した。担癌家兎には、 ^{67}Ga を 1 羽当たり $200\ \mu\text{Ci/kg}$ ($7.4 \times 10^6\ \text{Bq}$) を耳静脈より注射した。また、使用した鉄剤は、鉄の影響をすみやかにみるために、クエン酸鉄を 1 羽当たり鉄として 8 mg/kg を耳静脈より注射した。

血清鉄 (SI) の測定には、TIBC 自動測定装置 (Ferro Chem Model 3050, 米国 ESA 社製) を用い、血清 $50\ \mu\text{l}$ (0.05 ml) 中の鉄を測定した。総鉄結合能 (TIBC) は、血清 $100\ \mu\text{l}$ を鉄飽和剤とともに、5~10 分間混合し、鉄飽和血清としてさきの装置

* 神奈川歯科大学放射線学教室

受付: 59 年 2 月 6 日

最終稿受付: 59 年 4 月 6 日

別刷請求先: 横須賀市稲岡町 82 (☎238)

神奈川歯科大学放射線学教室

東 与 光

により測定した。ついで、不飽和鉄結合能 (UIBC) は、TIBC から SI の値を引いて算出した。

つぎに、腫瘍および各臓器の ^{67}Ga の取り込み率は、まず、各臓器の ^{67}Ga の放射能の強さ (cpm) を測定し、これをはじめに注射した ^{67}Ga の放射能の強さ (cpm) で割った値を百分率であらわした。そして、各臓器の重量 (g) でさきの百分率値を割った $\%/g$ を各臓器の取り込み率とした。また、腫瘍 1 g の ^{67}Ga の放射能の強さ (T) と血液 1 g の放射能の強さ (B) の比すなわち腫瘍/血液 (T/B) の比率をもとめた。

担癌家兎のイメージは、東芝製の高分解能 γ -カメラ (GCA-401-3) を使用し、鉄剤投与による影響をイメージで比較するために、対照と実験群では同一条件で測定時間のみは、 ^{67}Ga の減衰を考慮して補正した。

担癌マウスでは、 ^{67}Ga を注射して各臓器に ^{67}Ga が十分に取り込まれたと思われる 24 時間後に、Fesin を静注し、その 30 分、90 分後に腫瘍はじめ各臓器の ^{67}Ga の取り込み率の変化を対照群と比較した。

担癌家兎では、 ^{67}Ga 注射して 24 時間後に、クエン酸鉄 (8 mg/kg) を注射して、3, 10, 30 分、1, 2, 4, 6 時間後にシンチカメラで家兎の腫瘍部分を撮像した。さらに、24, 48, 72 時間後にも全身イメージをとり、対照家兎と比較した。また、担癌家兎の腫瘍部分に関心領域 (ROI) を設定し、クエ

ン酸鉄投与による腫瘍部分の ^{67}Ga 値の変化を測定した。

III. 実験結果

担癌マウスに ^{67}Ga を注射して 24 時間後に Fesin を注射し、その 30 分、90 分後の各臓器の ^{67}Ga の取り込みの変化は、Table 1 である。すなわち、SI 値は、対照に比べて著しく増加し、したがって、UIBC 値は、対照群に比べて著しく低い。腫瘍は、Fesin 注射 30 分後では対照よりむしろやや高い取り込み率を示し、90 分後では対照群と差がみられない。その他の臓器では、Fesin 注射により大腿骨と腎臓のみが対照群よりもやや増加した。しかし、血液中の ^{67}Ga 値は、対照が $2.87 \pm 0.06 \%/g$ に対し、Fesin 投与群では、30 分後では $1.88 \pm 0.03 \%/g$ 、90 分後では $1.00 \pm 0.01 \%/g$ と低下した。そのため、T/B 比は、Fesin 投与群が対照群より明らかに高く、Fesin 投与 90 分後では対照群の 1.29 に対し、4.71 と約 3.5 倍に増加した。このため、腫瘍の周りのバック・グラウンドが減少して、腫瘍イメージのコントラストが強くなるように思われる。

