

《技術報告》

ヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (^{111}In) ($^{111}\text{In-DTPA-IgG}$) の炎症イメージング剤としての 臨床的有用性に関する検討

——多施設による第 II 相臨床試験報告——

久保 敦司^{*1} 小山 和行^{*2} 鈴木 謙三^{*3} 伊藤 和夫^{*4}
 遠藤 啓吾^{*5} 宇野 公一^{*6} 間島 寧興^{*7} 後藤 元^{*8}
 島田 馨^{*9}

要旨 炎症イメージング剤として開発された $^{111}\text{In-DTPA-IgG}$ の臨床的有用性を評価するために、局所の感染あるいは炎症が強く疑われた患者 59 名を対象に第 II 相臨床試験を実施した。本剤に起因する自他覚症状の発現、身体所見や臨床検査値の異常変動は認められず、本剤の高い安全性が示唆された。59 症例中、56 症例において本剤の臨床的有用性を検討した。治験担当医師が検討した 67 部位のうち、胸腔および筋・骨格系では、感染あるいは炎症が確認されたすべての病巣に本剤の集積を認めた。また、偽陽性 5 例、偽陰性 3 例が認められた。感度および特異性は、それぞれ 94.0% および 70.6% であり、91.1% の症例で有効な情報が得られたと評価された。投与量は 80 MBq、撮像時期は投与後 1 日目あるいは 2 日目が適当であると考えられた。以上より、本剤は炎症イメージング剤として安全で有望な薬剤であると考えられ、今後さらに第 III 相臨床試験を行うことは妥当であると判断された。

(核医学 33: 85-96, 1996)

I. はじめに

感染、炎症、あるいは腫瘍などの病巣の部位を確認する際、あるいは治療効果の確認を行う際、侵襲的な生検を極力避けるために、繰り返し行う

ことのできる簡便で非侵襲的なイメージング方法が求められてきた。腫瘍に関しては 1957 年に放射性標識した特異的抗体を用いた腫瘍の描出が成功して以来¹⁾、特異的な抗体を用いて腫瘍を画像化するという手法が高い関心を集めてきた。

Rubin らのグループは同様の概念を炎症イメージングにも応用することを試みたが、期せずして非特異的抗体が感染あるいは炎症病巣に集積することが明らかとなった^{2,3)}。この結果を基に ^{111}In 標識ヒト免疫グロブリンが開発され、欧米における臨床試験の結果、さまざまな感染あるいは炎症病巣の検出に有用であることが報告されている⁴⁻¹⁵⁾。

本邦において実施されたヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (^{111}In) ($^{111}\text{In-DTPA-IgG}$) の第 I 相臨床試験の結果からも、本剤が副作用、被曝いずれの観点からも安全

*1 慶應義塾大学病院放射線科

*2 東京都立墨東病院診療放射線科

*3 東京都立駒込病院放射線診療科

*4 北海道大学医学部附属病院核医学講座

*5 群馬大学医学部附属病院核医学科

*6 千葉大学医学部附属病院放射線科

*7 東京都老人医療センター核医学診断科

*8 東京都立駒込病院呼吸器内科

*9 東京専売病院

受付：7年9月28日

最終稿受付：7年11月10日

別刷請求先：東京都新宿区信濃町35（〒160）

慶應義塾大学病院放射線科

久保 敦司

Table 1 Institutions and investigators involved in the study

施設	所属	共同研究者	
慶應義塾大学病院	放射線科	久保	敦司 ²⁾³⁾
東京大学医科学研究所附属病院	感染免疫内科	島田	馨 ¹⁾³⁾
	放射線科	小山	和行 ³⁾
東京都立駒込病院	放射線診療科	鈴木	謙三 ³⁾
	呼吸器内科	後藤	元 ²⁾³⁾
北海道大学医学部附属病院	核医学講座	伊藤	和夫 ³⁾ , 鐘ヶ江香久子
群馬大学医学部附属病院	核医学科	遠藤	啓吾 ³⁾ , 平野 恒夫
千葉大学医学部附属病院	放射線科	宇野	公一 ³⁾ , 内田 佳孝
東京都老人医療センター	核医学診断科	間島	寧興 ³⁾
	感染症科	稻松	孝思

1): 治験総括医師

2): 事務局

3): 判定委員会

性の高い薬剤であることが確認された¹⁶⁾。われわれはこの結果をうけて平成6年1月から平成6年6月にかけて、Table 1に示す全国7施設において、さまざまな感染あるいは炎症性疾患患者を対象として¹¹¹In-DTPA-IgGの安全性、有効性、および有用性の評価を行うと同時に、適正な投与量と撮像時期について検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

臨床症状、単純X線撮影、X線CT、MRI、超音波検査、あるいは本剤以外の薬剤によるシンチグラフィなどにより局所の感染あるいは炎症が確認されたか、またはその存在が強く疑われた59症例を本検討の対象とした。被験者の性別は男性26名、女性33名、年齢は58.1±18.0歳であった。投与を受けた全症例について安全性の評価を、判定委員会にて脱落症例と判断した1例および除外症例とした2例を除く56例について、本剤の有効性、有用性、撮像時期、および投与量の評価を行った。試験実施に当たっては、あらかじめ担当医師が試験の内容を患者本人または家族に十分説明し、文書または口頭で同意を得た。

