

# オートラジオグラフィによる放射性金属元素の悪性腫瘍組織内分布の研究と臨床応用

著者	安東 醇, 真田 茂, 平木 辰之助
雑誌名	平成5(1993)年度科学研究費補助金 一般研究(C) 研究成果報告書
巻	1992-1993
ページ	46p.
発行年	1994-03-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/46668">http://hdl.handle.net/2297/46668</a>

オートラジオグラフィによる放射性金属元素の  
悪性腫瘍組織内分布の研究と臨床応用

(課題番号 04670663)

平成5年度科学研究費補助金(一般研究 C)  
研究成果報告書

平成6年3月

研究代表者 安東 醇

(金沢大学医療技術短期大学部 教授)

## は し が き

我々は1968年頃より、坦癌動物を使用して放射性無機化合物の悪性腫瘍および臓器組織への集積を研究してきた。現在までに55元素、122化合物について実験し、そのデータから、悪性腫瘍に強い集積性を持つ17元素を選んで、その元素の悪性腫瘍組織内での分布をオートラジオグラフィで調べた。さらに炎症巣へ非常に強い集積性を持つ $^{67}\text{Ga}$ については炎症巣中での分布も調べた。その結果、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ は悪性腫瘍組織の周辺部の炎症部位に大量に集積するが、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{42}\text{K}$ 、 $^{86}\text{Rb}$ 、 $^{134}\text{Cs}$ は悪性腫瘍組織内の腫瘍細胞の生育部へ集積し、壊死部および炎症部への集積はほとんどなかった。これとは逆に同じアルカリ金属でも $^{22}\text{Na}$ は壊死部に集積し、腫瘍細胞の生育部には集積しなかった。一方、 $^{167}\text{Tm}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ は炎症部にかなり多量に集積したが、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ とはやや異なった集積を示した。一方、 $^{46}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{103}\text{Ru}$ 、 $^{95}\text{Zr}$ 、 $^{95}\text{Nb}$ 、 $^{181}\text{Hf}$ 、 $^{182}\text{Ta}$ は悪性腫瘍組織の炎症部への集積が極めて高く、腫瘍細胞の生育部および壊死部への集積は非常に少なかった。 $^{65}\text{Zn}$ 、 $^{103}\text{Pd}$ は腫瘍細胞の生育部に多く集積し、壊死部および炎症部への集積はほとんど認められなかった。悪性腫瘍組織への $^{22}\text{Na}$ 、 $^{86}\text{Rb}$ 、 $^{134}\text{Cs}$ および $^{201}\text{Tl}$ の集積に関しては、イオン半径が0.133 nmを超え、組織内でイオンとして存在する1価の陽イオンは、生体内でカリウムイオンと類似の挙動をする。カリウムとカリウム類似元素(Tl、Rb、Cs)は $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ —ATPase活性が高い生きた腫瘍細胞へ大量に取り込まれる。ナトリウムイオンは主に細胞外液中に存在するために、腫瘍細胞の生育部には集積せず、壊死部に集積すると考えられた。

$^{67}\text{Ga}$ は炎症巣へも多量に集積するので、 $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積を調べたところ、 $^{67}\text{Ga}$ は炎症巣の辺縁部に密集しており、好中球およびマクロファージが混在して浸潤した皮下組織に $^{67}\text{Ga}$ の強い集積が認められた。この皮下組織で $^{67}\text{Ga}$ は主に細胞間隙に存在していた。また炎症巣では血管透過性が非常に

大きいことがわかった。これらのことから、 $^{67}\text{Ga}$ は炎症巣で透過性の亢進した血管から膿瘍の外側の好中球およびマクロファージが混在して浸潤した皮下組織へ多量に漏洩し、そこで細胞間隙に存在する酸性ムコ多糖に結合していると推定された。

#### 研究組織

研究代表 : 安東 醇 (金沢大学医療技術短期大学部・教授)

研究分担者 : 平木辰之助 (金沢大学医療技術短期大学部・教授)

真田 茂 (金沢大学医療技術短期大学部・助手)

#### 研究経費

平成4年度 1000千円

平成5年度 1100千円

計 2100千円

#### 研究発表

##### (1) 学会誌等

Atsushi Ando and Itsuko Ando: Biodistributions of radioactive bipoisitive metal ions in tumor-bearing animals.

BioMetals, Vol.7(1994) 印刷中

##### (2) 口頭発表等

安東 醇、真田 茂、平木辰之助、久田欣一： $^{201}\text{Tl}$ とアルカリ金属 ( $^{134}\text{Cs}$ ) の同一生体による体内分布の比較。第32回日本核医学会総会 (9月24～26日、横浜)、核医学、29(7) 897、1992年

安東 醇、真田 茂、平木辰之助、久田欣一： $^{201}\text{Tl}$ とアルカリ金属の生体内挙動の比較。日本薬学会第113年会3月29～31日、大阪)、日本薬学会第113年会講演要旨集4、p. 223、1993年

## I 章. オートラジオグラフィによる放射性金属元素の 悪性腫瘍組織内分布の観察

$^{67}\text{Ga-citrate}^{1)}$  や  $^{201}\text{Tl-chloride}^{2)}$  による悪性腫瘍の陽性描画が行われているが、 $^{67}\text{Ga}$  や  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍組織内での分布状態は十分に解明されていない。

そこで、本研究においては放射性金属元素の悪性腫瘍組織内分布をマクロオートラジオグラフィによって観察し、その結果をもとに臨床における放射性金属化合物による悪性腫瘍描画におけるこれら金属イオンの集積部位を推定する。ついで、放射性金属化合物の悪性腫瘍組織内分布と金属化合物（主に金属イオン）の物理化学的性質との関連を明らかにするために行った。

### 実験材料 および方法

#### 1. 使用動物

エールリッヒ癌皮下移植マウス：エールリッヒ癌腹水を皮下に移植後、結節の大きさが1～1.5 cmに成長したときに使用した。

吉田肉腫皮下移植ラット：吉田肉腫腹水を皮下に移植後、結節の大きさが1.5～2.0 cmに成長したときに使用した。

#### 2. 放射性金属化合物

表 I-1 に示すように17種の放射性同位元素を塩化物、クエン酸塩または蓚酸塩溶液として使用した。表の中の族は周期表での族を示す。

#### 3. 実験方法

上記放射性金属化合物注射液をエールリッヒ癌皮下移植マウスには腹腔内に、吉田肉腫皮下移植ラットには尾静脈に注射した。注射3時間、24時間およ

Table I-1  
Radioactive compounds

Group	Elements
I	$^{22}\text{Na}$ , $^{86}\text{Rb}$ , $^{134}\text{Cs}$
II	$^{65}\text{Zn}$
III	$^{46}\text{Sc}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{167}\text{Tm}$ , $^{169}\text{Yb}$ , $^{201}\text{Tl}$
IV	$^{95}\text{Zr}$ , $^{181}\text{Hf}$
V	$^{95}\text{Nb}$ , $^{182}\text{Ta}$
VI	$^{51}\text{Cr}$
VII	
VIII	$^{103}\text{Ru}$ , $^{103}\text{Pd}$

These elements were used as chloride, citrate or oxalate.

び48時間後に腫瘍組織を摘出し、冷却したドライアイス・アセトン（ $-70^{\circ}\text{C}$ ）で凍結し、クリオスタット（ $-20^{\circ}\text{C}$ ）中で $10\mu\text{m}$ の連続切片を作成した。一枚の切片はマクロオートラジオグラフィに使用し、次の一枚の切片をヘマトキシリン・エオジン染色した。

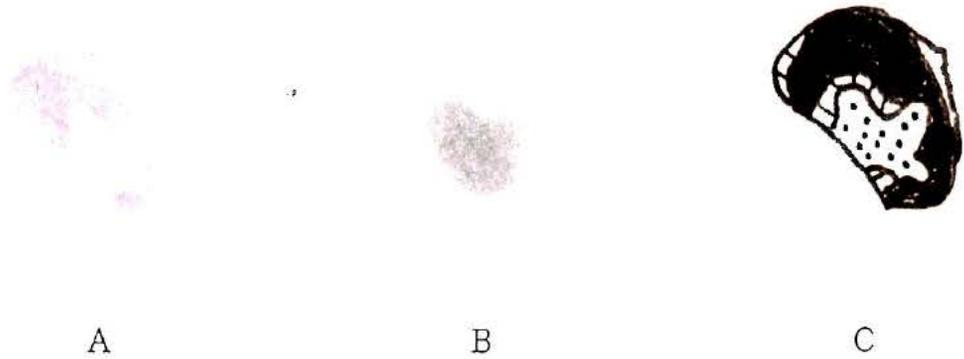
### 結果および考察

1.  $^{22}\text{Na}$ 、 $^{86}\text{Rb}$ 、 $^{134}\text{Cs}$  および  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍組織内分布とこれら元素の物理化学的性質
  - 1) オートラジオグラフィ
 

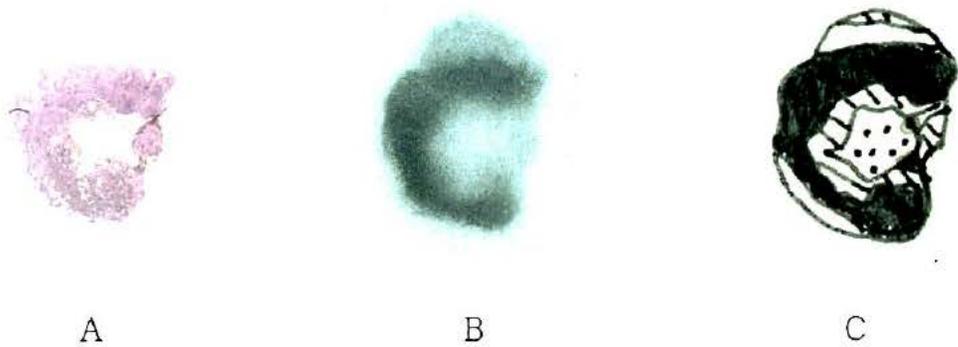
$^{22}\text{Na}$ 、 $^{86}\text{Rb}$ 、 $^{134}\text{Cs}$  および  $^{201}\text{Tl}$  を投与したヘマトキシリン・エオジン染色切片（A）、マクロオートラジオグラフィ（B）およびスケッチ（C）を以下に示す。“スケッチ”については、 は悪性腫瘍細胞の生育部、 は悪性腫瘍細胞の生育部と壊死部の混在部、 は壊死部、

□ は炎症組織を含む結合組織を示している。

Yoshida sarcoma, 48 hr after injection of  $^{22}\text{Na}$



Ehrlich tumor, 3 hr after injection of  $^{86}\text{Rb}$



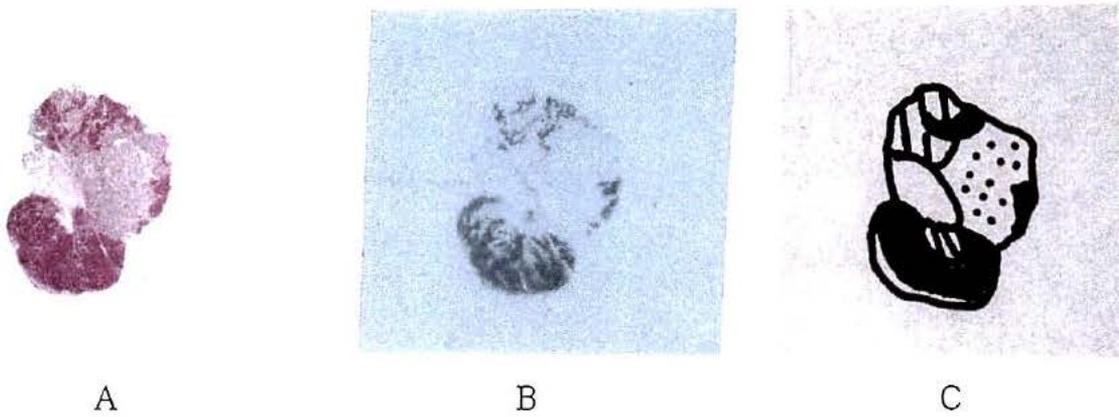
- Viable tumor tissue
- ▨ Tissue containing viable and necrotic tumor tissue
- ⋯ Necrotic tumor tissue
- Connective tissue(contain inflammatory tissue)

