

学位論文題名

Intra-arterial Infusion of N-isopropyl-p [^{123}I]
Iodoamphetamine for assessing Effective Blood
Supply to Pulmonary and Hepatic Neoplasms

(N-isopropyl-p [^{123}I] Iodoamphetamine の動脈内投与による
肺および肝腫瘍への有効血流の評価)

学位論文内容の要旨

1. はじめに

悪性腫瘍に対する動注癌化学療法は、現在重要な役割を果しているが、標的とした腫瘍に対する治療効果を高める為には、投与量、薬剤動態、薬剤分布、投与経路などの十分な検討が必要である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) は、初回循環時の毛細管塞栓物質として腫瘍組織の血流分布の評価に通常用いられている。N-isopropyl-p [^{123}I] Iodoamphetamine (^{123}I -IMP) は脂肪親和性が高く、内頸動脈より脳実質内に直接投与された時、脳血流関門を通過し、初回循環において投与量の90%以上が細胞内に分布することから、局所脳血流測定用トレーサーとして現在広く臨床応用されている薬剤である。気管支動脈や肝動脈内に投与された ^{123}I -IMPの初回循環分布も、脳組織と同様に、腫瘍を含めた肺や肝組織の血流を反映することが期待される。

この論文では、腫瘍血流を評価する目的で、肺又は肝に悪性腫瘍を有する患者に ^{123}I -IMPを動脈内投与し、 ^{123}I -IMPの初回血流分布、腫瘍集積、肺や肝組織での時間変化を研究した。さらに従来の血管造影法による腫瘍染および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAAを用いた腫瘍描画と比較し、 ^{123}I -IMPの腫瘍血流評価薬としての有用性について検討した。

2. 対象と方法

対象は、肺癌10症例、肝腫瘍28症例である。肺癌患者10症例、転移性肝腫瘍12症例と原発性肝癌2症例においては血管造影と動注療法がなされた直後に、原発性肝癌5症例においては肝動脈塞栓術の前に、 ^{123}I -IMP 37MBq/2 mlを徐々に注入後、シンチグラフィを施行した。皮下リザーバーが装着された転移性肝腫瘍9症例においては、 ^{123}I -IMP 37MBq/2 ml投与後、1週間以内に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 185MBq/2mlを投与し、シンチグラフィを施行した。検査は全て施行前に被験者の同意を得た。シンチグラフィは仰臥位にて施行し、低エネルギー・平行型コリメーターを装着した大視野型ガンマカメラを用いた。放射性薬剤投与後、3分毎の経時的イメージングと、30秒毎60分間のデータ収集を行った。

動注前後に放射性薬剤が充填されたシリンジを、ガンマカメラから20cmの距離にて1分間計測した。全肺、全肝、肺もしくは肝の局所的集積亢進部位に不定型の関心領域を設定した。 ^{123}I -IMPの投与量に対する全肺・肺腫瘍・全肝の% uptakeは、[投与1-2分後の全肺・肺腫瘍・全肝のカウント/全投与カウント] x 100% ととして算出した。肝腫瘍においては腫瘍/肝実質比 (T/L ratio)を算出した。腫瘍と正常組織からの30分と60分における投与後1-2分に対する washout rateについても算出した。Student's t-test により有意差を検定し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

3. 結果

<肺腫瘍> 気管支動脈内に投与された ^{123}I -IMPは、肺腫瘍やリンパ節ばかりでなく、気管支動脈や肋間動脈にそった正常組織や縦隔にも分布した。全肺及び肺腫瘍の平均% uptakeは、それぞれ $40.6 \pm 9.2\%$ 及び $14.7 \pm 5.7\%$ であった。10腫瘍・8リンパ節・8正常肺実質の30分における平均 washout rateは、各々 39.6 ± 10.8 、 45.1 ± 11.0 、 $29.4 \pm 11.8\%$ 、60分における平均 washout rateは、各々 55.6 ± 14.2 、 62.8 ± 11.0 、 $41.4 \pm 10.6\%$ であった。30分と60分でのリンパ節と正常組織、60分での腫瘍と正常組織間の washout rateに、統計学的に有意差がみられた。

