

# 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和と病巣抑制のための放射線医薬品の開発

著者	高山 輝彦
著者別表示	Takayama Teruhiko
雑誌名	平成13(2001)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2000-2001
ページ	44p.
発行年	2002-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00057329">http://doi.org/10.24517/00057329</a>



KAKEN

2001

71

金沢大学

# 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和と 病巣抑制のための放射性医薬品の開発

(課題番号 12670860)

平成12年度～平成13年度 科学研究費補助金  
基盤研究 (C) (2) 研究成果報告書

平成14年3月

研究代表者 高山輝彦  
(金沢大学医学部 教授)

金沢大学附属図書館



8011-05313-2

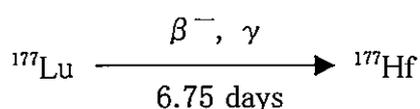
金沢大学附属図書館

## はしがき

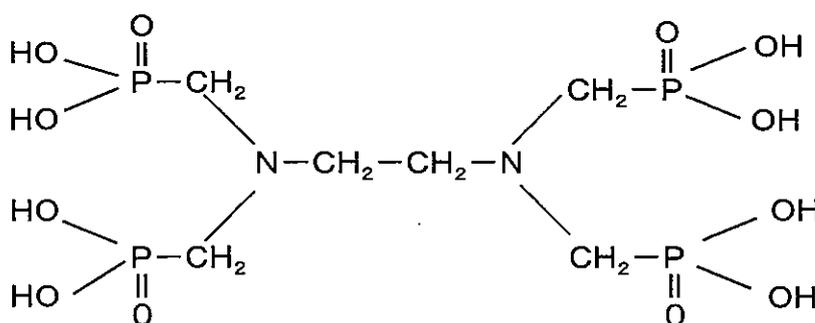
転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP が非常に有望であるとわれわれは既に報告した<sup>1)</sup>。この化合物は、治療用放射性同位元素として物理学的性質が非常に優れた $^{177}\text{Lu}$  と骨に強い集積性をもつキレート剤 EDTMP (ethylene diamine tetramethylene phosphonic acid) とがキレート結合してできた化合物である。

本研究では、上記の疼痛緩和剤として米国などで既に臨床的に使用されている $^{89}\text{SrCl}_2$  や $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP に対して $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP がどのような長所および短所を有するかを比較検討するために行った。

### $^{177}\text{Lu}$ の物理学的性質



	Maximum energy
$\beta^-$ ray	176 keV (12.2 %)
	384 keV (9.1 %)
	497 keV (78.6 %)
Energy	
$\gamma$ ray	113 keV (6.4 %)
	208 keV (11.0 %)



EDTMP の構造

## 研究組織

- 平成 12 年度 研究代表者：安東 醇 (金沢大学医学部 教授)  
 研究分担者：高山輝彦 (金沢大学医学部 教授)  
 研究分担者：天野良平 (金沢大学医学部 教授)  
 研究分担者：辻 志郎 (金沢大学医学部 助教授)  
 研究分担者：小野口昌久 (金沢大学医学部 助手)  
 研究分担者：鷺山幸信 (金沢大学医学部 助手)
- 研究協力者：安東逸子 (金沢大学医学部 専修生)  
 研究協力者：水上勇治 (金沢大学医学部 教授)  
 研究協力者：越田吉郎 (金沢大学医学部 助教授)
- 平成 13 年度 研究代表者：高山輝彦 (金沢大学医学部 教授)  
 研究分担者：天野良平 (金沢大学医学部 教授)  
 研究分担者：辻 志郎 (金沢大学医学部 助教授)  
 研究分担者：小野口昌久 (金沢大学医学部 助手)  
 研究分担者：鷺山幸信 (金沢大学医学部 助手)
- 研究協力者：安東 醇 (岡山大学医学部 客員研究員)  
 研究協力者：安東逸子 (岡山大学医学部 客員研究員)  
 研究協力者：平木祥夫 (岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授)

## 交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 12 年度	1,200	0	1,200
平成 13 年度	1,100	0	1,100
総計	2,300	0	2,300

## 学会発表

- 1) Atsushi Ando, Itsuko Ando, Natsuko Okamoto, Kaori Tega, Mie Morita, Yuuko Osaki, Norihisa Tonami, and Seigo Kinuya:  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP for palliative therapy of painful osseous metastases. Fifth Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry (September 24-27, 2000, Sendai, Japan)
- 2) 安東 醇, 岡本奈津子, 手鹿由香里, 森田美絵, 大寄裕子, 安東逸子, 利波紀久, 絹谷清剛: 転移性骨腫瘍の疼痛緩和剤の研究— $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の骨髄毒性について—. 第 40 回日本核医学会総会 (11 月 1 日～3 日 2000 年, 神戸)
- 3) 安東 醇, 久世陽子, 竹安 亮, 嶺井一美, 安東逸子, 利波紀久, 絹谷清剛: 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究— $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の骨集積性—. 日本核医学会第 52 回中部地方会 (2 月 3 日 2001 年, 名古屋)
- 4) 安東 醇, 久世陽子, 竹安 亮, 嶺井一美, 安東逸子, 利波紀久, 絹谷清剛: 転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤の研究— $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP と  $^{89}\text{Sr}$ -chloride の比較—. 第 41 回日本核医学会総会 (10 月 17 日～19 日 2001 年, 金沢)

## はじめに

甲状腺癌、乳癌および前立腺癌では進行すれば約 80%に骨転移を生じる<sup>2)</sup>。骨転移はしばしば激しい痛みが伴う。近年、がん告知率や医療における患者の生活の質(QOL)の重要性が高まるに従い、効果的な疼痛緩和の必要性が増している。従来から、ホルモン療法、化学療法、放射線治療、麻薬および鎮痛剤投与などの治療方法があるが、痛みのコントロールに苦慮する症例も多くみられる。このような場合に、放射性医薬品による疼痛の緩和療法が有効であると考えられている。現在、 $^{89}\text{SrCl}_2$ <sup>3,4)</sup>、 $^{117\text{m}}\text{Sn-DTPA}$ <sup>5)</sup>、 $^{186}\text{Re-HEDP}$ <sup>6)</sup>、 $^{188}\text{Re-HEDP}$ <sup>7)</sup>、 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ <sup>6,8)</sup>、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ <sup>1)</sup>などの化合物が転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用または研究されている。この中でも $^{177}\text{Lu}$ は物理学的半減期が6.75日で、最大エネルギー176 keV (12.2%)、384 keV (9.1%)、497 keV (78.6%)の3種類の $\beta^-$ 線と、2種類の $\gamma$ 線113 keV (6.4%)、208 keV (11.0%)を放出する。 $^{177}\text{Lu}$ は $^{176}\text{Lu}$ をターゲットとし(n,  $\gamma$ )反応で生成され、この $^{176}\text{Lu}$ は核反応断面積が1778 barnと大きいので、比放射能の高い $^{177}\text{Lu}$ を作ることができる。これらの特性のために、 $^{177}\text{Lu}$ は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤用核種として優れている。また EDTMP (ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid)は骨に強く集積し、かつ金属と結合しやすい特性を持つキレート剤である。 $^{177}\text{Lu}$ と EDTMP がキレート結合した $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ は容易に製造でき、かつ放射化学的に安定であり、この化合物は骨に極めて強い集積性を持っている。それゆえに、安東らはこの化合物が優れた疼痛緩和剤となるであろうと報告した<sup>1)</sup>。

本研究は1)代表的骨親和性物質であり、かつ米国等で転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用されている $^{89}\text{SrCl}_2$ と $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ の生体内での挙動を比較する、2) $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ を投与した場合の骨髄毒性を研究する、および3) $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ による被曝線量をMIRD法により推定するために行った。

## I. $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP と $^{89}\text{SrCl}_2$ の生体内挙動の比較

この研究では  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP と  $^{89}\text{SrCl}_2$  の実験動物における臓器組織取込率の経時的変化の正確な比較と、これら化合物の骨組織への取込状態をオートラジオグラフィにより観察した。なお、この研究では  $^{89}\text{SrCl}_2$  の代わりにトレーサー実験の行いやすい  $^{85}\text{SrCl}_2$  ( $\gamma$  線; 514keV(100 %), 物理学的半減期 64 日) を使用して実験を行った。

### 1. 実験材料

#### 1) 体内分布

##### ・ $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液

$^{177}\text{LuCl}_3$  1M 塩酸溶液(日本原子力研究所製)と EDTMP(〔株〕同仁化学研究所製)を使用して安東ら<sup>1)</sup>の方法により製造した。

ラット 1 匹あたりの投与量: 2.0~6.5MBq ( Lu:4.5~14.6  $\mu\text{g}$ , EDTMP:167~539  $\mu\text{g}$  )。

##### ・ $^{85}\text{SrCl}_2$ 注射液

NEN life Science Products 社(米国)製の  $^{85}\text{SrCl}_2$  0.5M HCl 溶液(74MBq/0.86ml, 145MBq/mg·Sr)に蒸留水を加え 1ml にしたのちに適当な放射能を分取し、これに生理食塩水を加え,  $\text{NaHCO}_3$  で pH=7.6 に調整したものを注射液とした。

ラット 1 匹あたりの投与量: 0.84MBq (Sr:5.8  $\mu\text{g}$ ) 。

- ・ 使用動物 : 5 週齢の Wistar 系正常雄ラット (平均体重 152.3 $\pm$ 8.4g)
- ・ 使用機器 : オートウェルガンマカウンター ARC-380 (アロカ社製)

## 2) オートラジオグラム

- $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液,  $^{85}\text{SrCl}_2$  注射液は体内分布実験の場合と同様に作成した。
- 使用動物 : 6 週齢の Wistar 系正常雄ラット(平均体重  $214.7 \pm 3.6\text{g}$ )  
骨折ラット(体重  $172.0\text{g}$ ) : 5 週齢の Wistar 系正常雄ラットの脛骨にドリルで直径約  $2\text{mm}$  の穴を開けて骨折部位としその 2 日後にオートラジオグラム実験に使用した。
- 使用機器 : クリオスタット HM503 カールツァイス社製  
Bas 5000 富士写真フィルム(株)バイオイメージングアナライザー

## 2. 実験方法

### 1) 体内分布

ラットにチオペンタールナトリウム(ラボナール)の腹腔内注射で麻酔した後, 上記の  $^{85}\text{SrCl}_2$  注射液  $0.4\text{ml}$  を尾静脈より注射した。その 5 時間後に上記の  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液  $0.4\text{ml}$  を同様に静注した。注射 1 日~14 日後に主要臓器組織を摘出し, 直ちに重量を測定した。

重量の測定直後に各臓器組織の放射能をウエル型シンチレーションカウンターで測定(第1回目の測定)し, その値を  $C_1\text{cpm}$  とした。この試料を 43 日後に再び同様に測定(第2回目の測定)して, その際の測定値を  $C_2\text{cpm}$  とした。 $^{177}\text{Lu}$  および  $^{85}\text{Sr}$  の物理学的半減期は各々 6.75 日と 64 日であるので, 次の連立方程式で

1 回目の測定時における  $^{177}\text{Lu}$  および  $^{85}\text{Sr}$  の放射能を求めた。この値と  $^{85}\text{SrCl}_2$  および  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の注射量から, 各臓器組織  $1\text{g}$  へ, 投与量の何%が取り込まれたかを計算により求めた。

$$\begin{cases} X+Y=C_1 \\ X\left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{6.75}} + Y\left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{64.0}}=C_2 \end{cases}$$

X: 1回目の測定時における  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  のcpm

Y: 1回目の測定時における  $^{85}\text{SrCl}_2$  のcpm

$C_1$ : 1回目の測定値(cpm)

$C_2$ : 2回目の測定値(cpm)

t: 1回目の測定から2回目の測定までの時間(日)