Fig.I-1A Morphological specimens

Yoshida sarcoma, 48hr after injection of  $^{134}\text{Cs}$



Yoshida sarcoma, 3hr after injection of  $^{201}\text{Tl}$



- Viable tumor tissue
- Tissue containing viable and necrotic tissue
- Necrotic tissue
- Connective tissue(contain inflammatory tissue)

Fig.I-1B Morphological specimens

図 I—1 A、1 B に示すように、 $^{22}\text{Na}$  は腫瘍組織の壊死部に集積しており、腫瘍細胞の生育部および結合組織（炎症部を含む）にはほとんど集積しなかった。

$^{86}\text{Rb}$  は腫瘍細胞の生育部に集積しており、壊死部および結合組織（炎症

部を含む)にはほとんど集積しなかった。

$^{134}\text{Cs}$ は腫瘍細胞の生育部に集積しており、壊死部および結合組織(炎症部を含む)にはほとんど集積しなかった。

$^{201}\text{Tl}$ は腫瘍細胞の生育部に集積しており、壊死部および結合組織(炎症部を含む)にはほとんど集積しなかった。

2) 悪性腫瘍組織への $^{22}\text{Na}$ 、 $^{86}\text{Rb}$ 、 $^{134}\text{Cs}$ および $^{201}\text{Tl}$ の集積とこれら金属元素の物理化学的性質との関係

図I-2から、次のことが明らかとなった<sup>3)</sup>。1) イオン半径が0.133nmを超え、組織中で遊離のイオンとして存在する1価の陽イオンは、生体内でカリウムイオンと類似の挙動をする。2) カリウムとカリウム類似元素( $\text{Tl}$ 、 $\text{Rb}$ 、 $\text{Cs}$ )は $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPase 活性が高い生きた腫瘍細胞へ大量に取り込まれる。3) ナトリウムイオンは主に細胞外液中に存在するために、腫瘍細胞の生育部には集積せず、壊死部に集積する。

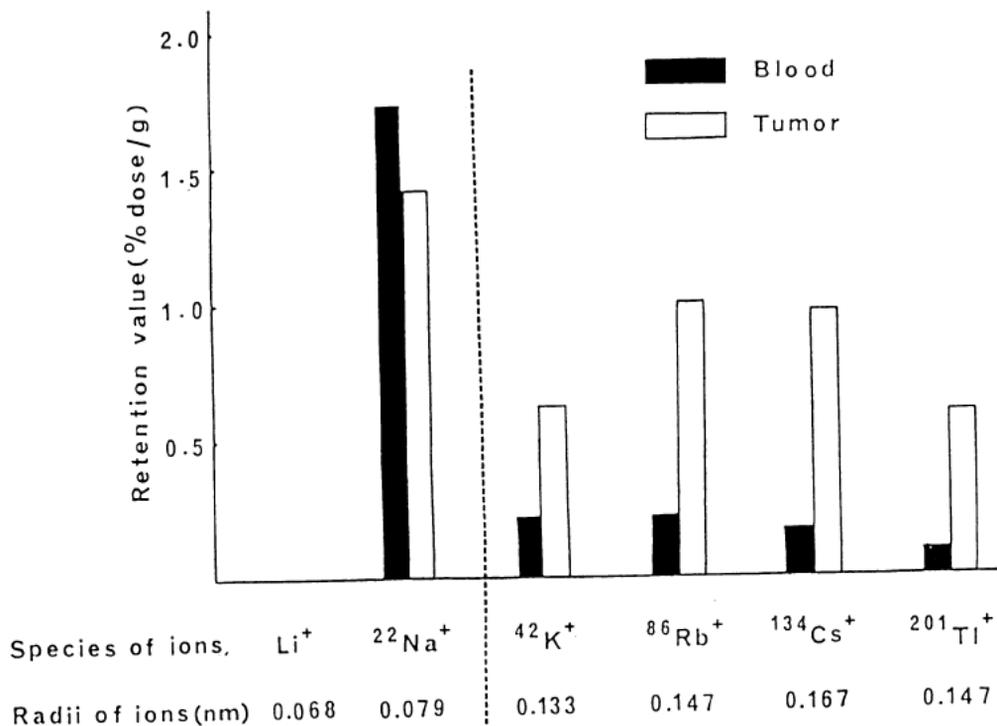


Fig.I-2 Relation between blood retention values, tumor retention values, and radii of alkaline metal ions and thallium

2.  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ 、 $^{167}\text{Tm}$ 、 $^{46}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{103}\text{Ru}$ 、 $^{95}\text{Zr}$ 、 $^{181}\text{Hf}$ 、 $^{95}\text{Nb}$ および $^{182}\text{Ta}$ の腫瘍組織内分布とこれら元素の物理化学的性質

1) オートラジオグラフィ

$^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ 、 $^{167}\text{Tm}$ 、 $^{46}\text{Sc}$ および $^{51}\text{Cr}$ を投与した場合のヘマトキシリン・エオジン染色切片 (A)、マクロオートラジオグラフィ (B) およびスケッチ (C) を以下に示す。“スケッチ”については、 は悪性腫瘍細胞の生育部、 は悪性腫瘍細胞の生育部と壊死部の混在部、 は壊死部、 は炎症組織を含む結合組織を示している。

図 I—3 A、3 B、3 C に示すごとく、 $^{67}\text{Ga}$  は結合組織 (炎症部を含む) に非常に多く集積し、腫瘍細胞の生育部への集積ははるかに少なく、壊死部にはさらに少なかった。

$^{111}\text{In}$  は結合組織 (炎症部を含む) に非常に多く集積し、腫瘍細胞の生育部への集積ははるかに少なく、壊死部にはさらに少なかった。

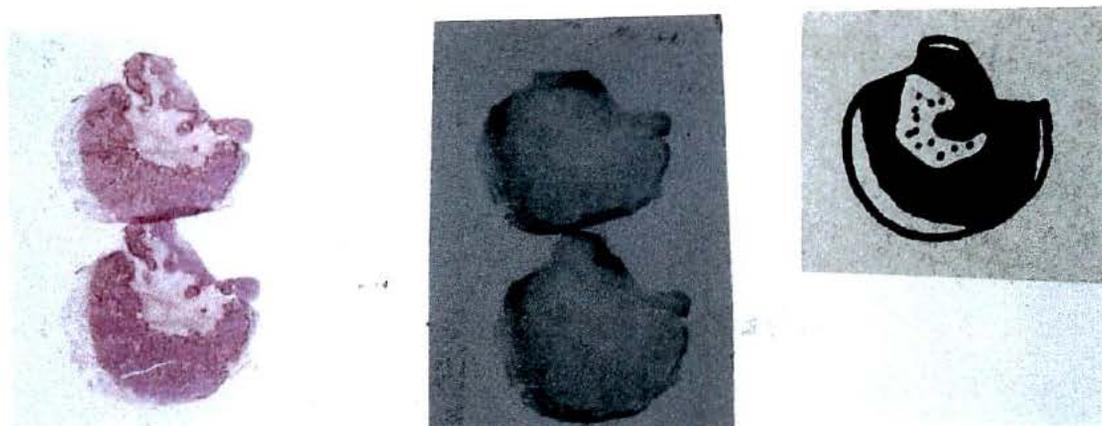
$^{169}\text{Yb}$  は腫瘍細胞の生育部および壊死部との混在部に多量に集積しており、壊死部には集積していなかった。結合組織 (炎症部を含む) にもかなり集積していた。

$^{46}\text{Sc}$  は腫瘍組織の結合組織 (炎症部を含む) に多量に集積し、腫瘍細胞の生育部および壊死部への集積は非常に少なかった。

$^{51}\text{Cr}$  は腫瘍組織の結合組織 (炎症部を含む) に多量に集積し、腫瘍細胞の生育部および壊死部への集積は非常に少なかった。

$^{167}\text{Tm}$  の腫瘍組織への集積は  $^{169}\text{Yb}$  の集積に非常に類似しており、 $^{103}\text{Ru}$ 、 $^{95}\text{Zr}$ 、 $^{181}\text{Hf}$ 、 $^{95}\text{Nb}$  および  $^{182}\text{Ta}$  の腫瘍組織への集積は  $^{46}\text{Sc}$  と  $^{51}\text{Cr}$  の集積に非常に類似していた。これらの元素は結合組織 (炎症部を含む) に非常に多く集積した。

Ehrlich tumor, 48hr after injection of  $^{67}\text{Ga}$

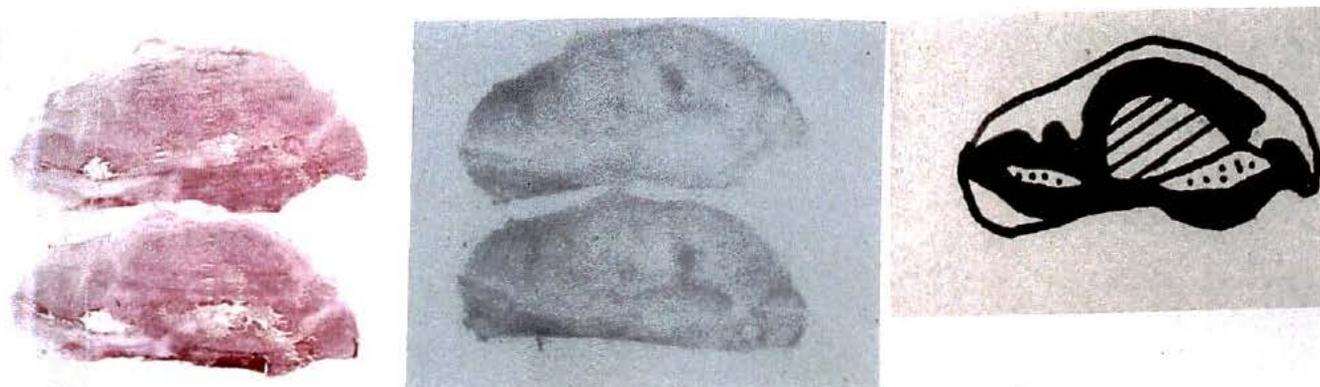


A

B

C

Yoshida sarcoma, 3hr after injection of  $^{111}\text{In}$



A

B

C

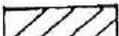
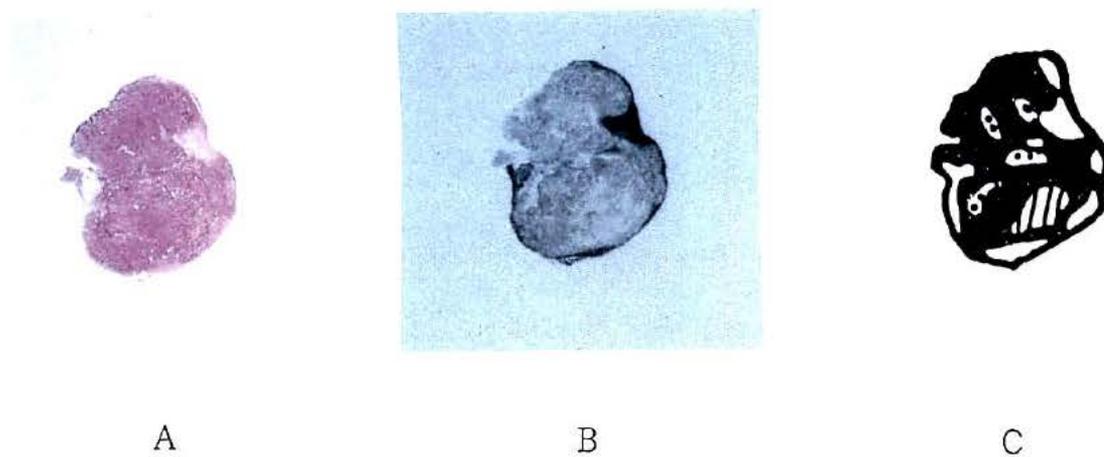
-  Viable tumor tissue
-  Tissue containing viable and necrotic tumor tissue
-  Necrotic tumor tissue
-  Connective tissue(contain inflammatory tissue)

