

## 《ノート》

# <sup>111</sup>In 標識モノクローナル抗体 (ZME-018) と <sup>67</sup>Ga シンチグラフィによる悪性黒色腫のイメージング

## Imaging of Malignant Melanoma with In-111-Labeled Monoclonal Antibody (ZME-018) and Ga-67 Scintigraphy

村上 康二\* 蓑島 聡\* 宇野 公一\* 有水 昇\*  
小林まさ子\*\* 藤田 優\*\* 岡本 昭二\*\* 池平 博夫\*\*\*  
福田 寛\*\*\* 館野 之男\*\*\*

Koji MURAKAMI\*, Satoshi MINOSHIMA\*, Kimiichi UNO\*, Noboru ARIMIZU\*,  
Masako KOBAYASHI\*\*, Masaru FUJITA\*\*, Shoji OKAMOTO\*\*,  
Hiroo IKEHIRA\*\*\*, Hiroshi FUKUDA\*\*\* and Yukio TATENO\*\*\*

\*Department of Radiology, \*\*Department of Dermatology, Chiba University School of Medicine  
\*\*\*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

### I. はじめに

腫瘍の核医学的画像診断で最も重要なことの1つは、放射性核種で標識した物質の腫瘍特異性である。従来より腫瘍に対する高特異性物質の探求は核医学の分野での大きな課題であった。しかしながら、近年、Köhler and Milstein によりモノクローナル抗体の作製が確立され<sup>1)</sup>、その核医学的診断への応用が期待されてきた。

わが国でも Radioimmunodetection に関する基礎研究は活発に行われているが、臨床応用に関する報告は未だ欧米に比べて大幅に少ないのが現状である。

われわれは今回、抗ヒトメラノーママウスモノクローナル抗体 (anti-human melanoma mouse

monoclonal antibody) に関して臨床治験をする機会を得たので、従来からのメラノーマに対する核医学的検査法である <sup>67</sup>Ga シンチグラフィと比較し、その有用性を検討した。

### II. 対象および方法

**対象：**対象はメラノーマ3症例で内訳は59歳の女性、55歳と38歳の男性である。いずれも原発巣切除にて診断はついており、そのうち2例は再発、1例は初発であった。

**投与方法：**診断薬は計4バイアルのキットとなっており、その調整は非常に簡便に行える。基本的には <sup>111</sup>In に DTPA 結合抗体 (ZME-018 抗体 1 mg 含有) を labeling する操作であり、約 30 分間のインキュベートで <sup>111</sup>In 標識抗体溶液 (<sup>111</sup>In-MoAb と以下略す) が作製される。最後に、患者に投与をする直前に非標識抗体 (ZME-018 抗体 19 mg 含有) をさらに加え希釈し、約 100 ml の最終投与液とする。

<sup>111</sup>In-MoAb の投与は約 1 時間かけて点滴静注

**Key words:** Monoclonal antibody, Melanoma, Radioimmunodetection, Ga-67 scintigraphy.

\* 千葉大学医学部放射線科

\*\* 同 皮膚科

\*\*\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付：63年5月26日

最終稿受付：63年9月26日

別刷請求先：千葉市亥鼻 1-8-1 (☎ 280)

千葉大学医学部放射線科

村 上 康 二

した。3症例の投与線量は3.30 mCi 2例, 3.50 mCi 1例, また標識率は94.0~96.5%と良好であった。

**撮像方法:** 投与日を0日目とすると1症例に対して0, 1, 2, 3, 5日目の計5回の撮像を施行し, あとの2症例に対しては1, 3, 6日目の計3回を施行した。

$^{111}\text{In-MoAb}$  法と比較のため, 同法施行から20日以内に $^{67}\text{Ga-citrate}$  3 mCi を i.v. し, 約72時間後に撮像した。

得られた画像に関しては, あらかじめ患者の情報を得ている2人の診断医が別々に読影し, 判定した。なお, 2人の判定が異なった場合にのみ, 患者の情報を得ていない別の診断医の判定を採用したが, 2人の判定が異なったのは1病巣のみであった。

