

《原 著》

悪性黒色腫における Ga-67 と I-123 IMP の比較検討

久保 公三* 伊藤 和夫** 中駄 邦博** 塚本江利子**
古館 正從** 杉原 平樹*** 星 光聡***

要旨 脳血流量測定用放射性薬剤として開発された I-123 IMP ははやくから悪性黒色腫への集積の可能性が言われていた。一方、悪性黒色腫は Ga-67 の良く集積する腫瘍として知られていた。そこでわれわれは両者による検査を 14 症例に施行し、術前検査の 5 例 (A 群)、術後の follow up 検査の 9 例 (B 群)、の 2 群に分けて比較検討を加えた。投与量は I-123 IMP が 3 mCi, Ga-67 が 2 mCi で両者ほぼ同時期に施行した。その結果、A 群では原発巣および転移巣 (所属リンパ節) の検出能は I-123 IMP が Ga-67 より優れていた。B 群では I-123 IMP で胸部 (肺) の病変を指摘しえなかったほかは両者とも良好な結果を示した。また両検査の併用はより有効であると考えられた。

I. はじめに

悪性黒色腫は、早期よりリンパ行性あるいは血行性に転移をきたしやすく、悪性度の高い腫瘍の一つとして知られている。したがって、治療前にはその病変範囲を十分に知り、治療後においても再発、転移に注意して経過をみていく必要がある。これに対して、これまでガリウムシンチグラフィが一つの方法として行われてきている¹⁻⁵⁾。一方、脳血流量測定用放射性薬剤として開発された N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamin (以下 I-123 IMP と略す) は、当初より悪性黒色腫への集積の可能性が指摘されていた⁶⁻⁹⁾。しかし、これまでのところ、その臨床報告はきわめて少ない¹⁰⁻¹²⁾。今回、悪性黒色腫患者 14 例に対し、I-123 IMP および Ga-67 citrate (以下 Ga-67 と略す) によるシンチグラフィを施行し、両者の臨床的有用性について比較検討した。

II. 対象および方法

対象は 1987 年 2 月より 12 月までの 11 か月間に北海道大学附属病院放射線部 RI 部門において検査を行った悪性黒色腫患者 14 症例で、このうち、術前検査が 5 例 (A 群, Table 1)、術後経過観察が 9 例である (B 群, Table 2)。また、初診時年齢は 38 歳から 79 歳まで平均 61 歳で、性別は、男性 5 例、女性 9 例である。原発部位は、四肢 9 例、眼窩領域 1 例、口鼻腔 1 例、体幹 2 例、不明 1 例である。病変の局在の確認は理学的所見、X 線 CT を含む各種 X 線検査、手術、生検、剖検によった。A 群では、術後リンパ節転移が確認されたものは 5 例中 3 例 (Case No. 3, 4, 5) であった。B 群では、手術時にリンパ節転移が診断されたものは 9 例中 3 例 (Case No. 3, 5, 6) で、このうちの 2 例と手術時にリンパ節転移のなかった 1 例の計 3 例 (Case No. 3, 6, 8) が今回の検査時に再発あるいは転移と診断され、残りの 6 例については明らかな再発の徴候は認められていない。

I-123 IMP は 3 mCi を投与量とし、静注 5 時間後に 15 cm/min のスキャン速度で全身像を、500 k count の条件にて原則として胸部、腹部、骨盤部のスポット像を撮像し、一部原発巣も追加した。Ga-67 については 2 mCi を投与量とし、静注 48

* 北海道大学医学部放射線科

** 同 核医学科

*** 同 形成外科

受付: 63 年 2 月 29 日

最終稿受付: 63 年 7 月 26 日

別刷請求先: 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 (☎ 060)

北海道大学医学部放射線医学講座

久 保 公 三

Table 1 Preoperative group

Case No.	Sex/Age	Primary sites	Metastasis*
1 N.H.	M/52	Lt. I finger	(-)
2 K.N.	F/68	Rt. eyelid	(-)
3 S.S.	M/56	Rt. III finger	sup. LN
4 T.Y.**	M/59	trunk	sup. LN
5 K.H.	M/79	Lt. I toe	sup. deep LN

