

《原 著》

家兎 VX-2 腫瘍における ^{99m}Tc -HMPAO 腫瘍シンチグラフィの検討

菅 一能* 内迫 博路* 本間 穢* 倉光 達也*
 伊東 克能* 中木 浩司* 田中 伸幸* 有吉 功*
 中西 敬* 宇津見博基** 山田 典将**

要旨 家兎下腿部の筋肉組織内に移植した VX-2 腫瘍を用いて ^{99m}Tc -HMPAO による腫瘍シンチグラフィを施行し、これによる腫瘍血流の評価の可能性を検討した。腫瘍部の ^{99m}Tc -HMPAO 静注直後の動態像と 1 時間後の静態像はほぼ同様の RI 分布を示した。また腫瘍部の時間放射能曲線では静注後早期にピークを形成した後、放射能の減少を示すが、その後はきわめて緩やかな減少を示すに留まり、正常筋肉組織との高い放射能の差異を保持し、この間では腫瘍部/正常筋肉組織の放射能の比は時間の経過に係わらずほぼ一定値を示した。これらのことから ^{99m}Tc -HMPAO により腫瘍血流を定性的に評価し得ると考えられた。さらに ^{99m}Tc -HMPAO 静態像と腫瘍部のアンジオグラフィ所見および病理組織像との対比からも、 ^{99m}Tc -HMPAO が腫瘍血流分布を反映することが示唆された。

I. はじめに

脳血流シンチ製剤である ^{99m}Tc -hexamethyl propyleneamine oxime (以下、 ^{99m}Tc -HMPAO) は^{1~3)}、一方 Hammersley ら⁴⁾により腫瘍血流量を反映する新しい腫瘍イメージングに応用できる可能性が示され、さらに臨床例においても様々の腫瘍への集積例が報告されている^{5~7)}。しかし、腫瘍への集積機序や集積動態の詳細は未だ十分には検討されていない。今回、家兎下腿部に移植した VX-2 腫瘍に ^{99m}Tc -HMPAO を投与したところ腫瘍部に高集積を認めたため、この腫瘍を用いて ^{99m}Tc -HMPAO の腫瘍への集積機序や集積動態を検討し、特にその静態像が腫瘍血流を反映するトレー

サとなり得るかについて基礎実験的検討を行ったので報告する。

II. 対象と方法

Japan white rabbit 9 兎 (体重 2.5~3 kg) に当教室で、同系統の家兎に植え継いだ VX-2 腫瘍を下腿部に移植した。移植後 1 週、2 週、3 週目の種々の大きさの腫瘍を実験に使用した。

麻酔は nembutal、50 mg/kg を耳静脈から静注して施行した。

背臥位で両下肢を固定した家兎に対し、背側より検出器をあて、 ^{99m}Tc -HMPAO 約 37 MBq (1 mCi) を耳静脈から急速静注し、静注直後より 1 frame/1~2 sec で 60 秒間、引き続いて 1 frame/min で 60 分間のデータを収集した。また静注 5 分および 1 時間後の静態像を ^{99m}Tc の減衰補正をし、それぞれ 180 秒、200 秒の preset time で撮像した。これらの実験の間、両側の下肢が動かないよう十分に注意をはらった。なお標識した HMPAO は調製後、最長 20 分以内に可及的速や

* 山口大学医学部放射線科

** 同 附属病院放射線部

受付：2年12月26日

最終稿受付：3年5月17日

別刷請求先：山口県宇部市小串 1144 (番 755)

山口大学医学部放射線科

菅 一能

かに使用した。使用したシンチカメラは東芝製 GCA901-A でコリメータは低エネルギー汎用型を用い、データ処理は東芝製 GMS-550U を使用した。

これらの RI 検査の後、6 兔において右大腿動脈より 3 フレンチカテーテルを両側腸骨動脈分岐部直上の腹部大動脈まで進め、5 ml の造影剤(イオパミロン 370%)を使用して腫瘍部でのアンジオグラフィを施行し、腫瘍血管と ^{99m}Tc -HMPAO の腫瘍部集積の分布との対比を行った。