評価判定は,  $^{111}\text{In-MoAb}$  法の場合は

- : background と変わらない
  - ±: background より多少取り込みが多い
  - +: background より明らかに取り込みが多い
  - ++: 心臓部への分布と同程度
  - +++: 心臓部への分布よりも強い取り込み
- の5段階とし,  $^{67}\text{Ga}$  では $^{111}\text{In-MoAb}$  法の「心臓」を「肝臓」に変え, やはり5段階で評価した。

病巣部位は, いずれも病理学的な確認のとれていないものが大部分であるが, 種々の診断法や経過から判断してほぼ確実とされた病巣のみを扱った。

また, 病巣の数は, 原則的に臓器別に計算し,

同一臓器に多発している場合も1つとして計算した。ただし, 孤立性のものが明らかに離れて存在する場合, あるいは左右別々に存在する場合は同一臓器でも異なった病巣として判断した。

### III. 結 果

$^{111}\text{In-MoAb}$  の投与に際しては事前に承諾書を得, 希釈用抗体溶液の一部で皮内反応検査を施行した。検査はすべて陰性であり, 投与に関する副作用は認めなかった。

$^{111}\text{In-MoAb}$  法を経時的に撮像した結果, 1日目は blood pool の uptake が高く, また6日目は tumor と background の摂取率の差が小さくなり, 病巣の評価には適さなかった。したがって $^{111}\text{In-MoAb}$  法は, 3日目の画像を採用し, 評価を行った。

3症例19病巣に関して,  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィ,  $^{111}\text{In-MoAb}$  法のそれぞれの検出率を Table 1 に示した。

病巣全ての検出率で比較すると $^{111}\text{In-MoAb}$  法は57.9%,  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィでは88.9%であった。したがって症例数は少ないものの,  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィの方が診断能が優れていると言える。一方, これを実質臓器(深在性)病変と皮膚, 皮下あるいは浅在リンパ節(表在性)病変にのみ限って, その描出程度を比較したのが, Table 2, 3である。ここで示されるように $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィが優れているのは主に深在性病変の検出能であることがわかる。浅在性病変に関しては, 検

Table 1 Summary of In- $^{111}\text{In-MoAb}$  and Ga- $^{67}\text{Ga-citrate}$  study

Location of metastasis	Number of lesions	In- $^{111}\text{In-MoAb}$		Ga- $^{67}\text{Ga-citrate}$	
		Lesions detected	%Lesions detected	Lesions detected	%Lesions detected
Brain	1	0	0%	0	0%
Lung	4	1	25%	4	100%
Bone	7	5	71%	7	100%
Liver	1	0	0%	1	100%
Superficial lymph nodes	3	2	67%	2	67%
Skin/Subcutaneous	3	3	100%	2	—*
Total	19	11/19	57.9%	16/18	88.9%

\*One lesion was out of image field

出能こそ両者同じであるが、病変部の鮮明さという点では、むしろ <sup>111</sup>In-MoAb 法が優れている結果となった。

**Table 2** Intensity of tumor accumulation with In-111-MoAb and Ga-67-citrate: visceral organs

Location	In-111-MoAb	Ga-67-citrate
Lung (φ 27 mm)	—	+++
Lung (φ 15 mm)	—	++
Lung (φ 10 mm)	—	+
Liver	—	±

**Table 3** Intensity of tumor accumulation with In-111-MoAb and Ga-67-citrate: skin and superficial lesions

Location	In-111-MoAb	Ga-67-citrate
Supraclavicular lymph node	++	++
Inguinal lymph node	+++	++
Skin/Subcutaneous of thigh	+++	++
Skin/Subcutaneous of lower leg	+++	++
Neck lymph node	—	—

