

《原 著》

¹³¹I 標識抗 CEA および ¹³¹I 標識抗 CA 19-9 モノクローナル抗体カクテル (IMACIS-1) を用いたイムノシンチグラフィの臨床的検討

——第 II 相治験結果報告——

佐々木康人¹ 井上登美夫¹ 織内 昇¹ 三橋 紀夫²
 永井 輝夫² 五十嵐 均³ 辻野大二郎⁴ 高橋 利明⁴
 榊 徳市⁵ 岡崎 篤⁶ 安藤 俊雄⁶ 前原 忠行⁶
 杉山 純夫⁷ 鈴木 良彦⁷ 綿貫 達夫⁸ 中島 哲夫⁹

要旨 ¹³¹I 標識抗 CEA モノクローナル抗体 F(ab')₂ および ¹³¹I 標識抗 CA 19-9 モノクローナル抗体 F(ab')₂ のカクテル (IMACIS-1) によるイムノシンチグラフィの臨床的応用を試み、その安全性および臨床的有用性を検討した。対象は、IMACIS-1 イムノシンチグラフィを施行した 6 施設 35 例の悪性腫瘍患者である。IMACIS-1 投与前後の心拍数、血圧、体温、呼吸数には有意の変化は認められなかった。また、血液学的検査所見、尿所見、血液生化学検査所見においても IMACIS-1 投与後に臨床問題となる変化は認められなかった。IMACIS-1 投与後 IgG、IgM ヒト抗マウス抗体および血中 IgE の有意の上昇はみられなかった。施設ごとの判定を集計した症例別陽性率は 31/35 (89%)、病巣別陽性率は 39/53 (74%) であった。なお重篤な副作用は 1 例も認められなかった。以上より、IMACIS-1 によるイムノシンチグラフィは、安全かつ有用な検査法と判断した。

I. はじめに

悪性腫瘍の診断と治療は現在の医学の最重要課題の一つであり、幅広い分野において数多くの研究者が癌の制圧をめざして不断的努力を続けている。

核医学画像診断の領域でも悪性腫瘍の検出を目的とする腫瘍シンチグラフィは、臨床的に重要な役割を担っている。現在腫瘍シンチグラフィ用製剤として臨床的に最も普及しているのは ⁶⁷Ga クエン酸であり、悪性リンパ腫をはじめとして臨床的有用性が確認されている¹⁾。しかし、⁶⁷Ga クエン酸によるシンチグラフィは炎症巣との鑑別が困難であることや、消化器系癌に対する陽性率が低いことなど、腫瘍シンチグラフィ用放射性医薬品として必ずしも理想的なものではない。これに対し、腫瘍関連抗原に対する抗体を放射性核種で標識して用いるイムノシンチグラフィは、腫瘍特異性の面で優れた方法であることが期待され、さらに悪性腫瘍のミサイル療法につながる核医学的手法として注目されている²⁾。ことに Köhler and Milstein によりモノクローナル抗体作成法が開発されたのを機に、イムノシンチグラフィに対する

¹ 群馬大学医学部核医学教室

² 同 放射線医学教室

³ 同 中央放射線部

⁴ 聖マリアンナ医科大学第三内科

⁵ 同 放射線部

⁶ 関東通信病院放射線科

⁷ 国立高崎病院放射線科

⁸ 綿貫病院

⁹ 埼玉県立がんセンター放射線科

受付：元年 11 月 27 日

最終稿受付：2 年 1 月 22 日

別刷請求先：前橋市昭和町 3-39-22 (☎ 371)

群馬大学医学部核医学教室

佐々木 康 人

期待はより一層高まっている。このような時流の下に、1985年9月ナント大学 Chatal らが中心となり、International Research Group for Immunoscintigraphy and Immunotherapy (IRIST) が発足した。わが国でも IRIST との共同研究の一環として、 ^{131}I 標識抗 CEA、抗 CA 19-9 モノクローナル抗体カクテル (IMACIS-1) によるイムノシンチグラフィの臨床応用に関する研究が進められた⁴⁾。その成果に基づき、1987年5月より10月にかけて、6施設(群馬大学、聖マリアンナ医科大学、関東通信病院、埼玉県立がんセンター、国立高崎病院、綿貫病院)において本剤の第II相治験が実施された。今回は治験の成績をもとに IMACIS-1 のイムノシンチグラフィ用放射性医薬品としての安全性および臨床的検討結果につき、若干の考察を加え報告する。

II. 方法および対象

1) 放射性医薬品

IMACIS-1 は、 ^{131}I 標識抗 CEA および抗 CA 19-9 モノクローナル抗体のカクテルである。その構成成分は ^{131}I -抗 CEA モノクローナル抗体 F(ab')₂ 1 mg, ^{131}I -抗 CA 19-9 モノクローナル抗体 F(ab')₂ 1mg, ヒト血清アルブミン 9mg, リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.15 M NaCl 液 2 ml であり、総放射能は 111 MBq (3 mCi) である。放射化学的純度は 95% 以上、 ^{131}I -抗 CA 19-9 モノクローナル抗体 F(ab')₂ の免疫活性は 70% 以上、 ^{131}I 抗 CEA モノクローナル抗体 F(ab')₂ の免疫活性は 60% 以上に維持されている。

2) イムノシンチグラフィの検査方法

遊離 ^{131}I の甲状腺集積をブロックする目的でヨウ化カリ 600 mg/日 を IMACIS-1 投与 3 日前より10日間患者に服用させ、使用前2時間以内に室温にて融解した IMACIS-1 111 MBq (3 mCi) を生食 100 ml に希釈し、30 分かけゆっくり点滴静注した。IMACIS-1 投与72時間以降に、高エネルギー用コリメータまたは中エネルギー用コリメータを装着したガンマカメラを用いて、全身像または診断を目的とする部位のスポット像を撮像した。

スポット像の撮像に当たっては、波高分析器をエネルギーピーク 364 KeV, エネルギーウインドウ幅 $\pm 20\%$ 以内に設定し、撮像時間 5~30 分で 300 K カウント以上の収集を原則とした。スポット像撮像時の画像データは可能な限りコンピュータに入力した。イムノシンチグラフィ撮像後必要に応じ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識ヒト血清アルブミン、フチン酸あるいは DTPA などの放射性医薬品を投与し、関連臓器のスポット像を撮像して病巣の局在確認に役立てた。スポット像のイメージサイズは六切 1 または 4 分割、大四の 6 分割の大きさとした。コンピュータ入力画像は、コントラスト強調など適切なデータ処理後 X 線フィルム上に表示した。

