

《原著》

Radioimmunotherapy の腫瘍内吸収線量および分布： 腫瘍サイズ因子との関連

藤森 研司*,† 古館 正従*

要旨 Radioimmunotherapy の最適化を支援するために、腫瘍内吸収線量分布を数学モデルを用いて推定し、標識核種として ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{131}I , ^{186}Re , ^{188}Re について腫瘍サイズによる吸収線量への影響を検討した。腫瘍サイズ因子の影響のみを検討するため標識抗体の分布は単純化し、均一な分布と指數関数的な分布について単位時間当たりの吸収線量を求めた。

このモデルから：1) 飛程の長い β 線核種では、腫瘍サイズの増大に伴い吸収線量が増加するが、腫瘍外への線量分布も多い；2) 飛程の短い核種ではサイズ因子の寄与は少ない。腫瘍外への線量分布は少なく、小さい腫瘍において効果的である；3) 標識抗体の分布が不均一な場合、飛程の長い核種ほど線量分布は均一に近い。飛程の短い核種では、線量分布の不均一性が顕著であることが示された。

(核医学 31: 241-248, 1994)

I. はじめに

腫瘍に対する radioimmunotherapy (RIT) は、核医学的治療に新しい一面を開いたが、その治療効果に関しては当初の期待に応えるほどの結果が得られたとは言えない^{1,2)}。

最も大きな原因の一つは、標識抗体の腫瘍への集積度が低く、正常組織との間に十分な濃度差を得られないことである。投与された抗体のほとんどは全身へ分布あるいは排泄され、たかだか 1% 程度が腫瘍に集積し治療に寄与しているにすぎない^{3,4)}。

腫瘍の治療効果には上記の選択的集積性の問題のほかに、内照射固有の因子がある⁵⁾。用いられる核種から放出される β 線は固有の飛程を持っており、同一の核種濃度でも腫瘍の大きさによって腫

瘍が受ける吸収線量は異なる。また腫瘍に集積した抗体の分布は必ずしも均一ではないことが報告されており、腫瘍に与えられる線量は内部の抗体分布によっても異なるであろう⁶⁻⁸⁾。

この論文では RIT に用いられている、あるいはその可能性のある 5 つの核種 (^{67}Cu , ^{90}Y , ^{131}I , ^{186}Re , ^{188}Re) について、腫瘍サイズと吸収線量分布の関係を検討した。

II. 方 法

1. 腫瘍モデル

腫瘍サイズの影響のみを検討するために、腫瘍内の抗体分布を単純化した。腫瘍は球形で標識抗体は腫瘍内にのみ存在し、a) 肿瘍全体にわたって均一な分布の場合、b) 肿瘍表面から中心に向かって指數関数的に濃度が低下する場合を想定した (Fig. 1)。a) は実際的ではないが、臨床的によく用いられる仮定である。b) は抗原抗体反応などの特異的結合が起こる場合、あるいは内部に壊死部分を持つ場合の分布に近似した。腫瘍の大きさは直径 1 mm, 5 mm, 10 mm とし、単位時間当たりの吸収線量を求めた。核種の濃度は臨床例へ

* 北海道大学医学部核医学講座

† 現：札幌医科大学放射線科

受付：5年11月5日

最終稿受付：6年1月14日

別刷請求先：札幌市中央区南1条西16丁目（〒060）
札幌医科大学放射線科

藤森 研司

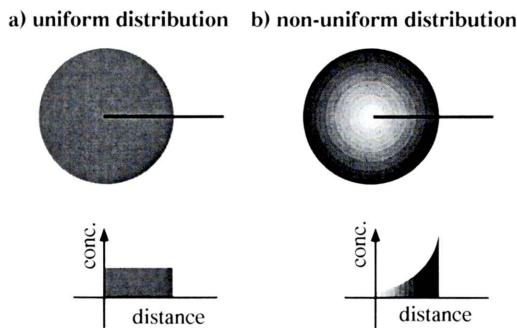


Fig. 1 Schematic presentation of radiolabeled MAb in a tumor: a) uniform distribution, b) non-uniform (exponential) distribution. Lower panels show cut-away concentration profiles on the radial axis.