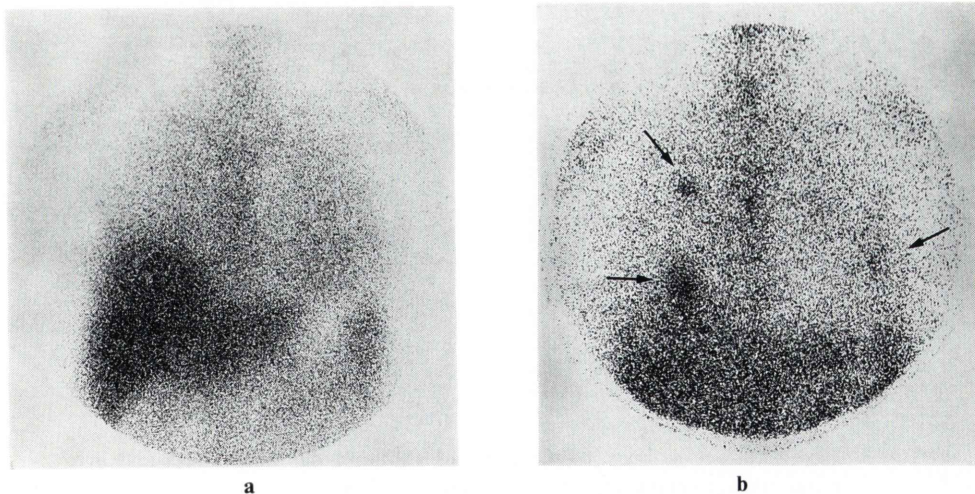
以下、症例を示す。

#### 症例 1 女性, 59 歳

5 年前の夏頃より左踵に黒色斑出現するも放置。2 年前より同部隆起し約 3 cm に増大したため、当院皮膚科受診した。全身麻酔下にて腫瘍切除および左鼠径部リンパ節郭清術を施行, ALM・pT<sub>4</sub> (level V) リンパ節転移 (+) と診断される。PAV 療法 3 クール施行するも 1 年前より左膝窩, 左大腿に黒色腫瘍出現。DAV 療法を追加したが効果少なく, 半年前より肺転移が徐々に増大した。

胸部の <sup>111</sup>In-MoAb シンチグラム, およびその 2 週間後に実施した <sup>67</sup>Ga シンチグラムを示す (Fig. 1a, b)。

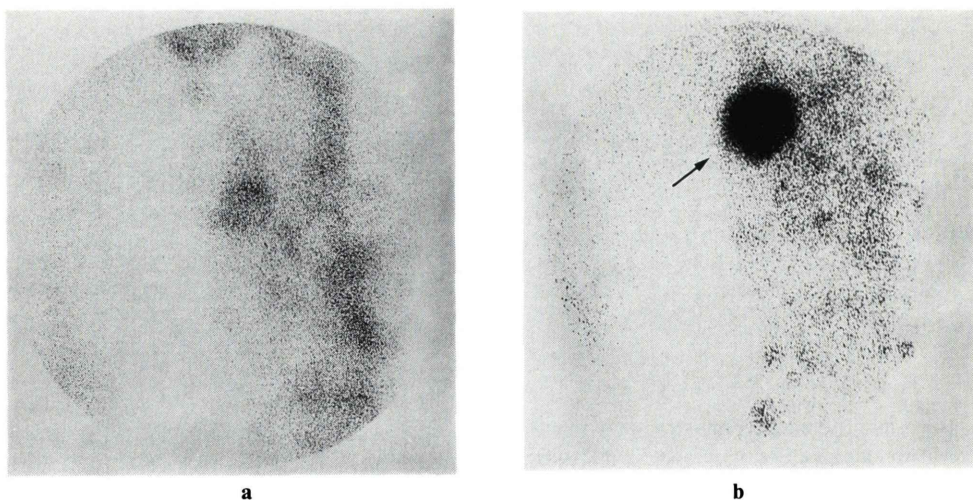
3 か所の肺転移巣は <sup>67</sup>Ga シンチグラフィで良好に描出されているが, <sup>111</sup>In-MoAb 法では特に異常集積は認めない。また, 同症例の大腿部で, <sup>111</sup>In-MoAb 法に比べ <sup>67</sup>Ga シンチグラフィの uptake が著しく高い部位が存在した (Fig. 2a, b)。しかし, この部位は以前に局所麻酔下で腫瘍摘出術を施行した部位であり, また現時点で腫脹, 発赤, 疼痛といった炎症所見が明らかな部位でもあ



