

## 《原 著》

# <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

小山田日吉丸\* 石原 和之\*\* 早坂 健一\*\* 照井 頌二\*  
福喜多博義\* 館野 之男\*\*\*

**要旨** 米国 Hybritech 社製の抗ヒト・メラノーマ・マウス・モノクローナル抗体 (96.5) を <sup>111</sup>In で標識し (<sup>111</sup>In-MoAb), 悪性黒色腫 11 例と基底細胞癌 1 例の計 12 例にイメージングを行った。

悪性黒色腫では大小多数の病巣をもった 1 例で描出不成功であったが, 残りの 10 例はいろいろな程度に集積を示した。6 例については <sup>67</sup>Ga-citrate でも検討された。両者はほぼ似たような成績で, あわせると僅かに検出率は向上した。炎症の合併していた 1 例では <sup>67</sup>Ga-citrate で強い集積がみられ, <sup>111</sup>In-MoAb では淡い集積しか認められなかった。組織検査では腫瘍細胞が散在していたにすぎず, <sup>111</sup>In-MoAb の結果を裏づけていた。しかし Interleukin 2 の注射部位には <sup>111</sup>In-MoAb の非特異的集積が認められた (false positive)。基底細胞癌の 1 例では淡い集積が認められた。

あわせて免疫イメージングについての考察も行った。

## I. はじめに

核医学画像診断の分野では腫瘍を集積像として描出する努力が以前からなされてきた。その中において, 放射性核種で標識した抗腫瘍抗体を用いる方法は, 腫瘍特異性 (tumor specific) という見地から大いに期待されていたが, Köhler and Milstein<sup>1)</sup> によるモノクローナル抗体作製法の完成以来, ますます世の注目を浴びるに至った。この方法は現在, Radioimmunodetection, Radioimmunoscintigraphy, Radioimmunoimaging, Radioimmunolocalization, 免疫イメージング, 放射免疫検出法などいろいろな呼称で呼ばれている。そして先人達の努力が今日までひきつがれ, いろいろな腫瘍に対する動物実験の結果や一部の腫瘍

に対する臨床応用の結果も報告されている<sup>2-51)</sup>。

そのような趨勢の下で, われわれは最近抗ヒト・メラノーマ・マウス・モノクローナル抗体 (anti-human melanoma mouse monoclonal antibody: MoAb 96.5; 米国 Hybritech 社製, 帝人株式会社経由) を入手し, <sup>111</sup>In を標識してヒトのメラノーマの画像診断についての治験を行う機会を得たので, ここに現在までの成績を報告する。なお, この治験は当センターと京都大学, 北里大学両大学の核医学教室および皮膚科学教室の協同研究 (代表世話人: 西山茂夫北里大学皮膚科学教授) であり, ここに発表する成績は国立がんセンターにおいて実施されたものについてである。治験実施に先立って国立がんセンター内に設置されてある治験委員会および倫理委員会の審査をパスし, 患者への投与に際してはすべて事前に患者の了解をとった。

## II. 用いた抗ヒト・メラノーマ・マウス・モノクローナル抗体 (MoAb) について

本抗体は, ヒトのメラノーマ細胞膜由来の抗原でマウスを免疫して得た脾臓のリンパ球をマウス

\* 国立がんセンター放射線診断部 RI 診断

\*\* 国立がんセンター皮膚科

\*\*\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付: 61 年 6 月 5 日

最終稿受付: 61 年 8 月 28 日

別刷請求先: 中央区築地 5-1-1 (☎ 104)

国立がんセンター放射線診断部 RI 診断

小山田 日吉丸

ミエローマ細胞と融合 (Köhler and Milstein の方法) して得られたハイブリドーマから産生されたもので、メラノーマ細胞表面に存在する特異抗原 p 97 を認識することのできるモノクローナル抗体 96.5 (MoAb 96.5) である。そしてこれは免疫グロブリンの IgG 2a に属している。

### III. $^{111}\text{In}$ 標識手順と投与方法

抗体への  $^{111}\text{In}$  の標識は Hybritech 社から送付されたキット (Fig. 1) を用い、同社より呈示された protocol に従って行った。すなわち、まず標識用緩衝液 (labeling buffer solution, 1 ml) を当方で準備した塩化インジウム-111 (日本メジフィジックス社製, 1.5 ml) のバイアルに加え (あるいはその逆)、均一に混入し、クエン酸インジウム-111 溶液を作った。しかる後、それを MoAb 96.5 (抗体 1 mg, 2 ml) のバイアルに加えて静かに混和し (この抗体には前もって DTPA を結合させてある)、室温で 30 分～1 時間 incubate して抗体を  $^{111}\text{In}$  で標識した。次いで、それに中和用

緩衝液 (neutralizing buffer solution, 4 ml) を加え均一に混合したところで標識率をチェックした。

標識率が良好であることが確認された後に次の手順で標識抗体を患者に投与したが、その前に希釈用抗体 (19 mg, 19 ml) のバイアルびんから溶液を少量採取し、皮内反応テスト (15 分後の皮膚反応のチェック) を行ってそれが陰性であることを確認した。

実際の投与は、まず用意しておいた生理的食塩液 100 ml を含む点滴びんから 20 ml を除去しておいたものに、前述の希釈用抗体溶液の全量 (19 ml) を注入し、混和後それに  $^{111}\text{In}$  標識抗体 ( $^{111}\text{In}$ -MoAb) の全量 (約 8.5 ml) を加えた後、点滴セットを介して約 1 時間かけて静脈内に投与された (protocol の手順)。ただし、1 例にだけは非標識 MoAb と  $^{111}\text{In}$ -MoAb の混合方式を少し変更して投与された (後述)。この標識および投与は塩化インジウム-111 の検定当日あるいはその前日に行われ、この操作のためにわれわれは特別な鉛製カバーも作製した (Fig. 1)。

### IV. 対象および方法

対象はメラノーマ 11 例 (Stage IV 8 例, Stage III 1 例, Stage II 2 例) と基底細胞癌 1 例の計 12 例である。性別および年齢は、メラノーマについては男性 7 例 (34 歳～57 歳, 平均 48.9 歳), 女性 4 例 (42 歳～70 歳, 平均 54.8 歳) で基底細胞癌の 1 例は 59 歳の女性である。

シンチグラム (装置: 島津製 LFOV-E, 改良型) は原則として点滴終了直後に全身像を前面像と後面像について撮り、まず全身への分布像を記録した。そのあとは 5 ないし 6 日間にわたって同様に全身像を撮り、スポット撮影は軀幹部と、その他必要と思われる部位について 2 ないし 3 日目頃から最終検査日まで続けられた。なお、全例についてではないが全身像撮影時の total count, 経時的ヘパリン血の採取, 4 日間にわたる全尿の採取を行って検討した。

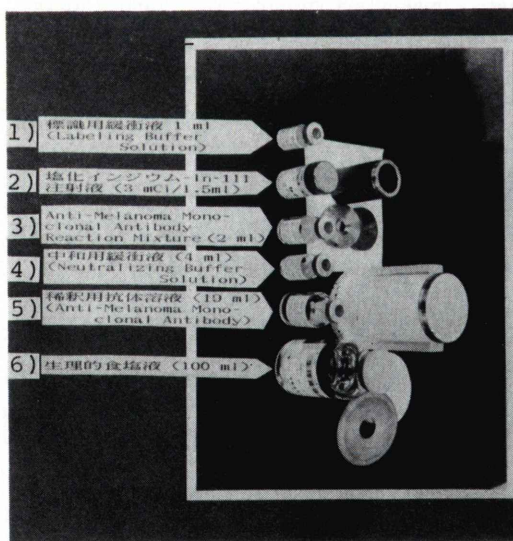


Fig. 1 Kits and other vials necessary for labeling of In-111 to MoAb 96.5 and infusion to patients. Vials allotted numbers 1), 3), 4) and 5) were supplied by Hybritech. Specially designed lead shields are also shown.