Fig.I-3A Morphological specimens

Yoshida sarcoma, 3hr after injection of  $^{169}\text{Yb}$



Ehrlich tumor, 3hr after injection of  $^{46}\text{Sc}$



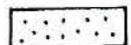
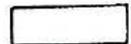
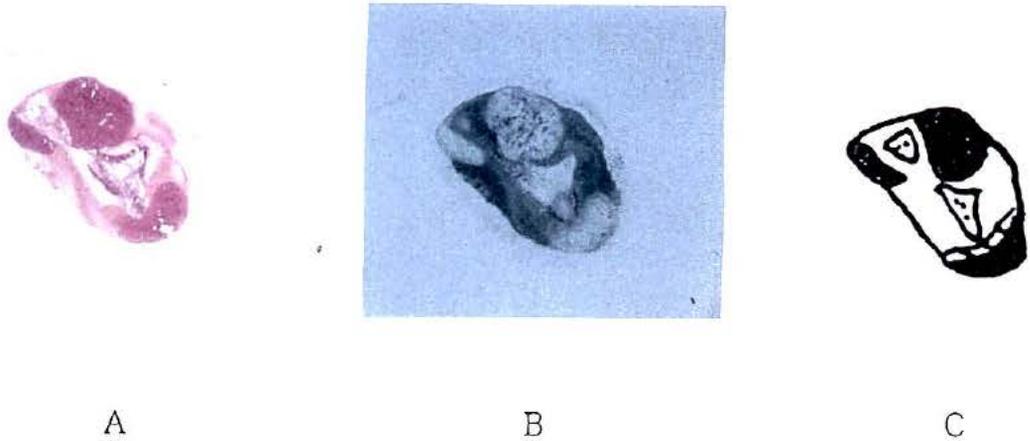
-  Viable tumor tissue
-  Tissue containing viable and necrotic tumor tissue
-  Necrotic tumor tissue
-  Connective tissue(contain inflammatory tissue)

Fig.I-3B Morphological specimens

Ehrlich tumor, 3hr after injection of  $^{51}\text{Cr}$



-  Viable tumor tissue
-  Tissue containing viable and necrotic tumor tissue
-  Necrotic tumor tissue
-  Connective tissue(contain inflammatory tissue)

Fig.I-1C Morphological specimens

2)  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ 、 $^{167}\text{Tm}$ 、 $^{46}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{103}\text{Ru}$ 、  
 $^{95}\text{Zr}$ 、 $^{181}\text{Hf}$ 、 $^{95}\text{Nb}$ および $^{182}\text{Ta}$ の物理化学的性質と組織中での結合官能基

ここで、これらの金属元素の生体中での結合物質について考えるとき、ルイスの酸—塩基説を用いて考察を進めるならば理解しやすい<sup>4)</sup>。これら金属のイオンと生体中に存在する官能基を分類すると表 I—2のごとくになり、ルイス酸の中の硬い酸は硬い塩基に結合しやすく、軟らかい酸は軟らかい塩基に結合しやすい。そこで、硬い酸は硬い塩基 ( $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{COO}^-$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}$ )

もった生体物質に、軟らかい酸は軟らかい塩基（R-SH、-RS<sup>-</sup>）をもつ生体物質に結合していると考えられる。

Table I-2

Lewis Acids and Bases

Hard Acids	Hard Bases
Ga <sup>3+</sup> , In <sup>3+</sup> , Sc <sup>3+</sup> , La <sup>3+</sup>	-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , -COO <sup>-</sup> , -PO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
Tm <sup>3+</sup> , Yb <sup>3+</sup> , Zr <sup>4+</sup> , Hf <sup>4+</sup>	- - - -
Nb <sup>5+</sup> , Ta <sup>5+</sup> , - - - -	
Soft Acids	Soft Bases
Ag <sup>+</sup> , Au <sup>+</sup> , Ag <sup>2+</sup> , Cd <sup>2+</sup>	RSH, RS <sup>-</sup> , - - - -
Pd <sup>2+</sup> , - - - -	

Hard acids tend to bind to hard bases.  
Soft acids tend to bind to soft bases.

### 3. <sup>65</sup>Znおよび<sup>103</sup>Pdの腫瘍組織内分布と組織中での結合官能基

#### 1) オートラジオグラフィ

<sup>65</sup>Znおよび<sup>103</sup>Pdを投与した場合のヘマトキシリン・エオジン染色切片

A)、マクロオートラジオグラフィ (B) およびスケッチ (C) を以下にす。“スケッチ”については、 は悪性腫瘍細胞の生育部、 は性腫瘍細胞の生育部と壊死部の混在部、 は壊死部、 は炎症組織を含む結合組織を示している。

図 I-4 に示すごとく、<sup>65</sup>Znは腫瘍細胞の生育部に集積し、壊死部および結合組織（炎症部を含む）にはほとんど集積しなかった。

<sup>103</sup>Pdは腫瘍細胞の生育部に集積し、壊死部および結合組織（炎症部を含む）にはほとんど集積しなかった。

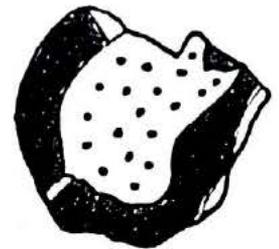
Yoshida sarcoma, 24hr after injection of  $^{65}\text{Zn}$



A



B

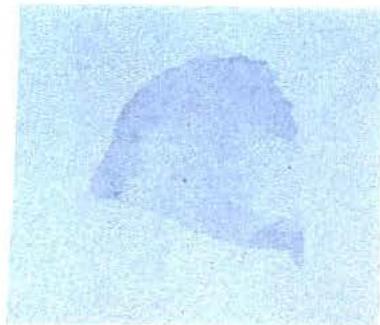


C

Yoshida Sarcoma, 24hr after injection of  $^{103}\text{Pd}$



A



B



C

-  Viable tumor tissue
-  Tissue containing viable and necrotic tumor tissue
-  Necrotic tumor tissue
-  Connective tissue(contain inflammatory tissue)

Fig.I-4 Morphological specimens

## 2) ZnおよびPdの結合物質

Zn<sup>2+</sup>とPd<sup>2+</sup>はルイス酸の軟らかい酸であり、軟らかい塩基(-SH)と強く結合する。ZnとPdは生体物質中の-SH基と結合していると考えられた。

## 4. 元素の電子状態とイオン化

ここでこれら金属元素の電子状態とそれらのイオンについての関係を求めると、次のごとくに要約される。

Ga、In ----- 典型元素

Yb、Tm ----- 遷移元素、f-ブロック元素

Sc、Cr、Zr、Hf、Nb、Ta、Ru ---- 遷移元素、d-ブロック元素

GaとInはs-殻、p-殻から電子を失って3価の硬い酸(Ga<sup>3+</sup>、In<sup>3+</sup>)になる。YbとTmはf-殻とs-殻から電子を失って3価の硬い酸(Yb<sup>3+</sup>、Tm<sup>3+</sup>)になる。Sc、Cr、Zr、Hf、Nb、Taはd-殻とs-殻から電子を失って3価、4価、5価の硬い酸(Sc<sup>3+</sup>、Cr<sup>3+</sup>、Zr<sup>4+</sup>、Hf<sup>4+</sup>、Nb<sup>5+</sup>、Ta<sup>5+</sup>)になる。Ruはd-殻とs-殻から電子を失って3価の中間に属する酸(Ru<sup>3+</sup>)になる。

## 5. 悪性腫瘍組織中での放射性金属イオンの集積部位および結合物質

放射性金属イオンと悪性腫瘍組織中での集積部位の関係を表I-3にまとめた。この表に示すようにNa<sup>+</sup>は腫瘍組織の壊死部に集積し、Rb<sup>+</sup>、Cs<sup>+</sup>、Tl<sup>+</sup>、(K<sup>+</sup>)は腫瘍細胞の生育部へ集積した。Ga<sup>3+</sup>、In<sup>3+</sup>、Yb<sup>3+</sup>、Tm<sup>3+</sup>は腫瘍細胞周辺の結合組織(炎症組織を含む)に非常に多く、ついで腫瘍細胞の生育部に多く、壊死部には非常に少なかった。Sc<sup>3+</sup>、Cr<sup>3+</sup>、

Table I-3

Distribution of radioactive metal ions in tumor tissue

Metal ions	Accumulated areas
Na <sup>+</sup>	necrotic tumor tissue
Rb <sup>+</sup> , Cs <sup>+</sup> , Tl <sup>+</sup> , (K <sup>+</sup> )	viable tumor tissue
Ga <sup>3+</sup> , In <sup>3+</sup> , Yb <sup>3+</sup> , Tm <sup>3+</sup>	connective tissue (especially inflammatory tissue) >> viable tumor tissue > necrotic tumor tissue
Sc <sup>3+</sup> , Cr <sup>3+</sup> , Ru <sup>3+</sup> , Zr <sup>4+</sup> , Hf <sup>4+</sup> , Nb <sup>5+</sup> , Ta <sup>5+</sup> , Co <sup>2+</sup>	connective tissue (especially inflammatory tissue) >> viable tumor tissue and necrotic tumor tissue
Zn <sup>2+</sup> , Pd <sup>2+</sup>	viable tumor tissue

$Ru^{3+}$ 、 $Zr^{4+}$ 、 $Hf^{4+}$ 、 $Nb^{5+}$ 、 $Ta^{5+}$ および $Co^{2+}$ は腫瘍細胞周辺の炎症部に非常に多く集積し、腫瘍細胞の生育部および壊死部にはそれよりはるかに少なかった。 $Zn^{2+}$ 、 $Pd^{2+}$ は腫瘍細胞の生育部に集積していた。ではなぜ金属イオンの種類により、集積部位の相違がでるのか考察をすすめた結果、その原因はこれら金属イオンの生体組織中での結合物質の違いによるという結論に達した。

金属イオンと生体中での結合物質について表 I—4 にまとめた。すなわち、 $Ga^{3+}$ 、 $In^{3+}$ （硬い酸-----典型元素）、 $Yb^{3+}$ 、 $Tm^{3+}$ （硬い酸-----f-ブロック遷移元素）は分子量約10,000の酸性ムコ多糖に結合しており、 $Sc^{3+}$ 、 $Cr^{3+}$ 、 $Zr^{4+}$ 、 $Hf^{4+}$ 、 $Nb^{5+}$ 、 $Ta^{5+}$ （硬い酸-----d-ブロック遷移元素）は分子量40,000以上の酸性ムコ多糖に結合していた。 $Na^+$ 、 $Rb^+$ 、 $Cs^+$ 、 $Tl^+$ は組織中でほとんど遊離のイオンとして存在しており、 $Zn^{2+}$ 、 $Pd^{2+}$ （軟らかい酸）はタンパク質中の—SH基と結合してメタロオチオネインとして存在していると考えられた。

## 結 論

1. 元素の種類により、悪性腫瘍組織中で集積部位が異なることが明らかとなった。
2.  $^{67}Ga$ と $^{111}In$ は炎症部の描画に適していた。
3.  $^*Sc$ 、 $^*Nb$ など炎症部の描画にさらに適する元素が明らかとなった。
4.  $^{201}Tl$ と $^*K$ 、 $^*Rb$ 、 $^*Cs$ は悪性腫瘍組織の腫瘍細胞の生育部の描画に適していた。
5.  $^*Zn$ 、 $^*Pd$ など悪性腫瘍組織の腫瘍細胞の生育部の描画に適する元素が明らかとなった。

Table I-4

Binding substances (or status) for metal ions

Metal ion	Binding substances (or status)
<p>Ga<sup>3+</sup>, In<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup>, Tm<sup>3+</sup>                      (Trivalent hard acids which were formed by losing electrons from s- or p-shells)</p>	<p>Acid mucopolysaccharide with molecular weight of about 10,000 daltons</p>
<p>Sc<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Zr<sup>4+</sup>, Hf<sup>4+</sup>, Nb<sup>5+</sup>, Ta<sup>5+</sup>                      (Hard acids which were formed by losing electron from d-shell)</p>	<p>Acid mucopolysaccharides whose molecular weights exceed 40,000 daltons</p>
<p>Co<sup>2-3+</sup>, Ru<sup>3+</sup>                      (Borderline acids which were formed by losing electron from d-shell)</p>	<p>Acid mucopolysaccharides whose molecular weights exceed 40,000 daltons (partly bound)</p>
<p>Na<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Tl<sup>+</sup>                      (Ions of alkaline metals and Tl)</p>	<p>Exists mostly as a free ion</p>
<p>Zn<sup>2+</sup>, Pd<sup>2+</sup>                      (Some borderline and soft acids)</p>	<p>-SH radicals in protein</p>