さらに、腫瘍部へ流入する動脈から注入した ^{99m}Tc -MAA が腫瘍の血流分布を示すと考えられることから、この ^{99m}Tc -MAA の腫瘍集積分布と ^{99m}Tc -HMPAO の腫瘍集積分布との対比を行った。この際、比較的大きい腫瘍を有する家兔で、上述した方法によりあらかじめカテーテルを挿入しておき、 ^{99m}Tc -HMPAO を耳静脈から急速静注し、1 時間後の静態像を得た後、厳密に腫瘍部を動かさない状態でカテーテルから ^{99m}Tc -MAA 約 37 MBq (1 mCi) を注入した。これにより ^{99m}Tc -HMPAO と ^{99m}Tc -MAA の腫瘍部での RI の分布をコンピュータで処理してサブトラクション像を得、両者の比較検討に用いた。この際、 ^{99m}Tc -MAA 像は、実際には最初に静注した ^{99m}Tc -HMPAO の放射能を有しており、この像から ^{99m}Tc -HMPAO のみによる像を腫瘍部が可能な限り広範囲に低い放射能を示すように両者の 1 ピクセルあたりのカウント数を調節してサブトラクションした。この時、前者の平均の 1 ピクセルあたりのカウントは 280.2 ± 108.6 に対し、後者では 201.7 ± 78.8 で、そのカウント比は平均 1.38 : 1 であった。

また 4 個の腫瘍において病理組織を作成し ^{99m}Tc -HMPAO の静態像やアンジオグラフィ所見との比較を行った。

III. 結 果

^{99m}Tc -HMPAO は大小様々な 10 個の腫瘍にいずれも高集積を示し、長径 2 cm 程度の大きさの比較的小さい腫瘍においても明瞭な腫瘍への集積を認めた。また腫瘍が大きくなると ^{99m}Tc -HMPAO

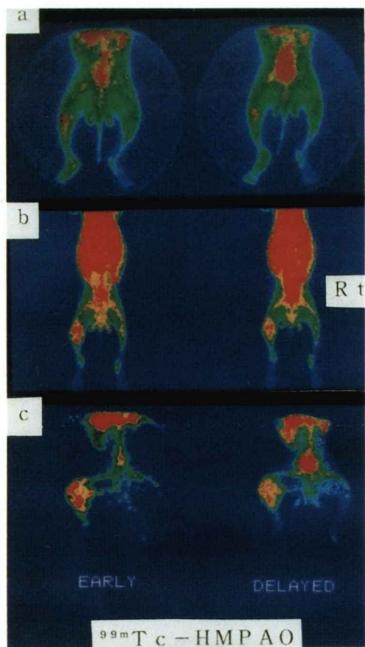
の腫瘍への集積は辺縁部に強く、腫瘍中心部では低いものが見られた (Fig. 1)。

つぎに ^{99m}Tc -HMPAO 静注 60 秒までの動態像と静注 1 時間後の静態像を比較検討すると、いずれの腫瘍においても腫瘍部の RI 分布は、これらの像の間でほぼ同様であった (Fig. 2)。

さらに ^{99m}Tc の減衰補正を行って得た ^{99m}Tc -HMPAO 静注 5 分後と 1 時間後の静態像を比較検討すると、これらの間で、腫瘍部における RI の集積の程度は異なるが、RI の分布状態はいずれの腫瘍でもほぼ同様であった (Fig. 1)。また両者において腫瘍／筋肉のカウント比を 10 個の腫瘍で検討すると、静注 5 分後と 1 時間後で有意の差異は認めなかった (Table 1)。