## V. 結 果

### 1. 標識率について

標識率は 5% 酢酸アンモニウムと無水メタノールを展開溶媒とする液を用いて薄層クロマトプレート (Kieselgel 60F254) 上で約 1 時間かけて展開し、チェックした。測定に用いた装置はアロカ社製 Thin-Layer Chromatogram Scanner である。

測定の結果は、最初の 2 例では標識率が 60~70% とよくなかったが、それ以降の症例では 92.5~95.0% (平均 94.3%) であった。

### 2. 尿中排泄率

尿中排泄率は、標識率のよかった  $^{111}\text{In}$ -MoAb を protocol に従って投与された 7 例の患者についてみると Fig. 2 のごとくで、最初の 24 時間で平均 8.3%, 次いで日を追って 2.4%, 3.2%, 3.5% という結果であった。最後の 1 例 (12 例目) については、点滴投与の際にまず非標識の抗体のみを点滴びんに入れて点滴を開始し、液量が約半分になった時点で  $^{111}\text{In}$ -MoAb を混入して点滴を続けて

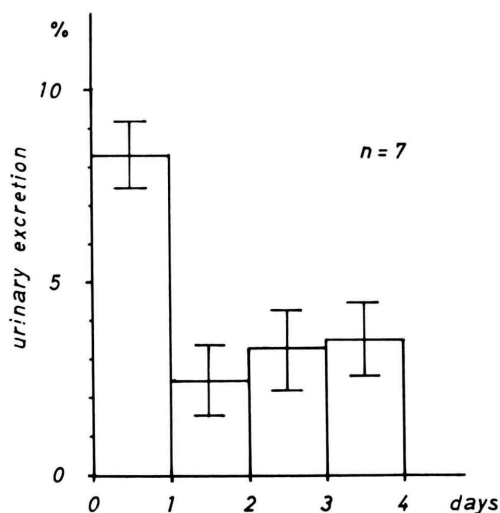


Fig. 2 Urinary excretion. Patients subjected to this study received In-111-MoAb of a good labeling efficiency, which were given following the protocol proposed by Hybritech.

みた。この例では尿中排泄率測定のためのスタンダード液を点滴びんの中から採取してしまったために投与総カウントがやや不確かな点があるため、排泄率そのものについては protocol に従って調剤投与した場合と厳密な意味での比較はできない。しかし、この症例についての日を追っての排泄率の推移はそれなりに比較ができる。その結果は、初日から順に 5.2%, 3.2%, 4.1%, 4.6% で、初日の排泄率に相対的な低下がみられる。

### 3. 全身計測値について

Protocol に従って  $^{111}\text{In}$ -MoAb を投与された症例の内、8 例について全身シンチグラフィー時の total count を記録した。その結果は Fig. 3 に示すごとく、良好な標識率の  $^{111}\text{In}$ -MoAb を投与した患者 7 例の平均値について、その slow component の  $t_{1/2}$  は 2.44 日であった。一方、標識率のよくない  $^{111}\text{In}$ -MoAb を投与された 1 例でも、初日に急速にカウントが低下したあとの slow component についての  $t_{1/2}$  は 2.54 日で、前者とほとんど差

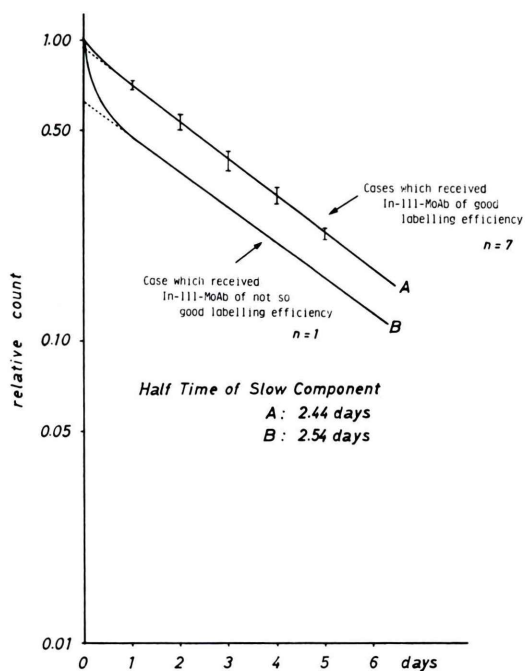


Fig. 3 Time course of whole body retention of In-111-MoAb. See text.



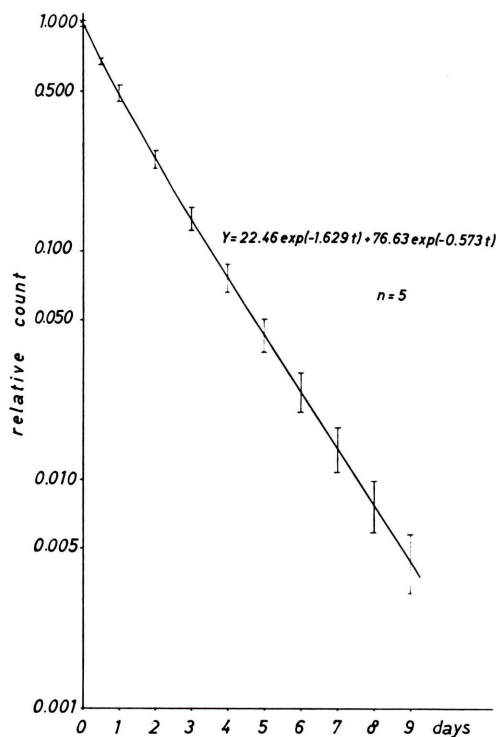


Fig. 4 Blood clearance of In-111-MoAb following the protocol. The activity at time zero indicates the activity of heparinized whole blood withdrawn immediately after the completion of infusion.

がなかった。また、これら slow component が time zero と交差する点を求めると、前者は 0.943、後者は 0.624 となり、標識率と一致した。これらのことから  $^{111}\text{In-MoAb}$  は体内では 2.5 日程度の  $t_{1/2}$  で減少するものと解釈される。

#### 4. 血中からのクリアランスについて

標識率のよい  $^{111}\text{In-MoAb}$  を Protocol に従って投与された患者の内、5 例について約 1 週にわたりヘパリン血を採取し、血中からのクリアランスを全血について検討した。採血はまず  $^{111}\text{In-MoAb}$  の点滴終了直後に行い、その値を基準にし、平均値について curve fitting を試みると 2 相性の減衰の式

$Y = 22.46 \exp(-1.629 t) + 76.63 \exp(-0.573 t)$  が得られた (Fig. 4)。 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $0.693/1.629$

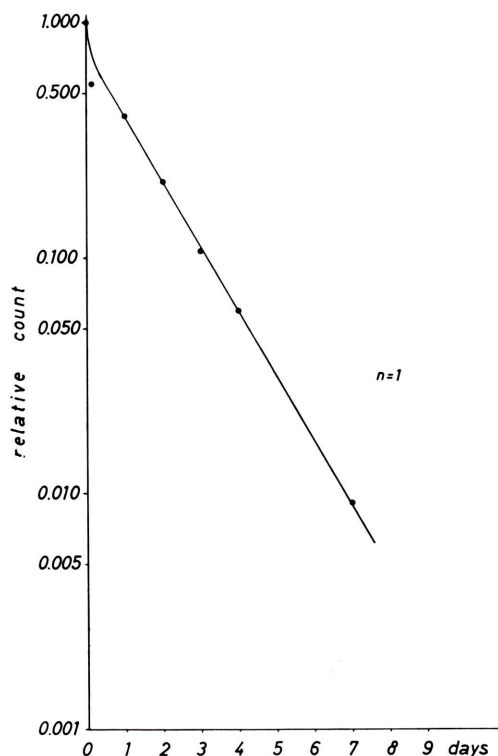


Fig. 5 Blood clearance of the case which received approximately half the amount of non-labeled (cold) MoAb at first and then continued receiving the remaining half of cold MoAb along with In-111-MoAb. See text.