## 2) オートラジオグラム

- ①  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  注射液単独投与の場合にはラット1匹あたり11.6MBq (Lu:26.1  $\mu\text{g}$ , EDTMP:1.6mg),  $^{85}\text{SrCl}_2$  注射液単独投与の場合には7.4MBq (Sr 16.7  $\mu\text{g}$ ) を静注した。 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  注射液,  $^{85}\text{SrCl}_2$  注射液を同一ラットに投与した場合には1匹あたり  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  23.2MBq (Lu: 52.2  $\mu\text{g}$ , EDTMP:3.2mg),  $^{85}\text{SrCl}_2$  3.7MBq (Sr 8.4  $\mu\text{g}$ ) を静注した。

いずれの場合にも静注2日後に大腿骨と腰椎を摘出しCMCで包埋した後クリオスタット中で厚さ70~100  $\mu\text{m}$  の切片を作成しImaging Plate (IP) とフィルムでオートラジオグラムを作成した。同一ラットでの両核種の比較では  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の方が  $^{85}\text{SrCl}_2$  に比べて6倍以上の注射量(放射能)を投与したので摘出直後に短時間の露光を行い  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  のオートラジオグラムを作成した。次に  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  が十分に減衰したと考えられる約2か月後に露光時間を考慮して  $^{85}\text{SrCl}_2$  のオートラジオグラムを作成した。

- ② 正常骨中での  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の経時的変化を観察するために, 上記の  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  注射液をラットに1匹あたり1~5MBq (Lu:2.3~11.3  $\mu\text{g}$ ,

EDTMP:0.21~1.07mg)を静注し、3時間、2日、5日、10日後に腰椎を摘出した。この腰椎をクリオスタット中で上記と同様に切片を作成しIPとフィルムでオートラジオグラムを作成した。

- ③ 正常骨と骨折部位における  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の取込状態を比較するために、上記骨折ラットに  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液 3MBq(Lu:6.8  $\mu\text{g}$ , EDTMP:0.64mg)を静注し、その2日後に両足の脛骨を摘出し、上記と同様に切片を作成しIPとフィルムでオートラジオグラムを作成した。

### 3. 実験結果

#### 1) 体内分布

臓器組織への取込率:体重の異なるラットを同一基準で比較するために各ラットを体重 100g に標準化し、臓器組織 1g あたりへの取込率を放射能の減衰を補正し、その結果を  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP については表 I-1、 $^{85}\text{SrCl}_2$  については表 I-2 に示した。臓器組織への取込率は  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP、 $^{85}\text{SrCl}_2$  共に大腿骨に最も多く集積し  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP では9日後で  $9.08 \pm 0.93$  (%ID/g) と高い値を示し、 $^{85}\text{SrCl}_2$  では14日後で  $13.0 \pm 0.7$  (%ID/g) と高い値を示した。 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP では腎臓は初めやや高い値であったがその後減少していった。 $^{85}\text{SrCl}_2$  は血液への取込率もやや大きいので  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP と比較し、全骨、全血液の取込率(%)を図 I-1 に示した。全骨への取込率は右(または左)大腿骨の取込の25倍<sup>8)</sup>とし、全血液への取込率は全血液量をラットの体重の6.5%<sup>6)</sup>として算出した。全骨、全血液共に  $^{85}\text{SrCl}_2$  に比べて  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の取込率がやや低いことがわかった。

表 I-1  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の投与後の時間と臓器組織取込率(%ID/g)

	1 日	2 日	4 日	6 日	9 日	14 日
血液	0.0019±0.0005	0.0023±0.0009	0.0014±0.0002	0.0013±0.0001	0.0013±0.0002	0.0009±0.0002
筋肉	0.0050±0.0017	0.0038±0.0005	0.0036±0.0016	0.0055±0.0023	0.0020±0.0007	0.0019±0.0005
肝臓	0.038±0.008	0.041±0.005	0.042±0.012	0.037±0.006	0.033±0.002	0.031±0.005
脾臓	0.032±0.004	0.031±0.003	0.035±0.004	0.043±0.008	0.044±0.009	0.047±0.013
腎臓	0.25±0.03	0.24±0.06	0.18±0.03	0.14±0.04	0.092±0.017	0.068±0.010
肺臓	0.013±0.003	0.017±0.006	0.011±0.003	0.009±0.001	0.010±0.002	0.009±0.002
胃	0.120±0.030	0.059±0.022	0.044±0.012	0.051±0.014	0.042±0.017	0.059±0.023
脾臓	0.005±0.002	0.006±0.001	0.006±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001	0.004±0.001
心臓	0.012±0.003	0.013±0.002	0.010±0.001	0.008±0.001	0.009±0.001	0.008±0.002
脳	0.0021±0.0006	0.0022±0.0006	0.0017±0.0005	0.0015±0.0007	0.0015±0.0004	0.0013±0.0007
小腸	0.011±0.002	0.010±0.003	0.008±0.001	0.007±0.002	0.012±0.006	0.007±0.002
大腸	0.019±0.006	0.012±0.001	0.011±0.002	0.009±0.002	0.008±0.001	0.007±0.001
睾丸	0.0055±0.0009	0.0057±0.0010	0.0056±0.0022	0.0045±0.0005	0.0052±0.0007	0.0050±0.0006
頭頂骨	4.02±0.58	3.89±0.30	4.60±0.42	4.63±0.83	4.10±0.70	4.42±0.59
大腿骨	8.92±0.70	9.06±1.09	8.72±0.74	9.05±1.06	9.08±0.93	8.70±0.93

表 I-2  $^{85}\text{SrCl}_2$  の投与後の時間と臓器組織取込率(%ID/g)

	1 日	2 日	4 日	6 日	9 日	14 日
血液	0.014±0.001	0.0095±0.0010	0.0057±0.0001	0.0054±0.0005	0.0043±0.0003	0.0037±0.0005
筋肉	0.0069±0.0007	0.0044±0.0008	0.0029±0.0003	0.0027±0.0003	0.0022±0.0001	0.0015±0.0002
肝臓	0.0049±0.0008	0.0032±0.0005	0.0019±0.0003	0.0019±0.0005	0.0011±0.0005	0.0016±0.0010
脾臓	0.0059±0.0004	0.0038±0.0009	0.0022±0.0006	0.0024±0.0003	0.0018±0.0004	0.0016±0.0006
腎臓	0.013±0.001	0.0089±0.0009	0.0059±0.0003	0.0052±0.0004	0.0045±0.0004	0.0041±0.0005
肺臓	0.014±0.001	0.0085±0.0009	0.0050±0.0004	0.0056±0.0007	0.0042±0.0008	0.0036±0.0004
胃	0.019±0.003	0.0125±0.00340	0.0081±0.0016	0.0072±0.0015	0.0061±0.0005	0.0052±0.0009
膵臓	0.012±0.002	0.0078±0.0008	0.0038±0.0008	0.0045±0.0005	0.0028±0.0009	0.0030±0.0008
心臓	0.0063±0.0008	0.0043±0.0003	0.0022±0.0004	0.0023±0.0003	0.0020±0.0002	0.0017±0.0002
脳	0.010±0.001	0.0051±0.0009	0.0025±0.0005	0.0031±0.0005	0.0024±0.0013	0.0021±0.0007
小腸	0.013±0.002	0.0066±0.0011	0.0029±0.0007	0.0034±0.0012	0.0020±0.0005	0.0021±0.0004
大腸	0.021±0.005	0.0090±0.0015	0.0047±0.0006	0.0053±0.0006	0.0040±0.0002	0.0038±0.0006
辜丸	0.010±0.001	0.0063±0.0007	0.0034±0.0003	0.0031±0.0003	0.0024±0.0002	0.0020±0.0003
頭頂骨	8.65±0.98	8.43±0.70	11.0±0.6	12.0±1.1	12.5±0.7	14.9±1.4
大腿骨	12.2±0.8	11.2±1.1	12.2±0.9	11.9±0.2	12.5±0.7	13.0±0.7

取込率(%)

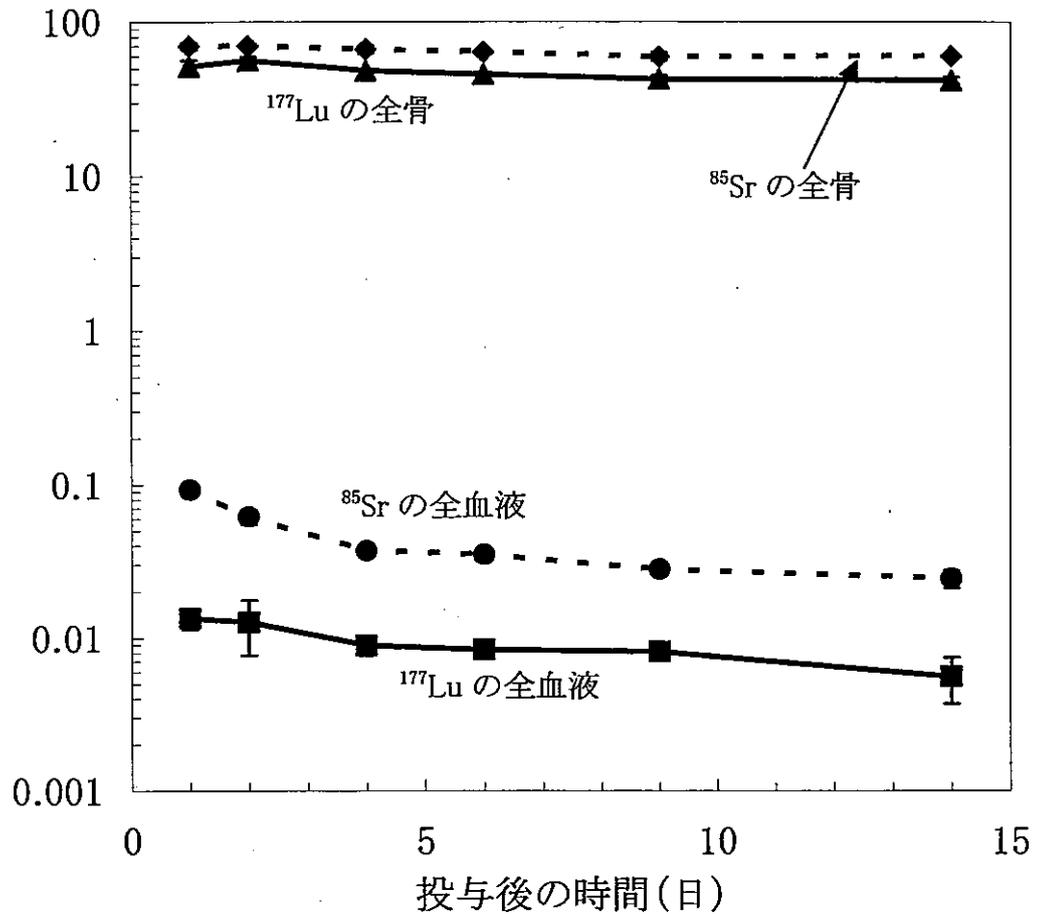


図 I-1  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP および  $^{85}\text{SrCl}_2$  の全骨, 全血液への取込率(%)

## 2) オートラジオグラム

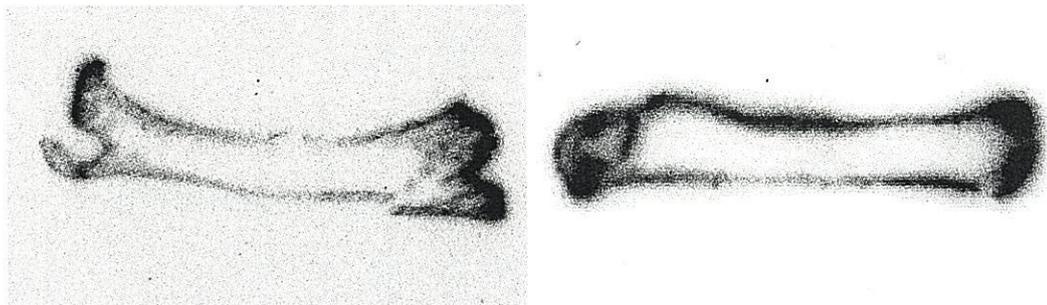
$^{177}\text{Lu}$ -EDTMP または  $^{85}\text{SrCl}_2$  を単独投与した場合: (1) 図 I-2 に示すように投与 2 日後の正常ラットの大腿骨において  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP,  $^{85}\text{SrCl}_2$  ともに大腿骨の骨端部に多くの集積が認められ, 両化合物でほぼ同様の取込が見られた。(2) 図 I-3