3) 安全性の検討

本剤の安全性を評価する目的で下記の項目について検討した。なお、IMACIS-1 投与前後の各検査値の変化は、paired t test にて有意差を検定した。

(1) 一般臨床所見

IMACIS-1 投与前後30分以内の脈拍、体温、血圧、呼吸数の変化を観察した。

(2) 一般血液検査所見

本剤投与前48時間前後および投与後48時間前後に赤血球数、Hb, Ht, 白血球数、血小板数、白血球分画を測定した。

(3) 血液生化学検査所見

本剤投与前48時間前後および投与後48時間前後に総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、GOT, GPT, ALP, LDH, Na, Cl, K, BUN およびクレアチニンを測定し、IMACIS-1 投与による変化を検討した。

(4) 尿所見

本剤投与前48時間前後および投与後48時間前後の尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、潜血反応および尿沈渣を測定し変化を検討した。

(5) ヒト抗マウス抗体 (HAMA) および IgE の変化

本剤投与前、投与 7~14 日後および投与 15 日以後の血中 HAMA 抗体 (IgG, IgM) および IgE の変化を検討した。HAMA の測定は ELISA 法⁵⁾

により行い、抗体価は、492 nm の吸光度で表示した。

IgE は、「MITSUI」II キットを用い EIA 法で測定した。

4) 血中クリアランスおよび尿中排泄率

IMACIS-1 投与後の血中クリアランスおよび尿中排泄率を検討した。血中クリアランスは、投与直後より 96 時間後まで経時的に採血した 静脈血 1 ml 中の放射能をウエル型シンチレーションカウンタで測定し、投与直後の放射能を 100% とする相対カウントの経時変化として求めた。尿中排泄率は、本剤投与後 24 時間ごとに 4~7 日間蓄尿し、累積排泄率を求めた。

5) 臨床的有用性の検討

(1) 各施設の担当医による判定

放射能の生理的集積および腫瘍への集積の有無をシンチグラム上で判定した。生理的集積は、甲状腺、血液プール、胃、肝、腎、膀胱、腸管を対象に、集積度を Ⅲ, Ⅱ, Ⅰ, Ⅳ の 4 段階で評価した。ただし、腫瘍の存在が明らかな部分は、判定から除外した。病巣への集積も整理的集積と同様に Ⅲ, Ⅱ, Ⅰ, Ⅳ の 4 段階で評価した。さらに腫瘍の範囲、他の画像診断所見、手術所見などの情報を加えた総合的判定を Ⅲ (明らかに陽性), Ⅱ (おそらく陽性), Ⅰ (おそらく陰性), Ⅳ (明らかに陰性) の 4 段階で行い、少なくとも 1 病巣以上が陽性と判定された症例を陽性例とした。

各施設の判定を集計し、症例別陽性率および病巣別陽性率を求めた。

(2) 委員会における判定

治験参加 6 施設から 17 名の読影者を一堂に会し、シンチグラムの読影を行った。オリジナルスポット像を対象に、最初に臨床情報なしの判定 (A 判定) を行い、続いて各施設の担当医から臨床情報および各施設の判定を聞いた上で、再度判定を行った (B 判定)。判定は各病巣ごとに Ⅲ, Ⅱ, Ⅰ, Ⅳ の 4 段階で評価し Ⅲ, Ⅱ を陽性 Ⅰ, Ⅳ を陰性とした。読影結果は、次のように集計した。読影者を、I 群: イムノシンチグラフィ読影経験のある医師 9 名, II 群: 読影経験のない医師 5 名,

III 群: 医師以外の読影者 3 名の 3 群に分類し、各群の読影者の過半数が陽性とした部位を陽性、陽性とした読影者数が過半数に満たない部位を陰性とし、病巣別に陽性率を求めた。なお、解析に当たり、症例を提供した自施設の読影結果は除外した。各症例の読影終了時に、安全性および有用性の判定を症例ごとに行った。安全性は、①安全性に問題なし、②安全性に問題あり、③安全性にきわめて問題ありの 3 段階で評価し、有用性は、①きわめて有用、②有用、③やや有用、④どちらとも言えない、⑤有用性なしの 5 段階で評価した。

6) 対象

治験参加 6 施設において、悪性腫瘍の存在が確認された 35 症例を対象とした。原発巣別内訳は、肺癌 9 例、大腸・直腸癌 8 例、胃癌 7 例、膵癌 3 例、子宮癌 3 例、胆嚢・胆管癌 2 例、その他 3 例である。読影対象は 53 病巣で、内訳は原発巣 27、転移巣 25、局所再発巣 1 である。各病巣の診断は、手術所見、X 線 CT、超音波断層、血管造影等の画像診断、組織学的診断等により確定された。年齢は 41 歳より 87 歳に分布し平均 63.6 歳であり、性別は男性 24 名、女性 11 名であった。

III. 結 果

1. 安全性の検討

(1) 一般臨床所見

IMACIS-1 投与前の脈拍数の平均 \pm SD は 79.3 ± 12.6 回/分 ($N=35$)、投与後は 79.0 ± 12.3 回/分であり、有意の変化は認められなかった。体温は投与前 $36.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ ($N=35$) に対し、投与後 $36.6 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ で有意の変化は認められなかった。最高血圧は IMACIS-1 投与前 122.4 ± 20.5 mmHg ($N=35$)、投与後 123.8 ± 21.6 mmHg、最低血圧は投与前 70.7 ± 15.2 mmHg、投与後 70.5 ± 12.8 mmHg であり、また呼吸数は IMACIS-1 投与前 19.1 ± 4.7 回/分 ($N=35$)、投与後 18.7 ± 4.3 回/分であり、いずれも有意な変化は認められなかった (Table 1)。

(2) 一般血液検査所見

IMACIS-1 投与前後の赤血球数、Hb、Ht、白血球数および血小板数の測定は 35 例全例に行った。

Table 1 Results of measurements of vital signs before and after the injection of IMACIS-1

	N	before mean±sd	after mean±sd	P value
Heart rate (/min)	35	79.3±12.6	79.0±12.3	N.S.
Temperature (°C)	35	36.6± 0.4	36.6± 0.3	N.S.
Systolic B.P (mmHg)	35	122.4±20.5	123.8±21.6	N.S.
Diastolic B.P (mmHg)	35	70.7±15.2	70.5±12.8	N.S.
Respiratory rates (/min)	35	19.1± 4.7	18.7± 4.3	N.S.