Abbreviation: Lt. left, Rt. right, LN. lymph node, sup. superficial

* at operation

** Ga-67 scintigraphy was not performed

または 72 時間後に 12 cm/min のスキャン速度で全身像を、500 k count の条件にて I-123 IMP と同様にスポット像を撮像した。使用装置は I-123 IMP に対しては低エネルギー高分解能平行多孔型コリメータを装着した GE 製 Maxi-Camera 400 AC を用い、Ga-67 については中エネルギー用コリメータを装着した GE 製 MaxiCamera 400 AC または Ohio-Nuclear 製 Z 410S を用いた。なお、両検査は 1 週間前後の間隔で施行したが、このうち A 群の 1 例 (Case No. 4) についてはガリウムシンチグラフィが施行されなかった。

病変に対する両薬剤の集積については A 群と B 群でそれぞれ別々に検討した。A 群については、原発巣、表在リンパ節、および深部リンパ節その他、の 3 つの領域に分けて陽性像の有無をそのスポット像から評価した。ただし原発巣に関しては原発部のスポット像を撮像した症例のみについて検討を加えた (I-123 IMP が Case No. 2, 3, 5, Ga-67 が Case No. 2, 3)。B 群については、大きく、

胸部、腹部、骨盤腔、皮膚の 4 つの領域に分けてそれぞれの部位での陽性像の有無をスポット像から評価した。

III. 結 果

A 群では、I-123 IMP によるシンチグラフィは、原発巣が 3 症例中 3 例、表在リンパ節が 3 症例中 2 例 (Case No. 3, 5) に陽性像を示したのに対し、ガリウムシンチグラフィでは、原発巣が 2 症例中 0 例、表在リンパ節が 2 症例中 1 例 (Case No. 5) の陽性像を示したにすぎなかった。表在リンパ節で陽性像を示した部位は、双方とも鼠径部の 1 例 (Case No. 5) で、I-123 IMP は腋窩部の 1 例 (Case No. 3) も陽性であった。逆に陽性像を示さなかった部位は、腋窩部で 1 例ずつ (I-123 IMP が Case No. 4, Ga-67 が Case No. 3) であった。深部リンパ節については、外腸骨リンパ節転移が 1 例 (Case No. 5) あったが、ともに陽性像を示さなかった。原発巣と転移巣を合わせた I-123 IMP の陽性率は 5/7 病巣 (71%)、Ga-67 では 1/5 病巣 (20%) であった (Table 3)。

Table 3 Result in preoperative group

Lesion		I-123 IMP	Ga-67
Site	Number		
Primary site	5	3/3	0/2
Sup. LN	3	2/3	1/2
Deep LN	1	0/1	0/1
Total	9	5/7 (71%)	1/5 (20%)

Table 2 Postoperative group

Case No.	Sex/Age	Primary sites	Metastasis*	Interval** (month)	Clinical sign of metastasis***
1 K.S.	M/77	nasal cavity	(-)	7	(-)
2 S.O.	F/38	trunk	(-)	8	(-)
3 S.F.	F/77	Rt. sole	sup. deep LN	31	(+)
4 T.S.	F/73	Rt. III finger	(-)	56	(-)
5 H.Y.	F/41	unknown	sup. LN	5	(-)
6 S.O.	F/64	Lt. lower limb	sup. LN	4	(+)
7 M.K.	F/39	Lt. lower limb	(-)	1	(-)
8 H.S.	F/70	Rt. sole	(-)	108	(+)
9 S.S.	F/57	Rt. lower limb	(-)	27	(-)

*at operation **between operation and examination ***at examination

Table 4 Result in postoperative group

Lesion		I-123 IMP	Ga-67
Site	Number		
Chest	2	0/2	2/2
Abdomen	2	2/2	2/2
Pelvis	2	2/2	2/2
Skin	1	1/1	1/1
Total	7	5/7 (71%)	7/7 (100%)

B 群では、双方とも皮膚、骨盤部、腹部については同じ部位に陽性像が観察された。しかしながら、胸部では肺、縦隔等に複数の病変が存在したにもかかわらず、I-123 IMP では陽性像として示されなかった (Case No. 3, 8)。これに対し Ga-67

ではこれらの病変に対し強い集積がみられた。病変数からみた I-123 IMP の陽性率は 5/7 病巣 (71%)、Ga-67 では 7/7 病巣 (100%) であった (Table 4)。

以下に代表的な症例を供覧する。

症例 1 56 歳 男性 (Group A, case No. 3)

10 年前より右第 3 指爪基部に黒線が出現し次第に腫脹して潰瘍を形成した。I-123 IMP シンチグラムでは原発巣と右腋窩部に淡い集積像を認めるのに対し (Fig. 1)、ガリウムシンチグラムではどちらにも明らかな陽性像を示さない (Fig. 2)。その後腫瘍摘除術およびリンパ節廓清が行われ、悪性黒色腫とそのリンパ節転移が確認された。