に示すように投与 2 日後の正常ラットの腰椎 (Sagittal) においては  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  では 1 つの椎体の尾側に強い集積が認められたが,  $^{85}\text{SrCl}_2$  では頭側, 尾側両方に強い集積が認められた。

同一ラットに両化合物を投与した場合: 両化合物を同一ラットの切片で比較しても図 I-4 に示すようにほとんど差異がなく,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  は同様に骨に取り込まれることがわかった。

$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の骨取込の経時的変化: 正常ラットの腰椎 (Sagittal) の場合では図 I-5 に示すように投与 3 時間後では 1 つの椎体の尾側に強い集積が認められたが, 投与 5 日後から頭側へも強い集積が認められた。

$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の正常骨と骨折部位への取込の比較: 図 I-6 に示すように骨折部位 (矢印) に強い集積が認められた。



$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  単独投与

$^{85}\text{SrCl}_2$  単独投与

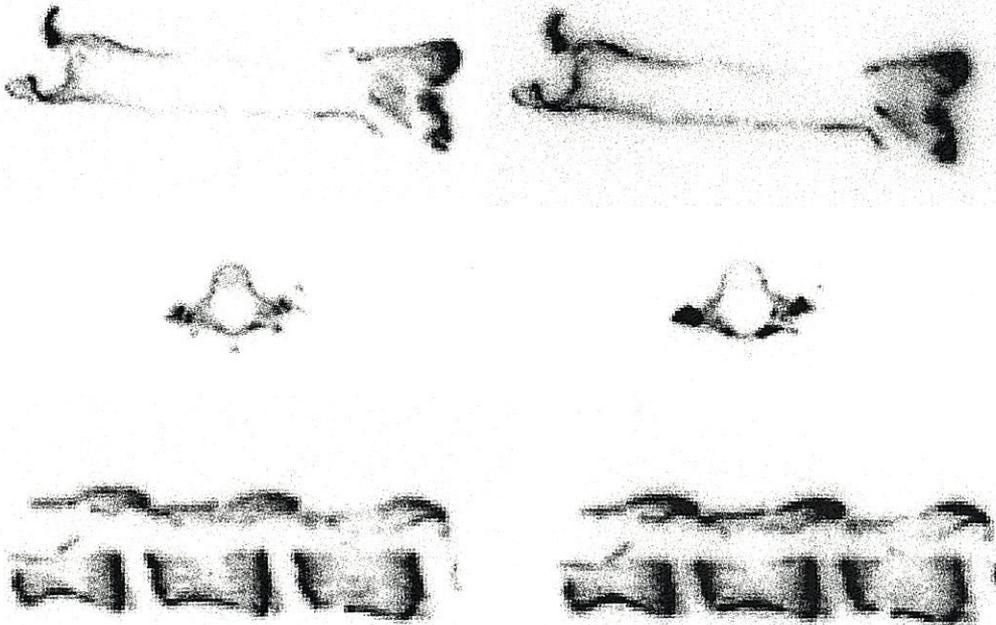
図 I-2  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  の骨取込 (大腿骨)



$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  単独投与

$^{85}\text{SrCl}_2$  単独投与

図 I - 3  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  の骨取込 (腰椎, sagittal)



$^{177}\text{Lu-EDTMP}$

$^{85}\text{SrCl}_2$

図 I - 4 同一ラットにおける両化合物の比較

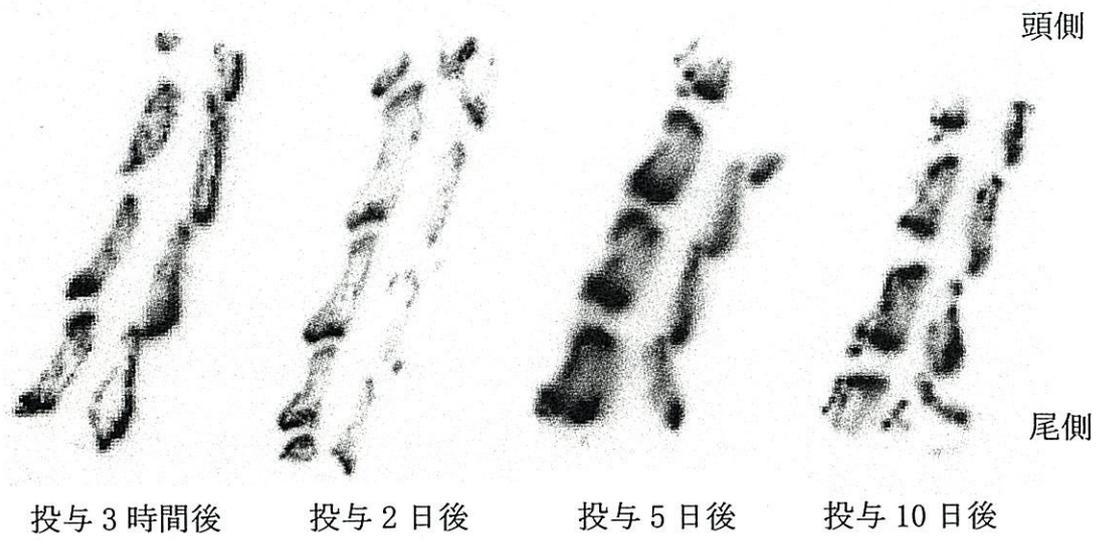


図 I - 5  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の骨取込の経時的変化(腰椎, Sagittal)

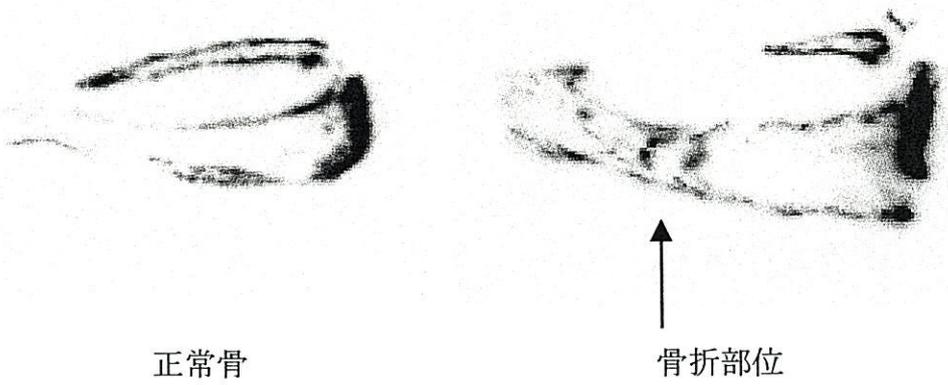


図 I - 6  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の正常骨と骨折部位への取込の比較(脛骨)

#### 4. 考察

$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  の臓器組織取込について:表 I-1 および表 I-2 に示したものは両化合物を同一のラットに投与して実験したものであるので, 実験における個体差は全くない。大腿骨への取込率と血液中残存率では  $^{85}\text{SrCl}_2$  の方がやや大きく, 腎臓取込率では  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の方がやや大きかったが, 両化合物の大腿骨および各臓器組織取込率は全般的によく類似していた。

図 I-1 に投与量の何%が全骨および全血液中に取り込まれたかを示したものであるが, 全骨へは投与1日後に投与した  $^{85}\text{SrCl}_2$  および  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の各々69.7%および51.3%が取り込まれており, 全血液中へは投与した  $^{85}\text{SrCl}_2$  および  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の0.09%および0.01%が残存していた。両化合物は血液中からは徐々に減少したが, 骨からは時間が経過してもほとんど排出されなかった。

$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  の骨内取込状態について:両化合物とも骨端部に非常に多く集積していた。この部分の代謝が激しいためと思われる。図 I-4 は同一ラットにこの両化合物を投与して  $^{177}\text{Lu}$  と  $^{85}\text{Sr}$  の集積状態を調べたものであるが, 両核種はきわめて類似した分布をしており, 両核種間の分布の差は認められなかった。 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は骨折部や骨折部の修復過程で生じる仮骨にも多く集積していた。

ここに示したように, できる限り同一ラットに  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  を投与して実験動物による個体差のない状態で両化合物を比較実験したところ, 両者は極めて類似していることが明らかとなった。

#### 5. 小括

- 1) 体内分布実験より,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と  $^{85}\text{SrCl}_2$  の臓器組織取込はよく類似していることがわかった。

2) オートラジオグラムによる骨取込状態の観察では、両化合物の取込は骨端部に集中し両者は極めて類似していた。また、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の経時的観察では投与後の時間により僅かな変化が認められた。

3)  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は正常骨に比べ骨折部位へ強い集積が見られた。

以上より、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用されている  $^{89}\text{SrCl}_2$  よりも骨取込はやや少ないが、全体的に  $^{89}\text{SrCl}_2$  に非常に類似した生物学的性質を示すことがわかった。

## II $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 投与の際生ずる骨髄障害の検討

放射性同位元素が骨に特異的に集積する場合、最も留意すべきことは骨髄毒性である。現在、米国等で $^{89}\text{SrCl}_2$ が疼痛の緩和剤として使用されているが、骨髄毒性が強いことがよく知られている。われわれは、 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP が優れた疼痛の緩和剤になると考えており、この化合物を投与した際に生ずる可能性のある骨髄障害について詳しく検討するためにマウスを使用して研究を行った。

### 1. 実験材料および器材

- $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液

$^{177}\text{LuCl}_3$  1M 塩酸溶液(日本原子力研究所製)と EDTMP(〔株〕同仁化学研究所製)を使用して安東ら<sup>1)</sup>の方法により製造した。

実験1に使用した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液(1匹あたりの投与量  $^{177}\text{Lu}$  10MBq, Lu 2.9  $\mu\text{g}$ , EDTMP 243  $\mu\text{g}$ )

実験2に使用した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液(1匹あたりの投与量  $^{177}\text{Lu}$  5MBq, 15MBq, Lu 1.1  $\mu\text{g}$ , 3.3  $\mu\text{g}$  EDTMP 243  $\mu\text{g}$ , 429  $\mu\text{g}$ )

- ddY 系正常マウス 雄 5 週齢 平均体重 31.4 $\pm$ 2.0g
- Bürker-Türk 血球計算盤;エルマ販売株式会社
- 光学顕微鏡;オリンパス光学工業株式会社 CH40-21 型
- 1.5% EDTA-2K 溶液, Türk 液, 1% シュウ酸アンモニウム溶液等;和光純薬工業株式会社

### 2. 実験方法

#### 1) $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液の投与

実験は  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の投与量を変えて、2 回行った(以下、実験1, 実験2とする)。

実験 1 では、マウス 10 匹を 5 匹ずつ A, B の 2 群に分け、 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP を投与する直前に各群のマウスの血球を測定した。A 群のマウスをコントロールとし、B 群のマウスに  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液 (0.2ml) 10MBq/匹を尾静脈より注射した。実験 2 では、マウス 15 匹を 5 匹ずつ A, B, C の 3 群に分け、実験 1 と同様に  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 投与直前に各群のマウスの血球を測定した。A 群はコントロールとし、B 群には  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液 (0.2ml) 5MBq/匹、C 群には 15MBq/匹をそれぞれ尾静脈より注射した。