Table 1 Isotopes for therapeutic consideration

	Max. energy (MeV)	T _{1/2} (days)	Max. range in tissue (mm)
⁶⁷ Cu	0.58	2.6	2.2
⁹⁰ Y	2.28	2.7	11.9
¹³¹ I	0.66	8.0	2.4
¹⁸⁶ Re	1.07	3.7	4.8
¹⁸⁸ Re	2.12	0.71	11.1

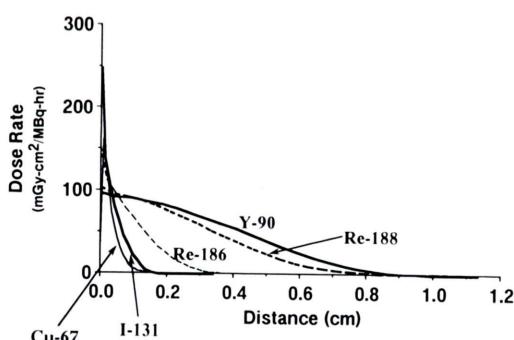


Fig. 2 Point source functions of ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁸⁶Re, and ¹⁸⁸Re.

の応用が簡便なように 37 MBq/ml (1 mCi/ml) と仮定した。この場合、腫瘍内の総量はそれぞれ 0.019, 2.42, 19.4 MBq である。

2. 吸収線量の計算

Table 1 に用いた核種の物理的持性を示す。抗体に標識された核種からうける吸収線量は距離と

核種量の関数であり、point source function (PSF) として表現できる。この PSF は距離の関数として解析的に扱うことができ、腫瘍結節内の抗体濃度と合せ各位置における吸収線量が計算できる⁹⁾。核種から与えられる組織中の吸収線量を距離の関数として Fig. 2 に示した。それぞれの標識抗体の位置と飛程内のある目標 D の間の距離を s, PSF を $F(s)$, 核種の specific activity を A_0 とすると、xyz 直交空間座標系において、照射目標 D の単位時間当たりの吸収線量は、以下のように与えられる：

$$D = \iiint F(s)c_{x,y,z} A_0 dx dy dz,$$

$c_{x,y,z}$ は位置 x, y, z における抗体濃度である⁸⁾。

III. 結 果

腫瘍内および近傍の時間当たりの吸収線量を示す。横軸はいずれも腫瘍の中心を通る線上の中心からの距離である。Fig. 3～6 はいずれも同一の計算結果を、それぞれ注目する点に応じて表現法を変えて表示したものである。

1. 微少な腫瘍内の線量分布

Fig. 3 に 5 種の核種について腫瘍径が 1 mm の場合の時間当たりの吸収線量を、抗体分布が腫瘍内で：a) 均一な場合；b) 指数関数的な場合、について示した。a) の均一な分布では、腫瘍内部の線量は短い飛程の核種で高く、長飛程の核種では腫瘍外への分布が大きい。b) の腫瘍の表面ほど濃度の高い指数関数的な分布では、腫瘍中心部の線量は長飛程ほど最大部分と差が少なく、分布はより均一である。

2. 抗体分布による相違

Fig. 4 には核種ごとに腫瘍径、a) 1 mm, b) 5 mm, c) 10 mm について、それぞれの抗体分布の場合の線量率を示した。縦軸の最大値はそれぞれ同一である。指数関数的な分布では腫瘍が大きいほど、飛程が短いほど中心部の線量は低く分布は不均一であり、均一な抗体分布の場合より差が大きい。