**Fig. 1** Case 1 Three lung metastases were previously detected by chest CT.

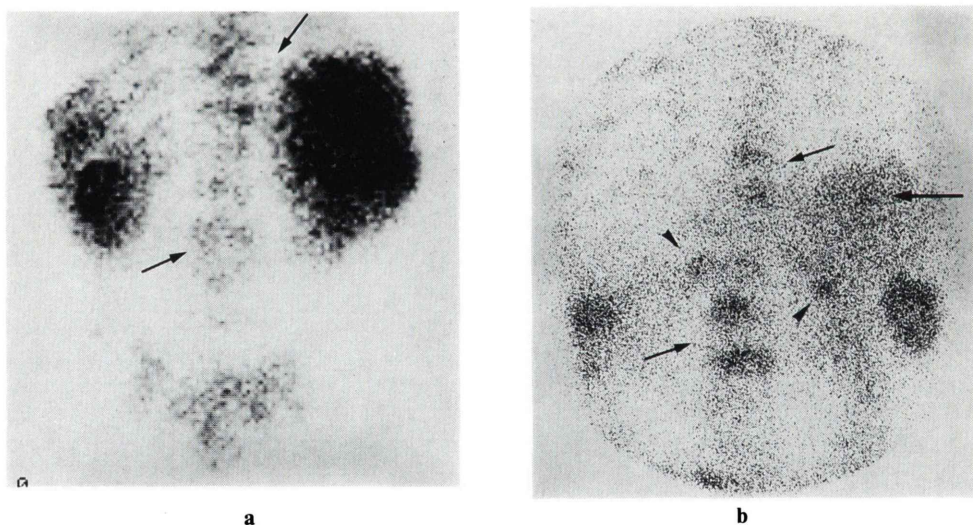
- Anterior scan of the thorax with In-111-MoAb. No abnormal uptake is seen in the lungs. Note nonspecific uptake in the liver and the spleen.
- Anterior scan of the thorax with Ga-67-citrate. Three lung metastases are demonstrated (arrows). The intensity of tumor accumulation is coincident to their size.





**Fig. 2** Case 1

- (a) Spot image of left thigh with In-111-MoAb. Skin and subcutaneous lesions are clearly demonstrated.
- (b) Spot image with Ga-67-citrate. A lesion of especially high uptake is seen (arrow). As this lesion corresponds to the scar of biopsy, high radioactivity in this lesion was thought to be modified with inflammation.



**Fig. 3** Case 2 Posterior image of the abdomen. Multiple bone metastases and liver metastasis were previously detected by other modality.

- (a) Image with In-111-MoAb. Abnormal accumulation of isotope can be seen in thoracic vertebra and lumbar vertebra (arrows).
- (b) Image with Ga-67-citrate. Metastatic lesions of vertebra (short arrows) are more prominent than In-111-MoAb scintigraphy. Liver metastasis (long arrow) and two metastases of ribs (arrow heads) are demonstrated in this scintigraphy, but these are not demonstrated in In-111-MoAb scintigraphy.

った。したがって同部は炎症により <sup>67</sup>Ga-citrate の uptake が修飾されたものと思われる。

#### 症例 2 男性, 55 歳

約 10 年前より右第 5 指の爪および爪周囲に黒色変化出現, 5 年前より同部爪下隆起し腫瘍状となる。近医にて腫瘍切除施行したが, 再隆起したため当院受診となった。10 か月前に右第 5 指切除術および右リンパ節郭清術を施行するも取りきれず, DAV 療法, 放射線療法を現在受けている。治療中, 新たに骨転移と脳転移が発見された。

<sup>111</sup>In-MoAb 法および <sup>67</sup>Ga シンチグラフィの腹部背面像を示す (Fig. 3a, b)。

この時点では, 胸椎, 腰椎, 肋骨への多発性骨転移および肝臓への転移が確認されている。椎骨病変は <sup>111</sup>In-MoAb 法でも描出されているが, 肝臓の転移巣, および肝臓と重なる肋骨病変は検出されていない。これは肝臓の生理的集積が高いことによって病巣が隠されたものと思われる。一方, <sup>67</sup>Ga シンチグラフィではこの 2 病変とも異常集積として描出されている。