## 2) 採血

血液抗凝固剤として 1.5%EDTA-2K 溶液  $1.5\mu\text{l}$  を試験管に分取した。1 群の 5 匹のマウスから、1 匹あたり  $3\mu\text{l}$  を尾静脈より採血し、この試験管に入れて混合し、総血液量を各群  $15\mu\text{l}$  とした。

採血は、実験 1 では注射後 1 日、2 日、4 日、5 日、7 日、9 日、14 日、16 日、18 日、20 日、25 日、27 日、32 日、36 日、41 日、48 日に行った。

実験 2 では注射後 1 日、2 日、3 日、5 日、7 日、9 日、12 日、14 日、16 日、19 日、22 日、26 日、30 日、41 日に行った。

## 3) 血球の算定

(1) 赤血球：試験管に生理食塩水  $200\mu\text{l}$  と、血液  $1\mu\text{l}$  を加え、振盪し、血液を 200 倍に希釈した。これを計算盤に広げ、1~2 分後に計算盤上で数えた 5 カ所の赤血球の総数から、血液  $1\text{mm}^3$  中の総赤血球数を求めた。

(2) 白血球：試験管に Türk 液  $40\mu\text{l}$  と、血液  $4\mu\text{l}$  を加え、振盪し、血液を 10 倍に希釈した。これを計算盤に広げ、1~2 分後に計算盤上で数えた 4 カ所の白血球の総数から、血液  $1\text{mm}^3$  中の総白血球数を求めた。

(3) 血小板<sup>9)</sup>：試験管に 1%シュウ酸アンモニウム液  $100\mu\text{l}$  と、血液  $1\mu\text{l}$  を加え、振盪し、血液を 100 倍に希釈した。これを計算盤に広げ、1~2

分後に計算盤上で数えた5ヵ所の血小板の総数から、血液  $1\text{mm}^3$  中の総血小板数を求めた。

#### 4) 体重測定

実験1, 実験2とも体重測定は  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液投与直前と、投与後は採血日に採血直前に測定した。

#### 5) 病理組織学的検査

実験1で使用したA群, B群のマウスから  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液投与後48日の大腿骨を摘出し、骨髄内の細胞密度および繊維化を観察するため、病理組織学的検査を行った。

### 3. 結果

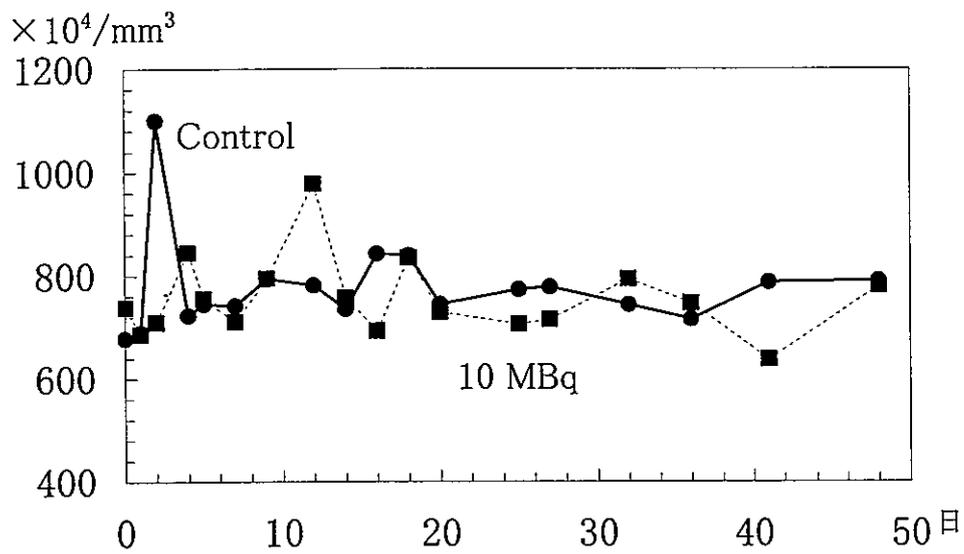
$^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液投与直前に採血して求めた血球数を0日としてグラフに示した。

実験1における赤血球数の変化を図II-1に示した。赤血球数はA群(コントロール), B群(10MBq 投与)の2群の間で、変化は見られなかった。また、経時的变化も48日間は見られなかった。

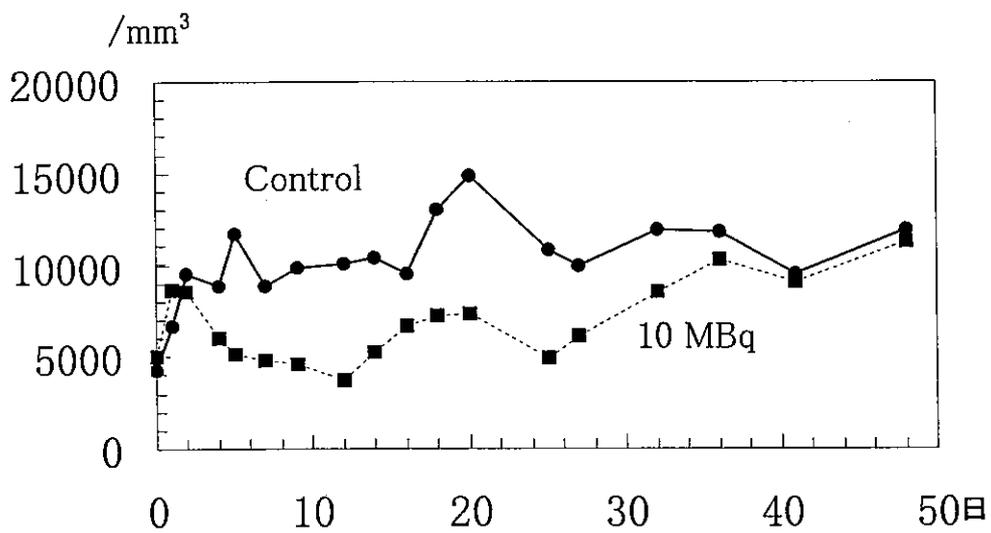
実験1における白血球数の変化を図II-2に示した。B群の白血球数は投与2日後から減少が始まり、その後25日ごろから回復が見られ、36日にはコントロールとほぼ同じ値になった。

実験1における血小板数の変化を図II-3に示した。B群の血小板数は投与2日後から減少が始まり、その後9日ごろから回復が見られ、15日にはコントロールとほぼ同じ値になった。その後の経時的变化は見られなかった。

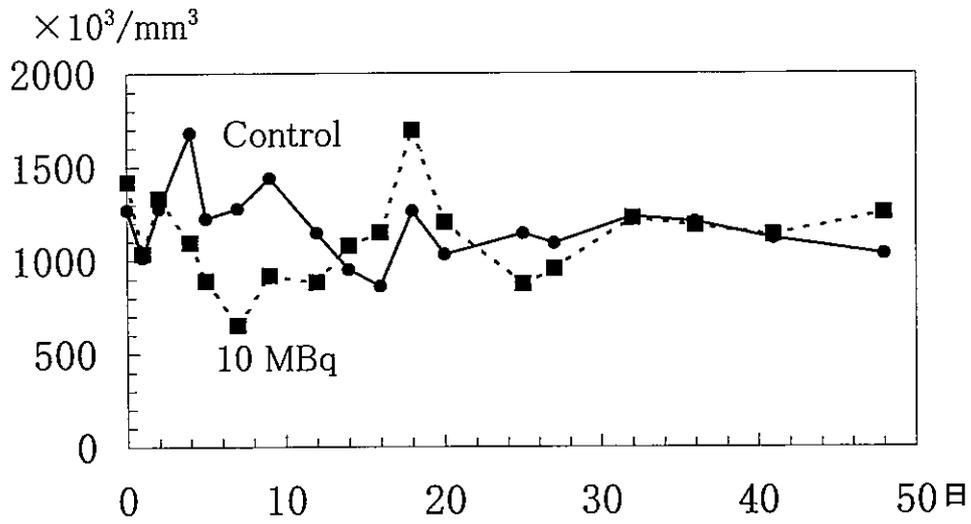
実験2における赤血球数の変化を図II-4に示した。この場合も実験1と同様にグループ間に赤血球数の差はなく、経時的变化も見られなかった。