3. サイズ因子の影響

Fig. 5 には核種ごとに、それぞれ異なる腫瘍サイズの場合（直径 1, 5, 10 mm）の時間当たりの吸

a) uniform distribution b) exponential distribution

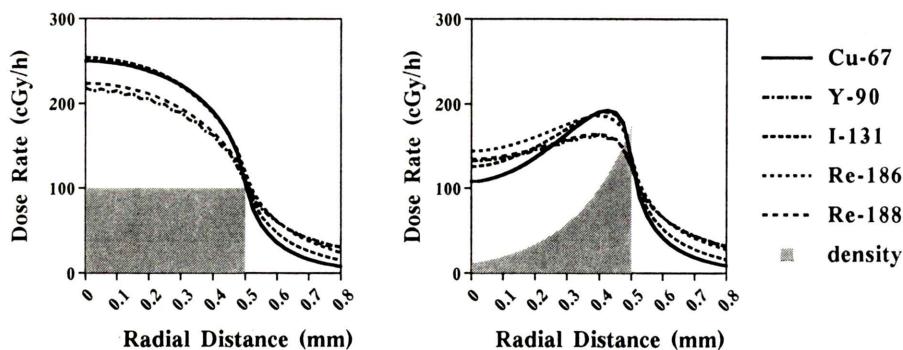


Fig. 3 Radiation dose rate in a $\phi=1$ mm tumor for a) uniform distribution, b) non-uniform (exponential) distribution. The horizontal axis indicates radial distance from the center of the tumor. A gray hatching area shows a schematic MAb concentration profile found in Fig. 1.

収線量を同一のグラフに表示し、サイズと線量率の関係を示した。標識抗体の分布は均一とした。飛程の短い⁶⁷Cu や¹³¹I では 5 mm 以上の腫瘍径では線量率はプラトーに達し、この範囲ではサイズの影響はない。飛程の長い核種ではサイズとともに線量率が高くなり、サイズの影響が顕著である。

Fig. 6 に 5 種の核種の線量率を腫瘍サイズごとに表示した。標識抗体の分布は均一とした。縦軸の最大値はすべて同一である。同じ濃度の核種量では飛程の長いほど腫瘍サイズの効果が大きいことが示される。

4. 腫瘍に付与される線量の割合

腫瘍内に存在した核種から放出される全線量に占める、腫瘍が受けける線量の割合を示した (Table 2)。腫瘍が小さいほど、飛程が長いほど腫瘍の照射に寄与する割合は小さい。この傾向は均一な分布の場合よりも、腫瘍周辺部に濃度の高い不均一な分布の場合でより顕著である。

5. 腫瘍内線量分布の不均一性

腫瘍内の線量分布の不均一性を示す指標として：

a) 均一な抗体分布の場合

半径 95% の部位の線量／中心部の線量

b) 指数関数的な分布の場合

腫瘍内最大の線量／中心部の線量で表した (Table 3)。b) の場合、抗体の濃度比は辺縁／中心で 15.4 である。腫瘍内最大の線量を示す部位は、およそ半径の 90% 前後の位置である (Fig. 3)。均一な分布の場合は短い飛程で腫瘍径が大きいほど均一に近づく。一方、指数関数的な分布では、短い飛程で腫瘍径が大きいほど不均一である。

IV. 考 察

今まで RIT には β 線放出核種として¹³¹I と⁹⁰Y が多く施設で試みられている^{2,10~12)}。また候補として⁶⁷Cu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re なども考えられており、すでに小規模ながら臨床試験が行われている^{13~15)}。腫瘍の治療効果をあげるには如何に腫瘍への集積性を高めるか、正常組織との濃度差を得るかが重要であることは論を待たない。この課題の上に、さらに有効な治療比を得るために、核種の選択に際してその物理的性状と、対象とする腫瘍の性状との関係を把握しておくことは重要であろう。