B.P: blood pressure N.S.: not significant

Table 2 Results of routine hematologic measurements before and after the injection of IMACIS-1

	N	before mean±sd	after mean±sd	P value
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	35	362.8±54.1	359.9±57.6	N.S.
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	35	7.9± 4.9	7.4± 4.8	N.S.
Hb (g/dl)	35	10.8± 1.7	10.8± 1.6	N.S.
Ht (%)	35	32.7± 5.4	32.6± 5.0	N.S.
Plateletes ($10^3/\text{mm}^3$)	35	274.4±119.3	247.3±82.2	N.S.

Table 3 Results of differential counts of leukocytes before and after the injection of IMACIS-1

	N	before mean±sd	after mean±sd	P value
Neutrophils (%)	33	73.0±13.3	70.7±15.7	N.S.
Lymphocytes (%)	33	16.9±11.0	18.2±12.9	N.S.
Monocytes (%)	33	5.3± 2.3	5.9± 4.5	N.S.
Eosinophils (%)	33	2.9± 3.0	3.0± 2.7	N.S.
Basophils (%)	33	0.5± 0.7	0.7± 0.7	N.S.

赤血球数の IMACIS-1 投与前の平均 \pm SD は、 362.8 ± 54.1 ($10^4/\text{mm}^3$)、投与後 359.9 ± 57.6 ($10^4/\text{mm}^3$)、白血球数は投与前 7.9 ± 4.9 ($10^3/\text{mm}^3$)、投与後 7.4 ± 4.8 ($10^3/\text{mm}^3$)、Hb は投与前 10.8 ± 1.7 (g/dl)、投与後 10.8 ± 1.6 (g/dl)、Ht は投与前 32.7 ± 5.4 (%)、投与後 32.6 ± 5.0 (%) 血小板数は、IMACIS-1 投与前 274.4 ± 119.3 ($10^3/\text{mm}^3$)、投与後 247.3 ± 82.2 ($10^3/\text{mm}^3$) であり、いずれも統計学的に有意の変化は認められなかった (Table 2)。

IMACIS-1 投与前後の白血球分画も有意の変化は認められず (N=33)、好中球は投与前 $73.0 \pm 13.3\%$ 、投与後 $70.7 \pm 15.7\%$ 、リンパ球は投与前 $16.9 \pm 11.0\%$ 、投与後 $18.2 \pm 12.9\%$ 、単球は投与前 $5.3 \pm 2.3\%$ 、投与後 $5.9 \pm 4.5\%$ 、好酸球は投与前 $2.9 \pm 3.0\%$ 、投与後 $3.0 \pm 2.7\%$ 、好塩基球は投与前 $0.5 \pm 0.7\%$ 、投与後 $0.7 \pm 0.7\%$ であった (Table 3)。

(3) 血液生化学検査所見

IMACIS-1 投与前の総蛋白の平均 \pm SD は 6.5 ± 0.9 g/dl (N=35) であり、投与後も 6.4 ± 0.8 g/dl と有意の変化はみられなかった。総コレステロールは投与前 157.9 ± 46.4 mg/dl (N=34)、投与後 154.7 ± 58.1 mg/dl、総ビリルビンは投与前 2.1 ± 6.7 mg/dl (N=35)、投与後 2.3 ± 7.4 mg/dl、GOT は投与前 31.7 ± 37.7 U (N=35)、投与後 40.5 ± 66.4 U、GPT は投与前 30.2 ± 47.4 U (N=35)、投与後 36.4 ± 75.8 U、ALP は投与前 339.9 ± 348.1 U (N=35)、投与後 402.5 ± 518.0 U、LDH は、投与前 371.6 ± 214.1 U (N=35)、投与後 370.3 ± 208.4 U であり、paired t test の結果ではいずれも IMACIS-1 投与による有意の変化は認められなかった。IMACIS-1 投与前の総ビリルビン値は、 $0 \sim 38.6$ mg/dl の範囲にばらつき、 10 mg/dl 以上の高値 (12.1 mg/dl、

Table 4 Results of chemical constituents of blood before and after the injection of IMACIS-1

	N	before mean±sd	after mean±sd	P value
Total protein (g/dl)	35	6.5± 0.9	6.4± 0.8	N.S.
Total cholesterol (mg/dl)	34	157.9± 46.4	154.7± 58.1	N.S.
Total bilirubin (mg/dl)	35	2.1± 6.7	2.3± 7.4	N.S.
GOT (U)	35	31.7± 37.7	40.5± 66.4	N.S.
GPT (U)	35	30.2± 47.4	36.4± 75.8	N.S.
ALP (U)	35	339.9±348.1	402.5±518.0	N.S.
LDH (U)	35	371.6±214.1	370.3±208.4	N.S.
Na (mEq/l)	35	138.5± 3.9	137.8± 4.6	N.S.
Cl (mEq/l)	35	101.5± 4.7	100.6± 4.3	N.S.
K (mEq/l)	35	4.1± 0.5	4.3± 0.6	N.S.
BUN (mg/dl)	35	17.2± 7.0	19.4± 18.1	N.S.
Creatinine (mg/dl)	33	0.9± 0.2	1.0± 0.8	N.S.

38.6 mg/dl) を示した症例が 2 例あった。この 2 症例は 1 週間後の投与後採血時に 19.6mg/dl, 40.3 mg/dl となったが、病態の進行が原因と考えられ、IMACIS-1 投与の影響はないと判定した。また、GOT, GPT は IMACIS-1 投与前 100 U 以上あったものが 2 症例あった。このうち胃癌術後閉塞性黄疸の 1 例 (GOT 160 U, GPT 246 U) で投与後さらに GOT 336 U, GPT 407 U と上昇したが、病態の進行による可能性が強く IMACIS-1 投与の影響はないと判定した。また、IMACIS-1 投与前 GOT, GPT とともに 100 U 以下であった胃癌脾頭部浸潤の 1 例も投与後採血時に GOT, GPT とともに 100 U 以上となった。本例も病態の進行により検査結果が変化した可能性が強かったが、IMACIS-1 投与の影響は不明と判定した。IMACIS-1 投与前の血清 Na の平均 ±SD は 138.5 ± 3.9 mEq/l (N=35) であり、投与後も 137.8 ± 4.6 mEq/l と有意の変化は認められなかった。Cl は投与前 101.5 ± 4.7 mEq/l (N=35), 投与後 100.6 ± 4.3 mEq/l, K は投与前 4.1 ± 0.5 mEq/l (N=35), 投与後 4.3 ± 0.6 mEq/l, BUN は投与前 17.2±7.0mg/dl (N=35), 投与後 19.4±18.1 mg/dl, クレアチニンは投与前 0.9 ± 0.2 mg/dl (N=33), 投与後 1.0 ± 0.8 mg/dl であり、いずれも有意の変化は認められなかった (Table 4)。