$= 0.425$  (d) および  $0.693/0.573 = 1.209$  (d) と算出される。

ほかに、さきにも述べたように非標識 MoAb 19 mg の約半分が投与された時点で残液に  $^{111}\text{In-MoAb}$  を混入した症例についての血中からのクリアランスも求めてみた (Fig. 5)。この例では protocol 通りの投与の場合と異なり、最初急速に血中の放射能レベルが減少している。しかし、これは 1 時間近くかけて  $^{111}\text{In-MoAb}$  を投与した場合と異なり、その半分程度の時間で全放射能量を投与したので、直後の血液中のカウントは高いことが想像され、初期の急速な減衰はそのことから説明される。なおこの例での slow component についての  $t_{1/2}$  は約 1.15 日という値が得られ、



protocol 通りの投与方法の場合とほとんど差はなかった。

#### 5. $^{67}\text{Ga}$ -citrate によるシンチグラフィーについて

$^{111}\text{In}$ -MoAb の病巣検出能を  $^{67}\text{Ga}$ -citrate のそれと比較する目的で 6 例のメラノーマ患者について  $^{67}\text{Ga}$ -citrate (3 mCi) によるシンチグラフィーを施行した。その内 5 例の患者では両検査の間隔が 3 週間あるいはそれ以内であったが残り 1 例では約 3 か月のひらきがあった。しかしその症例ではその間の病勢に進行がほとんど認められず、両手技の比較は影響ないものと判断された。

#### 6. 代表的な症例について

**症例 1 (Case No. 2)** 女性, 70 歳。6~7 年前に右第 2 指の爪甲に黒色斑出現し徐々に増大す。約 1 年半前に他院で爪を抜去。その後急速に腫瘤を形成し当センターを受診。右第 2 指の切断術をうけた。しかし右腕から右肩にかけ徐々に皮膚転移が出現し、右乳房内にも転移が認められるようになった。そこで  $^{111}\text{In}$ -MoAb による検査の約 1 か

月前まで右上腕、前腕に温熱療法と放射線療法 (ベータトロン 50 Gy) が行われた。

$^{111}\text{In}$ -MoAb によるシンチグラムは Fig. 6a, b にみるごとくで病巣に一致した集積が認められ、日を追っての連続全身イメージングでは、投与 24 時間後にすでに右乳房内への転移も指摘可能である。本例には  $^{67}\text{Ga}$ -citrate によるシンチグラフィーも施行されたが、右肩関節前面への集積がかなり高い。しかし、ここには炎症の合併が確認されておりメラノーマの細胞浸潤はむしろ僅かであった。結局、 $^{111}\text{In}$ -MoAb の方が病態をよく反映しているものと解釈された。Fig. 6c に本例の組織切片上でのメラノーマ細胞と MoAb 96.5 との反応を示す。細胞膜表面に抗原 (p 96) の存在が認められる。

**症例 2 (Case No. 5)** 男性, 55 歳。5 年ほど前に左第 1 指に色素斑が出現したが放置。約 1 年前に左腋窩リンパ節腫大をきたし、他院を介して当センターを受診した。

$^{111}\text{In}$ -MoAb によるシンチグラム (Fig. 7a, b)

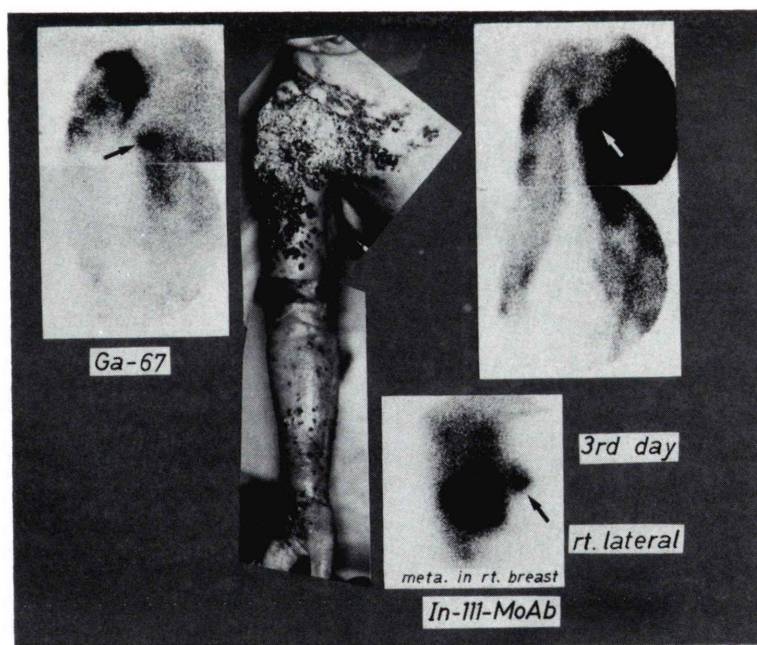


Fig. 6a

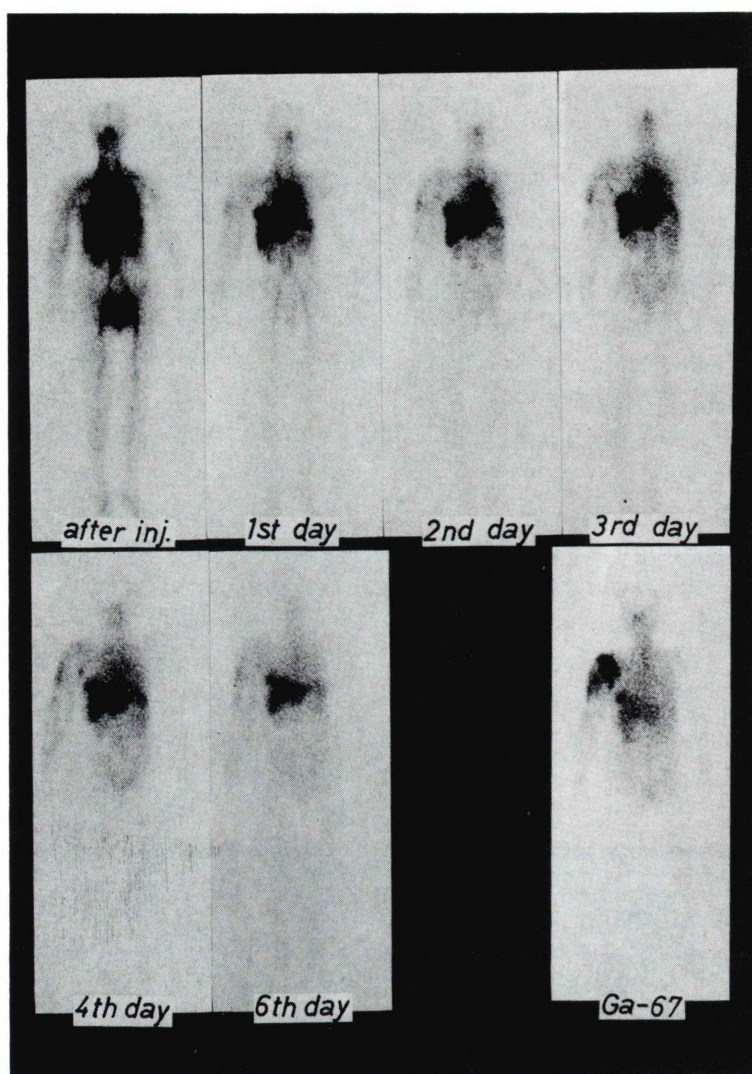


Fig. 6b

では左腋窩に鮮明な集積を認めるが、 $^{67}\text{Ga}$ -citrate によるシンチグラムで描出された肺転移巣は描出されていない (false negative). なお、本例では Interleukin 2 の筋肉注射をうけていたが、その部位 (右臀部外側) にも non-specific uptake が認められる。この注射は  $^{67}\text{Ga}$ -citrate による検査のあとに行われたためその点についての  $^{67}\text{Ga}$  像との対比はできない。

**症例 3 (Case No. 7)** 女性、42 歳。約 4 年前に

右下腿に初発し、他院で切除をうけている。約 5 か月前に当センターを受診し、当時すでに全身の皮下に大小無数の結節を触れ、肝転移も認められ、以後化学療法をうけていた。

$^{111}\text{In}$ -MoAb によるシンチグラムを施行したが病巣は全く描出されず、肝転移は欠損像として描出された (Fig. 8).