文 献

- 1) Edwards, C. L. and Hayes, R. L. : Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate. J. Nucl. Med. , 10, 103-105 (1969)
- 2) Tonami, N. and Hisada, K. : Clinical experience of tumor imaging with  $^{201}\text{Tl}$ -chloride. Clin. Nucl. Med. , 2, 75-81 (1977)
- 3) Ando, A. , Ando, I. , Katayama, M. , Sanada, S. , Hiraki, T. , Tonami, N. , and Hisada, K. : Biodistributions of radioactive alkaline metals in tumor bearing animals: comparison with  $^{201}\text{Tl}$ . Eur. J. Nucl. Med. , 14, 352-357 (1988)
- 4) Pearson, R. G. : Physical and inorganic chemistry. J. Am. Chem. Soc. , 85, 3533-3539 (1988)

## II 章 $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t e の炎症巣への集積機序 — オートラジオグラフィを用いて —

Edwardsら<sup>1)</sup>が $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t eによる悪性腫瘍の陽性描画を報告して以来、 $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t eは悪性腫瘍の陽性描画に非常に広く使用されている<sup>2)</sup>。一方、久田ら<sup>3)</sup>はこの薬剤が慢性肺炎、肺腫瘍などの良性病巣にも集積することを指摘し、その後同様の報告があいついだ。利波ら<sup>4)</sup>が $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t eによる炎症巣の陽性描画の有用性を報告して以来、この目的に広く使用されるようになった。 $^{67}\text{Ga}$ の炎症への集積機序は多核白血球を含む顆粒球やマクロファージが $^{67}\text{Ga}$ を炎症へ運ぶとするもの、起炎菌が運ぶとするもの、トランスフェリンやラクトフェリンが運ぶとするもの、炎症に伴う浸出液のある成分と結合しているとするものなどが報告されてきた。一方、我々は $^{67}\text{Ga}$ が悪性腫瘍および肝臓等で酸性ムコ多糖に結合していることを最初に明らかにし、炎症でも同様であろうと推定していた<sup>5)</sup>。このように、 $^{67}\text{Ga}$ の炎症への集積機序について研究されているにもかかわらず、いまだ不明の点が多い。本研究は炎症巣への $^{67}\text{Ga}$ の集積の状態を明らかにし、さらに $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積機序を明らかにするためにに行った。

### 材料および方法

#### I. 材料

##### 1. 使用動物

$^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t eの正常ラットにおける体内分布実験用には、ウイスター系雄ラット（体重152～263g）を使用した。全身オートラジオグラフィ用には体重約100gのウイスター系ラットの背部皮下2点にテレビン油0.2ml注入したものをを使用した。すなわち、 $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t e

または $^{131}\text{I}$ —人血清アルブミンを投与する7日前に胸背部皮下、5日前に腰背部皮下にテレビン油を注入したラットを使用した。マクロおよびマイクロオートラジオグラフィ、炎症惹起ラットにおける $^{67}\text{Ga}$ の臓器組織分布の定量的評価、炎症巣での血管透過性、炎症巣における $^{67}\text{Ga}$ の細胞内分布および結合に関する実験には体重150～270gのウイスター系雄ラットの大腿皮下にテレビン油0.2ml注入し、適当な時間後（2～10日後）に使用した。

## 2. 放射性同位元素化合物

### 1) $^{67}\text{Ga}$ —c i t r a t e 注射液

日本薬局方クエン酸ガリウム（ $^{67}\text{Ga}$ ）注射液（第一ラジオアイソトープ研究所製）を0.08Mクエン酸ナトリウム溶液で希釈したものを1匹あたり0.4ml（0.2～20MBq）注射した。

### 2) $^{131}\text{I}$ —人血清アルブミン（ $^{131}\text{I}$ —HSA）注射液

日本薬局方人血清アルブミン（ $^{131}\text{I}$ —HSA）注射液（第一ラジオアイソトープ研究所製）を生理食塩水で希釈して1匹あたり0.4ml（全身オートラジオグラフィ用には10MBq、アルブミン4mg、炎症巣での血管透過性用には0.5～1MBq、アルブミン0.5mg）注射した。

### 3) $^{51}\text{Cr}$ —標識赤血球（ $^{51}\text{Cr}$ —RBC）注射液

あらかじめ注射筒内をヘパリン溶液で濡らした注射器で、テレビン油0.2mlを大腿皮下に注入後5日目のラットの尾静脈から約0.4mlの血液を遠心分離管に採取した。同様にさらに4匹のラットから、別々の遠心分離管に血液を採取した。この採取した血液の各々に日本薬局方クロム酸ナトリウム（ $^{51}\text{Cr}$ ）注射液約2MBq（0.05ml）を加えて、ゆっくりと30分間攪拌した。ついで冷却遠心器で1000rpmで15分間遠心分離して上清を除いた。沈殿に生理食塩水2mlを加えて、ガラス棒で攪拌後、1500

r p mで10分間遠心分離し、上清を除いた。さらにもう一度生理食塩水2 m lを加えて、ガラス棒で攪拌後、1500 r p mで10分間遠心分離し、上清と沈殿（血球）の上層の1/3を捨てて白血球を除いた。このようにして得た赤血球に生理食塩水を加えて0.6 m lとし、その0.4 m lを血液を採取したラットに静注した。

### 3. 試薬

テレピン油（和光純薬製、和光一級）、ヘマトキシリン（ドイツ、メルク社製）、エオジン（ドイツ、メルク社製）等を用いた。

### 4. 感光材料

X線フィルム（サクラ、タイプA 小西六写真工業製）、原子核乳剤（サクラ、オートラジオグラフィ用乳剤、NR-M2 小西六写真工業製）を用いた。

## II. 方法

### 1. $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t eの正常ラットにおける体内分布

上記の正常ラットをネンブタール（ペントバルビタールナトリウム）で麻酔した後、 $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t eの注射液0.4 m l（0.4～4 MB q）を尾静脈より注射した。注射後、10分～10日間にわたって各5匹ずつ屠殺して、まず血液を約1 m l採取し、ついで肝臓、腎臓等の臓器組織の一部または全部を摘出し、ただちに重量を測定したあと、ウエル型シンチレーションカウンタ（A r o k a J D C - 7 0 1型、A R C - 3 0 1型）で放射能を測定した。投与量を100%として臓器組織1 gへの集積率を求めた。

## 2. オートラジオグラフィによる<sup>67</sup>Gaおよび<sup>131</sup>I—人血清アルブミンの全身、炎症巣および炎症組織内分布の観察

### 1) テレビン油皮下注入後の時間と<sup>67</sup>Gaの全身分布

全身オートラジオグラフィ用に準備した上記ラットの尾静脈に<sup>67</sup>Ga—c i t r a t e注射液0.4ml（約20MBq）を注射した。この24時間後にエーテル麻酔した後、-70℃のドライアイス・アセトンに10～15分間浸して屠殺した。ついで、-20℃のフリーザー中に一日放置してアセトンを蒸発させた。カルボキシメチルセルロースナトリウムで包埋し、-70℃のドライアイス・アセトンに30分浸して凍結した。この包埋凍結されたラットを-20℃のクリオスタット中に12時間放置して、アセトンを蒸発させた後、クライオマイクローム（LKB社製2258PMV）で40μmの厚さの切片を作成した。この切片はリオスタット中に一日放置して、凍結乾燥させた。ついでルミラー膜で（4μm）で切片を被い、X線フィルムに密着させて、数日間露出後、フィルムを現像した。

### 2) テレビン油皮下注入後の時間と<sup>131</sup>I—HSAの全身分布

全身オートラジオグラフィ用に準備した上記ラットの尾静脈に<sup>131</sup>I—HSA注射液0.4ml（10MBq）を注射し、3時間後に屠殺し、以下<sup>67</sup>Ga—c i t r a t eを静注したラットの場合と同様に全身オートラジオグラフィを作成した。

### 3) テレビン油皮下注入後の時間と<sup>67</sup>Gaの炎症巣内分布

大腿皮下にテレビン油を注入されたラット（テレビン油皮下注入後2日、3日、4日、5日、7日目）の尾静脈に<sup>67</sup>Ga—c i t r a t e注射液0.4ml（約20MBq）を注入した。この24時間後にエーテル麻酔し、炎症巣を摘出した。摘出した炎症巣はカルボキシメチルセルロースナトリウムで包埋し、ドライアイスで-70℃に冷却したヘキサン中で凍結させ、-20℃のクライオマイクローム（マイルスラボラトリー社製、ティシューテックII、

マイクローム・クリオスタット)で10  $\mu$ mの厚さの連続切片を作成した。この連続切片は各々顕微鏡用カバーガラスに広げ、一枚はそのままで、次の一枚はヘマトキシリン・エオジン重染色の後エックス線フィルムに密着させて、数日間露出後現像した。

#### 4) $^{67}\text{Ga}$ の炎症組織マイクロオートラジオグラフィ

テレビン油皮下注射後5日目のラットに $^{67}\text{Ga}$ -citrate注射液0.4 ml (約20 MBq)を静注し、24時間後に炎症巣を摘出した。摘出した炎症巣はカルボキシメチルセルロースナトリウムで包埋し、ドライアイスで $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却したヘキサン中で凍結させ、 $-20^{\circ}\text{C}$ のティシューテック II、マイクローム・クリオスタット中で5  $\mu$ mの厚さの連続切片を作成した。この切片を卵白アルブミン・グリセリン液で下塗りした $-20^{\circ}\text{C}$ に冷やしたスライドガラス上に貼布し、 $-20^{\circ}\text{C}$ で48時間放置して凍結乾燥した。43 $^{\circ}$ に加温した原子核乳剤中に、あらかじめ43 $^{\circ}\text{C}$ に加温したスライドガラス上の切片を10秒間浸し、風乾後、暗箱に入れて約1週間露出した。この後、メタノールで10分間固定し、水洗後、現像液中に6分間浸して現像し、1.5%酢酸に浸した後、定着液に10分間浸して定着を完了した。水洗、2%鉄みょうばん処理、水洗後、ヘマトキシリン液に10分浸してヘマトキシリン洗色を行った後、水洗、2%鉄みょうばん処理し、さらに水洗した後1%グリセリン液に浸した後、自然乾燥し、純アルコール、キシレンに浸し、封入した。

### 3. 炎症惹起ラットにおける $^{67}\text{Ga}$ の臓器組織分布の定量的評価

#### 1) テレビン油注入後の時間と $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積率

テレビン油を大腿皮下注入後、2日、3日、4日、5日、7日、10日目のラット各5匹ずつに $^{67}\text{Ga}$ -citrate注射液0.4 ml (0.3~1 MBq)を尾静脈より注射し、24時間後に屠殺して血液、炎症巣、骨格筋・肝臓等の臓器組織の一部または全部を摘出し、ただちに重量を測定した後、

ウエル型シンチレーションカウンタ（A r o k a J D C - 7 0 1 型、A R C - 3 0 1 型）で放射能を測定した。投与量を100%として臓器組織1gへの集積率を求めた。

#### 2) $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t e 投与後の時間と炎症巣への集積率

テレピン油を大腿皮下注入後5日目のラットに $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t e 注射液0.4ml（0.3~1MBq）を尾静脈より注射し、10分、1時間、3時間、24時間、2日、3日、4日および6日後に各々5匹ずつ屠殺して、上記の場合と同様に処理して炎症巣、血液等への $^{67}\text{Ga}$ の集積率を求めた。

### 4. 炎症巣での血管透過性

#### 1) $^{51}\text{Cr}$ -R B C の体内分布

$^{51}\text{Cr}$ -R B C 注射液0.4ml（約1MBq）を血液を採取したラットの尾静脈より注射し、1時間後に屠殺（5匹）して約1mlの血液を採取後、炎症巣および臓器組織の一部または全部を摘出した。ただちに重量を秤り、ついで放射能をウエル型シンチレーションカウンタで測定した。投与量を100%として臓器組織1gへの集積率を求めた。一方、血液中の $^{51}\text{Cr}$ が赤血球に結合しているかどうかを調べるために、炎症巣等の摘出時にヘパリナイズした試験管に約1mlの血液を採取した。これを遠心して血球と血漿に分離し、さらに血球を2回生理食塩水で洗浄して、その洗浄液を血漿に加えた。つぎに血球と血漿の放射能をウエル型シンチレーションカウンタで放射能を測定し、血球と血漿の放射能の和で血球の放射能を割った値を赤血球結合率とした。

#### 2) $^{131}\text{I}$ -H S A の体内分布

テレピン油を大腿皮下注入後5日目のラットに $^{131}\text{I}$ -H S A 注射液0.4mlを尾静脈より注射し、10分、1時間、3時間、24時間、2日、3日、4日および6日後に各々5匹ずつ屠殺して、以下 $^{51}\text{Cr}$ -R B C の体内分布