ついで、担癌家兎に ^{67}Ga を注射して、24 時間後にクエン酸鉄を注射したイメージは、Fig. 1 である。すなわち、鉄注射 3 分後ですでに腎臓 (K) のイメージがやや増強し、30 分後では膀胱 (U) のイメージが強くなった。しかし、腫瘍 (T) のイメ

Table 1 Distribution of Ga-67 in tumor-bearing mice. Fesin was injected 24 hours after Ga-67 injection and mice were killed 30 minutes and 90 minutes later

	Ga-67 (%/g)						Serum ($\mu\text{g}/\text{dl}$)		
	Tumor	Liver	Kidney	Spleen	Femur	Blood	SI	UIBC	T/B
Control (n=10)	3.69 ± 0.75	5.84 ± 1.56	674 ± 4.05	4.38 ± 1.21	4.16 ± 0.64	2.87 ± 0.06	248.3 ± 16.1	220.3 ± 15.7	1.29
30 min (n=10)	4.96 ± 0.98	5.5 ± 1.04	10.78 ± 3.87	4.15 ± 0.55	5.10 ± 0.60	1.88 ± 0.03	1,161.3 ± 347	-277.4 ± 17.5	2.64
p	<0.05	NSD	<0.05	NSD	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
90 min (n=10)	4.71 ± 2.57	5.76 ± 2.19	9.72 ± 6.68	3.63 ± 1.16	5.02 ± 1.41	1.00 ± 0.01	1,176.1 ± 34.4	-266.0 ± 16.2	4.71
p	NSD	NSD	NSD	NSD	<0.05	<0.005	<0.005	<0.005	

p: Student' t-test

ージがやや対照に比べて周りが薄くなり小さくなっている。また、腹部のバック・グランドもやや薄くなっている。その後、1, 2, 4, 6 時間と時間とともに膀胱のイメージは増強し、反対に腫瘍のイメージは、やや縮小している。

さらに、24, 48, 72 時間後の同一家兎の全身イメ

ージは、Fig. 2 である。すなわち、クエン酸鉄を注射して24時間後では、明らかにバック・グランドは減少し、腫瘍のイメージはやや縮小し、反対に骨のイメージがやや鮮明になっている。しかし、24時間以後のイメージには大きな差がみられなかった。これは、後述する Fig. 3 のように、鉄を

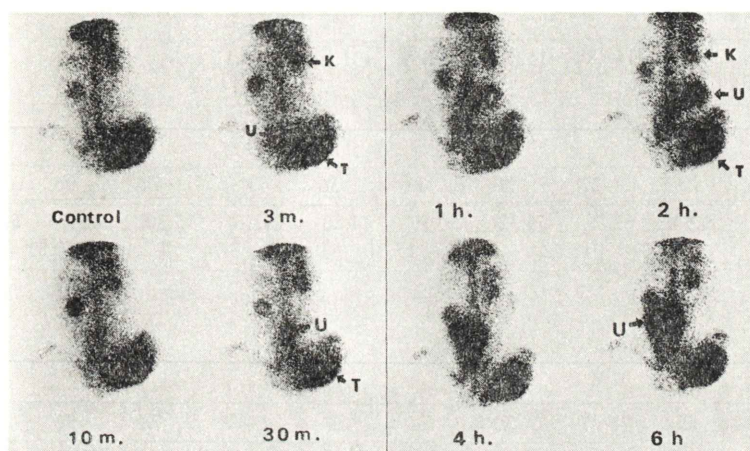


Fig. 1 The change of Ga-67 image in tumor-bearing rabbit following the administration of ferric-citrate. The size of tumor image decreased gradually whereas the size of urinary bladder image increased by iron-loading.

K: kidney, U: urinary bladder, T: tumor.

