

《技術報告》

 ^{111}In -DTPA-IgG による炎症シンチグラフィの有用性の検討

佐々木雅之* 一矢 有一* 桑原 康雄* 吉田 毅*
 福村 利光* 増田 康治*

要旨 炎症シンチグラフィ用薬剤である ^{111}In -DTPA-IgG の有用性を検討した。対象は下顎骨骨髓炎 2 例、呼吸器感染症 2 例、肺癌術後膿瘍 1 例、クローン病 3 例、潰瘍性大腸炎 1 例の合計 9 例である。検査は ^{111}In -DTPA-IgG 80 MBq を静注し、1 日後、2 日後にプラナー像を撮像した。可能な症例では投与 6 時間後、3 日後にも撮像した。結果は、9 例中 7 例にて病変部に一致した異常集積を認め、検出率は 78% であった。撮像時期別の描出能は投与 1 日後が最も良好であった。また、健常部と比較した病巣部の集積は 6 時間後では低かったが 1 日目以降では大きな差はなかった。以上の結果より、 ^{111}In -DTPA-IgG は投与 1 日後に撮像できる簡便な検査として炎症巣の検出に有用と考えられた。

(核医学 33: 669-674, 1996)

I. はじめに

感染や炎症の病巣の検出や、活動性の評価、治療効果の判定に非侵襲的なイメージングが必要となる場合は少なくなく、現在核医学検査では ^{67}Ga クエン酸、 ^{111}In 標識白血球、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識白血球等が用いられている。しかし、 ^{67}Ga クエン酸では腸管への排泄が腹部の診断の妨げとなること、撮像までに 2~3 日を要すること、標識白血球は特異性は高いが調整が煩雑であることから、より簡便で有用な放射性医薬品が求められている。また、 ^{18}F -FDG も炎症巣の検出に有用であるが、薬剤の供給および撮像機器の問題から一般的ではない。

1988 年 Rubin ら¹⁾ はラットの大腿に作成した緑膿菌感染巣に対して、緑膿菌に対するマウスモノクローナル抗体と対照として用いた非特異的モノ

クローナル抗体がともに病巣に集積することを報告した。また、1988 年にはジェチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を介して ^{111}In で標識したヒト非特異的多クローン性免疫グロブリン G (^{111}In -DTPA-IgG) の炎症巣への集積が動物モデルのみならず臨床例においても報告され²⁾、以後欧米で有用性が報告されるとともに³⁻¹¹⁾、本邦でも臨床試験が行われている¹²⁻¹⁴⁾。

今回、炎症シンチグラフィ用薬剤である ^{111}In -DTPA-IgG の有用性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は、臨床症状、臨床検査結果、各種画像診断により局所に炎症ありと診断された放射線骨壊死に伴う下顎骨骨髓炎 2 例、肺炎 1 例、胸膜炎 1 例、肺癌術後再発に伴う肺膿瘍 1 例、クローン病 3 例、潰瘍性大腸炎 1 例の合計 9 例である (Table 1)。男性 8 例、女性 1 例、年齢は 26~70 歳 (47 ± 17 歳) であった。全例、検査施行前に検査内容の説明を行い、検査施行に対する同意を文書にて確認した。

* 九州大学医学部放射線科

受付: 8 年 3 月 6 日

最終稿受付: 8 年 4 月 22 日

別刷請求先: 福岡市東区馬出 3-1-1 (☎ 812-82)

九州大学医学部放射線科

佐々木 雅之

Table 1 Patient characteristics

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Site	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (1 hr) (mm)
1	65	M	Osteomyelitis	mandible	8,120	1.1	—
2	70	M	Osteomyelitis	mandible	5,380	2.6	—
3	33	M	Pneumonia	chest	7,030	2.2	25
4	39	M	Pleuritis	chest	7,680	5.5	88
5	56	M	Lung abscess, Recurrent lung cancer	chest	6,370	7.9	84
6	26	F	Crohn's disease	abdomen	5,310	0.8	17
7	30	M	Crohn's disease	abdomen	7,400	1.7	55
8	41	M	Crohn's disease	abdomen	4,120	0.3	34
9	67	M	Ulcerative colitis	abdomen	11,040	0.2	23

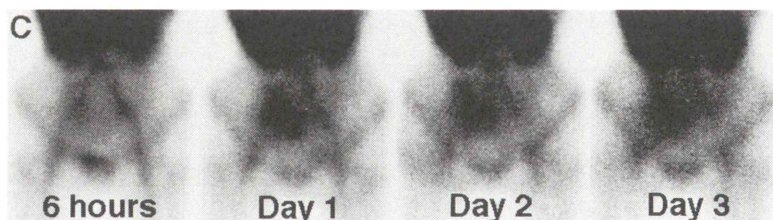
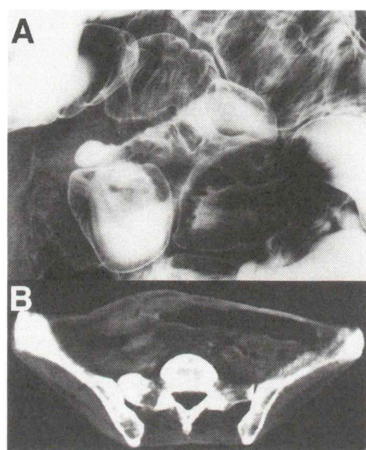