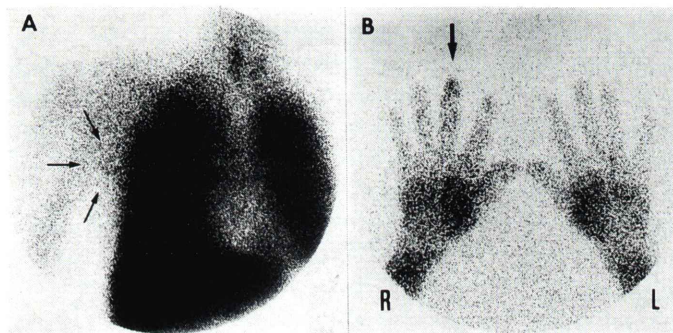


Fig. 1 I-123 IMP scintigram of case No. 3 in group A. Anterior scan (A) shows abnormal uptake in the right axillary region representing lymph node metastases (arrow). Abnormal uptake is noted in the right III finger of the primary lesion (B, arrow).

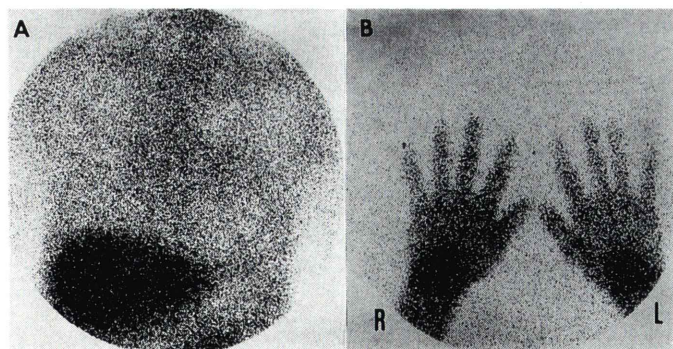


Fig. 2 Ga-67 scintigram of the same patient in Fig. 1. Anterior scans (A, B) do not demonstrate both primary lesion and metastases.

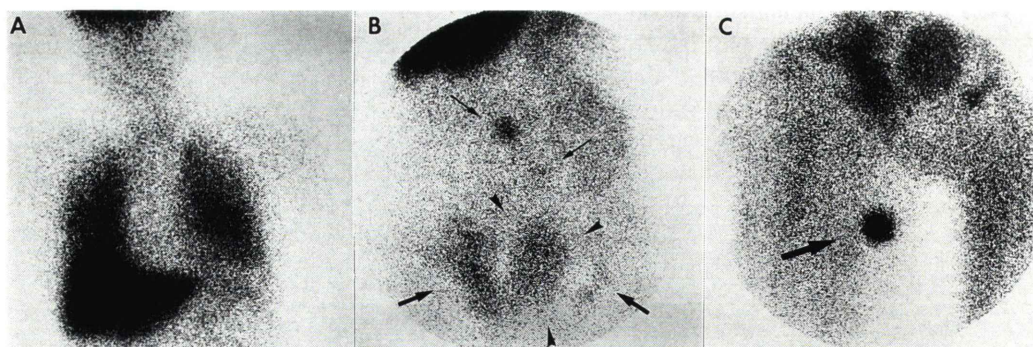


Fig. 3 I-123 IMP scintigram of case No. 3 in group B.

Anterior scan of the chest (A) shows normal lung image and does not demonstrate abnormal uptake suggestive of the metastatic tumor. Another anterior scans (B, C) show multiple areas of increased uptake representing metastases in the abdomen (B, small arrow), pelvis (B, large arrow), and skin (C, arrow). Arrow heads on photo B indicate the normal activity in the bladder.

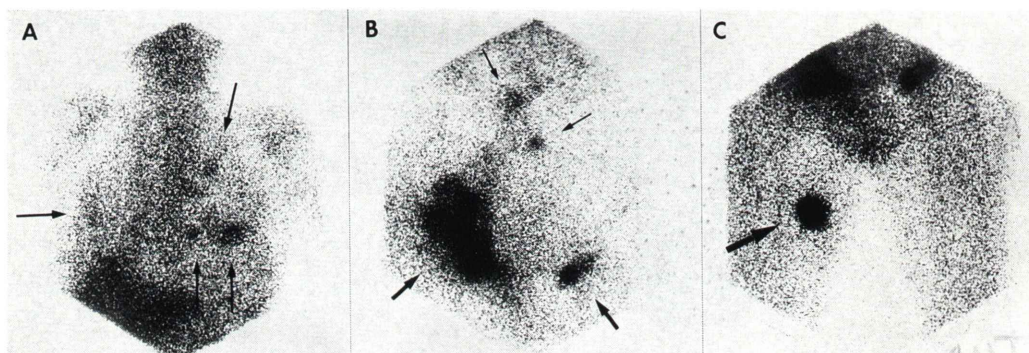


Fig. 4 Ga-67 scintigram of the same patient in Fig. 3.