腫瘍部と対側の下腿部正常組織(筋肉組織)に、同じ大きさの関心領域を設定し時間放射能曲線を作成した。 ^{99m}Tc -HMPAO, 37 MBq (1 mCi) を耳静脈から静注後、最初の 60 秒間の時間放射能曲線を Fig. 3-A に示す。10 個の腫瘍部ではいずれも時間放射能曲線は最初に速やかな立ち上がりを示しピークを形成した。その後は 10 個中 9 個において程度は様々であるが減衰を認め、1 個のみで減衰を示さずプラトーを示した。これに対し、正常筋肉組織での放射能曲線は最初の立ち上がりは腫瘍部よりも緩やかであり、ピークの形成は示さず、その後は 10 個中 3 個できわめて緩やかな上昇を示し、7 個ではほぼプラトーとなった。その後、 ^{99m}Tc -HMPAO 静注後 1 分後から 60 分後までの時間放射能曲線では、腫瘍部と正常筋肉組織の放射能はいずれも、10 個全例できわめて緩やかな減少を示した (Fig. 3-B)。ここで腫瘍部と正常筋肉組織の放射能の比をグラフにプロットするとこの間では、いずれもほぼ一定の値を示した (Fig. 3-C)。

また 6 個の腫瘍部のアンジオグラフィ所見とこれらの ^{99m}Tc -HMPAO の静態像を対比すると、いずれの腫瘍でも腫瘍血管の多い部位で RI の放射能は高く、両者の分布はほぼ一致していた (Fig. 4-A, B)。また比較的大きい腫瘍で ^{99m}Tc -HMPAO が腫瘍中心部で RI 集積の低下を示したもので病理組織と対比すると、腫瘍中心部の低集積部位は、



◀Fig. 1 Early (5 min after injection) and delayed (1 hr after injection) images of ^{99m}Tc -HMPAO (Tumor size: a; 24×23 mm, b; 47×39 mm, c; 52×52 mm). Almost the same distribution of ^{99m}Tc -HMPAO was observed in all tumors.

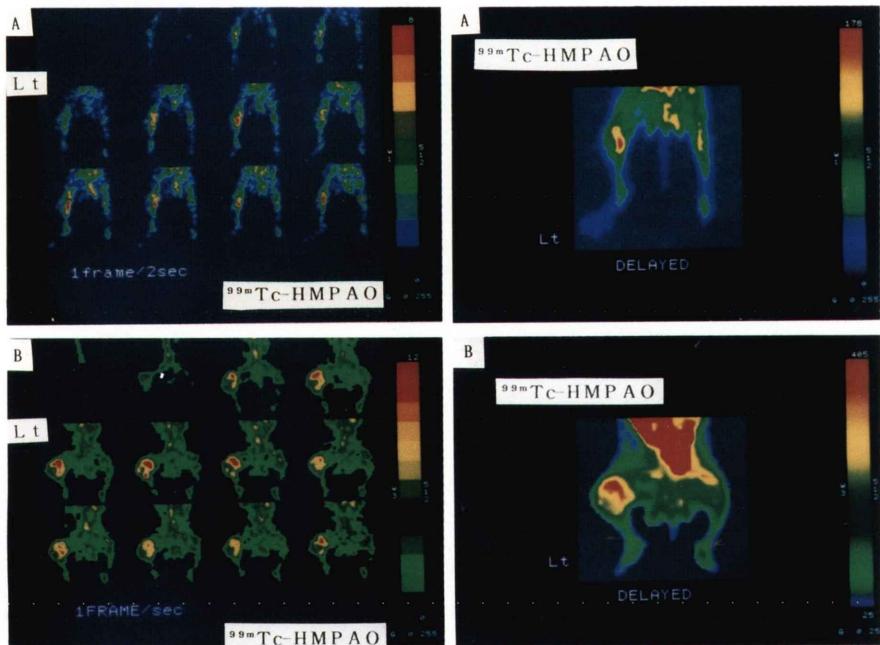


Fig. 2-A, B Dynamic images immediately after the intravenous injection of ^{99m}Tc -HMPAO (left) and static image 1 hour after administration (right) (Tumor size: A; 35×31 mm, B; 52×52 mm). Almost the same distribution of ^{99m}Tc -HMPAO was observed on both images, inspite of slight obscurity of the dynamic images for their low activity of this agent.