<肝腫瘍> 肝動脈内投与後の ^{123}I -IMPは肝実質、胆嚢および肝腫瘍に集積した。右肝動脈にカテーテル先端が置かれた7例の平均全肝% uptakeは、 $40.2 \pm 18.2\%$ であった。原発性肝癌5症例における、 ^{123}I -IMP投与2分後の平均 T/L ratioは、 2.11 ± 0.69 、転移性肝腫瘍6症例の平均 T/L ratio は 1.37 ± 0.70 であった。 ^{123}I -IMP投与後30分の平均 washout rateは、9例の正常肝実質で $0.7 \pm 6.7\%$ 、5例の肝硬変で $15.2 \pm 11.6\%$ 、5例の原発性肝癌で $23.2 \pm 7.8\%$ 、6例の転移性肝腫瘍で $12.2 \pm 7.6\%$ であった。60分での平均 washout rateは、各々 $4.2 \pm 8.3\%$ 、 $21.6 \pm 15.3\%$ 、 $37.6 \pm 11.9\%$ 、 $17.7 \pm 9.3\%$ であった。30分、60分での平均 washout rateは肝硬変は正常肝実質よりも早く、原発性肝癌は転移性肝腫瘍よりも早かった。 ^{123}I -IMPと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAAシンチグラフィが施行された6症例では、その集積程度と分布に相違が観察された。 ^{123}I -IMPの肝腫瘍集積と血管造影における腫瘍染の比較では、19症例中2症例において ^{123}I -IMPは陽性所見を示したが、血管造影では陰性所見を示した。

4. 考察

^{123}I -IMPの全肺および全肝の全投与量に対する平均% uptakeは、おおよそ50%かそれを下まわるものであった。 ^{123}I -IMPの動注後の臓器内分布に関しては、脳組織以外の報告はないが、% uptakeが予想された値よりも低かった原因としては、正常肺の気管支壁周囲に存在する毛細血管床を介した気管支動脈・肺動脈吻合、腫瘍周囲での前毛細管レベルでの気管支動脈・肺動脈短絡路、また肝動・静脈や肝動脈・門脈短絡路などに加え、組織吸収補正の未施行が考えられる。 ^{123}I -IMPを静注した場合、初回循環で高率に肺に集積することが知られており、その後徐々に集積は低下するものの、3時間後でも30%以上が肺に分布する。正常肺組織の washout rateの遅延は、 ^{123}I -IMP再循環後の正常肺組織への集積が関与していることが推定される。肝臓における硬変肝と正常肝の washout rateの差は、静脈内投与された ^{123}I -IMPでは、肺とは逆に緩徐に肝に集積することが報

告されていることから、再循環後の正常肝への集積が一因と考えられる。一方、原発性肝癌と転移性腫瘍の washout rateの差は、両者の血流量の違いであり、高血流の原発性肝癌で亢進する結果となった。Washoutは、薬剤の動注後の腫瘍細胞内挙動を示す現象と考えられており、今回の結果は原発性肝癌および転移性肝腫瘍における薬剤動注後の腫瘍細胞内動態を考える上で興味深い所見である。

肝動脈内に投与された ^{99m}Tc -MAAと ^{123}I -IMPの動態および、血管造影における腫瘍染と ^{123}I -IMP集積を比較した結果から判断すると、 ^{123}I -IMPシンチグラフィの方が、カテテル先端部の血栓や動脈の層流、血液との不十分な混和による影響が少なく、腫瘍組織を構成する微細な血管網を介して腫瘍細胞に流入する血流を的確に描出できることを示唆している。

悪性腫瘍に対する血流評価の方法として、 $^{81m}\text{Krypton}$ の動脈内注入や BCNU、cis-platinにポジトロンを標識して臨床的な評価を行った報告がある。しかし、前者は、半減期が13秒と著しく短いこと、後者はサイクロトロンが必要とされ、日常的な検査法としては限界がある。今回検討した ^{123}I -IMPの腫瘍組織分布および経時的変化は、少なくとも微小血管塞栓物質としての ^{99m}Tc -MAAとは異なる結果であり、化学療法剤動注後の腫瘍組織分布および挙動を知る上で、有用な方法であることが示された。 ^{123}I -IMPの入手は容易であり、その評価方法も日常検査で十分可能である。 ^{123}I -IMPを用いた動注シンチグラフィは腫瘍血流動態を評価する上で、臨床的に極めて有用な方法であると結論することができる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 古 館 正 從

副 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 宮 崎 勝 巳

学 位 論 文 題 名

Intra-arterial Infusion of N-isopropyl-p [^{123}I] Iodoamphetamine for assessing Effective Blood Supply to Pulmonary and Hepatic Neoplasms

(N-isopropyl-p [^{123}I] Iodoamphetamine の動脈内投与による
肺および肝腫瘍への有効血流の評価)

1. 研究目的

脂肪親和性が高く、化学的小塞栓子として局所脳血流測定用トレーサーに現在臨床応用されているN-isopropyl-p [^{123}I] Iodoamphetamine (IMP)が気管支動脈や肝動脈内に投与された時、初回循環分布が、脳組織と同様に、腫瘍を含めた肺や肝組織の血流を反映することが期待される。本研究は、腫瘍血流を評価する目的で、肺又は肝に悪性腫瘍を有する患者にIMPを動脈内投与し、IMPの初回血流分布、腫瘍集積、毛細管塞栓物質で腫瘍組織の血流分布の評価に従来使用されている $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin(MAA)シンチグラフィと比較し、IMPの腫瘍血流評価薬としての有用性について検討した。