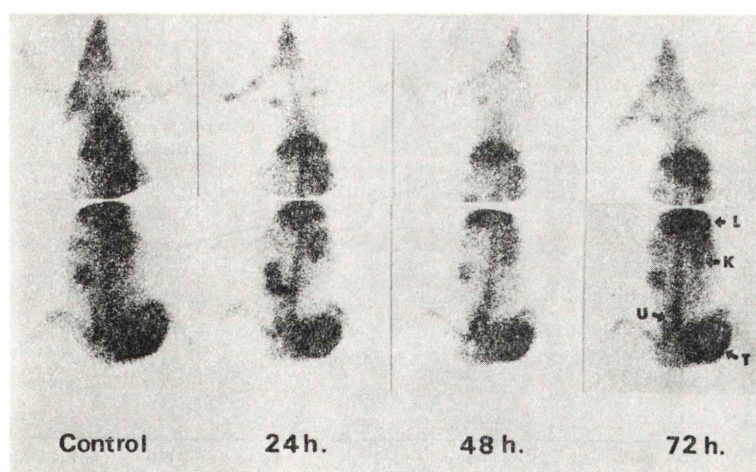


Fig. 2 The change of whole-body image of Ga-67 in tumor-bearing rabbit following the administration of ferric-citrate. The size of tumor image decreased gradually and the activity of background decreased by iron-loading.

L: liver, K: kidney, U: urinary bladder, T: tumor.

注射して24~48時間後に血液中の ^{67}Ga が再び増強したためであろう。

つぎに、クエン酸鉄注射による血液中の ^{67}Ga の強さの変化は、Table 2, Fig. 3 である。すなわ

ち、鉄投与により血液中の ^{67}Ga は速やかに減少するが、鉄投与して約12時間後から再び血液中の ^{67}Ga が増加し対照群と同じ値に近づいている。これは、鉄投与によって一度は血液中から押し出

Table 2 Clearance of Ga-67 from blood of rabbit following administration of ferric-citrate
(A) Control ($\times 10^{-3}\%$ /g)

	Time						
	0.5	1.5	3	6	9	12	24
Control (n=6)	338.95 ± 21.49	244.89 ± 26.04	166.87 ± 47.53	152.77 ± 21.54	129.59 ± 20.78	131.80 ± 25.54	70.11 ± 14.88

	Time										
	24.5	25.5	27	30	33	36	48	72	96	120	144
Control	69.52 ± 20.57	66.34 ± 20.31	62.19 ± 18.52	56.32 ± 22.01	50.19 ± 15.01	44.26 ± 16.32	29.06 ± 3.74	15.30 ± 2.10	9.68 ± 0.81	5.82 ± 1.89	2.66 ± 2.04

Time: hours

(B) Ferric-citrate ($\times 10^{-3}\%$ /g)

	Time										
	24.5	25.5	27	30	33	36	48	72	96	120	144
Iron (n=6)	24.26 ± 0.33	11.55 ± 1.45	5.13 ± 0.84	2.10 ± 0.65	1.56 ± 0.37	2.65 ± 0.50	9.63 ± 3.95	9.46 ± 1.99	7.20 ± 1.31	4.61 ± 1.31	4.04 ± 1.97
p	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	NSD	NSD

p: Student' t-test

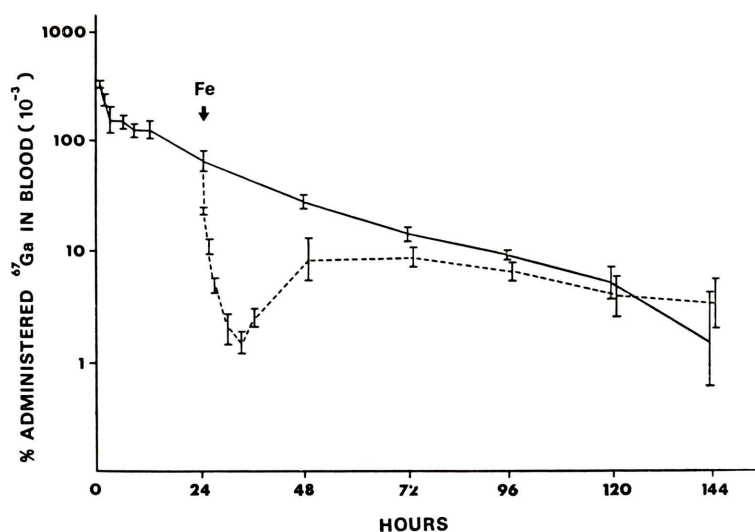


Fig. 3 Clearance of intravenously administered Ga-67 from the blood of rabbit. Ferric-citrate injected intravenously does accelerate the clearance from the blood stream.
—— control,ferric-citrate.