(4) 尿 所 見

IMACIS-1 投与前および投与後48時間以内に採

Table 5 Results of screening urinary test and urine microscopy

	No. of patients with positive change/Total No. of patients
Urinary protein	2/29 (6.9%)
Urinary glucose	1/29 (3.4%)
Urobilinogen	0/29 (0%)
Occult blood	0/29 (0%)
Urine microscopy	0/28 (0%)

取した尿の尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、潜血反応および尿沈渣の 5 項目について定性的に一、±、+、++ の 4 段階で判定した。IMACIS-1 投与前に - または ± であり、投与後 + または ++ と判定された症例を陽性変化ありとした。尿蛋白29例中 2 例、尿糖29例中 1 例に陽性変化を認めた (Table 5)。

IMACIS-1 投与後尿蛋白が陽性化した 2 例中 1 例は、胃癌原発症例で癌性腹膜炎を合併し、超音波診断で腎転移巣が確認された。他の 1 例は尿糖の陽性変化を伴った糖尿病合併症例であり、いずれも腎傷害を伴っている可能性があり、本剤との因果関係は明らかではなかった。

(5) HAMA および IgE の変化

IgG HAMA 抗体価 (OD) は IMACIS-1 投与前 0.106 ± 0.084 (N=27), 投与後 2 週間以内 0.119 ± 0.107 (N=25), 投与後 2 週間以降 0.096 ± 0.021 (N=8) であり (Fig. 1), IgM HAMA 抗体価は投

与前 0.103 ± 0.081 ($N=27$), 投与後2週間以内 0.112 ± 0.078 ($N=25$), 投与後2週間以降 0.091 ± 0.030 ($N=8$) であり, 統計学的に有意の変化は認められなかった (Table 6). IgE は IMACIS-1 投与前 252.1 ± 312.7 U/ml ($N=27$), 投与後2週間以内 239.6 ± 319.2 U/ml ($N=25$), 投与後2週間以降 278.1 ± 614.3 U/ml ($N=8$) であり, 有意の変化は

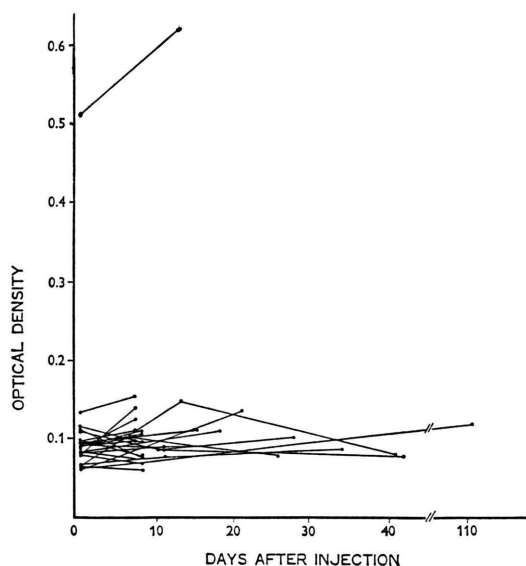


Fig. 1 Human anti-murine antibody response (IgG).

認められなかった (Table 7).

2. 血中クリアランスおよび尿中排泄率

血中クリアランスを測定し得た16例の解析結果を Fig. 2 に示す. クリアランス曲線は, 2つの指数関数で近似される2相性を示し, 第1相の半減期は7.5時間, 第2相の半減期は35.4時間であ

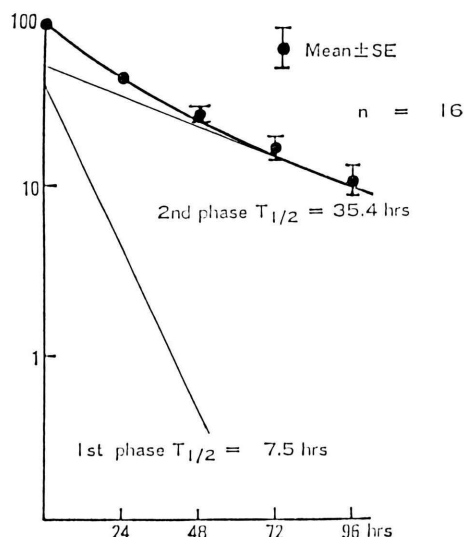


Fig. 2 Blood clearance curve of IMACIS-1. Blood clearance curve consisted of two exponential components with mean half life of 7.5 hours and 35.4 hours.

Table 6 Changes of value in serum before and after the injection of IMACIS-1

	before mean \pm sd	7-14 days after inj. of IMACIS-1		more than 2 weeks after inj. of IMACIS-1	
		mean \pm sd	P value	mean \pm sd	P value
IgG (O.D.)	0.106 ± 0.084 (n=27)	0.119 ± 0.107 (n=25)	N.S.	0.096 ± 0.021 (n=8)	N.S.
IgM (O.D.)	0.103 ± 0.081 (n=27)	0.112 ± 0.078 (n=25)	N.S.	0.091 ± 0.030 (n=8)	N.S.

O.D.: Optical density at 495 nm

Table 7 Changes of IgE value in serum before and after the injection of IMACIS-1

	before mean \pm sd	7-14 days after inj. of IMACIS-1		more than 2 weeks after inj. of IMACIS-1	
		mean \pm sd	P value	mean \pm sd	P value
IgE (U/ml)	252.1 ± 312.7 (n=27)	239.6 ± 319.2 (n=25)	N.S.	278.1 ± 614.3 (n=8)	N.S.

った。尿中累積排泄率は投与3日後に約50%、6日後に約75%に達した (Fig. 3)。

3. 臨床的有用性の判定

(1) 各施設の担当医による判定

生理的集積部位の判定結果を Table 8 に示す。オリジナルスポット像において、+以上の集積が50%以上の症例で認められた部位は、膀胱 (96%)、血液プール (67%)、甲状腺 (67%) であった。そのほか腎臓 (43%)、肝臓 (43%)、腸管系 (26%) への生理的集積が認められた。症例別陽性率を原発巣

別に示すと、胃癌 7/7 (100%)、大腸癌 8/8 (100%)、胆嚢・胆管癌 2/2 (100%)、膵癌 3/3 (100%)、肺癌 6/9 (67%)、子宮癌 3/3 (100%)、その他 2/3 (67%) であり、全体の症例別陽性率は 31/35 (89%) であった (Table 9)。また病巣部位別には 53 病巣中 39 病巣が陽性と判定され、病巣部位別陽性率は全体で 74% であった (Table 10)。

