

《研究速報》

¹³¹I 標識抗 α -fetoprotein (AFP) 抗体を用いた 肝臓免疫イメージング

小泉 潔* 油野 民雄* 横山 邦彦* 渡辺 直人*
 川畑 鈴佳* 秀毛 範至* 向 加津子* 利波 紀久*
 久田 欣一* 田中 延善** 泉 良平*** 高橋 豊****

I. 緒 言

腫瘍特異抗原や関連抗原に対する抗体を放射性核種により標識して体内に投与し、その腫瘍の局在をイメージングによって検索しようという放射免疫イメージング (Radioimmunoimaging)¹⁾ は、腫瘍を特異的に描出しようという点において大きな注目を集めている。さらに近年のモノクローナル抗体 (MoAb) 作製手技の向上に伴い、それを応用した報告は枚挙にいとまない。肝細胞癌により産生される AFP に対する抗体を用いた免疫イメージングは、ポリクローナル抗体 (PoAb) を用いてすでに報告されている²⁻⁴⁾。一般に PoAb によるイメージングは MoAb より劣ると考えられているが、subtraction 法⁵⁾ を用いれば抗 AFP 抗体イメージングでは必ずしも PoAb の成績は悪くはない^{6,7)}。しかしながら subtraction 法は疑陽性率を増加しようという問題点もある⁸⁾。そこで今回抗 AFP 抗体イメージング (PoAb) を subtraction を行わず臨床的に検討を加えたので報告する。

II. 材料および方法

1. 抗 AFP 抗体とその標識

抗 AFP 抗体は AFP で免疫した馬血清より、

* 金沢大学医学部核医学教室

** 同 第一内科学教室

*** 同 第二外科学教室

**** 金沢大学がん研究所外科部

受付: 60年11月 15日

最終稿受付: 61年 1 月 7 日

別刷請求先: 金沢市宝町 13-1 (☎ 920)

金沢大学医学部核医学教室

小 泉 潔

immunoabsorbent affinity chromatography にて精製した。抗体の ¹³¹I 標識はラクトペルオキシダーゼ法⁹⁾ により行った。放射化学的純度は 95% 以上であり、比放射能は 4~12 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ であった。エンドトキシン試験¹⁰⁾ および無菌試験¹¹⁾ は常法に従い、いずれも陰性であり、重金属試験は日本薬局法の第 I 法¹²⁾ に従い、10 ppm 以下の値であった。

2. 対 象

臨床的、血管造影上、ならびに開腹により診断の確定している原発性肝細胞癌 6 例および胃癌の肝転移 1 例の計 7 例において抗体イメージングを行った (Table 1)。血清 AFP 値は 12~6,660 ng/ml を示していた。^{99m}Tc-スズコロイドによる肝シンチグラム上いずれも欠損像を認めた。

3. 投与方法

症例 1 および 2 は標識抗体 1 mCi (抗体量として 83.3 μg)、症例 3 および 4 は、2 mCi (417 μg)、症例 5~7 は 1.9 mCi (475 μg) を投与した。100 ml の生食にて希釈し、10~20 分かけて点滴静注した。投与に際して、学内治験委員会の認可および本人の承諾を得、さらに厚生省核医学診断薬剤開発研究班の投与基準¹³⁾ に従い各種項目をチェックした。すなわち、投与前のアレルギーに対する問診、皮内テスト、投与中あるいは後の血圧、体温、脈拍および検尿所見などである。なお、抗体投与の 1~3 日前より甲状腺ブロックのためルゴール 2~3 滴を服用させた。

4. 撮像方法および判定方法

標識抗体投与 3 日および 6 日後に肝 4 方向像を

撮った。使用装置は高エネルギー用コリメータを装着した日立製ガンマカメラ RC-1C-1635LD であり、ADAC DPS-2800 により画像処理も行った。 γ 線エネルギーは $364 \text{ KeV} \pm 20\%$ 、プリセットタイム 10 分にて撮像した。判定は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -スズコロイド肝スキャン上の欠損部に正常肝より高い放射能を認めるものを陽性とした。