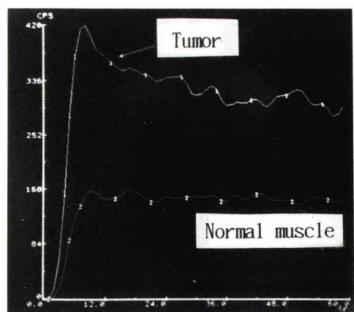


Fig. 3-A

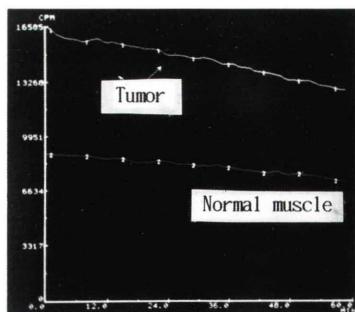


Fig. 3-B

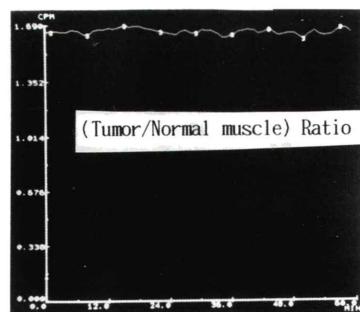


Fig. 3-C

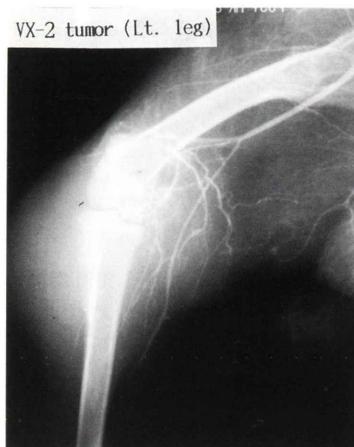


Fig. 4-A



Fig. 4-B

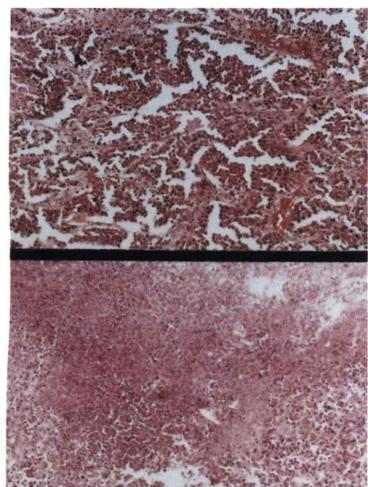


Fig. 4-C

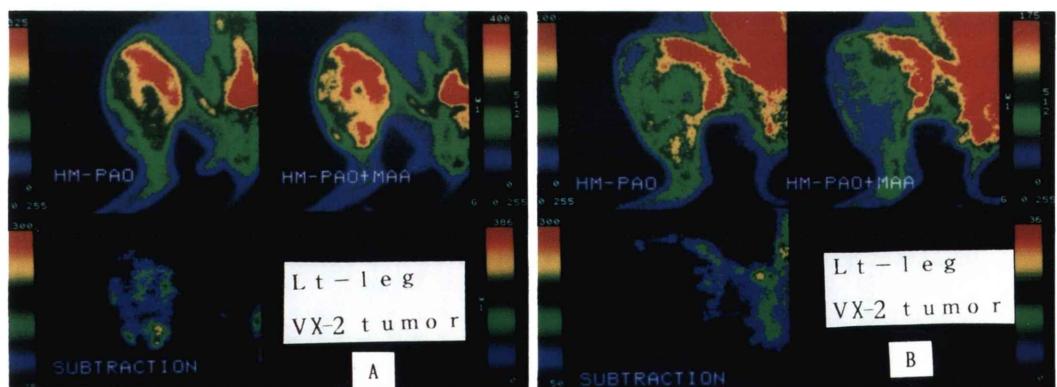


Fig. 5

Fig. 3-A Time-activity curve during the first 60 seconds after injection of ^{99m}Tc -HMPAO. In the tumor, an initial peak and subsequent decrease in RI activity were observed. However, in normal muscle, a plateau phase after an initial increase in RI activity, more gradual than the tumor, was observed.

Fig. 3-B The time-activity curve for the next hour showed very slow decrease in RI activity in both the tumor and normal muscle tissue.

Fig. 3-C The ratio of RI activity in the tumor/normal muscle tissue for this 1 hour was high and independent of time.