(2) 委員会における判定

読影 I 群, II 群, III 群の病巣別判定結果を Table 11 に示す。イムノシンチグラフィの読影経験をもつ医師 (I 群) の病巣別陽性率は臨床情報なしで 45.3%、臨床情報ありで 49.1% であった。イムノシンチグラフィの読影経験のない医師 (II 群) の陽性率は、臨床情報なしで 32.1% に対し、臨床情報ありで 47.2% と明らかに上昇した。医師以外の III 群では、臨床情報なしで 52.8%、臨床情報ありで 49.1% であった。全体の読影結果は、臨床情報なしで 41.5%、臨床情報ありでも 50.9% であり、いずれの結果も、Table 10 に示した各施設の判定結果 (74%) に比し低い陽性率であった。

安全性についての総合判定は 35 例全例で、「①安全性に問題なし」と判定された。また有用性については、「②有用」22例、「③やや有用」6例、「④どちらとも言えない」1例、「⑤有用性なし」6例であり、35例中28例 (80.0%) が「やや有用」以上と評価された。なお今回対象となった35例全例で重篤な副作用は認められなかった。

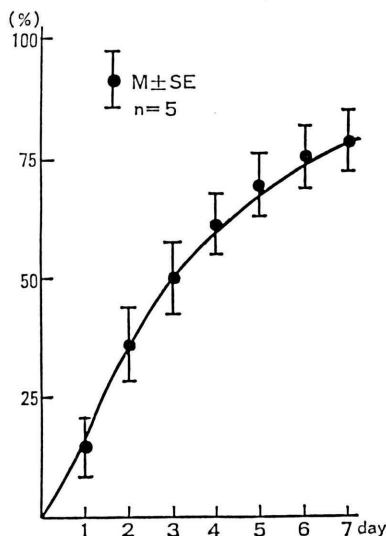


Fig. 3 Cumulative urinary excretion curve of IMACIS-1. Fifty percent of the injected dose were excreted in the urine by the third day after injection of IMACIS-1.

Table 8 Physiological accumulation of IMACIS-1

	No. of cases				(++)+(+) (%)
	(++)	(+)	(±)	(-)	Total No.
Thyroid gland	12	4	3	5	16/24 (66.7)
Blood pool	6	14	10	0	20/30 (66.7)
Stomach	2	2	9	15	4/28 (14.3)
Liver	2	10	10	6	12/28 (42.9)
Kidney	0	12	7	9	12/28 (42.9)
Urinary bladder	19	5	1	0	24/25 (96.0)
Intestine	2	5	9	11	7/27 (25.9)
Others	0	1	1	9	1/11 (9.1)

(++) : high uptake, (+) : moderate uptake, (±) : faint uptake, (-) : background level

Table 9 Summary of scintigraphic interpretation for patients with malignant tumor by each hospital

Primary site	No. of cases				Positive ratio (%)
	(++)	(+)	(±)	(-)	
Gastric Ca.	3	4	0	0	7/7 (100)
Colorectal Ca.	6	2	0	0	8/8 (100)
Gall bladder and Cholangiocarci.	1	1	0	0	2/2 (100)
Pancreas Ca.	1	2	0	0	3/3 (100)
Lung Ca.	3	3	0	3	6/9 (67)
Uterine Ca.	2	1	0	0	3/3 (100)
Others	2	0	1	0	2/3 (67)
Total	18	13	1	3	31/35 (89)

(++): definitely positive, (+): probably positive, (±): probably negative, (-): definitely negative

$$\text{Positive ratio} = \frac{\text{No. of (++)} + \text{No. of (+)}}{\text{Total No. of lesions}}$$

Table 10 Summary of scintigraphic interpretation for lesions by each hospital

Site	No. of cases				Positive ratio (%)
	(++)	(+)	(±)	(-)	
Stomach	0	4	1	0	4/5 (80)
Colon	6	2	1	0	8/9 (89)
Liver and gall bladder	3	4	1	1	7/9 (78)
Pancreas	1	2	0	0	3/3 (100)
Retroperitoneum	0	1	1	0	1/2 (50)
Lymphnode	0	2	0	1	2/3 (67)
Lung	4	3	1	4	7/12 (58)
Brain	1	0	0	1	1/2 (50)
Others	6	0	0	2	6/8 (75)
Total	21	18	5	9	39/53 (74)

(++): definitely positive, (+): probably positive, (±): probably negative, (-): definitely negative

$$\text{Positive ratio} = \frac{\text{No. of (++)} + \text{No. of (+)}}{\text{Total No. of patients}}$$

Table 11 Summary of scintigraphic interpretations for lesions by committee

	Group I		Group II		Group III		Total	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Positive ratio	45.3	49.1	32.1	47.2	52.8	49.1	41.5	50.9

Total No. of lesions=53

A: without clinical information, B: with clinical information

Group I: nine medical doctors who had experiences of immunoscintigraphy

Group II: five medical doctors who had no experiences of immunoscintigraphy

Group III: the other three members (two technicians and one chemist)

4. 症例呈示

1) 症例 1

57歳男性・直腸癌肝転移。昭和61年11月頃より、肛門部疼痛および下血を主訴として発症した。昭和62年7月直腸癌と診断され、同年8月5日手術を施行した。術前よりX線CTにて肝転移が確認されていた (Fig. 4 上段)。病理組織学的診断は高分化型腺癌であった。同症例のIMACIS-1投与直後のシンチグラム (Fig. 4 下段) では、心大血管の血液プール像がみられ、肝内転移巣は欠損像を呈している。96時間後像では、血中バックグラ

ウンドは減少し、肝内転移巣は陽性像を示した。左上腹部の楕円形の集積は遊離 ^{131}I の胃への生理的集積像と思われた。イムノシンチグラフィ施行時の血中CEAは354 ng/ml, CA 19-9は12,000 U/ml以上といずれもきわめて高値であった。

2) 症例 2

73歳女性。結腸癌再発および肝転移。昭和58年12月に横行結腸癌と診断され結腸右半切除術が行われた。昭和62年1月頃より腹痛を訴え再発が疑われた。同年5月20日、IMACIS-1イムノシンチグラフィを施行し、腹部正中および肝に異常集積

Metastatic Liver Tumor of Rectal Cancer
(57 y Male CEA 358 ng/ml CA 19-9 12,000 U/ml)

