

5. Compared Diagnostic Value of Immunoscintigraphy Using Monoclonal Antibodies Labeled with I-131 and In-111

J. F. CHATAL

Centre René Gauducheau, Nantes, France

To compare the diagnostic value of immunoscintigraphy using monoclonal antibodies labeled with I-131 and In-111, a first step consisted in studying the distribution of two antibodies, anti-CEA and OC 125 ($F(ab')_2$) labeled with I-131 and In-111, in patients operated on for colorectal and ovarian cancer.

Seven patients were injected with ^{131}I -anti-CEA 2 to 4 days before tumor resection. In a second randomised study, 4 patients were injected with ^{111}In -DTPA-anti-CEA and 4 patients with the same antibody associated with 10 mg of unlabeled anti-CEA 2 to 4 days before tumor resection. During surgery, specimens of tumor, normal colon, muscle, fat, skin, liver (in some patients) and blood were taken and their radioactivity counted. Results were expressed as a percentage of injected activity per gram and as tumor-to-tissue ratios. The antigenic expression of the same tumor specimens was assessed by an index defined by the percentage of immunostained cells weighted according to staining intensity (scored from 0 to ++). The results showed great variability, not allowing statistical conclusions to be drawn owing to the small number of patients studied and thus requiring due caution in interpretation. Tumor uptake with I-131 was approximately the same as with In-111 for an equally comparable antigenic expression of tumors. With 10 mg of unlabeled antibody, tumor uptake seemed more elevated; however, the tumors studied were richer in antigen. Tumor-to-tissue ratios

were higher with In-111, with the exception of the liver (15 for I-131, 0.5 for In-111).

The same protocol was applied to 2 patients injected with ^{131}I -OC 125 and in 7 patients injected with ^{111}In -DTPA-OC 125. Caution in interpretation was required owing to the same reasons as in the first study. Mean tumor uptake with In-111 was about 3 times as elevated as with I-131. Tumor-to-tissue ratios were also higher (except for the liver) with In-111.

In a second step, immunoscintigraphic results were compared in 9 patients successively injected with the same OC 125 antibody labeled with In-111 and I-131. To prevent the development of human anti-mouse immunoglobulin, which usually occurs one week after injection of mouse antibody, both injections (In-111 and I-131) were done within a 3-day interval. After injection of the same activity, the recording procedure was the same for both radionuclides, consisting in SPECT imaging on the third day immediately followed by planar imaging (anterior and posterior abdominal views). Seven tumor sites were documented in the 9 patients. Four were visualized with I-131, including 1 abdominal and 3 pelvic. Six were visualized with In-111, including 2 abdominal and 4 pelvic. The interpretation of the images was easier with In-111 due to relatively good tumor-to-abdominal-background ratio than with I-131 for which the background was characterized by a patchy, inhomogeneous distribution.

6. Immunoscintigraphy: alphafetoprotein と thyroglobulin

和泉 元衛, 石井 伸子, 小路 敏彦, 長瀧 重信
長崎大学第一内科

Alpha-fetoprotein (AFP) は肝癌の腫瘍マーカーであるが, Thyroglobulin (Tg) は種々の甲状腺疾患で血中に増加し, 甲状腺癌に特異的でなく, この点, Tg は真の腫瘍マーカーではない. しかしながら, 血中 Tg は甲状腺癌の治癒, 再発の判定に有用である.

われわれの教室では AFP, Tg に対する抗体を用いて, Immunoscintigraphy の研究, 開発を行ってきた. そこで, これまでのデータを標識抗体が腫瘍に集積する機序にそってまとめて報告する.

まず, AFP や Tg の抗原が血中に多量分泌されてい

る患者血中に標識抗体を注入した場合、抗原に中和されて、標識抗体が腫瘍に集積されないのではないかという疑問がある。そこで、血中 Tg の著明に増加した甲状腺癌患者に ^{131}I 抗 Tg 抗体を静注したところ、 ^{131}I 抗 Tg 抗体は Tg と結合した Tg-抗 Tg 抗体免疫複合体と、Tg と非結合の抗 Tg 抗体の二つの型に分れた。さらにこの Tg-抗 Tg 抗体免疫複合体はさらに Tg と結合能を有していた。すなわち、抗 Tg 抗体 (IgG) の一方の FAb のみに Tg が結合し、他方の FAb には Tg が結合していないものがあることが示唆された。これらの実験から、抗原過剰血中に抗体を注入しても、全抗体が中和するものではなく、抗原の結合しない抗体が多く存在することが明らかになった。

次に、このようにして存在する注入した抗体が、腫瘍の表面抗原に結合するかどうかということである。そこで AFP、抗 AFP モノクローナル抗体を用いて実験した。各種濃度の AFP を固着させたセルロースディスクをあらかじめラットの腹腔内に移植した。ついで、抗原過剰下で作製した遊離の抗体を含まない AFP- ^{125}I 抗-AFP モノクローナル抗体免疫複合体をラットの尾静脈から静注した。48 時間後にラットを屠殺し、セルロースディスクを取りだし、 ^{125}I 放射活性を測定した。 ^{125}I 抗 AFP モノクローナル抗体は各臓器、コントロールとして用いたアルブミン結合ディスクには集積せず、AFP 結合ディスクのみに高い集積がみられた。しかも、この集積はディスクに結合した AFP の濃度に依存して増加した。このことは、immunoscintigraphy には腫瘍細胞表面に抗

原の存在が必要であること必須であり、しかも抗原 - 抗体免疫複合体が細胞表面の抗原に結合しうることを示している。

次の疑問点は腫瘍細胞表面に結合した抗体が細胞内に取り込まれるかどうかである。甲状腺腫瘍を移植したヌードマウスに ^{125}I 抗 Tg 抗体を尾静脈から注入し、immunoscintigraphy を行うと、移植正常甲状腺、バセドウ甲状腺には ^{125}I 抗 Tg 抗体集積はみられなかったが、移植甲状腺癌、甲状腺腺腫には明らかな集積がみられた。この甲状腺腫瘍細胞を取り出し、各細胞成分を分画したところ、cytosol 分画に ^{125}I 活性が存在し、このものはゲルfiltration で Tg-抗 Tg 抗体の免疫複合体であることが明らかとなった。すなわち、腫瘍細胞内に抗原 - 抗体免疫複合体として取り込まれていることが示唆された。

以上の基礎的研究により、抗 AFP、抗体、抗 Tg 抗体を用いた肝癌、甲状腺腫瘍の immunoscintigraphy の可能性が示唆された。そこで ^{131}I 抗 AFP 抗体、 ^{131}I 抗 Tg 抗体をそれぞれ肝癌患者、甲状腺腫瘍患者に静注し、immunoscintigraphy を施行した。これら患者で腫瘍への取り込みがみられ、腫瘍への集積が明らかなものもあるが、一般に集積が Background に対してそれほど高くなく、Background を subtraction する必要がみられた。これは immunoscintigraphy の新たな問題として、Background を低下させるため、腫瘍細胞に結合しない標識抗体をすみやかに血中から消失させるようにする必要があり、これが今後の問題として残されている。