の場合と同様に処理した。

## 成 績

### I. $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t e の正常ラットにおける体内分布

#### 1. 集積率の表現について

まず注射量を100%とした場合の臓器組織1gへの集積率を求めた。この場合、 $^{67}\text{Ga}$ の放射能減衰については補正した。しかし、実験に使用したラットの体重が152~263gとバラツキがあるので、これを基準化するために、体重が100gのラットとなるように次式により基準化した。

$$\begin{aligned} & \text{体重を100gへ基準化した場合の組織1gへの集積率 (\% dose/g)} \\ & = [1\text{gへの集積率}(\%)] \times \text{体重} / 100 \end{aligned}$$

#### 2. 静注後の時間と臓器組織集積率

表II-1は $^{67}\text{Ga}$ の集積率を体重100gに基準化した値で示した。 $^{67}\text{Ga}$ -c i t r a t e を静注したため10分後の血液はその値が6.77% dose/gと非常に大きく、以後経時的に減少した。10分後に最大値を示し、以後経時的に減少した。10分後に最大値を示し、以後経時的に減少するものとしては、筋肉、肺、脾臓、副腎、心筋、小腸、大腸、脊髄があった。これらの臓器組織での $^{67}\text{Ga}$ の経時的変化は、血液中の $^{67}\text{Ga}$ 量が大きく関与していると思われる。これらの臓器組織の中では10分後で肺集積率が3.44% dose/gと非常に大きく、ついで腎臓、心筋等が大きな集積率を示した。肝臓、腎臓では24~48時間後に最高値を示し、その値はそれぞれ約2.55% dose/g、1.27% dose/gであった。胃集積率も48時間後が最高であったが、脾臓集積率は48時間後に2.45% dose/gを示し、この値は10日後までほと

Table II-1

Retention values( $\bar{x}$  dose/g) of  $^{67}\text{Ga}$  in organs of normal rats at various time intervals following intravenous administration of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. Each figure is a mean value of data of five animals.

	10 min	60 min	3 hrs	24 hrs	2 days	3 days	5 days	7 days	10 days
Blood	6.77 $\pm$ 2.03	3.96 $\pm$ 0.70	3.05 $\pm$ 0.27	0.31 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.006	0.04 $\pm$ 0.003	0.03 $\pm$ 0.004
Skeletal muscle	0.54 $\pm$ 0.09	0.47 $\pm$ 0.07	0.38 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.03
Liver	0.83 $\pm$ 0.19	0.83 $\pm$ 0.03	1.65 $\pm$ 0.37	2.24 $\pm$ 0.22	2.25 $\pm$ 0.38	2.15 $\pm$ 0.48	2.10 $\pm$ 0.65	2.07 $\pm$ 0.40	1.54 $\pm$ 0.35
Spleen	1.08 $\pm$ 0.45	0.80 $\pm$ 0.24	1.44 $\pm$ 0.25	2.19 $\pm$ 0.48	2.45 $\pm$ 0.32	2.47 $\pm$ 0.27	2.36 $\pm$ 0.54	2.58 $\pm$ 0.51	2.51 $\pm$ 0.64
Kidney	1.67 $\pm$ 0.21	0.97 $\pm$ 0.08	1.04 $\pm$ 0.13	1.25 $\pm$ 0.04	1.27 $\pm$ 0.10	1.20 $\pm$ 0.11	1.15 $\pm$ 0.17	1.10 $\pm$ 0.11	1.01 $\pm$ 0.19
Lung	3.44 $\pm$ 0.28	1.29 $\pm$ 0.29	1.15 $\pm$ 0.11	0.44 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.03
Stomach	0.97 $\pm$ 0.16	0.61 $\pm$ 0.08	0.98 $\pm$ 0.29	1.10 $\pm$ 0.20	1.58 $\pm$ 0.44	1.44 $\pm$ 0.33	1.28 $\pm$ 0.22	1.06 $\pm$ 0.23	0.68 $\pm$ 0.10
Pancreas	1.12 $\pm$ 0.27	0.40 $\pm$ 0.16	0.35 $\pm$ 0.05	0.35 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.05	0.27 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.08	0.13 $\pm$ 0.04
Adrenal	1.09 $\pm$ 0.27	0.97 $\pm$ 0.14	0.94 $\pm$ 0.11	0.95 $\pm$ 0.14	0.99 $\pm$ 0.18	0.81 $\pm$ 0.14	0.80 $\pm$ 0.22	0.84 $\pm$ 0.18	0.84 $\pm$ 0.02
Heart muscle	1.68 $\pm$ 0.37	0.81 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.04	0.37 $\pm$ 0.05	0.34 $\pm$ 0.03	0.28 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.07	0.24 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.04
Brain	0.09 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01
Small intestine	1.09 $\pm$ 0.34	0.99 $\pm$ 0.21	0.98 $\pm$ 0.08	0.72 $\pm$ 0.09	0.32 $\pm$ 0.10	0.26 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.09	0.28 $\pm$ 0.01
Large intestine	0.90 $\pm$ 0.11	0.55 $\pm$ 0.07	0.54 $\pm$ 0.03	0.53 $\pm$ 0.07	0.51 $\pm$ 0.10	0.39 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.02
Testis	0.29 $\pm$ 0.06	0.46 $\pm$ 0.10	0.70 $\pm$ 0.02	0.43 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.05	0.40 $\pm$ 0.05	0.37 $\pm$ 0.08	0.38 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.06
Parietal bone	0.56 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.12	1.22 $\pm$ 0.15	2.50 $\pm$ 0.06	2.80 $\pm$ 0.37	3.12 $\pm$ 0.64	3.41 $\pm$ 0.84	3.62 $\pm$ 0.37	4.32 $\pm$ 0.45
Tibia	0.96 $\pm$ 0.26	1.09 $\pm$ 0.17	1.41 $\pm$ 0.20	2.70 $\pm$ 0.19	3.20 $\pm$ 0.20	3.42 $\pm$ 0.32	3.64 $\pm$ 0.63	3.90 $\pm$ 0.42	4.54 $\pm$ 0.25
Spinal cord	0.10 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02

んど変化しなかった。骨集積率は10日後まで増加し続けることなど臓器組織による特徴を示した。

## II. オートラジオグラフィによる $^{67}\text{Ga}$ および $^{131}\text{I}$ —人血清アルブミンの全身、炎症巣および炎症組織内分布の観察

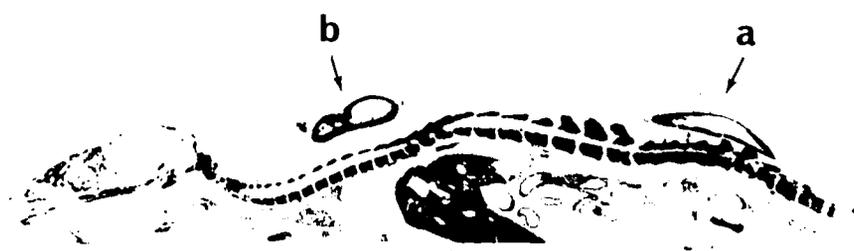
### 1. テレビン油皮下注入後の時間と $^{67}\text{Ga}$ の全身分布

$^{67}\text{Ga}$ —c i t r a t eを静注する7日および5日前にそれぞれ胸背部皮下および腰背部皮下にテレビン油を注入したものの $^{67}\text{Ga}$ の全身分布について図II—1(A)に示した。この写真の黒化は $^{67}\text{Ga}$ の集積を示すが、図のごとく、テレビン油注入5日後のもの(a)も、7日後のもの(b)も炎症巣に関しては、その辺縁部(炎症巣の中の外側)に $^{67}\text{Ga}$ は多量に集積していたが、この病巣の中央部付近には $^{67}\text{Ga}$ はわずかに認められるのみであった。骨にも多量の $^{67}\text{Ga}$ が集積していたが、骨髄には $^{67}\text{Ga}$ はほとんど認められなかった。肝臓にもかなり多量の $^{67}\text{Ga}$ が集積していた。肝臓中の白色部分は血管内の血液に該当するが、この血液中には $^{67}\text{Ga}$ はほとんど認められなかった。胃壁の一部にかなり多量の $^{67}\text{Ga}$ が集積していたが、胃内容物中には $^{67}\text{Ga}$ は認められなかった。腸管壁にはかなりの $^{67}\text{Ga}$ が集積しており、腸管の内容物中には $^{67}\text{Ga}$ は認められなかった。心筋および骨格筋にはわずかな $^{67}\text{Ga}$ が認められたが、心臓内の血液には $^{67}\text{Ga}$ は認められなかった。脳にも $^{67}\text{Ga}$ は認められなかった。

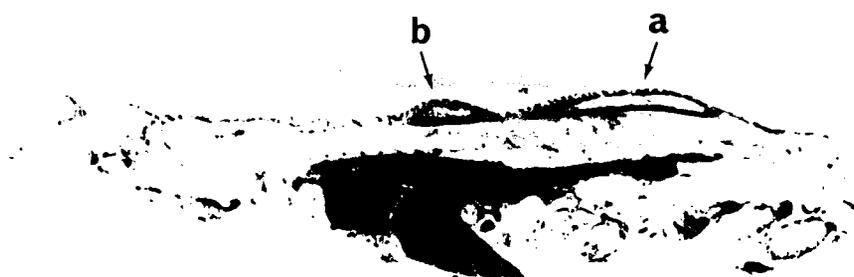
### 2. テレビン油皮下注入後の時間と $^{131}\text{I}$ —H S Aの全身分布

$^{131}\text{I}$ —H S Aの全身分布は図II—1(B)に示した。この写真の黒化は $^{131}\text{I}$ —H S Aの放射能を示すものであるが、炎症巣では辺縁部(炎症巣の中の外側)に $^{131}\text{I}$ —H S Aの集積が認められるが、ことに皮下の筋肉層側に

多くの $^{131}\text{I}$ -HSAが認められた。 $^{131}\text{I}$ -HSAは辺縁部のみでなく、炎症巣の中心部にも存在し、その量はテレピン油注入7日後のもの(b)では5日後のもの(a)よりも多かった。図II-1(A)、(B)の炎症巣の辺縁部と中心部の黒化濃度のコントラストは $^{67}\text{Ga}$ の場合が $^{131}\text{I}$ -HSAの場合よりも明らかに大きかった。すなわち、 $^{67}\text{Ga}$ は辺縁部に局在しているが、 $^{131}\text{I}$ -HSAは辺縁部と中心部の差が比較的小さいことを意味していた。炎症巣以外では $^{131}\text{I}$ -HSAは心臓、胸腹部大動脈ならびに血管系に非常に多く、肝臓にもかなり多く存在していた。



A. 24 hours after i.v. injection of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate



B. 3 hours after i.v. injection of  $^{131}\text{I}$ -human serum albumin

Fig.II-1 Whole body autoradiography in rats with inflammatory lesion

- a. inflammatory lesion 5 days after s.c. injection of turpentine oil
- b. inflammatory lesion 7 days after s.c. injection of turpentine oil

### 3. テレビン油皮下注入後の時間と $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣内分布

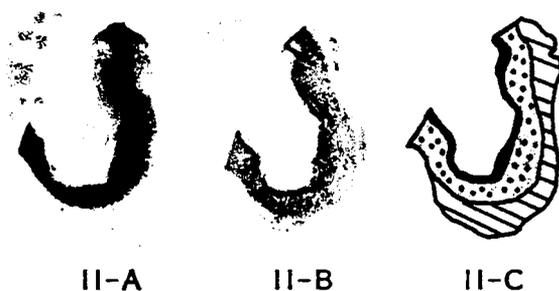
代表例としてテレビン油皮下注入後2日目、5日目および7日目に $^{67}\text{Ga}$ -citrateを静注し、24時間後に摘出したもののオートラジオグラフィ・ヘマトキシリン・エオジン染色切片およびそのイラストを図II-2に示した。ヘマトキシリン・エオジン染色切片の観察により、好中球の密集部、好中球およびマクロファージが浸潤した皮下組織、水腫を伴った皮下組織および炎症性病変のみられない皮下組織に分類し、イラストに図示した。またこのイラストにはオートラジオグラフィの観察から $^{67}\text{Ga}$ の密集部を灰色で重ねて表示した。図II-2に示す如く、テレビン油皮下注入後2日目ものでは、好中球およびマクロファージが混在して浸潤した皮下組織（イラスト上黒点の部分）には $^{67}\text{Ga}$ が集積していた（イラスト上灰色の部分）が、水腫（イラスト上縦線の部分）、好中球の密集部（イラスト上黒色の部分）および炎症性病変のみられない皮下組織（イラスト上斜線の部分）にはほとんど $^{67}\text{Ga}$ は認められなかった。テレビン油皮下注入後5日目のものでは、腫瘍の辺縁部（膿瘍の中の外側）に、0.2~0.8mm幅の好中球の集積部があったが、この部位には $^{67}\text{Ga}$ はわずかに認められるのみであった。その外側に好中球の浸潤とマクロファージも混在して浸潤した皮下組織があり、この部位に多量の $^{67}\text{Ga}$ が集積していた。その外側の皮下組織には $^{67}\text{Ga}$ はわずかに認められるのみであった。テレビン油皮下注入後7日目のものでは膿瘍辺縁の好中球はかなり減少し、この部位には $^{67}\text{Ga}$ のわずかな集積が認められた。その外側の皮下組織には好中球の浸潤はやや減少し、マクロファージの強い浸潤が認められ、この部位に $^{67}\text{Ga}$ はわずかに認められるのみであった。図には示さなかったが、テレビン油注入後3日目および4日目のものは2日目から5日目への移行の過程を示していた。このようにテレビン油皮下注入後の時間に関係なく、好中球およびマクロファージが浸潤した皮下組織に $^{67}\text{Ga}$ は多量に集積して