2. 治験薬

治験薬(治験薬コード:D-2604、株式会社第一ラジオアイソトープ研究所製)は主成分としてヒ

ト免疫グロブリンG-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム(¹¹¹In)(以下¹¹¹In-DTPA-IgG)を検定日時において1ml中に40MBq(ヒト免疫グロブリンGとして1mg)含む無色透明の注射液であり、1ml(40MBq)あるいは2ml(80MBq)入りのバイアルとして供給された。

3. 方 法

1) 投与および撮像

患者の合併症、アレルギー歴、既往歴等について十分に調査を行ったうえで、本治験薬40MBqあるいは80MBqを患者の静脈内に緩徐に投与した。その後、Table 2の撮像スケジュールに従って、原則として4回の撮像を行った。また、必要に応じて断層撮像(SPECT)を実施した。

2) 安全性の評価

Table 2に示した検査スケジュールに従って、身体所見(体温、血圧、心拍数、呼吸数)を調査し、血液検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈)、血液生化学検査(GOT、GPT、ALP、LDH、γ-GTP、総ビリルビン、総蛋白、A/G比、総コレステロール、BUN、クレアチニン、CRP、Na、Cl、K、Ca)、および尿検査(蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、pH)を実施した。

自他覚症状の出現、身体所見および臨床検査値の異常変動が認められた場合は、治験担当医師は

Table 2 Study schematic

Study items	Pre-inj.	Post-injection				
		5 min	6±3 hr	24±4 hr	48±4 hr	72±4 hr
Imaging			○	○	○	○
Vital signs	○	○	○	○	○	○
Hematology	○				○*	
Blood chemistries	○				○*	
Urinalysis	○				○*	

*performed either at 48±4 hr or at 72±4 hr post-injection.

本剤との因果関係を考察し、症例ごとに本剤の安全性を評価した。

また、安全性に関する検査項目に変動の認められた症例については判定委員会 (Table 1)において本剤との関係を詳細に検討した。

3) シンチグラムの読影

各シンチグラムについて、各施設の担当医師が肉眼で異常集積の有無を判定した。また、各撮像時期におけるシンチグラムの鮮明さを比較した。

判定委員会においては、撮像時期を伏せた状態でシンチグラムの読影を行い、異常集積の有無およびその真偽、各撮像時期による画像の優劣を評価した。

担当医師および判定委員会による読影結果のそれぞれについて部位ごとにデータを集計し、炎症イメージング剤として本剤の感度と特異性を求めた。感度は感染あるいは炎症の確定診断が下された病変と感染あるいは炎症病巣の存在が強く示唆された病変との総数に基づき算出した。特異性は感染あるいは炎症が存在しないと診断された病変と存在しないと強く示唆された病変との総数に基づいて求めた。

4) 有効性および有用性の評価

担当医師は症例に関する総合的なデータを基に各判定部位の感染あるいは炎症の有無を診断し、炎症イメージング剤としての本剤の有効性を判定した。また、安全性および有効性の評価を総合して症例ごとに本剤の有用性を評価した。

判定委員会においても、シンチグラムの読影結果および症例記録に記載されている安全性のデータ

に基づいて有効性および有用性の評価を行った。

5) 他の画像検査法との比較

本剤による検査結果とともに提供された単純X線撮影、X線CT、MRI、超音波検査、あるいは本剤以外の薬剤によるシンチグラフィ等の画像についても、判定委員会において異常所見の有無を判定した。本剤によるシンチグラムの読影結果と他の画像検査法による結果に乖離が認められた症例については、その真偽についての検討を行った。

6) 撮像時期および投与量

治験担当医師および判定委員会によって判定された撮像時期による画像の優劣および診断効率を解析し、撮像時期および投与量の検討を行った。

7) ¹¹¹In-DTPA-IgG の集積と炎症パラメータとの関係

臨床検査において測定された項目のうち、感染あるいは炎症の活動性をよく反映するとされている白血球数とCRPについて、それらの値と本剤の集積度との関係を解析した。判定委員会において真陽性あるいは真陰性の最終判定が得られた症例のうち、白血球数あるいはCRPの測定が本剤の投与の2日前から投与当日の間に実施された40症例のみを対象とした。解析は症例ごとに行い、複数の病変を持つ症例では高い方の集積度をもってその症例の集積度とした。統計学的な検定はMann-WhitneyのU検定を用いた。

III. 結 果

1. 安全性

(1) 身体所見および自他覚症状

本剤の投与を受けた59症例中7症例に身体所見のいずれかの項目の変化が認められた。内訳は、体温上昇(3件)、心拍数上昇(2件)、心拍数低下(1件)、呼吸数上昇(1件)、血圧上昇(4件)、および血圧低下(2件)であったが、いずれの変化も、担当医師により本剤投与との因果関係は「な

し」あるいは「多分なし」と判定された。また、自他覚症状の発現はいずれの症例においても認められなかった。

(2) 臨床検査

臨床検査項目の異常変動の有無について、担当医師の判定結果を集計した結果、59症例中27症例において、合計70件の異常変動が認められた。しかしながら、本検討は感染あるいは炎症が強く疑われる患者を対象としており、本剤の投与以前から各臨床検査項目に異常のある患者が多くいた。担当医師は臨床検査値の異常変動のほとんどについて、原疾患あるいはその治療に起因すると判断しており、同一症例において認められたアルカリファスファターゼおよび総ビリルビンの上昇(後述)を除くすべての異常変動は(70件中68件; 97.1%)、本剤の投与とは「関係ない」あるいは「多分関係ない」と判定された。

