

日本核医学会分科会 (第 24 回) 腫瘍・免疫核医学研究会

1997 年 11 月 18 日 (火)

会長 町田喜久雄 (埼玉医科大学総合医療センター放射線科学教室)

講演

1. 抗体臨床の展望——抗 CEA 抗体とそれに続くもの 245
 東京大学医学部放射線科 奥 真也
2. Binding-site barrier と転移性腫瘍の放射免疫療法 246
 京都大学大学院医学研究科核医学・画像診断学 佐賀 恒夫
3. 腫瘍の SPECT 診断 247
 千葉県がんセンター核医学診療部 戸川 貴史
4. 悪性腫瘍のクリニカル PET 247
 群馬大学医学部核医学教室 井上 登美夫
5. 甲状腺癌のアイソトープ治療 248
 金沢大学医学部核医学教室 横山 邦彦

1. 抗体臨床の展望

——抗 CEA 抗体とそれに続くもの

東京大学医学部放射線科 奥 真也

モノクローナル抗体を用いた核医学診断および治療の臨床応用は多年にわたって精力的な研究が行われてきた。この数年、米国および欧州において使用を認可されるものが相次いで出現し、本邦での使用がよいよ期待される段階に入ってきた。

米国では抗 CEA 抗体 Fab' フラグメントの ^{99m}Tc 標識抗体である CEA-scanTM、抗 TAG-72 抗体である B72.3 の ^{111}In 製剤 OncoScintTM、抗 PSA (Prostate Specific Antigen) 抗体の ^{111}In 製剤 ProstaScintTM 等が臨床治験を経て FDA の認可を受け、本格的な臨床使用が開始されている。欧州においても米国を追隨するタイミングで進行している。これらは Radioimmunodetection (RID) の薬剤であるが、Radioimmunotherapy (RIT) についても、 ^{131}I 標識抗 CEA 抗体¹⁾や、抗 TAG-72 抗体を ^{177}Lu や ^{131}I で標識したもの²⁻⁴⁾ など、十指を数える臨床治験プログラムが進行中である。

本邦ではこれらの薬剤を含めた抗体診断・治療は主として実験室レベルにとどまっており、臨床使用につ

いては、Radionuclide の取り扱いに関する法的規制を含む医薬法の緩和、さらに米国 FDA 認可の薬剤が短かめの追試プログラムのみで認可の道がひらくなどの社会的な後押しが必要な状況である。

RID/RIT の技術的な側面に目を移すと、RIT では intra-peritoneal (卵巣癌)⁵⁾、あるいは intra-cavitary, intra-cystic (glioma)^{6,7)} による薬剤注入に代表される能動的 drug delivery による腫瘍集積の改善が引き続き試みられている。モノクローナル抗体の腫瘍への集積の低さが劇的には解決されていない現状を鑑みると、この brachytherapy の方向は今後も追究されていくものと思われる。

^{64}Cu などのポジトロン放出核種を用いた PET による immunoscintigraphy (ImmunoPET) の試み⁸⁾も見られる。PET は日本では欧州平均より人口あたりの普及台数が多く、今後の本邦での研究成果が期待される分野と考えている。

従来 RID および RIT には無限の可能性があると思われ、それが magic bullet という類の表現に託されてきたのであるが、今後の臨床応用では、より限定された臨床的状況での使用に特化されてくるものと思われる。すなわち、固形癌の RIT については微小残

存腫瘍、微小転移巣が対象として注目されている。特に、飛程距離の小さい α 線放出核種や Auger 電子による RIT の可能性が検討されている。

RID については、RIT の pre-evaluation としての tracer study が中心となっていくという観測をする研究者も多い。しかし RID で問題となるパラメータは、集積の絶対量ではなく、画像内のコントラストがあり、antibody という“software”側だけでなく、上述の ImmunoPET のごとくに“hardware”側の観点を加味した新しい breakthrough を期待するものである。

