

《研究速報》

¹³¹I-標識抗 carcinoembryonic antigen (CEA) 抗体を用いた 腫瘍陽性シンチグラフィ

伊藤 和夫* 秦 温信** 西 信三*** 近藤 征文**
古館 正従* 入江 五朗****

I. 緒 言

放射性核種を標識した抗体を生体内に投与し、悪性腫瘍の局在を体外からの計測にて検出しようとする放射免疫検出法 (radioimmunodetection: RID)¹⁾ は、新しい癌診断法として注目されている。これまで幾つかの標識抗体の臨床応用が報告されている^{2~4)}が、消化器系の悪性腫瘍や肺癌、乳癌、甲状腺癌など様々な悪性腫瘍の腫瘍マーカーである carcinoembryonic antigen (CEA) に対する標識抗体を用いた報告が最も多い^{5~9)}。

著者らもヌードマウスに移植した CEA 産生腫瘍に対しては標識抗 CEA 抗体の高い腫瘍集積性を確認している^{10,11)}。ポリクロナール (PoAb) およびモノクロナール (MoAb) 抗 CEA 抗体の臨床応用に関して報告する。

II. 材料および方法

1. 抗 CEA 抗体の作製

PoAb と MoAb の作製法は既に詳しく報告されているので、その概要についてのみ記載する^{10,12)}。CEA は人結腸癌の肝転移巣より抽出した。PoAb

はこの CEA で免疫した馬から精製分離した抗 CEA 馬 IgG である。MoAb は同一の CEA で免疫したマウス (BALB/c) の脾細胞とミエローマ細胞からハイブリドーマを作製し、クローニング後のハイブリドーマが産生する抗体を分離精製して得た。複数の MoAb の中で、動物実験にて最も高い腫瘍集積性が見られた 10A (マウス IgG) を臨床に使用した¹¹⁾。

抗体のヨード標識はクロラミン T 法による標識を第一 RI 研究所に依頼し、無菌およびトキシン試験終了後に使用した。使用抗体の標識率は何れも 95% 以上であった。

2. 投与基準と投与方法

PoAb の人体投与に際しては血清 CEA 値が正常よりも高く腫瘍の局在と病理組織診が確認されている進行癌の症例を対象とした。MoAb 投与は標識抗体の人体投与に関して厚生省核医学診断薬剤開発研究班 (飯尾班)¹³⁾ が示している投与基準に従って実施した。

3. 対 象 (Table 1)

PoAb を使用した症例は 5 例で、手術不能な肝臓癌 (細胆管癌) 2 例、腹膜転移した上行結腸癌、仙骨ならびに腹腔内転移の直腸癌および摘出不能な脾臓癌の各 1 例であった。MoAb の 5 例は全身骨転移の乳癌 2 例、肝転移の肺癌 (腺癌)、骨盤転移の直腸癌と食道癌の各 1 例であった (Table 1)。

4. 投与量と検査方法

PoAb は 760 μ Ci (IgG 量として約 33 μ g) を生理食塩水で 5 ml に希釈し、血管を確保した状態で 1 分以上かけて静注した。MoAb は 1 mCi

* 北海道大学医学部核医学講座

** 同 第一外科学講座

*** 同 第一生化学講座

**** 同 放射線医学講座

受付：60年3月8日

最終稿受付：60年4月8日

別刷請求先：札幌市北区15条西7丁目 (〒060)

北海道大学医学部核医学講座

伊 藤 和 夫

Table 1 Summary of clinical findings

No. of patients	Sex/Age	Clinical diagnosis	S-CEA (ng/ml) before scan	Evaluation of photoscan
Polyclonal				
1	M/55	colon cancer with peritoneal invasion	12.6	positive
2	F/30	rectum cancer* with metastases to sacrum & para-aortic lymphnodes	30.5	positive
3	M/61	hepatoma with metastases to the lower lung	2.5	possible positive
4	M/37	hepatoma with intrahepatic spread	4.1	positive
5	M/68	pancreas head tumor	2.8	negative
Monoclonal				
6	F/30	breast cancer* with multiple bone metastases	20.3	positive
7	F/39	breast cancer* with multiple bone metastases	89.5	positive
8	F/52	lung cancer** with liver	38.6	positive
9	M/68	rectum cancer* with intrapelvic invasion	7.7	positive
10	M/59	esophageal cancer and gasterectomy due to gastric cancer 7 years ago	6.5	negative

Note: Normal range of S-CEA is less than 2.5 ng/ml.