(3) 総合的安全性

本剤の総合的安全性に関する担当医師の判定は、59症例中「安全性に問題なし」が58症例、「判定不能または保留」が1症例であった。判定が保留されたこの1症例では、アルカリファスファターゼおよび総ビリルビンの上昇が認められ、担当医師は本剤との因果関係が「あるかもしれない」と評価した。しかし、判定委員会にて検討した結果、これらはいずれも異常値から異常値への変動であり、日本化学療法学会の副作用判定基準¹⁷⁾に照らした場合、異常変動の規準を大きく下回っているため、本剤による副作用とは見なされないと判定した。

2. 撮像結果

(1) 感度および特異性

有効性の評価対象となった56症例において、各担当医師が本剤の集積の有無を検討した部位は67部位であった。それらの疾患別の内訳(疑いも含む)をTable 3に示す。

病変の部位別に本剤の集積を見た場合、筋・骨格系の病変については、検討した30部位のうち感染あるいは炎症が確認された26部位すべてに本剤の集積が認められた。集積の程度は18部位

Table 3 Clinical diagnosis of lesions

Clinical diagnosis	No. of lesion
1. Head & Neck	3
Lymphadenitis	1
Brain abscess	1
Paranasal sinusitis	1
2. Thorax	19
Pneumonia (Bacterial, Radiation fibrosis or Carinii)	8
Tuberculosis	4
Pleurisy	2
Trachitis, Bronchitis	2
Neoplasm	2
Churg-Strauss Syndrome	1
3. Abdomen & Pelvis	13
Abscess	6
Ulcerative colitis	2
Neoplasm	1
Thrombosis	1
Urinary tract infection	1
Infection of dead space	1
Unknown	1
4. Musculoskeletal system	30
Infection or loosening of prosthesis	10
Osteomyelitis, Periostosis	6
Abscess, Phlegmon	4
Arthritis	3
Spondyloarthritis, Lumbar disc herniation	3
Reparative bone with fibrosis	1
Injury of tendon	1
Old infectious focus	1
Bone metastasis	1
5. Others	2
Sepsis	1
Fever of unknown origin	1
Total	67

(69%) が明瞭であり、8 部位 (31%) がやや不明瞭であった。また、感染あるいは炎症が確認されない部位への集積が 3 例に認められ (Table 4A)，そ

Table 4 Summary of the film reading at each institute

A. Musculoskeletal System

Inflammation/Infection	¹¹¹ In-DTPA-IgG			Total	
	Accumulation				
	High	Low	None		
Yes	18	8	0	26	
No	2	1	1	4	
Total	20	9	1	30	

B. Thorax

Inflammation/Infection	¹¹¹ In-DTPA-IgG			Total	
	Accumulation				
	High	Low	None		
Yes	7	6	0	13	
No	0	1	5	6	
Total	7	7	5	19	

C. Abdomen & Pelvis

Inflammation/Infection	¹¹¹ In-DTPA-IgG			Total	
	Accumulation				
	High	Low	None		
Yes	5	1	2	8	
No	1	0	4	5	
Total	6	1	6	13	

D. Head, Neck & Others

Inflammation/Infection	¹¹¹ In-DTPA-IgG			Total	
	Accumulation				
	High	Low	None		
Yes	1	1	1	3	
No	0	0	2	2	
Total	1	1	3	5	

のうち 1 例は「原発巣不明の扁平上皮癌の骨転移」であり、生検では病巣に炎症性細胞は確認されなかった。

胸腔の病変では 19 部位を検討し、感染あるいは炎症が確認された 13 部位すべてに本剤の集積が認められ、このうち 1 部位（「炎症を伴う肺癌」）は SPECT でのみ検出された。集積の程度は、明瞭な病変が 7 部位 (53%)、やや不明瞭な病変が 6 部位 (47%) であった。また、感染あるいは炎症が確認されない 1 部位に本剤の集積を認めた (Table 4B)。

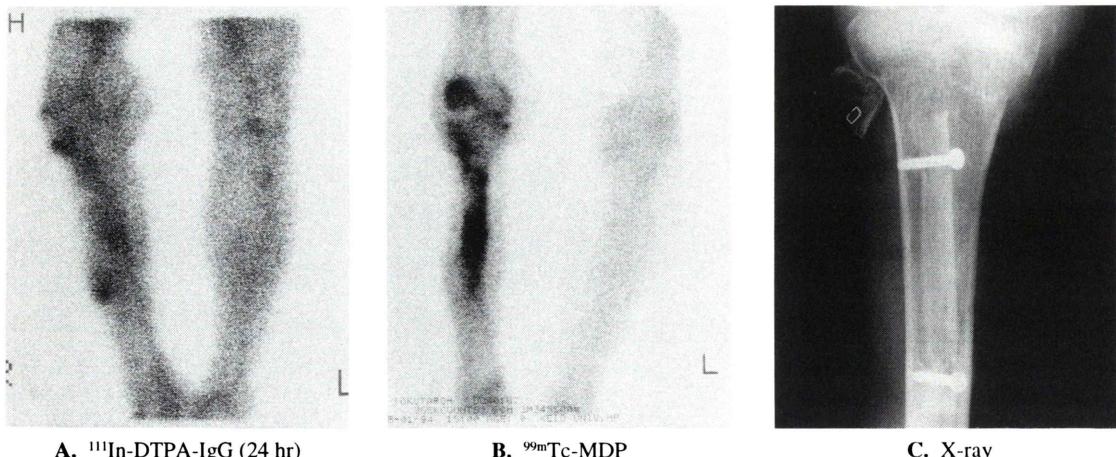
腹腔・骨盤腔で検討した 13 部位に関しては、感染あるいは炎症が確認された 8 部位のうち 6 部位に本剤の集積を認め、このうち「腎膿瘍」と「腹腔内膿瘍」の 2 病変については、SPECT でのみ陽性所見が得られた。明瞭な集積が得られた病変は 5 部位 (83%)、集積がやや不明瞭であった病変は 1 部位 (17%) であった。「肛門周囲膿瘍」および「尿路感染症疑い」と診断された 2 病変においては本剤の集積は認められなかった。また、感染あるいは炎症が確認されない部位に本剤が集積した例が 1 例あった (Table 4C)。