References

- 1) Behr TM, Sharkey RM, et al: Phase I/II clinical radioimmunotherapy with an iodine-131-labeled anti-carcinoembryonic antigen murine monoclonal antibody IgG. *J Nucl Med* **38**: 858–870, 1997
- 2) Meredith RF, Patridge EE, et al: Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer with lutetium-177-CC49. *J Nucl Med* **37**: 1491–1496, 1996
- 3) Divgi CR, Scott AM, et al: Phase I Radioimmunotherapy trial with iodine-131-CC49 in metastatic colon carcinoma. *J Nucl Med* **36**: 586–592, 1995
- 4) Meredith RF, Bueschen AJ, et al: Treatment of metastatic prostate carcinoma with radiolabeled antibody CC49. *J Nucl Med* **35**: 1017–1022, 1994
- 5) Hird V, Maraveyas A, et al: Adjuvant therapy of ovarian cancer with radioactive monoclonal antibody. *Brit J Cancer* **68**: 403–406, 1993
- 6) Papanastassiou V, Pizer BL, et al: Treatment of recurrent and cystic malignant gliomas by a single intracavity injection of 131-I monoclonal antibody: feasibility, pharmacokinetics and dosimetry. *Brit J Cancer* **67**: 144–151, 1993
- 7) Riva P, Tison V, et al: Radioimmunotherapy of gastrointestinal cancer and glioblastomas. *Int J Biol Markers* **8**: 192–197, 1993
- 8) Philpott GW, Schwarz SW, et al: RadioimmunPET: Detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* **36**: 1818–1824, 1995

2. Binding-site barrier と転移性悪性腫瘍の放射免疫療法

京都大学 核医学 佐賀 恒夫

RI で標識した腫瘍特異的なモノクローナル抗体を癌患者に投与しがんの内部照射療法を行う放射免疫療法は、悪性リンパ腫をはじめとする血液悪性腫瘍

に対して、今や治療の選択肢のひとつとして確立されつつある。しかし固形癌に対しては目立った効果は得られていない。放射免疫療法が奏効するには標識抗体の腫瘍集積性がよく、高い腫瘍正常組織比が得られることに加え、標識抗体の腫瘍内分布が均一であることが必要であるが、大きな固形腫瘍ではこれらの点を満たすのが困難なためである。そこで、現在では、治療の対象が手術後の残存腫瘍や、転移病巣といった小さな腫瘍に変化してきた。小さな腫瘍では標識抗体の集積性がよく、腫瘍内抗体分布も良いとされ、またその制御に必要な線量が少なくてすむと考えられている。標識抗体の腫瘍内分布は腫瘍内壊死、腫瘍血管新生およびその透過性、抗原発現の不均一性など種々の因子によって影響される。さらに Weinstein らは抗原抗体反応自体が抗体の浸透を阻害するという binding-site barrier 仮説を提唱した。これは投与された特異抗体が血管周囲の腫瘍細胞上の抗原と結合し、そこで捕捉され、深く入って行けないという仮説である。モルモットの小さな肺転移での検討で、特異抗体の腫瘍内浸透の遅延が観察されたが、抗体投与量を増すことにより改善され、また抗体浸透の遅延は抗原と結合しない非特異抗体では認められないことより、これが抗原抗体反応(binding-site barrier)に起因するものであると考えられた。ヌードマウスに作製した大腸癌の肝転移モデルにおいても、数 mm 大の転移病巣では、標識抗体の集積性は良いが、抗体の分布は不均一であった。分布の改善のためには投与抗体量を増やす必要があったが、それにより抗体の腫瘍集積が低下してしまった。径 1 mm 以下の微小転移巣では binding-site barrier の影響が少なく、実際抗体の腫瘍内分布も比較的均一であったので、これを用いて微小転移病巣に対する放射免疫療法の有効性を検討した。数百ミクロンの大きさの微小肝転移を有するマウスに ^{131}I 標識抗体を投与し、3 週間後マウスを屠殺して肝転移の程度を比較すると、明らかな転移抑制効果がみられ、11.1 MBq (300 μCi) の投与では全例で肉眼的転移は消失した。さらに長期延命効果を検討したところ、非治療群では約 4 週間で全例死亡したのに対し、 ^{131}I 標識抗体投与群では容量依存性の延命効果が得られ、9.25 MBq (250 μCi) 投与群では、8 匹中 3 匹は 4 か月後も元気に生存している。このように小さな腫瘍、特に数百ミクロンの大きさの微小病巣であれば放射