Anterior scan of the chest (A) shows abnormal uptake in the both lung fields representing metastases (arrow). The scans of the abdominal and the pelvic regions reveal the same metastases visualized by I-123 IMP scintigraphy in Fig. 3B and 3C (B, C, arrow).

症例 2 77 歳 女性 (Group B, case No. 3)

4 年前に右踵部の黒色腫を切除したが良性といわれ放置したところ、1 年で再発し再度切除術を受け悪性黒色腫と診断された。その後、皮膚、骨盤腔内、腹腔内、肺等へ多発性の転移を生じた。I-123 IMP シンチグラム (Fig. 3) およびガリウムシンチグラム (Fig. 4) を示す。大腿内側の皮膚、骨盤腔内、腹腔内への異常集積像は両者ともほぼ一致した分布を示すが、胸部の多発する病変は I-123 IMP シンチグラフィでは指摘しえない。

IV. 考 察

腫瘍シンチグラフィとしてのガリウムシンチグラフィは、1969 年の Edwards ら¹³⁾ の報告以来現在までその地位を不動のものとした感がある。中でも悪性黒色腫は、ホジキン病、原発性肝癌、急性白血病等とならんでガリウムシンチグラフィの適応上明らかに有用である群の一つに数えられている¹⁴⁾。しかもそれはシンチスキャナによる成績に基づいた評価であり、現在のシンチカメラによ

る結果はさらに良好なものとなっている⁴⁾。しかし、Ga-67 は、種々の腫瘍のみならず炎症性病変へもその高い集積を示し、悪性黒色腫へ特異的に集積するものではない。これに対して I-123 IMP は、その開発当初よりサルなどの実験動物の眼球への集積が認められており、メラニン合成との関連が示唆されていた^{7,8)}。そして、悪性黒色腫の特異的な検出用放射性薬剤として期待されていた⁹⁾。今回のわれわれの結果では、A 群術前検査の 5 例では Ga-67 と比べ I-123 IMP は原発巣およびリンパ節転移の検出に優れていることが認められた。しかし、腋窩リンパ節転移の 1 例と外腸骨リンパ節転移の 1 例については I-123 IMP でも指摘できなかったが、これは病変の大きさのみならず、深さによっても検出能が制限されるためと考えられる。術前検査としてのガリウムシンチグラフィは、所属リンパ節転移の検出能について触診のほうが優れていたという報告¹⁵⁾や、触知しない所属リンパ節でも 1/3 に組織学的に転移がみられる¹⁶⁾などの点から、その有用性はかなり限られたものといわれている⁵⁾が、この点で I-123 IMP は術前検査についていえば Ga-67 より有用と考えられる。

一方、B 群術後経過観察の 9 例では、I-123 IMP は 2 例の肺転移を指摘できなかった。これは I-123 IMP の肺への強い生理的集積のため、たとえ肺病変に集積があっても有効なコントラストがつかず陽性像として認められないためで、これと同様のことが肝転移や脳転移でも起こりうると考えられる⁹⁾。ただし、肺転移については腫瘍と正常肺組織との I-123 IMP のクリアランスが異なれば、delayed scan を行うことで描出可能であるという報告もあり¹²⁾、この点については今後さらに検討を加える余地があるものと考えられる。これに対して、Ga-67 の場合、腸管への排泄像により、しばしば正常か異常かの判別に苦むことがあり、腹部に関しては I-123 IMP が有用と考えられる。

悪性黒色腫の転移経路としては、リンパ行性と血行性の 2 経路があるとされ、その比率は 3:1 といわれている¹⁷⁾。リンパ節以外の臓器転移として多いものは、肺、肝、腎、消化管、骨、皮膚およ

び脳があげられるが、このうち肺、肝、脳に強い生理的集積を示す I-123 IMP は、遠隔転移の明らかな症例のみならず、たとえ原発巣が完全にコントロールされていても遠隔転移で再発する可能性のある経過観察例などでは検査として不完全であり、したがって、このような症例については、ガリウムシンチグラフィに検査の優先権をゆずらざるをえないであろう。