*: state removed of primary tumor

**: state of postirradiation

Table 2 Summary of radioimmunodetection using ^{131}I labeled polyclonal and monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen

Characteristics	Polyclonal	Monoclonal
Blood clearance (T 1/2)	(n=5)	(n=4)
fast component	$11.4 \pm 0.6 \text{ hs}^*$	$4.6 \pm 0.7 \text{ hs}^*$
slow component	$4.0 \pm 0.7 \text{ ds}^*$	$2.0 \pm 0.1 \text{ ds}^*$
Tumor uptake index (TUI) at 48 hs	$1.05 - 1.57^{**}$ ($1.33 \pm 0.13^*, n=4$)	$1.25 - 3.25^{**}$ ($2.06 \pm 0.48^*, n=4$)
Optical evaluation of tumor uptake	poor	good
Optimun imaging	2 to 7 ds	almost 2 ds
Organ distribution except tumor	liver	bone marrow
	thyroid***	thyroid***
Deiodization	not negligible	not negligible
Side effects	no	no

*: mean \pm s.e.m. **: min-max. ***: inadequate premedication of iodine.

(IgG 量として 1 mg 以下) を PoAb と同様に静注した。なお、投与 3 日前より甲状腺ブロックを目的としてルゴール 2 ないし 3 滴を服用させた。

標識抗体投与後、24時間、48時間および72時間に全身と病巣部をスキャンし、症例によっては最高 7 日目まで病巣部を撮影した。全身は whole body scanner SCC 1050W を用い、スポット撮影は $\Sigma 410 \text{ S}$ を用いた。 γ 線エネルギーは 340 keV \pm 15% を選択し、高エネルギー用コリメータを使用

した。各画像は X 線フィルム像と磁気ディスクに $64 \times 64 \text{ matrix}/10 \text{ 分間}/\text{Frame}$ のデジタル画像として収録した。腫瘍への集積は X 線フィルム表示画像を用いて判定し、さらに腫瘍とその周囲組織に設定した関心領域 (ROI) 内計数値の 1 pixel 当たりの比 (tumor uptake index: TUI) についてもコンピュータを用いて算出した。

PoAb 5 例と MoAb 4 例は血中クリアランスも同時に測定した。

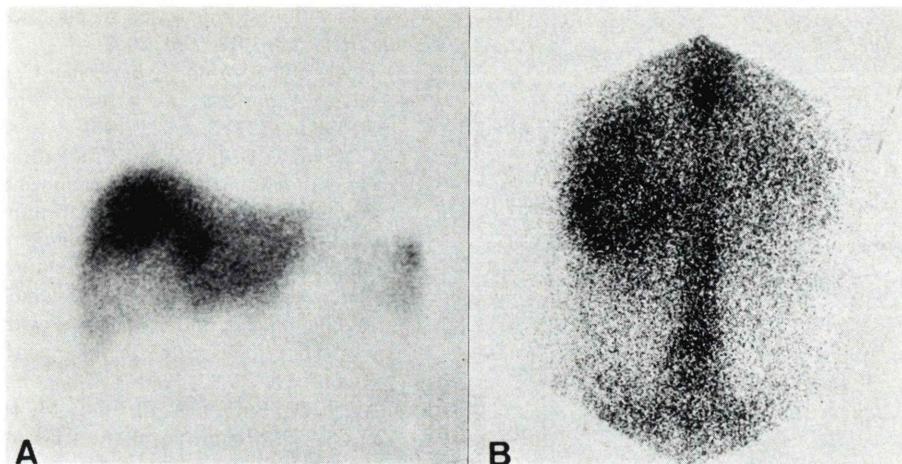


Fig. 1 Scintiphotos with ^{99m}Tc-Sn-colloid (A) and with ¹³¹I labeled monoclonal antibody against CEA (B) in a metastatic liver tumor of the lung cancer (patient 8 listed in Table 1). Labeled antibody was concentrated in a discrete area in the lower aspect of the right lobe of the liver demonstrated by a colloid liver scan (A).