Fig. 4-A Conventional angiography in a tumor lesion. The tumor vessels developed mainly in the marginal area on the oral side of the tumor.

Fig. 4-B Early and delayed images of ^{99m}Tc -HMPAO uptake. High uptake of ^{99m}Tc -HMPAO was seen in the area in which growing tumor vessels had been detected on the conventional angiography (Fig. 4-A).

Fig. 4-C Photomicrograph of this tumor shows marginal abundant tumor vessels (upper) and central necrosis (lower). Low uptake of ^{99m}Tc -HMPAO in the central area in this tumor (Fig. 4-B) may reflect low blood flow of this area of necrosis (Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$).

Fig. 5-A, B Presentation of subtraction images in two relatively large tumors (Tumor size: A; 49×48 mm, B; 54×53 mm). Subtraction image (lower left) of ^{99m}Tc -HMPAO image (upper right) from ^{99m}Tc -HMPAO + ^{99m}Tc -MAA image (upper left) reveals slight incongruity of tracer distribution.

中心部壊死巣と対応しており、この部位の低血流を反映したものと考えられた (Fig. 4-C)。

つぎに ^{99m}Tc -HMPAO と、さらに動注により追加した ^{99m}Tc -MAA の腫瘍部への RI の分布およびサブトラクション像の代表例を Fig. 5-A, B に示す。これらの腫瘍では ^{99m}Tc -HMPAO と ^{99m}Tc -MAA の腫瘍部への RI 集積が不均一な分布を示し、両者の RI 分布の比較を詳細に検討することが可能であった。両者の腫瘍部での RI 分布は全般的にはほぼ同様の分布を示したが、サブトラクション像を用いて対比検討すると、大部分で放射能は低く両者の RI 分布が一致していることを示す部位が多いが、放射能の高い部位も僅かである

Table 1 Tumor/normal muscle tissue ratios of radioactivity after the injection of ^{99m}Tc -HMPAO. The ratio was obtained using the square region of interest placed over the tumor and the normal muscle tissue of the opposite side

Tumor	Tumor size (mm)	Early image (5 min after inj.)	Delayed image (1 hr after inj.)
1	24×23	2.36	2.83
2	30×28	2.03	1.98
3*	32×29	2.37	2.31
4	35×31	1.60	1.93
5	47×39	1.38	1.34
6	47×46	1.31	1.34
7	50×46	2.20	2.42
8	49×48	1.76	1.59
9	52×52	3.27	2.83
10*	54×53	1.90	2.05
Mean		2.02	2.06
S.D.		0.58	0.54

*In one of 9 rabbits, a tumor was studied twice after implantation.

There is no significant difference in this ratio between early and delayed images (N.S., paired Student's t-test).

が認められ、これらの部位では両者の RI 分布に不一致があると考えられた。

IV. 考 察

1987 年、Hammersley ら⁴⁾は、マウスに移植した Sarcoma と Plasmacytoma を用いて、 ^{99m}Tc -HMPAO と ^{86}Rb 静注 90 秒後の腫瘍への集積分布を腫瘍の組織片により対比検討し、両者の分布に相関を認め、 ^{99m}Tc -HMPAO により腫瘍血流量の評価が可能であることを示唆している。

しかし、実際の臨床応用にあたっては、特に通常の ^{99m}Tc -HMPAO の静態像が腫瘍血流を反映するかどうかを検討することが重要と考える。これまでに、この面についての基礎的検討は十分に行われていない。今回の実験はこの点についての研究目的を持つ。

今回の実験で、VX-2 腫瘍への ^{99m}Tc -HMPAO の静態像による高集積性が確認され、比較的小さい腫瘍においても明瞭な集積を認めた。さらに腫瘍が増大し、内部に壊死巣ができるようになると

腫瘍中心部は RI の分布の低下を示すようになった。これは腫瘍の周辺部の高血流と中心部壊死による低血流域を反映すると考える。

つぎに $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 静注直後の動態像と静注 5 分および 1 時間後の静態像を比較検討すると、いずれの腫瘍においても腫瘍部の RI 分布はほぼ同様であった (Figs. 1, 2)。静注直後の動態像は腫瘍血流を反映すると考えられるので、この結果から $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の静態像が腫瘍血流を反映していると考えられた。