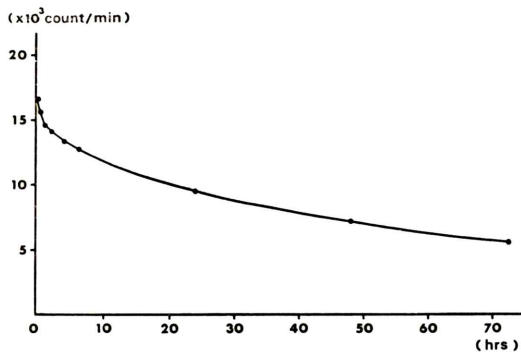


Fig. 4 Clearance of Ga-67 from the tumor in tumor-bearing rabbit following administration of ferric-citrate.

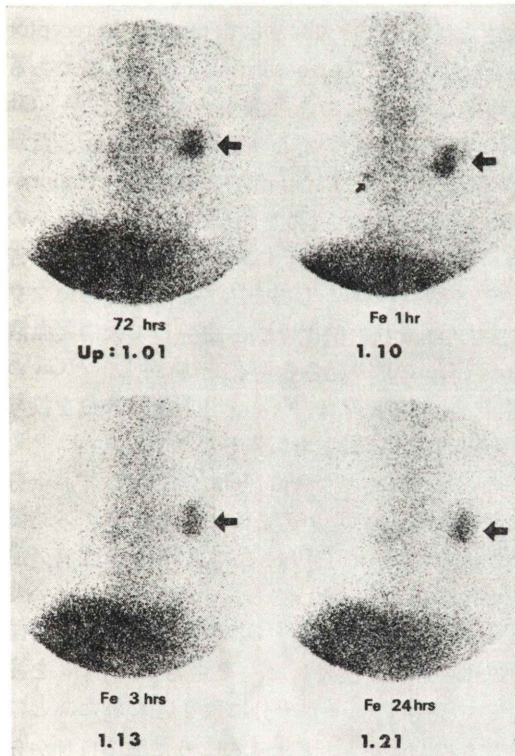


Fig. 5 The change of the Ga-67 image in a patient with lung cancer following the administration of fesin. The Ga-67 uptake ratio of the tumor increased by a factor of 1.10, 1.13 and 1.21 relative to the time after fesin administration. Up: Ga-67 uptake ratio

された ^{67}Ga が、血液中の鉄値が正当化するにしたい、血液中にフィード・バックしたためである。

また、担癌家兎の腫瘍部に関心領域を設定し、鉄投与による腫瘍部の ^{67}Ga の変化を ^{67}Ga の減衰を補正して測定してみると、Fig. 4 である。すなわち、腫瘍中の ^{67}Ga は、クエン酸鉄投与して約2時間後まで速やかに減少し、その後は時間の経過とともに徐々に減少した。

IV. 臨床例

今までの動物実験の結果から、腫瘍に十分に ^{67}Ga が摂取されてから鉄剤を投与して、周りのバック・グランドを減少させて腫瘍部分のコントラストを強調させることをこころみた。方法は、 ^{67}Ga を注射して48もしくは72時間後に Fesin 2 筒 (40 mg×2) をブドウ糖 (20 cc) と混注し、3時間後に対照と同一条件でシンチグラムをとり対照のイメージと比較した。撮像時間は、 ^{67}Ga の減衰を考慮して補正した。

さらに、鉄投与による肺癌の ^{67}Ga の変化を数量的に評価するために、腫瘍部分および対照として反対の正常肺野に同じ大きさの関心領域 (ROI) をとり、腫瘍部分の ^{67}Ga の強さ (T) と正常肺野の ^{67}Ga の強さ (N) を測定した。ここで、(T-N) はほぼ腫瘍部分の ^{67}Ga の強さであり、(T-N)/N を摂取比 (Up) と定めた。そして、対照イメージと鉄投与後のイメージの腫瘍の摂取比を比較した。