頭頸部およびその他の部位の症例数は 5 例と少なく、感染あるいは炎症が確認された 3 部位のうち本剤の集積が認められたのは 2 部位であり、集積が認められなかった 1 部位は「脳膿瘍」の病巣であった (Table 4D)。

以上、担当医師の読影結果に基づいて求めた、これら 67 部位における本剤による感染あるいは炎症病巣の検出の感度は 94.0%，特異性は 70.6% であった (Table 5)。判定委員会で検討した 70 部位の読影結果に基づいて求めた感度および特異性はそれぞれ 93.5%，76.5% であり、担当医師の読影結果から求めた値とほぼ同等であった。

Table 5 Sensitivity and specificity based on the film reading at each institute

	Musculoskeletal system	Thorax	Abdomen & Pelvis	Head, Neck & Others	Total
Sensitivity	26/26	13/13	6/8	2/3	47/50 (94.0%)
Specificity	1/4	5/6	4/5	2/2	12/17 (70.6%)

A. ^{111}In -DTPA-IgG (24 hr)B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP

C. X-ray

Fig. 1 Case 1: A 67 yr-old male with right tibial osteomyelitis accompanied by phlegmon. ^{111}In -DTPA-IgG image of the leg shows increased uptake in the upper region of the tibia as well as the surrounding soft tissue (A), while $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP image shows increased uptake only in the tibia (B). X-ray image shows diffuse radiolucency without evidence of destructive change (C).

筋・骨格系の病変では感度、集積の程度とともに高かった。特に、病変が骨組織から軟部組織にまで及ぶような場合、骨シンチグラフィは骨病変のみを検出したのに対し、本剤は病変の範囲を正確に描出した。症例1(Fig. 1)は右下腿骨の骨髓炎に右下腿部の蜂窩織炎を伴った症例である。X線写真からは骨髓炎の活動性の判定は困難であるが、 ^{111}In -DTPA-IgGは脛骨に明瞭に集積した。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDPでは描出されない軟部組織の炎症にも本剤の明瞭な集積が認められた。

胸腔の病変では、血液プールおよび肺のバックグラウンドが高いために、強く明瞭な集積は病変の半数程度であったものの、集積がやや不明瞭な場合にも肺の左右で集積に差があるため病巣の検出は可能であり、感度は100%であった。症例2は肺炎の症例であり、治療前後の ^{111}In -DTPA-IgGによるシンチグラムをFig. 2に示した。胸部X線写真上の病巣に一致して認められる治療前の右肺野の異常集積が、治療後に消失しているのがわかる。なお、胸部X線写真上左上肺野にも浸潤影が認められるが、陳旧性病変であるため本剤の集積は治療前にも認められていない。

(2) 他の画像検査法との比較

判定委員会において行った単純X線撮影、X線CT、MRI、および ^{67}Ga -シンチグラフィと、 ^{111}In -DTPA-IgGによるシンチグラフィの画像の比較をTable 6に示す。単純X線撮影との比較を行った35部位(胸腔: 17部位、筋・骨格系: 18部位)のうち、単純X線写真上異常が認められながら本剤の集積が認められない5部位(胸腔: 4部位、筋・骨格系: 1部位)には、すべて感染あるいは活動性の炎症はないことが確認された(Table 6A)。X線CTとの比較(頭頸部: 1部位、胸腔: 14部位、腹腔・骨盤腔: 8部位、筋・骨格系: 7部位)では、X線CTで異常が認められた部位のうち7部位には本剤の集積が認められなかつたが、このうち6部位(胸腔: 5部位、筋・骨格系: 1部位)には感染あるいは活動性の炎症ないと診断され、1部位(「脳膿瘍」)のみに炎症病巣が確認された。本剤の集積がありながらX線CTの所見は正常であった3部位のうち2部位は、いずれも「小腸静脈系の高度の拡張」が認められた部位に本剤が集積したもので、炎症病巣ではなかった。また、残る1部位については判定不能であった(Table 6B)。MRI

