

《技術報告》

ジエチレントリアミン五酢酸インジウム標識ヒト免疫グロブリンG (¹¹¹In-DTPA-IgG) を用いた炎症・感染イメージングの有用性

鐘ヶ江香久子* 伊藤 和夫* 塚本江利子* 加藤千恵次*
中駄 邦博* 望月 孝史* 志賀 哲* 古館 正徳*

要旨 炎症および感染が疑われた10症例にジエチレントリアミン五酢酸インジウム標識ヒト免疫グロブリンG (¹¹¹In-DTPA-IgG) シンチグラフィを施行し、その集積に関し検討した。肺炎、頸部術後炎症、頸下部膿瘍および膝蓋腱断裂手術後の4例が陽性、脊椎の陳旧性肉芽変化、悪性胸膜中皮腫および異常病巣の検出されなかった各1例合計3例が陰性、原発不明の骨転移、脛骨壊死および消化管からの蛋白漏出の3例で偽陽性となった。本検査における感度、特異性、正確度、陽性予測度および陰性予測度はそれぞれ100% (4/4), 50% (3/6), 70% (7/10), 57.1% (4/7) および100% (3/3) であった。¹¹¹In-DTPA-IgGは炎症および感染巣の検出に有用である。

(核医学 32: 1263-1268, 1995)

I. はじめに

感染や炎症の局在を確認しその広がりを描出すことは、患者の治療また治療効果を確認するうえで重要である。1988年にRubinらによりラットを用いた感染モデルにおいて特異的モノクローナル抗体のみならず非特異的モノクローナル抗体もまた集積を認めることができた¹⁾、以後感染・炎症の新しいイメージング放射性医薬品としてのジエチレントリアミン五酢酸インジウム標識ヒト免疫グロブリンG (¹¹¹In-DTPA-IgG) の利用が検討されてきた。

現在炎症イメージング放射性医薬品として⁶⁷Ga、インジウム標識白血球およびテクネシウム標識白血球が用いられているが、⁶⁷Gaは腸管への

生理的排泄のため腹部の検索には不十分であること、インジウムおよびテクネシウム標識白血球は標識操作が煩雑であることが欠点とされている。これに対し、¹¹¹In-DTPA-IgGは潰瘍性大腸炎やびまん性の腸疾患を含む腹部、後天性免疫不全症候群や顆粒球減少症の患者の肺炎を含む胸部、骨、軟部組織および脈管の感染・炎症に有用であることが諸外国で報告されている²⁻⁷⁾。

今回、臨床治験第II相として10症例を経験したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は、臨床症状あるいは画像診断上感染巣あるいは炎症巣の存在が疑われ、¹¹¹In-DTPA-IgGシンチグラフィを施行した10例である。症例の内訳は男性4例、女性6例、平均年齢56.9歳(24~80歳)であった。なお、検査は事前に検査内容の説明を行い、患者の同意を得たうえで施行した。

* 北海道大学医学部核医学講座

受付：7年6月6日

最終稿受付：7年9月13日

別刷請求先：札幌市北区北15条西7丁目 (〒060)

北海道大学医学部核医学講座

鐘ヶ江香久子

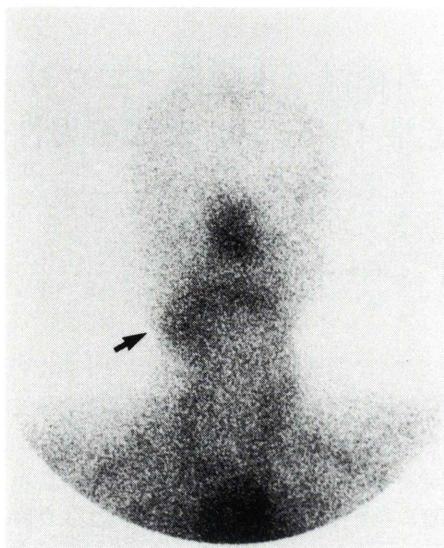
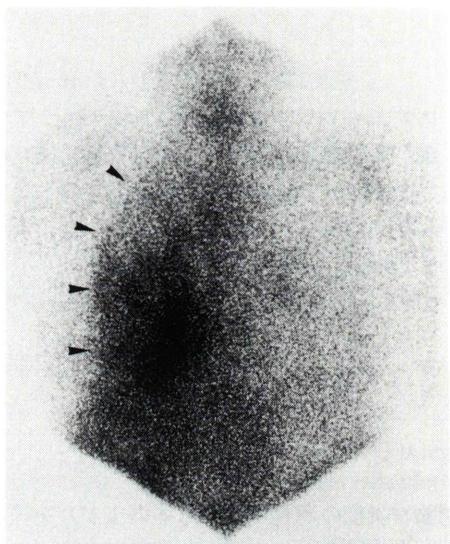