いた。好中球の密集部、水腫および病変の見られない皮下組織には $^{67}\text{Ga}$ はほとんど集積していなかった。この事実から好中球が $^{67}\text{Ga}$ を炎症巣へ運ぶとする説は間違いであることが明らかとなった。

2 days after injection of turpentine oil



5 days after injection of turpentine oil



7 days after injection of turpentine oil

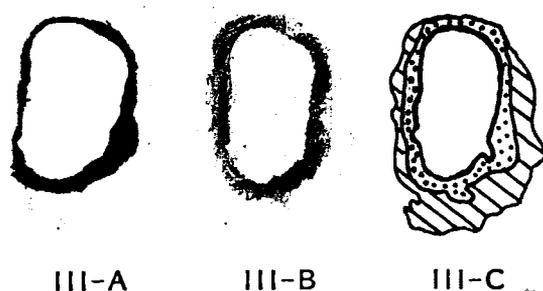


Fig.II-2 Relationship between morphological specimens of inflammatory lesion induced with turpentine oil and  $^{67}\text{Ga}$  accumulation

一方、テレピン油皮下注入後、5日目に $^{67}\text{Ga}$ -citrateを静注し、24時間後に摘出したヘマトキシリン・エオジン染色切片（図II-2のII-B）の顕微鏡写真を図II-3に示した。好中球の密集部ならびに好中球およびマクロファージが浸潤した皮下組織が認められる。

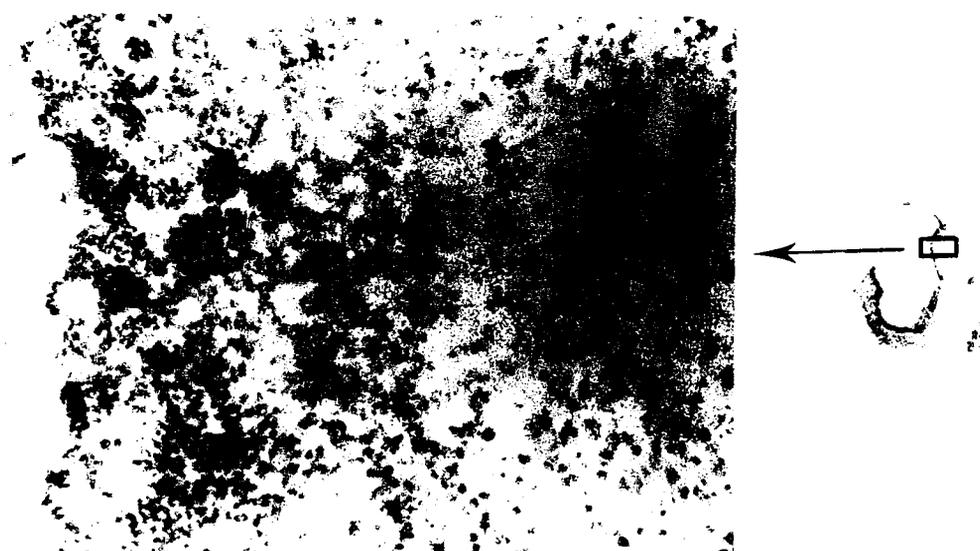


Fig.II-3 Magnified view of the II-B specimen  
in Fig.II-2  
Hematoxylin and eosin staining,  $\times 360$

#### 4. $^{67}\text{Ga}$ の炎症組織マイクロオートラジオグラフィ

マイクロオートラジオグラフィの結果は図II-4に示した。好中球およびマクロファージの核はヘマトキシリンで青色に染色されており、 $^{67}\text{Ga}$ の密集を示す銀粒子は黒褐色に表現されているが、これらの炎症細胞の密集部には $^{67}\text{Ga}$ は少なく、これらの細胞の粗な部分および細胞間隙に多量の $^{67}\text{Ga}$ が存在していることがわかる。

上述のごとく、マクロオートラジオグラフィによって好中球が $^{67}\text{Ga}$ を運ぶものでないことは明らかとなったが、ミクロオートラジオグラフィにおいても確認された。また図 II-4 に示すごとく、マクロファージの分布と $^{67}\text{Ga}$ の分布が異なるので、マクロファージも $^{67}\text{Ga}$ の集積に直接関係していないと考えられる。炎症組織の細胞間隙は繊維または礎質で満たされ、この礎質は主にプロテオグリカンからできているので、 $^{67}\text{Ga}$ はそこに含まれているプロテオグリカンの酸性ムコ多糖に結合していると考えると容易に理解できる。



Fig. II-4 Microautoradiogram of inflammatory lesion 24 hours after  $^{67}\text{Ga}$ -citrate injection  
Hematoxylin staining,  $\times 720$

以上のごとく、 $^{67}\text{Ga}$ は炎症巣に多く集積し、炎症巣の辺縁部に非常に多かったが、膿瘍内にはほとんど認められなかった。 $^{131}\text{I}$ -HSAは炎症巣の

辺縁部、ことに皮下の筋肉層側に多いが、膿瘍中にもかなりの取り込みが認められた。 $^{67}\text{Ga}$ は好中球およびマクロファージが浸潤した皮下組織に多量に集積するが、水腫、膿瘍の好中球密集部および病変の見られない皮下組織にはわずかに認められるのみであった。そして、 $^{67}\text{Ga}$ はこれらの細胞の間隙に多く存在し、細胞間物質に結合していると考えられた。

### III. 炎症惹起ラットにおける $^{67}\text{Ga}$ の臓器組織分布の定量的評価

表 II - 2 および表 II - 3 には上述のごとく、体重を 100 g へ基準化した値を示した。 $^{67}\text{Ga}$ の放射能減衰については補正した。

#### 1. テレビン油皮下注入後の時間と $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積率

表 II - 2 にテレビン油注入後 2 日目から 10 日目での炎症巣および臓器組織への $^{67}\text{Ga}$ の集積率を示した。テレビン油注入後 2 日目は炎症巣への集積率は 2.20% dose/g であり、この値は脾臓集積率、肝臓集積率について大きかった。炎症集積率は経時的に増大し、5 日目に 4.39% dose/g になり、7 日目にやや増大したが、10 日目には 1.88% dose/g と減少した。この結果から 6 日目が最高集積率を示すと予想された。この表に示す臓器組織の中で 4 日目までは脾臓集積率が最も大きかったが、5～7 日目までは炎症集積率が最も大きかった。10 日目には炎症集積率は非常に小さくなったが、これは炎症巣が修復に向かい、縮小したためである。

#### 2. $^{67}\text{Ga}$ -citrate 投与後の時間と炎症巣への集積率

表 II - 2 に示すように、テレビン油注入後 5 日目に、 $^{67}\text{Ga}$ の炎症集積率はほぼ最高値に達するので、表 II - 3 はテレビン油注入後 5 日目のラットの $^{67}\text{Ga}$ 体内分布の経時的推移を示した。炎症巣への集積率は投与 10 分後に 0.92% dose/g であるが、24 時間後には 3.36% dose/g と

Table II-2

Inflammatory lesion and tissue distribution of  $^{67}\text{Ga}$  in rats with inflammatory lesion at various time intervals following subcutaneous injection of 0.2 ml turpentine oil

Tissue	Radioactivity of $^{67}\text{Ga}$ (% dose/g)					
	Time after injection of turpentine oil					
	2 day	3 day	4 day	5 day	7 day	10 day
Blood	0.35 ± 0.06	0.39 ± 0.07	0.39 ± 0.05	0.44 ± 0.09	0.60 ± 0.03	0.30 ± 0.03
Skeletal muscle	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.26 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.25 ± 0.04
Liver	2.26 ± 0.13	2.76 ± 0.25	2.85 ± 0.73	2.45 ± 0.28	2.92 ± 0.22	2.69 ± 0.52
Spleen	2.84 ± 0.68	3.31 ± 0.32	3.23 ± 0.72	2.93 ± 0.13	3.20 ± 0.36	3.24 ± 0.35
Kidney	1.80 ± 0.17	1.69 ± 0.08	1.27 ± 0.10	1.36 ± 0.07	1.66 ± 0.17	1.32 ± 0.06
Lung	0.49 ± 0.06	0.59 ± 0.04	0.51 ± 0.08	0.55 ± 0.03	0.71 ± 0.08	0.48 ± 0.04
Stomach	1.87 ± 0.34	1.72 ± 0.27	1.32 ± 0.25	1.45 ± 0.33	2.48 ± 0.37	1.86 ± 0.32
Pancreas	0.45 ± 0.11	0.64 ± 0.11	0.63 ± 0.17	0.81 ± 0.14	0.98 ± 0.08	0.40 ± 0.05
Parietal bone	2.10 ± 0.19	1.90 ± 0.31	1.93 ± 0.34	2.27 ± 0.19	1.87 ± 0.30	2.46 ± 0.18
Cardiac muscle	0.38 ± 0.03	0.44 ± 0.05	0.34 ± 0.01	0.40 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.41 ± 0.03
Brain	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01
Thymus	0.16 ± 0.09	0.33 ± 0.16	0.34 ± 0.19	1.71 ± 0.44	1.29 ± 0.46	0.77 ± 0.34
Small intestine	1.00 ± 0.20	0.98 ± 0.33	0.68 ± 0.23	0.88 ± 0.24	0.77 ± 0.16	0.58 ± 0.16
Inflammatory lesion	2.20 ± 0.18	3.09 ± 0.30	3.22 ± 0.57	4.39 ± 0.60	4.45 ± 0.87	1.88 ± 0.23

Rats were sacrificed 24 hours after administration of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate.

Values represent the mean ± S.D. of five animals.

These values were normalized to a body weight of 100 g.