#### IV. 考 察

悪性黒色腫は, 欧米に比べ本邦ではその頻度が低く, 今回のわれわれの治験でも僅かに 3 症例計 19 病巣であった。したがって今回の結果のみで結論を出すのは早急と思われるが, 他文献を参照の上考察を加えた。

本治験と同じ ZME-018 抗体を使用した L. Murray ら<sup>2)</sup> は, <sup>111</sup>In-MoAb 法の sensitivity は 60%, また同じく同抗体を使用した Taylor ら<sup>3)</sup> は検出率 61% と報告している。これらの結果と比べると, 検出率が 57.9% という本治験の数字はおおむね妥当と言えよう。しかし, 先の 2 報告では投与抗体量が 20 mg の場合は sensitivity 74%<sup>2)</sup>, または 1 cm 以上の病巣に限れば検出率が 77%<sup>3)</sup> に増加した, と報告している。一方, 抗体として 96.5 を使用した L. Murray ら<sup>4)</sup> の報告では specificity は 50%, また Halpern ら<sup>5)</sup> の報告では 1.5 cm 以上の病巣の検出率は 56% という数字が出ている。したがって現状での悪性黒色腫の Radio-

immunodetection による検出率は, 使用抗体や核種などで多少差はあるものの, 大体 50~70% 程度と言えよう。ただし, この分野の先駆的研究である M. Larson ら<sup>6)</sup> は, 1.5 cm 以上の病巣の検出率が 88% という良好な結果を報告している。

<sup>111</sup>In-MoAb 法の検出感度に相関する因子として, L. Murray ら<sup>2)</sup> は投与抗体量, 腫瘍の大きさ, 病巣の位置の 3 点を挙げている。まず投与抗体量に関しては各報告<sup>2-5,7)</sup> を見た限り, 至適投与量は 20~40 mg としている報告が多いようである。今回のわれわれの治験ではこれらの報告を参考に, 投与抗体量が 20 mg とあらかじめ定められていたので, 一応病巣検出には十分な量と言えるであろう。

腫瘍の大きさについては, 今回 Autopsy がとれていないことから本治験のみで結論を出すのは困難と考える。しかし印象としては明らかに病巣の大きいほど画像でも鮮明に描出されており, 病巣の大きさと検出率の相関関係は他の核医学的診断法と同様に MoAb 法でも存在するようである。

3 点目の病巣の位置の違いによる検出率の差であるが, L. Murray ら<sup>2)</sup> の報告は, 皮膚やリンパ節転移のような軟部組織の病巣は検出率が 76% と良好であったのに対し, 内臓病変のそれは僅か 19% であったと述べている。今回のわれわれの結果もこれを裏づける形であり, 直径 3 cm 弱の, 他の診断法では明らかな肺病変が <sup>111</sup>In-MoAb 法で陰性という結果は, 実質臓器の病変に対する同法の弱さを印象づけた。特に, 肝・脾への生理的集積は高く, この部の病巣検出は <sup>111</sup>In-MoAb 法の今後の課題と言える。

ところで, 悪性黒色腫の核医学的診断法としては, 従来から <sup>67</sup>Ga シンチグラフィが一般的に施行されており, 同法による検出率は, Milder ら<sup>8)</sup> は 54%, また Jackson ら<sup>9)</sup> は 70% と報告している。今回のわれわれの結果は検出率 88.9% とかなり高率であるが, 病理による診断のついていないものが多く, したがって false positive や false negative を考慮に入れたなら, この数字はもう少し変動するものと思われる。



$^{111}\text{In}$ -MoAb 法と  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィとを比較してみると、 $^{111}\text{In}$ -MoAb 法と同じように、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィでも病巣の大きさに従って陽性率が高くなり、また深部病変に比して表在性病変の方が検出しやすい等の傾向がみられる<sup>10,11)</sup>。