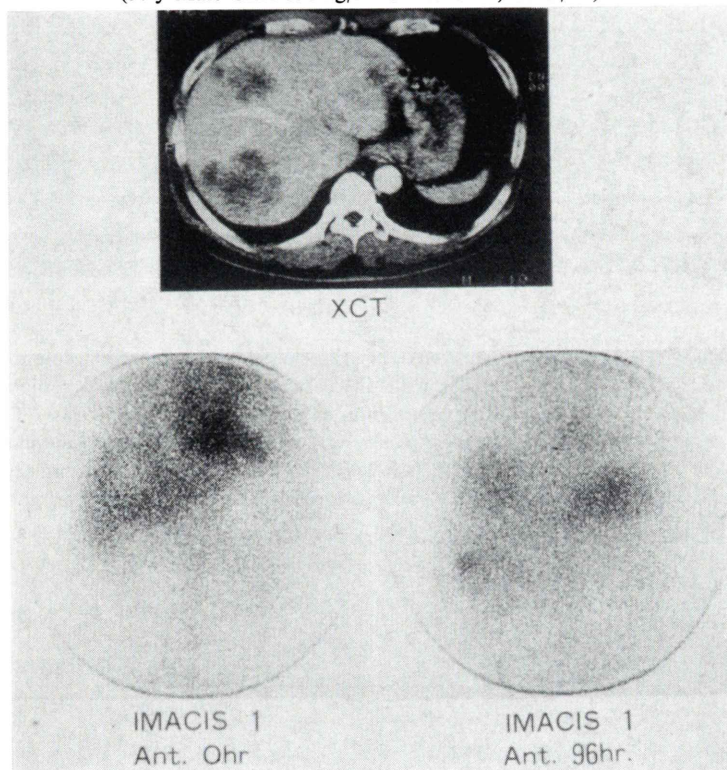


Fig. 4 X-ray CT and images with IMACIS-1 in a patient with liver metastases from rectal cancer. In upper panel, X-ray CT showed multiple low density areas in the liver. Early image with IMACIS-1 showed photodeficient areas in the liver which corresponded to metastatic liver tumors (left lower panel). Image with IMACIS-1 at 96 hours after injection showed abnormal accumulations of activities in the liver. Activity in the left upper quadrant was considered to be a physiological accumulation in the stomach by the free radioactive iodine (right lower panel).

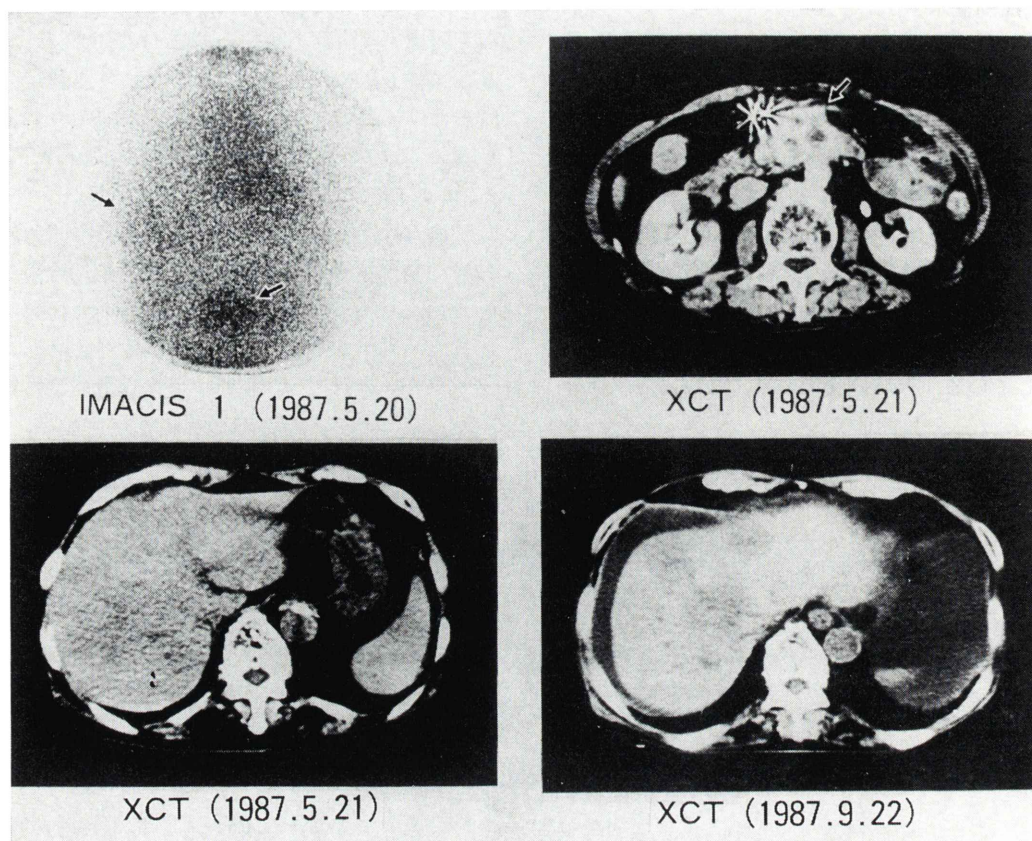


Fig. 5 X-ray CT and images with IMACIS-1 in a patient with recurrent colon cancer and liver metastases. Image with IMACIS-1 showed abnormal radionuclide deposits in the liver and the midportion of the upper abdomen. X-ray CT taken at the next day showed the local recurrent tumor (right upper panel) and illdefined low density areas in the liver (left lower panel). Metastatic liver tumors were shown more clearly on the X-ray CT image taken 4 months later (right lower panel).

を認めた (Fig. 5 左上段)。

翌5月21日施行したX線CTでは、腸管膜根部の腫瘍再発を認めた (Fig. 5 右上段)。肝は境界不明瞭な不均一な低吸収域を示し、肝転移の可能性が疑われたが、明確な所見ではなく (Fig. 5 左下段)、同年9月22日に施行したX線CTで明確な肝転移が確認された (Fig. 5 右下段)。本例の血中CEA値は23 ng/mlと高値であり、CA 19-9値は25 U/mlと正常範囲であった。

IV. 考 察

今回われわれは、 ^{131}I 標識抗 CEA モノクローナル抗体 F(ab')_2 および ^{131}I 標識抗 CA 19-9 モノクローナル抗体 F(ab')_2 のカクテルである IMACIS-1 の第 II 相試験の結果を報告した。CEA は 1965 年 Gold および Freedman⁶⁾ により発見され、現在血中腫瘍マーカーとして RIA 法あるいは EIA 法による血中 CEA 測定が日常臨床検査として広く行われている。この CEA に対するポリクローナル抗体を用いたイムノシンチグラ