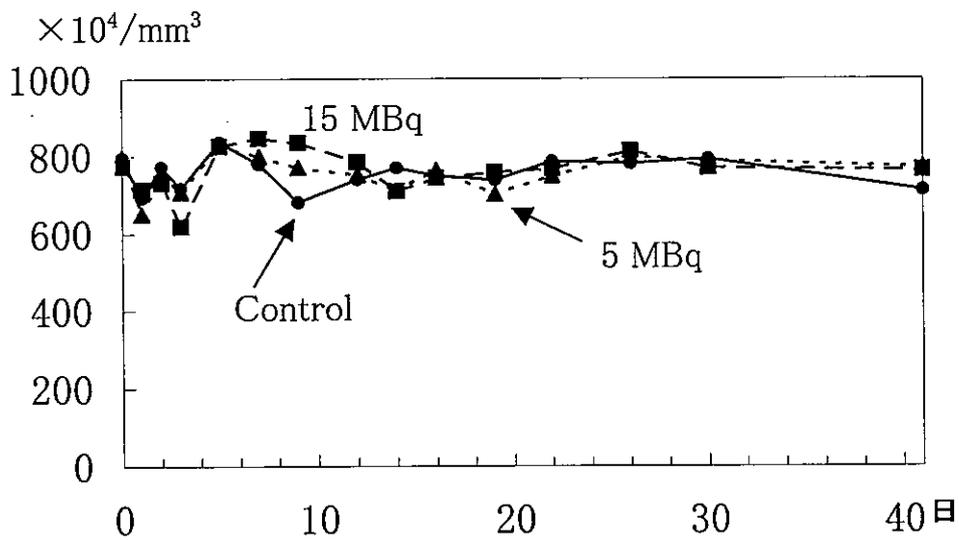
図II-1 実験1における赤血球数の変化



図II-2 実験1における白血球数の変化



図II-3 実験1における血小板数の変



図II-4 実験2における赤血球数の変化

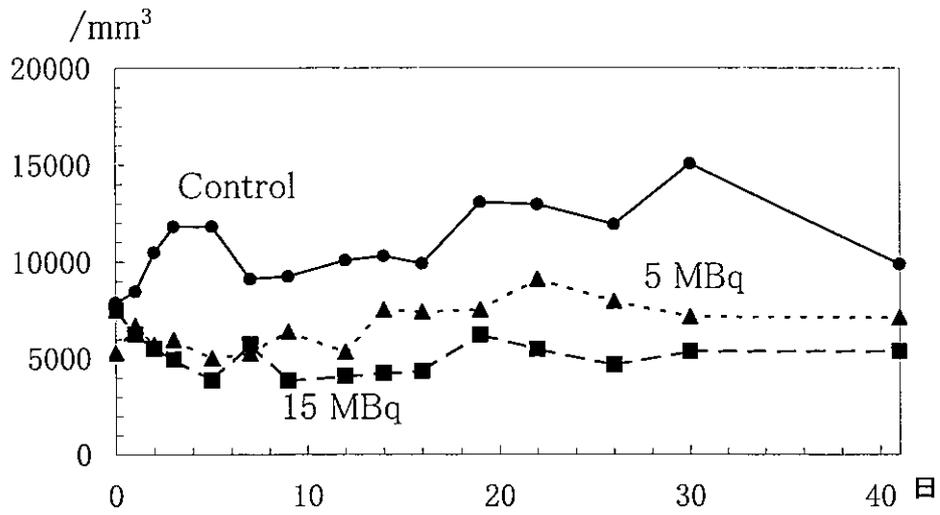


図 II-5 実験 2 における白血球数の変化

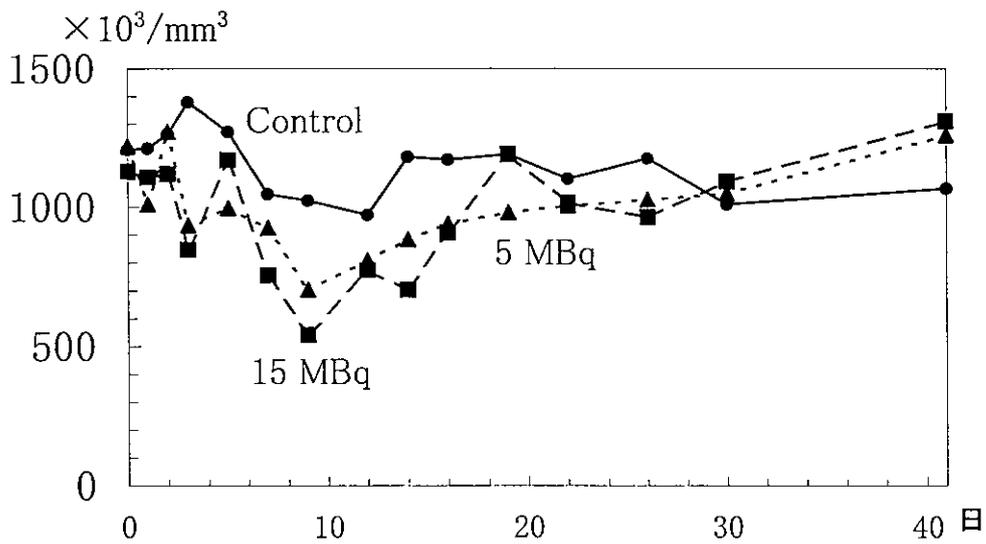


図 II-6 実験 2 における血小板数の変化

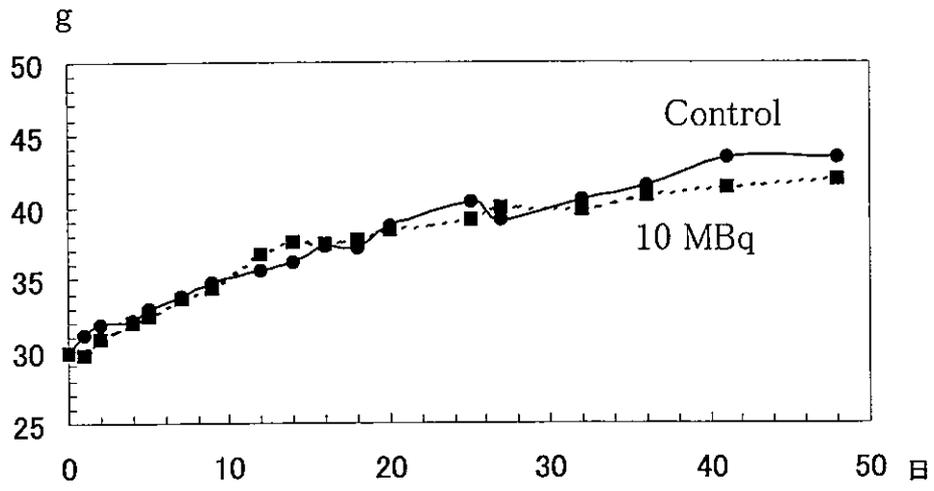


図 II-7 実験 1 における体重の変化

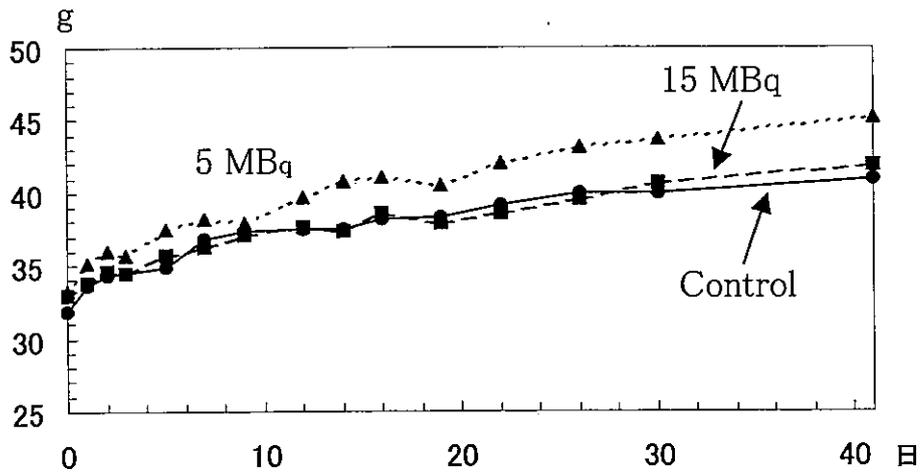


図 II-8 実験 2 における体重の

実験 2 における白血球数の変化を図 II-5 に示した。B 群 (5MBq 投与) の白血球数は投与前から A 群 (コントロール) より少なく、投与後もその数に大きな変化は見られなかった。C 群 (15MBq 投与) は投与直後から減少をはじめ、その後一度回復傾向を見せるが、40 日を経過した時点では完全には回復しなかった。

実験 2 における血小板数の変化を図 II-6 に示した。B 群、C 群とも投与 2 日後から減少を始め 9 日後に最低値になり、その後 A 群と変わらない値まで回復した。また、投与量の多かった C 群は、B 群の最低値よりも下回った。

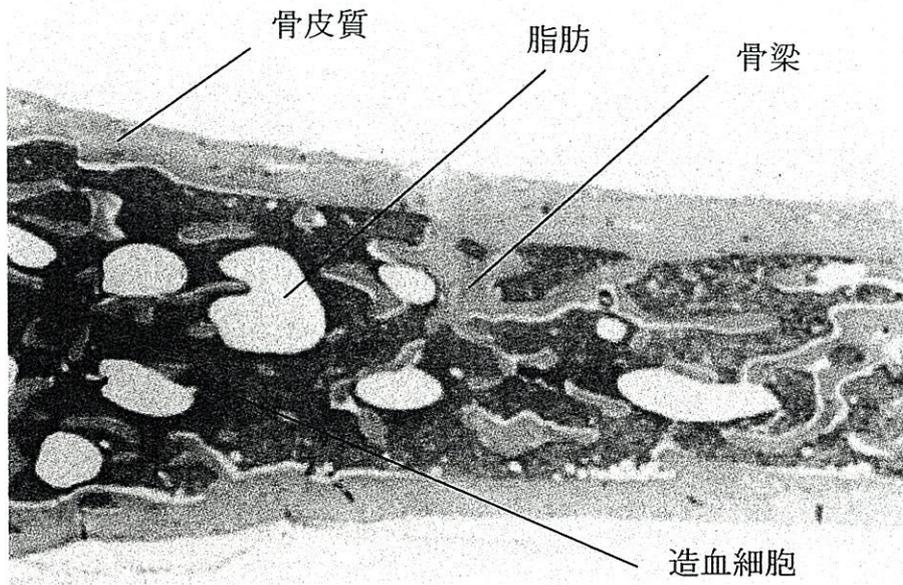
実験 1 および実験 2 における体重の変化を図 II-7、図 II-8 にそれぞれ示した。両実験の、各グループとも順調に成長し、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  注射液投与による体重の増減、成長の阻害は認められなかった。

図 II-9A, 9B に病理組織学的検査の結果を示した。

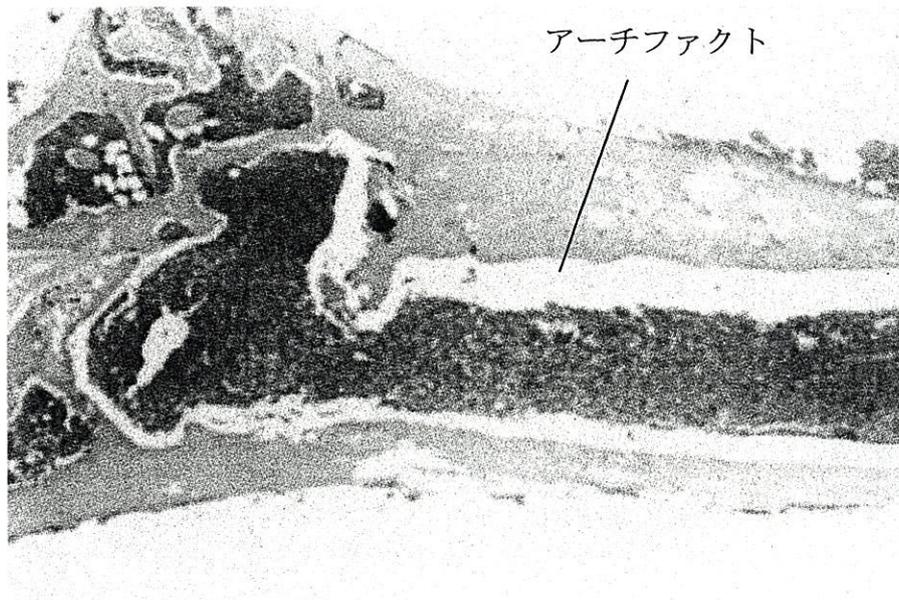
放射線の骨髄への影響としては、造血細胞の減少や繊維化が知られている。今回の実験ではコントロールマウスの大腿骨の骨髄と 10MBq 投与 48 日後のマウスのそれとを比較したが、組織学的変化は認められなかった。

#### 4. 考察

マウス 1 匹あたり  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  10MBq 投与の場合とコントロールは全く同じように体重が増加 (図 II-7) したので、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  10MBq 投与ではマウスの成長に障害とならないことが明らかとなった。マウス 1 匹あたり、5MBq および 15MBq 投与の場合には 15MBq 投与群の体重増加はコントロール群のそれと全く一致した。しかし 5MBq 投与群の方が体重が大きくなったが、おそらく実験誤差で 5MBq 投与群の体重が大きくなったと考え、15MBq 以下の投与では成長阻害による体重の減少は起こらないと結論した。血球数を 41 日間測定した時点で完全な回復が見られなかった 15MBq を投与した場合を除き、5MBq および 10MBq を投与したマウスの体重を 40g とすると、体重 1kg あたりではそれぞれ 125MBq および 250MBq となる。



図Ⅱ-9 A コントロールマウスの骨髄



図Ⅱ-9 B 10MBqを投与したマウスの骨髄

図Ⅱ-9 マウス骨髄の顕微鏡写真  
 両者の間に造血細胞の違いは見られない

体重 50kg の人に投与する場合は、単純に体重比で計算すると、6250MBq および 12500MBq となる。実際には、このように単純に比較できないので今後の研究を待たねばならないが、 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP に類似した性質を持つ  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP の臨床試験<sup>10)</sup> では一人あたりの投与量が 1850MBq～10800MBq で行われているので今回の  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP で得られた結果は妥当なものと考えられる。

## 5: 小括

赤血球数は、 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の投与が 15MBq 以下の場合、投与後 41 日間の観察では変化は認められなかった。白血球数は、減少した後、10MBq 以下の投与では完全に回復したが、15MBq の投与の場合、この期間ではコントロールの値に回復しなかった。血小板数は減少の後、完全に回復することがわかった。血球数の減少が見られる場合、投与量の多いほうが減少も大きくなることがわかった。

マウス1匹あたり 15MBq 投与量ではマウスの体重はコントロールと同様に増加し、成長阻害は認められなかった。

病理組織学的検査においても骨髄の異常が認められなかったことから、マウス1匹あたり  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 15MBq 以下の投与では致死的な急性障害は起こらないことがわかった。

### III $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP による被曝線量の MIRD 法による推定

転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として使用される放射性医薬品は特異的に骨(特に腫瘍の骨転移部位)に集積するので骨および骨髄の被曝は大きい。この研究では  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP を人に投与した場合の骨、骨髄および全身の被曝線量を MIRD 法で計算し、すでに臨床的に使用されている  $^{89}\text{SrCl}_2$  および  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP と内部被曝線量の点から比較した。