今回の結果で、A 群と B 群とで I-123 IMP と Ga-67 との間に大きな差が生じたのは、主として腫瘍サイズが要因と考えられる。B 群では Ga-67 が良好な結果を示したが、2 例は X 線 CT などにも明らかに認められる大きな多発転移を示しており、もう 1 例は皮下の浅い大きな病巣であった。これに対し、A 群で Ga-67 が陽性所見を示さなかった 2 例の原発巣は、ともに指端部の小さなものであり、リンパ節も腋窩および外腸骨リンパ節の 2 例は陰性であり、陽性像はわずかに 1 例、鼠径部の大きなリンパ節転移のみであった。この点、メラニンと非特異的結合を示すとされる I-123 IMP⁹⁾は、Ga-67 と比べ悪性黒色腫に対する感受性が高く、より小さな病変でも陽性像を示したものと考えられる。

次に、I-123 IMP の悪性黒色腫への集積の特異性についてであるが、当科における検査症例の中に、皮膚原発の扁平上皮癌へ I-123 IMP の著明な集積を認めた例や、手術後早期の創部に集積を認めた例もあり、まだ症例は少ないものの、悪性黒色腫以外の腫瘍や炎症性病変への集積が確認され、I-123 IMP による質的診断には限界があるものと予想される。現在、悪性黒色腫に対して特異的な集積を示す放射性薬剤としてはモノクローナル抗体を用いた方法^{11,18~21)}や、メラニン合成の偽前駆物質を用いた方法^{22~24)}などが各施設で検討されており、いずれはこういった薬剤によるシンチグラフィが主流となるものと期待されるが、現時点ではまだ一般的ではない。

今回のわれわれの結果からは、入手のしやすさや互いの欠点を補い合うという点で、両者を施行することがより有効と考えられた。なかでも、

I-123 IMP は 1 日で検査を終えることができ、かつ Ga-67 より画質が良いという利点もそなえている。しかし、コストや被曝の問題を考慮すると、現実的には術前検査には I-123 IMP を、術後経過観察には Ga-67 を第一検査として、さらに必要に応じてもう一方を追加施行するのが妥当と考えられる。

V. 結 語

悪性黒色腫 14 例に対して I-123 IMP, Ga-67 によるシンチグラフィを施行し、術前検査群と術後経過観察群に分けて結果を検討した。

1) 術前検査において、原発巣および所属リンパ節転移の検出に関しては、ガリウムシンチグラフィより I-123 IMP によるシンチグラフィが優れている。

2) 肺転移症例では、I-123 IMP はその強い生理的集積のため評価困難であったのに対し、Ga-67 は良好な集積を示し、肺など遠隔転移の予想される症例には Ga-67 が有用と考えられる。

3) 今回の結果から術前検査には I-123 IMP を、明らかな遠隔転移症例や術後経過観察には Ga-67 によるシンチグラフィを第一検査として行い、必要に応じて両者を施行するのが妥当と考えられる。