5. 血液および尿試料の分析

症例 5~7 において、標識抗体投与終了後経時的に採血を行い全血の放射能を測定し、血液 1 ml あたりの投与量に対する放射能パーセント(%ID/ml)を算出した。同時に経時的に分割蓄尿を行い投与量に対する尿中排泄放射能パーセント(%ID)を算出した。尿試料の一部は 3% トリクロル酢酸を加えた後上清と沈澱に分け、それぞれの放射能を測定した。

III. 結 果

1. イメージ所見








対象とした全 7 例のうち、 ^{131}I 標識抗体イメージにて明らかな腫瘍の陽性像を示したのは 3 例、43% であった (Table 1)。判定を土とした 1 例 (症例 6) は体内からの放射能消失はきわめて速く (次

項参照)、したがって十分評価できるイメージは得られなかった。陽性像を示した 3 例中 2 例は 3 日目像においては病巣は正常肝と同程度かむしろ低い集積を示していた。代表的なイメージ (症例 4) を Fig. 1 に示す。腫瘍の描出と血清 AFP 値との関係を見ると陽性例いずれも相対的な低値を示していた。腫瘍径との関係では小さい孤立性病巣は描出困難であったが、集中した小病巣群では一塊として描出可能であった。大きい病巣は比較的描出可能であったが、大きくても描出されない例もあった。肝硬変合併症例は 4 例あったがそのうち腫瘍の陽性描画を示したのは 1 例のみであった。なお、抗体投与によると思われる副作用の発現や身体および検尿所見の変化はまったく見られなかった。

2. 血液および尿中放射能の分析

3 例における血中および尿中放射能の時間的推移を Fig. 2 に示した。血中放射能に関し、遅い相を直線近似すると血中半減期はそれぞれ 5.0, 2.3, および 4.3 日となった。尿中排泄量は投与後 24 時間以内に症例 5 および 7 においてそれぞれ 19 および 14% であったが、症例 6 においては 84% と著明な差を認めていた。このことは本例にて撮

Table 1 ^{131}I -anti AFP Ab imaging in hepatic tumors

Patient	Age	Sex	Diagnosis	Serum AFP level (ng/ml)	Liver scan	^{131}I -anti AFP Ab image
1	76	M	Gastric cancer (liver meta.)	514	5* 2 	(-)
2	57	M	HCC	39	2-3  multiple	(+)
3	57	M	HCC+LC	48	4  2.5	(+)**
4	55	M	HCC	12	15 	(+)
5	54	M	HCC+LC	334	3.5  3	(-)
6	55	M	HCC+LC	6,660	4 	(±)***
7	53	F	HCC+LC	115	5 	(-)

* diameter of the tumor (cm)

** larger tumor

*** insufficient radioactivity remained

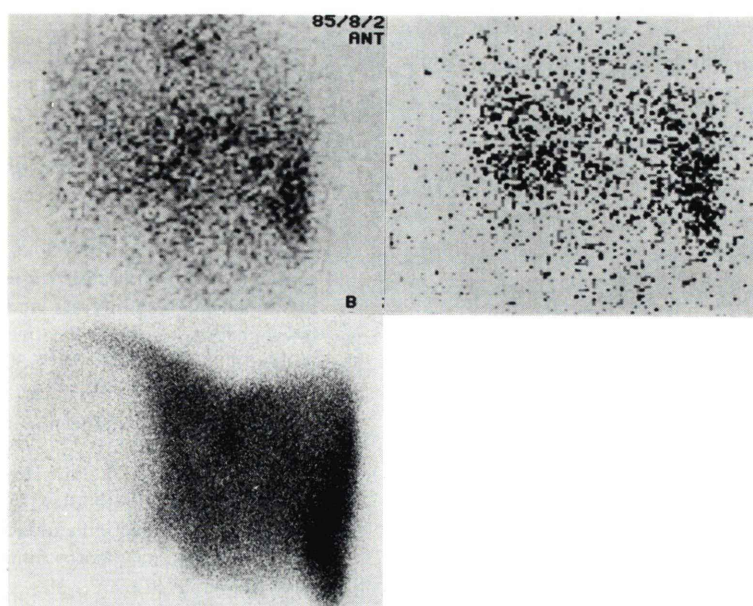


Fig. 1 Immunoimages of hepatocellular carcinoma by anti AFP polyclonal antibody. Though the image was negative on 3rd day after injection (top left), it became positive on 6th day (top right) corresponding to the defect in colloid liver scan (bottom left).