#### 1. 実験材料および器材

- $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液

$^{177}\text{LuCl}_3$  1 M 塩酸溶液(日本原子力研究所製)と EDTMP([株]同仁化学研究所製)を使用して安東ら<sup>1)</sup>の方法で製造した。

実験 1 に使用した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液(1 匹あたりの投与量  $^{177}\text{Lu}$  1.0~2.0 MBq, Lu 0.29~0.57  $\mu\text{g}$ , EDTMP 21.3~42.6  $\mu\text{g}$ )

実験 2 に使用した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液(1 匹あたりの投与量  $^{177}\text{Lu}$  10 MBq, Lu 2.86  $\mu\text{g}$ , EDTMP 213  $\mu\text{g}$ )

- ddY 系正常マウス 雄 5 週齢 平均体重

実験 1 28.8  $\pm$  0.5 g 実験 2 29.8  $\pm$  1.0 g

- オートウェルガンマカウンタ ARC-380 (アロカ社製)

- キューリメータ IGC-3 (アロカ社製)

#### 2. 実験方法

実験 1) マウスにチオペンタールナトリウム(ラボナール)の腹腔内注射で麻酔した後、上記の  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液 0.2 ml を尾静脈に注射した。投与 1 時間, 1, 2, 4,

6, 9, 14 日後に各 5 匹ずつ屠殺して、血液、筋肉、肝臓、腎臓、肺臓、頭頂骨、大腿骨を摘出し、その重量と放射能を測定した。ついで、投与量を 100% とした場合の各臓器組織 1g 当たりへの取込率 (%ID/g) を求めた。また、投与量に対する全骨および全血液への取込率を計算により求めた(放射能の減衰補正を行った)。

実験 2) マウス 4 匹をエーテルで麻酔した後、上記の  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 注射液 0.2ml を尾静脈に注射した。投与 5 時間後までは 30 分おきに、その後は 1, 2, 4, 5, 7 日後にキュリーメータで放射能を測定した。この測定値より、投与量を 100% とした場合の体内残存率を計算により求めた(放射能の減衰補正を行った)。

### 3. 結果

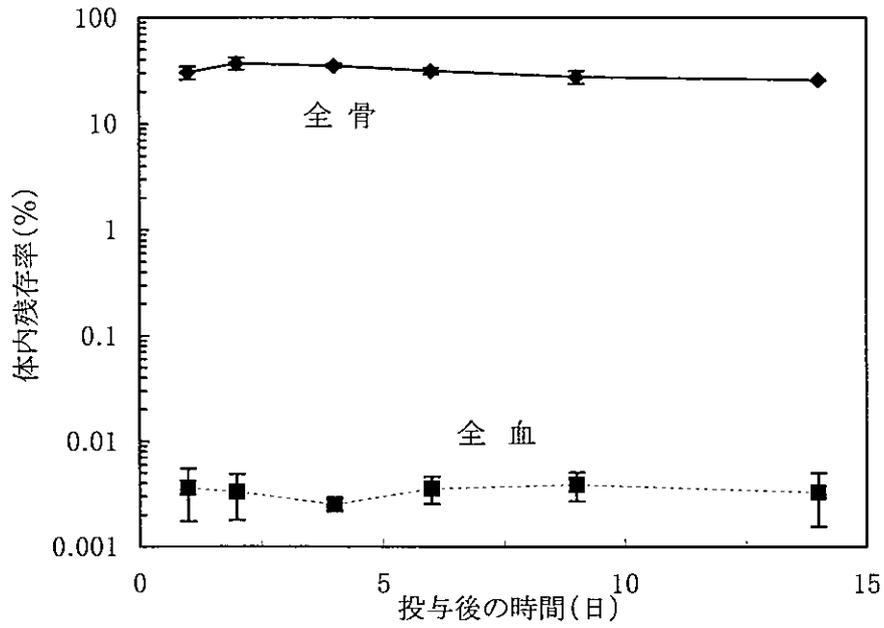
実験 1) 臓器組織への取込率 : 体重の異なるマウスを同一基準で比較するために各マウスを体重 100g に標準化し、表 III-1 に示した。 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP の臓器組織への取込率は、大腿骨に最も多く、投与 2 日後で  $11.8 \pm 2.76$  (%ID/g) であった。次いで、頭頂骨に多く取り込まれ、2 日後で  $5.02 \pm 0.92$  (%ID/g) と高い値を示した。腎臓が 1 時間後でやや高い値であったが、その後急速に減少していった。他の臓器組織は低い値を示した。

全骨および全血液への取込率 : 全骨への取込率は注射量に対する右(または左)大腿骨の取込みの 25 倍<sup>8)</sup> とし、全血液への取込率は全血液をマウスの体重の 6.5%<sup>6)</sup> として算出した。図 III-1 で示すように全骨へは 2 日後で 37% と最大になり、その後ゆっくりと排出された。全血液への取込率はわずか 0.0033% ~ 0.0039% であった。

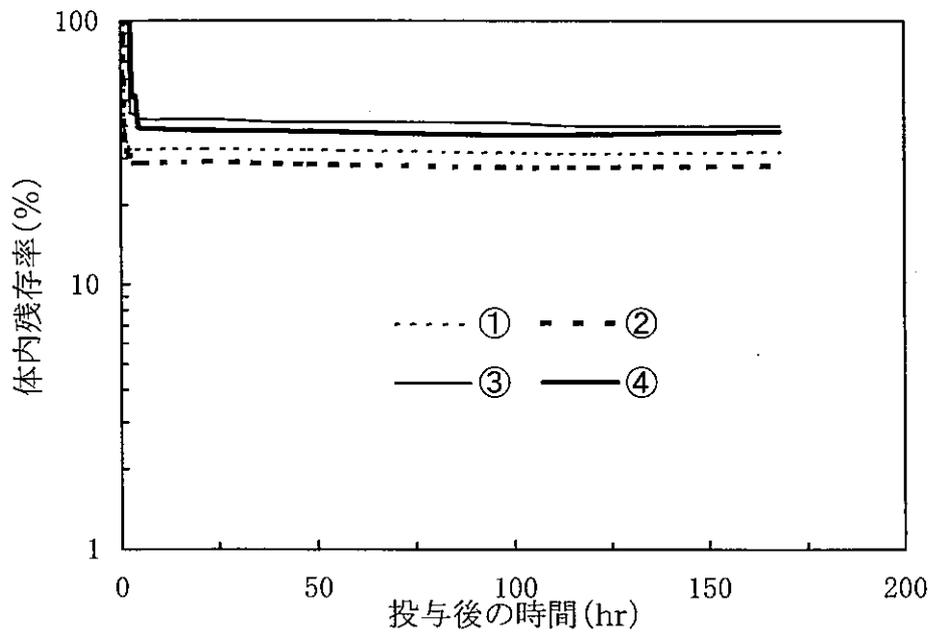
実験 2) 体内残存率の経時的変化を図 III-2 に示した。各マウスとも投与後 1~3 時間で 37~45% に減少し、その後はゆるやかに減少していった。

表III- 1 マウスにおける<sup>177</sup>Lu-EDTMPの投与後の時間と臓器組織取込率(%ID/g)

	1 時間後	1 日後	2 日後	4 日後	6 日後	9 日後	14 日後
血液	0.048 ± 0.038	0.001 ± 0.0003	0.0005 ± 0.0002	0.0004 ± 0.00007	0.0006 ± 0.0003	0.0007 ± 0.0002	0.0005 ± 0.0003
筋肉	0.014 ± 0.008	0.004 ± 0.002	0.0032 ± 0.0005	0.0031 ± 0.0002	0.003 ± 0.0011	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.0004
肝臓	0.025 ± 0.018	0.023 ± 0.015	0.020 ± 0.005	0.022 ± 0.0036	0.032 ± 0.007	0.037 ± 0.007	0.034 ± 0.005
脾臓	0.017 ± 0.008	0.014 ± 0.011	0.010 ± 0.0014	0.013 ± 0.0014	0.015 ± 0.0048	0.021 ± 0.004	0.023 ± 0.003
腎臓	1.047 ± 0.502	0.077 ± 0.030	0.058 ± 0.015	0.032 ± 0.011	0.025 ± 0.008	0.014 ± 0.007	0.009 ± 0.0015
肺臓	0.060 ± 0.051	0.006 ± 0.002	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.005	0.007 ± 0.004	0.008 ± 0.005	0.006 ± 0.0017
胃	0.034 ± 0.017	0.012 ± 0.004	0.012 ± 0.003	0.011 ± 0.003	0.008 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.007 ± 0.001
頭頂骨	4.25 ± 1.46	3.15 ± 0.81	5.02 ± 0.92	4.45 ± 0.49	3.82 ± 0.84	3.30 ± 0.48	3.23 ± 0.43
大腿骨	6.58 ± 1.04	7.42 ± 2.31	11.8 ± 2.76	8.27 ± 1.76	7.13 ± 0.73	6.32 ± 0.88	6.59 ± 0.95
小腸	0.021 ± 0.011	0.006 ± 0.003	0.006 ± 0.001	0.004 ± 0.0006	0.005 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.0008
大腸	0.021 ± 0.007	0.008 ± 0.002	0.009 ± 0.0008	0.006 ± 0.001	0.007 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.0008



図III-1.  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  のマウスにおける全骨、全血液への取込率



図III-2  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  のマウス4匹における体内残存率

#### 4. 被曝線量の計算方法

実験で得られたデータよりMIRD法<sup>11,12,13)</sup>を用いて人間の被曝線量を計算した。計算法を要約すると、内部被曝線量は体内に集積した放射能の時間積分に各放出放射線の平衡吸収線量定数及び吸収分数の積の合計値を乗ずることにより求められる。すなわち次式のように表される。

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\tilde{A}}{m_k} \sum_i \Delta_i \phi_i \quad (\text{rad})$$

集積した放射能が指数関数的に減衰するものとする、以下のように示される。

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = 1.44 \times T_{\text{eff}} \times \frac{A}{m_k} \sum_i \Delta_i \phi_i \quad (\text{rad})$$

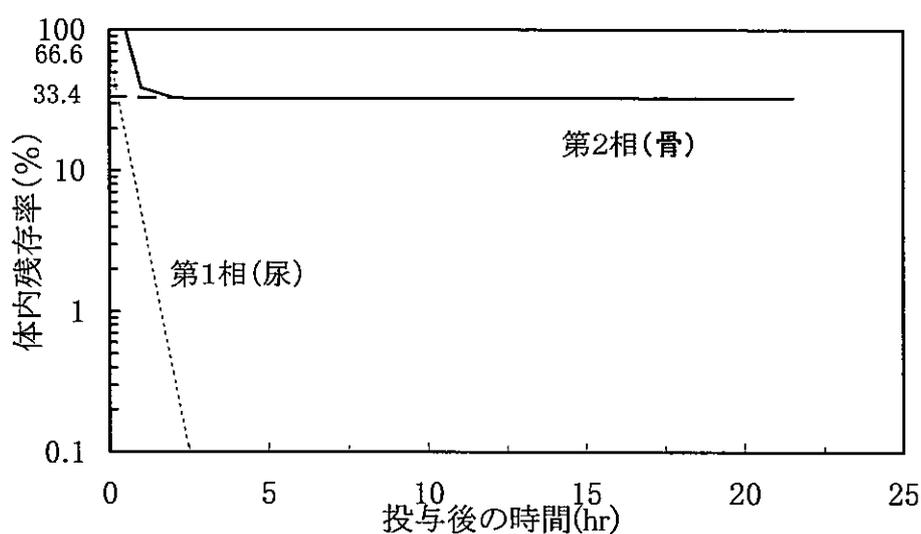
$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h)$  : 吸収線量  
 $T_{\text{eff}}$  : 線源の有効半減期 (hr)  
 $\tilde{A}$  : 集積放射能の時間積分 ( $\mu\text{Ci}\cdot\text{hr}$ )  
 $A$  : 初期の集積放射能 ( $\mu\text{Ci}$ )  
 $m_k$  : 標的部位の質量 (g)  
 $\phi_i$  : 吸収分数  
 $\Delta_i$  : 平衡吸収線量定数 ( $\text{g}\cdot\text{rad}/\mu\text{Ci}$ )