しかしながら、実質臓器の病巣検出率を数字で比べると、 $^{111}\text{In}$ -MoAb 法は L. Murray ら<sup>2)</sup> が肺は 29%、肝は 12% と報告しているのに対し、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィでは Jackson ら<sup>9)</sup> が肺は 71%、肝は 75% という結果を出している。したがって、病巣の大きさは考慮していないものの、これらの報告を比べた限りでは  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィの方が実質臓器の病巣検出に関しては有意に優れていると言えよう。

一方、浅在性病変の皮膚、およびリンパ節転移を比較してみると、 $^{111}\text{In}$ -MoAb 法はそれぞれ 84%、68% の検出率<sup>2)</sup> であるのに対し  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィは Jackson ら<sup>9)</sup> がそれぞれ 50%、69%、また桂木ら<sup>11)</sup> は 64%、57% と報告している。したがって、皮膚病変の検出に対しては明らかに  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法が優れ、リンパ節病変の検出に関しても  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法がやや優れていると考えられる。これら文献的な検討は、結果で述べたように、われわれの治験結果とほぼ一致する結論である。

また、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィと  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法を臨床的に比較した Neumann ら<sup>12)</sup> は両診断法の sensitivity は同程度であるが、その局在性が異なるため、両診断法の組み合わせにより sensitivity が上昇すると述べている。同報告で使用した抗体は抗 p97 抗体であるが、ZME-018 と  $^{67}\text{Ga}$  の両シンチグラフィの組み合わせによっても同様な sensitivity の向上が期待できる。

ところで、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィの弱点として従来よりその非特異的集積や、肝、脾、腸管への生理的集積が指摘されているが、悪性黒色腫における偽陽性は僅か 1~6% という報告<sup>8,9,13)</sup> もみられる。一方、腫瘍への高特異的集積が期待される MoAb 法であるが、実際は肝・脾・腸管・睾丸・骨髓等に生理的集積があり、また骨梗塞や軟骨腫への集積<sup>3)</sup>、基底細胞癌への集積<sup>14)</sup> も報告される

など、必ずしも  $^{67}\text{Ga}$ -citrate より特異性が高いとは言えないようである。結局、現時点では、sensitivity, specificity とともに  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法は  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィを上回るものではなく、むしろその浅在性病変の描出率の良さという利点を活かし、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィを補足するのに有効な手段と思われる。

$^{111}\text{In}$ -MoAb 法の検出率を改善する方法として、非標識抗体を標識抗体投与前にあらかじめ投与する<sup>5,15)</sup>、あるいは、Fab や F(ab')<sub>2</sub> といったフラグメントを用いる<sup>16~18)</sup> 等の方法があるが、いずれも決定的なものとはなり得ていない。しかしながら、理論的にモノクローナル抗体は現在考えうる最高の高腫瘍特異性物質であり、今後の研究次第では十分に現行の modality に取って変わる可能性を秘めている。将来の発展が最も期待できる分野の 1 つであることには異論のないところであろう。

## V. 結 論

$^{111}\text{In}$ -MoAb (ZME-018) と  $^{67}\text{Ga}$ -citrate を悪性黒色腫の患者に投与し、両者の有用性を比較検討した。MoAb の投与による副作用は認められず、また撮像は 72 時間後が最も鮮明であった。

対象症例は 3 症例で  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法では 19 病巣、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィでは 18 病巣を対象とした。全病巣の検出率は  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法が 57.9%、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィで 88.9% と  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィの方が  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法より優れていた。どちらの診断法とも、病巣の大きさに比例してほぼ陽性率が向上する、また深在性病変よりも浅在性病変の方が検出率が良いなどの共通の性質を持っている。しかしながら、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィの方が実質臓器の検出率に優れ、皮膚や表在リンパ節の描出には  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法の方が優れているというそれぞれの異なった特性も認められた。現時点では  $^{111}\text{In}$ -MoAb 法は  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィより優れた診断法とは言えないが、その異なった特性を活かし、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィを補う診断法として有用性があると思われた。

なお、この治験は当施設を含めた全国 9 大学における協同研究 (治験名: HTT-97, 代表世話人: 西山茂夫北里大学皮膚科学教授) である。また、使用したモノクローナル抗体は ZME-018 であり、米国 Hybritech 社製、帝人株式会社経由で供給されたものである。