**症例 4 (Case No. 3)** 男性、57 歳。約 5 年半前に左大腿部のメラノーマ原発巣に対して他院で手



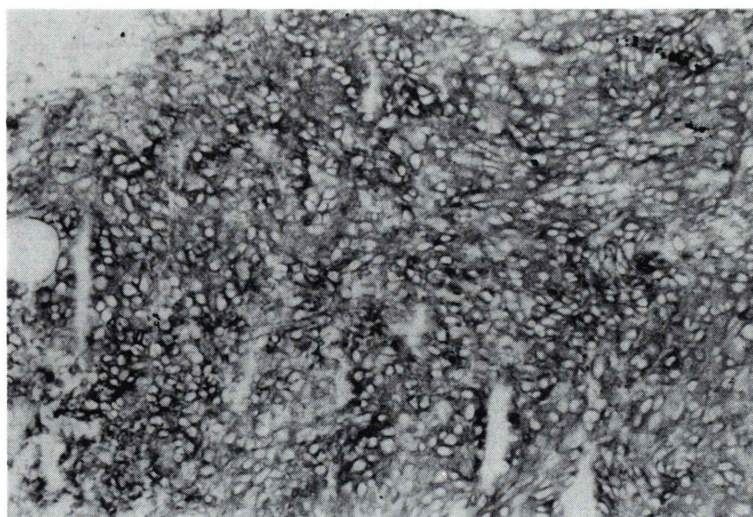


Fig. 6c

Fig. 6 A case of melanoma.

- Scintigrams with  $\text{In-111-MoAb}$  and with  $\text{Ga-67-citrate}$ . The arrow indicates metastasis to the right breast, measuring 5 cm in diameter.
- Serial whole body scintigrams. See text.
- Histological findings showing antigen-antibody reaction at the melanoma cell surface with MoAb 96.5. By Avidin-Biotin-Alkaline Phosphatase Complex Method.

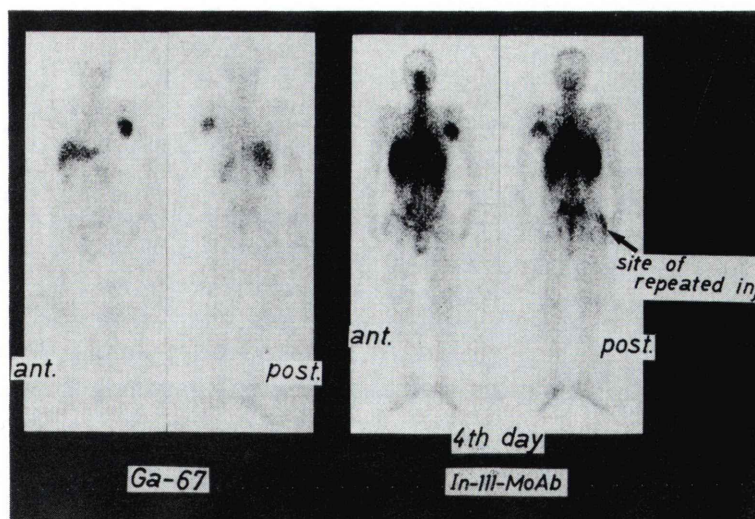


Fig. 7a



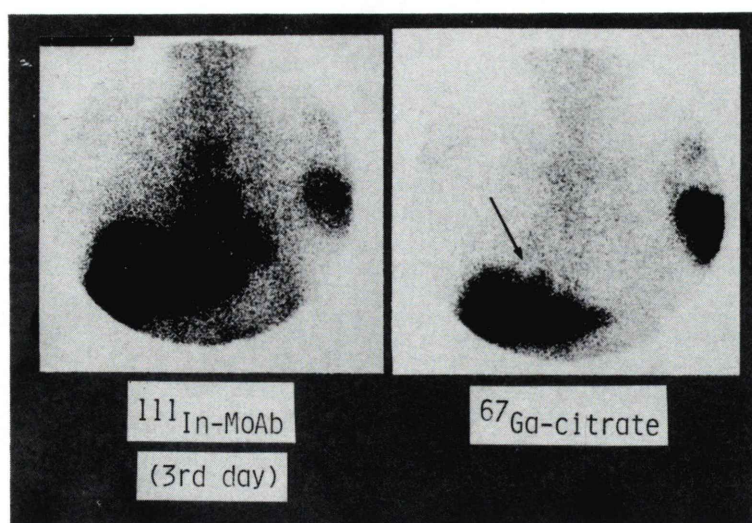


Fig. 7b

Fig. 7 A case of melanoma.

- a) Whole body scintigrams with In-111-MoAb and with Ga-67-citrate. The metastatic lymph node in the left axillary region, measuring  $10 \times 9.5$  cm, is well visualized with both. However, the site of repeated injection of Interleukin 2 also showed some accumulation of In-111-MoAb (false positive). Injection of Interleukin 2 was commenced after the scintigraphy with Ga-67-citrate.
- b) Spot images. Metastasis to the right lung, measuring 3 cm in diameter, was not visualized with In-111-MoAb but well visualized with Ga-67-citrate. Also present is a mild accumulation in the left shoulder region in both images. However, this was excluded from the study because of no confirmation.

術を受けている。以後徐々に全身転移が出現し、右鼠径部の転移巣には温熱療法と放射線療法が加えられていた。

$^{111}\text{In-MoAb}$  によるシンチグラム (Fig. 9) では、軀幹部の多数の病巣が描出されている。腹部超音波検査では後腹膜リンパ節がいろいろと腫大していることも判明した。腹部では肝への強い non-specific uptake のほか腸管によると思われるもやもや像が認められるが、それは本例以外にもしばしば認められた所見である (後述)。

**症例 5 (Case No. 4)** 女性, 59 歳, 10 年ほど前から右下腿にやや隆起した黒色斑を認めていた (今回のシンチグラム検査のあとで切除を受け、基底細胞癌と判明)。

$^{111}\text{In-MoAb}$  によるシンチグラムは Fig. 10 にみ

るごとく、病巣部に淡い集積が認められた。組織切片上では MoAb 96.5 との反応が確認されている。

ほかに原発巣に対して処置済みのメラノーマの 1 例 (Case No. 11) では、右鎖骨上窩に  $^{111}\text{In-MoAb}$  で淡い集積が認められ、 $^{67}\text{Ga-citrate}$  で異常を認めなかった。しかしこの例では間もなく化学療法が開始され、当該部位については確認が行われていないため対象から除外された。そのほかにも、左肩 ( $^{111}\text{In-MoAb}+$ ,  $^{67}\text{Ga-citrate}+$ ) と右仙腸関節部 ( $^{111}\text{In-MoAb}+$ ,  $^{67}\text{Ga-citrate}-$ ) にシンチグラム上異常を認めた 1 例 (Case No. 5) と、右下腿後面に両薬剤の集積を認めた 1 例 (Case No. 6) があったが、いずれも確認がとれておらず、これら病巣も除外された。

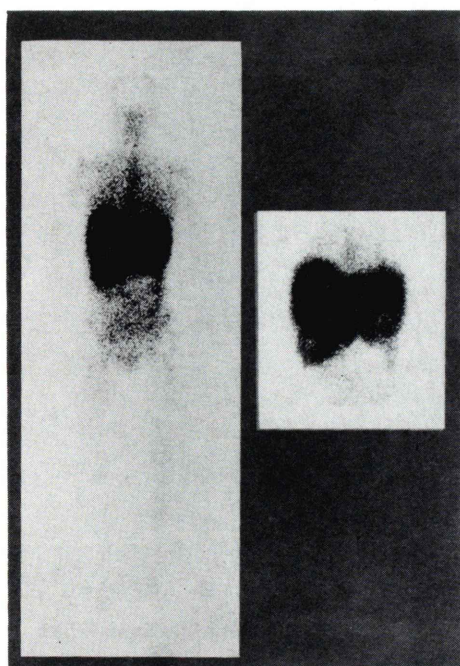


Fig. 8 A case of melanoma with multiple subcutaneous and liver metastases. No masses were visualized and the liver metastases were noted as defects.