さらに腫瘍部のアンジオグラフィ所見との比較検討からも腫瘍血管の多い部位に $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の分布が強かった (Fig. 4-A, B)。このことも $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の静態像が腫瘍血流を反映する可能性を示唆するものである。

また $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ とさらに動注により加えた $^{99m}\text{Tc-MAA}$ の腫瘍部への分布を比較すると全体的にはほぼ同様の分布を示した。 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ が血流に応じて腫瘍の末梢血管で塞栓され、その分布は腫瘍血流を反映すると考えられ、これとほぼ同じ分布を示した $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の静態像は、やはり腫瘍血流をほぼ反映するものと思われる。しかし、さらにサブトラクション像を用いて対比検討すると、若干の不一致部位も存在した。これらの不一致部位については、その原因の詳細は今回の実験だけでは詳細は不明であるが、両者の粒子サイズの違いによる分布の違いも関与すると考える。また $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ は時間放射能曲線で検討すると様々の程度であるが早期に流出があり、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の分布は、この点でも大部分が腫瘍の末梢血管で塞栓される $^{99m}\text{Tc-MAA}$ の分布とは異なったものになると推測される (Fig. 5-A, B)。

つぎに腫瘍への $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の集積動態を時間放射能曲線により解析すると、RI 流入早期で正常筋肉組織との間に差異が認められ、腫瘍部ではピークを形成した後、減少を示したが、正常筋肉組織ではピークの形成はなく緩やかに増加していた。しかし、この後には両者ともに 1 時間の間にきわめて緩やかな減少を示すのみで、両者の

放射能の比をとると、この間ではほぼ一定の値を示した (Fig. 3)。

これらのことから、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の腫瘍イメージが腫瘍血流の評価に使用し得るかどうかを検討すると、時間放射能曲線の早期で RI の流出があることから厳密な血流分布を示すことは不可能と考える。サブトラクション像で認識された $^{99m}\text{Tc-MAA}$ 像との不一致部位も前述したように、この早期の洗い出しが存在することによることも一因になると考える。しかし、その後は 1 時間にわたり、緩やかな減少は示すものの正常組織部との間に一定の高い RI の放射能の差異を保つ点で、近似的には腫瘍血流を反映する静画像が得られると考えられる。

このことは、脳血流の評価に $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ を使用することと共通な面があると考える。すなわち、正常脳の $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の静注後の時間放射能曲線で、その早期にいったん RI の流出を認めると、その後長時間にわたり一定の放射能を保つために $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ が脳血流の定量的評価は不可能であるが定性的には評価可能とされている⁸⁾。一方、今回の実験の時間放射能曲線で認められた $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ が腫瘍部で早期に若干の RI の流出を見るが、その後長時間にわたり一定の腫瘍/正常組織のカウント比が相対的に保持される様子は、脳における $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の集積動態と正常組織との相対的な見知からは類似しており $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 腫瘍イメージは定量的には腫瘍血流の評価は不能であるが、定性的にはこれを反映すると考えられた。

また、付加的であるが、正常筋肉組織においては $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ は早期にも、ほとんど洗い出しを認めず、さらに長時間これを保持するものが多いことから、この部では定性的にも定量的にも血流量の評価が可能であると考える。

一方、臨床例での種々の腫瘍への $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の集積例は藤井ら⁵⁾、Tait ら⁶⁾により報告されており、臨床例への応用も期待される。さらに藤井ら⁵⁾は、これらの腫瘍で RI アンジオグラフィの動脈相と $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 静態像の集積

の強度との間に強い相関があったとしており、 ^{99m}Tc -HMPAO による腫瘍イメージが主に腫瘍血流量を反映していることを示唆している。また彼らは少數例であるが ^{99m}Tc -RBC による血液プール像との対比を行い、 ^{99m}Tc -HMPAO の腫瘍部での分布とは異なっており ^{99m}Tc -HMPAO の集積は血液プールの影響を示すものでないことも示唆している。今後この血液プール像との対比も検討を要すると考える。