フィの研究報告は、1970年代前半に動物実験の報告⁷⁻¹⁰⁾があり、放射能標識抗 CEA 抗体の CEA 産生腫瘍への集積が確認されている。その後1978年、Goldenberg ら¹¹⁾ は、¹³¹I 標識抗 CEA 抗体を用いたイムノシンチグラフィを施行した18例について Sensitivity specificity とともに 100% であったと報告している。これに対し、Mach ら¹²⁾ は同じく ¹³¹I 標識抗 CEA ポリクローナル抗体によるイムノシンチグラフィを27例の患者に施行した結果、sensitivity 41% と報告しており、抗 CEA 抗体によるイムノシンチグラフィの臨床的有用性については必ずしも高い評価が得られなかった。その後、抗 CEA モノクローナル抗体が導入され¹³⁾、再び臨床的有用性が注目されている。

一方 CA 19-9 は、1981 年 Koprowski ら¹⁴⁾ により発見された腫瘍マーカーであり、現在 CEA とともに消化器系癌のスクリーニング、あるいは治療後経過観察を目的とした血中濃度測定が行われている。Chatal ら¹⁵⁾ は、¹³¹I 標識抗 CA 19-9 モノクローナル抗体を結腸直腸癌を中心とする26例に施行し、67% の陽性率を得ており、さらに ¹³¹I 標識 17-1A 抗体と同時に投与することにより、陽性率が 77% に向上したと報告している。モノクローナル抗体は、ポリクローナル抗体に比し抗原認識の特異性に優れる反面、腫瘍細胞内の認識抗原量が限定されるため、イムノシンチグラフィで体外から放射能を計測する上に不利な要素をもつ。モノクローナル抗体をカクテルとして用いることにより、同一腫瘍内の抗原発現性の異なる系の腫瘍細胞を標識する、あるいは同一腫瘍細胞内の異なる抗原を標識することにより、免疫シンチグラフィの検出能を向上することが期待される。さらに、Munz ら¹⁶⁾ はマウスによる動物実験において、腫瘍内の標識抗体の生物学的半減期は、2種類のモノクローナル抗体を同時に投与した場合、単独投与より長くなると報告している。IMACIS-1 は、先に述べたごとく ¹³¹I 標識抗 CEA モノクローナル抗体 F(ab')₂ および抗 CA 19-9 モノクローナル抗体 F(ab')₂ のカクテルであり、イムノシンチグラフィ用製剤として期待される放

射性医薬品である。今回の検討で、IMACIS-1 投与後の一般臨床所見、一般血液検査、白血球分画、血液生化学検査および尿検査の各検査項目において、モノクローナル抗体投与により臨床上問題となるほどの変化はみられなかった。また、HAMA 応答および血中 IgE については、IMACIS-1 投与後の有意な変化は認められなかった。この理由として、今回の対象症例は、過去にイムノシンチグラフィを施行した症例を含んでいないこと、および本剤が F(ab')₂ を使用していることなどが考えられる。

IMACIS-1 の血中クリアランスは、2相性の exponential curve で近似され、第1相の半減期は7.5時間と比較的早いクリアランスを示した。これは、F(ab')₂ を用いているためと思われる。血中クリアランスが早いことは、腫瘍検出能の指標とされる Tumor/Blood ratio を高くする1つの要素である。クリアランス速度は、Fab, F(ab')₂, whole antibody の順で遅くなることが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。しかし、標識抗 CEA モノクローナル抗体投与48時間後の腫瘍内絶対濃度は、クリアランス速度と逆に whole antibody, F(ab')₂, Fab の順に低くなることから、Wahl¹⁷⁾, Sonekowitsch¹⁸⁾ らは F(ab')₂ が最もイムノシンチグラフィに適しているとしている。

今回の臨床的検討において、症例別陽性率は各施設の判定結果では 89% と比較的高い陽性率を得た (Table 9)。この結果は、本剤を用いた Baum らの報告²⁰⁾、ヨーロッパの治験結果とほぼ同等の成績である。しかしながら、各施設判定による病巣別陽性率が 74% であったのに対し、委員会判定の結果は臨床情報ありで陽性率 50.9% であり、各施設の判定に比し低い陽性率であった。この結果は、イムノシンチグラフィの読影の困難さを示すとともに、今後さらに読影の客観性を考慮した臨床的検討の必要性を示唆するものと思われた。わが国におけるイムノシンチグラフィの臨床応用の報告は少なく²²⁻²⁴⁾、今後より多くのイムノシンチグラフィ用製剤の研究と開発が望まれる。

V. 結 語

1) ^{131}I 標識抗 CEA, 抗 CA 19-9 モノクローナル抗体カクテル (IMACIS-1) を用いたイムノシンチグラフィを35例の悪性腫瘍症例に施行した。

2) 一般臨床所見(脈拍, 体温, 血圧, 呼吸数), 一般血液検査所見(RBC, WBC, Hb, Ht, 血小板数), 白血球分画, 血液生化学検査(総蛋白, 総コレステロール, 総ビリルビン, GOT, GPT, ALP, LDH, Na, Cl, K, BUN, クレアチニン) および尿所見において, IMACIS-1 投与前および投与後48時間以内の有意の変化は認められなかった。

3) HAMA 抗体価は, IgG, IgM, とともに2週間以内, 2週間以降いずれも有意の上昇は認められなかった。また, IgE も同様に, IMACIS-1 投与2週間以内, 2週間以降いずれも有意の上昇は認められなかった。

4) IMACIS-1 投与後の血中クリアランスは, 2相性の exponential curve で近似され, 第1相の半減期は7.5時間, 第2相の半減期は35.4時間であった。尿中累積排泄率は, IMACIS-1 投与3日後で50%であった。

5) 重篤な副作用は35例中1例も認められなかった。

6) 各施設ごとの判定では, 症例別陽性率89%, 病巣別陽性率74%であった。委員会判定における病巣別陽性率は, 臨床情報なしで42%, 臨床情報ありで51%であり, 施設判定の結果より低い結果を得た。