今までに Fesin 投与の臨床例を約20例経験した。一般に、鉄投与により周りの ^{67}Ga のバック・グランドは減少したが、残念ながら腫瘍自身からも ^{67}Ga がやや排泄し腫瘍イメージもやや薄くなる傾向がみられた。つぎに、肺癌の代表的症例を示す。

症例1 (Fig. 5) は、肺癌 (扁平上皮癌) の症例である。 ^{67}Ga を注射して72時間後に Fesin を注射して1, 3, 24時間後のイメージは、全体として対照より薄くなっている。しかし、摂取比は、対照の1.01に対し鉄投与後は1.10, 1.13, 1.21 とやや増加している。

症例2 (Fig. 6) も肺癌 (扁平上皮癌) の症例であ

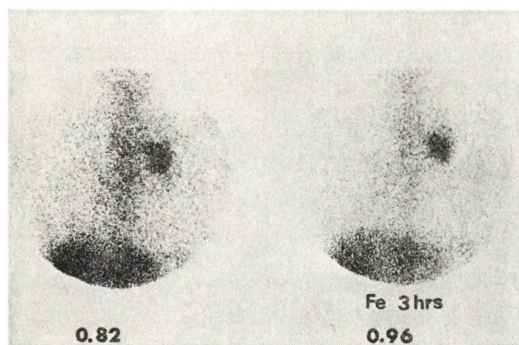


Fig. 6 The change of Ga-67 image in a patient with lung cancer following the administration of fésin. The Ga-67 uptake ratio of tumor increased from 0.82 to 0.96 relative to the time after fésin administration.

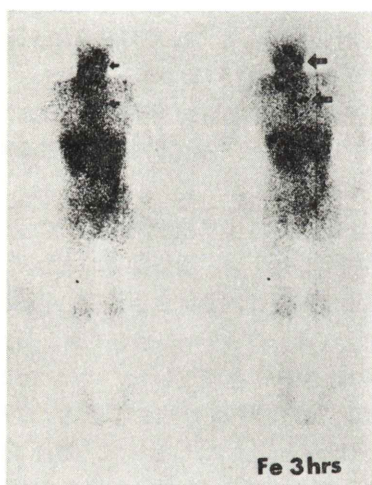


Fig. 7 The change of whole-body image of Ga-67 in a patient with malignant lymphoma of the neck following the administration of fésin. The image of the metastatic lesion of the left submandibular region and left hilum of the lung became more defined by iron-loading.

る。 ^{67}Ga を注射して 48 時間後に Fésin を注射し 3 時間後のイメージは、明らかに対照に比べて薄くなっている。しかし、腫瘍の摂取比は、対照が 0.82 に対し、鉄投与により 0.96 と増加しコントラストが強くなっている。症例 3 (Fig. 7) は、右頸部原発の悪性リンパ腫の全身シンチグラムである。 ^{67}Ga を注射して 48 時間後のシンチグラムで、右

頸部以外に左顎下部(矢印)と左肺門部(矢印)に転移の異常集積をみとめる。Fésin 注射 3 時間後では、周りのバック・グランドが明らかに減少し、左顎下部(矢印)と左肺門部(矢印)のイメージが増強され、対照イメージより鮮明にみえる。

V. 考 察

1971 年、たまたま東¹⁾らは、担癌マウスに鉄剤を投与してから ^{67}Ga を注射すると ^{67}Ga の体内分布が変化することを報告した。しかし、その当時は、この ^{67}Ga と鉄の関係は明らかでなかった。ところが、1974 年、Clausen²⁾、Hara³⁾ らによって、注射された ^{67}Ga が血液中の transferrin と結合して各臓器に運ばれることが報告された。さらに、1978 年、Larson⁸⁾ らは、腫瘍細胞内に ^{67}Ga が取り込まれるメカニズムとして、transferrin receptor 説を提唱し、 ^{67}Ga -transferrin 結合が必要であると報告した。ここで、血液中の鉄の存在が ^{67}Ga の体内分布に深いかかわりをもつことになった。その後、1979 年、Larson⁴⁾ ら、1980 年、Hammerley⁵⁾ らは、担癌動物を用いて、その腫瘍への ^{67}Ga 取り込みにおよぼす鉄の影響について報告している。1981 年、志村⁹⁾、東¹⁰⁾ も担癌マウスで ^{67}Ga を注射前後に鉄を投与して腫瘍と血液中の ^{67}Ga の取り込みの変化を検討し、 ^{67}Ga の腫瘍/血液の比率は、 ^{67}Ga を注射後に鉄剤を投与すると増加することを報告した。