以上、VX-2 腫瘍における ^{99m}Tc -HMPAO の静態像および時間放射能曲線の解析から、これが定量的には困難であるが定性的には腫瘍血流を反映することを示した。しかし、腫瘍における詳細な集積部位や集積機序および、血流量以外に集積をきたす因子があるのかどうかについては、今後さらに基礎的検討を加える必要がある。

V. まとめ

VX-2 腫瘍で、 ^{99m}Tc -HMPAO は静注直後の動態像とほぼ同様の分布を長期にわたり保ち、また動注した ^{99m}Tc -MAA の分布とも、若干の不一致はあるが、ほぼ同様の分布を示し、そのイメージは腫瘍血流を反映していると考えられた。また時間放射能曲線で流入早期に若干の腫瘍部からの洗い出しを認めるが、その後は緩やかな減少を示すにとどまり、正常部組織との比較では、高くほぼ一定の放射能比を保つ点から、定性的には腫瘍血流分布を反映した腫瘍メーリングが得られると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理組織標本を作成していただいた当教室の門田女史に感謝致します。

文 献

- 1) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HM-PAO). *Nucl Med Commun* **6**: 443-447, 1985
- 2) Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, et al: Development of a ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceutical for cerebral blood flow imaging. *Nucl Med Commun* **6**: 499-506, 1985
- 3) Sharp PF, Smith FW, Gemmel HG, et al: Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. *J Nucl Med* **27**: 171-177, 1986
- 4) Hammersley PAG, McCready VR, Babich JW, et al: ^{99m}Tc -HMPAO as a tumour blood flow agent. *Eur J Nucl Med* **13**: 90-94, 1987
- 5) 藤井博史, 橋本禎介, 中村桂代子, 他： ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime による腫瘍イメージング。核医学 **27**: 249-259, 1990
- 6) Tait D, McCready R, Ott RJ: HM-PAO assessment of human tumor perfusion. *Eur J Cancer Oncol* **23**: 789-793, 1987
- 7) 小河幹治, 檜林勇, 末松徹, 他： ^{99m}Tc -HMPAO の集積した縦隔腫瘍の一例。核医学症例検討会症例集 **12**: 81-82, 1990
- 8) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: Technetium-99m-d,l-HMPAO; a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987

Summary

The Assessment of 99m Tc-HMPAO Tumor Scintigraphy Using VX-2 Tumors in Rabbits

Kazuyoshi SUGA*, Hiromichi UCHISAKO*, Yuzuru HONMA*, Tatsuya KURAMITSU*,
Katsuyoshi ITOH*, Kouji NAKAGI*, Nobuyuki TANAKA*, Isao ARIYOSHI*,
Takashi NAKANISHI*, Hiromoto UTSUMI** and Norimasa YAMADA**

*Department of Radiology, School of Medicine, Yamaguchi University, Ube

**Department of Radiology, Yamaguchi University Hospital, Ube

Tumor scintigraphy using 99m Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (99m Tc-HMPAO) was performed in VX-2 tumors implanted in the muscles of the lower limbs of rabbits to evaluate the possibility that this agent could be used to estimate the blood perfusion of the tumor.

The distribution of 99m Tc-HMPAO in the tumor immediately after the intravenous injection of this radiopharmaceutical exhibited almost the same distribution on the static image 1 hour after administration. Tumor time-activity curve for 99m Tc-HMPAO revealed initial peak after the injection followed by fading of 99m Tc-HMPAO activity and subsequent gradual decrease in ac-

tivity over the next 1 hour. The ratio of 99m Tc-HMPAO activity in the tumor to that in normal muscle tissue during this next 1 hour was high and independent of time.

These findings indicate that static 99m Tc-HMPAO scintigraphy can provide qualitative but not quantitative data useful in the estimation of tumor blood perfusion. Moreover, comparison of distribution of 99m Tc-HMPAO on the static images and angiographic, histological findings also suggest that static 99m Tc-HMPAO images accurately reflect tumor blood perfusion.

Key words: 99m Tc-hexamethylpropyleneamine oxime, Tumor imaging, Blood flow.