Fig. 1 Patient 10. ^{111}In -DTPA-IgG scintigraphy 24 hr after injection in a patient with inflammation around right submandibular bone. A focal uptake at the right submandibular lesion (black arrow) is clearly.

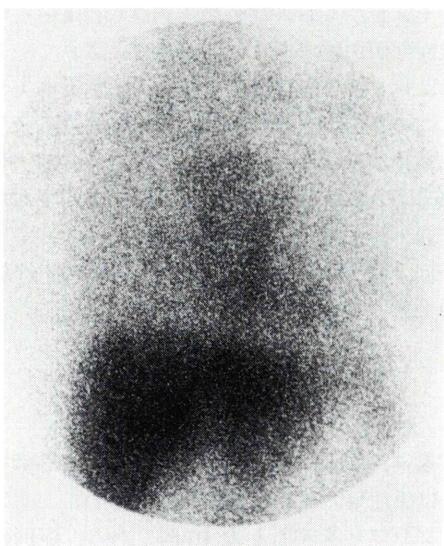
2. 方 法

1) 投与量および撮像方法

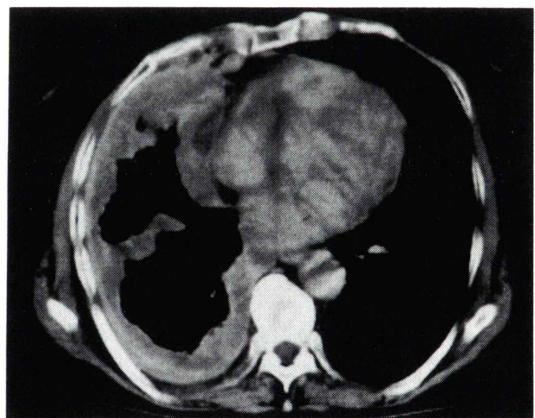
患者の肘静脈より ^{111}In -DTPA-IgG 80 MBq(第一ラジオアイソトープ研究所製)を緩徐に静注し、全身像およびスポット像の撮像を静注後6時間、24時間、48時間および72時間後に可能な限り撮像することを基本とした。装置は中エネルギー用



b



a



c

Fig. 2 Patient 5. Images in a patient with malignant mesothelioma. a: ^{111}In -DTPA-IgG scintigram. b: ^{67}Ga scintigram (Anterior), c: CT scan. Anterior ^{111}In -DTPA-IgG image in the chest (48 hours after injection) of a 72-year-old woman (a) showing no abnormal uptake in the lung. Anterior chest ^{67}Ga scan (b) reveals increased tracer uptake in the right lung (arrow head). Plain chest computed tomography (c) shows pleural thickness with malignant mesothelioma.