平衡吸収線量定数 ( $\Delta_i$ ) は ENSDF Decay Data in the MIRD により与えられている値に 2.13 を乗じた値である。吸収分数  $\phi_i$  は非透過性成分と透過性成分に分けられ、非透過性成分では線源臓器と標的臓器が同じ、または標的臓器が線源臓器に含まれる場合は1、標的臓器と線源臓器が異なる場合には0として計算する。透過性成分はMIRDパンフレット No.5<sup>14)</sup> に与えられている値から内挿して求める。この値は線源臓器、標的臓器によって異なる。計算した  $\sum_i \Delta_i \phi_i$  を表Ⅲ-2 に示した。また、初期の集積放射能(A)は投与量×初期の取込率で求まる。

次に有効半減期と初期の取込率を求める。体内残存率(図Ⅲ-2)より、まず1匹のマウスの第1相、第2相の生物学的半減期および有効半減期を計算した(図Ⅲ-3)。

表Ⅲ-2 .  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の  $\sum \Delta i \phi i$

Target \ Source	Total Body	Bone
Total Body	$3.40 \times 10^{-1}$	$3.40 \times 10^{-1}$
Bone (透過)	$5.04 \times 10^{-3}$	$3.24 \times 10^{-1}$
(非透過)	$3.13 \times 10^{-1}$	
Red Marrow (透過)	$5.38 \times 10^{-3}$	$4.57 \times 10^{-3}$
(非透過)	$3.13 \times 10^{-1}$	$3.13 \times 10^{-3}$



図Ⅲ-3. マウス①の体内残存曲線

$^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の体内残存曲線は2種の直線に分解でき、その第1相の生物学的半減期は0.75時間、第2相の生物学的半減期は830時間であったので、第1相、第2相の有効半減期はそれぞれ0.75時間、136時間となる。また、第1相にあたる排出で66.6%が排出され、残りの33.4%はきわめて排出されにくいことがわかった。安東らの

論文<sup>1)</sup>より、<sup>177</sup>Lu-EDTMP の尿中排出率は 50% 以上であるため、第1相を尿中への排出とし、図Ⅲ-1より全骨の取込率は 35% 程度なので第 2 相を骨からの排出とした。<sup>177</sup>Lu-EDTMP の場合、骨への取込以外は尿中に排出されるので、MIRD 法の計算上では尿の値は全身として扱い、全身と骨を線源とした。

各マウスのそれぞれ有効半減期、初期の取込率を算出して 4 匹を平均した値は、全身(尿)の有効半減期が 1.6 時間、骨の有効半減期が 137.5 時間、また尿の初期の取込率は 63.6%、骨の初期の取込率 36.4%となった。

## 5. 計算結果

上記のマウスの実験結果をもとに <sup>177</sup>Lu-EDTMP の 1mCi(37MBq)を人間に投与した場合の計算式は次のようになる。

$$\text{被曝線量(rad)} = 1.44 \times T_{\text{eff}}(\text{hr}) \times 1000(\mu\text{Ci}) \times \text{初期の取込率}(\%/100) \\ \times \sum_i \Delta \phi_i / \text{標的の質量(g)}$$

標的の質量は全身が 70000g、骨が 10000g、骨髄が 1500g として計算する<sup>14)</sup>。

$$\text{全身の被曝線量: ①(全身←全身)} = 1.44 \times 1.6 \times 1000 \times 0.636 \times 0.34 / 70000 \\ = 0.00712 \text{ (rad)} = 0.071 \text{ (mGy)}$$

$$\text{②(全身←骨)} = 1.44 \times 137.5 \times 1000 \times 0.364 \times 0.34 / 70000 \\ = 0.350 \text{ (rad)} = 3.50 \text{ (mGy)}$$

$$\text{全身の被曝線量} = \text{①} + \text{②} = 3.57 \text{ (mGy)}$$

$$\text{骨の被曝線量: ①(骨←骨)} = 1.44 \times 137.5 \times 1000 \times 0.364 \times 0.324 / 10000 \\ = 2.335 \text{ (rad)} = 23.35 \text{ (mGy)}$$

$$\text{②(骨←全身)} = 1.44 \times 1.6 \times 1000 \times 0.636 \times 0.00504 / 10000 \\ + 1.44 \times 1.6 \times 1000 \times 0.636 \times 0.313 / 70000 \\ = 0.00729 \text{ (rad)} = 0.073 \text{ (mGy)}$$

$$\text{骨の被曝線量} = \text{①} + \text{②} = 23.42 \text{ (mGy)}$$

骨髄の被曝線量: ①(骨髄←全身) =  $1.44 \times 1.6 \times 1000 \times 0.636 \times 0.00538 / 1500$   
 $+ 1.44 \times 1.6 \times 1000 \times 0.636 \times 0.313 / 70000$   
 $= 0.0118 \text{ (rad)} = 0.118 \text{ (mGy)}$   
 ②(骨髄←骨) =  $1.44 \times 137.5 \times 1000 \times 0.364 \times 0.00457 / 1500$   
 $+ 1.44 \times 137.5 \times 1000 \times 0.364 \times 0.313 / 10000$   
 $= 2.475 \text{ (rad)} = 24.75 \text{ (mGy)}$   
 骨髄の被曝線量 = ①+② = 24.87 (mGy)

## 6. 考察

安東らの論文<sup>1)</sup>によるラットに  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  を投与した場合の体内分布から MIRD 法を用いて人間の内部被曝線量を計算し、今回マウスの実験結果から求めた値と比較した。また他の論文で示されていた、ラットに  $^{89}\text{SrCl}_2$ <sup>15)</sup>および  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ <sup>16)</sup>を投与した場合の体内分布から、同様に人間の内部被曝線量を計算し、ラットのデータから得られた  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  による人間の内部被曝線量と比較した。

まず、ラットの体内分布から  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  による人間の内部被曝線量を計算した。マウスと同様で、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は骨の取込以外は尿中へ排出されるので、線源は全身と骨とした。取込率の値を方眼紙にプロットし、図Ⅲ-3から得られた尿(全身)の累積放射能を基準として、面積法にて各線源の累積放射能を算出した。また、骨の t 時間以降の累積放射能は次の式で計算した。

$$S = \int_t^{\infty} A_0 e^{-\lambda t} dt = A_0 \frac{1}{\lambda} e^{-\lambda t} = 1.44 T \times A_0 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T}}$$

$\sum \Delta i \phi_i$  は上記の計算結果で使用した値と同じ値を用いた。これらの値を用いて MIRD 法の式より、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  1mCi(37MBq)を投与した場合の人間における内部被曝線量の計算は次のようになる。

全身の被曝線量: ①(全身←全身) =  $236.374 \times 0.34 / 70000 = 0.00115 \text{ rad}$   
 $= 0.0115 \text{ mGy}$   
 ②(骨←全身) =  $113788.4 \times 0.34 / 70000 = 0.553 \text{ rad} = 5.53 \text{ mGy}$   
 全身の被曝線量 = ①+② = 5.54 mGy

骨の被曝線量: ①(骨←全身) =  $236.374 \times 0.00504 / 10000$   
 $+ 236.374 \times 0.313 / 70000 = 0.001176 \text{ rad}$   
 $= 0.0118 \text{ mGy}$   
 ②(骨←骨) =  $113788.4 \times 0.324 / 10000 = 3.687 \text{ rad} = 36.87 \text{ mGy}$   
 骨の被曝線量 = ①+② = 36.88 mGy

骨髄の被曝線量: ①(骨髄←全身) =  $236.374 \times 0.00538 / 1500$   
 $+ 236.374 \times 0.313 / 70000 = 0.0019 \text{ rad}$   
 $= 0.019 \text{ mGy}$   
 ②(骨髄←骨) =  $113788.4 \times 0.00457$   
 $+ 113788.4 \times 0.313 / 10000 = 3.91 \text{ rad} = 39.1 \text{ mGy}$   
 骨髄の被曝線量 = ①+② = 39.12 mGy

次に,  $^{89}\text{SrCl}_2$  のラットでの体内分布<sup>15)</sup> から  $^{89}\text{SrCl}_2$  を人間に投与した場合の内部被曝線量を計算した。 $^{89}\text{SrCl}_2$  は骨に 80%以上、血液に約 10%取込まれ、尿中排出が約 5%なので、線源を骨、血液、全身とした。累積放射能は上記の  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と同様に求めた。また、 $\sum \Delta i \phi_i$  は  $^{89}\text{Sr}$  の崩壊データと MIRD パンフレット No.5より算出した。これらの値を用いて  $^{89}\text{SrCl}_2$  1mCi (37MBq) を人間に投与した場合の内部被曝線量の計算は次のようになる。

全身の被曝線量 : ①(全身←全身) =  $22.77 \times 1.25 / 70000 = 0.000407 \text{ rad}$   
 $= 0.0041 \text{ mGy}$   
 ②(全身←骨) =  $268960 \times 1.25 / 70000 = 4.8 \text{ rad} = 48.0 \text{ mGy}$   
 ③(全身←血液) =  $183.09 \times 1.25 / 70000 = 0.00327 \text{ rad}$   
 $= 0.0327 \text{ mGy}$   
 全身の被曝線量 = ①+②+③ = 48.0 mGy

骨の被曝線量: ①(骨←全身) =  $22.77 \times 0.00000855 / 10000$   
 $+ 22.77 \times 1.25 / 70000 = 0.000407 \text{ rad} = 0.0041 \text{ mGy}$   
 ②(骨←骨) =  $268960 \times 1.25 / 10000 = 33.62 \text{ rad} = 336.2 \text{ mGy}$   
 ③(骨←血液) =  $183.09 \times 0.00000855 / 10000 = 0$   
 骨の被曝線量 = ①+②+③ = 336.2 mGy

骨髄の被曝線量: ①(骨髄←全身) =  $22.77 \times 0.00000341 / 1500$   
 $+ 22.77 \times 1.25 / 70000 = 0.000407 \text{ rad}$   
 $= 0.0041 \text{ mGy}$   
 ②(骨髄←骨) =  $268960 \times 0.00000808 / 1500$   
 $+ 268960 \times 1.25 / 70000 = 33.62 \text{ rad} = 336.2 \text{ mGy}$   
 ③(骨髄←血液) =  $183.09 \times 0.00000341 / 1500 = 0$   
 骨髄の被曝線量 = ①+②+③ = 336.2 mGy

最後にラットの体内分布から  $^{153}\text{Sm-EDTMP}^{16)}$  を人間に投与した場合の内部被曝線量を計算した。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  は骨に 50%以上、血液に 2%, 筋肉に 5%が取込まれ, 尿中排出が 40%以上なので, 線源を骨, 血液、筋肉、全身とした。累積放射能は上記の  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  と同様に求めた。また  $\sum \Delta i \phi i$  も上記の  $^{89}\text{SrCl}_2$  と同様に算出した。これらの値を用いて  $^{153}\text{Sm-EDTMP} \text{ 1mCi}(37\text{MBq})$  を人間に投与した場合の内部被曝線量の計算は次のようになる。