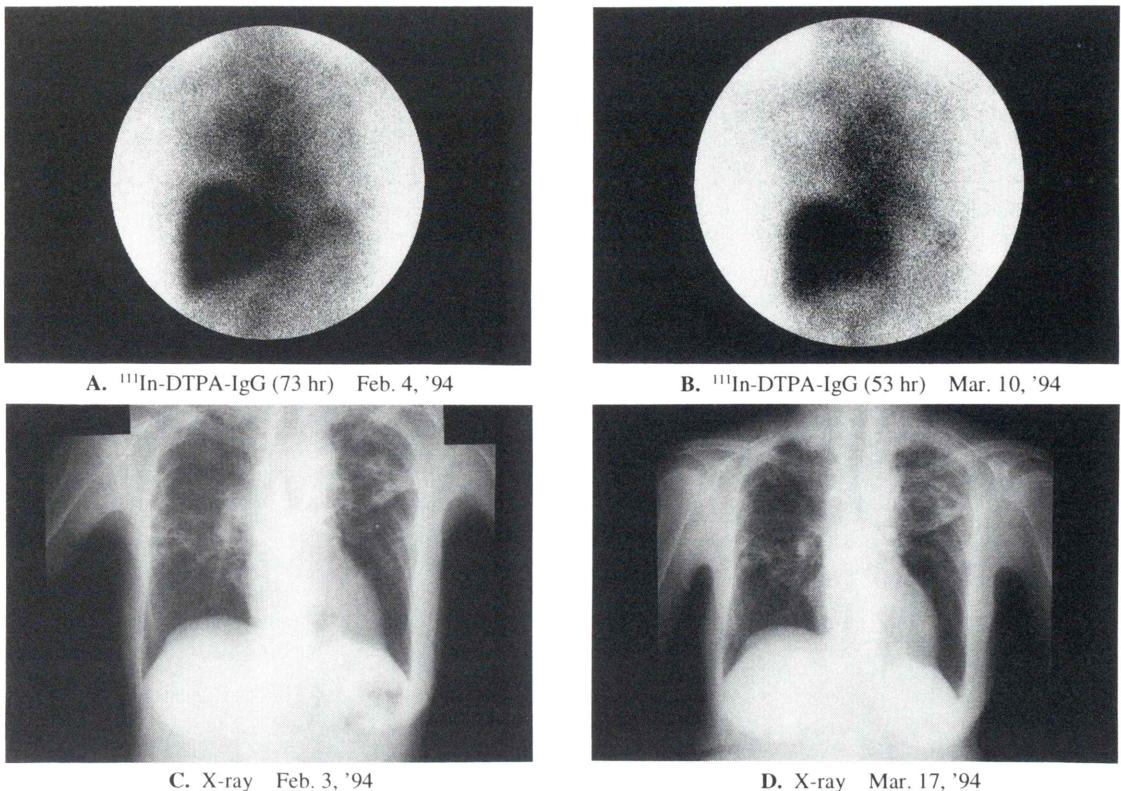


Fig. 2 Case 2: An 84 yr-old female with pneumonia. ¹¹¹In-DTPA-IgG image of the chest before treatment shows increased uptake in the right middle lobe (A), which disappeared after antibiotics treatment for 7 days (B). An old infectious focus in the left upper lobe seen on X-ray image (C) shows no change by the treatment (D).

との比較(腹腔・骨盤腔: 1 部位, 筋・骨格系: 7 部位)で所見の乖離があった 1 部位 (MRI: 異常, ¹¹¹In-DTPA-IgG: 正常) は「腰椎の陳旧性炎症性変化」であり活動性の炎症病巣ではないことが判明した (Table 6C). ⁶⁷Ga-シンチグラフィとの比較(胸腔: 9 部位, 腹腔・骨盤腔: 1 部位, 筋・骨格系: 10 部位) で乖離の認められた 2 部位 (⁶⁷Ga: 異常, ¹¹¹In-DTPA-IgG: 正常) は「胸膜悪性中皮腫」および「正常の腸管」に ⁶⁷Ga が集積した例であった (Table 6D).

(3) 有効性

各担当医師は 56 症例中 51 症例 (91.1%) を「有効な情報が得られた」と評価した。その内訳(重複回答あり)は「診断確定のための情報が追加さ

れた」(54.1%), 「他の画像検査法で得られなかつた情報が得られた」(26.2%) であった。また、「その他の有効な情報」(11.5%) としては「本剤の集積を認めなかつたことで炎症を否定する情報が得られた」あるいは「本剤の集積が著しくないため炎症の活動性が低いことが判明した」などのコメントが得られた。判定委員会の評価結果も担当医師によるものと同等であり、56 症例中 51 症例 (91.1%) を「有効な情報が得られた」と評価した。

3. 有効性

安全性と有効性の評価をもとに担当医師が行った¹¹¹In-DTPA-IgG の有用性の評価では、56 症例中 16 例 (28.6%) が「きわめて有用」、26 例 (46.4%) が「有用」であり、「有用」以上の評価が 75.0% に

Table 6 Comparison with other imaging modalities**A. X-Ray**

¹¹¹ In-DTPA-IgG Uptake	X-ray	
	abnormal	normal
Positive	30	0
Negative	5	0

B. CT

¹¹¹ In-DTPA-IgG Uptake	CT	
	abnormal	normal
Positive	18	3
Negative	7	2

C. MRI

¹¹¹ In-DTPA-IgG Uptake	MRI	
	abnormal	normal
Positive	7	0
Negative	1	0

D. ⁶⁷Ga

¹¹¹ In-DTPA-IgG Uptake	⁶⁷ Ga	
	abnormal	normal
Positive	15	0
Negative	2	3

得られた。また、判定委員会は 83.9% の症例を「有用」以上と評価した。

4. 撮像時期

担当医師が「画像が最も優れている」と判定した撮像時期は投与後 1 日目が 39.0%，投与後 2 日目が 37.3% であり、両者を併せると 76.3% を占めていた。また、撮像時期を伏せた状態で行った判定委員会での読影においても「最も優れている」と判定した画像の 88.1% は投与後 1 日目 (34.3%) あるいは投与後 2 日目 (53.7%) の画像であった。