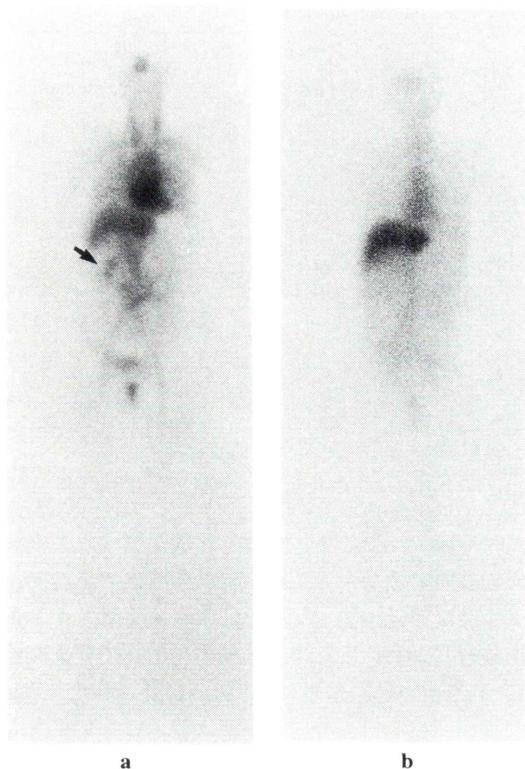


Fig. 3 Patient 8. Anterior whole body scan 4 hr (a) and 72 hr (b) after injection of ¹¹¹In-DTPA-IgG in a case of 59-year-old man with protein loosing and ascites. A faint radioactivity at the right upper abdomen (black arrow) is demonstrated in the images of (a). These activities move and disappear from the abdomen at 72 hr post injection.

コリメータを装着した General Electric 社 Maxi Camera 400AC/T を使用し、エネルギー設定は 173 keV と 247 keV を中心にウインドウ幅をそれぞれ±10%とした。マトリックスサイズは 512×512 とした。全身像の撮像はスキャンスピード 15 cm/min、スポット像の撮像はプリセットカウント 300~600 kcで行った。また必要に応じ、SPECT イメージを追加した。

2) 標識率の検討

ロットナンバーの異なる 5 バイアルについて、投与時(検定日)および時間経過における薄層クロマトグラフ法 (Instant thin layer chromatography:

ITLC) による純度試験を行い、体外での標識率の変化を算出した。薄層板は、シリカゲルガラス繊維ろ紙(ゲルマン器機社製、製品番号 61886)を、また展開溶媒はクエン酸ナトリウム緩衝液 (0.1 M, pH 5.0) を使用した。投与時、24 時間後、48 時間後、および 72 時間後に ¹¹¹In-DTPA-IgG を各々 2 本ずつの ITLC ろ紙へ展開し、Abbott 社 ANSR シンチレーションカウンター(range 136~206 keV) にて測定して放射化学的純度(原点付近の放射能／薄層板上の総放射能×100)を算出した。

III. 結 果

炎症あるいは感染が疑われた 10 例中 3 例が肺炎、上顎部扁平上皮癌術後炎症および頸下部膿瘍切開後の炎症の残存 (Fig. 1) が確認され、いずれも ¹¹¹In-DTPA-IgG の集積が確認された。また、膝蓋腱断裂術後の 1 例はシンチグラム上経時に集積の増強が認められ、臨床的な評価より真陽性と判断された。感染および炎症性変化の否定された化膿性脊椎椎間板炎疑いの 1 例、炎症性の胸膜肥厚疑いの 1 例 (Fig. 2) および腹部感染巣疑いの 1 例は、その後の検査で陳旧性の肉芽腫変化、悪性胸膜中皮腫および腹部に異常のないことが確認され、いずれもシンチグラフィは陰性であった。骨髄炎疑いの 1 例および骨折術後の脛骨壊死部の感染疑いの 1 例は集積が認められ、それぞれ骨転移および線維化を伴う骨変化と確定されたが、シンチグラフィでは陽性であり偽陽性と判断された。また、低蛋白血症が持続し腹部の炎症が疑われた 1 例は経時に腸管内を移動する蛋白漏出を示唆する集積が認められたが (Fig. 3)、炎症性変化の合併が否定されたため偽陽性と判断された (Table 1)。

¹¹¹In-DTPA-IgG シンチグラムを施行した 10 症例の結果をまとめると、感度、特異性、正確度、陽性予測度および陰性予測度はそれぞれ 100% (4/4), 50% (3/6), 70% (7/10), 57.1% (4/7) および 100% (3/3) であった。