Fig. 1 Case 6: a 26 y.o. female with Crohn's disease. (A) A barium study demonstrates a longitudinal linear ulcer in the ileum. (B) Post-contrast CT demonstrates a thickening of the intestinal wall with an enhancement in the right side of the pelvis. (C) ¹¹¹In-DTPA-IgG scintigraphy obtained at 6 hours, on days 1, 2 and 3. A focal accumulation of ¹¹¹In-DTPA-IgG on the right side of the pelvis is clearly demonstrated on the scintigraphy obtained on days 1, 2 and 3. A maximum L/C ratio of 2.1 is observed on Day 2.

2. 検査方法

検査は ¹¹¹In-DTPA-IgG 80 MBq 緩徐静注後, 1 日後, 2 日後にブラナー像を撮像し, 加えて 7 例では 6 時間後, 5 例では 3 日後にも撮像した。撮

Table 2 Relationship between the diagnostic ability and the scanning time of ¹¹¹In-DTPA-IgG scintigraphy

Time after injection	¹¹¹ In-DTPA-IgG scintigraphy			
	definite	probable	equivocal	negative
6 hours	0	1	3	3
1 day	4	3	0	2
2 days	4	2	1	2
3 days	1	1	2	1

像は東芝製 GCA901A/WB (2 検出器型, 中エネルギー用コリメータ装着) を用い, 512×512 マトリックス, エネルギーウィンドウは 171 keV±10% および 245 keV±10%, プリセットタイム 6

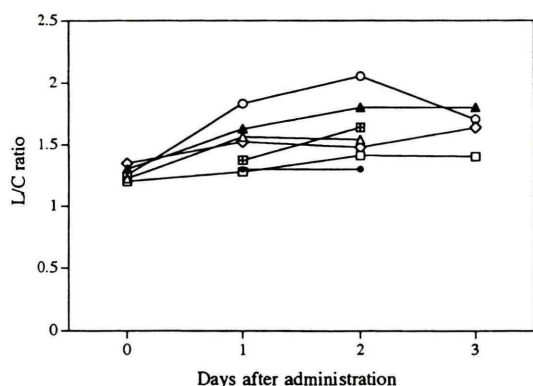


Fig. 2 The time-course of the counts ratios of the lesion to the normal contralateral region (L/C ratio) of the ^{111}In -DTPA-IgG uptake in patients with focal inflammatory disorders.

分間にて行った。

3. 検討方法

結果の判定は、視覚的に異常集積の有無を definite, probable, equivocal, negative の4段階に3名の核医学専門医の合意にて評価した。また、異常を認めた症例では、病変部および対側健常部に $18 \times 24 \sim 38 \times 46 \text{ mm}$ の矩形関心領域を設定して放射能濃度を測定し、両者の比を病巣集積比 (L/C 比) とした。

III. 結 果

1. 診断能と撮像時期

撮像された全シンチグラフィの判定結果と撮像時期の関係を Table 2 に示す。このうち definite および probable を陽性とした場合の検出率は、1日後が最も良く 78% (7/9 例) であり、以下2日後、3日後、6時間後の順であった (Fig. 1)。1日後に陰性であった2例は、他の撮像時期にても陰性であった。各症例の最終的な判定をすべての撮像時期の中で最も集積が明瞭であったものを用いた場合の検出率は、1日後の検出率と同じ 78% (7/9 例) であった。

偽陰性であった2例のうち、1例 (症例3) は右肺下葉の急性肺炎の症例であったが、抗生物質投与により発症7日目の検査時には臨床症状、炎症

反応ともに改善傾向を示していた。もう1例 (症例9) は潰瘍性大腸炎の症例で、大腸内視鏡検査および組織生検にて活動性と診断されたが、病変は区域性で横行結腸肝彎曲部の狭い範囲に局限しており、CRP 値は 0.2 mg/dl と低値であった。

2. 病巣集積比と撮像時期および診断能

病変部に異常集積を認めた7例について、L/C 比の経時的変化を検討した (Fig. 2)。投与6時間後は低値であったが、1日後以降では差はなかった。

視覚判定結果毎に L/C 比を比較したところ、definite: 1.63 ± 0.27 , probable: 1.43 ± 0.10 , equivocal: 1.45 ± 0.24 , negative: 1.25 であり、有意差は認められなかった。