本論文のモデルは、どの核種が RIT に最良であるかを結論するものではなく、ある特定の仮定

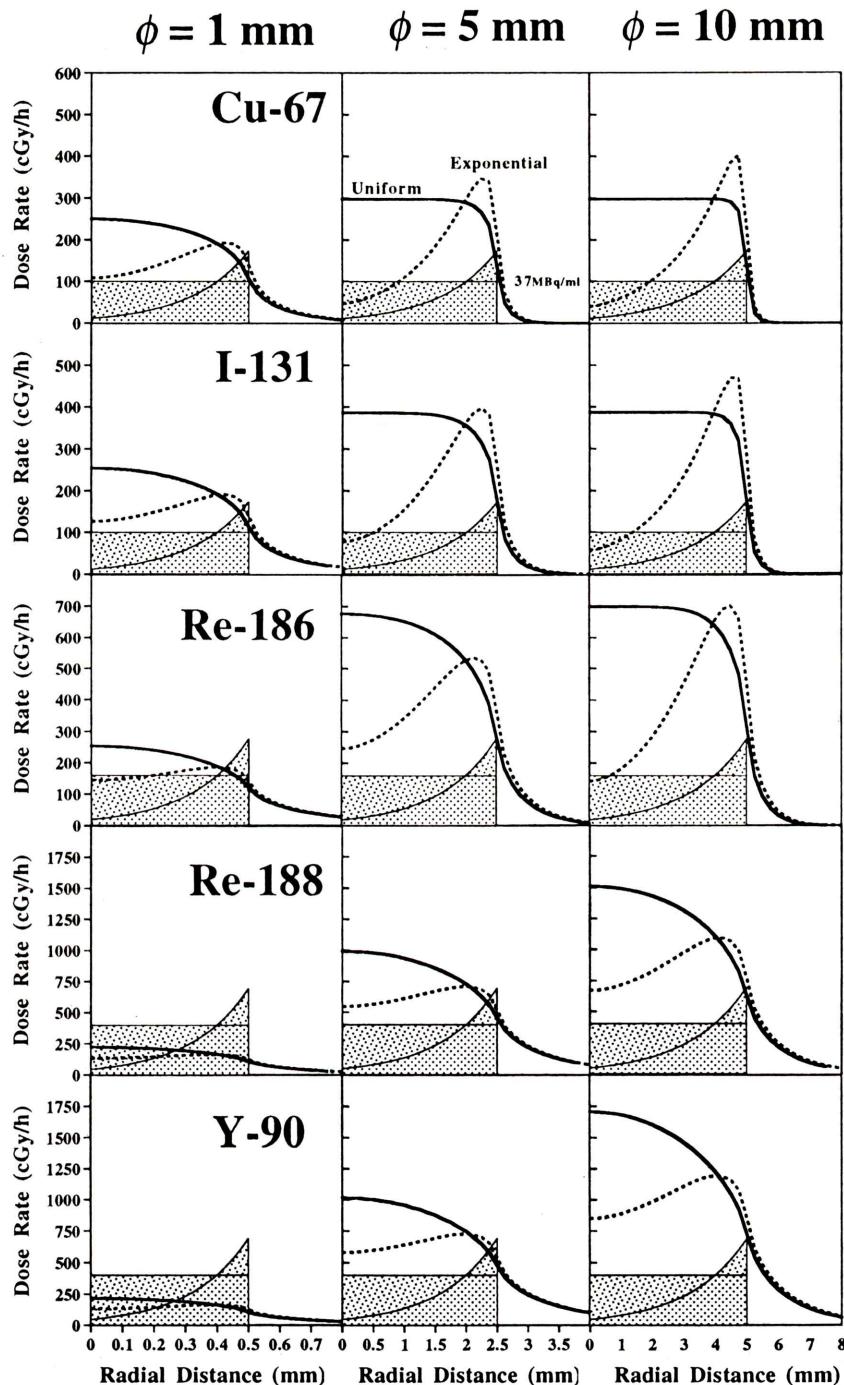


Fig. 4 Radiation dose rate in $\phi=1$ (left), 5 (center), and 10 mm tumors (right) for ^{67}Cu , ^{131}I , ^{186}Re , ^{188}Re , and ^{90}Y (top to bottom). Dose rate with two types of MAb distribution are plotted in each panel with schematic MAb concentration profiles. Vertical axes are identical for three panels in a same row but different for each radionuclide.