診断効率の観点から見た場合も、投与後 1 日目あるいは 2 日目の陽性率が高かった。すなわち、担当医師が最終的に真陽性と判定した 47 部位のうち投与当日の撮像で本剤の集積が認められたのは撮像を行った 42 部位のうち 32 部位 (76.2%) であったが、投与後 1 日目では撮像が行われた 41

部位中 39 部位 (95.1%) に、投与後 2 日目では 43 部位中 42 部位 (97.7%) に本剤の集積が認められた。また、投与当日あるいは投与後 1 日目の時点で明瞭な集積が得られた場合、その集積の程度は投与後 3 日目までほとんど低下することなく維持された。

5. 投与量

本治験における ¹¹¹In-DTPA-IgG の投与量の内訳は 40 MBq が 8 症例 (平均 39.3 MBq; 31.6~41.2 MBq) に対し、80 MBq が 48 症例 (平均 76.4 MBq; 49.4~82.5 MBq) であった。両者間に画質の差は認められなかったものの、40 MBq の場合は一部位当たりの撮像に 20 分以上の時間を要するのが難点であった。

6. ¹¹¹In-DTPA-IgG の集積と炎症パラメータとの関係

CRP 値または白血球数と、本剤の集積度との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。ただし、本剤が明瞭に集積した群においては、CRP 値が高値を示す症例が多い傾向があった。

IV. 考察

¹¹¹In-DTPA-IgG の投与を受けた 59 症例すべてにおいて、投与に起因すると思われる自他覚症状の発現は認められなかった。身体所見および臨床検査値については変動が観察された症例があったが、本治験は感染あるいは炎症が強く疑われる患者を対象としており、本剤の投与以前から各検査項目に異常のある患者が多く、認められた変動のほとんどが原疾患の病状の推移や治療・投薬などに伴うものと考えられ、本剤の安全性には特に問題はないと判断した。¹¹¹In-DTPA-IgG の投与によって予測される副作用の一つとして、ヒト免疫グロブリンに対するアレルギー反応があるが、本治験においては、IgG に対する抗体を有している IgA 欠損症の患者や、過去にヒト免疫グロブリンに対する過敏症の経歴のある患者を試験の除外対象とすることによりこれを回避した。

本剤による撮像結果は、すでに欧米で実施されている ¹¹¹In 標識ヒト免疫グロブリンの治験結

果⁴⁻¹⁵⁾とほぼ同等のものであった。すなわち、治験担当医師によって検討された 67 部位において、良好な感度(94.0%)および高い特異性(70.6%)が得られ、本剤が感染あるいは炎症病巣を高感度に検出することが明らかとなった。判定委員会における読影においても同様の感度および特異性が再現された。

これら 67 部位には様々な病変が含まれていたが、筋・骨格系の病変に関しては、感染あるいは炎症が確認された病変すべてに本剤の集積が認められ、明瞭な集積が得られた割合も高かった。特に、骨シンチグラフィによる検出が困難な骨組織から軟部組織にまで及ぶような病変や、人工関節周囲の炎症病巣などの範囲を本剤は正確に描出し、整形外科領域における本剤の有用性が示唆された。

胸腔内の病変は血液プールおよび肺のバックグラウンドが高いために、強く明瞭な集積は病変の半数程度であったものの、感度は 100%であり、呼吸器領域での本剤の有用性が示唆された。

本剤によるシンチグラフィでは⁶⁷Ga-シンチグラフィとほぼ同程度のフォトン数が得られ、画質的には大きな差はないが、⁶⁷Ga に比べて腸管排泄が少ないとから¹⁴⁾、腹腔および骨盤腔の病巣の検出に特に有用であると期待されている。今回、腹腔および骨盤腔の病変に関する感度(75.0%)は、総合的な感度(94.0%)と比較して低い値となつた。SPECT ではじめて陽性所見が得られた 3 部位のうち 2 部位は腹腔内の比較的小さな限局性膿瘍であり、このような小病変においては、SPECT を追加することにより本剤の感度のいっそうの向上が期待される。腹腔および骨盤腔の病変に関する本剤の有用性を明らかにするためには、今後、典型的な徵候を示す病変を対象として、さらに症例数を重ねて検討する必要があると考えられる。

頭頸部の病変のうち集積が認められなかった「脳膿瘍」に関しては、血液脳関門の破綻と抗体分子の血管外への逸脱との関係も検討する必要があると思われる。

¹¹¹In 標識ヒト免疫グロブリンは腫瘍に集積した例が報告されているが⁵⁾、今回生検によって炎症性細胞の確認されなかつた「原発巣不明の扁平上皮癌の骨転移」には集積が認められ偽陽性となつた。一方、⁶⁷Ga の集積が認められた「胸膜悪性中皮腫」では本剤の集積はなく炎症性細胞がないという生検の結果と一致した。