今回は、担癌マウスに ^{67}Ga を注射して、十分に腫瘍に ^{67}Ga が取り込まれたと思われる 24 時間後に鉄剤の Fésin を注射して、 ^{67}Ga の腫瘍/血液の比率をしらべた。さらに、担癌家兎についてもイメージのうえから ^{67}Ga の体内動態におよぼす鉄剤の影響を検討した。その結果、 ^{67}Ga を注射して腫瘍に ^{67}Ga が十分に取り込まれたあとに鉄剤を投与すると、Fig. 4 のように腫瘍自身からの ^{67}Ga の排泄もみられるが、それ以上に、Fig. 3 のようにすみやかに大量の ^{67}Ga が血液中から排泄するので、 ^{67}Ga の腫瘍/血液の比率は明らかに増加し、イメージでも腫瘍の周りのバック・グランドが減少して腫瘍イメージのコントラストが

増強することがわかった。1978年, Larson⁸⁾も家兎に鉄剤の Iron-dextran を注射して血液中の ^{67}Ga の急速な減少を報告しているが、彼らは、鉄剤投与して約30時間後までしか測定しなかったもので、その後、血液中に再び ^{67}Ga が増加する現象をみていない。著者らの結果では、 ^{67}Ga と鉄は拮抗的であるため、血液中の鉄値が正常化すると再び血液中に ^{67}Ga が戻ったのであろう。

以上の結果をふまえて、著者らは臨床例についても鉄剤の影響を検討した。さて、鉄剤投与の臨床的な最初のころみは、1980年, Sephton⁶⁾, Smith⁷⁾らによってなされた。Sephtonらは、 ^{67}Ga を注射して3時間後の短時間に鉄剤を筋注し、その6時間後のイメージは、鉄を投与しない48時間後と同じ程度の鮮明な腫瘍イメージであったと報告している。Smith⁷⁾らは、 ^{67}Ga 注射2時間前に鉄剤を筋注して、transferrin を鉄で飽和させることによって、 ^{67}Ga の正常組織への分布を減少させ腫瘍/非腫瘍の比率を増強し、かつ早い時間にスキャンすることが可能であったと報告した。しかし、さきの志村ら⁹⁾、東ら¹⁰⁾の担癌マウスによる同様な動物実験では、決して良い結果はえられなかった。そこで、著者らは、今回のように ^{67}Ga が腫瘍に十分にに取り込まれたと思われる48ないし72時間後に Fesin を注射して血液中および正常組織から ^{67}Ga をすみやかに排泄させ、腫瘍イメージのコントラストを増強することをこころみた。たしかに、Fig. 3 のように鉄剤の注射によって血液中の ^{67}Ga は、すみやかに減少するが、一方、Fig. 4 のように不幸にも腫瘍組織からも ^{67}Ga は減少する。ただ、鉄剤による腫瘍からの ^{67}Ga の排泄は、血液中および正常組織からの ^{67}Ga の排泄よりも遅いために、鉄剤の投与によって腫瘍イメージが Fig. 5~7 のように増強されるのであろう。1980年, Muranaka¹¹⁾らも、腫瘍細胞からの ^{67}Ga の排泄は、正常細胞からの排泄よりも遅いのが特徴であると述べている。一方、1982年, Koizumi¹²⁾らは、臨床例で ^{67}Ga を注射して24時間後に鉄キレート剤の Deferoxamine を注射してバック・グランドを減少させ、転移巣のイメージ

が増強した症例を報告している。これらのころみは、著者らと同じ意図によるものである。しかし、不幸にも、腫瘍細胞からも ^{67}Ga が鉄剤や鉄キレート剤の投与によって減少するので、臨床的には期待されたような良いイメージがえられないのが現状である。