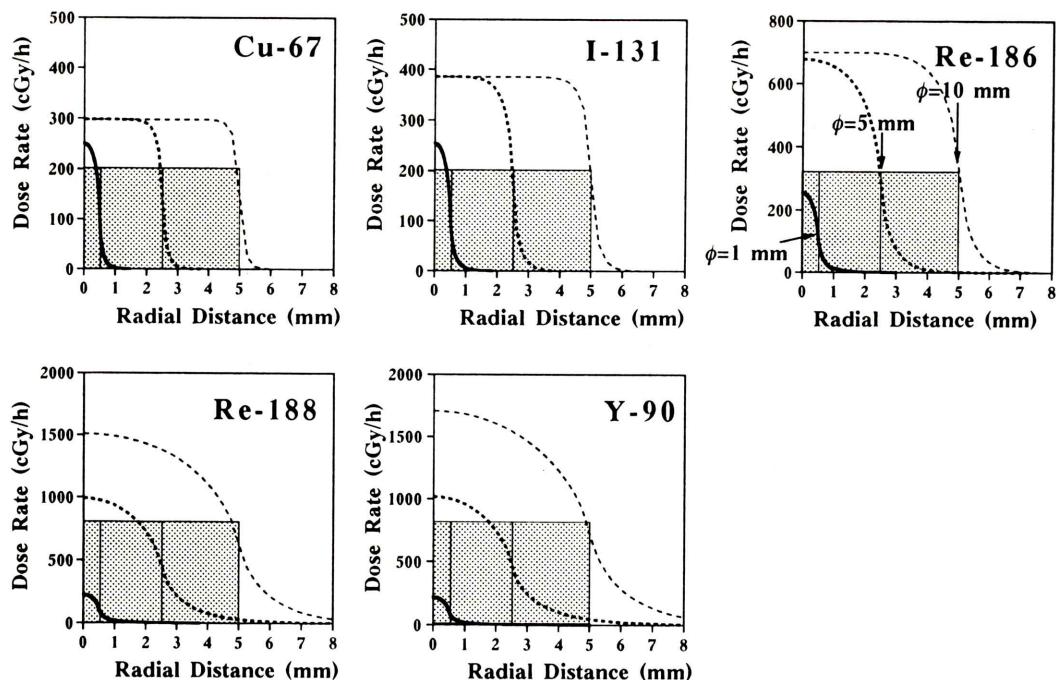


Fig. 5 Radiation dose rates in different sizes ($\phi=1, 5$, and 10 mm) of tumor are plotted in one panel for each radionuclide to demonstrate the effect of tumor size. MAb distribution is assumed to be uniform and radionuclide activity is 37 MBq/ml .

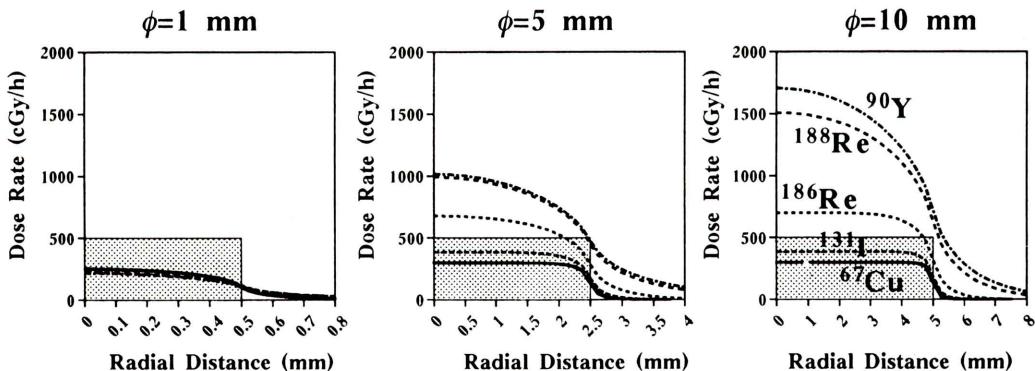


Fig. 6 Radiation dose rates of radionuclides are plotted in one panel for each tumor size. Vertical axes of three panels are identical. MAb distribution is assumed to be uniform and radionuclide activity is 37 MBq/ml .