III. 結 果

PoAb を用いた 5 例では、肺臓癌の 1 例を除き大腸癌の 2 例と肝臓癌の 2 例で腫瘍病巣の陽性像を得ることができた。MoAb を用いた 5 例では、食道癌の 1 例を除く乳癌の 2 例、大腸癌の 1 例および肺癌の 1 例で転移病巣への集積が見られた (Table 1)。一方、PoAb と MoAb の TUI は PoAb で 1.05 から 1.57, MoAb で 1.25 から 3.25 を示し、MoAb が高い値を示した (Table 2)。また、PoAb 投与例では標識抗体投与後 48 時間以降になって始めて病巣部が陽性像として示された症例がいたのに対して、MoAb 投与例では 24 あるいは 48 時間後に病巣部が明瞭な陽性像として判定できた (Fig. 1)。

腫瘍病巣以外の体内分布として、PoAb と MoAb 両者に共通していた 24 時間以降の甲状腺描画を除くと、PoAb では肝臓への集積が、MoAb では骨髄への集積が観察された。

また、経時的な血中放射能濃度測定の結果、PoAb と MoAb いずれも二相性の低下を示し、PoAb の第一相 (fast component) は 11.0 ± 0.6 時間、第二相 (slow component) は 4.0 ± 0.7 日、

MoAb の第一相は 4.6 ± 0.7 時間、第二相は 2.0 ± 0.1 日であった。

PoAb の 1 例 (No. 2) で投与後 7 日に尿管閉塞に伴う乏尿の進行が観察されたが、異種蛋白投与に直接関係したアレルギー反応、あるいは発熱、恶心嘔吐などの症状を示した症例はなかった。

IV. 考 察

抗 CEA 抗体を用いた RID にて 8/10 例 (PoAb: 4/5, MoAb: 4/5) の腫瘍局在部が陽性像として検出できた。PoAb では腫瘍の局在を確認するために Goldenberg ら¹⁷が行っている ^{99m}Tc-HSA や ^{99m}Tc-スズコロイド肝スキャンとの画像減算処理を施行した。画像減算処理にて確かに腫瘍の局在はより明瞭に描画された。しかし、疑陽性率の増加¹⁴や全身スキャンによる潜在的な転移病巣の検出には応用が難しいため、検出率を改善する本質的な解決法にはならないと考えられた。一方、MoAb を用いた RID では腫瘍の局在が PoAb よりも明瞭で、陽性像の判定に画像減算処理を必要としなかった。

RID を評価するには悪性腫瘍抗原の heterogeneity¹⁵、異種蛋白に対する血中和抗体や抗

原-抗体複合体の影響¹⁶⁾、非標識あるいは脱ヨード化した放射性ヨードの影響、放射性核種を大量標識した時の抗体変性など諸々の要因を考慮する必要がある^{17,18)}。甲状腺の描出は不適当な甲状腺ブロックと脱放射性ヨードが原因であり、PoAbとMoAbの流血中での抗原-抗体複合物は肝臓あるいは骨髄への集積さらには血中濃度の低下にも影響したと推測された。しかし、MoAbがRIDに適していると判断するには症例数が十分ではなく今後の課題と考えている。

V. 結語

ポリクロナール(PoAb)およびモノクロナール(MoAb)抗CEA抗体を各5例の悪性腫瘍患者に投与し、各80%(PoAb:4/5, MoAb:4/5)の腫瘍陽性率が得られた。症例数が限られておりPoAbとMoAbいずれがCEA産生腫瘍のRIDに適しているか判断し得なかったが、MoAbの腫瘍/周囲組織集積比(TUI)は1.25-3.2でPoAbの1.05-1.57よりも高く、動物実験同様、臨床的にもMoAbのより高い腫瘍集積率が示された。