7) 委員会判定において, 35例全例で「安全性に問題なし」と判定された。有用性については, 35例中28例(80%)が「やや有用」以上と評価された。

以上の結果より, IMACIS-1 のイムノシンチグラフィ用製剤としての安全性が確認された。臨床的有用性についてはさらに多施設多症例の客観的解析に基づく検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Turner DA, Fordham EW, Slayton RE: Gallium-67 Imaging. Part 3 Neoplastic Diseases. 7. Malignant Lymphoma. Hoffer PB, Beckerman C and Henkin RE, eds, John Wiley & Sons, New York, 1978, pp. 95-112
- 2) Larson SM: Radiolabeled monoclonal anti-tumor antibodies in diagnosis and therapy. *J Nucl Med* 26: 538-545, 1985
- 3) Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495-497, 1975
- 4) Sasaki Y, Inoue T, Okazaki A, et al: Clinical assessment of immunoscintigraphy using a cocktail of I-131-anti CEA and anti-CA 19-9 monoclonal antibody (I-131-MAB). *J Nucl Med* 28: p. 637, 1987
- 5) Curet C, Maurel C, Douillard JY, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay to monitor colorectal carcinoma patients treated with a monoclonal antibody (17-1A). *J Immunol Methods* 83: 193-199, 1985
- 6) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439-459, 1965
- 7) Primus FJ, Wang RH, Goldenberg DM, et al: Localization of human GW-39 tumors in hamsters by radiolabeled heterospecific antibody to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 33: 2977-2982, 1973
- 8) Goldenberg DM, Preston DF, Primus HF, et al: Photoscan localization of GW-39 tumors in hamsters using radiolabeled anti carcinoembryonic antigen in immunoglobulin G. *Cancer Res* 34: 1-9, 1974
- 9) Mach JP, Carrel S, Merenda C, et al: In vivo localization of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen in human colon carcinoma grafted into nude mice. *Nature* 248: 704-706, 1974
- 10) Hoffer PB, Lathrop K, Beckerman C, et al: Use of ^{131}I -CEA antibody as a tumor scanning agent. *J Nucl Med* 15: 323-327, 1974
- 11) 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
- 12) Mach Jp, Carrel S, Forni M, et al: Tumor localization of radiolabeled antibodies against carcinoembryonic antigen in patients with cacinoma. A critical evaluation. *N Eng J Med* 303: 5-10, 1980
- 13) Mach JP, Buchegger F, Forni M, et al: Use of radiolabeled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunol Today* 2: 239-249, 1981

- 1) Turner DA, Fordham EW, Slayton RE: Gallium-67 Imaging. Part 3 Neoplastic Diseases. 7. Malignant

- 14) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z: Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* **212**: 53–55, 1981
- 15) Chatal JF, Saccavini JC, Fumoleau P, et al: Immunoscintigraphy of colon carcinoma. *J Nucl Med* **25**: 307–314, 1984
- 16) Munz DL, Alavi A, Koprowski H, et al: Improved radioimmunoimaging of human tumor xenografts by a mixture of monoclonal antibody $F(ab')_2$ fragments. *J Nucl Med* **27**: 1739–1745, 1986
- 17) Wahl RL, Parker CW, Philpott GW: Improved radio imaging and tumor localization with monoclonal $F(ab')_2$. *J Nucl Med* **24**: 316–325, 1983
- 18) Senekowitch R, Maul FD, Baum RP, et al: Nuclear Medicine in clinical Oncology. Immunoscintigraphy of human pancreatic carcinoma in nude mice with $F(ab')_2$ fragments of monoclonal antibodies to CA 19–9 and CEA. Winkler C, eds, Springer-Verlag–Berlin–Heidelberg, 1986, pp. 391–396
- 19) Andrew SM, Pimm MV, Perkins AC, et al: Comparative imaging and biodistribution studies with an anti-CEA monoclonal antibody and its $F(ab')_2$ and Fab fragments in mice with colon carcinoma xenografts. *Eur J Nucl Med* **12**: 168–175, 1986
- 20) Baum RP, Maul FD, Senekowitch R, et al: Nuclear Medicine in Clinical Oncology. Radioimmuno-scintigraphy of CA 19–9/CEA producing tumors using I-131 labeled $F(ab')_2$ fragments of monoclonal antibodies (19–9/anti-CEA radioimmunococktail). Winkler C, eds, Springer-Verlag–Berlin–Heidelberg, 1986, pp. 197–206
- 21) ミドリ十字社: IMACIS-1 前臨床試験及びヨーロッパにおける臨床試験の概要. pp. 23–24, 1987
- 22) 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**: 1595–1611, 1986
- 23) 伊藤和夫, 秦 温信, 西 信三, 他: ^{131}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**: 901–905, 1985
- 24) 小泉 潔, 油野民雄, 横山邦彦, 他: ^{131}I 標識抗 α -fetoprotein (AFP) 抗体を用いた肝癌免疫イメージング. *核医学* **23**: 397–400, 1986

Summary

Clinical Evaluation of Immunoscintigraphy with ^{131}I Anti-CEA and ^{131}I anti-CA 19-9 Monoclonal Antibody Cocktail (IMACIS-1) —Report of the Phase II Study—

Yasuhito SASAKI¹, Tomio INOUE¹, Noboru ORIUCHI¹, Norio MITSUHASHI²,
Teruo NAGAI², Hitoshi IGARASHI³, Daijirou TSUJINO⁴, Toshiaki TAKAHASHI⁴,
Tokuichi SAKAKI⁵, Atsushi OKAZAKI⁶, Toshio ANDO⁶, Tadayuki MAEHARA⁶,
Sumio SUGIYAMA⁷, Yoshihiko SUZUKI⁷, Tatsuo WATANUKI⁸ and Tetsuo NAKAJIMA⁹

¹*Department of Nuclear Medicine, Gunma University, School of Medicine*

²*Department of Radiology, Gunma University, School of Medicine*

³*Division of Diagnostic Radiology, Gunma University, School of Medicine*

⁴*The Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University, School of Medicine*

⁵*Division of Diagnostic Radiology, St. Marianna University, School of Medicine*

⁶*Department of Radiology, Kantoteishin Hospital*

⁷*Department of Radiology, Takasaki National Hospital*

⁸*Watanuki Hospital*

⁹*Division of Radiology, Saitama Cancer Institute*

The clinical trials of immunoscintigraphy with a cocktail of ^{131}I anti CEA monoclonal antibody F(ab')_2 and ^{131}I anti CA 19-9 monoclonal antibody F(ab')_2 (IMACIS-1) were performed to evaluate the safety and clinical usefulness. Thirty-five patients with proven cancer in six hospitals were examined in the phase two study. No significant changes of the heart rates, temperature, blood pressure, respiratory rates and clinical laboratory data were

observed after i.v. IMACIS-1. Significant elevation of HAMA and IgE values in serum were not shown. Positive scintigrams which were interpreted by each hospital were obtained in 31/35 (89%) patients and in 39/53 (74%) lesions. The safety and clinical usefulness of immunoscintigraphy with IMACIS-1 were proven in the phase two study.

Key words: Immunoscintigraphy, Monoclonal antibody, IMACIS-1.