において時間当たりの吸収線量を求める、腫瘍サイズ因子との関係を検討したものである。実際には標識の安定性や抗体の分布に関わる多くの因子があり、腫瘍の集積線量を正確に求めることは至難である。モデルを用いた報告では、Wessels や

Vaughan らは、大きな腫瘍で均一な分布と仮定した場合の腫瘍および全身の線量を検討している^{4,5)}。Kwok らは直径 14 mm の腫瘍で ^{32}P と ^{131}I について、不均一な線源分布の場合の線量分布を求めている¹⁶⁾。Howell らは ^{188}Re を除く核種で微

Table 2 Fraction of radiation dose in tumors**a) Uniform MAb distribution**

ϕ	^{67}Cu	^{131}I	^{186}Re	^{188}Re	^{90}Y
1 mm	64.8%	50.2%	27.2%	10.1%	8.0%
5 mm	94.4%	89.8%	78.2%	45.3%	38.0%
10 mm	98.2%	96.1%	89.3%	69.3%	62.8%

b) Exponential MAb distribution

ϕ	^{67}Cu	^{131}I	^{186}Re	^{188}Re	^{90}Y
1 mm	59.8%	46.4%	25.2%	9.4%	7.3%
5 mm	91.6%	85.7%	70.8%	42.1%	35.3%
10 mm	97.1%	94.0%	85.0%	64.0%	57.9%

Table 3 Heterogeneity of radiation dose in tumors**a) Uniform MAb distribution**

ϕ	^{67}Cu	^{131}I	^{186}Re	^{188}Re	^{90}Y
1 mm	0.57*	0.57	0.58	0.59	0.58
5 mm	0.79	0.71	0.58	0.56	0.57
10 mm	0.90	0.83	0.69	0.54	0.54

*ratio=dose at the 95% of radius/dose at the center of tumor

b) Exponential MAb distribution

ϕ	^{67}Cu	^{131}I	^{186}Re	^{188}Re	^{90}Y
1 mm	1.79*	1.52	1.29	1.22	1.24
5 mm	7.26	5.14	2.18	1.30	1.26
10 mm	10.08	8.28	5.00	1.64	1.41

*ratio=maximum dose in the tumor/dose at the center of tumor

少な腫瘍内の線量分布を求めていたが、腫瘍サイズによる線量への影響の検討は不十分である⁶⁾。HummとCobbは細胞レベルで、不均一分布の場合に核に与えられる線量を²¹¹Atを含めて検討している⁷⁾。

今回の検討では単純化のために抗体分布は均一あるいは指数関数的とし、時間当たりの吸収線量のみを求め、時間的な変化は考慮していない。実際には抗体分布は時間とともに変化し、減衰する核種からうける集積吸収線量は時間と位置の複雑な関数である⁸⁾。ここではその一例として腫瘍内の核種の全量は同じとして、二種の標識抗体分布を比較した。抗体の親和性が高いほど、指数関数に類似した不均一な分布の傾向は強くなるであろう。しかしながら大きな腫瘍では全体としてはこ

の傾向は多少なりとも持つものの、さらにその中で不規則な不均一分布を示すためこの仮定は成立しないであろう。また一般に腫瘍の平均抗体濃度は腫瘍のサイズとともに減少するため、大きな腫瘍でも濃度は同一としたこのモデルの仮定は成立しないであろう¹⁷⁾。したがって、今回の検討では直径10 mmまでの小さな腫瘍を考えた。またpoint source functionは β 線の線量率をあらわす関数であるが、この範囲の大きさの腫瘍では γ 線による影響は無視できるので、このモデルには γ 線による吸収線量は含めていない¹⁶⁾。より大きな腫瘍の吸収線量を求める場合は、 γ 線の関与を含めなければならない。