VI. 結 論

^{67}Ga の腫瘍/血液の比率は、 ^{67}Ga を注射して腫瘍に ^{67}Ga が十分にに取り込まれたあとに鉄剤を投与することにより担癌マウスで増大した。また、同じような結果は、担癌家兎の腫瘍イメージでもえられた。

さらに、肺癌の臨床例でも、同じように鉄剤の投与によって腫瘍イメージのコントラストがやや増強されることがわかった。

文 献

- 1) 東 与光, 中山義之, 秋場 仁, 他: ^{67}Ga -citrate による悪性腫瘍の診断 (第3報) 動物実験について. 核医学 8: 155-164, 1971
- 2) Clausen T, Edelkomg CT, Fogh J: Ga-67 binding to human serum proteins and tumor components. Cancer Res 34: 1931-1937, 1974
- 3) Hara T: On the binding of gallium to transferrin. Int J Nucl Med Biol 1: 152-154, 1974
- 4) Larson SM, Rasey JS, Grunbaum Z, et al: Pharmacologic enhancement of Gallium-67 tumor-to-blood ratios for EMT-6 sarcoma. Radiology 130: 241-244, 1979
- 5) Hammersley PAG, Taylor DM: The effect of the administration of iron on gallium 67 citrate uptake in tumors. Br J Radiol 53: 563-571, 1980
- 6) Sephton R, Martin JJ: Modification of distribution of gallium-67 in man by administration of iron. Br J Radiol 53: 572-575, 1980
- 7) Smith FW, Dendy PP, Poklington T, et al: A preliminary investigation of ^{67}Ga citrate distribution in hyperferric patients. Eur J Nucl Med 5: 327-332, 1980
- 8) Larson SM: Mechanisms of localization of Gallium-67 in tumors. Seminars in Nuclear Medicine 8: 193-203, 1978
- 9) 志村彰, 東 与光, 若尾博美: ^{67}Ga の体内動態におよぼす鉄の影響—— ^{67}Ga 注射前の鉄の投与について——. Radioisotopes 30: 379-384, 1981
- 10) 東 与光, 志村 彰, 若尾博美: ^{67}Ga の体内動態

- に及ぼす鉄の影響—— ^{67}Ga 注射後の鉄の投与について——, *Radioisotopes* **30**: 385–390, 1981
- 11) Muranaka A, Ito Y, Hashimoto M, et al: Uptake and excretion of ^{67}Ga -citrate in malignant tumors and normal cells. *Eur J Nucl Med* **5**: 31–37, 1980
- 12) Koizumi K, Tonami N, Hisada K: Deferoxamine mesylate enhancement of ^{67}Ga tumor-to-blood ratios and tumor imaging. *Eur J Nucl Med* **7**: 229–233, 1982

Summary

Relative Tumor Enhancement of Ga-67 Uptake by Iron-loading

Tomomitsu HIGASHI, Keiji FURUKAWA, Hiromi WAKAO,
Masato KOBAYASHI and Hitoshi OTSUKA

Department of Radiology, Kanagawa Dental College

In 1979 Larson reported that uptake of Ga-67 in tumor cells preceded by binding of the Ga-67 to transferrin. Since that time there have been many reports concerning the change in Ga-67 accumulation in transplantable rodent tumor by administration of iron before and after Ga-67 injection.

This study was undertaken in attempt to discern what changes were produced in Ga-67 images of malignant tumors both experimentally and clinically when iron was administered 24 to 72 hours after Ga-67 injection.

Experimentally, it was observed that the tumor

to blood ratio of Ga-67 in tumor-bearing mice by iron-loading at 24 hours after Ga-67 injection was several times greater than that of Ga-67 alone.

In clinical trials, fesin (saccharated ferric oxide) was given intravenously at 48 or 72 hours post Ga-67 administration. This allowed time for adequate accumulation in tumor tissue. It was found that fesin accelerated the excretion of Ga-67 from the blood and non-tumor tissue and improved Ga-67 tumor-to-non tumor ratios in patients with lung cancer.

Key words: Ga-67 tumor image, iron-loading, lung cancer, tumor enhancement.