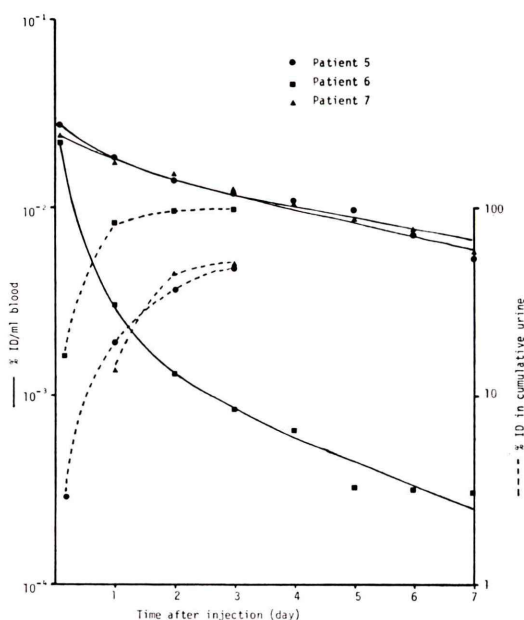


Fig. 2 Blood clearance and urinary excretion of radioactivity. Patient 6 showed very rapid clearance from the body.

像時のカウントがきわめて低かった点に一致する。なお、尿中放射能は 95% 以上がフリーの ^{131}I であった。

IV. 考 察

抗 AFP 抗体イメージングにより AFP 産生肝腫瘍 7 例のうち 3 例が subtraction 法なしで検出された。しかしながら、これは投与 6 日後の像にて判定されたものであり、3 日後像で判定すればさらに成績は悪くなる。通常 subtraction は抗体投与 24~48 時間後に行われ^{2~4)}、本例でも 3 日後で血液プールがかなり描出されている点、本例でも subtraction を行えば早い時点で腫瘍の陽性像は得られるであろうことが推定される。しかし subtraction 法は疑陽性を増加するという問題点がある⁸⁾ のを考慮すると、急がなければ 6 日目まで待てば subtraction なしで十分陽性像が得られると結論される。

血中遊離抗原の存在は必ずしも腫瘍描出を妨げるものではないといわれている^{4,5)}。しかし今回

の検討では腫瘍描出例はいずれも血清 AFP 値が相対的に低かった。腫瘍が陽性描画されるかどうかは血清 AFP 値との関連のほか、腫瘍の大きさや存在部位にもかなり影響を受けるとわれ、容易に結論づけられないと考える。ただ血清 AFP 値が 6,660 ng/ml と高値を示した症例 6 は、その血中放射能半減期は若干短く、尿中放射能排泄は非常に速やかであり、脾の放射能が早期より高いなどの所見を示しており、血中遊離抗原の存在が何らかの影響を及ぼしたと考えざるを得ない。今後の症例の積み重ねが待たれる。

今回の症例中肝硬変合併症例は 4 例あったが、そのうち腫瘍の陽性描画を示したのは 1 例のみであった。血清 AFP 値は肝硬変だけでも上昇することが知られ、これは肝細胞の再生に際して AFP の産生が見られるためである¹⁴⁾。このことより肝硬変自体にもある程度抗体の特異的集積を認め、したがって、併存する肝臓への集積が相対的に低下する可能性が十分考えられる。抗 AFP 抗体イメージングに際して肝硬変合併の有無にも注意する必要があることが示唆される。

V. 結 語

抗 AFP 抗体イメージング (PoAb) により AFP 産生肝腫瘍 7 例のうち 3 例において投与後 6 日まで待てば subtraction なしで十分腫瘍の陽性描画が得られた。症例数は十分ではないが、血清 AFP 値および肝硬変合併の有無と腫瘍の陽性描画との関連性が推察された。

本研究は昭和 60 年厚生省がん研究助成金、研究課題番号 60-39、がん免疫イメージングの精度向上をめざした計測機器システムの開発に関する研究 (久田班) の援助によるものであることを記し謝意を表します。