他の画像検査法との比較では本剤の特異性の高さが示された。単純 X 線撮影、X 線 CT、MRI、および⁶⁷Ga-シンチグラフィの結果と比較した場合、所見が乖離した症例が認められたが、ほとんどの症例において本剤によるシンチグラムの方が感染あるいは炎症の状態を正確に反映していた。

このように、他の画像検査法では得ることのできない炎症の活動性を反映する情報が得られる点は本剤の大きな利点であると考えられた。すなわち、抗生物質の投与を続行するか否かを決定する際、あるいは治療によってどの程度炎症が治癒したかを評価する際に、¹¹¹In-DTPA-IgG による検査結果はきわめて有用な情報を提供すると思われた。実際、本剤の集積が明瞭であった群では CRP 高値を示す症例が多い傾向が認めしたことから、¹¹¹In-DTPA-IgG の集積の程度は感染あるいは炎症の重症度を反映する可能性が示唆された。

陽性率は投与当日の撮像では 76.2% であったが、投与後 1 日目(95.1%)から 2 日目(97.7%)にかけて高い値が得られることが明らかとなった。この理由の一つとして、投与後 1 日目以降はバックグラウンドが低下して、病巣の検出が容易になることが挙げられる。また、投与後 1 日目から明瞭な集積が得られた症例では集積度は投与後 3 日目まで低下することなく維持された。しかし、3 日目では¹¹¹In の物理的減衰により収集カウントが低下するため、病巣の検出には本剤の投与後 1 日目あるいは 2 日目の撮像が適当であると考えられた。特に、肺および心臓の生理的集積が投与直後の値の 50% 以下に低下するのは、投与後 2 日目以降であるために¹⁶⁾、胸部の撮像は投与後 2 日目に行うことでバックグラウンドの少ない鮮明な画像が得られると考えられた。

投与量については 80 MBq が適当であると結論した。40 MBq でも撮像時間をかければ 80 MBq の場合と同様の良好なイメージを得ることは可能であったが、80 MBq の場合一部位当たりの撮像に約 10 分を要するため、40 MBq で同等のイメージを得るためにには 20 分近くを要することになり、患者の拘束時間の点で問題が残る。今回本剤の投与対象となった患者には高齢者や全身状態が悪化している患者が少なくなく、検査を短時間で終了し、かつ 1 回の検査で確実な診断を下すことは重要な要素であった。さらに、前述したように、至適撮像時期を検討した結果、投与後 2 日目に撮像を行う可能性も十分考えられた。本剤 80 MBq が安全性および被曝の観点から十分許容できる投与量であることは、第 I 相臨床試験においてすでに確認されており¹⁶⁾、投与後 2 日目の放射能の減衰および撮像時間の延長を考慮すると、実用的な投与量として 80 MBq が適当であると結論した。

以上、本治験により ¹¹¹In-DTPA-IgG が良好な感度と高い特異性を有する安全で有用な炎症イメージング剤であることが示唆された。特に胸腔および筋・骨格系の病変に関しては 100% の感度を示し、呼吸器や整形外科領域における本剤の有用性が示唆された。¹¹¹In-DTPA-IgG による検査結果は他の画像検査法による結果とよく一致し、読影結果が乖離した症例のほとんどにおいては本剤によるシンチグラムの方が病態を正確に反映していた。したがって、今後さらに多数の感染あるいは炎症患者を対象とした第 III 相臨床試験を進め、さまざまな部位の病変に関する有用性、および炎症の病態と本剤の集積の程度との関係を検討することにより、本剤の炎症イメージング剤としての有用性がさらに明らかになると思われる。

V. 結語

1) さまざまな種類の局所の感染あるいは炎症が強く疑われる患者 59 名に ¹¹¹In-DTPA-IgG を投与し、59 症例すべてを対象に安全性の評価を行い、脱落症例 1 例および除外症例 2 例を除く 56

症例について有効性、有用性、撮像時期、および投与量の評価を行った。

2) 投与全例について、安全性に問題がないと判定され、本剤の安全性が確認された。

3) 治験担当医師の判定では、感染あるいは炎症病巣の検出における ¹¹¹In-DTPA-IgG によるシンチグラフィの感度は 94.0%、特異性は 70.6% であり、治験担当医師、判定委員会のいずれも、91.1% の症例において本剤による検査結果から何らかの有効な情報が得られたと判定した。

4) 治験担当医師による判定では 75.0%、判定委員会による判定では 83.9% の症例で、¹¹¹In-DTPA-IgG の有用性が確認された。

5) 投与量は 80 MBq、撮像時期は本剤投与後 1 日目あるいは 2 日目が適当であると考えられた。

6) 以上の結果から、¹¹¹In-DTPA-IgG は炎症イメージング剤として有用な薬剤であると考えられ、今後さらに臨床試験を進めることは妥当であると思われた。

文 献

- Pressman D, Day ED, Blau M: The use of paired labeling in the determination of tumor localizing antibodies. *Cancer Res* **17**: 845-850, 1957
- Rubin RH, Young LS, Hansen WP, Nedelman M, Wilkinson R, Nelles MJ, et al: Specific and nonspecific imaging of localized Fisher Immunotype I *Pseudomonas aeruginosa* infection with radiolabeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* **29**: 651-656, 1988
- Rubin RH, Fischman AJ, Needleman M, Wilkinson R, Callahan RJ, Khaw BA, et al: Radiolabeled, nonspecific, polyclonal human immunoglobulin in the detection of focal inflammation by scintigraphy: Comparison with gallium-67 citrate and technetium-99m-labeled albumin. *J Nucl Med* **30**: 385-389, 1989
- Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, Callahan RJ, Wilkinson R, Keech F, et al: Detection of acute inflammation with ¹¹¹In-labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med* **18**: 335-344, 1988
- Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ, Khaw BA, Keech F, Ahmad M, et al: ¹¹¹In-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of focal infection. *N Engl J Med* **321**: 935-940, 1989
- Oyen WJG, Claessens RAMJ, Van Horn JR, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Scintigraphic detection