Table II-3

Inflammatory lesion and tissue distribution of  $^{67}\text{Ga}$  in rats with inflammatory lesion at various time intervals following intravenous injection of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate

Tissue	Radioactivity of $^{67}\text{Ga}$ (% dose/g)									
	Time after injection of $^{67}\text{Ga}$ -citrate									
	10 min	60 min	3 hr	24 hr	48 hr	3 day	4 day	6 day		
Blood	7.06 ± 0.30	3.32 ± 0.31	2.62 ± 0.12	0.45 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.004	0.07 ± 0.004	0.05 ± 0.01		
Skeletal muscle	0.37 ± 0.06	0.53 ± 0.08	0.49 ± 0.08	0.24 ± 0.02	0.22 ± 0.06	0.28 ± 0.04	0.15 ± 0.03	0.17 ± 0.02		
Liver	0.89 ± 0.14	0.83 ± 0.04	1.19 ± 0.15	2.18 ± 0.23	2.59 ± 0.33	2.64 ± 0.30	2.92 ± 0.29	2.91 ± 0.39		
Spleen	1.24 ± 0.29	0.97 ± 0.24	1.53 ± 0.22	2.29 ± 0.35	3.16 ± 0.72	3.14 ± 0.57	3.71 ± 0.64	4.19 ± 0.19		
Kidney	1.43 ± 0.10	0.71 ± 0.12	0.97 ± 0.08	1.31 ± 0.11	1.37 ± 0.08	1.50 ± 0.06	1.42 ± 0.12	1.42 ± 0.20		
Lung	2.14 ± 0.08	1.26 ± 0.16	1.01 ± 0.17	0.47 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.54 ± 0.04	0.46 ± 0.05	0.46 ± 0.06		
Stomach	0.81 ± 0.14	0.76 ± 0.18	1.18 ± 0.21	2.04 ± 0.44	2.31 ± 0.21	1.86 ± 0.17	1.57 ± 0.32	1.90 ± 0.59		
Pancreas	1.01 ± 0.10	0.72 ± 0.11	0.63 ± 0.10	0.56 ± 0.10	0.64 ± 0.06	0.43 ± 0.08	0.60 ± 0.15	0.54 ± 0.18		
Parietal bone	0.44 ± 0.06	0.75 ± 0.08	1.27 ± 0.11	2.68 ± 0.17	2.70 ± 0.12	2.25 ± 0.25	2.37 ± 0.13	3.18 ± 0.15		
Cardiac muscle	1.55 ± 0.18	0.84 ± 0.13	0.80 ± 0.04	0.39 ± 0.02	0.34 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.34 ± 0.03		
Brain	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01		
Thymus	0.47 ± 0.09	0.54 ± 0.04	0.81 ± 0.17	0.85 ± 0.11	0.93 ± 0.11	1.05 ± 0.38	1.01 ± 0.42	1.00 ± 0.31		
Small intestine	0.94 ± 0.12	0.84 ± 0.07	0.80 ± 0.08	0.60 ± 0.07	0.45 ± 0.12	0.53 ± 0.14	0.54 ± 0.11	0.53 ± 0.08		
Inflammatory lesion	0.92 ± 0.11	1.31 ± 0.18	2.36 ± 0.31	3.36 ± 0.14	4.62 ± 0.71	5.61 ± 0.51	6.60 ± 1.23	8.14 ± 2.71		

Values represent the mean ± S.D. of five animals.

These values were normalized to a body weight of 100 g.

なり、この時点で他のどの臓器組織の値よりも大きくなり、6日後まで経時的に増え続けた。脾臓集積率は血液中の $^{67}\text{Ga}$ の減少したが、以後増加の傾向を示した。正常ラットの場合は $^{67}\text{Ga-citrate}$ 静注24時間後から10日後まで脾臓集積率には大きな変化はなかった(表II-1)が、炎症惹起ラットの場合は48時間以後も脾臓集積率が増加し続ける点が正常ラットとは異なっていた。

以上のごとく、炎症巣への $^{67}\text{Ga}$ の静注24時間後における集積率はテレビン油注入後の時間とともに増大し、5~7日後を最高として減少に転じたが、 $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積はどの臓器組織よりも多かった。一方、テレビン油注入後5日目のラットへ $^{67}\text{Ga-citrate}$ 投与6日後まで増加し続けた。

#### IV. 炎症巣での血管透過性

血管透過性についてもラットの体重を100gへ基準化したものを表II-4および表II-5に示した。

##### 1. $^{51}\text{Cr-RBC}$ の体内分布

血液、炎症巣および臓器組織への $^{51}\text{Cr-RBC}$ の集積率を表II-4に示した。この表からわかるように、血液中には16.5% dose/gと非常に多く、ついで脾臓、肺臓、腎臓、肝臓の順にその値は小さくなった。炎症巣、骨格筋、胸腺、脳、骨の値は小さく、その中でも炎症巣の値(0.06% dose/g)は最小であった。一方、表には示していないが、静注1時間後の屠殺時に、 $^{51}\text{Cr}$ -赤血球結合率は99.3%であり、血液中の $^{51}\text{Cr}$ は定量的に赤血球に結合していることが確認された。

Table II-4

Inflammatory lesion and tissue distribution of  $^{51}\text{Cr}$ -RBC in rats with inflammatory lesions at one hour after intravenous injection of  $^{51}\text{Cr}$ -RBC

Tissue	Radioactivity of $^{51}\text{Cr}$ -RBC(% dose/g)*
Blood	16.5 ± 0.9
Skeletal muscle	0.07 ± 0.01
Liver	0.98 ± 0.19
Spleen	4.51 ± 0.99
Kidney	1.01 ± 0.15
Lung	2.14 ± 0.35
Stomach	0.20 ± 0.06
Pancreas	0.22 ± 0.02
Parietal bone	0.12 ± 0.02
Cardiac muscle	0.54 ± 0.07
Brain	0.11 ± 0.01
Thymus	0.07 ± 0.01
Inflammatory lesion	0.06 ± 0.002

Values represent the mean ± S.D. of five animals.

These values were normalized to a body weight of 100g.

\*Sixty minutes after injection of  $^{51}\text{Cr}$ -RBC

## 2. $^{131}\text{I}$ -HSAの体内分布

血液、炎症巣および臓器組織への $^{131}\text{I}$ -HSA集積率を表II-5に示した。

血液の値は当然のことながら、経時的に減少した。肝臓、脾臓、腎臓、脳の値は10分以後、経時的に減少したが、炎症巣をはじめ他の臓器組織の値は1時間後または3時間後を最高として以後減少に転じた。3時間後には炎症巣は1.84% dose/gであり、この値は血液を除く他のどの臓器組織の値よりも大きかった。

Table II-5

Inflammatory lesion and tissue distribution of  $^{131}\text{I}$ -HSA in rats with inflammatory lesions at various time intervals following intravenous injection of  $^{131}\text{I}$ -HSA

Tissue	Radioactivity of $^{131}\text{I}$ -HSA( $\mu$ dose/g)									
	Time after injection of $^{131}\text{I}$ -HSA									
	10 min	60 min	3 hr	24 hr	48 hr	3 day	4 day	6 day		
Blood	10.73 $\pm$ 0.67	8.41 $\pm$ 0.55	5.90 $\pm$ 0.34	1.21 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.004		
Skeletal muscle	0.13 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.004	0.02 $\pm$ 0.004	0.01 $\pm$ 0.002	0.005 $\pm$ 0.001		
Liver	2.39 $\pm$ 0.16	1.37 $\pm$ 0.09	0.93 $\pm$ 0.10	0.21 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.003		
Spleen	2.24 $\pm$ 0.18	1.52 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.004	0.03 $\pm$ 0.005	0.02 $\pm$ 0.002		
Kidney	4.13 $\pm$ 0.48	2.29 $\pm$ 0.18	1.48 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.002	0.07 $\pm$ 0.003		
Lung	1.88 $\pm$ 0.33	2.80 $\pm$ 0.62	1.64 $\pm$ 0.11	0.40 $\pm$ 0.05	0.15 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.003	0.01 $\pm$ 0.002		
Stomach	0.35 $\pm$ 0.04	0.86 $\pm$ 0.22	1.63 $\pm$ 0.15	0.34 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.004	0.01 $\pm$ 0.001		
Pancreas	0.49 $\pm$ 0.04	0.63 $\pm$ 0.07	0.57 $\pm$ 0.08	0.20 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.003	0.02 $\pm$ 0.001	0.01 $\pm$ 0.002		
Parietal Bone	0.32 $\pm$ 0.05	0.33 $\pm$ 0.06	0.33 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.006	0.04 $\pm$ 0.003	0.03 $\pm$ 0.002	0.02 $\pm$ 0.001		
Cardiac muscle	0.99 $\pm$ 0.04	1.16 $\pm$ 0.07	0.99 $\pm$ 0.07	0.24 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.002	0.02 $\pm$ 0.003	0.01 $\pm$ 0.001		
Brain	0.14 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.002	0.01 $\pm$ 0.001	0.004 $\pm$ 0.001	0.004 $\pm$ 0.0004	0.002 $\pm$ 0.0004		
Thymus	0.17 $\pm$ 0.02	0.29 $\pm$ 0.01	0.30 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.003	0.02 $\pm$ 0.004	0.01 $\pm$ 0.001	0.004 $\pm$ 0.001		
Small intestine	0.58 $\pm$ 0.07	0.93 $\pm$ 0.17	1.05 $\pm$ 0.17	0.31 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.003	0.01 $\pm$ 0.001		
Inflammatory lesion	0.59 $\pm$ 0.16	1.32 $\pm$ 0.24	1.84 $\pm$ 0.33	0.83 $\pm$ 0.10	0.38 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.004		

Values represent the mean  $\pm$  S.D. of five animals.

These values were normalized to a body weight of 100g.

3.  $^{51}\text{Cr}$ -RBC、 $^{131}\text{I}$ -HSAおよび $^{67}\text{Ga}$ -citrateの炎症巣集積の比較

$^{51}\text{Cr}$ -RBC、 $^{131}\text{I}$ -HSAと $^{67}\text{Ga}$ -citrateの炎症巣集積率を図II-5に示した。これからわかるように炎症巣中の $^{51}\text{Cr}$ -RBCは極めて少ないが、 $^{131}\text{I}$ -HSAと $^{67}\text{Ga}$ -citrateは静注3時間後までの集積率は類似している。 $^{67}\text{Ga}$ -citrateは3時間後も増大を

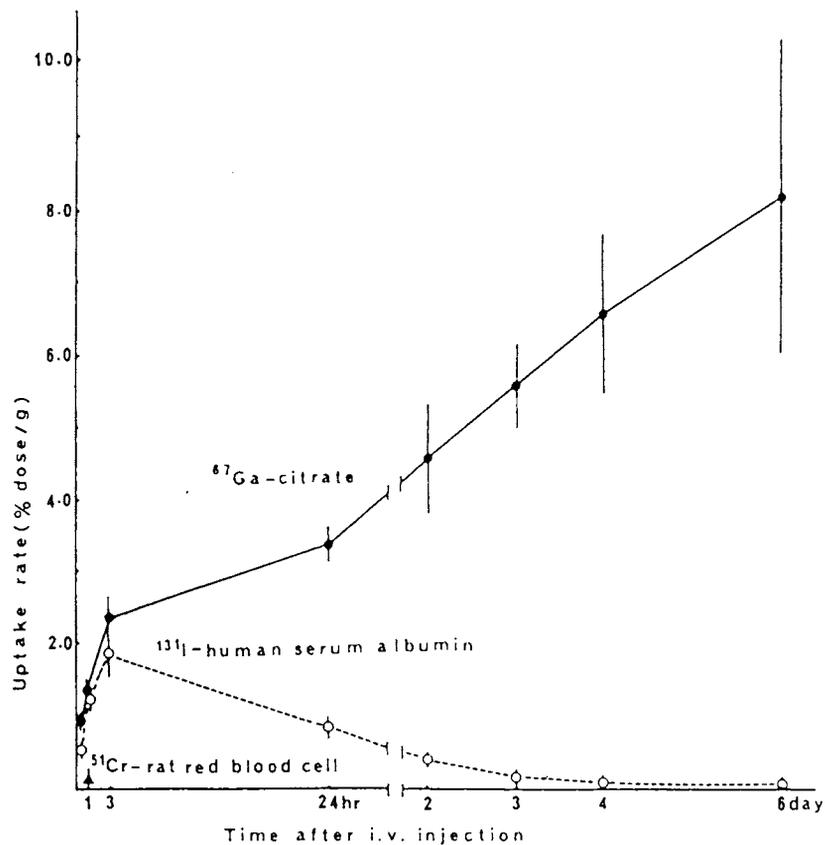


Fig.II-5 Time course of the uptake rates  $^{67}\text{Ga}$ -citrate,  $^{131}\text{I}$ -human serum albumin and  $^{51}\text{Cr}$ -rat blood cell in inflammatory lesion.  
 $^{67}\text{Ga}$ -citrate (●) ;  $^{131}\text{I}$ -human serum albumin (○) ;  $^{51}\text{Cr}$ -rat blood cell (▲)  
 Values represent the mean $\pm$ SD of five animals.