標識抗体の分布が均一な場合、短飛程の核種(⁶⁷Cu, ¹³¹I)では径5 mmと10 mmの腫瘍では深

部の線量分布は均一かつ同一であり、腫瘍サイズの効果はこの範囲ではすでにみられない。長飛程(⁹⁰Y, ¹⁸⁸Re)の核種では径 10 mm でも内部線量は均一ではなく、腫瘍サイズとともに線量率は高くなるが、線量分布は中心部ほど高く不均一である。抗体分布が指數関数的な場合、中心部の線量率は低く、腫瘍辺縁で高い。この傾向は短い飛程の核種で顕著であり、長い飛程の核種ほど均一に近い。¹⁸⁶Re はこれらの中間的な性格を示す。

短い飛程の核種では、抗体分布の不均一性は吸収線量の不均一性をもたらすが、腫瘍へ付与される線量は多い。腫瘍サイズの影響は少なく、小さい腫瘍を効果的に照射できる。長い飛程の核種では分布の不均一性はより少ない。腫瘍のサイズと共に線量率も増し、大きい腫瘍ほど有効である。しかし腫瘍外への線量分布が多く、腫瘍への照射の寄与が少ない。周囲の正常組織への影響も無視し得ないものと思われる。

RIT で腫瘍がうける集積吸収線量は標識抗体の global pharmacokinetics や、組織内の移動にかかる分子量、形態、電価等の分子レベルの挙動、抗原抗体反応、代謝などの生化学的因子と、放射性同位元素の物理学的特性の複雑な関係によって決定される。それらをすべて把握することは困難であるが、同じ核種でも腫瘍のサイズや分布の性状によって吸収線量分布が異なることを考慮することは、RIT の最適化の一助になるであろう。また比較的低線量率で、持続かつ時間的に変化し、しかも不均質な放射線分布の腫瘍への治療効果についても、一層の検討が必要であろう。

V. 結 語

Radioimmunotherapy の最適化を支援するためには、腫瘍内吸収線量分布を数学モデルを用いて推定し、⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re について腫瘍サイズによる吸収線量への影響を検討した。

この理論モデルにより、以下のことが示された。

- 1) 飛程の長い β 線核種では、腫瘍のサイズに伴い吸収線量が増大するが、腫瘍外への線量分布も大きい。

2) 飛程の短い核種ではサイズ因子の寄与は少ない。周囲組織の吸収線量は小さく、小さい腫瘍において効果的である。

3) 標識抗体の分布が不均一な場合、飛程の長い核種ほど線量分布は均一に近い。飛程の短い核種では、線量分布の不均一性が顕著である。

この論文の要旨は第 33 回日本核医学会総会(宮崎)で発表した。

謝辞：このモデルの計算には北海道大学大型計算機センターの日立製 M880/S820 を使用しました。当センター各員の助言に感謝いたします。

文 献

- 1) Dykes PW, Bradwell AR, Chapman CE, Vaughan ATM: Radioimmunotherapy of cancer: Clinical studies and limiting factors. *Cancer Treat Rev* **14**: 87-106, 1987
- 2) Britton KE, Mather SJ, Granowska M: Radio-labelled monoclonal antibodies in oncology: III. Radioimmunotherapy. *Nucl Med Comm* **12**: 333-347, 1991
- 3) Halpern SE, Dillman RO: Problems associated with radioimmundetection and possibilities for future solutions. *J Biol Response Modif* **6**: 235-262, 1987
- 4) Vaughan ATM, Anderson P, Dykes PW, Chapman CE, Bradwell AR: Limitations to killing of tumours using radiolabelled antibodies. *Brit J Radiol* **60**: 567-578, 1987
- 5) Wessels BW, Rogus RD: Radionuclide selection and model absorbed dose calculations for radio-labeled tumor associated antibodies. *Med Phys* **11**: 638-645, 1984
- 6) Howell RW, Rao DV, Sastry KSR: Macroscopic dosimetry for radioimmunotherapy: nonuniform activity distribution in solid tumors. *Med Phys* **16**: 66-74, 1989
- 7) Humm JL, Cobb LM: Nonuniformity of tumor dose in radioimmunotherapy. *J Nucl Med* **31**: 75-83, 1990
- 8) Fujimori K, Fisher DR, Weinstein JN: Integrated microscopic-macroscopic pharmacology of monoclonal antibody radioconjugates: The radiation dose distribution. *Cancer Res* **51**: 4821-4827, 1991
- 9) Prestwich WV, Nunes J, Kwok CS: Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. *J Nucl Med* **30**: 1036-1046, 1989
- 10) Carrasquillo JA, Krohn KA, Beaumier P, McGuffin