各症例の最大 L/C 比と CRP 値を比較したところ、両者の間に一定の傾向は見られず ($r=0.19$)、L/C 比が大きくても CRP 値が低値の症例 (症例6, L/C 比=2.05, CRP=0.8 mg/dl) も認められた。

IV. 考 察

本剤の炎症シンチグラフィとしての有用性に関してはすでに欧米からいくつかの報告があり、その検出率は 86~100% と報告されている³⁻¹¹⁾。また、本邦での臨床治験第 II 相の結果では 94.0% (47/50 病変) と報告されている¹⁴⁾。今回の検討では検出率は 78% と、これまでの報告よりも低い結果であったが、症例数が少ないために有意な差ではないと考えられる。偽陰性であった2例は治療過程にある肺炎と限局性の潰瘍性大腸炎の症例であり CRP 値は低値であった。久保ら¹⁴⁾ の検討では、CRP 値と本剤の集積程度には有意な相関は認められていない。われわれの検討でも CRP 値と L/C 比の間には明らかな関連は認められなかった。しかし、集積が明瞭な症例では CRP 値が高値を示すものが多い傾向も報告されており¹⁴⁾、CRP 値が低値の症例では病巣局所の炎症も弱いために異常集積を認めなかった可能性が示唆される。さらに、症例9では病変が大腸肝彎曲部付近であった。本剤は肝臓および腎臓に高い集積が見られることが知られており¹²⁾、これらの高集積が

本症例の診断の妨げになった可能性も考えられる。

本剤シンチグラフィの視覚的評価による診断能は投与 1 日後が最も良い結果であったが、L/C 比は 2 日目以降が最大となる症例が多かった。また、視覚的評価の各段階別の L/C 比にも大きな差は認められず、視覚的評価には集積程度以外の要因も関与していると考えられる。この要因は明らかではないが、視覚的評価では病変部集積の辺縁が経時的に不明瞭となる印象があったことが考えられる。L/C 比は 1 日後以降では大きな差はなかったことから、本剤シンチグラフィの撮像には早期の診断の点からも 1 日後が適当と考えられた。また、投与 6 時間後の診断能は不良であったが陽性と診断できた症例もあることから、診断を急ぐ症例では投与 6 時間後に撮像し、陰性の場合には 1 日後に再度撮影することも可能と考えられる。

今回の検討では 9 例全例に局所の炎症が確認されたため、特異度は算出できなかった。これまでの報告では、悪性腫瘍への集積³⁾、消化管への蛋白漏出^{10,13)}等による偽陽性が報告されている。本剤の炎症巣への集積は、血管透過性の亢進による IgG の流出と、血管外腔における IgG あるいはその代謝物の停滞によると考えられており¹⁵⁻¹⁷⁾、特異的ではない。今回の検討の中の症例 5 は再発腫瘍と膿瘍が混在した病変であり、本剤の集積の一部は腫瘍部分であった可能性もある。また、クローン病 3 例では腹部への集積は位置、形態ともに経時的な変化はなく消化管自体への集積と考えられたが、消化管の炎症性疾患では蛋白漏出が生じ得ることから診断の際には注意を要すると思われる。

現在、炎症シンチグラフィとして最も広く用いられている ⁶⁷Ga クエン酸は、感度は高いものの特異性は低いと言われている¹⁸⁾。久保ら¹⁴⁾の 20 病変での比較では本剤がより特異的であった。動物モデルを用いた検討にて本剤の集積の方が強かったとする報告もみられ¹⁹⁾、本剤がより有用である可能性が示唆される。また、本剤では ⁶⁷Ga クエン

酸で見られる腸管への排泄がほとんど見られず腹部骨盤病変の診断に有用と考えられる。さらに、本剤が 1 日後に撮像可能であることは、投与 2～3 日後に撮像する ⁶⁷Ga シンチグラフィと比較して優れた点と考えられる。一方、¹¹¹In 標識白血球は、急性炎症では本剤よりも特異的であり²⁰⁾かつ集積も高い²¹⁾と言われている。しかし、¹¹¹In 標識白血球の診断能は病変の時期に左右され¹⁸⁾、亜急性期では本剤の診断能が優れていると報告されている⁹⁾。さらに、¹¹¹In 標識白血球は調整が煩雑であるのに対して本剤の使用の簡便さは大きな利点といえる。