全身の被曝線量: ①(全身←全身) =  $1700 \times 0.617 / 70000 = 0.015 \text{ rad} = 0.15 \text{ mGy}$   
 ②(全身←骨) =  $40121 \times 0.638 / 70000 = 0.366 \text{ rad} = 3.66 \text{ mGy}$   
 ③(全身←血液) =  $47.8 \times 0.617 / 70000 = 0.000421 \text{ rad}$   
 $= 0.0042 \text{ mGy}$   
 ④(全身←筋肉) =  $142.24 \times 0.627 / 70000 = 0.00127 \text{ rad}$   
 $= 0.0127 \text{ mGy}$   
 全身の被曝線量 = ①+②+③+④ = 3.827 mGy

骨の被曝線量: ①(骨←全身) =  $1700 \times 0.0157 / 10000$   
 $+ 1700 \times 0.57 / 70000 = 0.0165 \text{ rad} = 0.165 \text{ mGy}$   
 ②(骨←骨) =  $40121 \times 0.612 / 10000 = 2.455 \text{ rad} = 24.55 \text{ mGy}$   
 ③(骨←血液) =  $47.8 \times 0.0157 / 10000 = 7.5 \times 10^{-5} \text{ rad}$   
 $= 7.5 \times 10^{-4} \text{ mGy}$   
 ④(骨←筋肉) =  $142.24 \times 0.00482 / 10000 = 6.9 \times 10^{-5} \text{ rad}$   
 $= 6.9 \times 10^{-4} \text{ mGy}$   
 骨の被曝線量 = ①+②+③+④ = 24.72 mGy

骨髄の被曝線量: ①(骨髄←全身) =  $1700 \times 0.00628 / 1500$   
 $+ 1700 \times 0.57 / 70000 = 0.021 \text{ rad} = 0.21 \text{ mGy}$

$$\textcircled{2}(\text{骨髄}\leftarrow\text{骨}) = 40121 \times 0.0167 / 1500 \\ + 40121 \times 0.57 / 10000 = 2.734 \text{ rad} = 27.34 \text{ mGy}$$

$$\textcircled{3}(\text{骨髄}\leftarrow\text{血液}) = 47.8 \times 0.00628 / 1500 = 2.0 \times 10^{-4} \text{ rad} \\ = 2.0 \times 10^{-3} \text{ mGy}$$

$$\textcircled{4}(\text{骨髄}\leftarrow\text{筋肉}) = 142.24 \times 0.00235 / 1500 = 2.2 \times 10^{-4} \text{ rad} \\ = 2.2 \times 10^{-3} \text{ mGy}$$

$$\text{骨髄の被曝線量} = \textcircled{1} + \textcircled{2} + \textcircled{3} + \textcircled{4} = 27.55 \text{ mGy}$$

次にマウスのデータから計算した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP による人間の内部被曝線量(表Ⅲ-3), ラットのデータから計算した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP による人間の内部被曝線量(表Ⅲ-4), ラットのデータから計算した  $^{89}\text{SrCl}_2$  による人間の内部被曝線量(表Ⅲ-5)およびラットのデータから計算した  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP による人間の内部被曝線量(表Ⅲ-6)を示した。

以上の計算結果から標的臓器で比較すると,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  および  $^{153}\text{Sm}$  のすべての核種が骨に特異的に集積するため, 全身の被曝線量は小さく, 骨と骨髄の被曝線量は大きい値を示した。また, 骨と骨髄はほぼ同じ値を示した。

表Ⅲ-3. マウスのデータから計算した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP による人間の内部被曝線量(mGy)

標的\線源	全身	骨	Total
全身	0.071	3.50	3.57
骨	0.073	23.35	23.42
骨髄	0.118	24.75	24.87

表Ⅲ-4. ラットのデータから計算した<sup>177</sup>Lu-EDTMPによる人間の内部被曝線量(mGy)

標的\線源	全身	骨	Total
全身	0.012	5.53	5.54
骨	0.012	36.87	36.88
骨髄	0.019	39.10	39.12

表Ⅲ-5. ラットのデータから計算した<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>による人間の内部被曝線量(mGy)

標的\線源	全身	骨	血液	Total
全身	$4.1 \times 10^{-3}$	48.0	$3.3 \times 10^{-2}$	48.0
骨	$4.1 \times 10^{-3}$	336.2	0	336.2
骨髄	$4.1 \times 10^{-3}$	336.2	0	336.2

表Ⅲ-6. ラットのデータから計算した<sup>153</sup>Sm-EDTMPによる人間の被曝線量(mGy)

標的\線源	全身	骨	血液	筋肉	Total
全身	0.15	3.66	$4.2 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-2}$	3.827
骨	0.17	24.55	$7.5 \times 10^{-4}$	$6.9 \times 10^{-4}$	24.72
骨髄	0.21	27.34	$2.0 \times 10^{-3}$	$2.2 \times 10^{-3}$	27.55

次に、マウスとラットのデータから計算した  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP による人間の被曝線量の値を比較すると、ラットの方が骨の取込率が高く、尿中排出の値が低かったため、全体的にマウスより高い値を示した。これはマウスの方が実験誤差が大きく、かつラットより代謝が速いためだと考えられる。最後にラットで得られたデータより  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP、 $^{89}\text{SrCl}_2$  および  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP の被曝線量を比較すると、 $^{89}\text{SrCl}_2$  は全体的に他の2核種よりも約10倍の高い値となった。 $^{89}\text{Sr}$  の $\beta$ 線のエネルギーが他の2核種よりかなり高く、かつ物理学的半減期が長いためと考えられる。 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP と  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP の被曝線量を比較すると、 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMPの方がやや高い値を示したが、これは骨への取込はほぼ同じくらいであるが、物理学的半減期が  $^{177}\text{Lu}$ の方が長いためと考えられる。

最後に  $^{89}\text{SrCl}_2$  と  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP を人間に投与した場合に疼痛緩和が起こる投与量<sup>17,18)</sup>を表Ⅲ-6に示す。

表Ⅲ-7. 疼痛緩和が起こる投与量

$^{89}\text{SrCl}_2$	1.5~2 MBq/kg
$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP	7.4~37 MBq/kg

$^{177}\text{Lu}$ -EDTMP は現在の段階では臨床試験が行われていないので、どれくらいの投与量で疼痛緩和が起こるかはわからない。被曝線量以外にも様々な因子によって疼痛緩和は起こると考えられるが、単純に被曝線量のみで比較すると、 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP と同量か、またはやや少ない量で疼痛緩和が起こると考えられる。

## 7. 小括

現在、米国等で実際に臨床で使用されている  $^{89}\text{SrCl}_2$  は  $\beta$  線のエネルギーが 1.46MeV, 物理学的半減期が 50.5 日という核特性により, 高い骨髄被曝が報告されている。また,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  は物理学的半減期が 46.5 時間であるので, 疼痛の緩和剤としては有効半減期が短すぎると考えられる。今回の研究より,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は骨に特異的に集積し, かつ  $\beta$  線のエネルギーが高すぎないため骨髄毒性が少なく, 物理学的半減期も 6.75 日であるため, 疼痛の緩和剤として有効であると考えられる。

## 結 語

1.  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は  $^{89}\text{SrCl}_2$  よりも骨取込率はやや少ないが、全体的に  $^{89}\text{SrCl}_2$  に極めて類似した生物学的性質を示すことが明らかとなった。
2. マウス1匹あたりへ  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の 10MBq 以下の投与では、白血球数および血小板数の一時的な減少があるが、投与 48 日後には完全に回復した。この時点で骨髄の病理組織学的変化は認められなかった。マウス1匹あたり、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の 15MBq の投与でも致死的な急性障害は起こらなかった。この場合も投与しないマウスと同様に体重が増加し、成長した。
3. マウスでの実験結果から、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の 1mCi (37MBq) を人間に投与した場合の内部被曝線量を MIRD 法で計算したところ、全身、骨および骨髄の被曝線量は各々 3.57mGy, 23.42mGy および 24.87mGy であった。ラットでの実験結果から計算すると被曝線量はマウスの場合の約 1.6 倍であった。同様に計算したところ、 $^{89}\text{SrCl}_2$  の被曝線量は  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の場合の約 10 倍であり、 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  では  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  の約 70% であった。

以上のことから、 $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  は  $^{89}\text{SrCl}_2$  に極めてよく類似した生物学的性質を示し、物理学的性質に優れ、被曝線量も比較的少なく、転移性骨腫瘍による疼痛の緩和剤として非常に有望であると考えられた。

## 文 献

- 1) Ando A, Ando I, Tonami N, et al:  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP : A potential therapeutic bone agent. Nucl Med Commun 1998; 19: 587-591
- 2) 横山邦彦, 絹谷清剛, 利波紀久, 他: VII. 新しいRI内用療法—放射免疫法、放射線滑膜切除術、骨転移の除痛療法—。Radioisotopes 1995; 44: 123-134.
- 3) 木村良子, 濱本研, 古館正従, 他: 転移性骨腫瘍に伴う疼痛に対する放射性ストロンチウム( $^{89}\text{Sr}$ )製剤. 核医学 1996; 33: 1347-1358.
- 4) Kinuya S, Yokoyama K, Kinuya K, et al: Strontium-89 for the Treatment of Painful Bone Metastases of Prostatic Cancer. Memoirs Al Med Prof. Kanazawa 1995; 19: 43-49.
- 5) Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al: Biodistribution of Sn-117m(4+) DTPA for palliative therapy of painful osseous metastases. Radiology 1993; 186: 279-283.
- 6) Mathieu L, Chevalier G, Galy G, et al:  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP and  $^{186}\text{Re}$ -HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals. Nucl Med Biol 1987; 14: 223-232.
- 7) Liepe K, Hliscs R, Kropp J, et al: Rhenium-188-HEDP in the palliative treatment of bone metastases. Cancer Biother Radiopharm 2000; 15: 261-265.
- 8) Goeckeler WF, Edwards B, Volkert WA, et al: Skeletal localization of samarium-153 chelates: Potential therapeutic bone agents. J Nucl Med 1987; 28: 495-504.
- 9) Denardo SJ, Kukis DL, Kroger LA, et al: Synergy of Taxol and radioimmunotherapy with yttrium-90-labeled chimeric L6 antibody : Efficacy and toxicity in breast cancer xenografts. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4000-4004
- 10) Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al: Samarium-153-EDTMP in Bone Metastases of Hormone Refractory Prostate Carcinoma. J Nucl Med 1993; 34: 1839-1844
- 11) 佐々木康人, 永井輝夫 編 : 最新臨床核医学 基礎編, p. 293-305, 朝倉書店 1986年 東京
- 12) 久田欣一 編 : 最新核医学 改訂第7版, p. 363-367, 金原出版 1980年 東京
- 13) 安東 醇、森 厚文、安東 逸子、他 :  $^{169}\text{Yb}$ -citrate の体内残存と被曝線量の評価. Radioisotopes 1977; 26: 602-604
- 14) Snyder WS, Ford MR, Warnar GG.: MIRD Pamphlet No.5. Revised. New York, Society of Nuclear Medicine 1978.
- 15) 岡本奈津子、大寄裕子、手鹿由香里、森田美絵 : 9901. 転移性骨腫瘍による

疼痛の緩和剤の研究—放射性ストロンチウムの骨集積について—. 1999 年度(第 1 回)卒業研究論文集 p.1-4, 2000 年.

- 16) Logan KW, Volkert WA, Holmes RA : Radiation Dose Calculations in Persons Receiving Injection of Samarium-153 EDTMP . J Nucl Med 1987 ; 28 : 505-509
- 17) Mertens WC, Stitt L, Porter AT : Strontium 89 Therapy and Relief of Pain in Patients with Prostatic Carcinoma Metastatic to Bone : A Dose Response Relationship? . Am J Clin Oncol (CCT) 1993 ; 16(3) : 238-242
- 18) Mehdi Farhanghi, Richard A. Holmes, Wynn A. Volkert et al : Samarium-153 -EDTMP : Pharmacokinetic Toxicity and Pain Response Using an Escalating Dose Schedule in Treatment of Metastatic Bone Cancer. J Nucl Med 1992 ; 33 : 1451-1458