本検査に協力戴いた北大付属病院放射線部RI検査室の技師諸兄に感謝します。

なお、本研究は昭和58年および昭和59年度厚生省核医学診断薬剤開発研究班(飯尾班)の援助によるものである。

文献

- 1) Goldenberg DM: An introduction of the radioimmunodetection of cancer. *Cancer Res* **40**: 2957-2959, 1980
- 2) 石井伸子、中田恵輔、室 豊吉、他: 放射標識AFP抗体による癌の局在診断. *癌と化学療法* **9**: 621-69, 1982 (Suppl. 1)
- 3) Bagshawe KD, Searle F, Lewis J, et al: Preliminary therapeutic and localization studies with human chorionic gonadotropin. *Cancer Res* **40**: 3016-3017, 1980
- 4) Ghose T, Norvell ST, Aquino J, et al: Localization of ¹³¹I-labeled antibodies in human renal cell carcinomas and in a mouse hepatoma and correlation with tumor detection by photoscanning. *Cancer Res* **40**: 3018-3031, 1980
- 5) Hoffer PB, Lathrop K, Bekerman C, et al: Use of ¹³¹I-CEA antibody as a tumor scanning agent. *J Nucl Med* **15**: 323-327, 1974
- 6) Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, et al: Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *New Eng J Med* **298**: 1384-1388, 1978
- 7) Goldenberg DM, Kim EE, DeLand FH, et al: Radioimmunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* **40**: 2984-2992, 1980
- 8) Mach JP, Buchegger F, Forni M, et al: Use of radiolabelled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunology Today* **2**: 239-249, 1981
- 9) Berche C, Mach JP, Lumbroso JD, et al: Tomoscintigraphy for detecting gastrointestinal and medullary thyroid cancers: first clinical results using radiolabelled antibodies against carcinoembryonic antigen. *Br Med J* **285**: 1447-1451, 1982
- 10) 山下邦康: 抗CEA抗体および抗AFP抗体の肝癌への結合性に関する研究. *肝臓* **24**: 1160-1169, 1983
- 11) 近藤征文: 抗CEAモノクロナール抗体のCEA産生性肝癌に対する集積性. *肝臓* **26**(11): 掲載予定, 1985
- 12) 西 信三: AFPおよびCEAに対するモノクロナール抗体の作製. 厚生省核医学診断薬剤開発研究班報告(昭和55年度一昭和57年度の新薬開発の経過について): 33-38, 1983
- 13) 飯尾正宏: 標識抗体の臨床使用基準. 厚生省核医学診断薬剤開発研究班報告(昭和58年度の新薬開発の経過について): 3-4, 1984
- 14) Green AJ, Begent RHJ, Keep PA, et al: Analysis of radioimmunodetection of tumors by the subtraction technique. *J Nucl Med* **25**: 96-100, 1984
- 15) Heppner GH: Tumor heterogeneity. *Cancer Res* **44**: 2259-2265, 1984
- 16) Primus FJ, Bennett SJ, Kim EE, et al: Circulating immune complexes in cancer patients receiving goat radiolocalizing antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* **40**: 497-501, 1980
- 17) Sfakianakis GN, DeLand FH: Radioimmunodagnosis and radioimmunotherapy, 1982: *J Nucl Med* **23**: 840-850, 1982
- 18) Rankin EM, McVie JG: Radioimmunodetection of cancer: problems and potential. *Br Med J* **287**: 1402-1404, 1983

Summary

Radioimmunodetection Using ^{131}I -Labeled Anti-Carcinoembryonic Antigen Antibodies for Human Malignant Tumor

Kazuo ITOH*, Yoshinobu HATA**, Shinzou NISHI***, Masafumi KONDO**,
Masayori FURUDATE* and Goro IRIE****

*Department of Nuclear Medicine, **First Department of Surgery,
First Department of Biochemistry, *Department of Radiology,
University of Hokkaido, School of Medicine, Sapporo, Japan

Radioimmunodetection using radiolabeled antibodies against tumor associated antigens proved to be noninvasive and useful for localization of malignant tumor. This was a preliminary study on positive delineation of malignant tumors with polyclonal (PoAb) and monoclonal (MoAb) anti-CEA antibodies performed in each 5 patients. Scintiphotos with both of antibodies delineated primary and/or metastatic foci in 8 patients out of 10 ones. Detectability was equal with both of antibodies. However, MoAb showed higher tumor/nontumor ratio than PoAb. Subtraction processing as a con-

trast enhanced method for tumor localization was not needed with MoAb. In biodistribution except malignant foci and the thyroid, which was demonstrated due to inadequate premedication of Lugol, non-specific uptake of the radiotracer was noted to the liver with PoAb and to the bone marrow with MoAb, respectively. Blood counts of both antibodies showed diphasic disappearance. MoAb showed faster disappearance of blood radioactivity than that of PoAb.

Key words: Radioimmunodetection, Anti-CEA antibody, Polyclonal, Monoclonal.