謝辞：¹¹¹In-DTPA-IgG をご提供いただきました第一ラジオアイソトープ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 nonspecific imaging of localized Fisher immunotype 1 *Pseudomonas aeruginosa* infection with radio-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* **29**: 651-656, 1988
- 2) Fishman AJ, Rubin RH, Khaw B-A, 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
- 3) Rubin RH, Fishman 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
- 4) LaMuraglia GM, Fishman 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
- 5) Oyen WJG, Claessens RAMJ, van der Meer JWM, Corstens FHM: Detection of subacute infectious foci with indium-111-labeled autologous leukocytes and indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: A prospective comparative study. *J Nucl Med* **32**: 1854-1860, 1991
- 6) Wegener WA, Velchik MG, Weiss D, Ter S, Byars A, Neptune M, et al: Infectious imaging with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin. *J Nucl Med* **32**: 2079-2085, 1991
- 7) Serafini A, Garty I, Vargas-Cuba R, Friedman A, Rauh D, Neptune M, et al: Clinical evaluation of a

- scintigraphic method for diagnosing inflammations/infections using indium-111-labeled nonspecific human IgG. *J Nucl Med* **32**: 2227–2232, 1991
- 8) Oyen WJG, van Horn JR, Claessens AMJ, Slooff TJJH, van der Meer JWM, Corstens FHM: Diagnosis of bone, joint, and prosthesis infections with In-111-labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* **182**: 195–199, 1992
- 9) Oyen WJG, Netten PM, Lemmens JAM, Claessens AMJ, Lutterman JA, van der Vilet J, et al: Evaluation of infectious diabetic foot complications with indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G. *J Nucl Med* **33**: 1330–1336, 1992
- 10) Oyen WJG, Claessens AMJ, 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
- 11) Datz FL, Anderson CE, Ahluwalia R, Whiting JH, Gabor FW, Morton KA, et al: The efficacy of indium-111-polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. *J Nucl Med* **35**: 74–83, 1994
- 12) 久保敦司, 中村佳代子, 橋本 順, 橋本禎介, 三宮敏和, 清水正三, 他: 炎症イメージング剤として開発されたヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (^{111}In) (^{111}In -DTPA-IgG) の第 I 相臨床試験. *核医学* **31**: 1121–1131, 1994
- 13) 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, 他: 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 (^{111}In -DTPA-IgG) を用いた炎症・感染イメージングの有用性. *核医学* **32**: 1263–1268, 1995
- 14) 久保敦司, 小山和行, 鈴木謙三, 伊藤和夫, 遠藤啓吾, 宇野公一, 他: ヒト免疫グロブリン G-ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (^{111}In) (^{111}In -DTPA-IgG) の炎症イメージング剤としての臨床的有用性に関する検討. *核医学* **33**: 85–96, 1996
- 15) Morrel EM, Tompkins RG, Fishman AJ, Wilkins 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
- 16) Juweid M, Strauss HW, Yaoita H, Rubin RH, Fishman AJ: Accumulation of immunoglobulin G at focal sites of inflammation. *Eur J Nucl Med* **19**: 159–165, 1992
- 17) Senda M, Fishman AJ, Weise S, Alpert NM, Correia JA, Rubin RH, et al: Regional perfusion, oxygen metabolism, blood volume and immunoglobulin G accumulation at focal sites of infection in rabbits. *Eur J Nucl Med* **19**: 166–172, 1992
- 18) 斎藤知保子, 伊藤和夫: 急性および慢性炎症性疾患における ^{111}In 標識白血球シンチグラフィと ^{67}Ga シンチグラフィの臨床的比較検討. *核医学* **26**: 1303–1310, 1989
- 19) Rubin RH, Fischman AJ, Needleman M, Wilkinson R, Callahan RJ, Khaw B-A, et al: Radiolabeled, nonspecific, 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
- 20) Schauwecker DS, Carlson KA, Miller GA, Kalasinski LA, Katz BP: Comparison of indium-111 nonspecific polyclonal IgG with indium-111-leukocytes in a canine osteomyelitis model. *J Nucl Med* **32**: 1394–1398, 1991
- 21) 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

Summary

Evaluation of the Usefulness of ^{111}In -DTPA-IgG Scintigraphy for the Detection of Focal Inflammatory Lesions

Masayuki SASAKI, Yuichi ICHIYA, Yasuo KUWABARA, Tsuyoshi YOSHIDA,
Toshimitsu FUKUMURA and Kouji MASUDA

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

We evaluated the usefulness of ^{111}In -DTPA-IgG scintigraphy for the detection of focal inflammatory lesions. We examined 9 patients with focal inflammatory lesions that had been diagnosed based on the findings of various types of laboratory data and other imaging modalities. Scanning was performed at 6, 24, 36 and 48 hours after the administration of 80 MBq of

^{111}In -DTPA-IgG. The sensitivity was 78%. A good diagnostic ability was observed by the scintigraphy findings at 24 hours. In conclusion, ^{111}In -DTPA-IgG scintigraphy at 24 hours is thus considered to be useful for detecting focal inflammatory lesions.

Key words: ^{111}In polyclonal human IgG, Inflammation, Infection.