10 例中 7 例に対し、¹¹¹In-DTPA-IgG シンチゲ

Table 1 Clinical profiles and results of the patients studied

Case No.	Age/Sex	Diagnosis	Inflammation	Scintigraphic findings		Final assessment
				¹¹¹ In-DTPA-IgG	⁶⁷ Ga	
1	79/F	Bone metastasis**	-	+	+	FP
2	46/M	Reparative bone with fibrosis**	-	+	+	FP
3	64/F	Old inflammatory granulation**	-	-	-	TN
4	24/F	Ligamentous injury of the knee P/O*	+	+	+	TP
5	72/F	Malignant mesothelioma**	-	-	+	TN
6	40/M	Pneumonia*	+	+	+	TP
7	35/F	Fever of unknown origin*	-	-	+	TN
8	60/M	Hypoproteinemia*	-	+	No	FP
9	69/M	Inflammatory stage after the operation* (SCC in the cheek)	+	+	No	TP
10	80/F	Abscess (submandibular lesion) P/O**	+	+	No	TP

*Clinical, **Pathological

ラムの前後1~2週間以内に⁶⁷Gaシンチグラムを施行した。7例中胸膜肥厚疑いおよび腹部感染巣疑いの2例においては共に偽陽性となり、¹¹¹In-DTPA-IgG所見との解離が認められた。

¹¹¹In-DTPA-IgG投与時(検定日)、24時間後、48時間後および72時間後における標識率は、おのおの97.1±0.1% (mean±SE), 94.9±0.2%, 93.8±0.3%および93.2±0.2%であった。

IV. 考 察

動物実験において¹¹¹In-DTPA-IgGの感度および特異性は⁶⁷Gaシンチグラフィより優れているとの報告がある⁸⁾。⁶⁷Gaシンチグラフィを施行した7例中2例に⁶⁷Gaと¹¹¹In-DTPA-IgGの所見に解離が認められた。悪性胸膜中皮腫であった胸膜肥厚の症例では、⁶⁷Gaシンチグラフィにて強い集積を認め、炎症性の変化か悪性病変か鑑別不能であったが、¹¹¹In-DTPA-IgGシンチグラフィでは異常集積を認めず炎症性の変化を否定することができた。発熱の原因の検索中に⁶⁷Gaシンチグラフィにて下腹部の局所的な集積が認められた症例では本薬剤の集積を認めず、他検査においても異常を認めなかった。臨床的に⁶⁷Gaの集積部位と一致して便の停滞が触知された。¹¹¹In-DTPA-IgGは消化管へ排泄されないため腹部の評価にはガリウムより適しているとされている⁴⁾。また、⁶⁷Gaと¹¹¹In-

DTPA-IgGの所見が一致して評価を誤ったものに骨転移の症例がある。甲状腺乳頭腺癌の患者で、人工膝関節置換後大腿部の痛みを訴え骨スキャンを施行したところ、人工膝関節に沿ってびまん性にのびる集積を認め慢性骨髄炎が疑われた。⁶⁷Gaおよび¹¹¹In-DTPA-IgGシンチグラムにおいても人工膝関節周囲に沿った集積を認めたが、組織診の結果扁平上皮癌の骨転移であり原発は不明であった。¹¹¹In-DTPA-IgGは悪性リンパ腫、前立腺癌、婦人科領域の癌、悪性黒色腫等の悪性腫瘍にも集積することが報告されている⁴⁾。腫瘍細胞自体への集積ではなく、おそらく周囲の炎症性変化に集積しているものと推定されている。今回の集積も同様の機序であろうと推測されるが、骨転移として非典型的な例であり解釈が困難であった。

今回¹¹¹In-DTPA-IgG施行したうち、頬部扁平上皮癌術後および頸下部膿瘍の2例は、通常⁶⁷Gaシンチグラフィでは耳下腺、頸下腺が生理的に描出されるため軽度の集積は評価困難な部位であるが、本薬剤は唾液腺への集積がないため炎症部位を明瞭に描出できた。

低蛋白血症の1例では、蛋白漏出が原因と思われる消化管分布像を認めた。¹¹¹In-DTPA-IgGがアルブミン等の蛋白と共に消化管へ移行したと考えられる。Oyenらも、重篤な粘膜障害による蛋白漏出にて腸管描出の観察された症例を偽陽性例と