2. 対象と方法

対象は、38から72歳までの肺癌10症例、肝腫瘍28症例である。肺癌症例、転移性肝腫瘍12症例と原発性肝癌2症例においては血管造影と動注療法がなされた直後に、原発性肝癌5症例においては肝動脈塞栓術の前に、IMP 37MBq/2 mlを注入後、シンチグラフィを施行した。皮下リザーバーが装着された転移性肝腫瘍9症例においては、IMP投与後、1週間以内にMAA 185MBq/2mlを投与し、シンチグラフィを施行した。検査は全て施行前に被験者の同意を得た。検査は仰臥位にて施行し、低エネルギー・平行型コリメーターを装着した大視野型ガンマカメラを用いた。3分毎の経時的イメージングと、30秒毎60分間のデータ収集を行った。IMPの投与量に対する全肺・肺腫瘍・全肝の% uptakeは、[投与1-2分後の全肺・肺腫瘍・全肝のカウント/全投与カウント] x 100% として算出した。肝腫瘍においては腫瘍/肝実質比 (T/L ratio)を算出した。腫瘍と正常組織からの30分と60分における投与後1-2分に対する washout rateについても算出した。Studentのt-検定により有意差を検定し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

3. 結果

<肺腫瘍> 気管支動脈内に投与されたIMPは、肺腫瘍やリンパ節ばかりでなく、気管支動脈や肋間動脈にそつた正常組織や縦隔にも分布した。全肺及び肺腫瘍の平均 % uptakeは、それぞれ40.6%及び14.7%であつた。30分と60分でのリンパ節と正常組織、60分での腫瘍と正常組織間の washout rateに、統計学的に有意差がみられた。

<肝腫瘍> 肝動脈内投与後のIMPは肝実質、胆嚢および肝腫瘍に集積した。右肝動脈にカテーテル先端が置かれた7例の平均全肝 % uptakeは、40.2%であつた。原発性肝癌5症例における、IMP投与2分後の平均 T/L ratioは、2.11、転移性肝腫瘍6症例の平均 T/L ratio は1.37であつた。60分での平均 washout rateは肝硬変は正常肝実質よりも早く、原発性肝癌は転移性肝腫瘍よりも早かつた。IMPとMAAシンチグラフィが施行された6症例では、その集積程度と分布に相違が観察された。IMPの肝腫瘍集積と血管造影における腫瘍染の比較では、19症例中2症例においてIMPは陽性所見を示したが、血管造影では陰性所見を示した。

4. 考 察

IMPの動注後の臓器内分布に関しては、脳組織以外の報告はないが、% uptakeが予想された値よりも低かつた原因としては、正常肺の気管支壁周囲に存在する毛細血管床を介した気管支動脈・肺動脈吻合、腫瘍周囲での前毛細管レベルでの気管支動脈・肺動脈短絡路、また肝動・静脈や肝動脈・門脈短絡路などに加え、組織吸収補正の未施行が考えられる。正常肺組織の washout rateの遅延と、肝臓における硬変肝と正常肝の washout rateの差も、再循環後のIMPの正常肺および肝組織への集積が関与していることが推定される。一方、原発性肝癌と転移性腫瘍の washout rateの差は、両者の血流量の違いであり、高血流の原発性肝癌で亢進する結果となつた。肝動脈内に投与されたMAAとIMPの動態および、血管造影における腫瘍染とIMP集積を比較した結果から判断すると、IMPシンチグラフィの方が、カテーテル先端部の血栓や動脈の層流、血液との不十分な混和による影響が少なく、腫瘍組織を構成する微細な血管網を介して腫瘍細胞に流入する血流を的確に描出できることを示唆している。

5. 結 語

動脈内投与されたIMPの腫瘍組織分布は、MAAとは異なる結果を示し、動注化学療法剤の腫瘍組織分布および挙動を知る上で、有用な方法であることが示唆された。IMPを用いた動注シンチグラフィは腫瘍血流動態を評価する上で臨床上に極めて有用な方法であり、インターヴェンショナル ラジオロジーにおける動注薬剤の初回局所到達量が推定可能と結論した。

なお試問に際して、学位申請者の質問に対する返答は概ね適切であつた。また、副査の宮坂・宮崎両教授により詳細な論文審査および指導を受けた。以上のとおり、N-isopropyl-p[¹²³I] Iodoamphetamine の動脈内投与による肺および肝腫瘍への有効血流の評価で示された方法の独創性および的確な結果の分析は学位授与に該当するものであると判定した。