## 7. 成績のまとめ

今回の治験では Stage の進んだ症例が多く皮下に大小さまざまな多数の結節をもっていた症例もあった。そのような症例ではシンチグラム上の集積像と個々の腫瘍を関連づけることはとても無理であり、一応 2.5 cm  $\phi$  以上の大きさの腫瘍について画像との対比を試みた。しかし、腫瘍の数の少ない、画像との対比が可能な症例にあっては大きさの制限をつけなかった。また症例 1 の場合には右肩を含む上腕と前腕を分け 2 つの領域とし、症例 5 の後腹膜リンパ節は全体をまとめて 1 領域とした。また、描出をみなかった症例 3 の腫瘍はすべて集計から除外した。このような前提条件の下で成績をまとめると Table 1 のごとくなる。したがって、この成績を評価する場合にはこの前提条件を十分に考慮する必要がある。結局  $^{67}\text{Ga}$ -citrate とほぼ同程度の検出能で両者を合わせると僅かに検出能が向上する結果が得られた。



Fig. 9 A case of melanoma. Scintigram with In-111-MoAb reveals multiple foci of various densities. Retroperitoneal lymph node metastases, which were confirmed by echography, were thought to be visualized. Also noted are mild non-specific accumulations of In-111-MoAb in the gastrointestinal tract.

ここで  $^{111}\text{In}$ -MoAb についての卍, 卅, +, 土, - は、視覚的に心臓の領域およびバックグラウンド (BG) を基準にし、それぞれ心臓より濃い、心臓と同程度、BG より明らかに濃い、BG より多少濃い程度、BG とかわらない集積とした。また  $^{67}\text{Ga}$ -citrate については肝臓および BG を基準にし上と同様に判定した。

なお、 $^{111}\text{In}$ -MoAb にあっては Interleukin 2 の注射部位や基底細胞癌にも集積が認められ、 $^{67}\text{Ga}$ -citrate にあっては炎症因子の加味された病巣にかなり強い集積が認められた。

## VI. 副作用について

### 1. 臨床的な面での副作用

本法は異種蛋白を静脈内に投与するため、われ



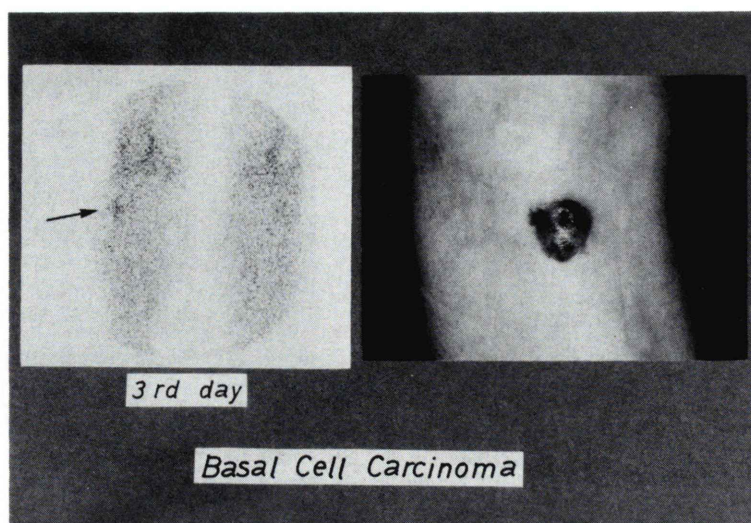


Fig. 10 A case of basal cell carcinoma. A mild accumulation of In-111-MoAb is noted.

**Table 1** Summary of our results on the cases with malignant melanoma, limited to the cases which showed some accumulations of In-111-MoAb. In cases with multiple nodules of various sizes, only the nodules over 2.5 cm were considered. In cases with multiple tiny nodules existing gregariously as in Fig. 6, the lesions were considered as areas. Case No. 7, in which the imaging with In-111-MoAb failed, and Case No. 11, in which no confirmation was made about a mild accumulation in the right supraclavicular region (see text), were excluded

In-111-MoAb 31 known lesions			Ga-67-Citrate 16 known lesions			Total		
+++	9	24	+++	4*	12	+++	10	26
++	6	(77.4%)	++	2	(75.0%)	++	6	(83.9%)
+	9		+	6		+	10	
±	2	7	±	1	4	±	1	5
—	5	(22.6%)	—	3	(25.0%)	—	4	(16.1%)

\* including one lesion with a marked inflammation

われは投与時、投与後の血圧、脈搏、呼吸数、その他一般状態等について慎重に観察した。しかし本法を実施した 12 例すべてでこれら臨床所見に異常は認められず、血液その他の臨床データにも本法に起因すると思われる異常は発見し得なかった。

## 2. Human Anti-Mouse Antibody (HAMA) について

ここに述べたような MoAb による検査のあとには抗体ができることが以前から指摘されており、われわれは 9 例の患者について抗体の出現を検討

してみた(ただし、MKU と印した 1 例では投与前値の測定が行われていない)。その結果を Fig. 11 に示す。この測定は帝人生物医学研究所の齊藤政彦博士のご好意によるものである。9 例中 1 例を除いて HAMA titer が明らかに上昇している。

## VII. 考 案

今回われわれは  $^{111}\text{In}$  標識抗ヒト・メラノーマ・マウス・モノクローナル抗体 ( $^{111}\text{In}$ -MoAb 96.5) の当センターにおける治験結果を報告した。この手法は、さきにも述べたごとく、理論的な意味で



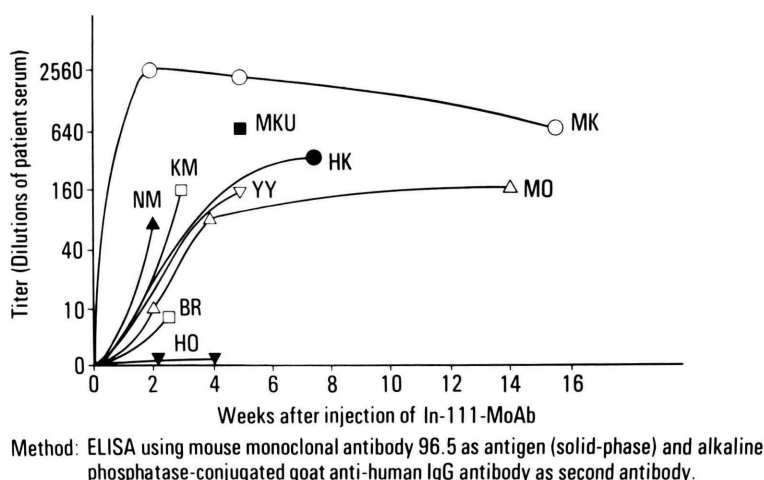


Fig. 11 Titers of human anti-mouse antibody (HAMA) pre- and post-infusion of In-111-MoAb 96.5. Examined at the Teijin Institute for Bio-Medical Research, by the courtesy of Mr. M. Saito. In one case, MKU, the test was not performed before the infusion.

の tumor-specific という見地から、現時点では腫瘍細胞の heterogeneity とか non-specific binding などまだいろいろな問題点もあるが、一応 tumor-seeking agent としての性格を具えているものであり、われわれ臨床家にとっては本法に対する期待が日に日に高まりつつあるというのが現状である。

このように抗体を RI で標識してそれを目的とする抗原に集めようとする試みは Pressman and Keighley<sup>2)</sup> によって 1948 年にすでになされている。すなわち彼らはネズミの腎臓に対するウサギの抗体を  $^{131}\text{I}$  で標識し、それがネズミの腎臓に特異的に集まることをガイガー検出器で確認した。そしてさらに 1953 年には Pressman and Korngold<sup>3)</sup> がネズミに植えた骨肉腫に対するウサギの抗体が腫瘍に集まることを確認している。

その後は現在までにこの種の方法を用いて腫瘍はもとより、非腫瘍性疾患の診断<sup>52,53)</sup>や、さらには腫瘍に対する治療(後述)に関しても多くの報告<sup>5,10,18,32,42,54~65)</sup>がなされている。

RI 標識抗体を用いての病巣の局在診断には、はじめの内はポリクローナル抗体 (PoAb) が用いられていたが、1975 年に Köhler and Milstein<sup>1)</sup>

によってモノクローナル抗体作成方法が確立されたあとは、より特異性を求めて各種の悪性腫瘍に対するモノクローナル抗体 (MoAb) が研究開発され、いろいろと試みられるようになってきた。

診断面における成績は今のところ対象とした腫瘍、用いる抗体の種類、標識する RI や画像描出法の違いなどからさまざまである。一般に、whole antibody の形で RI 標識抗体が血液中に投与された場合には、その後の血液中の放射能レベルが高い傾向にある。そのため手技的な面では  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  製剤を用いて background subtraction が行われることもある<sup>12,14)</sup>。