して報告している³⁾。集積の機序としては、炎症過程における毛細血管の透過性の亢進による蛋白の漏出とされている^{9,10)}。このような集積機序から判断して、血管透過性が変化する悪性疾患や蛋白漏出症が陽性になることは予想されることである。

また今回の6, 24, 48 および72 時間の4回の撮像のうちでは24あるいは48時間で最も良好な画像が得られたが、諸外国の報告^{4,11,12)}では陽性か陰性かの診断は通常24時間以内にできるとされ、普通は12時間、いくつかの例では6時間でも評価できたとしている。今回の10例の結果においても、陽性となったうち蛋白漏出の例を除いた6例中4例では、24あるいは48時間の方が明瞭であるものの6時間の撮像の時点でも集積亢進が認められた。この診断可能な撮像時間は、急性腹症のような緊急手術を要する診断に際しては遅すぎるものの、現在用いられている他のシンチグラム用剤と比較すると⁶⁷Gaで72時間、インジウム標識白血球で24時間¹³⁾、テクネシウム標識白血球では4あるいは24時間¹⁴⁾であり同等と考えられる。

ウサギを用いた急性感染巣の検出に関する検討では、¹¹¹In-DTPA-IgG とインジウム標識白血球は共に良好に局在が認められ白血球シンチグラムの方がターゲット／バックグラウンド比(T/B ratio)が高かったが、白血球標識の標識手技の煩雑さを考慮すると IgG の標識の簡便さは魅力的である¹⁵⁾とされている。また亜急性期の炎症・感染例においてインジウム標識白血球と¹¹¹In-DTPA-IgG を比較すると、インジウム標識白血球における感度および特異性はそれぞれ52% および78%，¹¹¹In-DTPA-IgG における感度および特異性はそれぞれ74% および100% と¹¹¹In-DTPA-IgG のほうが優れている¹⁶⁾。

体外における¹¹¹In-DTPA-IgG の標識率を測定したところ72時間後においても90%以上と良好であった。

V. まとめ

炎症あるいは感染が疑われた10症例に対し¹¹¹In-DTPA-IgG シンチグラムを施行した。感度、特異性、正確度、陽性予測度および陰性予測度はそれぞれ100%(4/4), 50%(3/6), 70%(7/10), 57.1%(4/7) および100%(3/3) であった。

VI. 結 語

¹¹¹In-DTPA-IgG は炎症および感染巣の診断に有用であると考えられる。

謝辞：薬剤をご提供いただきました第一ラジオアイソotope研究所に感謝いたします。

文 献

- 1) Rubin RH, Young LS, Hansen WP, Nedelman M, Wilkinson R, Nelles MJ, et al: Specific and non-specific imaging of localized Fisher Immunotype 1 *Pseudomonas aeruginosa* infection with radiolabeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* **29**: 651-656, 1988
- 2) Serafini AN, Garty I, Vargas-Cuba R, Friedman A, Rauh DA, Neptune M, et al: Clinical evaluation of aammations/infections using indium-111-labeled nonspecific human IgG. *J Nucl Med* **32**: 2227-2232, 1991
- 3) Oyen WJG, Claessens RAMJ, Raemaekers JMM, de Pauw BE, van der Meer JWM, Corstens FHM: Diagnosing infection in febrile granulocytopenic patients with indium-111 labeled human IgG. *J Clin Oncol* **10**: 61-68, 1992
- 4) Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ, Khaw BA, Keech F, Ahmad M, et al: ¹¹¹In-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of focal infection. *N Engl J Med* **321**: 935-940, 1989
- 5) Oyen WJG, Claessens RAMJ, van Horn JR, van der Meer JWM, Corstens FHM: Scintigraphic detection of bone and joint infections with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G. *J Nucl Med* **31**: 403-412, 1990
- 6) Oyen WJG, van Horn JR, Claessens RAMJ, Slooff TJH, van der Meer JWM, Corstens FHM: Diagnosis of bone, joint and joint prosthesis infections with indium-111 labeled non-specific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* **182**: 195-199, 1992
- 7) LaMuraglia GM, Fischman AJ, Strauss HW, Keech F, Wilkinson R, Callahan RJ, et al: Utility of the Indium-