- of bone and joint infections with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G. *J Nucl Med* **31**: 403–412, 1990
- 7) Oyen WJG, Claessens RAMJ, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Detection of subacute infectious foci with indium-111-labeled autologous leukocytes and indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: A prospective comparative study. *J Nucl Med* **32**: 1854–1860, 1991
- 8) Wegener W, Alabi A: Diagnostic imaging of musculoskeletal infection. *Orthop Clin North Am* **22**: 401–418, 1991
- 9) Serafini A, Garty I, Vargas-Cuba R, Friedman A, Rauh D, Neptune M, et al: Clinical evaluation of a scintigraphic method for diagnosing inflammations/infections using indium-111-labeled nonspecific human IgG. *J Nucl Med* **32**: 2227–2232, 1991
- 10) Oyen WJG, Van Horn JR, Claessens AMJ, Slooff TJH, Van der Meer JWM, Corstens FHM: Diagnosis of bone, joint, and prosthesis infections with In-111-labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* **182**: 195–199, 1992
- 11) Oyen WJG, Netten PM, Lemmens JAM, Claessens RAMJ, Lutterman JA, Van der Vilet J, et al: Evaluation of infectious diabetic foot complications with indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G. *J Nucl Med* **33**: 1330–1336, 1992
- 12) Datz FL, Anderson CE, Ahluwalia R, Whiting JH, Gabor FV, Morton KA, et al: The efficacy of indium-111-polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. *J Nucl Med* **35**: 74–83, 1994
- 13) LaMuraglia GM, Fischman AJ, Strauss HW, Keech F, Wilkinson R, Callahan RJ, et al: Utility of the indium 111-labeled human immunoglobulin G scan for the detection of focal vascular graft infection. *J Vasc Surg* **10**: 20–28, 1989
- 14) Oyen WJG, Claessens RAMJ, Raemaekers JMM, Pauw BED, Van der Meer J, Corstens FHM: Diagnosing infection in febrile granulocytopenic patients with indium-111-labeled human immunoglobulin G. *J Clin Oncol* **10**: 61–68, 1992
- 15) Buscombe JR, Oyen WJG, Grant A, Claessens RAMJ, Van der Meer JWM, Corstens FHM, et al: Indium-111-labeled polyclonal human immunoglobulin: Identifying focal infection in patients positive for human immunodeficiency virus. *J Nucl Med* **34**: 1621–1625, 1993
- 16) 久保敦司, 中村佳代子, 橋本 順, 橋本禎介, 三宮敏和, 清水正三, 他: 炎症イメージング剤として開発されたヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (¹¹¹In) (¹¹¹In-DTPA-IgG) の第Ⅰ相臨床試験. *核医学* **31**: 1121–1131, 1994
- 17) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. *Cancer Chemotherapy* **39**: 687–689, 1991

Summary

Assessment of Clinical Utility of ^{111}In -DTPA-IgG Scintigraphy in the Detection of Inflammation/Infection —A Report of Multicenter Phase II Clinical Trials—

Atsushi KUBO^{*1}, Kazuyuki OYAMA^{*2}, Kenzo SUZUKI^{*3}, Kazuo ITOH^{*4}, Keigo ENDO^{*5},
Kimiichi UNO^{*6}, Yasuoki MASHIMA^{*7}, Hajime GOTOH^{*8} and Kaoru SHIMADA^{*9}

^{*1}*Department of Radiology, School of Medicine, Keio University*

^{*2}*Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital*

^{*3}*Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

^{*4}*Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine*

^{*5}*Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Gunma University*

^{*6}*Department of Radiology, School of Medicine, Chiba University*

^{*7}*Department of Nuclear Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital*

^{*8}*Department of Pulmonary Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

^{*9}*Tokyo Senbai Hospital*

A Phase II clinical study was performed in patients with strongly suspected focal sites of inflammation/infection to investigate clinical utility of ^{111}In -DTPA-IgG. Neither adverse effects nor abnormal laboratory changes were noted in the all cases. Out of 59 patients, the clinical utility was evaluated in 56 patients with a total of 67 suspicious sites (19 in thorax, 13 in abdomen and pelvis, 30 in musculoskeletal system, and 5 in other regions). True positive results were obtained in 100% of lesions in the thorax (13/13) and the musculoskeletal system (26/26). There were three false negative and five false positive results. Overall sensitivity

and specificity was 94.0% and 70.6%, respectively. Most of the true positive scintigram with the best image quality was acquired at Day 1 or Day 2 post-injection. A dose of 80 MBq was considered to be a practical dose for imaging. Our study indicates that ^{111}In -DTPA-IgG is a safe and promising imaging agent for the detection of inflammation/infection, and that it is reasonable to proceed with Phase III studies to further evaluate clinical utility of the agent.

Key words: ^{111}In polyclonal human IgG, Clinical study, Inflammation, Infection.