この subtraction 法を利用し、抗 CEA 抗体(ヤギの IgG-PoAb)を用いた Goldenberg らの報告<sup>14)</sup>によれば、4つの主な悪性腫瘍についてみた場合、検出率は colorectal cancer (37例) 85%, ovarian cancer (19例) 88%, cervical cancer (13例) 71%, lung cancer (15例) 90%であったという。しかし一方ではヤギあるいはヒヒの抗 CEA-PoAb での imaging (subtraction 法を用いない)で、いずれも CEA 産生性の colon cancer 2例中1例, breast cancer 20例中3例, 甲状腺の medullary cancer

5 例中 0 例で描出をみたにすぎなかったという Sullivan らの報告<sup>26)</sup>もある。そして彼らは subtraction 法は false positive を増やしかねないとも述べている。

とはいえ、現在この分野の研究は世界各国で精力的に行われており、PoAb や MoAb を用いての、われわれに希望を抱かせる報告も多数ある<sup>15,27,28)</sup>。

1986 年 3 月、米国 San Diego 市における International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer で Goldenberg ら<sup>45)</sup>は <sup>131</sup>I-MoAb についての過去 8 年間にわたる 650 例以上の臨床試験の結果として

- 1) 1~2 cm 程度の小さい腫瘍まで検出できた。
- 2) 血中にまわっている target antigen は imaging に影響しない。

- 3) 血中の marker level が正常でも radioimmunodetection は陽性になり得る。

- 4) Foreign antibody に対する host の immune reaction は問題にならない。

- 5) Radioimmunodetection は他の radiological method よりも正確であり、当然現行の診断法を補うものとして使用可能である。

- 6) Radioimmunodetection は現行の治療法や抗体による治療法のモニターに用いることができる。

と述べ、検出率は colorectal cancer 90%, certain ovarian cancer 90%, liver cancer 83%, lung cancer 75%であったと報告している。また、他の方法よりも 53 週も前にこの方法で潜在癌を検出できたという。

この種の方法での問題点の一つに異種の蛋白に対する個体の免疫反応があり、われわれの成績でも検査し得た症例のほとんどに HAMA titer の上昇をみている。Pimm ら<sup>41)</sup>もすくなくとも 10 か月間は抗体が検出されたと述べているが、ここにあげた Goldenberg らのコメント (4)<sup>45)</sup>はわれわれを勇気づけるものである。さらに Larson<sup>57)</sup>は whole IgG のかわりに Fab を用いることによってこの心配は少なくなり、必要ならば数週間の間

に何回も投与することが可能であると述べている。

さて、メラノーマの免疫イメージングについてもすでにいくつもの論文がみられる。すなわち Larson ら<sup>30)</sup>は抗原 p 97 に対する MoAb 8.2 を <sup>131</sup>I で標識して 6 例に imaging を行っている。この 6 例中 5 例には whole antibody を、1 例には Fab を用いたが、使用した抗体は 1 mg (放射エネルギーは 1~2.5 mCi) で、1.5 cm 以上の大きさをもった 25 病巣中 22 病巣 (88%) を描出し得たという。血中からのクリアランスについては whole antibody を用いた場合は 2 相性で、90%の抗体が  $t_{1/2} 31 \pm 5$  hr で、19%が  $50 \pm 8$  min であったが、Fab の場合にはそれはもっと早かったという。Halpern ら<sup>34)</sup>はわれわれが用いたのと同じ MoAb 96.5 を同様に <sup>111</sup>In (5 mCi) で標識して行った臨床試験について述べている。彼らによれば <sup>111</sup>In-MoAb を投与する際に、あるいは投与前に非標識の MoAb を量を変えて個々の患者に投与してみると、1 mg の <sup>111</sup>In-MoAb のみの時は投与後 50%が血管系からすみやかに消失したものが、非標識 MoAb を前もって投与、あるいは <sup>111</sup>In-MoAb 溶液に混入し、その量を増量していくと血中からの <sup>111</sup>In-MoAb の消失速度が遅延し、同時に病巣の検出能が向上すると述べている。しかし、144 時間後では投与方法のいかんにかかわらず血中放射能レベルは似た値であったという。また、<sup>111</sup>In-MoAb の前に投与する非標識 MoAb の量が 10 mg と 20 mg の間では血中からの消失速度にほとんど差はなかったとも述べている。そして、いろいろな投与方法を試みた症例すべて (21 症例) について、1.5 cm 以上の病巣の検出能をみた場合、既知の病巣については 56%の陽性率であったが、この方法ではじめて発見された病巣を加えるとそれは 61%にまで向上したという。Murray ら<sup>37)</sup>も <sup>111</sup>In-MoAb (96.5) を用い、MoAb を 0.5 mg から 20 mg の範囲で変えて検討した結果、MoAb の量を増やすと検出率が有意に上昇することを認め、MoAb の量は 2 mg 以上がよいと述べている。Carrasquillo ら<sup>35)</sup>は MoAb 9.2.27 を <sup>111</sup>In で標識して臨床実験を行っているが、彼らも 1 mg の

MoAb を  $^{111}\text{In}$  で標識して投与した場合に 5 例 8 病巣中の 2 病巣しか検出できなかったものが、50 mg あるいはそれ以上 (100 mg) の非標識 MoAb を投与された 4 例では 22 病巣中 19 病巣が描出されたという。さらに後者の群では non-specific organ uptake が少なく、血中クリアランスも  $^{111}\text{In}$ -MoAb 1 mg のみの症例では 24 時間の時点で血中レベルが 14% であったのに比べそれは 52% であったと述べている。

われわれは Hybritech 社が示した protocol に従って 1 mg の MoAb 96.5 を  $^{111}\text{In}$  で標識し、それに 19 mg の非標識 MoAb を混入して投与したが、この protocol は Halpern らの成績をはじめ、他の研究者らのデータが参考になったものと思われる。しかしわれわれは最後の 1 例に  $^{111}\text{In}$ -MoAb を投与する直前に非標識 MoAb 19 mg の約半分を投与してみたが、RI 画像上では protocol どおりの投与法の場合と比べて non-specific organ uptake に変化があるようには見えなかった。

血中からのクリアランスは、標識が十分でない場合、われわれの方式では MoAb と結合しなかった  $^{111}\text{In}$  は  $^{111}\text{In}$ -DTPA となり早期に排泄されることから、投与直後には標識率に影響される。しかし良好な標識率の  $^{111}\text{In}$ -MoAb を protocol どおりに投与されたわれわれの患者についてみると、slow component の  $t_{1/2}$  は 1.209 日であった。そして非標識抗体 (19 mg) の約半分をさきに投与しておいた 1 例についてもそれは約 1.15 日という結果で、両者はほぼ一致した。一方、尿中排泄率については、非標識 MoAb (19 mg) の約半分をさきに投与しておいた症例では第 1 日目の排泄率がそれ以降の値にやや近い値となっている点は興味があるが、その原因はわからない。

メラノーマについては、ここにあげた MoAbs (96.5, 8.2, 9.2.27) のほかにも high molecular weight antigen (HMWA) に対する MoAb たとえば 48.7, 225.28S, ZME 018 などいろいろあり研究が現在進行中である<sup>21~23,25,38,40,42,43</sup>。

$^{111}\text{In}$ -MoAb による方法にはここに示した図からもわかるように non-specific organ uptake があ

る。 $^{111}\text{In}$ -MoAb 96.5 については肝臓、脾臓、骨髄、腎臓、腸管系および男性での睾丸の描出や、血中放射能による血液プール (心臓領域) の描出という問題がある。腸管系については Halpern ら<sup>34)</sup>は便通をつける必要性を述べているが、特に肝臓への集積がもっと少ない MoAb の開発が望まれる。そしてこの点に関しては、HMWA に対する MoAb 48.7 の Fab や 225.28S の  $\text{F(ab')}_2$  を用いてある程度の成果が得られたという報告もある<sup>42,43)</sup>。