- 111-labeled human immunoglobulin G scan for the detection of focal vascular graft infection. *J Vasc Surg* **10**: 20–28, 1989
- 8) Rubin RH, Fischman AJ, Needleman M, Wilkinson R, Callahan RJ, Khaw BA, et al: Radiolabeled, non-specific polyclonal human immunoglobulin in the detection of focal inflammation by scintigraphy: comparison with gallium-67 citrate and technetium-99m-labeled albumin. *J Nucl Med* **30**: 385–389, 1989
 - 9) Morrel EM, Tompkins RG, Fischman AJ, Wilkinson RA, Burke JF, Rubin RH, et al: Autoradiographic method for quantitation of radiolabeled proteins in tissues using indium-111. *J Nucl Med* **30**: 1538–1545, 1989
 - 10) Oyen WJG, Claessens RAMJ, van der Meer JWM, Corstens FHM: Biodistribution and kinetics of radiolabeled protein in rats with focal infection. *J Nucl Med* **33**: 388–394, 1992
 - 11) Rubin RH: In search of the hot appendix—A clinician's view of inflammation imaging. *J Nucl Med* **31**: (Editorial) 316–318, 1990
 - 12) Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, Callahan RJ, Wilkinson R, Keech F, et al: Detection of acute inflammation with ¹¹¹In-labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med* **18**: 335–344, 1988
 - 13) 宮崎知保子, 伊藤和夫: 急性および慢性炎症性疾患における ¹¹¹In 標識白血球シンチグラフィと ⁶⁷Ga シンチグラフィの臨床的比較検討. *核医学* **26**: 1303–1310, 1989
 - 14) 鐘ヶ江香久子, 伊藤和夫, 塚本江利子, 永尾一彦, 中駄邦博, 古館正従: ^{99m}Tc-HM-PAO 標識白血球スキャンによる感染性骨・関節疾患の診断. *核医学* **29**: 269–275, 1992
 - 15) Barrow SA, Graham W, Jyawook S, Dragotakes SC, Solomon HF, Babich JW, et al: Localization of Indium-111-immunoglobulin G, Technetium-99m-immunoglobulin G and Indium-111-labeled white blood cells at sites of acute bacterial infection in rabbits. *J Nucl Med* **34**: 1975–1979, 1993
 - 16) Oyen WJG, Claessens RAMG, van der Meer JWM, Rubin RH, Corstens FMH: Detection of subacute infectious foci with Indium-111-labeled autologous leukocytes and Indium-111-labeled human non-specific immunoglobulin G: A prospective comparative study. *J Nucl Med* **32**: 1854–1860, 1991

Summary

Imaging of Infectious and Inflammatory Foci Using ¹¹¹In-DTPA-IgG

Kakuko KANEGAE, Kazuo ITOH, Eriko TSUKAMOTO, Chietsugu KATO,
Kunihiro NAKADA, Takafumi MOCHIZUKI, Toru SHIGA and Masayori FURUDATE

Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

We performed radionuclide scanning after intravenous administration of 80 MBq of ¹¹¹In-labeled non-specific polyclonal human immunoglobulin G (¹¹¹In-DTPA-IgG). Serial scintigrams were acquired at 6, 24, 48, and 72 hr after injection in 10 patients suspected of having inflammation and/or infection. In 5 patients, the results of scintigraphy were verified with intraoperative cultures or biopsy. The values were as fol-

low: sensitivity: 100% (4/4); specificity 50% (3/6); accuracy: 70% (7/10); positive predictive value: 57.1% (4/7); and negative predictive value: 100% (3/3). The results indicate that ¹¹¹In-DTPA-IgG scintigraphy is certainly a promising method for the detection of inflammation and/or infection.

Key words: ¹¹¹In polyclonal IgG, Infection, Inflammation.