**謝辞** 稿を終えるにあたり、本研究にご尽力をいただいた帝人株式会社久保順嗣氏、永利文男氏、および放射線医学総合研究所臨床研究部の皆様に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**: 495-497, 1975
- 2) Murray JL, Rosenblum MG, Lamki L, et al: Clinical Parameters Related to Optimal Tumor Localization of Indium-Labeled mouse antimelanoma monoclonal antibody ZME-018. *J Nucl Med* **28**: 25-33, 1987
- 3) Taylor JR, Milton W, Eyre H, et al: Radioimmuno-detection of Human Melanoma with Indium-111-Labeled Monoclonal Antibody. *J Nucl Med* **29**: 329-337, 1988
- 4) Murray JL, Rosenblum MG, Sobol RE, et al: Radioimmunoimaging in malignant melanoma with In-111-labeled monoclonal antibody 96.5. *Cancer Res* **45**: 2376-2381, 1985
- 5) Halpern SE, Dillman RO, Witztum KF, et al: Radioimmunodetection of melanoma utilizing In-111 96.5 monoclonal antibody: A preliminary report. *Radiology* **155**: 493-499, 1985
- 6) Larson SM, Brown JP, Wright PW, et al: Imaging of melanoma with I-131-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* **24**: 123-129, 1983
- 7) Carrasquillo JA, Abrams PG, Schroff RW, et al: Improved imaging of metastatic melanoma with high dose 9.2.27 In-111 monoclonal antibody. *J Nucl Med* **26**: p. 67, 1985
- 8) Milder MS, Frankel RS, Bulkley GB, et al: Gallium-67 scintigraphy in malignant melanoma. *Cancer* **32**: 1350-1356, 1973
- 9) Jackson FI, McPherson TA, Lentle BC: Gallium-67 scintigraphy in multisystem malignant melanoma. *Radiology* **122**: 163-167, 1977
- 10) Turner DA, Fordham EW, Ali A, et al: Gallium-67 imaging in the management of Hodgkin's Disease and other malignant lymphomas. *Seminars in Nuclear Medicine* **8**: 205-218, 1978
- 11) 桂木 誠, 一矢有一, 綾部善治, 他: 悪性黒色腫におけるガリウムシンチグラフィ. *核医学* **21**: 1329-1332, 1984
- 12) Neumann RD, Kirkwood JM, Zoghbi SS, et al: Ga-67 vs In-111-DTPA-anti p97 monoclonal antibody (MoAb) for scintigraphic detection of metastatic melanoma. *J Nucl Med* **26**: p. 15, 1985
- 13) Kirkwood JM, Myers JE, Vlock DR, et al: Tomographic Gallium-67 citrate scanning: Useful new surveillance for metastatic melanoma. *Ann Int Med* **97**: 694-699, 1982
- 14) 小山田日吉丸, 石原和之, 早坂健一, 他: <sup>111</sup>In 標識モノクローナル抗体 (96.5) によるメラノーマイメージングの試み. *核医学* **23**: 1595-1611, 1986
- 15) Rosenblum MG, Murray JL, Haynie TP, et al: Pharmacokinetics of In-111-labeled anti-p97 monoclonal antibody in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer Res* **45**: 2382-2386, 1985
- 16) Cerny T, Owens SE, Mackenzie SA, et al: Immuno-scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc labelled F(ab') fragments of an anti melanoma monoclonal antibody (225.28S) in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* **13**: 130-133, 1987
- 17) Larson SM, Carrasquillo JA, McGuffin RW, et al: Use of I-131 labeled, murine Fab against a high molecular weight antigen of human melanoma: Preliminary experience. *Radiology* **155**: 487-492, 1985
- 18) Buraggi GL, Callegaro L, Mariani G, et al: Imaging with I-131-labeled monoclonal antibodies to a high-molecular-weight melanoma-associated antigen in patients with melanoma: Efficacy of whole immunoglobulin and its F(ab')<sub>2</sub> fragments. *Cancer Res* **45**: 3378-3387, 1985