現在まで免疫イメージングに最もしばしば用いられてきたのは  $^{111}\text{In}$  と  $^{131}\text{I}$  であるが、Goldenberg ら<sup>45)</sup>は  $^{131}\text{I}$ -MoAb は生体に投与された場合、non-target organ 内での dehalogenation が比較的早期におこるということから好んでそれを用いているようである。一方、 $^{111}\text{In}$  は 100 個の崩壊に対して約 180 個の imaging に都合のよい  $\gamma$  線を放出するという物理的特性のほか、MoAb と結合させても MoAb の pharmacokinetics にあまり影響がないことも利点とされている<sup>29,36)</sup>。しばらくはこの 2 つの核種が免疫イメージングの主流となっていくことが考えられるが、一方ではすでに  $^{123}\text{I}$  も試みられている<sup>33)</sup>。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  で MoAb を標識する技術も開発されつつあって、一部では人体へも応用されている<sup>31,33,46,47)</sup>が、その場合には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の物理的半減期の制約から、対バックグラウンド比でみた腫瘍への集積が早期に良好な値を示す傾向のある Fab あるいは  $\text{F(ab')}_2$  への標識が主体となることであろう。

癌に対する免疫イメージングの究極の目的は言うまでもなく治療への応用である。治療の目的で抗腫瘍抗体に RI を標識して実際に患者に投与したという報告は、1957 年に Vial and Callahan<sup>5)</sup>によってなされたといわれている (3 例全例で不成功)。しかし、それは 1952 年に Nungester, Beierwaltes and Knorpp がはじめて  $^{131}\text{I}$  標識抗ヒトメラノーマ抗体をメラノーマの患者 (1 例) に投与して治癒させたということを personal communication で Vial and Callahan が知ったあとに行ったものであるという。そしてそのことに触れてい



る Mahaley の論文<sup>8)</sup>を Beierwaltes が引用して、RI 標識抗腫瘍抗体で最初に腫瘍を治療したのは自分達であると主張している<sup>10)</sup>。しかし彼らはその後 13 例の患者に同様の治療を試みたが全例失敗に終わっている。

そのほか現在に至るまでいろいろな研究者らによって治療にまで言及した論文<sup>4,9,11,18,32,42,54-59)</sup>が発表されているが、最近では Larson が MoAb 48.7 の Fab を <sup>131</sup>I で標識してメラノーマの患者 1 例で 181 mCi と 193 mCi (合計 374 mCi) を投与したあとで転移巣の 50% 縮小をみた述べている<sup>42)</sup>。また肝細胞癌に対する <sup>131</sup>I 標識抗フェリチン抗体の利用についての報告もあり<sup>59)</sup>、さらには pure beta emitter である <sup>90</sup>Y の利用なども考慮されている<sup>56,59)</sup>。そしてさらに付言するならば RI のみならず ricin のような毒素を MoAb に標識したもの (Immunotoxin) や、抗癌剤を標識したもの (Chemoimmunoconjugate) についての研究もすすみつつある<sup>60-65)</sup>。したがって、がんを巡る核医学は今後免疫学とのかわり合いを深くし、Immunotoxin や Chemoimmunoconjugate の研究者達と手を携え、Radioimmunodetection を介して Radioimmunotherapy への道を開拓して行かなければならないと考えるものである。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金 (60-30) による。

謝辞：本研究の実施に際しての株式会社帝人生物医学研究所：斉藤政彦博士および同社医薬企画部：久保順嗣氏のご協力に深く感謝するとともに、放射線医学総合研究所物理研究室主任研究官：河内清光博士のご協力に感謝致します。また本論文執筆に際しての慶応大学医学部放射線医学教室：中村佳代子先生の適切なご意見に感謝の意を表します。また、研究内容の発表に関してご快諾下さった協同研究代表世話人：西山茂夫北里大学皮膚科学教授をはじめ関係諸先生に感謝致します。

## 文 献

- 1) Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**: 495-497, 1975
- 2) Pressman D, Keighley G: The zone activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers; The zone of activity of nephrotoxic anti-kidney serum. *J Immunol* **59**: 141-146, 1948
- 3) Pressman D, Korngold L: The in vivo localization of anti-Wagner-osteogenic-sarcoma antibodies. *Cancer* **6**: 619-623, 1953
- 4) Pressman D: Radiolabeled antibodies. *Ann New York Acad Sc* **69**: 644-650, 1957
- 5) Vial AB, Callahan W: The effect of some tagged antibodies on human melanoblastoma. *Cancer* **10**: 999-1003, 1957
- 6) Day ED, Lassiter S, Woodhall B, et al: The localization of radioantibodies in human brain tumors. I. Preliminary exploration. *Cancer Res* **25**: 773-778, 1965
- 7) Mahaley MS, Jr, Mahaley JL, Day ED: The localization of radioantibodies in human brain tumors. II. Radioautography. *Cancer Res* **25**: 779-793, 1965
- 8) Mahaley MS: Immunological considerations and the malignant glioma problem. *Clinical Neurosurg* **15**: 175-189, 1968
- 9) 横殿玲子, 渡辺克司, 寺嶋広美, 他: 放射性同位元素で標識した抗腫瘍抗体による腫瘍診断と治療の開発 (第 1 報). 標識抗 MH 134 腫瘍抗体への結合. *日医放会誌* **32**: 412-424, 1972
- 10) Beierwaltes WH: Radioiodine-labelled compounds previously or currently used for tumor localization. *IAEA-MG-50/2*: 47-56, 1974
- 11) Ghose T, Guclu A, Tai J, et al: Antibody as carrier of I-131 in cancer diagnosis and treatment. *Cancer* **36**: 1646-1657, 1975
- 12) 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 Engl J Med* **298**: 1384-1388, 1978
- 13) Primus FJ, Goldenberg DM: Immunological considerations in the use of goat antibodies to carcinoembryonic antigen for the radioimmunodetection of cancer. *Cancer Res* **40**: 2979-2983, 1980
- 14) Goldenberg DM, Kim EE, DeLand FH, et al: Radioimmunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* **40**: 2984-2992, 1980
- 15) Hine KR, Bradwell AR, Reeder TA, et al: Radioimmunodetection of gastrointestinal neoplasms with antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* **40**: 2993-2996, 1980
- 16) DeLand FH, Kim EE, Goldenberg DM: Lymphoscintigraphy with radionuclide-labeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* **40**: 2797-3000, 1980
- 17) Kim EE, DeLand FH, Owens M, et al: Radio-