文 献

- 1) Burchiel SW, Rhodes B: Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy. Elsevier, New York, 1983
- 2) Kim ED, DeLand FH, Nelson MO, et al: Radioimmunodetection of cancer with radiolabeled antibodies to α -fetoprotein. *Cancer Res* 40: 3008-3012, 1980
- 3) Koji T, Ishii N, Munehisa T, et al: Localization of radioiodinated antibody to α -fetoprotein in hepatoma transplanted in rats and a case report of α -fetoprotein antibody treatment of a hepatoma patient. *Cancer Res* 40: 3013-3015, 1980
- 4) 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 (Supplement I): 61-69, 1982
- 5) Goldenberg DM, DeLand FH, Kim ED, et al: Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Engl J Med* 298: 1384-1388, 1978
- 6) 小路敏彦: 癌の Radioimmunodetection——肝腫瘍イメージングを中心として——. 画像診断 3: 655-660, 1983
- 7) 石井伸子, 小路敏彦, 長瀧重信: 抗 AFP 抗体および抗 CEA 抗体による腫瘍の局在診断. 核医学 21: 1040, 1984
- 8) Green AJ, Begent RHJ, Keep PA, et al: Analysis of radioimmunodetection of tumors by the subtraction technique. *J Nucl Med* 25: 96-100, 1984
- 9) Miyachi Y, Vaitukaitis JL, Nieschlag E, et al: Enzymatic radioiodination of gonadotropins. *J Clin Endocr* 34: 23-28, 1972
- 10) 厚生省薬務局審査課編: エンドトキシン試験法. 放射性医薬品基準ハンドブック, 日本アイソトープ協会, 東京, 1979, pp. 100-101
- 11) 厚生省薬務局審査課編: 無菌試験法. 放射性医薬品基準ハンドブック, 日本アイソトープ協会, 東京, 1979, pp. 114-119
- 12) 日本薬局法第 8 改正: 重金属試験法. 廣川書店, 東京, 1971, pp. B-67-B-76
- 13) 飯尾正宏: 標識抗体の臨床使用基準: 新薬開発研究事業. 核医学診断薬剤開発研究班, 1984
- 14) 谷内 昭: α -fetoprotein の臨床診断的意義. 医学のあゆみ 106: 235-241, 1978

Summary

Radioimmunoimaging of Hepatic Tumors with ^{131}I Labeled Polyclonal Antibody against α -Fetoprotein (AFP)

Kiyoshi KOIZUMI*, Tamio ABURANO*, Kunihiro YOKOYAMA*, Naoto WATANABE*,
Suzuka KAWABATA*, Noriyuki SHUKE*, Katsuko MUKAI*, Norihisa TONAMI*,
Kinichi HISADA*, Nobuyoshi TANAKA**, Ryohei IZUMI***
and Yutaka TAKAHASHI****

**Department of Nuclear Medicine, **Department of First Internal Medicine,
Department of Second Surgery, *Cancer Institute, Department of Surgery,
Kanazawa University, Kanazawa, Japan*

Though monoclonal antibodies are generally considered to be superior to polyclonal antibodies in radioimmunoimaging, the superiority is controversial in anti AFP antibodies to date. Therefore, this clinical trial using one of these antibodies was conducted to evaluate its usefulness. An anti AFP polyclonal antibody labeled with ^{131}I by lactoperoxidase was administered to patients with hepatic tumors; 6 patients with hepatocellular carcinomas and 1 patient with metastatic liver tumor from gastric cancer. Subtraction technique was not used in this study.

Out of 7 patients, three (43%) had their tumors demonstrated by immunoimaging at 6 days after injection. Serum AFP levels of these 3 patients were relatively low. The patient with the highest

serum level showed very rapid clearance of the radioactivity from the body. Liver cirrhosis was complicated in 4 patients, and only 1 patient showed positive visualization of the tumor. This suggested that coexisting liver cirrhosis might obliterate the uptake of the anti AFP antibody to the hepatic tumor itself because this antibody might be also bound to cirrhotic liver.

No related side effects were observed. We conclude that hepatic tumors could be visualized by radioimmunoimaging using anti AFP polyclonal antibodies without subtraction technique if the images were taken in 6 days after injection.

Key words: Radioimmunoimaging, Polyclonal antibody, Anti α -fetoprotein antibody, Alpha-fetoprotein.