- RW, Brown JP, Hellstrom I, et al: Diagnosis and treatment of solid tumors with radiolabeled antibodies and immune fragments. *Cancer Treat Rep* **68**: 317-328, 1984
- 11) DeNardo SJ, DeNardo GL, O'Grady LF, Macey DJ, Mills LS, Epstein AA, et al: Treatment of a patient with B-cell lymphoma by I-131 monoclonal antibodies. *Int J Biol Marker* **2**: 9-53, 1987
 - 12) Order SE, Vriesendorp HM, Klein JL, Leichner PK: A phase I study of Y-90 antiferritin. Dose escalation and tumor dose. *Antibody Immunoconju Radiopharm* **2**: 163-168, 1988
 - 13) Breitz HB, Weiden PL, Vanderheyden J-L, Appelbaum JW, Bjorn MJ, Fer MF, et al: Clinical experience with rhenium-186-labeled monoclonal antibodies for radioimmunotherapy: Results of phase I trials. *J Nucl Med* **33**: 1099-1112, 1992
 - 14) DeNardo GL, DeNardo SJ, Meares CF, Salako Q, Lukis DL, Mausner LF, et al: Pilot therapy of lymphoma with fractionated Cu-67-BAT Lym-1. *J Nucl Med* **34**: 93p, 1993
 - 15) Sharkey RM, Goldenberg DM, Levine G, Vagg R, Ahmad M, Pawlyk D, et al: Phase-I radioimmunotherapy (RAIT) using a rhenium-188-labeled murine monoclonal antibody (MAb). *J Nucl Med* **34**: 54p, 1993
 - 16) Kwok CS, Prestwich WV, Wilson BC: Calculation of radiation doses for nonuniformly distributed β and γ radionuclides in soft tissue. *Med Phys* **12**: 405-412, 1985
 - 17) Hagan PL, Halpern SE, Dillman RO, Shawler DL, Johnson DE, Chen A, et al: Tumor size: Effect on monoclonal antibody uptake in tumor models. *J Nucl Med* **27**: 422-427, 1986

Summary

Dosimetry and Radiation Dose Distribution in Tumors for Radioimmunotherapy: The Effect of Tumor Size

Kenji FUJIMORI and Masayori FURUDATE

Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine

For aiding to optimize the efficiency of radioimmunotherapy with β -emitter-labeled monoclonal antibody (MAb), radiation absorbed dose in a small tumor was calculated using a mathematical model for ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{131}I , ^{186}Re , and ^{188}Re . MAb distributions were assumed to be uniform or exponential to investigate the tumor size effect on absorbed dose.

The salient results are 1) with longer range β -emitters, radiation absorbed dose is increased with the tumor size increases and the fraction of

radiation dose to the outside of the tumor is large; 2) with shorter range β -emitters, the tumor size effect on absorbed dose is small. The fraction of radiation dose to the tumor is large and small tumors will be irradiated effectively; 3) when MAb distribution is non-uniform, absorbed dose is more homogenous with longer range β -emitters.

Key words: Monoclonal antibody, Radioimmunotherapy, Dosimetry, Radionuclides, Tumor size.