- immunodetection of cancer with radiolabeled antibodies to  $\alpha$ -fetoprotein. *Cancer Res* **40**: 3008–3012, 1980
- 18) Koji T, Ishii N, Munehisa T, et al: Localization of radioiodinated antibody to  $\alpha$ -fetoprotein in hepatoma transplanted in rats and a case report of  $\alpha$ -fetoprotein antibody treatment of a hepatoma patient. *Cancer Res* **40**: 3013–3015, 1980
- 19) Ghose T, Norvell ST, Aquino J, et al: Localization of I-131-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
- 20) Papsidero LD, Wojcieszyn JW, Horoszewicz JS, et al: Isolation of prostatic acid phosphatase-binding immunoglobulin G from human sera and its potential for use as a tumor-localizing reagent. *Cancer Res* **40**: 3032–3035, 1980
- 21) Wilson BS, Imai K, Pier G, et al: Distribution and molecular characterization of a cell-surface and a cytoplasmic antigen detectable in human melanoma cells with monoclonal antibodies. *Int J Cancer* **28**: 293–300, 1981
- 22) Imai K, Ng AK, Ferrone S: Characterization of monoclonal antibodies to human melanoma-associated antigens. *JNCI* **66**: 489–496, 1981
- 23) Ghose T, Ferrone S, Imai K, et al: Imaging of human melanoma xenografts in nude mice with a radiolabeled monoclonal antibody. *JNCI* **69**: 823–826, 1981
- 24) 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** (Suppl 1): 61–69, 1982
- 25) 今井浩三, Ferrone S, 谷内 昭: ヒト腫瘍関連抗原に対する monoclonal 抗体の作製とその応用. *癌と化学療法* **9** (Suppl 1): 70–75, 1982
- 26) Sullivan DC, Silva JS, Cox CE, et al: Localization of I-131-labeled goat and primate anti-carcinoembryonic antigen (CEA) antibodies in patients with cancer. *Invest Radiol* **17**: 350–355, 1982
- 27) Berche C, Mach JP, Lumbroso JD, et al: Tomoscintigraphy for detecting gastrointestinal and medullary thyroid cancers: first clinical results using radiolabelled monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen. *Brit Med J* **285**: 1447–1451, 1982
- 28) Smedley HM, Finang P, Lennox ES, et al: Localization of metastatic carcinoma by radiolabelled monoclonal antibody. *Brit J Cancer* **47**: 243–259, 1983
- 29) Halpern SE, Hagen PL, Garver PR, et al: Stability, characterization, and kinetics of In-111-labeled monoclonal antitumor antibodies in normal animals and nude mouse-human tumor models. *Cancer Res* **43**: 5347–5355, 1983
- 30) Larson SM, Brown JP, Wright PW, et al: Imaging of melanoma with I-131-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* **24**: 123–129, 1983
- 31) Morrison RT, Lyster DM, Alcorn L, et al: Radioimmunoimaging with Tc-99m monoclonal antibodies: Clinical studies. *Int J Nucl Med Biol* **11**: 184–188, 1984
- 32) 平井秀松: 放射標識抗体を利用した腫瘍の局在診断法とがんの抗体療法. *Radioisotopes* **33**: 474–483, 1984
- 33) Buraggi GL, Callegaro L, Turrin A, et al: Immuno-scintigraphy with I-123, Tc-99m and In-111-labelled F(ab')<sub>2</sub> fragments and monoclonal antibodies to a human high molecular weight-melanoma associated antigen. *J Nucl Med All Sc* **28**: 283–295, 1984
- 34) Halpern SE, Dillman RO, Witzum KF, et al: Radioimmuno-detection of melanoma utilizing In-111 96.5 monoclonal antibody: A preliminary report. *Radiology* **155**: 493–499, 1985
- 35) 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
- 36) Rosenblum MG, Murray JL, Haynie TP, et al: Pharmacokinetics of In-111-labeled anti-p 97 monoclonal antibody in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer Res* **45**: 2382–2386, 1985
- 37) 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
- 38) Krizan Z, Murray JL, Hersh EM, et al: Increased labeling of human melanoma cells in vitro using combinations of monoclonal antibodies recognizing separate cell surface antigenic determinants. *Cancer Res* **45**: 4904–4909, 1985
- 39) Neumann RD, Kirkwood JM, Zoghbi, et al: Ga-67 vs In-111-DTPA-anti p 97 monoclonal antibody (MoAb) for scintigraphic detection of metastatic melanoma. *J Nucl Med* **26**: p. 15, 1985
- 40) Murray JL, Rosenblum M, Lamki L, et al: Imaging findings and pharmacokinetics of 111-indium ZME-018 monoclonal antibody (MoAb) in malignant melanoma. *J Nucl Med* **26**: p. 16, 1985
- 41) Pimm MV, Perkins AC, Armitage NC, et al: The characteristics of blood-borne radiolabels and the effect of anti-mouse IgG antibodies on localization of radiolabeled monoclonal antibody in cancer patients. *J Nucl Med* **26**: 1011–1023, 1985
- 42) 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
- 43) 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
  - 44) 伊藤和夫, 秦 温信, 西 信三, 他: <sup>131</sup>I-標識抗 carcinoembryonic antigen (CEA) 抗体を用いた腫瘍陽性シンチグラフィ. *核医学* **22**: 903-905, 1985
  - 45) Goldenberg DM, Primus FJ, Ford EH, et al: Clinical results with iodine-labeled antibodies. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 18, 1986
  - 46) Rhodes BA: Clinical trials with technetium-labeled antibodies. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 29, 1986
  - 47) Scheidhauer K, Stefani F, Markl A, et al: Radio-immunoscintigraphy in primary ocular melanoma. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 39, 1986
  - 48) Yokoyama K, Reynolds JC, Carrasquillo JA, et al: Determination of immunoreactivity of Fab fragments after purification by high-performance hydroxylapatite (HPHT) chromatography. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 85, 1986
  - 49) Oyamada H, Ishihara K, Fukukita H, et al: Clinical experience of melanoma imaging with In-111-labelled monoclonal antibody (96.5). Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 76, 1986
  - 50) Itoh K, Hata Y, Kondo M, et al: Clinical trials with I-131-labeled anticarcinoembryonic antigen (CEA) antibodies for human malignant tumor. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 67, 1986
  - 51) 小泉 潔, 油野民雄, 横山邦彦, 他: <sup>131</sup>I 標識抗  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 抗体を用いた肝癌免疫イメージング. *核医学* **23**: 397-401, 1986
  - 52) Liu P, Yasuda T, Newell J, et al: Infarct size imaging by Tc-99m labelled antimyosin antibody—a powerful acute myocardial infarction prognostic tool. *J Nucl Med* **26**: p. 28-29, 1985
  - 53) LaFrance ND, Becker L, Takeda K, et al: Indium-antimyosin antibody (Ab) for assessing myocardial damage. *J Nucl Med* **26**: p. 33, 1985
  - 54) Order SE, Klein JL, Ettinger D, et al: Use of isotopic immunoglobulin in therapy. *Cancer Res* **40**: 3001-3007, 1980
  - 55) Bagshawe KD, Searle F, Lewis J, et al: Preliminary therapeutic and localization studies with human chorionic gonadotropin. *Cancer Res* **40**: 3016-3017, 1980
  - 56) Hnatowich DJ, Virzi F, Doherty PW: DTPA-coupled antibodies labeled with Yttrium-90. *J Nucl Med* **26**: 503-509, 1985
  - 57) Larson S: Treatment of melanoma and hematologic malignancies. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 23, 1986
  - 58) Epentos AA: Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 17, 1986
  - 59) Order SE, Klein JL: Radiation therapy of hepatoma with I-131 and Y-90 labeled anti-bodies. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, pp. 27-28, 1986
  - 60) Vallera DA, Myers DE, Pietryga DW, et al: Ricin-conjugates in bone marrow transplantation. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, pp. 31-32, 1986
  - 61) Jansen F, Casellas P, Blythman HE, et al: Ricin-A chain immunotoxins in hematologic malignancies. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 22, 1986
  - 62) Spitler LE, delRio M, Khentigan A, et al: Clinical trials with an immunotoxin XOMAZYM-REL. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, p. 30, 1986
  - 63) Oldham RK: Strategies for therapy with immunoconjugates. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, pp. 24-26, 1986
  - 64) 原 健, 増保安彦: 抗体・タンパク毒素の複合化. *プロテインエンジニアリング*, pp. 277-291, CMC 出版, 1985
  - 65) Hara T: Mitomycin C or Methotrexate-labeled monoclonal anti-melanoma antibodies. Abstract of "International Conference on Monoclonal Antibody Immunoconjugates for Cancer" at San Diego, pp. 20-21, 1986



## Summary

### Clinical Trials of Melanoma Imaging with In-111-labeled Monoclonal Antibody 96.5

Hiyoshimaru OYAMADA\*, Kazuyuki ISHIHARA\*\*, Kenichi HAYASAKA\*\*,  
Shoji TERUI\*, Hiroyoshi FUKUKITA\* and Yukio TATENO\*\*\*

*\*Radioisotope Diagnosis, Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital*

*\*\*Department of Dermatology, National Cancer Center Hospital*

*\*\*\*National Institute of Radiological Sciences*

Eleven cases with malignant melanoma and one case with basal cell carcinoma were studied with In-111-labeled anti-human melanoma mouse monoclonal antibody (MoAb 96.5) which was supplied by Hybritech Co.

In one case of melanoma with various-sized multiple lesions spread over the body, imaging failed to detect any lesion. In the remaining 10 cases, however, accumulations were noted in various degrees. In 6 cases, Ga-67 scintigraphy was performed in addition, and the results of both techniques were comparable, and the detectability was slightly raised when both techniques were taken into considerations. In one case, the area of coexisting inflammation was strongly positive with

Ga-67 but slightly positive with In-111-MoAb. Histological examination revealed only scanty tumor cells, consistent with the result of the imaging using In-111-MoAb. However, another case showed a moderate accumulation of In-111-MoAb in the area where Interleukin 2 was repeatedly injected. This was thought to be non-specific accumulation of In-111-MoAb (false positive).

One case of basal cell carcinoma showed a mild accumulation.

Also, a brief discussion was made on radio-immunosintigraphy.

**Key words:** Monoclonal antibody, Melanoma, Radioimmunoimaging, Scintigraphy.