文 献

- 1) Milder MS, Frankel RS, Bulkley GB, et al: Gallium-67 scintigraphy in malignant melanoma. *Cancer* **32**: 1350-1356, 1973
- 2) Jackson FI, McPherson TA, Lentle BC: Gallium-67 scintigraphy in multisystem malignant melanoma. *Radiology* **122**: 163-167, 1977
- 3) 小須田茂, 久保敦司: 悪性黒色腫の ^{67}Ga シンチグラム. *臨放* **28**: 1613-1614, 1983
- 4) 小須田茂, 高木八重子, 久保敦司, 他: 悪性黒色腫における ^{67}Ga -citrate 腫瘍シンチグラフィの臨床的検討. *核医学* **21**: 781-789, 1984
- 5) 桂木 誠, 一矢有一, 綾部善治, 他: 悪性黒色腫におけるガリウムシンチグラフィ. *核医学* **21**: 1329-1332, 1984
- 6) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123 labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940-946, 1980
- 7) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl- ^{123}I p-iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- 8) Holman BL, Zimmerman RE, Schapiro JR, et al: Biodistribution dosimetry of N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine in the primate. *J Nucl Med* **24**: 922-931, 1983
- 9) Holman BL, Wick MM, Kaplan MM, et al: The relationship of the eye uptake of N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine to melanin production. *J Nucl Med* **25**: 315-319, 1984
- 10) Wada, M, Ichiya Y, Katsuragi M, et al: Scintigraphic visualization of human malignant melanoma with N-isopropyl-P-[I-123]iodoamphetamine. *Clin Nucl Med* **10**: 415-417, 1985
- 11) Liewendahl K, Kairanto AL, Pyrhonen S, et al: Localization of melanoma with radiolabelled monoclonal antibody fragments and iodoamphetamine. *Eur J Nucl Med* **12**: 359-362, 1986
- 12) 小野志磨人, 福永仁夫, 大塚信昭, 他: N-isopropyl- ^{123}I iodoamphetamine による悪性黒色腫の肺転移巣の描出: L-DOPA 負荷シンチグラフィの有用性. *核医学* **24**: 1019-1024, 1987
- 13) Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with ^{67}Ga -citrate. *J Nucl Med* **10**: 103-105, 1969
- 14) Hoffer P: Status of Gallium-67 in tumor detection. *J Nucl Med* **21**: 394-398, 1980
- 15) Romolo JL, Fisher SG: Gallium 67 scanning compared with physical examination in the preoperative staging of malignant melanoma. *Cancer* **44**: 468-472, 1979
- 16) Seigler HF, Fetter BF: Current management of melanoma. *Ann Surg* **186**: 1-12, 1977
- 17) 佐久間将夫, 山村雄一, 久木田淳, 佐野榮春, 清寺真: 現代皮膚科学体系 11 メラノサイト系腫瘍, 母斑, 母斑症. 中山書店, 東京, 1982, p. 91
- 18) Larson SM, Broun JP, Wright PW, et al: Imaging of melanoma with I-131-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* **24**: 123-129, 1983
- 19) Halpern SE, Dillman RO, Witztum KF, et al: Radioimmunodetection of melanoma utilizing In-111 96.5 monoclonal antibody: A preliminary report¹. *Radiology* **155**: 493-499, 1985
- 20) Rosenblum MG, Murray JL, Haynie TP, et al: Pharmacokinetics of ^{111}In -labeled anti-p97 monoclonal antibody in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer Res* **45**: 2382-2386, 1985
- 21) 小山田日吉丸, 石原和之, 早坂健一, 他: ^{111}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. *核医学* **23**: 1595-1610, 1986
- 22) Dencker L, Larsson B, Olander K, et al: False pre-

- cursors of melanin as selective melanoma seekers. Br J Cancer 39: 449-452, 1979
- 23) Dencker L, Larsson B, Olander K, et al: A new melanoma seeker for possible clinical use: selective accumulation of radiolabeled thiouracil. Br J Cancer 45: 95-104, 1982
- 24) Franken NAP, Van Langevelde A, Journee-De Korver JG, et al: Uptake of ^{123}I -5-iodo-2-thiouracil, a possible radiopharmaceutical for noninvasive detection of ocular melanoma, in melanotic and amelanotic melanomas in hamsters. Nucl Med Comm 6: 657-663, 1985

Summary

The Comparative Study with Ga-67 and I-123 IMP in Malignant Melanoma

Kouzou KUBO*, Kazuo ITOH**, Kunihiro NAKADA**, Eriko TSUKAMOTO**, Masayori FURUDATE**, Hiraki SUGIHARA*** and Mitsusato HOSHI***

*Department of Radiology, **Department of Nuclear Medicine,

***Department of Plastic Surgery,

Hokkaido University School of Medicine

N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (I-123 IMP) is a radiopharmaceutical for brain blood perfusion imaging and also has potential as a melanoma seeker. On the other hand, the utility of Ga-67 citrate imaging for the detection of melanoma has been well documented.

Both I-123 IMP and Ga-67 scintigraphies were performed in 14 cases with melanoma in order to compare their clinical utility in the same patient. To assess the results of this study, we attempted to divide the patients into two groups: five preoperative patients (Group A) and nine postoperative patients (Group B).

The results were as follows:

1. I-123 IMP scan is more effective than that of Ga-67 for demonstrating both primary site and lymph node metastases in a preoperative group.

2. I-123 IMP scan did not detect lung metastases in postoperative patients for its normal activity in the lung, but Ga-67 scan demonstrated abnormal uptake in the lung suggestive of metastases in the same patient. I-123 IMP and Ga-67 were well accumulated in the other lesions except the lung.

3. It is useful to perform both methods for the detection of melanoma.

Key words: I-123 IMP, Gallium-67 citrate, Melanoma.