続けるのに対し、 $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ は3時間後を境に減少に転じた。 $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ は静注後、炎症巣内血管から炎症組織へ漏出し、それは時間とともに徐々に炎症組織の毛細血管またはリンパ管を介して再吸収され、炎症組織から消失するか、あるいは炎症組織内で拡散し、希釈されると考えられる。静注直後は再吸収または拡散よりも血管からの方が多いために、 $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ は炎症巣に蓄積されているが、時間が経過し、血液中の $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ 減少すると血管から炎症巣への漏出よりも再吸収または拡散の方が多くなり、全体として炎症巣中の $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ の減少が始まる。これが3時間以後の状態と考えられる。これに対し、 $^{67}\text{Ga}-\text{citrate}$ は3時間後までは、 $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ と類似の傾向を示し、それ以後も増加を続けた。これは $^{67}\text{Ga}$ は $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ と同様に血管から炎症組織へ漏出した $^{67}\text{Ga}$ が炎症組織から毛細血管へ再吸収されたり、拡散されることなく、炎症組織内にとどまっているものと思われる。いずれにしても炎症巣中では赤血球は骨格筋と同じ程度に認められるのみで、その量は他の臓器組織に比較して非常に少ないが、血管から炎症組織への血漿成分漏出が非常に多いことが特徴と言える。

#### 4. 血漿成分の漏出指数の計算

上記のごとく、炎症組織中では血漿成分が血管から組織中へ多量に漏出していることが予想されたので、ここで以下の仮定を設けて、血漿成分の血管から組織中へ漏出率を計算した。すなわち、炎症巣中の $^{51}\text{Cr}$ は全て炎症巣中の血管内に存在すると仮定（実際にはわずかな量は炎症巣中で血管外の組織中にあるかもしれないが）すえば、次式が成立する。

$$\begin{aligned}
 & \text{炎症組織単位重量あたりの血管内血液量 (\% \text{dose} / \text{g}) \% \\
 & \text{炎症組織 1 g 中の } ^{51}\text{Cr}-\text{RBC} \text{量 (\% dose / g)} \times 100 \\
 = & \frac{\hspace{10em}}{\text{血液 1 g 中の } ^{51}\text{Cr}-\text{RBC} \text{量 (\% dose / g)}} \quad \text{--- (1)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \text{炎症組織単位重量あたりの血管内の}^{131}\text{I-HSA (\%dose/g)} \\
 & (1) \times \text{血液中}^{131}\text{I-HSA (\%dose/g)} \\
 = & \frac{\hspace{10em}}{100} \hspace{10em} \text{----- (2)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \text{炎症組織単位重量あたりの血管外の}^{131}\text{I-HSA (\%dose/g)} \\
 = & \text{炎症組織 1 g 中の}^{131}\text{I-HSA (\%dose/g)} - (2) \text{----- (3)}
 \end{aligned}$$

ここで炎症組織中での血管内<sup>131</sup>I-HSAの血管外への漏出指数を次のように定義した。

$$\text{炎症組織中での血管内}^{131}\text{I-HSAの血管外への漏出指数} = (3) / (2)$$

各臓器組織について炎症組織の場合と同様な計算を行い、静注10分、1時間、3時間、24時間の各時間後についての値を表II-6に示した。

Table II-6

Permeability index of <sup>131</sup>I-HSA from blood vessel into tissues at various time intervals following intravenous injection of <sup>131</sup>I-HSA

Tissue	Permeability index			
	Time after injection of <sup>131</sup> I-HSA			
	10 min	60 min	3 hr	24 hr
Inflammatory lesion	14.5	44.5	86.6	207
Skeletal muscle	1.8	3.6	5.9	23.0
Liver	2.8	1.7	1.6	1.8
Kidney	5.3	3.4	3.1	4.3
Lung	0.4	0.6	1.1	1.5
Cardiac muscle	1.8	3.2	4.1	5.0

この値は炎症巣および各臓器組織について血管内と血管外の $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ の量の比であるので、 $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ の血管外への正しい漏出指数と言えるかどうか多少の疑問はあるが、一応その指標と考えてよいと思われる。この表に示すごとく、炎症巣の値は他の臓器組織に比べて桁違いに大きく、かつ経時的に顕著に増加した。骨格筋、心筋、肺の値は経時的に増加したが、肺の値は最大でも1.5であり、他の臓器組織と比較して著しく小さい値であった。肝臓と腎臓の値は3時間後までは減少し、24時間後ではやや増加に転じており、他の臓器組織とは異なった傾向を示した。

以上のごとく、炎症巣中の血液量は極めて少量であった。しかし、 $^{131}\text{I}-\text{HSA}$ を指標とした場合、血管から炎症組織への血漿成分の漏出は非常に多く、この点で炎症巣は他の臓器組織とは著しい相違を示した。 $^{67}\text{Ga}$ が血漿成分とともに炎症組織へ多量に漏出することおよびその組織中に $^{67}\text{Ga}$ 捕捉する物質が存在するのではないかと考えられる。

## 考 察

$^{67}\text{Ga}$ が炎症巣へ多量に集積することは、臨床的にも、動物実験においても知られている。本研究は炎症巣および正常臓器組織への集積機序を明らかにするために行ったものである。

$^{67}\text{Ga}$ が炎症巣への集積機序に関しては、多核白血球を含む顆粒球が $^{67}\text{Ga}$ を炎症巣へ運ぶとするもの、起炎菌が運ぶとするもの、マクロファージが運ぶとするもの、トランスフェリンまたはラクトフェリンが運ぶとするものなどが報告されてきた。しかし、これらの報告は $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積を十分に説明するものではなかった。一方、我々は $^{67}\text{Ga}$ は悪性腫瘍および肝臓で硫酸化酸性ムコ多糖に結合していることを報告しており、炎症巣でも同様であろうと推定していた。また、Alpertらは虫垂の粘液瘤腫の患者でそ

の部位に炎症細胞が存在しなくても多量の $^{67}\text{Ga}$ が存在することから、その部位の酸性ムコ多糖に $^{67}\text{Ga}$ が結合しているであろうと報告していた。

そこで我々は $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積にこの部位の酸性ムコ多糖が重要な働きをしているであろうとの予想のもとに、まず $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積状態を把握し、ついで好中球の役割、従来から言われている炎症組織での血管の透過性の亢進の確認について実験を行い上記の結果を得た。全身オートラジオグラフィの結果、 $^{67}\text{Ga}$ は炎症巣の辺縁部（炎症巣の中の外側）に密集しており、中央部付近にはわずかに認められるのみであった。テレビン油皮下注入後5～7日目のもので行ったところ集積が多かった。炎症巣をマクロオートラジオグラフィで観察した結果、テレビン油皮下注入後2～7日目のものでは、膿瘍の辺縁部（膿瘍の中の外側）等に好中球の密集部が存在していたが、この部位に $^{67}\text{Ga}$ の特別多い集積は認められず、このことから、 $^{67}\text{Ga}$ の炎症集積に好中球は重要な役割をしていないことが明白となった。この好中球の密集部の外側に好中球およびマクロファージの浸潤した皮下組織があり、この部位に多量の $^{67}\text{Ga}$ が集積していた。この好中球およびマクロファージの皮下組織への浸潤はテレビン油皮下注入後の時間とともに強くなり、広範囲になるが、5～6日目頃を境に減少し縮小してくる。従来、 $^{67}\text{Ga}$ の炎症集積に好中球が重要な役割をするといわれていたが、膿瘍の辺縁部（膿瘍の中の外側）の好中球の密集部と $^{67}\text{Ga}$ が多量に集積する皮下組織（好中球およびマクロファージの浸潤部）が隣接しているために、この $^{67}\text{Ga}$ の集積部位を好中球の密集部と誤認したものであろう。マイクロオートラジオグラフィの結果は好中球の密集部には $^{67}\text{Ga}$ は非常に少なく、マクロファージの分布と $^{67}\text{Ga}$ の分布は一致せず、 $^{67}\text{Ga}$ は細胞間隙に $^{67}\text{Ga}$ を補足する何らかの物質があることが推定され、炎症組織には酸性ムコ多糖が多いことから、この物質に $^{67}\text{Ga}$ が結合している可能性が考えられた。一方、全身およびマクロオートラジオグラフィから、 $^{131}\text{I}$ -HSAは膿瘍中およびその外側の炎症組織に比較的広範囲に分布するが、

$^{67}\text{Ga}$  は炎症組織に限られた部分に多く集積することから考えても、この部分に  $^{67}\text{Ga}$  を留める何らかの物質（好中球以外）が存在することが推定された。一方、テレピン油を皮下に注入したラットを用いて、 $^{67}\text{Ga}$  の炎症巣および臓器組織への集積を調べた結果ではテレピン油皮下注入後の時間とともに炎症巣への集積率は増加し、5～7日目を最高として減少に転じた。この結果は全身オートラジオグラフィによる観察結果ともよく一致した。またテレピン油皮下注入後5日目のラットを用いて、 $^{67}\text{Ga-citrate}$  静注後の時間と単位重量当たりの炎症巣への  $^{67}\text{Ga}$  の集積率を調べた結果では、静注10分後から6日後まで炎症巣への  $^{67}\text{Ga}$  の集積率は増加し続けた。このように単位重量当たりの炎症巣への  $^{67}\text{Ga}$  の集積率は増加しても、この  $^{67}\text{Ga-citrate}$  静注後6日後には炎症巣はかなり縮小しているため、この時点では炎症巣全体としては  $^{67}\text{Ga}$  の集積は減少している。

炎症組織では血管の透過性が亢進していることは知られており、このことと  $^{67}\text{Ga}$  の炎症集積に関係があるのではないかと考えられたので、この点を確認するために実験を行った。 $^{51}\text{Cr-RBC}$  を用いた実験結果から、炎症巣中の血液量は極めて少量であることがわかった。しかし、 $^{131}\text{I-HSA}$  を指標とした場合、血管から炎症組織への血漿成分の漏出は非常に多く、この点で他の臓器組織とは著しい相違を示した。一方、 $^{67}\text{Ga-citrate}$  および  $^{131}\text{I-HSA}$  の静注後、数時間の炎症巣集積状態を観察すると、両者間に著しい類似がみられる。しかし、 $^{67}\text{Ga}$  はその後も集積率が増加を続けるのに対し、 $^{131}\text{I-HSA}$  は速やかに減少した。このことは  $^{67}\text{Ga}$  血漿成分とともに血管から炎症組織へ漏出し、 $^{67}\text{Ga}$  は組織中の物質に結合して留まるが、 $^{131}\text{I-HSA}$  は毛細血管またはリンパ管を介して再吸収され、炎症組織から消失するか、あるいは組織内で拡散し、希釈されるものと考えられた。

我々は悪性腫瘍、肝臓およびその他の軟組織で  $^{67}\text{Ga}$  は硫酸化酸性ムコ多糖に結合していることを明らかにしている。また炎症組織には酸性ムコ多糖

が非常に多いことはよく知られている。そこで炎症巣中で $^{67}\text{Ga}$ の結合物質は硫酸化酸性ムコ多糖ではないかと推定された。炎症巣への $^{67}\text{Ga}$ の集積にマクロファージが関与するという報告もあるが、今回の研究ではその役割は確認することはできなかった。

## 結 論

1.  $^{67}\text{Ga}$ は炎症巣の辺縁部（炎症巣の中の外側）に密集しており、中央部付近にはわずかに認められるのみであった。
2. 膿瘍の辺縁部（膿瘍の中の外側）等に好中球の密集部があったが、この部位に $^{67}\text{Ga}$ の集積は認められず、このことから好中球は $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣集積に重要な役割をしていないことが明らかとなった。
3. 膿瘍の外側で好中球およびマクロファージが混在して浸潤した皮下組織に $^{67}\text{Ga}$ は酸性ムコ多糖により補足されていると推定された。この皮下組織で $^{67}\text{Ga}$ は細胞間隙に存在していた。
4.  $^{67}\text{Ga}$ の炎症巣への集積に血管の透過性の亢進が関与していることが推定された。

## 文 献

- 1) Edwards, C. L. and Hayes, R. L. : Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate. J. Nucl. Med., 10, 103-105 (1969)
- 2) Higashi, T. and Nakayama, Y. : Clinical evaluation of Ga-67 citrate scanning. J. Nucl. Med., 19, 196-201 (1971)
- 3) 久田欣一, 平木辰之助 :  $^{67}\text{Ga}$ -citrate 悪性腫瘍診断の限界と意義. 医学のあゆみ, 72, 590-592 (1970)

- 4) 利波紀久, 一柳健次, 松田博史, 中嶋憲一, 小泉潔, 多田 明, 桑島章, 油野民雄, 久田欣一, 嶋津秀樹:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate シンチグラフィによる原因不明熱患者の炎症巣検出能の評価. 核医学, 17, 1221-1230 (1980)
- 5) Ando, A., Doishita, K., Ando, I., Sanada, S., Hiraki, T., Midsukami, M., Hisada, K.: Study of distribution of  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{111}\text{In}$  in tumor tissue by macroautoradiography -Comparison between viable tumor tissue and inflammatory infiltration around tumor-. Radioisotopes, 26, 421-422 (1977)